

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6669417号
(P6669417)

(45) 発行日 令和2年3月18日 (2020.3.18)

(24) 登録日 令和2年3月2日 (2020.3.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 7 E

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

C O 7 D 473/34 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C O 7 D 473/34 3 6 1

A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 16 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-545934 (P2017-545934)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月29日 (2016.3.29)
 (65) 公表番号 特表2018-510146 (P2018-510146A)
 (43) 公表日 平成30年4月12日 (2018.4.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/051762
 (87) 国際公開番号 W02016/157074
 (87) 国際公開日 平成28年10月6日 (2016.10.6)
 審査請求日 平成31年3月27日 (2019.3.27)
 (31) 優先権主張番号 878/DEL/2015
 (32) 優先日 平成27年3月30日 (2015.3.30)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 インド (IN)

(73) 特許権者 307010166
 第一三共株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (74) 代理人 100146581
 弁理士 石橋 公樹
 (74) 代理人 100113583
 弁理士 北野 範子
 (74) 代理人 100161160
 弁理士 竹元 利泰
 (74) 代理人 100119622
 弁理士 金原 玲子
 (72) 発明者 サムビー キランディープ カウル
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 第一三共株式会社内

最終頁に続く

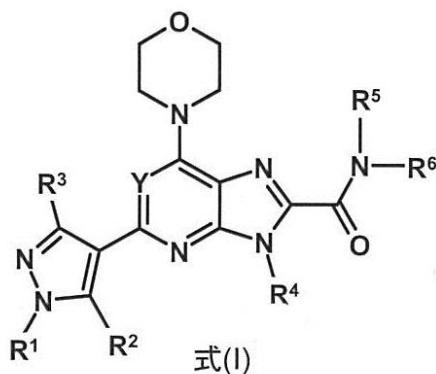
(54) 【発明の名称】 6-モルホリニル-2-ピラゾル-9-H-プリン誘導体およびP13K阻害剤としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)のピラゾール誘導体

【化1】



〔式中、Yは、N、CH、CF、CCIまたはCCH₃を示し、
 R¹、R²およびR³は、独立に、H、(C₁~C₃)アルキル基、またはハロゲン化(C₁~C₃)アルキル基を示し、
 R⁴およびR⁵は、独立に、H、または置換されていてもよい(C₁~C₃)アルキル基を示し、及び

R⁶ は、アルキル基、シクロアルキル基またはヘテロシクリル基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基およびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく、または R⁵ および R⁶ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、O または S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成する」、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

Y が、N、CH、CF、CCl または CCH₃ を示し、
R¹、R² および R³ が、独立に、H、(C₁～C₃) アルキル基またはハロゲン化 (C₁～C₃) アルキル基を示し、
R⁴ が、H、または (C₁～C₃) アルキル基を示し、
該 (C₁～C₃) アルキル基は、(C₃～C₆) シクロアルキル基で置換されていてもよく、

R⁵ が、H、または (C₁～C₃) アルキル基を示し、及び

R⁶ が、式 -X-R^{6a} で示される基を示し

[式中、X は、単結合、または (C₁～C₃) アルキレニル基を示し、
R^{6a} は、(C₃～C₆) シクロアルキル基、ヘテロアリール基、または置換基の群 A から独立に選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい 4～6 員環のヘテロシクリル基を示す。但し、X が単結合であり、R^{6a} がヘテロアリール基であるものを除く。]、または

R⁵ および R⁶ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～6 員環のヘテロシクリル環、5～7 個の炭素原子および少なくとも 1 つの N または O を含有するスピロ環または縮合環を形成し、

該 4～6 員環のヘテロシクリル環は、式 -W-R^{6b} で示される基で置換されていてもよく

[式中、W は、単結合、(C₁～C₃) アルキレニル基、-NH-、-CO-、-(C₁～C₃) アルキレニル-CO-、または -CO-(C₁～C₃) アルキレニル-を示し、
R^{6b} は、ヒドロキシ基、(C₁～C₆) アルコキシ基、アミノ基、ジ(C₁～C₃) アルキルアミノ基、(C₁～C₃) アルキルカルボニル基、(C₁～C₃) アルキルスルホニル基、ヘテロアリール基、アリール基、または置換基 A 群から独立に選択される 1～3 個の置換基を有していてもよい 4～6 員環のヘテロシクリル基を示す。]、

置換基 A 群は、(C₁～C₃) アルキル基、アリール-(C₁～C₃) アルキル基、オキソ基、ヒドロキシー(C₁～C₃) アルキル基、およびオキセタニル基からなる群を示す、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

Y が N を示す、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

Y が、CH、CF、CCl または CCH₃ を示す、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 5】

R¹ が、メチル基を示し、R² および R³ が独立に、H またはメチル基を示す、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 6】

R⁴ が、H またはメチル基を示す、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩、

【請求項 7】

R⁵ および R⁶ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環、ピロリジン環、ペリリジン環またはピペラジン環を形成し、
該アゼチジン環、ピロリジン環、ペリリジン環およびピペラジン環は、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、または 2, 6-ジメチルモルホリニル基で置換されていてもよ

10

20

30

40

50

い、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 8】

{ 4 - [c i s - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピペリジン - 1 - イル } [2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 9 H - プリン - 8 - イル] メタノンである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

[5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] [4 - (モルホリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メタノンである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

10

【請求項 10】

[2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 9 H - プリン - 8 - イル] [4 - (モルホリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メタノンである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 11】

[5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] [4 - (モルホリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メタノンである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

20

【請求項 12】

{ 4 - [c i s - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピペリジン - 1 - イル } [5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] メタノンである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 13】

有効成分として請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩、および 1 つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 14】

乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息、COPD、全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症候群もしくはがんを治療、またはその重症度を低減させるために用いられる、請求項 13 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 15】

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を有効成分として含む、PI3Kδを阻害するための医薬。

【請求項 16】

乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息、COPD、全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症候群もしくはがんを治療するまたはその重症度を低減させるために用いられる、請求項 15 に記載の医薬。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) (式中、n、Y、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は、本明細書の以下の定義に従う) のピラゾール誘導体、その薬学的に許容できる塩、そのプロドラッグ、その水和物、その立体異性体またはその重水素の形態、式 (I) の化合物を有効成分として含む医薬組成物、およびその製造方法および使用方法を提供する。特に、本発明は、式 (I) の化合物を、ホスファチジルイノシトール - 3 - キナーゼ (PI3K) の阻害剤として提供し、この化合物は、炎症性、自己免疫性、希少な、および過剰増殖性の疾患ならびに不調を治療または予防するために使用することができる。

50

【背景技術】

【0002】

ホスホイノシトール-3-キナーゼ (PI3K) ファミリーは、脂質キナーゼから構成され、3つの異なるクラス、クラスI、クラスIIおよびクラスIIIに分けられる。この分類は、一次構造、調節および *in vitro* における脂質基質特異性に基づく。クラスIのPI3Kが、最も広範に研究されており、それらは、Gタンパク質共役受容体 (GPCR) 等の細胞表面受容体、増殖因子およびインスリンにより活性化される。クラスIのPI3Kは、2つのサブクラスのIAおよびIBにさらに分類される。PI3KのIA酵素は、触媒性のp110サブユニット (α 、 β および δ) および調節性のサブユニット (p85、p55、p50) からなるヘテロ二量体である。PI3KのIB酵素のファミリーは、1つのメンバーであるPI3キナーゼ γ からなる。PI3K- α は、グルコース代謝およびインスリンシグナル伝達に関与し、一方、PI3K- β は、血栓性疾患における血小板の活性化に関与する。対照的に、PI3K- δ およびPI3K- γ のアイソフォームは、主として造血系において発現する。薬理学的および遺伝学的な介入により、PI3K- δ は、炎症性メディエーターの発現および活性化、炎症性細胞の動員、慢性炎症性気道疾患における気道リモデリングおよび副腎皮質ステロイド非感受性を含めた、自然免疫応答および適応免疫応答の両方の統合に不可欠であることが明らかになっている [Rommel Cら、Nat. Rev. Immunol. 2007; 7 (3): 191~201ページ; Medina-Tato DAら、Immunology. 2007; 121 (4): 448~61ページ、およびFoster JGら、Pharmacol. Rev. 2012; 64 (4): 1027~54ページ]。

10

20

【0003】

PI3Kは、多様な製薬会社により調べられており、妥当性が確認された標的となるに至った。例えば、PI3K δ 阻害剤のイデラリシブ (Gilead) は、がんの治療のために2014年に発売された; しかし、これは、黒枠警告 (肝毒性、重度の下痢または大腸炎)、およびDDIリスク (ステロイドについてはモニタリングが推奨されており; サルメテロールとの併用は推奨されていない) を有する。GSK-2269557 (GlaxoSmithKline) は、PI3K δ に特異的な阻害剤であり、吸入型の製品として、喘息および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) についてのフェーズIIを行っている。Duvelisib (Infinity) は、PI3K δ/γ 二重阻害剤であり、2015年1月以来中断されている (フェーズII、喘息および関節リウマチのための吸入型の製品)。PI3K δ/γ のK/Oマウスが、胸腺細胞の発達の重度の機能障害 (日和見感染) を示した。RV-1729 (RespiVert) は、別のPI3K δ/γ 二重阻害剤であり、吸入型の療法として、喘息およびCOPDについてのフェーズIを行っている。AMG-319 (Amgen)、TGR-1202/RP-5264 (Incozen/TG therapeutics) およびINCB040093 (Incyte) が、リンパ系悪性腫瘍の治療に向けての開発の異なる段階に達している。

30

【0004】

PI3K阻害剤、好ましくは、PI3K δ 阻害剤は、WO2012/082997、WO2012/037226、WO2012/007493、WO2012/107465、WO2011/058027、WO2010/136491、WO2010/138589、WO2010/044401、WO2009/146406、WO2009/045174、WO2009/045175、WO2009/053716およびGB2431156に開示されている。

40

【0005】

また、本明細書には、WO2012/104776、WO2010/005558、WO2010/114494、WO2009/100406、WO2009/034386、WO2008/116129、WO2005/000404およびWO2004035740も参照により含まれている。しかし、引用した参考文献のいずれにも、以下に開示されるピラゾール誘導体は開示されていない。

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

顕著な進展にもかかわらず、炎症性、自己免疫性および過剰増殖性の疾患または不調、例として、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息、COPD、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ多発性硬化症、全身性エリテマトーデスまたはがんを治療および／または予防するための、安全でありかつ経口で効能を示すホスファチジルイノシトール-3-キナーゼδ (PI3Kδ) 阻害剤については、必要性が満たされておらず、莫大な機会がある。本発明の発明者らは、広範な研究の結果として、前記目的で使用する事ができる、安全でありかつ経口で効能を示すPI3Kδ阻害剤を同定するに至った。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

したがって、本発明は、式(I)のピラゾール誘導体またはその薬学的に許容できる塩、式(I)の化合物を有効成分として含む医薬組成物、その生成方法および使用方法を提供する。特に、本発明は、PI3Kδの調節不全と関連がある、炎症性および自己免疫性の疾患または不調を治療または予防するのに有用な式(I)の化合物を提供する。

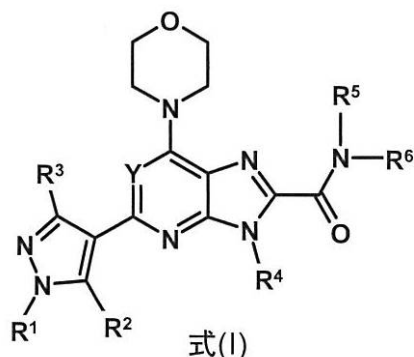
【0008】

したがって、本発明の一態様は、式(I)の化合物

【0009】

【化1】

20



30

【0010】

[式中、Yは、N、CH、CF、CClまたはCCH₃を示し；

R¹、R²およびR³は、独立に、H、1～3個の炭素原子を含有するアルキル、または1～3個の炭素原子を含有するハロゲン化アルキルを示し；

R⁴およびR⁵は、独立に、H、または1～3個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキルを示し；

R⁶は、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを示し、該アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、置換されていてもよく；

R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を場合により含有する置換されていてもよいヘテロシクリルを形成する。]、またはその薬学的に許容できる塩

40

を提供する。

【0011】

別の態様は、有効成分として式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩、および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0012】

別の態様は、PI3Kδの阻害に反応する疾患もしくは不調を治療するまたはその重症度を低減させるための医薬の製造のための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

【0013】

50

さらに別の態様は、患者において、P I 3 K δの阻害に反応する疾患もしくは不調を治療するまたはその重症度を低減させるための方法であって、式（I）の化合物、その薬学的に許容できる塩またはその医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与する方法を提供する。

【0014】

さらに別の態様は、P I 3 K δの阻害に反応する疾患もしくは不調を治療するまたはその重症度を低減させるために使用される、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0015】

さらに別の実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を有効成分として含む、P I 3 K δを阻害するための医薬を提供する。

10

【0016】

本発明は、以下に示す〔1〕～〔24〕および〔1a〕～〔23a〕実施形態を含む。

【0017】

〔1〕YがNを示す、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0018】

〔2〕Yが、CH、CF、CClまたはCCH₃を示す、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0019】

〔3〕R¹およびR⁴が、独立に、H、メチル基、エチル基、プロピル基またはイソプロピル基を示す、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

20

【0020】

〔4〕R²およびR³が、H、メチル基またはトリフルオロメチル基を示す、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0021】

〔5〕R⁵が、H、メチル基またはエチル基を示し、R⁶が、1～6個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキル基を示す、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0022】

〔6〕R⁵が、H、メチル基またはエチル基を示し、R⁶が、置換されていてもよい5～6員環のシクロアルキル基を示す、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

30

【0023】

〔7〕R⁵が、H、メチル基またはエチル基を示し、R⁶が、置換されていてもよい5～6員環のヘテロシクリル基を示す、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0024】

〔8〕R⁵およびR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、R^aで置換されていてもよい4～6員環のヘテロシクリル環を形成する（R^aは、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、 $-(CH_2)_pNR^bR^c$ 、 $-NR^bCOR^c$ 、 $-NR^cS(O)_2R^c$ 、 $(CH_2)_pC(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OR^d$ から選択され、該アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基およびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく；R^b、R^c、R^dは、独立に、H、または1～6個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキル基から選択され；pは、0、1、2または3の整数である）、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

40

【0025】

〔9〕R⁵およびR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、R^aで置換されていてもよい6員環のヘテロシクリル環を形成する（R^aは、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、 $-(CH_2)_pNR^bR^c$ 、 $-NR^bCOR$

50

^c、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{OR}^d$ から選択され、該アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基およびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく； R^b 、 R^c 、 R^d は独立に、H、または1～6個の炭素原子を含有するアルキル基から選択され； p は、0、1、2または3の整数である）、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0026】

〔10〕 R^5 および R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5～7個の炭素原子および少なくとも1つのNまたはOを含有するスピロ環を形成する、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0027】

〔11〕 R^5 および R^6 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5～7個の炭素原子および少なくとも1つのNまたはOを含有する融合環を形成する、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0028】

〔12〕2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-N-〔2-（ピリジン-3-イル）エチル〕-9H-プリン-8-カルボキサミド（化合物番号1）、

2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-N-〔2-（モルホリン-4-イル）エチル〕-9H-プリン-8-カルボキサミド（化合物番号2）、

〔2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル〕（2-オキサ-7-アザスピロ〔3.5〕ノナ-7-イル）メタノン（化合物番号3）、

（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）〔2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル〕メタノン（化合物番号4）、

{4-〔cis-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル〕ピペリジン-1-イル}〔2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル〕メタノン（化合物番号5）、

（9aR）-8-〔〔2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル〕カルボニル〕ヘキサヒドロピラジノ〔2,1-c〕〔1,4〕オキサジン-4（3H）-オン（化合物番号6）、

4-（1-〔〔2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル〕カルボニル〕ピペリジン-4-イル）モルホリン-3-オン（化合物番号7）、

2-（4-〔〔2-（1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル〕カルボニル〕ピペラジン-1-イル）-2-メチルプロパンアミド（化合物番号8）、

〔2-（1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル〕〔4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピペラジン-1-イル〕メタノン（化合物番号9）、

2-メチル-2-（4-〔〔2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル〕カルボニル〕ピペラジン-1-イル）プロパンアミド（化合物番号10）、

〔2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル〕〔4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピペラジン-1-イル〕メタノン（化合物番号11）、

〔2-（1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル〕〔4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ピペリジン-1-イル〕メタノン（化合物番号12）、

10

20

30

40

50

[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] [(3S)-3-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号13)、

[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル] [2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号14)、

(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) [2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号15)、

[2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号16)、

{2-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル} [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号17)、

[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] {6-(モルホリン-4-イル)-2-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-9H-プリン-8-イル} メタノン (化合物番号18)、

[4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] {6-(モルホリン-4-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-9H-プリン-8-イル} メタノン (化合物番号19)、

[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] (ピペラジン-1-イル) メタノン (化合物番号20)、

[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル] [9-エチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号21)、

[9-エチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号22)、

[9-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号23)、

[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル] [9-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号24)、

[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] [4-(ピリミジン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル] メタノン (化合物番号25)、

N-(1-{[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アセトアミド (化合物番号26)、

[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] [4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル] メタノン (化合物番号27)、

N-(1-{[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)メタンホルホンアミド (化合物番号28)、

1-(4-{[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-2-(ピラジン-2-イル)エタノン (化合物番号29)、

10

20

30

40

50

5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7 (8H) -イル [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号30)、

4- { [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] カルボニル} ピペラジン-2-オン (化合物番号31)、

[2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] (4-フェニルピペラジン-1-イル) メタノン (化合物番号32)、

N-シクロヘキシル-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号33)、

[2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] [4- (メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル] メタノン (化合物番号34)、

[2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] (4-フェニルピペリジン-1-イル) メタノン (化合物番号35)、

N- (シクロヘキシルメチル) -2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号36)

、

N- [(3S) -1- { [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル] アセトアミド (化合物番号37)、

N- [(3R) -1- { [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] カルボニル} ピロリジン-3-イル] メタンスルホンアミド (化合物番号38)、

1- (4- { [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] カルボニル} ピペラジン-1-イル) エタノン (化合物番号39)、

[2- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] [4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号40)、

[2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] [4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号41)、

[4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] [6- (モルホリン-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) -9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号42)、

tert-ブチル 4- { [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] カルボニル} ピペラジン-1-カルボキシレート (化合物番号43)、

[(3S) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル] [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号44)、

エチル (4- { [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] カルボニル} ピペラジン-1-イル) アセテート (化合物番号45)、

(4-メチルピペラジン-1-イル) [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号46)、

10

20

30

40

50

N- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号47)、

N, N-ジメチル-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号48)、

N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号49)、

(1- { [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) 酢酸 (化合物番号50)、

10

エチル (1- { [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] カルボニル} ピペリジン-4-イル) アセテート (化合物番号51)、

N- (2-メトキシエチル) -2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号52)、

[2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] (ピペリジン-1-イル) メタノン (化合物番号53)、

[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] [6- (モルホリン-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) -9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号54)、

20

[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] [6- (モルホリン-4-イル) -2- (1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル) -9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号55)、

[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] [2- (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号56)、

[4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号57)、

30

[2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] [4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号58)、

N-エチル-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -N- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号59)、

N-メチル-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -N- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号60)、

9-メチル-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -N- [2- (モルホリン-4-イル) エチル] -9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号61)、

40

[(3S) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-イル] メタノン (化合物番号62)、

2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -N- [3- (モルホリン-4-イル) プロピル] -9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号63)、

2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- {2- [1-メチルピロリジン-2-イル] エチル} -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-カルボキ

50

サミド（化合物番号 64）、

{ 4 - [c i s - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピペリジン - 1 - イル } [6 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 9H - プリン - 8 - イル] メタノン（化合物番号 65）、

[2 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリン - 8 - イル] [4 - (モルホリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メタノン（化合物番号 66）、

9 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - N - [3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル] - 9H - プリン - 8 - カルボキサミド（化合物番号 67）、

2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - N - [3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル] - 9H - プリン - 8 - カルボキサミド（化合物番号 68）、

N - エチル - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - N - [3 - (モルホリン - 4 - イル) プロピル] - 9H - プリン - 8 - カルボキサミド（化合物番号 69）、

N - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリン - 8 - カルボキサミド（化合物番号 70）、

2 - (1 , 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N - { [3 - (ヒドロキシメチル) オキセタン - 3 - イル] メチル } - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリン - 8 - カルボキサミド（化合物番号 71）、

