

(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 I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 7 K

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 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) 国際出願番号 PCT/GB2006/004854  
 (87) 国際公開番号 W02007/072017  
 (87) 国際公開日 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) 優先権主張国 英国 (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) 優先権主張国 英国 (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 エスタブリュ 3  
 アールビー、オールド ブロンプトン ロ  
 ード 1 2 3  
 (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、サリー エスエム2 5エヌジ  
 ー、サットン、コッツウォルド 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

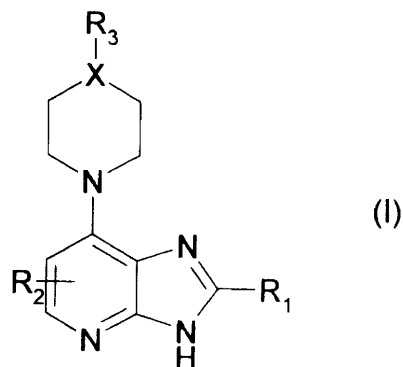
(54) 【発明の名称】 酵素阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

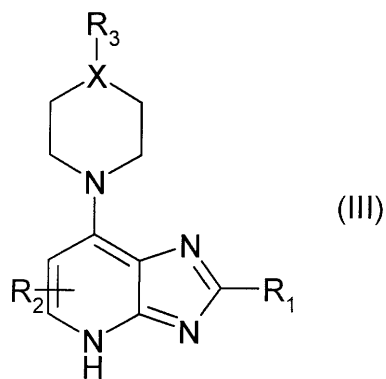
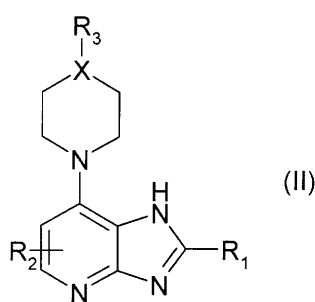
【請求項 1】

式(I)及びその互変異性型式(II)若しくは式(III):

## 【化 1】



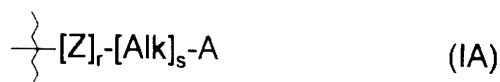
10



20

(式中、  
Xは、-N-、-CH<sub>2</sub>-N-、-CH<sub>2</sub>-CH-又は-CH-であり；  
R<sub>1</sub>は、式(IA)

## 【化 2】



30

(式中、  
Zは、-CH<sub>2</sub>-、-NH-、-O-、-S(O)-、-S-、-S(O)<sub>2</sub>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るもよい二価のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>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るもよい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)

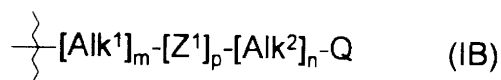
40

の基であり；

R<sub>2</sub>は、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>又はシクロプロピルであり；

R<sub>3</sub>は、式(IB)

## 【化 3】



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

50

を有する単環式の複素環式の環であり；

$Z^1$ は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $NHC(=O)NH$ 、 $-NH(C=S)NH-$ 又は $-N(R_4)-$ （式中、 $R_4$ は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、シクロアルキル又はベンジルである）であり；

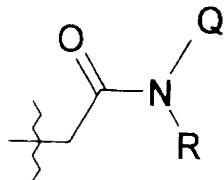
$Alk^1$ 及び $Alk^2$ は独立して、下記A)に記載の置換基で置換されていてもよい二価の $C_1 \sim C_3$ アルキレン基であり；

$m$ 、 $n$ 及び $p$ は、独立して0又は1である）

の基であるか；又は

$R_3$ 基は、構造式：

【化4】



（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、

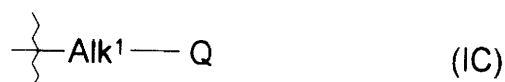
A) 上記の置換基は、それぞれ独立して、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、( $C_3 \sim C_6$ )シクロアルキル、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシを含む( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、メルカプト、メルカプト( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、( $C_1 \sim C_6$ )アルキルチオ、フェニル、単環式複素環、ベンジル、フェノキシ、ハロ(フルオロ、ブロモ及びクロロを含む)、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ニトリル( $-CN$ )、オキソ、 $-COOH$ 、 $-COOR^A$ 、 $-COR^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONHR^A$ 、 $-SO_2NHR^A$ 、 $-CONR^AR^B$ 、 $-SO_2NR^AR^B$ 、 $-NH_2-$ 、 $-NHR^A$ 、 $-NR^AR^B$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONHR^A$ 、 $-OCONR^AR^B$ 、 $-NHCOR^A$ 、 $-NHCOOR^A$ 、 $-NR^BCOOR^A$ 、 $-NHSO_2OR^A$ 、 $-NR^BSO_2OH$ 、 $-NR^BSO_2OR^A$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NR^ACONH_2$ 、 $-NHCONHR^B$ 、 $-NR^ACONHR^B$ 、 $-NHCONR^AR^B$ 、又は $-NR^ACONR^AR^B$ （式中、 $R^A$ 及び $R^B$ は独立して、( $C_1 \sim C_6$ )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】

$R_3$ 基が、式(IC)：

【化5】



（式中、 $Alk^1$ 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】

$Alk^1$ が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 又は $-CH(CH_3)-$ 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のいずれか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。

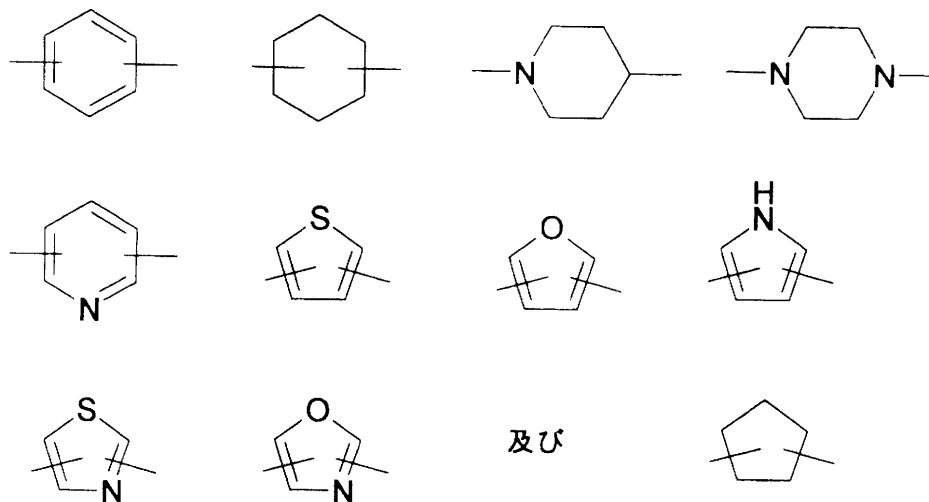
## 【請求項 6】

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】

R<sub>1</sub>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】

R<sub>1</sub>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-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-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】

R<sub>1</sub>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、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> (式中、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は独立して、水素若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルであるか、又はR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>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。

30

## 【請求項 11】

R<sub>1</sub>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アルである請求項 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アル環Aが、-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>基(式中、vは0、1、2、3又は4であり、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は独立して、水素若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルであるか、又はR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>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。

40

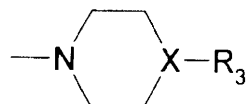
## 【請求項 13】

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>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】

R<sub>2</sub>が、

【化 7】



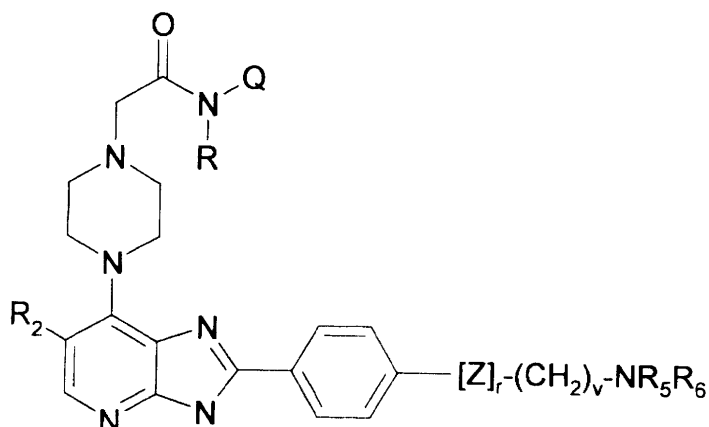
の基に近接する非架橋炭素原子に結合している請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【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；R<sub>2</sub>は、クロロ又はブromo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；R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は独立して、水素、メチル若しくはエチルであるか、又はR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>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)

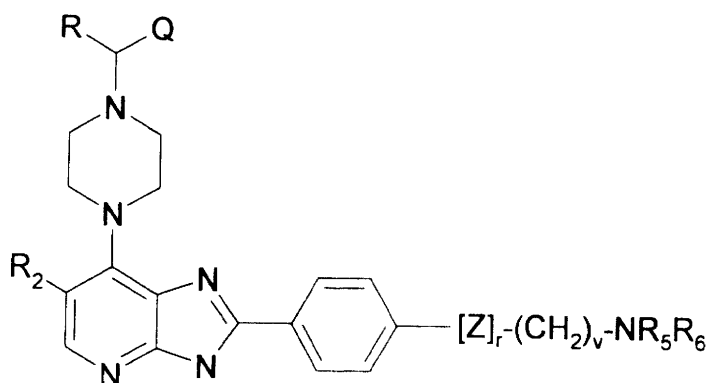
30

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；R<sub>2</sub>は、クロロ又はブromoであり；rは、0又は1であり；vは、1、2又は3であり；R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は独立して、水素、メチル若しくはエチルであるか、又はR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>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-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 1 997 Nature 389, 349～352; Wolffe AP 1996 Science 272, 371～372; 及びWade PAら 199 7 Trends Biochem Sci 22, 128～132を参照)。

30

#### 【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)。現在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

50

## 【 0 0 0 4 】

## 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 】

## 【 0 0 0 5 】

本発明は、別のクラスのオーロラキナーゼ阻害剤を入手可能とし、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。

## 【 0 0 0 6 】

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。

## 【 0 0 0 7 】

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。

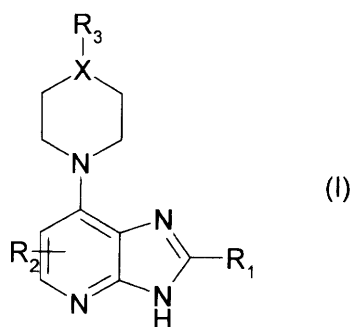
## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 8 】

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：

## 【 0 0 0 9 】

## 【 化 1 】



## 【 0 0 1 0 】

(式中、

Xは、-N-、-CH<sub>2</sub>-N-、-CH<sub>2</sub>-CH-、又は-CH-であり；

R<sub>1</sub>は、式(IA)

## 【 0 0 1 1 】

## 【 化 2 】



## 【 0 0 1 2 】

(式中、

Zは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 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；

Alkは、任意に置換されていてもよい二価の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキレン基であり；

Aは、水素、又は任意に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、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）

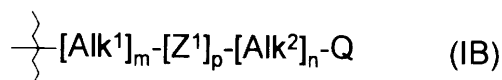
の基であり；

$\text{R}_2$ は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、又はシクロプロピルであり；

$\text{R}_3$ は、式(1B)

【0013】

【化3】



【0014】

(式中、

Qは、水素、又は任意に置換されてい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；

$\text{Z}^1$ は、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NH}-$ 、又は $-\text{N}(\text{R}_4)-$  (式中、 $\text{R}_4$ は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、シクロアルキル又はベンジルである)であり；

$\text{Alk}^1$ 及び $\text{Alk}^2$ は独立して、任意に置換されていてもよい二価の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレン基であり；

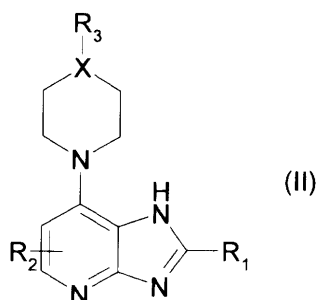
m、n及びpは、独立して0又は1である）

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】



【0016】

3番目の可能な互変異性体は、式(III)で示される。

10

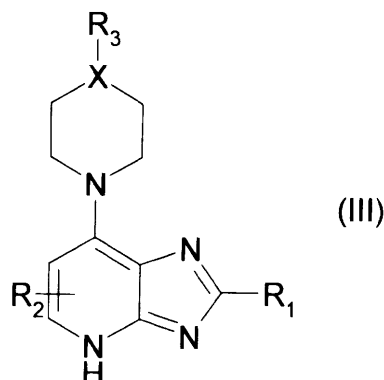
20

30

40



## 【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 $R_1 \sim R_3$ 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活性のエキ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「 $(C_a \sim C_b)$ 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 $(C_a \sim C_b)$ 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。

#### 【0026】

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。

#### 【0027】

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。

#### 【0028】

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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、メルカプト、メルカプト(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)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<sup>A</sup>、-COR<sup>A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CONHR<sup>A</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>、-CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、-NH<sub>2</sub>-、-NHR<sup>A</sup>、-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONHR<sup>A</sup>、-OCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、-NHCOR<sup>A</sup>、-NHCOOR<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>、-NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>、-NHCONH<sub>2</sub>、-NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>、-NHCONHR<sup>B</sup>、-NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>、-NHCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>、又は-NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> (式中、R<sup>A</sup>及びR<sup>B</sup>は独立して、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>)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<sup>A</sup>及びR<sup>B</sup>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)であり得る。「任意の置換基」は、上記の置換基の1つであり得る。

#### 【0029】

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(1)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。

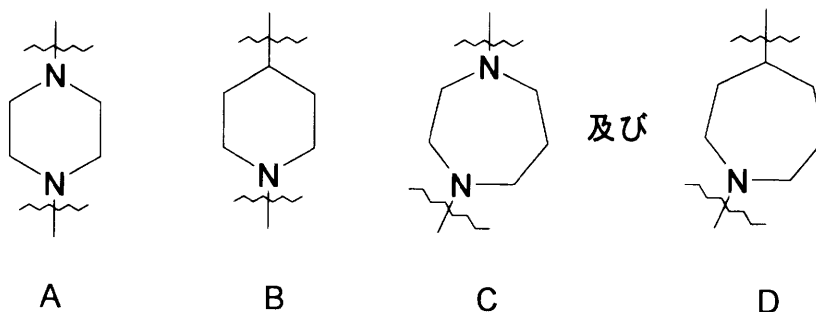
Xを含む環

上記で定義されるように、Xは、-N-、-CH<sub>2</sub>-N-、-CH<sub>2</sub>-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】



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)。

R<sub>1</sub>基

R<sub>1</sub>基は、式(IA)の基である。

【0034】

【化7】

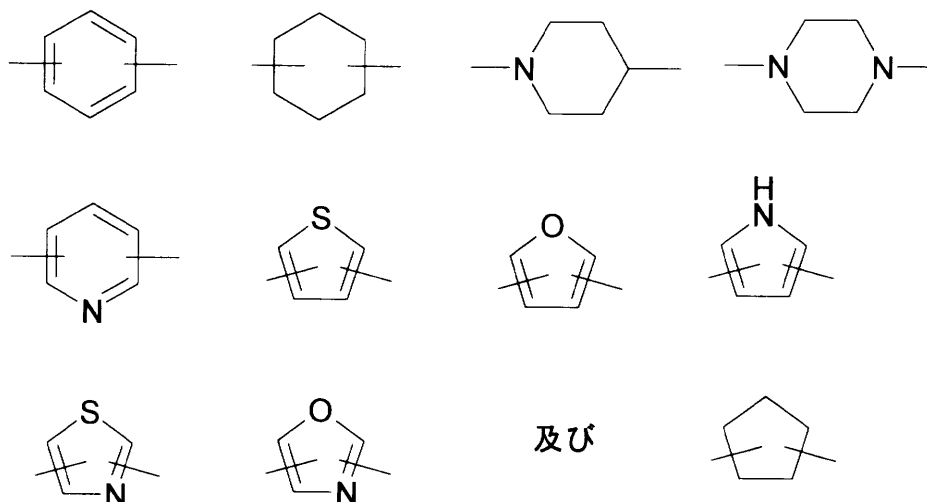


40

【0035】

R<sub>1</sub>において、Z (存在する場合)は、例えば、

## 【化 8】



10

から選択される二価の基であり得る。

また、 $R_1$ 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 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、又は $-CH_2CH_2CH_2-$ 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(1)のあるサブセットにおいて、置換基 $R_1$ 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、 $-NR_5R_6$  (式中、 $R_5$ 及び $R_6$ は独立して、水素若しくは $C_1 \sim C_3$ アルキルであるか、又は $R_5$ 及び $R_6$ 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、 $R_5$ 及び $R_6$ 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】

化合物(1)の別のサブセットにおいて、置換基 $R_1$ 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 $-(CH_2)_vNR_5R_6$ 基(式中、 $v$ は0、1、2、3又は4、特に1又は2であり、 $R_5$ 及び $R_6$ は独立して、水素若しくは $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えばメチル若しくはエチルであるか、又は $R_5$ 及び $R_6$ 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、 $R_5$ 及び $R_6$ 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、 $-O(CH_2)_vNR_5R_6$ 基(式中、 $v$ は0、1、2、3又は4であり、 $R_5$ 及び $R_6$ は独立して、水素若しくは $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えばメチル若しくはエチルであるか、又は $R_5$ 及び $R_6$ 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、 $-OC_6H_5$ 、又は $-O(CH_2)_2OH$ 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。

30

40

## 【0038】

$R_2$ 基

本発明の化合物(1)のあるサブセットにおいて、 $R_2$ 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、 $R_2$ は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、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】

$R_3$ 基

本発明の化合物における置換基 $R_3$ は、上記で定義される式(1B)の基である：

## 【化 10】



## 【0041】

$R_3$ 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。

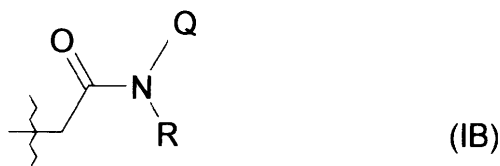
$\text{Alk}^1$ 及び $\text{Alk}^2$ は、独立して、任意に置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ から選択され得る。

$Z^1$ は、 $-\text{N}(\text{R}_4)-$  (式中、 $\text{R}_4$ は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ 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、 $\text{Alk}^1$ 又は $\text{Alk}^2$ 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 $R_3$ 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、 $R_3$ は、式(1B)：

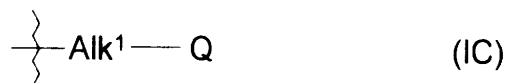
## 【化 11】



(式中、Qは、式(1)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、 $R_3$ 基は、式(1C)：

## 【0043】

## 【化 12】



## 【0044】

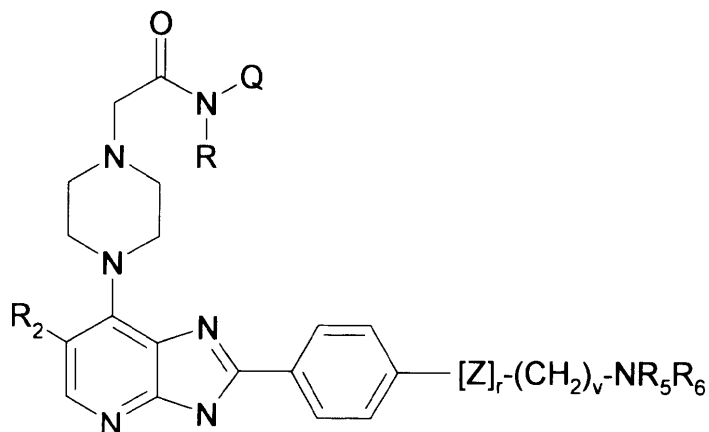
(式中、 $\text{Alk}^1$ 及びQは、式(1)との関係において定義されたとおりである)を有する。この後者のサブセットにおいて、 $\text{Alk}^1$ は、例えば $-\text{CH}(\text{R})-$ 、 $-\text{CH}(\text{R})\text{CH}(\text{R})-$ 、又は $-\text{CH}(\text{R})\text{CH}(\text{R})\text{CH}(\text{R})-$  (式中、それぞれのRは独立して、水素又はメチルである)であり得る。 $\text{Alk}^1$ の具体例は、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 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。 $R_3$ が式(1B)を有するサブセットにおいて

、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。R<sub>3</sub>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 1 3 】

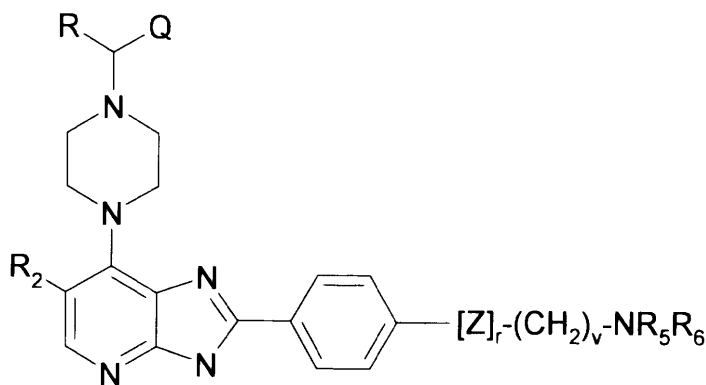


(1D)

【 0 0 4 6 】

(式中、Rは、水素又はメチルであり；R<sub>2</sub>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；R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は独立して、水素、メチル又はエチルであるか、又はR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>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(1E)：

【 化 1 4 】



(1E)

【 0 0 4 7 】

(式中、Rは、水素又はメチルであり；R<sub>2</sub>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；R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は独立して、水素、メチル又はエチルであるか、又はR<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>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(1F)：

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

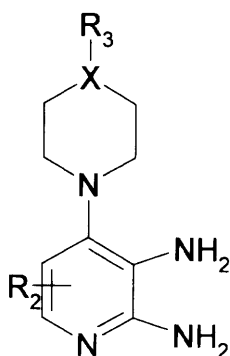
本発明が関係する化合物(I)の合成のための複数の合成ストラテジが存在するが、全ては合成有機化学者に知られた既知の化学による。つまり、式(I)による化合物は、標準的な文献に記載され、かつ当業者に公知の手順に従って合成できる。典型的な文献の出典は、*Advanced organic chemistry*, 第4版(Wiley), J March, *Comprehensive Organic Transformation*, 第2版(Wiley), R.C. Larock, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 第2版(Pergamon), A.R. Katritzky, *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】

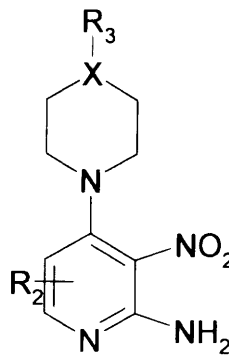
例えば、化合物の合成のある方法は、化合物(I)の縮合イミダゾ環の形成のための条件下での、化合物(IV)又は(V)の、アルデヒド $R_1CHO$ との反応を含む。このような条件の詳細は、例えば、本明細書の実施例から明らかになる。

【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/又はB及び/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

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、ソルピ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。

10

#### 【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、例えば英国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。

20

#### 【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。

30

#### 【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。<sup>1</sup>H 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 ( )ダウフィールドで記録した。LC-MSスペクトルは、Phenomenex Gemini C<sub>18</sub>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：

40

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  $\mu$ Lの注入容量でのLC注入。カラム：Phenomenex Gemini C<sub>18</sub>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  $\mu$ Lの注入容量でのLC注入。カラム：Phenomenex Gemini C<sub>18</sub>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  $\mu$ Lの注入容量でのLC注入。カラム：Phenomenex Gemini C<sub>18</sub>カラム(5ミクロン、50  $\times$  4.6 mm)

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  $\mu$ M)；操作温度：80 ~ 300

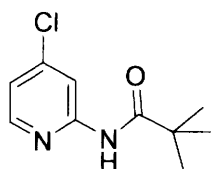
#### 【0062】

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】



#### 【0063】

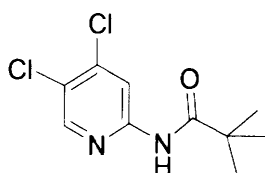
この化合物は、K.S. Gudmundssonら, Synthetic Communications 1997, 27(5), 861 ~ 870により報告されるようにして調製した。2-アミノ-4-クロロピリジン(0.723 g, 5.62 mmol)の無水ピリジン(2.8 ml)溶液に、攪拌しながら、トリメチルアセチルクロリド(1.02 g, 8.46 mmol)を滴下した。反応混合物を室温にて4.5時間、アルゴンの下で攪拌し、酢酸エチル(70 ml)と水(50 ml)に分配した。水層を酢酸エチル(2  $\times$  30 ml)で抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(40 ml)、塩水(50 ml)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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 isolate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%)；<sup>1</sup>H-NMR (250 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.24 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]。

#### 【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】



#### 【0065】

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

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 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(0.600g)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( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、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%);  $^1\text{H-NMR}$  (250 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 8.05 (br s, 1H, CONH), 8.28 (s, 1H), 8.52 (s, 1H) (3-H, 6-H).

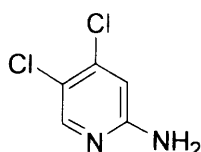
10

【0066】

工程3

2-アミノ-4,5-ジクロロピリジン

【化18】



20

【0067】

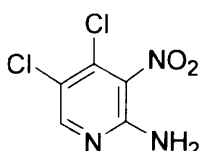
4,5-ジクロロ-2-トリメチルアセトアミド-ピリジン(0.500 g, 2.02 mmol)及びHCl水溶液(6N; 9.5 ml)の混合物を、100 にて17時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水(約15 ml)で希釈し、混合物のpHを、10% NaOH水溶液を用いて約7.0に調節した。白色沈殿物をろ過により回収し、水(2×5 ml)で洗浄し、 $\text{P}_2\text{O}_5$ 上で真空乾燥した。表題の化合物を、白色個体として得た(0.284 g, 86%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 6.44 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 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) $^+$ ,  $\text{Cl}_2$  同位体パターン].

【0068】

工程4

2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン

【化19】



30

【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 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.79 g)を加えた。反応混合物を、3分間攪拌し、次いで、 $\text{HNO}_3$  (70%; 0.186 g)を滴下した。反応混合物を、0 (氷浴)にて7分間攪拌し、次いで、55 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、 $\text{P}_2\text{O}_5$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (250Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.39 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.39 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 6.54 min - 208, 210, 212 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}_2$  同位体パターン].

40

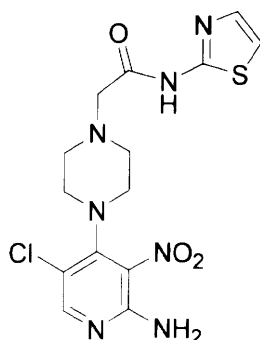
【0070】

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 2 0】



10

【 0 0 7 1】

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、NaHCO<sub>3</sub> 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 x 30 ml)、ジクロロメタン (5 x 25 ml) で抽出し、合わせた有機物を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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 °C 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%); <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.68 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.12 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.38 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 6.98 (s, 2H, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン].

20

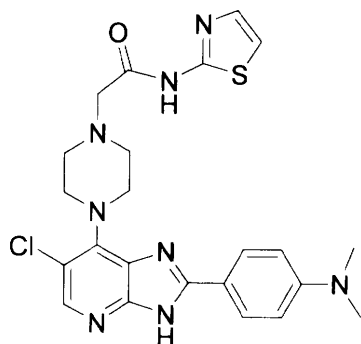
【 0 0 7 2】

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 2 1】



40

【 0 0 7 3】

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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 水溶液 (1 M; 0.4 ml, 0.4 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,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 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,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 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,  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{ClOS}$ について算出 (M+H) $^+$ : 497.1633.

【 0 0 7 4 】

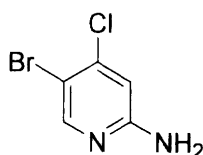
10

実施例2

工程1

5-プロモ-4-クロロ-ピリジン-2-イルアミン

【化 2 2】



【 0 0 7 5 】

20

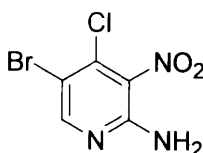
2-アミノ-4-クロロピリジン(0.50 g, 3.9 mmol)のアセトニトリル(20 ml)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(0.730 g, 4.1 mmol)のアセトニトリル(10 ml)溶液を滴下した。反応混合物を室温にて16時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 6:4)により精製して、表題化合物を白色固体として得た(0.65 g, 80%);  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.63 (s, 1H)及び8.16 (s, 1H) (3-H, 6-H); LC-MS (ESI, m/z)  $R_t = 4.8$  min - 206, 209 [(M+H) $^+$ , BrCl 同位体パターン, 100%];

【 0 0 7 6 】

工程2

5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン

【化 2 3】



【 0 0 7 7 】

5-プロモ-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 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (6 ml)に少しずつ加えた。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、 $\text{HNO}_3$  (208  $\mu\text{L}$ , 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、 $\text{P}_2\text{O}_5$ 上で16時間真空乾燥して、表題化合物を黄色固体(0.580g)として得た。0.48g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(0.287g);  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.29 (s, 1H, 6-H).

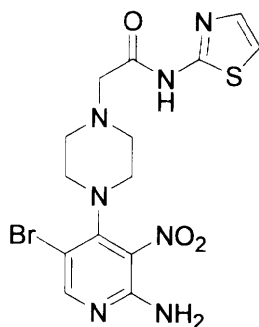
【 0 0 7 8 】

工程3

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

50

## 【化 2 4】



10

## 【0079】

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)及びイソプロパノール(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  $\mu$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz, DMSO- $d_6$ ) 2.68 (ブロード t, J = 4 Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.10 (ブロード t, J = 4 Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.36 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 6.95 (ブロード s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 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)  $R_t$  = 4.69 min - 442/444 [(M+H $^+$ ), Br 同位体パターン, 100%].

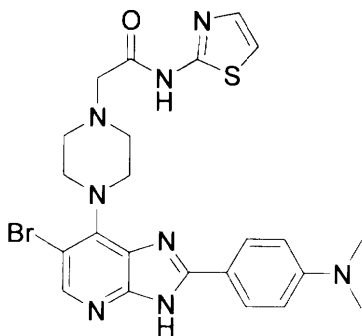
20

## 【0080】

## 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

## 【0081】

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(0.100 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  $\mu$ L, 0.9 mmol)を加えた。反応混合物を、還流にて16時間撹拌し、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  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.99 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.40 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.67 (ブロード m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS 実測: 541.1203, C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub> OSBrについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 541.1134.

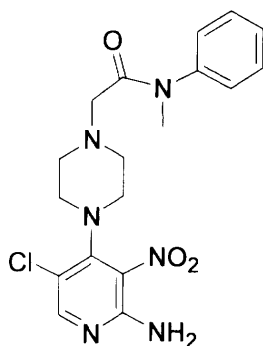
【0082】

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】

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%), <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.50 (DMSOピークにより不明瞭, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.96 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.18 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.94 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]。

20

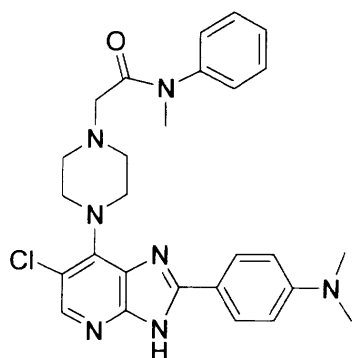
30

【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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1

50

M; 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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.58 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.21 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.61 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.82 (d, J = 9.87 Hz, 2H, 3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>又は2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>), 7.30-7.50 (m, 5H, N-Ph), 8.00 (m, 3H, 3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>又は2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]; ESI-HRMS 実測: 504.2278, C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>ClOについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 504.2279.

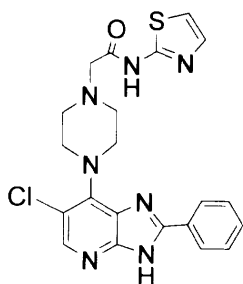
10

【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(Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.73 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 3.75 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 454.1230, C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>OSClについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 454.1217.

30

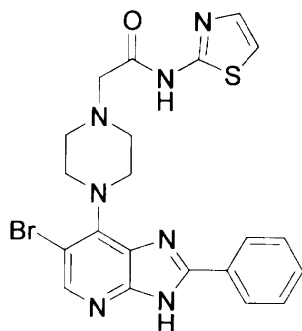
40

【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

## 【化 29】



10

## 【0089】

2-[4-(2-アミノ-5-ブromo-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  $\mu$ L, 0.29 mmol)、及び新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ の水溶液(1M; 450  $\mu$ L, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を80  $^{\circ}\text{C}$ にて16時間攪拌し、さらなるベンズアルデヒド(15  $\mu$ L, 0.29 mmol)、及び1M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(450  $\mu$ L, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を80  $^{\circ}\text{C}$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.80 (ブロード s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.42 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (ブロード s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 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,  $\text{NHCO}$ ), 13.54 (ブロード s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピラジン NH); LC-MS (ESI,  $m/z$ )  $R_t = 5.89$  min - 498/500 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS: 実測: 498.0716,  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_7\text{OS}$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 498.0712.

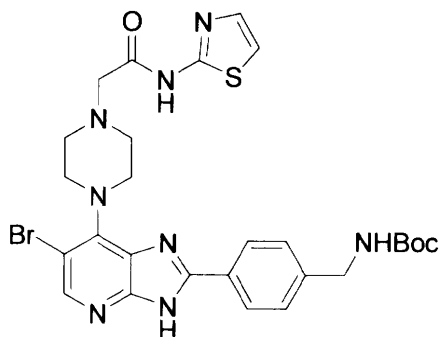
20

## 【0090】

## 実施例6

(4-[6-ブromo-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-ブromo-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ の水溶液(1M; 900  $\mu$ L, 0.9 mmol)を加えた。反応混合物を80  $^{\circ}\text{C}$ 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%);

【 0 0 9 1 】

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) 1.40 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C Boc), 2.89 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 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<sup>+</sup>), Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS 実測: 627.1515, C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Sについて算出 (M+H<sup>+</sup>): 627.1501.

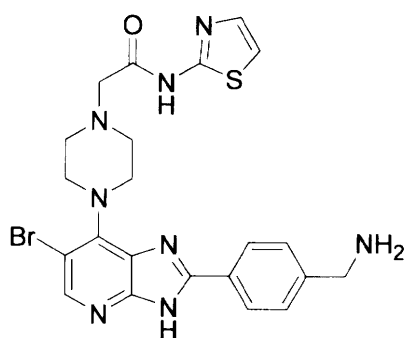
【 0 0 9 2 】

10

実施例7

2-[4-[2-(4-アミノメチル-フェニル)-6-ブromo-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 1 】



20

【 0 0 9 3 】

ジクロロメタン(4 ml)中の(4-[6-ブromo-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カートリッジに通し、メタノール中の0.1M NH<sub>3</sub>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

【 0 0 9 4 】

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.78 (ブロード t, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (ブロード t, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 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<sup>+</sup>), Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS: 実測: 527.0977, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>8</sub>OSについて算出 (M+H<sup>+</sup>): 527.0977.

