

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7201260号  
(P7201260)

(45)発行日 令和5年1月10日(2023.1.10)

(24)登録日 令和4年12月26日(2022.12.26)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 213/74 (2006.01)	F I	C 0 7 D 213/74
C 0 7 D 401/04 (2006.01)		C 0 7 D 401/04
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00

C S P

請求項の数 46 (全72頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-510114(P2020-510114)  
 (86)(22)出願日 平成30年8月23日(2018.8.23)  
 (65)公表番号 特表2020-531488(P2020-531488)  
 A)  
 (43)公表日 令和2年11月5日(2020.11.5)  
 (86)国際出願番号 PCT/EP2018/072790  
 (87)国際公開番号 WO2019/038389  
 (87)国際公開日 平成31年2月28日(2019.2.28)  
 審査請求日 令和3年8月20日(2021.8.20)  
 (31)優先権主張番号 17187560.2  
 (32)優先日 平成29年8月23日(2017.8.23)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 518295129  
 スプリント バイオサイエンス アクティ  
 エボラーグ  
 スウェーデン国, 141 57 フッディ  
 ング, ヘルソベーゲン 7  
 (74)代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74)代理人 100123582  
 弁理士 三橋 真二  
 (74)代理人 100117019  
 弁理士 渡辺 陽一  
 (74)代理人 100141977  
 弁理士 中島 勝  
 (74)代理人 100150810  
 弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

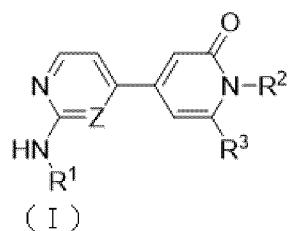
(54)【発明の名称】 ピリジンアミン-ピリドンおよびピリミジンアミン-ピリドン化合物

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)

## 【化1】



式中、

R<sup>1</sup>は、フェニルまたは単環式5～6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、アミノ、N-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノおよびN,N-ジC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよ<；

R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択され；

$R^3$  は、A、フェニルおよび单環式ヘテロアリールから選択され、前記フェニルおよび前記ヘテロアリールは、各々が、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  の 1 つ以上により置換されてもよく；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は独立してハロゲン、 $C_1$ ～ $C_6$  アルキル、 $C_3$ ～ $C_4$  シクロアルキル、 $C_1$ ～ $C_6$  アルコキシ、 $C_1$ ～ $C_6$  ハロアルキル、 $C_1$ ～ $C_6$  ハロアルコキシ、アゼチジン、アミノ、 $N$ - $C_1$ ～ $C_3$  アルキルアミノ、 $N$ ,  $N$ -ジ $C_1$ ～ $C_3$  アルキルアミノ、 $NH_2 R^8$ 、 $SO_2 R^9$  およびヒドロキシから選択され；

$R^8$  は、 $C_1$ ～ $C_3$  ハロアルキルまたは $C_1$ ～ $C_3$  アルキルであり；

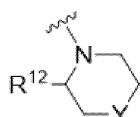
$R^9$  は、 $R^{10}$ 、 $C_1$ ～ $C_6$  アルキル、アミノ、 $N$ - $C_1$ ～ $C_3$  アルキルアミノ、 $N$ ,  $N$ -ジ $C_1$ ～ $C_3$  アルキルアミノおよび $C_1$ ～ $C_3$  アルコキシ  $C_1$ ～ $C_3$  アルキルから選択され、前記 $C_1$ ～ $C_6$  アルキルおよび $C_1$ ～ $C_3$  アルコキシ  $C_1$ ～ $C_3$  アルキルは、1 つの  $R^{10}$  および / または 1 つ以上のハロゲンにより置換されていてもよく；

$R^{10}$  は、各々 1 つ以上の  $R^{11}$  により置換されていてもよいフェニル、ベンジル、单環式ヘテロアリール、 $C_3$ ～ $C_6$  シクロアルキル、ヘテロシクリルから選択され；

$R^{11}$  は、ハロゲン、 $C_1$ ～ $C_3$  ハロアルキル、 $C_3$ ～ $C_4$  シクロアルキル、 $C_1$ ～ $C_3$  アルキル、アミノ、 $N$ - $C_1$ ～ $C_3$  アルキルアミノ、 $N$ ,  $N$ -ジ $C_1$ ～ $C_3$  アルキルアミノおよび $C_1$ ～ $C_3$  アルコキシ  $C_1$ ～ $C_3$  アルキルから選択され；

A は、

【化 2】



10

20

であり；

$R^{12}$  は、水素、ハロゲン、 $COR^{13}$ 、 $C_1$ ～ $C_6$  アルキル、 $C_3$ ～ $C_6$  シクロアルキル、 $C_1$ ～ $C_3$  アルコキシ  $C_1$ ～ $C_3$  アルキル、 $C_1$ ～ $C_6$  アルコキシ、 $C_3$ ～ $C_6$  シクロアルキル、 $C_1$ ～ $C_3$  シアノアルキル、および $C_1$ ～ $C_3$  ハロアルキルから選択され；

$R^{13}$  は、 $C_1$ ～ $C_3$  アルコキシ、 $N$ - $C_1$ ～ $C_3$  アルキルアミノ、 $N$ ,  $N$ -ジ $C_1$ ～ $C_3$  アルキルアミノ、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルおよび1-アゼチジニルから選択され；

Y は、 $CH_2$ 、S、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR^{14}$ 、 $NCOR^9$ 、 $NCOOR^{15}$ 、 $NSO_2R^9$ 、 $NCOCH_2R^9$ 、O、または結合から選択され；

$R^{14}$  は、H、 $C_1$ ～ $C_3$  ハロアルキル、 $C_1$ ～ $C_3$  アルコキシ  $C_1$ ～ $C_3$  アルキル、 $C_1$ ～ $C_3$  アルキル、および $C_3$ ～ $C_6$  シクロアルキルから選択され；

$R^{15}$  は、 $R^{10}$ 、 $C_1$ ～ $C_6$  アルキルおよび $C_1$ ～ $C_3$  アルコキシ  $C_1$ ～ $C_3$  アルキルから選択され、前記 $C_1$ ～ $C_6$  アルキルおよび $C_1$ ～ $C_3$  アルコキシ  $C_1$ ～ $C_3$  アルキルは、1 つの  $R^{10}$  および / または 1 つ以上のハロゲンにより置換されていてもよく；

Z は、 $CH$  または  $N$  である；

の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

30

40

【請求項 2】

$R^2$  は、水素または $C_1$ ～ $C_3$  アルキルである、請求項 1 に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 3】

$R^2$  は、水素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 4】

$R^1$  は、フェニルまたは单環式 5～6 員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、 $C_1$ ～ $C_6$  アルキル、 $C_3$ ～ $C_4$  シクロアルキル、 $C_1$ ～ $C_6$  ハロアルキル、 $C_1$ ～ $C_6$  アルコキシ、 $C_1$ ～ $C_6$  ハロアルコキシ、アミノ、 $N$ - $C_1$ ～ $C_3$  アルキルアミノ、 $N$ ,  $N$ -ジ-

50

C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルアミノおよびハロゲンから選択される 1 つ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

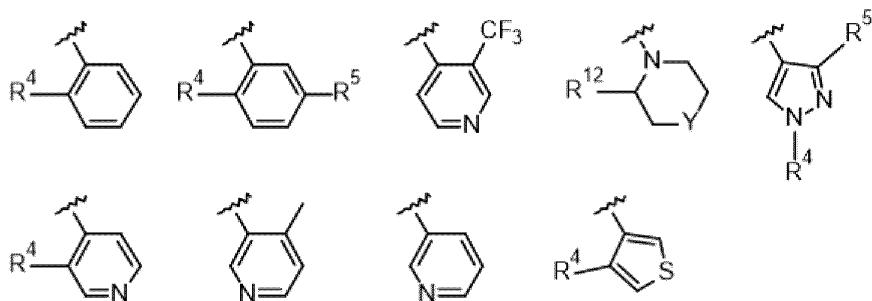
【請求項 5】

R<sup>1</sup> は、フェニルまたは単環式 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、各々は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>4</sub> シクロアルキル、およびハロゲンから選択される 1 つ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 6】

R<sup>3</sup> は、

【化 3】



10

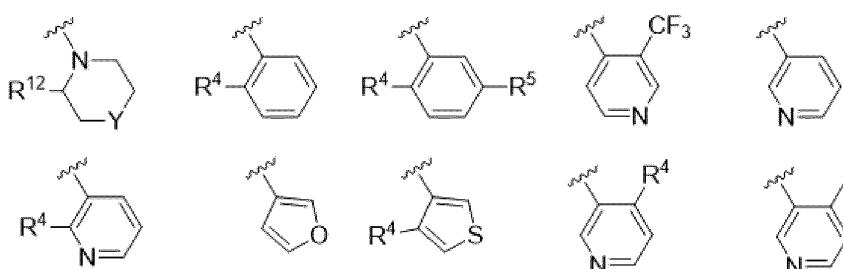
20

から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 7】

R<sup>3</sup> は、

【化 4】



30

から選択され；

Y は、CH<sub>2</sub>、NSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、O および結合から選択され；

R<sup>4</sup> は、CF<sub>3</sub>、フルオロ、シクロプロピルおよびメチルから選択され；

R<sup>5</sup> は、フルオロであり；

R<sup>9</sup> は、各々 1 つ以上のハロゲンにより置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され；

R<sup>12</sup> は、水素、メチル、シクロプロピルおよびCF<sub>3</sub> から選択される；

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

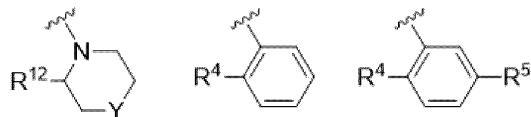
【請求項 8】

R<sup>3</sup> は、

40

50

## 【化5】



から選択され；

Yは、N S O<sub>2</sub> R<sup>9</sup>、C H<sub>2</sub>およびOから選択され；

R<sup>4</sup>は、シクロプロピル、C F<sub>3</sub>およびクロロから選択され；

R<sup>5</sup>は、フルオロであり；

R<sup>9</sup>は、各々1つ以上のハロゲンにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され；

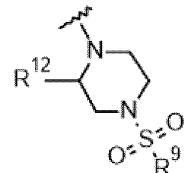
R<sup>12</sup>は、シクロプロピルまたはC F<sub>3</sub>である；

請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

## 【請求項9】

R<sup>3</sup>は、

## 【化6】



であり；

R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され、前記フェニルおよびベンジル基は、1つ以上のハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルによって任意に置換されていてもよく；

R<sup>12</sup>は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される；

請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

## 【請求項10】

R<sup>1</sup>は、フェニル、ピリミジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリルおよびチアゾリルから選択され、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキル、およびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

## 【請求項11】

R<sup>3</sup>は、A、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、ピリミジニルおよびピラゾリルから選択され、各々は、独立して、1つ以上のR<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>によって置換されていてもよい、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

## 【請求項12】

R<sup>3</sup>は、A、フェニルおよびピリジルから選択され、各々は、独立して、1つ以上のR<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>によって置換されていてもよい、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

## 【請求項13】

R<sup>3</sup>は、フェニル、ピリジル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、チエニル、およびピペラジニルから選択され、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換

10

20

30

40

50

されていてもよい、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 14】

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ は独立してフルオロ、クロロ、 $C_1$ ~ $C_3$ アルキル、 $C_1$ ~ $C_3$ フルオロアルキル、シクロプロピルおよび $SO_2R^9$ から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 15】

$Y$ は、 $CH_2$ 、 $O$ および結合から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項または請求項 11 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 16】

$R^{12}$ は、水素、 $CON(CH_3)_2$ 、 $C_1$ ~ $C_3$ アルキル、 $CF_3$ およびシクロプロピルから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項または請求項 11 に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 17】

$R^9$ は、 $R^{10}$ 、 $N, N$ -ジ $C_1$ ~ $C_3$ アルキルアミノおよびメトキシ $C_1$ ~ $C_3$ アルキルから選択され、前記 $C_1$ ~ $C_3$ アルキルは、1つの $R^{10}$ によって置換されていてもよい、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項、請求項 11 ~ 12 のいずれか一項、または請求項 14 に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 18】

$R^{10}$ は、各々1つ以上のメチルおよび/またはフルオロにより置換されていてもよいフェニル、ベンジル、ピリジル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、シクロプロピル、シクロペンチル、ピロリジニル、およびテトラヒドロフリルから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項、または請求項 11 、請求項 12 、請求項 14 、もしくは請求項 17 に記載の化合物；あるいはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 19】

$R^3$ は、各々ハロゲン、 $C_1$ ~ $C_6$ アルキル、 $C_1$ ~ $C_6$ ハロアルキルおよび $C_3$ ~ $C_4$ シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピロリジニル、およびチエニルから選択され；またはAであり；

$Y$ は、 $CH_2$ 、 $O$ 、 $NSO_2-C_1$ ~ $C_6$ アルキルまたは $NSO_2$ -ベンジルであり、前記ベンジルは、1つ以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

$R^{12}$ は、 $C_1$ ~ $C_6$ アルキルまたは $C_1$ ~ $C_6$ ハロアルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 20】

$R^1$ は、フェニルまたは単環式5~6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、 $C_1$ ~ $C_6$ アルキル、 $C_3$ ~ $C_4$ シクロアルキル、 $C_1$ ~ $C_6$ ハロアルキル、 $C_1$ ~ $C_6$ アルコキシ、 $C_1$ ~ $C_6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $N-C_1$ ~ $C_3$ アルキルアミノ、 $N, N$ -ジ- $C_1$ ~ $C_3$ アルキルアミノおよびハロゲンから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよく；

$R^2$ は、水素であり；

$R^3$ は、フェニルまたは単環式5~6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、 $C_1$ ~ $C_6$ アルキル、 $C_1$ ~ $C_6$ ハロアルキルおよび $C_3$ ~ $C_4$ シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 21】

$R^1$ は、フェニルまたは単環式5~6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、 $C_1$ ~ $C_6$ アルキル、 $C_1$ ~ $C_6$ ハロアルキル、および $C_3$ ~ $C_4$ シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよく；

$R^2$ は、水素であり；

$R^3$ は、フェニルまたは単環式5~6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、 $C_1$ ~ $C_6$ アルキル、 $C_1$ ~ $C_6$ ハロアルキルおよび $C_3$ ~ $C_4$ シクロアルキルから選択される

10

20

30

40

50

1つ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項22】

R<sup>1</sup>は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、ピリミジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、またはチアゾリルから選択され；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリジニル、およびチエニルから選択され；またはAであり；

Yは、CH<sub>2</sub>、O、NSO<sub>2</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはNSO<sub>2</sub>～ベンジルであり、前記ベンジルは、1つ以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項23】

R<sup>1</sup>は、フェニル、4-ピリミジニル、2-メチルピリミジン-4-イル、2-シクロプロピル-ピリミジン-4-イル、2-オキサゾリル、1-メチル-イミダゾール-4-イル、2-メチル-チアゾール-4-イル、3,5-ジフルオロフェニルおよび2-メチルピラゾール-3-イルから選択され；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、2-クロロフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、4-モルホリニル、3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピペリジン-1-イル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メチル-ピリジン-3-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル、1-エチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル、3-シクロプロピル-モルホリン-4-イル、4-[4-フルオロフェニル]メチルスルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-エチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピロリジン-1-イル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、3-(トリフルオロメチル)-ピラゾリン-4-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル、3-メチル-チエン-4-イル、2-メチルフェニル、1-アセチル-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-4-イル、2-メチル-ピペリジン-1-イル、2-シクロプロピル-ピペリジン-1-イル、2-メチル-モルホリン-4-イル、2-トリフルオロメチル-モルホリン-4-イル、および2-シクロプロピル-モルホリン-4-イルから選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項24】

R<sup>1</sup>は、フェニルまたは単環式5～6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、フェニルまたは単環式5～6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよく；

Zは、CHまたはNである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項25】

R<sup>1</sup>は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、またはC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルまたはピリミジニルであり；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

10

20

30

40

50

R<sup>3</sup>は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、ピリジルおよびピラゾリルから選択され；またはAであり；

Yは、CH<sub>2</sub>、O、NSO<sub>2</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはNSO<sub>2</sub>～ベンジルであり、前記ベンジルは、1つ以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルであり；

Zは、CHまたはNである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項26】

R<sup>1</sup>は、フェニル、3,5-ジフルオロフェニルまたは2-メチルピリミジン-4-イルであり；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、2-クロロフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-モルホリニル、2-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジル、3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル、4-[ (4-フルオロフェニル)メチルスルホニル] -2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-エチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)-ピペラジン-1-イル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メチル-3-ピリジル、2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル、1-エチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル、および3-シクロプロピルモルホリン-4-イルから選択され；

Zは、CHまたはNである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項27】

R<sup>1</sup>は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルまたはピリミジニルであり；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルまたはピリジルから選択され；またはAであり；

Yは、CH<sub>2</sub>、O、NSO<sub>2</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはNSO<sub>2</sub>～ベンジルであり、前記ベンジルは、1つ以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルであり；

Zは、CHまたはNである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項28】

R<sup>1</sup>は、フェニル、2-メチルピリミジン-4-イル、オキサゾール-2-イル、2-メチルチアゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、および1-メチルイミダゾール-4-イルであり；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、2-クロロフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-モルホリニル、2-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジル、3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル、4-[ (4-フルオロフェニル)メチルスルホニル] -2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-エチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル；2-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メチル-ピリジン-3-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イルおよび1-エチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イルから選択され；

Zは、CHまたはNである、請求項1に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項29】

R<sup>1</sup>は、フェニル、または2-メチルピリミジン-4-イルであり；

10

20

30

40

50

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、2-クロロフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-モルホリニル、2-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジル、3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル、4-[ (4-フルオロフェニル)メチルスルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、および4-エチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イルから選択され；

Zは、C HまたはNである、請求項1に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項30】

4-(2-アニリノピリミジン-4-イル)-6-(2-クロロフェニル)-1H-ピリジン-2-オン；

4-(2-アニリノピリミジン-4-イル)-6-(3-ピリジル)-1H-ピリジン-2-オン；

4-(2-アニリノピリミジン-4-イル)-6-(4-ピリジル)-1H-ピリジン-2-オン；

4-(2-アニリノピリミジン-4-イル)-6-モルホリノ-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-[ (2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-6-[2-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-[ (2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-[2-(トリフルオロメチル)-1-ピリジル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-[ (2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-6-[3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[4-[ (4-フルオロフェニル)メチルスルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-[2-[ (2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-1H-ピリジン-2-オン；

6-[4-[ (4-エチルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-[2-[ (2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(オキサゾール-2-イルアミノ)-4-ピリジル]-6-[3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-[ (2-メチルチアゾール-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-6-[3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-[ (2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-[ (2-メチルピラゾール-3-イル)アミノ]-4-ピリジル]-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-[ (2-メチルチアゾール-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン；

6-(4-メチル-3-ピリジル)-4-[2-[ (2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-[ (2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-6-[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-1H-ピリジン-2-オン；

6-[1-エチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]-4-[2-[ (2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-[ (1-メチルイミダゾール-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン；および

10

20

30

40

50

6 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

から選択される、請求項 1 に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 3 1】

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - ピリジル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - モルホリノ - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 1 - ピペリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 1 - ピペリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 6 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) モルホリン - 4 - イル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) モルホリン - 4 - イル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [ 4 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチルスルホニル ] - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [ 4 - エチルスルホニル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

6 - ( 4 - メチル - 3 - ピリジル ) - 4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [ 1 - エチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾール - 4 - イル ] - 4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

6 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；および

6 - ( 3 - シクロプロピルモルホリン - 4 - イル ) - 4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

から選択される、請求項 1 に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 3 2】

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - ( 3 - ピリジル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - ピリジル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - モルホリノ - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 6 - [ 2 - [ 10

20

20

30

40

50

- (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 -  
 ピペリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [3  
 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) モルホ  
 リン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;  
 6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル  
 ) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ]  
 - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;  
 6 - [4 - エチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4  
 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリ  
 ジン - 2 - オン ;  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2  
 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;  
 6 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル)  
 アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2  
 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;  
 6 - [1 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] - 4 - [2 - [  
 (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 -  
 オン ; および  
 6 - (2 - クロロフェニル) - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ]  
 - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

から選択される、請求項 1 に記載の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 3 3】

疾病を治療又は予防するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有する、組成物。

【請求項 3 4】

がんを治療又するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有する、組成物。

【請求項 3 5】

がんを治療又するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有し、前記がんは、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、肺がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマおよび肺がん、ならびに酸素欠乏腫瘍からなる群から選択される、組成物。

【請求項 3 6】

酸素欠乏腫瘍を治療又するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有する、組成物。

【請求項 3 7】

がんを治療又するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有し、前記がん治療は、放射線療法を更に含む、組成物。