[6 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 9H - プリン - 8 - イル] (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) メタノン（化合物番号 72）、

9 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - N - [3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル] - 9H - プリン - 8 - カルボキサミド（化合物番号 73）、

4 - (1 - { [6 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 9H - プリン - 8 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) モルホリン - 3 - オン（化合物番号 74）、

N - { 3 - [c i s - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] プロピル } - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリン - 8 - カルボキサミド（化合物番号 75）、

N - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリン - 8 - カルボキサミド（化合物番号 76）、

4 - (1 - { [5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) モルホリン - 3 - オン（化合物番号 77）、

[5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) メタノン（化合物番号 78）、

[6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) メタノン（化合物番号 79）、

(9aR) - 8 - { [6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] カルボニル } ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 4 (3H) - オン（化合物番号 80）、

10

20

30

40

50

[6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル]メタノン(化合物番号81)、

2-(4-{[6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド(化合物番号82)、

[3-(シクロプロピルメチル)-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号83)、

10

[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号84)

1-{[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボキサミド(化合物番号85)、

[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル](4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン(化合物番号86)、

20

[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号87)

[6-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-5-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号88)、

[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号89)、

30

[6-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号90)、

[6-クロロ-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号91)、

[6-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号92)、

[6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-5-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号93)、

40

[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号94)、

[5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号95)、

[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モ

50

ルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号96)、

[4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] [5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号97)、

[6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号98)、

[4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] [6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号99)、

[4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] [3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号100)、

[4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] [5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号101)、

[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号102)、

5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-N-[2-(モルホリン-4-イル) エチル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号103)、

[5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号104)、

6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-N-[2-(モルホリン-4-イル) エチル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号105)、

[3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号106)、

[5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] [4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号107)、

[6-フルオロ-3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] (2-オキサ-7-アザスピロ [3. 5] ノナ-7-イル) メタノン (化合物番号108)、

{4-[cis-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] ピペリジン-1-イル} [5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号109)、

{4-[cis-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] ピペリジン-1-イル} [3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号110)、

[6-フルオロ-3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号111)、

{4-[cis-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] ピペリジン-1-イル} [5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-メチル-

10

20

30

40

50

7- (モルホリン-4-イル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号 112)、

{4- [cis-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] ピペリジン-1-イル} [5- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7- (モルホリン-4-イル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号 113)

、

{4- [cis-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] ピペリジン-1-イル} [5- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 3-メチル-7- (モルホリン-4-イル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号 114)、

10

5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7- (モルホリン-4-イル) - N- [3- (モルホリン-4-イル) プロピル] - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号 115)、

5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7- (モルホリン-4-イル) - N- [3- (2-オキソピロリジン-1-イル) プロピル] - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号 116)、

[4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピペリジン-1-イル] [5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7- (モルホリン-4-イル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号 117)、

{4- [cis-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] ピペリジン-1-イル} [7- (モルホリン-4-イル) - 5- (1H-ピラゾール-4-イル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号 118)、

20

{3- [(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] アゼチジン-1-イル} [5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7- (モルホリン-4-イル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号 119)、

[5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7- (モルホリン-4-イル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] [3- (モルホリン-4-イル) アゼチジン-1-イル] メタノン (化合物番号 120)、

N-メチル-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7- (モルホリン-4-イル) - N- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペリジン-4-イル] - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号 121)

30

8- { [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 6- (モルホリン-4-イル) - 9H-プリン-8-イル] カルボニル} - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (化合物番号 122)、

{6-フルオロ-7- (モルホリン-4-イル) - 5- [3- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} [4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号 123)

40

6-フルオロ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7- (モルホリン-4-イル) - N- [3- (モルホリン-4-イル) プロピル] - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号 124)、

[6-フルオロ-7- (モルホリン-4-イル) - 5- (1H-ピラゾール-4-イル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] [4- (モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] メタノン (化合物番号 125)、

[6-フルオロ-5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7- (モルホリン-4-イル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] [3- (モルホリン-4-イル) アゼチジン-1-イル] メタノン (化合物番号 126)、

{3- [(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] アゼチジン-1-

50

イル} [6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号127)、

4-(1-{[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] カルボニル} アゼチジン-3-イル) ピペラジン-2-オン (化合物番号128)、

1-メチル-4-(1-{[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] カルボニル} アゼチジン-3-イル) ピペラジン-2-オン (化合物番号129)、

1-メチル-4-(1-{[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] カルボニル} アゼチジン-3-イル) ピペラジン-2-オン (化合物番号130)、

N-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-N-[1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号131)、

N-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-N-[1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル]-9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号132)、

[4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] [7-(モルホリン-4-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号133)、

[4-(モルホリン-4-イル) ピペリジン-1-イル] {7-(モルホリン-4-イル)-5-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル} メタノン (化合物番号134)、

[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] [4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペラジン-1-イル] メタノン (化合物番号135)

から選択される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【0029】

[13] 療法における使用のための、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0030】

[14] 自己免疫性の疾患または不調を治療するために使用される、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0031】

[15] 炎症性の疾患または不調を治療するために使用される、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0032】

[16] 過剰増殖性の疾患または不調を治療するために使用される、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0033】

[17] 乾癬、乾癬性関節炎または関節リウマチを治療するために使用される、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0034】

[18] アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息またはCOPDを治療するために使用される、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0035】

[19] 全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症候群、腫瘍またはがんを治療するために使用される、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0036】

10

20

30

40

50

〔20〕アレルギー性喘息を治療するために使用される、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物。

【0037】

〔21〕重度の喘息を治療するために使用される、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物。

【0038】

〔22〕ステロイド抵抗性喘息を治療するために使用される、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物。

【0039】

〔23〕COPDを治療するために使用される、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物。

10

【0040】

〔24〕関節リウマチを治療するために使用される、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物。

【0041】

〔1a〕Yが、N、CH、CF、CClまたはCCH₃を示し；
R¹、R²およびR³が、独立に、H、1～3個の炭素原子を含有するアルキル基、または1～3個の炭素原子を含有するハロゲン化アルキル基を示し；
R⁴およびR⁵が、独立に、H、または1～3個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキル基を示し；
R⁶が、アルキル基、シクロアルキル基またはヘテロシクリル基を示し、該アルキル基、シクロアルキル基およびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく；または
R⁵およびR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成する、
式（I）のピラゾール誘導体またはその薬学的に許容できる塩。

20

【0042】

〔2a〕Yが、N、CH、CF、CClまたはCCH₃を示し；
R¹、R²およびR³が、独立に、H、（C₁～C₃）アルキル基またはハロゲン化（C₁～C₃）アルキル基を示し；
R⁴が、H、または（C₁～C₃）アルキル基を示し、
該（C₁～C₃）アルキル基は、（C₃～C₆）シクロアルキル基で置換されていてもよく；

30

R⁵が、H、または（C₁～C₃）アルキル基を示し；

R⁶が、式-X-R^{6a}を有する基を示し

〔式中、Xは、単結合、または（C₁～C₃）アルキレニル基を示し、
R^{6a}は、（C₃～C₆）シクロアルキル基、ヘテロアリアル基、または置換基A群から独立に選択される1～3個の置換基を有していてもよい4～6員環のヘテロシクリル基を示す。〕、または

R⁵およびR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～6員環のヘテロシクリル環、5～7個の炭素原子および少なくとも1つのNまたはOを含有するスピロ環または融合環を形成し、

40

該4～6員環のヘテロシクリル環は、式-W-R^{6b}を有する基で置換されていてもよく

〔式中、Wは、単結合、（C₁～C₃）アルキレニル基、-NH-、-CO-、-（C₁～C₃）アルキレニル-CO-、または-CO-（C₁～C₃）アルキレニル-からなる群を示し、

R^{6b}は、ヒドロキシ基、（C₁～C₆）アルコキシ基、アミノ基、ジ（C₁～C₃）アルキルアミノ基、（C₁～C₃）アルキルカルボニル基、（C₁～C₃）アルキルスルホニル基、ヘテロアリアル基、アリアル基、または置換基A群から独立に選択される1～3つの置換基を有していてもよい4～6員環のヘテロシクリル基を示す。〕、

50

置換基A群は、(C₁～C₃)アルキル基、アリールー(C₁～C₃)アルキル基、オキソ基、ヒドロキシー(C₁～C₃)アルキル基、およびオキセタニル基からなる群を示す、

〔1 a〕に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0043】

〔3 a〕YがNを示す、〔1 a〕もしくは〔2 a〕に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0044】

〔4 a〕Yが、CH、CF、CClまたはCCH₃を示す、〔1 a〕から〔3 a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

10

【0045】

〔5 a〕R¹が、メチル基を示し、R²およびR³が、独立に、Hまたはメチル基を示す、〔1 a〕から〔4 a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0046】

〔6 a〕R⁴が、Hまたはメチル基を示す、〔1 a〕から〔5 a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0047】

〔7 a〕R⁵およびR⁶が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環またはピペラジン環を形成し、
該アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環およびピペラジン環は、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、または2, 6-ジメチルモルホリニル基で置換されていてもよい、〔1 a〕から〔6 a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

20

【0048】

〔8 a〕{4-[cis-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピペリジン-1-イル} [2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル]メタノンである、〔1 a〕から〔7 a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0049】

〔9 a〕[5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノンである、〔1 a〕から〔7 a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

30

【0050】

〔10 a〕[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノンである、〔1 a〕から〔7 a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0051】

〔11 a〕[5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノンである、〔1 a〕から〔7 a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

40

【0052】

〔12 a〕{4-[cis-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピペリジン-1-イル} [5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-2-イル]メタノンである、〔1 a〕から〔7 a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0053】

50

〔13a〕有効成分として〔1a〕から〔12a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩、および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物。

【0054】

〔14a〕ホスホイノシトール3-キナーゼ δ （PI3K δ ）の阻害に反応する疾患もしくは不調を治療するまたはその重症度を低減させるための、〔13a〕に記載の医薬組成物。

【0055】

〔15a〕疾患または不調が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息、COPD、全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症候群またはがんである、〔14a〕に記載の医薬組成物。

10

【0056】

〔16a〕PI3K δ の阻害に反応する疾患もしくは不調を治療するまたはその重症度を低減させるための医薬の製造のための、〔1a〕から〔12a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用。

【0057】

〔17a〕疾患または不調が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息、COPD、全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症候群またはがんである、〔16a〕に記載の使用。

20

【0058】

〔18a〕患者において、PI3K δ の阻害に反応する疾患もしくは不調を治療するまたはその重症度を低減させるための方法であって、〔1a〕から〔12a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩の治療有効量を前記患者に投与する方法。

【0059】

〔19a〕疾患または不調が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息、COPD、全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症候群またはがんである、〔18a〕に記載の方法。

【0060】

〔20a〕PI3K δ の阻害に反応する疾患もしくは不調を治療するまたはその重症度を低減させる上での使用のための、〔1a〕から〔12a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

30

【0061】

〔21a〕疾患または不調が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息、COPD、全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症候群またはがんである、〔20a〕に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0062】

〔22a〕〔1a〕から〔12a〕のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を有効成分として含む、PI3K δ を阻害するための医薬。

40

【0063】

〔23a〕疾患または不調が、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息、COPD、全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症候群またはがんである、〔22a〕に記載の医薬。

【0064】

本発明の上記の態様および実施形態ならびにその他の態様、目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明、特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0065】

本明細書で使用する場合、そうでないことが明らかに示されない限り、以下の定義が適

50

用される。

【0066】

「一般式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩」は、式 (I) により記載されるあらゆる化合物、その実施形態、ならびにそれらの塩、プロドラッグ、水和物、立体異性体および重水素の形態を全て含めた、亜属 (sub genus) を、そうでないことを明確に記述しない限り、指し、含むことを理解すべきである。また、単数形「ある (a)」、「ある (an)」および「その (the)」は、複数形への言及を、そうでないことが文脈から明らかに示されない限り含むことにも注目すべきである。

【0067】

用語「ハロ」は、本明細書で単独でまたは組み合わせて使用する場合、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を指す。

10

【0068】

用語「アルキル基」は、本明細書で単独でまたは組み合わせて使用する場合、1～12個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖を指す。直鎖状または分枝状のアルキル基は、安定な化合物を生成するのに利用可能な任意の点において結合する。ある特定の実施形態では、直鎖状または分枝状のアルキル基は、1～6個、1～4個または1～3個の炭素原子、例として、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*t*-ブチル基等を含有する。「置換アルキル基」は、安定な化合物を生成するのに利用可能な任意の原子に結合するアルキル基であって、別段の記載がない限り、1個または複数、好ましくは、1、2または3個、より好ましくは、1または2個の置換基で、独立に置換されているアルキル基を意味し、置換基は、これらに限定されないが、ハロ、OR^d、-C(O)NR^bR^c、置換されていてよいシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクリル基から選択される。「(C₁～C₃)アルキル基」は、1～3個の炭素原子を有する線状または分枝状のアルキル基を指す。それらの例として、メチル基、エチル基、プロピル基およびイソプロピル基が挙げられる。「ハロゲン化(C₁～C₃)アルキル基」は、1つのハロゲン基により置換されている上記の(C₁～C₃)アルキル基を意味する。それらの例として、クロロメチル基、ブromoメチル基、フルオロメチル基、2-クロロメチル基、2-ブromoメチル基および2-フルオロメチル基が挙げられる。「(C₁～C₆)アルコキシ基」は、1～6個の炭素原子を有する線状または分枝状のアルコキシ基を指す。それらの例として、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基および t -ブトキシ基が挙げられる。「ジ(C₁～C₃)アルキルアミノ基」は、2つの上記の(C₁～C₃)アルキル基により置換されているアミノ基を意味する。それらの例として、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基およびジイソプロピルアミノ基が挙げられる。「(C₁～C₃)アルキルカルボニル基」は、1つの上記の(C₁～C₃)アルキル基により置換されているカルボニル基を意味する。それらの例として、メチルカルボニル基(アセチル基)、エチルカルボニル基およびプロピルカルボニル基が挙げられる。「(C₁～C₃)アルキルスルホニル基」は、1つの(C₁～C₃)アルキル基により置換されているスルホニル基を意味する。それらの例として、メチルスルホニル基(メタンスルホニル基)、エチルスルホニル基およびプロピルスルホニル基が挙げられる。「アリール-(C₁～C₃)アルキル基」は、1つのアリール基により置換されている上記の(C₁～C₃)アルキル基を意味する。それらの例として、フェニルメチル基および2-フェネチル基が挙げられる。「ヒドロキシ-(C₁～C₃)アルキル基」は、1つのヒドロキシ基により置換されている上記の(C₁～C₃)アルキル基を意味する。それらの例として、ヒドロキシメチル基および2-ヒドロキシエチル基が挙げられる。

20

30

40

【0069】

用語「(C₁～C₃)アルキレニル基」は、本明細書で使用する場合、直鎖状または分枝状の二価のアルキル鎖を指す。それらの例として、-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-, および-C(CH₃)₂-が挙げられる。

【0070】

用語「シクロアルキル基」は、本明細書で使用する場合、1つの環当たり3～10個、

50

好ましくは、3～8個、より好ましくは、3～6個の環構成要素（ring member）の、飽和または不飽和の非芳香族性の単環式、二環式または三環式の炭素環系を指す。シクロアルキル基の例として、これらに限定されないが、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アダマンチル基等が挙げられる。「置換シクロアルキル基」は、安定な化合物を生成するのに利用可能な任意の原子に結合するシクロアルキル基であって、別段の記載がない限り、1個または複数、好ましくは、1、2または3個、より好ましくは、1または2個の置換基で独立に置換されているシクロアルキル基を意味し、置換基は、これらに限定されないが、ハロ、または1～3個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキル基から選択される。「(C₃～C₆)シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロヘキシル基を意味する。

10

【0071】

用語「ヘテロシクリル基」は、本明細書で使用する場合、環中の1～3個の炭素原子が、酸素、硫黄または窒素から選択されるヘテロ原子により置き換えられている、飽和または不飽和の非芳香族性の単環式または多環式のシクロアルキル基を指す。また、ヘテロシクリル基は、酸化されているSまたはN、例として、スルフィニル基、スルホニル基、および第三級環窒素のN-酸化物も含むことを意図する。また、ヘテロシクリル基は、環炭素が、オキシ置換され得、すなわち、環炭素が、カルボニル基、例として、ラクトンおよびラクタムである化合物も含むことを意図する。また、ヘテロシクリル基は、融合環系、架橋環系およびスピロ環系も含むことを意図する。好ましくは、ヘテロシクリル環は、ベンゾ、または4～6員環のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環と融合していてもよい。ヘテロシクリル環の結合が生じる点は、炭素原子または窒素原子のところであり、結果として、安定な環が保持される。ヘテロシクリル基の例として、これらに限定されないが、オキシラニル基、チアアルニル基、アジリジニル基、オキセタニル基、チアタニル基、アゼチジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチオフエニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、チオピラニル基、ピペリジニル基、1, 4-ジオキサニル基、1, 4-オキサチアニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 4-ジチアニル基、ピペラジニル基、1, 4-アザチアニル基、オキセパニル基、チエパニル基、アゼパニル基、1, 4-ジオキセパニル基、1, 4-オキサチエパニル基、1, 4-オキサアゼパニル基、1, 4-ジチエパニル基、1, 4-チエアゼパニル基、1, 4-アザホスフィナニル基、1, 4-ジアゼパニル基、1, 2-テトラヒドロチアジン-2-イル基、1, 3-テトラヒドロチアジン-3-イル基、テトラヒドロチアジアニル基、1, 2-テトラヒドロジアジン-2-イル基、1, 3-テトラヒドロジアジン-1-イル基、テトラヒドロアゼピニル基、クロマニル基、クロメニル基、イソオキサゾリジニル基、1, 3-オキサゾリジン-3-イル基、イソチアゾリジニル基、1, 3-チアゾリジン-3-イル基、1, 2-ピラゾリジン-2-イル基、1, 3-ピラゾリジン-1-イル基、7-オキサー-1-アザースピロ[4, 4]ノナニル基、3-アザビスクロ[3. 1. 0]ヘキサニル基、インドリニル基、ジヒドロインドリニル基、オクタヒドロ-1H-インドリル基、オクタヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピラジニル基、3-アザビスクロ[4. 1. 0]ヘプタニル基、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジニル基、1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジニル基、またはテトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピニル基等が挙げられる。「置換ヘテロシクリル基」は、安定な化合物を生成するのに利用可能な任意の原子において結合するヘテロシクリル基であって、別段の記載がない限り、1つまたは複数、好ましくは、1、2または3個、より好ましくは、1または2個の置換基で独立に置換されているヘテロシクリルを意味し、置換基は、これらに限定されないが、ハロ、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、 $-(CH_2)_pNR^bR^c$ 、 $-NR^bCOR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $(CH_2)_pC(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OR^d$ から選択され、該アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基およびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく；

20

30

40

50

R^b 、 R^c 、 R^d は独立に、H、または1～6個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキル基から選択され；pは、0、1、2または3の整数である。「4～6員環のヘテロシクリル基」は、環中の1～3個の炭素原子が、酸素、硫黄または窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子により置き換えられている、飽和の非芳香族性のモノシクロアルキル基を意味する。それらの例として、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基およびモルホリニル基が挙げられる。

【0072】

用語「アリール基」は、本明細書で単独でまたは組み合わせて使用する場合、上記に従って必要な数の炭素原子を含有する、単環式および多環式の芳香族炭化水素環系を指す。10

代表的な例として、これらに限定されないが、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。「置換アリール基」は、安定な化合物を生成するのに利用可能な任意の原子に結合するアリール基であって、別段の記載がない限り、1個または複数、好ましくは、1、2または3個、より好ましくは、1または2個の置換基で独立に置換されているアリール基を意味し、置換基は、これらに限定されないが、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、 $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b \text{COR}^c$ 、 $-\text{NR}^b \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{OR}^d$ から選択され、該アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基およびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく； R^b 、 R^c 、 R^d は独立に、H、または1～6個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキル基20から選択され；pは、0、1、2または3の整数である。

