

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5684719号
(P5684719)

(45) 発行日 平成27年3月18日(2015.3.18)

(24) 登録日 平成27年1月23日(2015.1.23)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 487/04	(2006.01)	C 07 D 487/04	1 5 0
C07D 519/00	(2006.01)	C 07 D 487/04	C S P
A61K 31/55	(2006.01)	C 07 D 519/00	3 1 1
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 K 31/55	
A61P 35/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1

請求項の数 35 (全 164 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-539512 (P2011-539512)
 (86) (22) 出願日 平成21年12月4日 (2009.12.4)
 (65) 公表番号 特表2012-510990 (P2012-510990A)
 (43) 公表日 平成24年5月17日 (2012.5.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/006391
 (87) 國際公開番号 WO2010/065134
 (87) 國際公開日 平成22年6月10日 (2010.6.10)
 審査請求日 平成24年12月4日 (2012.12.4)
 (31) 優先権主張番号 61/200,945
 (32) 優先日 平成20年12月5日 (2008.12.5)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 500287639
 ミレニアム ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 M I L L E N N I U M P H A R M A C E
 U T I C A L S, I N C.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139, ケンブリッジ, ランズダウン
 ストリート 40
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

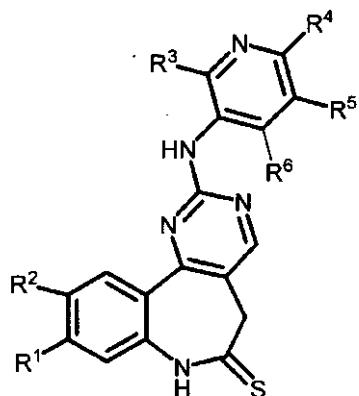
(54) 【発明の名称】 P L K 阻害剤としての5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド [5, - 4 D] [1] ベンゾアゼピン
 - 6 - チオン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 7 5】



(式中、

R¹ は、水素、 - C N、ハロゲン、任意選択的に置換された C₁ ~ 6 脂肪族、または - Y R¹^a から選択され、Y は、 - O - 、 - S - 、または - N R¹^a であり、それぞれ存在する R¹^a は、独立して、水素または任意選択的に置換された C₁ ~ 6 脂肪族であり、

10

20

R^2 は、水素、ハロゲン、- ZR^{2a} 、または- OR^{2b} から選択され、

Z は任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルキレン鎖であり、 R^{2a} は、- OR^{2b} 、- $N(R^{2b})_2$ 、- SR^{2b} 、- $C(O)N(R^{2b})_2$ 、- $N(R^{2b})C(O)R^{2b}$ 、- $SO_2N(R^{2b})_2$ 、- $NR^{2b}SO_2R^{2b}$ 、- $NR^{2b}C(O)N(R^{2b})_2$ 、または- $NR^{2b}SO_2N(R^{2b})_2$ であり、それぞれ存在する R^{2b} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1~6}$ アルキルであるか、2つの存在する R^{2b} が、それらが結合する1つの窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

R^3 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1~4}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{1~4}$ アルコキシから選択され、

R^4 は、水素、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環、- $(CH_2)_xNR^{4a}R^{4b}$ 、- $(CH_2)_xNR^{4a}C(O)R^{4b}$ 、- $(CH_2)_xNR^{4a}S(O)_2R^{4b}$ 、- $(CH_2)_xC(O)R^{4a}R^{4b}$ 、- $(CH_2)_xC(O)NR^{4a}R^{4b}$ 、- $(CH_2)_xS(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ 、または- $(CH_2)_xOR^{4b}$ から選択され、

それぞれ存在する x は、独立して、0~6 であり、

R^{4a} は水素または任意選択的に置換された $C_{1~6}$ 脂肪族であり、

R^{4b} は、水素、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された $C_{3~7}$ -ヘテロシクリルまたは $C_{3~7}$ カルボシクリル環であるか、 $W-R^{4c}$ であり、 W は任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルキレン鎖であり、 R^{4c} は、任意選択的に置換された $C_{3~7}$ -ヘテロシクリル環、- OR^{4d} 、- $N(R^{4d})_2$ 、- SR^{4d} 、- $C(O)N(R^{4d})_2$ 、- $N(R^{4d})C(O)R^{4d}$ 、- $SO_2N(R^{4d})_2$ 、- $NR^{4d}SO_2R^{4d}$ 、- $NR^{4d}C(O)N(R^{4d})_2$ 、または- $NR^{4d}SO_2N(R^{4d})_2$ であり、それぞれ存在する R^{4d} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1~6}$ 脂肪族であるか、2つの存在する R^{4d} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成するか、

R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

R^5 は、水素、任意選択的に置換された $C_{1~6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された $C_{3~7}$ -ヘテロシクリル環であるか、 $X-R^{5a}$ であり、 X は任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルキレン鎖または- NR^{5c} であり、

X が任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルキレン鎖である場合、 R^{5a} は、- OR^{5b} 、- $N(R^{5b})_2$ 、- SR^{5b} 、- $C(O)N(R^{5b})_2$ 、- $N(R^{5b})C(O)R^{5b}$ 、- $SO_2N(R^{5b})_2$ 、- $NR^{5b}SO_2R^{5b}$ 、- $NR^{5b}C(O)N(R^{5b})_2$ 、または- $NR^{5b}SO_2N(R^{5b})_2$ であり、

X が- NR^{5c} である場合、 R^{5a} は水素または任意選択的に置換された $C_{1~6}$ 脂肪族であるか、 R^{5a} および R^{5c} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

それぞれ存在する R^{5b} および R^{5c} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1~6}$ 脂肪族であるか、2つの存在する R^{5b} または R^{5a} および R^{5c} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成するか、

R^4 および R^5 が共に任意選択的に置換された5~7員の脂環式環またはヘテロシクリル環を形成し、

R^6 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1~4}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{1~4}$ アルコキシから選択され、

該脂肪族が、直鎖、分岐、または環式のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびそのハイブリッドから選択される) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

R^2 、 R^4 、および R^6 はそれぞれ水素である、請求項1に記載の化合物またはその薬学

的に許容可能な塩。

【請求項 3】

R²、R⁵、およびR⁶はそれぞれ水素である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

R¹は、任意選択的に置換されたC_{1～4}脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OMEである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

R¹は、メチル、エチル、-CF₃、C1、-CN、-OME、またはシクロプロピルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 6】

R²は水素または-Z-R^{2a}であり、Zは-(CH₂)_{2～4}であり、R^{2a}はN(R^{2b})₂であり、それぞれ存在するR^{2b}は水素またはC_{1～4}アルキルから選択されるか、2つの存在するR^{2b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環を形成する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

R³はメチルまたはCF₃である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

R⁴はメチルまたは-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1～4}アルキルであり、R^{4b}は任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～6}アルキレン鎖であり、R^{4c}は任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 9】

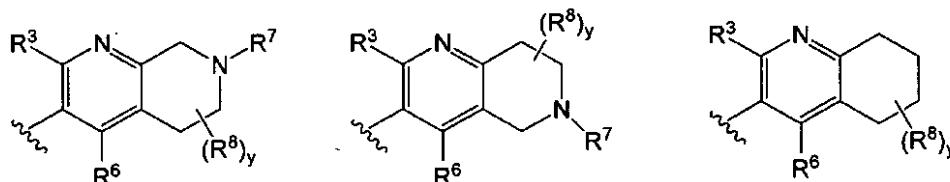
R⁵は任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環であるか、X-R^{5a}であり、Xは任意選択的に置換されたC_{2～6}アルキレン鎖であり、R^{5a}は-N(R^{5b})₂であり、それぞれ存在するR^{5b}は、独立して、水素またはC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{5b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

30

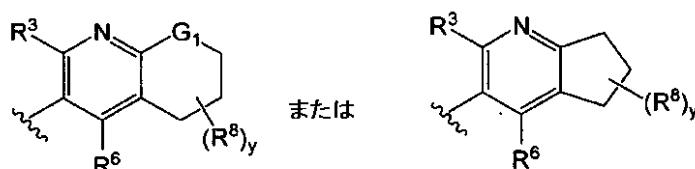
【請求項 10】

R⁴およびR⁵が共に以下：

【化76】



40



(式中、

50

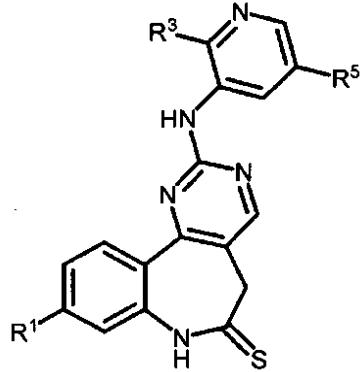
G_1 は、-NH-、-O-、または- $N(CH_3)$ -であり、
 R^7 は、水素または任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族から選択され、
 R^8 は、フルオロ、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族、または- YR^{1a} から選択され、 Y は、-O-、-S-、または- NR^{1a} であり、それぞれ存在する R^{1a} は、独立して、水素または任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であり、
 y は0~4である)から選択される環を形成する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項11】

式I-A:

【化77】

10



20

I-A

の構造を有する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項12】

 R^1 は、任意選択的に置換された C_{1-4} 脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OMEである、請求項11に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項13】

 R^1 は、メチル、エチル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルである、請求項11に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項14】

 R^3 はメチルまたはCF₃である、請求項11に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項15】

 R^5 は任意選択的に置換された C_{3-7} -ヘテロシクリル環であるか、 $X-R^{5a}$ であり、 X は任意選択的に置換された C_{2-6} アルキレン鎖であり、 R^{5a} は- $N(R^{5b})_2$ であり、それぞれ存在する R^{5b} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか、2つの存在する R^{5b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成する、請求項11に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項16】

 R^5 は、任意選択的に置換されたピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基であるか、 $X-R^{5a}$ であり、 X は C_{2-4} アルキレン鎖であり、 R^{5a} は- $N(R^{5b})_2$ であり、それぞれ存在する R^{5b} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか、2つの存在する R^{5b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基を形成する、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項17】

前記ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基が1~4個の存在する C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルに任意選択的に置換される、

50

請求項 1 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 8】

以下：

a) R^1 は、メチル、エチル、プロピル、- $C F_3$ 、Cl、- CN、- OMe、またはシクロプロピルであり、

b) R^3 はメチルまたは $C F_3$ であり、

c) R^5 は、任意選択的に置換されたピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基であるか、 $X - R^{5a}$ であり、 X は C_{2-4} アルキレン鎖であり、 R^{5a} は- $N(R^{5b})_2$ であり、それぞれ存在する R^{5b} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか、2つの存在する R^{5b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基を形成する、請求項 1 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

10

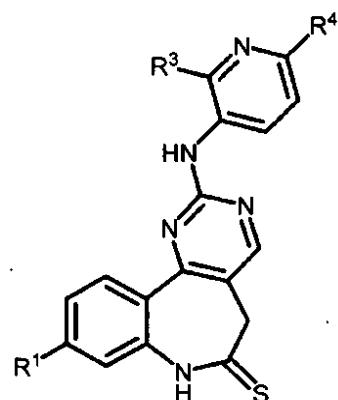
【請求項 1 9】

R^1 は Cl または $C F_3$ であり、 R^3 はメチルである、請求項 1 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 0】

式 I - B :

【化 7 8】



20

30

I-B.

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 1】

R^1 は、任意選択的に置換された C_{1-4} 脂肪族、ハロゲン、- CN、または- OMe である、請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 2】

R^1 は、メチル、エチル、- $C F_3$ 、Cl、- CN、- OMe、またはシクロプロピルである、請求項 2 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 2 3】

R^3 はメチルまたは $C F_3$ である、請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 4】

R^4 は- $N R^{4a} R^{4b}$ であり、 R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成するか、 R^{4a} は水素または C_{1-4} アルキルであり、 R^{4b} は任意選択的に置換された C_{3-7} - ヘテロシクリル環であるか、W- R^{4c} であり、W は任意選択的に置換された C_{2-4} アルキレン鎖であり、 R^{4c} は任意選択的に置換された C_{3-7} - ヘテロシクリル環または- $N(R^{4d})_2$ であり、それ存在する R^{4d} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルであるか

50

、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成する、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項25】

R⁴は-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1~4}アルキルであり、R^{4b}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2~4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1~6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成する、請求項24に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項26】

以下：

a) R¹は、メチル、エチル、プロピル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルであり、

b) R³はメチルまたはCF₃であり、

c) R⁴は-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1~4}アルキルであり、R^{4b}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2~4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1~6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成する、請求項20に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

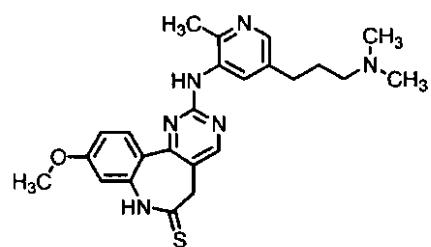
【請求項27】

R¹はClまたはCF₃であり、R³はメチルである、請求項26に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

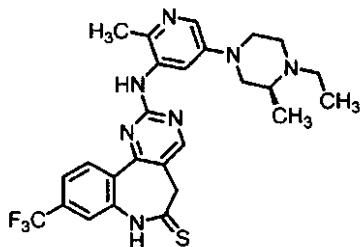
【請求項28】

前記化合物が、以下：

【化 7 9】

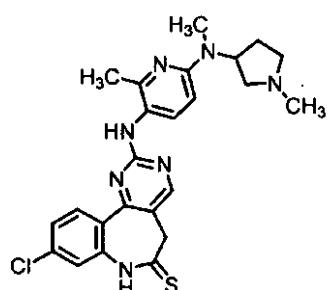


I-1

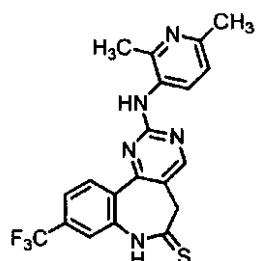


I-2

10

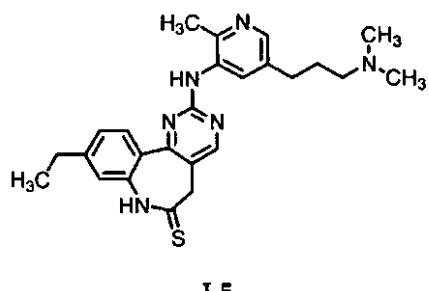


I-3

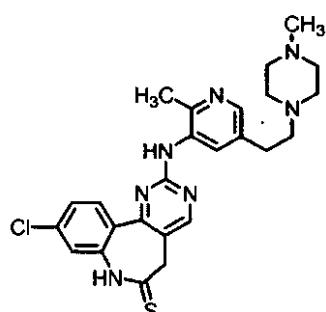


I-4

20



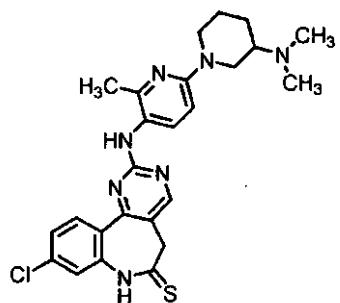
I-5



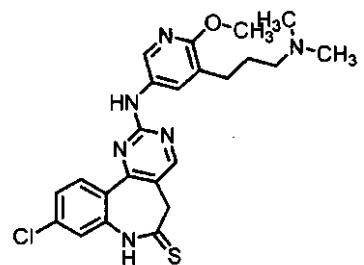
I-6

30

【化 8 0】

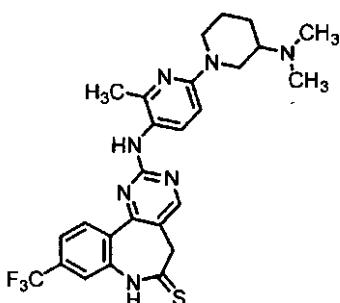


I-7

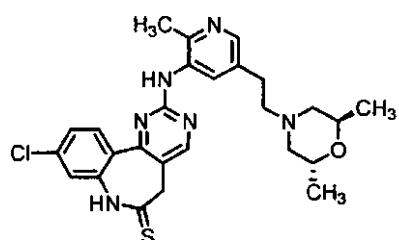


I-8

10

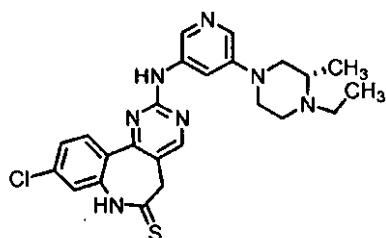


I-9

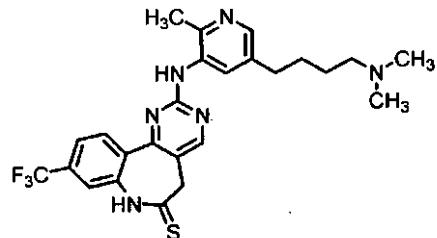


I-10

20



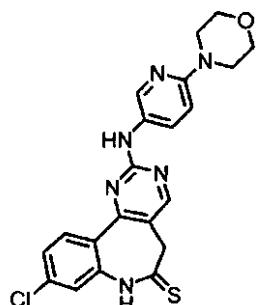
I-11



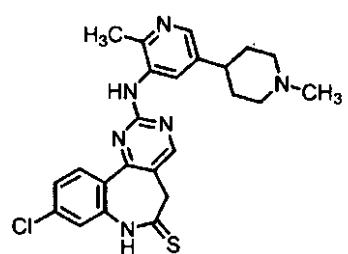
I-12

30

【化 8 1】

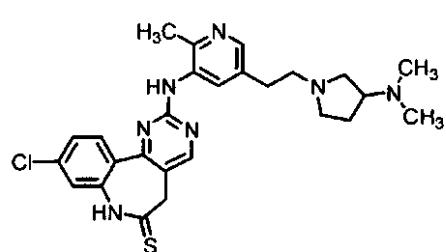


I-13

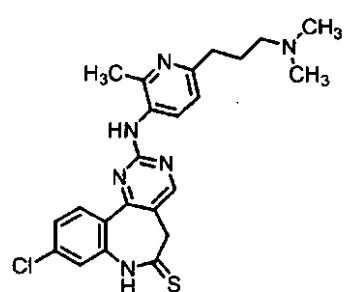


I-14

10

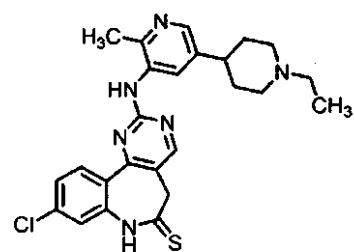


I-15

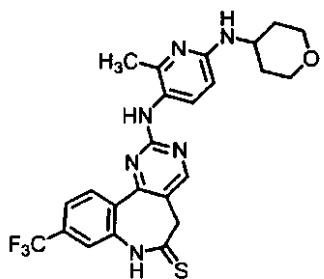


I-16

20



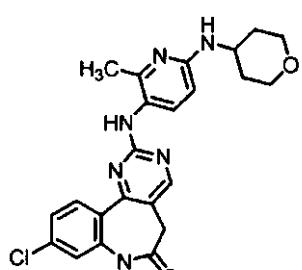
I-17



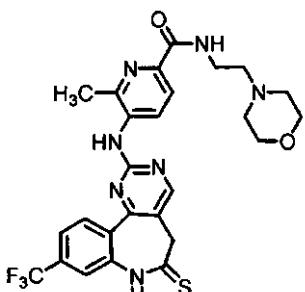
I-18

30

【化 8 2】

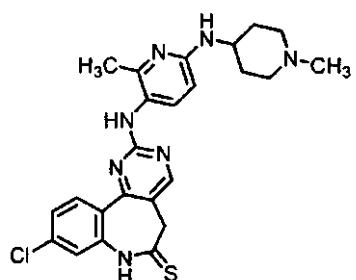


I-19

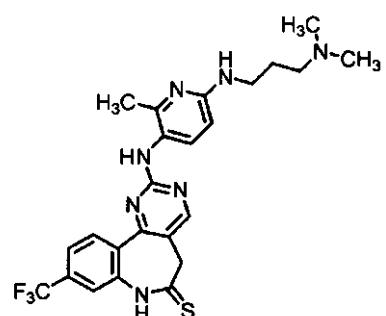


I-21

10

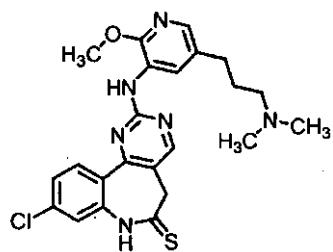


I-22

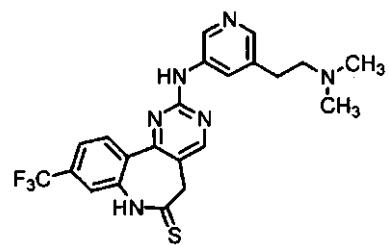


I-23

20



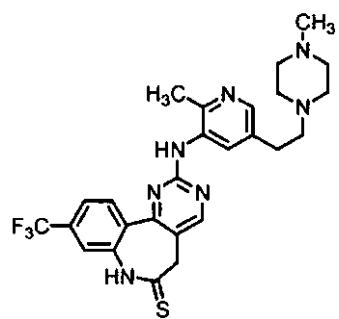
I-24



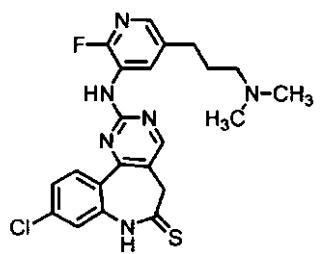
I-25

30

【化 8 3】

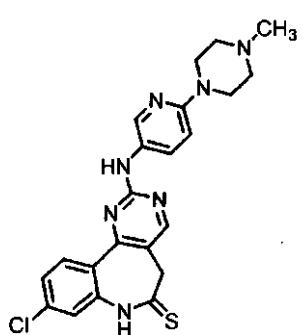


I-26

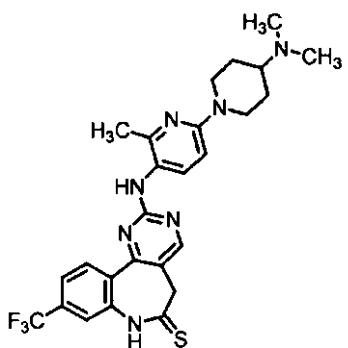


I-27

10

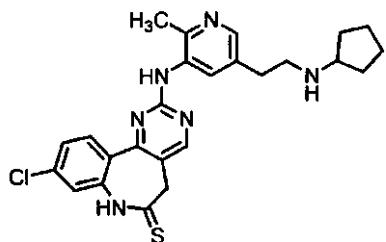


I-28

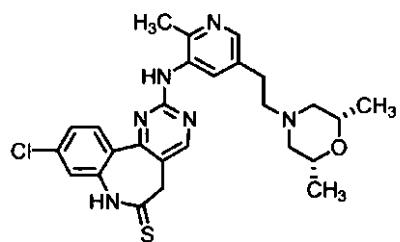


I-29

20



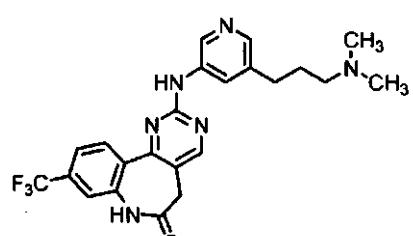
I-30



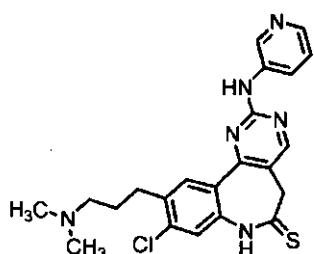
I-31

30

【化 8 4】

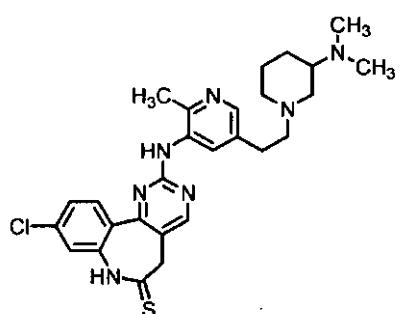


I-32

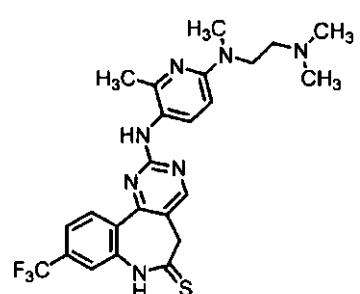


I-33

10

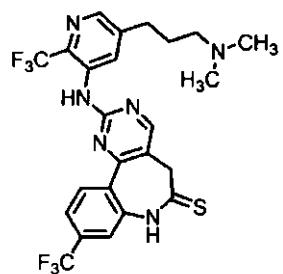


I-34

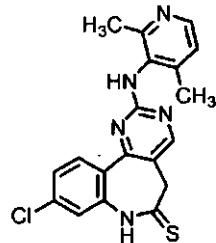


I-35

20



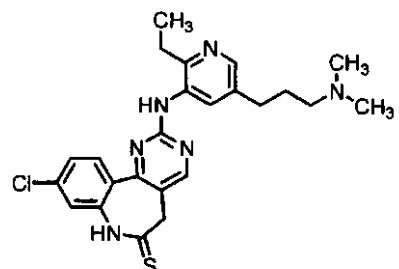
I-36



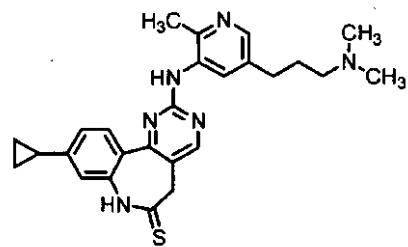
I-37

30

【化 8 5】

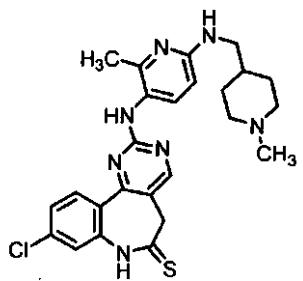


I-38

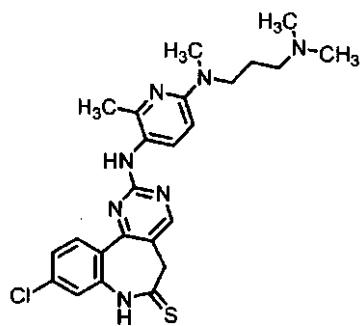


I-39

10

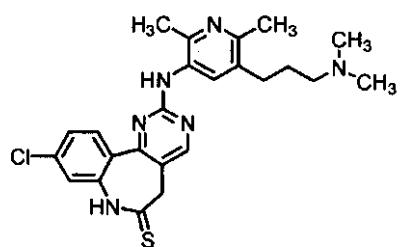


I-40

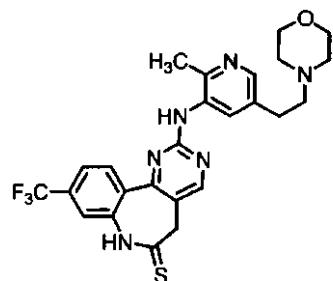


I-41

20



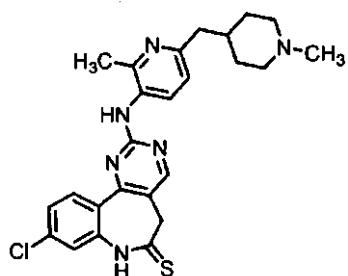
I-42



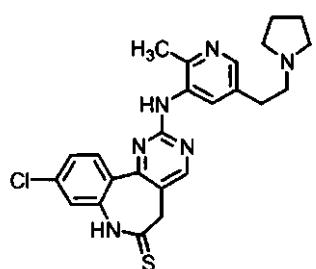
I-43

30

【化 8 6】

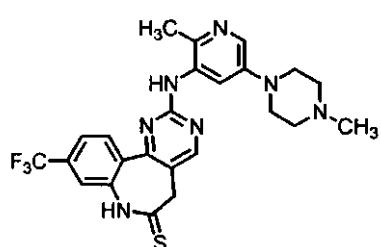


I-44

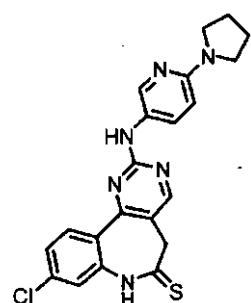


I-45

10

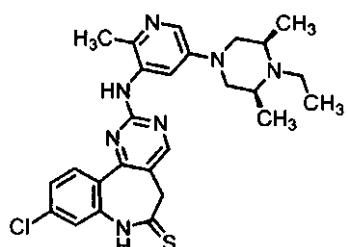


I-46

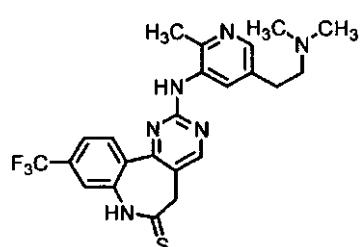


I-47

20



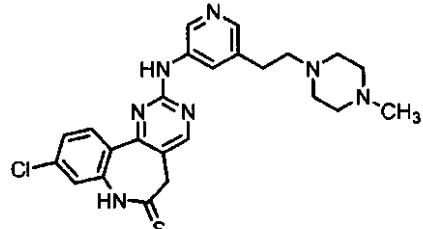
I-49



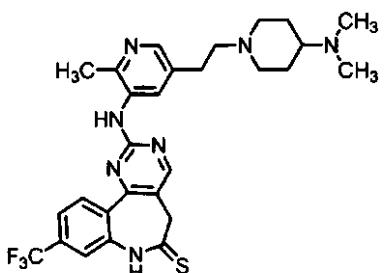
I-50

30

【化 8 7】

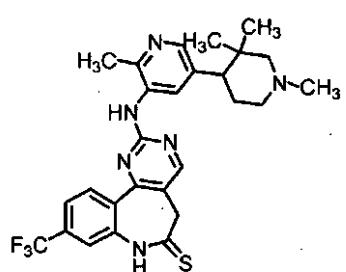


I-51

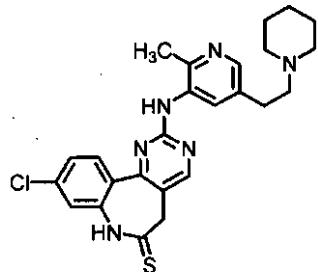


I-52

10

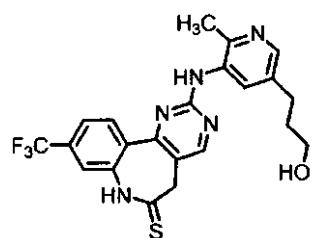


I-53

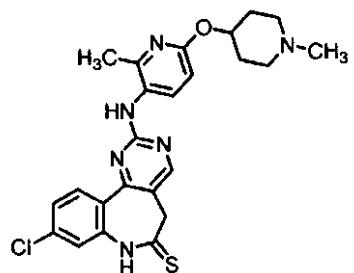


I-54

20



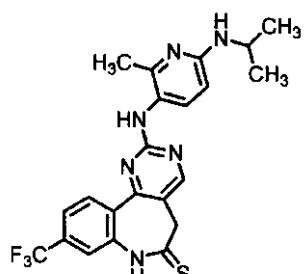
I-55



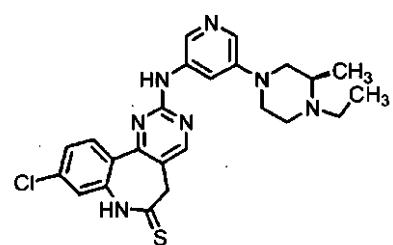
I-56

30

【化 8 8】

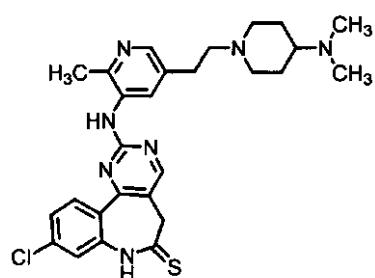


I-57

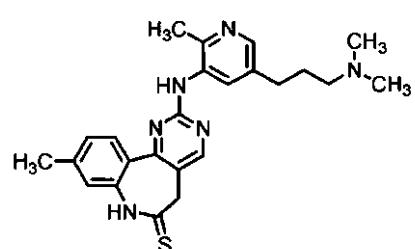


I-58

10

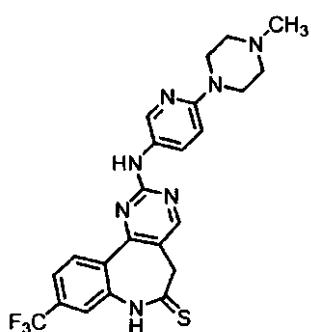


I-59

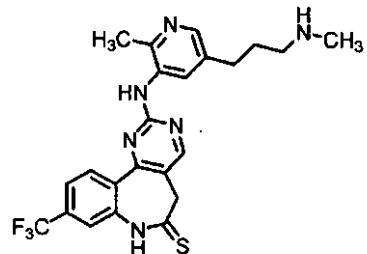


I-60

20



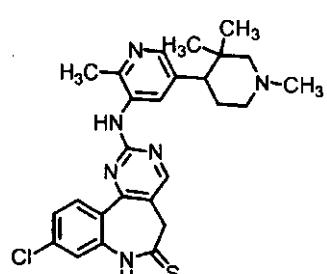
I-61



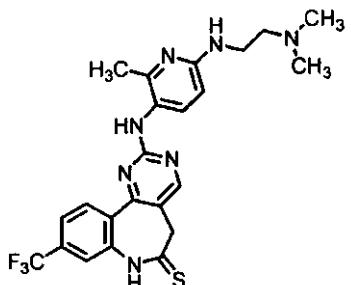
I-62

30

【化 8 9】

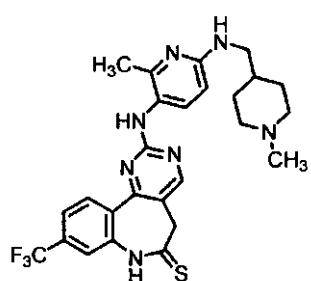


I-63

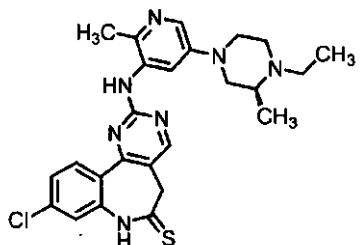


I-64

10

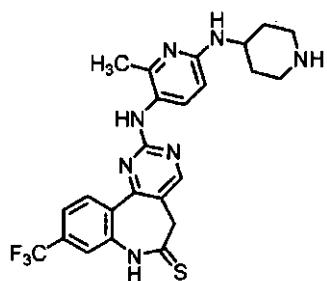


I-65

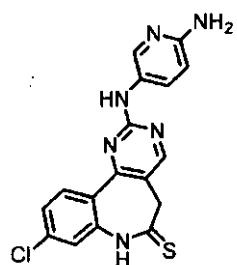


I-66

20



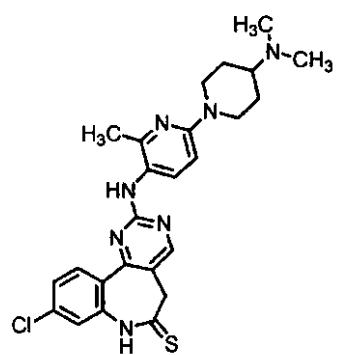
I-67



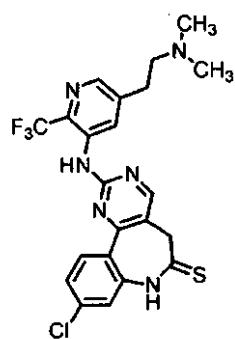
I-68

30

【化 9 0】

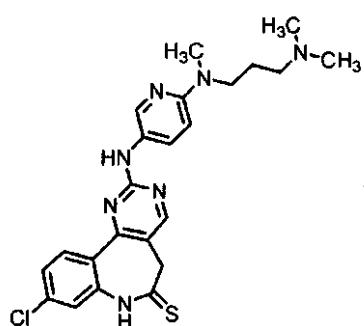


I-69

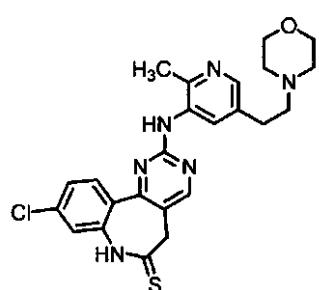


I-70

10

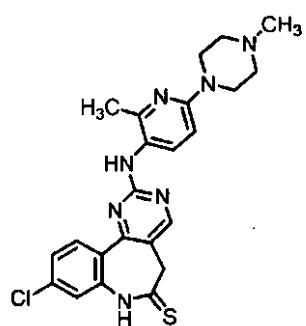


I-71

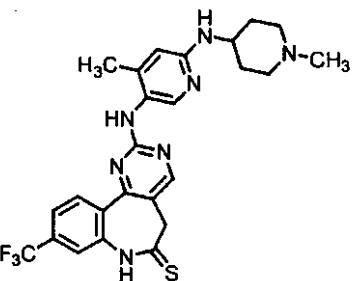


I-72

20



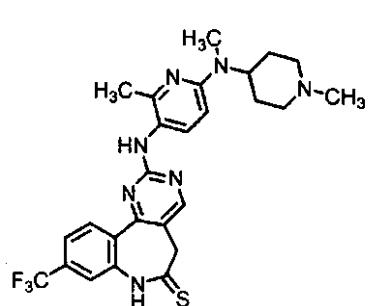
I-73



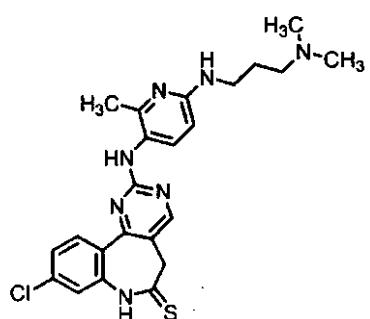
I-74

30

【化 9 1】

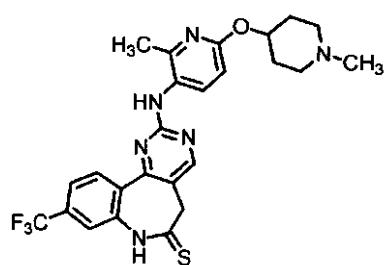


I-75

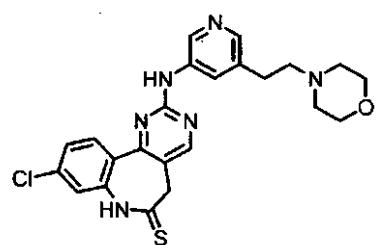


I-76

10

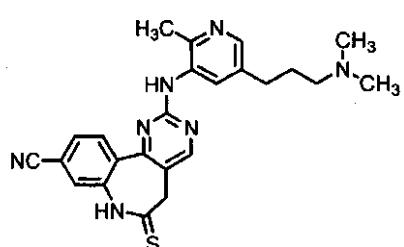


I-77

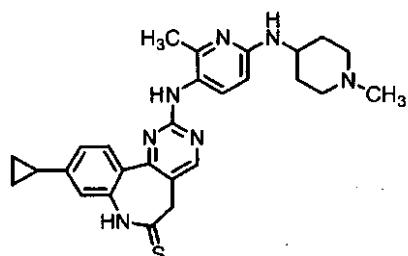


I-78

20



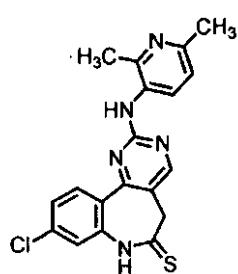
I-79



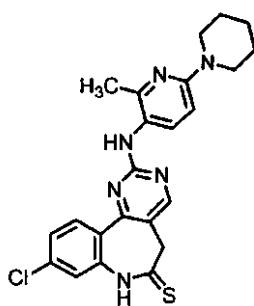
I-80

30

【化 9 2】

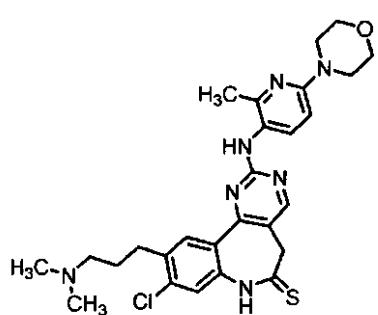


I-81

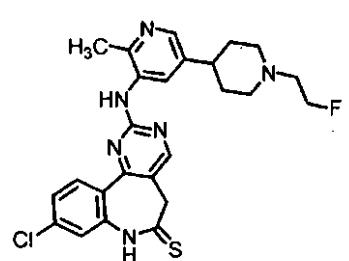


I-82

10

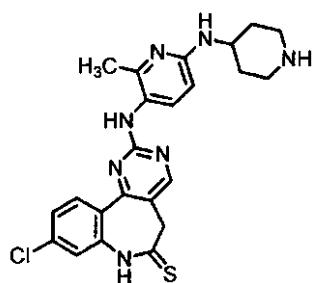


I-83

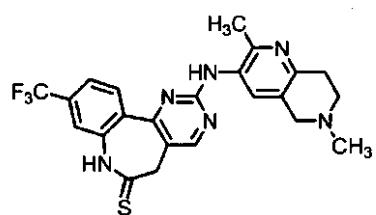


I-84

20



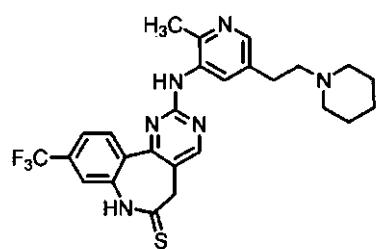
I-85



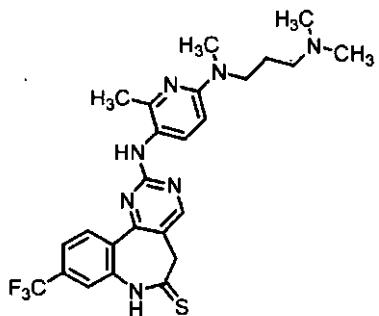
I-86

30

【化 9 3】

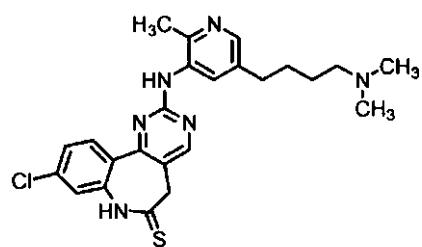


I-87

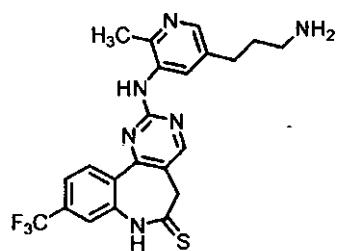


I-88

10

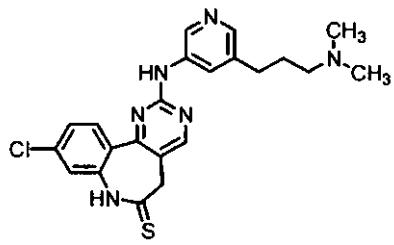


I-89

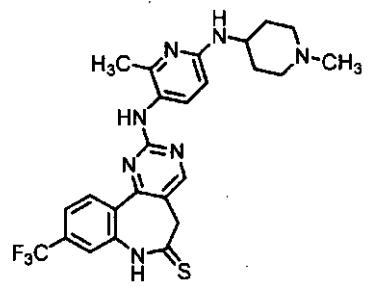


I-90

20



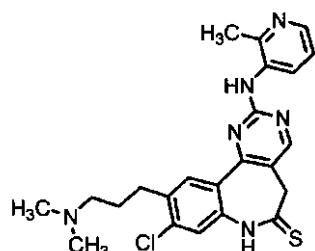
I-91



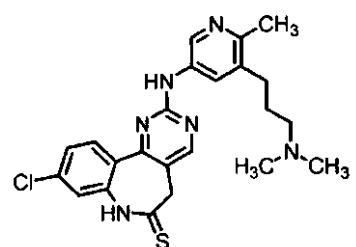
I-92

30

【化 9 4】

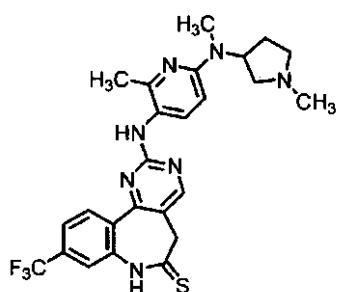


I-93

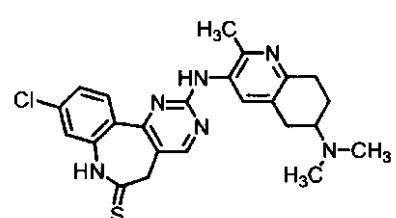


I-94

10

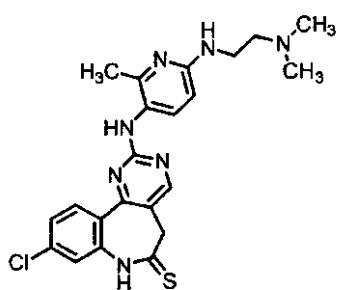


I-95

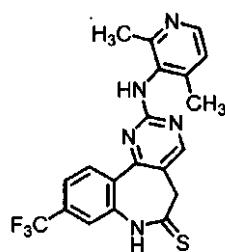


I-96

20



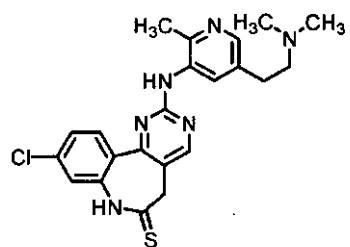
I-97



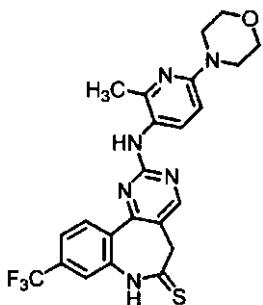
I-98

30

【化 95】

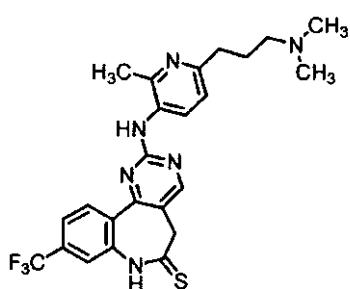


I-99

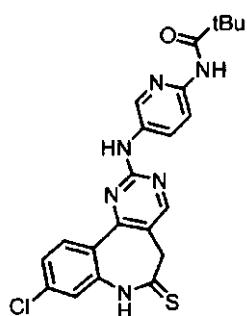


I-100

10

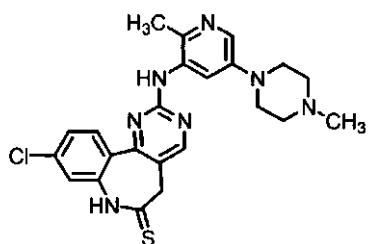


I-101

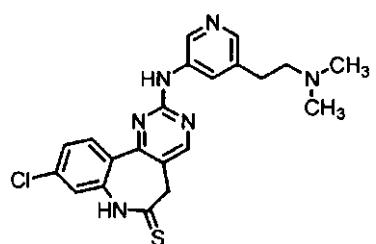


I-102

20



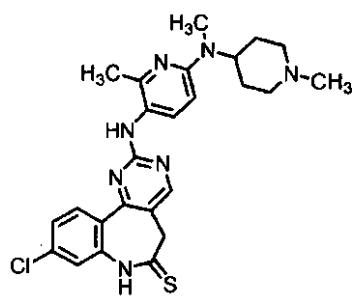
I-103



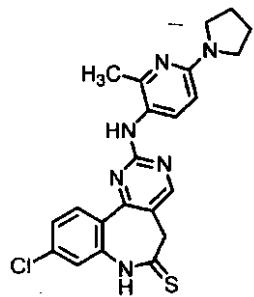
I-104

30

【化96】

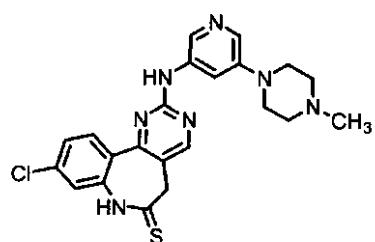


I-105

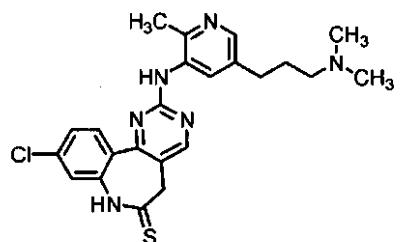


I-106

10

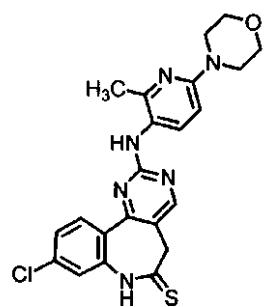


I-107

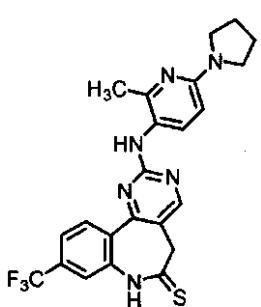


I-108

20



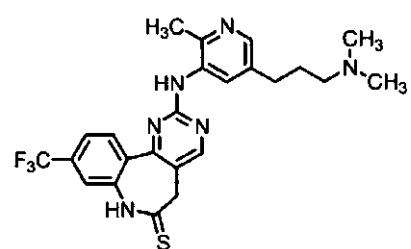
I-109



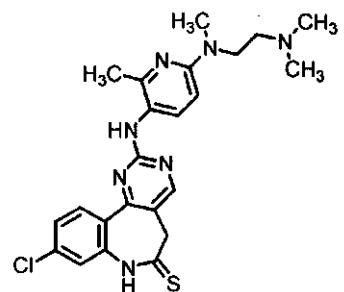
I-110

30

【化 9 7】

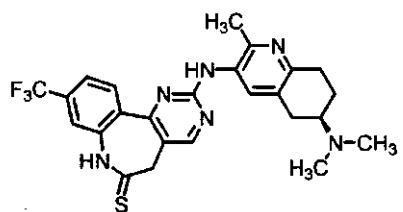


I-111

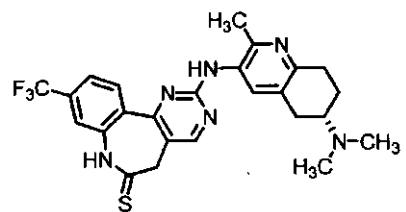


I-112

10

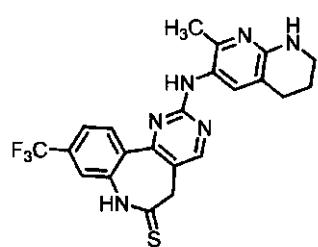


I-113

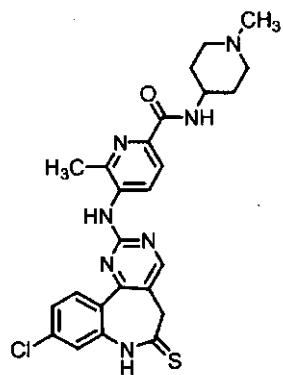


I-114

20



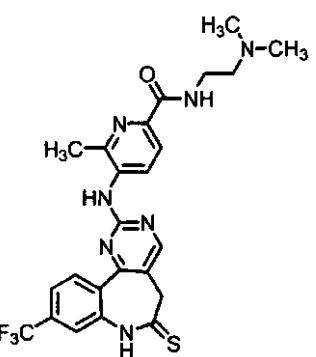
I-115



I-116

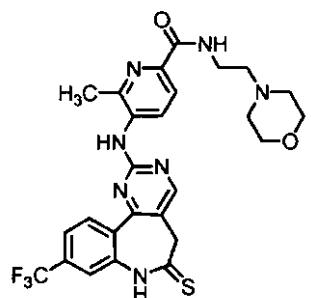
30

【化 9 8】

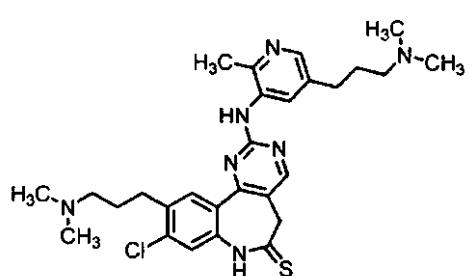


10

I-118

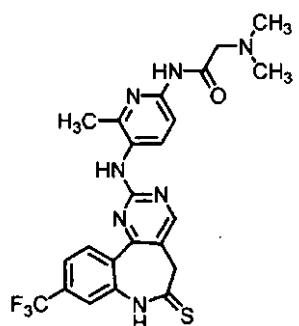


I-119

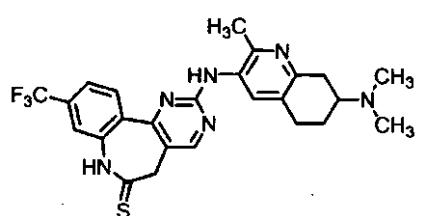


I-120

20



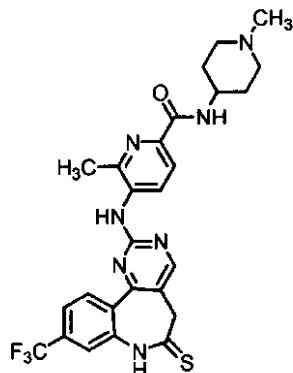
I-121



I-122

30

【化99】



10

I-123

から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項29】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物。