【請求項 3 8】

2 型糖尿病を治療又するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有する、組成物。

【請求項 3 9】

炎症性疾患、神経変性疾患、心血管障害、自己免疫疾患およびウイルス感染から選択される疾病を治療又するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化

10

20

30

40

50

合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有する、組成物。

【請求項 4 0】

がん治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の使用。

【請求項 4 1】

前記がんは、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、肺がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマおよび肺がん、ならびに酸素欠乏腫瘍から選択される、がん治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の使用。

10

【請求項 4 2】

酸素欠乏腫瘍の治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の使用。

【請求項 4 3】

2 型糖尿病治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の使用。

【請求項 4 4】

炎症性疾患、神経変性疾患、心血管障害、自己免疫疾患およびウイルス感染から選択される疾病的治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の使用。

20

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩、ならびに薬剤的に許容可能な希釈剤、担体および / または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 4 6】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の治療有効量、ならびにアルキル化剤、代謝拮抗薬、抗がんカンプトシン誘導体、植物由来抗がん薬、抗生物質、酵素、白金配位錯体、チロシンキナーゼ阻害薬、ホルモン、ホルモン拮抗薬、モノクローナル抗体、インターフェロン、および生物応答調節剤から選択される別の抗がん薬を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、式 ( I ) の新規ピリジンアミン - ピリドンおよびピリミジンアミン - ピリドン化合物、かかる化合物を含有する医薬組成物、ならびにがんおよび 2 型糖尿病を含む疾病的治療においてかかる化合物を使用する方法が提供される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

ホスファチジルイノシチド 3 - キナーゼ ( P I 3 K ) のファミリーに属する酵素は、いくつかの重要な細胞的事象の調節剤である。このファミリーは、3 つのクラス I 、 I I および I I I からなっており、クラス I 群は長年にわたって興味深い薬剤標的であるが、クラス I I および I I I は、あまり活用されていない。 P I 3 K クラス I I I 、液胞タンパク質ソーティング 3 4 ( V p s 3 4 、 P I K 3 C 3 ) は、その調節サブユニット p 1 5 0 ( V p s 1 5 ) と共にヘテロ二量体を形成し、この二量体は、オートファジー、エンドサイトーシス、エキソサイトーシスおよび微飲作用などの小胞輸送事象を調節するいくつかの錯体に参加する ( Amaravadi et al . Clin Cancer Res . 2 0 1 1 , 1 7 : 6 5 4 - 6 6 6 ; Carpentier et al . 2 0 1 3 , Traffic ) 。上記の酵素は、ホスファチジルイノシトール ( P I ) からホスファチジルイノシトール ( 3 ) - リン酸 ( P I 3 P ) へのリン酸化に関与している。 P X および F Y V E ドメインに結合するリガンドは、これらのエフェクタータンパク質のリクルーティングおよび脱局在化を結果として生じさせ、小胞の形成、延長および移動を引き起こす ( Ba

40

50

cker et al. J Biochem. 2008, 410: 1-17)。

【0003】

オートファジーは、プロテアーゼ含有リソソームと融合されるオートファゴソームである二重膜小胞に細胞成分を閉じ込めてることによって細胞成分が分解の標的とされる分解産物反応である。これは、細胞が、損傷した小器官およびミスフォールドしたタンパク質を取り扱い、これによって細胞機能を維持する手段である。この経路はまた、細胞の内容物を新しい構築ブロック内において再循環させる手段でもある (Boya et al., Nat Cell Biol 2013, 15; 713-720)。オートファジーは、栄養失調、酸性血症、および低酸素症といった高ストレス条件に対するだけでなく、薬物治療にも対する細胞応答である。したがって、オートファジーの阻害は、がんの薬剤の効果を高め、薬剤抵抗性腫瘍を再び感受性にする手段である (Nagelkerke et al., Semin Cancer Biol 2014, 31; 99-105)。たいていの進行した腫瘍は、オートファジーフラックスの高い上方調節を示す (Leone et al. Trends in Endocrin Metab 2013, 24; 209-217)。オートファジーフラックスを研究するための確立されたマーカーは、オートファゴソームにおける脂質化されたLC3タンパク質の形態でのオートファジー斑点の検出である。Vps34の阻害は、斑点へのLC3再分布によって測定されるオートファジーの阻害を結果として生じさせる (Dowdle et al., Nat Cell Biol 2014, 16; 1069-79)。

【0004】

最近記載されているように、調節サブユニットp150の切除は、減少したインスリン受容体内部移行に起因して *in vivo*において増大したインスリン感受性を引き起こす (Nemazanyy, Nature Commun., 2015, 6: 8283)。キナーゼ不活化ヘテロ接合動物モデルにおいて、増大した耐糖能および増大したインスリン感受性によってこの結果を確認している (国際公開第2013076501パンフレット)。

【0005】

がん、炎症性疾患、神経変性疾患、心血管障害、2型糖尿病などの糖尿病、およびウイルス感染を含めたいくつかの疾病状態は、Vps34阻害からの利益を受け得る (Reviewed in Rubinsztein et al., Nat Rev 2012, 11; 709-730)。Vps34阻害からの利益を受けるであろうがんの形態として、限定されないが、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、肺がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマ、および肺がん、ならびに酸素欠乏腫瘍が挙げられる。そのため、新規かつ強力なVps34阻害薬が必要である。

【0006】

使用において疾病に影響するVps34阻害薬を記載している以前の開示として、国際公開第2015150555号パンフレット；国際公開第2015150557号パンフレット；国際公開第2015108861号パンフレット；国際公開第2015108881号パンフレット；国際公開第2012085815号パンフレット；国際公開第2012085244号パンフレット；国際公開第2013190510号パンフレット；Farkas, J. Biol. Chem., 2011 286 (45) 38904-12が挙げられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、新規かつ強力なVps34阻害薬を提供することである。本発明の別の目的は、がん、および2型糖尿病などの他の疾病を治療するために使用され得る新規かつ強力なVps34阻害薬を提供することである。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

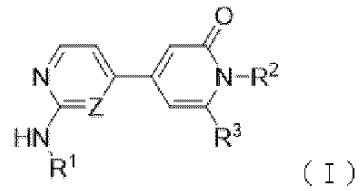
50

【 0 0 0 8 】

本発明の形態1により、式(Ⅰ)

【 0 0 0 9 】

【化 1 】



10

[ 0 0 1 0 ]

式中、

$R^1$  は、フェニルまたは単環式 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>4</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、アミノ、N - C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルアミノおよびN, N -ジC<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルアミノから選択される 1 つ以上の置換基により置換されていてもよく：

$R^2$  は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択され；

$R^3$  は、A、フェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、上記フェニルおよび上記ヘテロアリールは、各々が、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  の 1 つ以上により置換されていてもよく；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立してハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、アゼチジン、アミノ、N-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノ、N<sub>2</sub>N-ジC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノ、NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>およびヒドロキシから選択され：

$R^8$  は、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキルまたは  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり<sup>12</sup>：

R<sup>9</sup>は、R<sup>10</sup>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アミノ、N-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノ、N,N-ジC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノおよびC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択され、上記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルは、1つのR<sup>10</sup>および/または1つ以上のハロゲンにより置換されていてよく：

$R^{10}$  は、各々 1 つ以上の  $R^{11}$  により置換されていてもよいフェニル、ベンジル、単環式ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、ヘテロシクリルから選択され：

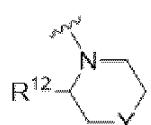
$R^{11}$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、 $C_3 \sim C_4$  シクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、アミノ、 $N - C_1 \sim C_3$  アルキルアミノ、 $N, N -$  ジ $C_1 \sim C_3$  アルキルアミノおよび $C_1 \sim C_3$  アルコキシ $C_1 \sim C_3$  アルキルから選択され：

45

1, 18

【化 2】

40



( 0 0 1 2 )

であり；

( 0 0 1 3 )

R<sup>1,2</sup>は、水素、ハロゲン、COR<sup>1,3</sup>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロ

50

アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>シアノアルキル、およびC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキルから選択され；

R<sup>1</sup>～R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、N-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノ、N,N-ジC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノ、1-ピロリジニル、1-ピペリジニルおよび1-アゼチジニルから選択され；

Yは、CH<sub>2</sub>、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、NCOR<sup>9</sup>、NCOOR<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>、NSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、NCOC<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、O、または結合から選択され；

R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルから選択され；

R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>は、R<sup>1</sup>～R<sup>10</sup>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択され、上記C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルは、1つのR<sup>1</sup>～R<sup>10</sup>および/または1つ以上のハロゲンにより置換されていてもよく；

Zは、CHまたはNである；

の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

#### 【0014】

本発明の形態2により、R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルである、例えば形態1に記載の式(I)の化合物が提供される。

#### 【0015】

本発明の形態3により、R<sup>2</sup>は、水素である、例えば形態1または2のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

#### 【0016】

本発明の形態4により、R<sup>1</sup>は、フェニルまたは単環式5～6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、アミノ、N-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノ、N,N-ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノおよびハロゲンから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい、例えば形態1～3のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

#### 【0017】

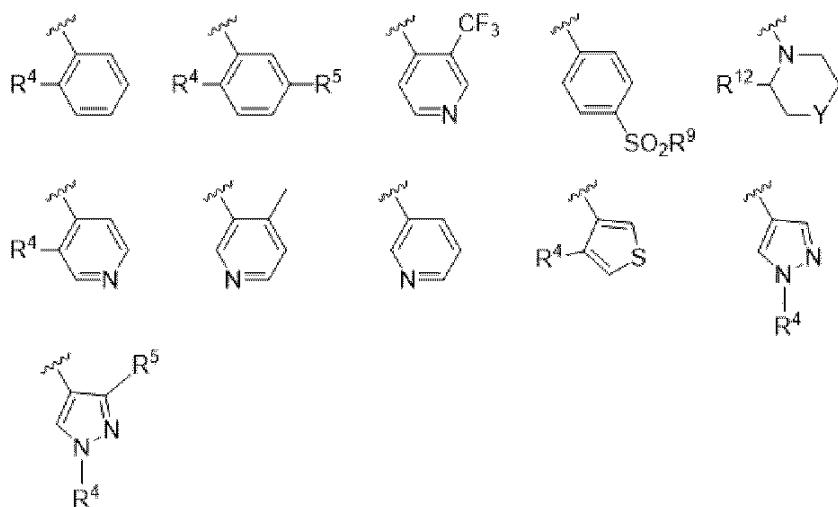
本発明の形態5により、R<sup>1</sup>は、フェニルまたは単環式5～6員ヘテロアリールであり、各々は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキル、およびハロゲンから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい、例えば形態1～4のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

#### 【0018】

本発明の形態6により、R<sup>3</sup>は、

#### 【0019】

#### 【化3】



10

20

30

40

50

## 【0020】

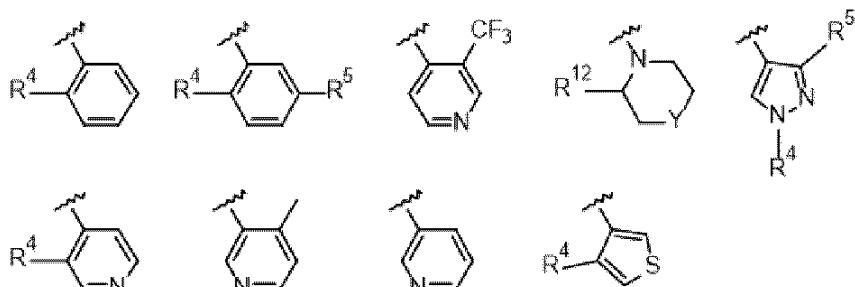
から選択される、例えば形態1～5のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

## 【0021】

本発明の形態7により、R<sup>3</sup>は、

## 【0022】

## 【化4】



10

## 【0023】

から選択される、例えば形態1～6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

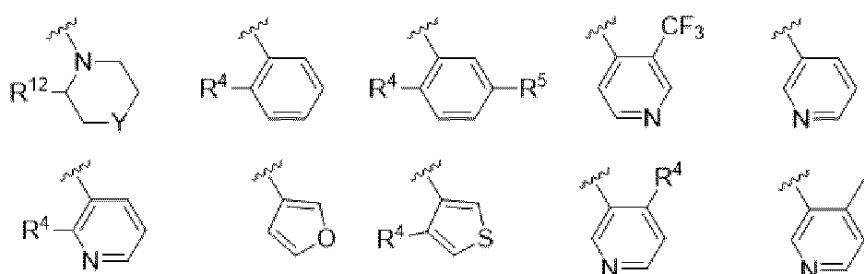
20

## 【0024】

本発明の形態8により、R<sup>3</sup>は、

## 【0025】

## 【化5】



30

## 【0026】

から選択され；

## 【0027】

Yは、CH<sub>2</sub>、NSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、Oおよび結合から選択され；

R<sup>4</sup>は、CF<sub>3</sub>、フルオロ、シクロプロピルおよびメチルから選択され；

R<sup>5</sup>は、フルオロであり；

R<sup>9</sup>は、各々1つ以上のハロゲンにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され；

R<sup>12</sup>は、水素、メチル、シクロプロピルおよびCF<sub>3</sub>から選択される、例えば形態1～5のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

40

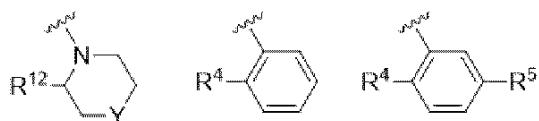
## 【0028】

本発明の形態9により、R<sup>3</sup>は、

## 【0029】

50

## 【化6】



## 【0030】

から選択され；

## 【0031】

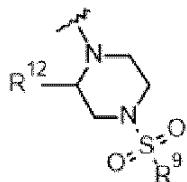
Yは、 $\text{NSO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{CH}_2$ およびOから選択され；  
 R<sup>4</sup>は、シクロプロピル、 $\text{CF}_3$ およびクロロから選択され；  
 R<sup>5</sup>は、フルオロであり；  
 R<sup>9</sup>は、各々1つ以上のハロゲンにより置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され；  
 R<sup>12</sup>は、シクロプロピルまたは $\text{CF}_3$ である、例えば形態1～7のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

## 【0032】

本発明の形態10により、R<sup>3</sup>は、

## 【0033】

## 【化7】



## 【0034】

であり；

## 【0035】

R<sup>9</sup>は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され、上記フェニルおよびベンジル基は、1つ以上のハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_4$ シクロアルキルによって任意に置換されていてもよく；

R<sup>12</sup>は、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_4$ シクロアルキルから選択される、例えば形態1～7のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

## 【0036】

本発明の形態11により、R<sup>1</sup>は、フェニル、ピリミジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリルおよびチアゾリルから選択され、各々は、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_4$ シクロアルキル、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい、例えば形態1～10のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

## 【0037】

本発明の形態12により、R<sup>1</sup>は、フェニル、ピリミジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、およびチアゾリルから選択され、各々は、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_4$ シクロアルキル、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい、例えば形態1～11のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

## 【0038】

10

20

30

40

50

本発明の形態 1 3 により、 $R^3$  は、A、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、ピリミジニルおよびピラゾリルから選択され、各々は、独立して、1つ以上の $R^4$  または $R^5$  によって置換されていてもよい、例えば形態 1 ~ 5 のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物が提供される。

【0039】

本発明の形態 1 4 により、 $R^3$  は、A、フェニルおよびピリジルから選択され、各々は、独立して、1つ以上の $R^4$  または $R^5$  によって置換されていてもよい、例えば形態 1 ~ 8 のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物が提供される。

【0040】

本発明の形態 1 5 により、 $R^3$  は、フェニル、ピリジル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、チエニル、およびピペラジニルから選択され、各々は、ハロゲン、 $C_1$  ~  $C_6$  アルキル、 $C_1$  ~  $C_6$  ハロアルキルおよび $C_3$  ~  $C_4$  シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい、例えば形態 1 ~ 8 のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物が提供される。

10

【0041】

本発明の形態 1 6 により、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および $R^7$  は独立してフルオロ、クロロ、 $C_1$  ~  $C_3$  アルキル、 $C_1$  ~  $C_3$  フルオロアルキル、シクロプロピルおよび $SO_2R^9$  から選択される、例えば形態 1 ~ 7 のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物が提供される。

20

【0042】

本発明の形態 1 7 により、Y は、 $CH_2$ 、O および結合から選択される、例えば、形態 1 ~ 8 のいずれか1つ、形態 1 3、形態 1 4、または形態 1 6 に記載の式 (I) の化合物が提供される。

【0043】

本発明の形態 1 8 により、 $R^{12}$  は、水素、 $CON(CH_3)_2$ 、 $C_1$  ~  $C_3$  アルキル、 $CF_3$  およびシクロプロピルから選択される、例えば、形態 1 ~ 7 のいずれか1つまたは形態 1 3 に記載の式 (I) の化合物が提供される。

【0044】

本発明の形態 1 9 により、 $R^9$  は、 $R^{10}$ 、 $N, N$ -ジ $C_1$  ~  $C_3$  アルキルアミノおよびメトキシ $C_1$  ~  $C_3$  アルキルから選択され、上記 $C_1$  ~  $C_3$  アルキルは、1つの $R^{10}$  によって置換されていてもよい、例えば、形態 1 ~ 7 のいずれか1つ、形態 1 3、形態 1 4、または形態 1 6 に記載の式 (I) の化合物が提供される。

30

【0045】

本発明の形態 2 0 により、 $R^{10}$  は、各々1つ以上のメチルおよび / またはフルオロにより置換されていてもよいフェニル、ベンジル、ピリジル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、シクロプロピル、シクロペンチル、ピロリジニル、およびテトラヒドロフリルから選択される、例えば、形態 1 ~ 7 のいずれか1つ、形態 1 3、形態 1 4、形態 1 6、または形態 1 9 に記載の式 (I) の化合物が提供される。

【0046】

本発明の形態 2 1 により、 $R^3$  は、各々ハロゲン、 $C_1$  ~  $C_6$  アルキル、 $C_1$  ~  $C_6$  ハロアルキルおよび $C_3$  ~  $C_4$  シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピロリジニルおよびチエニルから選択され；または A であり；

40

Y は、 $CH_2$ 、O、 $NSO_2$  -  $C_1$  ~  $C_6$  アルキルまたは $NSO_2$  - ベンジルであり、上記ベンジルは、1つ以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

$R^{12}$  は、 $C_1$  ~  $C_6$  アルキルまたは $C_1$  ~  $C_6$  ハロアルキルである、例えば形態 1 ~ 5 のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物が提供される。

【0047】

本発明の形態 2 2 により、 $R^1$  は、フェニルまたは単環式 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、 $C_1$  ~  $C_6$  アルキル、 $C_3$  ~  $C_4$  シクロアルキル、 $C_1$  ~  $C_6$  ハロアルキル、 $C_1$  ~  $C_6$  アルコキシ、 $C_1$  ~  $C_6$  ハロアルコキシ、アミノ、 $N - C_1$  ~  $C_3$  ア

50

ルキルアミノ、N,N-ジ-C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルアミノおよびハロゲンから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、フェニルまたは単環式5~6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>3</sub>~C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい、例えば形態1~3のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

【0048】

本発明の形態23により、R<sup>1</sup>は、フェニルまたは単環式5~6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>~C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい；

10

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、フェニルまたは単環式5~6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキルおよびC<sub>3</sub>~C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよい、例えば形態1~7のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

【0049】

本発明の形態24により、R<sup>1</sup>は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>~C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、ピリミジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、またはチアゾリルから選択され；

20

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピロリジニル、およびチエニルから選択され；またはAであり；

Yは、CH<sub>2</sub>、O、NSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはNSO<sub>2</sub>-ベンジルであり、上記ベンジルは、1つ以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

R<sup>1~2</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキルである、例えば形態1~5のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

【0050】

30

本発明の形態25により、R<sup>1</sup>は、フェニル、4-ピリミジニル、2-メチルピリミジン-4-イル、2-シクロプロピル-ピリミジン-4-イル、2-オキサゾリル、1-メチル-イミダゾール-4-イル、2-メチル-チアゾール-4-イル、3,5-ジフルオロフェニルおよび2-メチルピラゾール-3-イルから選択され；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、2-クロロフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、4-モルホリニル、3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピペリジン-1-イル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メチル-ピリジン-3-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル、1-エチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル、3-シクロプロピル-モルホリン-4-イル、4-[4-フルオロフェニル]メチルスルホニル] -2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-エチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピロリジン-1-イル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、3-(トリフルオロメチル)-ピラゾリン-4-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル、3-メチル-チエン-4-イル、2-メチルフェニル、1-アセチル-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-4-イル、2-メチル-ピペリジン-1-イル、2-シクロプロピル-ピペリジン-1-イル、2-メチル-モルホリン-4-イル、2-トリフルオロメチル-モルホリン-4-イル、および2-シクロプロピル-モルホリン-4-イルから選択される、例えば形態1~7のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