【0073】

用語「ヘテロアリール基」は、本明細書で単独でまたは組み合わせて使用する場合、必要な数の炭素原子、およびN、OまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、単環式または多環式の芳香環系を指す。多環式の環系は、芳香族部分を含有し得、一方、環系の他の部分は、完全飽和または非芳香族性であり得る。ヘテロアリール基の代表的な例として、これらに限定されないが、ピロリル基、フラニル基、チオフエニル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、1, 3, 5-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、1, 3, 5-チアジアゾリル基、1, 2, 3-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、1, 2, 3-トリアジニル基、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、プリニル基、6, 7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニル基、ベンゾ[b]チオフエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、イソインドリル基、インドリル基、インドリジニル基、インダゾリル基、イソキノリニル基、キノリニル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、ベンゾオキサジニル基等が挙げられる。「置換ヘテロアリール基」は、安定な化合物を生成するのに利用可能な任意の原子に結合するヘテロアリールであって、別段の記載がない限り、1個または複数、好ましくは、1、2または3個、より好ましくは、1または2個の置換基で独立に置換されているヘテロアリールを意味し、置換基は、これらに限定されないが、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、アルキル、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、 $-(\text{CH}_2)_p \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b \text{COR}^c$ 、 $-\text{NR}^b \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^c$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{OR}^d$ から選択され、該アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基およびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく； R^b 、 R^c 、 R^d は独立に、H、または1～6個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキル基30から選択され；pは、0、1、2または3の整数である。

【0074】

10

20

30

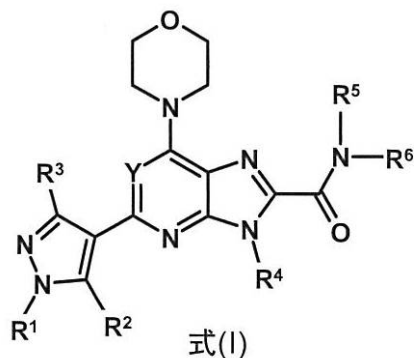
40

50

一実施形態では、本発明は、式（I）の化合物

【0075】

【化2】



10

【0076】

[式中、

Yは、Nを示し；

R¹、R²およびR³は、独立に、H、1～3個の炭素原子を含有するアルキル基、または1～3個の炭素原子を含有するハロゲン化アルキル基を示し；

R⁴およびR⁵は、独立に、H、または1～3個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキルを示し；

20

R⁶は、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを示し、該アルキルシクロアルキルおよびヘテロシクリルは、置換されていてもよく；または、

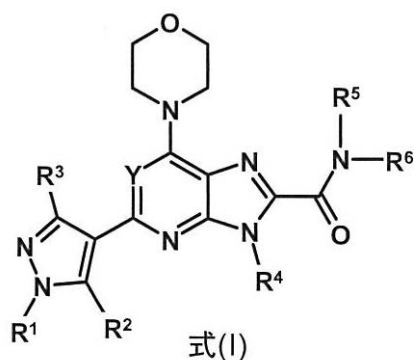
R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成する。]、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0077】

別の実施形態は、式（I）の化合物

【0078】

【化3】



30

【0079】

[式中、Yは、CH、CCl、CFまたはCMeを示し；

R¹、R²およびR³は、独立に、H、1～3個の炭素原子を含有するアルキル基、または1～3個の炭素原子を含有するハロゲン化アルキル基を示し；

R⁴およびR⁵は、独立に、H、または1～3個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキル基を示し；

R⁶は、アルキル基、シクロアルキル基またはヘテロシクリル基を示し、該アルキルシクロアルキル基およびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく；または、

R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有していてもよい置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成する。]、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

40

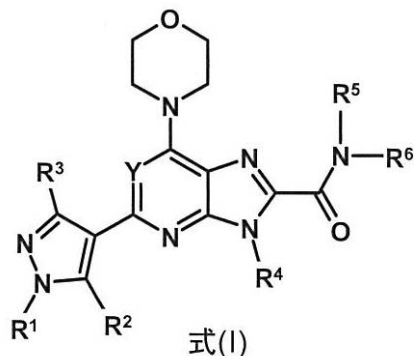
50

【0080】

さらに別の実施形態は、式(1)の化合物

【0081】

【化4】



10

【0082】

[式中、Yは、N、CH、CF、CClまたはCCH₃を示し；R¹、R²およびR³は、独立に、H、(C₁～C₃)アルキル基またはハロゲン化(C₁～C₃)アルキル基を示し；R⁴は、H、または(C₁～C₃)アルキル基を示し、該(C₁～C₃)アルキル基は、(C₃～C₆)シクロアルキル基で置換されていてもよく；または、

20

R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環またはピペラジン環を形成し、

該アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環およびピペラジン環は、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、または2,6-ジメチルモルホリニル基で置換されていてもよい。]、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0083】

さらに別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し、式中、R⁵は、H、メチル基またはエチル基を示し、R⁶は、1～6個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい5～6員環のシクロアルキル基、および置換されていてもよい4～6員環のヘテロシクリル基を示し、任意選択の置換基(optional substituent)は、これらに限定されないが、ハロ、-NO₂、-CN、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、-(CH₂)_pNR^bR^c、-NR^bCOR^c、-NR^bS(O)₂R^c、(CH₂)_pC(O)OR^d、-C(O)NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-OR^dから選択され、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基およびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく；R^b、R^c、R^dは独立に、H、または1～6個の炭素原子を含有する置換されていてもよいアルキル基から選択され；pは、0、1、2または3の整数である。

30

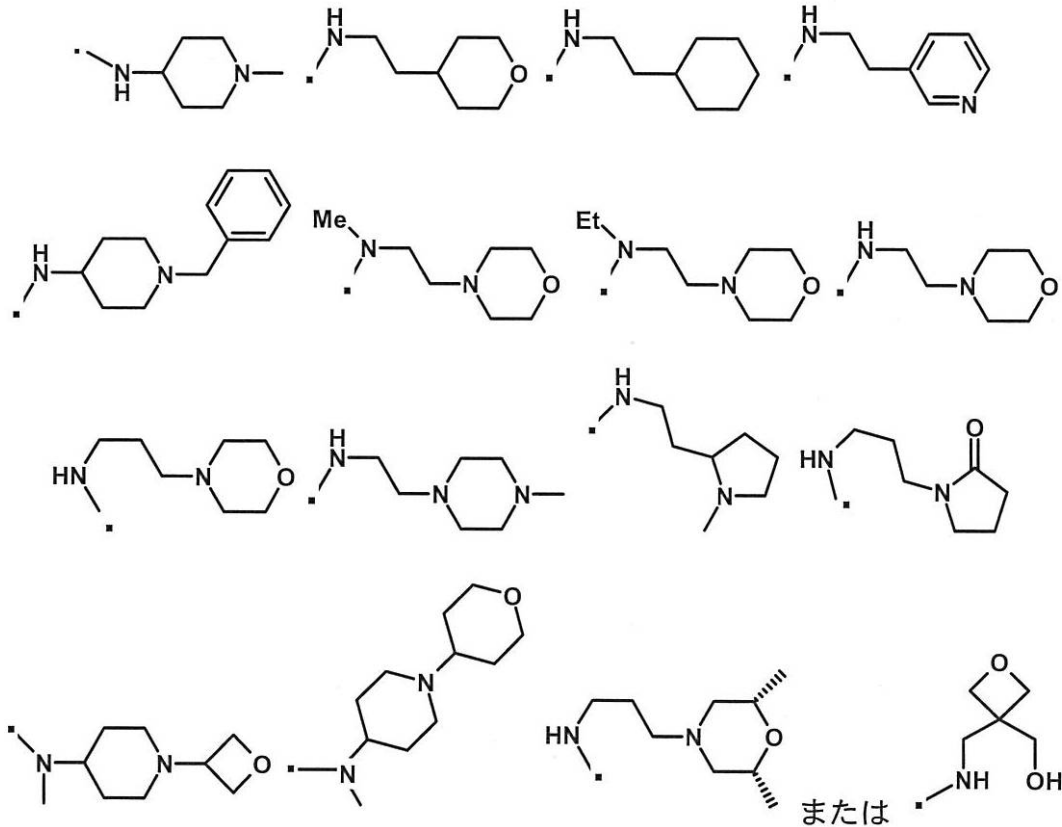
【0084】

特定の実施形態では、-NR⁵R⁶は、これらに限定されないが、以下から選択される：

40

【0085】

【化 5】



10

20

・は、結合点を示す。

【0086】

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し、 R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 R^b で置換されていてもよい 4～6 員環のヘテロシクリル環を形成し、 R^b は、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、 $-(CH_2)_pNR^bR^c$ 、 $-NR^bCOR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $(CH_2)_pC(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-OR^d$ から選択され、該アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基およびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく； R^b 、 R^c 、 R^d は独立に、H、または 1～6 個の炭素原子を含有するアルキル基から選択され； p は、0、1、2 または 3 の整数である。

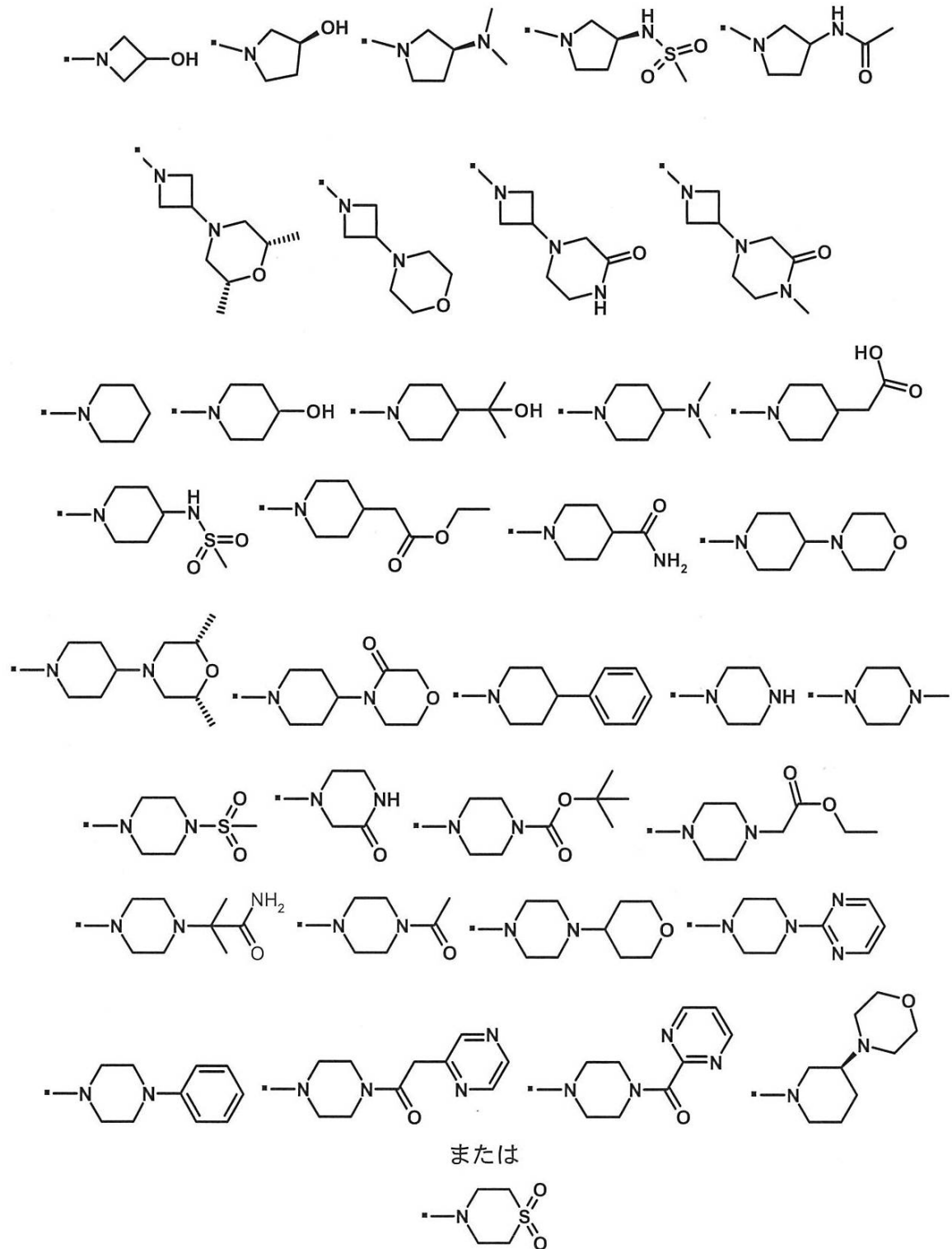
30

【0087】

特定の実施形態では、 $-NR^5R^6$ は、これらに限定されないが、以下から選択される：

【0088】

【化 6】

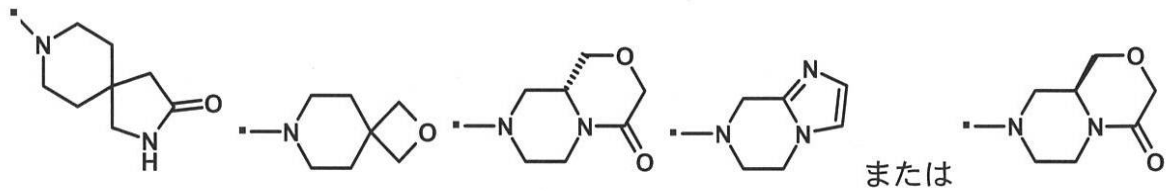


【0089】

さらに別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し、式中、 R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、5～7個の炭素原子、およびN、SまたはOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含むスピロ環または融合環を形成し、典型例として、これらに限定されない。

【0090】

【化 7】



・は、結合点を示す。

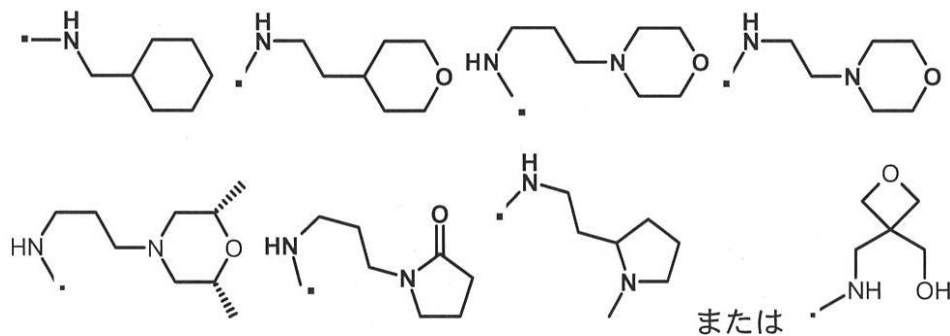
【0091】

10

好ましい実施形態では、 $-NR^5R^6$ は、以下から選択される：

【0092】

【化 8】



・は、結合点を示す。

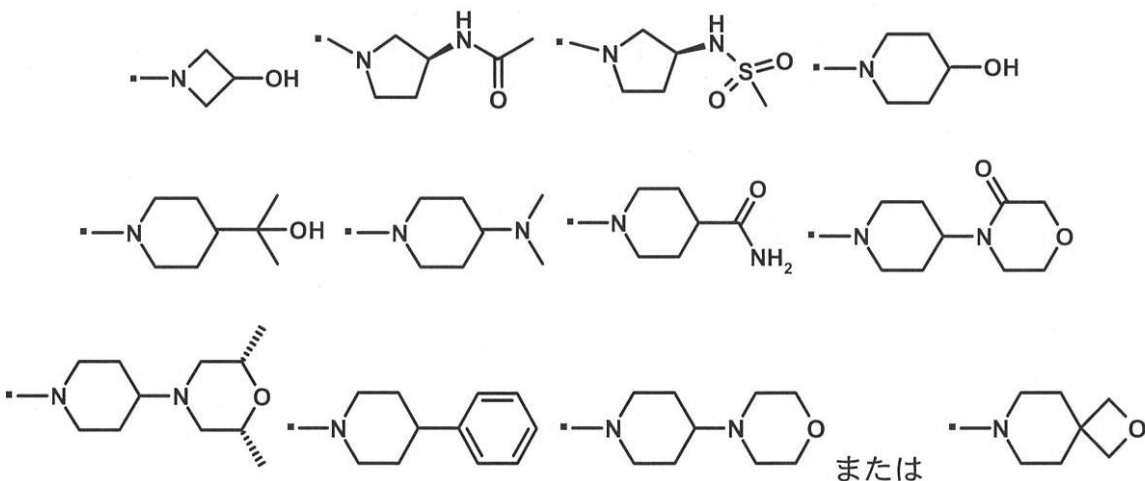
20

【0093】

別の好ましい実施形態では、 $-NR^5R^6$ は、以下から選択される：

【0094】

【化 9】



・は、結合点を示す。

30

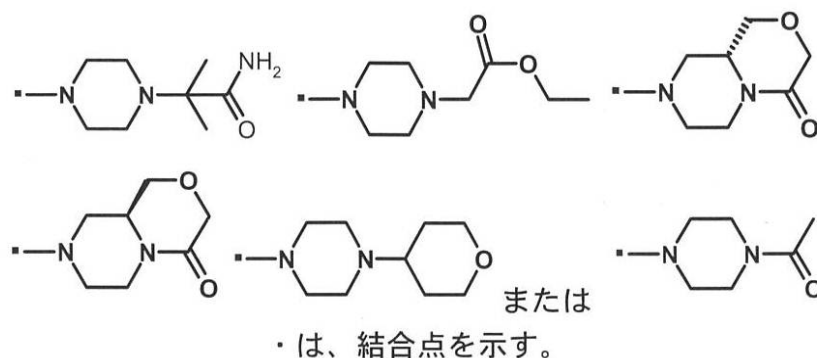
40

【0095】

さらに別の好ましい実施形態では、 $-NR^5R^6$ は、以下から選択される：

【0096】

【化 10】



10

【0097】

式（I）の化合物およびそれらの中間体を、薬学的に許容できる塩の形態で単離することができる。本明細書では、「薬学的に許容できる塩」は、製剤を含めて、他の成分に化学的および／または物理的に適合し、かつ／またはその患者に生理学的に適合する塩を指す。

【0098】

例示的な塩として、これらに限定されないが、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、炭酸塩、炭酸水素塩、ホウ酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メチル硫酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ステアリン酸塩、糖酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩、酒石酸塩、トシル化物、トリフルオロ酢酸塩；アルカリ金属またはアルカリ土類金属のカチオン、例として、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等；アンモニウム、第四級アンモニウムまたはアミンのカチオン、例として、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、リジン、アルギニン、ベンザチン、コリン、トロメタミン、ジオールアミン、グリシン、メグルミン、オラミン等が挙げられる。さらに、薬学的に許容できる塩は、1つもしくは複数の荷電した原子および／または1つもしくは複数の対イオンを有することもできる。塩は、異なる結晶または多型の形態で存在し得、それらの全てが、本発明の範囲に属することを意図する。

20

30

【0099】

化合物を、適切な有機または無機の酸（化合物が塩基である場合）または塩基（化合物が酸である場合）と反応させ、こうして形成した塩を単離することによって、薬学的に許容できる塩を調製することができる。塩を、1つもしくは複数の共溶媒および／もしくは貧溶媒（*anti-solvent*）の添加の有無にかかわらず沈殿させ、ろ過により収集することができ、または塩を、溶媒の蒸発により回収することができる。また、薬学的に許容できる塩は、化合物の単離および／または精製の間に、*in situ*で調製することもできる。

40

【0100】

本明細書では、プロドラッグは、*in vivo*で変換されて、親化合物をもたらす化合物を指し、この*in vivo*における変換は、多様な機構、例として、（生理的状态下の胃酸による）加水分解、または酵素的な加水分解により生じ得る。プロドラッグは、式（I）の化合物のアミノ基もしくはヒドロキシル基が、アシル化、アルキル化、リン酸化、スルホン化もしくはグリコシル化を受ける、またはカルボキシル基が、エステル化もしくはアミド化される化合物である。式（I）の化合物のプロドラッグを、従来の様式で形成することができ、例えば、式（I）の化合物が、カルボン酸の官能基を含有する場合には、酸基の水素原子を、アルキルまたはアリアル等の基で置き換えることによって、プ

50

ロドラッグを形成することができる。

【0101】

本明細書では、水和物は、1つまたは複数の水分子が式(I)の化合物に会合することにより形成される化合物を指す。水分子は、式(I)の化合物の表面に結合している場合、または式(I)の化合物の表面上で自由に利用可能な状態である場合がある。例として、これらに限定されないが、一水和物、二水和物、三水和物または四水和物が挙げられる。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、溶媒和の形態で存在し得、この場合、溶媒和は、溶媒分子が式(I)の化合物と会合していることを指す。

【0102】

式(I)の化合物は、非対称性または不斉の中心を含有し、したがって、異なる立体異性の形態で存在し得る。これらに限定されないが、ジアステレオマー、鏡像異性体およびアトロブ異性体を含めた、本明細書に開示する化合物の全ての立体異性の形態、ならびにそれらの混合物(例えば、ラセミ混合物)が、本発明の一部をなすことを意図する。本明細書では、RおよびSを使用して、その不斉中心についての分子の絶対配置を表す。非対称性の中心を有する式(I)の化合物を、鏡像異性体の混合物、個々の鏡像異性体またはジアステレオマーとして合成すること(および/または単離すること)ができる。

