

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6856648号
(P6856648)

(45) 発行日 令和3年4月7日 (2021. 4. 7)

(24) 登録日 令和3年3月22日 (2021. 3. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 4

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/02

請求項の数 15 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-531058 (P2018-531058)
 (86) (22) 出願日 平成28年12月14日 (2016. 12. 14)
 (65) 公表番号 特表2019-502680 (P2019-502680A)
 (43) 公表日 平成31年1月31日 (2019. 1. 31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/066575
 (87) 国際公開番号 W02017/106291
 (87) 国際公開日 平成29年6月22日 (2017. 6. 22)
 審査請求日 令和1年12月9日 (2019. 12. 9)
 (31) 優先権主張番号 62/267, 649
 (32) 優先日 平成27年12月15日 (2015. 12. 15)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543 ニュージャージー
 州 プリンストン、ルート206 アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

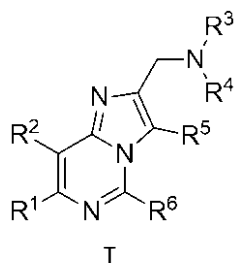
(54) 【発明の名称】 C X C R 4 受容体アンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



〔式中：〕

R¹ は、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシであり；

R² は、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシであり；

R³ は、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロピラノピリジニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロキナゾリニル、またはテトラヒドロキノキサリニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R^4 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 (R^7) アルキル、 $((R^7)$ シクロアルキル) アルキル、 $((R^7)$ アルキル) シクロアルキル) アルキル、 (R^7) シクロアルキル、または $((R^7)$ アルキル) シクロアルキルであり；

R^5 は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 (R^7) アルキル、 $((R^7)$ シクロアルキル) アルキル、 $((R^7)$ アルキル) シクロアルキル) アルキル、 (R^7) シクロアルキル、または $((R^7)$ アルキル) シクロアルキルであり；

R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、 (R^7) アルキル、 $((R^7)$ シクロアルキル) アルキル、 $((R^7)$ アルキル) シクロアルキル) アルキル、 (R^7) シクロアルキル、または $((R^7)$ アルキル) シクロアルキルであるか；

あるいは R^6 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ジアザビシクロヘプタニル、オクタヒドロピロロピロリル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロピロロピリジニル、オクタヒドロピリドピラジニル、オクタヒドロピラジノオキサジニル、またはテトラヒドロトリアゾロピラジニルであって、ハロ、アルキル、(シクロアルキル) アルキル、(テトラヒドロピラニル) アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 (R^7) アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル) アルキル、 (Ar^1) アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、 (R^7) $NC(=O)$ 、 (Ar^2) アミノカルボニル、アルキルスルホニル、 (Ar^2) スルホニル、および Ar^2 から選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換され、さらに、0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

R^7 は、 (R^8) (R^9) N であるか；

あるいは R^7 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはオクタヒドロピロロピラジニルであって、0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

R^8 は、水素またはアルキルであり；

R^9 は、水素またはアルキルであり；

Ar^1 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニル、またはビフェニルであって、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェノキシ、および R^7 から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；ならびに

Ar^2 は、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

R^1 が、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^2 が、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^3 が、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロピラノピリジニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロキナゾリニル、またはテトラヒドロキノキサリニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R^4 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 (R^7) アルキル、 $((R^7)$ シクロアルキル) アルキル、 $((R^7)$ アルキル) シクロアルキル) アルキル、 (R^7) シクロアルキル、または $((R^7)$ アルキル) シクロアルキルであり；

R^5 が、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアル

10

20

30

40

50

キル、アルコキシ、ハロアルコキシ、(R⁷)アルキル、((R⁷)シクロアルキル)アルキル、((R⁷)アルキル)シクロアルキル)アルキル、(R⁷)シクロアルキル、または((R⁷)アルキル)シクロアルキルであり；

R⁶が、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、(R⁷)アルキル、((R⁷)シクロアルキル)アルキル、((R⁷)アルキル)シクロアルキル)アルキル、(R⁷)シクロアルキル、または((R⁷)アルキル)シクロアルキルであるか；

あるいはR⁶が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、オクタヒドロピロロピラジニル、またはオクタヒドロピリドピラジニルであって、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアアルキル、アルコキシアアルキル、(R⁷)アルキル、カルボキシアアルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(Ar¹)アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、R⁷、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、(R⁷)NCO、(Ar²)アミノカルボニル、アルキルスルホニル、および(Ar²)スルホニルから選択される0～4個の置換基で置換され、さらに、0～3個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

R⁷が、(R⁸)(R⁹)Nであるか；

あるいはR⁷が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはオクタヒドロピロロピラジニルであって、0～3個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

R⁸が、水素またはアルキルであり；

R⁹が、水素またはアルキルであり；

Ar¹が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニル、またはビフェニルであって、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェノキシ、およびR⁷から選択される0～3個の置換基で置換されており；ならびに

Ar²が、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

R¹が、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R²が、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R³が、テトラヒドロキノリニルまたはジヒドロピラノピリジニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されており；

R⁴が、水素、アルキル、ヒドロキシアアルキル、アルコキシアアルキル、または(R⁷)アルキルであり；

R⁵が、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアアルキル、アルコキシアアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R⁶が、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルキルチオであるか；

あるいはR⁶が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、ハロ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアアルキル、アルコキシアアルキル、(R⁷)アルキル、カルボキシアアルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(Ar¹)アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、R⁷、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、(Ar²)アミノカルボニル、アルキルスルホニル、(Ar²)スルホニル、およびAr²から選

10

20

30

40

50

択される 0 ~ 1 個の置換基で置換され、さらに 0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

R^7 が、(R^8) (R^9) N であり；

あるいは R^7 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

R^8 が、水素またはアルキルであり；

R^9 が、水素またはアルキルであり；

Ar^1 が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニル、またはピフェニルであって、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェノキシ、および R^7 から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；ならびに

Ar^2 が、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

R^1 が、水素であり； R^2 が、水素であり； R^3 が、テトラヒドロキノリニルまたはジヒドロピラノピリジニルであり； R^4 が、アルキルであり； R^5 が、水素であり； R^6 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、ハロ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(R^7)アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(Ar^1)アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、(Ar^2)アミノカルボニル、アルキルスルホニル、および(Ar^2)スルホニル、ならびに Ar^2 から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されており、さらに 0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており； R^7 が、(R^8) (R^9) N であるか、または R^7 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており； R^8 が、水素またはアルキルであり； R^9 が、水素またはアルキルであり； Ar^1 が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニル、またはピフェニルであって、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェノキシ、および(R^8) (R^9) N から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；ならびに Ar^2 が、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 2 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R^1 が、水素であり； R^2 が、水素であり； R^3 が、テトラヒドロキノリニルまたはジヒドロピラノピリジニルであり； R^4 が、アルキルであり； R^5 が、水素であり； R^6 が、ハロ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(R^7)アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(Ar^1)アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、(Ar^2)アミノカルボニル、アルキルスルホニル、および(Ar^2)スルホニル、ならびに Ar^2 から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されたピペラジニル

であって、さらに 0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており； R^7 が、(R^8) (R^9) N であるか、あるいは R^7 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており； R^8 が、水素またはアルキルであり； R^9 が、水素またはアルキルであり； Ar^1 が、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニル、またはピフェニルであって、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェノキシ、および R^7 から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；ならびに Ar^2 が、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 3 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

R^3 が、テトラヒドロキノリニルまたはジヒドロピラノピリジニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^6 が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、ハロ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(R^7)アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(Ar^1)アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、(Ar^2)アミノカルボニル、アルキルスルホニル、および(Ar^2)スルホニル、ならびに Ar^2 から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されており、さらに 0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^6 が、ハロ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(R^7)アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(Ar^1)アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、(Ar^2)アミノカルボニル、アルキルスルホニル、および(Ar^2)スルホニル、ならびに Ar^2 から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されたピペラジニルであって、さらに 0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

tert - ブチル 4 - (2 - ホルミルイミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 2 - カルバルデヒド；

(S) - tert - ブチル 4 - (2 - ((メチル(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート；

(S) - N - メチル - N - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 2 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン；

(S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 2 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン；

(S) - (2 - ((メチル(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル)アミ

10

20

30

40

50

ノ)メチル)-5-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-3-イル)メタノール;

(S)-(2-(メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)メチル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-3-イル)メタノール;

(S)-N-メチル-N-(5-(メチルチオ)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

(S)-N-メチル-N-(5-モルホリノイミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

(S)-1-(4-(2-(メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン;

10

(S)-2-(4-(2-(メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール;

(S)-N-(5-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

(S)-メチル-4-(2-(メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート;

20

(S)-N-エチル-4-(2-(メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド;

(S)-N-メチル-N-(5-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

(S)-N-(5-(4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

30

(S)-N-メチル-N-(5-(4-(メチル-d3)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

(S)-N-メチル-N-(5-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

(S)-N-メチル-N-(5-[4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

(S)-N-メチル-N-(5-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

40

(8S)-N-(5-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

(S)-N-メチル-N-(5-[4-(2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

(S)-N-{5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル}-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン;

50

ノリン - 8 - アミン ;

4 - ({ 4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) フェノール ;

(S) - N - [(5 - { 4 - [(3 - クロロフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (チオフェン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - [(5 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (ピリジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - { [5 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル } - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - ({ 5 - [4 - (シクロペンチルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (オキサラン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - ({ 5 - [4 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (3 - フェニルプロピル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - { [5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル } - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - { [5 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル } - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - ({ 5 - [4 - (2 , 2 - ジフェニルエチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (プロパン - 2 - スルホニル) ピペラジン -

10

20

30

40

50

1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (ピリジン - 3 - スルホニル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - ({ 5 - [4 - (3 - クロロベンゼンスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] - N - フェニルピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

10

4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] - N - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] - N - (ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (2 - フェニルプロピル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

20

(S) - N - メチル - N - [(5 - { 4 - [(4 - フェニルフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

エチル 2 - { 4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル } アセテート ;

(S) - N - ({ 5 - [4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

2 - { 4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル } 酢酸 ;

30

(S) - N - メチル - N - [(5 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - [(5 - { 4 - [(3 - メチルフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - [(5 - { 4 - [(4 - メチルフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

40

(S) - N - ({ 5 - [4 - (フラン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - [(5 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

50

(8 S) - N - メチル - N - [(5 - { 4 - [(3 - フェノキシフェニル) メチル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (オキソラン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

2 - ({ 4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) フェノール ;

(8 S) - N - { [5 - (4 - { [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル } - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

4 - (2 - { 4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル } エチル) フェノール ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (チオフェン - 2 - スルホニル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - ({ 5 - [4 - (ベンゼンスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - { [5 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル] メチル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (3 - フェニルブチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

3 - ({ 4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル ;

(S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル } メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

N - (3 - クロロフェニル) - 4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

3 - ({ 4 - [2 - ({ メチル [(S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) フェノール ;

(S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - アミン ; および

(S) - (2 - ((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 3 - イル) メタノール

からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

(S) - N - ((7 - クロロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

10

20

30

40

50

(S) - N - ((5 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - ((5 - (3 - アミノピロリジン 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - ((5 - ((S) - ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

((S) - 1 - (2 - ((メチル ((S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール ;

(8 S) - N - メチル - N - ((5 - (3 - フェニルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - メチル - N - ((5 - (3 - フェニルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - ((5 - (ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - メチル - N - ((5 - (5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - ((5 - (5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - ((5 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - メチル - N - ((5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

((R) - 4 - (2 - ((メチル ((S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール ;

((S) - 4 - (2 - ((メチル ((S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール ;

(S) - N - ((5 - ((7 S , 8 a S) - 7 - フルオロヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - ((5 - (3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - ((5 - (3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 ,

10

20

30

40

50

8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - メチル - N - ((5 - (オクタヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - ((5 - (ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - ((5 - (ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

10

(8 S) - N - ((5 - (ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - ((5 - (ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - ((5 - (ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 (2 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - ((5 - (ヘキサヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 (2 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

20

(S) - N - メチル - N - ((5 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

((R) - 1 - メチル - 4 - (2 - ((メチル ((S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール ;

((S) - 1 - メチル - 4 - (2 - ((メチル ((S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール ;

30

(8 S) - N - メチル - N - ((5 - (1 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - メチル - N - ((5 - (1 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(8 S) - N - メチル - N - ((5 - (1 - メチルオクタヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

40

(8 S) - N - メチル - N - ((5 - (1 - メチルオクタヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - ((7 - メトキシ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - N - ((7 - メトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン ;

(S) - (7 - メトキシ - 2 - ((メチル (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン -

50

8 - イル) アミノ) メチル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 8 - イル) メタノール ; および
 (S) - 2 - (((4 - アミノブチル) (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - オール ;
 からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、希釈剤もしくは賦形剤を含む、組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、C X C R 4 の調節に関連する病状の治療剤。

10

【請求項 1 3】

前記病状が、癌である、請求項 1 2 に記載の治療剤。

【請求項 1 4】

前記病状が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、三種陰性乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌、メラノーマ、膵臓癌、多発性骨髄腫、T 急性リンパ芽球性白血病、または A M L である、請求項 1 2 に記載の治療剤。

【請求項 1 5】

少なくとも 1 つのさらなる治療薬をさらに含む、請求項 1 3 に記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、出典明示により本明細書に取り込まれる 2 0 1 5 年 1 2 月 1 5 日に出願の米国仮特許出願第 6 2 / 2 6 7 , 6 4 9 号の利益を請求するものである。

【0 0 0 2】

本発明は、一般に、C X C R 4 活性を調節する化合物、前記化合物を含む医薬組成物、および本発明化合物を用いる異常なアポトーシスの増殖性疾患および疾患 (例えば、癌) の治療方法に関する。

【背景技術】

30

【0 0 0 3】

ケモカインは、細胞輸送および血管形成を調節し、腫瘍微小環境において重要な役割を担っている約 5 0 個の小分子タンパク質の 1 つのファミリーである (Vicari et al., 200 2, Cytokine Growth Factor Rev, 13:143-154) 。それらの構造に応じて、ケモカインは、C - C ケモカイン (システイン - システインモチーフを含有) または C - X - C ケモカイン (システイン - X - システインモチーフを含有) に分類されている。よって、このようなケモカインに結合する受容体は、それぞれ、C C R ファミリーまたは C X C R ファミリーのメンバーとして分類されている。C X C R 4 は、C X C R ファミリーの 1 つのメンバーであり、リンパ球上で優位に発現され、走化性を活性化する 7 回膜貫通 G タンパク質共役受容体である。C X C R 4 は、ケモカイン C X C L 1 2 (S D F - 1) に結合する。

40

【0 0 0 4】

C X C R 4 は、胚発生、恒常性、および炎症において役割を果たしている。C X C R 4 または S D F - 1 を欠失させるように改変したマウスによる実験により、器官血管新生、ならびに免疫および造血系における C X C R 4 / S D F - 1 経路が関連しているとされる (Tachibana et al., 1998, Nature, 393:591-594) 。さらに、C X C R 4 は、T リンパ球向性 H I V - 1 単離株の共受容体として機能することが示されている (Feng et al., 1 996, Science, 272:872-877) 。C X C R 4 はまた、広範囲で様々な癌細胞タイプで発現されることが示されている。また、C X C R 4 / S D F - 1 経路は、多くの異なる腫瘍における転移プロセスの活性化に関与することが示されている (Murphy, 2001, N Eng. J Med, 345:833-835) 。例えば、C X C R 4 および S D F - 1 は、原発性腫瘍部位と転移性

50

部位との間に走化性グラジエントを作り出すことによって器官特異的転移を介在することが示されている (Muller et al., 2001, Nature, 410:50-56; Murakami et al., 2002, Cancer Res, 62:7328-7334; Hanahan et al., 2003, Cancer Res, 63:3005-3008)。

【 0 0 0 5 】

C X C L 1 2 は、免疫抑制性であり、腫瘍周辺の間質を支持し、腫瘍細胞の死滅を生じうる免疫メカニズムから遮蔽しうることを示唆する証拠が示されている (Feig et al., 2013, Proc Natl Acad Sci, 110:20212-20217; Domanska et al., 2013, Eur J Cancer, 49:219-30; Duda et al., 2011, Clin Cancer Res, 17:2074-80; Burger et al., 2006, Blood, 107:1761-7)。多くの転移性腫瘍の難治性は、活性化リンパ球が腫瘍部位にたどり着くことを妨げる腫瘍周辺の免疫抑制環境から生じうる。それゆえ、C X C R 4 遮断による間質の微小環境の破壊が、免疫標的治療に対する腫瘍感受性を増加し、免疫細胞の腫瘍部位への侵入を可能としうるかどうかを調べることは興味深いことである。

10

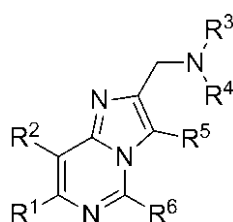
【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

本発明の説明

1つの態様において、本発明は、式 I

【化 1】



I

20

[式中 :

R¹ は、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシであり；

R² は、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシであり；

R³ は、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロピラノピリジニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロキナゾリニル、またはテトラヒドロキノキサリニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

30

R⁴ は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(R⁷) アルキル、((R⁷) シクロアルキル) アルキル、((R⁷) アルキル) シクロアルキル) アルキル、(R⁷) シクロアルキル、または((R⁷) アルキル) シクロアルキルであり；

R⁵ は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、(R⁷) アルキル、((R⁷) シクロアルキル) アルキル、((R⁷) アルキル) シクロアルキル) アルキル、(R⁷) シクロアルキル、または((R⁷) アルキル) シクロアルキルであり；

40

R⁶ は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、(R⁷) アルキル、((R⁷) シクロアルキル) アルキル、((R⁷) アルキル) シクロアルキル) アルキル、(R⁷) シクロアルキル、または((R⁷) アルキル) シクロアルキルであるか；

あるいは R⁶ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ジアザピシクロヘプタニル、オクタヒドロピロロピロリル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロピロロピリジニル、オクタヒドロピリドピラジニル、オクタヒドロピラジノオキサジニル、またはテトラヒドロトリアゾロピラジニルであって、ハロ、アルキル、(シクロアルキル) アルキル、(テトラヒドロピラニル) アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(R⁷) アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル) アルキル、(Ar

50

¹) アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、 $(R^7)NCO$ 、 (Ar^2) アミノカルボニル、アルキルスルホニル、 (Ar^2) スルホニル、および Ar^2 から選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換され、さらに 0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

R^7 は、 $(R^8)(R^9)N$ であるか；

あるいは R^7 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはオクタヒドロピロロピラジニルであって、0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

R^8 は、水素またはアルキルであり；

R^9 は、水素またはアルキルであり；

Ar^1 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニル、またはピフェニルであって、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェノキシ、および R^7 から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；ならびに

Ar^2 は、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【0007】

別の態様において、本発明は、式 I の化合物であって：式中、

R^1 は、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシであり；

R^2 は、水素、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシであり；

R^3 は、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロピラノピリジニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロキナゾリニル、またはテトラヒドロキノキサリニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R^4 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 (R^7) アルキル、 $((R^7)$ シクロアルキル) アルキル、 $((R^7)$ アルキル) シクロアルキル) アルキル、 (R^7) シクロアルキル、または $((R^7)$ アルキル) シクロアルキルであり；

R^5 は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 (R^7) アルキル、 $((R^7)$ シクロアルキル) アルキル、 $((R^7)$ アルキル) シクロアルキル) アルキル、 (R^7) シクロアルキル、または $((R^7)$ アルキル) シクロアルキルであり；

R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキルチオ、 (R^7) アルキル、 $((R^7)$ シクロアルキル) アルキル、 $((R^7)$ アルキル) シクロアルキル) アルキル、 (R^7) シクロアルキル、または $((R^7)$ アルキル) シクロアルキルであるか；

あるいは R^6 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、オクタヒドロピロロピラジニル、またはオクタヒドロピリドピラジニルであって、アルキル、(シクロアルキル) アルキル、(テトラヒドロピラニル) アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、 (R^7) アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル) アルキル、 (Ar^1) アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、 R^7CO 、 (Ar^2) アミノカルボニル、アルキルスルホニル、および (Ar^2) スルホニルから選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換されており、さらに 0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

R^7 は、 $(R^8)(R^9)N$ であり；

あるいは R^7 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、またはオクタヒドロピロロピラジニルであって、0～3個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

R^8 は、水素またはアルキルであり；

R^9 は、水素またはアルキルであり；

Ar^1 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニル、またはピフェニルであって、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェノキシ、および R^7 から選択される0～3個の置換基で置換されており；

10

Ar^2 は、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されている、化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【0008】

別の態様において、本発明は、式Iの化合物であって、式中：

R^1 は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

20

R^3 は、テトラヒドロキノリニルまたはジヒドロピラノピリジニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される0～3個の置換基で置換されており；

R^4 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、または(R^7)アルキルであり；

R^5 は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R^6 は、水素、アルキル、アルコキシ、またはアルキルチオであるか；

あるいは R^6 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、ハロ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(R^7)アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(Ar^1)アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、(Ar^2)アミノカルボニル、アルキルスルホニル、(Ar^2)スルホニル、および Ar^2 から選択される0～1個の置換基で置換されており、さらに0～3個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

30

R^7 は、(R^8)(R^9)Nであるか；

あるいは R^7 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、0～3個のハロもしくはアルキル基で置換されており；

40

R^8 は、水素またはアルキルであり；

R^9 は、水素またはアルキルであり；

Ar^1 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニル、またはピフェニルであって、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェノキシ、および(R^8)(R^9)Nから選択される0～3個の置換基で置換されており；ならびに

Ar^2 は、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであって、ハロ、アルキル、ハロア

50

ルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている、化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 0 9 】

別の態様において、本発明は、式 I の化合物であって、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素であり； R^3 は、テトラヒドロキノリニルまたはジヒドロピラノピリジニルであり； R^4 は、アルキルであり； R^5 は、水素であり；あるいは R^6 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、ハロ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(R^7)アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(Ar^1)アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、(Ar^2)アミノカルボニル、アルキルスルホニル、(Ar^2)スルホニル、および Ar^2 から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されており、さらに 0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており； R^7 は、(R^8)(R^9)N であるか、あるいは R^7 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており； R^8 は、水素またはアルキルであり； R^9 は、水素またはアルキルであり； Ar^1 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニル、またはビフェニルであって、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェノキシ、および (R^8)(R^9)N から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；ならびに Ar^2 は、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている、化合物；またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 1 0 】