【請求項30】

請求項1に記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩または請求項29に記載の組成物を含む、患者におけるPLK活性を阻害するための組成物。

20

【請求項31】

請求項1に記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩または請求項29に記載の組成物を含む、患者における増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症性障害、または免疫学的に媒介される障害を処置するための組成物。

【請求項32】

請求項1に記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩または請求項29に記載の組成物を含む、患者における癌を処置するための組成物。

【請求項33】

前記癌が、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、または結腸、乳房、胃、卵巣、子宮頸部、肺、中枢神経系(CNS)、直腸、前立腺、膀胱、もしくは脾臓から選択される癌である、請求項32に記載の組成物。

30

【請求項34】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩でのPLKの阻害によって癌細胞の有糸分裂が妨げられる、請求項32に記載の組成物。

【請求項35】

化学療法薬および放射線療法からなる群から選択される細胞毒性薬と併せて投与されることを特徴とする、請求項32に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本出願は、2008年12月5日出願の米国仮特許出願第61/200,945号(継続中)の利益を主張する。米国仮特許出願第61/200,945号の全体の内容が、本明細書中で参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

プロテインキナーゼは、ヌクレオシド三リン酸からタンパク質受容体ヘリン酸基を移動させる構造的に関連する酵素の巨大なファミリーを構成する。無数の細胞機能(DNA複製、細胞周期進行、エネルギー代謝、および細胞の成長および分化が含まれる)は、プロ

50

テインキナーゼによって媒介される可逆的タンパク質リン酸化事象によって制御される。さらに、プロテインキナーゼ活性は、多数の病状に関与している。したがって、最近、プロテインキナーゼが実質的な創薬の標的とされており、いくつかのプロテインキナーゼイントンヒビターが規制機関で承認されている（非特許文献1；非特許文献2に概説）。

【0003】

PLKは、細胞周期調節で重要な役割を果たすセリン/トレオニンプロテインキナーゼである。PLKは、中心体成熟の制御、誘発因子の活性化、阻害成分の分解、染色体凝縮、および有糸分裂からの排出によって複数の段階で有糸分裂を介した侵入および進行を調節する（非特許文献3；非特許文献4で概説）。PLKは、多数の癌（黒色腫、前立腺、卵巣癌、結腸直腸癌、肺腺癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮内膜癌、神経膠腫、頭頸部の扁平上皮癌、および非ホジキンリンパ腫など）で過剰発現されている（非特許文献5；非特許文献6；非特許文献7；非特許文献8；非特許文献9；非特許文献10；非特許文献11；非特許文献12；非特許文献13；非特許文献14；非特許文献15；非特許文献16）。発現レベルが増加するにつれて、予後不良および低生存率との関連が高くなる（非特許文献6；非特許文献17；非特許文献18；非特許文献19；非特許文献20；非特許文献21；非特許文献6；非特許文献22；非特許文献23）。キナーゼの過剰発現によって細胞が形質変換されて発癌性を示すようになり、それにより、これらの細胞がマウスにおいて腫瘍を形成する能力を獲得する（非特許文献24）。PLKタンパク質レベルはまた、培養において正常な細胞株と比較して腫瘍中で上昇する。腫瘍細胞株におけるRNA干渉によるPLKタンパク質発現の下方制御により、細胞増殖が減少し、前中期で有糸分裂が停止し、急速にアポトーシスに進行する（非特許文献25；非特許文献26）。この影響は正常な細胞株では認められなかった。さらに、ヒト異種移植片を使用したマウスにおける低分子ヘアピン発現によるPLKの下方制御により、腫瘍成長が18%に減少した（非特許文献27；非特許文献28）。有糸分裂の進行におけるPLKの重要な役割、広範な悪性疾患におけるその過剰発現、およびその阻害の際に認められた抗増殖効果により、治療標的としての実施可能性が証明される。

【0004】

したがって、PLKのインヒビターは、PLK活性に関連する種々の疾患または容態の処置に有用であり、特に、多数のこれらの障害に現在利用可能な処置の不適切さを考慮すると必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Fischer, Curr. Med. Chem., 11: 1563 (2004)

【非特許文献2】Dancey and Sausville, Nature Rev. Drug Disc., 2: 296 (2003)

【非特許文献3】Barr et al., Nature Reviews Mol Cell Biol., 5; 429 (2004)

【非特許文献4】Petronczki et al., Dev. Cell, 5; 646 (2008)

【非特許文献5】Kneisel et al., J Cutan Pathol 29: 354 (2002)

【非特許文献6】Takai et al. Cancer Lett 169: 41 (2001)

【非特許文献7】Takahashi et al. Cancer Sci.; 94 (2): 148 (2003)

【非特許文献8】Macmillan et al., Ann. Surg. Oncol. 8: 729 (2001)

【非特許文献9】Gray et al. Mol. Cancer Ther. 3: 64 (2004)

10

20

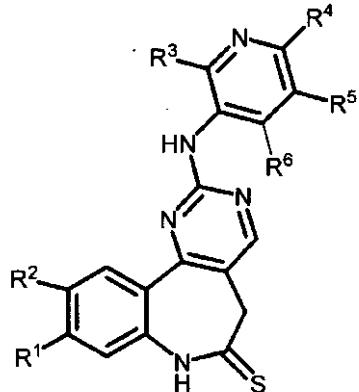
30

40

50

- 1 (2 0 0 4)
- 【非特許文献 10】 Dietzmann et al. J. Neurooncol. 53 : 1 (2 0 0 1)
- 【非特許文献 11】 Ito et al. Br. J. Cancer 90 : 414 (2 0 0 5)
- 【非特許文献 12】 Weichert et al. Pancreatology. 5 : 259 (2 0 0 5)
- 【非特許文献 13】 Mito et al. Leuk. Lymphoma 46 : 225 (2 0 0 5)
- 【非特許文献 14】 Liu et al. Oncology 74 : 96 (2 0 0 8) 10
- 【非特許文献 15】 Yamamoto et al. Oncology 70 (3) : 231 (2 0 0 6)
- 【非特許文献 16】 Weichert et al. Cancer Sci. 97 (4) : 271 (2 0 0 6)
- 【非特許文献 17】 Wolf et al. Oncogene 14 : 543 (1 9 9 7)
- 【非特許文献 18】 Knecht et al. Cancer Res. 59 (1 9 9 9)
- 【非特許文献 19】 Strebhardt et al. JAMA 283 : 479 (2 0 0 0) 20
- 【非特許文献 20】 Weichert et al. World J. Gastroenterol 11 : 5644 (2 0 0 5)
- 【非特許文献 21】 Tokumitsu et al. Int. J. Oncol. 15 : 687 (1 9 9 9)
- 【非特許文献 22】 Weichert et al. Prostate 60 : 240 (2 0 0 4)
- 【非特許文献 23】 Kanaji et al. Oncology 70 (2) : 126 (2 0 0 6)
- 【非特許文献 24】 Smith et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 234 ; 397 (1 9 9 7) 30
- 【非特許文献 25】 Spankuch-Schmitt et al. J. Natl. Cancer Inst. 94 (2 4) : 1863 (2 0 0 2)
- 【非特許文献 26】 Spankuch-Schmitt et al. Oncogene 21 (2 0) : 3162 (2 0 0 2)
- 【非特許文献 27】 Spankuch et al. J. Natl. Cancer Inst. 96 (1 1) : 862 (2 0 0 4)
- 【非特許文献 28】 Kappel et al. Nucleic Acids Res. 34 (1 6) 4527 (2 0 0 6)
- 【発明の概要】
- 【課題を解決するための手段】 40
- 【0006】
- 例えは、本発明は以下の項目を提供する。
- (項目1)
- 式I :

【化75】



10

(式中、

R¹ は、水素、-CN、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁~₆脂肪族、または-YR¹^aから選択され、

Y は、-O-、-S-、または-NR¹^aであり、それぞれ存在するR¹^aは、独立して、水素または任意選択的に置換されたC₁~₆脂肪族であり、

R² は、水素、ハロゲン、-ZR²^a、または-OR²^bから選択され、

Z は任意選択的に置換されたC₁~₆アルキレン鎖であり、R²^aは、-OR²^b、-N(R²^b)₂、-SR²^b、-C(O)N(R²^b)₂、-N(R²^b)C(O)R²^b、-SO₂N(R²^b)₂、-NR²^bSO₂R²^b、-NR²^bC(O)N(R²^b)₂、または-NR²^bSO₂N(R²^b)₂であり、それぞれ存在するR²^bは、独立して、水素または任意選択的に置換されたC₁~₆アルキルであるか、2つの存在するR²^bが、それらが結合する1つの窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

R³ は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたC₁~₄アルキル、または任意選択的に置換されたC₁~₄アルコキシから選択され、

R⁴ は、水素、任意選択的に置換されたC₁~₆脂肪族、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環、-(CH₂)_xNR⁴^aR⁴^b、-(CH₂)_xNR⁴^aC(O)R⁴^b、-(CH₂)_xNR⁴^aS(O)₂R⁴^b、-(CH₂)_xC(O)R⁴^b、-(CH₂)_xC(O)NR⁴^aR⁴^b、-(CH₂)_xS(O)₂NR⁴^aR⁴^b、または-(CH₂)_xOR⁴^bから選択され、

それぞれ存在するxは、独立して、0~6であり、

R⁴^a は水素または任意選択的に置換されたC₁~₆脂肪族であり、

R⁴^b は、水素、任意選択的に置換されたC₁~₆脂肪族、任意選択的に置換されたC₃~₇-ヘテロシクリルまたはC₃~₇カルボシクリル環であるか、W-R⁴^cであり、Wは任意選択的に置換されたC₂~₆アルキレン鎖であり、R⁴^cは、任意選択的に置換されたC₃~₇-ヘテロシクリル環、-OR⁴^d、-N(R⁴^d)₂、-SR⁴^d、-C(O)N(R⁴^d)₂、-N(R⁴^d)C(O)R⁴^d、-SO₂N(R⁴^d)₂、-NR⁴^dSO₂R⁴^d、-NR⁴^dC(O)N(R⁴^d)₂、または-NR⁴^dSO₂N(R⁴^d)₂であり、それぞれ存在するR⁴^dは、独立して、水素または任意選択的に置換されたC₁~₆脂肪族であるか、2つの存在するR⁴^dが、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成するか、

R⁴^a およびR⁴^bが、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

R⁵ は、水素、任意選択的に置換されたC₁~₆脂肪族、任意選択的に置換されたC₃~₇-ヘテロシクリル環であるか、X-R⁵^aであり、Xは任意選択的に置換されたC₂~₆アルキレン鎖または-NR⁵^cであり、

Xが任意選択的に置換されたC₂~₆アルキレン鎖である場合、R⁵^aは、-OR⁵

20

30

40

50

b 、 $-N(R^5b)_2$ 、 $-SR^5b$ 、 $-C(O)N(R^5b)_2$ 、 $-N(R^5b)C(O)$
 $)R^5b$ 、 $-SO_2N(R^5b)_2$ 、 $-NR^5bSO_2R^5b$ 、 $-NR^5bC(O)N(R^5b)_2$ 、または $-NR^5bSO_2N(R^5b)_2$ であり、

X が $-NR^5C$ である場合、 R^5a は水素または任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族であるか、 R^5a および R^5c が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成し、

それぞれ存在する R^5b および R^5c は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか、2つの存在する R^5b または R^5a および R^5c が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成するか、

R⁴ および R⁵ が共に任意選択的に置換された 5 ~ 7 員の脂環式環またはヘテロシクリル環を形成し、

R^6 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された C_{1-4} アルキル、または任意選択的に置換された C_{1-4} アルコキシから選択される) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

（項目2）

R^2 、 R^4 、および R^6 はそれぞれ水素である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R^2 、 R^5 、および R^6 はそれぞれ水素である、項目1に記載の化合物。

(項目 4)

R¹ は、任意選択的に置換された C₁ ~ 4 脂肪族、ハロゲン、-CN、または -OMe である、項目 1 に記載の化合物。

(項目5)

R¹ は、メチル、エチル、- C₂F₅、C₁、- CN、- OMe、またはシクロプロピルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

R^2 は水素または $-Z-R^2a$ であり、 Z は $-(CH_2)_{2-4}$ であり、 R^2a は $N(R^2b)_2$ であり、 それぞれ存在する R^2b は水素または C_{1-4} アルキルから選択されるか、 2 つの存在する R^2b が、 それらが結合する窒素原子と共に、 任意選択的に置換された C_{3-7} -ヘテロシクリル環を形成する、 項目 1 に記載の化合物。

（項目7）

B^3 はメチルまたは C_2F_5 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

R^4 はメチルまたは $-NR^4aR^4b$ であり、 R^4a および R^4b が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成するか、 R^4 ^a は水素または $C_{1~4}$ アルキルであり、 R^4b は任意選択的に置換された $C_{3~7}$ - ヘテロシクリル環であるか、 $W-R^4c$ であり、 W は任意選択的に置換された $C_{2~6}$ アルキレン鎖であり、 R^4c は任意選択的に置換された $C_{3~7}$ - ヘテロシクリル環である、項目 1 に記載の化合物。

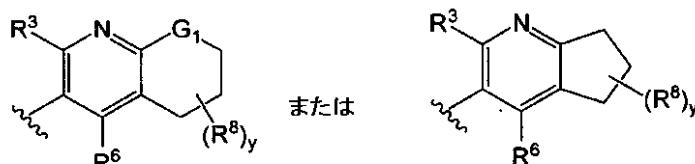
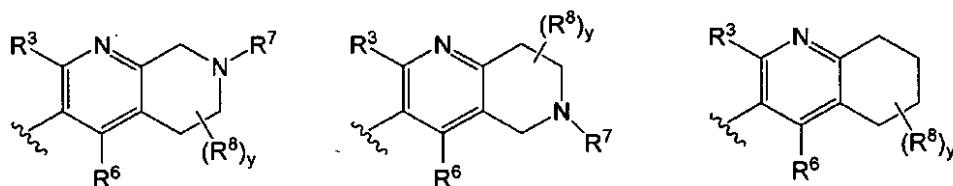
(項目 9)

R^5 は任意選択的に置換された C_{3-7} - ヘテロシクリル環であるか、 $X - R^{5a}$ であり、 X は任意選択的に置換された C_{2-6} アルキレン鎖であり、 R^{5a} は $-N(R^{5b})_2$ であり、 それそれ存在する R^{5b} は、 独立して、 水素または C_{1-6} アルキルであるか、 2 つの存在する R^{5b} が、 それらが結合する窒素原子と共に、 任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成する、 項目 1 に記載の化合物。

（項目10）

R⁴ および R⁵ が共に以下：

【化76】



10

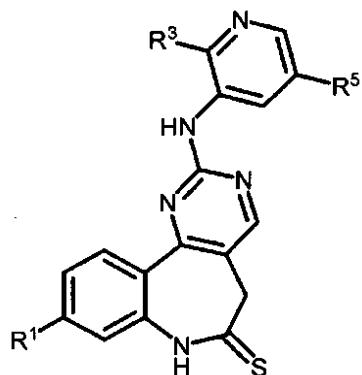
(式中、

G₁は、-NH-、-O-、または-N(CH₃)-であり、R⁷は、水素または任意選択的に置換されたC₁~₆脂肪族から選択され、R⁸は、フルオロ、任意選択的に置換されたC₁~₆脂肪族、または-YR^{1a}から選択され、Yは、-O-、-S-、または-NR^{1a}であり、それぞれ存在するR^{1a}は、独立して、水素または任意選択的に置換されたC₁~₆脂肪族であり、yは0~4である)から選択される環を形成する、項目1に記載の化合物。

(項目11)

式I-A:

【化77】



30

I-A

の構造を有する、項目1に記載の化合物。

40

(項目12)

R¹は、任意選択的に置換されたC₁~₄脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OMEである、項目11に記載の化合物。

(項目13)

R¹は、メチル、エチル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルである、項目11に記載の化合物。

(項目14)

R³はメチルまたはCF₃である、項目11に記載の化合物。

(項目15)

R⁵は任意選択的に置換されたC₃~₇-ヘテロシクリル環であるか、X-R^{5a}であり

50

、Xは任意選択的に置換されたC₂～₆アルキレン鎖であり、R^{5a}は-N(R^{5b})₂であり、それぞれ存在するR^{5b}は、独立して、水素またはC₁～₆アルキルであるか、2つの存在するR^{5b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成する、項目11に記載の化合物。

(項目16)

R⁵は、任意選択的に置換されたピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基であるか、X-R^{5a}であり、XはC₂～₄アルキレン鎖であり、R^{5a}は-N(R^{5b})₂であり、それぞれ存在するR^{5b}は、独立して、水素またはC₁～₆アルキルであるか、2つの存在するR^{5b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基を形成する、項目15に記載の化合物。

10

(項目17)

前記ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基が1～4個の存在するC₁～₄アルキルまたはC₁～₄ハロアルキルに任意選択的に置換される、項目16に記載の化合物。

(項目18)

以下：

a) R¹は、メチル、エチル、プロピル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルであり、

b) R³はメチルまたはCF₃であり、

20

c) R⁵は、任意選択的に置換されたピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基であるか、X-R^{5a}であり、XはC₂～₄アルキレン鎖であり、R^{5a}は-N(R^{5b})₂であり、それぞれ存在するR^{5b}は、独立して、水素またはC₁～₆アルキルであるか、2つの存在するR^{5b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基を形成する、項目11に記載の化合物。

(項目19)

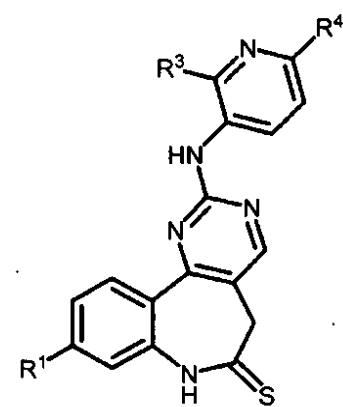
R¹はClまたはCF₃であり、R³はメチルである、項目18に記載の化合物。

(項目20)

式I-B：

30

【化78】



40

I-B.

の構造を有する、項目1に記載の化合物。

(項目21)

R¹は、任意選択的に置換されたC₁～₄脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OMEである、項目20に記載の化合物。

50

(項目22)

R¹は、メチル、エチル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルである、項目21に記載の化合物。

(項目23)

R³はメチルまたはCF₃である、項目20に記載の化合物。

(項目24)

R⁴は-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1～4}アルキルであり、R^{4b}は任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は任意選択的に置換されたC_{3～7}-ヘテロシクリル環または-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成する、項目20に記載の化合物。

10

(項目25)

R⁴は-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1～4}アルキルであり、R^{4b}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成する、項目24に記載の化合物。

20

(項目26)

以下：

a) R¹は、メチル、エチル、プロピル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルであり、

b) R³はメチルまたはCF₃であり、

c) R⁴は-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1～4}アルキルであり、R^{4b}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2～4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1～6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成する、項目20に記載の化合物。

30

(項目27)

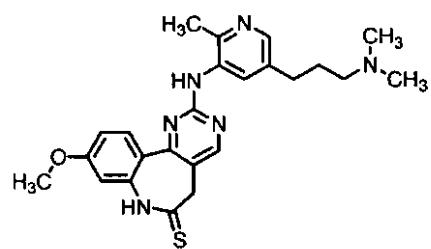
R¹はClまたはCF₃であり、R³はメチルである、項目26に記載の化合物。

40

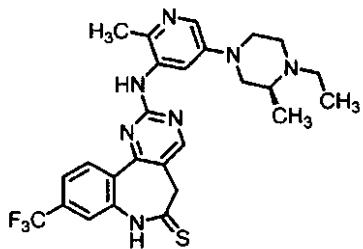
(項目28)