【0103】

当業者に周知の方法を使用することによって、例えば、a)結晶化により分離することができるジアステレオマーの塩を形成することによって；(b)結晶化、気体-液体もしくは液体のクロマトグラフィーにより分離することができるジアステレオマーの誘導体もしくは複合体を形成することによって；(c)1つの鏡像異性体の、鏡像異性体に特異的な試薬との選択的な反応によって、例えば、酵素的エステル化；(d)光学的に活性な出発物質を使用することによって；(e)光学的に活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を使用する非対称性の合成を行うことによって；または(f)一方の立体異性体を、非対称性の変換もしくは反転により、他方の立体異性体に変換することによって、純粋な鏡像異性体を得ることができる。

【0104】

本発明は、同位体で標識された式(I)の化合物を包含する。規定に従う任意の特定の原子または元素の全ての同位体が本発明の範囲に属することを企図する。本発明の化合物内に組み込むことができる同位体の例として、これらに限定されないが、水素の同位体(例えば、 ^2H または ^3H)、炭素の同位体(例えば、 ^{13}C または ^{14}C)、窒素の同位体(例えば、 ^{13}N または ^{15}N)、酸素の同位体(例えば、 ^{15}O 、 ^{17}O または ^{18}O)、リンの同位体(例えば、 ^{32}P または ^{33}P)、硫黄の同位体(例えば、 ^{35}S)、ハロゲンの同位体(例えば、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I または ^{125}I)が挙げられる。好ましい実施形態では、本発明は、式(I)の重水素(Dまたは ^2H)化合物を提供する。同位体で標識された式(I)の化合物は、同位体で標識された試薬を使用する一般的なスキームおよびその方法に従うことによって調製することができる。同位体で標識された本発明の化合物は、化合物および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用であり得る。同位体で標識された化合物のそのような適用は、当業者に周知であり、したがって、本発明の範囲に属する。

【0105】

また、式(I)の化合物の代謝産物も、本発明の一部をなし、式(I)の化合物の代謝産物は、細胞、または生物、好ましくは、哺乳動物中で、式(I)の化合物から誘導される化合物を指す。当業者であれば誰もが、これらの化合物の代謝産物の構造を理解することができる。

【0106】

本発明の化合物を使用して、PI3K δ の阻害に反応する疾患または不調を治療および/または予防することができる。文献上の先行例から、そのような化合物を使用する治療および/または予防に関しては、希少疾患、過剰増殖性、炎症性および/または自己免疫性の疾患または不調を検討することができることが示唆されている。

【0107】

したがって、別の目的では、患者において、P I 3 K δ の阻害に反応する疾患もしくは不調を治療するまたはその重症度を低減させるための方法であって、式（I）の化合物、その薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与する方法を提供する。

【0108】

本明細書では、治療有効量は、特定の疾患または不調を治療または予防するのに十分な式（I）の化合物の量を指す。有効量を構成する化合物の量は、例えば、使用される化合物、疾患の状況およびその重症度、治療しようとする患者の年齢等を含めた、多様な要因に依存して変化するであろう。

10

【0109】

本明細書では、患者は、ヒトおよびその他の動物の対象を指す。この文脈では、用語「対象」、「動物対象」等は、ヒト、例として、男性および女性、さらに、非ヒト脊椎動物、例えば、哺乳動物、例として、非ヒト霊長類、競技用動物および商業用動物、ならびにペット（例えば、イヌおよびネコ）を指す。好ましくは、患者は、ヒト対象である。

【0110】

本明細書では、炎症性疾患は、組織および臓器の炎症を指す。P I 3 K の活性化と関連がある炎症性の疾患または不調として、これらに限定されないが、皮膚の炎症、放射線暴露に起因する皮膚の炎症、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息、C O P D、アレルギー性の炎症および慢性の炎症が挙げられる。

20

【0111】

本明細書では、自己免疫性疾患は、部分的には、自身の構成成分、例えば、DNA、脂質、タンパク質等に対する身体の免疫反応により引き起こされる疾患を指す。自己免疫性疾患は、臓器に特異的である場合、または臓器に特異的でない場合があるであろう。臓器に特異的な例として、これらに限定されないが、インスリン依存性糖尿病（I 型）、セリアック病、乾癬、炎症性腸疾患、慢性活動性肝炎、多嚢胞性卵巣症候群、悪性貧血または強直性脊椎炎が挙げられる。臓器に特異的でない例として、これらに限定されないが、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎または重症筋無力症が挙げられる。

【0112】

本明細書では、過剰増殖性疾患は、腫瘍またはがんを指す。例として、これらに限定されないが、乳癌、マンツル細胞リンパ腫、腎臓細胞癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、横紋筋肉腫、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮頸部がん、非小細胞性肺癌、小細胞性肺癌、腺細胞癌、結腸がん、直腸がん、胃癌、肝細胞癌、メラノーマ、膵臓がん、前立腺癌、甲状腺細胞癌、未分化大細胞性リンパ腫、血管腫、神経膠芽腫、固形腫瘍、リンパ系悪性腫瘍または頭頸部がんが挙げられる。

30

【0113】

本明細書では、希少疾患は、稀な疾患を指す。例として、これらに限定されないが、好酸球性胃腸炎（E G E）および好酸球性胃炎（E G）、好酸球性大腸炎、好酸球増加症候群、好酸球性肺炎、チャージェストラウス症候群または肥満細胞症が挙げられる。

40

【0114】

ある特定の実施形態では、疾患または不調は、これらに限定されないが、放射線暴露に起因する皮膚の炎症、重度の喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性の炎症、慢性の炎症、アレルギー性疾患、鼻炎、副鼻腔炎、食物アレルギー、乾癬、炎症性腸疾患、慢性活動性肝炎、多嚢胞性卵巣症候群、悪性貧血、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症候群（例えば、活性化 P I 3 K δ 症候群（a c t i v a t e d P I 3 K δ s y n d r o m e））、重症筋無力症またはがん（例えば、乳がん、卵巣がん、子宮頸部がん、胃がん、肺がん、メラノーマ、小細胞性肺がん等）から選択される。

【0115】

50

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、P I 3 K δ を阻害する活性において、P I 3 K α 、P I 3 K β またはP I 3 K γ の阻害に比して50倍超選択的である。1つの好ましい実施形態では、本発明の化合物は、P I 3 K δ を阻害する活性において、P I 3 K α 、P I 3 K β またはP I 3 K γ の阻害に比して、100倍超選択的であり、場合によっては、200倍超も選択的である。P I 3 K δ は、炎症性メディエーターの発現および活性化、炎症性細胞の動員、慢性炎症性気道疾患における気道リモデリングおよび副腎皮質ステロイド非感受性を含めた、自然免疫応答および適応免疫応答の両方の統合に不可欠であることが文献から明らかであることから、したがって、好ましくは、これらに限定されないが、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息またはCOPDから選択される炎症性および／もしくは自己免疫性の疾患または不調の治療または予防のために、本発明の化合物を使用することができることを理解し得る。

10

【0116】

好ましい実施形態では、乾癬を治療または予防するための方法を提供する。

【0117】

別の好ましい実施形態では、乾癬性関節炎を治療または予防するための方法を提供する。

【0118】

別の好ましい実施形態では、関節リウマチを治療または予防するための方法を提供する。

20

【0119】

別の好ましい実施形態では、慢性閉塞性肺疾患を治療または予防するための方法を提供する。

【0120】

さらに別の好ましい実施形態では、アレルギー性喘息を治療または予防するための方法を提供する。

【0121】

さらに別の好ましい実施形態では、重度の喘息を治療または予防するための方法を提供する。

【0122】

さらに別の態様は、P I 3 K δ の阻害に反応する疾患もしくは障害を治療するまたはその重症度を低減させるために使用される式(1)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

30

【0123】

さらに別の実施形態では、式(1)の化合物またはその薬学的に許容できる塩を有効成分として含む、P I 3 K δ を阻害するための医薬を提供する。

【0124】

療法のために、適切な剤形が必要になる場合がある。適切な剤形は、使用、または投与経路によって異なるであろう。そのような剤形は、化合物が標的細胞に到達するのが可能になるはずであることを理解すべきである。他の要因、例として、毒性、および化合物または組成物がその作用を発揮するのを遅延させる剤形もまた、考慮に入れるべきである。技法および製剤についての参考文献、例えば、The Science and Practice of Pharmacy、21版、Lippincott, Williams およびWilkins、Philadelphia、Pa.、2005を検討することができる。

40

【0125】

したがって、別の目的では、有効成分として式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩、および1つまたは複数の薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0126】

50

本明細書では、賦形剤は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩以外の、製剤中の任意の成分を指す。例として、これらに限定されないが、担体、ビヒクル、溶媒、アジュバント、滑沢剤、界面活性剤、結合剤、緩衝剤、希釈剤、香味剤、着色剤、崩壊剤、乳化剤、懸濁化剤、可塑剤、可溶化剤、充填剤または増量剤が挙げられる。賦形剤の選択は、特定の投与様式、賦形剤の溶解に対する作用、安定性、および放出プロファイル、ならびに剤形の性質等の要因に主として依存する。式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、製剤または医薬組成物中の活性成分とおしなべて呼ぶことができる。式（I）の化合物の送達に適切な医薬組成物、およびそれらの調製のための方法は、当業者に容易に明らかになるであろう。そのような組成物およびそれらの調製のための方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、19版（Mack Publishing Company、1995）に見出すことができる。

10

【0127】

本発明によれば、好ましい投与経路は経口であり、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤；液剤または懸濁剤の持続性または即時放出性の製剤が含まれる。その他の好ましい投与経路は、吸入である場合がある。投与経路、例として、静脈内、皮下、筋肉内等もまた、本発明の範囲に属する。

【0128】

製剤または医薬組成物中に存在すべき有効成分および賦形剤の量を、化合物 I C₅₀、化合物の生物学的半減期、患者の年齢、サイズおよび体重、ならびに患者に伴う疾患または不調等の要因を考慮して、標準的な手順により決定することができる。

20

【0129】

一般に、用量は、1日2回、約5mg～100mgの間である。好ましくは、5mg～50mgの間、1日2回である。より好ましくは、1日2回、5mg～25mgの間で、患者を治療する。複数回の投与を使用することができる。用量を、治療技術の分野において周知の方法に従って調整することを、当業者であれば理解するであろう。すなわち、許容できる最高用量を容易に確立することができ、検出可能な治療上の利益を患者にもたらし有効量もまた決定することができる。したがって、特定の用量および投与レジメンを本明細書において例示するが、しかし、これらは、いかなる場合であっても、本発明を実行する際に患者に提供することができる用量および投与レジメンを制限しない。

30

【0130】

好ましい実施形態では、P I 3 K δの阻害に反応する疾患もしくは不調を治療するまたはその重症度を低減させるための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供し、この場合、疾患または不調は、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、アレルギー性喘息、重度の喘息、ステロイド抵抗性喘息、COPD、全身性エリテマトーデス、原発性免疫不全症候群またはがんから選択される。

【0131】

所望により、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩は、1つまたは複数のβ2-アゴニスト、副腎皮質ステロイド、ロイコトリエンアンタゴニスト、抗コリン剤、抗アレルギー剤、ムスカリン受容体アンタゴニスト、Treg調節剤（Treg modulator）、チェックポイント調節剤または抗がん薬と組み合わせて使用してもよい。

40

【0132】

本明細書では、β2-アゴニストは、これらに限定されないが、アルブテロール、サルブタモール、テルブタリン、フェノテロール、サルメテロールまたはホルモテロールを指す。副腎皮質ステロイドは、これらに限定されないが、フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニドまたはデキサメタゾンを指す。ロイコトリエンアンタゴニストは、これらに限定されないが、モンテルカスト、ザフィルルカストまたはプラナルカストを指す。抗コリン剤は、これらに限定されないが、チオトロピウム臭化物、イプラトロピウム臭化物またはオキシトロピウム臭化

50

物を指す。抗アレルギー剤は、これらに限定されないが、セチリジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、レボカバステチン、ロラタジン、フェニラミン、ドキシラミン、デスロラタジンまたはメクリジンを指す。ムスカリン受容体アンタゴニストは、これらに限定されないが、トルテロジン、オキシブチニンまたはアトロピンを指す。抗がん剤は、これらに限定されないが、細胞傷害剤（例えば、ベンダムスチン）、抗腫瘍性抗生物質（例えば、ブレオマイシン）、微小管阻害剤（例えば、トポテカン）、抗代謝剤（例えば、メトトレキサート）、DNA連結剤（例えば、シスプラチン）、生物学的薬剤（例えば、イマチニブ）、ビスホスホネート（例えば、クロドロネート）、またはPI3K阻害剤（例えば、イデラリスチン）を指す。

【0133】

次に、式（I）の化合物およびその中間体の調製のための一般的なスキームおよび実験手順を提供する。下記に記載する手順は、例示的のためのものであることを意図し、本開示の範囲を制限すると解釈してはならないことを理解すべきである。本明細書に記載する手順における任意の改変、他の合成の手順およびそれらに対する改変を用いる、または適応することができる。そのような改変および代替の手順は全て、本出願の精神および範囲に属する。最終生成物および中間体の構造を決定するために、発明者らは、プロトン磁気共鳴スペクトルを指す ^1H NMR、および質量スペクトルの方法、例として、ESI、および多様な他のデータ、例として、旋光度を利用した。本出願では、 ^1H NMR中の化学シフトを、内部標準としてのテトラメチルシランと比べた（ δ スケール上における）ppmで表現し、一方、カップリング定数（J）およびピークの多重度を、一重線（s）；二重線（d）；二重の二重線（dd）；三重線（t）；多重線（m）；広域（br）、広域一重線（bs）、二重の三重線（td）、および四重線（quin）と呼んでいる。ACD/Labs 12.0（12.5版）を使用して、化合物および中間体の命名を行い、これらを本明細書に開示した。下記の実験の詳細で示す化合物1は式（I）の化合物に相当する。

【実施例】

【0134】

実験の詳細

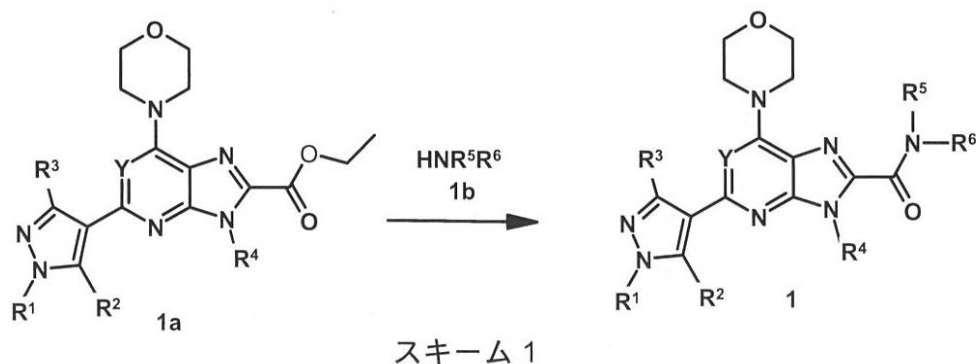
化合物1を、当業者に公知の多様な方法により生成することができる。本発明は、これらの実施例により制限されないことを理解すべきである。

【0135】

例えば、化合物1（式中、 R^1 は、Hまたはメチル基を示し、 R^2 、 R^3 および R^4 は、Hまたはアルキル基を示す）は、エステル化合物1aの、アミン化合物1bを用いるアミド化により生成することができ、これをスキーム1に示す。

【0136】

【化11】



【0137】

この反応は、Syn. Comm.、1982、12；Org. Syn.、1979、59、49ページに記載されている方法により、またはそれと同等な方法により実施することができる。ある特定の実施形態では、溶媒、例として、テトラヒドロフランまたはトル

エン中で、アルキルアルミニウム、例として、トリメチルアルミニウムまたはトリイソブチルアルミニウムを用いて、この反応を実施することができる。この反応は、30℃～150℃の間、好ましくは、80℃～120℃の間の温度で実施することができる。より具体的には、以下に従って、反応を実施した。

【0138】

(実施例1)

テトラヒドロフラン（10～100mL）中のエステル化合物1a（1当量）およびアミン化合物1b（2当量）の溶液に、トリメチルアルミニウムのトルエン溶液（2M、3当量）を、室温で滴下した。添加が完了したら、反応物を、約100℃で約18時間激しく還流した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールを滴下して慎重にクエンチし、続いて、ジクロロメタンを添加した。水を添加し、約60分間攪拌した。有機層を分離した。水層を、ジクロロメタン（100～300mL、3回）を使用して抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィー（Combiflash）により、メタノールおよびジクロロメタン（5～15%のメタノール）を溶離液として使用して精製した。例えば、エチル2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレート（120mg）および2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン（122mg）を使用して、[2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル]（2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナー-7-イル）メタノン（化合物番号3）を調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.16-4.40 (m, 8H), 4.02 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.56-3.64 (m, 2H), 1.86 (d, J=4.27 Hz, 4H). 質量スペクトル (ESI): m/z 438.97 [M+H]

類似の様式で、2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートおよびアミン化合物1bを使用して、表1-1～表1-7に列挙した化合物も調製した；アミン化合物1bは、市販されている（表1-1～表1-7）、または本明細書中の以下の記載に従って合成する。

【0139】

代わりに、エステル化合物1aを、加水分解により、溶媒、例として、テトラヒドロフラン、水またはそれらを組合せた溶媒中で、塩基、例として、水酸化リチウムを使用して、対応する酸化合物に変換することもできる。こうして合成した酸化合物は、当業者に公知の手順を使用して、化合物1に変換することができ、例えば、（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）[2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-イル]メタノン（化合物番号4）を、以下に従って調製した。

【0140】

(実施例2)

ジクロロメタン（15mL）中の酸化合物（200mg、0.61ミリモル）の溶液に、触媒量のジメチルホルムアミドおよび塩化オキサリル（0.2mL）を0℃で添加した。次いで、反応混合物を、室温で2～3時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、乾燥状態とし、残渣をジクロロメタン（10mL）中に溶かし、これにトリエチルアミン（0.3mL）および3-ヒドロキシアゼチジン（200mg、1.82ミリモル）を添加し、室温で14時間攪拌した。水を反応混合物に添加し、ジクロロメタン（100mL、3回）を用いて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮した。生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン（10～15%のメタノール）を溶離液として使用し精製して、75mgの所望の化合物を灰白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.40-14.27 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.79 (d, J=6.27 Hz, 1H), 4.76-4.88 (m, 1H), 4.55 (d, J=6.27 Hz, 1H), 4.09-4.48 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 4H). 質量スペクトル (

ESI): m/z 384.89. [M+H]

【0141】

同様に、[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル][2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル]メタノン(化合物番号62)(15mg)も、灰白色の固体として調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.41-13.66 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.88-5.08 (m, 1H), 4.09-4.53 (m, 6H), 3.96-4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (d, J=4.52 Hz, 4H), 3.47-3.66 (m, 2H), 1.77-2.06 (m, 2H). 質量スペクトル (ESI): m/z 399.18. [M+H]

【0142】

10

化合物1(式中、R⁴は、Hを示す)を、溶媒、例として、ジメチルホルムアミド中で、塩基、例として、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムの存在下において、ハロゲン化アルキル、例として、ヨウ化メチルと反応させることによって、化合物1(式中、R⁴は、メチルを示す)を調製することができる。より具体的には、以下に従って、反応を実施した。

【0143】

(実施例3)

ジメチルホルムアミド(3mL)中の[6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル](2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナ-7-イル)メタノン(50mg、0.1ミリモル)の溶液に、炭酸カリウム(41mg、0.27ミリモル)、続いて、ヨウ化メチル(19mg、0.13ミリモル)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応物に、飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、ジクロロメタン(150mL、3回)を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン(5%のメタノール)を溶離液として使用し精製して、25mgの[6-フルオロ-3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル](2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナ-7-イル)メタノン(化合物番号108)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.26 (br. s., 1H), 8.00 (br. s., 1H), 4.36 (br. s., 4H), 3.92 (br. s., 4H), 3.79 (br. s., 10H), 3.63 (br. s., 4H), 1.88 (br. s., 4H). 質量スペクトル (ESI): m/z 470.30. [M+H]