別の態様において、本発明は、式 I の化合物であって、式中、 R^1 は、水素であり； R^2 は、水素であり； R^3 は、テトラヒドロキノリニルまたはジヒドロピラノピリジニルであり； R^4 は、アルキルであり； R^5 は、水素であり； R^6 は、ハロ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(R^7)アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(Ar^1)アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、(Ar^2)アミノカルボニル、アルキルスルホニル、(Ar^2)スルホニル、および Ar^2 から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されたピペラジニルであって、さらに 0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており； R^7 は、(R^8)(R^9)N であるか、あるいは R^7 は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモピペリジニル、またはホモピペラジニルであって、0 ~ 3 個のハロもしくはアルキル基で置換されており； R^8 は、水素またはアルキルであり； R^9 は、水素またはアルキルであり； Ar^1 は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾイル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フェニル、またはビフェニルであって、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェノキシ、および (R^8)(R^9)N から選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されており；ならびに Ar^2 は、フェニル、ピリジニル、またはチエニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換されている、化合物；またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 1 1 】

10

20

30

40

50

別の態様において、本発明は、式Ⅰの化合物であって、式中、 R^3 は、テトラヒドロキノリニルまたはジヒドロピラノピリジニルである、化合物である。

【0012】

別の態様において、本発明は、式Ⅰの化合物であって、式中、 R^6 は、アルコキシまたはアルキルチオである、化合物である。

【0013】

別の態様において、本発明は、式Ⅰの化合物であって、式中、 R^6 は、ハロ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(R^7)アルキル、カルボキシアルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(Ar^1)アルキル、ジフェニルアルキル、シクロアルキル、 R^7 、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、(Ar^2)アミノカルボニル、アルキルスルホニル、(Ar^2)スルホニル、および Ar^2 から選択される0~1個の置換基で置換されたピペラジニルであって、さらに0~3個のハロもしくはアルキル基で置換されている化合物である。

【0014】

式Ⅰの化合物について、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 Ar^1 、および Ar^2 を含む可変基の例の範囲は、可変基の他のいずれの例の範囲とは独立して用いることができる。そのようなものとして、本発明には、異なる態様の組み合わせが含まれる。

【0015】

特に断りがなければ、これらの用語は、以下の意味を有する。「アルキル」は、1~6個の炭素から構成される直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を有する2~6個の炭素から構成される直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を有する2~6個の炭素から構成される直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。「シクロアルキル」は、3~7個の炭素から構成される単環式環基を意味する。炭化水素部分を有する用語(例えば、アルコキシ)には、1~6個の炭素から構成される炭化水素部分について直鎖および分岐の異性体が含まれる。「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが含まれる。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」には、モノハロからペルハロまでの全てのハロゲン化異性体が含まれる。「アリール」は、環の1つまたは両方が芳香族である5~12個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族環基を意味する。アリール基の代表的な例として、以下に限定されないが、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~7員単環式または8~11員二環式芳香族環基を意味する。結合位置が特定されていない場合、その結合は、当該技術分野における熟練家によって理解される適当な位置で結合されうる。置換基および結合パターンの組み合わせは、当該技術分野における熟練家によって理解される安定な化合物を生じるもののみである。括弧および複数括弧書きの用語は、当業者に対して結合関係を明確にするものとされる。例えば、((R)アルキル)などの用語は、置換基 R でさらに置換されたアルキル基を意味する。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明には、化合物の全ての医薬的に許容される塩形態が含まれる。医薬的に許容される塩は、対イオンが化合物の生理学的活性または毒性にほぼ影響せず、薬理学的な等価物のように機能するものである。これらの塩は、市販品として入手可能な試薬を用いて一般的な有機化学技術に従って調製することができる。アニオン塩形態としては、アセテート、アシストラート、ベシル酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グロコウロネート(glucouronate)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシレート、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびキシノホエート(xinofate)が挙げられる。カチオン塩

形態としては、アンモニウム塩、アルミニウム塩、ベンザチン塩、ビスマス塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、リチウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、4 - フェニルシクロヘキシルアミン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、および亜鉛が挙げられる。

【0017】

本化合物のいくつかは、立体異性体形態で存在する。本発明には、化合物の全ての立体異性体形態（エナンチオマーおよびジアステレオマー）が含まれる。立体異性体の調製および分離方法は、当該技術分野で公知である。本発明には、化合物の全ての互変異性体型が含まれる。本発明には、アトロプ異性体および回転異性体が含まれる。

【0018】

本発明は、本発明化合物に生じる原子の全ての同位体が含まれるものとされる。同位体には、同一の原子番号であるが、異なる質量数を有する原子が含まれる。一般的な例であって、限定するものではないが、水素の同位体には、重水素およびトリチウムが含まれる。炭素の同位体には、 ^{13}C および ^{14}C が含まれる。同位体標識された本発明化合物は、一般に、他で用いられる標識されていない試薬の代わりに適当な同位体標識された試薬を用いて、当業者に公知の従来技術によって、あるいは本明細書に記載の方法に類似する方法によって調製することができる。このような化合物は、例えば、生物学的活性を調べる際の標準物質および試薬としてなど、様々な可能性のある用途を有しうる。安定な同位体である場合、このような化合物は、生物学的、薬理的、または薬物動態的特性を好ましい状態に改変する可能性を有しうる。

【0019】

医薬組成物および使用方法

本発明の化合物は、 CXCR4 のアンタゴニストである。よって、本発明の他の態様は、 CXCR4 に関連する病状を治療するための医薬組成物および方法である。

【0020】

「医薬的に許容される」は、当該技術分野における熟練家によって理解される妥当な医学的判断の範囲内である化合物、物質、組成物、および/または製剤を意味する。

【0021】

「治療上の有効量」は、当該技術分野における熟練家によって理解されるように、意味のある患者の利益を供するために必要とされる薬剤の量を意味する。

【0022】

「患者」は、当該技術分野における熟練家によって理解されるように、治療に適する動物を意味する。

【0023】

本発明の別の態様は、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体（添加剤）および/または希釈剤とともに製剤化された治療上の有効量の1つまたはそれ以上の式Iの化合物を含み、必要に応じて、1つまたはそれ以上の上記に記載のさらなる治療薬を含んでもよい医薬的に許容される組成物を提供する。下記に記載されるように、本発明の医薬組成物は、具体的に、固体もしくは液体形態における投与のために製剤化されていてもよく、下記に適用されるものが含まれる：（1）経口投与、例えば、水薬（水性もしくは非水性溶液もしくは懸濁液）、錠剤、例えば、バツカル、舌下、および全身性吸収を目的としたもの、ポーラス、散剤、顆粒剤、舌に適用するためのペースト；（2）非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、または硬膜外注入など、例えば、無菌溶液もしくは懸濁液、または徐放性製剤；（3）局所適用、例えば、クリーム、軟膏剤、または放出制御パッチもしくは皮膚用スプレー；（4）腔内もしくは直腸内、例えば、ペッサリー、クリームまたは泡として；（5）舌下；（6）眼；（7）経皮；または（8）経鼻。

【0024】

「医薬的に許容される担体」は、医薬的に許容される物質、組成物またはベヒクル、例えば、液体もしくは固形増量剤、希釈剤、賦形剤、製剤補助剤（例えば、滑沢剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、カルシウムまたは亜鉛、またはステアリン酸）、または溶

10

20

30

40

50

媒をカプセル化する物質を意味し、これらは、ある器官または体の一部から別の器官または体の一部に運搬し、または輸送することに関連する。各担体は、製剤の他の成分に適し、患者に有毒ではないという点で「許容可能で」なければならない。医薬的に許容される担体として供することができる物質の例としては：（１）糖、例えば、乳糖、グルコースおよびショ糖；（２）デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびポテトデンプン；（３）セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびセルロースアセテート；（４）トラガント末；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐薬ワックス；（９）油、例えば、落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブオイル、コーン油および大豆油；（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコール；（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール；（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；（１３）寒天；（１４）緩衝化剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；（１５）アルギン酸；（１６）発熱物質フリー水；（１７）等張性生理食塩水；（１８）リンガー溶液；（１９）エチルアルコール；（２０）pH緩衝溶液；（２１）ポリエステル、ポリカルボネートおよび／またはポリ酸無水物；および（２２）他の医薬製剤で用いられる他の非毒性の適合物質が挙げられる。

10

【 0 0 2 5 】

湿潤剤、乳化剤、および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味料および香料、保存剤、および抗酸化剤もまた、組成物中に含ませることができる。

20

【 0 0 2 6 】

医薬的に許容される抗酸化剤の例としては、（１）水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；（２）油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファトコフェロールなど；および（３）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが挙げられる。

【 0 0 2 7 】

他の賦形剤としては、シクロデキストリン、セルロース、リボソーム、ミセル形成薬剤、例えば、胆汁酸、ならびにポリマー担体、例えば、ポリエステルおよびポリ酸無水物が挙げられる。

30

【 0 0 2 8 】

組成物には、経口、経鼻、局所（バッカルおよび舌下を含む）、直腸、膣および／または非経口投与に適するものが含まれる。組成物は、利便的に、単位製剤で供されてもよく、薬学の分野で周知の方法のいずれによって調製されてもよい。単一製剤を調製するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される患者および特定の投与様式によって変動する。単一製剤を生成するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、一般に、治療効果を生じる化合物の量である。一般に、１００パーセント以外には、この量は、活性成分の約０．１パーセント～約９９パーセント、好ましくは、約５パーセント～約７０パーセント、最も好ましくは、約１０パーセント～約３０パーセントである。

40

【 0 0 2 9 】

経口投与のための組成物は、カプセル剤、カシュ剤、丸剤、錠剤、トローチ剤（風味付けされた基剤、通常、ショ糖およびアカシアまたはトラガントを用いる）、散剤、顆粒剤の形態、または水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液体乳濁液として、またはエリキシル剤もしくはシロップとして、またはトローチ（不活基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアカシアを用いる）として、および／または洗口剤などとしてであってもよく、各々は、活性

50

成分として所定の本発明の化合物を含有する。本発明の化合物はまた、ボーラス、なめ薬、またはペーストとして投与されてもよい。

【0030】

固体製剤の経口投与（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤、トローチなど）において、活性成分は、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および/または下記のいずれかと混合される：（1）増量または充填剤、例えば、デンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸；（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、および/またはアカシア；（3）保湿剤、例えば、グリセロール；（4）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、一定のケイ酸、および炭酸ナトリウム；（5）溶解遅延剤、例えば、パラフィン；（6）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物および界面活性剤、例えば、ポロキサマーおよびラウリル硫酸ナトリウム；（7）湿潤剤、例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート、および非イオン界面活性剤；（8）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土；（9）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、およびこれらの混合物；（10）着色剤；ならびに（11）徐放調節剤、例えば、クロスボイドンまたはエチルセルロース。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、医薬組成物はまた、緩衝化剤を含んでいてもよい。類似タイプの固体組成物はまた、このような賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを用いて、軟および硬ゼラチンカプセル剤中に増量剤として用いられてもよい。

【0031】

錠剤は、必要に応じて、1つまたはそれ以上の補助成分を用いて、圧縮または成形がなされてもよい。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤もしくは分散剤を用いて調製される。成形錠剤は、適する機器において、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって調製されてもよい。

【0032】

固体製剤は、必要に応じて、コーティング剤およびシェル、例えば、腸溶性コーティング剤および医薬製剤分野で周知の他のコーティング剤を用いて入手され、または調製されてもよい。それらはまた、例えば、所望される放出プロファイルを供するために様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のマトリックス物質、リボソームおよび/またはミクロスフェアを用いて、そこに含まれる活性成分の遅延もしくは制御された放出を供するように製剤化されてもよい。それらは、急速な放出のために製剤化されてもよく、例えば、凍結乾燥されてもよい。それらは、例えば、細菌を保持するフィルターに通す濾過によって、または滅菌剤を滅菌水中に溶解させることができる滅菌固体組成物の形態で含まれることによって、または使用直前に他の滅菌注射可能な媒体によって滅菌されてもよい。これらの組成物はまた、必要に応じて、乳白剤を含有していてもよく、適宜、遅延される方法で胃腸管の一定の部分において活性成分のみを、もしくは活性成分を選択的に放出する組成物であってもよい。用いることができる包埋組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。活性成分はまた、適宜、1つまたはそれ以上の上記に記載の賦形剤とともに、マイクロカプセル化することができる。

【0033】

経口投与のための液体製剤としては、医薬的に許容される乳濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体製剤は、当該技術分野で一般に用いられる不活希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳濁液、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1

10

20

30

40

50

、3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブオイル、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタン脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含有していてもよい。

【0034】

不活希釈剤の他に、経口組成物には、補助剤、例えば、湿潤剤、乳濁剤および懸濁化剤、甘味料、香味料、着色料、香料、および保存剤が含まれる。

【0035】

活性な化合物に加える懸濁液には、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにこれらの混合物が含まれてもよい。

10

【0036】

直腸もしくは経腔投与のための組成物は、坐薬として供されてもよく、1つまたはそれ以上の本発明の化合物を、1つまたはそれ以上の適する刺激性のない賦形剤または担体（例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックスまたはサリチル酸塩を含む）と混合することによって調製されてもよく、室温で固体であるが、体温で液体であり、それゆえ、直腸または経腔内で溶解し、活性化合物を放出する。

【0037】

経腔投与に適する組成物には、適当であることが当該技術分野で公知となっているような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡、またはスプレー製剤が含まれる。

20

【0038】

局所もしくは経皮投与のための製剤には、散剤、スプレー、軟膏剤、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、および吸入剤が含まれる。活性化合物は、無菌状態で、医薬的に許容される担体、ならびに必要とされる保存剤、緩衝液、または噴霧剤のいずれかと混合されてもよい。

【0039】

軟膏剤、ペースト、クリーム、およびゲルは、本発明の活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物および植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、および酸化亜鉛、またはこれらの混合物を含有していてもよい。

30

【0040】

散剤およびスプレーは、本発明の活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有することができる。スプレーは、従来の噴霧剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素および揮発性無置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンをさらに含有することができる。

【0041】

経皮パッチは、本発明の化合物の体への制御された送達を供するという有利な点を加える。このような製剤は、化合物を適正な媒体中に溶解させるか、または分散させることによって調製することができる。吸収促進薬はまた、前記化合物の皮膚を通じた流動を高めるために用いることができる。このような流動の速度は、速度制御膜（rate controlling membrane）を供するか、または前記化合物をポリマーマトリックスもしくはゲル中に分散させることによって制御することができる。

40

【0042】

眼の製剤、眼軟膏剤、散剤、溶液などはまた、本発明の範囲であるとされる。

【0043】

医薬組成物には、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される滅菌等張性水もしくは非水溶液、分散液、懸濁液もしくは乳濁液、または使用直前に滅菌注射用溶液もしくは分散液

50

中で再構成されうる滅菌散剤が含まれ得、糖、アルコール、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、対象のレシipientの血液と等張の製剤とした溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤が含有されてもよい。本発明の医薬組成物中で用いられうる適する水性および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびこれらの適する混合物、植物油、例えば、オリーブオイル、ならびに注射可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチルが挙げられる。適正な流動性は、例えば、コーティング物質（例えば、レシチン）の使用、分散剤の場合、必要とされる粒径の維持、ならびに界面活性剤の使用によって保持することができる。

【0044】

これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤などの補助剤を含有しうる。対象化合物に対する微生物の作用の防止は、様々な抗菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、ソルビン酸フェノールなどを含ませることによって確保されうる。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを組成物に含ませることが望ましい。さらに、注射可能な医薬形態の持続した吸収は、アルミニウムモノステアレートおよびゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を含ませることによってもたらされうる。

【0045】

ある場合において、薬物の効果を持続させるために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶解性の乏しい結晶またはアモルファス物質の液体懸濁液の使用によって達成されうる。そして、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、さらに結晶の大きさおよび結晶形態に依存している。あるいは、非経口投与された薬物の形態の吸収の遅延は、薬物を油ベヒクル中に溶解させ、または懸濁させることによって達成される。

【0046】

注射可能なデポー形態は、対象化合物のマイクロカプセル化されたマトリックスを生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド）中に形成させることによって調製される。薬物のポリマーに対する比率、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物の放出速度は制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射製剤はまた、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に封入させることによって調製される。

【0047】

本発明の化合物が医薬品としてヒトおよび動物に投与される場合、それらは、それ自体そのまま、または例えば、0.1～99%（より好ましくは、10～30%）の活性成分を医薬的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として供することができる。

【0048】

選択される投与経路に関わらず、適する水和物の形態で用いられうる本発明の化合物、および/または本発明の医薬組成物は、当業者に公知の従来の方法によって医薬的に許容される製剤に製剤化される。

【0049】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投薬レベルは、特定の患者、組成物、および投与様式について所望される治療反応を、患者に対する毒性を示すことなく達成するのに有効である活性成分の量を得るように変動させうる。

【0050】

選択される投薬レベルは、用いられる特定の発明の化合物またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時期、用いられる特定の化合物の排出速度または代謝、吸収の速度および程度、治療期間、用いられる特定の化合物と組み合わせて用いられる他の薬物、化合物および/または物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、総体的な健康および過去の病歴、ならびに医薬分野で周知の因子を含む様々な因子に依存す

10

20

30

40

50

る。

【0051】

当該技術分野における通常の知識を有する医師もしくは獣医師は、必要とされる医薬組成物の有効な量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師もしくは獣医師は、医薬組成物で用いられる本発明化合物の用量を、所望される治療効果を達成するために必要とされるレベルより低いレベルで開始し、所望される効果が達成されるまでその用量を徐々に増加させる。

【0052】

一般に、本発明化合物の適する1日用量は、治療効果を生じるのに有効な最も低い用量である化合物の量である。このような有効な用量は、一般に、上記に記載の因子による。一般に、患者に対する本発明の化合物の経口、静脈内、脳室内、および皮下の用量は、1日につき1キログラムの体重あたり約0.01～約50mgである。

10

【0053】

必要であれば、活性化合物の有効な1日の用量は、別々に投与される2回、3回、4回、5回、6回またはそれ以上の部分用量として、必要に応じて、単位製剤中において1日を通して適切な間隔で投与されてもよい。本発明のある態様において、投薬は1日あたり1回の投与である。

【0054】

医薬組成物は、単位用量あたり所定量の活性成分を含有する単位製剤中で供されてもよい。好ましい単位用量組成物は、活性成分の1日用量または部分用量またはその適当なフラクションを含有するものである。それゆえ、このような単位用量は、1日1回より多く投与されてもよい。好ましい単位用量組成物は、上記に記載されるように、活性成分の1日用量または部分用量（1日1回より多い投与のために）、またはその適当なフラクションを含有するものである。

20

【0055】

本発明の化合物は、それ自体、または他の治療薬もしくは放射線療法との組み合わせもしくは共投与によって一定のタイプの癌の治療に有用でありうる。よって、本発明の別の態様において、化合物は、放射線療法または細胞分裂停止もしくは抗悪性腫瘍活性を有する第2の治療薬と共投与される。適する細胞分裂停止化学療法化合物としては、下記に限定されないが、(i)代謝拮抗剤；(ii)DNA断片化薬剤、(iii)DNA架橋剤、(iv)挿入剤、(v)タンパク質合成阻害剤、(vi)トポイソメラーゼI阻害、例えば、カンプトテシンまたはトポテカン；(vii)トポイソメラーゼII阻害、(viii)微小管阻害剤、(ix)キナーゼ阻害剤(x)各種研究試薬、(xi)ホルモン、および(xii)ホルモンアンタゴニストが挙げられる。本発明の化合物は、上記12個のクラスに分けられる公知の薬剤のいずれか、ならびに現在開発中の将来の薬のいずれかとの組み合わせで有用でありうるものとされる。特に、本発明の化合物は、現在の標準治療薬、ならびに予見可能な将来において開発されるもののいずれかとの組み合わせで有用でありうるものとされる。具体的な用量および投薬計画は、医師の当該技術における知識および一般的な技術に基づくものである。

30

【0056】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、腫瘍免疫療法薬と共製剤化されていてもよい。腫瘍免疫療法薬としては、例えば、低分子薬、抗体、または他の生物学的物資もしくは小分子が含まれる。生物学的腫瘍免疫療法薬の例としては、以下に限定されないが、癌ワクチン、抗体、およびサイトカインが挙げられる。ある態様において、抗体は、モノクローナル抗体である。別の態様において、モノクローナル抗体は、ヒト化されたものまたはヒトのものである。

40

【0057】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、T細胞における(i)刺激（共刺激を含む）受容体のアゴニストまたは(ii)阻害（共阻害を含む）シグナルのアゴニストであって、これらの両方は、抗原特異的なT細胞応答を増幅させる（免疫チェックポイント

50

調節因子と称されることもある)。

【0058】

一定の刺激および阻害分子は、免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)のメンバーである。共刺激または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの1つの重要なファミリーは、B7ファミリーであり、これには、B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、およびB7-H6が含まれる。共刺激または阻害受容体に結合する膜結合リガンドの別のファミリーは、同族TNF受容体ファミリーメンバーに結合する分子のTNFファミリーであり、これには、CD40およびCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT-R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン/TNF、TNFR2、TNF、LT-R、リンホトキシン12、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、およびNGFRが含まれる。

10

【0059】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、T細胞活性化を阻害するサイトカイン(例えば、IL-6、IL-10、TGF-、VEGF、および他の免疫抑制サイトカイン)または免疫応答を活性化するためのT細胞活性化するサイトカインである。

20

【0060】

本発明の別の態様において、T細胞応答は、本発明の化合物と、(i)T細胞活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト(例えば、免疫チェックポイント阻害剤)、例えば、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、およびTIM-4、ならびに(ii)T細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト、例えば、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3、およびCD28Hのうちの1つまたはそれ以上との組み合わせによって刺激することができる。

30

【0061】

癌治療のために本発明の化合物と組み合わせることができる他の薬剤には、NK細胞における阻害受容体のアンタゴニストまたはNK細胞における活性化受容体のアゴニストが含まれる。例えば、本発明の化合物は、KIRのアンタゴニスト(例えば、リリルマブ)と組み合わせることができる。