40

50

## 【0051】

本発明の形態26により、R<sup>1</sup>は、フェニル、4-ピリミジニル、2-メチルピリミジン-4-イル、2-シクロプロピル-ピリミジン-4-イル、2-オキサゾリル、1-メチル-イミダゾール-4-イル、2-メチル-チアゾール-4-イル、および3,5-ジフルオロフェニルから選択され；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、2-クロロフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、4-モルホリニル、3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピペリジン-1-イル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メチル-ピリジン-3-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル、1-エチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル、3-シクロプロピル-モルホリン-4-イル、4-[ (4-フルオロフェニル)メチルスルホニル] -2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、4-エチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピロリジン-1-イル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、3-(トリフルオロメチル)-ピラゾリン-4-イル、2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-3-イル、3-メチル-チエン-4-イル、2-メチルフェニル、1-アセチル-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-4-イル、2-メチル-ピペリジン-1-イル、2-シクロプロピル-ピペリジン-1-イル、2-メチル-モルホリン-4-イル、2-トリフルオロメチル-モルホリン-4-イル、および2-シクロプロピル-モルホリン-4-イルから選択される、例えば形態1～7のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

10

20

20

## 【0052】

本発明の形態27により、R<sup>1</sup>は、フェニルまたは単環式5～6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、フェニルまたは単環式5～6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよく；

Zは、C<sub>H</sub>またはNである、例えば形態1～7のいずれか1つに記載の式(I)の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

30

## 【0053】

本発明の形態28により、R<sup>1</sup>は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、またはC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルまたはピリミジニルであり；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、およびC<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>シクロアルキルから選択される1つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル、ピリジルおよびピラゾリルから選択され；またはAであり；

Yは、C<sub>H</sub><sub>2</sub>、O、N<sub>S</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはN<sub>S</sub>O<sub>2</sub>-ベンジルであり、上記ベンジルは、1つ以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

40

R<sup>1</sup><sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルであり；

Zは、C<sub>H</sub>またはNである、例えば形態1～7のいずれか1つに記載の式(I)の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

## 【0054】

本発明の形態29により、R<sup>1</sup>は、フェニル、3,5-ジフルオロフェニルまたは2-メチルピリミジン-4-イルであり；

R<sup>2</sup>は、水素であり；

R<sup>3</sup>は、2-クロロフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-モルホリニル、2-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジル、3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4

50

- イル、4 - [ (4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル、4 - エチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル、2 - (トリフルオロメチル) フェニル、4 - メチル - 3 - ピリジル、2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル、1 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル、および3 - シクロプロピルモルホリン - 4 - イルから選択され；

Z は、C H またはN である、例えば形態1 ~ 7 のいずれか1 つに記載の式(I) の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

【0055】

本発明の形態30 により、R<sup>1</sup> は、フェニルまたは単環式5 ~ 6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、およびC<sub>3</sub> ~ C<sub>4</sub> シクロアルキルから選択される1 つ以上の置換基により置換されていてもよく；

R<sup>2</sup> は、水素であり；

R<sup>3</sup> は、フェニルまたは単環式5 ~ 6員ヘテロアリールであり、各々は、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、およびC<sub>3</sub> ~ C<sub>4</sub> シクロアルキルから選択される1 つ以上の置換基により置換されていてもよく；

Z は、C H またはN である、例えば形態1 ~ 7 のいずれか1 つに記載の式(I) の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

【0056】

本発明の形態31 により、R<sup>1</sup> は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、およびC<sub>3</sub> ~ C<sub>4</sub> シクロアルキルから選択される1 つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルまたはピリミジニルであり；

R<sup>2</sup> は、水素であり；

R<sup>3</sup> は、各々ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル、およびC<sub>3</sub> ~ C<sub>4</sub> シクロアルキルから選択される1 つ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルまたはピリジルから選択され；またはA であり；

Y は、C H<sub>2</sub> 、O 、N S O<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはN S O<sub>2</sub> - ベンジルであり、上記ベンジルは、1 つ以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

R<sup>12</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキルであり；

Z は、C H またはN である、例えば形態1 ~ 7 のいずれか1 つに記載の式(I) の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

【0057】

本発明の形態32 により、R<sup>1</sup> は、フェニル、2 - メチルピリミジン - 4 - イル、オキサゾール - 2 - イル、2 - メチルチアゾール - 4 - イル、2 - メチルピラゾール - 3 - イル、および1 - メチルイミダゾール - 4 - イルであり；

R<sup>2</sup> は、水素であり；

R<sup>3</sup> は、2 - クロロフェニル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、1 - モルホリニル、2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル、3 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル、4 - [ (4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル、4 - エチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル；2 - (トリフルオロメチル) フェニル、4 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 - (トリフルオロメチル) - ピリジン - 3 - イルおよび1 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イルから選択され；

Z は、C H またはN である、例えば形態1 ~ 7 のいずれか1 つに記載の式(I) の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

【0058】

本発明の形態33 により、R<sup>1</sup> は、フェニル、または2 - メチルピリミジン - 4 - イルであり；

R<sup>2</sup> は、水素であり；

R<sup>3</sup> は、2 - クロロフェニル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、1 - モルホリニル、2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル、3 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4

10

20

30

40

50

- イル、4 - [ (4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル、および4 - エチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イルから選択され；

Z は、C H またはN である、例えば形態1 ~ 7 のいずれか1 つに記載の式(I) の化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

【0059】

本発明の形態3 4 により：

4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - (2 - クロロフェニル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - (3 - ピリジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - (4 - ピリジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - モルホリノ - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [2 - [ (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [2 - [ (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [4 - [ (4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [2 - [ (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [4 - エチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [2 - [ (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [2 - (オキサゾール - 2 - イルアミノ) - 4 - ピリジル] - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [2 - [ (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [2 - [ (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [2 - [ (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [2 - [ (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

6 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 4 - [2 - [ (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [2 - [ (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [1 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] - 4 - [2 - [ (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；

4 - [2 - [ (1 - メチルイミダゾール - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；および

6 - (2 - クロロフェニル) - 4 - [2 - [ (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

10

20

30

40

50

から選択される化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

【0060】

本発明の形態35により：

4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - (2 - クロロフェニル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - (3 - ピリジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - (4 - ピリジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - モルホリノ - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 6 - [4 - エチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 6 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 6 - [1 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 6 - (2 - クロロフェニル) - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；および  
 6 - (3 - シクロプロビルモルホリン - 4 - イル) - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン  
 から選択される化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

【0061】

本発明の形態36により：

4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - (2 - クロロフェニル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - (3 - ピリジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - (4 - ピリジル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - モルホリノ - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 6 - [4 - エチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン；  
 6 - (3 - シクロプロビルモルホリン - 4 - イル) - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン  
 から選択される化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

- (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン;  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 -  
 ピペリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン;  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [3  
 - (トリフルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン;  
 4 - (2 - アニリノピリミジン - 4 - イル) - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) モルホ  
 リン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン;  
 6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル  
 ) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ]  
 - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン;  
 6 - [4 - エチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4  
 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリ  
 ジン - 2 - オン;  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2  
 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン;  
 6 - (4 - メチル - 3 - ピリジル) - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル)  
 アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン;  
 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2  
 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン;  
 6 - [1 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] - 4 - [2 - [  
 (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 -  
 オン; および  
 6 - (2 - クロロフェニル) - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ]  
 - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

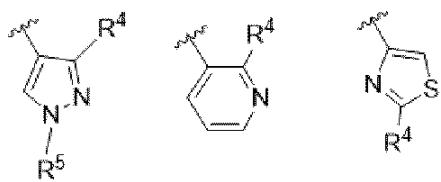
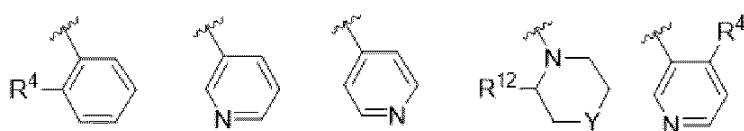
から選択される化合物; またはその薬剤的に許容可能な塩が提供される。

【0062】

本発明の形態37により、R<sup>3</sup>は、

【0063】

【化8】



【0064】

から選択される、例えば形態1~5のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供され  
る。

【0065】

本発明の形態38により、R<sup>4</sup>は、クロロ、CF<sub>3</sub>およびメチルから選択され; R<sup>5</sup>は、  
C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、例えばエチルであり; R<sup>12</sup>は、水素またはCF<sub>3</sub>である、例えば形  
態1~5のいずれか1つに記載の式(I)の化合物が提供される。

【0066】

本発明の形態39により、Yは、CH<sub>2</sub>、OおよびNSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>から選択される、例え

10

20

30

40

50

ば形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 6 7 】

本発明の形態 4 0 により、R<sup>9</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルおよびベンジルから選択され、上記ベンジルは、フルオロによってメタ置換されている、例えば形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 6 8 】

本発明の一形態において、疾病の治療または予防において使用するための、本発明による化合物が提供される。

【 0 0 6 9 】

本発明の一形態において、がん治療において使用するための、本発明による化合物を提供する。典型的は、上記がんは、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、膵がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマおよび肺がん、ならびに酸素欠乏腫瘍から選択される。

10

【 0 0 7 0 】

本発明の一形態において、酸素欠乏腫瘍の治療において使用するための、本発明による化合物が提供される。

【 0 0 7 1 】

本発明の一形態において、2型糖尿病治療において使用するための、本発明による化合物が提供される。

【 0 0 7 2 】

本発明の一形態において、炎症性疾患、神経変性疾患、心血管障害、自己免疫疾患およびウイルス感染から選択される疾病の治療において使用するための、本発明による化合物が提供される。

20

【 0 0 7 3 】

本発明の一形態において、がん治療のための薬物の製剤における、本発明による化合物を提供する。典型的には、上記がんは、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、膵がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマおよび肺がん、ならびに酸素欠乏腫瘍から選択される。

【 0 0 7 4 】

本発明の一形態において、酸素欠乏腫瘍の治療のための薬物の製剤における、本発明による化合物が提供される。

30

【 0 0 7 5 】

本発明の一形態において、2型糖尿病治療のための薬物の製剤における、本発明による化合物の使用が提供される。

【 0 0 7 6 】

本発明の一形態において、炎症性疾患、神経変性疾患、心血管障害、自己免疫疾患およびウイルス感染から選択される疾病の治療のための薬物の製剤における、本発明による化合物の使用が提供される。

【 0 0 7 7 】

本発明の一形態において、本発明による化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、がんの治療方法を提供する。典型的には、上記がんは、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、膵がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマおよび肺がん、ならびに酸素欠乏腫瘍から選択される。

40

【 0 0 7 8 】

本発明の一形態において、本発明による化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、酸素欠乏腫瘍の治療方法が提供される。

【 0 0 7 9 】

本発明の一形態において、上記がん治療は、放射線療法を更に含む、がん治療において使用するための、本発明による化合物が提供される。

50

## 【0080】

本発明の一形態において、放射線療法と併用して、本発明による化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、がんの治療方法が提供される。

## 【0081】

本発明の化合物は、放射線療法および／または外科的処置と併用してがん治療において用いられてもよい。概して、本発明の化合物または組成物と組み合わせた、細胞毒性剤および／または細胞増殖抑制剤の使用は、以下に役立つ：

## 【0082】

(1) いすれか薬剤単独の投与と比較して、腫瘍の成長を低減させる際に良好な効能を生じ、または、腫瘍を除去さえすること、10

(2) 投与される化学療法剤の量がより少ない投与を提供すること、

(3) 単一薬剤化学療法およびある特定の他の組み合わせられた療法によって観察されるよりも有害な薬理的合併症が少ない、患者に良好に耐容される化学療法的治療を提供すること、

(4) 哺乳動物、特にヒトにおけるより広いスペクトルの種々のがんのタイプの治療を提供すること、

(5) 治療を受けた患者の中でより高い応答を提供すること、

(6) 標準の化学療法治療と比較して、治療を受けた患者の中でより長い生存期間を提供すること、

(7) 腫瘍の進行のためにより長い時間を提供すること、ならびに／または20

(8) 他のがん薬の組み合わせが拮抗作用を生じる公知の場合と比較して、少なくとも、単独で使用される薬剤の結果と同様に良好である効能および耐容性結果を生じること。

## 【0083】

本発明の一形態において、本発明による化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、2型糖尿病の治療方法が提供される。

## 【0084】

本発明の一形態において、本発明による化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、炎症性疾患、神経変性疾患、自己免疫疾患およびウイルス感染から選択される疾患の治療方法が提供される。

## 【0085】

本発明の一形態において、本発明による化合物、ならびに薬剤的に許容可能な希釈剤、担体および／または賦形剤を含む医薬組成物が提供される。30

## 【0086】

本発明の一形態において、本発明による化合物の治療有効量ならびにアルキル化剤、代謝拮抗薬、抗がんカンプトテシン誘導体、植物由来抗がん薬、抗生物質、酵素、白金配位錯体、チロシンキナーゼ阻害薬、ホルモン、ホルモン拮抗薬、モノクローナル抗体、インターフェロン、および生物応答調節剤から選択される別の抗がん薬を含む医薬組成物が提供される。

## 【0087】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖の両方の飽和炭化水素基を意味する。C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、4-メチル-ブチル、n-ヘキシリル、2-エチル-ブチル基が挙げられる。非分岐状のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基の中でも、典型的なものは、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシリル基である。分岐状のアルキル基の中でも、イソ-プロピル、イソ-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、4-メチル-ブチルおよび2-エチル-ブチル基が言及され得る。40

## 【0088】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル」は、1～3個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖の両方の飽和炭化水素基を意味する。C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基の例と50

して、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピル基が挙げられる。

【0089】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ」は、O-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基を意味し、「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル」は、上記のように使用される。C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ基の例として、限定されないが、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ヘキソキシ、3-メチル-ブトキシ基が挙げられる。

【0090】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ」は、O-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基を意味し、「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル」は、上記のように使用される。C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ基の例として、限定されないが、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシおよびn-プロポキシが挙げられる。

10

【0091】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル」は、1～6個の炭素原子を有し、また、1～全ての水素が、異なるまたは同じタイプのハロゲンによって置換されている、直鎖および分岐鎖の両方の飽和炭化水素基を意味する。C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル基の例として、1～3個のハロゲン原子によって置換されているメチル、1～5個のハロゲン原子によって置換されているエチル、1～7個のハロゲン原子によって置換されているn-プロピルまたはイソ-プロピル、1～9個のハロゲン原子によって置換されているn-ブチルまたはイソ-ブチル、および1～9個のハロゲン原子によって置換されているsec-ブチルまたはt-ブチル基が挙げられる。

20

【0092】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル」は、1～3個の炭素原子個の炭素原子を有し、また、1～全ての水素が、異なるまたは同じタイプのハロゲンによって置換されている、直鎖および分岐鎖の両方の飽和炭化水素基を意味する。C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル基の例として、1～3個のハロゲン原子によって置換されているメチル、1～5個のハロゲン原子によって置換されているエチル、および1～7個のハロゲン原子によって置換されているn-プロピルまたはイソ-プロピルが挙げられる。

【0093】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルコキシ」は、1～3個の炭素原子を有し、また、1～全ての水素が、異なるまたは同じタイプのハロゲン原子によって置換されている、直鎖および分岐鎖の両方の飽和アルコキシ基を意味する。C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルコキシ基の例として、1～3個のハロゲン原子によって置換されているメトキシ、1～5個のハロゲン原子によって置換されているエトキシ、および1～7個のハロゲン原子によって置換されているn-プロポキシまたはイソ-プロポキシが挙げられる。

30

【0094】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>フルオロアルキル」は、1～3個の炭素原子を有し、また、1～全ての水素原子が、フッ素原子によって置換されている、直鎖および分岐鎖の両方の飽和炭化水素基を意味する。C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>フルオロアルキル基の例として、1～3個のフッ素原子によって置換されているメチル、1～5個のフッ素原子によって置換されているエチル、および1～7個のフッ素原子によって置換されているn-プロピルまたはイソ-プロピルが挙げられる。

40

【0095】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>フルオロアルコキシ」は、1～3個の炭素原子を有し、また、1～全ての水素原子が、フッ素原子によって置換されている、直鎖および分岐鎖の両方の飽和アルコキシ基を意味する。C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>フルオロアルコキシ基の例として、1～3個のフッ素原子によって置換されているメトキシ、1～5個のフッ素原子によって置換されているエトキシ、および1～7個のフッ素原子によって置換されているn-プロポキシまたはイソ-プロポキシが挙げられる。

【0096】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル」は、3～6個の炭素原

50

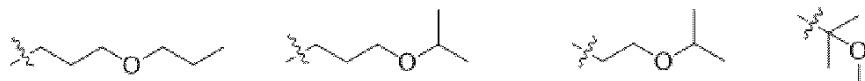
子を有する、環式飽和炭化水素基を意味する。C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0097】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル」は、1～3個の炭素原子を有し、また、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ基によって置換されている、直鎖および分岐鎖の両方の飽和炭化水素基を意味する。C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基の例が以下に示される。

【0098】

【化9】



10

【0099】

本明細書で使用されるとき、用語「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>シアノアルキル」は、シアノ基の一部である炭素原子を含む1～3個の炭素原子を有する、直鎖および分岐鎖の両方のシアノ(CN)誘導体を意味する。C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>シアノアルキル基の例が以下に示される。

【0100】

【化10】



20

【0101】

本明細書で使用されるとき、用語N-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノは、上記に定義されている、1個のC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基を持つアミノ置換基を意味する。N-C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノの例が以下に示される。

【0102】

【化11】



30

【0103】

本明細書で使用されるとき、用語N,N-ジC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノは、上記に定義されている、2個のC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル基を持つアミノ置換基を意味する。N,N-ジC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルアミノの例が以下に示される。

40

【0104】

【化12】



【0105】

本明細書で使用されるとき、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。置換基は、ハロゲン（またはハロ）である場合、常に炭素原子に結合している

50

ことが理解されるべきである。

【0106】

本明細書で使用されるとき、用語「アリール」は、単環式芳香族炭素環式基を意味する。かかる基の例として、フェニルが挙げられる。

【0107】

本明細書で使用されるとき、用語「単環式アリール」は、単環式芳香族炭素環式基を意味する。単環式アリール基の例として、フェニルが挙げられる。

【0108】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリール」は、炭素原子の単環式または二環式芳香族基であって、これらの炭素原子のうち1～3個が窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1つ以上のヘテロ原子によって置き換えられている、上記基を意味する。二環式アリールにおいては、環のうち1つが、部分的に飽和されていてよい。かかる基の例として、インドリニル、ジヒドロベンゾフラン、および1,3-ベンゾジオキソリルが挙げられる。

10

【0109】

本明細書で使用されるとき、用語「単環式ヘテロアリール」は、炭素原子の単環式芳香族基であって、これらの炭素原子のうち1～3個が窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1つ以上のヘテロ原子によって置き換えられている、上記基を意味する。

【0110】

単環式ヘテロアリール基の例として、限定されないが、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、トリアゾリル、トリアジニル、ピリダジル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、およびピリミジニルが挙げられる。

20

【0111】

二環式ヘテロアリール基の例として、限定されないが、キノキサリニル、キナゾリニル、ピリドピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ナフチリジニル、キノリニル、ベンゾフリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ピリドピリミジニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

【0112】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロシクリル」は、炭素原子の環式基であって、これらの炭素原子のうち1～3個が窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1つ以上のヘテロ原子によって置き換えられている、上記基を意味する。ヘテロシクリル基の例として、限定されないが、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびジオキサンルが挙げられる。

30

【0113】

式(I)の化合物に存在する置換基に応じて、化合物は、本発明の範囲内にある塩を形成し得る。医薬での使用に好適である、式(I)の化合物の塩は、対イオンが薬剤的に許容可能であるものである。

【0114】

本発明による好適な塩として、有機または無機の酸または塩基によって形成されるものが挙げられる。特に、本発明による、酸によって形成される好適な塩として、鉱物酸、強い有機カルボン酸、例えば、非置換もしくは例えはハロゲンによって置換されている1～4個の炭素原子からなるアルカンカルボン酸、例えば、飽和もしくは不飽和ジカルボン酸、例えはヒドロキシカルボン酸、例えはアミノ酸によって形成されるもの、または、有機スルホン酸、例えは、非置換もしくは例えはハロゲンによって置換されている(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルもしくはアリールスルホン酸によって形成されるものが挙げられる。薬剤的に許容可能な酸付加塩として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、クエン酸、酒石酸、酢酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタノスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-

40

50

スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、フタル酸、アスパラギン酸、およびグルタミン酸、リジンおよびアルギニンから形成されるものが挙げられる。

【0115】

薬剤的に許容可能な塩基塩として、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、カリウムおよびナトリウムからなるもの、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムおよびマグネシウムからなるもの、ならびに、有機塩基、例えば、ジシクロヘキシリアルアミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノジ、もしくはトリ低級アルキルアミン、例えば、エチル、tertブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチルもしくはジメチルプロピルアミン、またはモノジ、もしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン、例えば、モノジ、もしくはトリエタノールアミンとの塩が挙げられる。対応する内部塩がさらに形成されてもよい。