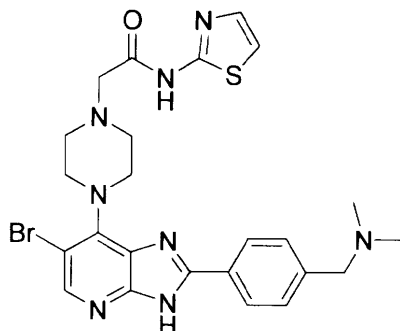
【 0 0 9 5 】

40

実施例8

2-[4-[6-ブromo-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 3 2】



10

## 【 0 0 9 6 】

2-[4-[2-(4-アミノメチル-フェニル)-6-ブromo-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  $\mu$ L, 0.17 mmol)及びNaBH<sub>3</sub>CN (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 NH<sub>3</sub>で溶出して、表題化合物を白色固体として得た(0.30 g, 68%);

20

## 【 0 0 9 7 】

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.17 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.78 (ブロード t, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (ブロード t, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%; ESI-HRMS: 実測: 555.1308, C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>8</sub>OSについて算出 (M+H<sup>+</sup>): 555.1290.

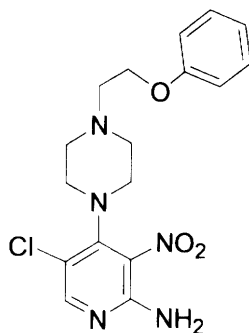
## 【 0 0 9 8 】

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 3 3】



40

## 【 0 0 9 9 】

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 isolate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

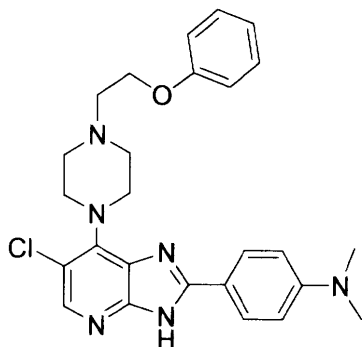
メタノールで溶出した。表題化合物を、黄色の固体として得た(0.053 g, 88%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz, DMSO- $d_6$ ) 2.62 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.76 (t,  $J = 5.62$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.06 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.09 (t,  $J = 5.37$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.95 (m, 5H, 2- $\text{NH}_2$ 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  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , 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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ の水溶液(1M; 0.4 ml, 0.4 mmol)を加えた。反応混合物を70℃にて5.5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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz, DMSO- $d_6$ ) 2.72 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.79 (t,  $J = 5.46$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.15 (t,  $J = 5.70$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.82 (d,  $J = 10.17$  Hz, 2H)及び8.00 (d,  $J = 8.93$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ 及び3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ ) 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  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , CI 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 477.2162,  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OCl}$ について算出  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 477.2170。

30

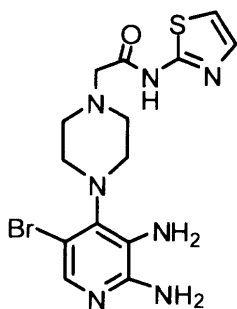
【0102】

実施例10

2-(4-(2,3-ジアミノ-5-ブロモピリジン-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

## 【 0 1 0 3 】

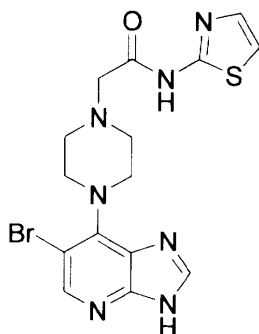
2-[4-(2-アミノ-5-ブromo-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.200 g, 0.47 mmol)、エタノール(6 ml)及び1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1.8 ml)の混合物を、80℃にて16時間撹拌した。反応混合物を、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去し、残渣をシリカゲルに吸着させた。易流動性粉末を10 g isolate シリカカラム上に置き、カラムを酢酸エチル中のメタノールの勾配(0~3%)で溶出して、表題化合物を得た(0.104 g, 54%); <sup>1</sup>H-NMR (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.53, 2.70, 2.81, 3.50 (4 x br s, 8H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.35 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.75 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.60 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン, 100%];

10

## 【 0 1 0 4 】

2-[4-(6-ブromo-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 6 】



20

オルトギ酸トリメチル(3ml)中の2-[4-(2,3-ジアミノ-5-ブromo-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 μL)を加えた。反応混合物を、室温にて8時間撹拌した。濃HCl (20 μL)を加え、反応混合物を室温にてさらに16時間撹拌し、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<sub>3</sub>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%);

30

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.78 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.42 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.66 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン];

ESI-HRMS 実測: 422.0392, C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>7</sub>OSについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 422.0398.

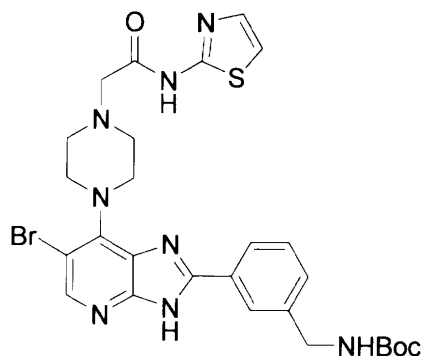
## 【 0 1 0 5 】

40

## 実施例11

(3-[6-ブromo-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-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(0.1 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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(900 μL, 0.9 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cにて16時間撹拌した。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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(200 μL, 0.2 mmol)を加え、反応混合物をさらに5時間撹拌した。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砕し、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%); <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.39 (s, 9H, CH<sub>3</sub> Boc), 2.78 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 3.70 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.22 (d, J = 6.23 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NHBOC), 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);

20

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

ESI-HRMS 実測: 627.1513, C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Sについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 627.1501.

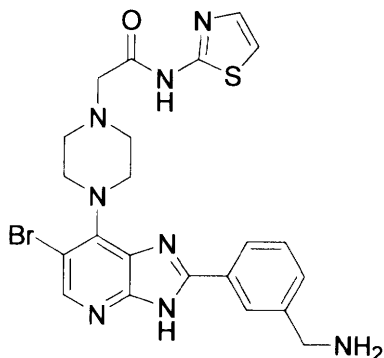
30

## 【 0 1 0 7】

## 実施例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 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 °C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時間撹拌した。反応混

50

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  $\text{NH}_3$ 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%);

$^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.78 (ブロード t, 4H,  $J = 4.5$  Hz, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.41 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.70 (ブロード t, 4H,  $J = 4.5$  Hz, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.83 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 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):  $R_t = 3.39$  min - 527, 529 [(M+H)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%];

ESI-HRMS 実測: 527.0964;  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrN}_8\text{OS}$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 527.0977.

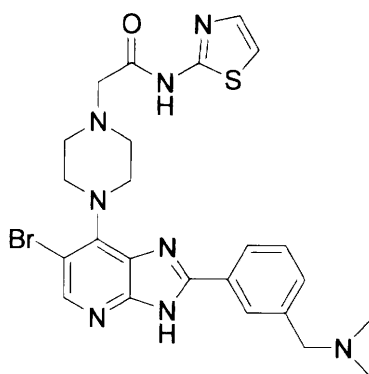
10

【 0 1 0 9 】

#### 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 3 9 】



20

【 0 1 1 0 】

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  $\mu\text{L}$ , 0.07 mmol)及びメタノール(1 mL)中の $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (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  $\mu\text{L}$ , 0.07 mmol)、及びメタノール(1 mL)中の $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (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%);

30

$^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.18 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.78 (ブロード s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.41 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.47 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 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);

40

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

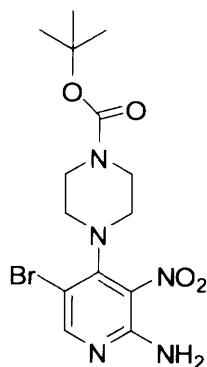
ESI-HRMS 実測: 555.1300;  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrN}_8\text{OS}$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 555.1290.

【 0 1 1 1 】

#### 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

## 【化 4 0】



10

## 【 0 1 1 2】

5-ブromo-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-BOC-ピペラジン(0.102 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、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、黄色固体として得た(0.112 g, 56%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.99 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.45 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 7.02 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.20 (s, 1H, 6-H);

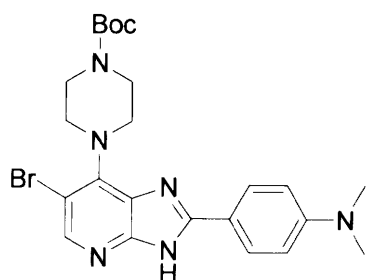
20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 5.00 min - 402, 404 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]

## 【 0 1 1 3】

4-[6-ブromo-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 4 1】



30

## 【 0 1 1 4】

EtOH (20 mL)中のtert-ブチル 4-(2-アミノ-5-ブromo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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CHCl<sub>3</sub>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%)。

40

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.62 (ブロード t, J = 4.8 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.72 (ブロード t, J = 4.8 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン];

ESI-HRMS 実測: 501.1614, C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H<sup>+</sup>): 501.1613.

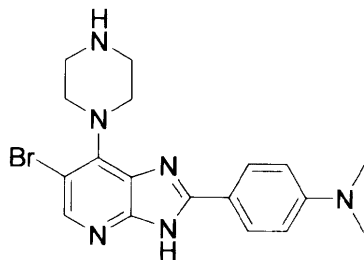
## 【 0 1 1 5】

50

## 実施例15

[4-(6-ブromo-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 4 2】



10

【 0 1 1 6 】

ジクロロメタン(20 mL)中の4-[6-ブromo-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CH<sub>3</sub>CNと共蒸発(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 NH<sub>3</sub>で溶出した。化合物を、さらにエーテル/メタノール 9/1中で粉砕して、表題化合物を固体として得た(0.228 g, 75%);

20

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.95 (ブロード t, 4H, J = 4.8 Hz, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.56 (ブロード t, 4H, J = 4.8 Hz, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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).

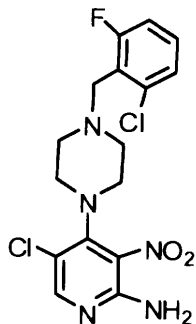
LC-MS (ESI, m/z): Rt = 4.08 min - 401, 403 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS 実測: 401.1085, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>6</sub>について算出 (M+H<sup>+</sup>): 401.1089.

【 0 1 1 7 】

## 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 4 3】



30

【 0 1 1 8 】

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 isolate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%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.56 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.01 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.66 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.94 (s, 2H, 2-NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl<sub>2</sub> 同位体パターン].

40

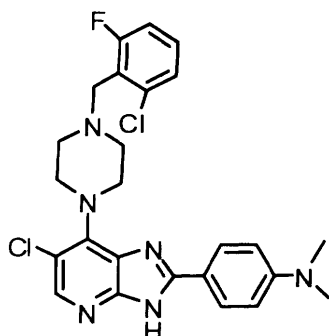
【 0 1 1 9 】

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 4 4】



10

【 0 1 2 0 】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ の水溶液(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砕の後に、淡黄色の固体として得た(0.09 g, 16%);  $^1\text{H}$ -NMR (500Mz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.68 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.99 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.63 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.70 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.80 (d,  $J = 8.56$  Hz, 2H)及び8.00 (d,  $J = 8.55$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ ) 7.26 (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), 13.12 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

20

LC - MS (ESI, m/z): 6.54 min - 499, 501, 503 [(M+H)<sup>+</sup>,  $\text{Cl}_2$  同位体パターン]; ESI-H RMS: 実測: 499.1587,  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{Cl}_2\text{F}$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 499.1580.

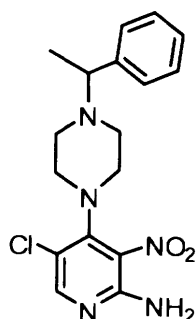
【 0 1 2 1 】

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 4 5】



40

【 0 1 2 2 】

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%)。  $^1\text{H}$ -NMR (500Mz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.30 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40 (br s), 及び2.53 (br s,  $\text{DMSO}$ ピークにより不明瞭) (4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.03 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.45 (m, 1H

50

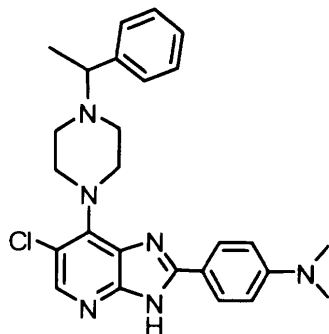
, NCHCH<sub>3</sub>), 6.98 (s, 2H, 2-NH<sub>2</sub>), 7.25 (m, 1H) 及び7.32 (m, 2H) (ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H);

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

【 0 1 2 3 】

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 4 6】



10

【 0 1 2 4 】

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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の水溶液を加えた(1M; 0.44 ml, 0.4 mmol)。反応混合物を、70℃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 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(2ml)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)。

<sup>1</sup>H-NMR (500Mz, CD<sub>3</sub>OD) 1.90 (d, J = 5.43 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 3.43 (m), 3.96 (m), 4.12 (m) (8H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.21 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.65 (m, 1H, NCHCH<sub>3</sub>), 7.14 (d, J = 7.30 Hz, 2H)及び8.14 (d, J = 7.32 Hz, 2H) (3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub> 及び2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>) 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);

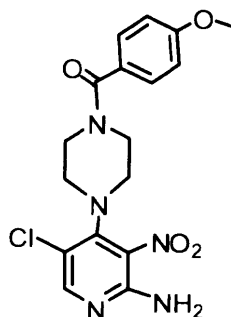
LC - MS (ESI, m/z): 5.32 min - 461, 463 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 461.2214, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 461.2220.

【 0 1 2 5 】

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 4 7】



40

【 0 1 2 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

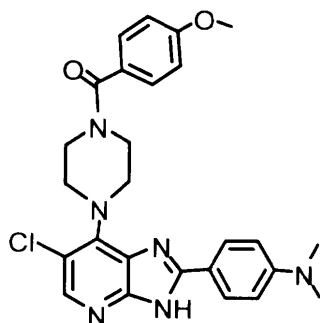
50

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%)。<sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.13 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.06 (d, J = 8.27 Hz, 2H) 及び7.47 (d, J = 8.21 Hz, 2H) (2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe 及び3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe), 7.14 (s, 2H, 2-NH<sub>2</sub>), 8.19 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z): 6.97 min - 392, 394 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]。

【0127】

(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】



【0128】

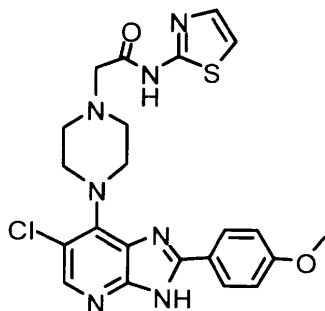
(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(4-メトキシフェニル)メタノン(0.034g, 0.09 mmol)、エタノール(3 ml)及び4-ジメチルアミノ-ベンズアルデヒド(0.018 g, 0.12 mmol)の混合物に、新しく調製したNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>の水溶液(1M; 0.35 ml, 0.35 mmol)を加えた。反応混合物を70℃にて5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 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砕の後に、淡黄色の固体として得た(0.008 g, 20%)。 <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.68 (br s), 及び3.72 (br s) (8H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.82 (d, J = 8.93 Hz, 2H), 及び8.01 (d, J = 8.85 Hz, 2H) (2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub> 及び3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>), 7.02 (d, J = 8.64 Hz, 2H) 及び7.45 (d, J = 8.62 Hz, 2H) (2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe 及び3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 491.1955, C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 491.1962。

【0129】

実施例19

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 4 9】



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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.76 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.40 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.72 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 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,  $\text{CONH}$ ), 13.72 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC-MS (ESI, m/z):  $R_t = 6.05$  min - 484, 486 [(M+H) $^+$ , Cl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 484.1324,  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$ について算出(M+H) $^+$ : 484.1322.

20

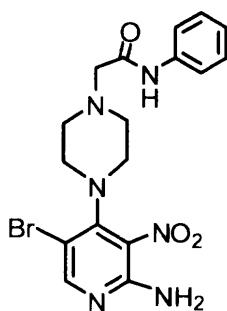
## 【0131】

## 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 5 0】



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)及びイソプロパノール(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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.67 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.12 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.19 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 7.06 (m, 3H, 2-NH $_2$ , p-ArH), 7.31 (t,  $J = 7.44$  Hz, 2H, m-ArH), 7.62 (d,  $J = 8.29$  Hz, 2H, o-ArH),

50

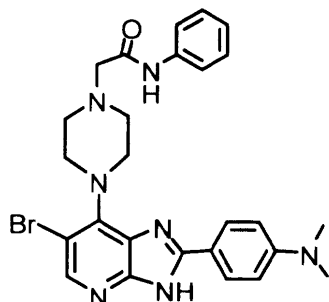
8.16 (s, 1H, 6-H), 9.76 (s, 1H, CONH);

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

【 0 1 3 3 】

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 5 1】



10

【 0 1 3 4 】

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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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砕の後に、黄色固体として得た(0.011 g, 17%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.76 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.99 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.23 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.71 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.81 (d, J = 9.15 Hz, 2H, 3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>又は2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>), 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-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>又は2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRM S: 実測: 534.1623, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 534.1617.

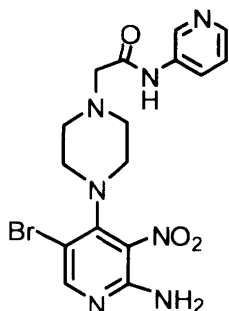
30

【 0 1 3 5 】

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 5 2】



40

【 0 1 3 6 】

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

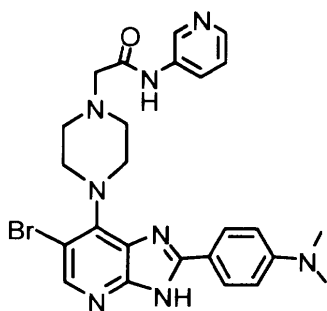
mmol)を加えた。反応混合物を、45℃にて18時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isolateシリカカラムに置き、これを酢酸エチル中の2.5%メタノールで溶出させた。表題化合物を、黄色固体として得た(0.180 g, 82%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.68 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.14 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.24 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 6.98 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 2.73$  min - 436, 438 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン].

【0137】

10

2-(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)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-プロモ-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.48 ml, 0.48 mmol)を加えた。反応混合物を、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 isolate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砕した後に、淡黄色の固体として得た(0.022 g, 34%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.76 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.00 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.72 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.27 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 6.82 (d,  $J = 9.07$  Hz, 2H), 及び8.01 (d,  $J = 9.41$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ ), 7.34 (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);

30

LC- MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 5.30$  min - 535, 537 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRM S: 実測: 535.1596,  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrN}_8\text{O}$ について算出 (M+H) $^+$ : 535.1569.

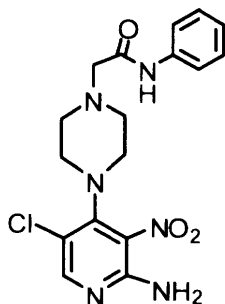
40

【0139】

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 5 4】



10

## 【 0 1 4 0】

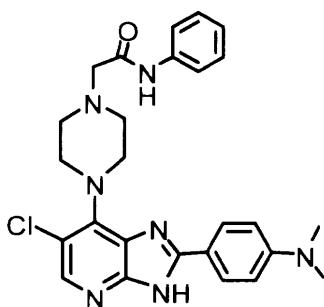
2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン (0.031 g, 0.15 mmol)、及びイソプロパノール(3.5 ml)の混合物に、N-フェニル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド x 2HCl塩(0.048 g, 0.16 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.54 mmol)を加えた。反応混合物を、45℃にて18時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の10%~30%酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.041g,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

20

## 【 0 1 4 1】

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 5 5】



30

## 【 0 1 4 2】

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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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 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%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砕後に、黄色固体として得た(0.006 g, 12%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.76 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.23 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.75 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.81 (d, J = 7.90 Hz, 2H)及び8.01 (d, J = 8.49 Hz, 2H) (3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>及び2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>), 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);

40

50

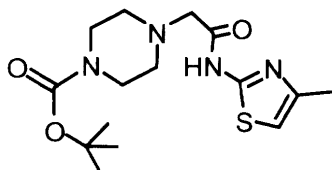
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 4.00 \text{ min} - 490, 492 [(M+H)^+, \text{CI 同位体パターン}]$ ;  
ESI-HRMS: 実測: 490.2128,  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_7\text{O}$ について算出  $(M+H)^+$ : 490.2122.

【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】

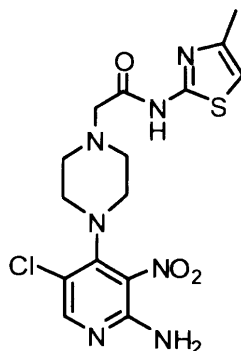
2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-4-イル)-酢酸 x 2HCl (0.100g, 0.36 mmol)を含む丸底フラスコに、2-アミノ-4-メチルチアゾール(0.045 g, 0.39 mmol)及び無水ジクロロメタン(4 ml)を加えた。反応混合物を、アルゴン下にて氷浴中で冷却し、次いでジイソプロピルエチルアミン(0.139 g, 1.08 mmol)、続いてPyBOP (0.187g, 0.36 mmol)を加えた。氷浴を除去し、反応混合物を、アルゴン下にて20時間撹拌した。溶媒を真空除去し、残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を20 g isolateシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の30%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%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.39 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.27 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 6.76 (s, 1H, チアゾール 5-H), 11.78 (s, 1H, CONH);  
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.40 \text{ min} - 341 [(M+H)^+, 100\%]$ .

20

【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時間撹拌し、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)及びジイソプロパノール(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20時間撹拌し、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 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%)。 $^1\text{H-NMR}$  (50

40

50



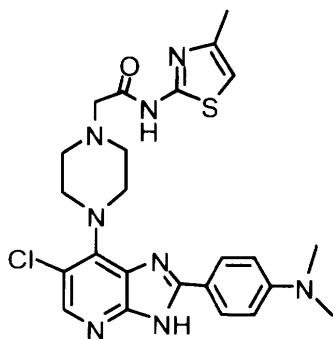
0 MHz, DMSO- $d_6$ ) 2.26 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.65 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.10 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.33 (s, 2H,  $NCH_2CO$ ), 6.76 (s, 1H, チアゾール 5-H), 6.96 (br s, 2H,  $NH_2$ ), 8.07 (s, 1H, 6-H), 11.75 (s, 1H, CONH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.29 min - 412, 414 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]

【 0 1 4 7 】

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 5 8】



10

【 0 1 4 8 】

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 $Na_2S_2O_4$ 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 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、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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 2.27 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.76 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.00 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3.71 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.37 (s, 2H,  $NCH_2CO$ ), 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- $C_6H_4NMe_2$ 及び2,6- $C_6H_4-NMe_2$ ), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]

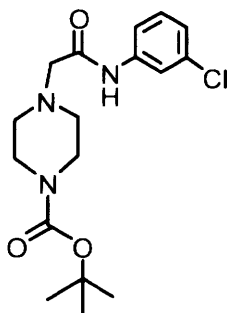
. ESI-HRMS: 実測: 511.1794,  $C_{24}H_{28}ClN_8OS$ について算出(M+H)<sup>+</sup>: 511.1795.

【 0 1 4 9 】

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 5 9】



40

【 0 1 5 0 】

50

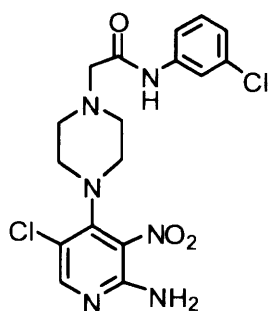
2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-4-イル)-酢酸 x 2HCl (0.100g, 0.36 mmol)を含む丸底フラスコに、無水ジクロロメタン(4.5 ml)を用いて3-クロロアニリン(0.050 g, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を、アルゴン下にて氷浴中で冷却し、次いでジイソプロピルエチルアミン(0.139 g, 1.08 mmol)、次いでPyBOP (0.187g, 0.36 mmol)を加えた。氷浴を除去し、反応混合物を、アルゴン下にて20時間撹拌した。溶媒を真空除去し、残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isolateシリカカラムに置き、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%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.46 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.39 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.16 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 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)<sup>+</sup>, 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時間撹拌し、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時間撹拌し、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 isolate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%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.14 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.21 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 6.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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);

30

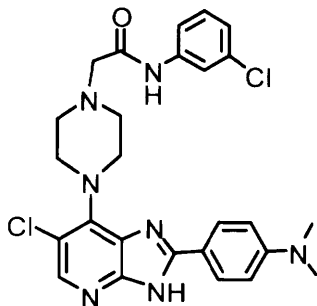
40

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.89 min - 425, 427, 429 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl<sub>2</sub> 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 6 1】



10

## 【 0 1 5 4】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 isolate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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.78 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.00 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.24 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.76 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.82 (d,  $J = 8.96$  Hz, 2H)及び8.01 (d,  $J = 8.91$  Hz, 2H) ( $3,5\text{-C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ 及び $2,6\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ ), 7.12 (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):  $R_t = 4.53$  min - 524, 526, 528 [(M+H) $^+$ ,  $\text{Cl}_2$  同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 524.1729,  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}$ について算出 (M+H) $^+$ : 524.1732.

20

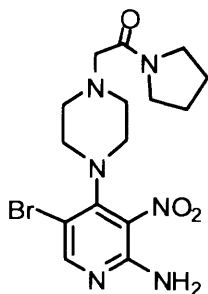
## 【 0 1 5 5】

## 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

30

## 【化 6 2】



40

## 【 0 1 5 6】

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、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 isolate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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.74 (m, 2H)及び1.85 (m, 2H) (ピロリジン 3- $\text{CH}_2$ 及び4- $\text{CH}_2$ ), 2.60 (br s, 4H, ピペラジ

50

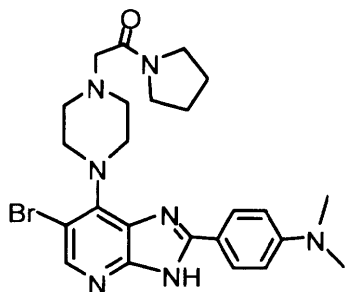
ン  $N(CH_2)_2$ ), 3.04 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.16 (s, 2H,  $NCH_2CO$ ), 3.27 (t,  $J = 6.90$  Hz, 2H) 及び 3.45 (t,  $J = 6.70$  Hz, 2H) (ピロリジン 2- $CH_2$  及び 5- $CH_2$ ), 7.02 (s, 2H,  $NH_2$ ), 8.16 (s, 1H, 6-H);

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ )  $R_t = 1.89$  min - 413, 415 [(M+H)<sup>+</sup>, 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  $Na_2S_2O_4$  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%); <sup>1</sup>H-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  $N(CH_2)_2$ ), 3.00 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 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  $N(CH_2)_2$ ), 6.82 (d,  $J = 9.58$  Hz, 2H) 及び 8.01 (d,  $J = 9.58$  Hz, 2H) (3,5- $C_6H_4NMe_2$  及び 2,6- $C_6H_4-NMe_2$ ), 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);

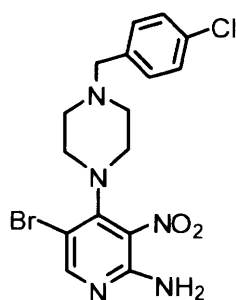
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.10$  min - 512, 514 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 512.1763,  $C_{24}H_{31}BrN_7O$  について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 512.1773.

【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 イソプロパノール (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

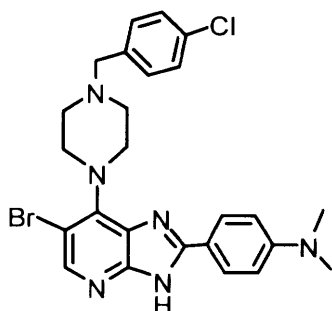
、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.55 mmol)を加えた。反応混合物を、45℃にて18時間加熱し、次いで室温まで冷却させた。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって、黄色固体として得た(0.148 g, 70%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 3.05 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.52 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.02 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 2.92$  min - 426, 428, 430 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ , 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】



【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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、70℃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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.60 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.00 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.57 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.63 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.81 (d,  $J = 9.00$  Hz, 2H) 及び 8.01 (d,  $J = 8.82$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$  及び 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ ), 7.41 (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);

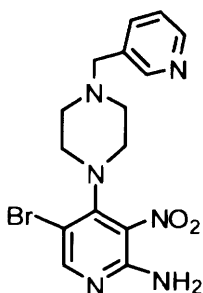
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.90$  min - 525, 527, 529 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ , BrCl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 525.1167,  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrClN}_6$  ( $\text{M}+\text{H})^+$ : 525.1169.

【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

【化66】



10

20

30

40

50

## 【 0 1 6 4 】

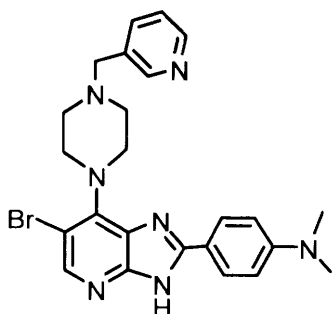
5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソプロパノール(9 ml)の混合物に、1-[(3-ピリジル)-メチル]-ピペラジン(0.097 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を45℃にて18時間加熱し、次いで室温まで冷却させた。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって黄色固体として得た(0.160 g, 82%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 3.05 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.56 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.02 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 1.79$  min - 393, 395  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , Br 同位体パターン]

10

## 【 0 1 6 5 】

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)-N,N-ジメチルアニリン

## 【 化 6 7 】



20

## 【 0 1 6 6 】

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-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℃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 isolate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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.61(br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.00 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.61 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.63 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.81 (d,  $J = 9.00$  Hz, 2H)及び8.01 (d,  $J = 8.80$  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 (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);

30

40

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ )  $R_t = 3.12$  min - 492, 494  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , Br 同位体パターン].

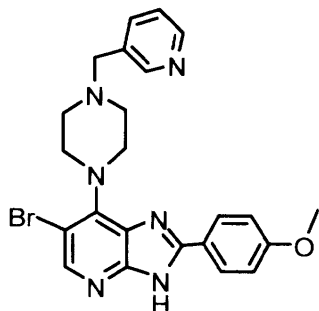
ESI-HRMS: 実測: 492.1513,  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_7$ について算出  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 492.1511.

## 【 0 1 6 7 】

## 実施例28

6-プロモ-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 6 8】



10

## 【 0 1 6 8】

5-ブromo-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70℃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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.62 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.62 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.10 (d,  $J = 8.89$  Hz, 2H)及び8.14 (d,  $J = 8.57$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$ ), 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):  $R_t = 3.04$  min - 479, 481 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 479.1190,  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_6\text{O}$ について算出 (M+H) $^+$ : 479.1195.

20

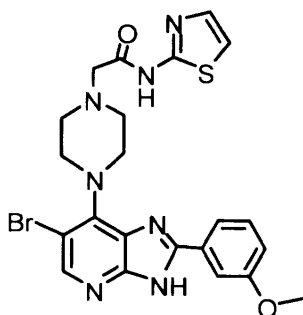
## 【 0 1 6 9】

## 実施例29

2-(4-(6-ブromo-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

30

## 【化 6 9】



40

## 【 0 1 7 0】

2-(4-(2-アミノ-5-ブromo-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70℃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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

50

2.79 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.41 (s, 2H,  $CH_2CO$ ), 3.72 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 4.11$  min - 528, 530  $[(M+H)^+$ , Br 同位体パターン]  
 . ESI-HRMS: 実測: 528.0816,  $C_{22}H_{23}BrN_7O_2S$  について算出  $(M+H)^+$ : 528.0817.

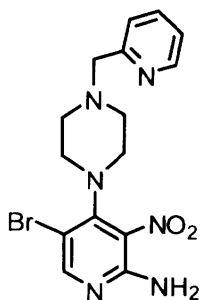
【 0 1 7 1 】

実施例30

10

5-プロモ-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 7 0】



20

【 0 1 7 2 】

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-[(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(0.163 g, 83%);  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 2.57 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.08 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.65 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 6.97 (s, 2H,  $NH_2$ ), 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);

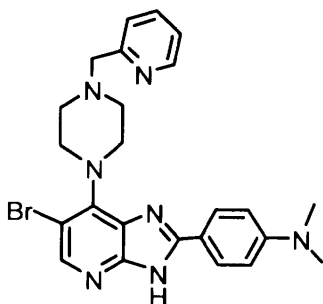
30

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

【 0 1 7 3 】

4-(6-プロモ-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 7 1】



40

【 0 1 7 4 】

5-プロモ-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



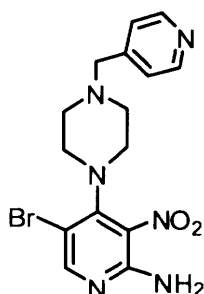
ミン(0.043 g, 0.11 mmol)、エタノール(4 ml)、及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.021 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70℃にて4時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル中の1%~5%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に黄色固体として得た(0.006 g, 11%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.66 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.00 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.65 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.70 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.82 (d,  $J = 9.00$  Hz, 2H)及び8.01 (d,  $J = 8.76$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ ), 7.28 (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,  $m/z$ ):  $R_t = 3.27$  min - 492, 494 [(M+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 (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】



【0176】

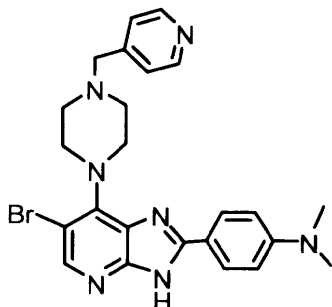
5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソプロパノール(9 ml)の混合物に、1-[(4-ピリジル)-メチル]-ピペラジン(0.097 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を、45℃にて20時間加熱し、次いで室温まで冷却させた。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって橙色固体として得た(0.080 g)。ろ液を真空濃縮し、酢酸エチル中の1~5%メタノールを溶離液として用いる isolute シ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%)。;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.53 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.08 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.57 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.97 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 2.00$  min - 393, 395 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]

【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romo-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℃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 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砕の後に黄色固体として得た(0.013 g, 24%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 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,  $\text{NCH}_2$ ), 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);

20

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].

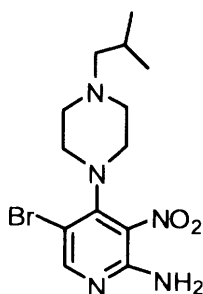
ESI-HRMS: 実測: 492.1508,  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_7$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 492.1511.

## 【 0 1 7 9】

## 実施例32

5-ブromo-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 7 4】



30

## 【 0 1 8 0】

5-ブromo-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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.87 (d,  $J = 6.56$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.77(m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.08 (d,  $J = 7.35$  Hz, 2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 2.47 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.04 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.96 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.15 (s, 1H, 6-H);

40

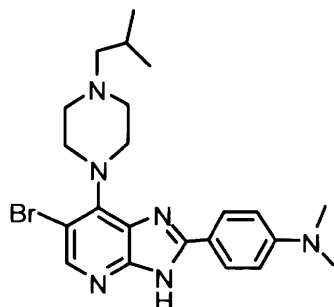
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 1.80$  min - 358, 360 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Br 同位体パターン]

50

## 【 0 1 8 1 】

4-(6-ブromo-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 7 5 】



10

## 【 0 1 8 2 】

5-ブromo-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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  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 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 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%);  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 0.91 (d,  $J = 6.55$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.82 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.12 (d,  $J = 7.35$  Hz, 2H,  $\text{N}-\text{CH}_2$ ), 2.56 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.00 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.63 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.82 (d,  $J = 9.01$  Hz, 2H) 及び 8.02 (d,  $J = 8.87$  Hz, 2H) ( $3,5\text{-C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$  及び  $2,6\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ ), 8.14 (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);

20

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.19$  min - 457, 459  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 457.1713,  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrN}_6$  について算出  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 457.1715.