前記化合物が、以下：

【化 7 9】

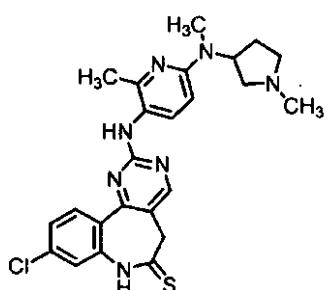


I-1

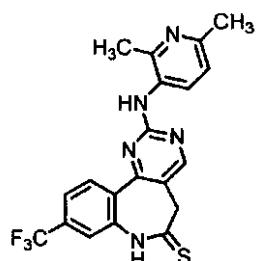


I-2

10

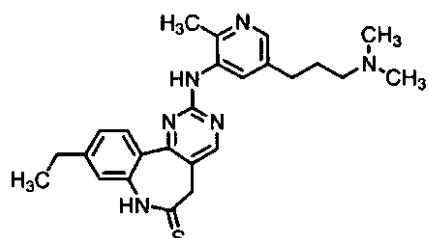


I-3

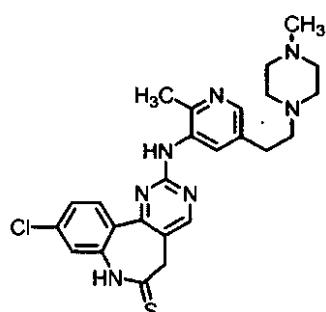


I-4

20



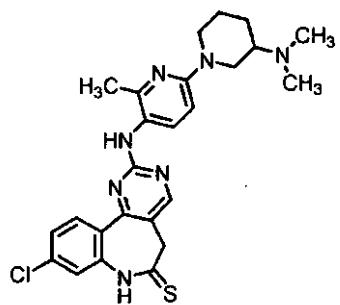
I-5



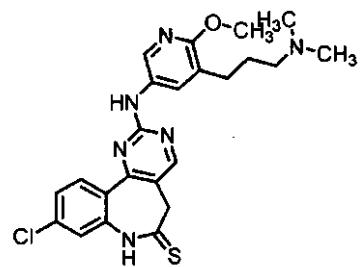
I-6

30

【化 8 0】

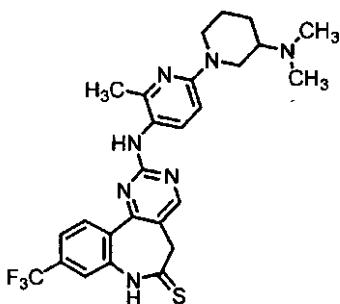


I-7

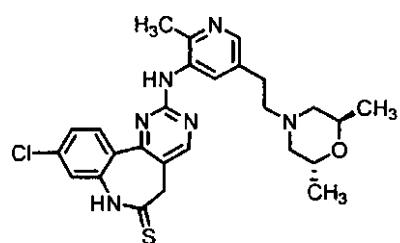


I-8

10

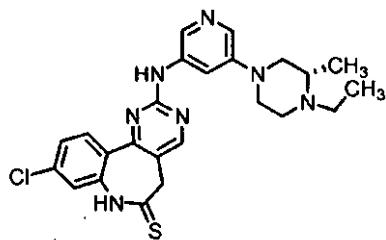


I-9

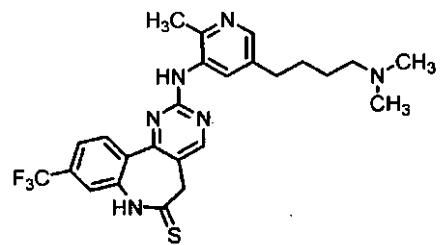


I-10

20



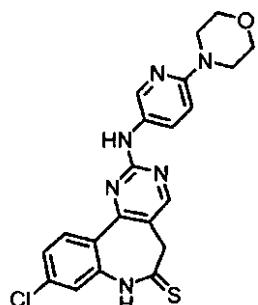
I-11



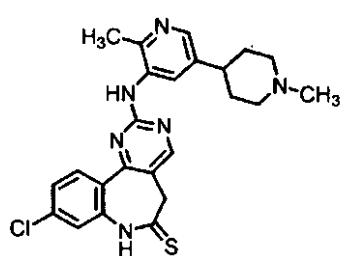
I-12

30

【化 8 1】

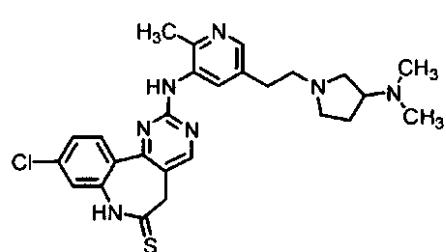


I-13

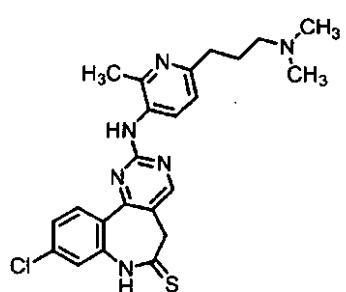


I-14

10

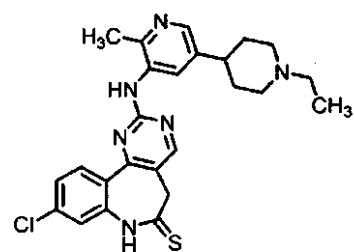


I-15

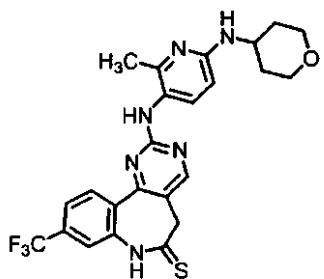


I-16

20



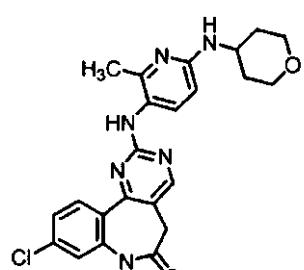
I-17



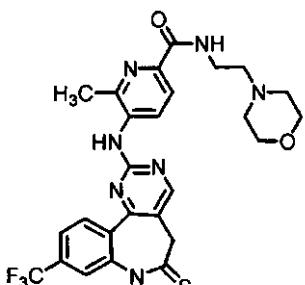
I-18

30

【化 8 2】

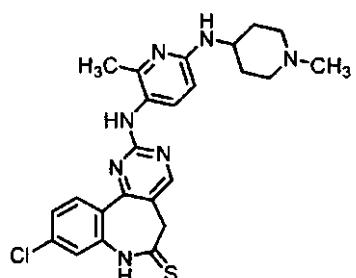


I-19

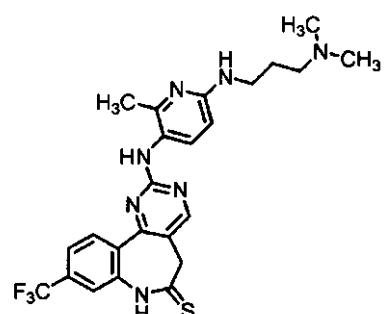


I-21

10

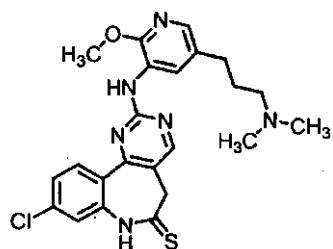


I-22

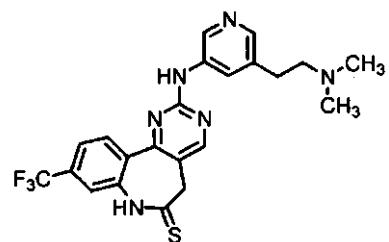


I-23

20



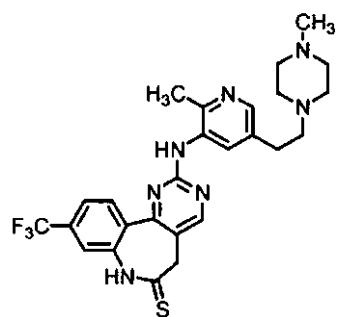
I-24



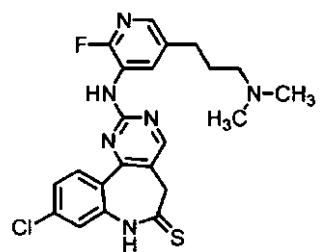
I-25

30

【化 8 3】

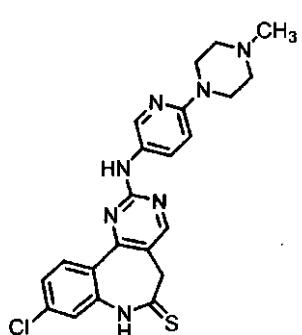


I-26

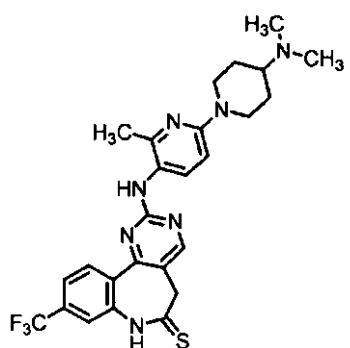


I-27

10

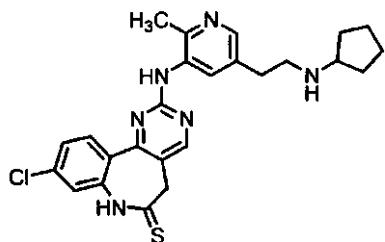


I-28

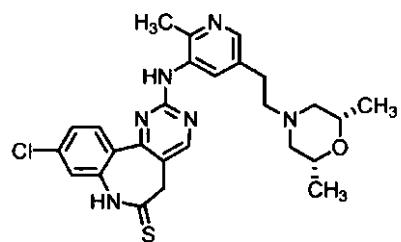


I-29

20



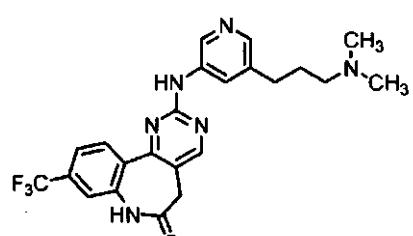
I-30



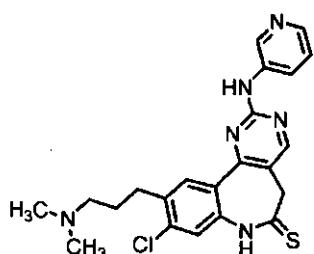
I-31

30

【化 8 4】

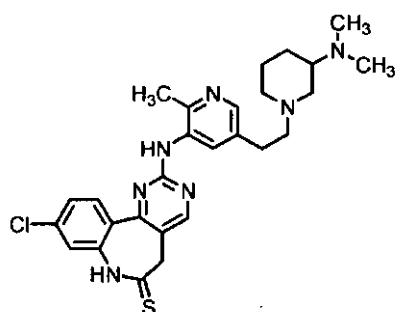


I-32

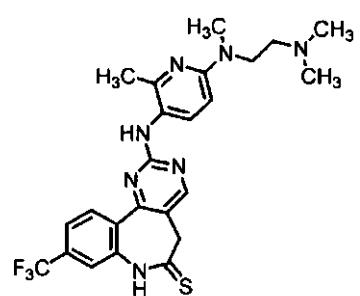


I-33

10

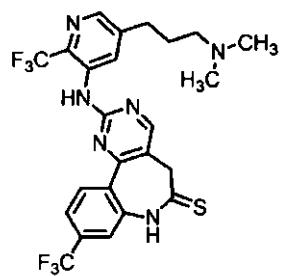


I-34

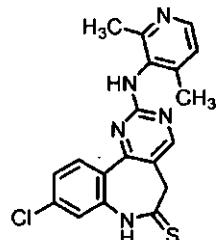


I-35

20



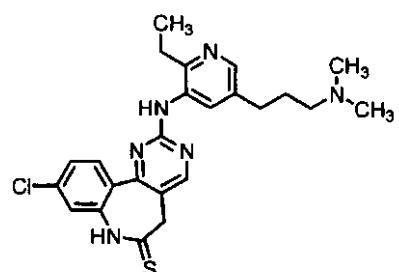
I-36



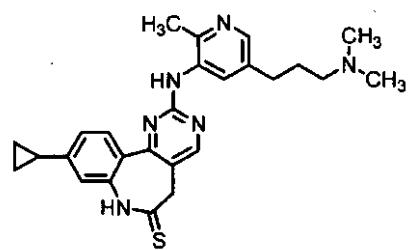
I-37

30

【化 8 5】

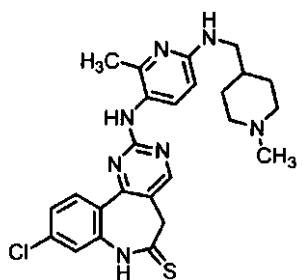


I-38

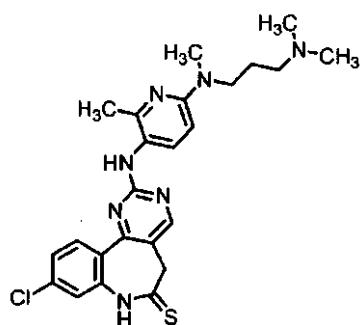


I-39

10

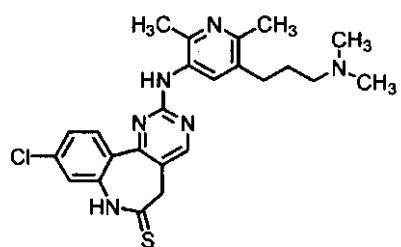


I-40

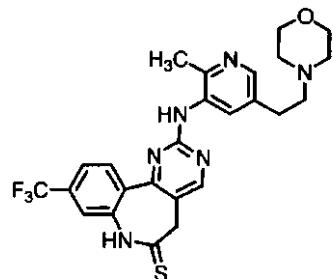


I-41

20



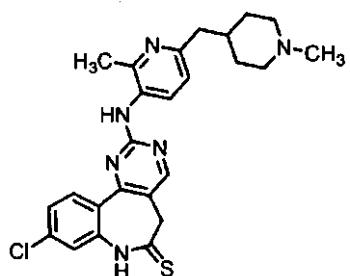
I-42



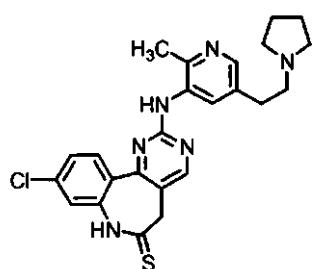
I-43

30

【化 8 6】

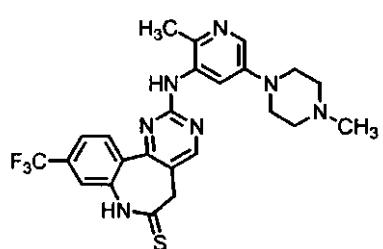


I-44

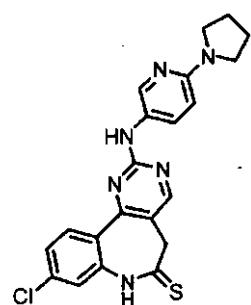


I-45

10

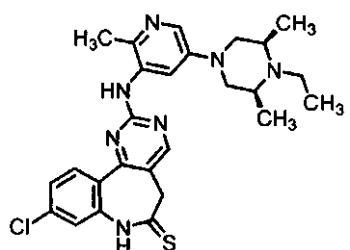


I-46

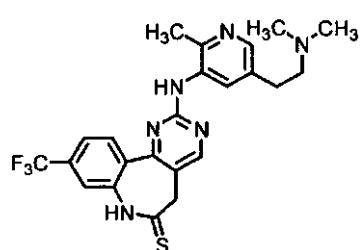


I-47

20



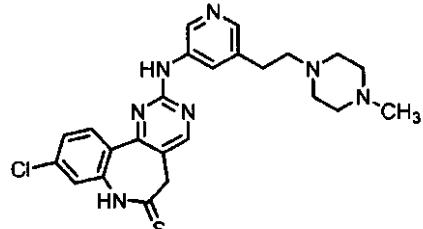
I-49



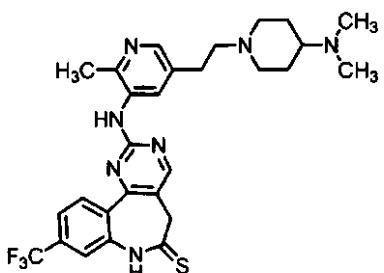
I-50

30

【化 8 7】

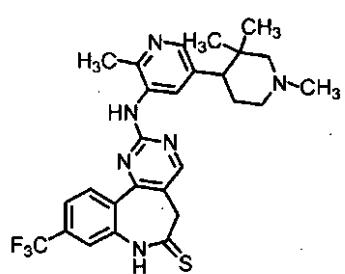


I-51

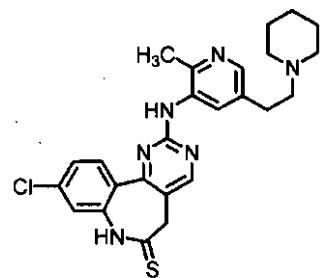


I-52

10

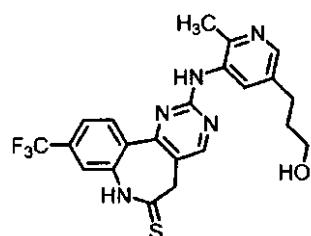


I-53

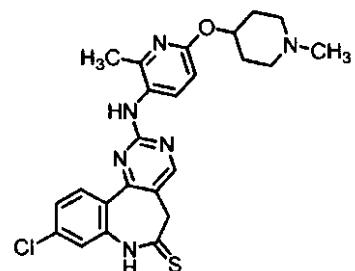


I-54

20



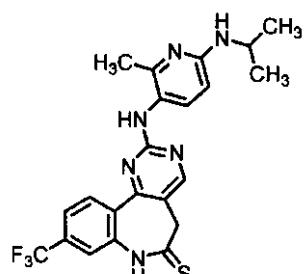
I-55



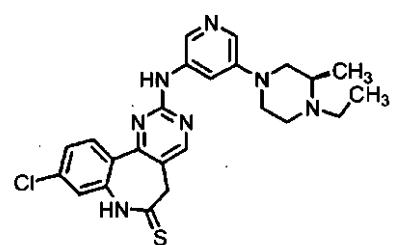
I-56

30

【化 8 8】

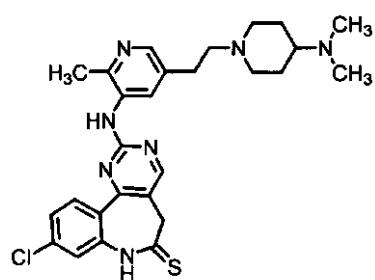


I-57

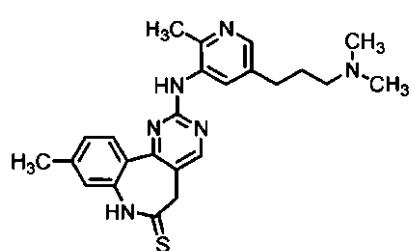


I-58

10

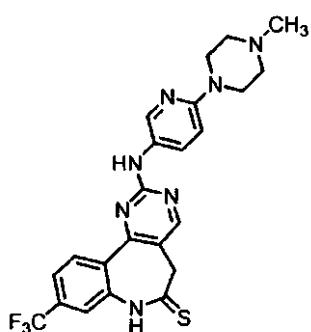


I-59

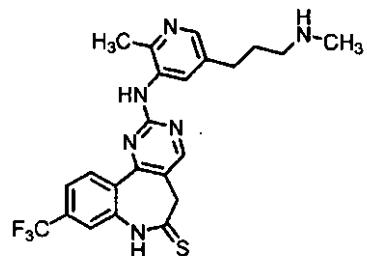


I-60

20



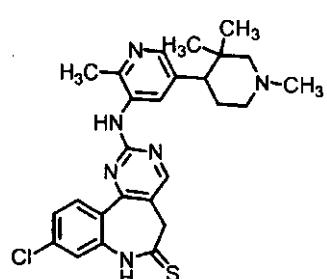
I-61



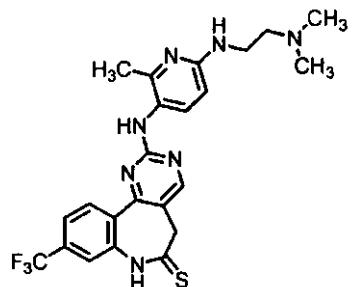
I-62

30

【化 8 9】

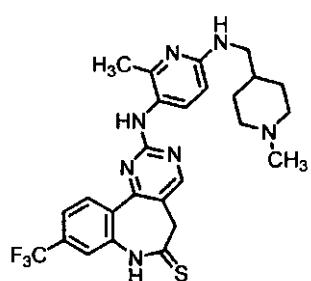


I-63

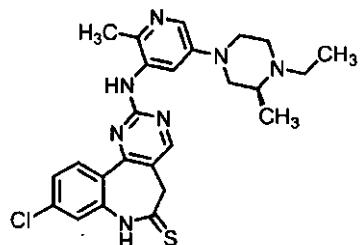


I-64

10

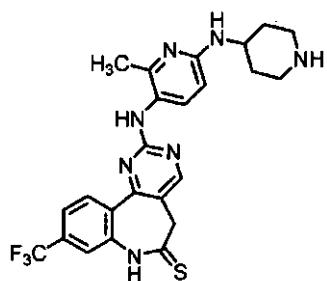


I-65

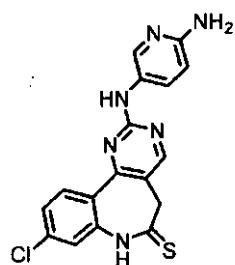


I-66

20



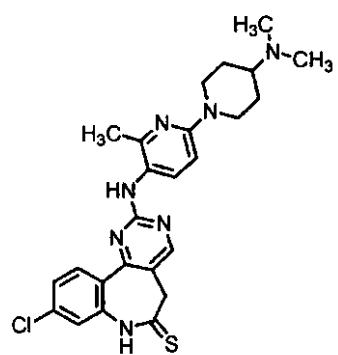
I-67



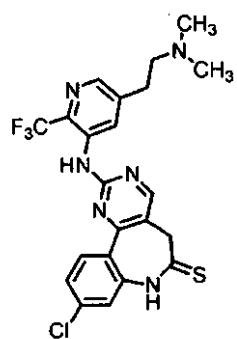
I-68

30

【化 9 0】

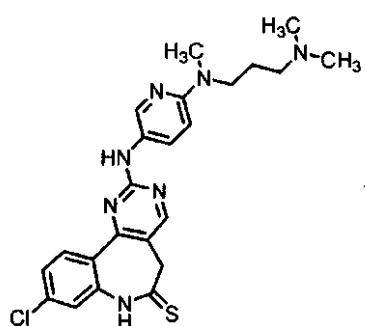


I-69

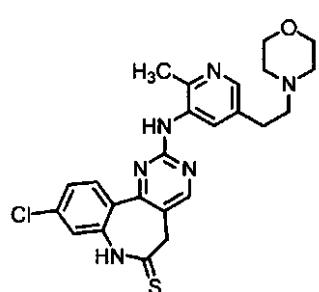


I-70

10

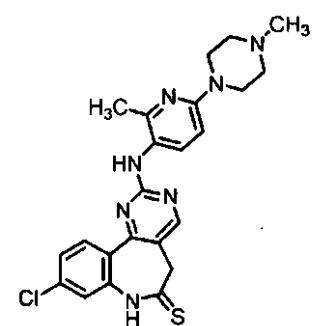


I-71

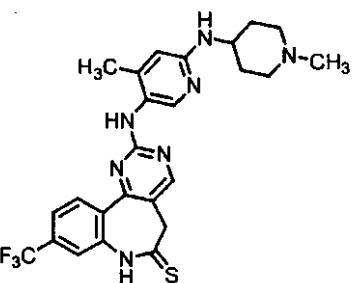


I-72

20



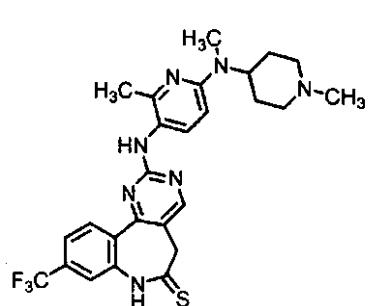
I-73



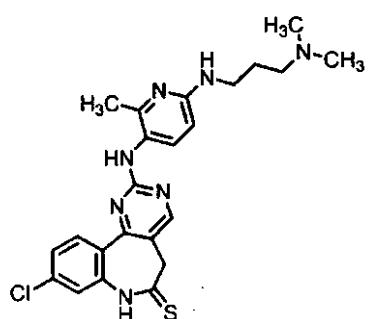
I-74

30

【化 9 1】

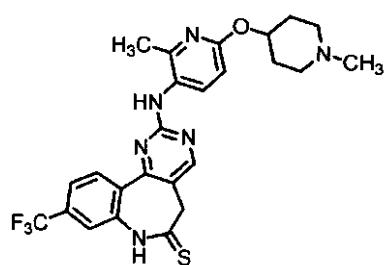


I-75

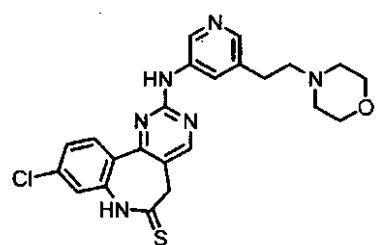


I-76

10

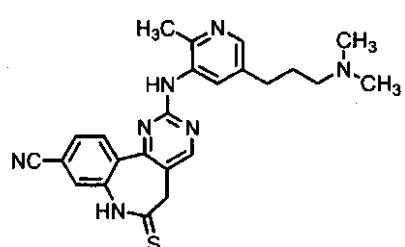


I-77

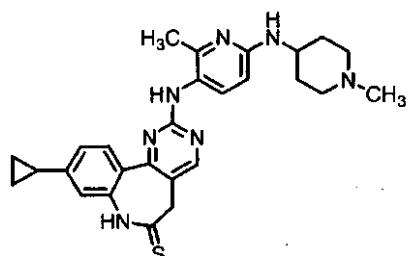


I-78

20



I-79



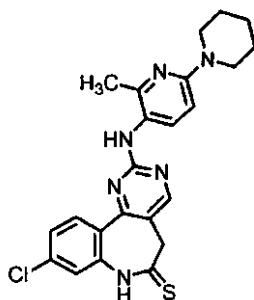
I-80

30

【化 9 2】

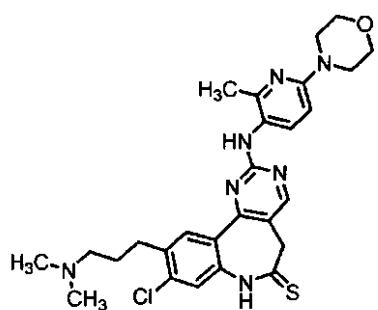


I-81

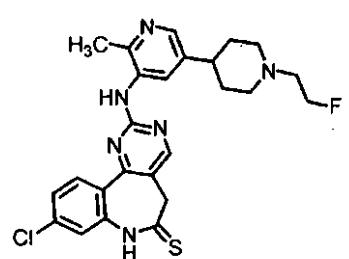


I-82

10

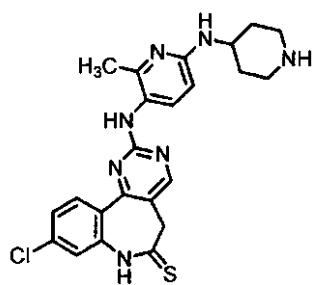


I-83

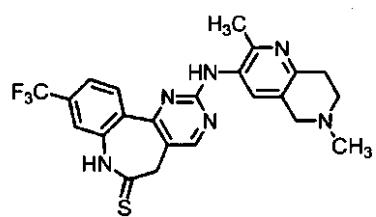


I-84

20



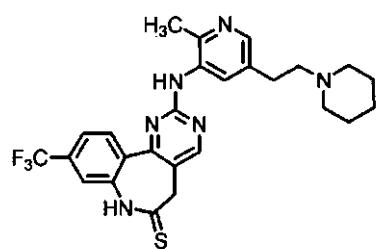
I-85



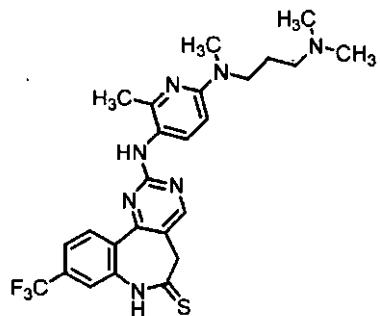
I-86

30

【化 9 3】

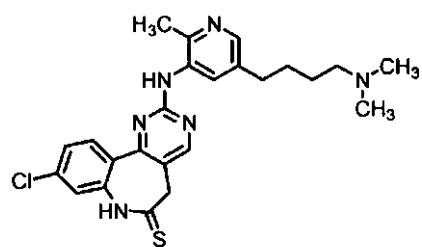


I-87

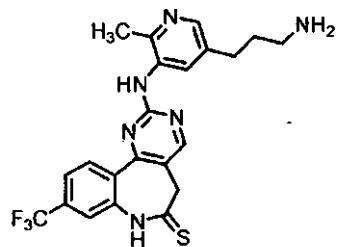


I-88

10

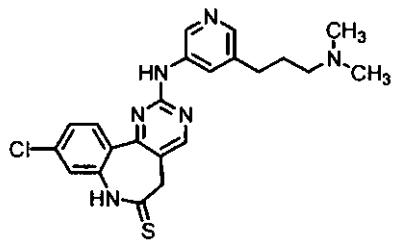


I-89

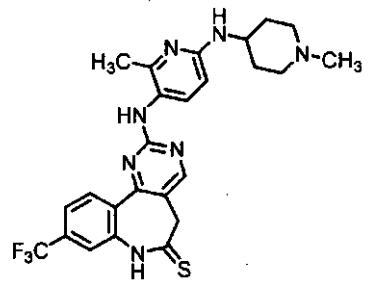


I-90

20



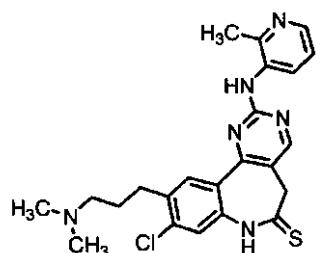
I-91



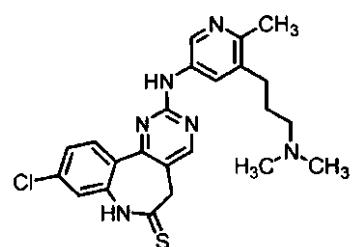
I-92

30

【化 9 4】

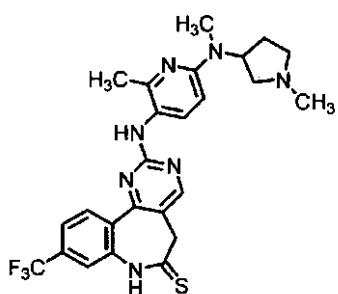


I-93

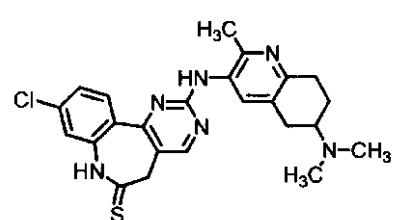


I-94

10

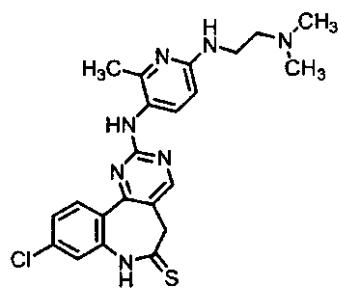


I-95

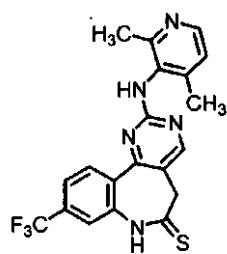


I-96

20



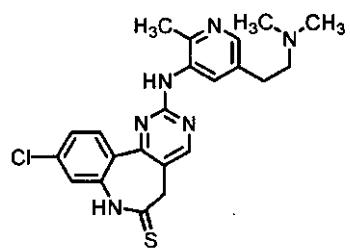
I-97



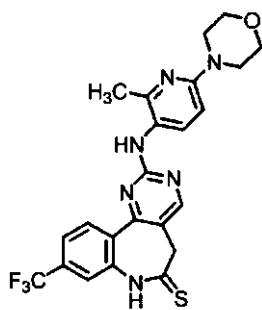
I-98

30

【化 95】

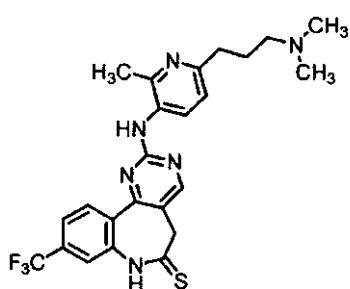


I-99

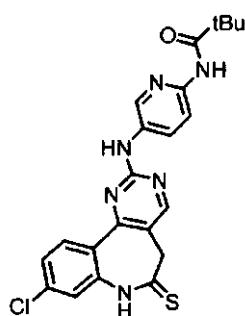


I-100

10

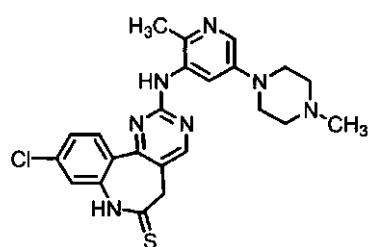


I-101

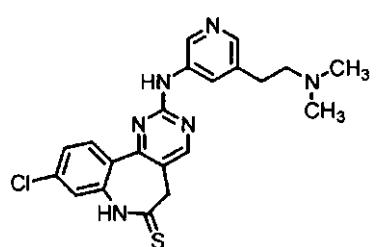


I-102

20



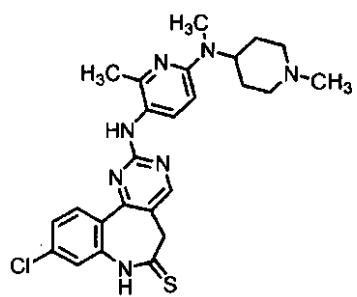
I-103



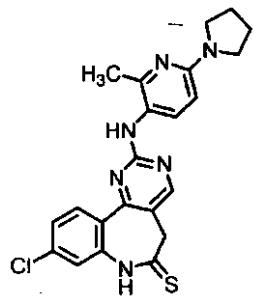
I-104

30

【化 9 6】

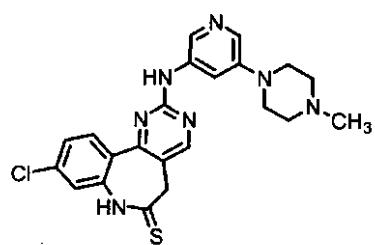


I-105

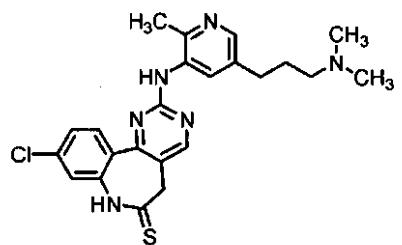


I-106

10

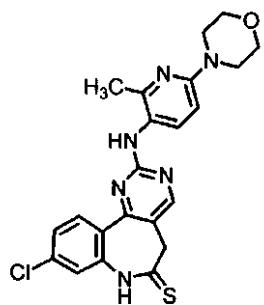


I-107

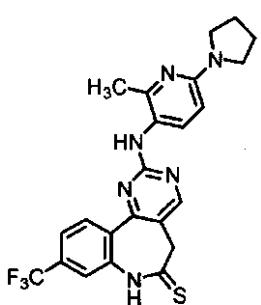


I-108

20



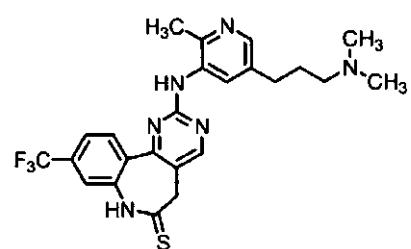
I-109



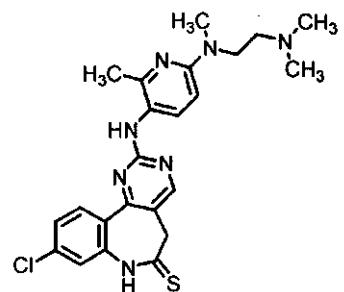
I-110

30

【化 9 7】

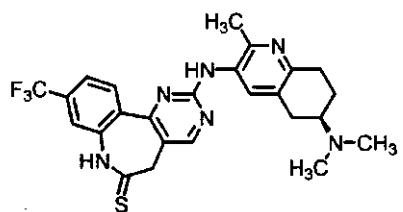


I-111

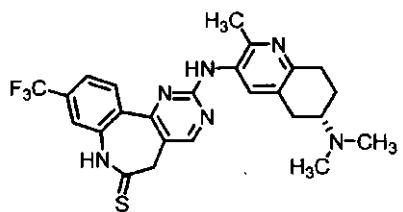


I-112

10

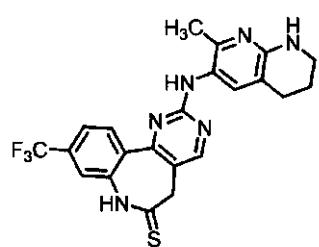


I-113

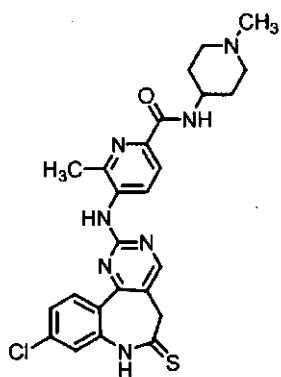


I-114

20



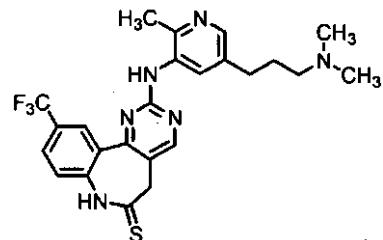
I-115



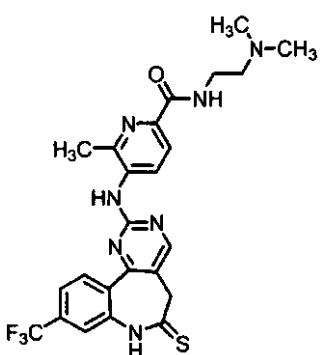
I-116

30

【化 9 8】

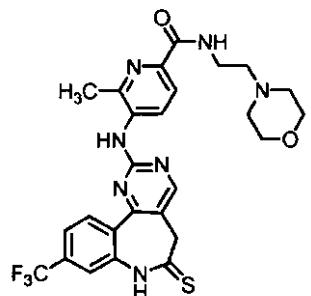


I-117

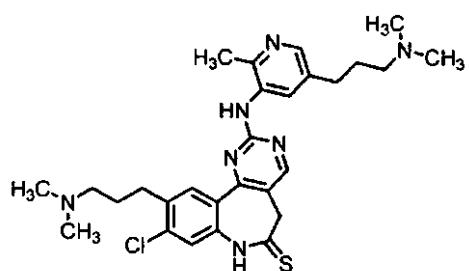


I-118

10

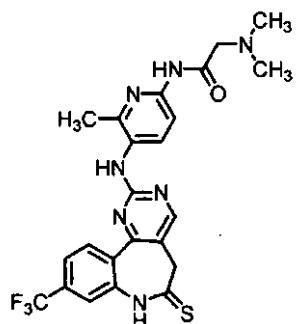


I-119

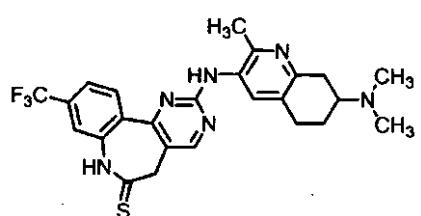


I-120

20



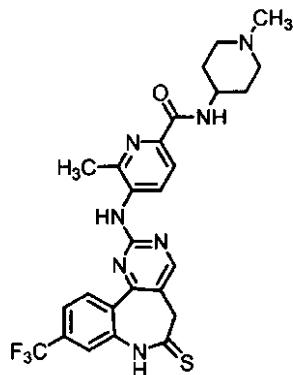
I-121



I-122

30

【化99】



I-123

10

から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目29)

項目1に記載の化合物および薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物。

(項目30)

患者においてPLK活性を阻害するのに有効な量の項目1に記載の化合物を含む組成物または項目29に記載の組成物を投与することを含む、患者におけるPLK活性を阻害するための方法。

20

(項目31)

項目1に記載の化合物または項目29に記載の組成物を患者に投与する工程を含む、患者における増殖性障害、神経変性障害、自己免疫障害、炎症性障害、または免疫学的に媒介される障害を処置するための方法。

(項目32)

項目1に記載の化合物または項目29に記載の組成物を患者に投与する工程を含む、患者における癌の処置方法。

(項目33)

30

前記癌が、黒色腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、または結腸、乳房、胃、卵巣、子宮頸部、肺、中枢神経系(CNS)、直腸、前立腺、膀胱、もしくは脾臓から選択される癌である、項目32に記載の方法。

(項目34)

前記方法が、項目1に記載の化合物でのPLKの阻害によって癌細胞の有糸分裂を妨げる工程を含む、項目32に記載の方法。

(項目35)

化学療法薬および放射線療法からなる群から選択される細胞毒性薬を前記患者に投与する工程をさらに含む、項目32に記載の方法。

発明の詳細な説明

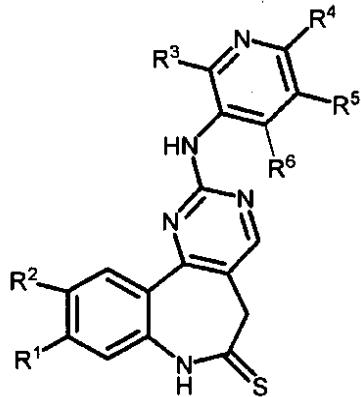
40

1. 本発明の化合物の一般的説明：

本発明は、PLKのインヒビターであり、したがって、増殖性障害、炎症性障害、または心血管障害の処置に有用である化合物を提供する。本発明の化合物は、式I：

【0007】

【化1】



10

I

(式中、

R^1 は、水素、-CN、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または- YR^{1a} から選択され、

Y は、-O-、-S-、または-NR^{1a} であり、それぞれ存在する R^{1a} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり、

R^2 は、水素、ハロゲン、-ZR^{2a}、または-OR^{2b} から選択され、

20

Z は任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキレン鎖であり、 R^{2a} は、-OR^{2b}、-N(R^{2b})₂、-SR^{2b}、-C(O)N(R^{2b})₂、-N(R^{2b})C(O)R^{2b}、-SO₂N(R^{2b})₂、-NR^{2b}SO₂R^{2b}、-NR^{2b}C(O)N(R^{2b})₂、または-NR^{2b}SO₂N(R^{2b})₂ であり、それぞれ存在する R^{2b} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、2つの存在する R^{2b} が1つの窒素原子と共に任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

R^3 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルコキシから選択され、

R^4 は、水素、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環、-(CH₂)_xNR^{4a}R^{4b}、-(CH₂)_xNR^{4a}C(O)R^{4b}、-(CH₂)_xNR^{4a}S(O)₂R^{4b}、-(CH₂)_xC(O)R^{4b}、-(CH₂)_xC(O)NR^{4a}R^{4b}、-(CH₂)_xS(O)₂NR^{4a}R^{4b}、または-(CH₂)_xOR^{4b} から選択され、

30

それぞれ存在する x は、独立して、0~6 であり、

R^{4a} は水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり、

R^{4b} は、水素、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ -ヘテロシクリルまたは $C_{3 \sim 7}$ カルボシクリル環であるか、W-R^{4c} であり、Wは任意選択的に置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキレン鎖であり、 R^{4c} は、任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ -ヘテロシクリル環、-OR^{4d}、-N(R^{4d})₂、-SR^{4d}、-C(O)N(R^{4d})₂、-N(R^{4d})C(O)R^{4d}、-SO₂N(R^{4d})₂、-NR^{4d}SO₂R^{4d}、-NR^{4d}C(O)N(R^{4d})₂、または-NR^{4d}SO₂(R^{4d})₂ であり、それぞれ存在する R^{4d} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であるか、2つの存在する R^{4d} が、それらが結合している窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成するか、

R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合している窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

R^5 は、水素、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ -ヘテロシクリル環であるか、X-R^{5a} であり、Xは任意選択的に置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキレン鎖または-NR^{5c} であり、

50

X が任意選択的に置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキレン鎖である場合、 R^{5a} は、 $-OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-SR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5b})C(O)R^{5b}$ 、 $-SO_2N(R^{5b})_2$ 、 $-NR^{5b}SO_2R^{5b}$ 、 $-NR^{5b}C(O)N(R^{5b})_2$ 、または $-NR^{5b}SO_2N(R^{5b})_2$ であり、

X が $-NR^{5c}$ である場合、 R^{5a} は水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であるか、 R^{5a} および R^{5c} が、それらが結合している窒素原子と共に、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成し、

それぞれ存在する R^{5b} および R^{5c} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であるか、2つの存在する R^{5b} または R^{5a} および R^{5c} が、それらが結合している窒素原子と共に、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成するか、

R^4 および R^5 が共に任意選択的に置換された 5 ~ 7 員の脂環式環またはヘテロシクリル環を形成し、

R^6 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルコキシから選択される) またはその薬学的に許容可能な塩によって示される。

【発明を実施するための形態】

【0008】

2. 化合物および定義：

本発明の化合物には、一般に上記の式 I に記載の化合物が含まれ、本明細書中に開示のクラス、サブクラス、および種によってさらに示される。本明細書中で使用する場合、他に示さない限り、以下の定義を適用するものとする。

【0009】

本明細書中で記載する場合、本発明の化合物を、1つまたは複数の置換基(一般に上記に示す置換基または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示される置換基など)に任意選択的に置換することができる。句「任意選択的に置換された」は、句「置換または非置換の」と交換可能に使用されると認識されるであろう。一般に、用語「置換された」は、用語「任意選択的に」が前に存在するかどうかと無関係に、置換によって安定または化学的に実現可能な化合物が得られることを条件として、指定した部分の水素ラジカルが特定の置換基のラジカルに置換されることを意味する。用語「置換可能な」は、指定の原子に関して使用する場合、原子に結合するのは、水素原子を適切な置換基のラジカルに置換することができる水素ラジカルであることを意味する。他で示さない限り、「任意選択的に置換された」基は、基のそれぞれの置換可能な位置に置換基を有することができ、任意の所与の構造中の1つを超える位置を指定の基から選択される1つを超える置換基に置換することができる場合、置換基は、あらゆる位置で同一でも異なっていても良い。本発明で想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物が形成される組み合わせである。

【0010】

安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、約 -80 ~ 約 +40 ° の温度に保持した場合に水分の非存在下または他の化学反応条件下で少なくとも1週間化学構造が実質的に変化しない化合物、または患者への治療的または予防的投与に有用であるのに十分な期間その完全性を維持する化合物である。

【0011】

句「1つまたは複数の置換基」は、本明細書中で使用する場合、上記の安定性および化学的実現可能性の条件を満たすことを条件として、利用可能な結合部位数に基づいて1つから置換基の可能な最大数に等しい数の置換基をいう。

【0012】

本明細書中で使用する場合、用語「独立して選択される」は、单一の化合物中の所与の変数の複数の例のために同一または異なる値を選択することができるることを意味する。

【0013】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用する場合、「窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和、部分不飽和、または芳香族の単環式の環あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員の部分不飽和または芳香族二環式環系」には、脂環式環、複素環、アリール環、およびヘテロアリール環が含まれる。

【0014】

本明細書中で使用する場合、用語「芳香族」には、下記および本明細書中に一般に記載のアリール基およびヘテロアリール基が含まれる。

【0015】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書中で使用する場合、完全飽和であるか1つまたは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではない任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖のC_{1～12}炭化水素または環式C_{1～12}炭化水素を意味する（本明細書中で、「炭素環」、「脂環式」、「シクロアルキル」、または「シクロアルケニル」ともいう）。例えば、適切な脂肪族基には、任意選択的に置換された直鎖、分岐、または環式のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびそのハイブリッド（（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルなど）が含まれる。他で特定しない限り、種々の実施形態では、脂肪族基は、1～12個、1～10個、1～8個、1～6個、1～4個、1～3個、または1～2個の炭素原子を有する。

【0016】

単独またはより大きな部分の一部として使用される、用語「アルキル」は、1～12個、1～10個、1～8個、1～6個、1～4個、1～3個、または1～2個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。

【0017】

単独またはより大きな部分の一部として使用される、用語「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を有し、且つ2～12、2～10、2～8、2～6、2～4、または2～3個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。

【0018】

単独またはより大きな部分の一部として使用される、用語「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を有し、且つ2～12、2～10、2～8、2～6、2～4、または2～3個の炭素原子を有する任意選択的に置換された直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。

【0019】

単独またはより大きな部分の一部として使用される、用語「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」は、3～約14個の環炭素原子を有する任意選択的に置換された飽和または部分不飽和の環状の脂肪環系をいう。いくつかの実施形態では、脂環式基は、3～8個または3～6個の環炭素原子を有する任意選択的に置換された単環式炭化水素である。脂環式基には、任意選択的に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、またはシクロオクタジエニルが含まれるが、これらに限定されない。用語「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式の」には、二環系中の任意の各環が3～8個の環炭素原子を有する、6～12個、6～10個、または6～8個の環炭素原子を有する任意選択的に置換された架橋または縮合された二環式の環も含まれる。

【0020】

用語「シクロアルキル」は、約3～約10個の環炭素原子の任意選択的に置換された飽和環系をいう。例示的な単環式のシクロアルキル環には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが含まれる。

10

20

30

40

50

【0021】

用語「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、且つ約3～約10個の炭素原子を有する任意選択的に置換された非芳香族単環系または多環系をいう。例示的な単環式のシクロアルケニル環には、シクロペンテニル(cyclopenteny1)、シクロヘキセニル、およびシクロヘプテニルが含まれる。

【0022】

用語「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、および「ハロアルコキシ」は、場合によって1つまたは複数のハロゲン原子に置換された脂肪族基、アルキル基、アルケニル基、またはアルコキシ基をいう。本明細書中で使用する場合、用語「ハロゲン」または「ハロ」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。用語「フルオロ脂肪族」は、ハロゲンがフルオロであるハロ脂肪族をいい、パーフッ素化脂肪族基が含まれる。フルオロ脂肪族基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2-トリフルオロエチル、1,2,2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0023】

用語「ヘテロ原子」は、1つまたは複数の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素(窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素四級化形態；または複素環の置換可能な窒素(例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルなどにおいて)、NH(ピロリジニルなどにおいて)、またはNR⁺(N置換ピロリジニルなどにおいて)が含まれる)をいう。

20

【0024】

単独またはより大きな部分の一部として使用される、用語「アリール」および「アル-」(例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」)は、1～3個の芳香環を含む任意選択的に置換されたC₆～₁₄芳香族炭化水素部分をいう。好ましくは、アリール基はC₆～₁₀アリール基である。アリール基には、任意選択的に置換されたフェニル、ナフチル、またはアントラセニルが含まれるが、これらに限定されない。用語「アリール」および「アル-」には、本明細書中で使用する場合、アリール環が1つまたは複数の脂環式の環に縮合して任意選択的に置換された環状構造(テトラヒドロナフチル環、インデニル環、またはインダニル環など)を形成する基も含まれる。用語「アリール」を、用語「アリール基」、「アリール環」、および「芳香環」と交換可能に使用することができる。

30

【0025】

「アラルキル」基または「アリールアルキル」基は、そのいずれかが独立して任意選択的に置換されたアルキル基に共有結合したアリール基を含む。好ましくは、アラルキル基は、C₆～₁₀アリールC₁～₆アルキル(ベンジル、フェニル、およびナフチルメチルが含まれるが、これらに限定されない)である。

【0026】

単独またはより大きな部分の一部として使用される、用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアル-」(例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」)は、5～14個の環原子、好ましくは5、6、9、または10個の環原子を有し、環状の配列で共有される6、10、または14個の電子を有し、炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する基をいう。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式、または多環式であり、好ましくは単環式、二環式、または三環式であり、より好ましくは単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、または硫黄をいい、窒素または硫黄の任意の酸化形態および塩基性窒素の任意の四級化形態が含まれる。例えば、ヘテロアリールの窒素原子は、塩基性窒素原子であってよく、対応するN-オキシドに任意選択的に酸化することもできる。ヘテロアリールがヒドロキシ基で置換される場合、その対応する互変異性体も含まれる。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアル-」には、本明細書中で使用する場合、芳香族複素環が1つまたは複数のアリール環、脂環式の環、また

40

50

は脂肪族複素環に縮合した基も含まれる。ヘテロアリール基の制限されない例には、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが含まれる。用語「ヘテロアリール」を、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「芳香族複素環」と交換可能に使用することができ、これらの用語のいずれかには、任意選択的に置換された基が含まれる。用語「ヘテロアラルキル」は、アルキル部分およびヘテロアリール部分が独立して任意選択的に置換された、ヘテロアリールに置換されたアルキル基をいう。
10

【0027】

本明細書中で使用する場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環ラジカル」、および「複素環」は交換可能に使用され、飽和または部分不飽和のいずれかであり、且つ、炭素原子に加えて、1つまたは複数の、好ましくは1~4個の上記定義のヘテロ原子を有する3~8員の単環式複素環部分または7~10員の二環式複素環部分をいう。複素環の環原子に関して使用する場合、用語「窒素」には置換窒素が含まれる。例として、酸素、硫黄、または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和の環中で、窒素はN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルなどにおいて)、NH(ピロリジニルなどにおいて)、またはNR⁺(N置換ピロリジニルなどにおいて)であり得る。
20

【0028】

複素環を、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合して安定な構造を得ることができ、任意の環原子を任意選択的に置換することができる。かかる飽和または部分不飽和の複素環ラジカルの例には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサンル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびチアモルホリニルが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、または多環式、好ましくは単環式、二環式、または三環式、より好ましくは単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル部分およびヘテロシクリル部分が独立して任意選択的に置換された、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基をいう。さらに、複素環には、複素環が1つまたは複数のアリール環に縮合された基も含まれる。
30

【0029】

本明細書中で使用する場合、用語「部分不飽和の」は、環原子の間に少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分をいう。用語「部分不飽和の」は、複数の不飽和部位を有する環を含むことを意図するが、本明細書中に定義の芳香族部分(例えば、アリールまたはヘテロアリール)を含むことを意図しない。
40

【0030】

用語「アルキレン」は、2価のアルキル基をいう。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基(すなわち、-(CH₂)_n-(式中、nは正の整数、好ましくは、1~6、1~4、1~3、1~2、または2~3である))である。任意選択的に置換されたアルキレン鎖は、1つまたは複数のメチレン水素原子が置換基に任意選択的に置換されたポリメチレン基である。適切な置換基には、置換脂肪族基について以下に記載の置換基が含まれ、本明細書中に記載の置換基も含まれる。アルキレン基の2つの置換基が共に環系を形成することができると認識されるであろう。一定の実施形態では、2つの置換基が共に3~7員環
50

を形成することができる。置換基は、同一または異なる原子上に存在し得る。

【0031】

アルキレン鎖を、官能基によって任意選択的に遮断することができる。内部メチレン単位が官能基によって遮断される場合、アルキレン鎖は官能基によって「遮断される」。適切な「遮断官能基」の例を、本明細書中および特許請求の範囲中に記載する。

【0032】

明確にするために、本明細書中に記載の全ての2価の基（例えば、上記のアルキレン鎖リンカーが含まれる）は左から右へ読み取ることが意図され、変数が現れる式または構造は左から右への読み取りに対応している。

【0033】

アリール基（アラルキル、アラルコキシ、およびアリールオキシアルキルなどが含まれる）またはヘテロアリール基（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどが含まれる）は、1つまたは複数の置換基を含むことができ、したがって、「任意選択的に置換する」ことができる。上記または本明細書中で定義の置換基に加えて、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適切な置換基も含まれ、一般に、-ハロ、-NO₂、-CN、-R⁺、-C(R⁺) = C(R⁺)₂、-C-C-R⁺、-OR⁺、-SRO、-S(O)RO、-SO₂RO、-SO₃R⁺、-SO₂N(R⁺)₂、-N(R⁺)₂、-NR⁺C(O)R⁺、-NR⁺C(S)R⁺、-NR⁺C(O)N(R⁺)₂、-NR⁺C(S)N(R⁺)₂、-N(R⁺)C(=NR⁺) - N(R⁺)₂、-N(R⁺)C(=NR⁺) - RO、-NR⁺CO₂R⁺、-NR⁺SO₂RO、-NR⁺SO₂N(R⁺)₂、-O-C(O)R⁺、-O-CO₂R⁺、-OC(O)N(R⁺)₂、-C(O)R⁺、-C(S)RO、-CO₂R⁺、-C(O)-C(O)R⁺、-C(O)N(R⁺)₂、-C(S)N(R⁺)₂、-C(O)N(R⁺) - OR⁺、-C(O)N(R⁺)C(=NR⁺) - N(R⁺)₂、-N(R⁺)C(=NR⁺) - N(R⁺) - C(O)R⁺、-C(=NR⁺) - N(R⁺)₂、-C(=NR⁺) - OR⁺、-N(R⁺) - N(R⁺)₂、-C(=NR⁺) - N(R⁺) - OR⁺、-C(RO) = N - OR⁺、-P(O)(R⁺)₂、-P(O)(OR⁺)₂、-O - P(O) - OR⁺、および-P(O)(NR⁺) - N(R⁺)₂（式中、R⁺は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、脂環式基、またはヘテロシクリル基であるか、2つの独立して存在するR⁺がその介在原子と共に任意選択的に置換された5~7員のアリール環、ヘテロアリール環、脂環式環、またはヘテロシクリル環を形成する）から選択される。各ROは、任意選択的に置換された脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、脂環式基、またはヘテロシクリル基である。

【0034】

脂肪族基もしくはヘテロ脂肪族基または非芳香族の炭素環（carbocyclic）もしくは複素環は、1つまたは複数の置換基を含むことができ、したがって、「任意選択的に置換する」ことができる。上記および本明細書中で別段定義しない限り、脂肪族基もしくはヘテロ脂肪族基または非芳香族の炭素環もしくは複素環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上記に列挙の置換基から選択され、さらに、以下が含まれる：=O、=S、=C(R^{*})₂、=N-N(R^{*})₂、=N-OR^{*}、=N-NHC(O)R^{*}、=N-NHCO₂RO = N-NHSO₂RO、または=N-R^{*}（式中、ROは上記のように定義され、各R^{*}は、水素または任意選択的に置換されたC_{1~6}脂肪族基から独立して選択される）。

【0035】

上記及び本明細書中に定義の置換基に加えて、非芳香族複素環の窒素上の任意選択的な置換基も含まれ、一般に、-R⁺、-N(R⁺)₂、-C(O)R⁺、-C(O)OR⁺、-C(O)C(O)R⁺、-C(O)CH₂C(O)R⁺、-S(O)₂R⁺、-S(O)₂N(R⁺)₂、-C(S)N(R⁺)₂、-C(=NH)-N(R⁺)₂、または-N(R⁺)S(O)₂R⁺（式中、各R⁺は上記で定義されている）から選択される。ヘテロアリール環または非芳香族複素環の環窒素原子を酸化して、対応するN-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ化合物またはN-オキシド化合物を形成することができる。酸化した環窒素原子を有するかかるヘテロアリールの非限定的な例は、N-オキシドピリジルである。

【0036】

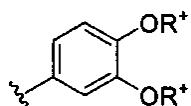
上で詳述するように、いくつかの実施形態では、2つの独立して存在するR⁺（または本明細書中または特許請求の範囲中に同様に定義の任意の他の変数）がその介在原子と共に、3～13員の脂環式、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～12員のヘテロシクリル、6～10員のアリール、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリールから選択される単環式の環または二環式の環を形成する。

【0037】

2つの独立して存在するR⁺（または本明細書中および特許請求の範囲中に同様に定義の任意の他の変数）がその介在原子と共にになった場合に形成される例示的な環には、以下が含まれるが、これらに限定されない：a) 同一の原子に結合し、この原子と共に環を形成する、2つの独立して存在するR⁺（または本明細書中または特許請求の範囲中に同様に定義の任意の他の変数）（例えば、N(R⁺)₂（式中、両方の存在するR⁺が窒素原子と共にピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、またはモルホリン-4-イル基を形成する）；およびb) 異なる原子に結合し、これらの両原子と共に環を形成する、2つの独立して存在するR⁺（または本明細書中または特許請求の範囲中に同様に定義の任意の他の変数）（例えば、フェニル基が2つの存在するOR⁺に置換される場合

【0038】

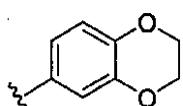
【化2】



、これらの2つの存在するR⁺は、それらが結合する酸素原子と共に、縮合した6員の酸素含有環：

【0039】

【化3】



を形成する）。2つの独立して存在するR⁺（または本明細書中および特許請求の範囲中に同様に定義の任意の他の変数）がその介在原子と共にになった場合に種々の他の環（例えば、スピロ環および架橋環）を形成することができ、上で詳述した例は本発明を制限することを意図しないと認識されるであろう。

【0040】

別段に記述しない限りは、本明細書中に示す構造は、その構造の全ての異性体の形態（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または立体配置）の形態）を含むことも意味する（例えば、各不斉中心についてのRおよびS立体配置、(Z)および(E)二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)立体配置異性体）。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または立体配置）の混合物は本発明の範囲内である。別段に記述しない限りは、本発明の化合物の全ての互変異性体の形態は、本発明の範囲内である。さらに、別段に記述しない限りは、本明細書中に示す構造は、1つまたは複数の同位体が豊富な原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素の重水素または三重水素への置き換えまたは炭素の¹³Cまたは¹⁴Cが豊富な炭素への置き換えを除いて本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。かかる化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析用のツールまたはプローブとして有用である。

【0041】

10

20

30

40

50

開示の化合物が少なくとも 1 つのキラル中心を有する場合、本発明は、対応する光学異性体を含まないインヒビターの 1 つの鏡像異性体、インヒビターのラセミ混合物、およびその対応する光学異性体と比較して 1 つの鏡像異性体が豊富な混合物を含むと理解すべきである。混合物がその光学異性体と比較して 1 つの鏡像異性体が豊富である場合、混合物は、例えば、鏡像異性体を少なくとも 50%、75%、90%、95%、99%、または 99.5% 過剰に含む。

【0042】

本発明の鏡像異性体を、当業者に公知の方法（例えば、結晶化によって分離することができるジアステレオ異性体の塩の形成；例えば、結晶化、ガス - 液体または液体クロマトグラフィによって分離することができるジアステレオ異性体の誘導体または錯体の形成；鏡像異性体特異的試薬を使用した 1 つの鏡像異性体の選択的反応（例えば、酵素的エステル化）；またはキラル環境でのガス - 液体または液体クロマトグラフィ（例えば、キラル支持体上（例えば、結合したキラルリガンドを有するシリカ）またはキラル溶媒の存在下））によって分割することができる。上記の分離手順の 1 つによって所望の鏡像異性体を別の化学物質に変換する場合、さらなる工程には、所望の鏡像異性体の形態を遊離することが必要である。あるいは、具体的な鏡像異性体を、光学活性を示す試薬、基質、触媒、または溶媒を使用した不斉合成、または不斉変換による一方の鏡像異性体の他方の鏡像異性体への変換によって合成することができる。

【0043】

開示の化合物が少なくとも 2 つのキラル中心を有する場合、本発明は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対（diasteromeric pair）を含まないジアステレオマー対、ジアステレオマー（diasteromer）の混合物、ジアステレオマー対（diasteromeric pair）の混合物、一方のジアステレオマーが他方のジアステレオマーと比較して豊富なジアステレオマー（diasteromer）の混合物、および一方のジアステレオマー対が他方のジアステレオマー対と比較して豊富なジアステレオマー対（diasteromeric pair）の混合物を含む。混合物の一方のジアステレオマーまたはジアステレオマー対が他方のジアステレオマーまたはジアステレオマー対と比較して豊富である場合、混合物は、化合物について表示または参照したジアステレオマーまたはジアステレオマー対が他方のジアステレオマーまたはジアステレオマー対と比較して、例えば、少なくとも 50%、75%、90%、95%、99%、または 99.5% モル過剰で豊富である。

【0044】

ジアステレオ異性体対を当業者に公知の方法（例えば、クロマトグラフィまたは結晶化）によって分離することができ、各対内の各鏡像異性体を上記のように分離することができる。本明細書中に開示の化合物の調製で使用した前駆体のジアステレオマー対の特定のクロマトグラフィによる分離手順を実施例に示す。

【0045】

3. 例示的化合物の説明：

一定の実施形態では、一般式 I の化合物について、R²、R⁴、および R⁶ はそれぞれ水素である。

【0046】

他の実施形態では、R²、R⁵、および R⁶ はそれぞれ水素である。

【0047】

さらなる他の実施形態では、R¹ は、任意選択的に置換された C_{1~4} 脂肪族、ハロゲン、-CN、または -OMe である。さらに他の実施形態では、R¹ は、メチル、エチル、-CF₃、Cl、-CN、-OMe、またはシクロプロピルである。

【0048】

さらなる他の実施形態では、R² は水素または -Z-R^{2a} であり、Z は - (CH₂)_{2~4} であり、R^{2a} は N(R^{2b})₂ であり、それぞれ存在する R^{2b} は水素または C_{1~4} アルキルから選択されるか、2 つの存在する R^{2b} が、それらが結合する窒素原子

10

20

30

40

50

と共に、任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ - ヘテロシクリル環を形成する。

【0049】

さらに他の実施形態では、 R^3 はメチルまたは CF_3 である。

【0050】

さらなる他の実施形態では、 R^4 はメチルまたは $-NR^{4a}R^{4b}$ であり、 R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された $3 \sim 7$ 員ヘテロシクリル環を形成するか、 R^{4a} は水素または $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり、 R^{4b} は任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ - ヘテロシクリル環であるか、 $W - R^{4c}$ であり、 W は任意選択的に置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキレン鎖であり、 R^{4c} は任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ - ヘテロシクリル環である。

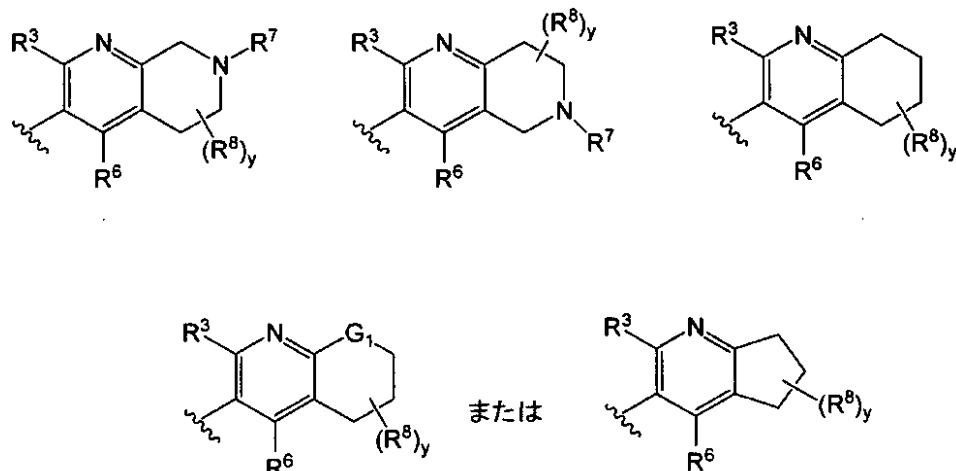
10

【0051】

さらに他の実施形態では、 R^5 は任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ - ヘテロシクリル環であるか、 $X - R^{5a}$ であり、 X は任意選択的に置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキレン鎖であり、 R^{5a} は $-N(R^{5b})_2$ であり、それぞれ存在する R^{5b} は、独立して、水素または $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、2つの存在する R^{5b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された $3 \sim 7$ 員ヘテロシクリル環を形成する。他の実施形態では、 R^4 および R^5 が共に以下：

【0052】

【化4】



20

(式中、

G_1 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、または $-N(CH_3)-$ であり、

R^7 は、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族から選択され、

R^8 は、フルオロ、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または $-YR^{1a}$ から選択され、 Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^{1a}$ であり、それぞれ存在する R^{1a} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり、

y は $0 \sim 4$ である) から選択される環を形成する。

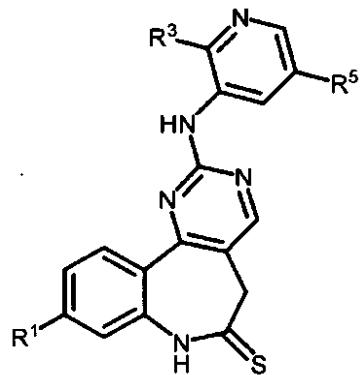
【0053】

40

さらに他の実施形態では、本発明の化合物は、式 I - A :

【0054】

【化5】



10

I-A

の構造を有する。

【0055】

式I-Aの化合物についてのいくつかの実施形態では、R¹は、任意選択的に置換されたC₁～₄脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OMEである。さらに他の実施形態では、R¹は、メチル、エチル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルである。

20

【0056】

式I-Aの化合物についてのさらなる他の実施形態では、R³はメチルまたはCF₃である。

【0057】

さらに他の実施形態では、R⁵は任意選択的に置換されたC₃～₇-ヘテロシクリル環であるか、X-R^{5a}であり、Xは任意選択的に置換されたC₂～₆アルキレン鎖であり、R^{5a}は-N(R^{5b})₂であり、それぞれ存在するR^{5b}は、独立して、水素またはC₁～₆アルキルであるか、2つの存在するR^{5b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成する。

30

【0058】

さらなる他の実施形態では、R⁵は、任意選択的に置換されたピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基であるか、X-R^{5a}であり、XはC₂～₄アルキレン鎖であり、R^{5a}は-N(R^{5b})₂であり、それぞれ存在するR^{5b}は、独立して、水素またはC₁～₆アルキルであるか、2つの存在するR^{5b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基を形成する。いくつかの実施形態では、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基は、1～4個の存在するC₁～₄アルキルまたはC₁～₄ハロアルキルで任意選択的に置換される。

【0059】

式I-Aの化合物についてのさらなる他の実施形態では、

40

a) R¹は、メチル、エチル、プロピル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルであり、

b) R³はメチルまたはCF₃であり、

c) R⁵は、任意選択的に置換されたピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基であるか、X-R^{5a}であり、XはC₂～₄アルキレン鎖であり、R^{5a}は-N(R^{5b})₂であり、それぞれ存在するR^{5b}は、独立して、水素またはC₁～₆アルキルであるか、2つの存在するR^{5b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、またはモルホリニル基を形成する。

【0060】

50

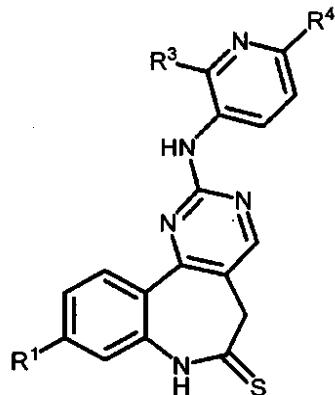
式 I - A の化合物についてのさらなる他の実施形態では、R¹ は Cl または CF₃ であり、R³ はメチルである。

【0061】

さらに他の実施形態では、化合物は、式 I - B :

【0062】

【化6】



10

I-B.