10

【0116】

本発明の化合物は、それ自体で予防および/もしくは治療において、または、医薬組成物の形態で使用され得る。有効成分は、単独で投与され得るが、医薬組成物においても存在し得る。したがって、本発明は、式(I)の化合物、ならびに薬剤的に許容可能な希釈剤、賦形剤および/または担体を含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、以下に記載される医薬組成物の形態を取ってもよい。

【0117】

経口投与用の例示的な組成物として、例えば、バルクを付与するための微結晶性セルロース、懸濁剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、粘度向上剤としてのメチルセルロース、および甘味料または香味剤、例えば、当該分野において公知のものを含有していてよい懸濁液；ならびに、例えば、微結晶性セルロース、第二リン酸カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、硫酸カルシウム、ソルビトール、グルコースおよび/もしくはラクトースならびに/または他の賦形剤、結合剤、增量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤、例えば、当該分野において公知のものを含有していてよい即効型錠剤が挙げられる。好適な結合剤として、デンプン、ゼラチン、天然の糖、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース、コーンシロップ、天然および合成ガム、例えば、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリ-エチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。崩壊剤として、限定することなく、デンプン、メチルセルロース、アガー、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。式(I)の化合物はまた、舌下および/または頬側投与によって口腔を通して送達されてもよい。成形錠剤、圧縮錠剤または凍結乾燥錠剤は、使用され得る例示的な形態である。例示的な組成物として、希釈剤、例えばマンニトール、ラクトース、スクロースおよび/またはシクロデキストリンを速く溶解しながら本発明化合物(複数可)を処方するものが挙げられる。かかる組成物には、高分子量賦形剤、例えば、セルロース(avicel)またはポリエチレングリコール(P EG)が含まれていてよい。かかる組成物はまた、粘膜付着を助けるための賦形剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(SCMC)、無水マレイン酸コポリマー(例えば、Gantrez)、および、放出を制御する薬剤、例えば、ポリアクリル酸コポリマー(例えば、Carbopol 934)を含んでいてよい。滑沢剤、流動促進剤、フレーバー、着色料および安定剤が、製造および使用の容易さのために使用されてもよい。これらの剤形において使用される滑沢剤として、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。液体形態での経口投与のために、経口薬物成分が、任意の経口の、非毒性の、薬剤的に許容可能な不活性担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと組み合わされてもよい。

20

【0118】

経口投与に好適な本発明の組成物は、各々が所定量の有効成分を含有するカプセル、カシェー、ピルもしくは錠剤などの個別の単位として；粉末もしくは顆粒として；水性液体

30

40

50

もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、例えば、エリキシル、チンキ剤、懸濁液もしくはシロップとして；または水中油液体エマルジョンもしくは油中水液体エマルジョンとして提示され得る。有効成分はまた、ボーラス、舐剤またはペーストとして提示されてもよい。

【0119】

錠剤は、任意に1つ以上の補助成分を有して、圧縮または成形によって作製されてよい。圧縮錠剤は、好適な機械において、任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、滑沢剤、表面活性剤または分散剤と混合された、粉末または顆粒などの自由流動形態で、有効成分を圧縮することによって調製され得る。成形錠剤は、好適な機械において、不活性液体希釈剤によって湿潤された、粉末の化合物の混合物を成形することによって作製されてよい。錠剤は、任意にコーティングされていても、刻み目がつけられていてもよく、また、有効成分の持続または制御放出を付与するように処方されていてよい。本化合物は、例えば、即効または徐放に好適な形態で投与され得る。即効または徐放は、本化合物を含む好適な医薬組成物の使用によって、または、特に徐放の場合には、皮下埋め込みもしくは浸透圧ポンプなどのデバイスの使用によって達成され得る。本化合物は、リポソームによって投与されてもよい。

【0120】

典型的な単回投薬組成物は、以下に列挙している有効用量またはその適切な画分の有効成分を含有するものである。

【0121】

この発明の組成物は、特に上記で言及されている成分に加えて、対象の組成物のタイプに関連する分野において常套的な他の薬剤を含んでいてよいこと、例えば、経口投与に好適なものが、香味剤を含んでいてよいことが理解されるべきである。

【0122】

組成物は、単回投薬形態で提示されてよく、また、薬学の分野において周知されている方法のいずれかによって調製されてよい。方法は、有効成分を、1つ以上の補助成分を構成する担体と会合させる工程を含んでいてよい。組成物は、有効成分を液体担体もしくは微細に分割された固体担体またはこれらの両方と均一かつ密に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の組成物に形作ることによって調製されてよい。

【0123】

本発明の化合物は、小型単層リポソーム、大型単層リポソームおよび多層リポソームなどのリポソーム送達系の形態でも投与され得る。リポソームは、種々のリン脂質、1,2-ジパルミトイルホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン(ケファリン)、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ジホスファチジルグリセロール(カルジオリピン)またはホスファチジルコリン(レシチン)から形成され得る。

【0124】

非経口投用組成物として、組成物を対象のレシピエントの血液と等張にさせる、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬および溶質を含有していてよい水性および非水性無菌注射液；ならびに懸濁剤および増粘剤を含んでいてよい水性および非水性無菌懸濁液が挙げられる。組成物は、単位投与または複数回投与容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアルにおいて提示されてよく、また、無菌液体担体、例えば、生理食塩水または注射用水の、使用直前の添加のみを必要とするフリーズドライ(凍結乾燥)状態で保存されていてよい。即時注射液および懸濁液は、上記に記載されている種類の無菌粉末、顆粒および錠剤から調製されてよい。非経口投用の例示的な組成物として、例えば、合成モノまたはジグリセリドを含めた、好適な非毒性の、非経口で許容可能な希釈剤または溶媒、例えば、ポリエチレングリコール、エタノール、1,3-ブタンジオール、水、リングル液、等張性塩化ナトリウム溶液、または他の好適な分散もしくは湿潤および懸濁剤、およびオレイン酸を含めた脂肪酸、またはCremaphorを含有していてよい、注射可能な溶液または懸濁液が挙げられる。

【0125】

10

20

30

40

50

経鼻、エアロゾルまたは吸入投与用の例示的な組成物として、例えば、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティーを向上させる吸入促進剤、および／または他の可溶化もしくは分散剤、例えば、当該分野において公知のものを含有し得る、生理食塩水中の溶液が挙げられる。

【0126】

直腸投与用の組成物は、カカオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールなどの通常の担体を含む座薬として提示され得る。かかる担体は、常温では典型的には固体であるが、薬物を放出する直腸腔において液化および／または溶解する。

【0127】

口腔内、例えば頬側または舌下での、局所投与用の組成物は、フレーバー基剤、例えばスクロースおよびアカシアまたはトラガカントに有効成分を含むロゼンジ、および、基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアに有効成分を含むトローチを含む。局所投与用の例示的な組成物は、局所担体、例えば、Plastibase（ポリエチレンによってゲル化された鉱物油）を含む。

【0128】

式（I）の化合物は、単独の薬剤として投与されても、1つ以上のさらなる治療剤との組み合わせにおいて、この組み合わせが許容されない副作用を引き起こさない、上記組み合わせで投与されてもよい。この医薬組成物は、式（I）の化合物および1つ以上のさらなる治療剤を含有する単独の投薬医薬組成物の投与、ならびに、自身の別個の投薬医薬組成物中の式（I）の化合物および各々さらなる治療剤の投与を含む。例えば、式（I）の化合物および治療剤は、単独の経口投薬組成物、例えば、カプセルもしくは錠剤中で一緒に患者に投与されてよく、または、各薬剤が、別個の投薬によって組成物中で投与されてよい。

【0129】

別個の投薬組成物が使用される場合、式（I）の化合物および1つ以上のさらなる治療剤は、本質的に同時に（例えば、同時）投与されても、別個に交互の時間で（例えば、逐次的に）投与されてもよい。

【0130】

治療効果を達成するのに必要とされる有効成分の量は、当然ながら、具体的な化合物、投与経路、対象のタイプ、種、年齢、体重、性別、医学的状態、ならびに対象の腎および肝機能を含めた、治療下にある対象、ならびに、治療中の具体的な障害または疾病、ならびに、その重篤度によって変動する。当業者、獣医または臨床医は、状態の進行を防止する、これに対抗する、またはこれを阻止するのに必要とされる薬物の有効量を容易に決定および規定することができる。

【0131】

本発明の経口投薬量は、示されている効果に使用される場合、ヒト成人で、約0.01mg / 体重kg / 日 (mg / kg / 日) ~ 約100mg / kg / 日、好ましくは0.01mg / 体重kg / 日 (mg / kg / 日) ~ 10mg / kg / 日、最も好ましくは0.1 ~ 5.0mg / kg / 日の範囲である。経口投与では、組成物は、治療すべき患者への投薬の対症調節のために、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、および500ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の形態または個別の単位で付与される他の提示形態で付与されてよい。薬剤は、典型的には、約0.01mg ~ 約500mgの有効成分、好ましくは約1mg ~ 約100mgの有効成分を含有する。静脈内では、最も好ましい用量は、低速注入の間、約0.1 ~ 約10mg / kg / 分の範囲である。本発明の化合物は、1日1回用量で投与されてよく、または、合計1日投薬量が、1日2、3、もしくは4回の分割用量で投与されてよい。さらに、本発明の化合物は、好適な鼻腔内ビヒクルの局所使用を介した鼻腔内形態で、または、当業者に周知の経皮パッチの形態のものを使用して経皮経路を介して投与される。経皮送達系の形態で投与されるために、投薬投与は、当然ながら、投与レジメンを通して間欠的であるよりもむしろ継続的である。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 2 】

## 化合物の調製

本発明における化合物は、以下に記載されているプロセスによって、遊離塩基またはその薬剤的に許容可能な塩として調製され得る。かかるプロセスの以下の詳細な説明を通して、適切な場合、好適な保護基が、有機合成の当業者によって容易に理解される方法で種々の反応体および中間体に付加され、また、後に除去されることが理解される。かかる保護基を使用するための従来の手順、ならびに好適な保護基の例は、例えば、Protective Group in Organic Synthesis by T. W. Greene, P. G. M. Wutz, 4<sup>th</sup> Edition, Wiley-Interscience, New York, 2006に記載されている。マイクロ波が、反応混合物の加熱に代替的に使用され得ることが理解される。

10

[ 0 1 3 3 ]

本発明の別の形態は、式(Ⅰ)の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を調製するためのプロセスであって、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびZは、別途特定されない限り、本明細書において定義されている通りである、上記プロセスを提供する。上記プロセスは、以下から構成される：

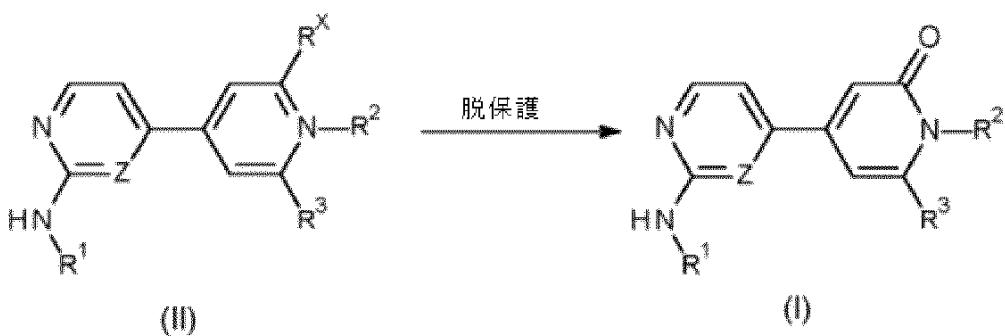
[ 0 1 3 4 ]

( i ) 対応する式 ( I ) の化合物の形成

[ 0 1 3 5 ]

【化 1 3】

20



30

スキーム1

〔 0 1 3 6 〕

式 (I) の化合物は、例えば、式 (II) : 式中、 $R^X$  は、F、 $OCH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、または  $OSiR'R''R'''$  ( $R'$ 、 $R''$  および  $R'''$  は独立してアリール (例えば、フェニル) もしくはアルキル (例えば、メチルもしくは tert-ブチル) である) であつてよい; の化合物から出発することによって得られ得る (スキーム 1)。 $R^X$  が F であるとき、(I) への転換は、例えば水性  $HCl$  を使用した酸性加水分解によって実施されてよい。 $R^X$  が  $OCH_3$  であるとき、(I) への転換は、例えば、好適な溶媒、例えばクロロホルム中でのヨウ化トリメチルシリルとの反応によって、または、好適な溶媒、例えば酢酸中での  $HBr$  との反応によって、または、好適な溶媒、例えばジクロロメタン中での  $Br_3$  との反応によって実施されてよい。 $R^X$  が  $OC(CH_3)_3$  であるとき、(I) への転換は、例えば、好適な溶媒、例えばジクロロメタン中でのトリフルオロ酢酸との反応によって実施されてよい。 $R^X$  が  $OSiR'R''R'''$  であるとき、(I) への転換は、例えば、好適な溶媒、例えばメタノール中での  $HCl$  によって、または、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムを使用することによって実施されてよい。鏡像異性体的に純粋なまたは富化された化合物 (II) がこの反応において使用されるとき、鏡像異性体的に純粋なまたは鏡像異性体的に富化された化合物 (I) が得られる。

40

〔 0 1 3 7 〕

式(II)の化合物は、市販の化合物であるか、または、文献において公知であるか、

50

または当業者に公知の標準プロセスによって調製される。式(I)または(II)の化合物は、当業者に公知の標準プロセスによって、例えば、キラル固定相におけるクロマトグラフィによって、その鏡像異性体に分離されてよい。

【0138】

一般的な方法

使用する全ての溶媒が分析グレードのものであり、反応には、市販の無水溶媒を定常的に使用した。出発物質は、商業的供給源から入手可能であり、または、文献の手順にしたがって調製した。室温は、+20~25をいう。溶媒混合物組成物は、体積百分率または体積比として与えられる。

【0139】

マイクロ波加熱は、2.45GHzにおいて連続照射を生ずるBiotope Initiatorマイクロ波空洞共振器において実施された。マイクロ波が反応混合物の加熱に使用されてよいことが理解される。

【0140】

順相クロマトグラフィを、Merkシリカゲル60(0.040~0.063mm)において自動で、または、示されている溶媒系を使用したSiliaSep(商標)正相フラッシュカラムを使用したISCO Combiflash(登録商標)Company(商標)系を使用して自動で実施した。

【0141】

NMRスペクトルを、好適な構成のプローブが装着された400MHz(またはそれより高磁場)NMR分光計において記録した。スペクトルを、別途記述されない限り、周囲温度で記録した。化学シフトは、TMS(0.00ppm)からのppm低磁場および高磁場で与えられる。以下の基準信号を使用した:残存溶媒信号DMSO-d<sub>6</sub> 2.5、CDCl<sub>3</sub> 7.26またはメタノール-d<sub>4</sub> 3.31。共鳴多重度は、一重線、二重線、三重線、四重線、多重線、およびブロードそれぞれについて、s、d、t、q、mおよびbrと表示される。

【0142】

高速液体クロマトグラフィ(HPLC)を、逆相カラムにおいて実施した。線形勾配を、例えば、移動相A(水性0.1%NH<sub>3</sub>または水性0.1%酢酸または水性0.1%ギ酸)およびB(アセトニトリルまたはメタノール)を使用して適用した。質量分析計(MS)分析を、エレクトロスプレーイオン化(ES+)を使用して陽イオンモードにおいて実施した。

【0143】

分取クロマトグラフィを、逆相カラムにおいてソフトウェアとしてTrialution 1cを用いてGillson-PREP GX271またはGX281において行った。線形勾配を、例えば、移動相A(水性0.1%NH<sub>3</sub>または水性0.1%酢酸または水性0.1%ギ酸)およびB(アセトニトリルまたはメタノール)を使用して適用した。

【0144】

鏡像異性体の分離のための分取キラルクロマトグラフィを、キラル固定相において超臨界流体クロマトグラフィを使用してThar SFCにおいて行った。線形勾配を、移動相A(二酸化炭素)およびB(アセトニトリルまたはメタノールまたはエタノールまたは2-プロパノールまたはこれらの任意の混合物)を使用して適用した。添加剤(例えば、ジエチルアミンまたはイソプロピルアミンまたはアンモニアまたはギ酸またはTFA)が使用されてよい。

【0145】

化合物を、BIOVIA Draw 16.1を使用して命名した。

【0146】

略語

Amphos: (4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル)ジ-tert-ブチルホスフィン

10

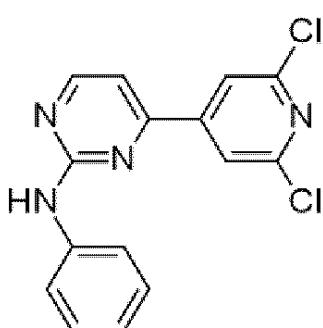
20

30

40

50

a n h .	：無水	
a q .	：水性	
B u L i	：ブチルリチウム	
D C M	：ジクロロメタン	
D M A c	：N, N - ジメチルアセトアミド	
D M E	：1, 2 - ジメトキシエタン	
D M F	：N, N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	：ジメチルスルホキシド	
E t O A c	：酢酸エチル	
E t O H	：エタノール	10
h	：時間（複数可）	
H P L C	：高圧（または速）液体クロマトグラフィ	
K O t B u	：カリウムtert-ブトキシド	
L C M S	：液体クロマトグラフィ質量分析	
M e C N	：アセトニトリル	
2 - M e T H F	：2 - メチルテトラヒドロフラン	
M e O H	：メタノール	
m i n .	：分（複数可）	
N M R	：核磁気共鳴	
P d - 1 1 8	：ジクロロ[1, 1' - ビス(ジ-tertブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)	20
P E P P S I - i P r	：1, 3 - ビス(2, 6 - ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2 - イリデン](3クロロ-2ピリジル)パラジウム(II)二塩化物	
P d (O A c) 2	：酢酸パラジウム(II)	
P d C l 2 (d p p f)	：ジクロロ[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)	
q u a n t .	：定量的	
r t	：室温	
s a t .	：飽和	
T F A	：トリフルオロ酢酸	30
T H F	：テトラヒドロフラン	
【実施例】		
【0 1 4 7】		
実施例 1		
4 - (2, 6 - ジクロロ-4 - ピリジル) - N - フェニル - ピリミジン - 2 - アミン		
【0 1 4 8】		
【化 1 4】		



【0 1 4 9】		
2, 6 - ジクロロピリジン - 4 - カルボン酸(2.88 g、15 mmol)を1, 4 -		50

ジオキサン (75 ml) 中に取り込み、塩化オキサリル (1.35 ml, 15.75 mmol) を添加した。得られた混合物を、50 °C で5分間攪拌し、次いで、DMF (3滴) を添加し、攪拌を45分間継続した。室温まで冷却した場合、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (210 mg, 0.3 mmol)、CuI (114 mg, 0.6 mmol)、エチニルトリメチルシラン (2.12 ml, 15 mmol) およびトリエチルアミン (6.26 ml, 45 mmol) を添加し、混合物を、室温で30分間攪拌した。硝酸フェニルグアニジニウム (2.97 g, 15 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.18 g, 37.5 mmol) および2-エトキシエタン-1-オール (15 ml) を添加し、得られた混合物を一晩還流した。室温まで冷却した場合、混合物を、DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (100:3:1) で溶出されるシリカゲルのパッドを通して濾過し、生成物を黒色ガムとして得た。MeOH からの再結晶は、生成物を固体として得た (3.03 g, 64%)。MS ES+ m/z 317 [M+H]<sup>+</sup>。

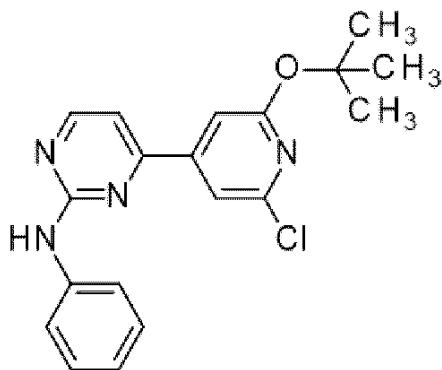
【0150】

実施例 2

4-(2-tert-ブトキシ-6-クロロ-4-ピリジル)-N-フェニル-ピリミジン-2-アミン

【0151】

【化15】



10

20

【0152】

4-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)-N-フェニルピリミジン-2-アミン (3 g, 9.46 mmol)、4分子篩 (3 g) およびKOTBu (2.65 g, 23.65 mmol) をトルエン (50 ml) 中に取り込み、得られた混合物を、90 °C で3時間攪拌した。室温まで冷却した場合、水 (50 ml)、水性2M HCl (20 ml) およびEtOAc (50 ml) を添加し、得られた沈殿物を、濾去し、廃棄した。有機層を、分離し、水性層を、EtOAc (2 × 25 ml) で抽出した。合わせた有機物を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、活性炭と共にDCM (50 ml) 中に取り込み、混合物を、室温で15分間攪拌した。セライトを通した濾過および濾液の濃縮により、生成物をガムとして得た (1.5 g, 45%)。MS ES+ m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