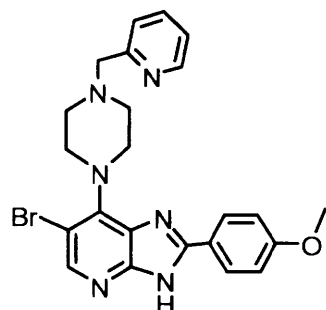
## 【 0 1 8 3 】

実施例33

30

6-ブromo-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 7 6 】



40

## 【 0 1 8 4 】

5-ブromo-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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  水溶液 (1M; 0.44 ml, 0.44 mmol) を加えた。反応混合物を、70 °C にて 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 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)、次いで酢酸エチル/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、

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,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.67 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.70 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 7.10 (d,  $J = 8.86$  Hz, 2H) 及び 8.13 (d,  $J = 8.75$  Hz, 2H) ( $3,5\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$  及び  $2,6\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$ ), 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,  $m/z$ );  $R_t = 3.20$  min - 479, 481 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 479.1191,  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_6\text{O}$ について算出  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 479.1195.

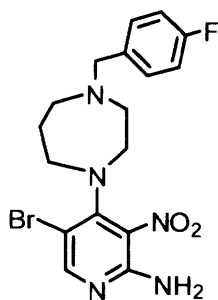
【 0 1 8 5 】

10

#### 実施例34

5-ブロモ-4-(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 7 7 】



20

【 0 1 8 6 】

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-(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 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,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 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,  $\text{N-CH}_2$ ), 6.95 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.15 (t,  $J = 9.10$  Hz, 2H) 及び 7.35 (dd,  $J = 10.20, 3.60$  Hz, 2H) ( $3,5\text{-ArH}$  及び  $2,6\text{-ArH}$ ), 8.17 (s, 1H, 6-H);

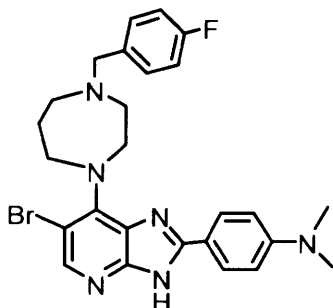
30

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.50$  min - 424, 426 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ , Br 同位体パターン].

【 0 1 8 7 】

4-(6-ブロモ-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 7 8 】



40

【 0 1 8 8 】

5-ブロモ-4-(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

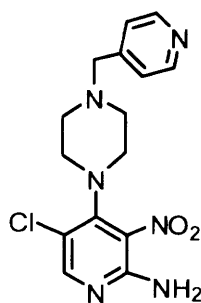
アミン(0.047 g, 0.11 mmol)、エタノール(4 ml)、及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.021 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70℃にて4.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン (v/v; 1:1)中の0~5%メタノールで溶出した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.020 g, 35%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 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,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.66 (s, 2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 6.82 (d,  $J = 9.00$  Hz, 2H)及び8.00 (d,  $J = 8.84$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$ ), 7.14 (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,  $m/z$ ):  $R_t = 3.54$  min - 523, 525 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]  
・ ESI-HRMS: 実測: 523.1621;  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrFN}_6$ 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】



【0190】

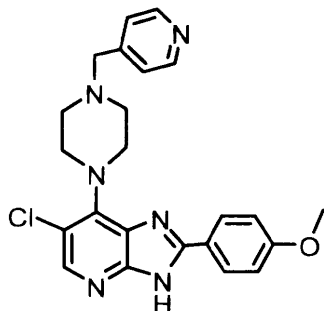
2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.052 g, 0.25 mmol)及びイソプロパノール(4.5 ml)の混合物に、1-[(4-ピリジル)-メチル]-ピペラジン(0.049 g, 0.28 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.05 ml, 0.28 mmol)を加えた。反応混合物を、45℃にて24時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、イソプロパノール(3 ml)で希釈した。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって黄色固体として得た(0.035 g)。ろ液を真空濃縮し、酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 3.09 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.57 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.96 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 1.95$  min - 349, 351 [(M+H) $^+$ , Cl 同位体パターン]

【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

## 【 0 1 9 2】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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。残渣を水で粉砕し、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 isolate 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.61 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.71 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.61 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 3.20$  min - 435, 437 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 435.1695,  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 435.1700.

20

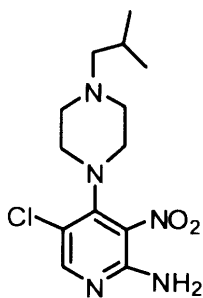
## 【 0 1 9 3】

## 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



## 【 0 1 9 4】

40

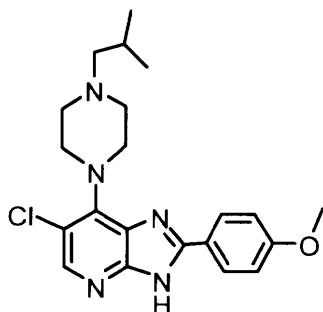
2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.060 g, 0.29 mmol)及びイソプロパノール(4.5 ml)の混合物に、イソプロパノール(0.5 ml)により1-イソブチル-ピペラジン(0.045 g, 0.32 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.06 ml, 0.32 mmol)を加えた。反応混合物を45℃にて18時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isolateシリカカラムに置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)で溶出した。表題化合物を、橙色固体として得た(0.054 g, 60%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.87 (d,  $J = 6.57$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.77 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.08 (d,  $J = 7.39$  Hz, 2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 2.45 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.05 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.94 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.06 (s, 1H, 6-H); LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 1.70$  min - 314, 316 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Cl 同位体パターン]

50

## 【 0 1 9 5 】

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 8 2 】



10

## 【 0 1 9 6 】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 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、白色固体として得た (0.013 g, 32%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.90 (d,  $J = 6.55$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.83 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.12 (d,  $J = 7.39$  Hz, 2H,  $\text{N-CH}_2$ ), 2.55 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.10 (d,  $J = 8.83$  Hz, 2H) 及び 8.13 (d,  $J = 8.78$  Hz, 2H) ( $3,5\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}_2$  及び  $2,6\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$ ), 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);

20

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.02$  min - 400, 402 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ , Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 400.1900,  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}$  について算出  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 400.1904.

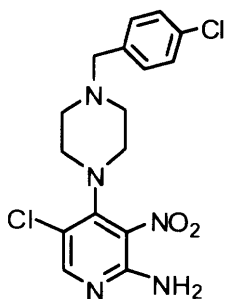
30

## 【 0 1 9 7 】

## 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 8 3 】



40

## 【 0 1 9 8 】

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, 0.20mmol)、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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,

50

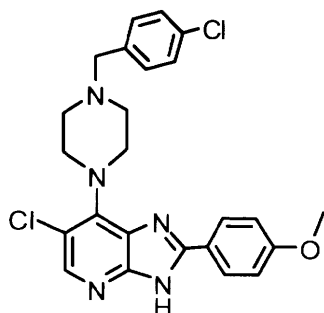
DMSO- $d_6$ ) 2.48 (br s, DMSOピークにより不明瞭, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.06 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.52 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 6.95 (s, 2H,  $NH_2$ ), 7.35 (d,  $J = 8.50$  Hz, 2H) 及び 7.38 (d,  $J = 8.55$  Hz, 2H) (3,5-ArH 及び 2,6-ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H);

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.89$  min - 382, 384, 386 [(M+H)<sup>+</sup>,  $Cl_2$  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】



【0200】

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  $Na_2S_2O_4$  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- $d_6$ ) 2.59 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.56 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 3.69 (br s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7.10 (d,  $J = 8.86$  Hz, 2H) 及び 8.12 (d,  $J = 8.82$  Hz, 2H) (3,5- $C_6H_4Ome$  及び 2,6- $C_6H_4-Ome$ ), 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);

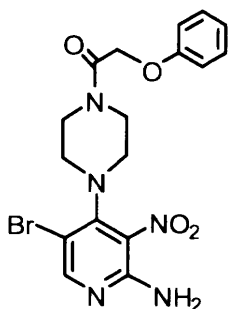
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.79$  min - 468, 470, 472 [(M+H)<sup>+</sup>,  $Cl_2$  同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 468.1363,  $C_{24}H_{24}Cl_2N_5O$  について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 468.1358.

【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】



【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

10

20

30

40

50



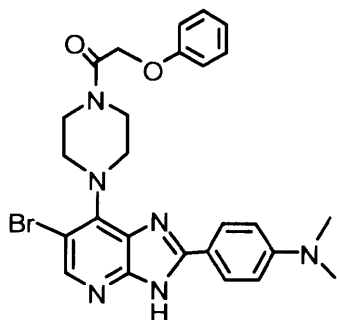
ロパノール(9 ml)の混合物に、2-フェノキシ-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン x HCl (0.141 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.20 ml, 1.10 mmol)を加えた。反応混合物を45℃にて22時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、イソプロパノール(4 ml)で希釈した。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって黄色固体として得た(0.163 g, 75%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.08 (br s)及び3.59 (br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

## 【0203】

10

1-(4-(6-ブromo-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romo-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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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。残渣を水で粉砕し、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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.58 (br s)及び3.70 (br s) (8H, 2 x ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.92 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>O), 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-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>及び2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 535.1465, C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 535.1457.

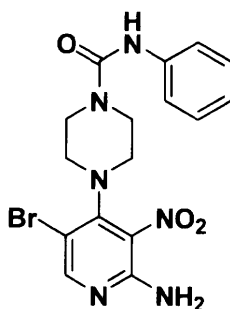
## 【0205】

## 実施例39

4-(2-アミノ-5-ブromo-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

## 【 0 2 0 6 】

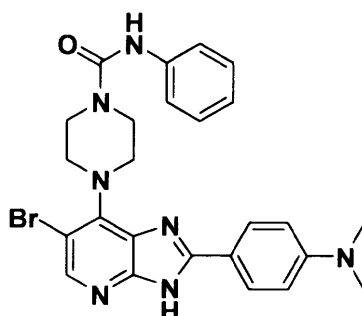
tert-ブチル 4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(250 mg, 0.62 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL)溶液を、0 にて、TFA (2.5 mL)で処理し、0 にて1.5時間撹拌した。この時間の後に、溶媒を真空蒸発させ、過剰のTFAを、トルエン(3×10 mL)との共沸により除去した。残渣をCHCl<sub>3</sub> (2.5 mL)に懸濁し、DIPEA (5 eq, 3.11 mmol, 0.54 mL)及びフェニルイソシアネート(1.05 eq, 0.65 mmol, 0.07 mL)で処理した。反応物を室温まで温め、12時間撹拌した。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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.07 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.58 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.94 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H, フェニル H-4), 7.03 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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 - (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>) (実測: [<sup>79</sup>M+H]<sup>+</sup>, 421.0624. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> は421.0611を必要とする).

10

## 【 0 2 0 7 】

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 8 8 】



20

## 【 0 2 0 8 】

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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(3 eq, 0.75 mmol, 0.75 mL)で処理し、80 にて4時間撹拌した。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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.64-3.68 (m, 8H, 2 x ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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);

30

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 8.34 min - 520, 522 [(M+H)<sup>+</sup>, 臭素 同位体パターン). ESI-HRMS: 実測: 520.1450, C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 520.1460.

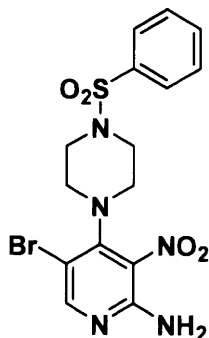
40

## 【 0 2 0 9 】

## 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

## 【0210】

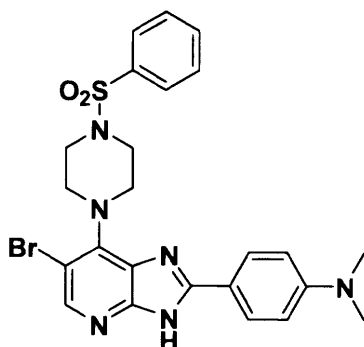
tert-ブチル 4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(250 mg, 0.62 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL)溶液を、0 にてTFA (2.5 mL)で処理し、0 にて1.5時間撹拌した。この時間の後に、溶媒を真空蒸発させ、過剰のTFAを、トルエン(3×10 mL)との共沸により除去した。残渣をCHCl<sub>3</sub> (3 mL)及びピリジン(3 mL)中に懸濁し、塩化ベンゼンスルホン(1.1 eq, 0.68 mmol, 0.09 mL)で処理し、室温まで温め、12時間撹拌した。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(MgSO<sub>4</sub>)、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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.09 (br s, 8H, 2 x ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 7.08 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]

20

## 【0211】

4-(6-ブロモ-7-(4-(フェニルスルホン)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

## 【0212】

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-(フェニルスルホン)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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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NH<sub>4</sub>OHでクエンチし、EtOAc (5×5 mL)で抽出した。有機抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.01 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.17-3.27 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.65 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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

50

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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン];

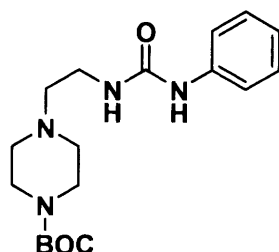
ESI-HRMS: 実測: 541.1013, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Sについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 541.1021.

#### 【 0 2 1 3 】

##### 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 9 1 】



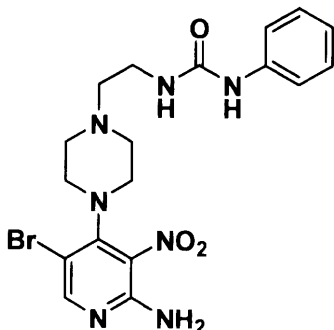
#### 【 0 2 1 4 】

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<sub>3</sub> (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十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 (381 mg, 84%) を、無色の固体として得た; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.35 (t, br, J = 4.9 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.40 (t, J = 6.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.20 (q, J = 6.2 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.32 (t, br, J = 4.8 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.04 (t, br, J = 5.3 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 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).

#### 【 0 2 1 5 】

1-(2-(4-(2-アミノ-5-ブromo-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 9 2 】



#### 【 0 2 1 6 】

これは、5-ブromo-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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)、次いで <sup>i</sup>PrOH (2 mL) 及び DIPEA (0.5 mL) 中の5-ブromo-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; <sup>1</sup>H-N

10

20

30

40

50

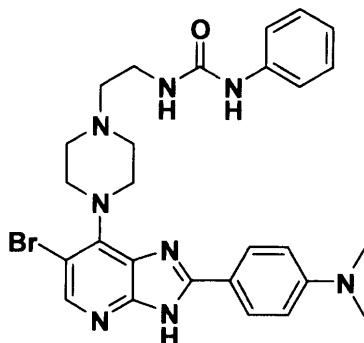
MR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 2.45-2.65 (2m, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.08-3.17 (2m, 6H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$  &  $CH_2$ ), 3.60-3.63 (m, 2H,  $CH_2$ ), 6.10 (br s, 1H,  $NH$ ), 6.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, フェニル  $H-4$ ), 7.02 (br s, 2H,  $NH_2$ ), 7.21 (t, br,  $J = 7.4$  Hz, 2H, フェニル  $H-3$  &  $H-5$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 3.54$  min - 464, 466 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 464.1039,  $C_{18}H_{22}BrN_7O_3$  について算出 (M+H) $^+$ : 464.1046.

【 0 2 1 7 】

1-(2-(4-(6-ブromo-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 9 3】



【 0 2 1 8 】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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  $Na_2S_2O_4$  (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- $d_6$ ) 2.50 (2H, DMSOピークにより不明瞭,  $NCH_2$ ), 2.53-2.57 (m, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.00 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3.27 (q,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $NHCH_2$ ), 3.67 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 6.13 (t, br,  $J = 5.0$  Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 5.39$  min - 563, 565 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 563.1874,  $C_{27}H_{31}BrN_8O$  について算出 (M+H) $^+$ : 563.1882.

【 0 2 1 9 】

実施例42

4-(6-ブromo-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

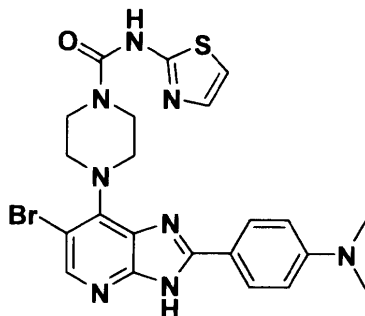
10

20

30

40

## 【化 9 4】



10

## 【 0 2 2 0】

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, 6960~6963に記載される手順に従って調製) (40 mg, 0.054 mmol)及び4-(6-ブromo-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  $\mu$ L)を加え、混合物を55 にて2時間撹拌した。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;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.99 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.58-3.62 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.74-3.78 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 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  $\text{H-4}$ 又は $\text{H-5}$ ), 7.35 (br s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.48 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, チアゾール  $\text{H-4}$ 又は $\text{H-5}$ ), 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  $\text{H-5}$ ).

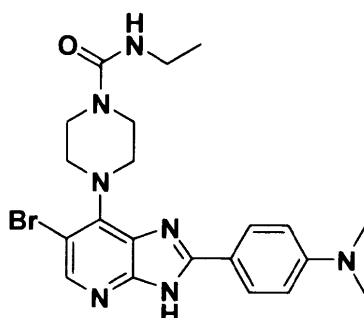
20

## 【 0 2 2 1】

## 実施例43

4-(6-ブromo-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 9 5】



30

## 【 0 2 2 2】

これは、[4-(6-ブromo-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、 $\text{CHCl}_3$  (1.5 mL)及びエチルイソシアネート(1.1 eq, 0.055 mmol, 43  $\mu$ 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;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.05 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.00 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.09 (qd,  $J = 7.1, 5.4$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.50-3.52 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.55-3.57 (4H, m, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.55 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 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  $\text{H-5}$ ), 13.18 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ );

40

LC (方法B) -MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 4.92$  min - 472, 474 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ , Br 同位体パターン];

50

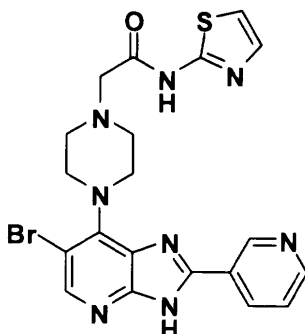
ESI - HRMS: 実測: 472.1464,  $C_{21}H_{26}BrN_7O$ について算出  $(M+H)^+$ : 472.1460.

【 0 2 2 3 】

#### 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 9 6 】



10

【 0 2 2 4 】

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-ピリジニ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  $NH$ );

20

30

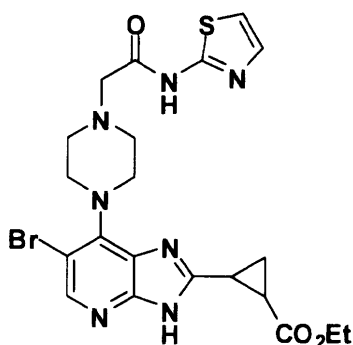
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.45$  min - 499, 501 [ $(M+H)^+$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 499.0667,  $C_{20}H_{19}BrN_8OS$ について算出  $(M+H)^+$ : 499.0664.

【 0 2 2 5 】

#### 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 9 7 】



40

【 0 2 2 6 】

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-

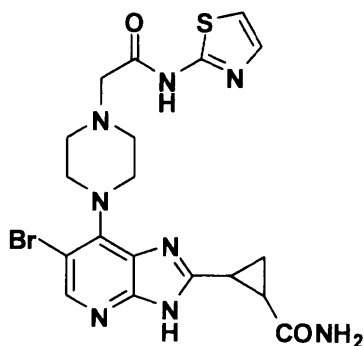
50

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-ブromo-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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (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- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -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;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.56 (app.クインテット,  $J = 4.6$  Hz, 1H, シクロプロパン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 1.64-1.67 (m, 1H, シクロプロパン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.26 (app.クインテット,  $J = 5.0$  Hz, シクロプロパン  $\text{CH}$ ), 2.73 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.38 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.57 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.23 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, チアゾール  $\text{H-4}$ 又は $\text{H-5}$ ), 7.48 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, , チアゾール  $\text{H-4}$ 又は $\text{H-5}$ ), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ ), 11.86 (br s, 1H,  $\text{CONH}$ 又はイミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ ), 12.94 (br s, 1H,  $\text{CONH}$ 又はイミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ );  
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.84$  min - 534, 536 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Br 同位体パターン]  
. ESI-HRMS: 実測: 534.0933,  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrN}_7\text{O}_3\text{S}$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 534.0923.

【0227】

実施例46

2-(6-ブromo-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-ブromo-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 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;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.40 (app.クインテット,  $J = 4.4$  Hz, 1H, シクロプロパン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 1.46-1.51 (m, 1H, シクロプロパン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.20-2.24 (m, 1H, シクロプロパン  $\text{CH}$ ), 2.40 (br s, 1H, シクロプロパン  $\text{CH}$ ), 2.74 (t,  $J = 4.9$  Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.38 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.54 (br s, , 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.53 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, チアゾール  $\text{H-4}$ 又は $\text{H-5}$ ), 6.83 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.92 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, チアゾール  $\text{H-4}$ 又は $\text{H-5}$ ), 7.02 (br s, 1H,  $\text{CONH}$ ), 7.74 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ );

LC (方法A) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 4.39$  min - 505, 507 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Br 同位体パターン]  
; ESI-HRMS: 実測: 505.0778,  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_8\text{O}_2\text{S}$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 505.0770.

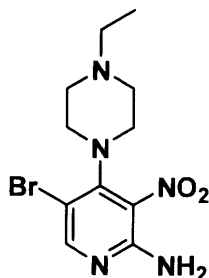
【0229】

実施例47

5-ブromo-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 9 9】



## 【 0 2 3 0】

10

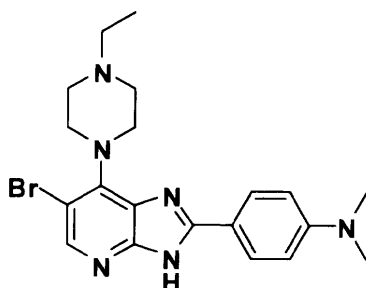
これは、2-(4-(2-アミノ-5-ブromo-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブromo-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(300 mg, 1.19 mmol)、DIPEA (1.1 eq, 1.31 mmol, 0.23 mL)、イソプロパノール(7 mL)及び1-エチルピペラジン(1.1 eq, 1.31 mmol, 0.17 mL)を用いて調製した。18時間後に、沈殿物をろ過し、冷水(2×3 mL)で洗浄して、生成物(212 mg, 54%)を黄色固体として得た；<sup>1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

20

## 【 0 2 3 1】

4-(6-ブromo-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 1 0 0】



30

## 【 0 2 3 2】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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；<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.22 (br s, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.73 (s, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 2.89 (s, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 3.01 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.80 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]；ESI-HRMS: 実測: 429.1396, C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 429.1402.

40

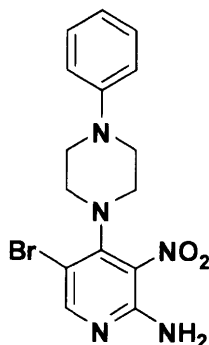
## 【 0 2 3 3】

実施例48

5-ブromo-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 1 0 1】



10

## 【 0 2 3 4】

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；<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.20 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.30 (DMSOピークにより隠されていた, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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, NH<sub>2</sub>), 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)；

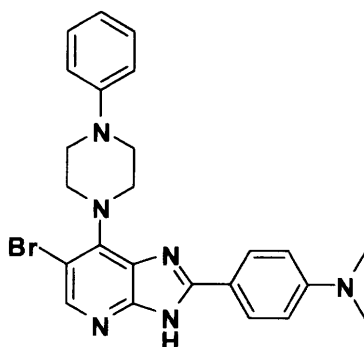
20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 5.30 min - 378, 380 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]；ESI-HRMS: 実測: 378.0551, C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>について算出(M+H)<sup>+</sup>: 378.0566。

## 【 0 2 3 5】

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 1 0 2】



30

## 【 0 2 3 6】

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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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、Et<sub>2</sub>Oで粉砕して、生成物(34 mg, 36%)を淡黄色の固体として得た；<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.36-3.38 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.78-3.80 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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), 13.00 (s, 1H, NH)；

40

50

14 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

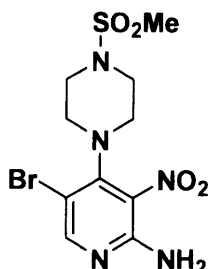
LC-MS (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 6.01 min - 477, 479 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 477.1392, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 477.1402.

【 0 2 3 7 】

実施例49

5-ブromo-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 1 0 3 】



10

【 0 2 3 8 】

これは、2-(4-(2-アミノ-5-ブromo-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-ブromo-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

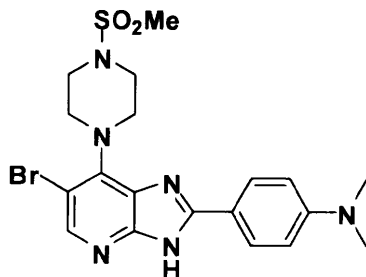
20

ス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;

【 0 2 3 9 】

4-(6-ブromo-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 1 0 4 】



30

【 0 2 4 0 】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.97 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.01 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.34-3.38 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.70-3.73 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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

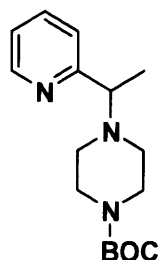
LC (方法B) -MS (ESI, m/z): Rt = 4.89 min - 479, 481 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン];  
ESI-HRMS: 実測: 479.0864, C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Sについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 479.0865.

【 0 2 4 1 】

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 1 0 5】



10

【 0 2 4 2 】

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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL)溶液を、0 °C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 °Cにて30分間撹拌した。これを、次いで、水、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、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 °Cにて18時間撹拌した。この時間の後に、混合物を水に注ぎ、EtOAc (2 × 10 mL)及びCHCl<sub>3</sub> (2 × 10 mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.65 (br s, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.34-2.58 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.48-3.62 (m, 5H, CHCH<sub>3</sub> & ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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);

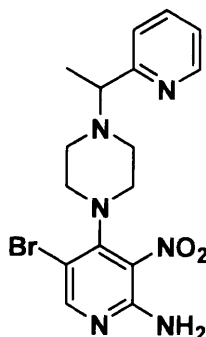
20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.07 min - 292 [(M+H)<sup>+</sup>, 100%].

【 0 2 4 3 】

5-ブromo-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 1 0 6】



40

【 0 2 4 4 】

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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL)溶液を、0 °Cにて30分間撹拌し、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、<sup>i</sup>PrOH (5 mL)及びDIPEA (2 mL)中の5-ブromo-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romo-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

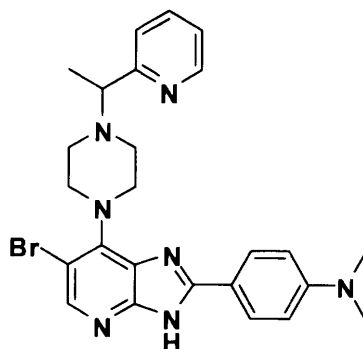
同様の手順を用いて反応させた。18時間後に、沈殿物をろ過し、冷水(2×3 mL)及びヘキサン(3 mL)で洗浄して、生成物(313 mg, 2工程について70%)を黄色固体として得た;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.33 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.48-2.62 (2m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.04-3.13 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.63-3.69 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 6.95 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.25 (dd, br,  $J = 6.8, 5.2$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-5}$ ), 7.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-3}$ ), 7.77 (td,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-4}$ ), 8.13 (s, 1H, プロモピリジン  $\text{H-6}$ ), 8.50 (d, br,  $J = 4.2$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-6}$ ); 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.

【 0 2 4 5 】

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 1 0 7 】



20

【 0 2 4 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-(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、 $\text{Et}_2\text{O}$ で粉砕して、生成物(61 mg, 49%)を淡黄色の固体として得た;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.58 (br s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 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  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  &  $\text{CHCH}_3$ ), 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  $\text{H-5}$ 又は $\text{H-3}$ ), 7.52 (s, br, 1H, ピリジン  $\text{H-3}$ 又は $\text{H-5}$ ), 7.91-7.98 (m, 1H, ピリジン  $\text{H-4}$ ), 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  $\text{H-5}$ ), 8.70 (br, 1H, ピリジン  $\text{H-6}$ ), 13.20 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ ); 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

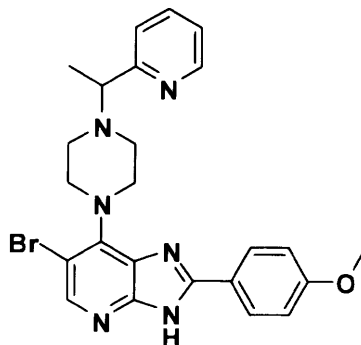
【 0 2 4 7 】

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 1 0 8】



10

## 【 0 2 4 8】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.42 mmol, 0.42 mL)及び4-メトキシベンゼンカルボキサリデヒド(1.1 eq, 0.14 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-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 50:50:2)により調製して、生成物(29 mg, 48%)を無色の固体として得た; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.60 (s, br, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 2.70 (br s, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 3.64 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OC H<sub>3</sub>), 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);

20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.29 min - 493, 495 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 493.1336, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 493.1351.

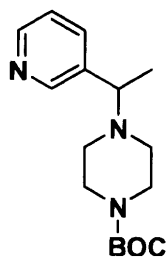
## 【 0 2 4 9】

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 1 0 9】



40

## 【 0 2 5 0】

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)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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

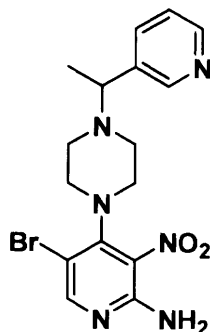
%)を無色の油として得た;  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.29-2.45 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.38 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.45 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H, 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

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

【 0 2 5 1 】

5-ブromo-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

【 化 1 1 0 】



【 0 2 5 2 】

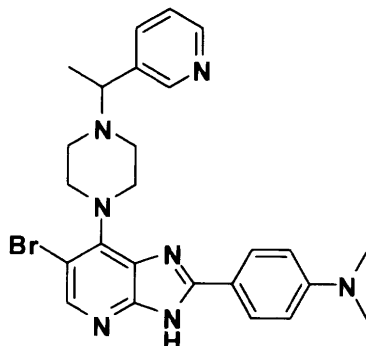
これは、5-ブromo-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.64 mmol, 186 mg)、TFA (2 mL) 及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)、次いで、 $i\text{PrOH}$  (3 mL)及びDIPEA (1.5 mL)中の5-ブromo-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(147 mg, 0.58 mmol)を用いて調製した。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,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.33 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 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,  $\text{CH}$ ), 6.95 (s, br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.36 (dd,  $J = 7.8$ , 4.8 Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-5}$ ), 7.73 (d, br,  $J = 7.8$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-4}$ ), 8.14 (s, 1H, ブromoピリジン  $\text{H-6}$ ), 8.46 (d, br,  $J = 4.7$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-6}$ ), 8.52 (s, br, 1H, ピリジン  $\text{H-2}$ );

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.

【 0 2 5 3 】

4-(6-ブromo-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 1 1 1 】



【 0 2 5 4 】

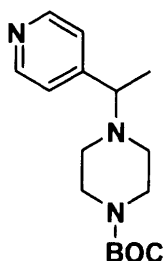
これは、4-(6-ブromo-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブromo-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(300 mg, 0.73 mmol)、DMF (4.4 mL)、エタノール(0.6 mL)、1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 2.19 mmol, 2.19 mL)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(1.1 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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.51-2.67 (2m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.58-3.66 (m, 5H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> & CHCH<sub>3</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 506.1667, C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>7</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 506.1668.

【 0 2 5 5 】

#### 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 1 1 2 】



【 0 2 5 6 】

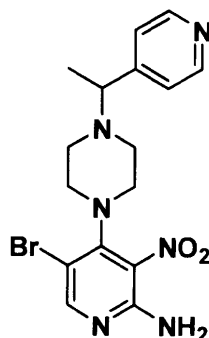
これは、tert-ブチル 4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートについてと同じ手順であるが、ここでは1-(ピリジン-4-イル)エタノール(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 4439~4444) (100 mg, 0.81 mmol)、トリエチルアミン(5.0 eq, 4.05 mmol, 0.56 mL)、MsCl (2.0 eq, 1.62 mmol, 0.13 mL)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL)を0 にて30分間、次いで、N-BOC ピペラジン(4.0 eq, 3.24 mmol, 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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.72 (s, br, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.42-2.60 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.49 (s, br, 5H, CH & ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, 52%].

【 0 2 5 7 】

5-ブromo-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 1 1 3】



10

## 【0 2 5 8】

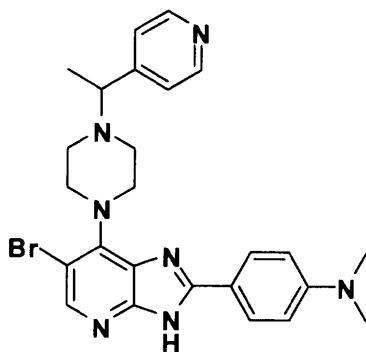
これは、5-ブromo-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 1.12 mmol, 327 mg)、TFA (5 mL) 及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)、次いで、<sup>i</sup>PrOH (5 mL) 及びDIPEA (2 mL) 中の5-ブromo-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(257 mg, 1.02 mmol)を用いて調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

20

## 【0 2 5 9】

4-(6-ブromo-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 1 1 4】



30

## 【0 2 6 0】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Oで粉碎して、生成物(50 mg, 40%)を淡黄色の固体として得た；<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.43-1.51 (br s, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.49-2.57 (2m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.01 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.69 (br, 5H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> & CHCH<sub>3</sub>), 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-

40

50

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

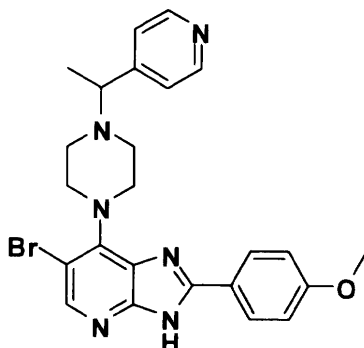
LC (方法A) - MS (ESI, m/z): 5.19 min - 506, 508 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]; ES I-HRMS: 実測: 506.1673, C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>7</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 506.1668.

【 0 2 6 1 】

実施例54

6-ブromo-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 1 1 5 】



10

【 0 2 6 2 】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.22 mmol, 0.22 mL) 及び4-メトキシベンゼンカルボキサリド(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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.56-2.65 (2m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.58 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 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);

20

30

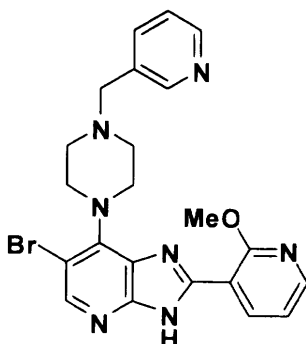
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 3.29 min - 493, 495 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]; ES I-HRMS: 実測: 493.1351, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 493.1351).

【 0 2 6 3 】

実施例55

6-ブromo-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 1 1 6 】



40

【 0 2 6 4 】

50

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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リデヒド(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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.61 (br s, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 2.72 (s, br, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 2.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.59-3.69 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 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);

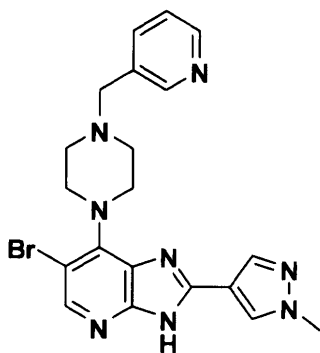
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 2.90 min - 480, 482 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]; ES I-HRMS: 実測: 480.1147, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 480.1147.

【0265】

実施例56

6-ブromo-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

【化117】



【0266】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.57 mmol, 0.57 mL)及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサリデヒド(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tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.60 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.60 (t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン];

ESI-HRMS: 実測: 453.1144, C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 453.1151.