【0062】

組み合わせ療法のためのさらなる他の薬剤には、マクロファージまたは単球を阻害し、または激減させる薬剤が含まれ、下記に限定されないが、CSF-1Rアンタゴニスト、例えば、CSF-1Rアンタゴニスト抗体(RG7155を含む)が含まれる。

40

【0063】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、正の共刺激受容体に結合するアゴニスト薬剤、阻害受容体を介してシグナル伝達を弱める遮断薬、アンタゴニスト、および抗腫瘍T細胞の発生頻度を全身で高める1つまたはそれ以上の薬剤、腫瘍微小環境内で異なる免疫抑制経路を克服する薬剤(例えば、阻害受容体の関与を遮断し(例えば、PD-L1/PD-1相互作用)、制御性T細胞を減少させ、または阻害する(例えば、抗CD25モノクローナル抗体(例えば、ダクリズマブ)を用いるか、または生体外の抗CD25ビーズ枯渇による)、代謝酵素(例えば、IDO)を阻害し、またはT細胞アネルギーもしくは枯渇を逆転/阻害する)、ならびに腫瘍部位で先天性免疫活性および/または炎症を

50

引き起こす薬剤のうちの1つまたはそれ以上とともに用いることができる。

【0064】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、CTLA-4アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストCTLA-4抗体である。適するCTLA-4抗体としては、例えば、ヤーボイ（イピリムマブ）またはトレメリムマブが挙げられる。

【0065】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、PD-1アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストPD-1抗体である。適するPD-1抗体としては、例えば、オプジーボ（ニボルマブ）、キイトルーダ（ペムブロリズマブ）、またはMED-0680（AMP-514；WO2012/145493）が挙げられる。腫瘍免疫療法薬にはまた、（PD-1結合に対する特異性には疑念があるが）ピディリズマブ（CT-011）が含まれる。PD-1受容体を標的とする別の方法は、IgG1のFc部分に融合されたPD-L2（B7-DC）の細胞外ドメインから構成される組み換えタンパク質（AMP-224と呼ばれる）である。

10

【0066】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、PD-L1アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストPD-L1抗体である。適するPD-L1抗体としては、例えば、MPDL3280A（RG7446；WO2010/077634）、デュルバルマブ（MED-4736）、BMS-936559（WO2007/005874）、およびMSB0010718C（WO2013/79174）が挙げられる。

20

【0067】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、LAG-3アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストLAG-3抗体である。適するLAG-3抗体としては、例えば、BMS-986016（WO10/19570、WO14/08218）、またはIMP-731もしくはIMP-321（WO08/132601、WO09/44273）が挙げられる。

【0068】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、CD137（4-1BB）アゴニスト、例えば、アゴニストCD137抗体である。適するCD137抗体としては、例えば、ウレルマブおよびPF-05082566（WO12/32433）が挙げられる。

30

【0069】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、GITRアゴニスト、例えば、アゴニストGITR抗体である。適するGITR抗体としては、例えば、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518（WO06/105021、WO09/009116）、およびMK-4166（WO11/028683）が挙げられる。

【0070】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、IDOアンタゴニストである。適するIDOアンタゴニストとしては、例えば、INCB-024360（WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642）、インドキシモド、またはNLG-919（WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237）が挙げられる。

40

【0071】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、TGF- α アンタゴニストである。適するTGF- α アンタゴニストとしては、例えば、ガルニセルチブ（WO2004/048382、WO2007/018818）またはteew-7197（WO2012/002680）が挙げられる。

【0072】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、OX40アゴニスト、例えば、アゴニストOX40抗体である。適するOX40抗体としては、例えば、MED-6383またはMED-6469が挙げられる。

50

【0073】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、OX40Lアンタゴニスト、例えば、アンタゴニストOX40抗体である。適するOX40Lアンタゴニストとしては、例えば、RG-7888(WO06/029879)が挙げられる。

【0074】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、CD40アゴニスト、例えば、アゴニストCD40抗体である。なお別の実施態様において、腫瘍免疫療法薬は、CD40アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストCD40抗体である。適するCD40抗体としては、例えば、ルカツムマブまたはダセツズマブが挙げられる。

【0075】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、CD27アゴニスト、例えば、アゴニストCD27抗体である。適するCD27抗体としては、例えば、バルリルマブが挙げられる。

【0076】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、MGA271(B7H3に対する)(WO11/109400)である。

【0077】

別の態様において、本発明は、様々なタイプの癌の治療および/または予防方法であって、このような治療および/または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の1つまたはそれ以上の本発明の化合物を単独で、または適宜、別の本発明の化合物および/または少なくとも1つの他のタイプの治療薬と組み合わせて投与することを特徴とする方法である。本発明の化合物で治療される癌のタイプとしては、以下に限定されないが、脳癌、皮膚癌、膀胱癌、卵巣癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌、血液癌、肺癌および骨癌が挙げられる。このような癌タイプの例としては、神経芽細胞腫、腸癌(例えば、直腸癌、大腸癌、家族性大腸腺腫症癌および遺伝性非ポリポーシス大腸癌)、食道癌、陰唇癌、喉頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、腎臓癌、腎実質癌、卵巣癌、頸部癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛膜癌、膵臓癌、前立腺癌、精巣癌、乳癌、尿路癌、メラノーマ、脳腫瘍(例えば、神経膠芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢神経外胚葉性腫瘍)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)、肝細胞癌、胆嚢癌、気管支癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜メラノーマ、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、および形質細胞腫が挙げられる。

【0078】

腫瘍で見出されるアポトーシス異常に加えて、アポトーシス耐性による免疫系の自己反応性細胞を排除する能力の異常は、自己免疫疾患の病理発生において重要な役割を果たしていると考えられる。自己免疫疾患は、免疫系の細胞が、自己の器官および分子に対する抗体を産生し、または後者の破壊を生じる組織を直接攻撃することで特徴付けられる。アポトーシスを経るこれらの自己反応性細胞の失敗は、疾患の症状を生じる。アポトーシス調節における異常は、全身性エリテマトーデスまたは関節リウマチなどの自己免疫疾患で同定されている。

【0079】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物が1つまたはそれ以上の腫瘍免疫療法薬とともに投与される治療方法である。本明細書で用いられる腫瘍免疫療法薬(癌免疫療法薬としても公知)は、対象における免疫応答を高め、刺激し、および/または上方調節するのに有効である。別の態様において、本発明は、本発明の化合物の腫瘍免疫療法薬との投与が、腫瘍増殖の阻害における相乗効果を有するものである。本発明の別の態様において、本発明の化合物は、腫瘍免疫療法薬の投与前に連続して投与される。

【 0 0 8 0 】

別の態様において、本発明の化合物は、腫瘍免疫療法薬と同時に投与される。なお別の態様において、本発明の化合物は、腫瘍免疫療法薬の投与後に連続して投与される。

【 0 0 8 1 】

腫瘍免疫療法薬としては、例えば、低分子薬、抗体、または他の生物学的分子もしくは小分子が挙げられる。生物学的腫瘍免疫療法薬の例としては、以下に限定されないが、癌ワクチン、抗体、およびサイトカインが挙げられる。ある態様において、抗体は、モノクローナル抗体である。別の態様において、モノクローナル抗体は、ヒト化されたものまたはヒトのものである。

【 0 0 8 2 】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、T細胞上の(i)刺激(共刺激を含む)受容体のアゴニストまたは(ii)阻害(共阻害を含む)シグナルのアンタゴニストであって、これらの両方は、抗原特異的なT細胞応答を増幅させる(免疫チェックポイント調節因子と呼ばれることがある)。

【 0 0 8 3 】

一定の刺激および阻害分子は、免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)のメンバーである。共刺激または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの1つの重要なファミリーは、B7ファミリーであり、B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、およびB7-H6が含まれる。共刺激または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの別のファミリーは、TNF受容体ファミリーメンバーに結合する分子のTNFファミリーであり、CD40およびCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT-R、LIGHT、DCR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン / TNF、TNFR2、TNF、LT-R、リンホトキシン 1 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、およびNGFRが含まれる。

【 0 0 8 4 】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、免疫応答を刺激するために、T細胞活性化を阻害するサイトカイン(例えば、IL-6、IL-10、TGF-、VEGF、および他の免疫抑制サイトカイン)またはT細胞活性化を刺激するサイトカインである。

【 0 0 8 5 】

ある態様において、T細胞応答は、本発明の化合物と、(i)T細胞活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト(例えば、免疫チェックポイント阻害剤)、例えば、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、およびTIM-4、ならびに(ii)T細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト、例えば、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3およびCD28Hのうちの1つまたはそれ以上との組み合わせによって刺激することができる。

【 0 0 8 6 】

癌治療のために本発明の化合物と組み合わせることができる他の薬剤には、NK細胞における阻害受容体のアンタゴニストまたはNK細胞における活性化受容体のアゴニストが含まれる。例えば、本発明の化合物は、KIRのアンタゴニスト(例えば、リリルマブ)と組み合わせることができる。

10

20

30

40

50

【0087】

組み合わせ療法のためのさらなる他の薬剤には、マクロファージまたは単球を阻害し、または激減させる薬剤が含まれ、下記に限定されないが、CSF-1Rアンタゴニスト、例えば、CSF-1Rアンタゴニスト抗体(RG7155を含む)が含まれる(WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/13.2.044)、またはFPA-008(WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)。

【0088】

本発明の別の態様において、本発明の化合物は、正の共刺激受容体に結合するアゴニスト薬剤、阻害受容体を介してシグナル伝達を弱める遮断薬剤、アンタゴニスト、および抗腫瘍T細胞の発生頻度を全身で高める1つまたはそれ以上の薬剤、腫瘍微小環境内で異なる免疫抑制経路を克服する薬剤(例えば、阻害受容体の関与を遮断し(例えば、PD-L1/PD-1相互作用)、制御性T細胞を減少させ、または阻害する(例えば、抗CD25モノクローナル抗体(例えば、ダクリズマブ)を用いるか、または生体外の抗CD25ビーズ枯渇による)、代謝酵素(例えば、IDO)を阻害し、またはT細胞アネルギーもしくは枯渇を逆転/阻害する)、ならびに腫瘍部位で先天性免疫活性および/または炎症を引き起こす薬剤のうちの1つまたはそれ以上とともに用いることができる。

10

【0089】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、CTLA-4アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストCTLA-4抗体である。適するCTLA-4抗体としては、例えば、ヤーポイ(イピリムマブ)またはトレメリムマブが挙げられる。

20

【0090】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、PD-1アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストPD-1抗体である。適するPD-1抗体としては、例えば、オブジーボ(ニボルマブ)、キイトルーダ(ペンブロリズマブ)、またはMED-0680(AMP-514; WO2012/145493)が挙げられる。腫瘍免疫療法薬にはまた、(PD-1結合に対する特異性に疑念があるが)ピディリズマブ(CT-011)が含まれる。PD-1受容体を標的とする別の方法は、IgG1のFc部分に融合されたPD-L2(B7-DC)の細胞外ドメインから構成される組み換えタンパク質(AMP-224と呼ばれる)である。

30

【0091】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、PD-L1アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストPD-L1抗体である。適するPD-L1抗体としては、例えば、MPDL3280A(RG7446; WO2010/077634)、デュルバルマブ(MED-4736)、BMS-936559(WO2007/005874)、およびMSB0010718C(WO2013/79174)が挙げられる。

【0092】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、LAG-3アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストLAG-3抗体である。適するLAG-3抗体としては、例えば、BMS-986016(WO10/19570、WO14/08218)、またはIMP-731もしくはIMP-321(WO08/132601、WO09/44273)が挙げられる。

40

【0093】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、CD137(4-1BB)アゴニスト、例えば、アゴニストCD137抗体である。適するCD137抗体としては、例えば、ウレルマブおよびPF-05082566(WO12/32433)が挙げられる。

【0094】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、GITRアゴニスト、例えば、アゴニストGITR抗体である。適するGITR抗体としては、例えば、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO06/105021、WO09/009

50

116) および MK-4166 (WO11/028683) が挙げられる。

【0095】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、IDOアンタゴニストである。適するIDOアンタゴニストとしては、例えば、INCB-024360 (WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、インドキシモド、またはNLG-919 (WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237) が挙げられる。

【0096】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、TGF-アンタゴニストである。適するTGF-アンタゴニストとしては、例えば、ガルニセルチブ (WO2004/048382、WO2007/018818) または tew-7197 (WO2012/002680) が挙げられる。

10

【0097】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、OX40アゴニスト、例えば、アゴニストOX40抗体である。適するOX40抗体としては、例えば、MEDI-6383またはMEDI-6469が挙げられる。

【0098】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、OX40Lアンタゴニスト、例えば、アンタゴニストOX40抗体である。適するOX40Lアンタゴニストには、例えば、RG-7888 (WO06/029879) が挙げられる。

20

【0099】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、CD40アゴニスト、例えば、アゴニストCD40抗体である。さらに別の実施態様において、腫瘍免疫療法薬は、CD40アンタゴニスト、例えば、アンタゴニストCD40抗体である。適するCD40抗体としては、例えば、ルカツムマブまたはダセツズマブである。

【0100】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、CD27アゴニスト、例えば、アゴニストCD27抗体である。適するCD27抗体としては、例えば、バルリルマブが挙げられる。

【0101】

本発明の別の態様において、腫瘍免疫療法薬は、MGA271 (B7H3に対する) (WO11/109400) である。

30

【0102】

組み合わせ療法は、これらの治療薬の投与が連続して、すなわち、各治療薬が異なる時に投与されること、ならびにこれらの治療薬の投与または治療薬のうちの少なくとも2つが実質的に同時に行われることが含まれるものとされる。実質的に同時の投与は、例えば、各治療薬の固定比率を含有する単一製剤、または各治療薬の複数の単一製剤を前記対象に投与することによって行うことができる。各治療薬の連続または実質的に同時の投与は、以下に限定されないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織を通した直接吸収を含むいずれかの適当な経路によって行うことができる。治療薬は、同一経路によって、または異なる経路によって投与することができる。例えば、選択される組み合わせの第1の治療薬は、静脈内注射によって投与されてもよいが、組み合わせのもう一方の治療薬は、経口で投与されてもよい。あるいは、例えば、全ての治療薬は、経口で投与されてもよく、あるいは全ての治療薬は、静脈内注射によって投与されてもよい。組み合わせ療法はまた、他の生物学的な活性成分および非薬物療法（例えば、外科手術または放射線療法）とさらに組み合わせた上記に記載される治療薬の投与が含まれる。前記組み合わせ療法が非薬物療法をさらに含む場合、非薬物療法は、治療薬と非薬物療法との組み合わせの協同作用から得られる利益的な効果が達成される限り、適する時期のいずれに行われてもよい。例えば、適する場合、利益的な効果は、非薬物療法が治療薬の投与から、数日または数週間まで一時的に除かれる時に達成される。

40

50

【 0 1 0 3 】

本発明は、その精神または必須の特性から逸脱することなく他の具体的な形で具現化されてもよい。本発明には、本明細書に示される本発明の好ましい態様の全ての組み合わせが包含される。本発明のいずれか全ての実施態様は、さらなる実施態様を記載するいずれか他の実施態様をとりうることをが理解される。実施態様の各々の構成要素はそれ自体独立した実施態様であることも理解される。さらに、実施態様のいずれかの構成要素は、さらなる実施態様を記載するいずれかの実施態様からのいずれか全ての他の構成要素と組み合わせられるものとされる。

【 0 1 0 4 】

合成方法

本発明の化合物は、特に、本明細書で共される記載を考慮して、化学分野に周知の方法と同様の方法を含む合成経路によって調製されうる。例示のために、下記のスキーム 1 - 8 は、本発明の化合物、ならびに中心的な中間体化合物を調製するための一般的な方法を示す。各反応ステップのより詳細な説明については、下記の実施例を参照のこと。当業者は、他の合成経路を用いて本発明化合物を合成しうることと評価する。具体的な出発物質および試薬がスキームに示され、下記に記載されているが、他の出発物質および試薬が容易に置き換えられて様々な本発明の化合物を供することができる。さらに、下記方法によって調製された化合物の多くは、当業者に周知の従来の化学方法を用いて本開示を考慮してさらに改変することができる。合成スキームに示される番号付けられた構造と変数は、請求項または残りの明細書において番号付けられた構造または変数とは異なり、混同すべきではない。スキームにおける変数は、本発明化合物を調製する方法を例示することのみが意図されている。

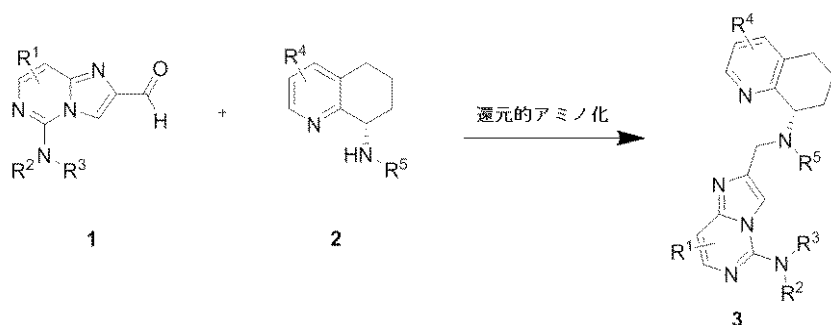
【 0 1 0 5 】

化合物 3 は、スキーム 1 に示されるように、還元的アミノ化によりカップリングフラグメント化合物 1 および 2 によって調製することができる。アルデヒド化合物 1 を、還元剤（例えば、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）の存在下でアミン化合物 2 で還元させると、化合物 3 を供する。このような反応は、酸（例えば、酢酸）の存在下もしくは非存在下で進行しうる。

【 0 1 0 6 】

スキーム 1

【 化 2 】

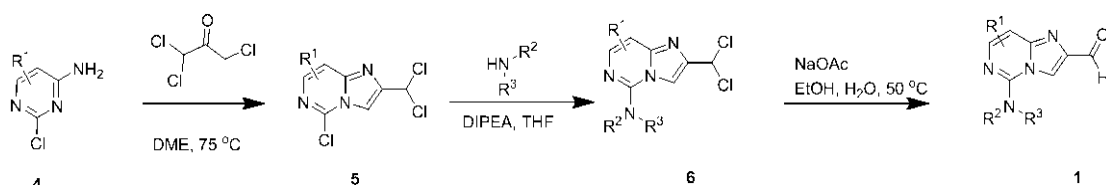


アルデヒド中間体化合物 1 は、スキーム 2 に示されるように、市販品として入手可能なピリミジン化合物 4 を出発物質として調製されてもよい。1, 1, 3 - トリクロロアセトンで処理することにより、ピリミジン化合物 4 は、イミダゾピリミジン化合物 5 に変換することができ、続いて様々な求核剤（例えば、第一級および第二級アミン）で処理して、ジクロリド中間体 6 を生じうる。該ジクロリド化合物を、例えば、酢酸ナトリウムで加水分解すると所望の中間体化合物 1 を生じる。キラルアミン中間体 2 は、文献（例えば：Org. Process Res. Dev. 2009, 12, 823）に公知の様々な方法によって調製されうる。

【 0 1 0 7 】

スキーム 2

【化 3】

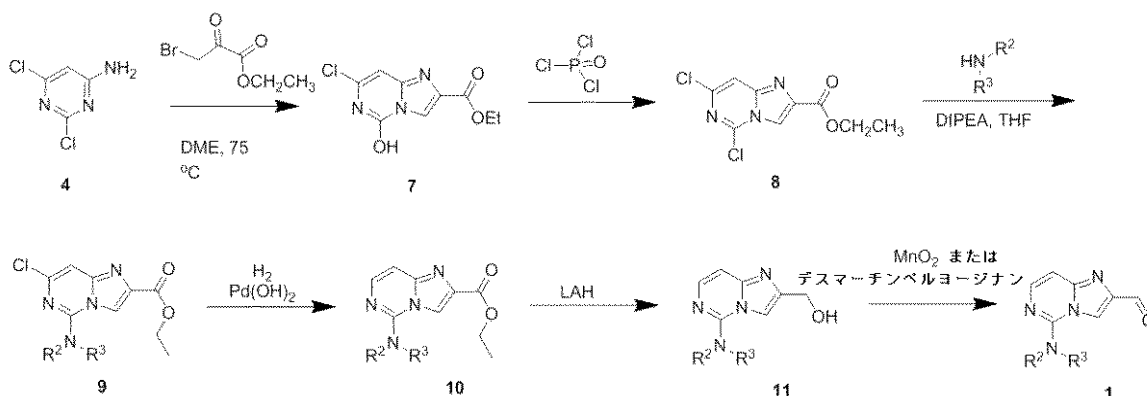


あるいは、アルデヒド化合物 1 は、スキーム 3 に示されるように調製されうる。ジクロロピリミジン化合物 4 は、プロモピルビン酸エチルで処理されて、イミダゾピリミジン化合物 7 を生じることができる。POCl₃ を用いてジクロリド化合物 8 に変換し、続いて 5 - クロロ基を選択置換して、化合物 9 を得ることができる。パラジウム触媒（例えば、パールマン触媒）の存在下で水素化して、中間体化合物 10 を得る。次いで、前記エステル化合物は、LAH で還元し、生じたアルコール化合物を様々な試薬（例えば、酸化マンガン（IV））またはデスマーチンペルヨージナンで酸化して、アルデヒド中間体 1 を生成することができる。

【0108】

スキーム 3

【化 4】

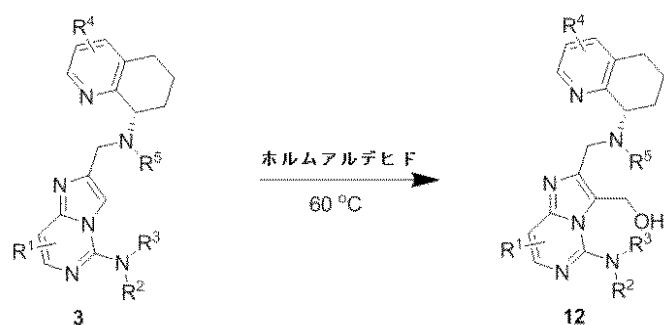


化合物 3 は、スキーム 4 - 6 に示されるように、さらに生成されてもよい。R⁵ が水素でない場合、ホルムアルデヒドで処理して、ヒドロキシメチル誘導体 12 を生成することができる。