【0153】

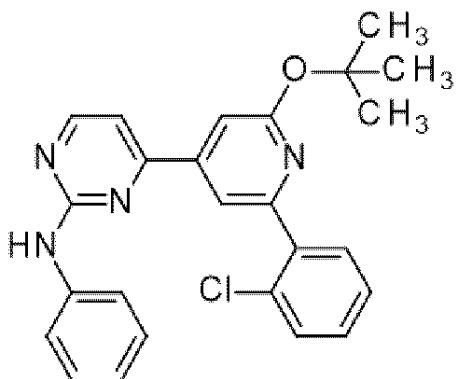
実施例 3

4-[2-tert-ブトキシ-6-(2-クロロフェニル)-4-ピリジル]-N-フェニル-ピリミジン-2-アミン

【0154】

50

## 【化16】



10

## 【0155】

4 - [ 2 - ( t e r t - プトキシ ) - 6 - クロロピリジン - 4 - イル ] - N - フェニルピリミジン - 2 - アミン ( 650 m g 、 1 . 13 m m o l ) 、 ( 2 - クロロフェニル ) ボロン酸 ( 344 m g 、 2 . 2 m m o l ) 、 P d - 118 ( 60 m g 、 0 . 09 m m o l ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 760 m g 、 5 . 5 m m o l ) を D M E : H<sub>2</sub>O : E t O H ( 6 : 3 : 1 、 15 m l ) 中に取り込み、得られた混合物を、 75 で一晩攪拌した。さらなる ( 2 - クロロフェニル ) ボロン酸 ( 344 m g 、 2 . 2 m m o l ) および P d - 118 ( 60 m g 、 0 . 09 m m o l ) を添加し、混合物を、 75 で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した場合、混合物を濃縮し、得られた残渣を水 ( 20 m l ) および E t O A c ( 50 m l ) 中に取り込んだ。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで濾過した。濾液に E t O A c ( 20 m l ) を添加し、有機層を分離した。水性層を、 E t O A c ( 2 × 10 m l ) によって抽出し、合わせた有機物を、塩水で洗浄し、 N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、ヘプタン中 0 ~ 50 % E t O A c によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製し、繰り返して分取 H P L C により、生成物を固体として得た ( 140 m g 、 18 % ) 。 M S E S + m / z 431 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

## 【0156】

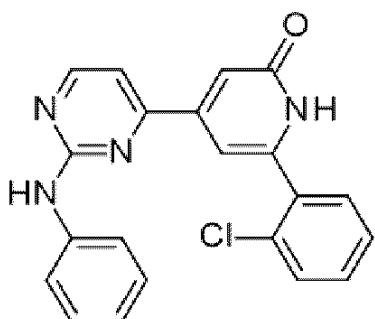
30

## 実施例 4

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

## 【0157】

## 【化17】



40

## 【0158】

T F A ( 0 . 1 m l 、 1 . 35 m m o l ) を、 4 - [ 2 - ( t e r t - プトキシ ) - 6 - ( 2 - クロロフェニル ) ピリジン - 4 - イル ] - N - フェニルピリミジン - 2 - アミン ( 130 m g 、 0 . 3 m m o l ) の D C M ( 8 m l ) 溶液に室温で添加し、得られた混合

50

物を室温で2時間攪拌した。さらなるTFA(0.1ml、1.35mmol)を添加し、攪拌を2時間継続した。混合物を濃縮し、得られた残渣をMeOH(10ml)中に取り込んだ。NH<sub>4</sub>OH(28%、3ml)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。沈殿物を、濾去し、水、MeOHで洗浄し、乾燥した。固体を沸騰ピリジン(15ml)に溶解し、室温まで冷却した。白濁した溶液に攪拌しながらMeOH(10ml)を添加し、室温で10分後、混合物を、冷蔵庫において15分間冷却した。得られた沈殿物を濾去し、MeOHおよびペンタンで順次洗浄し、乾燥して、生成物を固体として得た(30mg、25%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.15(s, 1H), 9.77(s, 1H), 8.62(d, 1H), 7.79(d, 2H), 7.69-7.56(m, 2H), 7.51(dq, 2H), 7.30(q, 2H), 7.18(s, 1H), 6.97(t, 1H). MS ES+ m/z 375 [M+H]<sup>+</sup>。

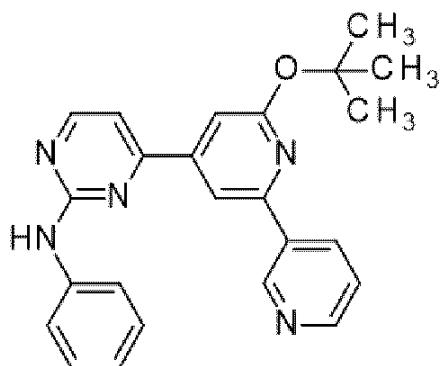
【0159】

実施例5

4-[2-tert-ブトキシ-6-(3-ピリジル)-4-ピリジル]-N-フェニル-ピリミジン-2-アミン

【0160】

【化18】



10

20

【0161】

30

表題化合物を、(ピリジン-3-イル)ボロン酸を使用することで、実施例3に記載されているように調製して、生成物を得た(435mg、97%)。MS ES+ m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>。

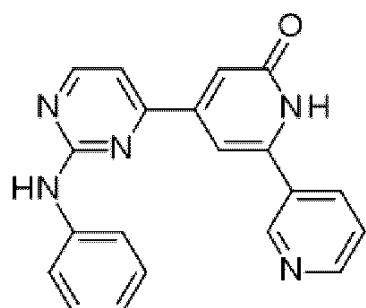
【0162】

実施例6

4-(2-アニリノピリミジン-4-イル)-6-(3-ピリジル)-1H-ピリジン-2-オン

【0163】

【化19】



40

【0164】

50

表題化合物を、実施例4に記載されているように調製し、2-プロパノールから再結晶して、生成物を固体として得た(14mg、14%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.08(s, 1H), 9.81(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.72-8.58(m, 2H), 8.31(d, 1H), 7.82(d, 2H), 7.68-7.51(m, 3H), 7.38-7.27(m, 3H), 6.99(t, 1H)。MS ES+ m/z 342 [M+H]<sup>+</sup>。

【0165】

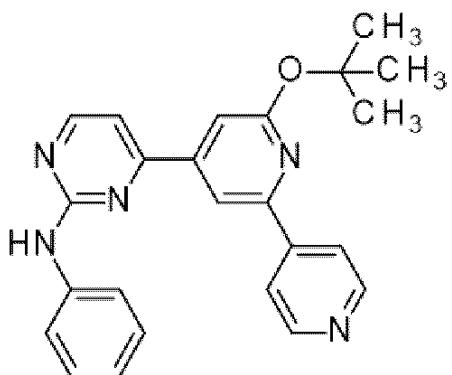
実施例7

4-[2-tert-ブトキシ-6-(4-ピリジル)-4-ピリジル]-N-フェニル-ピリミジン-2-アミン

10

【0166】

【化20】



20

【0167】

表題化合物を、(ピリジン-4-イル)ボロン酸を使用することで、実施例3に記載されているように調製して、生成物を得た(100mg、64%)。MS ES+ m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>。

【0168】

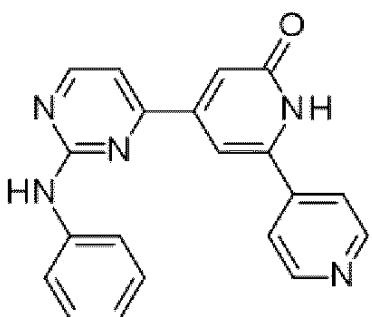
実施例8

30

4-(2-アニリノピリミジン-4-イル)-6-(4-ピリジル)-1H-ピリジン-2-オン

【0169】

【化21】



40

【0170】

表題化合物を、実施例4に記載されているように調製し、2-プロパノールから再結晶して、生成物を固体として得た(20mg、21%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.85(s, 1H), 9.83(s, 1H), 8.76(d, 2H), 8.67(d, 1H), 7.98(s, 2H), 7.82(d, 2H),

50

7.62 (d, 1 H), 7.44 - 7.24 (m, 3 H), 7.00 (t, 1 H). MS  
ES+ m/z 342 [M+H]<sup>+</sup>.

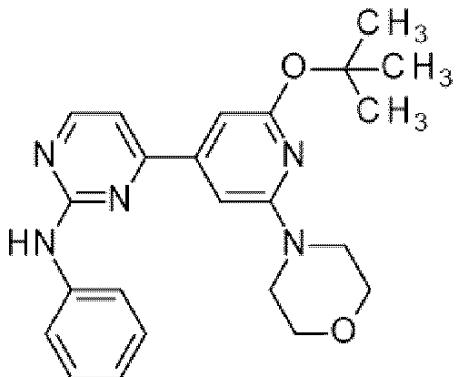
【0171】

実施例 9

4-(2-tert-ブトキシ-6-モルホリノ-4-ピリジル)-N-フェニル-ピリミジン-2-アミン

【0172】

【化22】



10

【0173】

4-(2-tert-ブトキシ-6-クロロ-4-ピリジル)-N-フェニル-ピリミジン-2-アミン (190 mg, 0.54 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (8 mg, 0.04 mmol) および XantPhos (19 mg, 0.03 mmol) をトルエン (6 mL) に溶解した。モルホリン (185 μL, 2.14 mmol) および KOtBu (180 mg, 1.61 mmol) を添加し、得られた混合物を、100 で一晩攪拌した。室温まで冷却した場合、EtOAc および塩水を添加し、有機層を分離して、水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 20% EtOAc によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を得た (60 mg, 28%)。MS ES+ m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

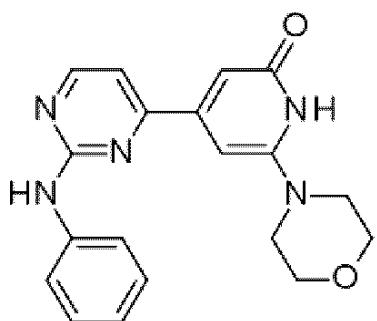
【0174】

実施例 10

4-(2-アニリノピリミジン-4-イル)-6-モルホリノ-1H-ピリジン-2-オン

【0175】

【化23】



40

【0176】

表題化合物を、実施例 4 に記載されているように調製して、生成物を固体として得た (26 mg, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.

50

3.3 (s, 1H) 3.47 (br. s., 4H) 3.65 - 3.79 (m, 4H) 6.62 (s, 1H) 6.85 (br. s., 1H) 6.97 (t, 1H) 7.31 (t, 2H) 7.42 (s, 1H) 7.82 (d, 2H) 8.58 (d, 1H) 9.72 (s, 1H) . MS E S + m/z 350 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0177】

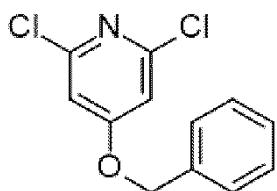
実施例 11

4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ピリジン

## 【0178】

## 【化24】

10



## 【0179】

60% NaH (945 mg, 24.7 mmol) を、2,4,6 - トリクロロピリジン (4.5 g, 24.7 mmol) の DMF (25 ml) 溶液に 0°で少しづつ添加した。20 分後、フェニルメタノール (2.7 g, 24.7 mmol) を滴加し、混合物を 3 時間攪拌した。水 (30 ml) を添加し、沈殿物を濾去した。固体を EtOAc に溶解し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過および濃縮して、生成物を固体として得た (5 g, 80%)。MS E S + m/z 254 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0180】

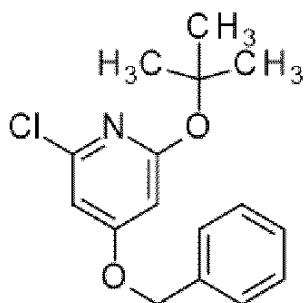
実施例 12

4 - ベンジルオキシ - 2 - t e r t - ブトキシ - 6 - クロロ - ピリジン

## 【0181】

## 【化25】

30



## 【0182】

4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ピリジン (5 g, 19.7 mmol) および KOtBu (2.2 g, 19.7 mmol) を乾燥 2 - MeTHF (25 ml) に溶解し、混合物を 70°で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した場合、混合物が濾過し、濃縮し、ヘプタン中 30% EtOAc によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を得た (4 g, 70%)。MS E S + m/z 292 [M + H]<sup>+</sup>。

40

## 【0183】

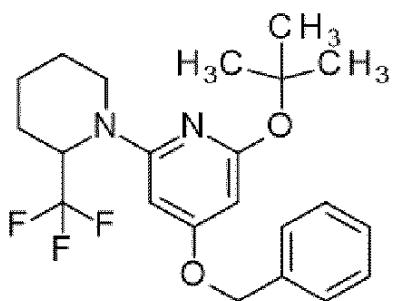
実施例 13

4 - ベンジルオキシ - 2 - t e r t - ブトキシ - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル] ピリジン

50

【0184】

【化26】



10

【0185】

4 - ベンジルオキシ - 2 - t e r t - プトキシ - 6 - クロロ - ピリジン (4 g、13.7 mmol)、2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン (2.3 g、15.1 mmol)、P E P P S I - i P r (146 mg、1.37 mmol) および K O t B u (3.85 g、34.3 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (30 ml) 中に取り込み、混合物を 90 で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した場合、水および E t O A c を添加し、有機層を分離し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 30% E t O A c によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を得た (4.1 g、73%)。M S E S + m / z 409 [M + H]<sup>+</sup>。

20

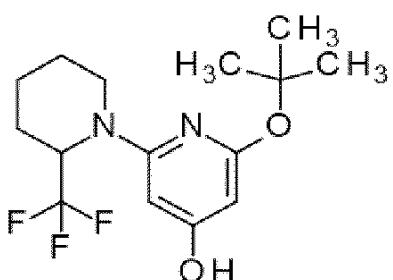
【0186】

実施例 14

2 - t e r t - プトキシ - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 1 - ピペリジル ] ピリジン - 4 - オール

【0187】

【化27】



30

【0188】

4 - ベンジルオキシ - 2 - t e r t - プトキシ - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 1 - ピペリジル ] ピリジン (3.5 g、8.57 mmol) および 10% P d / C (600 mg、0.56 mmol) の M e O H および E t O A c 中の混合物を室温で 2 時間水素化した (1.5 バール)。混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮して、生成物を得た (2.7 g、定量的)。M S E S + m / z 319 [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0189】

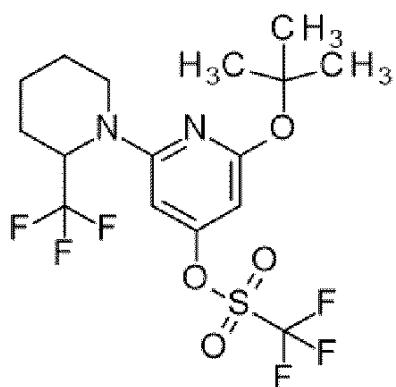
実施例 15

[ 2 - t e r t - プトキシ - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 1 - ピペリジル ] - 4 - ピリジル ] トリフルオロメチルメタンスルホネート

【0190】

50

## 【化28】



10

## 【0191】

2 - t e r t - プトキシ - 6 - [ 2 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) - 1 - ピペリジル ] ピリジン - 4 - オール ( 2 . 7 g 、 8 . 48 mmol ) および E t 3 N ( 1 . 66 mL 、 11 . 9 mmol ) を 0 °C で D C M ( 2 0 mL ) 中に取り込んだ。ト リ フ ル オ ロ メ チ ル スルホニルト リ フ ル オ ロ メ チ ル メ タンスルホネート ( 2 . 54 mL 、 11 . 9 mmol ) を 5 分間かけて滴加し、1 時間攪拌した。混合物を飽和水性 N a H C O 3 ( 2 × 2 0 mL ) で洗浄し、濃縮して、ヘプタン中 2 0 % E t O A c によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を得た ( 3 . 5 g 、 92 % ) 。 M S E S + m / z 451 [ M + H ] + 。

20

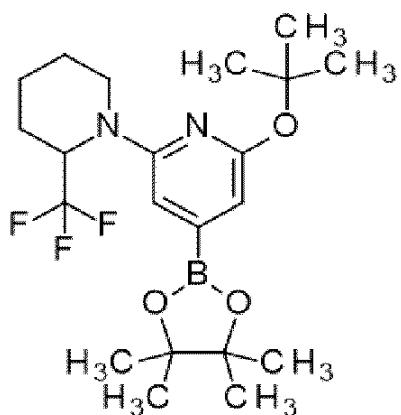
## 【0192】

## 実施例 16

2 - t e r t - プトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 6 - [ 2 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) - 1 - ピペリジル ] ピリジン

## 【0193】

## 【化29】



30

## 【0194】

4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 2 . 96 g 、 11 . 7 mmol ) 、 [ 2 - t e r t - プトキシ - 6 - [ 2 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) - 1 - ピペリジル ] - 4 - ピリジル ] ト リ フ ル オ ロ メ チ ル メ タンスルホネート ( 3 . 5 g 、 7 . 77 mmol ) 、 K O A c ( 1 . 14 g 、 11 . 7 mmol ) および P d C l 2 ( d p p f ) ( 215 mg 、 0 . 29 mmol ) をトルエン ( 1 0 mL ) 中に取り込み、 90 °C で 5 時間攪拌した。室温まで冷却した場合、混合物を濃縮し、残渣を E t O A c に溶解し、水で

40

50

洗浄し、濃縮し、ヘプタン中 0 ~ 60% EtOAc によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を得た (2.15 g, 65%)。MS ES+ m/z 347 [M+H]<sup>+</sup>。

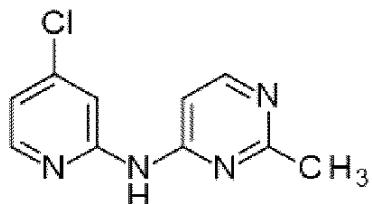
## 【0195】

実施例 17

N-(4-クロロ-2-ピリジル)-2-メチル-ピリミジン-4-アミン

## 【0196】

## 【化30】



10

## 【0197】

2-ブロモ-4-クロロ-ピリジン (250 mg, 1.25 mmol)、2-メチルピリミジン-4-アミン (107 mg, 0.9 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (14 mg, 0.015 mmol) および dppf (43 mg, 0.07 mmol) をトルエン中に取り込んだ。THF 中の 1M KOtBu (167 mg, 1.4 mmol) を添加し、得られた混合物を、110 で一晩攪拌した。シリカゲルカラムクロマトグラフィにおけるワークアップおよび精製は、生成物を固体として得た (100 mg, 36%)。MS ES+ m/z 221 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0198】

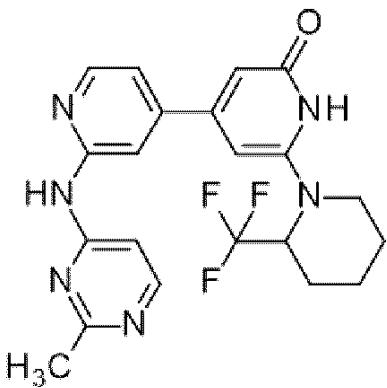
実施例 18

4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピペリジル] - 1H - ピリジン - 2 - オン

## 【0199】

## 【化31】

30



40

## 【0200】

1 - [3 - tert - ブトキシ - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン (100 mg, 0.23 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81 mg, 0.59 mmol)、N-(4 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - アミン (52 mg, 0.23 mmol) および PdCl<sub>2</sub>(dppf) (15 mg, 0.02 mmol) を 1,4 - ジオキサン (3 ml) および水 (1 ml) に溶解し、得られた混合物を、90 で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した場合、水および EtOAc を添加し、有機層を分離し、濃縮し

50

た。残渣を D C M ( 3 m l ) に溶解し、T F A ( 0 . 5 m l 、 6 . 7 m m o l ) を添加し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を濃縮し、M e O H に溶解し、分取H P L C によって濾過および精製して、生成物を固体として得た ( 7 m g 、 6 % ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , メタノール - d 4 ) p p m 1 . 1 7 - 1 . 3 3 ( m , 1 H ) , 1 . 5 4 - 1 . 6 6 ( m , 1 H ) , 1 . 6 8 - 1 . 7 7 ( m , 2 H ) , 1 . 8 1 ( b r d , 3 H ) , 2 . 0 8 ( b r d , 1 H ) , 2 . 5 7 ( s , 3 H ) , 3 . 1 5 - 3 . 2 9 ( m , 1 H ) , 3 . 8 6 ( b r d , 1 H ) , 5 . 1 6 ( b r s , 1 H ) , 6 . 2 1 - 6 . 2 7 ( m , 2 H ) , 7 . 1 7 ( d d , 1 H ) , 7 . 3 8 ( d , 1 H ) , 8 . 0 7 ( b r s , 1 H ) , 8 . 2 3 ( d , 1 H ) , 8 . 3 2 ( d , 1 H ) 。 M S E S + m / z 4 3 1 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