30

【0144】

類似の様式で、[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(200mg、0.39ミリモル)、ジメチルホルムアミド(10mL)、炭酸カリウム(134mg、0.97ミリモル)およびシクロプロピルメチルプロミド(68mg、0.50ミリモル)を使用して、[3-(シクロプロピルメチル)-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(化合物番号83)を調製した。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.06 (s, 1H), 4.49 (d, J=13.64 Hz, 1H), 4.26 (d, J=13.14 Hz, 1H), 4.18 (d, J=7.33 Hz, 1H), 3.78-3.88 (m, 12H), 3.57 (br. s., 6H), 3.19 (t, J=12.00 Hz, 1H), 2.94 (t, J=12.25 Hz, 1H), 2.5 (br. m, 4H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.84-0.92 (m, 2H), 0.47 (d, J=6.82 Hz, 4H). 質量スペクトル (ESI): m/z 567.08. [M+H]

【0145】

同様に、以下の化合物も調製した。

[5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-メチ

50

ルー 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] [4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メタノン (化合物番号 1 0 7) 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.05 (d, $J=4.29$ Hz, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.71-3.90 (m, 14H), 2.99-3.09 (m, 1H), 2.72-2.86 (m, 1H), 2.48-2.54 (s, 3H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.15-1.39 (m, 2H), 1.06 (s, 6H). 質量スペクトル (ESI): m/z 500.34. [M+H]

【 0 1 4 6 】

[5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] [4 - (モルホリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] メタノン (化合物番号 1 0 4) 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.23 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 4H), 3.76-3.81 (m, 11H), 3.51-3.62 (m, 4H), 3.13-3.20 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.45-2.5 (m, 7H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.38-1.51 (m, 2H). 質量スペクトル (ESI): m/z 509.26. [M+H]

【 0 1 4 7 】

{ 4 - [c i s - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピペリジン - 1 - イル } [3 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] メタノン (化合物番号 1 1 0) 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, $J=0.76$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.42-4.62 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 7H), 3.74-3.82 (m, 7H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 1.69-2.01 (m, 5H), 1.36-1.52 (m, 2H), 1.04 (dd, $J=2.53, 6.32$ Hz, 6H). 質量スペクトル (ESI): m/z 523.39. [M+H]

【 0 1 4 8 】

{ 4 - [c i s - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] ピペリジン - 1 - イル } [5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル] メタノン (化合物番号 1 1 4) 。

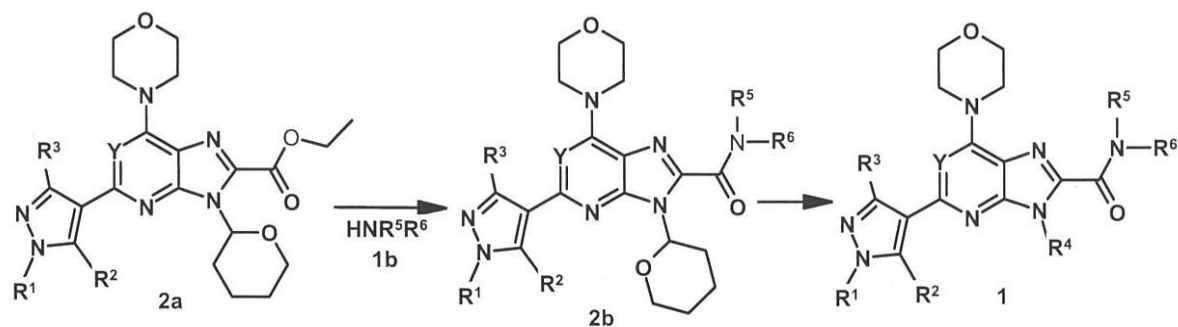
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.24 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 10H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.15 (br. s., 1H), 2.89 (br. s., 1H), 2.74 (d, $J=10.54$ Hz, 2H), 2.48-2.50 (m, 4H), 1.74-1.94 (m, 4H), 1.35-1.54 (m, 2H), 1.04 (dd, $J=2.26, 6.27$ Hz, 6H). 質量スペクトル (ESI): m/z 537.44. [M+H]

【 0 1 4 9 】

また、化合物 1 (式中、 R^1 は、メチル基を示し、 R^2 、 R^3 および R^4 は、Hを示し、Y は、N、CH、CF または CCl を示す) は、スキーム 2 に従うことによって調製することもできる。

【 0 1 5 0 】

【化 1 2】



10

スキーム 2

【0151】

化合物 2b を、上記のスキーム 1 に記載したアミド化反応により調製することができる。適切な溶媒、例として、メタノール、エタノール、トルエン中で、化合物 2b を p-トルエンスルホン酸一水和物と、50～200℃、好ましくは、70～150℃の範囲に及ぶ温度で反応させる（カンファースルホン酸または触媒量の塩酸を使用することができる）ことによって、化合物 1 を合成することができる。より具体的には、以下に従って、反応を実施した。

【0152】

20

(実施例 4)

エタノール中の化合物 2b（1 当量）の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物（1 当量）を添加し、14 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液上に注ぎ、ジクロロメタン（250～500 mL、3 回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で濃縮して、粗生成物を得、次いで、これを、ヘキサン中で砕いた。

【0153】

類似の様式で、エチル 2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートおよび 2-（ピリジン-3-イル）エタンアミンを使用し、続いて、p-トルエンスルホン酸一水和物と反応させて、2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-N-〔2-（ピリジン-3-イル）エチル〕-9H-プリン-8-カルボキサミド（化合物番号 1）を調製した。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.61 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37-8.53 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.25-7.39 (m, 1H), 4.29 (br. s., 4H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (t, J=4.64 Hz, 4H), 3.55 (d, J=7.03 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.15 Hz, 2H). 質量スペクトル (ESI): m/z 431.10. [M+H]

【0154】

同様に、実施例 4 に記載の手順に従って、アミン化合物 1b を使用して、表 1-1～表 1-7 に列挙した化合物を調製した。

40

【0155】

また、適切な溶媒、例として、ジメチルホルムアミド中で、化合物 2b（式中、R⁵ は、H である）を、ハロゲン化アルキルを用いて処理することによって、化合物 2b（式中、R⁵ は、アルキル基、例として、メチル基またはエチル基を示す）を調製することもできる。具体的には、以下に従って、化合物を調製した。

【0156】

(実施例 5)

ジメチルホルムアミド中の化合物 2b（1 当量、式中、R⁵ は、H である）の溶液に、水素化ナトリウム（1.5 当量）を添加し、反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。ハロゲン化アルキル（1.2 当量、R⁵ I）を反応混合物に添加し、続いて、室温で 2 時間攪

50

拌した。水を添加し、ジクロロメタンを用いて抽出し、水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、化合物 2 b (式中、R⁵ は、アルキルである) を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0157】

類似の様式で、エチル 2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6- (モルホリン-4-イル)-9- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-8-カルボキシレートおよび 2- (モルホリン-4-イル) エタンアミンを使用し、続いて、ヨウ化エチルおよび p-トルエンスルホン酸一水和物を用いて処理して、N-エチル-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6- (モルホリン-4-イル)-N- [2- (モルホリン-4-イル) エチル]-9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号 59) も調製した。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.46 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.24 (br. s., 4H), 4.02 (t, J=6.27 Hz, 1H), 3.84-3.93 (m, 4H), 3.75 (t, J=4.02 Hz, 4H), 3.53-3.62 (m, 6H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.45 (br. s., 2H), 2.30 (br. s., 2H), 1.13-1.28 (m, 4H). 質量スペクトル (ESI): m/z 470.20. [M+H].

同様に、以下の化合物も調製した。

【0158】

N-メチル-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6- (モルホリン-4-イル)-N- [2- (モルホリン-4-イル) エチル]-9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号 60)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.46 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.24 (br. s., 4H), 4.02 (t, J=6.27 Hz, 1H), 3.84-3.93 (m, 4H), 3.75 (t, J=4.02 Hz, 4H), 3.53-3.62 (m, 6H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.45 (br. s., 2H), 2.30 (br. s., 2H), 1.13-1.28 (m, 4H). 質量スペクトル (ESI): m/z 456.10 [M+H].

【0159】

N-エチル-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6- (モルホリン-4-イル)-N- [3- (モルホリン-4-イル) プロピル]-9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号 69)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.11 (br. s., 1H), 7.99 (br. s., 1H), 4.36 (br. s., 4H), 4.01-4.21 (m, 2H), 3.77-3.99 (m, 8H), 3.72 (br. s., 2H), 3.59 (br. s., 2H), 2.47 (br. s., 6H), 1.82-2.08 (m, 2H), 1.29 (d, J=1.26 Hz, 2H), 1.25 (s, 3H). 質量スペクトル (ESI): m/z 484.30 [M+H].

30

【0160】

化合物 1 (式中、Y は、CF である) は、スキーム 2 に従うことによって調製することができる。より具体的には、以下に従って、反応を実施した。

【0161】

(実施例 6)

テトラヒドロフラン (10~50 mL) 中の化合物 2 a (1 当量) およびアミン化合物 1 b (4 当量) の溶液に、トリメチルアルミニウム (4 当量) を 0℃ で添加し、室温で攪拌し、次いで、24 時間還流した。反応混合物を冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムとジクロロメタン (100~300 mL、3 回) を用いて分液した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン (5~15% のメタノール) を溶離液として使用し精製して、化合物 2 b を得た。エタノール (10~100 mL) 中の化合物 2 b (1 当量) の溶液に、p-ア-トルエンスルホン酸 (1 当量) を添加し、反応混合物をマイクロ波の条件下において 140℃ で 15 分間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウムとジクロロメタン (200~500 mL) で分液した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン (5~15% のメタノール; 一部の事例では、1% のアンモニアを使用した) を溶離液として使用して精製した。

40

50

【0162】

類似の様式で、メチル6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート(120mg)および(9aR)-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4(3H)-オン(95.21mg)を使用して、(9aR)-8-{[6-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]カルボニル}ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4(3H)-オン(化合物番号80)を調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.53 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 5.22-5.42 (m, 1H), 4.50 (d, J=13.05 Hz, 2H), 4.09 (br. s., 2H), 3.92 (s., 3H), 3.92(m,1H), 3.81 (d, J=8.53 Hz, 8H), 3.65 (d, J=8.78 Hz, 2H), 3.09-3.28 (m, 1H), 2.74-2.98 (m, 2H). 質量スペクトル (ESI): m/z 484.99. [M+H]

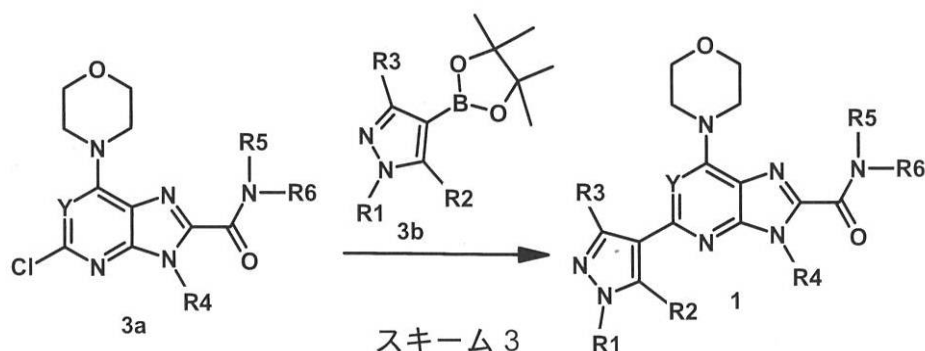
同様に、実施例6に記載の手順に従って、表1-1~表1-7に列挙した化合物を調製した。

【0163】

また、化合物1(式中、Yは、CH、CFまたはNを示す)は、化合物3aをボロン酸エステル3bと反応させることによって生成することもでき、これをスキーム3に示す。

【0164】

【化13】



【0165】

鈴木カップリング反応を、当業者に公知の手順に従って実施することができる。特に、反応は、溶媒、例として、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、n-プロパノール、ジオキサン、アセトニトリル、水またはそれらの組合せ中で、パラジウム触媒、例として、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または[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(II)、塩基、例として、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウムの存在下において実施することができる。この反応は、80~150℃の間、好ましくは、100~150℃の間の温度で実施することができる。より具体的には、以下に従って、反応を実施した。

【0166】

(実施例7)

1,2-ジクロロエタン(10~50mL)中の化合物3a(1当量)の溶液に、化合物3b(1.4当量;市販されている、表2-1~表2-9)、炭酸セシウム(2.5当量)を添加した。その後、反応混合物を、アルゴンを使用して15分間パージし、次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.1当量)を添加した。15分後、アルゴンを除去し、反応物を110℃で4時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し;水(40~250mL)を添加し、ジクロロメタン(100~500mL、3回)を使用して抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗製物を得た。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、50%酢

酸エチル／ヘキサンから純粋な酢酸エチルへの系を使用して精製した。最も純粋な画分を収集し、真空下で濃縮して、所望の化合物を得た。代わりに、反応を、化合物 3 a (1 当量)、n-プロパノールおよび水 (9 : 1、20 mL)、化合物 3 b (1.3 当量)、炭酸水素ナトリウム (3 当量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.1 当量) を使用して、マイクロ波の条件下において 140 °C で 1 ~ 4 時間実施した。また、アセトニトリルおよび水中の炭酸ナトリウムを使用することもできる。

【0167】

類似の様式で、2-クロロ-N, N-ジメチル-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-カルボキサミド (80 mg) と 1-メチル-4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (85 mg) とを反応させることによって、N, N-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-カルボキサミド (化合物番号 48) を調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.39-13.59 (m, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 4.13-4.38 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (d, J=4.27 Hz, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.05 (s, 3H). 質量スペクトル (ESI): m/z 357.14 [M+H]

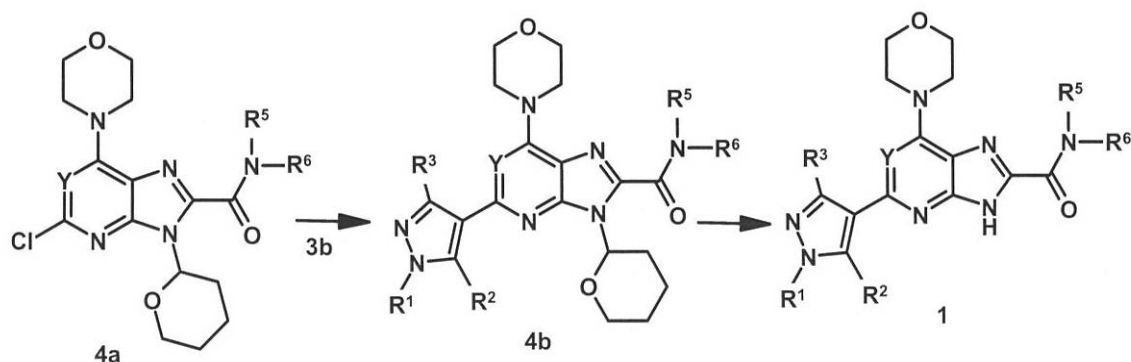
同様に、実施例 7 に記載の手順に従って、表 2-1 ~ 表 2-9 に列挙した化合物を調製した。

【0168】

化合物 1 (式中、Y は、CF または CCl を示す) は、化合物 4 a をボロン酸エステル 3 b と反応させることによって生成することができ、これをスキーム 4 に示す。

【0169】

【化14】



スキーム 4

【0170】

鈴木カップリングは、上記のスキーム 3 に記載した手順に従って実施することができる。化合物 4 b を、当業者に公知の合成の手順、例えば、上記のスキーム 2 に記載したプロセスに従って、化合物 1 に変換することができる。より具体的には、以下に従って、反応を実施した。

【0171】

(実施例 8)

n-プロパノールおよび水 (9 : 1、20 mL) 中の化合物 4 a (1 当量) の溶液に、ボロン酸エステル 3 b (1.4 当量) および炭酸水素ナトリウム (3 当量) を添加し、反応混合物を、アルゴンを用いて 10 分間パージした。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.1 当量) を添加し、混合物をマイクロ波の条件下において 140 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を、celite 床を通してろ過し；ろ液を真空下で蒸発乾固した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン (5 ~ 15 % のメタノール) を溶離液として使用し精製して、化合物 4 b を得た。エタノール (10 ~ 100 mL) 中の化合物 4 b (1 当量) の溶液に、para-トルエンスルホン酸 (1 当量) を添加し、反応混合物をマイクロ波の条件下において 140

℃で15分間攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウムとジクロロメタン（100～500 mL）との間で分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン（5～15%のメタノール）を溶離液として使用して精製した。

【0172】

類似の様式で、[6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン（95 mg）を使用して、6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-5-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン（化合物番号93）を調製した

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.42 (s, 1H), 4.94-5.05 (m, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 3.66-3.86 (m, 11H), 3.57 (t, J=4.39 Hz, 4H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.47 (d, J=4.77 Hz, 5H), 2.19 (d, J=0.75 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89 (br. s., 2H), 1.30-1.54 (m, 2H). 質量スペクトル (ESI): m/z 527.15 (M+1). [M+H]

【0173】

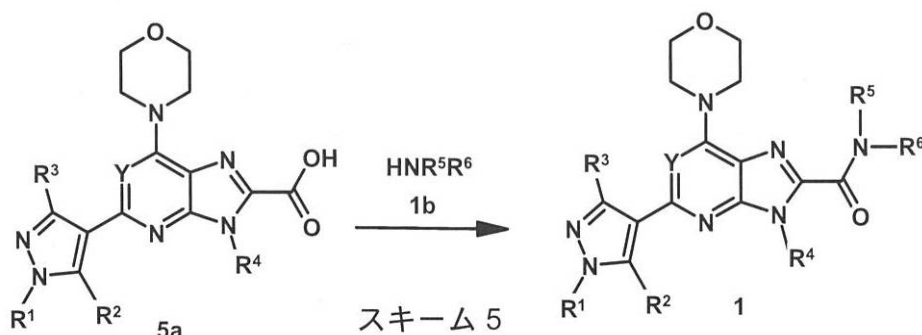
実施例8に記載の手順に従って、表2-1～表2-9に列挙した類似化合物を調製した。

【0174】

また、化合物1は、酸化合物5aをアミン化合物1bとカップリングさせることによって生成することもでき、これをスキーム5に示す。

【0175】

【化15】



【0176】

このカップリング反応は、溶媒、例として、ジメチルホルムアミド中で、カップリング剤、例として、（ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、および塩基、例として、N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下において実施することができる。より具体的には、以下に従って、反応を実施した：

【0177】

（実施例9）

ジメチルホルムアミド（10 mL）中の化合物5a（1当量；比較実施例4）の溶液に、アミン化合物1b（1.5当量）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.5当量）を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。（ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）（1.5当量）を反応混合物に添加し、室温で12時間攪拌した。それに水を添加し、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機層を、水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮した。ジクロロメタン中の5～15%のメタノールを用いて生成物を溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより、粗混合物を精製した。

【0178】

類似の様式で、適切な酸化合物およびアミン化合物を使用して、以下の化合物も調製した。

{3-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] アゼチジン-1-イル} [5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] メタノン (化合物番号119)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.90-3.99 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, J=3.79 Hz, 4H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.17-3.24 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.32 Hz, 2H), 1.07 (d, J=6.32 Hz, 6H). 質量スペクトル (ESI): m/z 418.03 [M+H]

10

【0179】

N-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペリジン-4-イル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号121)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.40-13.58 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.84-4.95 (m, 1H), 4.07-4.48 (m, 4H), 3.89 (s, 5H), 3.76 (d, J=4.02 Hz, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.92 (s, 5H), 2.00-2.13 (m, 2H), 1.57-1.90 (m, 6H), 1.35-1.52 (m, 2H). 質量スペクトル (ESI): m/z 510.05 [M+H].

20

【0180】

4-(1-{ [5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] カルボニル} アゼチジン-3-イル) ピペラジン-2-オン (化合物番号128)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.20-13.47 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 4.64-4.74 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.77-3.82 (m, 4H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.17-3.21 (m, 2H), 2.95-2.98 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H). 質量スペクトル (ESI): m/z 465.91 [M+H].

30

【0181】

1-メチル-4-(1-{ [5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル] カルボニル} アゼチジン-3-イル) ピペラジン-2-オン (化合物番号129)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.33-13.34 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.61-4.75 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 1H), 4.05-4.17 (m, 1H), 3.94 (br. s., 4H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, J=5.02 Hz, 4H), 3.15-3.18 (m, 1H), 3.03 (d, J=4.27 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.63-2.70 (m, 2H). 質量スペクトル (ESI): m/z 479.98 [M+H].