【0109】

スキーム 4

【化 5】

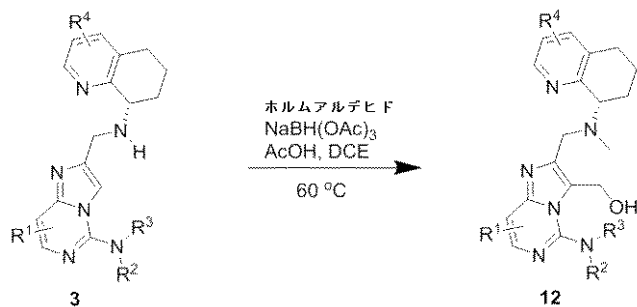


スキーム 5 に示されるように、R⁵ = H である場合、化合物 3 は、ヒドロキシメチル化合物 12 に変換されて R⁵ がメチル化されうる。

【0110】

スキーム 5

【化 6】



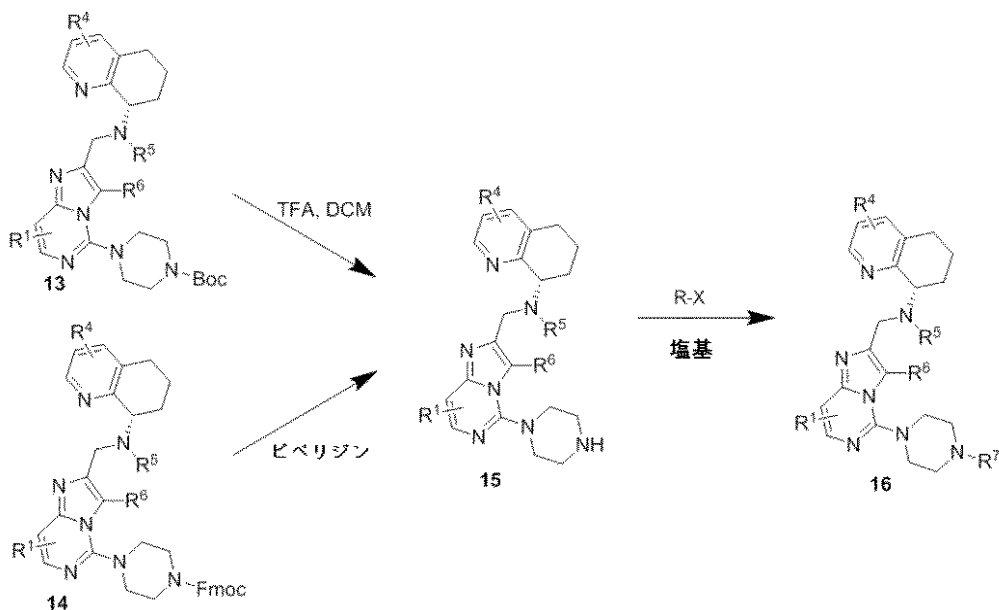
10

化合物 16 などの類似体は、スキーム 6 に示される合成経路によって調製することができる。アミン化合物 13 または 14 を脱保護して、一般的な中間体 15 を生成する。アミン化合物 15 を、適する塩基の存在下で求電子剤（例えば、アルキルハライド、酸クロリド、塩化スルホニル、イソシアネート、クロロホルメートなど）で処理して、置換ピペラジン化合物 16 を得る。

【 0 1 1 1 】

スキーム 6

【化 7】



20

30

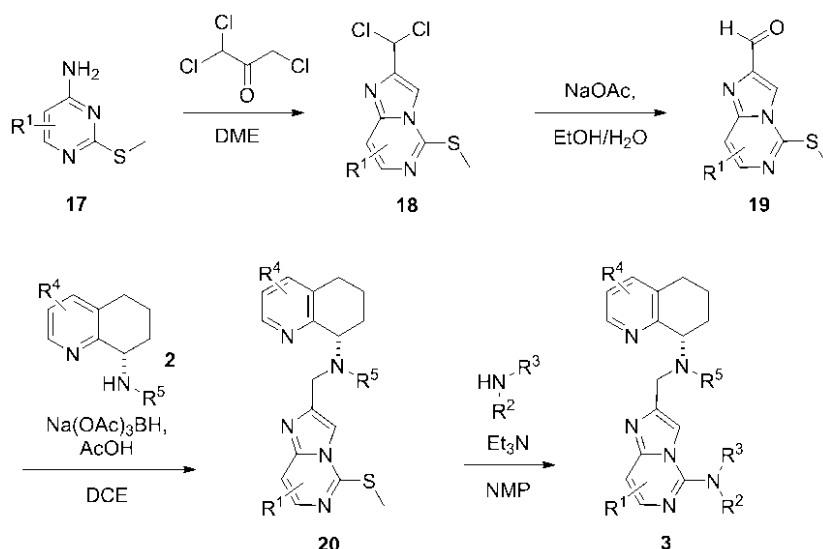
化合物 3 への別の方法は、スキーム 7 に示される。チオエーテル置換ピリミジン 17 は、まず、1, 1, 3 - トリクロロアセトンで処理して、イミダゾピリミジン 18 を生成することができる。前記ジクロリド部分を加水分解して、アルデヒド化合物 19 を得る。還元剤（例えば、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）の存在下においてアミン化合物 2 で還元的アミノ化して、チオエーテル化合物 20 を得る。塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下においてアミン求核剤で処理して、化合物 3 を得る。

40

【 0 1 1 2 】

スキーム 7

【化 8】



10

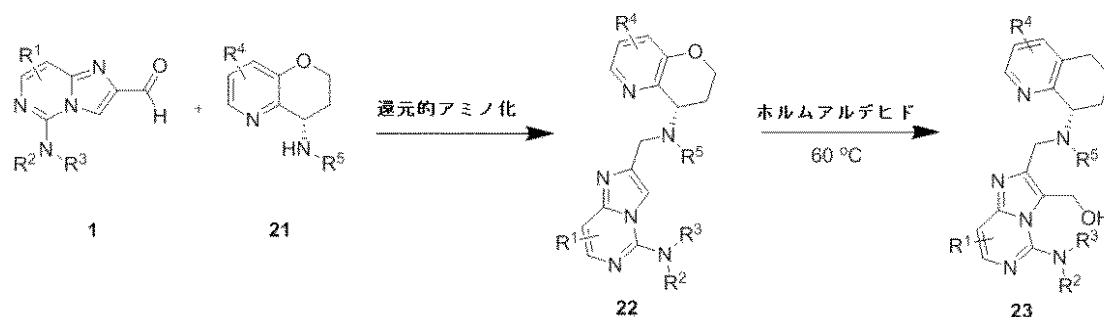
ピラン類似体 22 は、スキーム 8 に示されるように、還元的アミノ化によりアルデヒド化合物 1 およびアミン化合物 21 から調製することができる。アルデヒド化合物 1 を、還元剤（例えば、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）の存在下においてアミン化合物 21 で還元して、化合物 22 を供する。このような反応は、酸（例えば、酢酸）の存在下もしくは非存在下で進行する。キラルアミン中間体 21 は、文献（例えば：WO 2006 / 076131）に記載されるように調製される。化合物 22 は、上記に記載されるようにさらに生成される。例えば、ホルムアルデヒドによる処理は、アルコール 23 を生成する。

20

【0113】

スキーム 8

【化 9】



30

【0114】

実施例

全ての反応は、乾燥窒素またはアルゴン雰囲気下で連続して磁気的に攪拌しながら行った。全ての蒸発と濃縮は、減圧下にてロータリーエバポレーターで行った。市販の試薬は、さらに精製することなく受け取った状態のままで使用した。溶媒は、市販の無水グレードであり、さらに乾燥または精製することなく使用した。フラッシュクロマトグラフィーは、CombiFlash R_f 機器において、前もって充填された Redi Sep（登録商標）R_f シリカゲルカラムまたは前もって充填された Redi Sep（登録商標）R_f Gold C18 カラムを用いて行った。

40

【0115】

分取逆相（RP）HPLC は、直線グラジエント溶離液を用い、H₂O / MeOH または H₂O / MeCN 混合液（0.1% トリフルオロ酢酸または 10 mM NH₄OAc で緩衝）および下記カラムのうちの 1 つにおいて 220 nm での検出を用いて行った：C1

50

8 Phenomenex Luna S5 ODS 30×100mm (流速=30mL/分)、またはC18 Phenomenex Luna Axia 21.20×100mm カラム (流速=20mL/分)、またはC18 Phenomenex Luna Axia 21.20×250mm カラム (流速=30mL/分)、またはWaters XBridge C18 19×250mm (流速=20mL/分)、またはWaters XBridge C18 19×200mm (流速=20mL/分)。

【0116】

全ての最終生成物は、¹H NMR、RP HPLC、およびエレクトロスプレーイオン化 (ESI) または大気圧イオン化 (API) 質量分析 (MS) によって特徴付けた。¹H NMR スペクトルは、500MHz または400MHz Bruker 装置を用いて取得した。電界強度は、溶媒ピークに対する の単位 (100万分の1, ppm) で表し、ピーク多重度は以下で表す: s, 単一項; d, 二重項; dd, 二重項の二重項; t, 三重項; q, 四重項; sext, 六重項; br s, 広域一重項; m, 多重項。

10

【0117】

略語

合成方法、スキーム、および実施例で用いられる略語は、一般に当該技術分野で用いられる慣習に従う。

【表 1】

| | |
|----------------------------|--------------------|
| 2 D | 2 ドラム |
| 2 0 D | 2 0 ドラム |
| A c | アセチル |
| A c OH | 酢酸 |
| a q | 水溶液 |
| B o c | t-ブトキシカルボニル |
| B o c ₂ O | ジ-t-ブチル ジカルボネート |
| c o n c | 濃縮 |
| DCE | 1, 2-ジクロロエタン |
| DCM | ジクロロメタン |
| D I P E A | N, N-ジイソプロピルエチルアミン |
| DMA P | 4-N, N-ジメチルアミノピリジン |
| DME | 1, 2-ジメトキシエタン |
| DMF | N, N-ジメチルホルムアミド |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| e q | 当量 |
| E t O A c | 酢酸エチル |
| E t OH | エタノール |
| E t ₂ O | ジエチルエーテル |
| E t ₃ N | トリエチルアミン |
| F m o c | 9-フルオレニルメトキシカルボニル |
| h | 時間 |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| i - P r OH | イソプロパノール |
| LAH | 水素化アルミニウムリチウム |
| m または m i n | 分 |
| Me | メチル |
| Me CN | アセトニトリル |
| Me OH | メタノール |
| Na O A c | 酢酸ナトリウム |
| Na (O A c) ₃ BH | 三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム |
| NH ₄ O A c | 酢酸アンモニウム |
| NMP | N-メチルピロリジノン |
| NMR | 核磁気共鳴法 |
| P d / C | パラジウム炭素 |
| P h | フェニル |
| P O C l ₃ | オキシ塩化リン (I I I) |
| R T または r t | 室温 |
| s a t | 飽和 |
| t - B u | 第三級ブチル |
| t - B u OH | 第三級ブタノール |
| TEA | トリエチルアミン |
| TFA | トリフルオロ酢酸 |
| THF | テトラヒドロフラン |

【実施例 1】

10

20

30

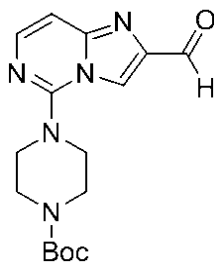
40

50

【 0 1 1 8 】

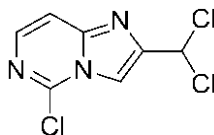
実施例 1

【 化 1 0 】



tert - ブチル 4 - (2 - ホルミルイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル)
 ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 化 1 1 】

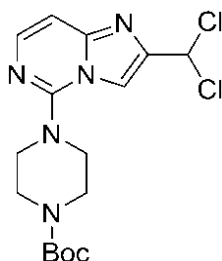


A) 5 - クロロ - 2 - (ジクロロメチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン

250 mL の丸底フラスコに、2 - クロロピリミジン - 4 - アミン (10 g , 77 mmol) および DME (100 mL) を入れた。1, 1, 3 - トリクロロアセトン (16 . 5 mL , 154 mmol) をゆっくり加え、該反応物を 80 で 16 時間攪拌した。該反応溶液を冷まし、濾過し、該沈殿物をジエチルエーテルで洗浄した。該生成物を含む該濾液を乾固付近まで濃縮した。残渣を DCM で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該粗生成混合物をシリカゲル ISCO 120 g カラムにより精製した (0 - 100 % 酢酸エチル / DCM の 15 分グラジエントにて溶出) 。適当なフラクションを単離し、減圧濃縮して、該生成物 (1 . 14 g , 6 . 24 % の収率) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz , クロロホルム - d) 7.99 (s , 1H) , 7.93 (d , J = 6.4 Hz , 1H) , 7.53 (dd , J = 6.4 , 0.7 Hz , 1H) , 6.93 (d , J = 0.6 Hz , 1H) ; MS (ESI⁺) m/z 235.9 (M+H)⁺.

【 0 1 1 9 】

【 化 1 2 】



B) tert - ブチル 4 - (2 - (ジクロロメチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

フラスコに、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - (ジクロロメチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン (1 . 12 g , 4 . 74 mmol) 、 1 - boc - ピペラジン (0 . 882 g , 4 . 7 mmol) および DIPEA (0 . 827 mL , 4 . 74 mmol) を入れた。該反応溶液を室温で 18 時間攪拌した。該反応物を水でクエンチし、DCM で抽出した (3 x) 。合わせた有機抽出物を水、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該粗生成混合物をシリカゲル ISCO 40 g カラムにより精製した (0 - 100 % 酢酸エチル / DCM の 15 分グラジエントにて溶出) 。適当なフラクションを単離し、減圧濃縮して該生成物 (1 . 86 g , 収率 100 %) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz , クロロホルム

-d) 7.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 6.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 4H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 1.52 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 387 (M+H)⁺.

【0120】

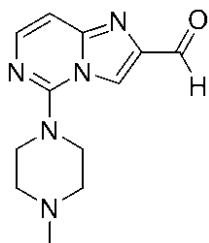
C) tert - ブチル 4 - (2 - ホルミルイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

EtOH (10 mL) および水 (20 mL) 中の tert - ブチル 4 - (2 - (ジクロロメチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.87 g , 4.84 mmol) および酢酸ナトリウム (0.993 g , 12.1 mmol) の混合物を、50 で終夜攪拌した。室温に冷まし、該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該粗生成混合物をシリカゲルISCO 80 g カラムにより精製した (0 - 10 % メタノール / DCM の 15 分グラジエントにて溶出) 。適当なフラクションを単離し、減圧濃縮して、表題化合物 (1.12 g , 収率 69.8 %) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz , クロロホルム-d) 10.20 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 6.5, 0.8$ Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 4H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 1.57 - 1.50 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 332 (M+H)⁺.

【0121】

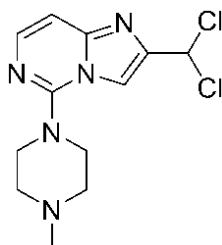
実施例 2

【化 1 3】



5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド

【化 1 4】



A) 2 - (ジクロロメチル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン

室温でTHF (2 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - (ジクロロメチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン (134 mg , 0.567 mmol) の溶液に、1 - メチルピペラジン (0.063 mL , 0.567 mmol) 、続いてDIEA (0.119 mL , 0.680 mmol) を加えた。室温で15分間攪拌し、LCMSは完全な変換を示した。反応混合液を減圧濃縮し、続いてISCO 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより直接精製して (0 - 10 % MeOH / DCM で溶出) 、所望生成物を橙色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz , クロロホルム-d) 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 4H), 3.10 - 3.00 (m, 4H), 2.64 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 300.0 (M+H)⁺.

【0122】

10

20

30

40

50

B) 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド

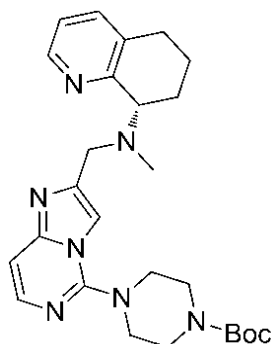
EtOH (0 . 3 mL) / 水 (0 . 6 mL) 中の 2 - (ジクロロメチル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン (50 mg , 0 . 167 mmol)、および酢酸ナトリウム (34 . 2 mg , 0 . 416 mmol) の混合物を、室温で 3 時間、続いて 50 で終夜攪拌した。室温に冷却後、該反応物を、ISCO 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより直接精製して (0 - 20 % MeOH / DCM で溶出)、表題化合物 (13 mg , 収率 31 . 8 %) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 10.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 4H), 2.73 - 2.71 (m, 4H), 2.48 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 246.1 (M+H)⁺.

10

【 0 1 2 3 】

実施例 3

【 化 1 5 】



20

(S) - tert - ブチル 4 - (2 - ((メチル (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

tert - ブチル 4 - (2 - ホルミルイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 5 g , 1 . 51 mmol)、および (S) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (0 . 269 g , 1 . 66 mmol) の混合物を、DCE (15 mL) および酢酸 (0 . 15 mL) 中で 15 分間攪拌した。固体三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 480 g , 2 . 26 mmol) を加え、該溶液を室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を水でクエンチし、DCM で抽出し (3 x)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該粗生成混合物をシリカゲル 80 g の ISCO カラムにより精製した (0 - 70 % (20 % NH₃ / MeOH) / DCM の 15 分グラジエントにて溶出)。適当なフラクションを単離し、濃縮して、該生成物 (575 mg , 80 %) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.53 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 2H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.67 (q, J = 4.6 Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.95 - 2.63 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24 - 1.91 (m, 6H), 1.82 - 1.58 (m, 1H), 1.51 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 478.3 (M+H)⁺.

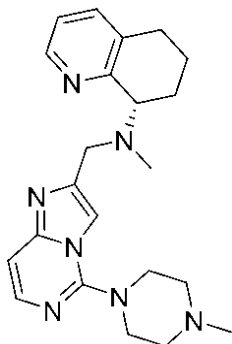
30

40

【 0 1 2 4 】

実施例 4

【化 1 6】



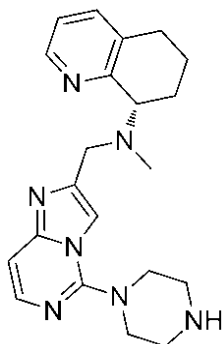
(S) - N - メチル - N - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

DCM (1 mL) 中の 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド (13 mg , 0 . 053 mmol) および (S) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (8 . 60 mg , 0 . 053 mmol) の混合物に、1 滴の酢酸、続いて三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (14 . 60 mg , 0 . 069 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌し、LCMS により、反応の完了が示された。反応混合液を減圧濃縮し、残渣を、C18 Phen Luna S5 ODS 21 . 20 x 100 mm カラムを用いて分取 HPLC により直接精製した (0 - 100 % 溶媒 A / B の 15 分グラジエント (溶媒 A : 95 % H₂O / 5 % MeCN / 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B : 5 % H₂O / 95 % MeCN / 10 mM NH₄OAc) にて溶出) 。該生成物を含有するフラクションを 4 . 7 - 8 . 7 分の広域ピークとして溶出した。所望フラクションを合わせて、凍結乾燥させて、表題化合物 (12 mg , 収率 58 %) を黄褐色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.48 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.12 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.92 - 2.78 (m, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32 - 2.30 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 392.2 (M+H)⁺.

【 0 1 2 5 】

実施例 5

【化 1 7】



(S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

(S) - tert - ブチル 4 - (2 - ((メチル (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (375 mg , 0 . 785 mmol) を DCM および TFA (0 . 012 mL , 0 . 151 mmol) 中に溶解させた。該反応溶液を室温で 2 時間攪拌させた。該溶液を減圧濃縮した。該粗製化合物を、Waters XBridge C18 カラム , 19 x 200 mm を用いて分取 LCMS により精製した (0 - 40 % C

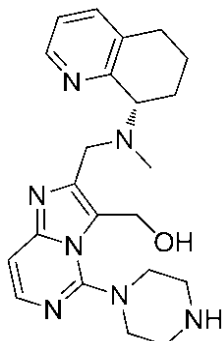
H₃CN溶液(0.1% TFAを含有)の20分グラジエントにて溶出)。適当なフラクションを単離し、PL-HCO₃カートリッジに通し、濃縮して、該生成物(250mg, 80%)を固形物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.54 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.22 - 7.03 (m, 2H), 4.52 - 4.27 (m, 3H), 3.72 - 3.52 (m, 4H), 3.28 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 3.00 - 2.66 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.47 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 378.3 (M+H)⁺.

【0126】

実施例6

【化18】

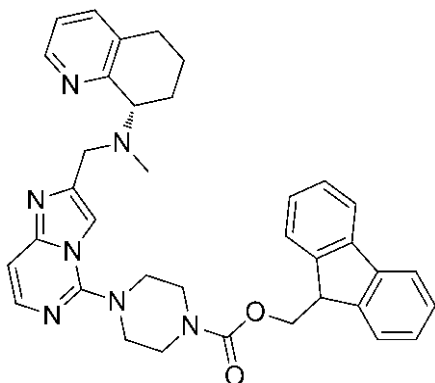
10



(S) - (2 - ((メチル(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル)アミノ)メチル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 3 - イル)メタノール

20

【化19】



30

A) (S) - (9H - フルオレン - 9 - イル)メチル 4 - (2 - ((メチル(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート

フラスコに、DCM(5mL)中の(S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 2 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン(120mg, 0.318mmol)、TEA(0.111mL, 0.795mmol)を入れ、9 - フルオレニルクロロギ酸メチル(90mg, 0.350mmol)を該反応混合物にゆっくり加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。該反応物をメタノールでクエンチし、続いて減圧濃縮した。該粗生成混合物を、C18 Gold 50gのISCOカラムにより精製した(0 - 100% MeOH溶液(0.1% TFAを含有)の15分グラジエントにて溶出)。適当なフラクションを単離し、減圧濃縮して、該生成物(110mg, 収率58%)を固形物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.54 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 5H), 7.19 - 7.01 (m, 2H), 4.60 - 4.45 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 3.90 (m, 2H), 3.70 (br s, 4H), 3.39 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 3.00 - 2.59 (m, 3H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 2.34 - 1.91 (m, 8H), 1.87 - 1.61 (m, 1H); MS (ESI⁺)

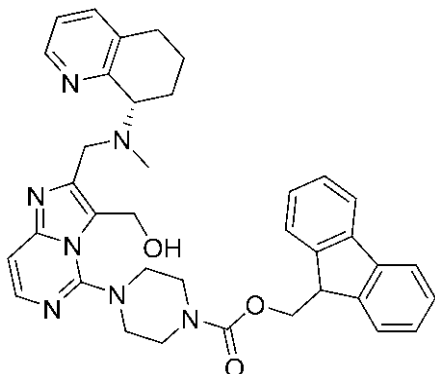
40

50

m/z 600 (M+H)⁺.