20

の構造を有する。

【0063】

さらなる他の実施形態では、化合物は、式 I - B (式中、R¹ は、任意選択的に置換された C₁ ~ 4 脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OME である) の構造を有する。他の実施形態では、R¹ は、メチル、エチル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルである。

【0064】

式 I - B の化合物についてのさらなる他の実施形態では、R³ はメチルまたは CF₃ である。

【0065】

30

式 I - B の化合物についてのさらなる他の実施形態では、R⁴ は -NR^{4a}R^{4b} であり、R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成するか、R^{4a} は水素または C₁ ~ 4 アルキルであり、R^{4b} は任意選択的に置換された C₃ ~ 7 - ヘテロシクリル環であるか、W - R^{4c} であり、W は任意選択的に置換された C₂ ~ 4 アルキレン鎖であり、R^{4c} は任意選択的に置換された C₃ ~ 7 - ヘテロシクリル環または -N(R^{4d})₂ であり、それぞれ存在する R^{4d} は、独立して、水素または C₁ ~ 6 アルキルであるか、2 つの存在する R^{4d} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成する。

【0066】

40

他の実施形態では、R⁴ は -NR^{4a}R^{4b} であり、R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成するか、R^{4a} は水素または C₁ ~ 4 アルキルであり、R^{4b} は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、W - R^{4c} であり、W は任意選択的に置換された C₂ ~ 4 アルキレン鎖であり、R^{4c} は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、-N(R^{4d})₂ であり、それぞれ存在する R^{4d} は、独立して、水素または C₁ ~ 6 アルキルであるか、2 つの存在する R^{4d} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成する。

50

【0067】

式I-Bの化合物についてのさらなる他の実施形態では、

a) R¹は、メチル、エチル、プロピル、-CF₃、Cl、-CN、-OME、またはシクロプロピルであり、

b) R³はメチルまたはCF₃であり、

c) R⁴は-NR^{4a}R^{4b}であり、R^{4a}およびR^{4b}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成するか、R^{4a}は水素またはC_{1~4}アルキルであり、R^{4b}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、W-R^{4c}であり、Wは任意選択的に置換されたC_{2~4}アルキレン鎖であり、R^{4c}は、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環であるか、-N(R^{4d})₂であり、それぞれ存在するR^{4d}は、独立して、水素またはC_{1~6}アルキルであるか、2つの存在するR^{4d}が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換されたピロリジニル環、ピペラジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環を形成する。10

【0068】

式I-Bの化合物についてのさらなる他の実施形態では、R¹はClまたはCF₃であり、R³はメチルである。

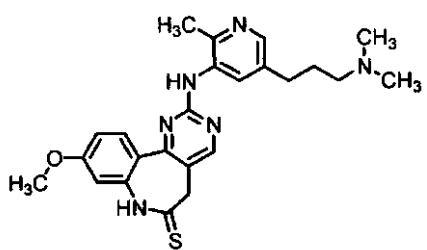
【0069】

以下の表1は、一定の例示的な式Iの化合物を示す。

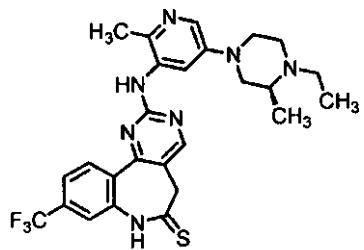
【0070】

【表 1 - 1】

表1:式Iの化合物の例:

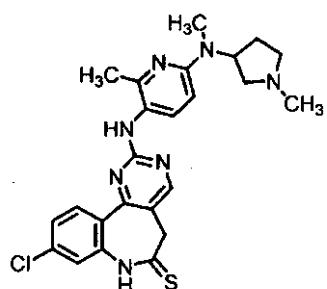


I-1

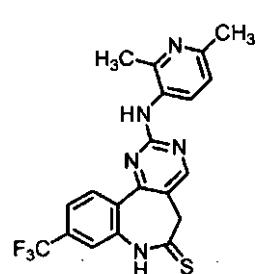


I-2

10

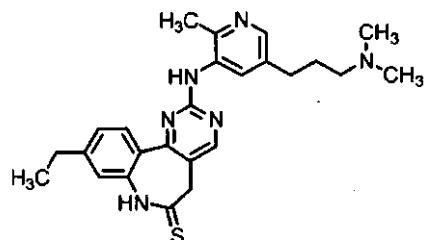


I-3

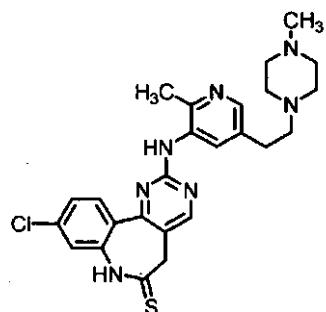


I-4

20



I-5

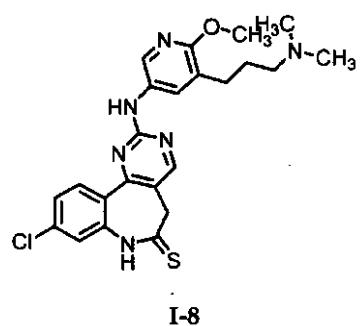
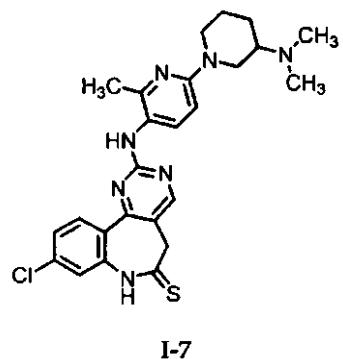


I-6

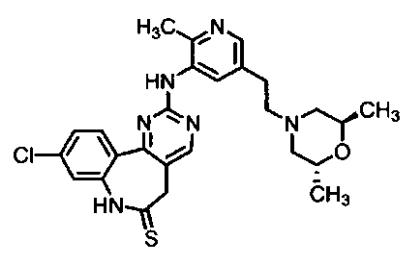
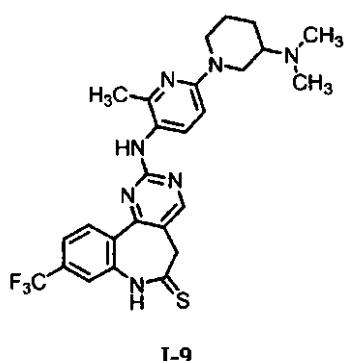
30

【 0 0 7 1 】

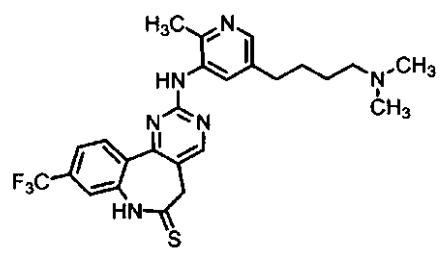
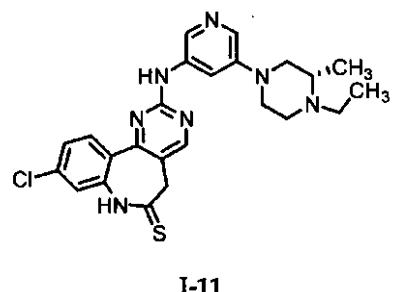
【表 1 - 2】



10



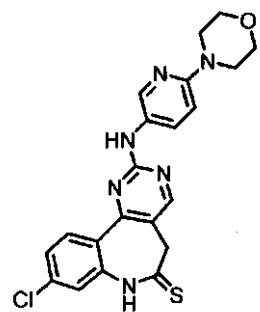
20



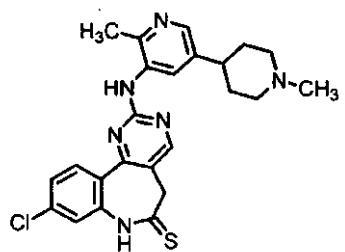
30

【0072】

【表 1 - 3】

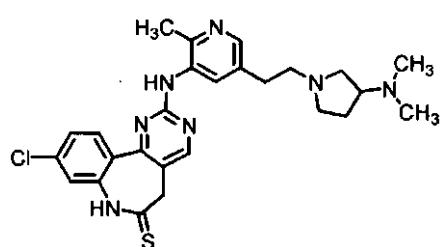


I-13

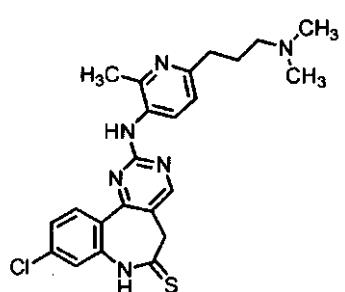


I-14

10

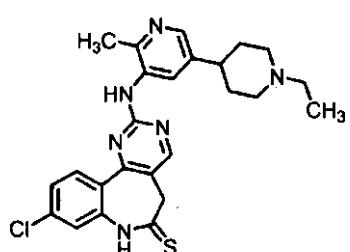


I-15

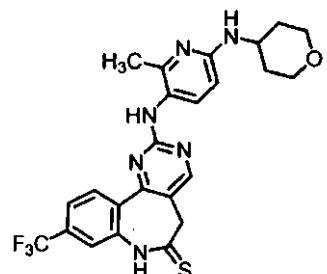


I-16

20



I-17

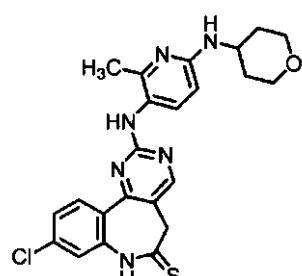


I-18

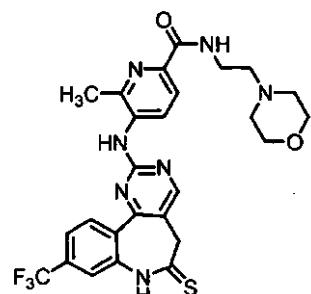
30

【 0 0 7 3 】

【表 1 - 4】

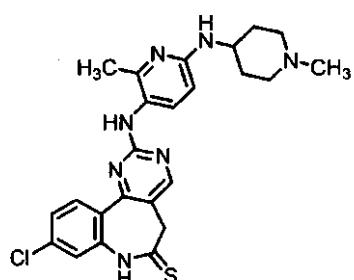


I-19

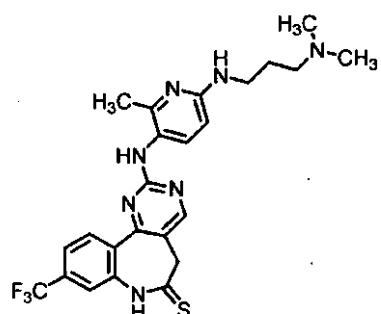


I-21

10

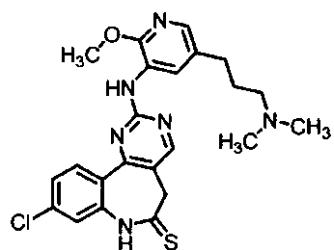


I-22

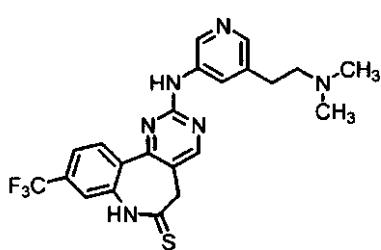


I-23

20



I-24

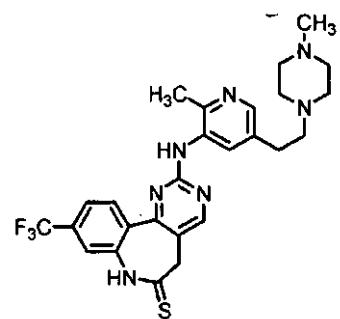


I-25

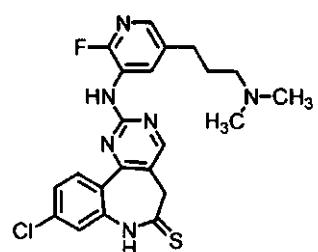
30

【 0 0 7 4 】

【表 1 - 5】

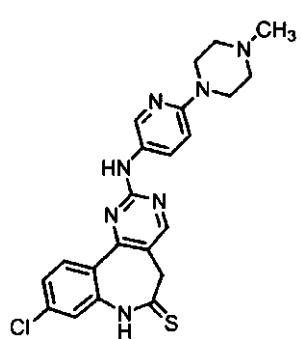


I-26

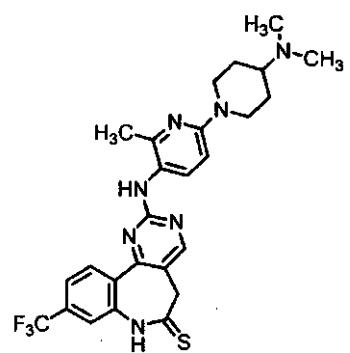


I-27

10

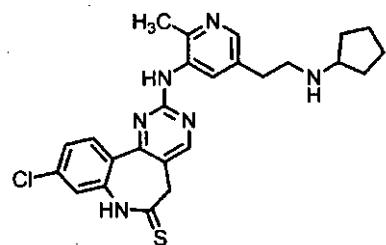


I-28

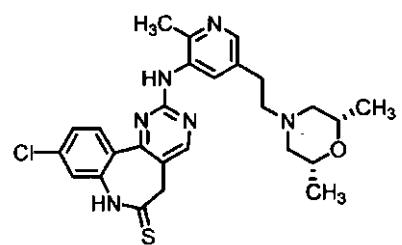


I-29

20



I-30

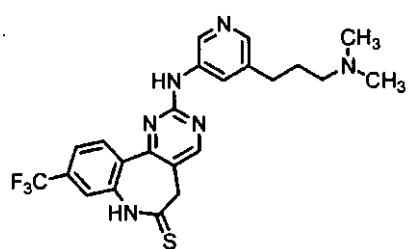


I-31

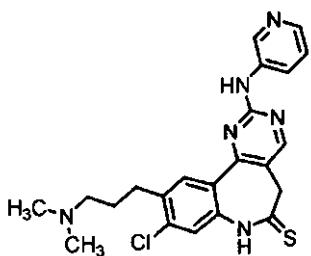
30

【 0 0 7 5 】

【表1-6】

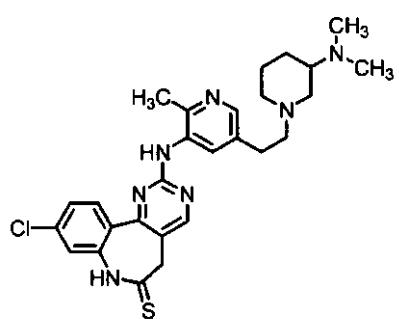


I-32

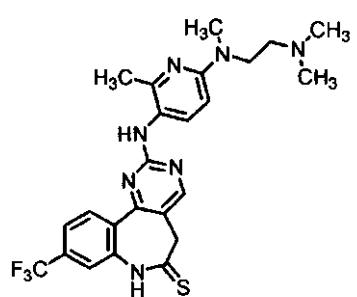


I-33

10

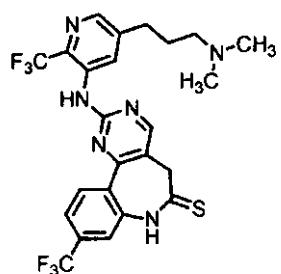


I-34

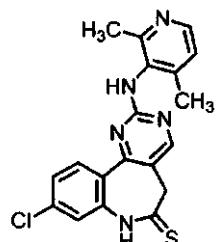


I-35

20



I-36

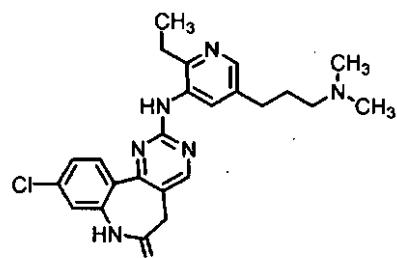


I-37

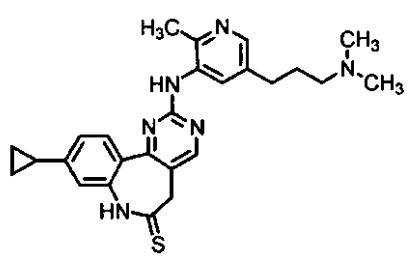
30

【 0 0 7 6 】

【表 1 - 7】

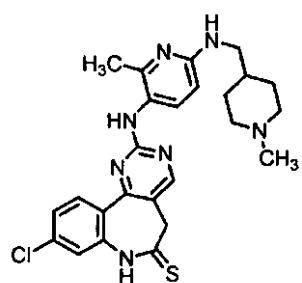


I-38

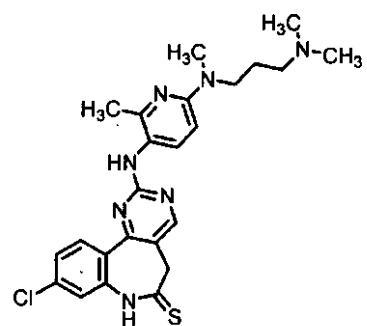


I-39

10

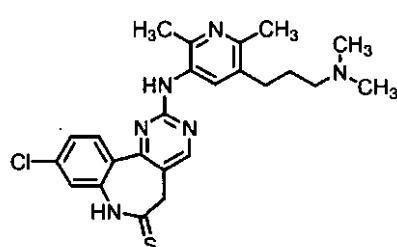


I-40

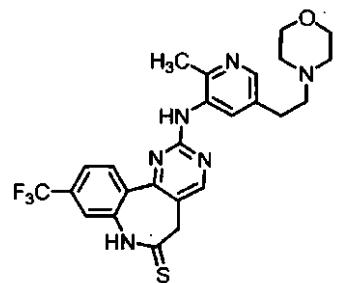


I-41

20



I-42

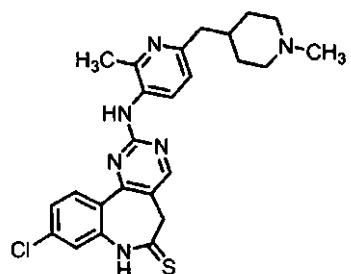


I-43

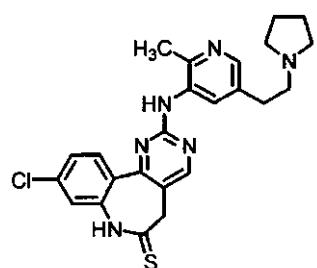
30

【 0 0 7 7 】

【表 1 - 8】

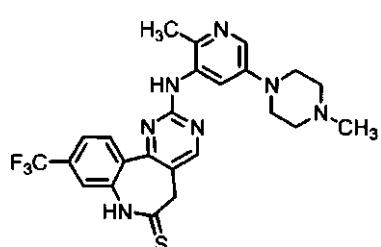


I-44

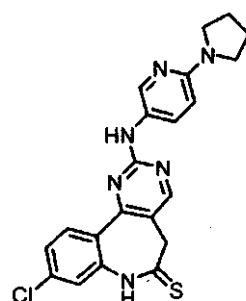


I-45

10

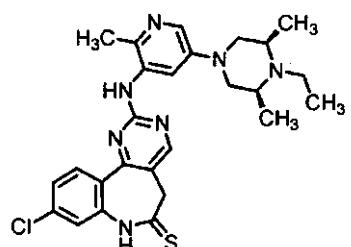


I-46

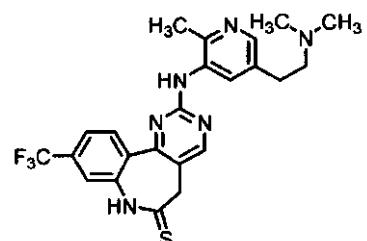


I-47

20



I-49

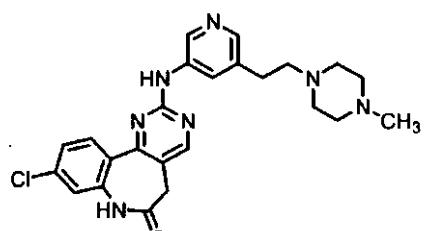


I-50

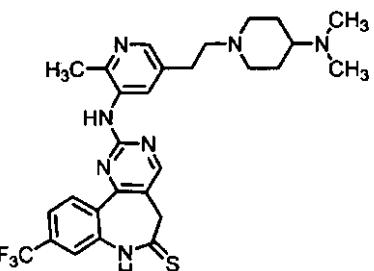
30

【0078】

【表 1 - 9】

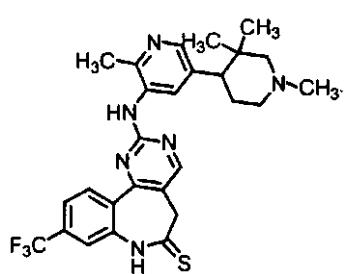


I-51

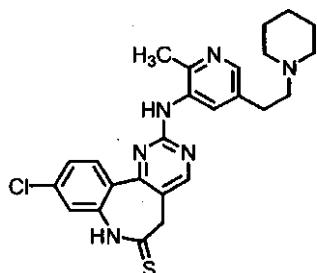


I-52

10

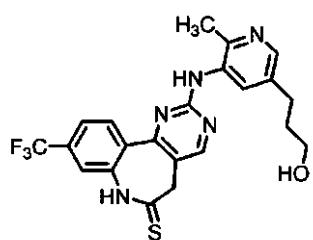


I-53

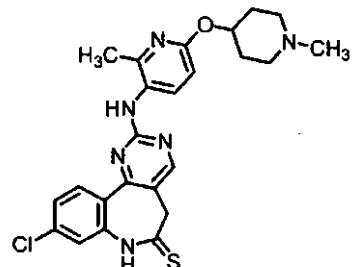


I-54

20



I-55

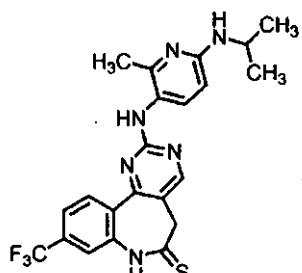


I-56

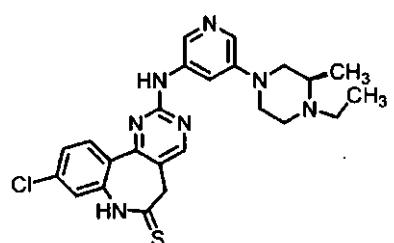
30

【 0 0 7 9 】

【表 1 - 1 0 】

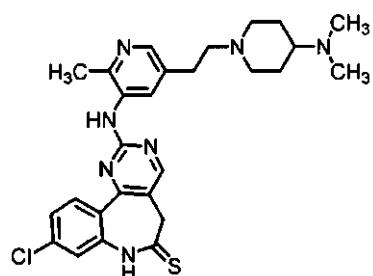


I-57

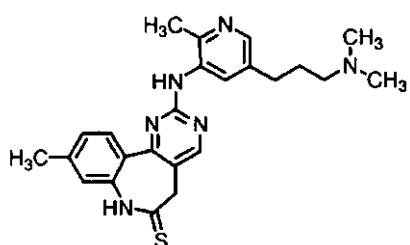


I-58

10

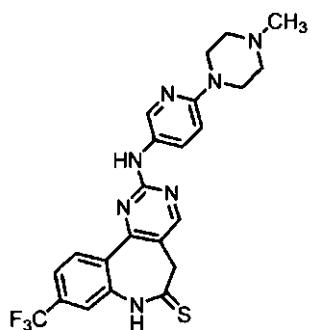


I-59

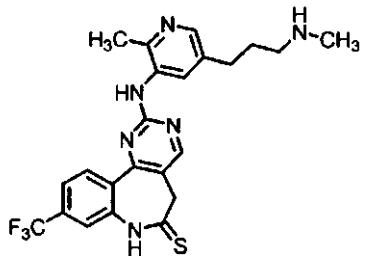


I-60

20



I-61

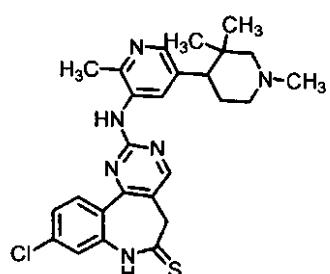


I-62

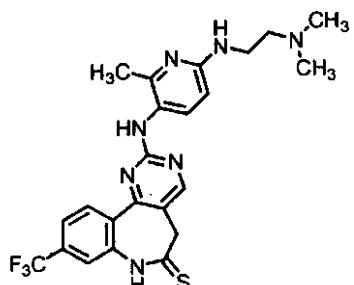
30

【 0 0 8 0 】

【表 1 - 11】

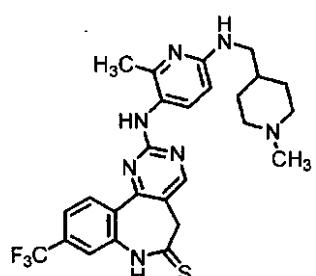


I-63

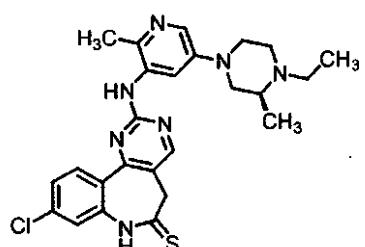


I-64

10

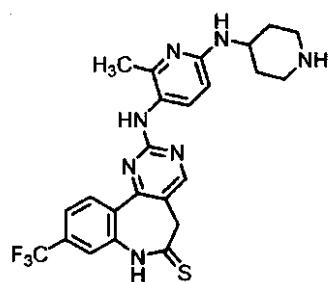


I-65

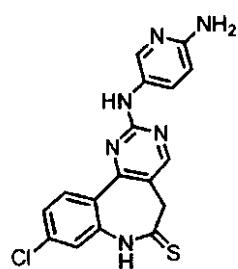


I-66

20



I-67

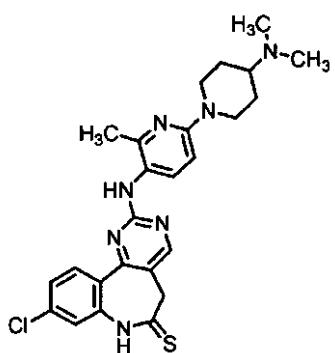


I-68

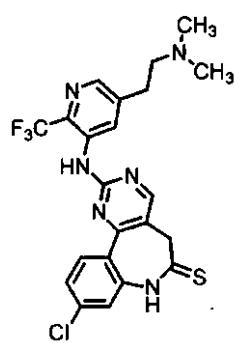
30

【0081】

【表 1 - 1 2 】

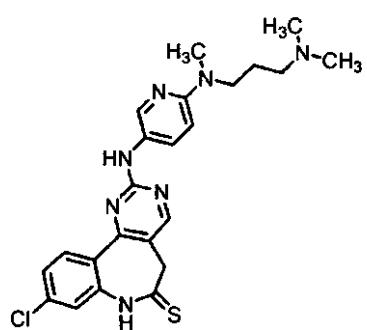


I-69

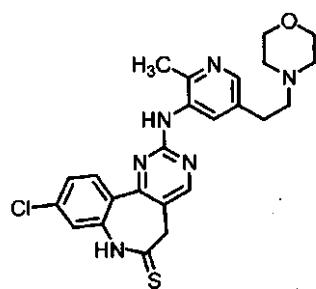


I-70

10

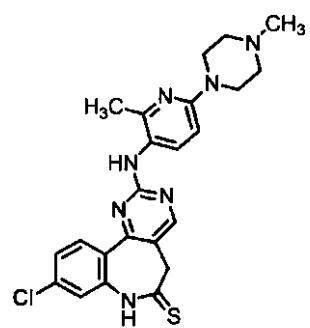


I-71

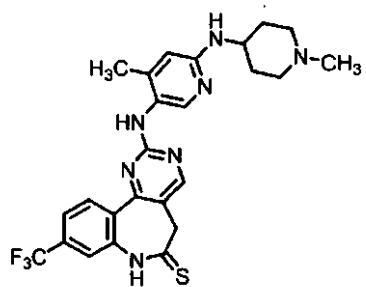


I-72

20



I-73

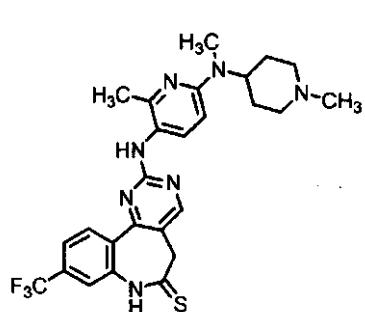


I-74

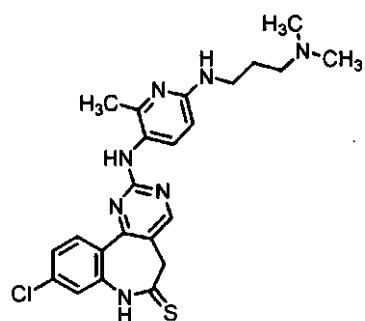
30

【 0 0 8 2 】

【表 1 - 1 3 】

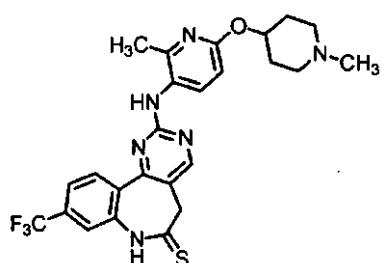


I-75

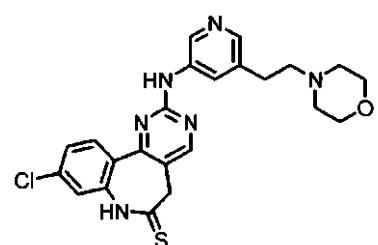


I-76

10

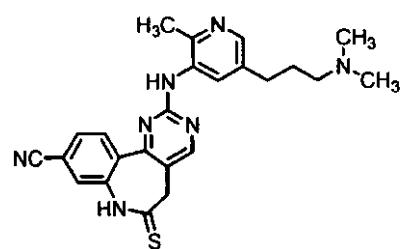


I-77

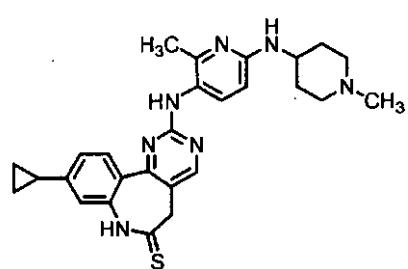


I-78

20



I-79

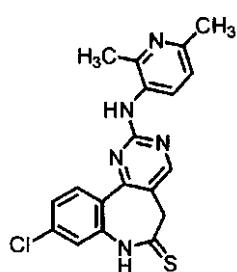


I-80

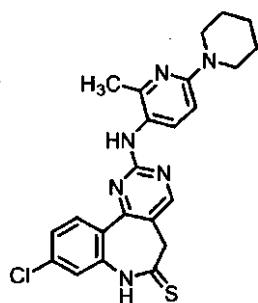
30

【 0 0 8 3 】

【表 1 - 1 4 】

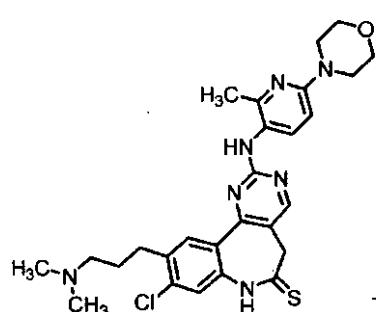


I-81

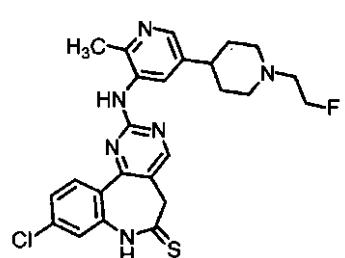


I-82

10

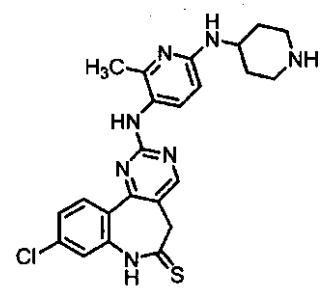


I-83

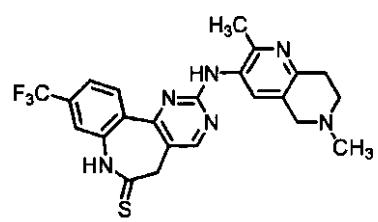


I-84

20



I-85

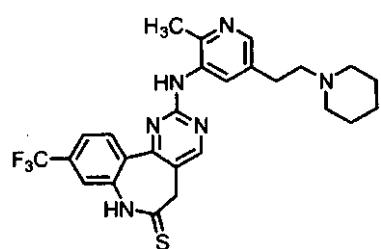


I-86

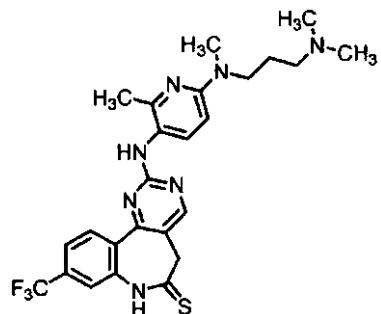
30

【 0 0 8 4 】

【表 1 - 15】

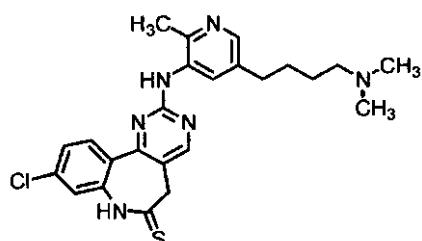


I-87

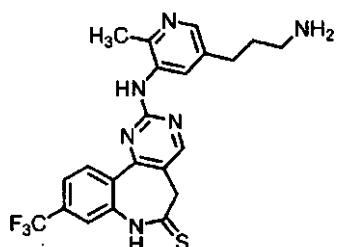


I-88

10

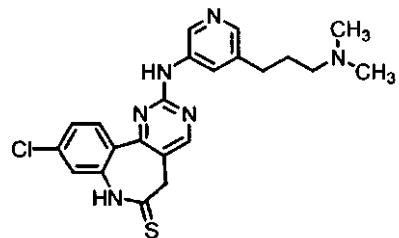


I-89

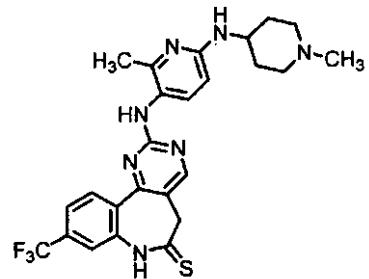


I-90

20



I-91

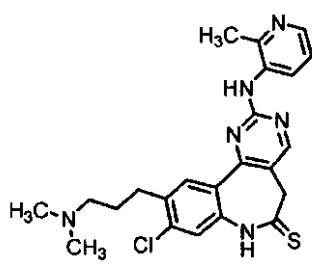


I-92

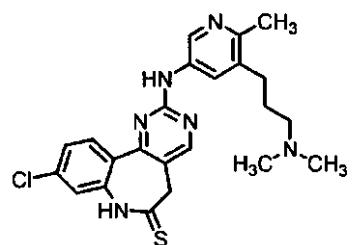
30

【0085】

【表 1 - 1 6 】

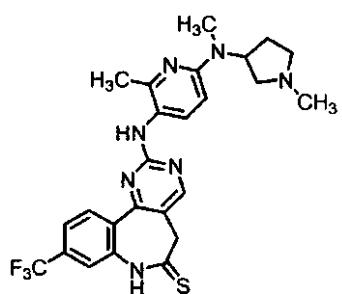


I-93

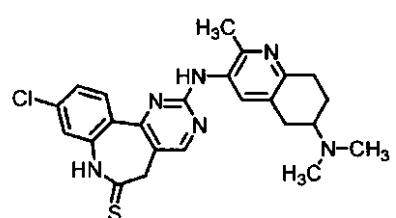


I-94

10

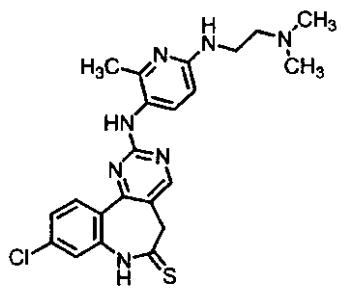


I-95

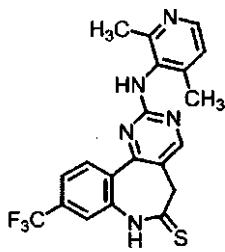


I-96

20



I-97

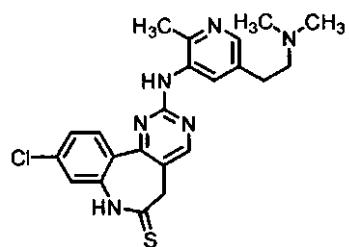


I-98

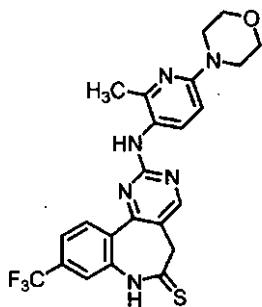
30

【 0 0 8 6 】

【表 1 - 17】

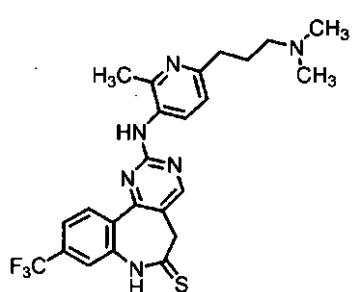


I-99

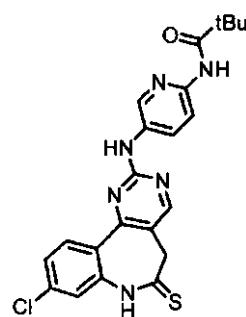


I-100

10

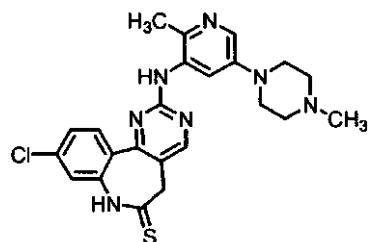


I-101

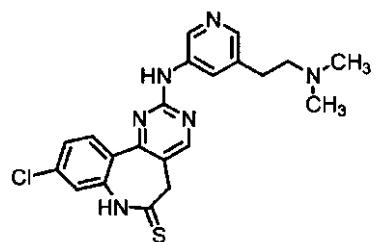


I-102

20



I-103

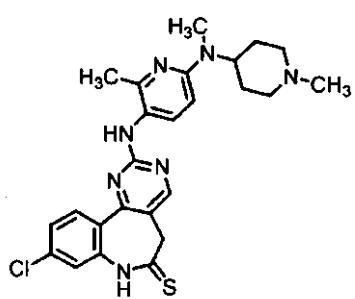


I-104

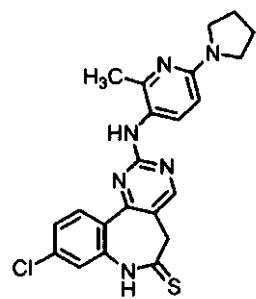
30

【0087】

【表 1 - 1 8 】

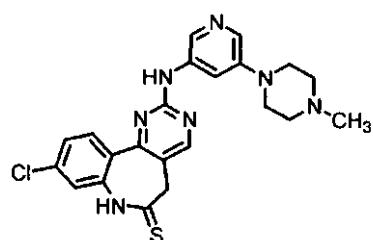


I-105

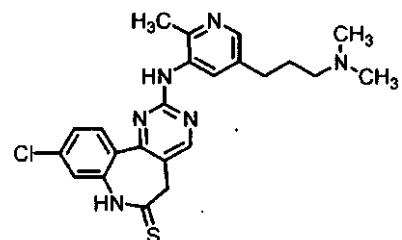


I-106

10

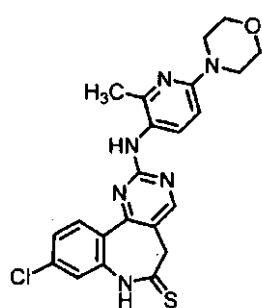


I-107

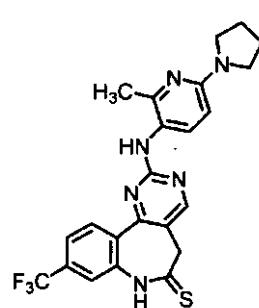


I-108

20



I-109

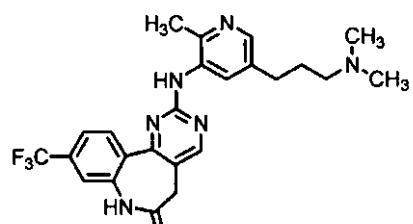


I-110

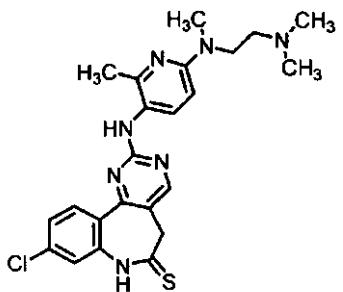
30

【 0 0 8 8 】

【表 1 - 1 9 】

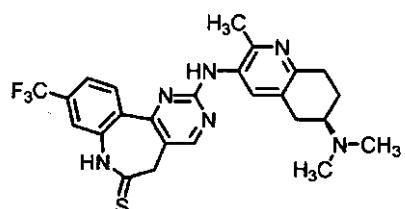


I-111

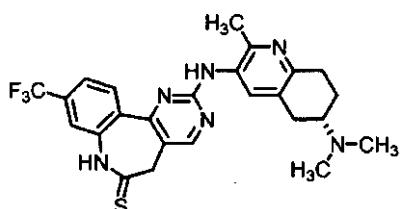


I-112

10

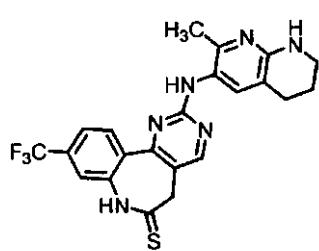


I-113

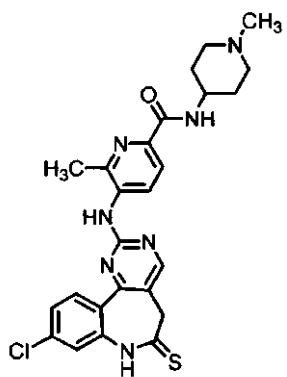


I-114

20



I-115

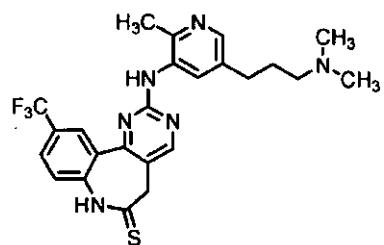


I-116

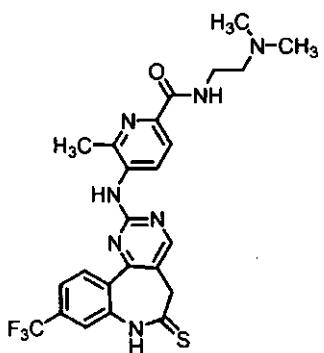
30

【 0 0 8 9 】

【表 1 - 20】

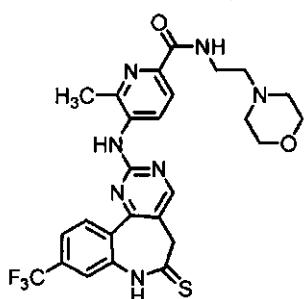


I-117

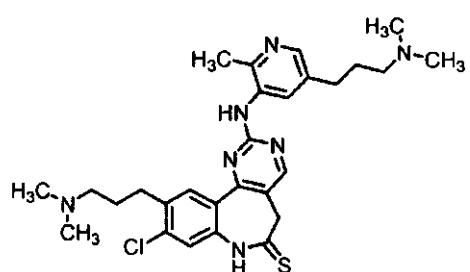


I-118

10

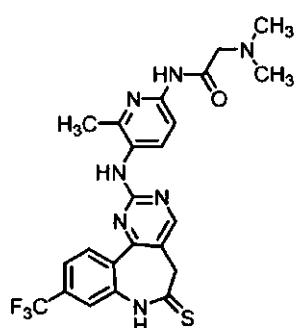


I-119

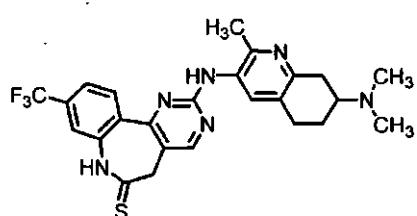


I-120

20



I-121

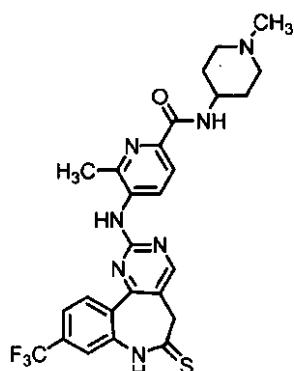


I-122

30

【0090】

【表1-21】



I-123

10

【0091】

【表2-1】

表2:化合物名:

I-1	2-((5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-9-メトキシ-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	20
I-2	2-((5-[3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-3	9-クロロ-2-((2-メチル-6-[メチル(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-イル)アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-4	2-[(2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-5	2-((5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-9-エチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-6	9-クロロ-2-((2-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-イル)アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	30
I-7	9-クロロ-2-((6-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-8	9-クロロ-2-((5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-9	2-((6-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-10	9-クロロ-2-((5-[2-[(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]エチル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-11	9-クロロ-2-((5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	40
I-12	2-((5-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-13	9-クロロ-2-((6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-14	9-クロロ-2-((2-メチル-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	

【0092】

【表 2 - 2】

I-15	9-クロロ-2-[(5-{2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]エチル}-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-16	9-クロロ-2-((6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-17	9-クロロ-2-[(5-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-18	2-[[2-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	10
I-19	9-クロロ-2-[[2-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-21	6-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-5-{{6-チオキソ-9-(トリフルオロメチル)}-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
I-22	9-クロロ-2-({2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-23	2-[(6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-24	9-クロロ-2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メトキシピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	20
I-25	2-((5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピリジン-3-イル)アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-26	2-((2-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-イル)アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-27	9-クロロ-2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-フルオロピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-28	9-クロロ-2-{{6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル}アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-29	2-((6-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	30
I-30	9-クロロ-2-({5-[2-(シクロペンチルアミノ)エチル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-31	9-クロロ-2-[(5-{2-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]エチル}-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-32	2-((5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル)アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-33	9-クロロ-10-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-34	9-クロロ-2-[(5-{2-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	40
I-35	2-((6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオ	

【0093】

【表 2 - 3】

	ン
I-36	2-{[5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-37	9-クロロ-2-[(2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-38	9-クロロ-2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-エチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-39	9-シクロプロピル-2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-40	9-クロロ-2-[(2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]アミノ)ピリジン-3-イル]アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-41	9-クロロ-2-({6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ}-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-42	9-クロロ-2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-43	2-{{2-メチル-5-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリジン-3-イル}アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-44	9-クロロ-2-({2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-45	9-クロロ-2-{{2-メチル-5-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル}アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-46	2-{{2-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル}アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-47	9-クロロ-2-[(6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-49	9-クロロ-2-({5-[3R, 5S]-4-エチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル}-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-50	2-{{5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-51	9-クロロ-2-({5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-52	2-[(5-{2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-53	2-{{2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル}アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-54	9-クロロ-2-{{2-メチル-5-(2-ピペリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル}アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-55	2-{{5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン
I-56	9-クロロ-2-{{2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン

【 0 0 9 4 】

【表2-4】

I-57	アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン 2-{[6-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	10
I-58	9-クロロ-2-({5-[(3R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-59	9-クロロ-2-[(5-{2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-60	2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-メチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-61	2-{[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-62	2-({2-メチル-5-[3-(メチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-63	9-クロロ-2-{{2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル}アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-64	2-[(6-[(2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-65	2-[(2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]アミノ]ピリジン-3-イル]アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	20
I-66	9-クロロ-2-({5-[(3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-67	2-{{2-メチル-6-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル}アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-68	2-[(6-アミノピリジン-3-イル)アミノ]-9-クロロ-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-69	9-クロロ-2-({6-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-70	9-クロロ-2-{{5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル}アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	30
I-71	9-クロロ-2-({6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-72	9-クロロ-2-{{2-メチル-5-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリジン-3-イル}アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-73	9-クロロ-2-{{2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル}アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-74	2-({4-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-75	2-{{2-メチル-6-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	40
I-76	9-クロロ-2-[(6-[(3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	