【0182】

40

1-メチル-4-(1-{ [2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル] カルボニル} アゼチジン-3-イル) ピペラジン-2-オン (化合物番号130)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.58-13.67 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.63-4.73 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 1H), 4.16-4.38 (m, 2H), 4.08-4.16 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (br. s., 4H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.61-2.71 (m, 2H). 質量スペクトル (ESI): m/z 480.98 [M+H].

【0183】

N-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(モルホリン-4-イル)-N-[1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル]-3H-イミ

50

ダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号 131)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.13-13.31 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.92-5.14 (m, 1H), 4.49-4.60 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.91 (br. s., 4H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (d, J=5.02 Hz, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.77-2.83 (m, 2H), 1.67-1.91 (m, 6H). 質量スペクトル (ESI): m/z 480.97 [M+H].

【0184】

代わりに、カップリング剤、例として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドおよびヒドロキシベンゾトリアゾールを使用することもできる。例えば、[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン (化合物番号 58) を、以下に従って調製した。

【0185】

(実施例 10)

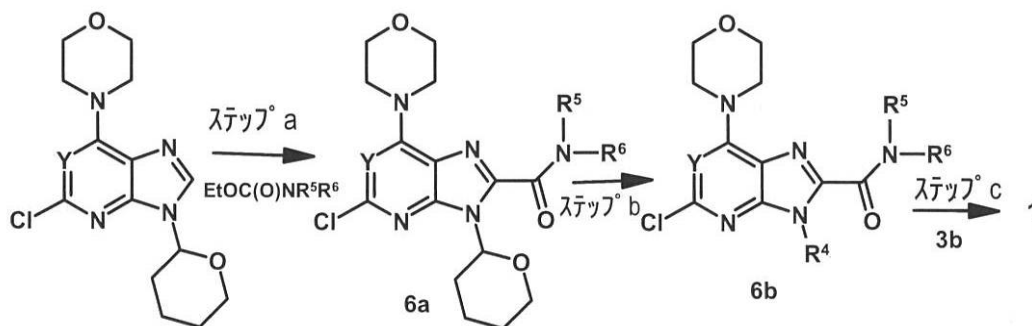
ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の化合物 5a (150 mg、455.4 ミリモル; 参考例 4) の溶液に、トリエチルアミン (0.13 mL、910.8 ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (173 mg、910.8 ミリモル)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (123 mg、910.8 ミリモル) およびモルホリンピペリジン (116 mg、683.2 ミリモル; AK Scientific) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を反応混合物に添加し、ジクロロメタン (150 mL × 2) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和食塩水 (10 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の 5~10% のメタノールを用いて生成物を溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより、粗生成物を精製して、[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン (152 mg) を得た。

【0186】

また、化合物 1 (式中、R¹ は、メチル基であり、R²、R³ および R⁴ は、水素である) は、反応スキーム 6 に従って生成することもでき、これを下記に示す。

【0187】

【化 16】



スキーム 6

【0188】

スキーム 6 に従って、本発明の化合物を、特に、Y が N を示す場合には調製することができる。例えば、[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン (化合物番号 58) を、以下に従って調製した：

【0189】

ステップ a: 6a (式中、-NR⁵R⁶ は、モルホリンピペリジニルである) の合成

テトラヒドロフラン (70 mL) 中の 2-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9

10

20

30

40

50

ー（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－９Ｈ－プリン（１ｇ、３．０９ミリモル）およびカルバメート（２．２ｇ、９．２８ミリモル；参考例２３）の溶液に、テトラヒドロフラン（４．６ｍＬ、９．２８ミリモル）中のリチウムジイソプロピルアミド（２Ｍ）を－７８℃で滴下し、次いで、同じ温度で３０分間攪拌し、反応混合物を放置して、９０分間かけて室温にした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（１００ｍＬ）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）を使用して抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮乾固した。フラッシュクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中２～５％のメタノールを使用して、粗生成物を精製して、化合物６ａ（１．０７ｇ）を灰白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm: 5.67-5.84 (m, 1H), 4.57-4.85 (m, 1H), 3.95-4.55 (m, 5H), 3.80 (t, J=3.76 Hz, 4H), 3.52-3.77 (m, 7H), 2.80-3.18 (m, 2H), 2.48-2.64 (m, 5H), 2.45 (td, J=3.45, 7.15 Hz, 1H), 1.98 (br. s., 4H), 1.96 (m, 4H).

【０１９０】

ステップｂ：６ｂの合成

エタノール（１５ｍＬ）中の化合物６ａ（４００ｍｇ、０．７６９２ミリモル）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１４６ｍｇ、０．７６９２ミリモル）を添加し、１００℃で２時間還流した。薄層クロマトグラフィーを調べたところ、出発物質が依然として未反応であることが示され、したがって、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（４３ｍｇ、０．２３０ミリモル）を再び添加し、１時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１００ｍＬ）上に注ぎ、ジクロロメタン（１５０ｍＬ×２）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮した。残渣をヘキサン中で碎き、ブフナー漏斗上でろ過し、真空下で乾燥して、化合物６ｂ（２９０ｍｇ）を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.57-14.14 (m, 1H), 4.88 (d, J=14.15 Hz, 1H), 4.46 (d, J=13.39 Hz, 1H), 4.01 (br s, 5H), 3.73 (t, J=4.55 Hz, 4H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.23 (t, J=11.62 Hz, 1H), 2.84-2.95 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 4H), 1.75-1.96 (m, 2H), 1.24-1.51 (m, 2H).

【０１９１】

ステップｃ：〔２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（モルホリン－４－イル）－９Ｈ－プリン－８－イル〕〔４－（モルホリン－４－イル）ピペリジン－１－イル〕メタノンの合成。

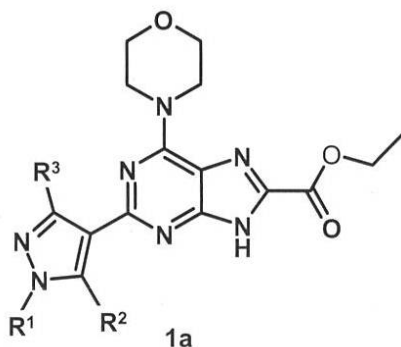
アセトニトリル（４ｍＬ）中の化合物６ｂ（２００ｍｇ、０．４５８７ミリモル）の溶液に、化合物３ｂ（１－メチル４－ピラゾールボロン酸ピナコールエステル；１４３．１１ｇ、０．６８８ミリモル）、水（２ｍＬ）中の炭酸ナトリウムの水溶液（１２１．５５ｍｇ、１．１４６ミリモル）、および〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１８．７１４ｍｇ、０．０２２ミリモル）を添加し、反応混合物を、アルゴンを使用して１５分間パージした。１５分後、アルゴンを除去し、反応物を１４０℃で８～１０時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、水（８０ｍＬ）を添加し、１０％のメタノール－ジクロロメタン（１００ｍＬ×２）を使用して抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー使用し、ジクロロメタン中の８～２０％のメタノール中に生成物を溶出して、残渣を精製して、〔２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（モルホリン－４－イル）－９Ｈ－プリン－８－イル〕〔４－（モルホリン－４－イル）ピペリジン－１－イル〕メタノン（１８３ｍｇ）を得た。

【０１９２】

エステル化合物１ａおよび５ａの合成

【０１９３】

【化 17】



10

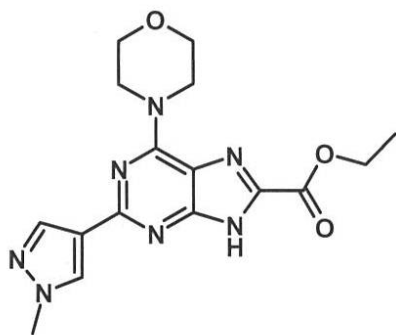
【0194】

(参考例1)

エチル 2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-カルボキシレート の合成

【0195】

【化 18】



20

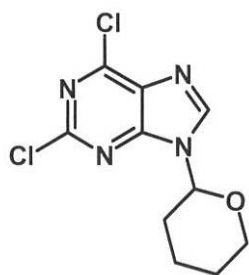
【0196】

ステップ a : 2, 6-ジクロロ-9- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -9H-プリン の合成。

30

【0197】

【化 19】



40

【0198】

酢酸エチル (500 mL) 中の 2, 6-ジクロロ-9H-プリン (50 g、264.5 ミリモル) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.36 g、7.92 ミリモル) を添加し、続いて、滴下漏斗を介して、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (55.36 g、661.37 ミリモル) を添加し、70~80 °C で 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、アンモニア (15 mL) を添加し、15 分間攪拌した。水 (400 mL) を添加し、酢酸エチル (300 mL、3 回) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮乾固した。残渣をヘキサン (500 mL) 中で碎き、ろ過し、真空下で乾燥して、70 g の 2, 6-ジクロロ-9- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -9H-プリンを得た。

50

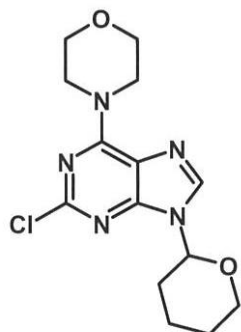
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.96 (s, 1H), 5.75 (dd, $J=2.01, 10.79$ Hz, 1H), 3.99-4.12 (m, 1H), 3.69-3.83 (m, 1H), 2.20-2.34 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 1H), 1.39-1.67 (m, 2H).

【0199】

ステップb: 2-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリンの合成。

【0200】

【化20】



10

【0201】

メタノール (300 mL) 中の 2, 6-ジクロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン (17 g、62.24 ミリモル) の溶液に、モルホリン (11.92 g、136.92 ミリモル) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し；水 (300 mL) を添加し、ジクロロメタン (500 mL、3 回) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮乾固して、20 g の 2-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリンを得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.42 (s, 1H), 5.60 (dd, $J=2.13, 10.92$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=1.76, 10.79$ Hz, 2H), 3.64-3.77 (m, 7H), 2.51 (td, $J=1.76, 3.51$ Hz, 1H), 2.11-2.25 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 2H).

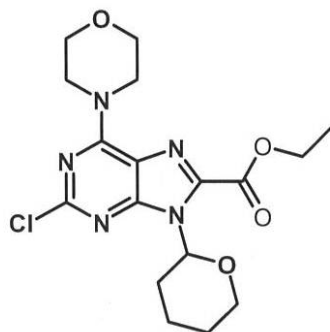
30

【0202】

ステップc: エチル 2-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-8-カルボキシレートの合成。

【0203】

【化21】



40

【0204】

無水テトラヒドロフラン (200 mL) 中の 2-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン (10 g、30.88 ミリモル) の溶液に、N, N, N, N-テトラメチルエチレンジアミン (5.383 g、46.32 ミリモル) を室温で添加し、-78 °C に冷却した。混合物に、n-ブチルリ

50

チウム（1.6 M、29 mL、46.32 ミリモル）を滴下し、1 時間、 -50°C で攪拌した。反応混合物を -78°C に再び冷却し、5 分間攪拌した。丸底フラスコ中の無水テトラヒドロフラン（100 mL）中に、エチルクロロホルメート（14.7 mL、154.43 ミリモル）を採取し、 -78°C に冷却した。反応混合物を、液体漏斗を介して、エチルクロロホルメートの溶液中に直接注ぎ入れ、2 分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（400 mL）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（500 mL、3 回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮乾固し、これを、シリカゲル（100～200 メッシュ）上のカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル／ヘキサン（15～30%）を使用して精製した。最も純粋な画分を収集し、真空下で濃縮して、7.5 g のエチル 2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートを得た。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 6.02-6.14 (m, 1H), 4.36-4.45 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 3.69-3.78 (m, 4H), 3.58-3.67 (m, 1H), 2.69-2.78 (m, 1H), 1.81-2.02 (m, 2H), 1.42-1.70 (m, 4H), 1.35 (t, 3H), 1.21-1.30 (m, 2H).

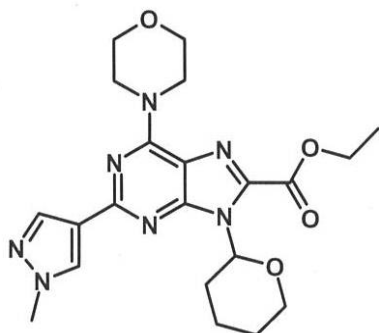
【0205】

ステップ d: エチル 2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートの合成。

【0206】

20

【化22】



30

【0207】

1, 2-ジクロロエタン（210 mL）中のエチル 2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレート（14 g、35.36 ミリモル）の溶液に、1-メチル-4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル（9.595 g、45.97 ミリモル）、炭酸セシウム（28.751 g、88.41 ミリモル）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（4.086 g、3.53 ミリモル）を添加し、反応混合物を、アルゴンを使用して15 分間パージした。15 分後、アルゴンを除去し、反応物を 110°C で4 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し；水（400 mL）を添加し、ジクロロメタン（500 mL、2 回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチルおよびヘキサン（50%の酢酸エチル／ヘキサンから純粋な酢酸エチルへの系）を使用して精製した。最も純粋な画分を収集し、真空下で濃縮して、13.5 g のエチル 2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートを得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.11-6.23 (m, 1H), 4.40 (dd, $J=1.25, 7.03$ Hz, 3H), 4.16-4.35 (m, 3H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.81 (m, 4H), 3.58-3.69 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.52-1.71 (m, 3H), 1.35 (t, $J=7.03$ Hz, 3H).

50

【0208】

ステップ e：エチル 2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートの合成。

エタノール（200 mL）中のエチル 2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレート（10 g、22.67 ミリモル）の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物（4.31 g、22.67 ミリモル）を添加し、14 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液上に注ぎ、ジクロロメタン（500 mL、3 回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、次いで、これを、ヘキサン（200 mL）中で砕くことによって精製して、5.1 g の純粋なエチル 2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートを得た。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.67-14.03 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.38 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 4.18-4.34 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (t, $J=4.67$ Hz, 4H), 1.34 (t, $J=7.07$ Hz, 3H).

また、エチル 2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートも、以下に従って調製した。

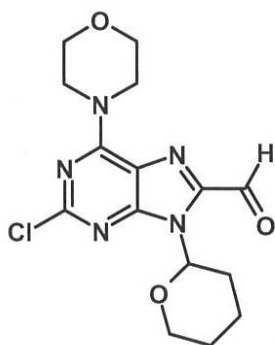
【0209】

ステップ a：2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン-8-カルボアルデヒド（c a r b a l d e h y d e）の合成

20

【0210】

【化 23】



30

【0211】

テトラヒドロフラン（100 mL）中のジイソプロピルアミン（18.76 g、185 ミリモル）の混合物に、n-ブチリチウム（ヘキサン中の 1.6 M、110 mL、185 ミリモル）を-78℃で添加し、0℃で30 分間攪拌した。この用事調製したリチウムジイソプロピルアミドに、テトラヒドロフラン（100 mL）中の2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン（20 g、61.9 ミリモル）の溶液を-78℃で滴下し、30 分間攪拌した。ジメチルホルムアミド（13.5 g、185 ミリモル）を-78℃で添加し、同じ温度で2 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液（250 mL）を反応混合物に添加し、酢酸エチル（500 mL、3 回）を用いて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、19 g の表題化合物を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.93 (s, 1H), 5.57-5.63 (m, 1H), 4.03 (d, $J=7.03$ Hz, 2H), 3.67-3.75 (m, 8H), 1.57 (d, $J=5.02$ Hz, 4H), 0.81-0.96 (m, 2H).

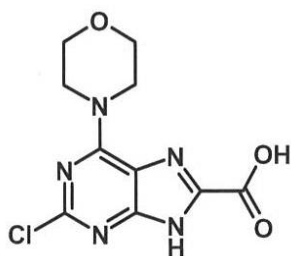
【0212】

ステップ b：2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボン酸の合成。

50

【0213】

【化24】



10

【0214】

エタノール（30 mL）中の2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン-8-カルボアルデヒド（8 g、22.7ミリモル）の溶液に、硝酸銀（4.86 g、28.65ミリモル）および水酸化ナトリウム溶液（1.5 N、70 mL）を添加し、続いて、室温で12時間攪拌した。反応混合物をceliteパッド上でろ過し、ろ液を濃縮し、残渣を水に溶かし、水酸化ナトリウム（1 N）を添加することによって塩基性化し、次いで、ジクロロメタン（200 mL、2回）を用いて抽出し、水層を、濃塩酸を用いて酸性化し、真空下で濃縮させることによって、体積を半分に減少させて、沈殿物を形成し、これを、ろ過し、乾燥して、7 gの2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボン酸を得た。

20

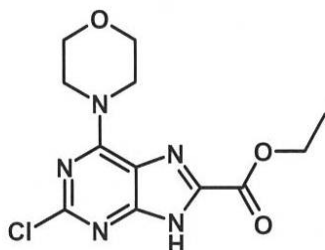
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.71-14.31 (m, 1H), 4.40-4.74 (m, 1H), 3.67-4.00 (m, 4H), 3.34 (br. s., 4H).

【0215】

ステップc：エチル2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレート合成。

【0216】

【化25】



30

【0217】

エタノール（200 mL）中の2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボン酸（4 g、14.1ミリモル）の溶液に、塩化チオニル（20 mL）を0℃で添加し、反応混合物を12時間還流した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水に溶かし、ジクロロメタン（300 mL、2回）を用いて抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン（5%のメタノール）を溶離液として使用し精製して、3 gのエチル2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートを得た。

40

また、エチル2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートは、以下に従って調製した。エタノール（200 mL）中のエチル2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレート（10 g、25.44ミリモル）の溶液に、para-トルエンスルホン酸一水和物（4.84 g、25.44ミリモル）を添加し、14時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液上に注ぎ、ジクロロ

50

メタン（500 mL、3回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、ヘキサン中で碎いて、7.4 gの表題の化合物を淡黄色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.37-15.08 (m, 1H), 4.32-4.43 (q, $J=7.07$ Hz, 2H), 3.99-4.31 (m, 4H), 3.69-3.81 (m, 4H), 1.34 (t, $J=7.07$ Hz, 3H).

【0218】

ステップd：エチル2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレートの合成。

ジメチルホルムアミド（30 mL）中のエチル2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレート（3 g、9.6ミリモル）の溶液に、1-メチル4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル（2.82 g、13.5ミリモル）、炭酸セシウム（7.8 g、24ミリモル）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.1 g、0.96ミリモル）を添加し、反応混合物を、アルゴンを使用して15分間パージした。アルゴンを除去し、反応物を110℃で4時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し；水（100 mL）を添加し、次いで、ジクロロメタン（300 mL、2回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗製物質を得、これを、カラムクロマトグラフィーにより、メタノール／ジクロロメタン（5%のメタノール）を使用し精製して、1.8 gの表題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.67-14.03 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.38 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 4.18-4.34 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (t, $J=4.67$ Hz, 4H), 1.34 (t, $J=7.07$ Hz, 3H).

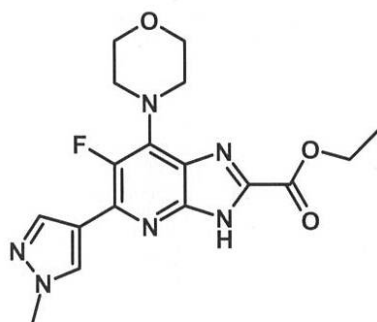
【0219】

（参考例2）

エチル6-フルオロ-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-（モルホリン-4-イル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレートの合成。

【0220】

【化26】



【0221】

エタノール（10 mL）中のエチル6-フルオロ-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-7-（モルホリン-4-イル）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート（700 mg、1.52ミリモル）の溶液に、p-トルエンスルホン酸（290 mg、1.52ミリモル）を添加し、反応混合物を100℃で2時間還流した。反応物を室温に冷却し；飽和炭酸水素ナトリウム（50 mL）を添加し、ジクロロメタン（250 mL、2回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、ヘキサン（50 mL）を添加し、5分間攪拌し、ろ過し、真空下で乾燥して、500 mgの表題化合物を得た。

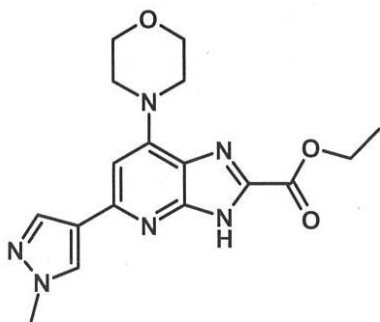
【0222】

(参考例 3)

エチル 5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -7- (モルホリン-4-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキシレートの合成

【0223】

【化27】



10

【0224】

エタノール (5 mL) 中のエチル 5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -7- (モルホリン-4-イル) -3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキシレート (450 mg、1.025ミリモル) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (194 mg、1.025ミリモル) を添加し、反応混合物を14時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL) を添加し、ジクロロメタン (250 mL、3回) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗製物を得、これを、ヘキサン (50 mL) を使用して碎き、ろ過し、真空下で乾燥して、210 mg の表題化合物を黄色の固体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.68 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.37 (q, $J=7.03$ Hz, 2H), 3.96 (br. s., 4H), 3.76-3.92 (m, 8H), 1.34 (t, $J=7.03$ Hz, 3H).