【 0 1 2 7 】

【 化 2 0 】



10

B) (9H-フルオレン-9-イル)メチル (S)-4-(3-(ヒドロキシメチル)-2-((メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DCE (2 mL) 中の (S)- (9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-(2-((メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (105 mg, 0.175 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (37% 溶液) (0.096 mL, 3.50 mmol) および酢酸 (0.5 mL) を入れた。次いで、固体三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (37.1 mg, 0.175 mmol) を加えた。該反応溶液を 70 で 16 時間攪拌した。該反応物を冷まし、水でクエンチし、次いで DCM で抽出した (3 x)。該有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。該粗生成混合物を、シリカゲル ISCO 40 g カラムを用いて精製した (0-50% の (20% NH₃ / MeOH) / DCM の 15 分グラジエントにて溶出)。適当なフラクションを単離し、減圧濃縮して、該生成物を固形物として得た; MS (ES): m/z = 630 (M+H)⁺.

20

【 0 1 2 8 】

C) (S)- (2-((メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)メチル)-5-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-3-イル)メタノール

30

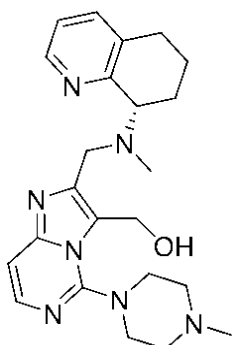
DMF (4 mL) 中の (S)- (9H-フルオレン-9-イル)メチル 4-(3-(ヒドロキシメチル)-2-((メチル(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (36 mg, 0.057 mmol) の溶液に、ピペリジン (113 μL, 1.14 mmol) を入れた。反応液を室温で 15 分間攪拌した。該粗生成混合物を、C18 Phen Luna Axi a 21.20 x 250 mm カラムを用いて精製した (10-50% CH₃CN 溶液 (0.1% TFA を含有) の 10 分グラジエントにて溶出)。所望フラクションを合わせて、PL-HCO₃ カートリッジに通し、凍結乾燥させて、該生成物 (13 mg, 収率 53%) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.66 - 8.28 (m, 1H), 7.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.25 - 3.85 (m, 4H), 3.57 - 3.22 (m, 8H), 3.12 (t, J = 4.6 Hz, 6H), 2.17 (s, 9H); MS (ES): m/z = 408.1 (M+H)⁺.

40

【 0 1 2 9 】

実施例 7

【化 2 1】



10

(S) - (2 - ((メチル(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル)アミノ)メチル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 3 - イル)メタノール

DCE (1 mL) 中の (S) - N - メチル - N - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 2 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (40 mg, 0.102 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (37% 溶液) (0.056 mL, 2.043 mmol) および酢酸 (0.5 mL) を入れた。次いで、固体三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (21.65 mg, 0.102 mmol) を加えた。60 で 48 時間攪拌し、該反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、20% MeOH / DCM で抽出した (3 x)。有機抽出物を合わせて、減圧濃縮した。残渣を、C18 Phen Luna Axia 21.20 x 250 mm カラムを用いて分取 HPLC により直接精製した (0 - 100% 溶媒 A / B の 30 分グラジエントにて溶出 (溶媒 A : 95% H₂O / 5% MeCN / 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B : 5% H₂O / 95% MeCN / 10 mM NH₄OAc))。該アルコール生成物を 16.8 分で溶出した。所望フラクションを合わせ、続いて凍結乾燥させて、表題化合物 (14 mg, 収率 31%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.42 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4, 1 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.20 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 3H), 3.75 - 3.40 (m, 4H), 3.05 - 2.78 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 1H); MS (ES): m/z = 422.3 (M+H)⁺

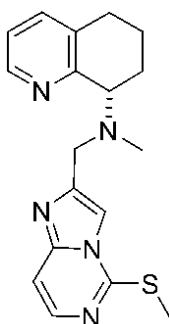
20

30

【0130】

実施例 8

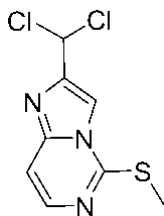
【化 2 2】



40

(S) - N - メチル - N - ((5 - (メチルチオ)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 2 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

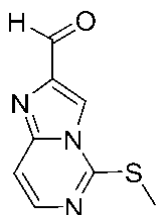
【化 2 3】



A) 2 - (ジクロロメチル) - 5 - (メチルチオ)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン
DME (1.5 mL) 中の 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - アミン (AstaTech, 150 mg, 1.06 mmol) および 1, 1, 3 - トリクロロプロパン - 2 - オン (Aldrich, 0.17 mL, 1.59 mmol) の清澄な溶液を 70 で終夜攪拌した。さらなる量の 1, 1, 3 - トリクロロプロパン - 2 - オン (0.17 mL, 1.59 mmol) を加え、該反応混合物を 70 で 4 時間攪拌した。DMF (2.0 mL) を加え、続いてさらなる量の 1, 1, 3 - トリクロロプロパン - 2 - オン (0.17 mL, 1.59 mmol) を加えた。該褐色の反応混合物を 70 で 2 時間攪拌した。さらなる量の 1, 1, 3 - トリクロロプロパン - 2 - オン (0.17 mL, 1.59 mmol) を加え、終夜加熱し続けた。反応混合液を、飽和 NaHCO₃ を含有する分液漏斗に入れた。該水層を CH₂Cl₂ (大量の乳濁液) で 3 回抽出した。該有機抽出物を 10% LiCl および飽和 NaCl で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乳濁液とともに乾燥させた。減圧蒸発させて、粗固形物を得て、ISCO 系上でカラムクロマトグラフィーを用いて (330 g カラム, 0 ~ 40% EtOAc / ヘキサンのグラジエントで 35 分間溶出)、表題化合物を得た (45 mg, 収率 17%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.01 - 7.98 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 248.0 (M+H)⁺.

【0131】

【化 2 4】



B) 5 - (メチルチオ)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン - 2 - カルバルデヒド
EtOH (1.2 mL) および水 (1.6 mL) 中の 2 - (ジクロロメチル) - 5 - (メチルチオ)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン (45 mg, 0.18 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (37 mg, 0.45 mmol) を加えた。生じた反応混合物を 50 で終夜攪拌した。反応混合液を N₂ の気流下にて 50 で濃縮し、続いて ISCO 系上のカラムクロマトグラフィーを用いて直接精製して (12 g カラム, 0 ~ 10% MeOH / CH₂Cl₂ のグラジエント 11 分間にて溶出)、表題化合物 (32 mg, 収率 91%) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 6.5, 0.9 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 194.1 (M+H)⁺.

【0132】

C) (S) - N - メチル - N - ((5 - (メチルチオ)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン - 2 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

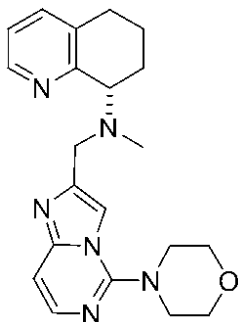
DCE (1.5 mL) 中の (S) - N - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (27 mg, 0.17 mmol) および 5 - (メチルチオ)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン - 2 - カルバルデヒド (32 mg, 0.17 mmol) の溶液に、1 滴の AcOH を加えた。10 分間攪拌し、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (53 mg, 0.25 mmol) を加えた。生じた反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、続い

て N_2 気流下で濃縮し、I S C O系上のカラムクロマトグラフィーを用いて精製して(12 gカラム, 0 ~ 8 % MeOH / CH_2Cl_2 のグラジエントで10分間、続いて10 ~ 20 % NH_3 / MeOH / CH_2Cl_2 で5分間溶出)、表題化合物(45 mg, 収率79%)を無色の油状物として得た。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 8.54 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.07 (br s, 2H), 2.93 - 2.64 (m, 5H), 2.41 (br s, 3H), 2.18 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.89 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 340.1 (M+H) $^+$.

【0133】

実施例9

【化25】



(S) - N - メチル - N - ((5 - モルホリノイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

NMP (0.5 mL) 中の (S) - N - メチル - N - ((5 - (メチルチオ) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (10 mg, 0.029 mmol) およびモルホリン (8 μ L, 0.09 mmol) を含有するマイクロ波バイアルに、 Et_3N (20 μ L, 0.15 mmol) を加えた。該バイアルをマイクロ波にて100 で1時間照射した。さらなる量のモルホリン (100 μ L) を加え、続いて Et_3N (100 μ L) を加えた。反応混合液を150 で6時間照射し、続いて室温で終夜攪拌した。さらなる量のモルホリン (200 μ L) を加え、該反応混合物を180 で8時間照射し、続いて N_2 気流下で~300 μ Lに濃縮した。該溶液をDMFで希釈し、分取LCMSにより直接精製して(カラム: Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μ m粒子; 移動相A: 5 : 95 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含有); 移動相B: 95 : 5 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含有); グラジエント: 0 - 40 % Bで20分間、続いて100 % Bで5分保持; 流速: 20 mL / 分)、表題化合物 (4 mg, 収率31%)を得た。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 8.43 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 3H), 3.83 (br s, 4H), 2.85 - 2.64 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (br s, 3H), 1.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 379.2 (M+H) $^+$.

【0134】

実施例10

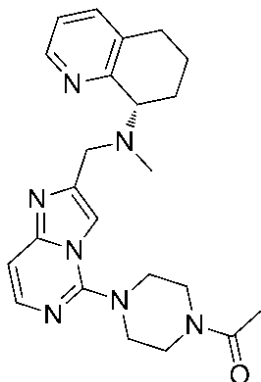
10

20

30

40

【化 2 6】



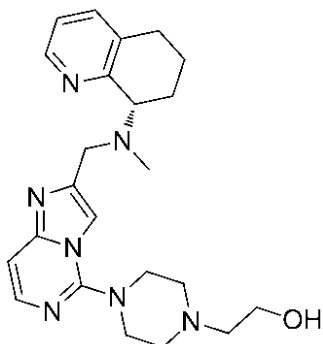
(S) - 1 - (4 - (2 - ((メチル (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノール

バイアルに、DCM (1 mL) 中の (S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (25 mg , 0 . 066 mmol)、TEA (0 . 023 mL , 0 . 166 mmol) を入れ、塩化アセチル (5 . 18 μ l , 0 . 073 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。該反応溶液を減圧下で除去した。粗製物質を、X Bridge C18 カラム、19 x 200 mm を用いて分取 LCMS により精製した (10 - 50 % 移動相 B (移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含有) ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含有)) の 25 分グラジエントにて溶出)。該所望フラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、該生成物 (2 . 3 mg , 収率 53 %) を固形物として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.01 (m, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.68 (br s, 3H), 3.53 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.60 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 - 1.57 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 420.3 (M+H)⁺.

【 0 1 3 5 】

実施例 11

【化 2 7】



(S) - 2 - (4 - (2 - ((メチル (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノール

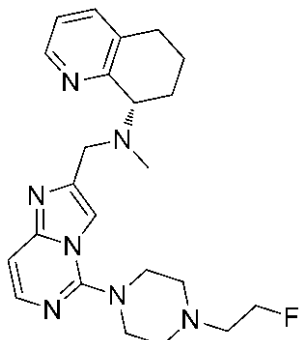
2 D バイアルにおいて、DMF (2 mL) 中の (S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (20 mg , 0 . 053 mmol)、炭酸カリウム (7 . 32 mg , 0 . 053 mmol)、および 2 - プロモエタノール (6 . 62 mg , 0 . 053 mmol) を加えた。該反応溶液を 65 に 6 時間加熱した。粗製物質を、X Bridge C18 カラム、19 x 200 mm を用いて分取 LCMS で精製した (0 - 50 % 移動相 A ~ B (移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢

酸アンモニウムを含有) ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含有)) の 25 分グラジエントにて溶出)。該所望フラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、該生成物 (7 mg , 収率 30 %) を固形物として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 3H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.36 (br s, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 5H), 2.55 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 - 1.57 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 422.3 (M+H)⁺.

【 0 1 3 6 】

実施例 12

【 化 2 8 】



(S) - N - ((5 - (4 - (2 - フルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

2Dパイアルにおいて、アセトニトリル (2 mL) 中の (S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (20 mg , 0.053 mmol)、炭酸カリウム (7.32 mg , 0.053 mmol)、および 1 - ブロモ - 2 - フルオロエタン (7.40 mg , 0.058 mmol) を加えた。該反応溶液を 65 に 6 時間加熱した。該反応物を濾過し、該濾液を減圧濃縮した。残渣を精製のために DMF (2 mL) 中に溶解させた。該粗生成混合物を、X Bridge C18 カラム、19 × 200 mm を用いて分取 LCMS により精製した (20 - 60 % 移動相 A ~ B (移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含有) ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含有)) の 25 分グラジエントにて溶出))。所望フラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、該生成物 (7.5 mg , 収率 33 %) を固形物として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.03 (m, 2H), 4.69 - 4.47 (m, 2H), 4.04 - 3.75 (m, 3H), 3.58 - 3.30 (m, 2H), 2.83 - 2.59 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.03 - 1.43 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 424.3 (M+H)⁺.

【 0 1 3 7 】

実施例 13

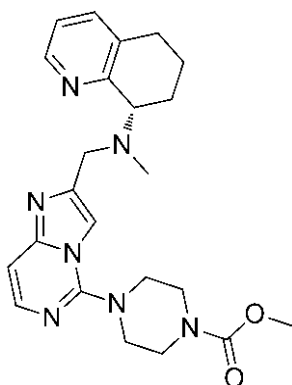
10

20

30

40

【化 2 9】



10

(S) - メチル 4 - (2 - ((メチル (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

2 D バイアルに、DCM (1 mL) 中の (S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (25 mg , 0 . 066 mmol)、TEA (0 . 023 mL , 0 . 166 mmol) を入れ、カルボノクロリド酸メチル (6 . 88 mg , 0 . 073 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。粗製物質を、X B r i d g e C 18 カラム、19 × 200 mm を用いて分取 LCMS により精製した (0 - 50 % 移動相 A ~ B (移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含有) ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含有)) の 2.5 分グラジエントにて溶出)。該所望フラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、該生成物 (5 mg , 収率 17 %) を固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 8.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.04 - 7.89 (m, 1H), 7.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.33 (m, 2H), 4.22 - 3.58 (m, 2H), 3.40 (br s, 4H), 2.97 - 2.71 (m, 6H), 2.59 - 2.35 (m, 7H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.76 (d, J = 9.7 Hz, 1H); MS (ESI⁺) m/z 436.3 (M+H)⁺.

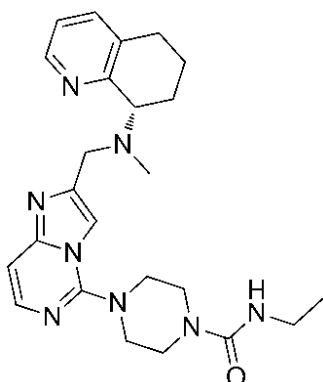
20

【 0 1 3 8 】

30

実施例 14

【化 3 0】



40

(S) - N - エチル - 4 - (2 - ((メチル (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド

バイアルに、DCM (1 mL) 中の (S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (20 mg , 0 . 053 mmol) を入れ、イソシアナトエタン (4 . 14 mg , 0 . 058 mmol) をゆっくり加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。該反応溶液を減圧濃縮し、精製のために DMF 中に溶解させた。粗製物質

50

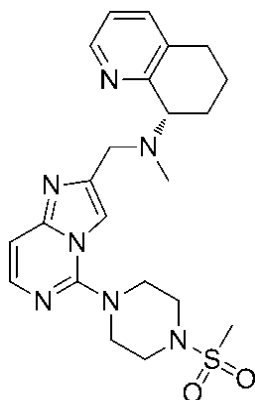
を、X B r i d g e C 1 8 カラム、1 9 × 2 0 0 m m を用いて分取 L C M S により精製した (0 - 1 0 0 % 移動相 A ~ B (移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 (1 0 m M 酢酸アンモニウムを含有) ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 (1 0 m M 酢酸アンモニウムを含有)) の 2 5 分グラジエントにて溶出) 。該所望フラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、該生成物 (2 4 . 8 m g , 収率 1 0 0 %) を固形物として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.44 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.66 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.05 (m, 2H), 6.64 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.16 - 3.83 (m, 2H), 3.58 - 3.01 (m, 4H), 2.89 - 2.61 (m, 2H), 2.53 (d, J = 19.5 Hz, 6H), 2.42 - 1.59 (m, 8H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 449.3 (M+H)⁺.

10

【 0 1 3 9 】

実施例 1 5

【 化 3 1 】



20

(S) - N - メチル - N - ((5 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

バイアルに、D C M (1 m L) 中の (S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (2 0 m g , 0 . 0 5 3 m m o l) を入れ、メタンスルホニルクロリド (6 . 6 8 m g , 0 . 0 5 8 m m o l) をゆっくり加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。該反応溶液を減圧下で除去し、粗残渣を、X B r i d g e C 1 8 カラム、1 9 × 2 0 0 m m を用いて分取 L C M S により精製した (0 - 5 0 % 移動相 A ~ B (移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 (1 0 m M 酢酸アンモニウムを含有) ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 (1 0 m M 酢酸アンモニウムを含有)) の 1 7 分グラジエントにて溶出) 。該所望フラクションを合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、該生成物 (1 1 . 1 m g , 収率 4 5 . 4 %) を固形物として得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.48 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.54 - 4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.44 - 3.27 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (br s, 6H), 2.12 - 1.62 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 456.2 (M+H)⁺.

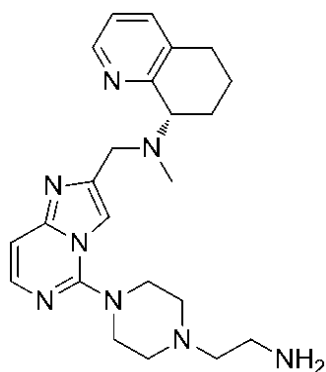
30

40

【 0 1 4 0 】

実施例 1 6

【化 3 2】



10

(S) - N - ((5 - (4 - (2 - アミノエチル) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

2 D バイアルにおいて、DMF (2 m L) 中の (S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (2 3 m g , 0 . 0 6 1 m m o l) 、炭酸カリウム (8 . 4 2 m g , 0 . 0 6 1 m m o l) 、および tert - ブチル (2 - プロモエチル) カルバメート (1 3 . 6 5 m g , 0 . 0 6 1 m m o l) を加えた。該反応溶液を 6 5 に 1 6 時間加熱した。該反応物を濾過し、該濾液を減圧濃縮した。上記混合物を D C M (5 m L) および T F A (0 . 5 m L) 中に溶解させた。該反応溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで該溶液を減圧濃縮した。該粗生成混合物を、L U N A P h e n o m e n e x カラム、3 0 X 1 0 0 m m を用いて分取 L C M S により精製した (0 - 6 0 % 移動相 A ~ B (移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 (0 . 1 % T F A を含有) ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 (0 . 1 % T F A を含有)) の 1 7 分グラジエントにて溶出) 。該所望フラクションを合わせて、P L - H C O ₃ カートリッジに通し、凍結乾燥させて、該生成物 (5 m g , 収率 1 9 %) を固形物として得た。¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 8.55 (d , J = 3.3 Hz , 1H) , 7.71 (d , J = 6.4 Hz , 1H) , 7.55 (s , 1H) , 7.41 (d , J = 7.5 Hz , 1H) , 7.21 - 7.06 (m , 2H) , 4.15 (dd , J = 8.7 , 6.1 Hz , 1H) , 3.96 (d , J = 5.0 Hz , 2H) , 3.54 - 3.38 (m , 4H) , 3.00 (t , J = 6.0 Hz , 2H) , 2.77 - 2.60 (m , 8H) , 2.34 - 2.26 (m , 3H) , 2.21 - 1.87 (m , 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 421.2 (M + H)⁺.

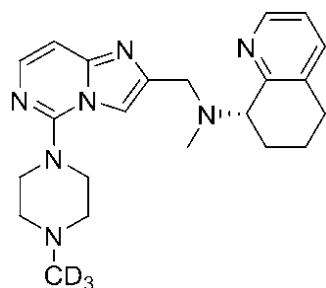
20

30

【 0 1 4 1 】

実施例 1 7

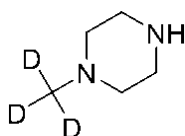
【化 3 3】



40

(S) - N - メチル - N - ((5 - (4 - (メチル - d 3) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

【化 3 4】



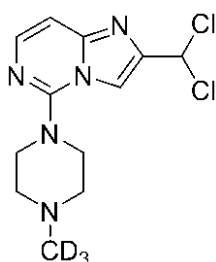
A) 1 - (メチル - d₃) ピペラジン , 2 T F A 塩

tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 . 2 7 g , 6 . 8 2 m m o l) および炭酸カリウム (0 . 9 4 2 g , 6 . 8 2 m m o l) を、D M F (5 m L) 中で室温にて攪拌した。ヨードメタン - d₃ (0 . 6 4 6 m L , 6 . 8 2 m m o l) を加え、生じた反応混合物を室温で終夜攪拌し続けた。一定分量が L C M S により所望物質と示された (M + H) + 204.1) 。反応混合液を 1 0 % L i C l 溶液でクエンチし、該溶液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を合わせて、1 0 % L i C l 溶液で 3 回洗浄した。該有機フラクションを無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、該濾液を減圧濃縮した。残渣を D C M (5 m L) 中に溶解させ、続いて室温にて 5 m l の T F A で処理した。反応混合液を室温で 1 時間攪拌し、続いて減圧濃縮した。残渣を高真空下でさらに乾燥させて、所望固形生成物 (1 . 0 g m , 収率 4 2 %) を 2 T F A 塩として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 3.36 - 3.25 (m , 4H), 2.39 - 2.24 (m , 4H) .