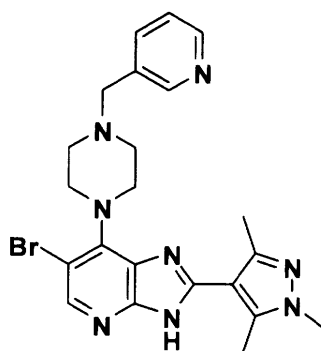
【0267】

実施例57

6-ブromo-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-

ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化 1 1 8】



10

【 0 2 6 8 】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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-カルボキサリド(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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.60 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (t, J = 4.2 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 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);

20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 2.45 min - 481, 483 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]; ESI-<sup>1</sup>H-NMR: 実測: 481.1461, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 481.1464.

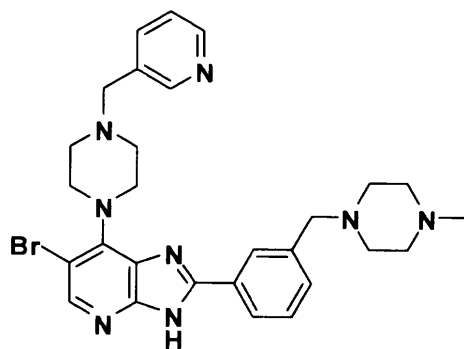
【 0 2 6 9 】

実施例58

30

6-ブromo-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 1 1 9】



40

【 0 2 7 0 】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.15 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.50 (DMSOピークにより隠されていた, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.64 (br, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 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  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.68 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 7.40 (dd,  $J = 7.8, 4.8$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-5}$ ), 7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, フェニル  $\text{H-4}$ 又は $\text{H-6}$ ), 7.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, フェニル  $\text{H-5}$ ), 7.79 (d, br,  $J = 7.7$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-4}$ ), 8.07 (d, br,  $J = 8.5$  Hz, 1H, フェニル  $\text{H-4}$ 又は $\text{H-6}$ ), 8.14 (s, br, 1H, フェニル  $\text{H-2}$ ), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ ), 8.50 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-6}$ ), 8.57 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-2}$ ), 13.52 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ ); LC (方法B) -MS (ESI,  $m/z$ ): 1.99 min - 561, 563 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 561.2100,  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrN}_8$  について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 561.2090.

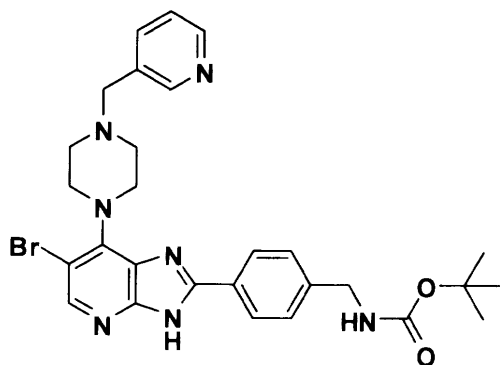
10

【0271】

## 実施例59

tert-ブチル 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)ベンジルカルバメート

【化120】



20

【0272】

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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (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,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.41 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.63-2.76 (m, 2H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 2.89 (s, 2H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 3.71-3.77 (m, 6H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  &  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 4.19 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH-BOC}$ ), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-2}$  &  $\text{H-6}$ ), 7.40-7.44 (m, 1H, ピリジン  $\text{H-5}$ ), 7.82 (s, br, 1H, ピリジン  $\text{H-4}$ ), 7.95 (s, br, 1H,  $\text{NH-BOC}$ ), 8.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3}$  &  $\text{H-5}$ ), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ ), 8.53 (br s, 1H, ピリジン  $\text{H-6}$ ), 8.60 (s, br, 1H, ピリジン  $\text{H-2}$ ), 13.49 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ );

30

40

LC (方法A) - MS (ESI,  $m/z$ ): 5.27 min; - 578, 580 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 578.1878,  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_2$  について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 578.1879.

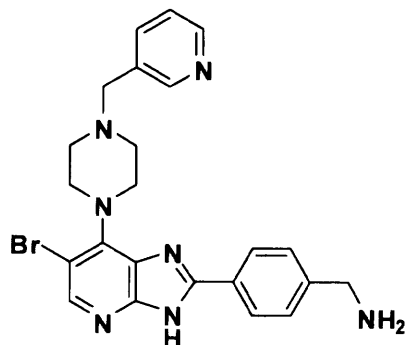
【0273】

## 実施例60

(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

50

## 【化 1 2 1】



10

## 【 0 2 7 4】

tert-ブチル 4-(6-ブromo-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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)溶液を、0 にて、TFA (0.6 mL)の滴下により処理し、室温まで温め、3時間撹拌した。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 NH<sub>3</sub>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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.55 (s, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 2.64 (s, br, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 3.63 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 3.65-3.68 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 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, 1H, 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);

20

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

ESI-HRMS: 実測: 478.1364, C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>7</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 478.1355.

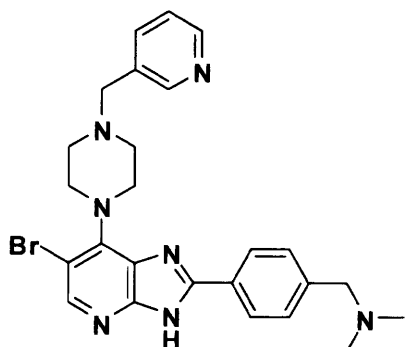
## 【 0 2 7 5】

## 実施例61

1-(4-(6-ブromo-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 1 2 2】

30



40

## 【 0 2 7 6】

(4-(6-ブromo-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NaBH<sub>3</sub>CN (2.5 eq, 0.052 mmol, 3.5 mg)で処理し、室温にて3時間撹拌した。真空濃縮及び分取tlc (DCM-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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.27 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.62-2.69 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 3.66-3.69 (m, 6H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> & CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 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);

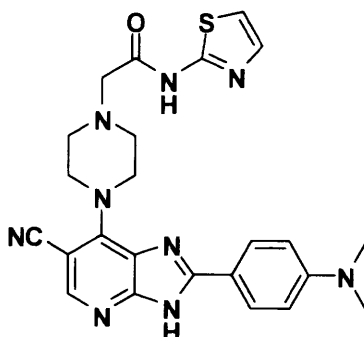
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 1.75 min - 506, 508 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 506.1660, C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>7</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 506.1668.

【 0 2 7 7 】

#### 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 1 2 3 】



【 0 2 7 8 】

Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.05 eq, 0.0069 mmol, 6 mg)、dppf (0.1 eq, 0.014 mmol, 8 mg)及びZn(CN)<sub>2</sub> (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分間撹拌した。この時間の後に、さらにPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6 mg), dppf (8 mg)及びZn(CN)<sub>2</sub> (24 mg)を加え、混合物を同じ条件下でさらに30分間撹拌した。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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.80 (t, br, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.42 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.11 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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);

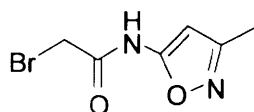
LC (方法A) - MS (ESI, m/z): 6.87 min - 488 [(M+H)<sup>+</sup>, 100%]; ESI-HRMS: 実測: 488.1993, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub>OSについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 488.1981.

【 0 2 7 9 】

#### 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 1 2 4 】



【 0 2 8 0 】

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℃)で冷却しながら、プロモ

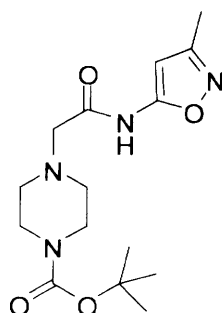
アセチルブロミド(0.402 g, 2.0 mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を、アルゴン下にて1.5時間攪拌し、次いで水(20 ml)に注ぎ、酢酸エチル(2×40 ml)で抽出した。合わせた有機層を、水(30 ml)、塩水(30 ml)で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテルで粉砕し、沈殿物をろ過により除去し、ろ液を真空濃縮して、表題化合物を白色固体として得た(0.200 g, 55%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 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):  $R_t$  = 2.92 min - 219, 221 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]

【 0 2 8 1 】

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

10

【 化 1 2 5 】



20

【 0 2 8 2 】

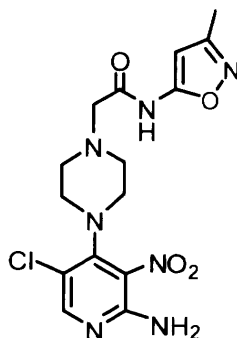
2-プロモ-N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド(0.122 g, 0.58 mmol)の無水ジクロロメタン(4.5 ml)溶液に、攪拌しながら、アルゴン下にて、1-BOC-ピペラジン(0.241 g, 1.30 mmol)を加えた。反応混合物を室温にて2時間、アルゴン下にて攪拌し、次いで、酢酸エチル(100 ml)及び6%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液(50 ml)で分配した。有機層を、さらなる6%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液(50 ml)で洗浄し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を、10 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%)。  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.39 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.23 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.34 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 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):  $R_t$  = 3.09 min - 325 (M+H) $^+$ .

30

【 0 2 8 3 】

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 1 2 6 】



40

【 0 2 8 4 】

tert-ブチル 4-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イルアミノ)-2-オキシエチル)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

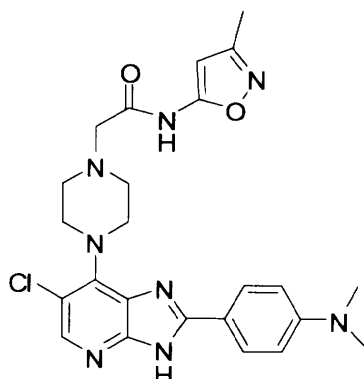


3.7 ml)を加えた。反応混合物を室温にて1時間45分攪拌し、次いで、溶媒を真空除去し、残渣を $P_2O_5$ で真空乾燥した。この物質(おそらく0.27 mmol)のイソプロパノール(5 ml)溶液に、2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロ-ピリジン(0.050 g, 0.24 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.22 ml, 1.25 mmol)を加えた。反応混合物を45℃にて18時間攪拌し、次いで、室温まで冷却させ、イソプロパノール(6 ml)で希釈した。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール(2×6 ml)及びジエチルエーテル(2×6 ml)で洗浄し、乾燥した。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 isolate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- $d_6$ ) 2.18 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 2.63 (s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.28 (s, 2H,  $NCH_2CO$ ), 3.10 (s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 6.15 (s, 1H, イソキサゾール C-H), 7.00 (s, 2H,  $NH_2$ ), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]

# 【 0 2 8 5 】

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 1 2 7 】



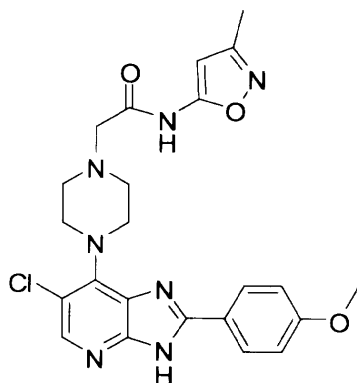
# 【 0 2 8 6 】

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-(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 $Na_2S_2O_4$ 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 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)、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- $d_6$ ) 2.19 (s, 3 H, イソキサゾール  $CH_3$ ), 2.73 (s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.00 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3.31 (s, 2H,  $NCH_2CO$ ), 3.71 (s, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 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- $C_6H_4NMe_2$ 及び2,6- $C_6H_4NMe_2$ ), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]  
ESI-HRMS: 実測: 495.2021,  $C_{24}H_{28}ClN_8O_2$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 495.2024.

# 【 0 2 8 7 】

実施例64

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 1 2 8】



10

## 【 0 2 8 8 】

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砕の後に、淡黄色の固体として得た(0.008 g, 18%)。 $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.19 (s, 3H, イソキサゾール  $\text{CH}_3$ ), 2.73 (s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.32 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.73 (s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 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,  $\text{CONH}$ ), 13.38 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

20

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 4.00$  min - 482, 484 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Cl 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 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 482.1707.

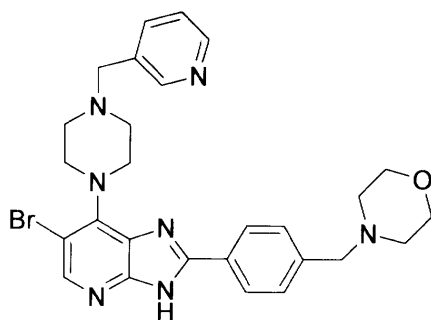
30

## 【 0 2 8 9 】

## 実施例65

6-ブromo-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 1 2 9】



40

## 【 0 2 9 0 】

5-ブromo-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砕した。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%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.38 (br t, 4H)及び3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H) (モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>及びモルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.62 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.67 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.53 (s, 2H)及び3.62 (s, 2H) (NCH<sub>2</sub>-ピリジル及びC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 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-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>及び2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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, 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);

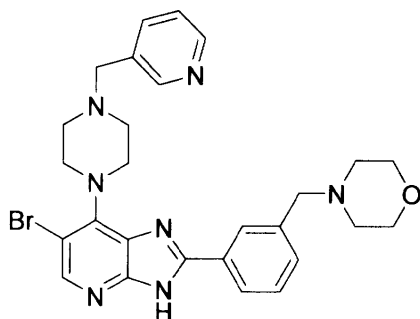
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.94 min - 548, 550 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 548.1776, C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 548.1773.

【0291】

実施例66

6-プロモ-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】



【0292】

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(0.060 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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(0.55 ml, 0.55 mmol)を加えた。反応混合物を70 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砕した。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%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.40(br s, 4H)及び3.59 (t, J = 4.50 Hz, 4H) (モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 及びモルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.56 (s, 2H)及び3.62 (s, 2H) (NCH<sub>2</sub>-ピリジル及びC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 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);

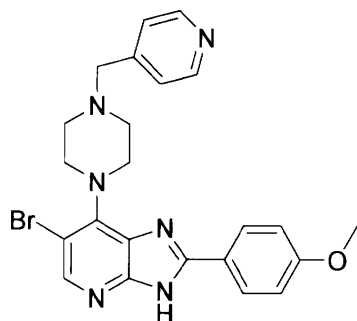
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.87 min - 548, 550 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 548.1783, C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 548.1773.

【0293】

実施例67

6-ブromo-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 1 3 1】



10

【 0 2 9 4】

5-ブromo-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.50 ml, 0.50 mmol)を加えた。反応混合物を70℃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 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%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.63 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.62 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ -ピリジル), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.10 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H)及び8.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 3.29$  min - 479, 481 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]。ESI-HRMS: 実測: 479.1197,  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_6\text{O}$ について算出 (M+H) $^+$ : 479.1195.

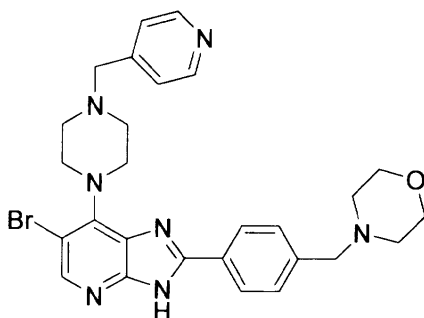
20

【 0 2 9 5】

実施例 68

6-ブromo-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 1 3 2】



40

【 0 2 9 6】

5-ブromo-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.50 ml, 0.50 mmol)を加えた。反応混合物を70℃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; 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%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.69 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.54 (s, 2H)及び3.62 (s, 2H) (NCH<sub>2</sub>-ピリジル及びC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 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-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-及び2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 548.1785, C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 548.1773.

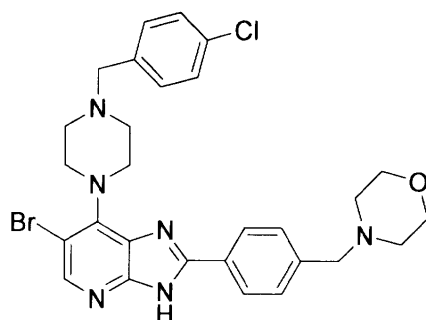
10

【 0 2 9 7 】

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 1 3 3 】



20

【 0 2 9 8 】

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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.38 (br s, 4H)及び3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H) (モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>及びモルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.61 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.54 (s, 2H)及び3.57 (s, 2H) (NCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl及びC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 7.41 (m, 4 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H)及び8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>及び2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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 = 2.41 min - 581, 583, 585 [(M+H)<sup>+</sup>, BrCl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 581.1442, C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>BrClN<sub>6</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 581.1431.

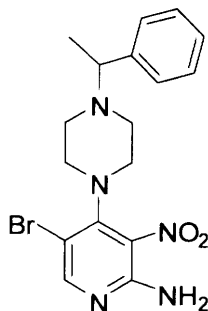
40

【 0 2 9 9 】

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 1 3 4】



10

## 【 0 3 0 0】

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%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.42 (m, 2H)及び2.54 (m, 2H) (ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.03 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.45 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 6.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.23 (m, 1H)及び7.32 (m, 4H) (PhH), 8.13 (s, 1H, ピリジン 6-H);

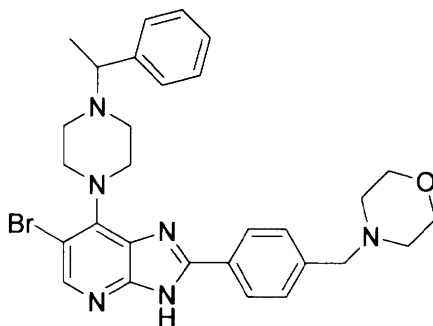
20

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

## 【 0 3 0 1】

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 1 3 5】



30

## 【 0 3 0 2】

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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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 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(0~9%)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砕した。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%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.38 (br s, 4H)及び3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H) (モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>及びモルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.54 (br s, 2H), 2.63 (br s, 2H)及び3.65 (br s, 4H) ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.50 (q, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.57 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 7.26 (m, 1H)及び7.37 (m, 4H) (PhH), 7.47 (d,

40

50

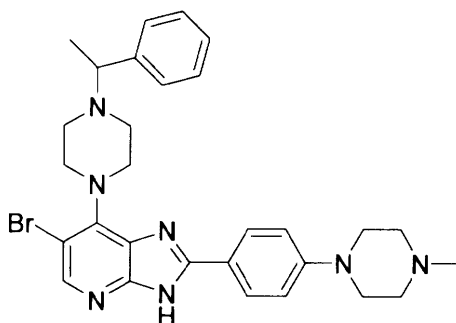
J = 8.9 Hz, 2H) 及び 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>- 及び 2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 8.22 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.45 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.14 min - 561, 563 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 561.1971, C<sub>29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



【0304】

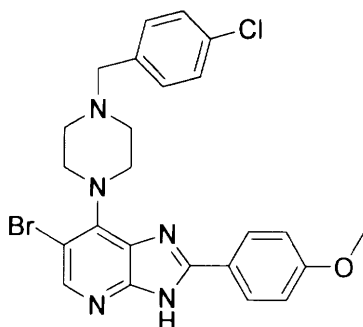
5-ブロモ-3-ニトロ-4-[4-(1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミン (0.065 g, 0.16 mmol) 及び EtOH (7.5 ml) の混合物に、4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンズアルデヒド (0.042 g, 0.20 mmol)、続いて、新しく調製した Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 水溶液 (1M; 0.65 ml, 0.65 mmol) を加えた。反応混合物を、80 °C にて 20 時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を 10 g isolate 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砕の後に、茶色固体として得た (0.007 g, 8%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 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 N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.70 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 及び 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H) (3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N 及び 2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 560.2141, C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>7</sub> について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 560.2137.

【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】



【0306】

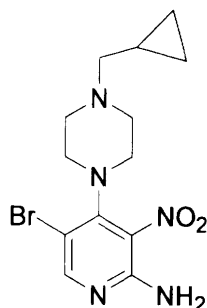
5-ブロモ-4-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.051 g, 0.12 mmol)及びEtOH (3 ml)の混合物に、EtOH (1 ml)により4-メトキシベンズアルデヒド(0.026 g, 0.18 mmol)、続いて、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.50 ml, 0.50 mmol)を加えた。反応混合物を、70 °Cにて18時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isolateシリカカラムに置き、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%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.60 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.57 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H)及び8.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 7.41 (m, 4 H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 3.79$  min - 512, 514, 516 [( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, BrCl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 512.0853,  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrClN}_5\text{O}$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 512.0853.

【0307】

#### 実施例73

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

【化138】



【0308】

2-アミノ-5-ブロモ-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 °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(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%)で溶出するクロマトグラフィー(10 g isolate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%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.08 (m, 2H)及び0.46 (m, 2H), (シクロプロピル  $\text{CH}_2$ ), 0.86 (m, 1H, シクロプロピル CH), 2.22 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{N-CH}_2$ シクロプロピル), 2.57 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.06 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.96 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.15 (s, 1H, ピリジン 6-H);

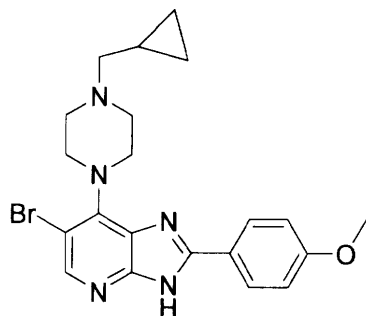
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 1.62$  min - 356, 358 [( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]

【0309】

6-ブロモ-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



## 【化 1 3 9】



10

## 【0 3 1 0】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.48 ml, 0.48 mmol)を加えた。反応混合物を、70℃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 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(0~4%)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砕の後に、白色固体として得た(0.012 g, 23%)。 $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.12 (m, 2H)及び0.50 (m, 2H) (シクロプロピル  $\text{CH}_2$ ), 0.90 (m, 1H, シクロプロピル CH), 2.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{N-CH}_2$ シクロプロピル), 2.67 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H)及び8.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 8.20 (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);

20

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.20$  min - 442, 444 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 442.1240,  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrN}_5\text{O}$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 442.1242.

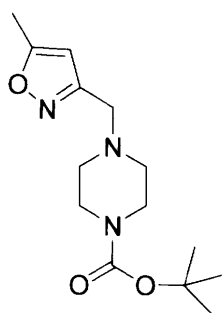
## 【0 3 1 1】

## 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-ブチルエステル

30

## 【化 1 4 0】



40

## 【0 3 1 2】

3-プロモメチル-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 isolateシリカカラムに置いた。石油エーテル(60~80℃)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%)。  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.39 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.32 (t,  $J = 5.1$  Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.38 (s, 3H, イソキサゾール 5- $\text{CH}_3$ ), 3.35 (br t, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.50 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ イソキサゾール), 6.17 (s, 1H, イソキサゾール 4-H);

50

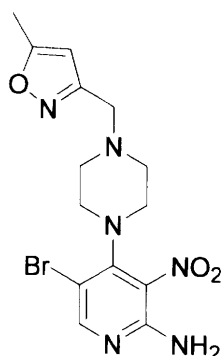
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.60$  min - 282 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 5%], 226 [( $\text{M}-t\text{Bu}$ ) $^+$ , 100

％] .

【 0 3 1 3 】

5-ブromo-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 1 4 1 】



10

【 0 3 1 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-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romo-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%); <sup>1</sup>H-N  
MR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.38 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH<sub>3</sub>), 2.53 (br s, 4H, ピペラ  
ジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.05 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.55 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>イソキサゾ  
ール), 6.21 (s, 1H, イソキサゾール 4-H), 6.97 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.16 (s, 1H, ピリジ  
ン 6-H);

20

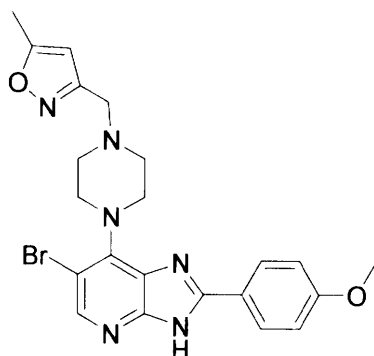
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.67 min - 397, 399 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]

30

【 0 3 1 5 】

6-ブromo-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 1 4 2 】



40

【 0 3 1 6 】

5-ブromo-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Na  
<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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

50

粉末を10 g isolate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砕の後に、淡黄色の固体として得た(0.023 g, 43%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.40 (s, 3H, イソキサゾール 5- $\text{CH}_3$ ), 2.64 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.60 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.65 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 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- $\text{C}_6\text{H}_4$  OMe及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 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):  $R_t = 3.80$  min - 483, 485 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 483.1150,  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrN}_6\text{O}_2$ について算出 (M+H) $^+$ : 483.1144.

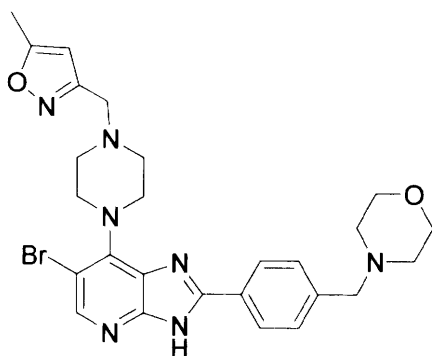
10

【0317】

## 実施例75

6-プロモ-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】



20

【0318】

5-プロモ-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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、80 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 isolate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砕の後に、淡黄色の固体として得た(0.012 g, 20%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.38 (br s, 4H)及び3.59 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H) (モルホリン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 及びモルホリン  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.40 (s, 3H, イソキサゾール 5- $\text{CH}_3$ ), 2.64 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.54 (s, 2H)及び3.60 (s, 2H) ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$ 及び $\text{NCH}_2$ イソキサゾール), 3.67 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 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- $\text{C}_6\text{H}_4$ -及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4$ -), 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

40

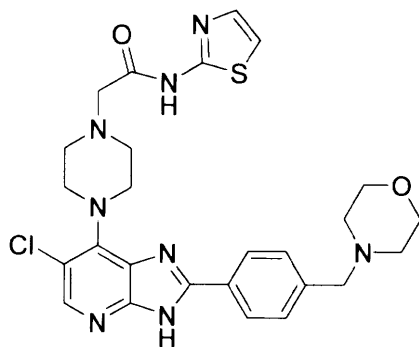
LC (方法B) - MS (ESI, m/z):  $R_t = 2.32$  min - 552, 554 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 552.1713,  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 (M+H) $^+$ : 552.1722.

【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 1 4 4】



10

## 【 0 3 2 0】

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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、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(0~6%)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砕の後に、淡黄色の固体として得た(0.020 g, 33%);  $^1\text{H-NMR}$  (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  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.78 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.40 (s, 2H)及び3.53 (s, 2H) ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$ 及び $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.75 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 7.24 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, チアゾール-H), 7.48 (m, 3H, 3,5- $\text{C}_6\text{H}_4$ -及びチアゾール-H), 8.12 (d,  $J = 9.7$  Hz, 2H, 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4$ -), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 2.50$  min - 553, 555 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Cl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 553.1903,  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 553.1901.

20

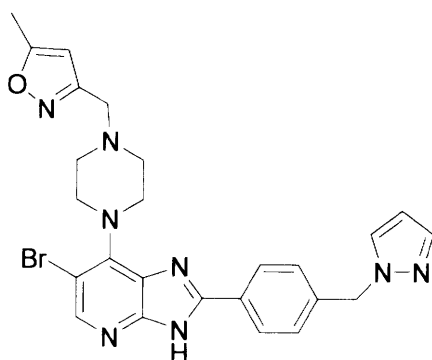
## 【 0 3 2 1】

## 実施例77

30

6-プロモ-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

## 【化 1 4 5】



40

## 【 0 3 2 2】

5-プロモ-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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  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

50

性粉末を10 g isolate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砕の後に、白色固体として得た(0.020 g, 38%)。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.40 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH<sub>3</sub>), 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.60 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>イソキサゾール), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.42 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>N), 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-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>及び2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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

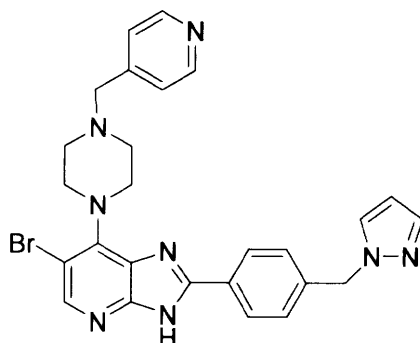
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.64 min - 533, 535 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 533.1418, C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>8</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 533.1413.

【0323】

実施例78

2-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-ブromo-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-ブromo-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(0.039 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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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 isolate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砕の後に、白色固体として得た(0.025 g, 48%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>ピリジル), 3.69 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.42 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>N), 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-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-及び2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 529.1458, C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 529.1464.

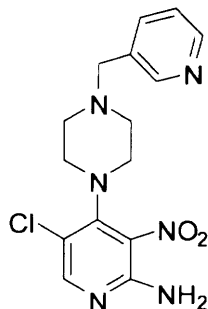
40

【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 1 4 7】



10

## 【 0 3 2 6】

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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.06 (br t, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.57 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>ピリジル), 6.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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);

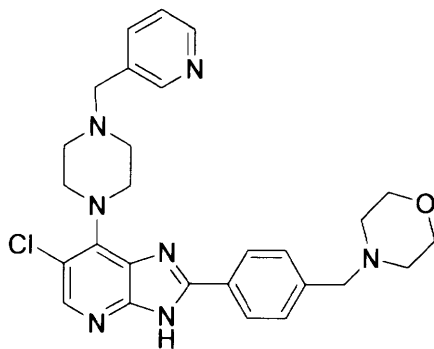
20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z) Rt = 1.77 min - 349, 351 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン].

## 【 0 3 2 7】

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 1 4 8】



30

## 【 0 3 2 8】

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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.36 ml, 0.36 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃にて20時間撹拌し、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 isolate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砕の後に、淡黄色の固体として得た(0.014 g, 30%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.38 (br s, 4H)及び3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H) (モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>及びモルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.62 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.53 (s, 2H)及び3.61 (s, 2H) (NCH<sub>2</sub>-ピリジル及びC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.71 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-及び2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), 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

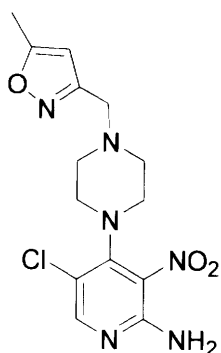
b) ピリジン 5-H), 8.50 (dd,  $J = 1.50, 4.6$  Hz, 1H, ピリジン 6-H), 8.56 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, ピリジン 2-H), 13.42 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);  
 LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 1.87$  min - 504, 506 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]  
 . ESI-HRMS: 実測: 504.2272,  $C_{27}H_{31}ClN_7O$ について算出 (M+H)<sup>+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

【 0 3 2 9 】

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 1 4 9 】



10

【 0 3 3 0 】

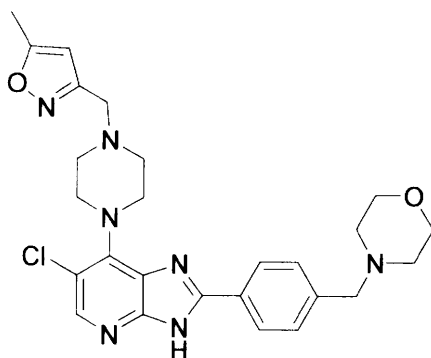
4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.126 g, 0.45 mmol)のジクロロメタン(3.7 ml)及びTFA (5 ml)溶液を、室温にて1.5時間攪拌し、真空濃縮し、得られた残渣を真空乾燥した。この物質の一部分(推定0.15 mmol)を、イソプロパノール(3 ml)に溶解し、この溶液に、2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.031 g, 0.15 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.15 ml, 0.80 mmol)を加えた。反応混合物を、45 にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.38 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH<sub>3</sub>), 2.52 (br s 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.06 (br t,  $J = 4.1$  Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.56 (s, 2H, NCH<sub>2</sub> イソキサゾール), 6.21 (s, 1H, イソキサゾール 4-H), 6.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.06 (s, 1H, ピリジン 6-H);

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.49$  min - 353, 355 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]

【 0 3 3 1 】

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 1 5 0 】



40

【 0 3 3 2 】

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

50

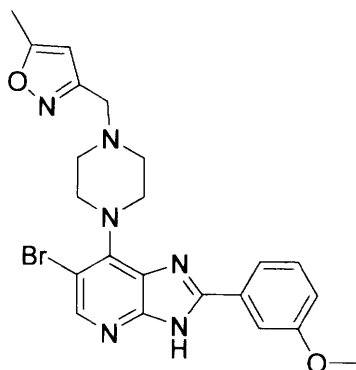
ロ-ピリジン-2-イルアミン(0.031 g, 0.09 mmol)及びEtOH (3.0 ml)の混合物に、4-ホル  
 ホリン-4-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.025 g, 0.12 mmol)、続いて、新しく調製した  
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.36 ml, 0.36 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cにて20時間攪拌  
 し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動  
 性粉末を10 g isolateシリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン (v:v; 1:1)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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.38 (br s, 4H)及び3.58 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H) (モルホリン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 及びモルホリ  
 ン  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.40 (s, 3H, イソキサゾール 5- $\text{CH}_3$ ), 2.63 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.53 (s, 2H)及び3.60 (s, 2H) ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$ 及び $\text{NCH}_2$ イソキサゾール), 3.70 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 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- $\text{C}_6\text{H}_4$ -及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4$ -), 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):  $R_t = 2.38$  min - 508, 510 [(M+H) $^+$ , Cl 同位体パターン]  
 . ESI-HRMS: 実測: 508.2229,  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_2$ について算出 (M+H) $^+$ : 508.2228.

【0333】

実施例81

6-プロモ-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】



【0334】

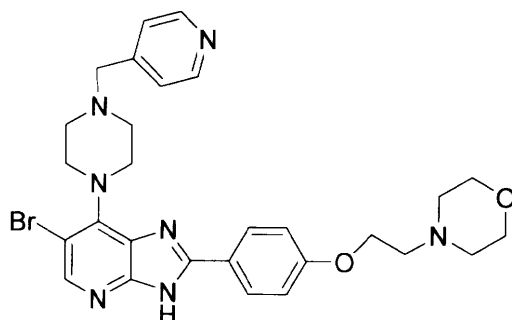
5-プロモ-4-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニト  
 ロ-ピリジン-2-イルアミン(0.040 g, 0.10 mmol)及びEtOH (3 ml)の混合物に、EtOH (1 ml)  
 により3-メトキシベンズアルデヒド(0.022 g, 0.16 mmol)、続いて、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$   
 水溶液(1M; 0.40 ml, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cにて20時間攪拌し  
 、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性  
 粉末を10 g isolate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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.40 (s, 3H, イソキサゾール  
 5- $\text{CH}_3$ ), 2.64 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.60 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ イソキサゾール), 3  
 .67 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.25 (s, 1H, イソキサゾ  
 ール 4-H), 7.09 (dd,  $J = 1.9, 8.3$  Hz, 1H,  $\text{PhH}$ ), 7.45 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H,  $\text{Ph}$  5-H),  
 7.76 (s, 1H,  $\text{Ph}$  2-H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{PhH}$ ), 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):  $R_t = 3.81$  min - 483, 485 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]  
 . ESI-HRMS: 実測: 483.1146,  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrN}_6\text{O}_2$ について算出 (M+H) $^+$ : 483.1144.

【0335】

実施例82



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 1 5 2】



10

## 【 0 3 3 6 】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 isolate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砕し、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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.63 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.59 (t, J = 4.7 Hz, 4H, モルホリン  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.62 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ -ピリジル), 3.68 (br t, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H)及び8.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4$ -及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4$ -), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 578.1885,  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 578.1879.