【0095】

【表 2 - 5】

I-77	2-((2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]アミノ)-9- (トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-78	9-クロロ-2-{{5-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-79	2-((5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-6-チオキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-9-カルボニトリル	
I-80	9-シクロプロピル-2-((2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	10
I-81	9-クロロ-2-[(2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-82	9-クロロ-2-[(2-メチル-6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-83	9-クロロ-10-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-[(2-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-84	9-クロロ-2-({5-[1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-85	9-クロロ-2-{{2-メチル-6-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	20
I-86	2-[(2, 6-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)アミノ]-9- (トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-87	2-{{2-メチル-5-(2-ピペリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル]アミノ}-9- (トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-88	2-((6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-9- (トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-89	9-クロロ-2-({5-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-90	2-{{5-(3-アミノプロピル)-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ}-9- (トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	30
I-91	9-クロロ-2-((5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-92	2-((2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]アミノ)-9- (トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-93	9-クロロ-10-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-[(2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-94	9-クロロ-2-((5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-6-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-95	2-((2-メチル-6-[メチル(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]アミノ)-9- (トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	40
I-96	9-クロロ-2-{{6-(ジメチルアミノ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	

【 0 0 9 6 】

【表 2 - 6】

I-97	9-クロロ-2-[(6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-98	2-[(2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-99	9-クロロ-2-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-100	2-[(2-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	10
I-101	2-({6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-102	N-[5-[(9-クロロ-6-チオキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド	
I-103	9-クロロ-2-[[2-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-104	9-クロロ-2-({5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-105	9-クロロ-2-({2-メチル-6-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-106	9-クロロ-2-[(2-メチル-6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	20
I-107	9-クロロ-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-108	9-クロロ-2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-109	9-クロロ-2-[(2-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-110	2-[(2-メチル-6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-111	2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	30
I-112	9-クロロ-2-({6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-113	2-[(6R)-6-(ジメチルアミノ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-114	2-[(6S)-6-(ジメチルアミノ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-115	2-[(2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	40
I-116	5-[(9-クロロ-6-チオキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル)アミノ]-6-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド	

【0097】

【表 2 - 7】

I-117	2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-10-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-118	N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-6-メチル-5-[[6-チオキソ-9-(トリフルオロメチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
I-119	6-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-5-[[6-チオキソ-9-(トリフルオロメチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
I-120	9-クロロ-10-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	10
I-121	2-(ジメチルアミノ)-N-(6-メチル-5-[[6-チオキソ-9-(トリフルオロメチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル]アミノ]ピリジン-2-イル)アセトアミド	
I-122	2-[[7-(ジメチルアミノ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン	
I-123	6-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-[[6-チオキソ-9-(トリフルオロメチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

20

4. 一般的な合成方法および中間体：

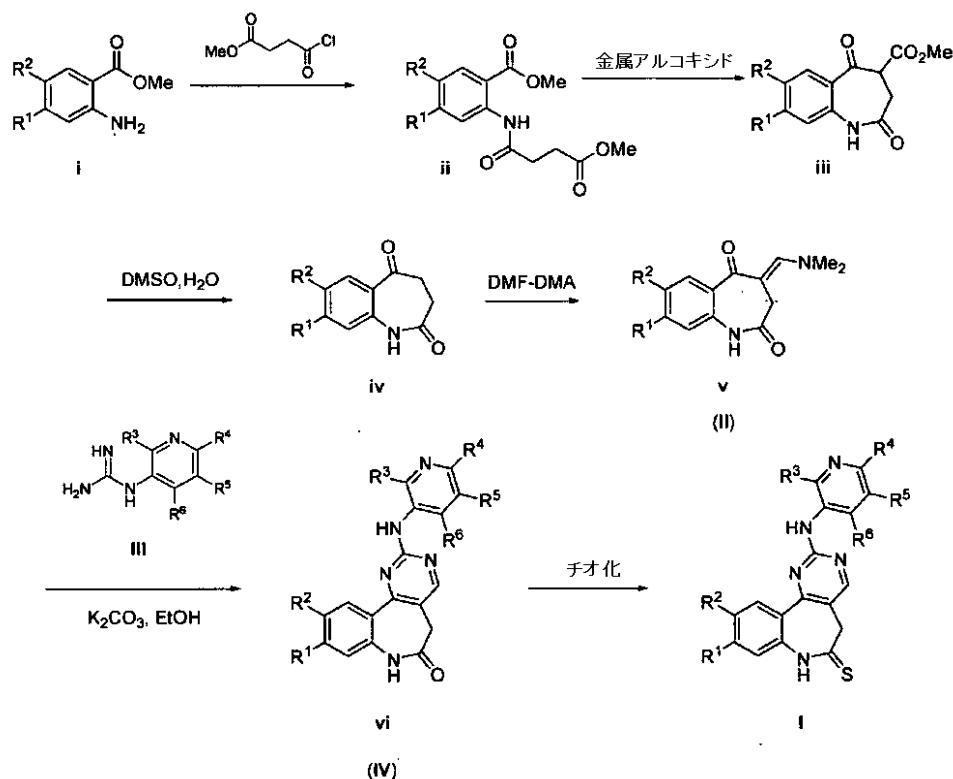
本発明の化合物を、当業者に公知の方法および/または以下に示すスキームおよび下記の合成例を参照して調製することができる。例示的な合成経路を、以下のスキーム1および2ならびに実施例に示す。

【0098】

スキーム1：式Iの化合物の一般的な合成経路

【0099】

【化7】



上記のスキーム1は、式Iの化合物の一般的な調製経路を示す。アニリン*i*の式*i*の

50

アシル化アミノ安息香酸メチルエステルへの変換を、適切に置換した塩化アシルを適切な塩基（DIEAなど）とDMAPの存在下または非存在下でカップリングすることによって行うことができる。化合物*i*を、適切な塩基（金属アルコキシド（例えば、KOT-BuまたはLiOt-Bu）など）での環化によって*i*から調製することができる。DMSO/H₂OまたはNMP/H₂O中で加熱することによる*i*の脱カルボキシル化によって*v*が得られる。化合物*v*について、R¹がヨード置換基である場合、ヨウ化物の種々の官能基への変換がこの合成段階で起こり得る。

【0100】

THF還流下での化合物*v*のDMF-DMAでの処理は、化合物*v*（式II）の調製方法である。エタノール中における弱塩基の存在下での式IIの適切に置換したピリジルグアニジンでの処理によって、エナミン*v*をピリミジン*v*（式IV）に変換することができる。ベンゾラクタム*v*のチオラクタムIへの2つの変換方法は、ピリジン中のP₂S₅での処理またはLawesson試薬での処理である。

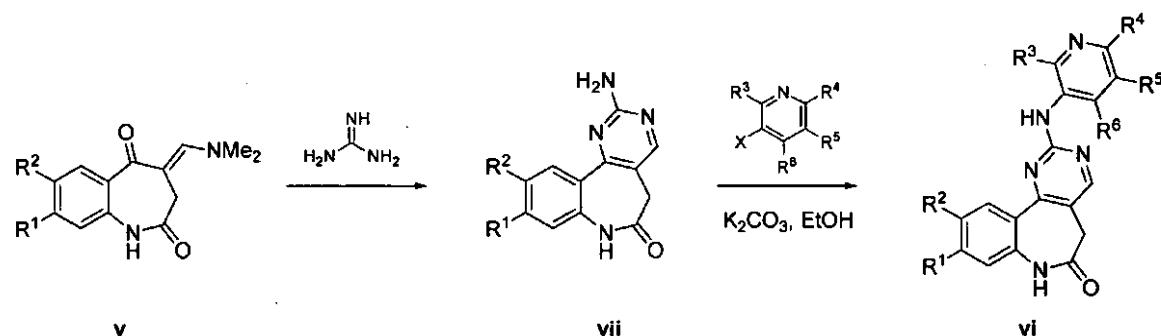
10

【0101】

スキーム2：式Iの化合物の別の合成経路

【0102】

【化8】



20

式*v*の化合物を得るために別のピリジルグアニジン使用手順として、グアニジン自体をエナミン*v*と反応させて化合物*v*を得ることができる（スキーム2）。Buchwald条件下でのピリジルハライドでのアミン*v*の処理は、式Iの化合物の調製方法である。

30

【0103】

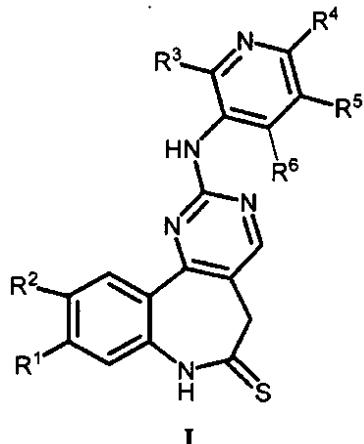
式*v*、*v*、および*v*の中間体も提供すると認識されるであろう。特に、変数R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶が式Iの化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りである式*v*の中間体を提供する。

【0104】

1つの態様では、本発明は、式I：

【0105】

【化9】



10

(式中、

R^1 は、水素、-CN、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または- YR^{1a} から選択され、

Y は、-O-、-S-、または-NR^{1a} であり、それぞれ存在する R^{1a} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり、

R^2 は、水素、ハロゲン、-ZR^{2a}、または-OR^{2b} から選択され、

20

Z は任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキレン鎖であり、 R^{2a} は、-OR^{2b}、-N(R^{2b})₂、-SR^{2b}、-C(O)N(R^{2b})₂、-N(R^{2b})C(O)R^{2b}、-SO₂N(R^{2b})₂、-NR^{2b}SO₂R^{2b}、-NR^{2b}C(O)N(R^{2b})₂、または-NR^{2b}SO₂N(R^{2b})₂ であり、それぞれ存在する R^{2b} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルであるか、2つの存在する R^{2b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成し、

R^3 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルコキシから選択され、

R^4 は、水素、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環、-(CH₂)_xNR^{4a}R^{4b}、-(CH₂)_xNR^{4a}C(O)R^{4b}、-(CH₂)_xNR^{4a}S(O)₂R^{4b}、-(CH₂)_xC(O)R^{4b}、-(CH₂)_xC(O)NR^{4a}R^{4b}、-(CH₂)_xS(O)₂NR^{4a}R^{4b}、または-(CH₂)_xOR^{4b} から選択され、

30

それぞれ存在する x は、独立して、0～6 であり、

R^{4a} は水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり、

R^{4b} は、水素、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ -ヘテロシクリルまたは $C_{3 \sim 7}$ カルボシクリル環であるか、W-R^{4c} であり、Wは任意選択的に置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキレン鎖であり、 R^{4c} は、任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ -ヘテロシクリル環、-OR^{4d}、-N(R^{4d})₂、-SR^{4d}、-C(O)N(R^{4d})₂、-N(R^{4d})C(O)R^{4d}、-SO₂N(R^{4d})₂、-NR^{4d}SO₂R^{4d}、-NR^{4d}C(O)N(R^{4d})₂、または-NR^{4d}SO₂(R^{4d})₂ であり、それぞれ存在する R^{4d} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であるか、2つの存在する R^{4d} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成するか、

R^{4a} および R^{4b} が窒素原子と共に結合して任意選択的に置換された3～7員ヘテロシクリル環を形成し、

R^5 は、水素、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ -ヘテロシクリル環であるか、X-R^{5a} であり、Xは任意選択的に置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキレン鎖または-NR^{5c} であり、

50

X が任意選択的に置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキレン鎖である場合、 R^{5a} は、 $-OR^{5b}$ 、 $-N(R^{5b})_2$ 、 $-SR^{5b}$ 、 $-C(O)N(R^{5b})_2$ 、 $-N(R^{5b})C(O)R^{5b}$ 、 $-SO_2N(R^{5b})_2$ 、 $-NR^{5b}SO_2R^{5b}$ 、 $-NR^{5b}C(O)N(R^{5b})_2$ 、または $-NR^{5b}SO_2N(R^{5b})_2$ であり、

X が $-NR^{5c}$ である場合、 R^{5a} は水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であるか、 R^{5a} および R^{5c} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成し、

それぞれ存在する R^{5b} および R^{5c} は、独立して、水素または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であるか、2つの存在する R^{5b} または R^{5a} および R^{5c} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成するか、

R^4 および R^5 が共に任意選択的に置換された 5 ~ 7 員の脂環式環またはヘテロシクリル環を形成し、

R^6 は、水素、ハロゲン、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキル、または任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルコキシから選択される) の化合物またはその塩の調製プロセスを提供する。

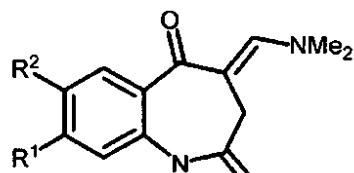
【0106】

このプロセスは、以下：

(a-1) 式II：

【0107】

【化10】

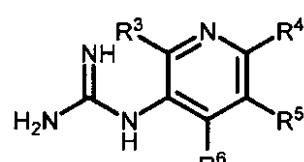


II

(式中、変数 R^1 および R^2 は式Iの化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りである) の化合物を、式III：

【0108】

【化11】



III

(式中、変数 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は式Iの化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りである) の化合物で処理して、式IV：

【0109】

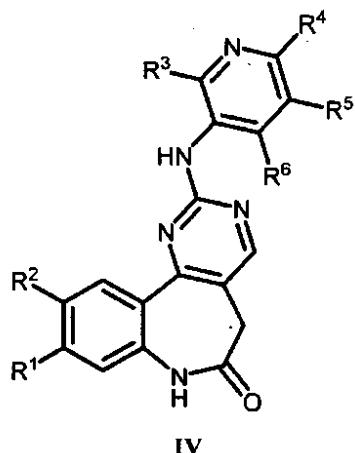
10

20

30

40

【化12】



10

(式中、変数 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、および R⁶ は式 I の化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りである) の化合物を形成する工程; および (a - 2) 式 IV の化合物をチオ化 (thionation) して式 I の化合物を形成する工程を含む。

【0110】

いくつかの実施形態では、式 IV の化合物のチオ化を、ピリジン中の P₂S₅ の存在下または Lawesson 試薬を使用して行う。

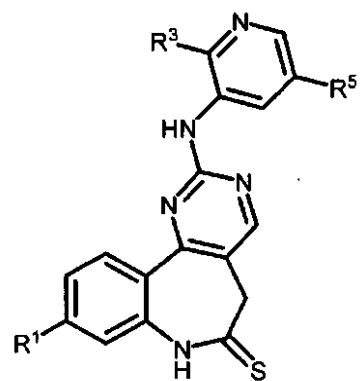
20

【0111】

別の態様では、本発明は、式 IA :

【0112】

【化13】



30

I-A

R¹ は、任意選択的に置換された C₁ ~ ₄ 脂肪族、ハロゲン、-CN、または -OME であり、

40

R³ はメチルまたは CF₃ であり、

R⁵ は任意選択的に置換された C₃ ~ ₇ - ヘテロシクリル環であるか、X - R^{5a} であり、X は任意選択的に置換された C₂ ~ ₆ アルキレン鎖であり、R^{5a} は -N(R^{5b})₂ であり、それぞれ存在する R^{5b} は、独立して、水素または C₁ ~ ₆ アルキルであるか、2 つの存在する R^{5b} が、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成する) の化合物またはその塩の調製プロセスを提供する。

【0113】

このプロセスは、以下:

(b - 1) 式 II (式中、R¹ は式 I - A の化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に

50

記載の通りであり、R²はHである)の化合物を式I-II(式中、変数R³およびR⁵は式I-Aの化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りであり、R⁴およびR⁶はそれぞれHである)の化合物で処理して、式IV(式中、変数R¹、R³、およびR⁵は式I-Aの化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りであり、R²、R⁴、およびR⁶はそれぞれHである)の化合物を形成する工程;および
(b-2)式IVの化合物をチオ化して式I-Aの化合物を形成する工程を含む。

【0114】

さらなる実施形態では、式I-Aの化合物の調製プロセスは、以下:

(c-1)式II(式中、R¹は-CF₃であり、R²はHである)の化合物を式II(式中、R⁴およびR⁶はそれぞれHであり、R³はメチルであり、R⁵はX-R⁵^aであり、Xは任意選択的に置換されたC₃アルキレン鎖であり、R⁵^aは-N(Me)₂である)の化合物で弱塩基(K₂CO₃など)の存在下にて適切な溶媒(エタノールなど)中で処理して式IVの化合物を形成する工程;および

(c-2)式IVの化合物をP₂S₅の存在下にてピリジン中でチオ化して、式I-Aの化合物を形成する工程を含む。

【0115】

別の実施形態では、このプロセスは、以下:

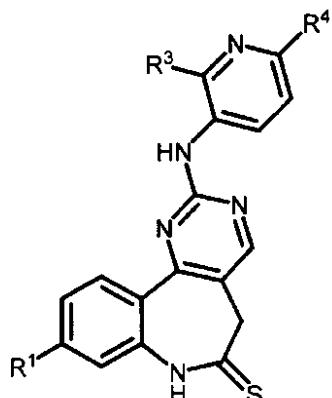
(c-3)式I-Aの化合物をHClにて適切な溶媒(エタノールなど)中で処理して式I-AのHCl塩を形成する工程をさらに含む。

【0116】

別の態様では、本発明は、式I-B:

【0117】

【化14】



I-B

(式中、

R¹は、任意選択的に置換されたC₁~₄脂肪族、ハロゲン、-CN、または-OMeであり、

R³はメチルまたはCF₃であり、

R⁴は-NR⁴^aR⁴^bであり、R⁴^aおよびR⁴^bが、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成するか、R⁴^aは水素またはC₁~₄アルキルであり、R⁴^bは任意選択的に置換されたC₃~₇-ヘテロシクリル環であるか、W-R⁴^cであり、Wは任意選択的に置換されたC₂~₄アルキレン鎖であり、R⁴^cは任意選択的に置換されたC₃~₇-ヘテロシクリル環または-N(R⁴^d)₂であり、それぞれ存在するR⁴^dは、独立して、水素またはC₁~₆アルキルであるか、2つの存在するR⁴^dが、それらが結合する窒素原子と共に、任意選択的に置換された3~7員ヘテロシクリル環を形成する)の化合物またはその塩の調製プロセスを提供する。

【0118】

10

20

30

40

50

このプロセスは、以下：

(d-1) 式 I I (式中、R¹は式 I - B の化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りであり、R²はHである)の化合物を式 I I I (式中、変数R³およびR⁴は式 I - B の化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りであり、R⁵およびR⁶はそれぞれHである)の化合物で処理して、式 I V (式中、変数R¹、R³、およびR⁴は式 I - B の化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りであり、R²、R⁵、およびR⁶はそれぞれHである)の化合物を形成する工程；および
(d-2) 式 I V の化合物をチオナート化して式 I - B の化合物を形成する工程を含む。

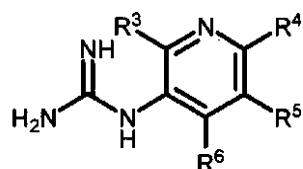
【0119】

さらに別の態様では、本発明は、式 I I I :

10

【0120】

【化15】



III

(式中、R⁴およびR⁶はそれぞれHであり、R³はメチルであり、R⁵はX - R⁵^aであり、Xは任意選択的に置換されたC₃アルキレン鎖であり、R⁵^aは-N(Me)₂である)の化合物の調製プロセスを提供する。

20

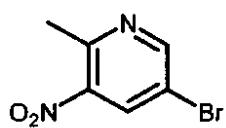
【0121】

このプロセスは、以下：

(e-1) 式 V :

【0122】

【化16】



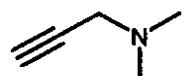
V

30

の化合物を式 V I :

【0123】

【化17】



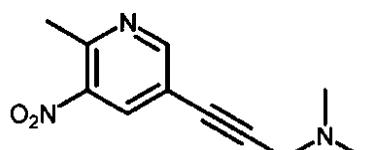
VI

の化合物でPd(PPh₃)₄Cl₂、CuI、およびトリエチルアミンの存在下にて処理して式 V I I :

40

【0124】

【化18】



VII

の化合物を得る工程、

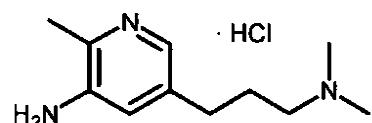
(e-2) 式 V I I の化合物を水素およびPd(OH)₂で適切な溶媒(イソプロピルア

50

ルコールなど)の存在下で水素化し、その後に HCl で処理して式 V III I :

【0125】

【化19】



VIII

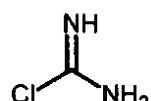
の化合物を得る工程、

(e-3) 式 V III I の化合物を式 IX :

10

【0126】

【化20】



IX

の化合物で酢酸およびアセトニトリルの存在下にて処理して式 I II I の化合物を得る工程を含む。

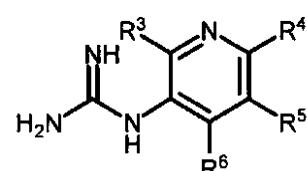
【0127】

20

本発明の別の態様は、式 I II I :

【0128】

【化21】



III

(式中、変数 R³、R⁴、R⁵、および R⁶ は式 I の化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りであり、

30

但し、以下：

i) R³、R⁴、R⁵、および R⁶ のうちの少なくとも 1 つが H 以外であり、

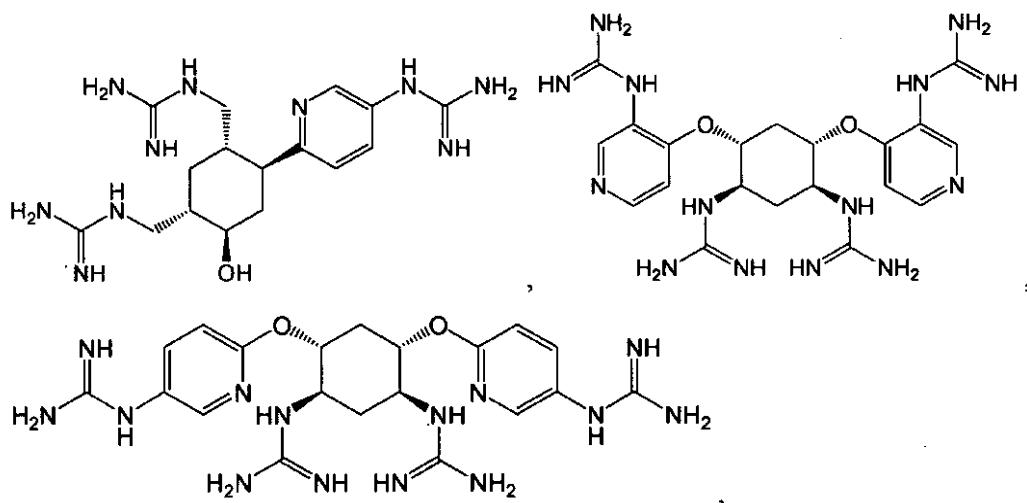
ii) R³、R⁵、および R⁶ が H である場合、R⁴ はモルホリニル、-C(O)NH₂、-OME、または -O-n-ブチル以外であり、

iii) R⁴、R⁵、および R⁶ が H である場合、R³ はクロロまたは -OME 以外であり、

iv) 式 I II I の化合物が、以下：

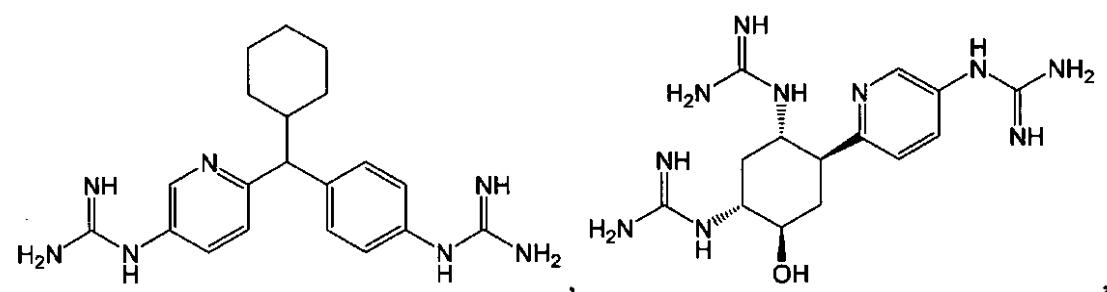
【0129】

【化22】



【0130】

【化23】



またはその塩以外である

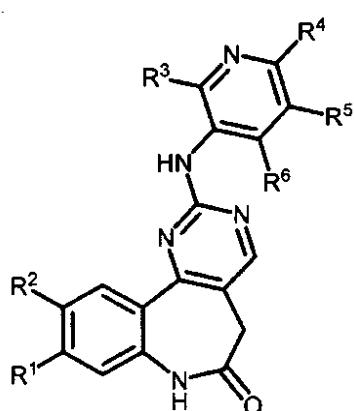
ことを条件とする)の化合物またはその塩に関する。

【0131】

本発明の別の態様は、式IV:

【0132】

【化24】



IV

(式中、変数R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は式Iの化合物に関して一般的且つ本明細書の一部に記載の通りである)の化合物に関する。

【0133】

5. 使用、処方、および投与

上記で考察するように、本発明は、PLK酵素のインヒビターとして有用な化合物を提供する。したがって、本発明の化合物は、PLKによって媒介される増殖性障害、炎症性

10

20

30

40

50

障害、または心血管障害（腫瘍および／または癌性細胞成長など）の処置に有用である。特に、化合物は、被験体における癌（肺癌および気管支癌、前立腺癌、乳癌、膵臓癌、結腸癌および直腸（rectum）癌、甲状腺癌、肝臓癌および肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫／膠芽細胞腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓癌および腎盂癌、膀胱癌、子宮体癌（uterine corpus）、子宮頸癌、卵巣癌、多発性骨髄腫、食道癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、骨髄性白血病、脳腫瘍、口腔癌および咽頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、および絨毛性結腸線腫が含まれるが、これらに限定されない）の処置で有用である。

【0134】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、乳癌、膀胱癌、結腸癌、神経膠腫、膠芽細胞腫、肺癌、肝細胞癌、胃癌、黒色腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、腎癌、子宮頸癌、膵臓癌、食道癌、前立腺癌、脳腫瘍、または卵巣癌の処置に適切である。 10

【0135】

他の実施形態では、本発明の化合物は、炎症性障害および心血管障害（アレルギー／過敏症、急性および慢性の炎症、関節リウマチ；自己免疫障害、血栓症、高血圧症、心臓肥大、および心不全が含まれるが、これらに限定されない）の処置に有用である。 20

【0136】

したがって、本発明の別の態様では、薬学的組成物であって、これらの組成物は、本明細書中に記載の任意の化合物を含み、薬学的に許容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを任意選択的に含む、薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、これらの組成物は、1つまたは複数のさらなる治療薬を任意選択的にさらに含む。 20

【0137】

特定の本発明の化合物は、処置用の遊離形態で存在することができ、適切な場合、その薬学的に許容可能な誘導体として存在することができるとも認識されるであろう。本発明によれば、薬学的に許容可能な誘導体には、必要な患者への投与の際に本明細書中に別なふうに記載の化合物またはその代謝産物もしくは残基を直接または間接的に得ることができる薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩、エステル、かかるエステルの塩、または任意の他の付加物もしくは誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

【0138】

本明細書中で使用する場合、用語「薬学的に許容可能な塩」は、信頼できる医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応などを起こすことなくヒトおよび下等動物の組織と接触させる使用に適切であり、且つ妥当な利益／リスク比に見合う塩をいう。「薬学的に許容可能な塩」は、レシピエントへの投与の際に本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝産物もしくは残基を直接または間接的に得ることができる本発明の化合物の任意の非毒性の塩またはエステルの塩を意味する。本明細書中で使用する場合、用語「その阻害的に活性な代謝産物または残基」は、その代謝産物または残渣がPLKのインヒビターでもあることを意味する。 30

【0139】

薬学的に許容可能な塩は、当該分野で周知である。例えば、S. M. Berger et al. は、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19（本明細書中で参考として援用される）に薬学的に許容可能な塩を詳述している。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩には、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導された塩が含まれる。薬学的に許容可能な非毒性の酸付加塩の例は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸など）または有機酸（酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸など）を使用するか、イオン交換などの当該分野で使用されている他の方法の使用によって形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容可能な塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタノプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコ 40

ヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩(pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基由来の塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、およびN⁺(C₁~₄アルキル)₄塩が含まれる。本発明は、本明細書中に開示の化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定している。水または油に溶解性を示すか分散性を示すプロドラッグをかかる四級化によって得ることができる。代表的なアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容可能な塩には、適切な場合、対イオン(ハライド、水酸化物、炭酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩イオンなど)を使用して形成した非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが含まれる。

【0140】

上記のように、本発明の薬学的に許容可能な組成物は、さらに、本明細書中で使用する場合、所望の特定の投薬形態に適している任意および全ての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、防腐剤、固体結合剤、および滑沢剤などを含む薬学的に許容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、薬学的に許容可能な組成物の処方で使用される種々のキャリアおよびその調製のための公知の技術を開示している。任意の従来のキャリア媒質が本発明の化合物と不適合である場合(任意の望ましくない生物学的影響または薬学的に許容可能な組成物の任意の他の成分との有害な様式での相互作用など)を除いて、その使用は本発明の範囲内であることを意図する。薬学的に許容可能なキャリアとしての機能を果たす材料のいくつかの例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質(ヒト血清アルブミンなど)、緩衝物質(リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウムなど)、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩、または電解質(硫酸プロタミンなど)、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロック重合体、羊毛脂、糖(ラクトース、グルコース、およびスクロースなど)；デンプン(トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど)；セルロースおよびその誘導体(カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなど)；トラガカント末；モルト；ゼラチン；タルク；賦形剤(カカオバターおよび坐剤用ワックスなど)；油(ピーナッツ油、綿実油；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油、およびダイズ油など)；グリコール(プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなど)；エステル(オレイン酸エチルおよびラウリル酸エチルなど)；寒天；緩衝剤(水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど)；アルギン酸；無発熱物質水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性の適合可能な滑沢剤(ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなど)が含まれるが、これらに限定されず、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味物質および香料、防腐剤および抗酸化剤も調剤者の判断にしたがって組成物中に存在させることができる。

【0141】

さらに別の態様では、増殖性障害、炎症性障害、または心血管障害の処置方法であって

10

20

30

40

50

、有効量の化合物または薬学的組成物を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。本発明の一定の実施形態では、化合物または薬学的組成物の「有効量」は、増殖性障害、炎症性障害、または心血管障害の処置に有効な量であるか、癌の処置に有効な量である。他の実施形態では、化合物の「有効量」は、PLKの結合を阻害し、それにより、成長因子、受容体チロシンキナーゼ、タンパク質セリン／トレオニンキナーゼ、Gタンパク質共役受容体、ならびにリン脂質キナーゼおよびホスファターゼの異常活動を引き起こす得られたシグナル伝達カスケードを遮断する量である。

【0142】

本発明の方法により、化合物および組成物を、疾患の処置に有効な任意の投与量および任意の投与経路を使用して投与することができる。正確な必要量は、被験体の種、年齢、および一般的健康状態、感染重症度、特定の薬剤、およびその投与様式などに応じて被験体毎に変化するであろう。本発明の化合物を、好ましくは、投与の容易さおよび投薬の均一性のために投薬単位で処方する。表現「単位投薬形態」は、本明細書中で使用する場合、処置すべき患者に適切な薬剤の物理的に個別の単位をいう。しかし、本発明の化合物および組成物の総1日投薬量を健全な医学的判断の範囲内で担当医が決定すると理解されるであろう。任意の特定の患者または生物のための特定の有効用量レベルは、種々の要因（治療を受ける疾患および疾患の重症度、使用される特定の化合物の活性、使用される特定の組成物、患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、および食事、使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、および排泄率、処置の持続時間、使用した特定の化合物と組み合わせるか同時に使用した薬物、および医学分野で周知の要因などが含まれる）に依存するであろう。用語「患者」は、本明細書中で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、もっと好ましくはヒトを意味する。

10

【0143】

本発明の薬学的に許容可能な組成物を、治療される感染症の重症度に応じて、経口、直腸、非経口、槽内、膣内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、または液滴による）、頬側（buccally）、または経口または鼻内の噴霧としてなどによってヒトおよび他の動物に投与することができる。一定の実施形態では、本発明の化合物を、所望の治療効果を得るために、約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kg被験体体重/日の投薬レベルにて、1日1回または複数回、経口または非経口で投与することができる。

20

【0144】

経口投与のための液体投薬形態には、薬学的に許容可能な乳濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが含まれるが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体投薬形態は、当該分野で一般に使用されている不活性希釈剤（例えば、水または他の溶媒など）、溶解補助剤および乳化剤（エチルアルコール、イソブロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、麦芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステルなど）、ならびにその混合物を含むことができる。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、アジュバント（湿潤薬、乳化剤および懸濁化剤など）、甘味剤、香味物質および香料を含むことができる。

30

【0145】

注射用調製物（例えば、滅菌注射用の水性または油性懸濁液）を、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術にしたがって処方することができる。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液、または乳濁液（例えば、1,3-ブタンジオール溶液として）であり得る。使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、U.S.P.、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、従来のように溶媒または懸濁媒質として滅菌固定油を使用する。この目的のために、任意の無刺激性の固定油（合成モノグリセリ

40

50

ドまたはジグリセリドが含まれる)を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を、注射液の調製で使用する。

【0146】

注射用処方物を、例えば、細菌保持フィルターでの濾過または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒質に溶解または分散することができる滅菌固体組成物の形態での安定剤の組み込みによって滅菌することができる。

【0147】

本発明の化合物の効果を延長するために、しばしば、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅延させることができ。水溶性の低い結晶または無定形材料の液体懸濁液の使用によってこれを行うことができる。次いで、化合物の吸収率は、その溶解率に依存し、言い換えると、結晶のサイズおよび結晶の形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の吸収を、オイルビヒクルへの化合物の溶解または懸濁によって遅延させる。注射用デポー形態を、生分解性ポリマー(ポリラクチド-ポリグリコリドなど)中の化合物のマイクロカプセル化マトリクスの形成によって作製する。化合物のポリマーに対する比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出率を調節することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が含まれる。デポー注射用処方物も、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中の化合物の封入によって調製する。

10

【0148】

直腸投与または腹腔投与のための組成物は、好ましくは、周囲温度で固体であるが、体温で液体であり、したがって、直腸または腹腔で融解し、活性化合物を放出する適切な非刺激性の賦形剤またはキャリア(カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤用ワックスなど)と本発明の化合物を混合することによって調製することができる坐剤である。

20

【0149】

経口投与のための固体投薬形態には、カプセル、錠剤、丸薬、散剤、および顆粒が含まれる。かかる固体投薬形態では、活性化合物を、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容可能な賦形剤またはキャリア(クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなど)および/またはa)充填剤またはエキステンダー(デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸など)、b)結合剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなど)、c)保湿剤(グリセロールなど)、d)崩壊剤(寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなど)、e)溶液遅延剤(パラフィンなど)、f)吸収促進剤(第四級アンモニウム化合物など)、g)湿潤剤(例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアラートなど)、h)吸収剤(カオリンおよびベントナイトクレイなど)、およびi)滑沢剤(タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、ならびにその混合物と混合する。カプセル、錠剤、および丸薬の場合、投薬形態は、緩衝剤を含むこともできる。

30

【0150】

類似の型の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した軟質充填ゼラチンカプセルおよび硬質充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として使用することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、および顆粒の固体投薬形態を、腸溶コーティングおよび製薬分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを使用して調製することができる。固体投薬形態は、任意選択的に、乳白剤を含むことができ、任意選択的に遅延様式で、腸管の一定の部分のみまたは優先して有効成分を放出する組成物でもあり得る。使用することができる包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。類似の型の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した軟質充填ゼラチンカプセルおよび硬質充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として使用することもできる。

40

50

【0151】

活性化合物はまた、1つまたは複数の上記の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、および顆粒の固体投薬形態を、腸溶コーティング、放出調節コーティング、および製薬分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを使用して調製することができる。かかる固体投薬形態では、活性化合物を、少なくとも1つ不活性希釈剤（スクロース、ラクトース、またはデンプンなど）と混合することができる。かかる投薬形態はまた、通常の慣行どおり、不活性希釈剤以外のさらなる物質（例えば、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化助剤（ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなど））を含むことができる。カプセル、錠剤、および丸薬の場合、投薬形態はまた、緩衝剤を含むことができる。固体投薬形態は、任意選択的に、乳白剤を含むことができ、任意選択的に遅延様式で、腸管の特定の部分のみまたは優先して有効成分を放出する組成物でもあり得る。使用することができる包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。

【0152】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与のための投薬形態には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、溶液、スプレー、吸入剤、またはパッチが含まれる。活性成分を、必要に応じて、滅菌条件下で、薬学的に許容可能なキャリアおよび任意の必要な防腐剤または緩衝液と混合する。眼科処方物、点耳薬、および点眼薬も本発明の範囲内に含まれることが意図される。さらに、本発明は、経皮パッチの使用を意図する。経皮パッチは、身体への化合物の送達を調整する利点が付加される。かかる投薬形態を、適切な媒質への化合物の溶解または懸濁によって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚を横切る化合物の流れを増大させることもできる。速度制御膜の準備またはポリマーマトリックスもしくはゲルへの化合物の分散のいずれかによって速度を制御することができる。

【0153】

1つまたは複数の本発明の化合物を障害、疾患、または症状を処置するための単剤療法の適用で使用することができる一方で、本発明の化合物または組成物（治療薬）の使用を障害、症状、および疾患の同一および/または他の型の処置のための1つまたは複数の他の治療薬の使用と組み合わせる併用療法で化合物を使用することもできる。併用療法には、治療薬の同時投与または連続投与が含まれる。あるいは、治療薬を、患者に投与する1つの組成物中に組み合わせることができる。

【0154】

1つの実施形態では、本発明の化合物を、他の治療薬（他のPLKのインヒビターなど）と組み合わせて使用する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、細胞毒性薬、放射線療法、および免疫療法からなる群から選択される治療薬と併せて投与する。本発明の範囲内にありながら他の組み合わせを試みると理解される。

【0155】

本発明の別の態様は、式Iの化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与するか、生物サンプルと接触させる工程を含む、生物サンプルまたは患者中のPLK活性の阻害に関する。用語「生物サンプル」には、本明細書中で使用する場合、一般に、*in vivo*、*in vitro*、および*ex vivo*の材料が含まれ、細胞培養物または細胞抽出物；哺乳動物から得た生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、または他の体液、またはその抽出物も含まれるが、これらに限定されない。

【0156】

本発明のさらに別の態様は、PLKキナーゼが役割を果たす障害、症状、および疾患を処置するための、本発明の薬学的化合物、組成物、および/またはその塩を薬学的に許容可能なキャリアと組み合わせて使用する、单一の包装中に個別の容器を含むキットを提供することである。

【実施例】

【0157】

10

20

30

40

50

実験手順

定義

A c O H	酢酸	
A H X	アミノヘキサン酸	
A T P	アデノシン三リン酸	
B n	ベンジル	
B O C	t e r t - プトキシカルボニル	
B S A	ウシ血清アルブミン	
C	セ氏	
C O ₂	二酸化炭素	10
D B U	1, 8 - ジアザビシクロ - ウンデカ - 7 - エン	
D C M	ジクロロメタン	
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M F - D M A	ジメチルホルムアミドジメチルアセタール	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D N A	デオキシリボ核酸	
D T T	ジチオトレイトール	
E D C	N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミドヒドロクロ	20
リド		
E D T A	エチレンジアミン四酢酸	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
F B S	ウシ胎児血清	
h	時間	
I C ₅₀	50 % 阻害濃度	
I g G	免疫グロブリン G	
K C l	塩化カリウム	
L	長さ	30
L a w e s s o n	試薬 2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 2, 4 - ジチオキソ - 1, 3, 2, 4 - ジチアジホスフェタン	
m / z	質量対電荷比	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
M S	質量スペクトル	
N a C l	塩化ナトリウム	
N i	ニッケル	
N M P	N - メチルピロリジノン	
P B S	リン酸緩衝化生理食塩水	40
P B S T	リン酸緩衝化生理食塩水ツウィーン 20	
p H i s H 3	セリン 10 リン酸化ヒストン H 3	
P L K 1	p o l o 様キナーゼ 1	
r t	室温	
t - B u O K	カリウム t e r t - プトキシド	
S T A B	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
T B D P S	t e r t - ブチルジフェニルシリル	
T B S	t e r t - ブチルジメチルシリル	
T E A	トリエチルアミン	
T H F	テトラヒドロフラン	50

T B T U O - (ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート

W 幅

X phos 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6' - トリ - i - プロピル-1,1' - ビフェニル

LCMS 条件 :

ギ酸 (F A) 法 : 0 ~ 100 % の 0.1 % ギ酸水溶液を含むアセトニトリルを使用した Phenominex Luna 5 μ C 18 50 \times 4.6 mm カラムにおける Hewlett - Packard HP 1100 (2.5 mL / 分で 3 分間の運転) にてスペクトルを取った。

10

【0158】

長期ギ酸 (F A L) 法 : 0 ~ 100 % の 0.1 % ギ酸水溶液を含むアセトニトリルを使用した Phenominex Luna 5 μ C 18 50 \times 4.6 mm カラムにおける Hewlett - Packard HP 1100 (1.0 mL / 分で 16 分間の運転) にてスペクトルを取った。

【0159】

酢酸アンモニウム (A A) 法 : 0 ~ 100 % の 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液を含むアセトニトリルを使用した Phenominex Luna 5 μ C 18 50 \times 4.6 mm カラムにおける Hewlett - Packard HP 1100 (2.5 mL / 分で 3 分間の運転) にてスペクトルを取った。

20

【0160】

長期酢酸アンモニウム (A A L) 法 : 0 ~ 100 % の 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液を含むアセトニトリルを使用した Phenominex Luna 5 μ C 18 50 \times 4.6 mm カラムにおける Hewlett - Packard HP 1100 (1.0 mL / 分で 16 分間の運転) にてスペクトルを取った。

【0161】

LCMS 法である F A P 1、F A P 2、および F A P 3 について、溶媒 A = 99 % 水 + 1 % アセトニトリル + 0.1 % ギ酸および溶媒 B = 95 % アセトニトリル + 5 % 水 + 0.1 % ギ酸。

【0162】

30

ギ酸精製法 1 (F A P 1) : 100 % A ~ 100 % B の溶媒勾配を使用した Waters Symmetry C - 18 4.6 \times 100 mm カラムにおける Micromass 質量分析計に取りつけた Agilent 1100 Series LC システム (1 mL / 分で 20 分間の運転) にてスペクトルを取った。

【0163】

ギ酸精製法 2 (F A P 2) : 100 % A ~ 100 % B の溶媒勾配を使用した Waters Symmetry C - 18 4.6 \times 100 mm カラムにおける Micromass 質量分析計に取りつけた Agilent 1100 Series LC システム (1 mL / 分で 16.5 分間の運転) にてスペクトルを取った。

【0164】

40

ギ酸精製法 3 (F A P 3) : 95 % A / 5 % B ~ 100 % B の溶媒勾配を使用した Waters Symmetry C - 18 4.6 \times 100 mm カラムにおける Micromass 質量分析計に取りつけた Agilent 1100 Series LC システム (1 mL / 分で 10 分間の運転) にてスペクトルを取った。

【0165】

実施例 1 : 式 i の化合物の合成

2 - アミノ - 4 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル

【0166】

【化25】



工程1：4-ヨード-2-ニトロ安息香酸

4-ヨード-2-ニトロトルエン(9.0 g、34 mmol)を含むH₂O(340 mL)の混合物に、KMnO₄(22.0 g、139 mmol)を添加した。混合物を5時間加熱還流し、次いで、室温に冷却し、セライト(登録商標)で濾過した。濾液を濃HClでpH2に酸性化した。形成された沈殿物を濾過し、乾燥させて、4-ヨード-2-ニトロ安息香酸(2.0 g、20%)を得た。濾液をDCM(3×200 mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、第2ロットの4-ヨード-2-ニトロ安息香酸(0.18 g、2%)を得た。

【0167】

工程2：メチル4-ヨード-2-ニトロベンゾアート

4-ヨード-2-ニトロ安息香酸(2.3 g、7.9 mmol)を含むDMF(30 mL)の溶液に、DBU(2.4 mL、16 mmol)を添加し、その後にヨードメタン(1.5 mL、24 mmol)を添加した。反応混合物を0で15分間攪拌し、次いで、室温にゆっくり加温し、一晩攪拌した。12時間後、反応混合物を200 mLのH₂Oに注ぎ、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、H₂O(2×100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル4-ヨード-2-ニトロベンゾアート(2.3 g、96%)を得た。

【0168】

工程3：メチル2-アミノ-4-ヨードベンゾアート

メチル4-ヨード-2-ニトロベンゾアート(2.3 g、7.4 mmol)を含むDCM(5 mL)およびEtOAc(5 mL)の溶液に、SnCl₂·2H₂O(10.8 g、89.7 mmol)を添加した。混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を200 mLの飽和NaHCO₃水溶液と200 mLのDCMとの間で分配した。有機溶液を分離し、水溶液をDCM(2×100 mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル2-アミノ-4-ヨードベンゾアート(1.85 g、90%)を得た。

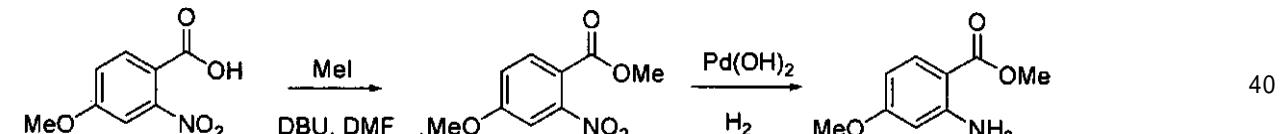
【0169】

メチル2-アミノ-4-メトキシベンゾアート

工程1：メチル4-メトキシ-2-ニトロベンゾアート

【0170】

【化26】



0の4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸(10.0 g、50.7 mmol)を含むDMF(200 mL)の溶液に、DBU(15.2 mL、101 mmol)を添加し、その後にヨードメタン(9.47 mL、152 mmol)を添加した。反応混合物を0で15分間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機溶液を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、メチル4-メトキシ-2-ニトロベンゾアート(50.7 mmol、85%)を黄色固体として得た。LCMS(FA) : m/z = 212.1 (M + H)。

【0171】

工程2：メチル2-アミノ-4-メトキシベンゾアート

メチル4-メトキシ-2-ニトロベンゾアート(9.0 g、43 mmol)を含むMeOH(100 mL)の溶液を脱気し、窒素でバージした。この溶液に、炭素担持10%水酸化パラジウム(1.2 g)を添加した。反応混合物を脱気し、水素でバージし、室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)で濾過し、セライトをMeOHで洗浄し、濾液を濃縮してメチル2-アミノ-4-メトキシベンゾアート(7.80 g、76%)を褐色固体として得た。LCMS(FA) : m/z = 182.1 (M+H)。

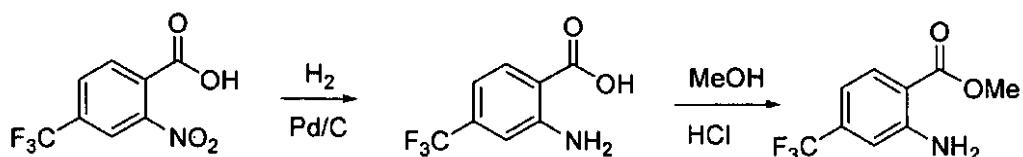
【0172】

メチル2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

10

【0173】

【化27】



工程1：2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸

2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(646 g、2.75 mol)と炭素担持10%パラジウム(50%水溶液、71 g)を含むMeOH(3.6 L)の混合物を、H₂(15 psi)雰囲気下にて室温で攪拌した。3時間後、TLC(DCM:MeOH 10:1)は、残存出発物質を示さなかった。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(520 g、92%)を白色固体として得た。

20

【0174】

工程2：メチル2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(150 g、0.73 mol)を含むMeOH(2.5 L)の混合物に、濃HCl(0.5 L、16.5 mol)を添加した。反応混合物を攪拌しながら還流した。3時間後、さらなるHClの一部(0.5 L、16.5 mol)を添加し、反応物を80℃で60時間攪拌し続けた。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。水(0.5 L)を残渣に添加し、溶液を10%NaOH水溶液で塩基性化した。得られた沈殿物を濾過して、メチル2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(120 g、75%)を白色固体として得た。