10

【 0 1 4 2 】

【化 3 5】



20

B) 2 - (ジクロロメチル) - 5 - (4 - (メチル - d₃) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン

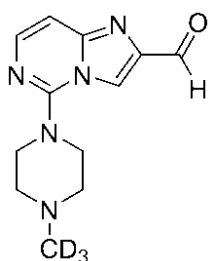
0 . 5 m l の T H F 中の 1 - (メチル - d₃) ピペラジン , 2 T F A 塩 (0 . 0 8 7 g , 0 . 8 4 6 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 4 7 m L , 0 . 8 4 6 m m o l) の溶液に、室温で 0 . 5 m l の T H F 中の 5 - クロロ - 2 - (ジクロロメチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン (0 . 2 g , 0 . 8 4 6 m m o l) を加えた。反応混合液を室温で 1 5 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、該残渣を C 1 8 5 0 g m I S C O カラム上に M e O H で湿らせて載せた (0 - 1 0 0 % C H ₃ C N 溶液 (0 . 1 % T F A を含有) の 1 3 分グラジエントにて溶出) 。該適当なフラクションを単離し、飽和 N a H C O ₃ 溶液でクエンチした。該溶液を D C M で 3 回抽出し、有機フラクションを合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濾過し、該濾液を減圧濃縮した。残渣を高真空下でさらに乾燥させて、所望生成物 (0 . 0 3 0 g m , 収率 1 2 %) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.03 (d , J = 0.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.74 (m , 1H), 7.37 - 7.13 (m , 1H), 6.91 (d , J = 0.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.40 (m , 4 H), 2.80 - 2.52 (m , 4H); MS (ESI⁺) m/z 303.1 (M + H)⁺.

30

40

【 0 1 4 3 】

【化 3 6】



50

C) 5 - (4 - (メチル - d 3) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド

2 - (ジクロロメチル) - 5 - (4 - (メチル - d 3) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン (0 . 0 2 5 g , 0 . 0 8 2 m m o l) を、エタノール (0 . 2 m L , 0 . 0 8 2 m m o l) および水 (0 . 4 m l) 中に溶解させ、次いで得られた溶液を、室温にて酢酸ナトリウム (0 . 0 1 7 g , 0 . 2 0 6 m m o l) で処理した。続いて、生じた反応混合物を、攪拌しながら 5 0 に終夜加熱した。反応混合液を飽和 N a C l 溶液で希釈し、該溶液を D C M で 3 回抽出した。有機抽出物を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、該濾液を減圧濃縮して、所望生成物 (0 . 0 2 0 g m , 収率 9 8 %) を油状物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 10.20 (s, 1H), 8.04 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 6.5, 0.9 Hz, 1H), 3.62 - 3.42 (m, 4H), 2.73 - 2.56 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 249.1 (M+H)⁺.

10

【 0 1 4 4 】

D) (S) - N - メチル - N - ((5 - (4 - (メチル - d 3) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

5 - (4 - (メチル - d 3) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド (0 . 0 2 g , 0 . 0 8 1 m m o l) および (S) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (0 . 0 1 3 g , 0 . 0 8 1 m m o l) を、室温で 2 滴の酢酸とともに、1 / 1 の D C E (0 . 5 m L) / 2 - プロパノール (0 . 5 m L) 中に溶解させた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 1 7 g , 0 . 0 8 1 m m o l) を加え、得られた反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。L C M S により所望生成物であることが示された。反応混合液を減圧濃縮し、該残渣を 1 m l の 1 / 1 の 1 N H C l / M e O H 中に溶解させた。該溶液を、C 1 8 I S C O 5 0 g m g o l d カラム上に湿られて載せた (0 - 7 0 % C H ₃ C N 溶液 (0 . 1 % T F A を含有) の 1 5 分グラジエントにて溶出) 。適当なフラクションを単離し、1 0 % N a H C O ₃ 溶液でクエンチした。該溶液を D C M で 3 回抽出し、有機抽出物を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、該濾液を減圧濃縮した。残渣を C H ₃ C N 溶液中に溶解させ、凍結乾燥させて、所望生成物 (0 . 0 2 5 g m , 収率 7 6 %) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.50 - 8.31 (m, 1H), 7.88 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 6.4, 0.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 4H), 2.97 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.21 - 1.96 (m, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 395.2 (M+H)⁺.

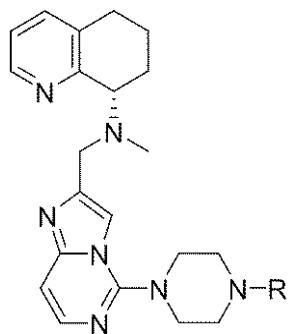
20

30

【 0 1 4 5 】

実施例 1 8 - 6 9

【 化 3 7 】

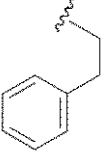
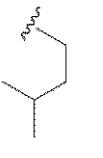
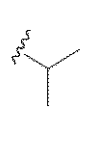
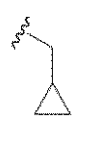
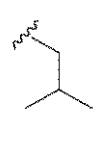
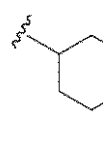
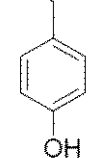


40

下記実施例は、実施例 1 0 - 1 6 の合成について記載の手順に従って調製した

:

【表 2】

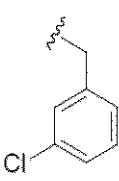
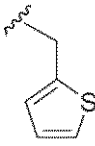
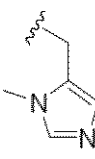
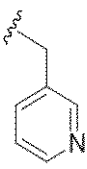
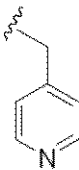

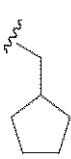
| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|--|----------------------------|
| 18 |  | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 482.3 |
| 19 |  | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 448.3 |
| 20 |  | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 420.3 |
| 21 |  | (8S)-N-({5-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 432.2 |
| 22 |  | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 434.4 |
| 23 |  | (S)-N-({5-[(4-シクロヘキシル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 460.4 |
| 24 |  | 4-({4-[2-({メチル[(S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)フェノール | 484.1 |

10

20

30

40

| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|---|----------------------------|
| 25 |  | (S)-N-[(5-{4-[(3-クロロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル}イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 502.2 |
| 26 |  | (S)-N-メチル-N- ({5-[4-(チオフェン-2-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 474.3 |
| 27 |  | (S)-N-メチル-N- [(5-{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}イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 472.4 |
| 28 |  | (S)-N-メチル-N- ({5-[4-(ピリジン-3-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 469.2 |
| 29 |  | (S)-N-メチル-N- ({5-[4-(ピリジン-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 469.4 |
| 30 |  | (S)-N- { [5-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル]メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 432.2 |
| 31 |  | (S)-N- ({5-[4-(シクロペンチル)メチル]ピペラジン-1-イル}イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 460.2 |

10

20

30

40

| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|------|---|----------------------------|
| 3 2 | | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(オキソラン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 462.4 |
| 3 3 | | (S)-N-({5-[4-(2,2-ジメチルプロピル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 448.3 |
| 3 4 | | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 496.3 |
| 3 5 | | (S)-N-({5-(4-エチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 406.2 |
| 3 6 | | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 474.3 |
| 3 7 | | (S)-N-({5-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 468.3 |
| 3 8 | | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 475.4 |
| 3 9 | | (S)-N-({5-[4-(2,2-ジフェニルエチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 558.3 |

10

20

30

40

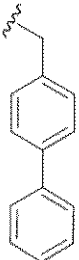
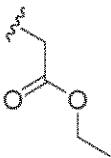
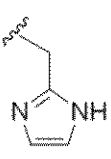
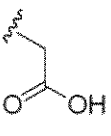
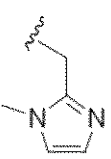
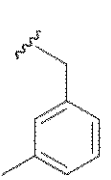
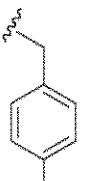
| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|------|--|----------------------------|
| 40 | | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(プロパン-2-スルホニル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 484.0 |
| 41 | | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(ピリジン-3-スルホニル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 519.0 |
| 42 | | (S)-N-({5-[4-(3-クロロベンゼンスルホニル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 552.3 |
| 43 | | 4-[2-({メチル[(S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド | 497.2 |
| 44 | | 4-[2-({メチル[(S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]-N-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 463.1 |
| 45 | | 4-[2-({メチル[(S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]-N-(ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 498.0 |
| 46 | | (S)-N-メチル-N-({5-[4-(2-フェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 496.4 |

10

20

30

40

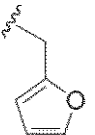
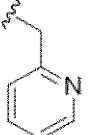

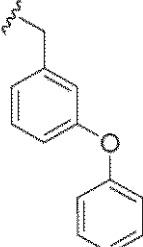
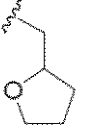
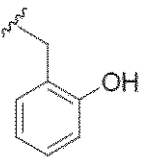
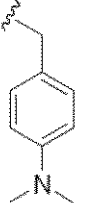
| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|--|----------------------------|
| 47 |  | (S)-N-メチル-N-[(5-{4-[(4-フェニルフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル}イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 544.1 |
| 48 |  | エチル 2-{4-[2-({メチル[(S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}アセテート | 464.1 |
| 49 |  | (S)-N-({5-[4-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル}メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 458.1 |
| 50 |  | 2-{4-[2-({メチル[(S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}酢酸 | 436.1 |
| 51 |  | (S)-N-メチル-N-[(5-{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}イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 472.4 |
| 52 |  | (S)-N-メチル-N-[(5-{4-[(3-メチルフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル}イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 482.4 |
| 53 |  | (S)-N-メチル-N-[(5-{4-[(4-メチルフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル}イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 482.1 |

10

20

30

40

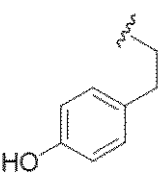
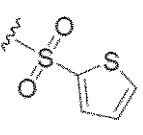
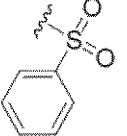
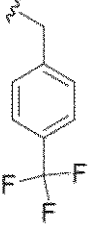
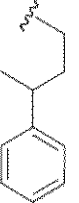
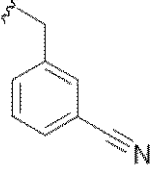
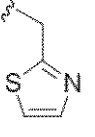
| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|--|----------------------------|
| 54 |  | (S)-N-(5-(4-(2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 458.3 |
| 55 |  | (S)-N-メチル-N-(5-(4-(2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 469.1 |
| 56 |  | (S)-N-メチル-N-[5-(4-[1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル]ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 471.4 |
| 57 |  | (8S)-N-メチル-N-[5-(4-[3-フェノキシフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 560.2 |
| 58 |  | (S)-N-メチル-N-(5-(4-(オキソラン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 462.1 |
| 59 |  | 2-(4-[2-(5-(6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル)メチル)フェノール | 484.1 |
| 60 |  | (8S)-N-(5-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 511.3 |

10

20

30

40

| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|--|----------------------------|
| 6 1 |  | 4- (2- {4- [2- ({メチル [(S) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-5-イル] ピペラジン-1-イル } エチル) フェノール | 498.2 |
| 6 2 |  | (S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (チオフェン-2-スルホニル) ピペラジン-1-イル] イミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-イル } メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 523.9 |
| 6 3 |  | (S) - N - ({ 5 - [4 - (ベンゼンスルホニル) ピペラジン-1-イル] イミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-イル } メチル) - N - メチル - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 518.0 |
| 6 4 |  | (S) - N - メチル - N - ({ [5 - (4 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-イル] メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 536.4 |
| 6 5 |  | (S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (3-フェニルプロチル) ピペラジン-1-イル] イミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-イル } メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 510.4 |
| 6 6 |  | 3- ({ 4- [2- ({メチル [(S) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル] アミノ } メチル) イミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-5-イル] ピペラジン-1-イル } メチル) ベンゾニトリル | 493.1 |
| 6 7 |  | (S) - N - メチル - N - ({ 5 - [4 - (1, 3-チアゾール-2-イル) メチル] ピペラジン-1-イル] イミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-2-イル } メチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-アミン | 475.0 |

10

20

30

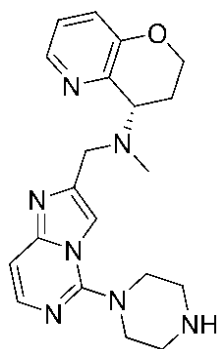
40

| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|------|--|----------------------------|
| 68 | | N-(3-クロロフェニル)-4-[2-({メチル[(S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド | 531.0 |
| 69 | | 3-({4-[2-({メチル[(S)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル]アミノ}メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}メチル)フェノール | 484.1 |

【0146】

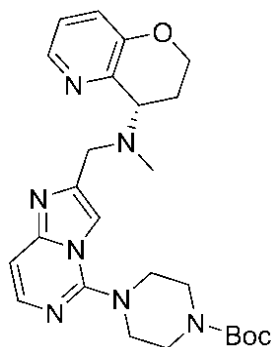
実施例70

【化38】



(S)-N-メチル-N-((5-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-アミン

【化39】



A) tert-ブチル (S)-4-((2-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-イル)(メチル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

DCE (1 mL) 中の tert-ブチル 4-((2-ホルミルイミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (40 mg, 0.121 mmol) および (S)-N-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-アミン (23.79 mg, 0.145 mmol) の混合物を、室温で5分間攪拌した。続いて、固体三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (64.0 mg, 0.302 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌し、該反応混合物を減圧濃縮した。残渣を、ISC O 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0-15% MeOH/DCM (2N アンモニアを含有) で溶出)、表題化合物 (34 mg, 収率 5

10

20

30

40

50

9 %) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.17 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 4.48 - 4.46 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.92 - 3.90 (m, 2H), 3.71 - 3.70 (m, 4H), 3.46 - 3.43 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 480.2 (M+H)⁺.

【0147】

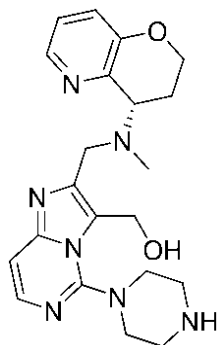
B) (S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - アミン

DCM (3 mL) 中の (S) - tert - ブチル 4 - (2 - (((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (27 mg , 0.056 mmol) の溶液を TFA (1 mL) で処理した。室温で 2 時間攪拌し、該反応物を減圧濃縮した。残渣を、C18 Phen Luna Axia 21.20 x 250 mm カラムを用いて分取 HPLC により直接精製した (0 - 100 % 溶媒 A / B の 30 分グラジエントにて溶出 (溶媒 A : 95 % H₂O / 5 % MeCN / 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B : 5 % H₂O / 95 % MeCN / 10 mM NH₄OAc)) 。該生成物を 10.4 分で溶出した。該所望フラクションを合わせて、凍結乾燥させて、表題化合物 (15 mg , 収率 67 %) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.17 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.95 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.68 - 3.66 (m, 4H), 3.43 - 3.40 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 380.2 (M+H)⁺.

【0148】

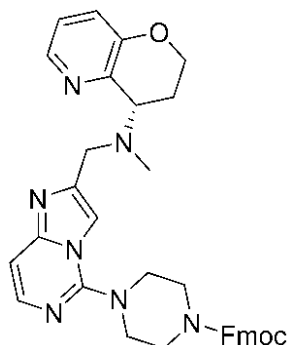
実施例 71

【化 40】



(S) - (2 - (((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 3 - イル) メタノール

【化 41】



A) (9H - フルオレン - 9 - イル) メチル (S) - 4 - (2 - (((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) イミ

ダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

T H F (2 m L) 中の (S) - N - メチル - N - ((5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - アミン , 4 T F A (4 6 . 8 m g , 0 . 0 5 6 m m o l) の溶液に、 (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル (2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) カルボネート (2 2 . 6 7 m g , 0 . 0 6 7 m m o l) および D I P E A (0 . 0 9 8 m L , 0 . 5 6 0 m m o l) を加えた。室温で 3 0 分間攪拌し、該反応混合物を、I S C O 4 0 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより直接精製して (0 - 2 0 % M e O H / D C M で溶出) 、表題化合物 (4 3 m g , 収率 1 2 . 8 %) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.16 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 4H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.20 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.92 - 3.90 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 4H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 602.2 (M+H)⁺.

10

【 0 1 4 9 】

B) (S) - (2 - ((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 3 - イル) メタノール

D C E (1 m L) 中の (S) - (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル 4 - (2 - ((3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [3 , 2 - b] ピリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 3 . 7 m g , 0 . 0 5 6 m m o l) の溶液に、ホルムアルデヒド (3 7 % 水溶液) (0 . 0 3 1 m L , 1 . 1 2 0 m m o l) および酢酸 (0 . 5 m L) を入れた。次いで、固体三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 1 . 8 7 m g , 0 . 0 5 6 m m o l) を加えた。5 0 で週末の間攪拌し、6 0 で 2 4 時間攪拌し、該反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を、I S C O 4 0 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 - 1 0 % M e O H / D C M で溶出) 、不純物を含む F m o c 保護アルコール化合物 (1 3 m g) を無色の油状物として得た。該 F m o c 保護アルコール化合物を D C M (2 m L) 中に溶解させ、ピペリジン (0 . 0 1 7 m L , 0 . 1 6 8 m m o l) を加えた。室温で 2 時間攪拌し、該反応混合物を減圧濃縮した。残渣を、C 1 8 P h e n L u n a S 5 2 1 . 2 0 x 1 0 0 m m カラムを用いて分取 H P L C により精製した (0 - 1 0 0 % 溶媒 A / B の 1 5 分グラジエントにて溶出 (溶媒 A : 9 5 % H₂O / 5 % M e C N / 1 0 m M N H₄O A c ; 溶媒 B : 5 % H₂O / 9 5 % M e C N / 1 0 m M N H₄O A c)) 。該生成物を 7 . 2 分で溶出した。該所望フラクションを合わせて、凍結乾燥させて、表題化合物 (2 . 3 m g , 収率 1 0 %) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.13 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 5.19 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.05 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.80 - 3.55 (m, 8H), 2.38 - 2.34 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 410.2 (M+H)⁺.

20

30

40

【 0 1 5 0 】

実施例 7 2

CN(C)C[C@H]1C=NC2=C(N1)N=CN=C2ClN3CCNCC3

10

CCOC(=O)c1nc2nc(Cl)cnc2n1O

20

【 0 1 5 1 】

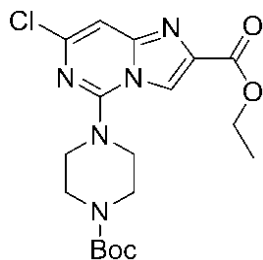
CCOC(=O)c1cn2c(ncn2C1=CC=C(Cl)C1)Cl

30

40

【 0 1 5 2 】

【化 4 5】



C) エチル 5 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - クロロイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート

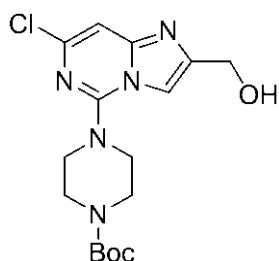
10

フラスコに、DCM (1 5 m L) 中のエチル 5 , 7 - ジクロロイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (2 . 7 g , 1 0 . 4 m m o l)、および 1 - b o c - ピペラジン (2 . 3 1 g , 1 2 . 5 m m o l) を入れた。該反応溶液を 0 で攪拌し、室温に 3 日間温めた。該反応物を水でクエンチし、DCM で抽出し (3 x)、水、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該粗生成混合物をシリカゲル I S C O 4 0 g カラムにより精製した (0 - 1 0 0 % の酢酸エチル / D C M の 1 5 分グラジエントにて溶出)。適当なフラクションを単離し、減圧濃縮して、該生成物 (1 . 2 g , 3 ステップで収率 2 8 %) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.97 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 6.1, 3.8 Hz, 4H), 3.59 - 3.34 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.45 - 1.34 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 410.1 (M+H)⁺.

20

【 0 1 5 3 】

【化 4 6】



D) t e r t - ブチル 4 - (7 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

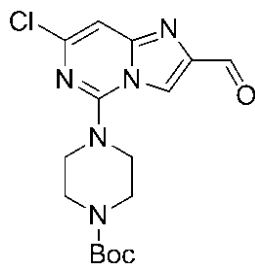
30

0 で T H F (1 2 m L) 中のエチル 5 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - クロロイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (0 . 3 7 5 g , 0 . 9 1 5 m m o l) の溶液に、L i A l H ₄ 溶液 (T H F で 1 M , 1 . 1 0 m L , 1 . 1 0 m m o l) を滴下して加えた。0 で 6 0 分間攪拌し、該反応混合物を水、続いて 1 N N a O H 水溶液を滴下してクエンチし、室温で 3 0 分間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、無水硫酸ナトリウムに通して濾過し、該濾液を濃縮した。該粗生成混合物を、シリカゲル I S C O 1 2 g カラムにより精製した (0 - 1 0 0 % の酢酸エチル / D C M の 1 5 分グラジエントにて溶出)。適当なフラクションを単離し、減圧濃縮して、該生成物 (6 0 m g , 収率 1 8 %) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 7.65 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 3.59 - 3.43 (m, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 368.1 (M+H)⁺.

40

【 0 1 5 4 】

【化 4 7】



E) tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 2 - ホルミルイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

フラスコにおいて、tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (60 mg , 0 . 163 mmol) を、1 / 1 のアセトニトリル / CHCl₃ 中に溶解させ、次いで得られた溶液を二酸化マンガン (142 mg , 1 . 63 mmol) で処理した。反応混合液を室温で3日間攪拌した。続いて反応混合液を、セライトパッドに通して濾過し、セライトをCHCl₃ で数回洗浄した。該濾液を減圧濃縮した。残渣を、30 g の R f Gold (登録商標) 逆相 C18 カラムにより精製した (10 % ~ 100 % のアセトニトリル中の 0 . 1 % TFA / 水中の 0 . 1 % 酢酸アンモニウム の 15 分グラジエントにて溶出) 。適当なフラクションを単離し、減圧濃縮して、該生成物 (40 mg , 収率 67 %) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz , クロロホルム - d) 10.14 (s , 1H) , 8.00 (d , J = 0.6 Hz , 1H) , 7.37 - 7.15 (m , 1H) , 5.31 (s , 1H) , 3.85 - 3.38 (m , 11H) , 2.21 - 1.88 (m , 2H) , 1.54 - 1.34 (m , 15H) ; MS (ESI⁺) m/z 366 (M+H)⁺.