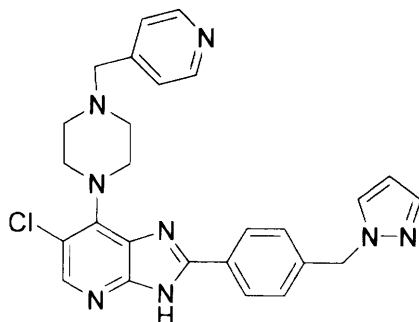
30

## 【 0 3 3 7 】

## 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 1 5 3】



40

## 【 0 3 3 8 】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.62 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.61 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ピリジル), 3.72 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 5.42 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$ ), 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- $\text{C}_6\text{H}_4$ -及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4$ -), 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);

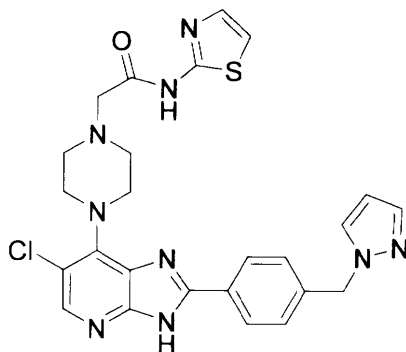
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.22$  min - 485, 487 [( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 485.1966,  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_8$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 485.1969.

【 0 3 3 9 】

#### 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 1 5 4 】



【 0 3 4 0 】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2.77 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.40 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CON}$ ), 3.73 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 5.41 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$ ), 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- $\text{C}_6\text{H}_4$ -及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4$ -), 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);

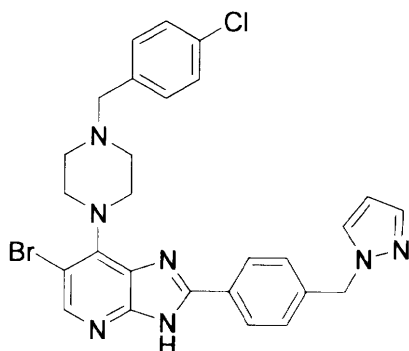
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.89$  min - 534, 536 [( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 534.1595,  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_9\text{OS}$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 534.1591.

【 0 3 4 1 】

#### 実施例85

2-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-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

【化 1 5 5】



10

【 0 3 4 2 】

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-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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%);  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.66 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.56 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 5.42 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$ ), 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) ( $3,5\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$ 及び $2,6\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.40 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 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);

20

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.72$  min - 562, 564, 566  $[(M+H)^+]$ , BrCl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 562.1116,  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BrClN}_7$ について算出  $(M+H)^+$ : 562.1122.

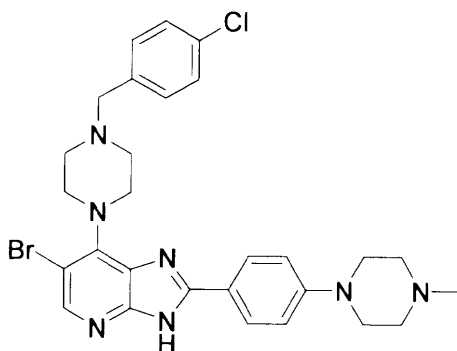
30

【 0 3 4 3 】

実施例86

6-ブロモ-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 1 5 6】



40

【 0 3 4 4 】

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-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 isolate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砕した。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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 2.40 (s, 3H, N-Me), 2.67 (br t, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.74 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.37 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.64 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 3.79 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 7.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H)及び 8.02 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$ ), 7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H)及び7.41 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H) ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H);

10

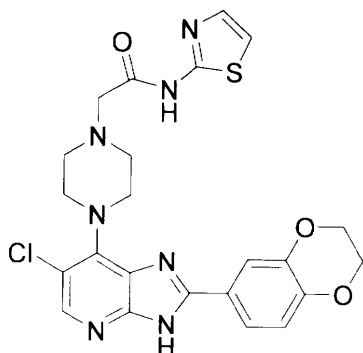
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.54$  min - 580, 582, 584 [(M+H) $^+$ , BrCl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 580.1587;  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrClN}_7$ について算出 (M+H) $^+$ : 580.1586.

【0345】

## 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157】



20

【0346】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.35 ml, 0.35 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 isolate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砕の後に、白色固体として得た(0.007 g, 23%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 2.77 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.40 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CON}$ ), 3.73 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.31 (s, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{PhH}$ ), 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,  $\text{PhH}$ ), 8.08 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.87 (s, 1H, CON H), 13.30 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

30

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 4.04$  min - 512, 514 [(M+H) $^+$ , Cl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 512.1271,  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ について算出 (M+H) $^+$ : 512.1272.

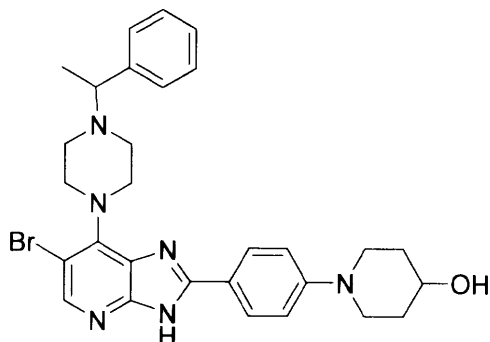
40

【0347】

## 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)-ピペラジン-4-オール

## 【化 1 5 8】



10

## 【 0 3 4 8】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.38 ml, 0.38 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。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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.35 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.45 (m, 2H)及び1.82 (m, 2H) (ピペリジン  $\text{CH}_2$ ), 2.54 (m, 2H), 2.62 (br s, 2H), 2.98 (t, 2H)及び3.70 (m, 3H) (ピペラジン  $\text{N-(CH}_2)_2$ , ピペリジン  $\text{CH}_2$ 及びピペリジン  $\text{CHOH}$ ), 3.50 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 3.67 (br s, 4H, ピペラジン  $\text{N(CH}_2)_2$ ), 4.67 (d,  $J = 4.1$  Hz,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ 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- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$ 及び2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$ ), 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):  $R_t = 3.39$  min - 561, 563 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 561.1975,  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{BrN}_6\text{O}$ について算出 (M+H) $^+$ : 561.1977.

20

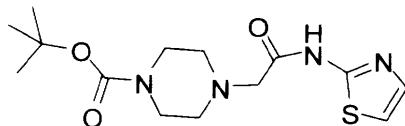
## 【 0 3 4 9】

実施例89

30

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

## 【化 1 5 9】



## 【 0 3 5 0】

2-(1-tert-ブトキシカルボニル-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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.40 (s, 9H, C( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ), 2.47 (br t 溶媒ピークにより不明瞭, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 3.31 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.34 (br t, 4H, ピペラジン  $\text{N(CH}_2)_2$ ), 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

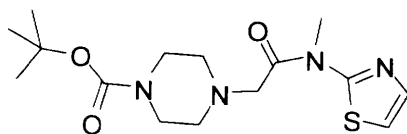
50

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

【0351】

Tert-ブチル 4-(2-(メチル(チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキシエチル)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-オキシ-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。撹拌を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時間撹拌し、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(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.33 (s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.58 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 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);

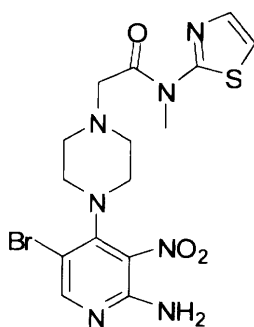
20

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ )  $R_t$  = 2.63 min - 341 [(M+H)<sup>+</sup>, 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-オキシエチル)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時間撹拌し、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時間撹拌し、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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.69 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.08 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.63 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.70 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 6.98 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.27 (d,

40

50

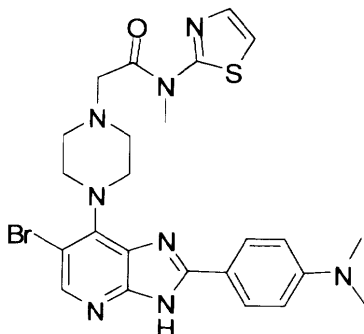
J = 3.6 Hz, 1H, チアゾール H), 7.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H, チアゾール H), 8.17 (s, 1H, 6-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z) Rt = 2.75 min - 456, 458 [(M+H)<sup>+</sup>, 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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.32 ml, 0.32 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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.76 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.99 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.66 (br s, 6H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>及びNCH<sub>2</sub>CO), 3.75 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H)及び8.01 (d, J = 9.7 Hz, 2H) (3,5-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>及び2,6-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NMe<sub>2</sub>), 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);

20

30

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

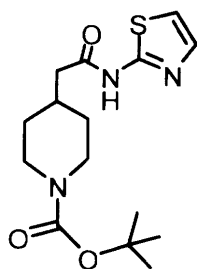
ESI-HRMS: 実測: 555.1294, C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 555.1290.

【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

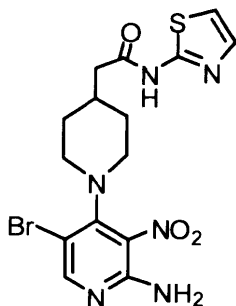
50

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 isolate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)<sup>+</sup>, 70%].

【 0 3 5 9 】

2-(1-(2-アミノ-5-ブロモ-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 1 6 4 】



10

【 0 3 6 0 】

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(0.098 g, 0.43 mmol)を、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)、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 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 isolate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%); <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.42 (m, 2H)及び1.69 (d, J = 10.5 Hz, 2H) (ピペリジン C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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(CH<sub>2</sub>)及びCH<sub>2</sub>CON), 6.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン, 100%];

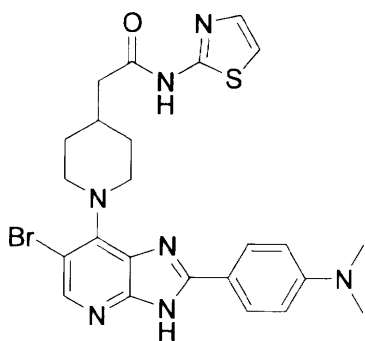
20

30

【 0 3 6 1 】

2-[1-[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]-ピペリジン-4-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【 化 1 6 5 】



40

【 0 3 6 2 】

2-(1-(2-アミノ-5-ブロモ-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

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 isolate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,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.46 (m, 2H)及び1.80 (br d, 2H), (ピペリジン  $\text{CCH}_2$ ), 2.08 (m, 1H, ピペリジン CH), 2.99 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.47 (d, 2H,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 3.38 (m, 水シグナルにより不明瞭), 及び3.81 (d,  $J = 11.5 \text{ Hz}$ , 2H), (ピペリジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ , 及び $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 6.80 (d, 2H,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 3,5-ArH), 7.20 (d, 1H,  $J = 3.6 \text{ Hz}$ )及び7.47 (d, 1H,  $J = 3.6 \text{ Hz}$ ) (チアゾール 4-H及び5-H), 8.00 (d, 2H,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 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,  $m/z$ )  $R_t = 8.25 \text{ min} - 540 / 542 [(M+H)^+]$ , Br 同位体パターン, 100%];

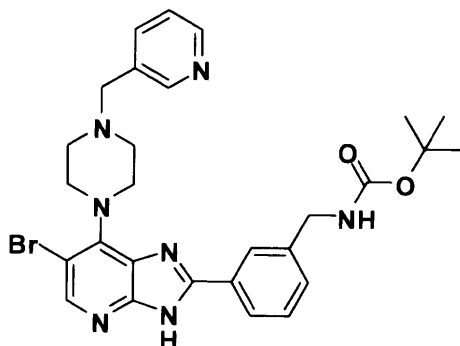
ESI-HRMS 実測: 540.1182,  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_7\text{OS}$ について算出  $(M+H)^+$ : 540.1181.

【0363】

実施例91

tert-ブチル 3-(6-ブromo-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romo-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romo-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, 1.53 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ィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 95:5)により、生成物(89 mg, 30%)を無色の固体として得た;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.38 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.61 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 3.66 (s, br, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4.22 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{NH-BOC}$ ), 7.36 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, フェニル  $\text{H-4}$ 又は $\text{H-6}$ ), 7.39 (dd,  $J = 7.7$ , 2.7 Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-5}$ ), 7.45 (t, br,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{NH-BOC}$ ), 7.48 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, フェニル  $\text{H-5}$ ), 7.78 (d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, ピリジン  $\text{H-4}$ ), 8.01 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, フェニル  $\text{H-4}$ 又は $\text{H-6}$ ), 8.10 (s, br, 1H, フェニル  $\text{H-2}$ ), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ ), 8.50 (d, br,  $J = 3.5 \text{ Hz}$ , 1H, ピリジン  $\text{H-6}$ ), 8.57 (s, br, 1H, ピリジン  $\text{H-2}$ ), 13.52 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法A) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 5.45 \text{ min} - 578, 580 [(M+H)^+]$ , Br 同位体パターン]

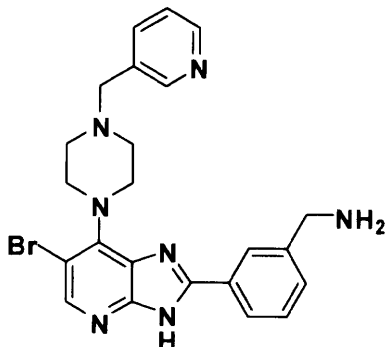
. ESI-HRMS: 実測: 578.1884,  $C_{28}H_{32}BrN_7O_2$  について算出  $(M+H)^+$ : 578.1879.

【 0 3 6 5 】

#### 実施例 92

(3-(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

【 化 1 6 7 】



10

【 0 3 6 6 】

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 3-(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)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  $H-2$ );

20

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

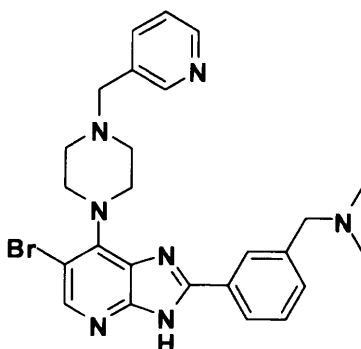
30

【 0 3 6 7 】

#### 実施例93

1-(3-(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)-N,N-ジメチルメタンアミン

【 化 1 6 8 】



40

【 0 3 6 8 】

これは、1-(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)-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-プロモ-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  $\mu$ L)及びNaBH<sub>3</sub>CN (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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.17 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.64 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.63 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 3.68 (s, br, 6H, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> & ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 506.1671, C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>7</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 506.1668.

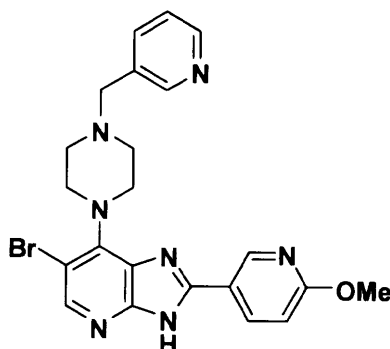
10

## 【 0 3 6 9 】

## 実施例94

6-プロモ-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 1 6 9 】



20

## 【 0 3 7 0 】

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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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リデヒド(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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 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);

30

40

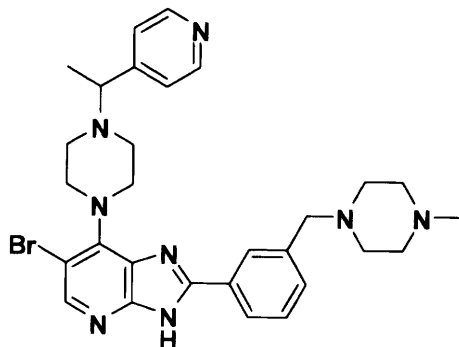
LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.35 min - 480, 482 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 480.1140, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 480.1147.

## 【 0 3 7 1 】

## 実施例95

6-プロモ-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

## 【化 1 7 0】



10

## 【 0 3 7 2】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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(50 mg, 0.12 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.17 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.37-2.48 (m, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.55-2.58 (m, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.64-2.67 (m, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.56 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 3.60 (q, J = 6.5 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 575.2274, C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 575.2246.

20

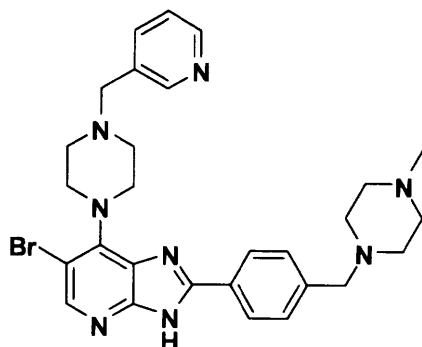
## 【 0 3 7 3】

30

## 実施例96

6-ブromo-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 1 7 1】



40

## 【 0 3 7 4】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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 e

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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.34-2.38 (m, 8H, 2 x ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.62 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.52 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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);

10

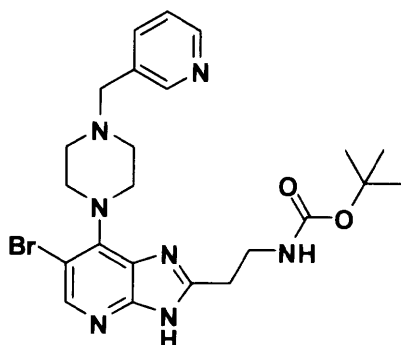
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.91 min - 561, 563 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 561.2086, C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 561.2090.

【 0 3 7 5 】

#### 実施例97

tert-ブチル 2-(6-ブromo-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 1 7 2 】



20

【 0 3 7 6 】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.35 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.58 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3.30 (DMSOピークにより隠れている, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 3.57 (t, J = 4.4 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.59 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 516.1735, C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 516.1723.

30

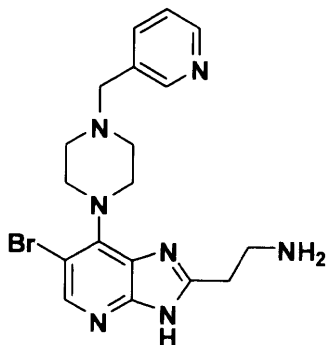
40

【 0 3 7 7 】

#### 実施例98

2-(6-ブromo-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 1 7 3】



10

## 【 0 3 7 8】

これは、(4-(6-ブromo-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romo-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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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； <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.58 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.55 (t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 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);

20

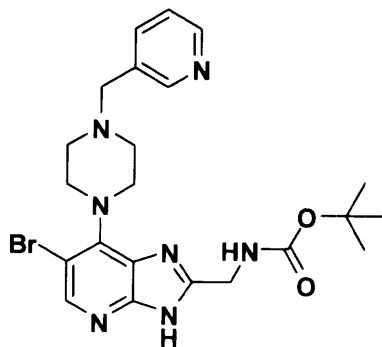
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 0.73 min - 416, 418 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 416.1201, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>7</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 416.1205.

## 【 0 3 7 9】

## 実施例99

tert-ブチル (6-ブromo-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 1 7 4】



30

40

## 【 0 3 8 0】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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； <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.57 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.56 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)

50

, 3.60 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 4.30 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7.28 (s, br, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.37 (dd,  $J = 7.5, 4.7$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-5}$ ), 7.75 (dt,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-4}$ ), 8.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ ), 8.48 (dd,  $J = 4.8, 1.7$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-6}$ ), 8.53 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-2}$ ), 12.86 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ );

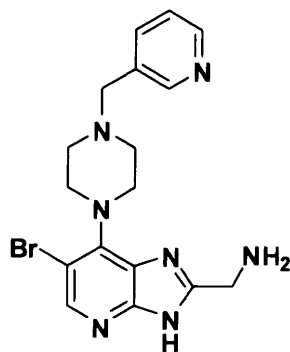
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 4.01$  min - 502, 504  $[(M+H)^+, \text{Br 同位体パターン}]$ . ESI-HRMS: 実測: 502.1577,  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrN}_7\text{O}_2$  について算出  $(M+H)^+$ : 502.1566.

【0381】

実施例100

(6-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)メタンアミン

【化175】



【0382】

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 (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)メチルカルバメート (10 mg, 0.020 mmol)、TFA (0.2 mL) 及び  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 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,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 4.04 (s, br, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 7.38 (dd,  $J = 7.7, 4.7$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-5}$ ), 7.77 (dt,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-4}$ ), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ ), 8.50 (dd,  $J = 4.7, 1.5$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-6}$ ), 8.56 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, ピリジン  $\text{H-2}$ );

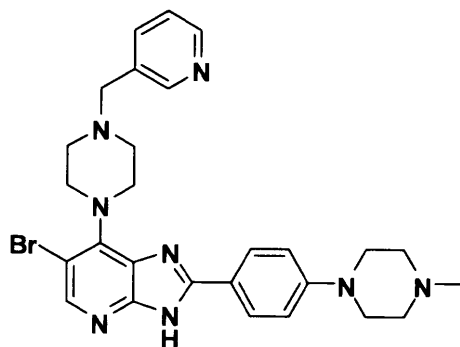
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 0.70$  min - 402, 404  $[(M+H)^+, \text{Br 同位体パターン}]$ . ESI-HRMS: 実測: 402.1045,  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_7$  について算出  $(M+H)^+$ : 402.1042.

【0383】

実施例101

6-プロモ-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】



10

20

30

40

50

## 【 0 3 8 4 】

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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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； <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.30 (DMSOピークにより隠れている, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.65 (t, J = 4.2 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)；

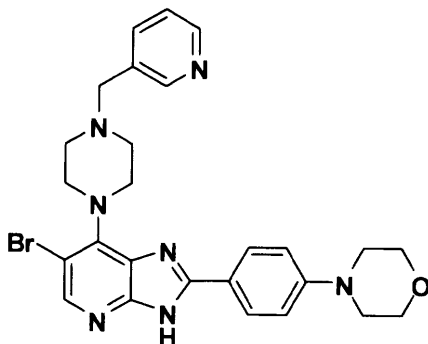
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.98 min - 547, 549 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 547.1951, C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 547.1933.

## 【 0 3 8 5 】

実施例102

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 1 7 7 】



## 【 0 3 8 6 】

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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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； <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.61 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.24 (t, J = 4.9 Hz, 4H, モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.76 (t, J = 4.7 Hz, 4H, モルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]



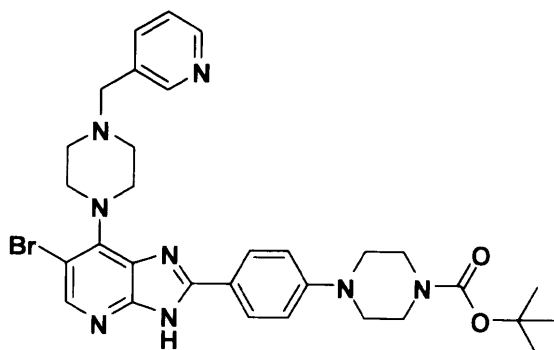
. ESI-HRMS: 実測: 534.1606,  $C_{26}H_{28}BrN_7O$ について算出  $(M+H)^+$ : 534.1617.

【 0 3 8 7 】

#### 実施例103

tert-ブチル 4-(4-(6-ブromo-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 1 7 8 】



10

【 0 3 8 8 】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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

30

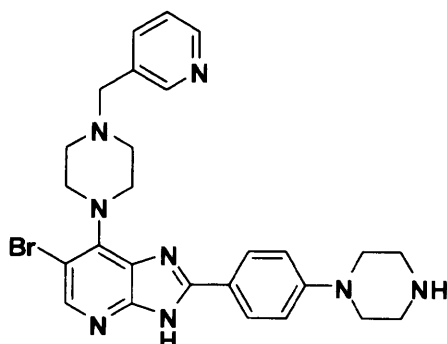
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 4.03$  min - 633, 635 [ $(M+H)^+$ , Br 同位体パターン]  
. ESI-HRMS: 実測: 633.2293,  $C_{31}H_{37}BrN_8O_2$ について算出  $(M+H)^+$ : 633.2301.

【 0 3 8 9 】

#### 実施例104

6-ブromo-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 1 7 9 】



40

【 0 3 9 0 】

50

これは、4-(6-ブromo-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romo-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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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；<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.50 (DMSOピークにより隠れている, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.00 (s, br, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 3.30 (DMSOピークにより隠れている, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.64 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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);

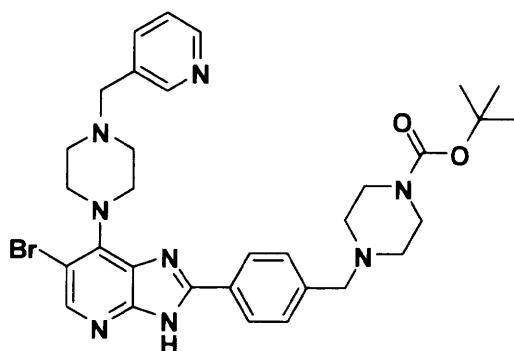
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.72 min - 533, 535 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 533.1786, C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 533.1777.

【0391】

#### 実施例105

tert-ブチル 4-(4-(6-ブromo-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

【化180】



【0392】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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；

<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.34 (t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.32 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 647.2461, C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 647.2458.

【0393】

10

20

30

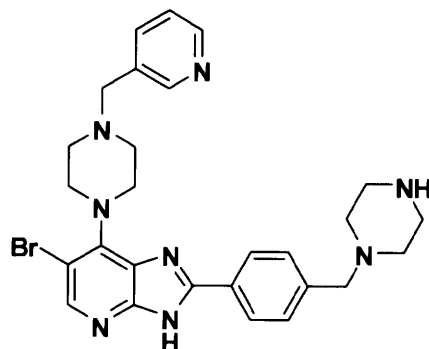
40

50

## 実施例106

6-プロモ-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-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-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)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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.46-2.49 (m, 1H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.93 (s, br, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 3.30 (DMSOピークにより隠れている, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 3.34-3.38 (m, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 3.56 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.67 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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);

20

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.64 min - 547, 549 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 547.1919, C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 547.1933.

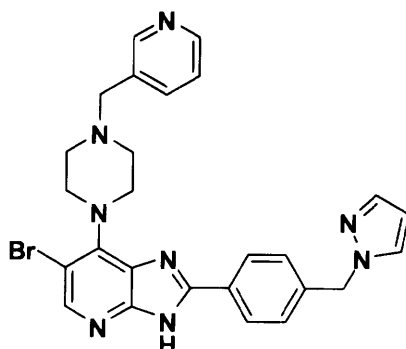
30

【0395】

## 実施例107

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-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】



40

【0396】

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-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-ア

50

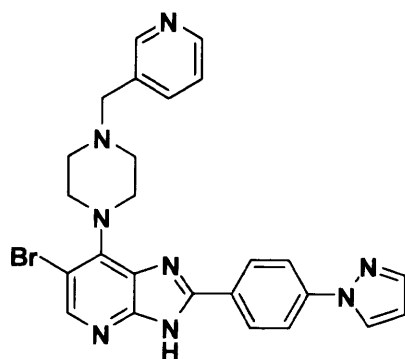
ミン(20 mg, 0.051 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.056 mmol, 11 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 95:5)による精製により、生成物(11 mg, 41%)を無色の固体として得た; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.41 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 529.1450, C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 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】



【0398】

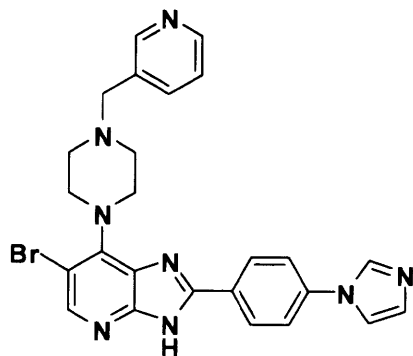
これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.051 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 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tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 515.1316, C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 515.1307.

【0399】

#### 実施例109

2-(4-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-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 1 8 4】



10

## 【 0 4 0 0】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-(1H-イミダゾール-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tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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； <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.64 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.63 (s, br, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (t, J = 4.4 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)；

20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.17 min - 515, 517 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 515.1297, C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 515.1307.

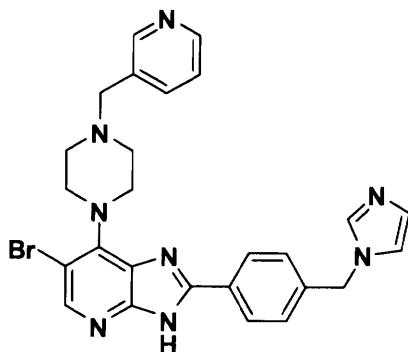
## 【 0 4 0 1】

30

## 実施例110

2-(4-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-ブromo-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 1 8 5】



40

## 【 0 4 0 2】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.28 (s, 2H, Ph CH<sub>2</sub>), 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

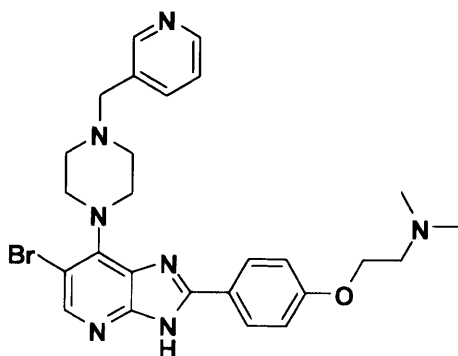
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.03 min - 529, 531 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 529.1462, C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>8</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 529.1464.

【0403】

実施例111

2-(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)フェノキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン

【化186】



20

【0404】

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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.23 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H, Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.65 (t, J = 4.4 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 536.1769, C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 536.1773.

30

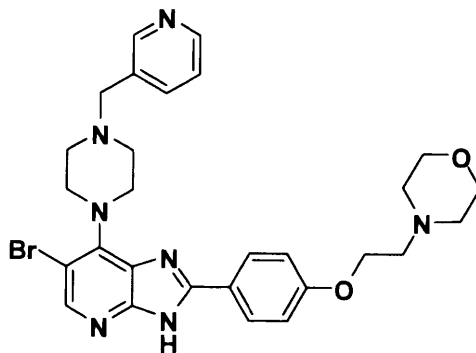
40

【0405】

実施例112

4-(2-(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)フェノキシ)エチル)モルホリン

## 【化 1 8 7】



10

## 【0 4 0 6】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.62 (t, J = 4.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H, PhOCH<sub>2</sub>C 20  
H<sub>2</sub>), 3.30 (DMSO 水ピークにより隠れている, 4H, モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H, モルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.65 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 4.17 (q, J = 5.8 Hz, PhOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 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, 1 H, 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);

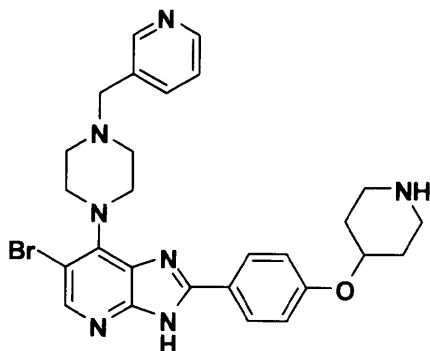
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.92 min - 578, 580 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 578.1876, C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 578.1879. 30

## 【0 4 0 7】

## 実施例113

6-ブromo-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 1 8 8】



40

## 【0 4 0 8】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.77-1.81 (m, 2H, 2 x ピペリジン CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.09-2.11 (m, 2H, 2 x ピペリジン CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.00-3.07 (m, 2H, 2 x ピペリジン CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.20-3.24 (m, 2H, 2 x ピペリジン CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.62 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.66 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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);

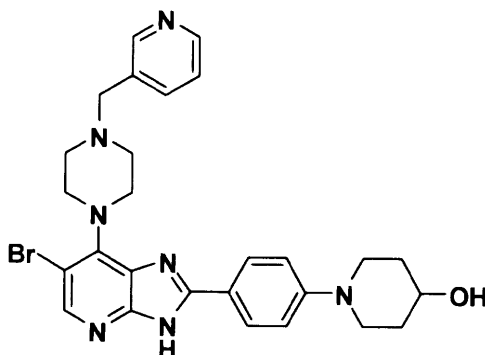
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.17 min - 548, 550 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 548.1774, C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>7</sub>O について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 548.1773.

【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】



【0410】

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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.23 mmol, 0.23 mL) 及び 4-(4-ヒドロキシピペリジン-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tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.41-1.49 (m, 2H, 2 x ピペリジン CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.81-1.84 (m, 2H, 2 x ピペリジン CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.97-3.02 (m, 2H, 2 x ピペリジン CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.62 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.64 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.66-3.70 (m, 2H, 2 x ピペリジン CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 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);

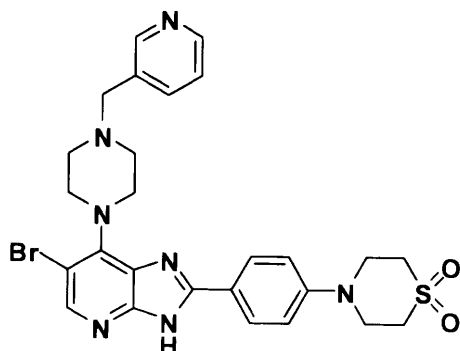
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.87 min - 548, 550 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 548.1777, C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>7</sub>O について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 548.1773.

【0411】

実施例115



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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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 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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 95:5) 20  
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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.61 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.14 (t, J = 4.7 Hz, 4H, 1,1-ジオキソチオモルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.65 (t, J = 4.6 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.91 (t, J = 5.0 Hz, 4H, 1,1-ジオキソチオモルホリン S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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-5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.56 (d, J = 1.6 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]

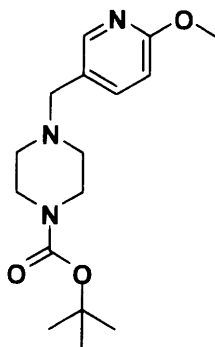
30

## 【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 カルボキサリド (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)を少しずつ加え、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;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.47 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.00 (s, br, 2H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 2.39 (t, J = 4.7 Hz, 2H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 3.43 (t, J = 4.9 Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.45 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H, メトキシピリジン  $\text{H}-5$ ), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H, メトキシピリジン  $\text{H}-4$ ), 8.05 (d, br, J = 2.3 Hz, 1H, メトキシピリジン  $\text{H}-2$ );

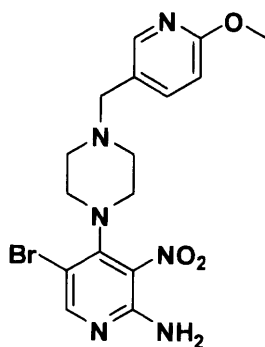
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.08 min - 308  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ . ESI-HRMS: 実測: 308.1964,  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ について算出  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 208.1974.

【0415】

5-ブromo-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

10

【化192】



20

【0416】

これは、5-ブromo-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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL)、次いで $i\text{PrOH}$  (3.5 mL)及びDIPEA (1 mL)中の5-ブromo-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;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 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,  $\text{NCH}_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ピリジン  $\text{H}-5$ ), 6.98 (s, br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H, ピリジン  $\text{H}-4$ ), 8.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H, ピリジン  $\text{H}-2$ ), 8.16 (s, 1H, ブromoピリジン  $\text{H}-6$ );

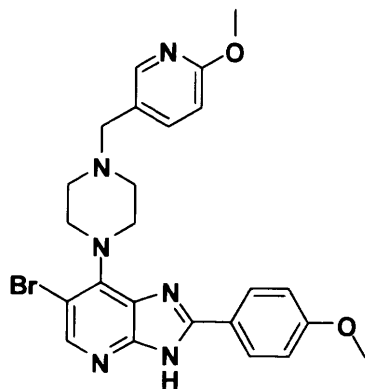
30

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

【0417】

6-ブromo-2-(4-メトキシフェニル)-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

## 【化 1 9 3】



10

## 【 0 4 1 8】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.21 mmol, 0.21 mL)及び4-メトキシベンゼン カルボキサリデヒド(1.1 eq, 0.078 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.60 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.52 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.64 (t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H, メトキシピリジン H-5), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H, メトキシフェニル H-2 & H-6), 7.70 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H, メトキシピリジン H-4), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H, メトキシピリジン H-2), 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);

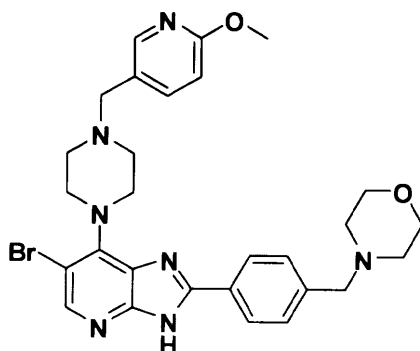
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.40 min - 509, 511 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 509.1298, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 509.1301.