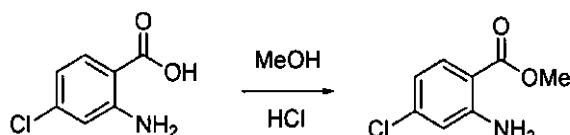
30

【0175】

メチル2-アミノ-4-クロロベンゾアート

【0176】

【化28】



40

2-アミノ-4-クロロ安息香酸(150 g、0.88 mol)を含むMeOH(2.6 L)の混合物に、濃HCl(0.5 L、16.5 mol)を添加し、反応混合物を攪拌しながら還流した。12時間後、反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。水(0.5 L)を残渣に添加し、溶液を10%NaOH水溶液で塩基性化した。得られた沈殿物を濾過して、メチル2-アミノ-4-クロロベンゾアート(101 g、62%)を得た。

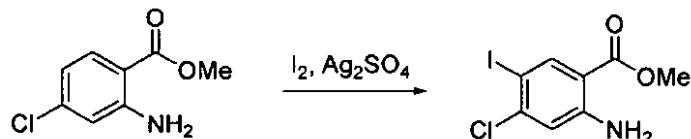
【0177】

メチル2-アミノ-4-クロロ-5-ヨードベンゾアート

【0178】

50

【化29】



ヨウ素(6.8 g、0.27 mol)および硫酸銀(8.4 g、0.27 mol)を含む無水EtOH(2.5 L)の混合物に、メチル2-アミノ-4-クロロベンゾアート(5.0 g、0.27 mol)を添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌した。次いで、反応混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をEtOAc(2 L)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(3×400 mL)、水(3×400 mL)、およびブラインで洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル2-アミノ-4-クロロ-5-ヨードベンゾアート(8.5 g、99%)を得た。

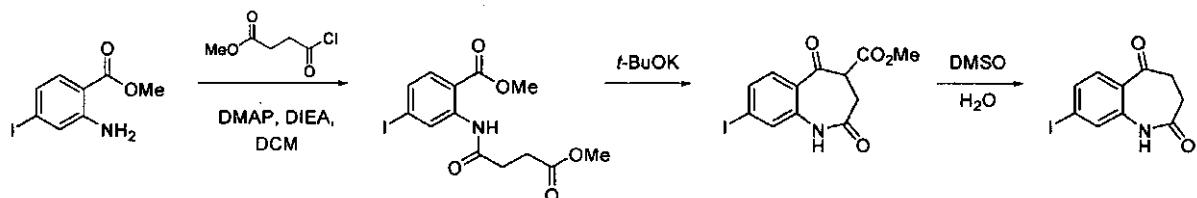
【0179】

実施例2：式i～vの化合物の合成

8-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン

【0180】

【化30】



工程1：メチル4-ヨード-2-[(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)アミノ]ベンゾアート

メチル2-アミノ-4-ヨードベンゾアート(1.7 g、61.3 mmol)を含むDCM(200 mL)の溶液に、DIEA(10.6 mL、64.4 mmol)およびDMAP(37.5 mg、0.31 mmol)を添加した。この溶液に、3-(カルボメトキシ)プロピオニルクロリド(8.3 mL、67.4 mmol)を滴下し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物にH₂O(80 mL)を添加し、混合物を30分間攪拌した。有機溶液を分離し、水溶液をDCM(2×100 mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、H₂O(2×100 mL)およびブライン(1×100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル4-ヨード-2-[(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)アミノ]ベンゾアート(2.46 g、99%)を得た。

【0181】

工程2：メチル8-ヨード-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシラート

10 のメチル4-ヨード-2-[(4-メトキシ-4-オキソブタノイル)アミノ]ベンゾアート(2.46 g、63 mmol)を含むTHF(240 mL)の溶液に、10に維持しながら1 MのKOt-Buを含むTHF(185 mL、185 mmol)溶液を30分間にわたって滴下した。2.5時間後、50 mLのH₂Oおよびその後に190 mLの1 N HClを添加して、溶液をpH 4にした。得られた混合物を室温で40分間攪拌した。有機溶液を分離し、水溶液をEtOAc(2×200 mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル8-ヨード-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキシラート(2.2 g、97%)を得た。

【0182】

工程3：8-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン
メチル8-ヨード-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベ

10

20

30

40

50

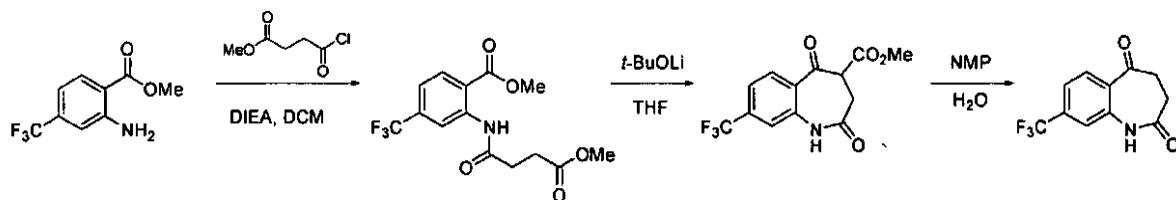
ンゾアゼピン - 4 - カルボキシラート (74 g、0.2 mol) を含む D M S O (560 mL) および H₂O (16 mL) の混合物を、150°で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷 (1.0 L) を添加し、混合物を12時間攪拌した。フラスコに1N HCl (1.0 L) を0°で添加し、混合物を3時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、減圧下で濃縮して 8 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン (60 g、97%) を得た。

【0183】

8 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン

【0184】

【化31】



工程1：メチル 2 - (4 - メトキシ - 4 - オキソブタンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート

オーバーヘッドスターーラーおよび温度プローブを備えた22 L反応器に、メチル 2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート (680 g、3.1 mol) を充填した。DCM (5.4 L、8体積) をこれに添加し、得られた溶液を氷水浴中で冷却した。DIEA (1.08 L、6.2 mol、2当量) を溶液に添加した。4 - クロロ - 4 - オキソ - ブチラート (568 mL、4.65 mol、1.5当量) を含む DCM (1.4 L、2体積) の溶液を、内部温度を15°未満に維持しながら滴下した (3時間)。氷水浴を除去し、反応物を3時間攪拌した。HPLC分析によって反応が完全であると判断した。水 (3.4 L、5体積) を反応物に添加し、二相性混合物を周囲温度で一晩攪拌した。水層を除去し、飽和NaHCO₃水溶液 (3.4 L、5体積) をDCM層に添加した。混合物を30分間攪拌した。2層を分離し、別の3.4 L (5体積) の飽和NaHCO₃水溶液をDCM層に添加した。混合物を30分間攪拌した。2層を分離し、ブライン / 水の1:1混合物 (3.4 L、5体積) をDCM層に添加した。二相性混合物を30分間攪拌した。2層を分離し、DCM層を低体積 (約1.4 L、2体積) にポンプダウンした。THF (6.8 L、10体積) を溶液に添加し、溶媒を減圧下で低体積 (約1.4 L) に蒸発させて、メチル 2 - (4 - メトキシ - 4 - オキソブタンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート [1.032 kg、理論収量、3.1 mol] をTHF溶液として得た。

【0185】

工程2：メチル 2 , 5 - ジオキソ - 8 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [b] アゼピン - 4 - カルボキシラート

オーバーヘッドスターーラーおよび温度プローブを備えた22 L反応器にLiOBu^t (1.24 kg、15.5 mol、5当量) を充填し、THF (5 L、5体積) をゆっくり添加して (1時間) 溶液を得た。この間に内部温度は28°に上昇した。溶液を、22°に低下するまで攪拌した。上記で得たメチル 2 - (4 - メトキシ - 4 - オキソブタンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート [3.1 mol] を含むTHFの溶液をTHFでさらに希釈し、総体積5 Lにした。この溶液を、内部温度を35°未満に維持しながら反応器に滴下した (さらに2時間)。反応物を周囲温度で一晩攪拌し、HPLC分析 (方法1、15分法) によって反応完了と判断した。反応器を氷水浴中で冷却した。内部温度を35°未満に維持しながらAcOH (1.33 L、23.25 mol、7.5当量) および水 (5 L、5体積) の混合物を添加することによって反応を停止させた。得られた二相性混合物は、pH 6~7であった。THFを除去して、褐色懸濁液を得た。濾過

10

20

30

40

50

によって固体を回収し、濾過ケーキを、5%T H Fを含む水(4L、4体積)で洗浄した。固体を真空オーブン中にて35度で一晩乾燥させて、メチル2,5-ジオキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキシラート(970g、収率103%)を褐色固体として得た。この固体のHPLCでの純度は89.2%(226nmでのAUC)であった。

【0186】

上記で得た粗メチル2,5-ジオキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキシラートを、IPAからの再結晶によって精製した。したがって、還流冷却器を備えた12L反応器に、粗メチル2,5-ジオキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキシラート(970g)およびIPA(6.8L、7体積)を充填した。懸濁液を80度で1.5時間加熱して、褐色スラリーを得た。次いで、これを、周囲温度に3時間にわたってゆっくり冷却した。得られた懸濁液を、氷-メタノール浴の使用によって-15度にさらに冷却した。懸濁液を、この温度で2時間攪拌した。固体を濾過し、濾過ケーキを冷IPA(3.8L、氷-メタノール浴中で冷却)で洗浄した。固体を35度の真空オーブン中で恒量になるまで乾燥させて、メチル2,5-ジオキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキシラート(671g、2工程の収率72%)をオフホワイト固体として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.37(s, 1H), 10.55(s, 1H), 8.01(d, 1H, J=10Hz), 7.59(d, 1H, J=10Hz), 7.53(s, 1H), 3.85(s, 3H), 2.99(s, 2H); ESI-MS m/z: 302(M+H, 100%)。

【0187】

工程3:8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン 22L反応器に、メチル2,5-ジオキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-4-カルボキシラート(670g、2.22mol)を含むNMP(4L、6体積)の溶液を充填した。水(67mL、0.1体積)を添加し、得られた溶液を135度にゆっくり加熱した。HPLC分析で99%超の変換を示すまで、反応を15時間継続した。反応物を周囲温度に冷却した。水(8.7L、13体積)を強く攪拌しながらゆっくり添加して、懸濁液を得た。懸濁液を周囲温度で一晩攪拌した。濾過によって固体を回収し、濾過ケーキを水(1.5L)で洗浄した。固体を45度の真空オーブン中で恒量になるまで乾燥させて、8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン(522g、収率97%)をオフホワイト固体として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.28(s, 1H), 8.00(d, 1H, J=8.0Hz), 7.54(s, 1H), 7.50(d, 1H, J=8.0Hz), 3.00-2.94(m, 2H), 2.78-2.70(m, 2H); ESI-MS m/z: 244(M+H, 100%)。

【0188】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から調製することができる。

【0189】

【表3】

8-メキシ-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン

8-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン

8-クロロ-7-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン

8-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン

【0190】

10

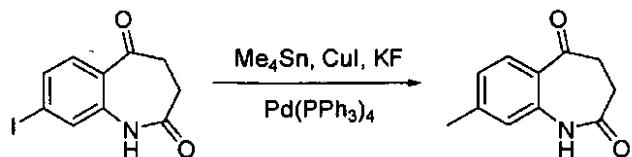
20

30

40

50

【化32】



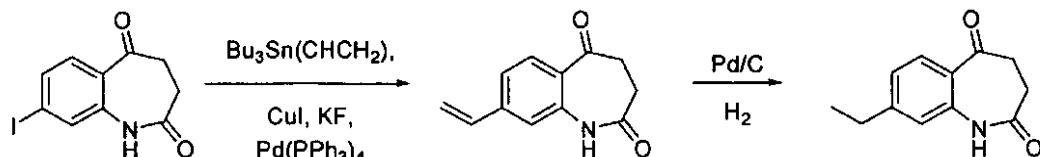
8 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン (0 . 3 g、1 . 0 mmol) を含む D M F (5 mL) の脱氣溶液に、Cu I (1 9 m g、0 . 1 mmol) 、K F (1 1 6 m g、2 . 0 mmol) 、M e 4 S n (0 . 2 8 mL、2 . 0 mmol) 、および P d (P P h 3) 4 (1 1 6 m g、0 . 1 mmol) を添加した。反応混合物を、1 2 0 で4時間攪拌した。室温に冷却後、E t O A c (5 0 mL) および1 MのK F水溶液 (2 5 mL) を添加し、溶液をさらに40分間攪拌した。混合物をセライト (登録商標) で濾過した。有機溶液を分離し、ブラインで洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、8 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン (6 0 m g、3 2 %) を得た。

【0191】

8 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン

【0192】

【化33】



工程1 : 8 - ビニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン
8 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン (0 . 3 g、1 . 0 mmol) を含む D M F (5 mL) の脱氣溶液に、Cu I (1 9 m g、0 . 1 mmol) 、K F (1 1 6 m g、2 . 0 mmol) 、トリブチルエテニルスタンナン (0 . 5 8 mL、2 . 0 mmol) 、および P d (P P h 3) 4 (1 1 6 m g、0 . 1 mmol) を添加した。反応混合物を1 0 0 で4時間攪拌した。室温に冷却後、E t O A c (5 0 mL) および1 MのK F水溶液 (2 5 mL) を添加し、混合物をさらに40分間攪拌した。混合物をセライト (登録商標) で濾過し、有機溶液を分離し、ブラインで洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をn - ペンタンで処理し、濾過した。得られた固体をカラムクロマトグラフィによって精製して、8 - ビニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン (8 0 m g、4 0 %) を得た。

【0193】

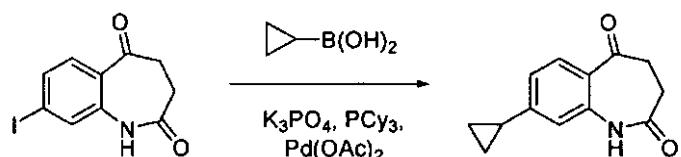
工程2 : 8 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン
8 - ビニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン (2 . 6 g、1 3 mmol) を含む E t O H (1 6 0 mL) の溶液に、炭素担持1 0 % (w / w) パラジウム (2 6 0 m g) を添加した。反応混合物を、反応が完了するまでH 2 (5 b a r) 霧囲気下にて7 0 で攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、濾液を濃縮して8 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン (2 . 4 g、9 1 %) を得た。

【0194】

8 - シクロプロピル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン

【0195】

【化34】



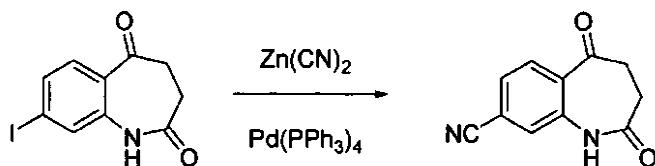
N₂雰囲気下の8-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン(0.6g、2.0mmol)を含むトルエン(9mL)およびH₂O(1mL)の溶液に、シクロプロピルボロン酸(0.34g、4.0mmol)、K₃PO₄(1.27g、6.0mmol)、PCy₃(1.2mL、0.8mmol)、およびPd(OAc)₂(90mg、0.4mmol)を添加した。反応混合物を80で12時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。混合物にEtOAc(50mL)およびH₂O(50mL)を添加し、得られた固体をセライト(登録商標)で濾過した。有機溶液を分離し、水溶液をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、8-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン(100mg、23%)を得た。

【0196】

8-シアノ-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン

【0197】

【化35】



8-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン(0.3g、1.0mmol)を含むDMF(5mL)の溶液に、Zn(CN)₂(0.12g、1.0mmol)およびPd(PPh₃)₄(116mg、0.1mmol)を添加した。反応混合物を80で3.5時間攪拌した。室温に冷却後、EtOAc(20mL)およびH₂O(20mL)を添加し、有機溶液を分離し、水溶液をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、H₂Oおよびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、8-シアノ-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン(140mg、70%)を得た。

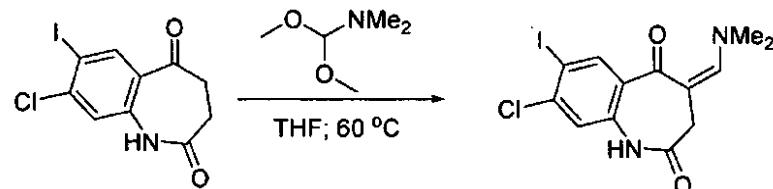
【0198】

実施例3：式v(式II)の化合物の合成

(4Z)-8-クロロ-4-[ジメチルアミノ)メチレン]-7-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン

【0199】

【化36】



8-クロロ-7-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン(10.0g、29.8mmol)を含むTHF(44mL)の懸濁液に、DMF-DMA(21.1mL、149mmol)を添加した。フラスコ中の反応混合物を、アル

10

20

30

40

50

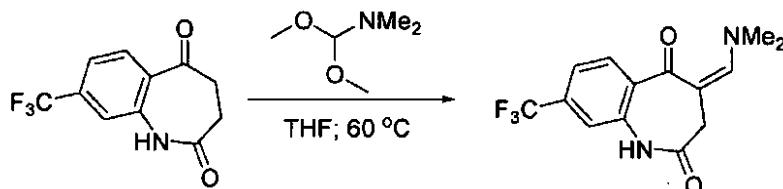
ゴン雰囲気下にて 60 °C で搅拌した。懸濁した固体を含む淡橙色溶液を得た。17 時間後、反応混合物を室温に冷却した。エーテル (100 mL) を添加し、固体を吸引濾過によって回収し、エーテルで洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、(4Z)-8-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-7-ヨード-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン (9.50 g, 24.3 mmol, 82%) を黄色固体として得た。LCMS (FA) : m/z = 391 (M+H)。

【0200】

(4Z)-4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン

【0201】

【化37】



磁石付きの搅拌棒および還流冷却器を備えた 250 mL の丸底フラスコに、8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン (5 g, 0.02 mol) を充填し、THF (50 mL) をこれに添加した。DMF-DMA (13.4 mL, 0.1 mol, 5 当量) を得られた懸濁液に添加し、反応物を 60 °C で 3 時間加熱し、HPLC 分析によって反応完了と判断した。反応混合物を周囲温度に冷却し、形成された黄色固体を濾過によって回収した。濾過ケーキを、1:1 の THF / MTBE (25 mL, 5 体積) で洗浄し、その後に MTBE (10 mL) で洗浄した。固体を高真空中で乾燥させて、エナミン (4Z)-4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン (5.28 g, 収率 88%) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.14 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.37 (s, 1H), 3.3 (s, 2H), 3.24 (s, 6H); ESI-MS m/z : 299 (M+H, 100%)。

【0202】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から調製することができる。

【0203】

【表4】

(4Z)-4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-8-メキシ-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン	
(4Z)-8-クロロ-4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン	
(4Z)-4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-8-カルボニトリル	
(4Z)-4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-8-エチル-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン	
(4Z)-8-シクロプロピル-4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン	

実施例 4 : 式 V (式 IV) の化合物の合成

9-クロロ-2-[(2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]アミノ]-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド [5,4-d] [

10

20

30

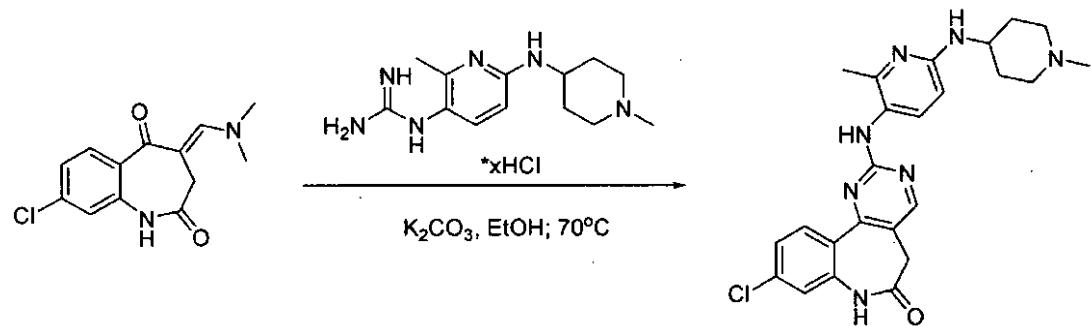
40

50

1] ベンゾアゼピン - 6 - オン

【0204】

【化38】



10

(4E)-8-クロロ-4-[ジメチルアミノ)メチレン]-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン(3.25g、12.3mmol)を含むEtOH(50mL)に、N-{2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}グアニジン*xHCl(6.5g、14mmol)および炭酸カリウム(13.6g、98.3mmol)を添加した。反応混合物を70で2日間攪拌し、次いで、室温に冷却した。固体を濾過し、濾液を濃縮して高粘度の赤色オイルを得た。水を残渣に添加し、水溶液をEtOAcで抽出した。有機溶液を合わせ、乾燥させ、濾過し、濃縮して、9-クロロ-2-({2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン(5.3g、93%)を得た。

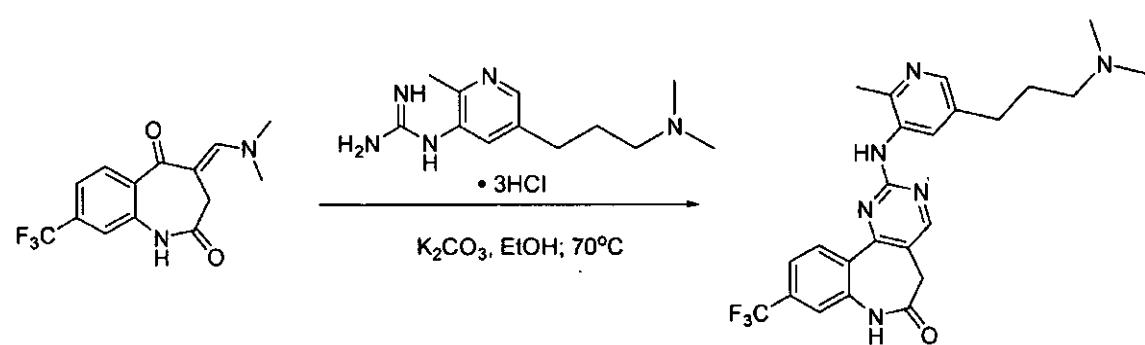
20

【0205】

2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン

【0206】

【化39】



30

N-{5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}グアニジン三塩酸塩(233g、676mol)をエタノール(1.42L)に溶解し、これに炭酸カリウム粉末(359g、2.60mol)を添加した。混合物を室温で15分間攪拌した。(4Z)-4-[(ジメチルアミノ)メチレン]-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2,5-ジオン(155g、520mmol)を反応混合物に添加した。この混合物を70でゆっくり加熱し、70で30分間保持した。反応混合物を、75で18時間加熱した。HPLCは反応の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して炭酸カリウムを除去した。ケーキをエタノール(200mL)で洗浄し、濾液を低体積(1.1L)に濃縮した。水(2.0L)をゆっくり添加しながら混合物を70で加熱した。形成された懸濁液を75で1時間攪拌し、次いで、室温にゆっくり冷却した。この固体を濾過し、300mL水/EtOH(2体積/1体積)で洗浄した。真空下における40で一晩の乾燥により、2-({5-

40

50

[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オンを淡桃色固体として得た(175g、純度98%超、収率71.6%)。LCMS(FA): R_t = 5.72分、m/z = 469.2(M-H)。

【0207】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から調製することができる。

【0208】

【表5-1】

2-{{2-メチル-5-(1,3,3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル}アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	10
2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-メトキシ-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-{{2-メチル-5-(1,3,3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル}アミノ}-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-({2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピリジン-3-イル}アミノ)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	

【0209】

20

【表 5 - 2】

9-クロロ-2-([5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メキシピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-([5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-フルオロピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-10- [3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-[(2-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	10
9-シクロプロピル-2-([2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-([5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-9-エチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-([5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-9-カルボニトリル	
2-([5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-9-メチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-シクロプロピル-2-([5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-([5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル]アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	20
9-クロロ-2-([6-(ジメチルアミノ)-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-([5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-([5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-([2-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-イル]アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	30
9-クロロ-2-([2-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-([5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-([2-メチル-5-(2-ピペリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-([2-メチル-5-(2-ピペリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル]アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-([2-メチル-5-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	40
2-([2-メチル-5-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリジン-3-イル]アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[(5-[2-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル]-2-メチ	

【0210】

【表5-3】

ルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-{{2-メチル-5-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル}アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-({5-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-({5-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	10
2-[(5-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[(5-[2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[(5-[2-[(2R, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]エチル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[(5-[2-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]エチル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	20
9-クロロ-2-[(5-[2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]エチル]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-({6-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-6-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[(6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	30
2-({6-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-{{2-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル}アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-({2-メチル-6-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[(6-{{2-(ジメチルアミノ)エチル}アミノ}-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	40
2-[(6-{{2-(ジメチルアミノ)エチル}アミノ}-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-({6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	

【0211】

【表 5 - 4】

9-クロロ-2-([6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-([6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-({6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	10
2-({2-メチル-6-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-({2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-{{2-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ}ピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-([6-[[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-({6-[[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	20
2-({6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-({6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-({2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-[(2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	30
9-クロロ-2-[(2, 4-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[(2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-[(2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-[(2-メチル-6-モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[(2-メチル-6-モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	40
9-クロロ-2-[(2-メチル-6-モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[(2-メチル-6-ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[(2-メチル-6-ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-[(2-メチル-6-ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメ	

【0212】

【表 5 - 5】

チル) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ} -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	10
9-クロロ-2- {[2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]アミノ} -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-[(6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[2-メチル-6-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ} -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[6-4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ} -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-({2-メチル-6-[メチル(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- ({2-メチル-6-[メチル(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[2-メチル-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]アミノ} -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	20
9-クロロ-2- {[5-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ} -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- ({5-[1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- ({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-エチルピリジン-3-イル}アミノ) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-({2-メチル-5-[3-(メチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	30
2-({2-メチル-6-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
6-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル) -5- {[6-オキソ-9-(トリフルオロメチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド}	
9-クロロ-2- [(2-メチル-6-{{(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]アミノ}ピリジン-3-イル}アミノ) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-[(2-メチル-6-{{(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]アミノ}ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	40
2-({4-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)-9-(トリフルオロメチル) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-[(2, 6-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)アミノ]-9-(トリフルオロメチル) -5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	

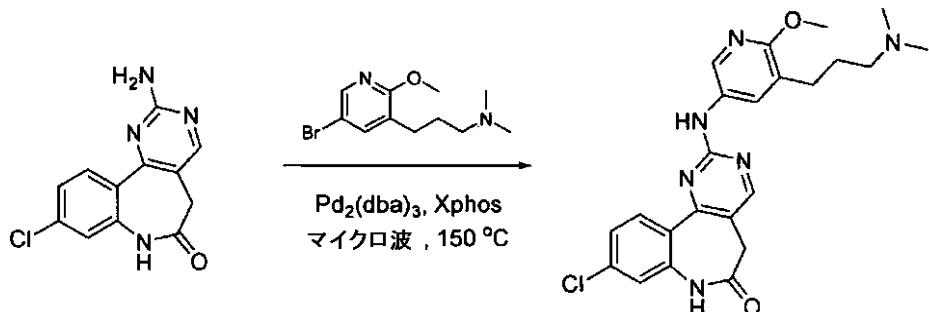
【表 5 - 6】

2-[[5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-[[2-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-[[2-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-((5-[(3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	10
9-クロロ-2-((5-[(3R, 5S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2-((5-[(3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2-((5-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル]アミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	

9 - クロロ - 2 - ({ 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル } アミノ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン

【0214】

【化40】



2 - アミノ - 9 - クロロ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0 . 36 g 、 1 . 38 mmol) 、 3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン (0 . 38 g 、 1 . 38 mmol) 、 xphos (0 . 047 g 、 0 . 099 mmol) 、 およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 023 g 、 0 . 026 mmol) の混合物を含む密封マイクロ波管を脱気し、窒素を 3 回バージした。この固体に、シリジンジを介して t e r t - ブチルアルコール (3 . 6 mL) および t - B u O K (1 M の t - B u O H 溶液、 2 . 63 mL) を添加した。混合物を十分に攪拌し、次いで、 150 °C で 45 分間加熱しながらマイクロ波照射 (150 ワット) に供した。次いで、反応混合物を、強く攪拌しながら水 (25 mL) に注いだ。形成された沈殿物を濾過し、水で洗浄し、風乾した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、 9 - クロロ - 2 - ({ 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 6 - メトキシピリジン - 3 - イル } アミノ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0 . 125 g 、 18 %) を得た。

【0215】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から調製した。

10

20

30

40

50

【0216】

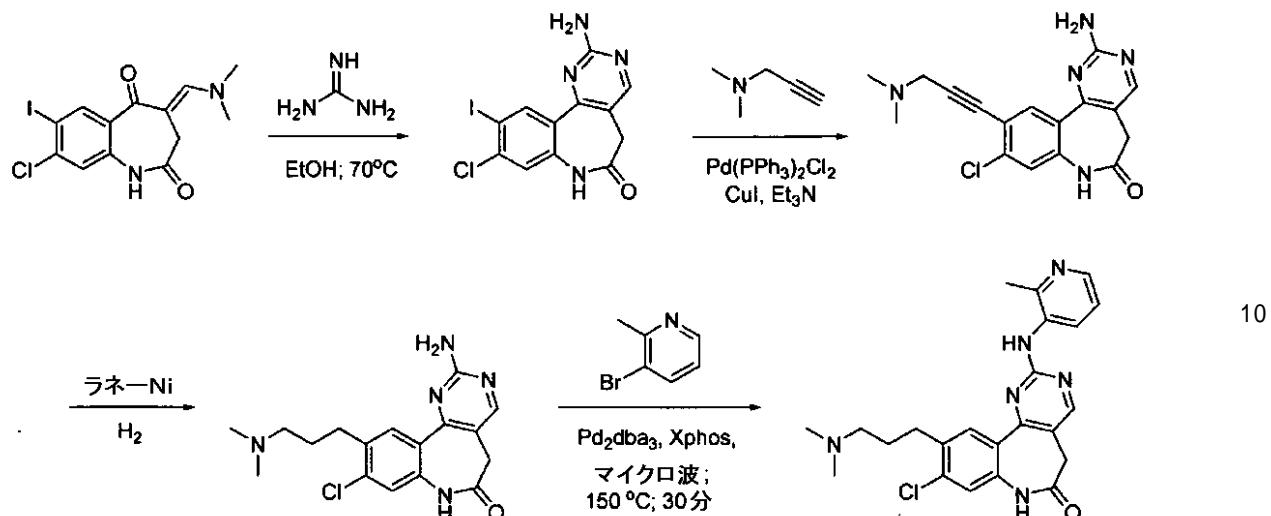
【表6】

2- {[6- (4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}-9- (トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン}	
9-クロロ-2- {[6- (4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[6- {[3- (ジメチルアミノ)プロピル] (メチル)アミノ}ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	10
N- {5- [(9-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル}-2, 2-ジメチルプロパンアミド	
9-クロロ-2- {[(6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン}	
9-クロロ-2- {[5- [2- (ジメチルアミノ)エチル]-2- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[5- [2- (シクロペンチルアミノ)エチル]-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
2- {[5- [2- (ジメチルアミノ)エチル]ピリジン-3-イル]アミノ}-9- (トリフルオロメチル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	20
9-クロロ-2- {[5- [2- (ジメチルアミノ)エチル]ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[5- (2-モルホリン-4-イルエチル)ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[5- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[5- (4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	
9-クロロ-2- {[5- [(3R)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	30
9-クロロ-2- {[5- [(3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]ピリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン	

9 - クロロ - 1 0 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 2 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル)アミノ] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン

【0217】

【化41】



工程1：2 - アミノ - 9 - クロロ - 10 - ヨード - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン

(4 Z) - 8 - クロロ - 4 - [(ジメチルアミノ) メチレン] - 7 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン (9 . 50 g, 24 . 3 mmol) 20 、塩酸グアニジン (2 . 56 g, 26 . 8 mmol) 、および炭酸カリウム (11 . 1 g, 80 . 3 mmol) を含む EtOH (143) の懸濁液を、密封反応槽中で 70 に加熱しながら攪拌した。19 時間後、反応混合物を室温に冷却し、次いで、水 (200 mL) に添加し、1 時間攪拌した。得られた黄褐色固体を吸引濾過によって回収し、水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、2 - アミノ - 9 - クロロ - 10 - ヨード - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (7 . 69 g, 82 %) を得た。LCMS (FA) : m/z = 387 (M+H)。

【0218】

工程2：2 - アミノ - 9 - クロロ - 10 - [3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン

2 - アミノ - 9 - クロロ - 10 - ヨード - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (1 . 66 g, 4 . 29 mmol) およびプロパルギル (ジメチルアミン) (0 . 74 mL, 6 . 89 mmol) を含むトリエチルアミン (7 mL) および DMF (7 mL) の溶液をアルゴンを使用して脱気した。この溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (0 . 30 g, 0 . 43 mmol) およびヨウ化銅 (0 . 163 g, 0 . 86 mmol) を添加した。反応混合物を 75 で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、水を添加した。形成された沈殿物を濾過し、乾燥させて、2 - アミノ - 9 - クロロ - 10 - [3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (1 . 61 g, 98 %) を褐色固体として得た。LCMS (FA) : m/z = 342 (M+H)。 40

【0219】

工程3：2 - アミノ - 9 - クロロ - 10 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン

LaN-Ni (3 . 0 mL) を含む水のスラリーを、2 - アミノ - 9 - クロロ - 10 - [3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0 . 30 g, 0 . 88 mmol) を含む THF (6 mL) に添加した。反応混合物を、H₂ 雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキを THF で洗浄した。濾液を濃縮し、得 50

られた固体を MeOH、ジエチルエーテル、およびヘキサンでトリチュレートした。固体を吸引濾過によって回収して、2-アミノ-9-クロロ-10-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン(0.158g、52%)淡黄色固体として得た。LCMS(FA): m/z = 346 (M+H)。

[0 2 2 0]

工程 4 : 9 - クロロ - 10 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン

アルゴン雰囲気下の乾燥した密封マイクロ波管中の 2 - アミノ - 9 - クロロ - 10 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0 . 10 g , 0 . 29 mmol) 、 Xphos (8 . 6 mg , 0 . 018 mmol) 、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (4 . 7 mg , 0 . 0052 mmol) 、および 3 - プロモ - 2 - メチルピリジン (50 mg , 0 . 29 mmol) の混合物に、 tert - プチルアルコール (1 . 0 mL) を添加し、その後に 1 . 0 M のカリウム tert - ブトキシドを含む tert - プチルアルコール (0 . 58 mL , 0 . 58 mmol) の溶液を添加した。混合物を、マイクロ波照射下にて 150 で 30 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水 (50 mL) に添加した。沈殿した固体を吸引濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させて、 9 - クロロ - 10 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - [(2 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (95 mg , 0 . 21 mmol , 75 %) が褐色固体として生成された。 L C M S (F A) : m / z = 453 . 5 (M + H) 。

[0 2 2 1]

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から調製した。

[0 2 2 2]

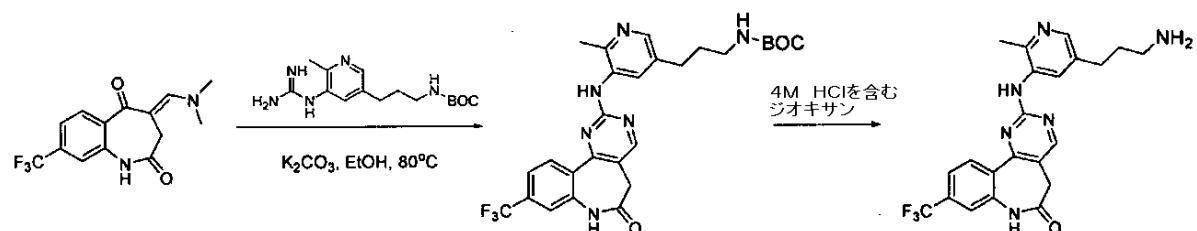
【表7】

9-クロロ-10-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン
9-クロロ-2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2, 6-ジメチルピリジン-3-イルアミノ)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン

2 - { [5 - (3 - アミノプロピル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9
- (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン

〔 0 2 2 3 〕

【化 4 2】



工程 1 : t e r t - プチル [3 - (6 - メチル - 5 - { [6 - オキソ - 9 - (トリフルオロメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 2 - イル] アミノ } ピリジン - 3 - イル) プロピル] カルバマート (4 Z) - 4 - [(ジメチルアミノ) メチレン] - 8 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 2 , 5 - ジオン (1 . 0 5 g , 3 . 5 1 mmol) および t e r t - プチル [3 - (5 - { 「 アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - 6

-メチルピリジン-3-イル)プロピル]カルバマート(1.62g、5.27mmol)を含むEtOH(50mL)の溶液に、炭酸カリウム(2.91g、21.1mmol)を添加した。反応混合物を80℃で一晩攪拌した。反応混合物を水(100mL)およびEtOAc(50mL)で希釈した。有機溶液を分離し、水溶液をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル[3-(6-メチル-5-{[6-オキソ-9-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)プロピル]カルバマート(2.13g、99%超)を暗褐色固体として得た。LCMS(FA):R_t=1.79分, m/z=543.0(M+H)。

10

【0224】

工程2: 2-{[5-(3-アミノプロピル)-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン

4MのHClを含むジオキサン(20mL)溶液に、tert-ブチル[3-(6-メチル-5-{[6-オキソ-9-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル]アミノ}ピリジン-3-イル)プロピル]カルバマート(1.10g、2.04mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮して、2-{[5-(3-アミノプロピル)-2-メチルピリジン-3-イル]アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン(1.35g、2.30mmol、99%超)を褐色固体として得た。LCMS(FA):R_t=0.55分, m/z=443.0(M+H)。

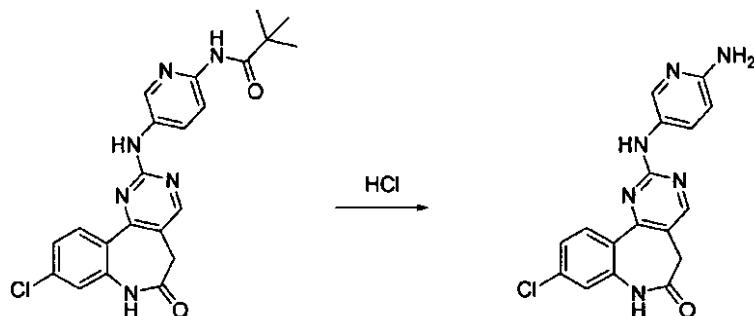
20

【0225】

2-[(6-アミノピリジン-3-イル)アミノ]-9-クロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン

【0226】

【化43】



30

室温のN-{5-[(9-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル}-2,2-ジメチルプロパンアミド(0.220g、0.38mmol)を含むTHF(3mL)およびMeOH(4mL)の溶液に、6M HCl水溶液(5mL)を添加した。溶液を100℃で22時間攪拌した。有機溶媒を沸騰させて除去し、水性混合物を室温に冷却した。固体K₂CO₃を添加し、混合物を濾過した。得られた固体を回収し、カラムクロマトグラフィによって精製して、2-[(6-アミノピリジン-3-イル)アミノ]-9-クロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン(0.095g、71%)を得た。

40

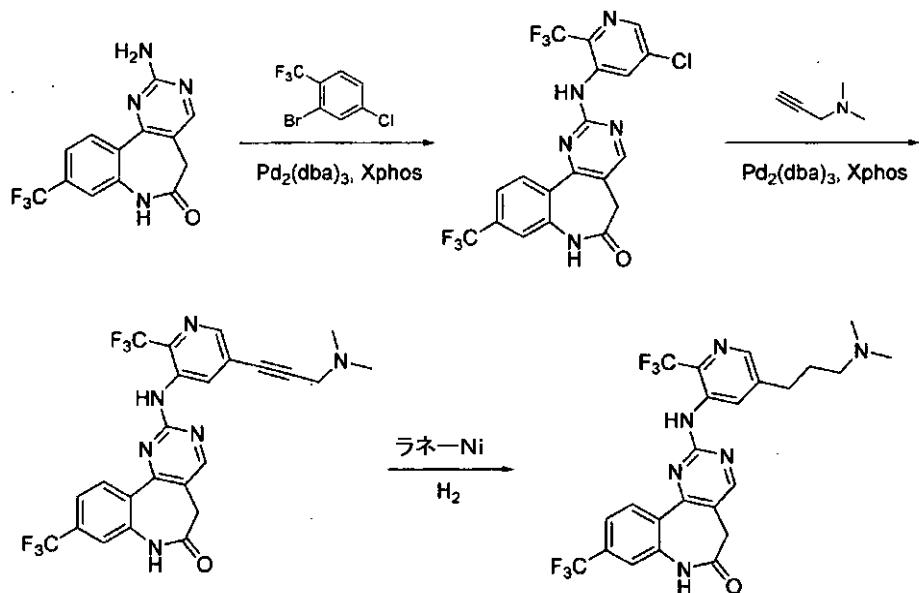
【0227】

2-{[5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アミノ}-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン

50

【0228】

【化44】



10

工程1 : 2 - { [5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン

20

密封マイクロ波管中の 2 - アミノ - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0 . 42 g, 1 . 44 mmol) 、 3 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (0 . 37 g, 1 . 44 mmol) 、 Xphos (0 . 054 g, 0 . 115 mmol) 、 およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 052 g, 0 . 057 mmol) の混合物を脱気し、アルゴンで 3 回バージした。バイアルに、シリングを介して tert - ブチルアルコール (5 . 3 mL) および 1 . 00 M の t - BuOK を含む tert - ブチルアルコール (2 . 0 mL, 2 . 0 mol) を添加した。混合物を攪拌して十分に混合し、次いで、 150 °C で 1200 秒間のマイクロ波照射に供した。混合物を室温に冷却し、 THF (6 mL) を添加した。混合物を濾過し、固体を THF で洗浄した。有機溶液を合わせ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、 2 - { [5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0 . 081 g, 12 %) を固体として得た。

30

【0229】

工程2 : 2 - { [5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0 . 058 g, 0 . 12 mmol) 、プロパルギル (ジメチルアミン) (0 . 016 mL, 0 . 15 mmol) 、 および炭酸セシウム (0 . 080 g, 0 . 25 mmol) を含む DMF (0 . 60 mL) の混合物を、アルゴンを使用して 15 分間脱気した。懸濁液に、ビス (アセトニトリル) パラジウム (II) クロリド (0 . 020 g, 0 . 0061 mmol) および Xphos (0 . 0076 g, 0 . 016 mmol) を添加した。懸濁液を窒素で 3 回バージし、次いで、 150 °C で 48 時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、 2 - { [5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) -

40

50

5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン(0.042g、66%)を固体として得た。

【0230】

工程3: 2-[5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン

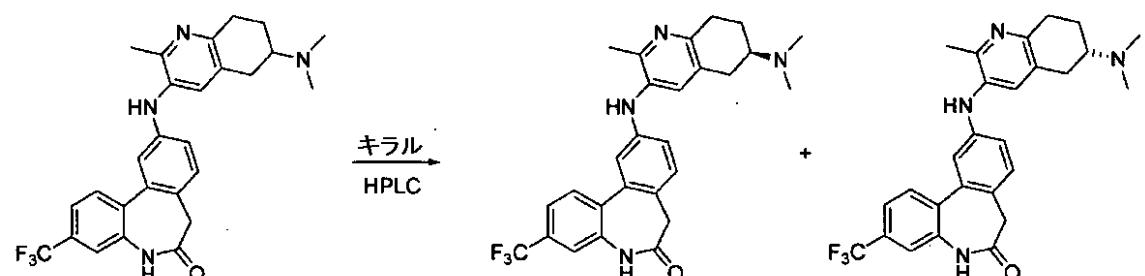
丸底フラスコに、2-[5-[3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン(0.042g、0.081mmol)、EtOH(5mL)、THF(1mL)、およびラネーニッケル(20mg)を添加した。得られた混合物を、水素バルーン下で一晩攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、2-[5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-オン(0.033g、78%)を固体として得た。

【0231】

実施例5: 10-[6-(ジメチルアミノ)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-3-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ジベンゾ[*b*,*d*]アゼピン-6-オンの鏡像異性体の分離

【0232】

【化45】



10-[6-(ジメチルアミノ)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル]アミノ]-3-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ジベンゾ[*b*,*d*]アゼピン-6-オンの鏡像異性体を、80%ヘキサン:10%イソ-ブロピルアルコール:10%エタノール:0.1%ジエチルアミンの定組成溶媒系を流速20mL/分で使用したChiralpak IC(20×250mm)カラムを取り付けたVision HPLCにて分離した。

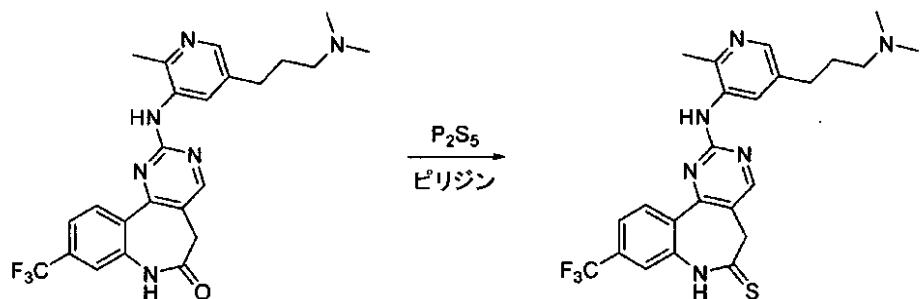
【0233】

実施例6: 式Iの化合物の合成

2-[{5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}アミノ]-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン(I-111)

【0234】

【化46】



2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (545 mg, 1.16 mmol) を含むピリジン (10 mL) の溶液に、五硫化リン (810 mg, 3.6 mmol) を添加した。得られた懸濁液を 60 ~ 65 度で 18 時間攪拌した。懸濁液を 10 ~ 15 度に冷却し、2 mL の水を添加した。次いで、混合物を室温で 5 ~ 10 分間攪拌し、その間に固体が溶解した。溶液を攪拌しながら 1 M NaHCO₃ 水溶液 (80 mL) にゆっくり添加した。得られた混合物を 2 時間攪拌し、次いで、EtOAc (3 × 60 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を HPLC によって精製して、2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオンをギ酸塩として得た (378 mg, 61%)。LCMS (FAP1) : R_t = 8.3 分, m/z = 487.3 (M + H)。

【0235】

2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオンのギ酸塩 (1.63 g, 3.06 mmol) を水 (50 mL) に溶解し、得られた溶液を、強く攪拌しながら飽和 NaHCO₃ (30 mL)、1 M Na₂CO₃ (30 mL)、および EtOAc の混合物に添加した。ブライン (30 mL) を添加し、混合物を 15 分間攪拌した。水溶液を分離し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、ブライン (2 × 40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオン (1.41 g, 95%) を得た。

【0236】

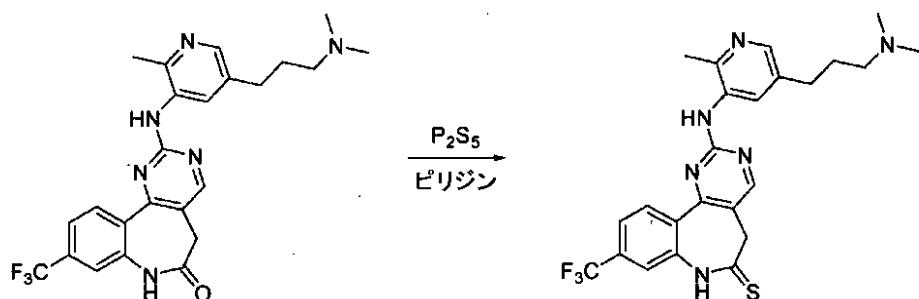
2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオンを含む MeOH (1.6 mL) および MeCN (10 mL) の混合物の溶液を、穏やかな還流下で攪拌した。この溶液に 12 M HCl (15 uL, 0.19 mmol) を添加した。溶液にシードを添加し、室温にゆっくり冷却した。得られたスラリーを室温で 18 時間静置した。固体を濾過によって回収し、高真空中で乾燥させて、2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオンの一塩酸塩を得た (69 mg, 71%)。

【0237】

2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオン (I - 111)

【0238】

【化47】



10

2 - ({ 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (175 g, 372 mmol) 、五硫化リン (82 . 7 g, 372 mmol) 、およびピリジン (1 . 35 L) の混合物を、 50 °C で 18 時間加熱した。 HPLC 分析は反応完了を示した。反応混合物を室温未満に冷却した後、室温未満に保持しながら炭酸ナトリウム (525 g, 4 . 95 mol) を含む 5 . 1 L の水溶液をゆっくり添加した。得られた二相性溶液を分離し、有機層を同量の炭酸ナトリウム溶液で 2 回洗浄した。次いで、有機相の体積を約 1 . 1 L に減少させた。溶液を水 (1 . 0 L) で希釈し、室温で一晩攪拌して黄色懸濁液を得た。固体を濾過し、 200 mL EtOH / 水 (1 体積 / 2 体積) および水 200 mL で洗浄した。真空下における 40 °C で一晩の乾燥後、粗生成物を還流にて 1 . 2 L の EtOH に溶解した。水 (2 . 0 L) を 75 °C でゆっくり添加して、結晶化を誘導した。次いで、懸濁液を室温にゆっくり冷却し、一晩攪拌した。固体 2 - ({ 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオンを濾過し、 40 °C の真空下で恒量に乾燥させた (140 . 0 g, HPLC 純度 98 % 超、収率 77 %) 。 LCMS (FA) : R_t = 6 . 26 分, m/z = 485 . 2 (M - H) 。

【0239】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質からギ酸塩または塩酸塩のいずれかとして調製することができる。

20

【0240】

30

【表 8 - 1】

I-53	LCMS (FAL): $R_t = 4.60$ 分, $m/z = 493.6$ (M+H).
I-63	LCMS (FAL): $R_t = 5.07$ 分, $m/z = 527.7$ (M+H).
I-44	LCMS (FAP1): $R_t = 7.56$ 分, $m/z = 479.6$ (M+H).
I-24	LCMS (FAP1): $R_t = 7.66$ 分, $m/z = 469.5$ (M+H).
I-27	LCMS (FAP1): $R_t = 7.23$ 分, $m/z = 457.5$ (M+H).
I-8	LCMS (FAP1): $R_t = 7.43$ 分, $m/z = 469.4$ (M+H).
I-93	LCMS (FA): $R_t = 6.60$ 分, $m/z = 453.5$ (M+H).
I-33	LCMS (FA): $R_t = 4.95$ 分, $m/z = 439.4$ (M+H).
I-61	LCMS (FA): $R_t = 4.95$ 分, $m/z = 486.2$ (M+H).
I-13	LCMS (FA): $R_t = 5.59$ 分, $m/z = 439.2$ (M+H).
I-28	LCMS (FA): $R_t = 4.55$ 分, $m/z = 452.2$ (M+H).
I-71	LCMS (FA): $R_t = 8.10$ 分, $m/z = 468.6$ (M+H).
I-102	LCMS (FA): $R_t = 12.04$ 分, $m/z = 453.4$ (M+H).
I-47	LCMS (FA): $R_t = 7.30$ 分, $m/z = 423.4$ (M+H).
I-83	LCMS (FA): $R_t = 4.05$ 分, $m/z = 538.7$ (M+H).
I-80	LCMS (FAP1): $R_t = 8.0$ 分, $m/z = 486$ (M+H).
I-5	LCMS (AAL): $R_t = 7.5$ 分, $m/z = 447$ (M+H).
I-79	LCMS (FAP1): $R_t = 4.5$ 分, $m/z = 444$ (M+H).
I-60	LCMS (FAP1): $R_t = 3.6$ 分, $m/z = 432$ (M+H).
I-39	LCMS (FAP1): $R_t = 4.0$ 分, $m/z = 459$ (M+H).
I-32	LCMS (FA): $R_t = 6.02$ 分, $m/z = 473.4$ (M+H).
I-90	LCMS (FAL): $R_t = 4.02$ 分, $m/z = 459.1$ (M+H).