20

【 0 1 5 5 】

F) (S) - N - ((7 - クロロ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

DCE (10 mL) 中の (S) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (21 . 3 mg , 0 . 131 mmol) の溶液に、tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 2 - ホルミルイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (40 mg , 0 . 109 mmol) を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した。固体三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (34 . 8 mg , 0 . 164 mmol) を加え、室温で3日間攪拌した。該反応物を 1 N NaOH 水溶液でクエンチし、DCM で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。該粗生成混合物を、シリカゲル 12 g ISCO カラムにより精製した (0 - 70 % (20 % NH₃ / MeOH) / DCM の 15 分グラジエントにて溶出) 。適当なフラクションを単離し、濃縮して、tert - ブチル (S) - 4 - (7 - クロロ - 2 - ((メチル (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (32 mg , 収率 57 %) を固形物として得た。上記生成物を DCM (8 mL) 中に溶解させ、TFA (1 . 4 mL) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。該溶液を減圧濃縮した。該粗化合物を、Waters X Bridge C18 カラム , 19 × 200 mm を用いて分取 LCMS により精製した (0 - 70 % メタノール溶液 (0 . 1 % TFA を含有) の 20 分グラジエントにて溶出) 。適当なフラクションを単離し、PL - HCO₃ カートリッジに通し、濾過して、表題化合物 (13 mg , 27 %) を固形物として得た。¹H NMR (400MHz , メタノール - d₄)

30

40

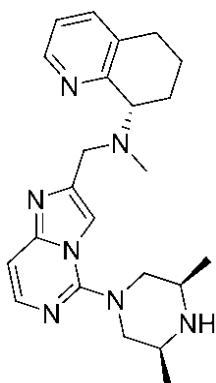
8.45 (d , J = 3.4 Hz , 1H) , 7.93 (d , J = 0.5 Hz , 1H) , 7.57 (dd , J = 7.6 , 0.7 Hz , 1H) , 7.23 (dd , J = 7.6 , 4.8 Hz , 1H) , 7.12 (d , J = 0.6 Hz , 1H) , 4.19 (dd , J = 9.1 , 5.8 Hz , 1H) , 4.04 - 3.81 (m , 2H) , 3.70 - 3.53 (m , 4H) , 3.21 (dd , J = 6.1 , 4.0 Hz , 4H) , 3.03 - 2.73 (m , 2H) , 2.51 - 2.33 (m , 3H) , 2.29 - 1.66 (m , 4H) ; MS (ESI⁺) m/z 412.2 (M+H)⁺.

【 0 1 5 6 】

50

実施例 73

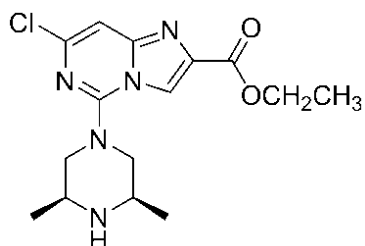
【化 48】



10

(S) - N - ((5 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

【化 49】



20

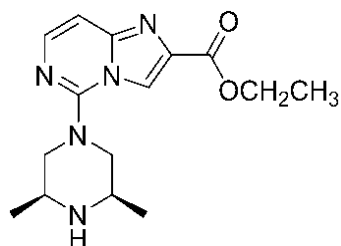
A) エチル 7 - クロロ - 5 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート

THF (3 mL) 中のエチル 5 , 7 - ジクロロイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (0 . 5 g , 1 . 9 2 mmol , 実施例 72 のステップ B) の溶液に、DIPEA (1 . 6 8 mL , 9 . 6 1 mmol) 、続いてシス 2 , 6 - ジメチルピペラジン (0 . 6 6 g , 5 . 8 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌し、該反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を、ISCO 80 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 - 5 % MeOH / DCM で溶出) 、該生成物 (135 mg , 収率 21 %) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz , メタノール-d₄) 8.25 (s , 1H) , 7.14 (s , 1H) , 4.43 (q , J = 8 Hz , 2H) , 4.02 (d , J = 8 Hz , 2H) , 3.33-3.32 (m , 2H) , 2.95-2.89 (m , 2H) , 1.42 (t , J = 8 Hz , 3H) , 1.27 (d , J = 8 Hz , 6H) ; MS (ESI⁺) m/z 338.1 (M+H)⁺.

30

【0157】

【化 50】



40

B) エチル 5 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート

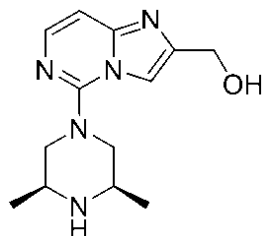
窒素下で MeOH (2 mL) 中のエチル 7 - クロロ - 5 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (135 mg , 0 . 40 mmol) の溶液に、パールマン触媒 (28 . 1 mg , 0

50

． 0 4 0 m m o l) を加えた。水素を満たしたバルーンを加え、該反応物を室温で 1 時間攪拌した。該反応物を窒素で流出させ、濾過して、パラジウム触媒を除去した。該濾液を減圧濃縮して、該粗生成物 (1 0 3 m g , 収率 8 5 %) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 4 Hz, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 304.1 (M+H)⁺.

【 0 1 5 8 】

【化 5 1】



10

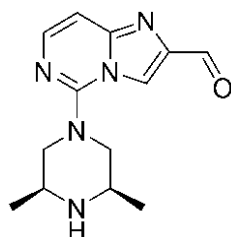
C) (5 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メタノール

- 7 8 で T H F (2 m L) 中のエチル 5 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (1 0 0 m g , 0 . 3 3 m m o l) の溶液に、L A H (1 M T H F) (0 . 4 9 m L , 0 . 4 9 m m o l) を加えた。該反応物を 0 にゆっくり温め、続いて 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 5 m L) でクエンチした。室温で 3 0 分間攪拌し、該反応物を減圧濃縮した。残渣を、I S C O 4 0 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより直接精製して (2 N アンモニアを含有する 0 - 2 0 % M e O H / D C M で溶出) 、該生成物 (4 9 m g , 収率 5 7 %) を淡黄色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 7.78 (d, J = 4Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 1.17 (d, J = 4 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 262.2 (M+H)⁺.

20

【 0 1 5 9 】

【化 5 2】



30

D) 5 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド

D C M (5 m L) 中の (5 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メタノール (4 9 m g , 0 . 1 8 8 m m o l) の溶液に、二酸化マンガン (1 6 3 m g , 1 . 8 8 m m o l) を加えた。室温で 3 時間攪拌し、該反応混合物を、D C M を用いてセライトパッドに通して濾過して、該粗生成物 (2 5 m g , 収率 5 1 %) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 10.08 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.17 (d, J = 4 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 260.2 (M+H)⁺.

40

【 0 1 6 0 】

E) (S) - N - ((5 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8

50

- テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

DCE (1.5 mL) 中の 5 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド (25 mg , 0.096 mmol)、および (S) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (23.5 mg , 0.145 mmol) の混合物に、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (30.7 mg , 0.145 mmol) を入れた。室温で 1 時間攪拌し、該反応混合物を減圧濃縮した。残渣を MeOH 中に溶解させ、続いて、C18 Phen Luna S5 ODS 21.20 x 100 mm カラムを用いて分取 HPLC により精製した (0 - 90 % 溶媒 A / B の 15 分グラジエントにて溶出 (溶媒 A : 95 % H₂O / 5 % MeCN / 10 mM NH₄OAc ; 溶媒 B : 5 % H₂O / 95 % MeCN / 10 mM NH₄OAc))。該生成物を 6.3 分で溶出した。該所望フラクションを合わせ、続いて凍結乾燥させて、表題化合物 (29 mg , 収率 72 %) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.48 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 4Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 4, 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.12 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 406.2 (M+H)⁺.

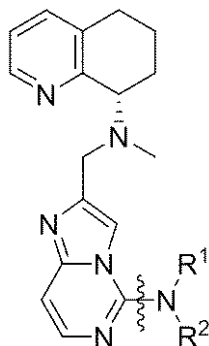
10

【 0 1 6 1 】

実施例 7 4 - 9 6

【 化 5 3 】

20



下記実施例化合物は、実施例 7 3 の合成について記載の手順に従って調製した：

30

【表 3】

| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|------|--|----------------------------|
| 74 | | (8S)-N-((5-(3-アミノ ピロリジン1-イル)イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン-2-イル)メチ ル)-N-メチル-5,6,7,8- テトラヒドロキノリン-8-アミン | 378.2 |
| 75 | | (8S)-N-((5-(3-(ジメ チルアミノ)ピロリジン-1-イル) イミダゾ[1,2-c]ピリミジン- 2-イル)メチル)-N-メチル-5 ,6,7,8-テトラヒドロキノリン -8-アミン | 378.2 |
| 76 | | (S)-N-((5-((S)-ヘキ サヒドロピロロ[1,2-a]ピラジ ン-2(1H)-イル)イミダゾ[1 ,2-c]ピリミジン-2-イル)メ チル)-N-メチル-5,6,7,8- テトラヒドロキノリン-8-アミン | 418.1 |
| 77 | | ((S)-1-(2-((メチル((S)-5,6,7,8-テトラヒドロ キノリン-8-イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン -5-イル)ピペラジン-2-イル) メタノール | 408.2 |
| 78 | | (8S)-N-メチル-N-((5- (3-フェニルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン -2-イル)メチル)-5,6,7, 8-テトラヒドロキノリン-8-アミ ン | 454.1 |
| 79 | | (8S)-N-メチル-N-((5- (3-フェニルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン -2-イル)メチル)-5,6,7, 8-テトラヒドロキノリン-8-アミ ン | 454.1 |
| 80 | | (8S)-N-((5-(ヘキサヒド ロピロロ[3,4-c]ピロール-2 (1H)-イル)イミダゾ[1,2- c]ピリミジン-2-イル)メチル) -N-メチル-5,6,7,8-テト ラヒドロキノリン-8-アミン | 404.1 |

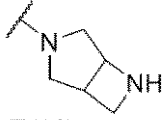
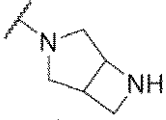
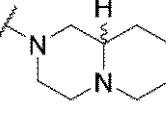
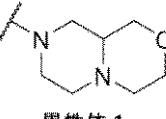
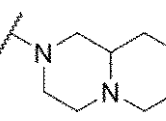
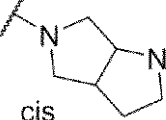
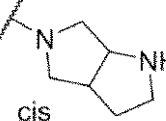
10

20

30

40

| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|------|--|----------------------------|
| 8 1 | | (8 S) - N - メチル - N - ((5 - (5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン | 418.0 |
| 8 2 | | (S) - N - ((5 - (5 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン | 416.0 |
| 8 3 | | (S) - N - ((5 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン | 415.0 |
| 8 4 | | (S) - N - メチル - N - ((5 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン | 460.0 |
| 8 5 | | ((R) - 4 - (2 - ((メチル ((S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール | 408.0 |
| 8 6 | | ((S) - 4 - (2 - ((メチル ((S) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール | 408.1 |
| 8 7 | | (S) - N - ((5 - ((7 S , 8 a S) - 7 - フルオロヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン | 436.1 |

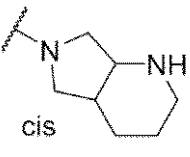
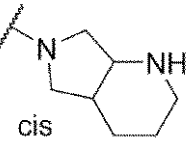
| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|--|----------------------------|
| 88 |  <p>異性体 1</p> | (8S)-N-((5-(3,6-ジ アザピシクロ[3.2.0]ヘプタン -3-イル)イミダゾ[1,2-c] ピリミジン-2-イル)メチル)-N -メチル-5,6,7,8-テトラヒ ドロキノリン-8-アミン | 390.0 |
| 89 |  <p>異性体 2</p> | (8S)-N-((5-(3,6-ジ アザピシクロ[3.2.0]ヘプタン -3-イル)イミダゾ[1,2-c] ピリミジン-2-イル)メチル)-N -メチル-5,6,7,8-テトラヒ ドロキノリン-8-アミン | 390.0 |
| 90 |  <p>異性体 1</p> | (8S)-N-メチル-N-((5- (オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イル)イミダ ゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル) メチル)-5,6,7,8-テトラ ヒドロキノリン-8-アミン | 43.2.0 |
| 91 |  <p>異性体 1</p> | (8S)-N-((5-(ヘキサヒド ロピラジノ[2,1-c][1,4] オキサジン-8(1H)-イル)イミ ダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イ ル)メチル)-N-メチル-5,6 ,7,8-テトラヒドロキノリン-8 -アミン | 433.9 |
| 92 |  <p>異性体 2</p> | (8S)-N-((5-(ヘキサヒド ロピラジノ[2,1-c][1,4] オキサジン-8(1H)-イル)イミ ダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イ ル)メチル)-N-メチル-5,6 ,7,8-テトラヒドロキノリン-8 -アミン | 433.9 |
| 93 |  <p>cis 異性体 1</p> | (8S)-N-((5-(ヘキサヒド ロピロロ[3,4-b]ピロール-5 (1H)-イル)イミダゾ[1,2- c]ピリミジン-2-イル)メチル) -N-メチル-5,6,7,8-テト ラヒドロキノリン-8-アミン | 403.9 |
| 94 |  <p>cis 異性体 2</p> | (8S)-N-((5-(ヘキサヒド ロピロロ[3,4-b]ピロール-5 (1H)-イル)イミダゾ[1,2- c]ピリミジン-2-イル)メチル) -N-メチル-5,6,7,8-テト ラヒドロキノリン-8-アミン | 403.9 |

10

20

30

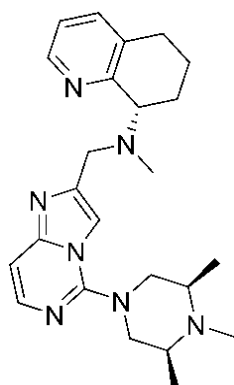
40

| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|--|---|----------------------------|
| 95 |  cis 異性体1 | (8S)-N-((5-(hexahydro-1H-pyrido[3,4-b]pyrimidin-6(2H)-yl)methyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl)methyl)-8-aminooctahydroquinolin-8-amine | 417.9 |
| 96 |  cis 異性体2 | (8S)-N-((5-(hexahydro-1H-pyrido[3,4-b]pyrimidin-6(2H)-yl)methyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl)methyl)-8-aminooctahydroquinolin-8-amine | 417.9 |

【0163】

実施例97

【化54】



(S)-N-メチル-N-((5-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン

DCE (2 mL) 中の (S)-N-((5-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-2-イル)メチル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン (18 mg, 0.044 mmol, 実施例73) の溶液に、ホルムアルデヒド (37% 水溶液) (0.024 mL, 0.89 mmol) および酢酸 (0.2 mL) を入れた。次いで固体三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (18.8 mg, 0.089 mmol) を加えた。室温で30分間攪拌し、該反応物を減圧濃縮した。残渣を MeOH 中に溶解させ、続いて C18 Phen Luna S5 ODS 21.20 x 100 mm カラムを用いて分取 HPLC により精製した (0-90% 溶媒 A / B の 15 分グラジエントにて溶出 (溶媒 A: 95% H₂O / 5% MeCN / 10 mM NH₄OAc; 溶媒 B: 5% H₂O / 95% MeCN / 10 mM NH₄OAc))。該生成物を 7.2 分で溶出した。該所望フラクションを合わせて、続いて凍結乾燥させて、表題化合物 (9 mg, 収率 48%) を黄色の粘着性固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.48 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.36 - 4.35 (m, 1H), 4.13 - 4.11 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 2.99 - 2.71 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 6H); MS (ESI⁺) m/z 420.3 (M+H)⁺.

【0164】

10

20

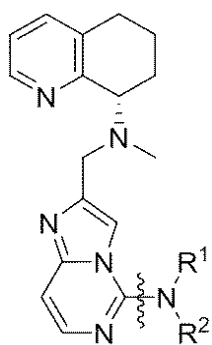
30

40

50

実施例 98 - 103

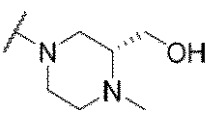
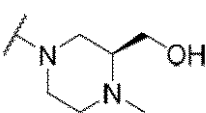
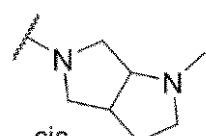
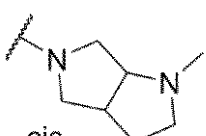
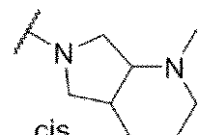
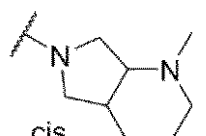
【化 55】



10

下記実施例化合物は、実施例 97 の合成について記載の手順に従って調製した：

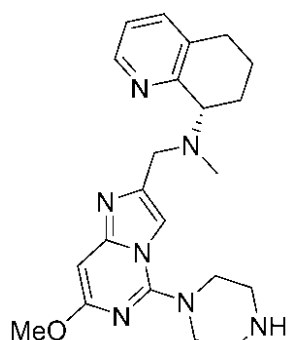
【表 4】

| 実施例 番号 | 化学構造 | 名称 | LCMS (M+H) ⁺ |
|-----------|---|--|----------------------------|
| 98 |  | ((R) - 1 - メチル - 4 - (2 - ((メチル ((S) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール | 422.1 |
| 99 |  | ((S) - 1 - メチル - 4 - (2 - ((メチル ((S) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノール | 422.1 |
| 100 |  cis 異性体 1 | (8 S) - N - メチル - N - ((5 - (1 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) イミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5, 6, 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン | 417.9 |
| 101 |  cis 異性体 2 | (8 S) - N - メチル - N - ((5 - (1 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル) イミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5, 6, 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン | 417.9 |
| 102 |  cis 異性体 1 | (8 S) - N - メチル - N - ((5 - (1 - メチルオクタヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) イミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5, 6, 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン | 431.9 |
| 103 |  cis 異性体 2 | (8 S) - N - メチル - N - ((5 - (1 - メチルオクタヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル) イミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5, 6, 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン | 431.9 |

【 0 1 6 5 】

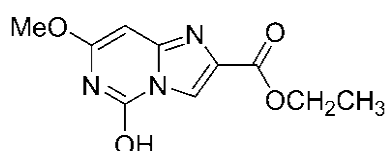
実施例 104

【化 5 6】



(S) - N - ((7 - メトキシ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c]
ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン
- 8 - アミン

【化 5 7】

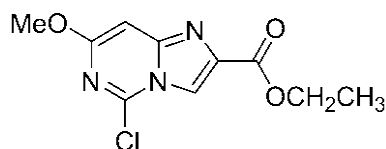


A) エチル 5 - ヒドロキシ - 7 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カ
ルボキシレート

50 mL のフラスコに、2, 6 - ジメトキシピリミジン - 4 - アミン (1 g , 6 . 4 5
mmol) を入れた。THF (2 . 5 mL) およびジエチルエーテル (2 . 5 mL) を加
え、続いてエチル 3 - ブロモ - 2 - オキソプロパノエート (1 . 6 2 mL , 1 2 . 9 m
mol) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した。該不均一な反応物を 0 に冷却し、沈
殿した中間体塩 (MW 2 6 9) を真空濾過により収集し、エーテルで洗浄した。該沈殿物
を MeOH (8 mL) 中に溶解させ、60 で 8 時間加熱した。室温に冷却後、該反応物
を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル中に懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。生じた固形物を DCM / M
eOH 中に懸濁させ、濾過して、該生成物 (6 6 7 mg , 収率 4 4 %) を白色の固形物と
して得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.57 (s, 1H), 6.91 (d, J = 0.6 Hz, 1
H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 238.1 (M+
H)⁺.

【0166】

【化 5 8】

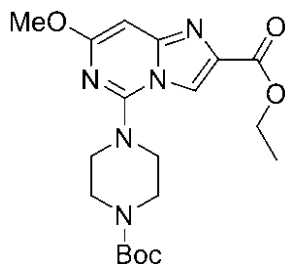


B) エチル 5 - クロロ - 7 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボ
キシレート

100 mL の丸底フラスコに、エチル 5 - ヒドロキシ - 7 - メトキシイミダゾ [1 ,
2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (1 . 1 g , 4 . 6 4 mmol) を入れた。
オキシ塩化リン (5 mL , 5 3 . 6 mmol) を加え、続いて 2 滴の DMF を加えた。該
反応物を 110 で 4 時間加熱した。室温に冷却後、該反応物を減圧濃縮して、該粗生成
物を褐色の固形物として得た。MS (ESI⁺) m/z 256.0 (M+H)⁺.

【0167】

【化 5 9】



C) エチル 5 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート

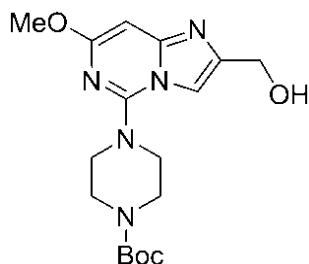
10

25 mL の丸底フラスコに、エチル 5 - クロロ - 7 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (0 . 2 g , 0 . 7 8 m m o l) を入れた。DCM (5 mL) を加え、該フラスコを 0 に冷却した。次いで 1 - B O C - ピペラジン (0 . 2 9 g , 1 . 5 7 m m o l) を加え、続いて D I P E A (0 . 4 1 0 mL , 2 . 3 5 m m o l) を加えた (発熱) 。室温で終夜攪拌し、該反応物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該粗生成物を、I S C O 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出) 、該生成物 (1 9 0 m g , 収率 6 0 %) を琥珀色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.09 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.43 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.7 3-3.68 (m, 4H), 3.56 - 3.53 (m, 4H), 1.55 (s, 9H), 1.25 (t, J = 8 Hz, 3H); MS (E S I +) m / z 406.2 (M + H) ⁺.