## 【 0 4 1 9】

## 実施例117

4-(4-(6-ブromo-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

## 【化 1 9 4】



40

## 【 0 4 2 0】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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;  $^1\text{H}$  (500 MHz, DM SO- $d_6$ ) 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,  $\text{NCH}_2$ ), 3.54 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $\text{OCH}_3$ ), 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  $\text{NH}$ );

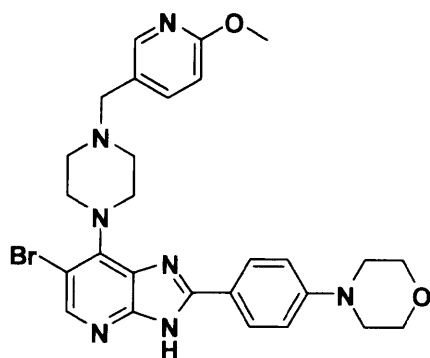
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.17$  min - 578, 580 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 578.1879,  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 578.1879.

【0421】

#### 実施例118

4-(4-(6-プロモ-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】



【0422】

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-((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 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -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;  $^1\text{H}$  (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,  $\text{CH}_2$ ), 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,  $\text{OCH}_3$ ), 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  $\text{NH}$ );

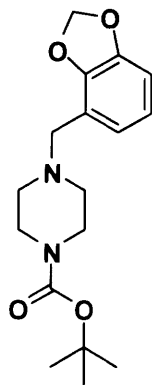
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.38$  min - 564, 566 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 564.1733,  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 564.1723.

【0423】

#### 実施例119

tert-ブチル 4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

## 【化 1 9 6】



10

## 【 0 4 2 4】

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incar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)を少しずつ加え、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( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 95:5)により、生成物(131 mg, 62%)を無色の油として得た;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.47及び1.48 (2s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.99 (s, br, 1H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 2.44 (t,  $J = 4.7$  Hz, 2H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 2.54-2.63 (m, 1H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 3.45 (t,  $J = 4.9$  Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.55 (s, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.70 (s, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.97 (s, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.99 (s, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.75-6.96 (m, 3H, フェニル  $\text{H-4}$ ,  $\text{H-5}$ ,  $\text{H-6}$ );

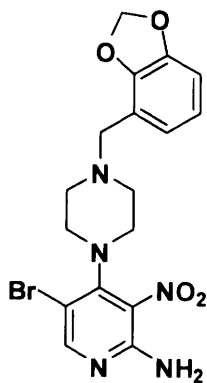
20

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.47$  min - 321  $[(M+H)^+]$ . ESI-HRMS: 実測: 321.1814,  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ について算出  $(M+H)^+$ : 321.1814.

## 【 0 4 2 5】

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romo-3-ニトロピリジン-2-アミン

## 【化 1 9 7】



30

40

## 【 0 4 2 6】

これは、5-ブromo-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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL)、次いで $i\text{PrOH}$  (3.5 mL)及びDIPEA (1 mL)中の5-ブromo-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(131 mg, 2工程について80%)を、黄色固体として得た;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 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,  $\text{NCH}_2$ ), 6.00 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.83-6.85 (m, 3H, フェニル  $\text{H-4}$ ,  $\text{H-5}$ ,  $\text{H-6}$ ), 6.98 (s, br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.16 (s, 1H, ブromoピリジン  $\text{H-6}$

50

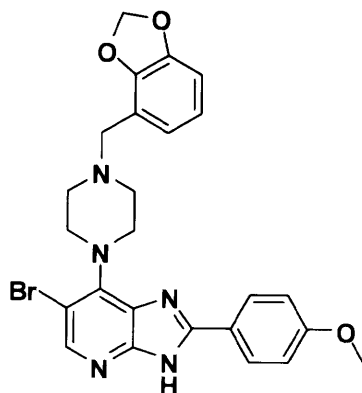
);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.64 min - 436, 438 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 436.0615, C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 436.0620.

【0427】

7-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-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

【化198】



10

【0428】

20

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]ジオキサール-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(30 mg, 0.068 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.21 mmol, 0.21 mL)及び4-メトキシベンゼンカルボキサリド(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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.55 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.65 (t, J = 4.3 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.02 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.83 (d, J = 4.2 Hz, 2H, ベンゾ[d][1,3]ジオキシル H-4 & H-6), 6.90 (app. q, J = 4.4 Hz, 1H, ベンゾ[d][1,3]ジオキシル 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 522.1137, C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 522.1141.

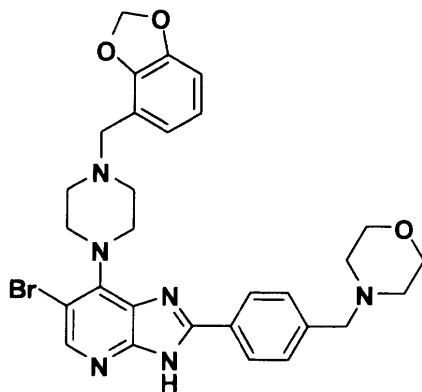
30

【0429】

実施例120

4-(4-(7-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イルメチル)ピペラジン-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)モルホリン

## 【化 1 9 9】



10

## 【 0 4 3 0】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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； <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.38 (t, J = 4.1 Hz, 4H, モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.54 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.55 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H)及び3.66 (s, br, 4H) (ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)及びモルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.02 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 591.1718, C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 591.1719.

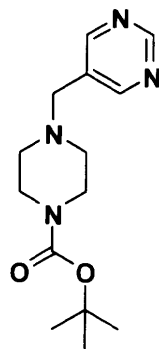
20

## 【 0 4 3 1】

## 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 2 0 0】



40

## 【 0 4 3 2】

ピリミジン 5-カルボキサリデヒド(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incarboxylate(2.5 eq, 2.31 mmol, 430 mg)で処理し、5分間撹拌した。シアノホウ化水素ナトリウム(0.95 eq, 0.88 mmol, 55 mg)を少しずつ加え、次いで反応物を16時間撹拌した。真空濃縮及び分取tlc精製(EtOAc)により、生成物(141 mg, 55%)を淡黄色の油として得た； <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.95 (br, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 2.42 (t, J = 4.7 Hz, 2H, ピペ

50

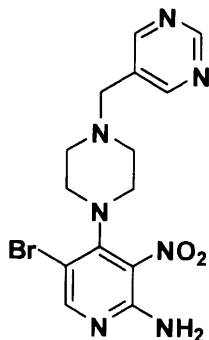
ラジン  $\text{NCH}_2$ ), 3.45 (t,  $J = 4.9$  Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 8.78 (s, 2H, ピリミジン  $\text{H-4}$  &  $\text{H-6}$ ), 9.15 (s, 1H, ピリミジン  $\text{H-2}$ );

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.

【0433】

5-ブromo-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201】



10

【0434】

これは、5-ブromo-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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL)、次いで  $i\text{PrOH}$  (3 mL) 及び DIPEA (0.75 mL) 中の5-ブromo-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;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 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,  $\text{NCH}_2$ ), 6.97 (s, br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.16 (s, 1H, ブromoピリジン  $\text{H-6}$ ), 8.75 (s, 2H, ピリミジン  $\text{H-4}$  &  $\text{H-6}$ ), 9.10 (s, 1H, ピリミジン  $\text{H-2}$ );

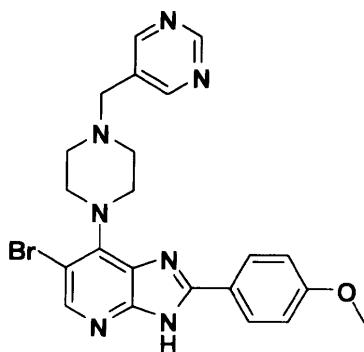
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.07$  min - 394, 396  $[(M+H)^+]$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 304.0628,  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出  $(M+H)^+$ : 394.0627.

30

【0435】

6-ブromo-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202】



40

【0436】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (3 eq, 0.23 mmol, 0.23 mL) 及び4-メトキシベンゼンカルボキサリドヒド (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 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -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;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.64 (s, br, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.64 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.66 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.09 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, メトキシフェニル  $\text{H}-2$  &  $\text{H}-6$ ), 8.13 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, メトキシフェニル  $\text{H}-3$  &  $\text{H}-5$ ), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H}-5$ ), 8.80 (s, 2H, ピリミジン  $\text{H}-4$  &  $\text{H}-6$ ), 9.12 (s, 1H, ピリミジン  $\text{H}-2$ ), 13.35 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ );  
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.37$  min - 480, 482 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 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 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 480.1147.

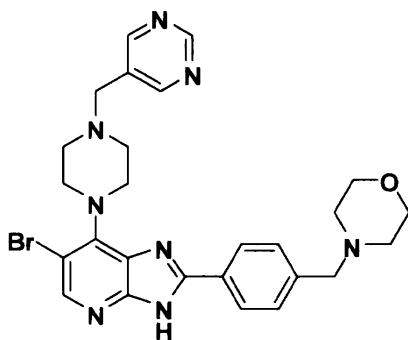
【0437】

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tlcによる調製により( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 95:5)、生成物(10 mg, 36%)を無色の固体として得た;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 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,  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $\text{NCH}_2$ ), 7.48 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H}-3$  &  $\text{H}-5$ ), 8.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H}-2$  &  $\text{H}-6$ ), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H}-5$ ), 8.82 (s, 2H, ピリミジン  $\text{H}-4$  &  $\text{H}-6$ ), 9.13 (s, 1H, ピリミジン  $\text{H}-2$ ), 13.50 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ );  
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.00$  min - 549, 551 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 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 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 549.1726.

30

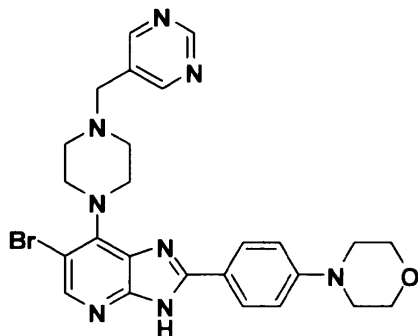
40

【0439】

#### 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 2 0 4】



10

## 【0 4 4 0】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-ホルホルン-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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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；<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.24 (t, J = 4.7 Hz, 4H, モルホルン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.62-3.65 (m, 6H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> & CH<sub>2</sub>), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H, モルホルン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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): Rt = 3.35 min - 535, 537 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]  
 . ESI-HRMS: 実測: 535.1576, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>8</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 535.1569.

20

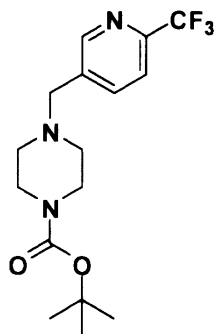
## 【0 4 4 1】

## 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 2 0 5】



40

## 【0 4 4 2】

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)を少しずつ加え、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(EtOAc)により、生成物(151 mg, 76%)を無色の固体として得た；<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.42 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.45 (t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.66

50

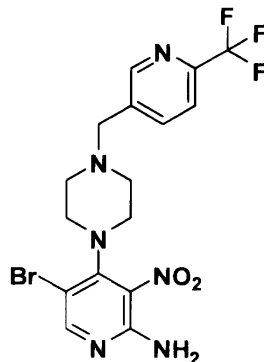
(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ピリジン  $\underline{\text{H-5}}$ ), 7.87 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H, ピリジン  $\underline{\text{H-4}}$ ), 8.68 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, ピリジン  $\underline{\text{H-2}}$ );

LC (方法A) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 4.89$  min - 346[( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>]. ESI-HRMS: 実測: 346.1751,  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 346.1742.

【0443】

5-ブromo-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romo-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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL)、次いでiPrOH (3 mL)及びDIPEA (1 mL)中の5-ブromo-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;

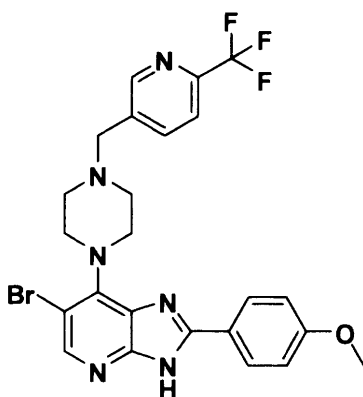
$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.55 (s, br, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.07 (s, br, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.69 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.97 (s, br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ピリジン  $\underline{\text{H-5}}$ ), 8.03 (dd,  $J = 8.0, 0.6$  Hz, 1H, ピリジン  $\underline{\text{H-4}}$ ), 8.16 (s, 1H, ブromoピリジン  $\underline{\text{H-6}}$ ), 8.71 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H, ピリジン  $\underline{\text{H-2}}$ );

LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.47$  min - 461, 463 [( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 461.0555,  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrF}_3\text{N}_6\text{O}_2$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 461.0548.

【0445】

6-ブromo-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】



40

【0446】

これは、4-(6-ブromo-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

50

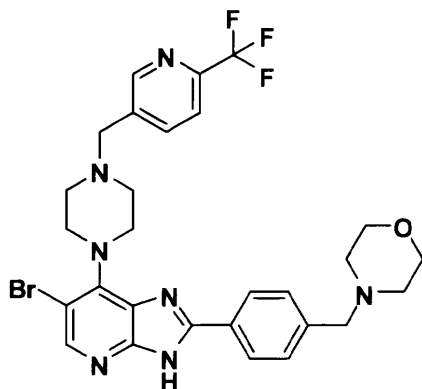
は5-ブromo-3-ニトロ-4-(4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.043 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.13 mmol, 0.13 mL)及び4-メトキシベンゼンカルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.048 mmol, 6.5 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 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;  
<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.64 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.67 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.73 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]  
 . ESI-HRMS: 実測: 547.1062, C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 547.1069.

【0447】

#### 実施例125

4-(4-(6-ブromo-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208】



【0448】

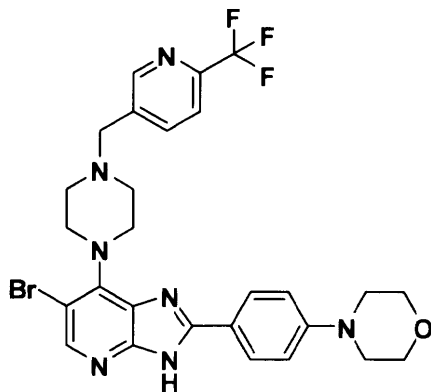
これは、4-(6-ブromo-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブromo-3-ニトロ-4-(4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.043 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 eq, 0.13 mmol, 0.13 mL)及び4-(モルホリノメチル)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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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;  
<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.39 (s, br, 4H, モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.66 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.55 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.60 (t, J = 4.4 Hz, 4H)及び3.70 (t, J = 4.8 Hz, 4H) (ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)及びモルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.75 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]  
 . ESI-HRMS: 実測: 616.1656, C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 616.1647.

【0449】

#### 実施例126

4-(4-(6-ブromo-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 2 0 9】



10

## 【 0 4 5 0】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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；<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.65 (t, J = 4.4 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.24 (t, J = 4.9 Hz, 4H, モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.66 (t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (t, J = 4.9 Hz, 4H, モルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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): Rt = 4.20 min - 602, 604 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 602.1487, C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 602.1491.

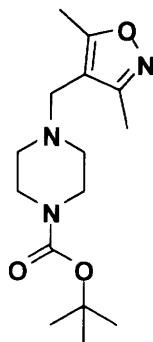
20

## 【 0 4 5 1】

## 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 2 1 0】



40

## 【 0 4 5 2】

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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (3.0 eq, 2.06 mmol, 0.36 mL)で処理し、35 °にて8時間撹拌した。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；<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (t, J = 4.5 Hz,

50

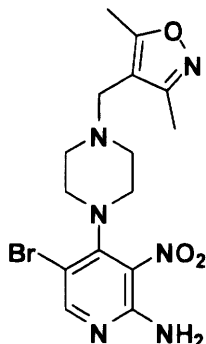
4H, ピペラジン  $N(\underline{\text{CH}}_2)_2$ , 2.31 (s, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3$ ), 3.23 (s, 2H,  $N\underline{\text{CH}}_2$ ), 3.30 (DMSOピークにより隠れている, 4H, ピペラジン  $N(\underline{\text{CH}}_2)_2$ );

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

【 0 4 5 3 】

5-ブromo-4-(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 2 1 1 】



10

【 0 4 5 4 】

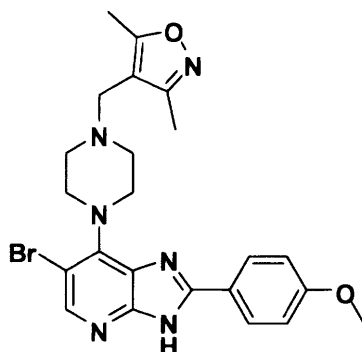
これは、5-ブromo-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同様の手順であるが、ここではtert-ブチル 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.35 mmol, 104 mg)、TFA (1.25 mL)及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL)、次いで $i\text{PrOH}$  (3 mL)及びDIPEA (1 mL)中の5-ブromo-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(81 mg, 0.32 mmol)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;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.19 (s, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3$ ), 2.32 (s, 3H,  $\underline{\text{CH}}_3$ ), 2.47 (s, br, 4H, ピペラジン  $N(\underline{\text{CH}}_2)_2$ ), 3.03 (s, br, 4H, ピペラジン  $N(\underline{\text{CH}}_2)_2$ ), 3.30 (s, DMSOピークにより隠れている, 2H,  $N\underline{\text{CH}}_2$ ), 6.96 (s, br, 2H,  $\underline{\text{NH}}_2$ ), 8.16 (s, 1H, プロモピリジン H-6);

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

【 0 4 5 5 】

4-((4-(6-ブromo-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 2 1 2 】



40

【 0 4 5 6 】

これは、4-(6-ブromo-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romo-4-(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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.63 (t, J = 4.6 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 497.1301, C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 497.1301.

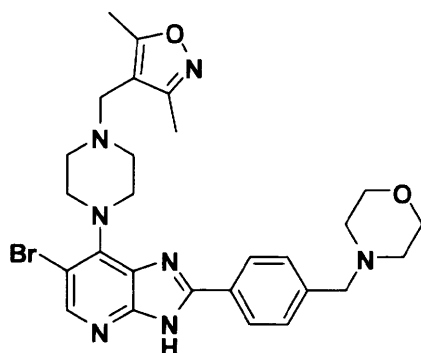
10

【 0 4 5 7 】

## 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 2 1 3 】



20

【 0 4 5 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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37-2.40 (m, 4H, モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.58 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H)及び3.64 (t, J = 4.8 Hz, 4H) (ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)及びモルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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);

30

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.05 min - 566, 568 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 566.1879, C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 566.1879.

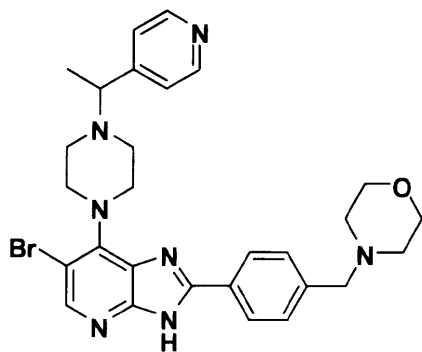
40

【 0 4 5 9 】

## 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 2 1 4】



10

## 【 0 4 6 0】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1, 40 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.45 (t, J = 4.7 Hz, 4H, モルホリン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.62-2.66 (m, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 2.71-2.75 (m, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 3.59 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.60-2.62 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H)及び3.73 (s, br, 4H) (モルホリン O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)及びピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 562.1935, C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 562.1930.

20

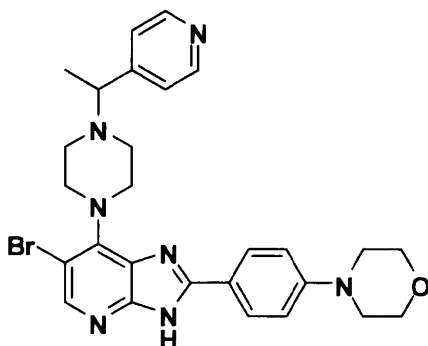
## 【 0 4 6 1】

実施例130

30

4-(4-(6-ブromo-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

## 【化 2 1 5】



40

## 【 0 4 6 2】

これは、4-(6-ブromo-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romo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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;  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.36 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (s, br, 2H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 2.63 (s, br, 2H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $\text{CHCH}_3$ ), 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  $\text{H-3}$  &  $\text{H-5}$ ), 7.39 (d, br,  $J = 6.2$  Hz, 2H, ピリジン  $\text{H-3}$  &  $\text{H-5}$ ), 8.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-2}$  &  $\text{H-6}$ ), 8.16 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ ), 8.55 (d, br,  $J = 6.0$  Hz, 2H, ピリジン  $\text{H-2}$  &  $\text{H-6}$ ), 13.22 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ ); LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.35$  min - 548, 550 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 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 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 548.1773.

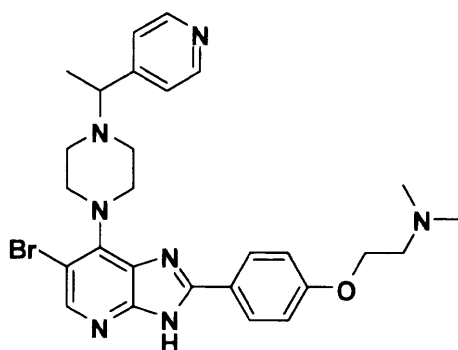
10

## 【 0 4 6 3 】

## 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 2 1 6 】



20

## 【 0 4 6 4 】

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 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -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;  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.35 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.25 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.51-2.55 (m, 2H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 2.63-2.65 (m, 2H, ピペラジン  $\text{NCH}_2$ ), 2.67 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H,  $\text{Me}_2\text{NCH}_2$ ), 3.57 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 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,  $\text{OCH}_2$ ), 7.10 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3}$  &  $\text{H-5}$ ), 7.39 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, ピリジン  $\text{H-3}$  &  $\text{H-5}$ ), 8.11 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-2}$  &  $\text{H-6}$ ), 8.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ ), 8.54 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, ピリジン  $\text{H-2}$  &  $\text{H-6}$ ), 13.33 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ ); LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.00$  min - 550, 552 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 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 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 550.1930.

30

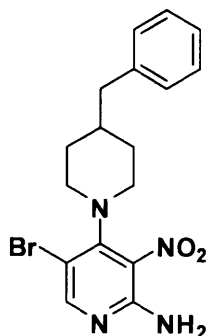
40

## 【 0 4 6 5 】

## 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 2 1 7】



10

## 【0 4 6 6】

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；  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.38 (qd, br,  $J = 12.2, 3.5$  Hz, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 1.60 (d, br,  $J = 10.9$  Hz, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 1.69-1.76 (m, 1H, ピペリジン  $\text{CH}$ ), 2.55 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 2.74 (t, br,  $J = 11.9$  Hz, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 3.22 (d, br,  $J = 12.5$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 6.93 (s, br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.16-7.18 (1H, m, フェニル  $\text{H}_4$ ), 7.19 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H}_2$  &  $\text{H}_6$ ), 7.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H}_3$  &  $\text{H}_5$ ), 8.13 (s, 1H, ピリジン  $\text{H}_6$ );

20

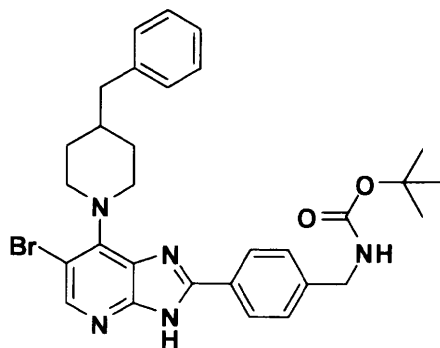
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 5.92$  min - 391, 393 [( $M+H$ ) $^+$ , Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 391.0768,  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2$  について算出 ( $M+H$ ) $^+$ : 391.0770.

## 【0 4 6 7】

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 2 1 8】



40

## 【0 4 6 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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (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 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -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；  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.41 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.44-1.49 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 1.73 (app d,  $J = 11.0$  Hz, 2H, 2

50

x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 1.78-1.85 (m, 1H, ピペリジン  $\text{CH}$ ), 2.61 (app d,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.31-3.34 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 3.85 (app d,  $J = 11.9$  Hz, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 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  $\text{H-4}$ ), 7.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-2}$  &  $\text{H-6}$ ), 7.31 (t, br,  $J = 7.4$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3}$  &  $\text{H-5}$ ), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3'}$  &  $\text{H-5'}$ ), 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  $\text{H-2'}$  &  $\text{H-6'}$ ), 8.21 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ ), 13.03 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ );

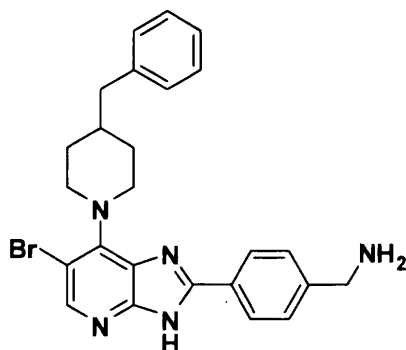
LC (方法A) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 8.44$  min - 576, 578  $[(M+H)^+$ , Br 同位体パターン]

【 0 4 6 9 】

実施例133

(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)フェニル)メタンアミン

【 化 2 1 9 】



【 0 4 7 0 】

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-(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(15 mg, 0.026 mmol)、TFA (0.2 mL)及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.40-1.48 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 1.73 (d, br,  $J = 11.7$  Hz, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 1.79-1.85 (m, 1H, ピペリジン  $\text{CH}$ ), 2.61 (app d,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.31-3.36 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 3.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.85 (app d,  $J = 12.0$  Hz, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 7.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, フェニル  $\text{H-4}$ ), 7.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-2}$  &  $\text{H-6}$ ), 7.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3}$  &  $\text{H-5}$ ), 7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3'}$  &  $\text{H-5'}$ ), 8.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-2'}$  &  $\text{H-6'}$ ), 8.21 (s, 1H, (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ ).

【 0 4 7 1 】

実施例134

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

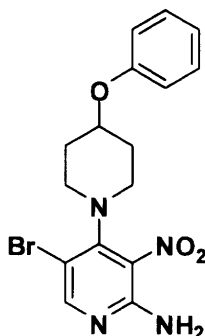
10

20

30

40

## 【化 2 2 0】



10

## 【 0 4 7 2】

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;  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.74-1.81 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.04-2.08 (m, br, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.98-3.03 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 3.24-3.27 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 4.63 (クインテット,  $J = 3.9$  Hz, 1H, ピペリジン  $\text{CH}$ ), 6.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, フェニル  $\text{H-6}$ ), 6.98 (s, br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.99 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-2}$  &  $\text{H-4}$ ), 7.28 (dd,  $J = 8.6, 7.8$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3}$  &  $\text{H-5}$ ), 8.17 (s, 1H, ピリジン  $\text{H-6}$ );

20

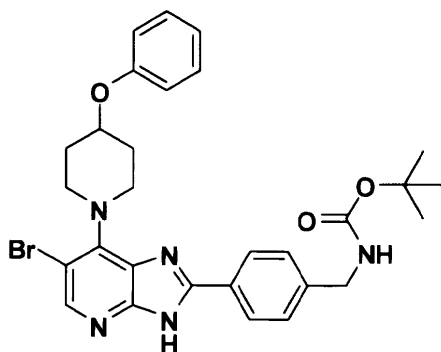
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 5.54$  min - 393, 395 [( $M+H$ ) $^+$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 393.0562,  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3$ について算出 ( $M+H$ ) $^+$ : 393.0562.

## 【 0 4 7 3】

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 2 2 1】

30



40

## 【 0 4 7 4】

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 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -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;  $^1\text{H}$  (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  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.16-2.19 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 3.59-3.64 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 3.87-3.91 (m, 2H, 2 x

50

ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 4.19 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.70 (septet,  $J = 3.9$  Hz, 1H, ピペリジン  $\text{CH}$ ), 6.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, フェニル  $\text{H-4}$ ), 7.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3'}$  &  $\text{H-5'}$ ), 7.31 (dd,  $J = 8.6, 7.4$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3}$  &  $\text{H-5}$ ), 7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-2}$  &  $\text{H-6}$ ), 8.13 (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  $\text{H-5}$ ), 13.45 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{NH}$ );

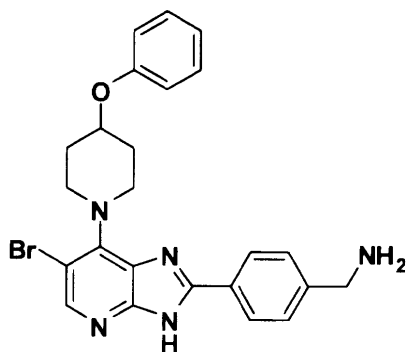
LC (方法A) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 7.59$  min - 578, 580  $[(M+H)^+]$ , Br 同位体パターン]

#### 【 0 4 7 5 】

##### 実施例135

(4-(6-プロモ-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)フェニル)メタンアミン

#### 【 化 2 2 2 】



#### 【 0 4 7 6 】

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-(6-プロモ-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 (17 mg, 0.029 mmol)、TFA (0.25 mL)及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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;  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.84-1.90 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 2.17-2.19 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{CH}_A\text{H}_B$ ), 3.61 (ddd,  $J = 12.4, 9.7, 1.8$  Hz, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86-3.91 (m, 2H, 2 x ピペリジン  $\text{NCH}_A\text{H}_B$ ), 4.70 (セプテット,  $J = 4.0$  Hz, 1H, ピペリジン  $\text{CH}$ ), 6.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, フェニル  $\text{H-4}$ ), 7.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-2}$  &  $\text{H-6}$ ), 7.30 (dd,  $J = 8.6, 7.4$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3}$  &  $\text{H-5}$ ), 7.50 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-3'}$  &  $\text{H-5'}$ ), 8.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, フェニル  $\text{H-2'}$  &  $\text{H-6'}$ ), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\text{H-5}$ );

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

#### 【 0 4 7 7 】

##### 実施例136

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

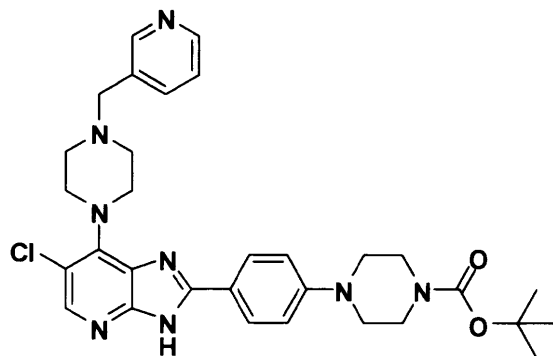
10

20

30

40

## 【化 2 2 3】



10

## 【 0 4 7 8 】

これは、4-(6-ブromo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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 ; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 589.2813, C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 589.2806.

20

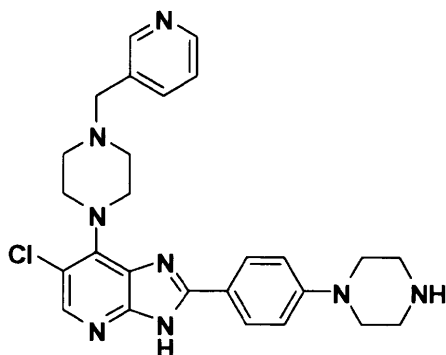
## 【 0 4 7 9 】

## 実施例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-ブromo-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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]

50

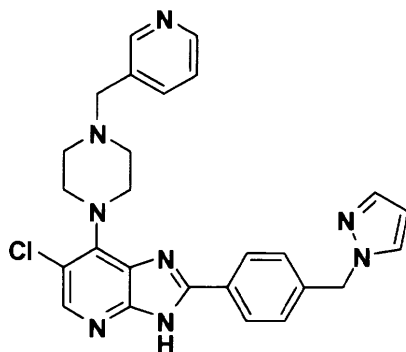
. ESI-HRMS: 実測: 489.2288,  $C_{26}H_{29}ClN_8$  について算出  $(M+H)^+$ : 489.2282.

【 0 4 8 1 】

#### 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 2 2 5 】



10

【 0 4 8 2 】

これは、4-(6-ブromo-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,  $DM SO-d_6$ ) 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

30

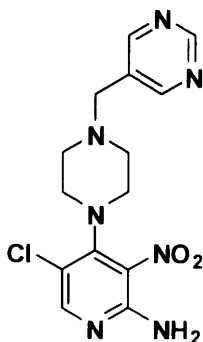
LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.02$  min - 485, 487 [ $(M+H)^+$ , Cl 同位体パターン]  
. ESI-HRMS: 実測: 485.1969,  $C_{26}H_{25}ClN_8$  について算出  $(M+H)^+$ : 485.1969.

【 0 4 8 3 】

#### 実施例139

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

【 化 2 2 6 】



40

【 0 4 8 4 】

50

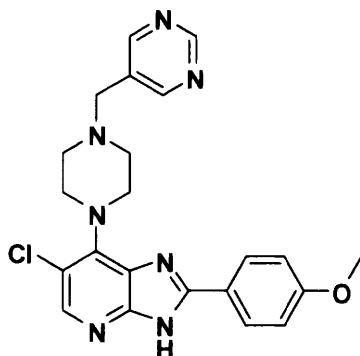
これは、5-ブromo-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.13 mmol, 35 mg)、TFA (0.25 mL)及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL)、次いで<sup>i</sup>PrOH (1 mL)及びDIPEA (0.25 mL)中の4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(37 mg, 0.11 mmol)を用いて調製した。上記のよ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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.52 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.07 (t, J = 4.5 Hz, 4H, , ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.95 (s, br, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 350.1133, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 350.1132.

10

【 0 4 8 5 】

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 2 2 7 】



20

【 0 4 8 6 】

これは、4-(6-ブromo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 436.1646, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 436.1653.

30

40

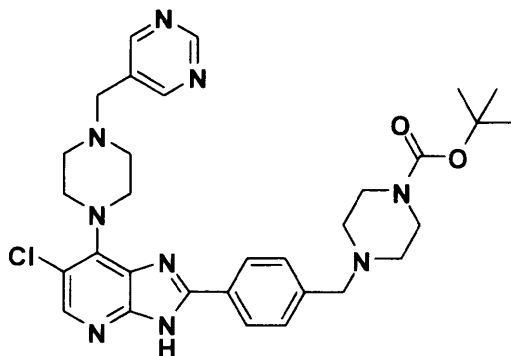
【 0 4 8 7 】

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 2 2 8】



10

## 【 0 4 8 8】

これは、4-(6-ブromo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.34 (t, J = 4.9 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.64 (t, J = 4.4 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.32 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.55 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.71 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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);

20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.65 min - 604, 606 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 604.2919, C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub> について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 604.2915.