10

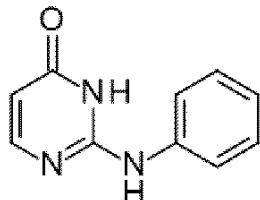
## 【 0 2 0 1 】

## 実施例 1 9

2 - アニリノ - 1 H - ピリミジン - 6 - オン

## 【 0 2 0 2 】

## 【 化 3 2 】



20

## 【 0 2 0 3 】

2 - メチルスルファニル - 1 H - ピリミジン - 6 - オン ( 5 g 、 3 5 . 2 1 m m o l ) およびアニリン ( 3 . 2 g 、 3 5 . 2 1 m m o l ) をジグライム ( 5 0 m l ) 中に取り込み、得られた混合物を、 1 7 0 で 5 時間攪拌した。室温まで冷却した場合、水を添加し、形成された沈殿物を濾去し、水で洗浄し、乾燥して、生成物を固体として得た ( 3 g 、 4 6 % ) 。 M S E S + m / z 1 8 8 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【 0 2 0 4 】

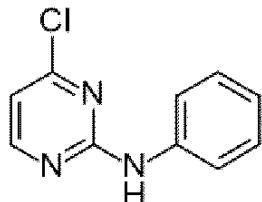
30

## 実施例 2 0

4 - クロロ - N - フェニル - ピリミジン - 2 - アミン

## 【 0 2 0 5 】

## 【 化 3 3 】



40

## 【 0 2 0 6 】

P C l 5 ( 1 g 、 5 . 3 4 m m o l ) を 2 - アニリノ - 1 H - ピリミジン - 6 - オン ( 1 . 5 g 、 5 . 3 4 m m o l ) の P O C l 3 ( 5 m l ) 溶液に少しづつ添加し、得られた混合物を、 1 1 0 で一晩攪拌した。室温まで冷却した場合、冰 / 水を添加し、混合物を、 E t O A c で抽出した。合わせた有機物を、 N a 2 S O 4 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を固体として得た ( 8 4 0 m g 、 7 6 % ) 。 M S E S + m / z 2 0 6 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【 0 2 0 7 】

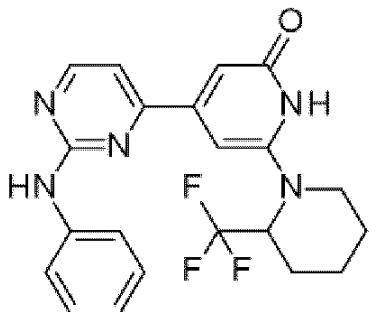
50

## 実施例 2 1

4 - ( 2 - アニリノピリミジン - 4 - イル ) - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) - 1 - ピペリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【0208】

【化34】



10

【0209】

表題化合物を、4 - クロロ - N - フェニル - ピリミジン - 2 - アミンを使用することで、実施例 1 8 に記載されているように調製して、生成物を固体として得た ( 11 mg、8 % )。<sup>1</sup> H NMR ( 500 MHz, DMSO - d6 ) ppm 1.52 ( br s, 1 H ), 1.70 ( br s, 2 H ), 1.78 ( br d, 2 H ), 2.02 ( br d, 1 H ), 3.09 ( br t, 1 H ), 4.22 ( br s, 1 H ), 5.54 ( br s, 1 H ), 6.65 ( s, 1 H ), 6.95 - 7.04 ( m, 2 H ), 7.31 ( t, 2 H ), 7.44 ( d, 1 H ), 7.83 ( d, 2 H ), 8.60 ( d, 1 H ), 9.72 ( s, 1 H ), 10.47 ( br s, 1 H )。MS ESI m/z 416 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

【0210】

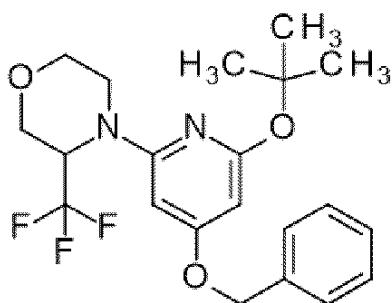
## 実施例 2 2

4 - ( 4 - ベンジルオキシ - 6 - tert - ブトキシ - 2 - ピリジル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) モルホリン

30

【0211】

【化35】



40

【0212】

表題化合物を、3 - ( トリフルオロメチル ) モルホリンを使用することで、実施例 1 3 に記載されているように調製して、生成物を油状物として得た ( 1 g、50 % )。MS ESI m/z 411 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【0213】

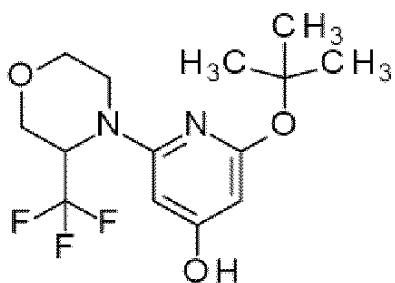
## 実施例 2 3

2 - tert - ブトキシ - 6 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) モルホリン - 4 - イル ] ピリジン - 4 - オール

50

【0214】

【化36】



10

【0215】

表題化合物を、実施例14に記載されているように調製して、生成物を得た(780mg、99%)。MS ES+ m/z 321 [M+H]<sup>+</sup>。

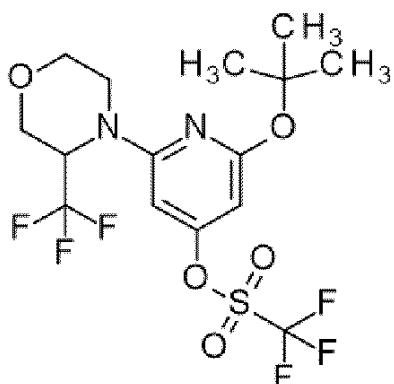
【0216】

実施例24

[2-tert-ブトキシ-6-[3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-4-ピリジル]トリフルオロメチルメタンスルホネート

【0217】

【化37】



20

30

【0218】

表題化合物を、実施例15に記載されているように調製して、生成物を油状物として得た(800mg、81%)。MS ES+ m/z 453 [M+H]<sup>+</sup>。

【0219】

実施例25

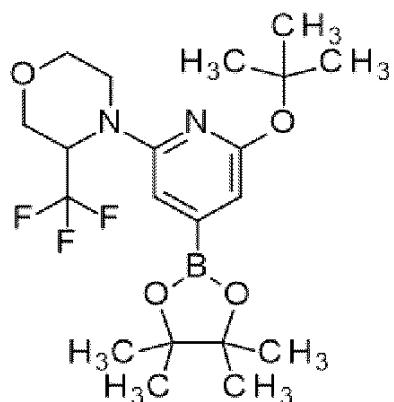
4-[6-tert-ブトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]-3-(トリフルオロメチル)モルホリン

【0220】

40

50

## 【化38】



10

## 【0221】

表題化合物を、実施例16に記載されているように調製して、生成物を得た(270mg、33%)。MS ES+ m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0222】

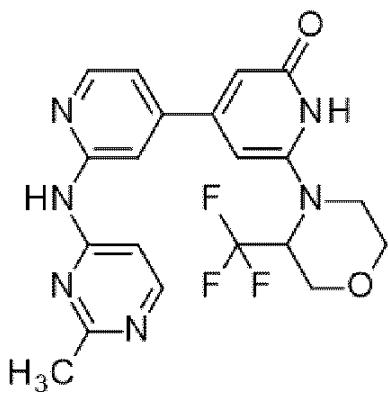
## 実施例26

4-[2-[2-(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-6-[3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン

20

## 【0223】

## 【化39】



30

## 【0224】

表題化合物を、4-[6-tert-ブトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]-3-(トリフルオロメチル)モルホリンを使用することで、実施例18に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(6mg、6%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 2.52-2.62 (m, 3H), 3.50-3.69 (m, 2H), 3.70-3.85 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H), 4.30 (d, 1H), 5.05-5.19 (m, 1H), 6.34 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.30-8.40 (m, 1H)。MS ES+ m/z 433 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0225】

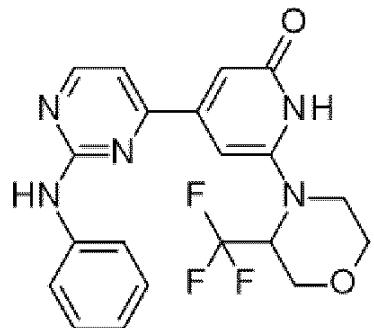
## 実施例27

4-(2-アニリノピリミジン-4-イル)-6-[3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン

## 【0226】

50

## 【化40】



10

## 【0227】

表題化合物を、4-[6-*tert*-ブトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]-3-(トリフルオロメチル)モルホリンおよび4-クロロ-N-フェニル-ピリミジン-2-アミンを使用することで、実施例18に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(15mg、17%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.33-3.38(m, 1H), 3.53-3.59(m, 1H), 3.77(br d, 1H), 4.00(br dd, 2H), 4.21(d, 1H), 5.29(br dd, 1H), 6.71(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.98-7.01(m, 1H), 7.32(t, 2H), 7.43(d, 1H), 7.84(d, 2H), 8.61(d, 1H), 9.72(s, 1H), 10.33-10.82(m, 1H)。MS ESI m/z 418 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0228】

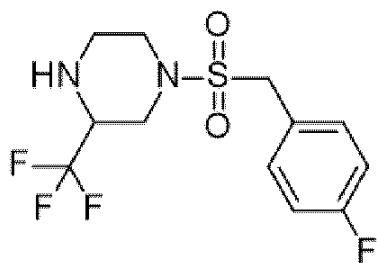
## 実施例28

1-[4-(フルオロフェニル)メチルスルホニル]-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン

## 【0229】

## 【化41】

30



## 【0230】

2-(トリフルオロメチル)-ピペラジン(2g、13mmol)およびTEA(2.17ml、15.6mmol)をDCM(30ml)に溶解した。(4-フルオロフェニル)塩化メタンスルホニル(2.71g、13mmol)を0°で少しづつ添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。水(45ml)を添加し、混合物をDCM(2×80ml)で抽出した。合わせた有機物を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過および濃縮して、生成物を固体として得た(3.5g、83%)。MS ESI m/z 327 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0231】

## 実施例29

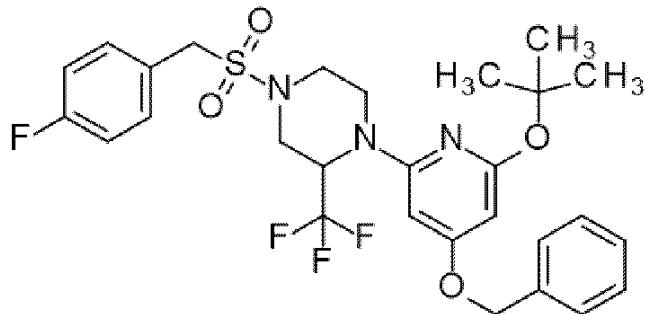
1-(4-ベンジルオキシ-6-*tert*-ブトキシ-2-ピリジル)-4-[4-

50

フルオロフェニル)メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン

【0232】

【化42】



10

【0233】

1 - [ (4 - フルオロフェニル)メチルスルホニル] - 3 - (トリフルオロメチル)ピペラジン (1.2 g、3.68 mmol)、4 - ベンジルオキシ - 2 - t e r t - ブトキシ - 6 - クロロ - ピリジン (1.34 g、4.6 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.4 g、7.35 mmol)、XantPhos (206 mg、0.37 mmol) および Pd (OAc)<sub>2</sub> (83 mg、0.37 mmol) の無水脱気 1,4 - ジオキサン (50 ml) 中の混合物を、アルゴン下、一晩還流した。水を添加し、混合物を EtOAc によって抽出した。合わせた有機物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 0 ~ 100% EtOAc によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を得た (1.25 g、58%)。MS E S + m/z 582 [M + H]<sup>+</sup>。

20

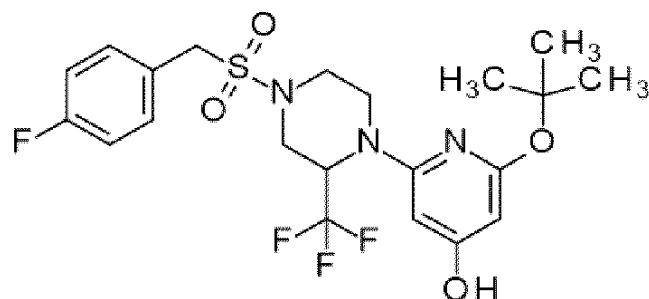
【0234】

実施例 30

2 - t e r t - ブトキシ - 6 - [ 4 - [ (4 - フルオロフェニル)メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] ピリジン - 4 - オール

【0235】

【化43】



30

【0236】

表題化合物を、実施例 14 に記載されているように調製して、生成物を得た (1.22 g、96%)。MS E S + m/z 492 [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0237】

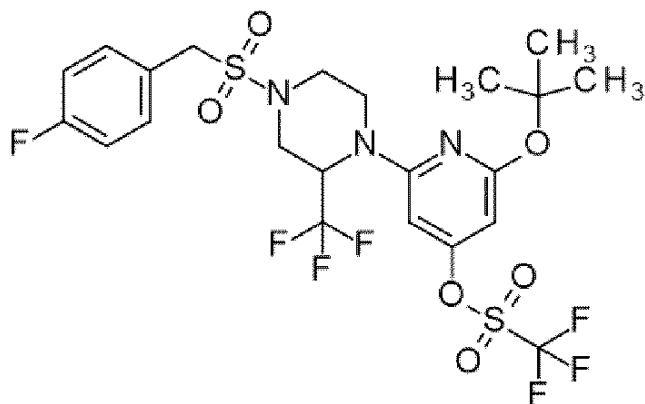
実施例 31

[2 - t e r t - ブトキシ - 6 - [ 4 - [ (4 - フルオロフェニル)メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] トリフルオロメチルメタンスルホネート

【0238】

50

## 【化44】



10

## 【0239】

表題化合物を、実施例15に記載されているように調製して、生成物を得た(700mg、45%)。MS ES+ m/z 624 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0240】

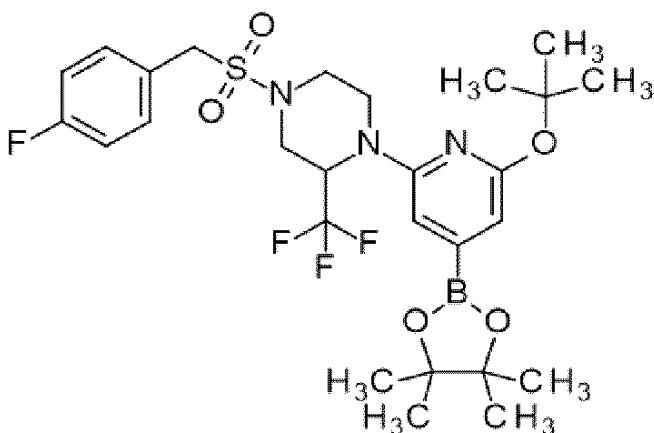
## 実施例32

1 - [6 - tert - ブトキシ - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ピリジル] - 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン

20

## 【0241】

## 【化45】



30

## 【0242】

表題化合物を、実施例16に記載されているように調製して、生成物を得た(490mg、73%)。MS ES+ m/z 602 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0243】

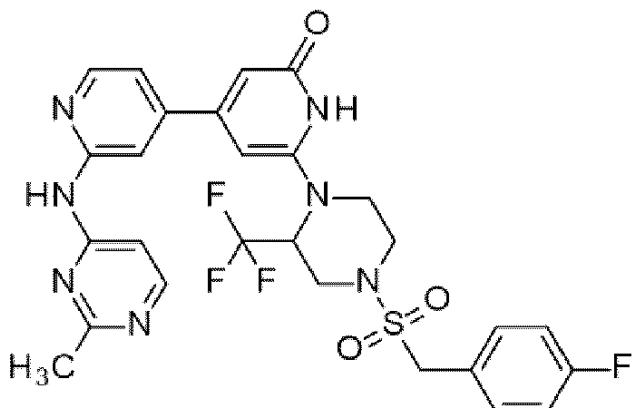
## 実施例33

6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル)メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル)アミノ] - 4 - ピリジル] - 1H - ピリジン - 2 - オン

## 【0244】

50

## 【化46】



10

## 【0245】

表題化合物を、1-[6-tert-ブトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]-4-[(4-フルオロフェニル)メチルスルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジンを使用することで、実施例18に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(14mg、14%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.85-2.94(m, 1H), 3.15(br d, 1H), 3.13-3.14(m, 1H), 3.17-3.18(m, 1H), 3.22(br t, 1H), 3.27-3.31(m, 1H), 3.62(br d, 1H), 3.89(br d, 1H), 4.33(br d, 1H), 4.52(s, 2H), 5.57(br s, 1H), 6.31(s, 1H), 6.65(br s, 1H), 7.24(t, 2H), 7.32(dd, 1H), 7.48(dd, 2H), 7.62(br d, 1H), 8.04(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.39(d, 1H), 10.23(s, 1H)。MS ESI m/z 604 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0246】

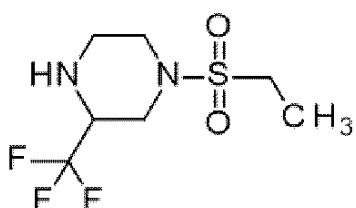
## 実施例34

30

1-エチルスルホニル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン

## 【0247】

## 【化47】



40

## 【0248】

表題化合物を、塩化工タンスルホニルを使用することで、実施例28に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(3g、98%)。MS ESI m/z 247 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0249】

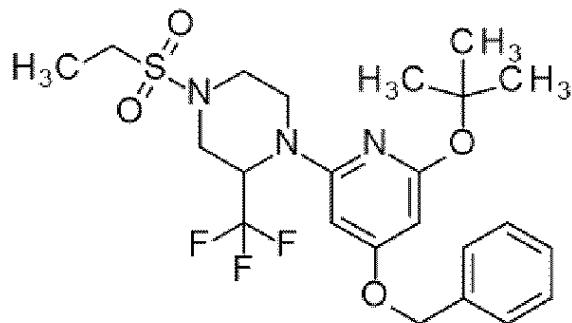
## 実施例35

1-(4-ベンジルオキシ-6-tert-ブトキシ-2-ピリジル)-4-エチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン

## 【0250】

50

## 【化48】



10

## 【0251】

表題化合物を、1-エチルスルホニル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジンを使用することで、実施例29に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(2.53g、67%)。MS ES+ m/z 502 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0252】

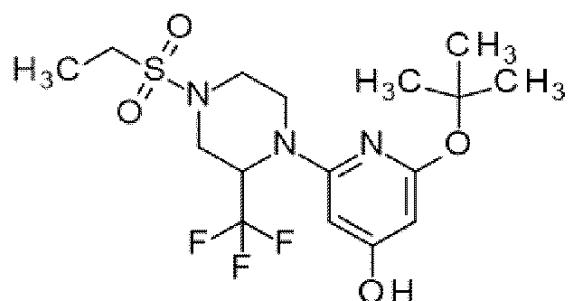
## 実施例36

2-tert-ブトキシ-6-[4-エチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-4-オール

20

## 【0253】

## 【化49】



30

## 【0254】

表題化合物を、実施例14に記載されているように調製して、生成物を得た(1.94g、85%)。MS ES+ m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0255】

## 実施例37

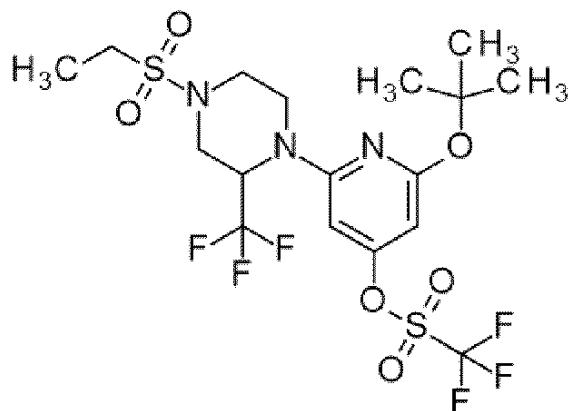
[2-tert-ブトキシ-6-[4-エチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]トリフルオロメチルメタンスルホネート

## 【0256】

40

50

## 【化 5 0】



10

## 【0 2 5 7】

表題化合物を、実施例 1 5 に記載されているように調製して、生成物を得た (1.56 g、62%)。MS ES + m/z 544 [M + H]<sup>+</sup>。

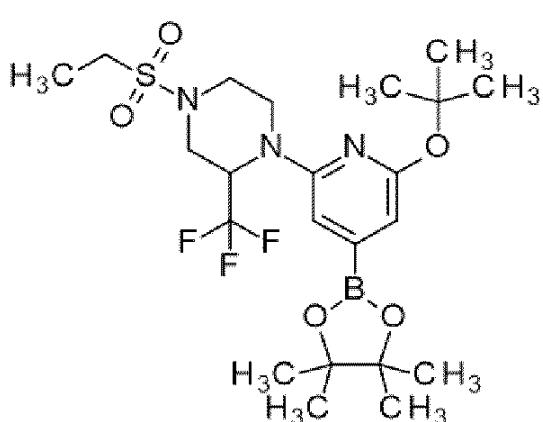
## 【0 2 5 8】

実施例 3 8  
1 - [6 - tert - ブトキシ - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ディオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ピリジル] - 4 - エチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン

20

## 【0 2 5 9】

## 【化 5 1】



30

## 【0 2 6 0】

表題化合物を、実施例 1 6 に記載されているように調製して、生成物を得た (1.2 g、86%)。MS ES + m/z 440 [M + H]<sup>+</sup> (ボロン酸)。

40

## 【0 2 6 1】

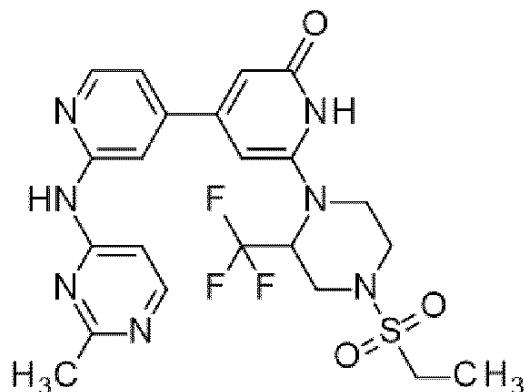
## 実施例 3 9

6 - [4 - エチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [2 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

## 【0 2 6 2】

50

## 【化52】



10

## 【0263】

表題化合物を、1-[6-tert-ブトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]-4-エチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジンを使用することで、実施例18に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(7mg、7%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.24 (t, 3H), 2.50 (br s, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.13 (q, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.67 (br d, 1H), 3.95 (br d, 1H), 4.36 (br d, 1H), 5.63 (br s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.66 (br s, 1H)。MS ESI m/z 524 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0264】

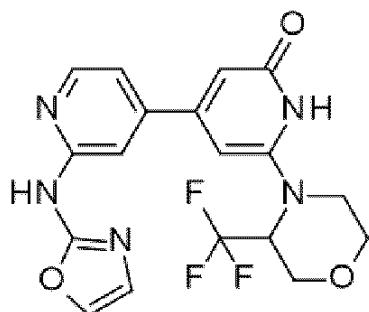
## 実施例40

4-[2-(オキサゾール-2-イルアミノ)-4-ピリジル]-6-[3-(トリフルオロメチル)モルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン

30

## 【0265】

## 【化53】



40

## 【0266】

表題化合物を、4-[6-tert-ブトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]-3-(トリフルオロメチル)モルホリンおよびN-(4-クロロ-2-ピリジル)オキサゾール-2-アミン(Tetrahedron Letters (2012), 53, (24), 3038-3043)を使用することで、実施例18に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(5mg、5%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm

50

m 3.23 - 3.31 (m, 1H), 3.40 - 3.57 (m, 1H), 3.75 (br d, 1H), 3.94 - 4.04 (m, 2H), 4.19 (d, 1H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 7.29 (br d, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 2H), 10.84 (br s, 2H)。MS ES+ m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>。

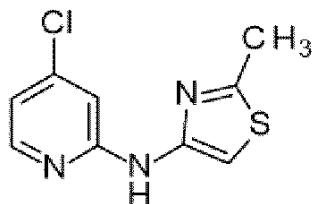
## 【0267】

## 実施例41

N - (4 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - チアゾール - 4 - アミン

## 【0268】

## 【化54】



## 【0269】

4 - ブロモ - 2 - メチル - チアゾール (1.5 g、8.52 mmol)、4 - クロロピリジン - 2 - アミン (1.3 g、10.22 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.92 g、21.3 mmol) の 1,4ジオキサン (30 mL) 中の混合物を、窒素によって 20 分間脱気した。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.389 g、0.42 mmol) および Xantphos (0.24 g、0.42 mmol) を添加し、得られた混合物を、90 °C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した場合、混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮して、分取HPLC によって精製して、生成物を固体として得た (600 mg、31%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.15 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.85 - 6.84 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)。MS ES+ m/z 226 [M+H]<sup>+</sup>。

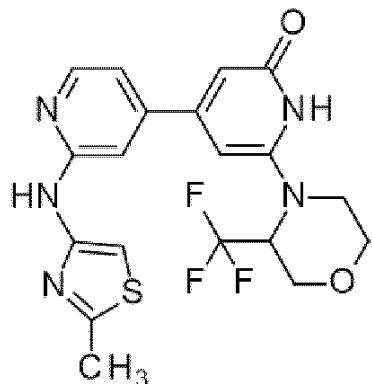
## 【0270】

## 実施例42

4 - [2 - [(2 - メチルチアゾール - 4 - イル)アミノ] - 4 - ピリジル] - 6 - [3 - (トリフルオロメチル)モルホリン - 4 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

## 【0271】

## 【化55】



## 【0272】

表題化合物を、4 - [6 - tert - プトキシ - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル

10

20

30

40

50

- 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロメチル) モルホリンおよび N - (4 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - メチル - チアゾール - 4 - アミンを使用することで、実施例 18 に記載されているように調製して、生成物を固体として得た (20 mg、21%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.62 - 2.65 (m, 3H), 3.32 (br s, 1H), 3.54 (td, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 1H), 3.93 - 4.05 (m, 2H), 4.20 (d, 1H), 5.30 (br dd, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H)。MS E S + m/z 438 [M + H]<sup>+</sup>。

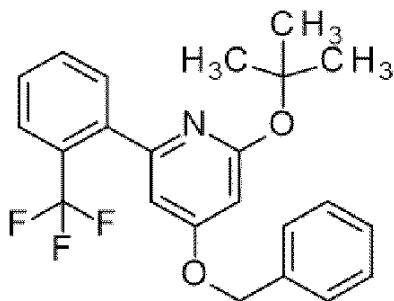
【0273】

実施例 43

4 - ベンジルオキシ - 2 - t e r t - ブトキシ - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン

【0274】

【化 56】



【0275】

4 - ベンジルオキシ - 2 - t e r t - ブトキシ - 6 - クロロ - ピリジン (1.46 g、5 mmol)、[2 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸 (950 mg、5 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.73 g、12.5 mmol) および PdCl<sub>2</sub> (dppf) (366 mg、0.5 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン (25 ml) および水 (5 ml) に溶解し、得られた混合物を、90°で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した場合、混合物を、水および EtOAc によって希釈した。有機層を、分離し、水性層を、EtOAc で抽出した。合せた有機物を、セライトを通して濾過し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 0 ~ 80% EtOAc によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を固体として得た (1.58 g、79%)。MS E S + m/z 402 [M + H]<sup>+</sup>。

【0276】

実施例 44

2 - t e r t - ブトキシ - 6 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 4 - オール

【0277】

10

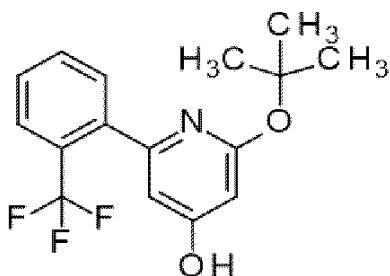
20

30

40

50

## 【化57】



10

## 【0278】

表題化合物を、実施例14に記載されているように調製して、生成物を得た(948mg、72%)。MS ES+ m/z 312 [M+H]<sup>+</sup>。

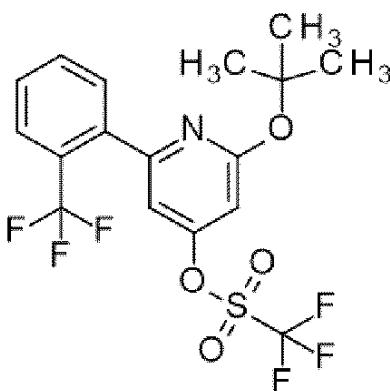
## 【0279】

## 実施例45

[2-tert-ブトキシ-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]トリフルオロメチルメタンスルホネート

## 【0280】

## 【化58】



20

## 【0281】

表題化合物を、実施例15に記載されているように調製して、生成物を得た(720mg、54%)。MS ES+ m/z 388 [M-tBu]<sup>+</sup>。

## 【0282】

## 実施例46

2-tert-ブトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン

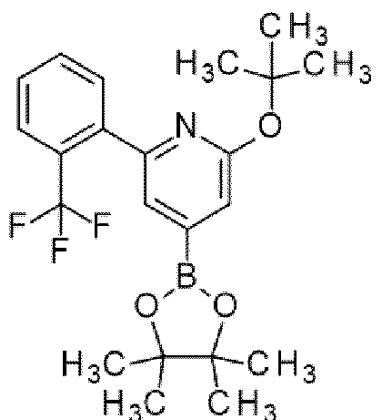
## 【0283】

30

40

50

## 【化59】



10

## 【0284】

表題化合物を、実施例16に記載されているように調製して、生成物を得た(450mg、76%)。MS ES+ m/z 340 [M+H]<sup>+</sup> (ボロン酸)。

## 【0285】

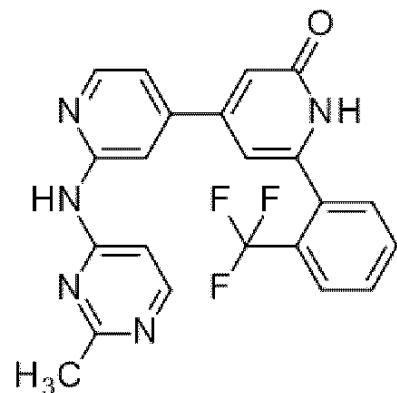
## 実施例47

4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

20

## 【0286】

## 【化60】



30

## 【0287】

表題化合物を、2 - t e r t - プトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピリジンを使用することで、実施例18に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(10mg、9%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.47 (s, 3H), 6.46 - 6.63 (m, 1H), 6.76 - 6.82 (m, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 7.65 - 7.68 (m, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 1H), 8.32 - 8.44 (m, 2H), 10.18 - 10.31 (m, 1H), 11.25 - 11.87 (m, 1H)。MS ES+ m/z 424 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0288】

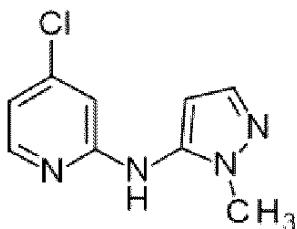
## 実施例48

4 - クロロ - N - ( 2 - メチルピラゾール - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン

## 【0289】

50

## 【化61】



## 【0290】

10

表題化合物を、2-メチルピラゾール-3-アミンおよび2-ブロモ-4-クロロ-ピリジンを使用することで、実施例41に記載されているように調製した。DCM中0~5%MeOHによって溶出されるシリカゲルカラムにおける精製は、生成物を固体として得た(1.2g、定量的)。MS ESI+ m/z 209 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0291】

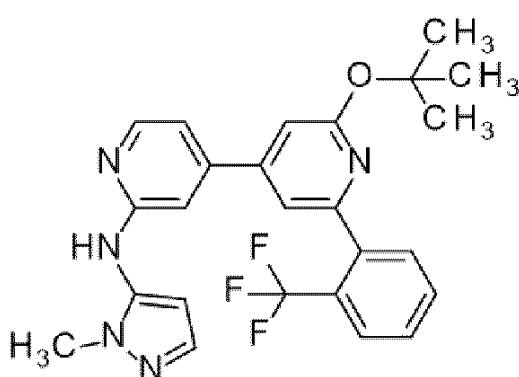
## 実施例49

4-[2-tert-ブトキシ-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-N-(2-メチルピラゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン

## 【0292】

## 【化62】

20



30

## 【0293】

4-クロロ-N-(2-メチルピラゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン(5.8mg、0.28mmol)、2-tert-ブトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン(117mg、0.28mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(77mg、0.56mmol)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)(20mg、0.03mmol)の1,4-ジオキサン(2ml)および水(0.5ml)中の混合物を、90°で6時間加熱および攪拌した。室温まで冷却した場合、混合物を、水およびEtOAcによって希釈した。有機層を分離し、水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機物を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮し、DCM中0~6%MeOHによって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を固体として得た(94mg、収率51%、純度70%)。MS ESI+ m/z 468 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0294】

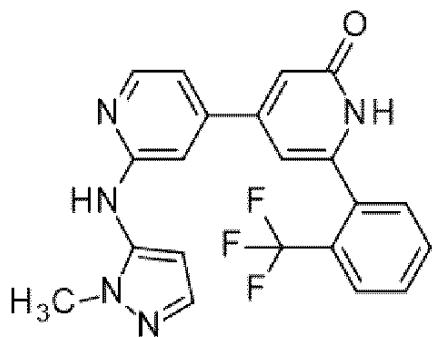
## 実施例50

4-[2-[2-(2-メチルピラゾール-3-イル)アミノ]-4-ピリジル]-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

## 【0295】

50

## 【化63】



10

## 【0296】

TFA (1.05 ml, 14.1 mmol)を、4-[2-tert-ブトキシ-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-N-(2-メチルピラゾール-3-イル)ピリジン-2-アミン (94 mg, 0.14 mmol, 70%)のDCM (7 ml)溶液に0で添加し、得られた混合物を、0で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、トルエンを用いて追跡し、分取HPLCによって精製して、生成物を固体として得た (11 mg, 19%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.68 (s, 3H), 6.28 (d, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 12.03 (br s, 1H)。MS ES+ m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0297】

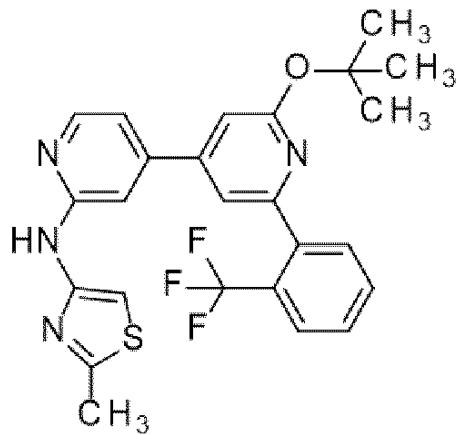
## 実施例51

N-[4-[2-tert-ブトキシ-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジル]-2-ピリジル]-2-メチル-チアゾール-4-アミン

## 【0298】

## 【化64】

30



40

## 【0299】

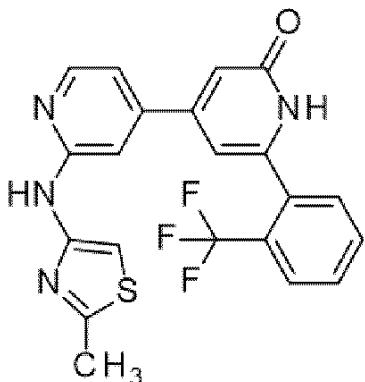
表題化合物を、N-(4-クロロ-2-ピリジル)-2-メチル-チアゾール-4-アミンを使用することで、実施例49に記載されているように調製して、生成物を固体として得た (145 mg、収率 60%、純度 80%)。MS ES+ m/z 485 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0300】

## 実施例52

50

4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルチアゾール - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 6 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン  
 【 0 3 0 1 】  
 【 化 6 5 】



10

## 【 0 3 0 2 】

表題化合物を、実施例 5 0 に記載されているように調製して、生成物を固体として得た ( 4 5 m g 、 4 3 % ) 。  $^1$  H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 2 . 5 3 - 2 . 6 5 ( m , 3 H ) , 6 . 4 8 ( b r s , 1 H ) , 6 . 6 3 - 6 . 7 9 ( m , 1 H ) , 7 . 0 8 ( d d , 1 H ) , 7 . 2 6 ( s , 1 H ) , 7 . 4 3 ( s , 1 H ) , 7 . 6 6 ( d , 1 H ) , 7 . 7 2 - 7 . 8 3 ( m , 2 H ) , 7 . 9 0 ( d , 1 H ) , 8 . 2 8 ( d , 1 H ) , 1 0 . 0 5 ( s , 1 H ) , 1 2 . 0 2 ( b r s , 1 H ) 。 M S E S + m / z 4 2 9 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

20

## 【 0 3 0 3 】

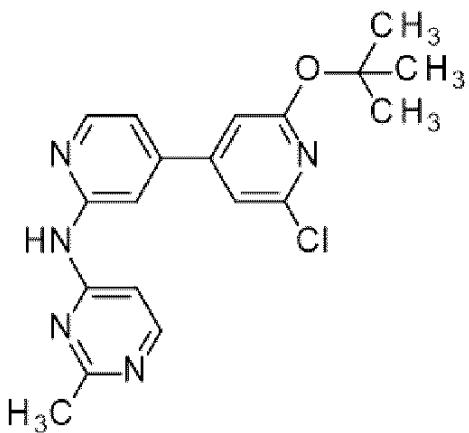
## 実施例 5 3

N - [ 4 - ( 2 - t e r t - ブトキシ - 6 - クロロ - 4 - ピリジル ) - 2 - ピリジル ] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - アミン

## 【 0 3 0 4 】

## 【 化 6 6 】

30



40

## 【 0 3 0 5 】

N - ( 4 - クロロ - 2 - ピリジル ) - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - アミン ( 1 . 0 8 g 、 4 . 8 9 m m o l ) 、 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 1 . 5 5 g 、 6 . 1 2 m m o l ) 、 K O A c ( 9 6 1 m g 、 9 . 7 9 m m o l ) および P d C l 2 ( d p p f ) ( 3 5 8 m g 、 0 . 4 9 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 5

50

m 1 ) 中の混合物を、100 で一晩攪拌した。室温まで冷却した場合、2 - tert - プトキシ - 6 - クロロ - 4 - ヨード - ピリジン (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2012)、22, (5)、1940 - 1943、1.53g、4.89mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.35g、9.79mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) (179mg、0.25mmol) および水 (6ml) を添加し、反応を、85 で2時間加熱および攪拌した。室温まで冷却した場合、水 (25ml) を添加し、混合物を、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 25 ~ 100% EtOAc によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を固体として得た (1.61g、収率 80%、純度 90%)。MS ES+ m/z 370 [M + H]<sup>+</sup>。

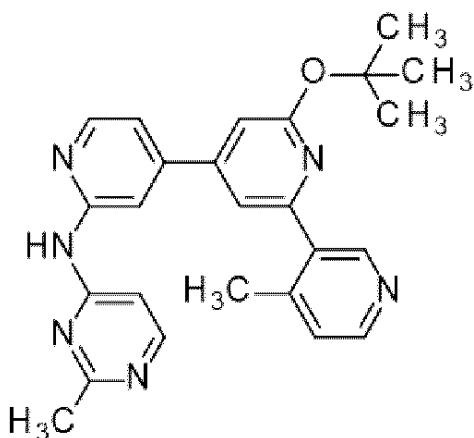
## 【0306】

## 実施例 54

N - [ 4 - [ 2 - tert - プトキシ - 6 - ( 4 - メチル - 3 - ピリジル ) - 4 - ピリジル ] - 2 - ピリジル ] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - アミン

## 【0307】

## 【化67】



## 【0308】

表題化合物を、N - [ 4 - ( 2 - tert - プトキシ - 6 - クロロ - 4 - ピリジル ) - 2 - ピリジル ] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - アミンおよび ( 4 - メチル - 3 - ピリジル ) ボロン酸 (1.5当量) を使用することで、実施例 49 に記載されているように調製して、生成物を固体として得た (75mg、70%)。MS ES+ m/z 427 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0309】

## 実施例 55

6 - ( 4 - メチル - 3 - ピリジル ) - 4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 1H - ピリジン - 2 - オン

## 【0310】

10

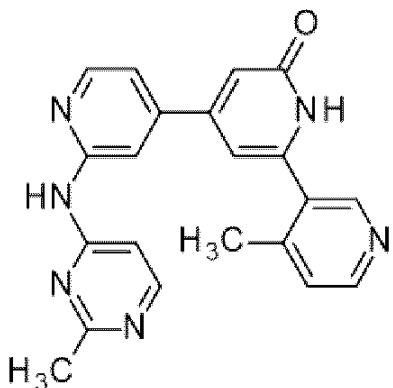
20

30

40

50

## 【化68】



10

## 【0311】

表題化合物を、実施例50に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(55mg、58%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.36-2.41(m, 3H), 2.48-2.50(m, 3H), 6.62(br s, 1H), 6.74(br s, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.68(d, 1H), 8.05(s, 1H), 8.36(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.54(d, 1H), 8.57(s, 1H), 10.26(s, 1H), 12.06(br s, 1H)。MS ES+ m/z 371 [M+H]<sup>+</sup>。

20

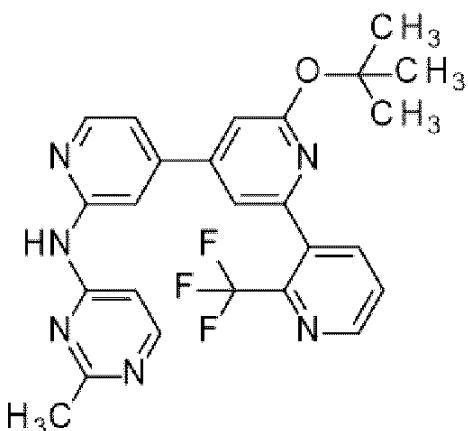
## 【0312】

## 実施例56

N-[4-[2-tert-ブトキシ-6-[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4-ピリジル]-2-メチル-ピリミジン-4-アミン