【0 2 4 1】

10

20

30

【表 8 - 2】

I-22	LCMS (FA): $R_t = 3.54$ 分, $m/z = 480.4$ (M+H).	
I-1	LCMS (FAP1): $R_t = 3.7$ 分, $m/z = 449$ (M+H).	10
I-91	LCMS (FAL): $R_t = 3.91$ 分, $m/z = 439.2$ (M+H).	
I-108	LCMS (FAL): $R_t = 3.38$ 分, $m/z = 453.2$ (M+H).	
I-50	LCMS (FAL): $R_t = 4.01$ 分, $m/z = 473$ (M+H).	
I-99	LCMS (FAP1): $R_t = 7.46$ 分, $m/z = 437.5$ (M-H).	
I-26	LCMS (FAL): $R_t = 5.28$ 分, $m/z = 528.7$ (M+H).	
I-6	LCMS (FAL): $R_t = 5.28$ 分, $m/z = 528.7$ (M+H).	
I-87	LCMS (FAP1): $R_t = 8.91$ 分, $m/z = 513.7$ (M+H).	
I-54	LCMS (FAP1): $R_t = 7.99$ 分, $m/z = 479$ (M+H).	
I-72	LCMS (FAP1): $R_t = 7.61$ 分, $m/z = 482$ (M+H).	
I-43	LCMS (FAP1): $R_t = 8.53$ 分, $m/z = 516$ (M+H).	
I-30	LCMS (FAL): $R_t = 5.97$ 分, $m/z = 479.5$ (M+H).	
I-34	LCMS (FAL): $R_t = 3.48$ 分, $m/z = 522.1$ (M+H).	20
I-25	LCMS (FAP1): $R_t = 5.96$ 分, $m/z = 460$ (M+H).	
I-104	LCMS (FAP1): $R_t = 5.49$ 分, $m/z = 425$ (M+H).	
I-78	LCMS (AAL): $R_t = 6.83$ 分, $m/z = 467.3$ (M+H).	
I-51	LCMS (AAL): $R_t = 5.99$ 分, $m/z = 480.4$ (M+H).	
I-45	LCMS (FAP1): $R_t = 7.66$ 分, $m/z = 465$ (M+H).	
I-89	LCMS (FAL): $R_t = 3.62$ 分, $m/z = 467$ (M+H).	
I-12	LCMS (FAL): $R_t = 3.84$ 分, $m/z = 501$ (M+H).	
I-52	LCMS (FAL): $R_t = 3.60$ 分, $m/z = 556.3$ (M+H).	30
I-59	LCMS (FAP1): $R_t = 5.56$ 分, $m/z = 522.5$ (M+H).	
I-15	LCMS (FAP1): $R_t = 5.92$ 分, $m/z = 508.5$ (M+H).	
I-29	LCMS (FAP1): $R_t = 8.90$ 分, $m/z = 528.6$ (M+H).	
I-94	LCMS (FAP1): $R_t = 5.15$ 分, $m/z = 453$ (M+H).	
I-95	LCMS (FAP1): $R_t = 10.84$ 分, $m/z = 514.6$ (M+H).	
I-3	LCMS (FAP1): $R_t = 9.70$ 分, $m/z = 480.5$ (M+H).	40

【0 2 4 2】

【表 8 - 3】

I-69	LCMS (FAP1): R_t = 7.88 分, m/z = 494.5 (M+H).	
I-85	LCMS (FAP1): R_t = 6.95 分, m/z = 466.5 (M+H).	10
I-23	LCMS (FAP1): R_t = 5.47 分, m/z = 502 (M+H).	
I-56	LCMS (FAP1): R_t = 7.23 分, m/z = 481.3 (M+H).	
I-76	LCMS (FAP1): R_t = 3.84 分, m/z = 469 (M+H).	
I-88	LCMS (FAP1): R_t = 8.60 分, m/z = 516.6 (M+H).	
I-41	LCMS (FAP1): R_t = 7.83 分, m/z = 482.5 (M+H).	
I-92	LCMS (FA): R_t = 3.88 分, m/z = 515 (M+H).	
I-7	LCMS (FAP1): R_t = 9.72 分, m/z = 494.5 (M+H).	
I-19	LCMS (FAP2): R_t = 6.94 分, m/z = 467.6 (M+H).	
I-9	LCMS (FAP1): R_t = 8.90 分, m/z = 528.5 (M+H).	
I-75	LCMS (FAP1): R_t = 3.93 分, m/z = 528 (M+H).	
I-57	LCMS (FAP1): R_t = 7.77 分, m/z = 459.6 (M+H).	
I-18	LCMS (FAP1): R_t = 7.44 分, m/z = 501.6 (M+H).	20
I-105	LCMS (FAP1): R_t = 7.66 分, m/z = 494.6 (M+H).	
I-64	LCMS (FAP1): R_t = 8.51 分, m/z = 488.6 (M+H).	
I-97	LCMS (FAP2): R_t = 5.21 分, m/z = 454.6 (M+H).	
I-112	LCMS (FA): R_t = 4.62 分, m/z = 468 (M+H).	
I-35	LCMS (FAP1): R_t = 7.25 分, m/z = 502.6 (M+H).	
I-81	LCMS (FAP1): R_t = 10.26 分, m/z = 382.5 (M+H).	
I-4	LCMS (FAP1): R_t = 7.27 分, m/z = 416.4 (M+H).	
I-100	LCMS (FAP1): R_t = 8.95 分, m/z = 487.4 (M+H).	
I-77	LCMS (FAP1): R_t = 7.74 分, m/z = 515.6 (M+H).	30
I-101	LCMS (FAP1): R_t = 8.53 分, m/z = 487.5 (M+H).	
I-98	LCMS (FAP1): R_t = 7.14 分, m/z = 416.4 (M+H).	
I-16	LCMS (FAP1): R_t = 7.62 分, m/z = 453.4 (M+H).	
I-37	LCMS (FAP3): R_t = 4.38 分, m/z = 382.2 (M+H).	
I-82	LCMS (FAP1): R_t = 8.10 分, m/z = 451.5 (M+H).	
I-110	LCMS (FAP1): R_t = 7.69 分, m/z = 471.4 (M+H).	
I-106	LCMS (FAP1): R_t = 11.24 分, m/z = 437.6 (M+H).	
I-73	LCMS (FAP1): R_t = 9.91 分, m/z = 466.5 (M+H).	
I-109	LCMS (FAP1): R_t = 8.09 分, m/z = 453.5 (M+H).	40

【0 2 4 3】

【表 8 - 4】

I-14	LCMS (FAP1): R_t = 7.08 分, m/z = 465.6 (M+H).	
I-84	LCMS (FAP1): R_t = 7.42 分, m/z = 497.2 (M+H).	
I-17	LCMS (FAP1): R_t = 3.62 分, m/z = 479.1 (M+H).	
I-38	LCMS (FAP1): R_t = 5.47 分, m/z = 467.4 (M+H).	
I-42	LCMS (FAP1): R_t = 6.89 分, m/z = 467.5 (M+H).	10
I-62	LCMS (FAL): R_t = 4.06 分, m/z = 473.0 (M+H).	
I-67	LCMS (FAL): R_t = 4.09 分, m/z = 500.4 (M+H).	
I-40	LCMS (FAL): R_t = 3.57 分, m/z = 494 (M+H).	
I-65	LCMS (FAL): R_t = 3.90 分, m/z = 528.4 (M+H).	
I-74	LCMS (FAL): R_t = 3.96 分, m/z = 512.4 (M+H).	
I-46	LCMS (FA): R_t = 1.38 分, m/z = 500.2 (M+H).	
I-103	LCMS (FAP1): R_t = 3.64 分, m/z = 466.1 (M+H).	
I-66	LCMS (FAP1): R_t = 3.77 分, m/z = 494.0 (M+H).	
I-49	LCMS (FAP1): R_t = 3.82 分, m/z = 508.0 (M+H).	20
I-2	LCMS (FAP1): R_t = 3.91 分, m/z = 528.0 (M+H).	
I-58	LCMS (FAP1): R_t = 7.22 分, m/z = 480.5 (M+H).	
I-107	LCMS (FAP1): R_t = 7.56 分, m/z = 452.0 (M+H).	
I-11	LCMS (FAP1): R_t = 8.06 分, m/z = 480.4 (M+H).	

9 - クロロ - 2 - { [5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] アミノ } - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオン (I - 70)

【0244】

【化48】



9 - クロロ - 2 - { [5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] アミノ } - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0.011 g, 0.023 mmol) を含む THF (1.5 mL) の溶液に、Lawesson 試薬 (0.028 g, 0.069 mmol) を添加した。得られた混合物を 65 度で 3 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。HCl (6 mL, 1 M のエタノール溶液) を添加した。混合物を濾過し、固体を THF および飽和 NaHCO_3 で洗浄した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、9 - クロロ - 2 - { [5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] アミノ } - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベ

30

40

50

ベンゾアゼピン - 6 - チオン (I-70) をギ酸塩として得た (7.0 mg, 56%)。LCMS (FA) : $R_t = 7.10$ 分, $m/z = 493.1$ ($M + H$)。

【0245】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質からギ酸塩または塩酸塩のいずれかとして調製した。

【0246】

【表9】

I-68	LCMS (FA): $R_t = 4.40$ 分, $m/z = 369.2$ ($M + H$).
I-96	LCMS (FA): $R_t = 6.92$ 分, $m/z = 465.6$ ($M + H$).
I-36	LCMS (FA): $R_t = 5.74$ 分, $m/z = 541.6$ ($M + H$).
I-10	LCMS (FAP1): $R_t = 8.19$ 分, $m/z = 509.5$ ($M + H$).
I-31	LCMS (FAL): $R_t = 4.22$ 分, $m/z = 509.2$ ($M + H$).
I-86	LCMS (FA): $R_t = 1.23$ 分, $m/z = 471.3$ ($M + H$).
I-114	LCMS (FAL): $R_t = 7.79$ 分, $m/z = 499.5$ ($M + H$).
I-113	LCMS (FAL): $R_t = 7.79$ 分, $m/z = 499.1$ ($M + H$).
I-21	LCMS (FAP1): $R_t = 7.56$ 分, $m/z = 558.6$ ($M + H$).

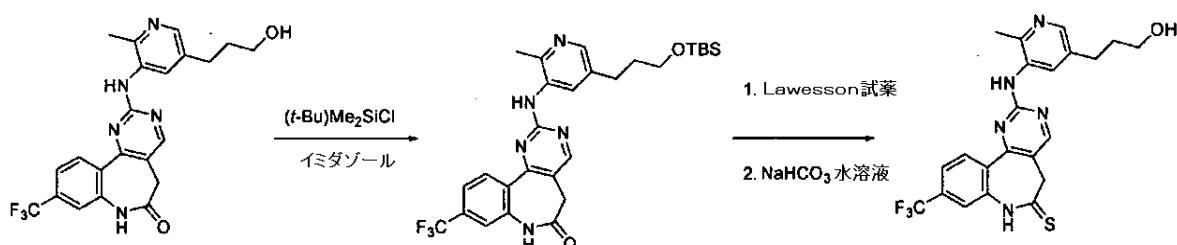
10

20

実施例6: 2 - { [5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオン (I-55) の合成

【0247】

【化49】



30

工程1: 2 - { [5 - (3 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0.25 g, 0.564 mmol) を含む THF (10 mL) の溶液に、イミダゾール (0.077 g, 1.13 mmol) および *t* e r t - ブチルジメチルシリルクロリド (0.10 g, 0.676 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮した。水 (10 mL) および飽和 NaHCO_3 (10 mL) を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、2 - { [5 - (3 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0.16 g, 0.29 mmol, 51%) を得た。

40

【0248】

50

工程 2 : 2 - { [5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオン (I - 55)

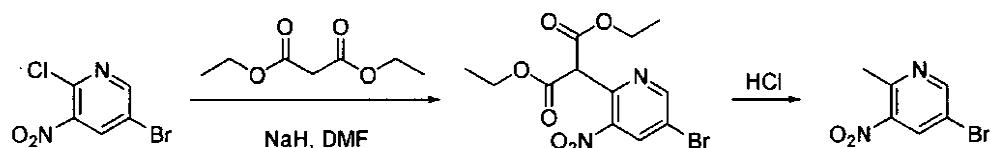
2 - { [5 - (3 - { [t e r t - プチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オン (0 . 16 g , 0 . 29 mmol) を含む T H F (7 mL) の溶液に、 2 , 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 2 , 4 - ジチオキソ - 1 , 3 , 2 , 4 - ジチアジホスフェタン (0 . 23 g , 0 . 574 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 6 時間攪拌した。混合物を濃縮した。水 (20 mL) および飽和 N a H C O 3 (20 mL) を添加した。混合物を D C M (2 × 30 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、 2 - { [5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオンをギ酸塩の固体として得た (0 . 055 g , 0 . 11 mmol , 38 %) 。 L C M S (F A) : R t = 5 . 10 分、 m / z = 460 . 3 (M + H) 。

【 0249 】

実施例 7 : 2 - { [5 - (3 - アミノプロピル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル] アミノ } - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - オンの合成

【 0250 】

【 化 50 】



工程 1 : ジエチル (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) マロナート

5 ~ 10 の N a H (60 % を含む鉛物油、 27 . 9 g , 0 . 69 mmol) を含む D M F (300 mL) の懸濁液に、 マロン酸エチル (125 mL , 0 . 69 mmol) を 30 分間にわたってゆっくり添加した。混合物を室温で 20 分間攪拌し、 その間に懸濁液が溶液になった。 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (75 g , 0 . 32 mmol) を含む D M F (75 mL) の溶液を、 5 ~ 10 でゆっくり添加した。得られた暗赤色混合物を 40 で 2 時間攪拌した。次いで、 反応混合物を 1 M A c O H (0 . 75 L) に注ぎ、 D C M (3 × 250 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、 水およびブラインで洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、 濾過し、 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、 ジエチル (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) マロナート (260 g , 99 %) を黄色オイルとして得た。

【 0251 】

工程 2 : 5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン

ジエチル (5 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) マロナート (66 g , 0 . 18 mmol) に、 水 (250 mL) および 12 M H C l (360 mL , 4 . 32 mmol) を添加した。 T L C が出発物質の消費を示すまで、 混合物を 105 に加熱した。次いで、 反応混合物を室温に冷却し、 ブライン (0 . 67 L) を添加した。有機溶液を分離し、 水溶液を D C M (3 × 0 . 67 L) で抽出した。有機溶液を合わせ、 ブラインで洗浄し、 飽和 N a H C O 3 水溶液で洗浄し、 ブラインで再度洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、 濾過し、 濃縮して、 5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン (34 . 7 g , 75 %) を黄色固体として得た。

【 0252 】

以下の表中の化合物を、 上記手順を使用して、 適切な出発物質から調製した。

10

20

30

40

50

【0253】

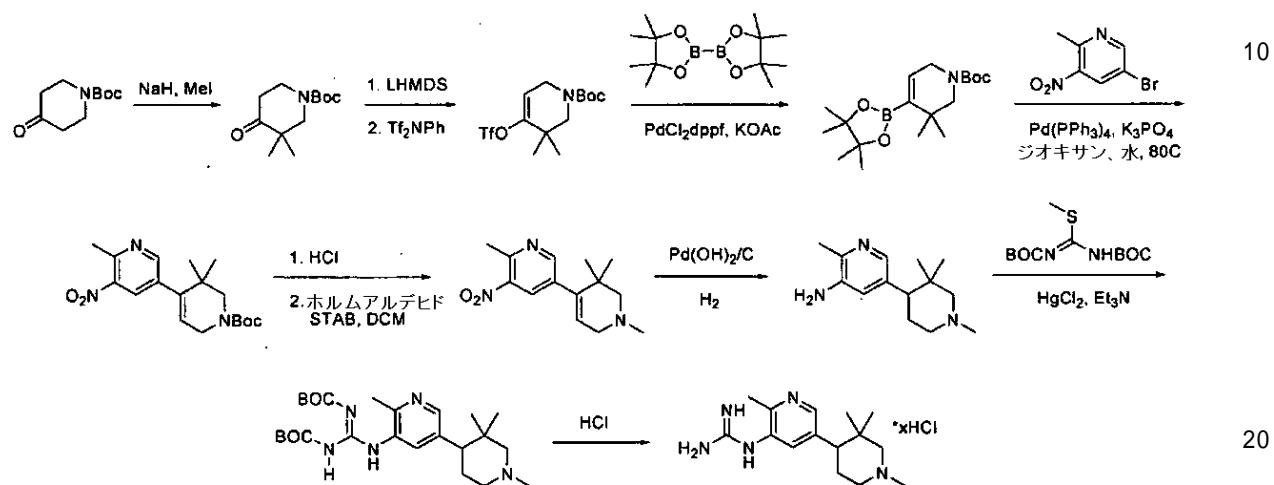
【表10】

5-プロモ-2-エチル-3-ニトロピリジン

実施例8：式Vii（式IV）の化合物の調製のために使用した式IIIのグアニジンの合成

【0254】

【化51】



N-[2-メチル-5-(1,3,3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]グアニジン

工程1：tert-ブチル-3,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート

0 のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート(15.0 g、75.3 mmol)を含むTHF(400 mL)の溶液に、水素化ナトリウム(3.63 g、151 mmol)をゆっくり添加した。反応混合物を5分間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル(11.7 mL、188 mmol)を滴下した。反応混合物を0で30分間攪拌し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水(200 mL)で希釈した。水溶液をDCMで抽出した。有機溶液を合わせ、ブラインで洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル-3,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート(7.0 g、40%)を白色固体として得た。LCMS(FA) : R_t = 1.77分, m/z = 228.3 (M + H)。

【0255】

工程2：tert-ブチル-3,3-ジメチル-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート

tert-ブチル3,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート(2.18 g、9.59 mmol)を含むTHF(20 mL)の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0 MのTHF溶液、10.5 mL)を-78で滴下した。反応混合物を30分間攪拌し、次いで、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホニイミド(3.70 g、10.4 mmol)を含むTHF(10 mL)を滴下した。反応混合物を0に加温し、次いで、室温に加温し、一晩攪拌した。混合物の反応を、飽和NH4Cl水溶液(40 mL)およびブライン(80 mL)の添加によって停止させた。30分間の攪拌後、水溶液をDCMで抽出した。有機溶液を合わせ、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル-3,3-ジメチル-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(2.3 g、67%)を得た。LCMS(FA) : R_t = 2.34分, m/z = 360.1 (M + H)。

30

40

50

【0256】

工程3: tert-ブチル-3,3-ジメチル-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)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート

tert-ブチル3,3-ジメチル-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]-オキシ}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(1.55g、4.31mmol)を含む1,4-ジオキサン(30mL)の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.20g、4.74mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(I I)ジクロリド、ジクロロメタン(106mg、0.129mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(71.7mg、0.129mmol)、および酢酸カリウム(1.27g、12.9mmol)を添加した。反応混合物に窒素ガスを流し、80で5時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)で濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル-3,3-ジメチル-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)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(0.55g、38%)を白色固体として得た。LCMS(FA): R_t = 2.51分, m/z = 338.3(M+H)。

【0257】

工程4: tert-ブチル-3',3',6-トリメチル-5-ニトロ-3',6'-ジヒドロ-3,4'-ビピリジン-1'(2'H)-カルボキシラート

tert-ブチル-3,3-ジメチル-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)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(2.12g、6.28mmol)を含む1,4-ジオキサン(90mL)の溶液に、5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロピリジン(1.64g、7.54mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(642mg、0.556mmol)、リン酸カリウム(4.96g、23.4mmol)、および水(22mL)を添加した。反応混合物に窒素ガスを流し、80で24時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、DCMで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、tert-ブチル-3',3',6-トリメチル-5-ニトロ-3',6'-ジヒドロ-3,4'-ビピリジン-1'(2'H)-カルボキシラート(1.3g、60%)を白色固体として得た。LCMS(FA): R_t = 2.16分, m/z = 348.3(M+H)。

【0258】

工程5: 3',3',6-トリメチル-5-ニトロ-1',2',3',6'-テトラヒドロ-3,4'-ビピリジン[HC1]

tert-ブチル-3',3',6-トリメチル-5-ニトロ-3',6'-ジヒドロ-3,4'-ビピリジン-1'(2'H)-カルボキシラート(1.30g、3.70mmol)を含むMeOH(30mL)の溶液に、塩酸(4.0Mを含む1,4-ジオキサン、40mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、3',3',6-トリメチル-5-ニトロ-1',2',3',6'-テトラヒドロ-3,4'-ビピリジンを塩酸塩(1.12g、100%)の白色固体として得た。LCMS(FA): R_t = 0.89分, m/z = 248.3(M+H)。

【0259】

工程6: 1',3',3',6-テトラメチル-5-ニトロ-1',2',3',6'-テトラヒドロ-3,4'-ビピリジン

3',3',6-トリメチル-5-ニトロ-1',2',3',6'-テトラヒドロ-3,4'-ビピリジン[HC1](1.12g、3.50mmol)を含むDCM(55mL)の溶液に、ホルムアルデヒド(37%水溶液、4.0mL)およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(4.45g、21.0mmol)を添加した。反応混合物を室

10

20

30

40

50

温で2時間攪拌した。混合物の反応を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(40mL)の添加によって停止させた。10分間の攪拌後、水溶液をDCMで抽出した。有機溶液を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、1', 3', 3', 6-テトラメチル-5-ニトロ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-3, 4'-ビピリジン(0.914g、100%)を得た。LCMS(FA) : R_t = 0.85分, m/z = 262.4 ($M+H$)。

【0260】

工程7: 2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-アミン

1', 3', 3', 6-テトラメチル-5-ニトロ-1', 2', 3', 6'-テトラヒドロ-3, 4'-ビピリジン(0.912g、3.49mmol)を含むMeOH(70mL)の溶液に、水酸化パラジウム(20重量%の炭素担持Pd(乾燥重量基準)、808mg)を添加した。反応混合物に水素ガスを流し、水素雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-アミン(0.814g、100%)を得た。LCMS(FA) : R_t = 0.24分, m/z = 234.4 ($M+H$)。

【0261】

工程8: ジ-tert-ブチル((Z)-{[2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}メチルイリデン)ビスカルバマート

2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-アミン(0.814g、3.49mmol)を含むDCM(50mL)の溶液に、1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオブソイド尿素(1.52g、5.23mmol)、塩化水銀(II)(1.42g、5.23mmol)、およびTEA(2.92mL、20.9mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、セライト(登録商標)パッドで濾過し、DCMで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、ジ-tert-ブチル((Z)-{[2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}メチルイリデン)ビスカルバマート(0.79g、48%)を白色固体として得た。LCMS(FA) : R_t = 5.08分, m/z = 476.6 ($M+H$)。

【0262】

工程9: N-[2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]グアニジン

ジ-tert-ブチル((Z)-{[2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}メチルイリデン)ビスカルバマート(0.78g、1.60mmol)を含むDCM(10mL)の溶液に、塩酸(4.0Mを含む1, 4-ジオキサン、20mL)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して、N-[2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]グアニジンの塩酸塩(750mg、110%)を白色固体として得た。

【0263】

N-[2-メチル-5-(1, 3, 3-トリメチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]グアニジンの合成中の工程7~9は、一般的方法1を示す。

【0264】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から塩酸塩として調製した。

【0265】

【表 1 1】

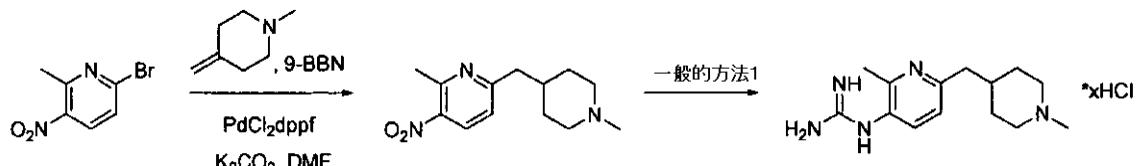
N-[2-メチル-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル]グアニジン
N-[5-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン
N-[5-[1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン

N - { 2 - メチル - 6 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } グアニジン

【0266】

【化52】

10



工程 1 : 2 - メチル - 6 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - メチル] - 3 - ニトロピリジン

9 - BBN を含む THF (0 . 5 M 、 4 . 9 3 m L 、 2 . 4 6 m m o l) の溶液に、 1 - メチル - 4 - メチレンピペリジン (2 7 4 m g 、 2 . 4 6 m m o l) を添加した。反応混合物を 7 5 で 1 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。得られた溶液を、 2 - メチル - 5 - ニトロ - 6 - メチルピリジン (4 8 6 m g 、 2 . 2 4 m m o l) を含む DMF (1 1 m L) の溶液に移した。混合物に、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (I I) (D C M との 1 : 1 複合体、 5 4 . 9 m g 、 0 . 0 6 7 2 m m o l) および炭酸カリウム (4 0 2 m g 、 2 . 9 1 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物の反応を、水 (1 0 m L) の添加によって停止させた。水溶液を D C M で抽出した。有機溶液を合わせ、ブラインで洗浄し、 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、 2 - メチル - 6 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - メチル] - 3 - ニトロピリジン (6 4 m g 、 1 0 %) を白色固体として得た。 L C M S (F A L) : R_t = 3 . 3 8 分 , m / z = 2 5 0 . 2 (M + H) 。

20

【0267】

工程 2 : N - { 2 - メチル - 6 [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } グアニジン

N - { 2 - メチル - 6 [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] ピリジン - 3 - イル } グアニジンの塩酸塩を、一般的な方法 1 に従って、 2 - メチル - 6 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - メチル] - 3 - ニトロピリジンから白色固体として調製した。

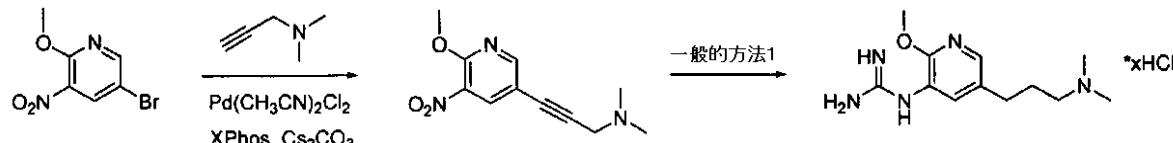
【0268】

N - { 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル } グアニジン

30

【0269】

【化53】



工程 1 : 3 - (6 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルブロパ - 2 - イン - 1 - アミン

5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン (1 . 5 0 g 、 6 . 4 4 m m o l) を

50

含む DMF (30 mL) の溶液に、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)クロリド (83.5 mg、0.322 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-i-プロピル-1-1'-ビフェニル (399 mg、0.837 mmol)、炭酸セシウム (4.19 g、12.9 mmol)、およびプロパルギル(ジメチルアミン) (0.832 mL、7.72 mmol) を添加した。反応混合物に窒素ガスを流し、50 °C で4時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、3-(6-メトキシ-5-ニトロピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルプロパ-2-イン-1-アミン (0.41 g、27%) を白色固体として得た。LCMS (FA) : R_t = 0.85 分, m/z = 236.2 (M+H)。

10

【0270】

工程2: N-[2-メチル-6[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピリジン-3-イル]グアニジン

N-[2-メチル-6[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピリジン-3-イル]グアニジンを、一般的方法1の手順にしたがって、3-(6-メトキシ-5-ニトロピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルプロパ-2-イン-1-アミンの塩酸塩の白色固体として調製した。

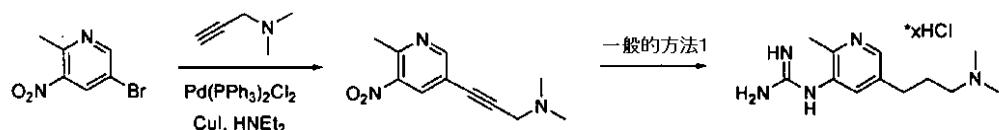
【0271】

N-[5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン

20

【0272】

【化54】



工程1: N,N-ジメチル-3-(6-メチル-5-ニトロピリジン-3-イル)プロパ-2-イン-1-アミン

5-ブロモ-2-メチル-3-ニトロピリジン (6.50 g、30.0 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (520 mg、0.75 mmol) を含むジエチルアミン (17 mL) の混合物に、プロパルギル(ジメチルアミン) (4.04 mL、37.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。得られた混合物を、EtOAc (200 mL) および1M Na₂CO₃ 水溶液 (150 mL) で希釈した。30分間の攪拌後、有機溶液を分離し、水溶液を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、N,N-ジメチル-3-(6-メチル-5-ニトロピリジン-3-イル)プロパ-2-イン-1-アミン (5.98 g、91%) を暗色オイルとして得た。LCMS (FA) : R_t = 0.77 分, m/z = 220.1 (M+H)。

30

【0273】

工程2: 5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-アミン N₂ 霧囲気下の N,N-ジメチル-3-(6-メチル-5-ニトロピリジン-3-イル)プロパ-2-イン-1-アミン (3.18 g、13.8 mmol) を含む EtOH (50 mL) の溶液に、移行のための 5 mL のエタノールを使用してラネ-2800ニッケル (50%スラリー水; 760 mg、4 mmol) を添加した。混合物に H₂ (1気圧) をパージし、H₂ 霧囲気下にて室温で20時間攪拌した。移行のための 5 mL のエタノールを使用して、さらなるラネニッケル (620 mg、3.6 mmol) を添加した。混合物に H₂ (1気圧) をパージし、H₂ 霧囲気下にて室温で20時間攪拌した。混合物をセライト(登録商標)で濾過し、濾液を濃縮して、5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル

40

50

] - 2 - メチルピリジン - 3 - アミン (2 . 4 5 g 、 9 3 %) を褐色固体として得た。 L C M S (A A L) : R_t = 0 . 9 8 分 , m / z = 1 9 4 . 4 (M + H) 。

【 0 2 7 4 】

工程 3 : N - { 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } グアニジン

N - { 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } グアニジンの塩酸塩を、工程 2 に記載のようにラネ - N i を使用して水素化工程を行ったことを除いて一般的方法 1 にしたがって、 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - アミンから調製した。 L C M S (A A L) : R_t = 0 . 8 2 分 , m / z = 2 3 6 . 6 (M + H) 。

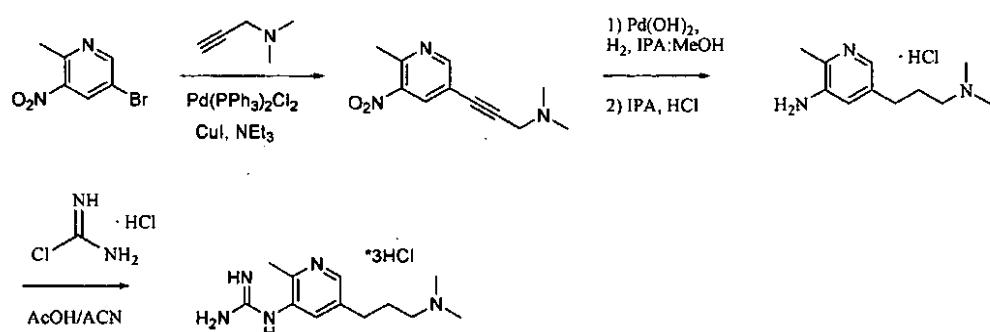
10

【 0 2 7 5 】

N - { 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } グアニジントリヒドロクロロリド

【 0 2 7 6 】

【 化 5 5 】



20

工程 1 : N , N - ジメチル - 3 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - アミン

オーバーヘッドスター - ラーおよび N₂ バブラーを備えた 1 2 L 反応器に、 5 - プロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン (9 4 5 g 、 4 . 3 5 m o l) を含む E t O A c (5 . 7 L 、 6 体積) の溶液を充填した。反応混合物に、 P d (P P h₃)₂ C l₂ (1 5 . 4 g 、 0 . 0 2 2 m o l 、 0 . 0 0 5 当量) 、 C u I (8 . 2 8 g 、 0 . 0 4 3 5 m o l 、 0 . 0 1 当量) 、 および E t₃ N (3 L 、 2 1 . 7 5 m o l 、 5 当量) を添加した。溶液に窒素を 1 5 分間バーリングし、 3 - ジメチルアミノ - 1 - プロピル (5 5 6 m L 、 5 . 2 2 m o l 、 1 . 2 当量) を添加した。反応温度の設定を 6 0 まで段階的に上昇させた。最大温度は 6 6 に達した。反応を、この温度 (6 0) で 3 時間継続し、 H P L C 分析によって反応完了と判断した。反応物を周囲温度に冷却し、反応混合物をセライトパッドに通過させることによって無機塩を濾取した。濾過ケーキを E t O A c (2 L 、 2 体積) で洗浄した。濾液を 2 0 L 分液漏斗に移した。 E t O A c 層を 5 % N a₂ C O₃ 水溶液 (2 × 5 L 、 5 体積) で洗浄した。層を分離した。次いで、 E t O A c 層を 1 0 % ブラインを含む水 (5 L 、 5 体積) で洗浄した。層を分離し、 E t O A c 層を減圧下で低体積 (約 2 L 、 2 体積) にポンプダウンした。 I P A (5 L 、 5 体積) を溶液に添加し、溶媒を低体積 (約 2 L 、 2 体積) に再度蒸発させた。 N , N - ジメチル - 3 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - アミンの溶液を、以下の工程 2 に記載の手順を使用して、 2 バッチでの水素化に供した。

30

【 0 2 7 7 】

工程 2 : 5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - メチルピリジン - 3 - アミン ヒドロクロロリド

前の工程で得た N , N - ジメチル - 3 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - アミン (2 . 1 7 m o l) を含む I P A (約 1 L) の溶液を、 I P A で希釈して総体積を 2 . 3 L にし、 M e O H (2 . 3 L 、 5 体積) を溶液に添加した。次いで、これを 8 L P a r r 反応器に移した。反応器に N₂ をバージした。触媒 (

40

50

20重量%の50%水で湿らせた炭素担持Pd(OH)₂、15重量%、72g)を、IPA(500mL)を含むスラリーとして反応器に充填した。冷却装置の温度を20に設定した。反応器にN₂(2回)をバージし、次いで、H₂(2回)をバージした。圧力を30psiに設定した。冷却装置を20に設定した場合でさえも、内部温度は62まで上昇した。発熱が収まり、且つ35に冷却した後(2時間)、冷却装置の温度を30に上昇させた。反応をこの温度で1時間継続した。さらなる発熱は認められなかった。冷却装置の温度を40に上昇させ、反応を1時間継続した。発熱は認められなかった。最後に、冷却装置の温度を55に設定した(内部温度は48であった)。次に、圧力を2時間にわたって10psiずつ100psiまで均一に上昇させた。¹H NMR分析によって完全な変換が示されるまで、反応を20時間継続した。反応物を周囲温度に冷却し、触媒を濾取した。濾液をHCl塩形成のために使用した。 10

【0278】

バッチ1およびバッチ2由来の濾液を合わせた。合わせた濾液を低体積(約2L)にポンプダウンした。IPA(10L、10体積)を添加し、溶媒を低体積(約2L)に蒸発させた。IPA c(2L)を添加し、得られた溶液を氷水浴中で冷却した。5.95N HClを含むIPA(585mL、3.48mol、0.8当量)の溶液を、内部温度を15未満に保持しながら滴下した。得られた懸濁液を、氷水浴温度で3時間攪拌した。濾過によって固体を回収し、濾過ケーキを1:1 IPA/IPA c(2L)で洗浄した。固体を、35の真空オーブン中で恒量に乾燥させて、5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-メチルピリジン-3-アミンヒドロクロリド[620g、2工程の収率62%]をオフホワイト固体として得た。周囲温度で一晩の静置後、固体を濾液から分離した。濾過によって固体を回収して、第2の一連の5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-メチルピリジン-3-アミンヒドロクロリド[40g、収率4%]をオフホワイト固体として得た。合わせた収量は660gであった(2工程の収率66%)。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) ppm: 7.63(s, 1H), 7.05(s, 1H), 3.12-3.09(m, 2H), 2.85(s, 6H), 2.63(t, 2H, J=7.5Hz), 2.34(s, 3H), 2.05-1.98(m, 2H); ESI-MS m/z: 194(M+H, 100%)。 20

【0279】

工程3:N-{5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}グアニジントリヒドロクロリド 30

オーバーヘッドスターラー、還流冷却器、N₂注入チューブ、および温度プローブを備えた1Lの三つ口丸底フラスコに、5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2-メチルピリジン-3-アミンヒドロクロリド(25g、0.109mol)を充填した。これにアセトニトリル(275mL、11体積)を添加し、その後に酢酸(25mL、1体積)を添加した。最初の懸濁液は、酢酸の添加後に透明な溶液に変化した。クロロホルムアミジンヒドロクロリド(15.6g、0.136mol、1.25当量)を溶液に添加して懸濁液を得た。反応物を40で30分間加熱し、50でさらに30分間加熱した。次いで、温度を60に上昇させ、この温度で反応を継続した。60で1~2時間後、反応混合物は混濁し、3~4時間後、固体が分離し始めた。反応を60で20時間継続し、LC-MS分析によって反応完了と判断した。反応物を周囲温度に冷却し、濾過によって固体を回収した(濾過中にN₂流を使用した)。濾過ケーキをアセトニトリル(50mL、2体積)で洗浄した。固体を高真空中で乾燥させて、N-{5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル}グアニジントリヒドロクロリド(32.1g、収率85%)を淡褐色固体として得た。元素分析、計算値:C, 41.81; H, 7.02; C1, 30.85; N, 20.32. 実測値:C, 41.09; H, 6.72; C1, 31.51; N, 20.47. ; ¹H NMR(500MHz, D₂O) ppm: 8.57(s, 1H), 8.45(s, 1H), 3.22-3.19(m, 2H), 2.90(t, 2H, J=10Hz), 2.86(s, 6H), 2.69(s, 3H), 2.15-2.07(m, 2H); ESI-MS m/z 236(M+H, 1) 40

0 0 %)。

【0280】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から塩酸塩として調製することができる。

【0281】

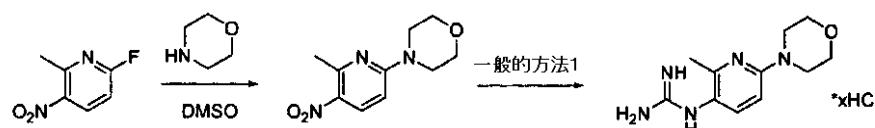
【表12】

N-[6-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン	10
N-[5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-6-メチルピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-エチルピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[2-メチル-5-[3-(メチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[5-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル]グアニジン	

N-(2-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)グアニジン

【0282】

【化56】



工程1：4-(6-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリン

2-フルオロ-5-ニトロ-6-ピコリン(3.0 g, 19.2 mmol)を含むDMSO(26 mL)の溶液に、モルホリン(3.35 mL, 38.4 mmol)および炭酸カリウム(6.64 g, 48.0 mmol)を添加した。反応混合物を70度で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、EtOAc(40 mL)と水(40 mL)との間で分配した。有機溶液を分離し、水溶液をEtOAc(2×40 mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-(6-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリン(4.0 g, 99%)を混濁した緑色固体として得た。LCMS(FA) : R_t = 1.59分、m/z = 224.0 (M+H)。

【0283】

工程2：N-(2-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)グアニジン

N-(2-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)グアニジンの塩酸塩を、一般的な方法1の手順にしたがって、4-(6-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリンから調製した。

【0284】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から塩酸塩として調製した。

【0285】

20

20

30

40

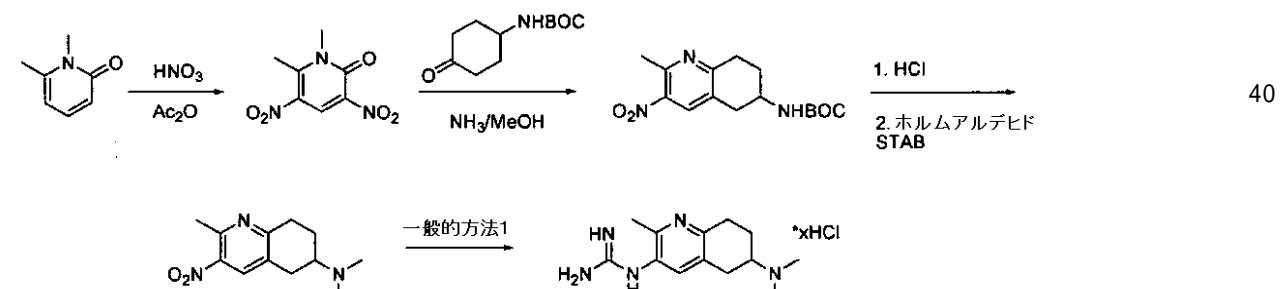
【表 1 3】

N-[6-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[2-メチル-6-[メチル(1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]グアニジン	
N-(6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル)グアニジン	10
N-[2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]グアニジン	
N-(2-メチル-6-ピペリジン-1-イルピリジン-3-イル)グアニジン	
N-(2-メチル-6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル)グアニジン	
N-[2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[2-メチル-6-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[6-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[2-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[2-メチル-6-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]グアニジン	20
N-(6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル)グアニジン	
N-[6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン	
N-(6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]-2-メチルピリジン-3-イル)グアニジン	
N-[6-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン	
N-[2-メチル-6-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリジン-3-イル]グアニジン	
N-(2-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]アミノ)ピリジン-3-イル)グアニジン	30
N-[4-メチル-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]ピリジン-3-イル]グアニジン	

N - [6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル] グアニジン

【0286】

【化57】



工程 1 : 1 , 6 - ジメチル - 3 , 5 - ジニトロピリジン - 2 (1 H) - オン

1 , 6 - ジメチルピリジン - 2 (1 H) - オン (3 . 4 0 g , 2 7 . 6 0 m m o l) を含む無水酢酸 (3 5 m L) の溶液に、発煙硝酸 (1 5 m L) を 3 時間にわたって滴下した。反応混合物をさらに 3 時間攪拌し、次いで、反応混合物を 0 ℃ に冷却し、水 (3 0 m L) を添加した。混合物を濾過し、固体をカラムクロマトグラフィによって精製して、1 ,

50

6 - ジメチル - 3 , 5 - ジニトロピリジン - 2 (1 H) - オン (1 . 8 2 g 、 3 0 %) を得た。

【 0 2 8 7 】

工程 2 : 1 , 6 - t e r t - ブチル (2 - メチル - 3 - ニトロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) カルバマート

密封管に、 1 , 6 - ジメチル - 3 , 5 - ジニトロピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 6 g 、 0 . 7 6 m m o l) 、 t e r t - ブチル (4 - オキソシクロヘキシル) カルバマート (0 . 1 9 g 、 0 . 9 1 m m o l) 、 およびアンモニア (1 M を含むメタノール、 9 m L) を添加した。得られた混合物を 6 0 で 5 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、 t e r t - ブチル (2 - メチル - 3 - ニトロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) カルバマート (0 . 0 6 6 g 、 2 8 %) を固体として得た。 10

【 0 2 8 8 】

工程 3 : N , N - 2 - トリメチル - 3 - ニトロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 6 - アミン

丸底フラスコに、 t e r t - ブチル (2 - メチル - 3 - ニトロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) カルバマート (0 . 1 4 g 、 0 . 4 6 m m o l) および H C l (4 M を含むジオキサン、 8 m L) を添加した。得られた混合物を 5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、次いで、水 (1 0 m L) 、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 2 9 g 、 1 . 3 8 m m o l) 、 およびホルムアルデヒド (3 7 % 水溶液、 6 m L) を添加した。得られた混合物を 8 0 分間攪拌した。溶液が塩基性になるまで固体 N a O H を添加した。混合物を E t O A c (2 × 3 0 m L) で抽出した。有機溶液を合わせ、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、 N , N - 2 - トリメチル - 3 - ニトロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 6 - アミン (0 . 1 1 g 、 9 7 %) を固体として得た。 20

【 0 2 8 9 】

工程 4 : N - [6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル] グアニジン

N - [6 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル] グアニジンの塩酸塩を、一般的方法 1 の手順にしたがって、 N , N - 2 - トリメチル - 3 - ニトロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 6 - アミンから調製した。 L C M S (F A) : R _t = 0 . 2 4 分 , m / z = 2 4 8 . 2 (M + H) 。 30