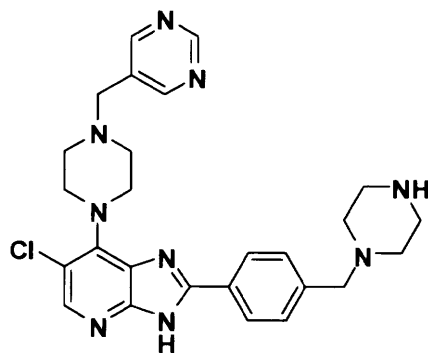
## 【 0 4 8 9】

実施例141

30

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 2 2 9】



40

## 【 0 4 9 0】

これは、(4-(6-ブromo-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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.32 (s,

50

br, 4H, ピペラジン  $N(\underline{CH_2})_2$ ), 2.64 (s, br, 4H, ピペラジン  $N(\underline{CH_2})_2$ ), 2.72 (t, J = 4.6 Hz, 4H, ピペラジン  $N(\underline{CH_2})_2$ ), 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  $N(\underline{CH_2})_2$ ), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル  $\underline{H-3}$  &  $\underline{H-5}$ ), 8.11 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン  $\underline{H-5}$ ), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H, フェニル  $\underline{H-2}$  &  $\underline{H-6}$ ), 8.80 (s, 2H, ピリミジン  $\underline{H-4}$  &  $\underline{H-6}$ ), 9.12 (s, 1H, ピリミジン  $\underline{H-2}$ ); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.90 min - 504, 506 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]

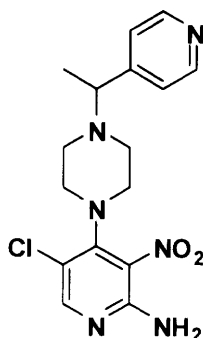
## 【 0 4 9 1 】

## 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

10

## 【化 2 3 0 】



20

## 【 0 4 9 2 】

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)、<sup>i</sup>PrOH (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。上記のような過及び洗浄により、生成物(28 mg, 73%)を黄色固体として得た； <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H,  $\underline{CHCH_3}$ ), 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  $N(\underline{CH_2})_2$ ), 3.54 (q, J = 6.8 Hz, 1H,  $\underline{CHCH_3}$ ), 6.94 (s, br, 2H,  $\underline{NH_2}$ ), 7.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H, ピリジン  $\underline{H-2}$  &  $\underline{H-6}$ ), 8.04 (s, 1H, クロロピリジン  $\underline{H-6}$ ), 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H, ピリジン  $\underline{H-3}$  &  $\underline{H-5}$ );

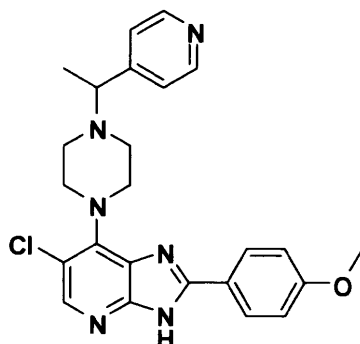
30

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.00 min - 363, 365 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 363.1336, C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 363.1136.

## 【 0 4 9 3 】

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 2 3 1 】



40

## 【 0 4 9 4 】

50

これは、4-(6-ブromo-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.52-2.55 (m, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 2.63-2.66 (m, 2H, ピペラジン NCH<sub>2</sub>), 3.58 (q, J = 6.7 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 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);

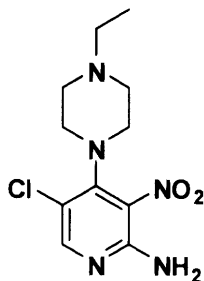
LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.85 min - 449, 451 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 449.1859, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 449.1857.

【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】



【0496】

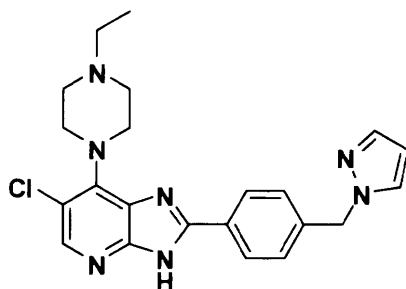
これは、2-(4-(2-アミノ-5-ブromo-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドについてと同じ手順であるが、ここでは4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(75 mg, 0.36 mmol)、<sup>i</sup>PrOH (2 mL)、DIPEA (3.5 eq, 1.26 mmol, 0.22 mL)及び1-エチルピペラジン(1.2 eq, 0.43 mmol, 0.05 mL)を用いて調製した。真空濃縮及び分取tlc (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 95:5)による精製により、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

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 0.70 min - 286, 288 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 286.1072, C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 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】



10

20

30

40

50

## 【 0 4 9 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-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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (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 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-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; <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.58 (t, br, J = 3.8 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.70 (t, J = 3.9 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.42 (s, br, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]

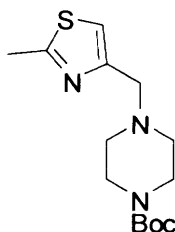
10

## 【 0 4 9 9 】

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 2 3 4 】

20



## 【 0 5 0 0 】

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 にて5時間攪拌し、EtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O及び塩水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空除去した。粗生成物を、Biota 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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.47 (t, 4H, J = 4.5 Hz, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.73 (s, 3H, Me), 3.48 (t, 4H, J = 4.5 Hz, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.64 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, 100%].

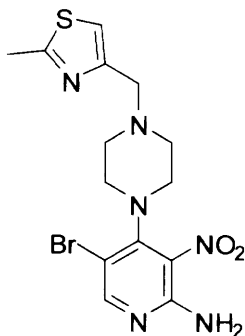
30

## 【 0 5 0 1 】

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 2 3 5】



10

## 【 0 5 0 2】

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時間撹拌を継続し、溶媒を真空除去した。得られた粗物質を、トルエンと共沸させ、乾燥した。

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 0.50 min - 198 [(M+H)<sup>+</sup>, 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、<sup>i</sup>PrOH (3.3 mL)及びDIPEA (1.3 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(0.390 g, 1.53 mmol, 0.45 eq)を加え、混合物を加熱し、60 °Cにて17時間撹拌した。混合物をろ過し、<sup>i</sup>PrOH (3×3 mL)、冷H<sub>2</sub>O (3×3 mL)、Et<sub>2</sub>O (2×3 mL)で洗浄し、乾燥して表題化合物(0.380 g, 55%)を得た; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.50-2.70 (m, 7H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>及びMe), 3.07 (brs, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.60 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.98 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン, 100%].

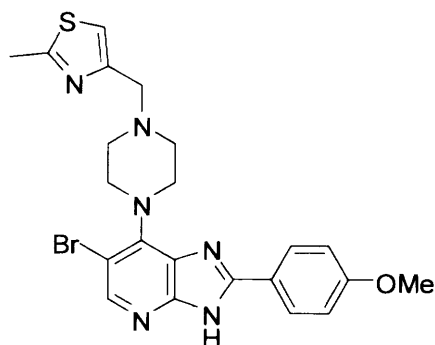
20

## 【 0 5 0 3】

4-((4-(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-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール

## 【化 2 3 6】

30



40

## 【 0 5 0 4】

5-プロモ-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(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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を85 °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%); <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.62-2.73 (m, 4H, ピペラジン

50

$N(CH_2)_2$ ), 3.18 (s, 3H, Me), 3.60-3.74 (m, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 499.0916,  $C_{22}H_{23}BrN_6OS$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 499.0915.

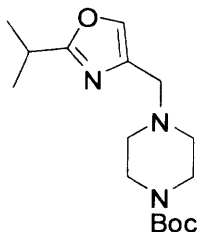
【 0 5 0 5 】

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 2 3 7 】

10



【 0 5 0 6 】

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、 $H_2O$ 及び塩水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し( $MgSO_4$ )、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,  $CDCl_3$ ): 1.33 (d,  $J = 5.5$  Hz, 6H,  $^iPr-CH_3$ ), 1.45 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 2.45 (br t,  $J = 4.8$  Hz, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.07 (m, 1H,  $^iPr-CH$ ), 3.41-3.50 (m, 6H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ 及び $NCH_2$ ), 7.41 (s, 1H, オキサゾール 5-H); LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 2.51$  min - 310 [(M+H)<sup>+</sup>, 100%].

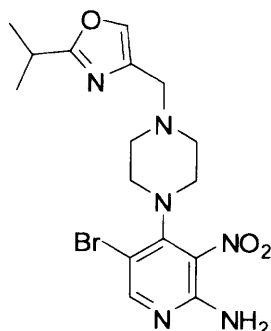
20

【 0 5 0 7 】

5-ブromo-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

30

【化 2 3 8 】



40

【 0 5 0 8 】

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、 $^iPrOH$  (2.5 mL)及びDIPEA (1.0 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブromo-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

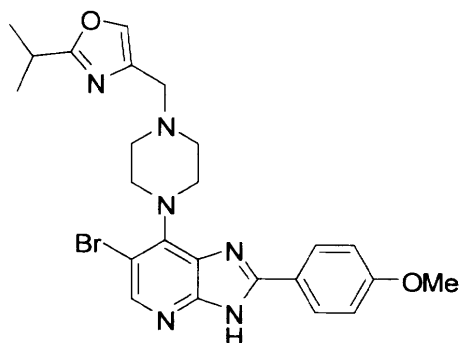
拌した。混合物をろ過し、<sup>i</sup>PrOH (3×3 mL)、冷H<sub>2</sub>O (3×3 mL)、Et<sub>2</sub>O (2×3 mL)で洗浄し、乾燥して表題化合物を明黄色の固体として得た(0.290 g, 53%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 6H, <sup>i</sup>Pr-CH<sub>3</sub>), 2.52-2.64 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.98-3.12 (m, 5H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>及び<sup>i</sup>Pr-CH), 3.40 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.98 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン, 100%].

## 【 0 5 0 9 】

4-((4-(6-ブromo-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

## 【 化 2 3 9 】

10



20

## 【 0 5 1 0 】

5-ブromo-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(0.070 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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.49 mL, 0.49 mmol)を加えた。反応混合物を85℃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tlc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%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H, <sup>i</sup>Pr-CH<sub>3</sub>), 2.65 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.05 (m, 1H, <sup>i</sup>Pr-CH), 3.44 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.65 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 511.1457, C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 511.1457.

30

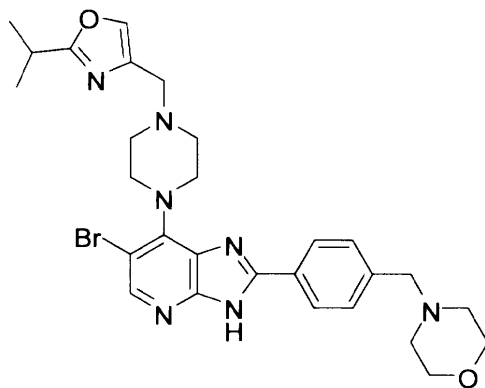
## 【 0 5 1 1 】

## 実施例146

4-(4-(6-ブromo-7-(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)-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 2 4 0】



10

## 【 0 5 1 2 】

5-ブromo-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-(ホルホルノメチル)ベンズアルデヒド(0.040 g, 0.19 mmol)、続いて、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液 (1M; 0.49 mL, 0.49 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、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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.27 (d,  $J = 7$  Hz, 6H,  $^i\text{Pr-CH}_3$ ), 2.38 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 3.05 (m, 1H,  $^i\text{Pr-CH}$ ), 3.44 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.54 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 580.2036,  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 ( $\text{M}+\text{H})^+$ : 580.2035.

20

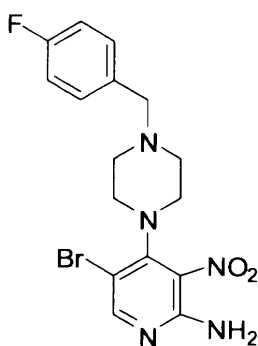
## 【 0 5 1 3 】

## 実施例147

5-ブromo-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 2 4 1】



40

## 【 0 5 1 4 】

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、 $^i\text{PrOH}$  (8 mL)及びDIPEA (0.72 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブromo-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 °Cにて17時間撹拌した。混合物をろ過し、 $^i\text{PrOH}$  (3×3 mL)、 $\text{Et}_2\text{O}$  (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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.43-2.55 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.05 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.51 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.96 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 2.52$

50

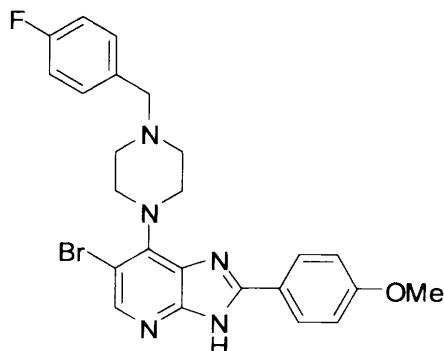


min - 410/412 [(M+H)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%].

【 0 5 1 5 】

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 2 4 2 】



10

【 0 5 1 6 】

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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 水溶液 (1M; 0.9 mL, 0.9 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単離した (0.010 g, 7%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.60 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.56 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.65 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe), 7.17 (br t, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F), 7.40 (br dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 496.1144, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrFN<sub>5</sub>O について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 496.1148.

20

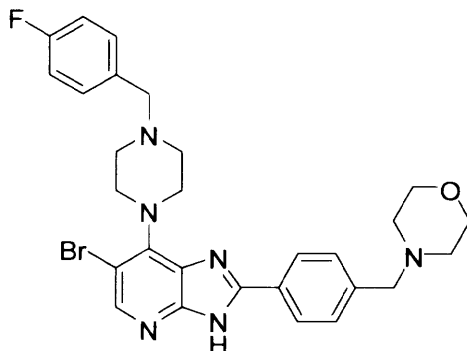
30

【 0 5 1 7 】

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 2 4 3 】



40

【 0 5 1 8 】

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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 水溶液 (1M; 0.9 mL, 0.9 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

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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.38 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 3.54 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.56 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.59 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 3.66 (m, 4H), 7.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$ ), 7.40 (br dd,  $J = 8.5, 6.0$  Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$ ), 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 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 565.1725,  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrFN}_6\text{O}$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 565.1727.

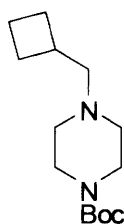
10

【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】

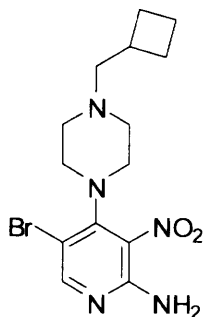
プロモメチルシクロブタン(0.200 g, 1.34 mmol, 1eq)を、DCM (2mL)に懸濁した。DIPEA (0.59 mL, 3.35 mmol, 2.5 eq)、続いてN-Boc-ピペラジン(0.550 g, 2.95 mmol, 2.2. eq)を滴下し、反応混合物を35℃にて2時間撹拌した。粗生成物を、Biotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc; v/v 1:1)により精製して、表題化合物を得た(0.030 g, 8.8%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.46 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 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  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.55 (m, 1H, シクロブチル CH), 3.43 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); GC-MS (CI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.77$  min - 255 [( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 100%].

30

【0521】

5-プロモ-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。撹拌を、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、 $i\text{PrOH}$  (0.55 mL)及びDIPEA (0.22 mL)中に懸濁した。この溶液に、5-プロモ-4-クロロ-3-

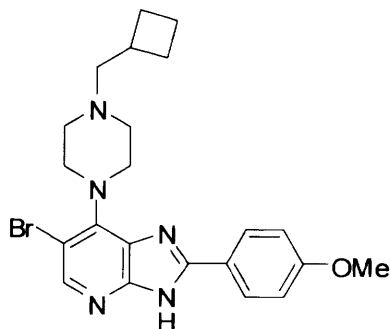
50

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時間撹拌した。混合物をろ過し、<sup>i</sup>PrOH (3×3 mL)、Et<sub>2</sub>O (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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.41-2.54 (m, 5H), 3.02 (m, 4H), 6.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%].

【 0 5 2 3 】

6-プロモ-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

【 化 2 4 6 】



【 0 5 2 4 】

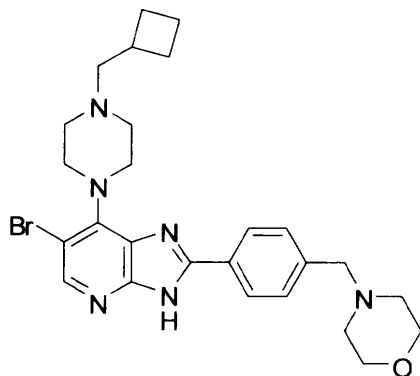
5-プロモ-4-(4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.036 g, 0.097 mmol)及びEtOH (1 mL)の混合物に、EtOH (1.2 mL)中のp-アニスアルデヒド(0.015 g, 0.11 mmol)、続いて、新しく調製したNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.29 mL, 0.29 mmol)を加えた。反応混合物を85にて24時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、ジクロロメタン中のメタノール(2~10%)で溶出するBiotage 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%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>): 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, NCH<sub>2</sub>), 2.52-2.60 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.62 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OMe), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-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)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 456.1395, C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>5</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 456.1399.

【 0 5 2 5 】

実施例150

4-(4-(6-プロモ-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

## 【化 2 4 7】



10

## 【 0 5 2 6】

5-ブromo-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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  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砕の後に、淡黄色の固体として単離した (0.011 g, 17%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 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  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.54 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 525.1972,  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BrFN}_6\text{O}$  について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 525.1977.

20

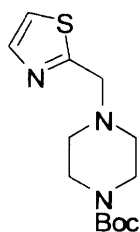
## 【 0 5 2 7】

## 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 2 4 8】



## 【 0 5 2 8】

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リド (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、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、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;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.47 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.54 (t, 4H,  $J = 4.7$  Hz, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.48 (t, 4H,  $J = 5.0$  Hz, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.89 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 2.84$  min - 306 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100%].

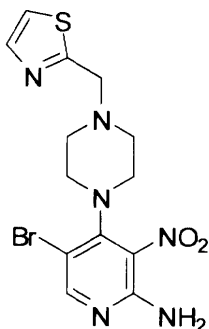
40

50

## 【 0 5 2 9 】

5-ブromo-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 2 4 9 】



10

## 【 0 5 3 0 】

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、<sup>i</sup>PrOH (3.1 mL) 及びDIPEA (2.2 mL) に懸濁した。この溶液に、5-ブromo-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、<sup>i</sup>PrOH (3×3 mL)、Et<sub>2</sub>O (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 %); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.09 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.90 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.98 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン, 100%].

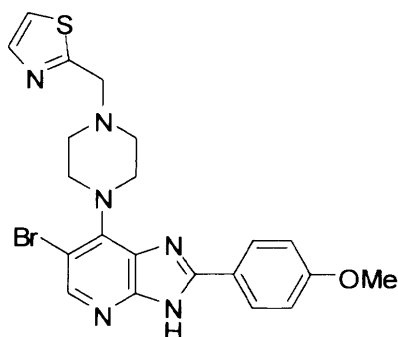
20

## 【 0 5 3 1 】

2-((4-(6-ブromo-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 2 5 0 】



40

## 【 0 5 3 2 】

5-ブromo-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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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NH<sub>3</sub>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%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.75 (m, 4

50

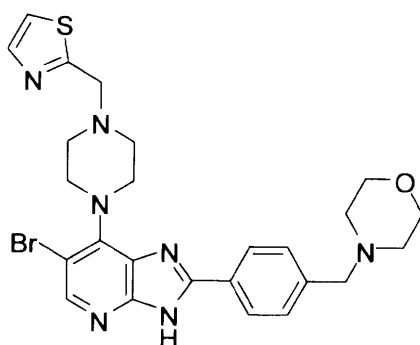
H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.65-3.73 (m, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 7.11 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH,  $C_6H_4$ -OMe), 7.69 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, チアゾール 5-H), 7.75 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, チアゾール 4-H), 8.14 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH,  $C_6H_4$ -OMe), 8.21 (s, 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)<sup>+</sup>, 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)<sup>+</sup>: 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

【化251】



【0534】

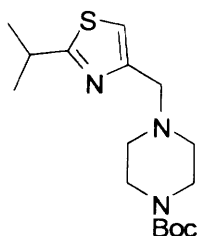
5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.088 g, 0.22 mmol)及びEtOH (2.5 mL)の混合物に、EtOH (2.5 mL)中の4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド(0.045 g, 0.24 mmol)、続いて、新しく調製した $Na_2S_2O_4$ 水溶液(1M; 0.66 mL, 0.66 mmol)を加えた。反応混合物を85℃にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴の $NH_3$ 水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、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 (500Mz,  $DMSO-d_6$ ): 2.33-2.43 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 4H), 3.54 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 3.59 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 3.70 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 3.95 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 554.1341,  $C_{25}H_{29}BrN_7OS$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 554.1338.

【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

【化252】



10

20

30

40

50

## 【 0 5 3 6 】

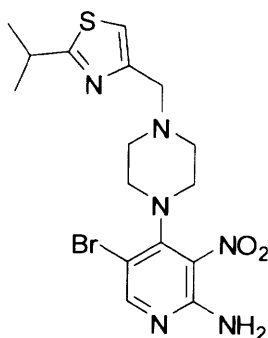
4-(クロロメチル)-2-イソプロピル-チアゾール(0.500 g, 2.85 mmol, 1eq)を、DCM (4.5 mL)に懸濁した。DIPEA (1.24 mL, 7.1 mmol, 2.5 eq)、続いてN-Boc-ピペラジン(1.170 g, 6.3 mmol, 2.2. eq)を滴下した。反応混合物を、35 にて5時間攪拌し、次いで、EtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O及び塩水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空除去した。粗生成物を、Biotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc; v/v 1:1)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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 6H, <sup>i</sup>Pr-CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.47 (br t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.34 (m, 1H, <sup>i</sup>Pr-CH), 3.6 (br t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.66 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, 100%].

10

## 【 0 5 3 7 】

5-プロモ-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

## 【 化 2 5 3 】



20

## 【 0 5 3 8 】

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、<sup>i</sup>PrOH (3.5 mL)及びDIPEA (0.9 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(0.270 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、<sup>i</sup>PrOH (3×3 mL)、Et<sub>2</sub>O (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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

30

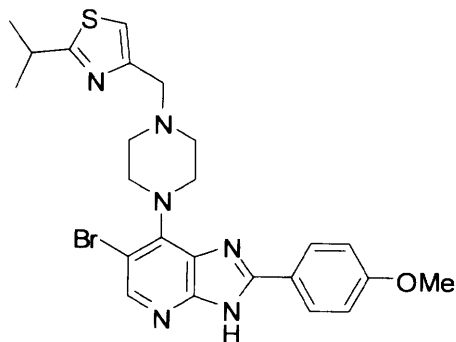
1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H, <sup>i</sup>Pr-CH<sub>3</sub>), 2.53-2.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.06 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.20-3.33 (m, 1H, <sup>i</sup>Pr-CH), 3.61 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.31 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.15 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.81 min - 441/443 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン, 100%].

40

## 【 0 5 3 9 】

4-((4-(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-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 2 5 4】



10

## 【 0 5 4 0】

5-ブromo-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.33 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $^i\text{Pr-CH}_3$ ), 2.68 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.22-3.34 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 6H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 及び $\text{NCH}_2$ ), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$ ), 7.35 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.14 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$ ), 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,  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrN}_6\text{OS}$ について算出 (M+H) $^+$ : 527.1229.

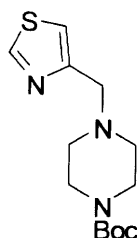
20

## 【 0 5 4 1】

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 2 5 5】



30

## 【 0 5 4 2】

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℃にて5時間攪拌し、EtOAcで希釈し、 $\text{H}_2\text{O}$ 及び塩水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.46 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.47 (br t,  $J = 4.2$  Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.46 (br t,  $J = 4.5$  Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.75 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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%].

40

## 【 0 5 4 3】

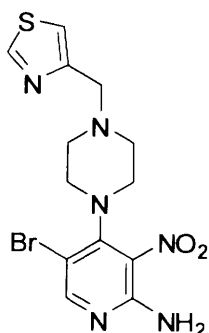
5-ブromo-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-ア

50



ミン

【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、<sup>i</sup>PrOH (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、<sup>i</sup>PrOH (3×3 mL)、Et<sub>2</sub>O (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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.58 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.06 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.72 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン, 100%].

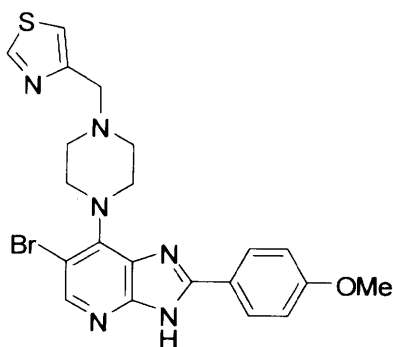
20

【 0 5 4 5】

4-((4-(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-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-プロモ-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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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NH<sub>3</sub>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%); <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.64-2.72 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61-3.70 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.77 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.58 (d, J = 2.0 Hz,

50

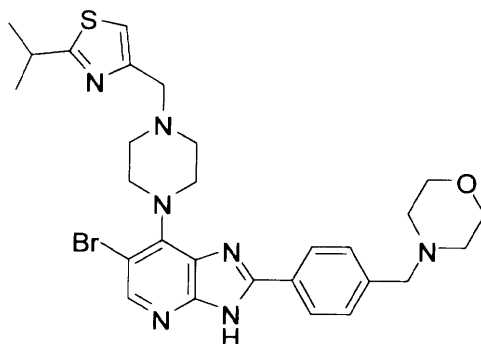
1H, チアゾール 5-H), 8.14 (d, J = 7.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, チアゾール 2-H), 13.33 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.07 min - 485/487 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 485.0759, C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>6</sub>OSについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 485.0742.

【 0 5 4 7 】

#### 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 2 5 8 】



【 0 5 4 8 】

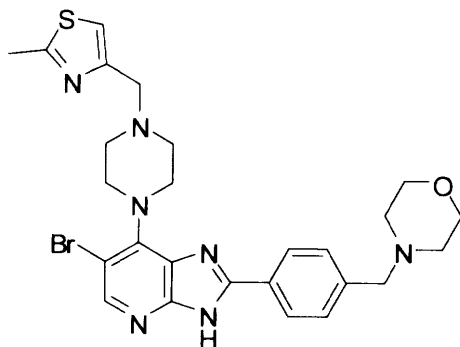
5-ブロモ-4-(4-((2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.066 g, 0.15 mmol)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド(0.034 g, 0.165 mmol)、続いて、新しく調製したNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を、85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH<sub>3</sub>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%); <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 6H, <sup>i</sup>Pr-CH<sub>3</sub>), 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<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 596.1807, C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>7</sub>OSについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 596.1793.

【 0 5 4 9 】

#### 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 2 5 9 】



10

20

30

40

50

## 【 0 5 5 0 】

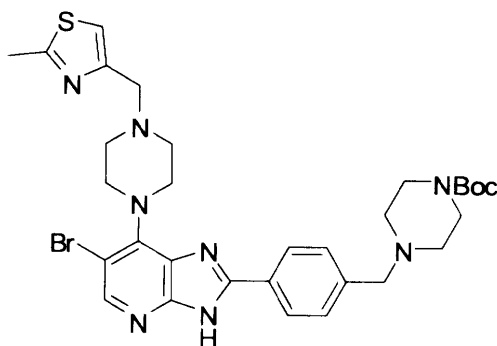
5-プロモ-4-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.062 g, 0.15 mmol)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド(0.034 g, 0.165 mmol)、続いて、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を85℃にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴の $\text{NH}_3$ 水溶液で、完全な溶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%);  $^1\text{H}$ -NMR (500Mz, DMSO- $d_6$ ): 2.33-2.42 (m, 4H), 2.62-2.71 (m, 7H), 3.54 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{BrOS}$ について算出 (M+H) $^+$ : 568.1494.

10

## 【 0 5 5 1 】

## 実施例157

tert-ブチル 4-(4-(6-プロモ-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 2 6 0】



20

## 【 0 5 5 2 】

5-プロモ-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(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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H}$ -NMR (500Mz, DMSO- $d_6$ ): 1.39 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.34 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.62-2.72 (m, 7H), 3.28-3.36 (m, 4H), 3.55 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.64 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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) 2.76 min - 667/669 [(M+H) $^+$ , Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 667.2190,  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{BrN}_8\text{O}_2\text{S}$ について算出 (M+H) $^+$ : 667.2178.

30

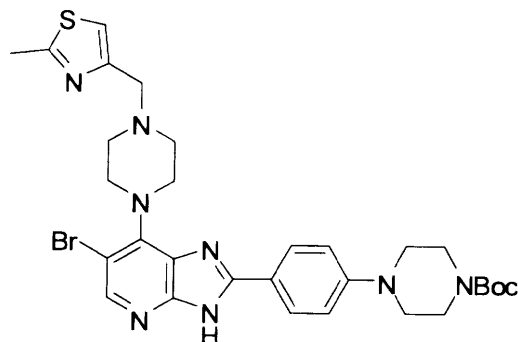
40

## 【 0 5 5 3 】

## 実施例158

tert-ブチル 4-(4-(6-プロモ-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 2 6 1】



10

## 【 0 5 5 4】

5-ブromo-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(0.062 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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.43 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 653.2022,  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{BrN}_8\text{O}_2\text{S}$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 653.2019.

20

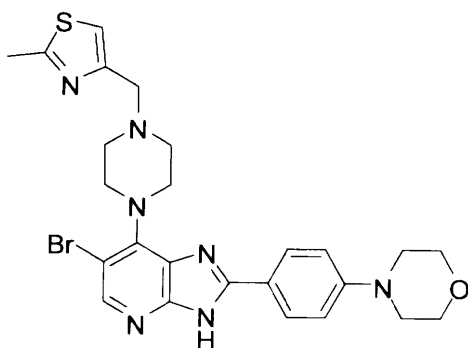
## 【 0 5 5 5】

## 実施例159

4-(4-(6-ブromo-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)モルホリン

30

## 【化 2 6 2】



40

## 【 0 5 5 6】

5-ブromo-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(0.041 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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.30 mL, 0.3 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 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

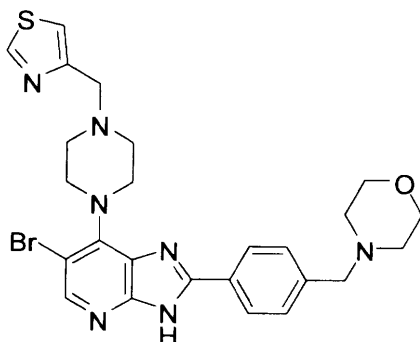
J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.31 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.22 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.29 min - 554/556 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 554.1345, C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>7</sub>OSについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 554.1338.

【 0 5 5 7 】

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 2 6 3 】



【 0 5 5 8 】

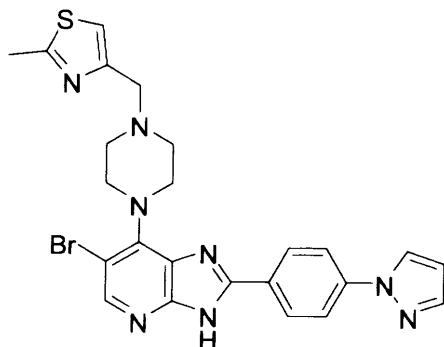
5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.045 g, 0.11 mmol)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド(0.025 g, 0.12 mmol)、続いて、新しく調製したNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.33 mL, 0.33 mmol)を加えた。反応混合物を85℃にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH<sub>3</sub>水溶液で、完全な溶解が観察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%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.33 -2.43 (m, 4H), 2.65-2.73 (m, 4H), 3.54 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.64-3.72 (m, 4H), 3.77 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 554.1338, C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>OSBrについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 554.1339.

【 0 5 5 9 】

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 2 6 4 】



10

20

30

40

50

## 【 0 5 6 0 】

5-プロモ-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(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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.63-2.71 (m, 7H), 3.65 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 535.1028,  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrN}_8\text{S}$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 535.1039.

10

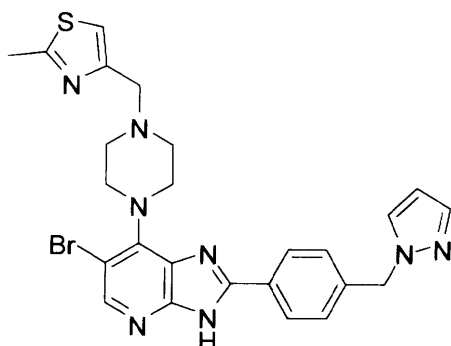
## 【 0 5 6 1 】

## 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-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)メチル)-2-メチルチアゾール

## 【 化 2 6 5 】

20



30

## 【 0 5 6 2 】

5-プロモ-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(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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.62-2.70 (m, 7H), 3.64 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.65-3.70 (m, 4H), 5.42 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 549.1176,  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{SBr}$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 549.1185.

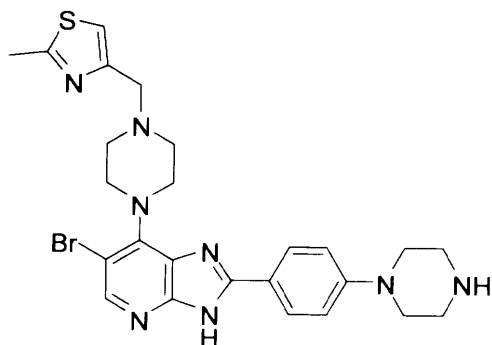
40

## 【 0 5 6 3 】

## 実施例163

4-((4-(6-プロモ-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 2 6 6】



10

## 【 0 5 6 4】

tert-ブチル-4-(4-(6-ブromo-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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz, DMSO- $d_6$ ): 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BrN}_8\text{S}$ について算出 (M+H) $^+$ : 553.1498.

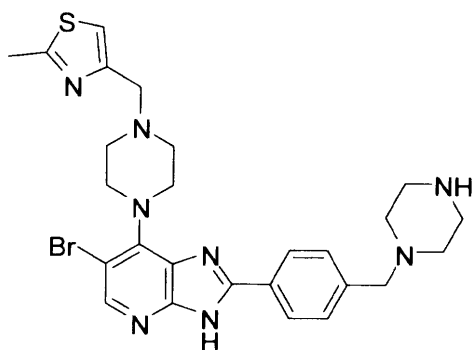
20

## 【 0 5 6 5】

## 実施例164

4-((4-(6-ブromo-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 2 6 7】



30

## 【 0 5 6 6】

tert-ブチル-4-(4-(6-ブromo-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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz, DMSO- $d_6$ ): 2.26-2.36 (m, 4H), 2.61-2.75 (m, 11H), 3.50 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.13 (d,  $J = 8.05$  Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{SBr}$ について算出 (M+H) $^+$ : 567.1654.

40

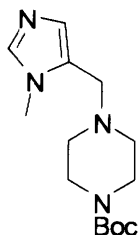
## 【 0 5 6 7】

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 2 6 8】



10

【 0 5 6 8 】

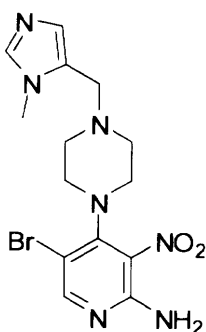
N-Boc-ピペラジン(0.930 g, 5.0 mmol, 1.1 eq)を、1,2-DCE (14 mL)に溶解した。この溶液に、1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサリド(0.500 g, 4.54 mmol, 1 eq)を加え、続いて、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(1.35 g, 6.36 mmol, 1.4 eq)を少しずつ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空除去した。混合物を、18 mLのDCMに再溶解し、PS-イソシアネート(2 g, ロードイング: 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; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.28-2.40 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.38 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.44 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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 (CI, m/z): Rt = 4.89 min - 281 [(M+H)<sup>+</sup>, 100%].