20

【 0 1 6 8 】

【化 6 0】



30

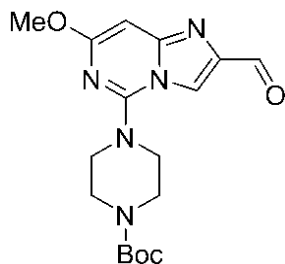
D) t e r t - ブチル 4 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 7 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

- 7 8 で T H F (5 mL) 中のエチル 5 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (1 7 0 m g , 0 . 4 1 9 m m o l) の溶液に、L A H (1 M T H F) (0 . 6 3 mL , 0 . 6 3 m m o l) を加えた。該反応物を 0 にゆっくり温め、次いで 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) でクエンチした。室温で 3 0 分間攪拌し、該反応物を減圧濃縮した。残渣を、I S C O 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより直接精製して (0 - 1 0 % M e O H / D C M で溶出) 、該生成物 (7 2 m g , 収率 4 7 %) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 7.49 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.68 - 3.67 (m, 4H), 3.54 - 3.50 (m, 4H), 1.51 (s, 9H); MS (E S I ⁺) m / z 364.1 (M + H) ⁺.

40

【 0 1 6 9 】

【化 6 1】



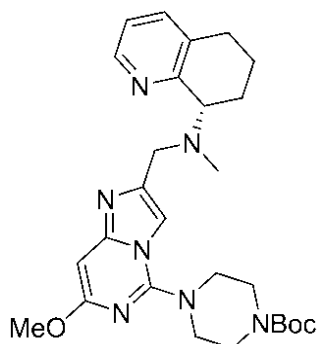
E) tert - ブチル 4 - (2 - ホルミル - 7 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

DCE (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 7 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (72 mg , 0 . 198 mmol) の溶液に、二酸化マンガン (172 mg , 1 . 98 mmol) を加えた。50 で 8 時間、続いて室温で終夜攪拌し、該反応混合物を、10 % MeOH / DCM でセライトパッドに通して濾過して、該粗生成物 (60 mg , 収率 84 %) を褐色の油状物として得た。MS (ESI⁺) m/z 362.1 (M+H)⁺.

【 0 1 7 0 】

【化 6 2】



20

F) tert - ブチル (S) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - ((メチル (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

30

DCE (1 . 5 mL) 中の tert - ブチル 4 - (2 - ホルミル - 7 - メトキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (60 mg , 0 . 166 mmol) および (S) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (40 . 4 mg , 0 . 249 mmol) の混合物に、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (52 . 8 mg , 0 . 249 mmol) を入れた。室温で 1 時間攪拌し、該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を、ISCO 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 - 10 % MeOH / DCM (2 N アンモニアを含有) で溶出) 、該生成物 (58 mg , 収率 69 %) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz , メタノール-d₄) 8.45 (d , J = 4 Hz , 1H) , 8.38 (d , J = 4 Hz , 1H) , 7.75 (s , 1H) , 7.56 - 7.52 (m , 2H) , 7.22 - 7.19 (m , 2H) , 6.29 (s , 1H) , 4.10 - 4.08 (m , 1H) , 3.92 (s , 3H) , 3.78 (d , J = 8 Hz , 2H) , 3.70 - 3.68 (m , 4H) , 3.52 - 3.49 (m , 4H) , 2.85 - 2.78 (m , 2H) , 2.50 (s , 3H) , 2.34 - 1.76 (m , 4H) , 1.52 (s , 9H) ; MS (ESI⁺) m/z 508.2 (M+H)⁺.

40

【 0 1 7 1 】

G) (S) - N - ((7 - メトキシ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

DCM (1 mL) 中の (S) - tert - ブチル 4 - (7 - メトキシ - 2 - ((メチル (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1

50

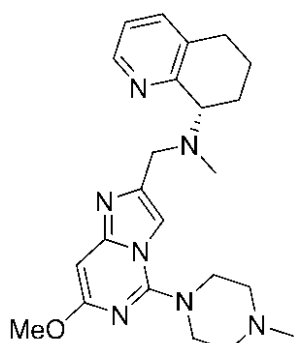
、2 - c] ピリミジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (58 mg , 0 . 114 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を加えた。室温で1時間攪拌し、該反応混合物を減圧濃縮した。残渣を、ISCO 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (0 - 10 % MeOH / DCM (2 N アンモニアを含有) で溶出) 。該所望フラクションを合わせて、減圧濃縮し、次いでアセトニトリル / 水から凍結乾燥させて、表題化合物 (26 mg , 収率 53 %) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) 8.44 (d , J = 4 Hz , 1H) , 7.70 (s , 1H) , 7.53 (dd , J = 8 , 4 Hz , 1H) , 7.20 (dd , J = 8 , 4 Hz , 1H) , 6.27 (s , 1H) , 4.09 - 4.05 (m , 1H) , 3.92 (s , 3H) , 3.79 (q , J = 8 Hz , 2H) , 3.52 - 3.49 (m , 4H) , 3.09 - 3.07 (m , 4H) , 2.88 - 2.78 (m , 2H) , 2.34 (s , 3H) , 2.10 - 2.00 (m , 3H) , 1.78 - 1.70 (m , 1H) ; MS (ESI⁺) m/z 408.2 (M+H)⁺ .

10

【 0 1 7 2 】

実施例 105

【 化 6 3 】



20

(S) - N - ((7 - メトキシ - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン

DCE (2 mL) 中の (S) - N - ((7 - メトキシ - 5 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (20 mg , 0 . 049 mmol , 実施例 104) の溶液に、ホルムアルデヒド (37 % 水溶液) (0 . 027 mL , 0 . 982 mmol) および酢酸 (0 . 2 mL) を入れた。次いで、固体三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (20 . 8 mg , 0 . 098 mmol) を加えた。室温で30分攪拌し、該反応物を減圧濃縮した。残渣を、ISCO 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (0 - 20 % MeOH / DCM (2 N アンモニアを含有) で溶出) 。該所望フラクションを合わせて、減圧濃縮し、続いてアセトニトリル / 水から凍結乾燥させて、表題化合物 (13 mg , 収率 57 %) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) 8.45 (d , J = 4 Hz , 1H) , 7.72 (s , 1H) , 7.57 (dd , J = 8 , 4 Hz , 1H) , 7.24 (dd , J = 8 , 4 Hz , 1H) , 6.31 (s , 1H) , 3.95 (s , 3H) , 3.93 - 3.90 (m , 2H) , 3.60 - 3.56 (m , 4H) , 2.91 - 2.72 (m , 6H) , 2.43 (s , 6H) , 2.24 - 2.03 (m , 3H) , 1.78 - 1.70 (m , 1H) ; MS (ESI⁺) m/z 422.2 (M+H)⁺ .

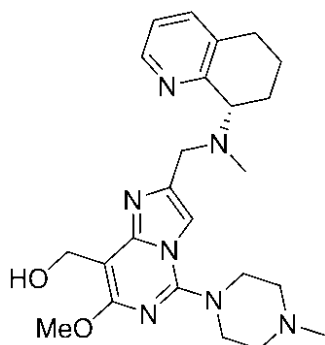
30

40

【 0 1 7 3 】

実施例 106

【化 6 4】



10

(S) - (7 - メトキシ - 2 - ((メチル(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル)アミノ)メチル) - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 8 - イル)メタノール

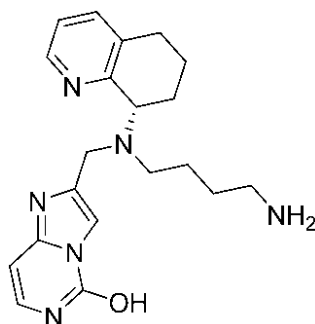
実施例 105 において、該 ISCO カラムを 0 - 20% MeOH / DCM (2N アンモニアを含有) でさらに溶出して、該生成物を得た。該所望フラクションを合わせて、減圧濃縮し、続いてアセトニトリル / 水から凍結乾燥させて、表題化合物 (8 mg, 収率 34%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8, 4, Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.12 - 4.09 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 2H), 3.62 - 3.60 (m, 4H), 2.89 - 2.72 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.78-1.70 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 452.2 (M+H)⁺.

20

【0174】

実施例 107

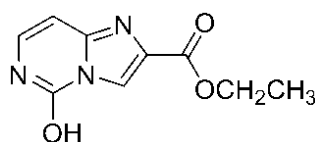
【化 6 5】



30

(S) - 2 - (((4 - アミノブチル)(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル)アミノ)メチル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 5 - オール

【化 6 6】



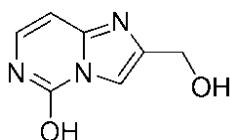
40

A) エチル 5 - ヒドロキシイミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 2 - カルボキシレート 250 mL の丸底フラスコに、エチル 7 - クロロ - 5 - ヒドロキシイミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 2 - カルボキシレート (2.9 g, 12.2 mmol, 実施例 72 のステップ A) および MeOH (50 mL) を入れた。該フラスコを窒素で流出させ、10% Pd / C (343 mg, 0.244 mmol) を加えた。反応液を水素 (バルーン) 雰囲気下で 3 日間攪拌した。該パラジウム触媒を濾過によって除去し、該濾液を濃縮して、黄色の固形物を得た。該固形物を MeOH 中に懸濁させ、濾過して、該粗生成物 (997 mg, 収率 39%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.84 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 8 Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 208.1 (M+H)⁺.

50

【 0 1 7 5 】

【 化 6 7 】

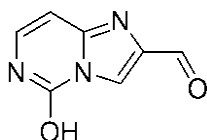


B) 2 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - オール
 0 で THF (1 0 m L) 中のエチル 5 - ヒドロキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (3 4 5 m g , 1 . 6 7 m m o l) の溶液に、L A H (2 . 5 m L , 2 . 5 m m o l) を加えた。室温で終夜攪拌し、L A H の 2 回目 (1 . 5 当量 , 2 . 5 m L) を加えた。室温で 4 時間攪拌し、該反応混合物を湿った硫酸ナトリウムでクエンチした。泡立ちが止まったら、該反応物を濾過し、該固形物を高温に温めた 2 0 % Me O H / D C M で洗浄した。該濾液を減圧濃縮した。残渣を、I S C O 4 0 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 - 2 0 % Me O H / D C M で溶出) 、該生成物 (1 5 5 m g , 収率 5 6 %) を黄色の固形物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 11.46 (b r s , 1 H) , 7.54 (s , 1 H) , 7.23 (d , J = 8 H z , 1 H) , 6.50 (d , J = 8 H z , 1 H) , 5.26 (t , J = 6 H z) , 4.48 (d , J = 6 H z , 2 H) ; MS (E S I ⁺) m / z 166 . 1 (M + H) ⁺ .

10

【 0 1 7 6 】

【 化 6 8 】



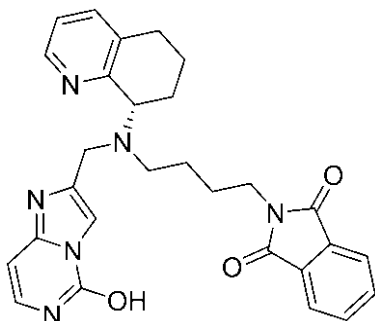
C) 5 - ヒドロキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド
 D C M (5 m L) 中の 2 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 5 - オール (1 5 0 m g , 0 . 9 1 m m o l) の溶液に、二酸化マンガン (3 9 5 m g , 4 . 5 m m o l) を加えた。4 0 で 2 時間攪拌し、二酸化マンガンの 2 回目を加えた (5 当量) 。室温で 1 時間攪拌し、該反応混合物を、セライトのパッドに通して濾過して、該粗生成物 (8 2 m g , 収率 5 5 %) を黄褐色の固形物として得た。MS (E S I ⁺) m / z 164 . 1 (M + H) ⁺ .

20

30

【 0 1 7 7 】

【 化 6 9 】



40

D) (S) - 2 - (4 - ((5 - ヒドロキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) ブチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

D C E (2 m L) 中の 5 - ヒドロキシイミダゾ [1 , 2 - c] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド (1 7 m g , 0 . 1 0 4 m m o l) および (S) - 2 - (4 - ((5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) ブチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (5 4 . 6 m g , 0 . 1 5 6 m m o l) の混合物に、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 3 . 1 m g , 0 . 1 5 6 m m o l) を入れた。室温で 1 時間攪拌し、L C M S に

50

より反応していないことが示された。MeOH (1 mL) を加えて、該反応混合物を可溶化させた。室温で1時間攪拌し、LCMSにより、所望生成物が示された。該粗反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を、ISCO 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより直接精製して (0 - 10 % MeOH / DCM (2 N アンモニアを含有) で溶出)、該生成物 (21 mg, 収率 41 %) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.36 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.58 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.90 - 2.70 (m, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.65 - 1.61 (m, 3H), 1.43 - 1.40 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 497.2 (M+H)⁺.

10

【0178】

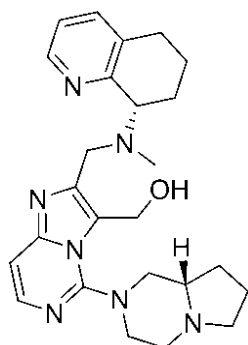
E) (S) - 2 - ((4 - アミノブチル) (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 5 - オール
EtOH (1 mL) 中の (S) - 2 - ((4 - ((5 - ヒドロキシイミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) ブチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (21 mg, 0.042 mmol) の溶液に、ヒドラジン (0.023 mL, 0.254 mmol) (35 % 溶液) を加えた。室温で2時間攪拌し、該反応混合物を、ISCO 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 - 10 % MeOH / DCM (2 N アンモニアを含有) で溶出)、表題化合物 (17 mg, 収率 100 %) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.52 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.68 - 4.66 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 5H), 2.55 - 2.48 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 367.2 (M+H)⁺.

20

【0179】

実施例 108

【化70】



30

(5 - ((S) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) - 2 - ((メチル ((S) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) アミノ) メチル) イミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 3 - イル) メタノール

40

酢酸 (2 mL) 中の (S) - N - ((5 - ((S) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) イミダゾ [1, 2 - c] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - N - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン (80 mg, 0.192 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (37 % 溶液) (1 mL, 36.3 mmol) を加えた。60 °C で2日間攪拌し、該反応物を減圧濃縮した。残渣を濾過して重合したホルムアルデヒドを除去し、次いでISCO 40 g カラムを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して (0 - 15 % MeOH / DCM (2 N アンモニアを含有) で溶出)、不純物を含む生成物 (57 mg) を無色の油状物として得た。該不純物を含む生成物をMeOH中に溶解させ、C18 Phen Luna Axia 21.20 x 25

50

0 mmカラムを用いて分取HPLCにより2回目の精製を行った(0 - 100% 溶媒A / Bの30分グラジエントにて溶出(溶媒A: 95% H₂O / 5% MeCN / 10 mM NH₄OAc; 溶媒B: 5% H₂O / 95% MeCN / 10 mM NH₄OAc))。該生成物を19.5分で溶出した。該所望フラクションを合わせて、凍結乾燥させて、表題化合物(30 mg, 0.066 mmol, 収率34%)を白色の粘着性固形物として得た。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 8.40 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4, 1 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.20 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 3H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 3H), 2.95 - 2.47 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.20 - 1.55 (m, 8H); MS (ES): m/z = 448.1 (M+H)⁺.

10

【0180】

生物学的アッセイ

本発明の典型的な化合物を、CCRF-CEM細胞におけるカルシウム流出を誘導し、または阻害する能力について試験した。実験手順および結果を以下に供する。下記に示された生物学的アッセイは本発明化合物および/またはその塩について行った。

【0181】

CXCR4-CEMカルシウム流出アッセイ

内在性CXCR4受容体を発現するヒトTリンパ芽球細胞(CCRF-CEM)を、浮遊培地で増殖させ、アッセイ緩衝液[20 mM HEPES (Gibco Cat#15630-080)および0.1% 脂肪酸を含有しないBSA (Sigma Cat#A9205)を補給したハンス緩衝生理食塩水溶液(Gibco Cat#14025-092)]中に、1ウェルあたり40,000細胞にて、透明な底の384ウェルマイクロプレート(Greiner bio-one Cat#789146)に入れた。該細胞を、同体積のカルシウム指示色素(AAT Bioquest Inc, Cat#34601)に37で30分間添加した。次いで、該細胞をアッセイ前に室温で30分間平衡化した。試験化合物を可溶化し、DMSO中で連続希釈し、384ウェルプレート(Matrix Cat#4307)に移した。該連続希釈した化合物を同一アッセイ緩衝液でワーキング濃度に希釈し、0.5% DMSOとした。それらを、25,000 nMから0.423 nMの最終濃度範囲でFDSS6000 (Hamamatsu)により該細胞に加えた。カルシウム流出を誘導する該化合物の活性は、「アゴニストモード」におけるFDSSにより90秒間モニターした。「アンタゴニストモード」評価については、続いて該細胞を室温で25分間インキュベートする。次いでSDF-1 (R&D System Cat#350-NS/CF)を4 nMの最終濃度で加えて、該細胞を刺激した。SDF-1誘導カルシウム流出の阻害をFDSS6000により90秒間モニターした。

20

30

【0182】

試験化合物についての濃度範囲にわたる活性化データは、試験化合物のパーセンテージ活性化(100% = SDF-1の飽和濃度、すなわち、160 nMによって引き起こされる最大応答)としてプロットした。バックグラウンドを補正し、EC₅₀値を決定した。該EC₅₀は、最大応答の50%を生じる試験化合物の濃度として定義し、4パラメータロジスティック方程式を用いてデータを適合させて定量化した。試験化合物の濃度範囲にわたる阻害データは、内部コントロール化合物と比較して、該試験化合物のパーセンテージ阻害としてプロットした。IC₅₀は、最大応答の50%を阻害する試験化合物の濃度として定義し、4パラメータロジスティック方程式を用いてデータを適合させて定量化した。

40

【0183】

試験した化合物はいずれも、カルシウム流出アッセイにおいてアゴニスト活性を示さなかった。全ての化合物は、>30 μMのEC₅₀を示した。対照的に、該化合物は、下記表に示されるように、SDF-1誘導カルシウム流出を阻害する効力範囲を示した。

表

【表 5】

| 実施例番号 | IC ₅₀ (μ M) |
|-------|-----------------------------|
| 3 | >30 |
| 4 | 0.0025 |
| 5 | 0.0081 |
| 6 | 0.0038 |
| 7 | 0.0024 |
| 8 | 0.089 |
| 9 | 25.5 |
| 10 | 8.60 |
| 11 | 0.013 |
| 12 | 0.054 |
| 13 | 5.67 |
| 14 | 1.23 |
| 15 | 0.75 |
| 16 | 0.54 |
| 17 | 0.0037 |
| 18 | 0.014 |
| 19 | 0.014 |

10

20

| | |
|----|--------|
| 20 | 0.0096 |
| 21 | 0.017 |
| 22 | 0.042 |
| 23 | 0.77 |
| 24 | 0.011 |
| 25 | 0.012 |
| 26 | 0.014 |
| 27 | 0.075 |
| 28 | 0.011 |
| 29 | 0.077 |
| 30 | 0.19 |
| 31 | 0.17 |
| 32 | 0.31 |
| 33 | 1.0 |
| 34 | 0.12 |
| 35 | 0.51 |
| 36 | 30.7 |
| 37 | 0.023 |
| 38 | 0.42 |
| 39 | 0.063 |

30

40

| | |
|-----|--------|
| 4 0 | 14.4 |
| 4 1 | 7.50 |
| 4 2 | 22.7 |
| 4 3 | 0.13 |
| 4 4 | 9.36 |
| 4 5 | 0.066 |
| 4 6 | 0.0073 |
| 4 7 | 0.0097 |
| 4 8 | 0.30 |
| 4 9 | 0.0028 |
| 5 0 | 0.092 |
| 5 1 | 0.006 |
| 5 2 | 0.0029 |
| 5 3 | 0.017 |
| 5 4 | 0.0056 |
| 5 5 | 0.009 |
| 5 6 | 0.0046 |
| 5 7 | 0.028 |
| 5 8 | 0.060 |
| 5 9 | 0.025 |

10

20

| | |
|-----|--------|
| 6 0 | 0.0076 |
| 6 1 | 0.033 |
| 6 2 | 19.6 |
| 6 3 | 16.7 |
| 6 4 | 0.011 |
| 6 5 | 0.016 |
| 6 6 | 0.0094 |
| 6 7 | 0.042 |
| 6 8 | 0.050 |
| 6 9 | 0.0038 |
| 7 0 | 0.0042 |
| 7 1 | 0.0027 |
| 7 2 | 0.33 |
| 7 3 | 0.12 |
| 7 4 | 0.079 |
| 7 5 | 0.011 |
| 7 6 | 0.0064 |
| 7 7 | 0.25 |
| 7 8 | 0.011 |
| 7 9 | 0.056 |

30

40

| | |
|-----|--------|
| 8 0 | 0.023 |
| 8 1 | 0.032 |
| 8 2 | 3.78 |
| 8 3 | 0.15 |
| 8 4 | >16 |
| 8 5 | 0.0017 |
| 8 6 | 0.0017 |
| 8 7 | 0.20 |
| 8 8 | 0.22 |
| 8 9 | 0.28 |
| 9 0 | 0.0025 |
| 9 1 | >30 |
| 9 2 | 0.29 |
| 9 3 | 0.027 |
| 9 4 | 0.065 |
| 9 5 | 0.024 |
| 9 6 | 0.22 |
| 9 7 | 0.48 |
| 9 8 | 0.0019 |
| 9 9 | 0.027 |

10

20

| | |
|-------|--------|
| 1 0 0 | 0.21 |
| 1 0 1 | 0.22 |
| 1 0 2 | 0.21 |
| 1 0 3 | 0.26 |
| 1 0 4 | 0.19 |
| 1 0 5 | 0.10 |
| 1 0 6 | 0.37 |
| 1 0 7 | 0.029 |
| 1 0 8 | 0.0021 |

30

【 0 1 8 4 】

当業者であれば、本開示は、前記の例示の実施例に限定されるものではなく、その必須の属性から逸脱することなく他の具体的な形で具現化することができることは明らかである。それゆえ、実施例は、全ての側面において例示であって、限定されるものとして考慮されるものではなく、前記実施例よりむしろ特許請求の範囲について参照されるものであり、全ての変更は、請求項の意味および均等の範囲内であり、よって本明細書に含まれるものとされる。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 0 7 D 519/00 3 0 1
 C 0 7 D 519/00 3 1 1
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/5383

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 グレッチェン・エム・シュローダー

アメリカ合衆国 0 8 6 3 8 ニュージャージー州ユーイング、コリーン・サークル 8 2 番

(72)発明者 トラム・エヌ・ハイン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ハイディ・エル・ベレス

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表 2 0 0 9 - 5 2 4 6 9 0 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 2 4 2 5 5 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 1 1 6 6 9 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 1 1 6 2 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 1 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

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

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)