【0225】

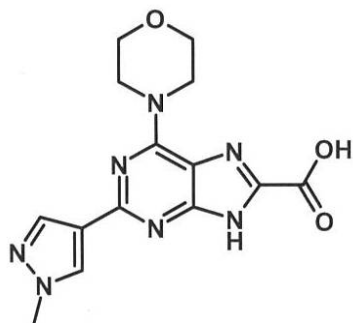
(参考例 4)

2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9H-プリン-8-カルボン酸の合成

30

【0226】

【化28】



40

【0227】

テトラヒドロフランおよび水 (8:2、60 mL) 中のエチル 2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6- (モルホリン-4-イル) -9- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -9H-プリン-8-カルボキシレート (5 g、11.32ミリモル; 参考例 1) の溶液に、水酸化リチウム (1.42 g、33.97ミリモル) を添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、水 (15 mL) を添加し、酢酸エチル (100 mL、2回) を用いて洗浄した。水層を、濃塩酸 (pH 2) を

50

使用して酸性化した。形成した沈殿物をろ過し、残渣を、ヘキサンを用いて洗浄し、乾燥して、表題化合物（2.5 g）を得た。

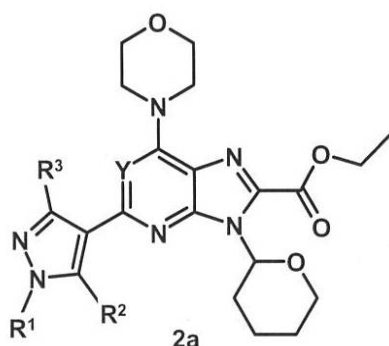
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.42-13.44 (m, 1H), 8.16-8.23 (m, 1H), 7.86-7.94 (m, 1H), 4.17-4.40 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (br. s., 4H). 質量スペクトル (ESI): m/z 330.7.

【0228】

エステル化合物 2 a の合成

【0229】

【化29】



10

【0230】

エステル化合物 2 a の合成の一般的な方法

1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中のエチル 5-クロロ-6-フルオロ-7- (モルホリン-4-イル) -3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキシレート (1 当量) の溶液に、ボロン酸エステル 3 b (1.25 当量) および炭酸セシウム (2.5 当量) を添加し、反応混合物を、アルゴンを用いて 10 分間パージし、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.075 当量) を添加し、混合物をマイクロ波の条件下において 140 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を、セライトを用いてろ過し、ろ液を真空下で濃縮乾固した。フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン (5~15% のメタノール) を溶出系として使用して、残渣を精製して、エステル化合物 2 a を得た。

30

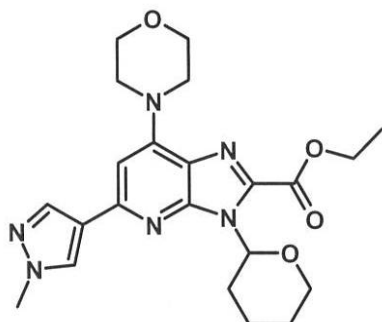
【0231】

(参考例 5)

エチル 5- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -7- (モルホリン-4-イル) -3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキシレートの合成

【0232】

【化30】



40

【0233】

1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中のエチル 5-クロロ-7- (モルホリン-4-イル) -3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキシレート (1 g、2.53 ミリモル) の溶液に、ボロン酸エス

50

テル (791 mg、3.8 ミリモル、combi blocks) およびリン酸カリウム (1.34 g、6.34 ミリモル、acros) を添加し、反応混合物を、アルゴンを用いて 30 分間パージし、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (293 mg、0.25 ミリモル) を添加し、混合物をマイクロ波の条件下において 140 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を、セライトを用いてろ過し、真空下で濃縮乾固した。残渣をジクロロメタン (300 mL) 中に溶解させ、水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン (5% のメタノール) を溶離液として使用し精製して、1.2 g の表題化合物を白色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.30 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.17-6.22 (m, 1H), 4.40 (dd, J=2.53, 7.07 Hz, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 7H), 3.77-3.84 (m, 4H), 3.59-3.68 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.07 Hz, 3H).

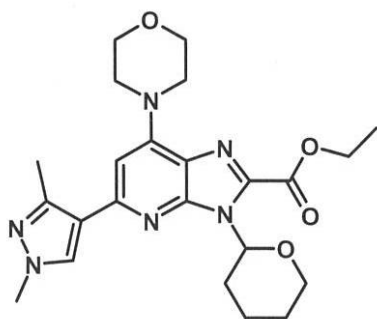
【0234】

(参考例 6)

エチル 5- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -7- (モルホリン-4-イル) -3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキシレートの合成

【0235】

【化 31】



【0236】

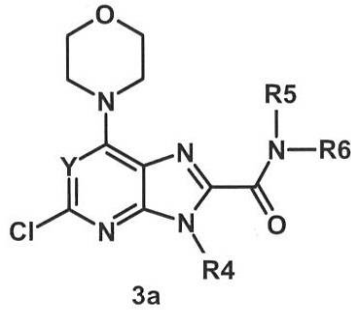
1, 2-ジクロロエタン (15 mL) 中のエチル 5-クロロ-7- (モルホリン-4-イル) -3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-カルボキシレート (1 g、2.53 ミリモル) の溶液に、1, 3-ジメチル 4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (729 mg、3.28 ミリモル)、炭酸セシウム (2.053 g、6.31 ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (292 mg、0.25 ミリモル) を添加し、反応混合物を、アルゴンを使用して 15 分間パージした。15 分後、アルゴンを除去し、反応物を 110 °C で 4 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、水 (400 mL) を添加し、ジクロロメタン (500 mL、2 回) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィーにより、50% の酢酸エチル-ヘキサンから純粋な酢酸エチルへの系を使用し精製して、1.4 g の表題の化合物を得た。

【0237】

アミド化合物 3a の合成

【0238】

【化 3 2】



10

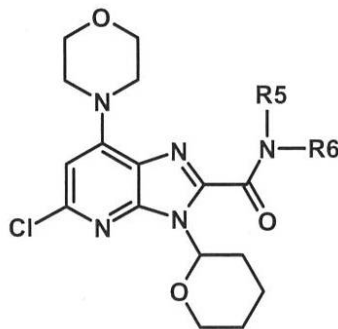
【0 2 3 9】

アミド化合物 3 a の合成の一般的な方法

ステップ a : 式 :

【0 2 4 0】

【化 3 3】



20

【0 2 4 1】

のアミド化合物の合成

テトラヒドロフラン (20 mL) 中のエチル 5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート (1 当量) およびアミン化合物 1 b (3 当量) の溶液に、トリメチルアルミニウム (4 当量) を室温で添加し、反応混合物を 20 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、塩化アンモニウムの飽和溶液 (50~200 mL) を添加し、ジクロロメタン (300~800 mL) を用いて分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン (5~10% のメタノール) を溶離液として使用し精製して、所望の化合物を得た。

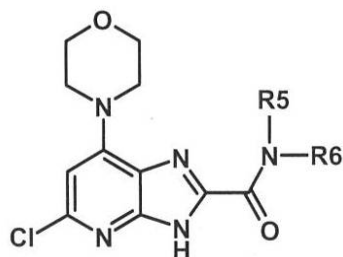
30

【0 2 4 2】

ステップ b : 式 :

【0 2 4 3】

【化 3 4】



40

【0 2 4 4】

のアミド化合物の合成

エタノール (10 mL) 中の化合物 (1 当量、ステップ a) の溶液に、p-トルエンス

50

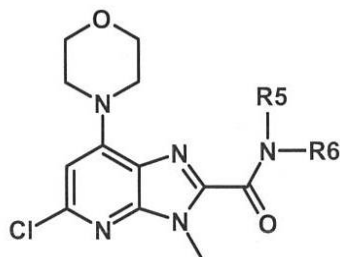
ルホン酸（１当量）を添加し、反応混合物を１８時間還流した。反応物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム（５０～２００ｍＬ）とジクロロメタン（３００～８００ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン（５～１５％のメタノール）を溶離液として使用し精製して、所望の化合物を得た。

【０２４５】

ステップｃ：式：

【０２４６】

【化３５】



10

【０２４７】

のアミド化合物の合成

ジメチルホルムアミド（１２ｍＬ）中のアミド化合物（１当量、ステップｂ）の溶液に、炭酸カリウム（２．５当量）、続いて、ヨウ化メチル（１．５当量）を０℃で添加し、２時間、室温で温めた。水（２０～１００ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（１００～４００ｍＬ、３回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン（５～１５％のメタノール）を溶離液として使用し精製して、所望の化合物を得た。

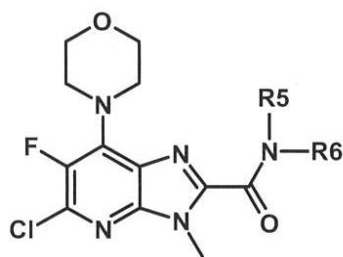
20

【０２４８】

ステップｄ：式：

【０２４９】

【化３６】



30

【０２５０】

のアミド化合物の合成

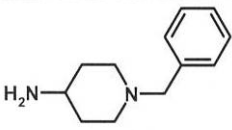
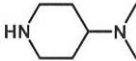
アセトニトリル（１１０ｍＬ）中の化合物（１当量、ステップｃ）の溶液に、a c c u f l o r（２．３当量）を０℃で添加し、２．５時間、室温で温めた。飽和塩化アンモニウム（５０～２００ｍＬ）を添加し、ジクロロメタン（２００～５００ｍＬ、３回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン（５～１５％のメタノール）を溶離液として使用し精製して、所望の化合物を得た。

40

また、化合物３ａは、２－クロロ－６－（モルホリン－４－イル）－９Ｈ－プリン－８－カルボニルクロリド（単離しない中間体）をアミン化合物１ｂとカップリングさせることによって調製することもでき、これを下記に示す。

【０２５１】

【表 A】

化合物 1b (mg) (供給元)
$\text{HN}(\text{CH}_3)_2$ (190) (Aldrich)
 (935) (Aldrich)
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ (159) (Aldrich)
 (900) (Alfa aiser)

10

20

【0252】

2-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-カルボン酸(1当量)の溶液に、塩化チオニル(2.5 mL)および触媒量のジメチルホルムアミドを添加し、2時間かけて60~70℃に加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣に、ジクロロメタン(20 mL)を添加し、これに、上記に示したアミン化合物1b(2当量)およびトリエチルアミン(6当量)を0℃で添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン(300~900 mL)を用いて希釈し、水(100~300 mL)を用いて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、続いて、カラムクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン(5~15%のメタノール)を溶離液として使用して精製した。

30

【0253】

(参考例7)

上記の手順に従って、5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボン酸(3.4 g、12ミリモル)、塩化チオニル(17 mL)、ジクロロメタン(100 mL)、4-モルホリノピペリジン(4.08 g、24ミリモル)およびトリエチルアミン(6.55 mL、48.05ミリモル)を使用して、[5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノン(2 g)を調製した。

【0254】

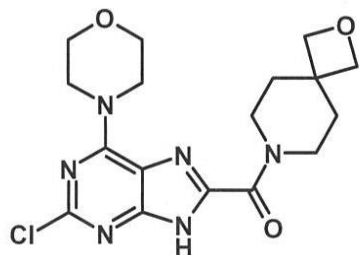
(参考例8)

[2-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-イル](2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナ-7-イル)メタノンの合成

【0255】

40

【化 3 7】



【0 2 5 6】

10

テトラヒドロフラン（10 mL）中のエチル 2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボキシレート（240 mg、0.77 ミリモル）および 2-オキサ-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン（195.96 mg、1.54 ミリモル）の溶液に、トルエン（0.96 mL、1.93 ミリモル）中のトリメチルアルミニウム（2 M）を室温で滴下した。添加する間に、反応物の内部温度が増加する。添加が完了したら、反応物を、110℃で2～3時間激しく還流した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールの滴下を使用して慎重にクエンチし、続いて、ジクロロメタン（100 mL）を添加した。水（50 mL）を添加し、10分間攪拌し、有機層を分離した。水層を、ジクロロメタン（200 mL、3回）を使用して抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィー（C o m b i f l a s h）により、メタノールおよびジクロロメタン（5%のメタノール）を勾配系として使用し精製して、170 mg の表題化合物を得た。

20

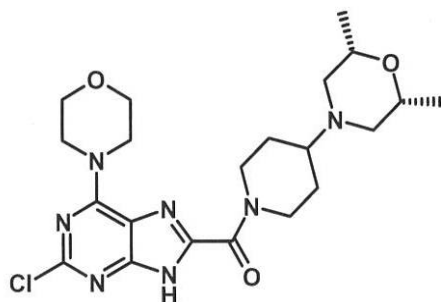
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.69-13.94 (m, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.99 (br. s., 2H), 3.69-3.80 (m, 4H), 3.59-4.5 (br. s., 4H), 3.59 (br. s., 2H), 1.86 (d, J=5.52 Hz, 4H).

【0 2 5 7】

類似の様式で、以下の化合物も調製した。

【0 2 5 8】

【化 3 8】



30

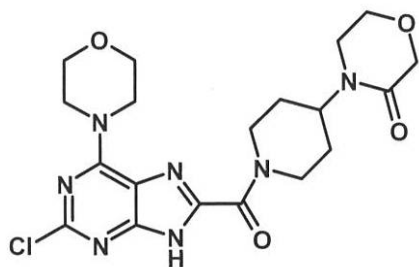
【0 2 5 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.69-14.07 (m, 1H), 4.88 (d, J=13.05 Hz, 1H), 4.47 (d, J=13.55 Hz, 1H), 3.82-4.35 (m, 4H), 3.73 (t, J=4.39 Hz, 5H), 3.45-3.57 (m, 2H), 3.21 (t, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.74 (d, J=10.54 Hz, 2H), 1.75-1.91 (m, 4H), 1.31-1.50 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.27 Hz, 6H).

40

【0 2 6 0】

【化 3 9】



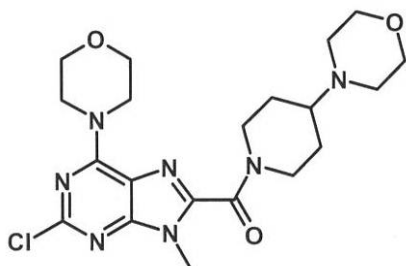
【 0 2 6 1】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13.74-14.06 (m, 1H), 4.89-5.21 (m, 1H), 4.51-4.67 (m, 2H), 4.11-4.47 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.80 (t, $J=5.02$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=4.52$ Hz, 4H), 3.25 (d, $J=4.52$ Hz, 3H), 2.83-2.98 (m, 1H), 1.69 (br. s., 4H).

【 0 2 6 2】

【化 4 0】



20

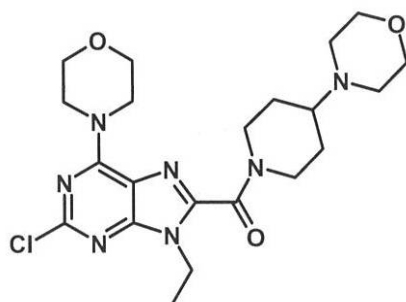
【 0 2 6 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.41-4.49 (m, 1H), 4.20-4.41 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 3.79-4.05 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 3.51-3.60 (m, 4H), 3.10-3.21 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 4H), 1.75-1.98 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 2H).

【 0 2 6 4】

【化 4 1】

30



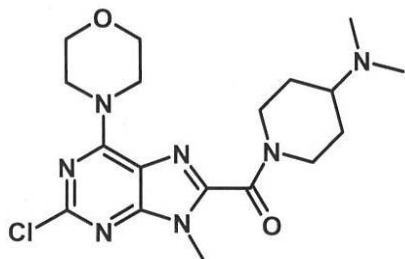
【 0 2 6 5】

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.41-4.49 (m, 1H), 4.40-4.52 (t, 2H), 4.20-4.41 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 3.79-4.05 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 5H), 3.51-3.60 (m, 4H), 3.10-3.21 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 4H), 1.75-1.98 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 2H), 1.32 (q, 2H).

【 0 2 6 6】

【化 4 2】



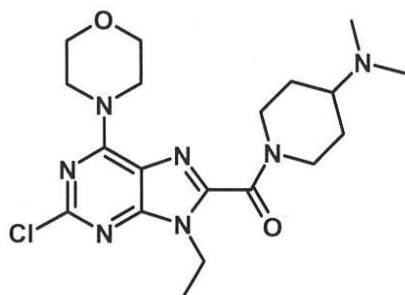
【 0 2 6 7】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.41-4.47 (m, 1H), 4.22-4.38 (m, 2H), 4.07-4.14 (m, 1H), 3.77-4.02 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.10-3.21 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 1H), 1.28-1.48 (m, 2H).

【 0 2 6 8】

【化 4 3】



20

【 0 2 6 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.41-4.49 (m, 1H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.19 (d, $J=7.28$ Hz, 2H), 4.00-4.07 (m, 2H), 3.78-4.00 (m, 1H), 3.73 (t, $J=4.39$ Hz, 4H), 3.09-3.21 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 1H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.32 (t, $J=7.03$ Hz, 3H).

30

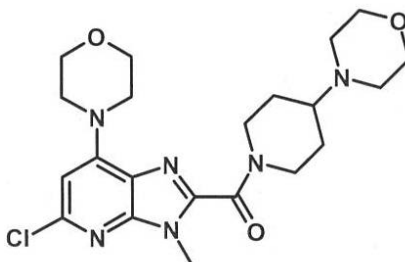
【 0 2 7 0】

(参考例 9)

[5-クロロ-3-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] メタノンの合成

【 0 2 7 1】

【化 4 4】



40

【 0 2 7 2】

ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の [5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] メタノン (800 mg, 1.7 mmol) の溶液に、ヨウ化メチル (289.68 mg, 2.04 mmol, spectrochem) を 0°C で添加した

50

。反応混合物を室温で4時間攪拌し；水（50 mL）を添加し、ジクロロメタン（250 mL、3回）を用いて抽出した。合わせた有機層を、水（200 mL、3回）を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、続いて、カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタンおよびメタノール（5%のメタノール）を溶離液として使用し精製して、400 mgの表題化合物を白色の固体として得た。

【0273】

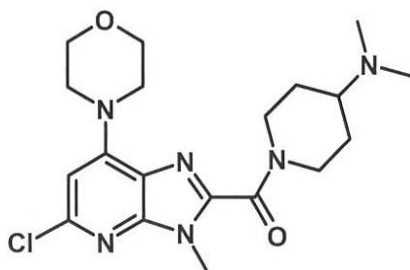
（参考例10）

〔5-クロロ-3-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-2-イル〕〔4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル〕メタノンの合成

10

【0274】

【化45】



20

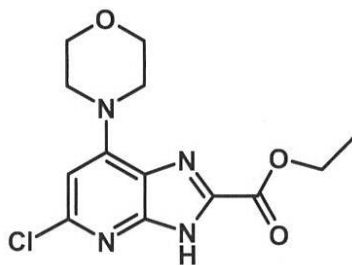
【0275】

ステップa：エチル5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-2-カルボキシレート

の合成

【0276】

【化46】



30

【0277】

エタノール（14 mL）中のエチル5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-2-カルボキシレート（1.4 g、3.54ミリモル）の溶液に、p-トルエンスルホン酸（670 mg、3.54ミリモル）を添加し、反応混合物をマイクロ波の条件下において140℃で15分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム（50 mL）を添加し、酢酸エチル（250 mL、3回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、980 mgの表題化合物を得た。

40

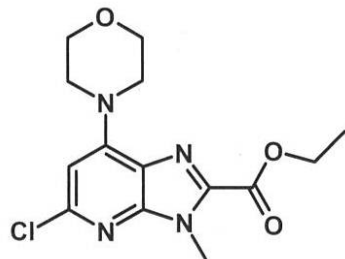
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.82-14.11 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.39 (d, J=7.07 Hz, 2H), 3.95 (br. s., 4H), 3.73-3.79 (m, 4H), 1.34 (t, J=7.07 Hz, 3H).