20

【 0 5 6 9 】

5-ブromo-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-ニトロピリジン-2-アミン

【化 2 6 9】



30

【 0 5 7 0 】

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、<sup>i</sup>PrOH (1.6 mL)及びDIPEA (0.42 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブromo-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、<sup>i</sup>PrOH (3 × 3 mL)、Et<sub>2</sub>O (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 %); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.03 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.49 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 3H, イミダゾール

40

50

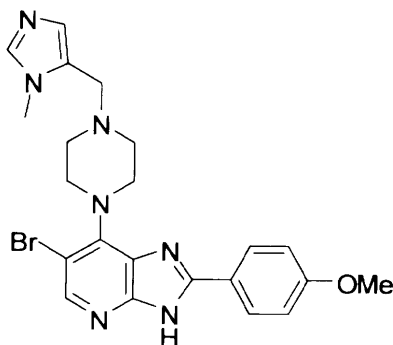


Me), 6.76 (s, 1H, イミダゾール H-4), 6.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.54 (s, 1H, イミダゾール H-2), 8.16 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.56 min - 396/398 [(M+H)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%].

【0571】

6-プロモ-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-プロモ-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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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NH<sub>3</sub>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砕の後に、固体として得た(0.009 g, 23%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.55-2.62 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.54 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.60-3.66 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.57 (s, 1H, イミダゾール 2-H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%]. ESI-HRMS: 実測: 482.1295, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 482.1304.

20

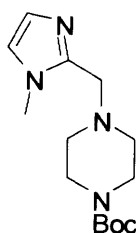
30

【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リド(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)を少しずつ加えた。混合物を、室温にて4時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。

50

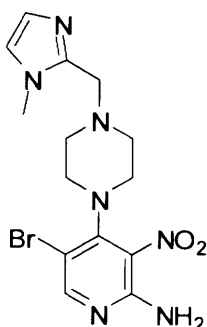
有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空除去した。粗混合物を、18 mLのDCMに再溶解し、PS-イソシアネート(2 g, ローディング: 1.58 mmol/g)の存在下で一晩、穏やかに攪拌した。混合物をろ過し、樹脂をDCM (2 × 10 mL)で洗浄した。溶媒を真空除去し、得られた混合物を、ジクロロメタン中のメタノール(1~8%)で溶出するBiotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を、オフホワイトの固体として得た(0.450 g, 32%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.30-2.40 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.30-3.38 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.66 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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): Rt = 4.62 min, 281.1 - [(M+H)<sup>+</sup>, 100%].

【 0 5 7 5 】

10

5-ブromo-4-(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 2 7 2 】



20

【 0 5 7 6 】

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、<sup>i</sup>PrOH (5.4 mL)及びDIPEA (1.4 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブromo-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、<sup>i</sup>PrOH (3 × 6 mL)、Et<sub>2</sub>O (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 %); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.97-3.08 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.57 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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<sub>2</sub>), 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): Rt = 2.07 min - 396/398 [(M+H)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン, 100%].

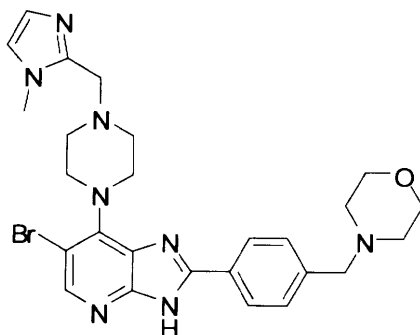
30

【 0 5 7 7 】

4-(4-(6-ブromo-7-(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)-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 2 7 3】



10

## 【 0 5 7 8】

5-ブromo-4-(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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.34-2.42 (m, 4H), 2.56-2.64 (m, 4H), 3.53 (s, 2H, モルホリン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 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):  $R_t = 2.23$  min - 551/553 [(M+H)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%]. ESI-HRMS: 実測: 551.1884,  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{BrN}_8\text{O}$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 551.1882.

20

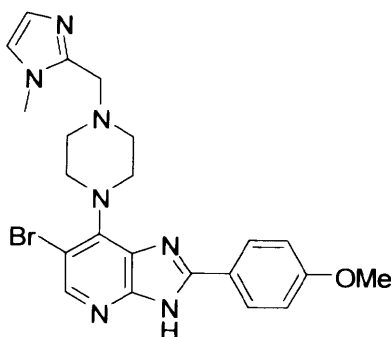
## 【 0 5 7 9】

実施例167

6-ブromo-2-(4-メトキシフェニル)-7-(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)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

30

## 【化 2 7 4】



40

## 【 0 5 8 0】

5-ブromo-4-(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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.55-2.63 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.58-3.67 (m, 6H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$  及び  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 3.33$  min - 482/484 [( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Br 同位体パターン, 100%]. ESI-HRMS: 実測: 482.1297,  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_7\text{O}$ について算出 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 482.1304.

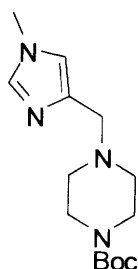
【0581】

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】

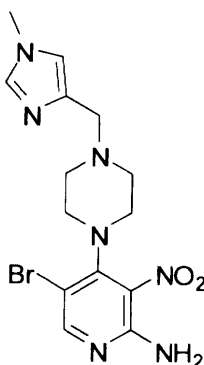
N-Boc-ピペラジン(0.470 g, 2.50 mmol, 1.1 eq)を、DCM (6.2 mL)に溶解した。この溶液に、1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサリド(0.250 g, 2.27 mmol, 1 eq)、続いて、クロロチタニウムトリイソプロポキシド(1.19 mL, 5.0 mmol, 2.2 eq)を加えた。得られた溶液を、室温にて10分間攪拌した後に、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(2.40 g, 11.3 mmol, 5 eq)を加えた。混合物を、室温にて17時間攪拌し、EtOAc (12 mL)で希釈した。次いで、これをアンモニア(35%水溶液, 6 mL)に加え、得られた混合物をろ過し、EtOAcで洗浄した。有機層を $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.46 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.48 (t,  $J = 5.0$  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  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.52 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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 [( $\text{M}+\text{H}^+$ )].

30

【0583】

5-プロモ-4-(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

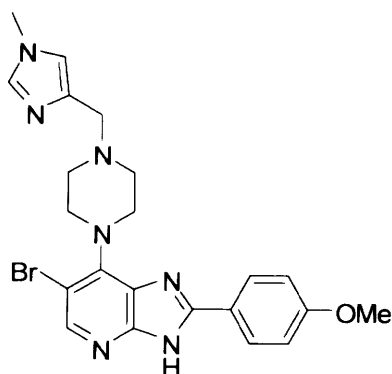
tert-ブチル 4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.130 g, 0.46 mmol, 1.1 eq)を、DCM (1.45 mL)に溶解し、混合物を氷水浴で冷却した後に、TFA (1.45 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続した。溶媒を真空除去し、得られた粗物質をトルエンと共沸させ、乾燥した。得られた1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン(おそらく0.083 g, 0.46 mmol, 1 eq)を、<sup>i</sup>PrOH (1.4 mL)及びDIPEA (0.35 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブromo-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、<sup>i</sup>PrOH (3×3 mL)、Et<sub>2</sub>O (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 %); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

2.50-2.58 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.03 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.39 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.60 (s, 3H, イミダゾール Me), 6.95 (s)及び6.97 (s), (3H, NH<sub>2</sub>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)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%].

【0585】

6-ブromo-2-(4-メトキシフェニル)-7-(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)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化277】



【0586】

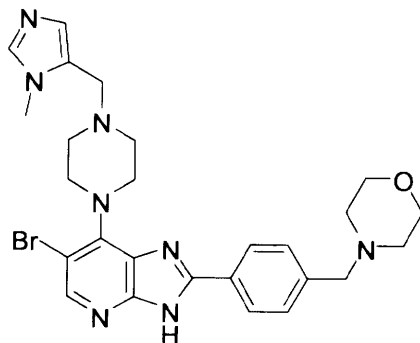
5-ブromo-4-(4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.035 g, 0.088 mmol, 1 eq)、EtOH (2 mL)及びDMF (0.3 mL)の混合物に、p-アニスアルデヒド(0.013 g, 0.097 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.26 mL, 0.26 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH<sub>3</sub>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砕の後に、固体として得た(0.011 g, 26%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.59-2.68 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.43 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.60-3.66 (m, 7H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>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, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS: 実測: 482.1300, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>7</sub>Oについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 482.1304.

【0587】

実施例169

4-(4-(6-ブromo-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)モルホリン

## 【化 2 7 8】



10

## 【 0 5 8 8】

5-ブromo-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.35-2.41 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 4H), 3.52-3.55 (2s, 4H, 2NCH<sub>2</sub>), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.57 (s, 1H, イミダゾール 2-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.23 (s, 1H, イミダゾール[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.47 (br s, 1H, イミダゾール[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.79 min - 51/553 [(M+H)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS: 実測: 551.1882,  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{OBr}$ について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 551.1882.

20

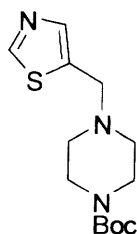
## 【 0 5 8 9】

## 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

30

## 【化 2 7 9】



## 【 0 5 9 0】

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リド(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時間撹拌し、次いで、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.46 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.43 (t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.44 (t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.77 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, 100%].

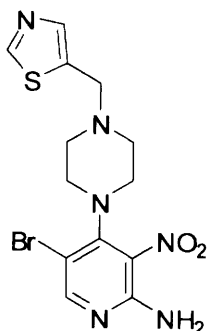
40

## 【 0 5 9 1】

50

5-ブromo-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、<sup>i</sup>PrOH (2.4 mL) 及びDIPEA (0.70 mL) に懸濁した。この溶液に、5-ブromo-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、<sup>i</sup>PrOH (3×3 mL)、Et<sub>2</sub>O (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 %); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.51-2.58 (br s, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.01-3.10 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.82 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.98 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%].

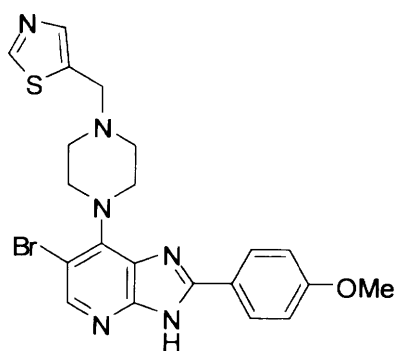
20

【0593】

5-((4-(6-ブromo-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romo-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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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NH<sub>3</sub>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%); <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.61-2.69 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.61-3.69 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.82 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.91 (s, 3H, OMe), 6.98 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン, 100%].

50

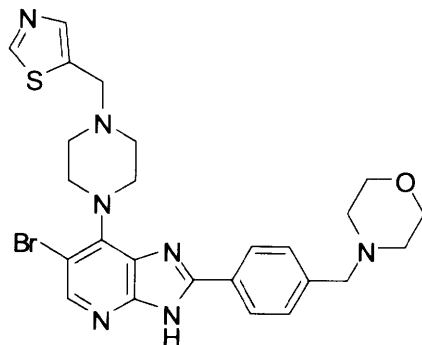
.67 (m, 4H, ピペラジン  $N(CH_2)_2$ ), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 7.10 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH,  $C_6H_4$ ), 7.82 (s, 1H, チアゾール 4-H), 8.13 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH,  $C_6H_4$ ), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.05 (s, 1H, チアゾール 2-H), 13.20-13.50 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ):  $R_t = 3.34$  min - 485/487 [ $(M+H)^+$ ], Br 同位体パターン, 100%]. ESI-HRMS: 実測: 485.0760,  $C_{21}H_{22}BrN_6OS$ について算出  $(M+H)^+$ : 485.0759.

【 0 5 9 5 】

実施例171

4-(4-(6-プロモ-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

【 化 2 8 2 】



【 0 5 9 6 】

5-プロモ-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 $Na_2S_2O_4$ 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 $NH_3$ 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 (500Mz,  $DMSO-d_6$ ): 2.35-2.41 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 4H), 3.54 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 3.59 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.63-3.69 (m, 4H), 3.87 (s, 2H,  $NCH_2$ ), 7.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH,  $C_6H_4$ ), 7.82 (s, 1H, チアゾール H-4), 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH,  $C_6H_4$ ), 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,  $m/z$ ):  $R_t = 2.10$  min - 554/556 [ $(M+H)^+$ ], Br 同位体パターン, 100%]. ESI-HRMS: 実測: 554.1342,  $C_{25}H_{29}BrN_7OS$ について算出  $(M+H)^+$ : 554.1338.

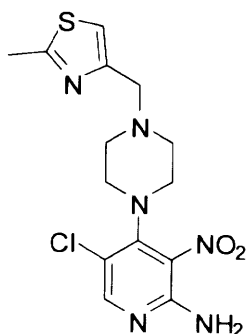
【 0 5 9 7 】

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



## 【化 2 8 3】



10

## 【 0 5 9 8】

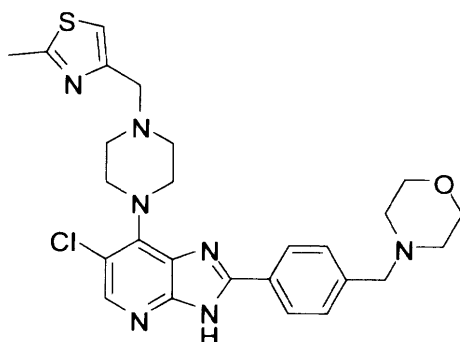
tert-ブチル 4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.380 g, 1.28 mmol, 1.1 eq)を、DCM (4 mL)に溶解し、混合物を、氷水浴で冷却した後に、TFA (4 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続した。溶媒を真空除去し、得られた粗物質をトルエンと共沸させ、乾燥した。2-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)チアゾール(おそらく0.250 g, 1.28 mmol, 1.1 eq)を、<sup>i</sup>PrOH (3.9 mL)及びDIPEA (1 mL)に懸濁した。この溶液に、4,5-ジクロロ-3-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、<sup>i</sup>PrOH (3×3 mL)、Et<sub>2</sub>O (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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.52-2.59 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.63 (s, 3H, チアゾール Me), 3.06 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.59 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.94 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン].

20

## 【 0 5 9 9】

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)モルホリン

## 【化 2 8 4】



30

## 【 0 6 0 0】

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(0.06 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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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NH<sub>3</sub>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砕の後に、黄色固体として得た(0.018 g, 18%); <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.35-2.42 (m, 4H), 2.63-2.70 (m, 7H), 3.54 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.59 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.64 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.10

40

50

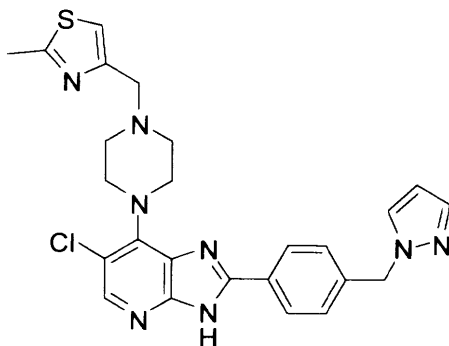
(s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 13.43 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.25 min - 524/526 [(M+H)<sup>+</sup>, CI 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 524.1999, C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>OSについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 524.1999;

【 0 6 0 1 】

#### 実施例173

4-((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)メチル)-2-メチルチアゾール

【化 2 8 5】



【 0 6 0 2 】

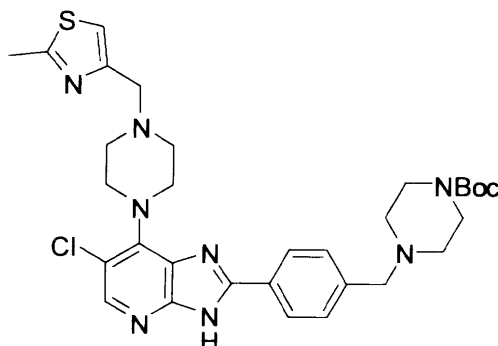
5-クロロ-4-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.060 g, 0.19 mmol)、EtOH (3.3 mL)及びDMF (0.44 mL)の混合物に、4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(0.039 g, 0.21 mmol)、続いて、新しく調製したNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.57 mL, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を85℃にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH<sub>3</sub>水溶液で、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砕の後に、オフホワイトの固体として得た(0.036 g, 37%); <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.62-2.69 (m, 7H), 3.63 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.66-3.74 (m, 4H), 5.42 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 505.1687, C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>SCIについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 505.1690.

【 0 6 0 3 】

#### 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 2 8 6】



【 0 6 0 4 】

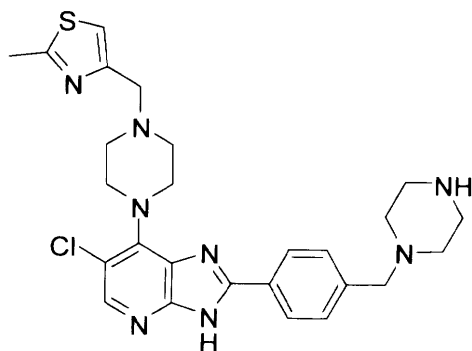
5-クロロ-4-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.028 g, 0.076 mmol)、EtOH (1.3 mL)及びDMF (0.18 mL)の混合物に、tert-ブチル-4-(4-ホルミルベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.025 g, 0.083 mmol)、続いて、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.23 mL, 0.23 mmol)を加えた。反応混合物を85℃にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴の $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H}$ -NMR (500Mz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.39 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.34 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.62-2.70 (m, 7H), 3.29-3.35 (m, 4H), 3.55 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.64 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{ClIN}_8\text{O}_2\text{S}$ 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】



【0606】

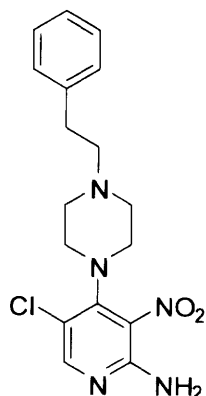
tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-7-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.009 g, 0.036 mmol)を、DCM (1.0 mL)に懸濁し、混合物を氷浴で冷却した。TFA (0.3 mL)を加え、得られた溶液を室温まで温め、2時間攪拌した。混合物を、SCXカラム(2 g)に通し、メタノールで洗浄し、さらにアンモニア(35%水溶液, 0.2M)で溶出した。ろ液を回収し、溶媒を真空除去して、表題化合物を固体として得た(0.004 g, 21%);  $^1\text{H}$ -NMR (500Mz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.41-2.49 (m, 4H), 2.62-2.70 (m, 7H), 2.87-2.94 (m, 4H), 3.56 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.64 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 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,  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClIN}_8\text{S}$ について算出 (M+H) $^+$ : 523.2159;

【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 2 8 8】



10

## 【 0 6 0 8】

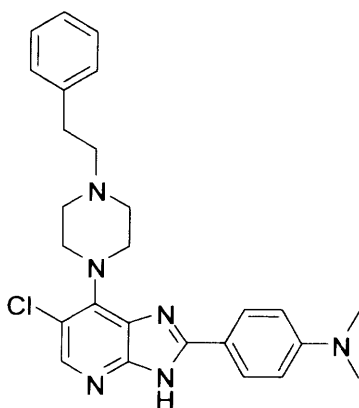
1-フェネチルピペラジン(0.100 g, 0.52 mmol, 1.1 eq)を、<sup>i</sup>PrOH (1 mL)に懸濁した。DIPEA (0.13 mL, 0.79 mmol, 1.5 eq)、続いて4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.099 g, 0.48 mmol, 1 eq)を加えた。混合物を加熱し、65 °Cにて一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、ろ過した。明黄色の固体を、<sup>i</sup>PrOH (3×2 mL)、Et<sub>2</sub>O (2×2 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を、明黄色の固体として得た(0.112 g, 64%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.53-2.63 (m, 6H), 2.71-2.78 (m, 2H), 3.06 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン].

20

## 【 0 6 0 9】

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 2 8 9】



30

## 【 0 6 1 0】

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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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NH<sub>3</sub>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%); <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.57-2.64 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.77-2.83 (m, 2H), 3.00 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 3.65-3.70 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.16-7.22 (m, 1H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.25-7.32 (m, 4H, ArH), 7.98-8.04 (m, 3H, イミダゾ[4,5-b]

40

50

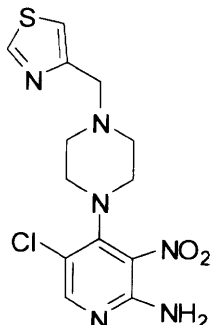
ピリジン 5-H及びArH), 13.09 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.59 min - 461/463 [(M+H)<sup>+</sup>, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 461.2214, C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>6</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 461.2220;

【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、<sup>i</sup>PrOH (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、<sup>i</sup>PrOH (3×3 mL), Et<sub>2</sub>O (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%); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.52-2.60 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.07 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.72 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.94 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 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)<sup>+</sup>, CI 同位体パターン].

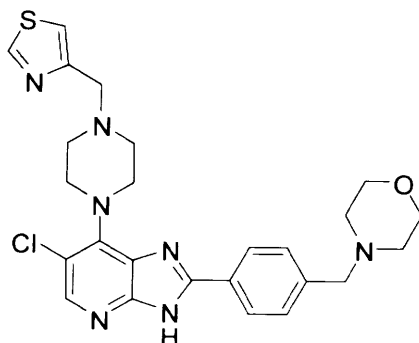
20

30

【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】



40

【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 a<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>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、

50

次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH<sub>3</sub>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%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.38 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 3.53 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.76 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 510.1866, C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>OSについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 510.1843.

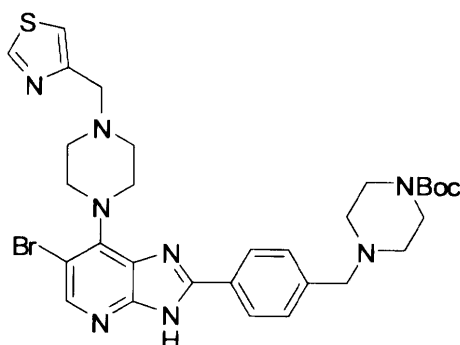
10

【 0 6 1 5 】

## 実施例178

tert-ブチル 4-(4-(6-ブromo-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 2 9 2 】



20

【 0 6 1 6 】

5-ブromo-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Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.40 mL, 0.40 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NH<sub>3</sub>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%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.34 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.65-2.72 (m, 4H), 3.30-3.36 (m, 4H), 3.55 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.68 (m, 4H), 3.77 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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)<sup>+</sup>, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 653.2023, C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>BrN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Sについて算出 (M+H)<sup>+</sup>: 653.2022.

30

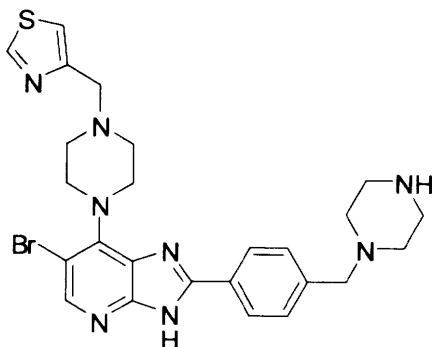
40

【 0 6 1 7 】

## 実施例179

4-((4-(6-ブromo-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

## 【化 2 9 3】



10

## 【 0 6 1 8】

4-((4-(6-ブromo-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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz, 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,  $\text{NCH}_2$ ), 3.64-3.70 (m, 4H), 3.77 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.58 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, チアゾール 5-H), 8.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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.

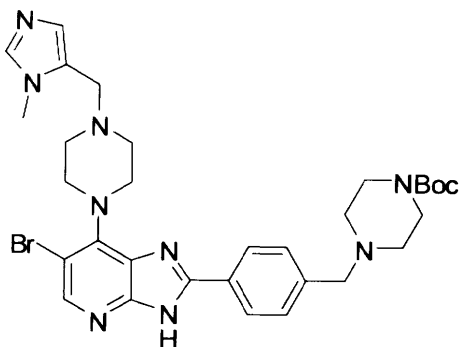
20

## 【 0 6 1 9】

## 実施例180

tert-ブチル 4-(4-(6-ブromo-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

40

## 【 0 6 2 0】

5-ブromo-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-ニトロピリジン-2-アミン(0.050 g, 0.13 mmol, 1 eq)の、EtOH (2.2 mL)及びDMF (0.3 mL)中の混合物に、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(0.042 g, 0.14 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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(0.032 g, 39%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz, DMSO- $d_6$ ): 1.39 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.34 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.56-2.62 (m, 4H), 3.29-3.35 (m, 4H), 3.54 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.55

50

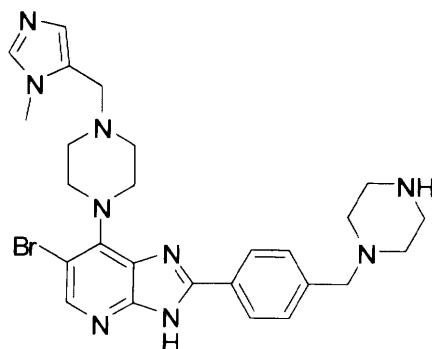
(s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.61-3.66 (m, 4H), 3.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.80 (s, 1H, イミダゾール 4-H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.57 (s, 1H, イミダゾール 2-H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.33 min - 650/652 [(M+H)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 650.2565, C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>BrN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 650.2567.

【0621】

実施例181

6-プロモ-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】



【0622】

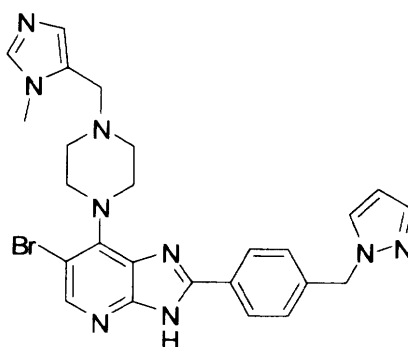
tert-ブチル 4-(4-(6-プロモ-7-(4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.028 g, 0.043 mmol)を、DCM (2.3 mL)に懸濁し、混合物を、氷浴で冷却した。TFA (0.56 mL)を加え、得られた溶液を室温まで温め、2時間攪拌した。混合物を、SCX カラム(2 g)に通し、ろ液を回収し、溶媒を真空除去して、表題化合物を、オフホワイトの固体として得た(0.021 g, 89%); <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.27-2.36 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 4H), 2.72 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.50 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.54 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 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, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.57 (s, 1H, イミダゾール 2-H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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)<sup>+</sup>], Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 550.2044, C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>Br N<sub>9</sub>について算出 (M+H)<sup>+</sup>: 550.2042.

【0623】

実施例182

2-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-プロモ-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】



【0624】

5-プロモ-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



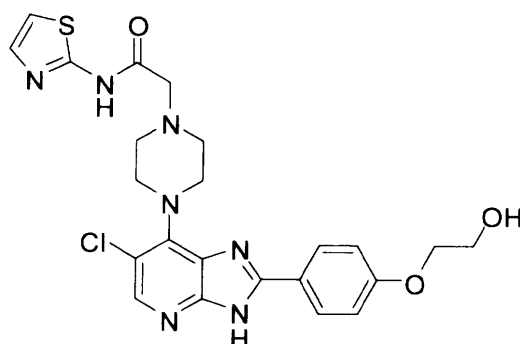
トロピリジン-2-アミン(0.050 g, 0.126 mmol, 1 eq)、EtOH (2.2 mL)及びDMF (0.3 mL)の混合物に、4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンズアルデヒド(0.026 g, 0.14 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.38 mL, 0.38 mmol)を加えた。反応混合物を85℃にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴の $\text{NH}_3$ 水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカ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砕の後に、固体として得た(0.008 g, 12%);  $^1\text{H}$ -NMR (500Mz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.55-2.62 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.53 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.61-3.67 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.68 (s, 3H, イミダゾール Me), 5.41 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 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, C6 H4), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ], Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 532.1567,  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_9$ について算出  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 532.1573.

【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

【化297】



【0626】

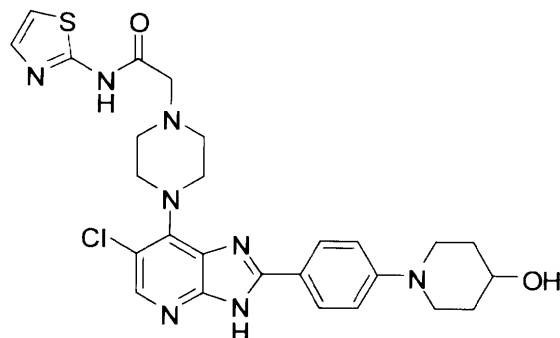
2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(0.060 g, 0.15 mmol, 1 eq)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド(0.028 g, 0.17 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を85℃にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴の $\text{NH}_3$ 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砕の後に、オフホワイトの固体として得た(0.021 g, 27%);  $^1\text{H}$ -NMR (500Mz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.74-2.81 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.40 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.69-3.79 (m, 6H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 及び $\text{OCH}_2$ ), 4.07 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.88 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, OH), 7.10 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ) 3.69 min - 514/516 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ , Cl 同位体パターン].

【0627】

#### 実施例184

2-(4-(6-クロロ-2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-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 2 9 8】



10

## 【 0 6 2 8】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.40-1.50 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.60-2.92 (brs, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.63-3.85 (m, 7H), 4.61-4.75 (brs, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 7.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ar H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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].

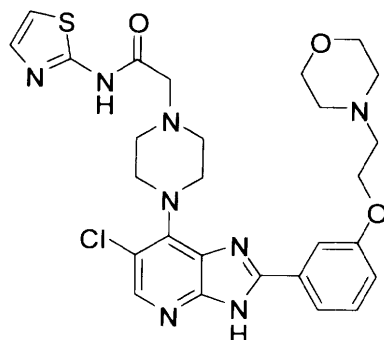
20

## 【 0 6 2 9】

## 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 2 9 9】



30

40

## 【 0 6 3 0】

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-モルホリン-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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.68-2.85 (m, 6H), 3.41 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 4.12-4

50

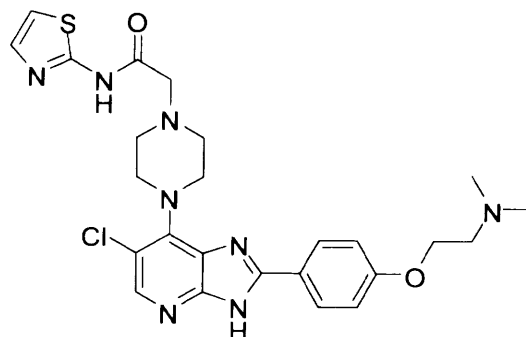
.25 (s, 2H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.23 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, チアゾール H-5又はチアゾールH-4), 7.40-7.50 (m, 2H, チアゾール H-4又はチアゾール H-4及びArH), 7.75-7.82 (m, 2H, ArH), 8.13 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.70-12.10 (brs, 1H, NHCO), 13.18 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI,  $m/z$ ) 2.62 min - 583/585 [(M+H)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン].

【0631】

#### 実施例186

2-(4-(6-クロロ-2-(4-(2-(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】



【0632】

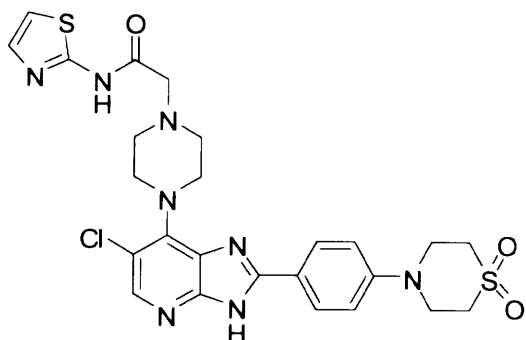
2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(0.050 g, 0.13 mmol, 1 eq)、EtOH (2.2 mL)及びDMF (0.29 mL)の混合物に、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズアルデヒド(0.027 g, 0.14 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液(1M; 0.38 mL, 0.38 mmol)を加えた。反応混合物を85℃にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH<sub>3</sub>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砕の後に、淡黄色の固体として得た(0.010 g, 15%); <sup>1</sup>H-NMR (500Mz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.24 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.66 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2.75-2.80 (m, 4H, ピペラジン N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.40 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.70-3.76 (m, 4H), 4.13 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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)<sup>+</sup>, Cl 同位体パターン].

【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】



10

20

30

40

50

## 【 0 6 3 4 】

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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 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 $\text{NH}_3$ 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%);  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.72-2.83 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.08-3.17 (m, 4H, ピペラジン  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.40 (s, 2H,  $\text{NC H}_2\text{CO}$ ), 3.66-3.77 (m, 4H, ジチオキソモルホリノ  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2$ ), 3.85-3.95 (m, 4H, ジチオキソモルホリノ  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2$ ), 7.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 11.88 (brs, 1H,  $\text{NHCO}$ ), 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) $^+$ , Cl 同位体パターン].

10

## 【 0 6 3 5 】

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。

## 【 0 6 3 6 】

20

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℃にて、一晚、PBSバッファー中に100  $\mu\text{g/ml}$ 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  $\mu\text{l}$ の化合物、続いて、15  $\mu\text{l}$ 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  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM ミエリン塩基性タンパク質(MBP), 20  $\mu\text{M}$  ATP, 及び0.025  $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$   $^{33}\text{P-ATP}$ )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-NXT<sup>TM</sup> (PerkinElmer Life Sciences UK Ltd., Hounslow, UK)で読み取った。

30

## 【 0 6 3 7 】

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。

## 【 0 6 3 8 】

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

40  $\mu\text{l}$ 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  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM DTT, 20  $\mu\text{M}$  ATP, 0.025  $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$   $^{33}\text{P-ATP}$ , 及び100  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{l}$ の2%オルトリ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  $\mu\text{l}$ の0.5%オルトリン酸で前処理した96-ウェルMulti-Screening Filter Plate (MATAH0P00, MILLIPORE)に移してろ過した。プレートを、200  $\mu\text{l}$ の0.5%オルトリン酸で洗浄し、吸引乾燥した。ウェルあたり25  $\mu\text{l}$ のシンチラント(Microscint <sup>TM</sup>20, 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TopSealA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-NXT<sup>TM</sup> (Perk

50

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 $IC_{50}$ 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**
実施例2	70	410	530
実施例1	80	110	362

10

\* 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 $IC_{50}$ 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  $\mu$ M)で処理した。72時間後に、15  $\mu$ l/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  $\mu$ l/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 VICTOR<sup>2</sup><sub>TM</sub> 1420 Multilabel Counter (PerkinElmer)を用いて測定した。 $IC_{50}$ は、Prismソフトウェアを用いて算出した。

20

【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る。

【0643】

$IC_{50}$ の結果は、以下の3つの範囲に割り当てた：

30

範囲A： $IC_{50}$  < 500 nM、

範囲B： $IC_{50}$ が500 nMから2000 nMまで、

範囲C：酵素阻害アッセイについて $IC_{50}$  > 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

【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

【 0 6 4 6 】

【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

【 0 6 4 7 】

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

【 0 6 4 8 】

【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

【 0 6 4 9 】

【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 $IC_{50}$ 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 $IC_{50}$ 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 $IC_{50}$ を有していた。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K 31/551 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/541	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/551	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	1 0 1
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/06	
	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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、コッツウォルド ロード 15、ジ  
ンステティユート 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、コッツウォルド ロード 15、ジ  
ンステティユート オブ キャンサー リサーチ

審査官 中西 聡

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 4 / 0 1 6 6 1 1 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

R E G I S T R Y ( S T N )

C A p l u s ( S T N )