【 0 2 9 0 】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から塩酸塩として調製した。

【 0 2 9 1 】

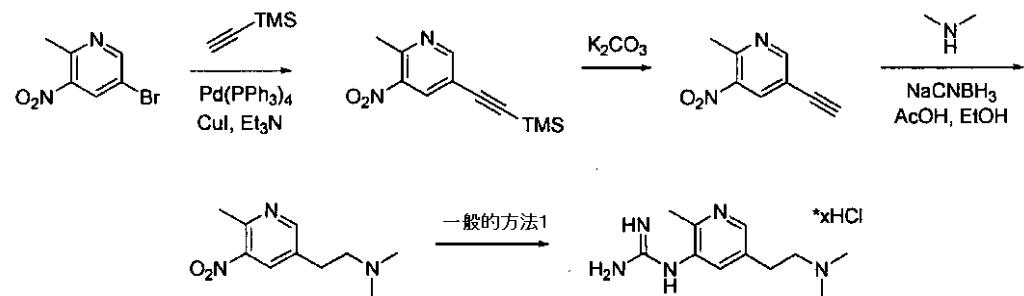
【 表 1 4 】

N - (2 , 6 - ジメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル) グアニジン

N - { 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } グアニジン 40

【 0 2 9 2 】

【化58】



10

工程1：2 - メチル - 3 - ニトロ - 5 - [(トリメチルシリル) エチニル] ピリジン

5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン (9 . 38 g, 43 . 2 mmol) および (トリメチルシリル) アセチレン (9 . 16 mL, 64 . 8 mmol) を含むトリエチルアミン (300 mL) の溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (3 . 34 g, 4 . 75 mmol) およびヨウ化銅 (I) (1 . 64 g, 8 . 64 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 4 時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、セライト (登録商標) で濾過した。濾過パッドを EtOAc で洗浄し、濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (500 mL) で洗浄し、次いで、ブライン (500 mL) で洗浄した。有機溶液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、2 - メチル - 3 - ニトロ - 5 - [(トリメチルシリル) エチニル] ピリジン (9 . 22 g, 91 %) を得た。LCMS (FAL) : R_t = 11 . 04 分, m/z = 235 . 1 (M + H)。

【0293】

工程2：5 - エチニル - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン

2 - メチル - 3 - ニトロ - 5 - [(トリメチルシリル) エチニル] ピリジン (2 . 32 g, 9 . 90 mmol) を含むメタノール (22 mL) の溶液を 0 °C に冷却し、炭酸カリウム (137 mg, 0 . 99 mmol) を添加した。反応混合物を加温し、室温で 10 分間攪拌し、その間に黄色沈殿が形成された。次いで、反応混合物を濃縮し、エーテル (200 mL) で希釈した。有機溶液を水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5 - エチニル - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン (1 . 48 g, 92 %) を固体として得た。LCMS (FA) : R_t = 1 . 64 分, m/z = 163 . 0 (M + H)。

【0294】

工程3：N, N - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) エタンアミン

5 - エチニル - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン (930 mg, 5 . 74 mmol) を含む EtOH (7 mL) の溶液に、ジメチルアミンヒドロクロリド (2 . 34 g, 28 . 7 mmol) およびシアノホウ素化水素ナトリウム (0 . 721 g, 11 . 5 mmol) を添加した。反応混合物を攪拌しながら 24 時間還流し、濃縮し、4 N NaOH (10 mL) で処理した。溶液を DCM (2 × 200 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、N, N - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) エタンアミン (489 mg, 41 %) を得た。LCMS (AA) : R_t = 1 . 35 分, m/z = 210 (M + H)。

【0295】

工程4：N - { 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } グアニジン

N - { 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } グアニジンの塩酸塩を、一般的方法 1 の手順にしたがって、N, N - ジメチル - 2 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) エタンアミンから調製した。

20

30

40

50

【0296】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から塩酸塩として調製した。

【0297】

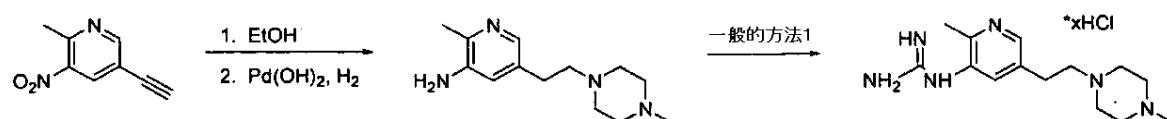
【表15】

N-[2-メチル-5-(2-ピペリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル]グアニジン	10
N-[2-メチル-5-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリジン-3-イル]グアニジン	
N-(5-{2-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}-2-メチルピリジン-3-イル)グアニジン	
N-[2-メチル-5-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル]グアニジン	
N-(5-{2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]エチル}-2-メチルピリジン-3-イル)グアニジン	

N-{2-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-イル}グアニジン

【0298】

【化59】



工程1：2-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-アミン

5-エチニル-2-メチル-3-ニトロピリジン(600mg、3.70mmol)を含むEtOH(10mL)の溶液に、1-メチル-ピペラジン(1.64mL、14.8mmol)を添加した。反応混合物を攪拌しながら一晩還流した。反応混合物を室温に冷却し、炭素担持水酸化パラジウム(0.060g)を溶液に添加した。反応混合物に水素をバージし、次いで、H₂雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、2-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-アミン(0.664g、77%)を得た。

【0299】

工程2：N-{2-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-イル}グアニジン

N-{2-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-イル}グアニジンの塩酸塩を、一般的な方法1の手順にしたがって、2-メチル-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]ピリジン-3-アミンから調製した。

【0300】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から塩酸塩として調製した。

【0301】

【表16】

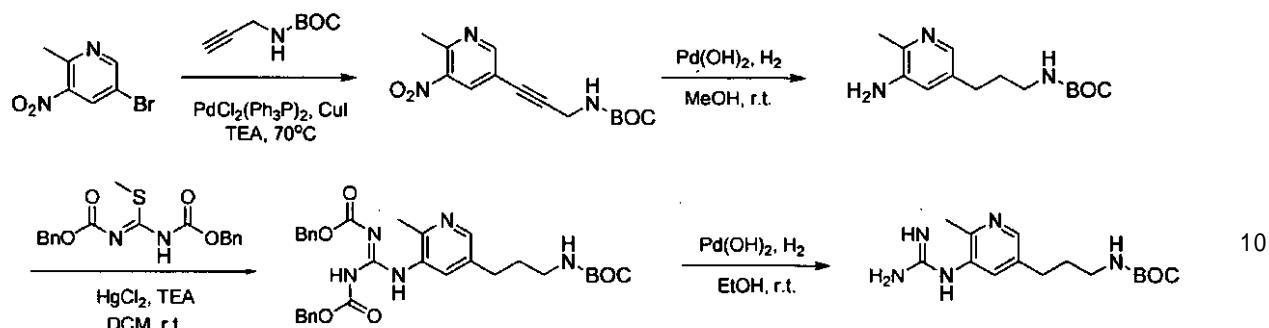
N-[5-[2-(シクロペンチルアミノ)エチル]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン
N-[5-[2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)エチル]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン
N-(5-{2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]エチル}-2-メチルピリジン-3-イル)グアニジン

tert-ブチル[3-(5-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}-6-メチルピ

リジン - 3 - イル) プロピル] カルバマート

〔 0 3 0 2 〕

【化 6 0】



工程 1 : t e r t - ブチル [3 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル] カルバマート

5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2.81 g, 12.9 mmol) を含む T E A (25 mL) の溶液に、*tert* - プチルプロパ - 2 - イン - 1 - イルカルバマート (2.58 g, 16.6 mmol) を添加した。アルゴンを使用して溶液を脱気した。反応混合物にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.18 g, 0.26 mmol) およびヨウ化銅(I) (0.098 g, 0.52 mmol) を添加した。反応混合物を 70 °C で 2.5 時間攪拌し、次いで、濃縮し、EtOAc (100 mL) で希釈した。混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、得られた濾液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) で洗浄した。有機溶液を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、*tert* - プチル [3 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル] カルバマート (2.98 g, 79%) を黄色固体として得た。LCMS(FA) : R_t = 1.81 分, m/z = 292.0 ($\text{M}^+ \text{H}^+$)。

(0 3 0 3)

工程2: tert-ブチル[3-(5-アミノ-6-メチルピリジン-3-イル)プロピル]カルバマート

t _{er} _t - ブチル [3 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル] カルバマート (2 . 9 8 g, 1 0 . 2 m m o l) を含む M e O H (1 0 0 m L) の溶液に、炭素担持水酸化パラジウム (0 . 7 2 g) を添加した。反応槽に H ₂ を流し、次いで、反応混合物を水素雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、濾液を濃縮して、*t* _{er} _t - ブチル [3 - (5 - アミノ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル) プロピル] カルバマート (2 . 9 7 g, 9 9 % 超) を黄色オイルとして得た。 L C M S (F A) : R _t = 0 . 8 5 分, m / z = 2 6 6 . 0 (M + H) 。

[0 3 0 4]

工程3：ジベンジル{（Z）-[（5-{3-[（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]プロピル} - 2 - メチルピリジン - 3 - イル）アミノ]メチルイリデン}ビスカルバマート

tert-ブチル[3-(5-アミノ-6-メチルピリジン-3-イル)プロピル]カルバマート(2.99g、11.3mmol)、1,3,-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-2-メチル-2-チオブソイド尿素(3.41g、9.51mmol)、および塩化水銀(II)(3.37g、12.4mmol)を含むDCM(100mL)の溶液に、TEA(5.19mL、37.3mmol)をシリングで滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、得られた濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、ジベンジル{[(Z)-[5-{3-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]プロピル}-2-メチルピリジ

ン - 3 - イル] アミノ] メチルイリデン} ビスカルバマート (3.34 g、61%) を白色固体として得た。LCMS (FA) : $R_t = 1.90$ 分, $m/z = 576.0$ ($M + H$)。

【0305】

工程4 : *tert*-ブチル[3-(5-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}-6-メチルピリジン-3-イル)プロピル]カルバマート

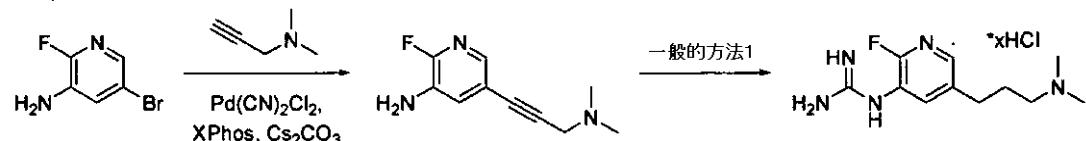
ジベンジル{(Z)-[(5-{3-[[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-2-メチルピリジン-3-イル)アミノ]メチルイリデン}ビスカルバマート (3.34 g、5.80 mmol) を含むMeOH (100 mL) の溶液に、炭素担持水酸化パラジウム (0.41 g) を添加した。反応槽に水素ガスを流し、次いで、水素ガス雰囲気下にて室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、濾液を濃縮して、*tert*-ブチル[3-(5-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}-6-メチルピリジン-3-イル)プロピル]カルバマート (1.77 g、5.76 mmol、99%) を白色固体として得た。LCMS (FA) : $R_t = 0.76$ 分, $m/z = 308.0$ ($M + H$)。

【0306】

N-{5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-フルオロピリジン-3-イル}グアニジン

【0307】

【化61】



工程1 : 5-[3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イン-1-イル]-2-フルオロピリジン-3-アミン

5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-アミン (1.00 g、5.24 mmol)、N,N-ジメチルプロパ-2-イン-1-アミン (0.68 mL、6.28 mmol)、および炭酸セシウム (3.41 g、10.5 mmol) を含むDMF (25 mL) の混合物をアルゴンを使用して15分間脱気した。このスラリーに、ビス(アセトニトリル)パラジウム (II) クロリド (0.068 g、0.26 mmol) およびXphos (0.324 g、0.68 mmol) を添加した。懸濁液を窒素雰囲気下にて50 °C で4時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、5-[3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イン-1-イル]-2-フルオロピリジン-3-アミン (0.46 g、45%)を得た。

【0308】

工程2 : N-{5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-フルオロピリジン-3-イル}グアニジン

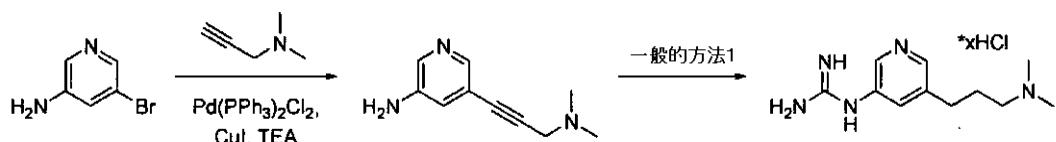
N-{5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-フルオロピリジン-3-イル}グアニジンの塩酸塩を、一般的方法1の手順にしたがって、5-[3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イン-1-イル]-2-フルオロピリジン-3-アミンから調製した。

【0309】

N-{5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル}グアニジン

【0310】

【化62】



10

20

30

40

50

工程 1 : 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] ピリジン - 3 - アミン

5 - ブロモピリジン - 3 - アミン (1.00 g, 5.78 mmol) および N, N - ジメチルプロパ - 2 - イン - 1 - アミン (1.57 mL, 14.6 mmol) を含む TEA (26 mL) の脱気溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.203 g, 0.29 mmol) およびヨウ化銅 (0.110 g, 0.58 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下にて 80 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、セライトで濾過した。濾過パッドを EtOAc で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] ピリジン - 3 - アミン (0.55 g, 54%) を得た。 10

【0311】

工程 2 : N - { 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] ピリジン - 3 - イル } グアニジン

N - { 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] ピリジン - 3 - イル } グアニジンの塩酸塩を、一般的方法 1 の手順にしたがって、5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] ピリジン - 3 - アミンから調製した。

【0312】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から塩酸塩として調製した。 20

【0313】

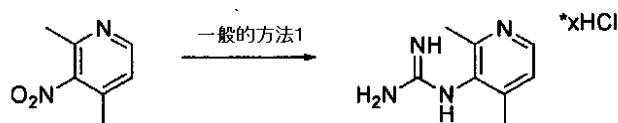
【表 17】

N - { 5 - [4 - (ジメチルアミノ) プチル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } グアニジン

N - (2, 4 - ジメチルピリジン - 3 - イル) グアニジン

【0314】

【化 63】



30

N - (2, 4 - ジメチルピリジン - 3 - イル) グアニジンの塩酸塩を、一般的方法 1 の手順にしたがって、2,4 - ジメチル - 3 - ニトロピリジンから調製した。

【0315】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から塩酸塩として調製した。 20

【0316】

【表 18】

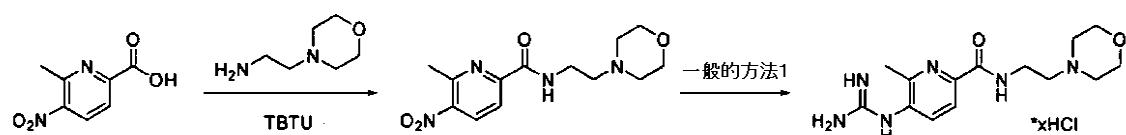
N - (2, 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) グアニジン

40

5 - { [アミノ (イミノ) メチル] アミノ } - 6 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド

【0317】

【化 64】



工程 1 : 6 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 5 - ニトロピリジン

50

- 2 - カルボキサミド

6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - カルボン酸 (0.500 g, 3.0 mmol) を含む DCM (7 mL) の溶液に、2 - モルホリン - 4 - イルエタンアミン (1.0 mL, 7.7 mmol)、TBTU (0.992 g, 3.1 mmol)、および DIDEA (1.34 mL, 7.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、水で反応を停止させた。有機溶液を分離し、水溶液を DCM で抽出した。有機溶液を合わせ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、6 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 5 - ニトロピリジン - 2 - カルボキサミド (0.27 g, 30%) を得た。

【0318】

10

工程 2 : 5 - { [アミノ(イミノ)メチル]アミノ} - 6 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)ピリジン - 2 - カルボキサミド

5 - { [アミノ(イミノ)メチル]アミノ} - 6 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル)ピリジン - 2 - カルボキサミドの塩酸塩を、一般的方法 1 の手順にしたがって、適切な出発物質由来の 6 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 5 - ニトロピリジン - 2 - カルボキサミドから調製した。

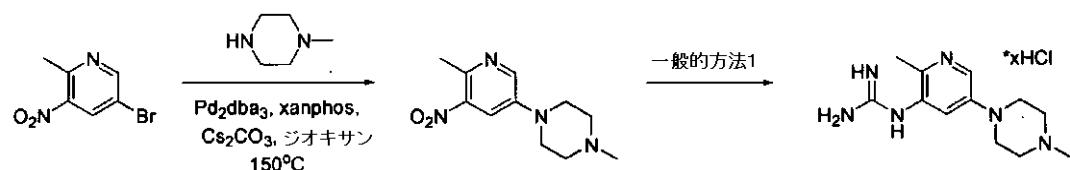
【0319】

N - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] グアニジン

【0320】

20

【化65】



工程 1 : 1 - メチル - 4 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - メチルピペラジン (1.79 mL, 16.1 mmol) を、密封反応槽中にてアルゴン下で 5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン (1.00 g, 4.61 mmol)、4,5 - ピス (ジフェニルホスフィノ) - 9,9 - ジメチルキサンテン (267 mg, 0.461 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (170 mg, 0.180 mmol)、および炭酸セシウム (3.00 g, 9.22 mmol) を含む 1,4 - ジオキサン (20.0 mL) の懸濁液に添加した。反応混合物を 150 で 22 時間攪拌した。反応混合物を、次に、EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。有機溶液を分離し、水溶液を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、ブライン (2 回) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、1 - メチル - 4 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペラジン (0.77 g, 71%) を褐色固体として得た。LCMS (FA) : R_t = 1.07 分, m/z = 237.3 (M + H)。

【0321】

40

工程 2 : N - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] グアニジン

N - [2 - メチル - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] グアニジンの塩酸塩を、一般的方法 1 の手順にしたがって、1 - メチル - 4 - (6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペラジンから調製した。

【0322】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から塩酸塩として調製した。

【0323】

【表 19】

N-[5-[(3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン
N-[5-[(3R, 5S)-4-エチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン
N-[5-[(3S)-4-エチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-2-メチルピリジン-3-イル]グアニジン

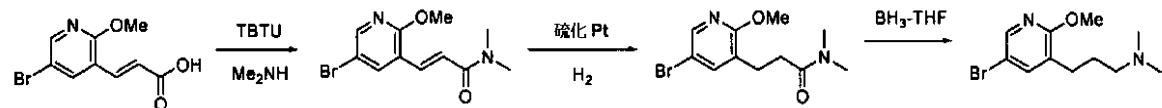
実施例 9：式 v i の化合物の調製のために使用したピリジルハライドの合成

3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルプロパン - 10

1 - アミン

【0324】

【化66】



工程 1：(2 E) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルアクリルアミド

(2 E) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) アクリル酸 (1 . 0 20 g, 3 . 8 7 mmol) を含む DCM (1 0 mL) の溶液に、ジメチルアミン (2 . 0 M を含む THF, 5 . 8 0 mmol) 、 D I E A (2 . 0 2 mL, 1 1 . 6 mmol) 、および T B T U (1 . 4 9 g, 4 . 6 5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水で停止させ、次いで、水溶液を DCM で抽出した。有機溶液を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、(2 E) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルアクリルアミド (1 . 0 5 g, 9 5 %) を白色固体として得た。LCMS (FA) : R_t = 1 . 6 8 分, m/z = 2 8 5 . 1 (M + H)。

【0325】

工程 2 : 3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルプロパンアミド 30

(2 E) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルアクリルアミド (acryamide) (1 . 0 5 g, 3 . 6 8 mmol) を含む EtOH (5 0 mL) の溶液に、硫化炭素担持白金 (5 % Pt, 6 0 0 mg) を添加した。反応混合物に水素ガスを流し、水素雰囲気下にて室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、 MeOH で洗浄した。濾液を濃縮して、 3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルプロパンアミド (1 . 0 g, 9 4 %) をオイルとして得た。LCMS (FA) : R_t = 1 . 6 4 分, m/z = 2 8 7 . 2 (M + H)。

【0326】

工程 3 : 3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン

3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N , N - ジメチルプロパンアミド (1 . 0 g, 3 . 0 mmol) を含む THF (4 0 mL) の溶液に、ボラン - テトラヒドロフラン (1 . 0 M を含む THF, 8 . 7 1 mL) をゆっくり添加した。反応混合物を 5 0 で 3 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、乾燥するまで濃縮した。残渣に、 HCl 溶液 (3 . 0 M 水溶液, 4 0 mL) を添加した。得られた混合物を 8 0 で 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、水酸化カリウム溶液を用いて pH 1 0 超に塩基性化した。水溶液を DCM で抽出した。有機溶液を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精 50

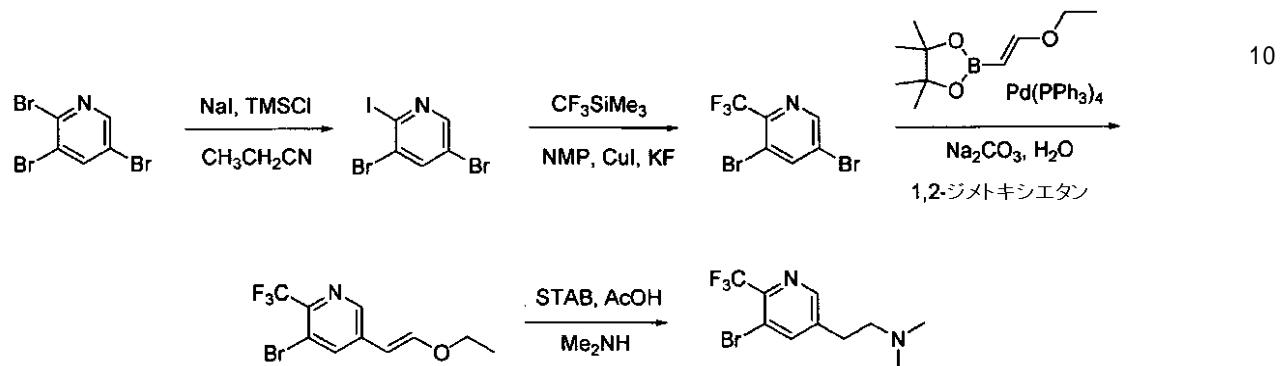
製して、3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン (0.377 g, 40%) をオイルとして得た。LCMS (FA) : R_t = 1.03 分, m/z = 273.1 (M + H)。

【0327】

3 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルプロパン - 1 - アミン

【0328】

【化67】



工程1 : 2 - ヨード - 3 , 5 - ジブロモピリジン

密封管に、2 , 3 , 5 - トリブロモピリジン (5.63 g, 17.83 mmol) 、ヨウ化ナトリウム (8.02 g, 53.50 mmol) 、プロパンニトリル (45 mL) 、およびクロロトリメチルシラン (2.26 mL, 17.83 mmol) を添加した。得られた混合物を、105 °C で 50 分間攪拌した。混合物を室温に冷却し、2 M NaOH (50 mL) を添加した。混合物を EtOAc (2 × 80 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、2 - ヨード - 3 , 5 - ジブロモピリジン (5.4 g, 83%) を固体として得た。

【0329】

工程2 : 3 , 5 - ジブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン

2 - ヨード - 3 , 5 - ジブロモピリジン (4.21 g, 11.60 mmol) を含む NMP (25 mL) の溶液に、ヨウ化銅 (I) (4.42 g, 23.21 mmol) 、フッ化カリウム (1.35 g, 23.21 mmol) 、および (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (5.61 mL, 35.90 mmol) を添加した。得られた混合物を、50 °C で一晩攪拌した。混合物を 12% アンモニア水に注ぎ、次いで、Et₂O (2 × 120 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、3 , 5 - ジブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1.63 g, 46%) を液体として得た。

【0330】

工程3 : 3 - ブロモ - 5 - [(E) - 2 - エトキシビニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン

3 , 5 - ジブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1.11 g, 3.65 mmol) を含む水溶液 (9 mL) に、2 - [(E) - 2 - エトキシビニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0.72 g, 3.65 mmol) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (0) (0.42 g, 0.36 mmol) 、1 , 2 - ジメトキシエタン (16.7 mL) 、および炭酸ナトリウム (1.16 g, 11.0 mmol) を添加した。得られた混合物を、60 °C で一晩攪拌した。反応物を室温に冷却した後、EtOAc (50 mL) を添加した。有機溶液を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、3 - ブロモ - 5 - [(E) - 2 - エトキシビニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (0.41 g, 38%) を得た。

10

20

30

40

50

【0331】

工程4：2-[5-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチルエタンアミン

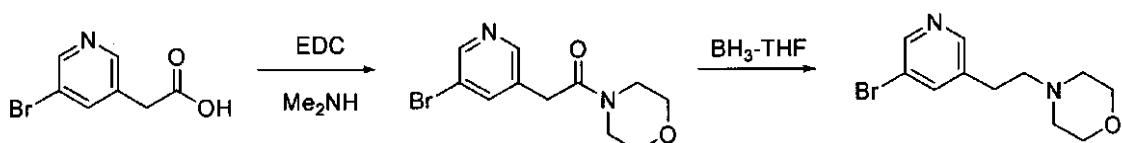
3-ブロモ-5-[*(E*)-2-エトキシビニル]-2-(トリフルオロメチル)-ピリジン(0.35g、1.18mmol)を含むAcOH(9mL)の溶液に、水(3mL)を添加した。得られた混合物を、105で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却した。ジメチルアミンヒドロクロロリド(0.96g、11.8mmol)およびDCM(40mL)を添加した。得られた混合物を2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.50g、2.36mmol)を、50分間にわたって少しづつ添加した。得られた混合物を3時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣に飽和NaHCO₃(40mL)を添加し、混合物をEtOAc(2×30mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、2-[5-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチルエタンアミン(0.052g、15%)を固体として得た。LCMS(AA):R_t=1.24分, m/z=297.0(M+H)。

【0332】

4-[2-(5-ブロモピリジン-3-イル)エチル]モルホリン

【0333】

【化68】



20

工程1：4-[*(5*-ブロモピリジン-3-イル)アセチル]モルホリン

(5-ブロモピリジン-3-イル)酢酸(1.00g、4.63mmol)およびモルホリン(0.50mL、5.73mmol)を含むDCM(50mL)の溶液に、EDC(1.78g、9.30mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.25g、9.26mmol)を添加した。反応混合物を室温で50分間攪拌し、次いで、DCM(50mL)および1N HCl(100mL)で希釈した。有機溶液を分離し、破棄した。水溶液を飽和NaHCO₃水溶液(100mL)で中和し、DCM(3×50mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-[*(5*-ブロモピリジン-3-イル)アセチル]モルホリン(1.26g、4.40mmol、95%)を淡褐色固体として得た。LCMS(FA):R_t=1.11分, m/z=287.0(M+H)。

30

【0334】

工程2：4-[2-(5-ブロモピリジン-3-イル)エチル]モルホリン

4-[*(5*-ブロモピリジン-3-イル)アセチル]モルホリン(1.26g、4.40mmol)を含むTHF(15mL)の溶液に、1Mボランを含むTHF溶液(23.2mL、23.2mmol)を添加した。反応混合物を55で一晩攪拌し、次いで、室温に冷却し、次いで、水(100mL)およびEtOAc(100mL)で希釈した。有機溶液を分離し、水溶液をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機溶液を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色オイルを得た。これを、1N HCl(100mL)に溶解した。この溶液を80で一晩攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(100mL)で中和し、次いで、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-[2-(5-ブロモピリジン-3-イル)エチル]モルホリン(0.631g、2.33mmol、53%)を淡黄色オイルとして得た。LCMS(FA):R_t=0.50分, m/z=273.0(M+H)。

40

【0335】

50

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から調製した。

【0336】

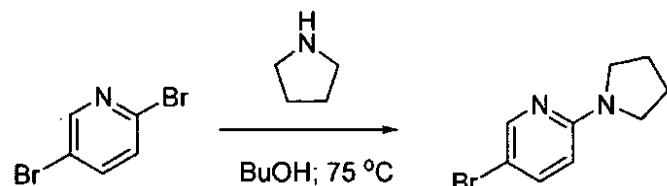
【表20】

2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン
1-[2-(5-ブロモピリジン-3-イル)エチル]-4-メチルピペラジン

5-ブロモ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン

【0337】

【化69】



2,5-ジブロモピリジン (1.60 g, 6.76 mmol) およびピロリジン (5.64 mL, 67.6 mol) を含む 1-ブタノール (10.0 mL) の溶液を、密封反応槽中で 75 に加熱しながら 16 時間攪拌した。反応溶媒を蒸発させてオイル状の固体を得た。これをカラムクロマトグラフィによって精製して、5-ブロモ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン (1.50 g, 6.60 mmol, 98%) を白色固体として得た。LCMS (FA) : m/z = 229.1 (M+H)。

【0338】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から調製した。

【0339】

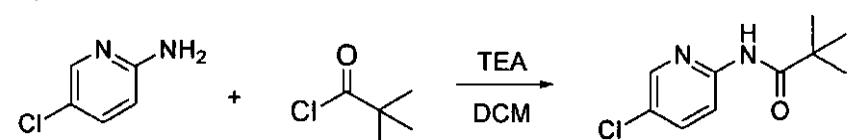
【表21】

1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン
4-(5-ブロモピリジン-2-イル)モルホリン
N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N,N',N'-トリメチルプロパン-1,3-ジアミン

N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

【0340】

【化70】



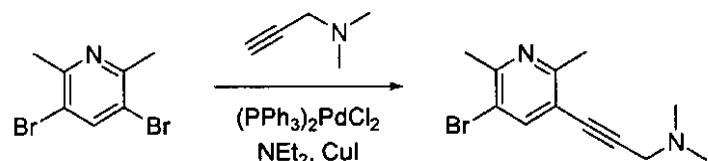
TEA (6.78 mL, 48.6 mmol) を、2-アミノ-5-クロロピリジン (5.00 g, 38.9 mmol) を含む *DCM* (75 mL) の懸濁液に添加した。得られた溶液を 0 に冷却し、2,2-ジメチルプロパンオイルクロリド (5.74 mL, 46.7 mmol) を含む *DCM* (10.0 mL) の溶液を、5 分間にわたって滴下した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を分液漏斗に移し、飽和 *NaHCO* 水溶液で洗浄した。有機溶液を *MgSO* で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、*N*-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (8.0 g, 40 mmol, 99%) を得た。LCMS (FA) : m/z = 215.1 (M+H)。

【0341】

3-(5-ブロモ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルプロパン-2-イン-1-アミン

【0342】

【化71】



3,5-ジブロモ-2,6-ジメチルピリジン (dimethyl pyridine) (605 mg, 2.54 mmol)、ヨウ化銅 (22 mg, 0.11 mmol)、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (41 mg, 0.058 mmol) を含むジエチルアミン (3.0 mL) の混合物に、プロパルギル (ジメチルアミン) (0.27 mL, 2.50 mmol) を添加した。反応混合物を 50 °C で 15 時間攪拌し、次いで、室温に冷却した。得られた混合物を EtOAc (30 mL) および 1 M Na2CO3 水溶液 (20 mL) で希釈した。30 分間の攪拌後、有機溶液を分離し、水溶液を EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。有機溶液を合わせ、水およびブラインで洗浄し、Na2SO4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して、3-(5-ブロモ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルプロパ-2-イン-1-アミン (313 mg, 51%) を暗色オイルとして得た。LCMS (AA) : R_t = 1.47 分, m/z = 267.1 (M - H), 269.1 (M + H)。

10

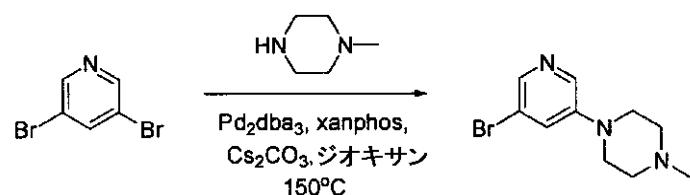
20

【0343】

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-4-メチルピペラジン

【0344】

【化72】



30

密封 $r \times n$ 容器中の 3,5-ジブロモピリジン (0.30 g, 4.6 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (57 mg, 0.098 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (32 mg, 0.035 mmol)、および炭酸セシウム (830 mg, 2.5 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (4.0 mL) の懸濁液に、1-メチルピペラジン (0.170 mL, 1.5 mmol) をアルゴン下で添加した。反応混合物を、マイクロ波反応器中にて 150 °C で 30 分間加熱した。反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、ブラインおよび水で洗浄し、Na2SO4 で乾燥させ、次いで、濾過し、濃縮した。粗反応生成物をカラムクロマトグラフィによって精製して、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-4-メチルピペラジン (0.13 g, 39%) を褐色オイルとして得た。LCMS (FA) : R_t = 1.03 分, m/z = 258.0 (M + H)。

40

【0345】

以下の表中の化合物を、上記手順を使用して、適切な出発物質から調製した。

【0346】

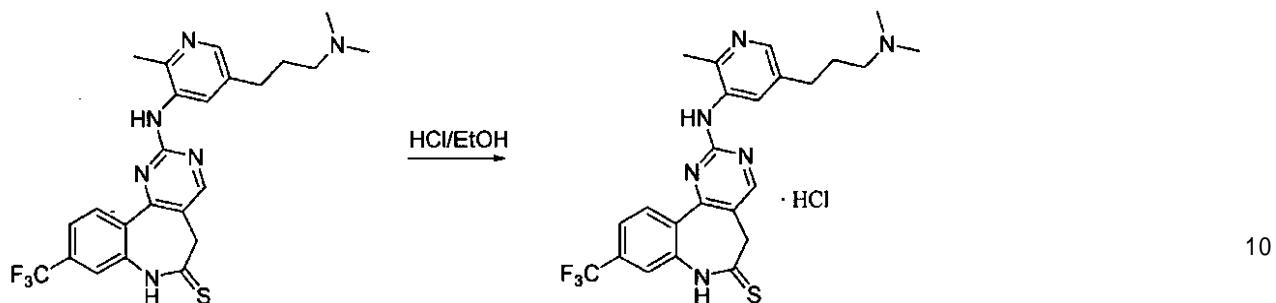
【表22】

(2R)-4-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1-エチル-2-メチルピペラジン
(2S)-4-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1-エチル-2-メチルピペラジン

実施例 10 : 2-({5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-メチルピリジン-3-イル} アミノ)-9-(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミ

50

ド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオン - 塩酸塩の合成
 【 0 3 4 7 】
 【 化 7 3 】

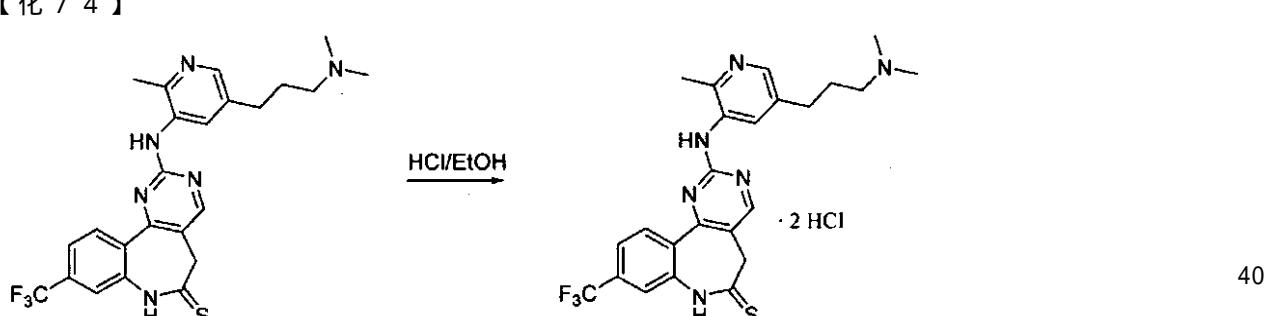


2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオン (131.0 g, 269 mmol) を含む 200 P エタノール (1.05 L) の混合物を加熱還流した。溶液が形成された。塩酸 (1.25 M) を含むエタノール (43 mL, 53.8 mmol) をゆっくり添加した。シードを添加した。さらなる塩酸 (1.25 M) を含むエタノール (172 mL, 215 mmol) を、4 時間にわたって滴下した。形成された懸濁液を還流しながら 1 時間保持し、次いで、5 時間で室温に冷却した。濾過によって生成物を回収し、次いで、EtOH (20 mL) で洗浄した。真空下における 35 で一晩の乾燥により、2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオン - 塩酸塩を淡黄色固体として得た (128 g, HPLC 純度 99 % 超、收率 90.9 %)。LCMS (FA) : R_t = 6.08 分, m/z = 485.2 (M - H)。FTIR : 1575, 1434, 1408, 1334, 1315, 1173, 1136, 1116, 1087, 787 cm⁻¹。

【 0 3 4 8 】

実施例 11 : 2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオン二塩酸塩の合成
 【 0 3 4 9 】

【 化 7 4 】



穏やかな還流下 (85 の油浴) での 2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 - (トリフルオロメチル) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピリミド [5 , 4 - d] [1] ベンゾアゼピン - 6 - チオン (153 mg, 0.314 mmol) を含むエタノール (5.1 mL, 87 mmol) の溶液に、0.89 M の塩酸を含むエタノール (7.0 E 2 μL, 0.63 mmol) (滴定された (titrated) 、10 mL のエタノール中の 850 μL の濃 HCl) を添加した。得られた溶液にシードを添加し、その後にすぐに固体が形成された。混合物を油浴中で室温に冷却し、室温で一晩静置した。固体を濾取し、高真空下で乾燥させて、2 - ({ 5 - [3 - (デミチルアミノ) プロピル] - 2 - メチルピリジン - 3 - イル } アミノ) - 9 -

(トリフルオロメチル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピリミド[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-チオン二塩酸塩を黄色固体として得た(163mg、収率92.6%)。

【0350】

プロテインキナーゼ酵素の発現および精製

実施例12：PLK1酵素の発現および精製：

組換えヒトPLK1を、Structural Genomics(SGX)の専売ベクター(pSGX4)を使用して、N末端Smt融合タンパク質として大腸菌中で発現させた。Ni₂₊アフィニティカラムを使用した最初の精製後、融合パートナーをU1p1での切断によって除去した。

10

【0351】

実施例13：プロテインキナーゼ酵素アッセイ

PLK1 DELFIA(登録商標)キナーゼアッセイ

総量30μLのヒトPLK1酵素反応物は、50mMトリス-HCl(pH8.0)、10mM MgCl₂、0.02%BSA、10%グリセロール、1mM DTT、100mM NaCl、3.3%DMSO、50μM ATP、2μMペプチド基質(ビオチン-AHX-LDETGHLDSGGLQEVHLA-CO NH₂)、および0.3nM組換えヒトPLK1[2-369]T210Dを含んでいた。酵素反応混合物(PLK1インヒビターを含むか含まない)を室温で90分間インキュベートし、その後に1%BSA、0.05%ツヴィーン20、100mM EDTAを含む50μLのSTOP緩衝液で反応停止させた。50μLの酵素反応を停止させた混合物を、ニュートラアビジンコーティングした384ウェルプレート(Pierce)に移し、室温で60分間インキュベートした。ウェルを洗浄緩衝液(25mMトリス、3mM KCl、14mM NaCl、および0.1%ツヴィーン-20)で洗浄し、1%BSA、0.05%ツヴィーン-20、抗ホスホ-cdc25cウサギモノクローナル抗体(325pM、Millennium Pharmaceuticals)、ユウロピウム標識した抗ウサギIgG(2nM、Perkin Elmer)をDELFIAアッセイ緩衝液(Perkin Elmer)中に含む50μLの抗体反応混合物と1時間インキュベートした。ウェルを洗浄し、次いで、結合したユウロピウムを50μLのEnhancement液(Perkin Elmer)を使用して遊離させた。ユウロピウムを、Pherastar(BMG Labtech)を使用して定量した。

20

【0352】

以下の化合物は、PLK1 DelfiaにおいてIC₅₀が5nM未満である：

I-1、I-2、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9、I-10、I-11、I-12、I-13、I-14、I-15、I-17、I-18、I-19、I-21、I-22、I-23、I-24、I-25、I-26、I-27、I-28、I-29、I-31、I-32、I-34、I-38、I-39、I-40、I-42、I-43、I-45、I-46、I-47、I-49、I-50、I-51、I-52、I-53、I-54、I-55、I-57、I-58、I-59、I-60、I-61、I-62、I-63、I-64、I-65、I-66、I-67、I-68、I-69、I-71、I-73、I-74、I-75、I-76、I-77、I-78、I-80、I-81、I-84、I-85、I-86、I-87、I-88、I-89、I-90、I-91、I-92、I-94、I-95、I-96、I-99、I-100、I-103、I-104、I-105、I-106、I-107、I-108、I-109、I-111、I-113、I-114、I-115、I-119。

40

【0353】

以下の化合物は、PLK1 DelfiaにおいてIC₅₀が5~25nMである：

I-3、I-16、I-33、I-35、I-36、I-41、I-44、I-56、I-70、I-71、I-79、I-82、I-83、I-93、I-97、I-101、I-102、I-110、I-112、I-116、I-117、I-118、I-12

50

1、I-122、I-123。

【0354】

以下の化合物は、PLK1 DelfiaにおいてIC₅₀が25nM超である：
I-30、I-37、I-98、I-120。

【0355】

実施例14：細胞アッセイ

PLK1リン酸化アッセイ

全細胞系におけるPLK1活性の阻害を、PLK1基質のリン酸化減少の決定によって評価することができる。例えば、トレオニン96(PLK1基質)におけるcdc25cのリン酸化の減少の決定を利用して、全細胞系におけるPLK1活性の阻害を測定することができる。あるいは、任意の既知のPLK1基質を類似のアッセイ方法で使用して、PLK1活性の阻害を評価することができる。

【0356】

具体例では、HeLa細胞を、10%FBSを補足した最小基本培地を含む96ウェル細胞培養プレート(4.5×10³細胞/ウェル)中に播種し、37、5%CO₂で一晩インキュベートした。pSGcdc25C(0.05μg)およびpCDNA3.1PLK-T210D(0.02μg)DNAを、各ウェル中で0.15μlのFugeen e6(Roche)トランスフェクション試薬を使用してトランスフェクトした。細胞をPLK1インヒビターと37で2時間インキュベートし、4%パラホルムアルデヒドで15分間固定し、次いで、PBS中に0.5%のTriton X-100で15分間透過処理した。100μlのRocheブロッキング緩衝液をウェルに添加し、その後にウサギ抗pcdc25cT96(1:2500、Millennium Pharmaceuticals)およびマウス抗myc(クローン9E10)(1:250、Millennium Pharmaceuticals Inc.)抗体と4で一晩インキュベートした。PBSでの洗浄後、細胞を、抗ウサギIgG Alexa 488(1:500、Molecular Probes)および抗マウスIgG Alexa 660(1:500)を使用して室温で45分間染色した。次いで、DNAをHoechst溶液(2μg/ml)で染色した。pcdc25cおよび抗mycの陽性細胞の比率を、Opera装置およびAcapella画像分析(Perkin Elmer.)を使用して定量した。

【0357】

有糸分裂指数アッセイ

10%FBS(Invitrogen)を補足した75μlのMcCoyの5A培地(Invitrogen)中のHT29細胞(2.5×10³細胞/ウェル)を、96ウェルOptiluxプレート(BD bioscience)のウェルに播種し、37、5%CO₂で24時間インキュベートした。10%FCS(Gibco)を補足したMcCoyの5A培地中の連續希釈した試験化合物の25μlをウェルに添加した。細胞を37で24時間インキュベートし、次いで、50μlの4%パラホルムアルデヒドを添加して10分間固定し、PBS中の0.5%Triton X-100を50μl添加して10分間透過処理した。PBSTでの洗浄後、50μlの0.5%Rocheブロッキング緩衝液をウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。次いで、細胞を、マウス抗pHiSH3(1:500、Millennium Pharmaceuticals)と室温で1時間インキュベートした。PBSTでの洗浄後、細胞を、抗マウスIgG Alexa 594(1:200)を使用して室温で1時間染色した。次いで、DNAをHoechst液(2μg/ml)で染色した。pHiSH3細胞の比率を、Discovery-1およびMetaMorph(Molecular Devices.)を使用して定量した。

【0358】

抗増殖アッセイ

8μlの連續希釈した試験化合物を、Biocoatポリ-Dリジン384ウェル黒色

10

20

30

40

50

/透明プレート(BD Biosciences)において10%FBS(Invitrogen)を補足したMcCoyの5A培地中のHT29(2.66×10^4 細胞/ml)細胞の75μlを添加した。細胞を、37、5%CO₂で72時間インキュベートした。上清をウェルから吸引し、各ウェル中に25μlずつ残した。ATP-liteの1ステップ試薬(25μl、Perkin Elmer)を各ウェルに添加し、各プレートについての発光を、LeadSeeker(Amersham Biosciences)で読み取った。阻害率を、100%に設定したDMSOコントロール由来の値を使用して計算した。

【0359】

実施例15: in vivoアッセイ

in vivoでの腫瘍有効性

10

p53欠損を有するHT29ヒト結腸癌細胞を、10%FCSを含むMcCoyの3A培地中で培養し、37、5%CO₂でインキュベートする。細胞をトリプシン処理し、ハンクス緩衝液中に 2×10^7 細胞/mlに再懸濁する。100μLの細胞懸濁液(2×10^6 細胞)を、23ゲージの針を使用して雌NCRヌードマウス(7~10週齢、Taconic)の右背側部中の皮下腔に無菌的に注射する。移植7日後、腫瘍をカリパスを使用して二次元(長さおよび幅)で測定し、動物の体重を天秤を使用して測定する。腫瘍体積を、以下の式を使用して計算する:腫瘍体積 = L × W² × 0.5。平均腫瘍体積が約200mm³に到達した場合、各動物を、乱数発生法を使用して異なる研究群に割り当てる。典型的な研究は、ビヒクルコントロール、種々の用量および計画でのPLK1インヒビターのみの群(10動物/群)からなる。腫瘍サイズおよび体重を、3~4週間にわたり1週間に2回測定する。一旦腫瘍体積が動物体重の10%超に到達するか、マウスの体重減少が20%を超える場合、マウスを安楽死させる。データを収集し、少なくとも7匹の動物を使用して研究を終了した研究群のみを分析に使用する。

20

【0360】

本発明者らは本発明の多数の実施形態を記載しているが、本発明者らの基本的な例を変化させて、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を得ることができることができることが明らかである。したがって、本発明の範囲が例として示した特定の実施形態よりもむしろ添付の特許請求の範囲に定義されるべきであると認識されるであろう。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | |
|---------------|-----------|---------------|
| A 6 1 P 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 |
| A 6 1 P 37/00 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 |
| A 6 1 P 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P 37/00 |
| | | A 6 1 P 29/00 |
- (72)発明者 バーラサン, インデウ ティー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ウエスタン アベニュー
101, アパートメント ナンバー45
- (72)発明者 ダフィー, マシュー オー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02114, ボストン, エマーソン プレイス 1,
アパートメント 8イー
- (72)発明者 エルダー, アミー エム.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, ウエストミンスター アベ
ニュー 15
- (72)発明者 グオ, チアンピン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01890, ウィンチェスター, バイン ストリート
29, ユニット 5
- (72)発明者 リー, ガン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01581, ウエストボロー, ハンドレッズ ロード
3
- (72)発明者 レイノルズ, ドミニク
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02180, ストーナム, ボナード ロード 29
- (72)発明者 ソーシー, フランソワ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02180, ストーナム, エレン ロード 39
- (72)発明者 ボス, トリシア ジェイ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02155, メドフォード, ウォバーン ストリート
203

審査官 天野 皓己

- (56)参考文献 特表2008-515798 (JP, A)
特表2007-509848 (JP, A)
特表2001-507349 (JP, A)
特表2002-504926 (JP, A)
特表2007-537268 (JP, A)
特表2010-510215 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 5 5
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 7 / 0 0
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)