## 【0313】

## 【化69】



30

40

## 【0314】

表題化合物を、N-[4-(2-tert-ブトキシ-6-クロロ-4-ピリジル)-2-ピリジル]-2-メチル-ピリミジン-4-アミンおよび[2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ボロン酸(1.5当量)を使用することで、実施例49に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(110mg、92%)。MS ES+ m/z 481 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0315】

## 実施例57

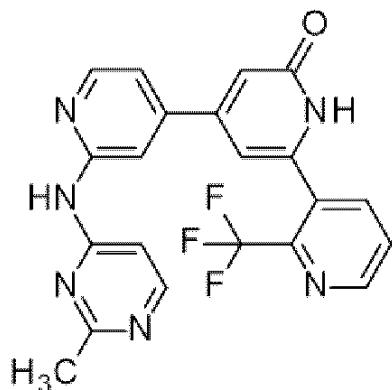
4-[2-[2-(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-6-[

50

2 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【0316】

【化70】



10

【0317】

表題化合物を、実施例50に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(50mg、54%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.46 - 2.49(m, 3H), 6.68(br s, 1H), 6.83(br s, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.62(d, 1H), 7.87(dd, 1H), 8.07(s, 1H), 8.19(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.88(d, 1H), 10.29(s, 1H), 11.71 - 12.58(m, 1H)。MS ESI m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0318】

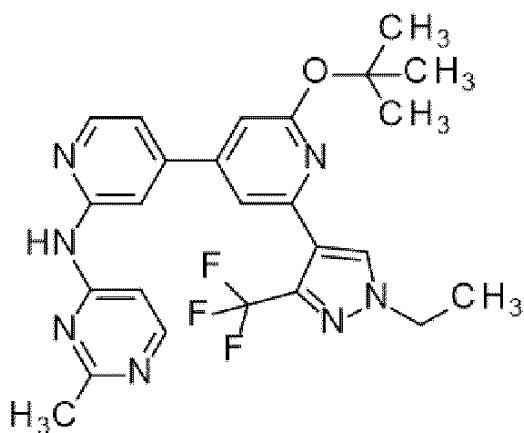
実施例58

N - [4 - [2 - t e r t - ブトキシ - 6 - [1 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 4 - イル] - 4 - ピリジル] - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - アミン

【0319】

【化71】

30



40

【0320】

表題化合物を、N - [4 - (2 - t e r t - ブトキシ - 6 - クロロ - 4 - ピリジル) - 2 - ピリジル] - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - アミンおよび1 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール - 4 - イル] ボロン酸(1.2当量)を使用することで、実施例49に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(194mg、66%)。MS ESI m/z 498 [M+H]<sup>+</sup>。

50

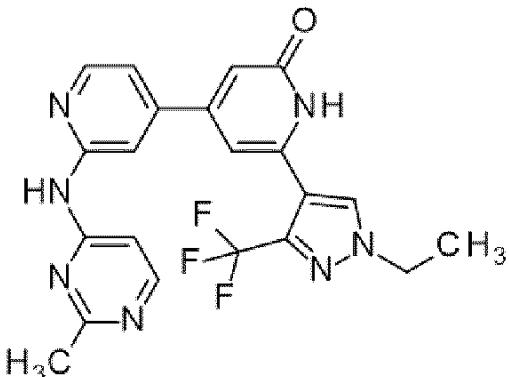
## 【0321】

## 実施例59

6 - [ 1 - エチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾール - 4 - イル ] - 4 - [ 2 - [ ( 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

## 【0322】

## 【化72】



10

## 【0323】

表題化合物を、実施例50に記載されているように調製して、生成物を固体として得た ( 2 mg、1 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.42 - 1.46 ( m, 3 H ), 2.48 - 2.49 ( m, 3 H ), 4.24 - 4.31 ( m, 2 H ), 6.65 - 6.67 ( m, 1 H ), 6.66 - 6.74 ( m, 1 H ), 7.26 - 7.31 ( m, 1 H ), 7.61 - 7.67 ( m, 1 H ), 7.97 - 8.02 ( m, 1 H ), 8.35 ( d, 1 H ), 8.38 - 8.41 ( m, 1 H ), 8.41 - 8.45 ( m, 1 H ), 8.43 - 8.43 ( m, 1 H ), 10.31 - 10.36 ( m, 1 H )。MS ES + m/z 442 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

## 【0324】

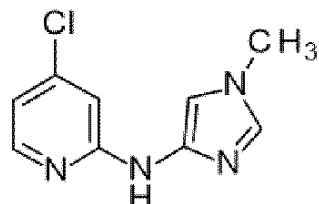
## 実施例60

4 - クロロ - N - ( 1 - メチルイミダゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミン

30

## 【0325】

## 【化73】



40

## 【0326】

表題化合物を、1 - メチルイミダゾール - 4 - アミンおよび2,4 - ジクロロピリジンを使用し、混合物をマイクロ波反応器において160°で1時間加熱することで、実施例41に記載されているように調製して、生成物を固体として得た ( 0.1 g、12 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) 10.04 ( s, 1 H ), 8.59 ( s, 1 H ), 8.17 ( d, 1 H ), 7.48 ( s, 1 H ), 6.98 - 6.95 ( m, 2 H ), 3.80 ( s, 3 H )。MS ES + m/z 209 [ M + H ]<sup>+</sup>。

## 【0327】

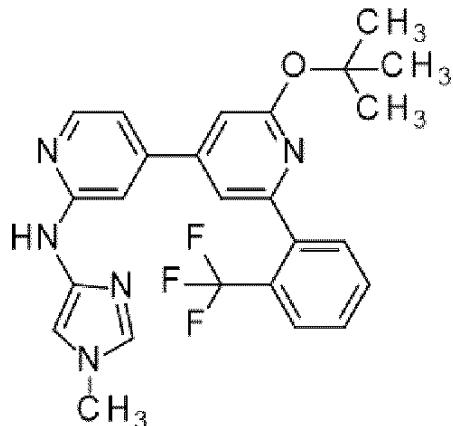
## 実施例61

50

4 - [ 2 - t e r t - プトキシ - 6 - [ 2 - ( トリフォルオロメチル ) フェニル ] - 4 - ピリジル ] - N - ( 1 - メチルイミダゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミン

【 0 3 2 8 】

【 化 7 4 】



10

【 0 3 2 9 】

表題化合物を、4 - クロロ - N - ( 1 - メチルイミダゾール - 4 - イル ) ピリジン - 2 - アミンを使用することで、実施例 4 9 に記載されているように調製して、生成物を固体として得た ( 5 0 m g 、 収率 2 1 % 、 純度 8 0 % ) 。 M S E S + m / z 4 6 8 [ M + H ] + 。

20

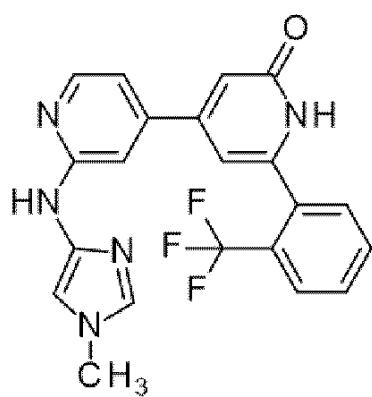
【 0 3 3 0 】

実施例 6 2

4 - [ 2 - [ ( 1 - メチルイミダゾール - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - ピリジル ] - 6 - [ 2 - ( トリフォルオロメチル ) フェニル ] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【 0 3 3 1 】

【 化 7 5 】



30

【 0 3 3 2 】

表題化合物を、実施例 5 0 に記載されているように調製して、生成物を固体として得た ( 1 8 m g 、 3 7 % ) 。  $^1$  H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 3 . 6 3 ( s , 3 H ) , 6 . 2 8 - 6 . 5 6 ( m , 1 H ) , 6 . 6 7 ( b r s , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d , 1 H ) , 7 . 1 8 ( s , 1 H ) , 7 . 2 8 ( d , 1 H ) , 7 . 3 5 ( s , 1 H ) , 7 . 6 5 ( d , 1 H ) , 7 . 7 0 - 7 . 8 2 ( m , 2 H ) , 7 . 8 9 ( d , 1 H ) , 8 . 2 0 ( d , 1 H ) , 9 . 2 7 ( s , 1 H ) , 1 1 . 4 4 - 1 2 . 4 3 ( m , 1 H ) 。 M S E S + m / z 4 1 2 [ M + H ] + 。

40

【 0 3 3 3 】

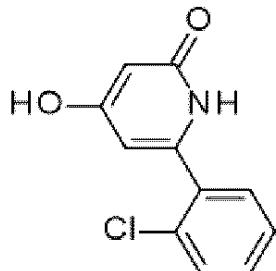
50

## 実施例 6 3

6 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン

【0334】

【化76】



10

【0335】

3 - オキソブタン酸エチル ( 6 . 3 3 m l 、 5 0 m m o l ) を、 6 0 % N a H ( 1 . 9 2 g 、 5 0 m m o l ) の 2 - M e T H F ( 6 0 m l ) 懸濁液に、 室素雰囲気下、 - 7 8 で滴加した。5分後、冷却浴を除去し、混合物を室温で20分間攪拌した。混合物を - 7 8 まで冷却し、1 . 6 M n - B u L i ( 3 1 . 2 5 m l 、 5 0 m m o l ) を、 2 0 分かけてゆっくり添加した。得られた溶液を、 - 7 8 で30分間攪拌した。2 - クロロベンゾニトリル ( 6 . 8 8 g 、 5 0 m m o l ) を、 固体として一部ずつ添加し、 反応混合物を解凍冷却浴において一晩攪拌した。混合物を0 に冷却し、 M e O H ( 1 5 m l ) をゆっくり添加した。冷却浴を除去し、混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、再び0 に冷却した。混合物を濃 H C l のゆっくりとした添加により中和し、得られた沈殿物を濾去し、 E t O H 、 ペンタンで洗浄し、乾燥して、生成物を固体として得た ( 1 1 . 0 8 g 、 8 7 % ) 。 M S E S + m / z 2 2 2 [ M + H ] + 。

20

【0336】

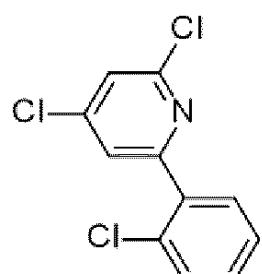
## 実施例 6 4

2 , 4 - ジクロロ - 6 - ( 2 - クロロフェニル ) ピリジン

【0337】

【化77】

30



【0338】

6 - ( 2 - クロロフェニル ) - 4 - ヒドロキシ - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 5 g 、 2 2 . 5 6 m m o l ) を P O C l 3 ( 4 0 m l ) 中に取り込み、 N , N - ジメチルアニリン ( 5 . 5 m l 、 4 3 . 4 m m o l ) をゆっくり添加した。得られた混合物を一晩還流した。室温まで冷却した場合、混合物を氷 ( 6 0 0 m l ) 上に注ぎ、 室温で30分間攪拌した。沈殿物を濾去し、水で洗浄した。固体を E t O A c ( 1 0 0 m l ) に溶解し、 N a 2 S O 4 上で乾燥し、濾過および濃縮して、生成物を固体として得た ( 7 g 、 8 3 % ) 。 M S E S + m / z 2 5 8 [ M + H ] + 。

40

【0339】

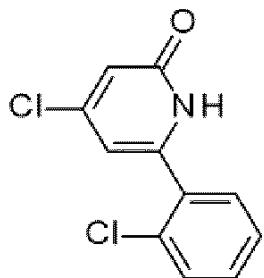
## 実施例 6 5

4 - クロロ - 6 - ( 2 - クロロフェニル ) - 1 H - ピリジン - 2 - オン

50

【0340】

【化78】



10

【0341】

2,4-ジクロロ-6-(2-クロロフェニル)ピリジン(5.7g、22.05mmol)およびKOTBu(6.19g、55.12mmol)をトルエン(75ml)中に取り込み、得られた混合物を100℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した場合、水(40ml)を添加し、有機層を分離した。水性層を、濃HClを使用して僅かに酸性にし、EtOAc(2×40ml)で抽出した。合わせた有機物を塩水(50ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた残渣をDCM(30ml)中に取り込み、TFA(5ml、67.3mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮して、得られた残渣をMeOH(25ml)中に取り込んだ。30%NH<sub>4</sub>OH(20ml)および水(20ml)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。形成された沈殿物を濾去し、水、EtOH、ペンタンで洗浄し、乾燥して、生成物の固体を得た(4.13g、78%)。MS ESI+ m/z 240 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0342】

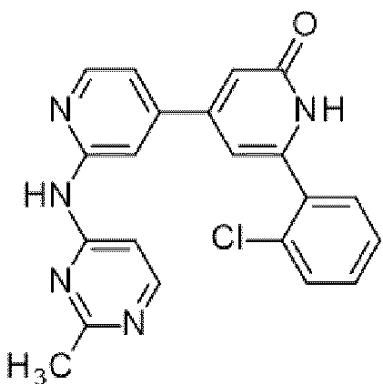
実施例 66

6-(2-クロロフェニル)-4-[2-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-1H-ピリジン-2-オン

【0343】

【化79】

30



40

【0344】

N-(4-クロロ-2-ピリジル)-2-メチル-ピリミジン-4-アミン(132mg、0.6mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(190mg、0.75mmol)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)(22mg、0.06mmol)の1,4-ジオキサン(1.5ml)中の混合物を、密閉管において100℃で15時間攪拌した。室温まで冷却した場合、4-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1H-ピリジン-2-オン(144mg、0.6mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(83mg、0

50

· 6 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(11mg、0.03mmol)、1,4-ジオキサン(1ml)および水(0.5ml)を添加し、得られた混合物を、アルゴンでフラッシングされ、85で2時間加熱および攪拌した。室温まで冷却した場合、水(25ml)を添加し、混合物を、DCMで抽出した。合わせた有機物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、濃縮して、分取HPLCによって精製して、生成物を固体として得た(20mg、9%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.48-2.50(m, 3H), 6.66(br s, 1H), 6.74(s, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.46-7.56(m, 2H), 7.59-7.68(m, 3H), 8.05(s, 1H), 8.36(d, 1H), 8.40(d, 1H), 10.27(s, 1H), 11.57-12.34(m, 1H)。MS ES+ m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>。

### 【0345】

#### 実施例67

以下の化合物を、出発物質の好適な変化、および必要に応じて反応条件のカスタマイズなどを使用して合成する。

· 6-(3-シクロプロピルモルホリン-4-イル)-4-[2-[(2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]-4-ピリジル]-1H-ピリジン-2-オン。

### 【0346】

#### 実施例68

#### Vps34生化学アッセイ

本発明の化合物の希釈系列を、最終アッセイ濃度の100倍でDMSO中に調製した(10点でn<sub>1</sub>=n<sub>0</sub>/3)。化合物を、アッセイ緩衝液中アッセイ濃度の4倍にさらに希釈した(2mM DTTおよび2mM MnCl<sub>2</sub>を補充して5倍希釈した、Life technologies緩衝液Q、PV5125)。2.5μlの希釈化合物を、384ウエルアッセイプレートに添加し、続いて、2.5μlの16.5nM Vps34酵素を添加した(Life technologies、PV5126)。酵素および化合物を室温で15分間プレインキュベートした。次いで、20μM ATP(Life technologies、PV3227)および200μM PI:PS基質(Life technologies、PV5122)をアッセイ緩衝液中に含有する5μlの基質ミックスを、化合物および酵素を含有するウエルに添加した。混合を数回のピッティングにより実施した。反応を室温で1時間インキュベートした。次いで、Adapt-aキナーゼアッセイキットの指示書(Life technologies、PV5099)に記載されているように調製された5μl停止-検出ミックスは、Adapt-a Eu-抗ADP抗体(2.3nM)、Alexa Fluor 647 ADPトレーサー(9nM)およびEDTA(30mM)をTR-FRET緩衝液に含有しており、これを添加して、反応を停止した。混合を数回のピッティングにより実施した。次いで、アッセイプレートを室温で30分間インキュベートし、Artemisマイクロプレートリーダーによって読み取った。DMSO処置された対照サンプルと比較した、化合物の阻害パーセントを算出した。Dotmaticsソフトウェアの使用により、化合物濃度対阻害パーセントを適合してIC<sub>50</sub>値を生じた。

### 【0347】

実施例の化合物は、Vps34を効果的に阻害した。アッセイの結果を表1に示す(メジアンIC<sub>50</sub> nM Adapt-a)。

### 【0348】

10

20

30

40

50

【表1】

Vp s 3 4 アッセイでのメジアン IC<sub>50</sub> 値

実施例化合物	メジアン IC <sub>50</sub> nM Adapt a
4	<5
6	<5
8	6
10	<5
18	<5
21	<5
26	<5
27	<5
33	<5
39	<5
40	<5
42	13
47	<5
50	55
52	52
55	<5
57	<5
59	<5
62	12
66	<5

## 【0349】

## 実施例 69

## ハイコンテンツスクリーニングオートファジーアッセイ

LC3 タグを付けた緑色蛍光タンパク質 (GFP) (GFP-LC3) を安定に発現するヒト骨肉腫細胞 (HOS) を使用して、オートファジーに対する本発明の化合物の阻害効果を決定した。その目的で、5 nM の Bafilomycin A1 (Sigma-Aldrich) の存在下で 500 nM の mTOR 阻害薬 KU-0063794 を使用することによってオートファジーを活性化した。簡潔には、細胞を、DMEM-High M odified 培地 (Hi-Clone カタログ番号 SH30285.01) における透

10

20

30

40

50

明な底の 96 ウエルプレートに一晩置いた。実験の開始時に、培地を除去し、mT O R 阻害薬、Bafilomycin A1 およびビヒクリまたは指定されている試験化合物を含有する新たな培地で置き換えた。6 時間後、培地を除去し、細胞が氷冷リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) で 2 回洗浄し、4 % パラホルムアルデヒドによって室温で 20 分間固定した。次いで、核染色のため、P B S 中 1  $\mu$ g / ml の Hoechst 33342 を添加する前に、細胞を氷冷 P B S で洗浄した。4 で一晩インキュベーション後、細胞を P B S で 1 回洗浄して過剰の染料を除去し、100  $\mu$ l の P B S を各ウエルに添加した。ImageXpress 自動顕微鏡 (Molecular Devices Inc.) を使用して、画像を、ウエル当たり 6 画像で 20 倍の倍率において取得し、MetaXpress ソフトウェアによって解析して、LC3 - GFP 輝点を同定した。細胞当たりの輝点面積値を使用して用量応答曲線を生じ、IC50 値を、GraphPad Prism フォトウェアにおける非線形回帰分析を使用して算出した。

## 【0350】

試験された実施例化合物は、H O S 細胞においてオートファジーを効果的に阻害した。アッセイの結果を表 2 に示す (メジアン IC50  $\mu$ M H O S - LC3)。

## 【0351】

## 【表 2】

Vp s 34 アッセイおよびH O S 細胞アッセイにおけるオートファジーでのメジアン IC50 値

実施例化合物	メジアン IC50 ( $\mu$ M) 細胞アッセイ
6	0.054
8	0.066
10	0.019
26	0.010
27	0.020
33	0.003
39	0.002
40	0.029
47	0.003
50	0.254
55	0.099
57	0.006
59	0.005

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

	F I		
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02		
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395		H
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 38/21		
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377		
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545		
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14		
C 0 7 D 239/47 (2006.01)	C 0 7 D 239/47		Z
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505		
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04		
C 0 7 D 241/04 (2006.01)	C 0 7 D 241/04		
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495		
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12		
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12		
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439		
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14		

(74)代理人 100182730

弁理士 大島 浩明

(72)発明者 ヨーアン リンドストレーム

スウェーデン国, 141 57 フッディング, ヘルソベーゲン 7, セー / ウー スプリント バイ  
オサイエンス アクティエボラーグ

(72)発明者 リキナルド フォーシュブルーム

スウェーデン国, 141 57 フッディング, ヘルソベーゲン 7, セー / ウー スプリント バイ  
オサイエンス アクティエボラーグ

(72)発明者 トビアス ギンマン

スウェーデン国, 141 57 フッディング, ヘルソベーゲン 7, セー / ウー スプリント バイ  
オサイエンス アクティエボラーグ

(72)発明者 フレードリク ラーム

スウェーデン国, 141 57 フッディング, ヘルソベーゲン 7, セー / ウー スプリント バイ  
オサイエンス アクティエボラーグ

(72)発明者 ヤンヌ ピクルンド

スウェーデン国, 141 57 フッディング, ヘルソベーゲン 7, セー / ウー スプリント バイ  
オサイエンス アクティエボラーグ

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表2017-503813 (JP, A)

国際公開第2016/001789 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

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