【0278】

ステップb：エチル5-クロロ-3-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-2-カルボキシレートの合成

【0279】

【化 4 7】



【0280】

10

アセトン（16 mL）中のエチル 5-クロロ-7-（モルホリン-4-イル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート（960 mg、3.1ミリモル）の溶液に、ヨウ化メチル（886 mg、6.2ミリモル）および炭酸カリウム（855 mg、6.2ミリモル）を添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮乾固し、（ヘキサン中の50%の酢酸エチルから純粋な酢酸エチルへの）カラムクロマトグラフィーにより精製して、820 mgの表題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 6.65 (s, 1H), 4.35-4.46 (m, 2H), 3.93-4.01 (m, 7H), 3.76 (d, $J=4.55$ Hz, 4H), 1.34 (s, 3H).

【0281】

ステップ c: [5-クロロ-3-メチル-7-（モルホリン-4-イル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル] [4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル] メタノンの合成

20

テトラヒドロフラン（10 mL）中のエチル 5-クロロ-3-メチル-7-（モルホリン-4-イル）-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート（380 mg、1.17ミリモル）および4-N,N-ジメチルピペリジン（300 mg、2.34ミリモル）の溶液に、トリメチルアルミニウム（1.2 mL、2.34ミリモル）を0℃で添加し、反応混合物を80℃で18時間還流した。反応混合物を冷却し、メタノール（5 mL）を添加し、真空下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィーにより、メタノール/ジクロロメタン（5%のメタノール）を使用し精製して、410 mgの表題化合物を得た。

30

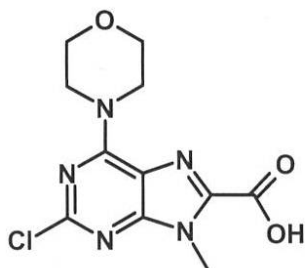
【0282】

（参考例 11）

2-クロロ-9-メチル-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボン酸の合成

【0283】

【化 4 8】



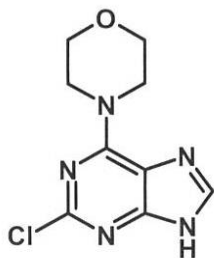
40

【0284】

ステップ a: 2-クロロ-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボン酸の合成

【0285】

【化 4 9】



【0 2 8 6】

10

エタノール（200 mL）中の2, 6-ジクロロ-9H-プリン（20 g、105.82ミリモル）の溶液に、モルホリン（20.49 g、232.80ミリモル）を室温で添加し、80℃で1時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空下で除去し、水（300 mL）を添加し、ジクロロメタン（300 mL×3）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物（900 mL）を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮乾固して、23 gの2-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリンを得た。

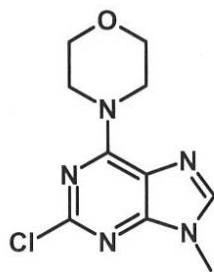
【0 2 8 7】

ステップb：2-クロロ-9-メチル-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリンの合成

【0 2 8 8】

20

【化 5 0】



【0 2 8 9】

30

アセトン（60 mL）中の2-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン（4 g、16.73ミリモル）の溶液に、ヨウ化メチル（2.14 mL、33.47ミリモル）を0℃で添加し、一晩還流した。反応混合物を室温に冷却し、ろ過した。残渣を、ヘキサン（100 mL）を用いて洗浄し、真空下で乾燥して、3.9 gの表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.17 (s, 1H), 3.85-4.94 (m, 4H), 3.60-3.82 (m, 4H), 3.60-3.82 (s, 3H).

【0 2 9 0】

同様に、2-クロロ-9-エチル-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリンを調製した。

40

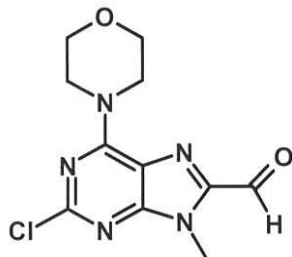
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.24 (s, 1H), 4.15 (d, J=7.28 Hz, 2H), 3.75-4.15- (m, 4H) 3.64-3.78 (m, 4H), 1.37 (t, J=7.28 Hz, 3H).

【0 2 9 1】

ステップc：2-クロロ-9-メチル-6-(モルホリン-4-イル)-9H-プリン-8-カルボアルデヒドの合成

【0 2 9 2】

【化 5 1】



【0 2 9 3】

10

テトラヒドロフラン（80 mL）中の2-クロロ-9-メチル-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン（3.3 g、13.04ミリモル）の混合物に、テトラメチルエチレンジアミン（4.3 mL、26.08ミリモル）を室温で添加し、-78℃に冷却した。その温度に達したら、n-ブチルリチウム（2.5 M、13 mL、32.60ミリモル）を滴下し、60分間攪拌し、続いて、ジメチルホルムアミド（2 mL、26.08ミリモル）を-78℃で添加し、同じ温度で2時間攪拌し続けた。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム（100 mL）を添加し、酢酸エチル（300 mL、3回）を用いて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、3.1 gの表題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.87 (s, 1H), 4.40-4.74 (m, 2H), 3.91-3.71 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (br. s., 4H).

20

【0 2 9 4】

同様に、2-クロロ-9-エチル-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボアルデヒドを調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.86 (s, 1H), 4.52-4.72 (m, 2H), 4.45 (d, J=7.28 Hz, 2H), 3.82-3.99 (m, 2H), 3.77 (br. s., 4H), 1.31 (t, J=7.15 Hz, 3H).

【0 2 9 5】

ステップ d: 2-クロロ-9-メチル-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボン酸の合成

エタノール（30 mL）中の2-クロロ-9-メチル-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボアルデヒド（3.3 g、11.74ミリモル）の溶液に、硝酸銀（2.5 g、14.79ミリモル）および水酸化ナトリウム溶液（1.5 N、40 mL）を添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、濃縮し、残渣を水に溶かし、水酸化ナトリウム（1 N）を添加することによって塩基性化し、ジクロロメタン（60 mL、2回）を用いて抽出し、水層を、濃塩酸を用いて酸性化し、真空下で濃縮することによって、体積を半分に減少させて、沈殿物を形成し、これを、ろ過し、乾燥して、2 gの表題化合物を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.70-15.36 (m, 1H), 3.93-4.85 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (br. s., 4H).

【0 2 9 6】

40

同様に、2-クロロ-9-エチル-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボン酸を調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.70-15.36 (m, 1H), 4.53-4.71 (m, 2H), 4.40-4.52 (t, 2H), 3.82-4.07 (m, 2H), 3.74 (br. s., 4H), 1.32 (q, 2H).

【0 2 9 7】

上記に記載した手順に従って、塩化チオニル（17 mL）、ジメチルホルムアミド（触媒量）、アミン化合物 1 b（2当量）およびトリエチルアミン（6当量）を使用して、2-クロロ-9-メチル-6-（モルホリン-4-イル）-9H-プリン-8-カルボン酸を、アミド化合物 3 aに変換した

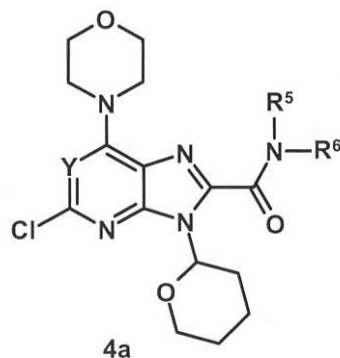
【0 2 9 8】

50

アミド化合物 4 a の合成

【0299】

【化52】



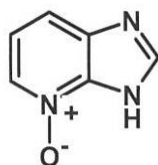
10

【0300】

ステップ a : 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンの N-酸化物の合成

【0301】

【化53】



20

【0302】

酢酸エチル (450 mL) 中の 1-デアザプリン (50 g、420 ミリモル) の溶液に、m-クロロ過安息香酸 (55%、171 g、546 ミリモル) を 0℃ で少しずつ添加し、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を、ヘキサン (500 mL) を用いて希釈し、ろ過した。形成した固体を真空下で乾燥して、75.86 g の表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J=6.27 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.03 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=6.27, 8.28 Hz, 1H).

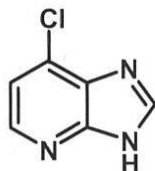
30

【0303】

ステップ b : 7-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンの合成

【0304】

【化54】



40

【0305】

丸底フラスコ中で攪拌中の塩化ホスホリル (350 mL、3.76 モル) に、3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンの N-酸化物 (47 g、348 ミリモル) を 0℃ で少しずつ添加し、反応混合物を 115℃ で 24 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で濃縮乾固した。残渣を砕いた氷上に注ぎ、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて中和し、酢酸エチル (1 L、2 回) を用いて抽出し、水 (500 mL)、飽和食塩水 (500 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、31.5 g の表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.52 (d, J=11.29 Hz, 2H), 8.30 (d, J=5.02 Hz,

50

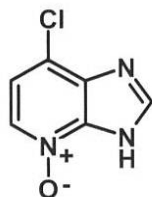
1H), 8.08 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.40 (d, J=5.27 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.28 Hz, 1H).

【0306】

ステップc: 7-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンのN-酸化物の合成

【0307】

【化55】



10

【0308】

酢酸エチル (450 mL) 中の7-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (31.3 g、204ミリモル) の溶液に、m-クロロ過安息香酸 (55%、89.5 g、286ミリモル) を0℃で少しずつ添加し、反応混合物を室温で7時間攪拌した。反応混合物を、ヘキサン (500 mL) を用いて希釈し、ろ過した。形成した固体を真空下で乾燥して、48.3 gの表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.52 (s, 1H), 8.23 (d, J=6.78 Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.40 (d, J=6.78 Hz, 1H).

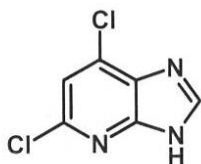
【0309】

20

ステップc: 5,7-ジクロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの合成

【0310】

【化56】



【0311】

丸底フラスコ中で攪拌中の塩化ホスホリル (240 mL、262ミリモル) に、7-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンのN-酸化物 (48 g、284ミリモル) を0℃で少しずつ添加し、反応混合物を115℃で24時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。溶媒を減圧下で濃縮乾固した。残渣を砕いた氷上に注ぎ、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて中和し、酢酸エチル (1 L、2回) を用いて抽出し、水 (500 mL)、飽和食塩水 (500 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (100~200メッシュ) により、メタノールおよびジクロロメタン (5%のメタノール) を溶離液として使用し精製して、22.8 gの表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.59 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.01 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H).

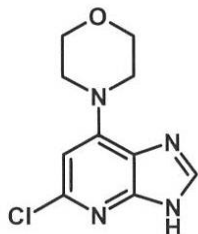
40

【0312】

ステップd: 5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの合成

【0313】

【化 5 7】



【0 3 1 4】

銅製ボンベ中で、エタノール（180 mL）中の5, 7-ジクロロ-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン（17.75 g、94.4ミリモル）の溶液に、モルホリン（82.1 g、944ミリモル）を添加し、スチールボンブ（street bomb）中において反応混合物を140℃で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水中に注ぎ、形成した沈殿物をろ過し、真空下で乾燥して、16.2 gの表題化合物を得た。

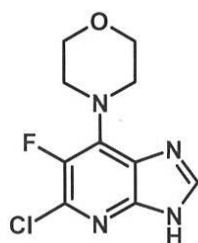
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.72-13.12 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.88 (d, $J=4.52$ Hz, 4H), 3.70-3.76 (m, 4H).

【0 3 1 5】

ステップ e：5-クロロ-6-フルオロ-7-（モルホリン-4-イル）-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンの合成

【0 3 1 6】

【化 5 8】



【0 3 1 7】

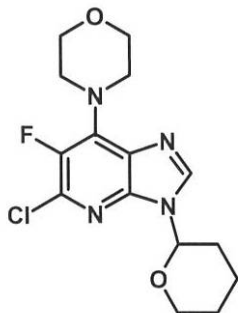
アセトニトリルおよび水（9：1、60 mL）中の5-クロロ-7-（モルホリン-4-イル）-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン（4 g、16.74ミリモル）の溶液に、select fluor（14.8 g、41.84ミリモル）を添加し、マイクロ波下において150℃で10分間加熱した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム（30 mL）中に注ぎ、酢酸エチル（100 mL、2回）を用いて抽出し、水（50 mL）、飽和食塩水（50 mL）を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン（6%のメタノール）を溶離液として使用し精製して、1.15 gの表題化合物を（粗化合物として）得た。

【0 3 1 8】

ステップ f：5-クロロ-6-フルオロ-7-（モルホリン-4-イル）-3-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンの合成

【0 3 1 9】

【化 5 9】



10

【0 3 2 0】

酢酸エチル（15 mL）中の化合物（1.13 g、4.40 ミリモル、ステップ e）の溶液に、p-トルエンスルホン酸（170 mg、0.88 ミリモル）および 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン（923 mg、10.99 ミリモル）を添加し、反応混合物を 12 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（300 mL）を用いて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム（100 mL）、水（100 mL）、飽和食塩水（100 mL）を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーにより、メタノール／ジクロロメタン（1%のメタノール）を溶離液として使用し精製して、650 mg の粗混合物（F : Cl : H）を得た。

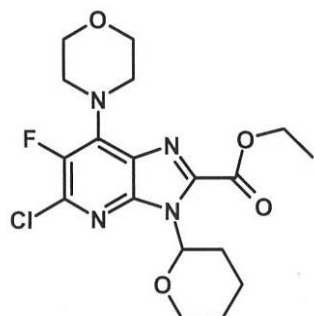
【0 3 2 1】

20

ステップ g : エチル 5-クロロ-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート の合成

【0 3 2 2】

【化 6 0】



30

【0 3 2 3】

テトラヒドロフラン（150 mL）中の 5-クロロ-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン（5.4 g、15.81 ミリモル）の溶液に、n-ブチルリチウム（1.6 M、14.85 mL、23.76 ミリモル）を -78 °C で添加し、反応混合物を同じ温度で 1 時間攪拌し、さらに、-40 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を、テトラヒドロフラン中のエチルクロロホルメート（13.68 g、126.72 ミリモル）の溶液中に -78 °C で注ぎ入れ、反応混合物を 10 分間攪拌した。次いで、これを、飽和塩化アンモニウム（75 mL）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（400 mL、3 回）を用いて抽出し、水（200 mL）、飽和食塩水（200 mL）を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル-ヘキサン（1 : 1）を溶離液として使用して、化合物を精製して、1.9 g の表題化合物、およびエチル 5-クロロ-6-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート（0.91 g）を得た。

40

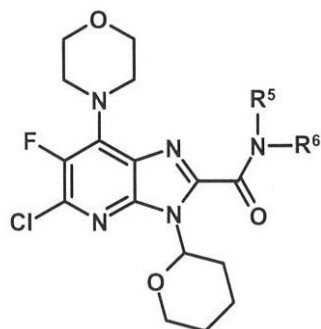
【0 3 2 4】

50

ステップ h : 化合物 4 a (式中、Y は、C F および C C l である) の合成

【0325】

【化61】



10

【0326】

テトラヒドロフラン (10~70 mL) 中の化合物 1 b (2.5 当量) の溶液に、アルミニウムトリメチル (aluminium trimethyl) (2.5 当量) を -10℃ で添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、この溶液を、テトラヒドロフラン中のエチル 5-クロロ-6-フルオロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート (10~70 mL 中の 1 当量) に添加し、反応混合物を 100℃ で 20 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50~200 mL) およびメタノール (5~25 mL) を用いて希釈した。次いで、これを、水 (30~150 mL) と酢酸エチル (200~600 mL) を用いて分液した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタン (5~15% のメタノール) を溶離液として使用し精製して、表題化合物を得た。

20

【0327】

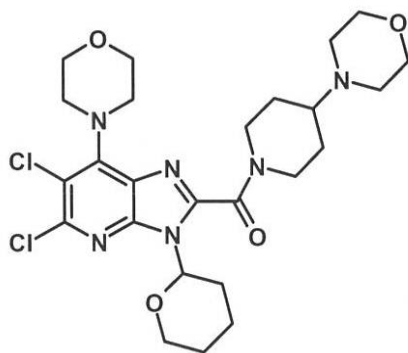
(参考例 12)

[5, 6-ジクロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] メタノンの合成

30

【0328】

【化62】



40

【0329】

テトラヒドロフラン (8 mL) 中の 4-モルホリノピペリジン (2.5 当量) の溶液に、トリメチルアルミニウム (2.5 当量) を -10℃ で添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、この溶液を、テトラヒドロフラン中のエチル 5, 6-ジクロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート (1 当量、8 mL) に添加し、反応混合物を 100℃ で 20 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エ

50

チル (50 mL) およびメタノール (5 mL) を用いて希釈した。次いで、これを、水と酢酸エチルを用いて分液した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノールおよびジクロロメタンを溶離液として使用し精製して、表題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.58-5.74 (m, 1H), 4.36-4.53 (m, 1H), 3.94-4.06 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 4H), 3.56 (br. s., 5H), 2.85-3.14 (m, 2H), 2.46 (d, $J=3.76$ Hz, 6H), 1.80-1.97 (m, 3H), 1.61-1.76 (m, 2H), 1.29-1.58 (m, 4H).

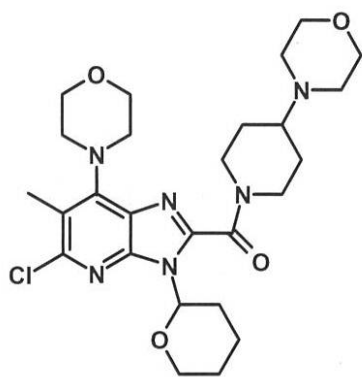
【0330】

(参考例13)

[5-クロロ-6-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル][4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]メタノンの合成

【0331】

【化63】

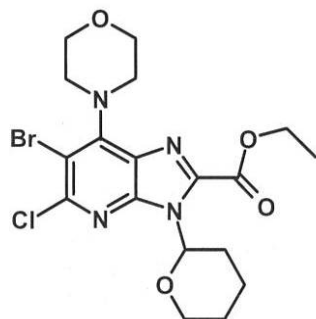


【0332】

ステップa: エチル6-ブロモ-5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート の合成

【0333】

【化64】



【0334】

ジメチルホルムアミド (22 mL) 中のエチル5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート (2.75 g, 6.96ミリモル) の溶液に、ジメチルホルムアミド (8 mL) 中のN-ブロモスクシンイミド (1.24 g, 6.96ミリモル) を0℃で滴下し、室温で90分間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、酢酸エチル (250 mL, 3回) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、酢酸エチルおよびヘキサン (1:1) を溶離液として使用し精製して、2.65 gの表題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.22 (m, 1H), 4.42-4.56 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 4H), 3.66-3.82 (m, 5H), 2.90-3.02 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.47 (m, 3H). 質量スペクトル (ESI): m/z 472.95 (M+H)および474.93 (M+2H).

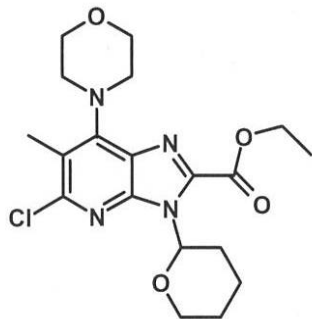
【0335】

ステップb: エチル 5-クロロ-6-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート の合成

【0336】

【化65】

10



20

【0337】

1, 2-ジクロロエタン (5 mL) 中のエチル 6-ブロモ-5-クロロ-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート (250 mg, 0.52 mmol) の溶液に、メチルボロン酸 (126 mg, 2.1 mmol) および炭酸セシウム (514 mg, 1.58 mmol) を添加し、反応混合物を、アルゴンを用いて10分間パージした。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (61 mg, 0.05 mmol) を添加し、混合物を140℃で90分間加熱した。反応混合物を冷却し、ジクロロメタン (50 mL) を用いて希釈し、真空下で濃縮乾固した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノール/ジクロロメタン (5%のメタノール) を溶離液として使用し精製して、110 mg の表題化合物を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.20-6.27 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.10-4.18 (m, 1H), 3.83-3.92 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 4H), 2.95-3.08 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 2H), 1.57-1.61 (m, 1H), 1.47 (m, 3H). 質量スペクトル (ESI): m/z 409.08 (M+H)および411.06 (M+2H).

【0338】

ステップc: [5-クロロ-6-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル] [4-(モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル] メタノンの合成

40

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の4-モルホリノピペリジン (1.06 g, 6.23 mmol) の溶液に、アルミニウムトリメチル (3.1 mL, 6.23 mmol) を-10℃で添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、この溶液を、テトラヒドロフラン (5 mL) 中のエチル 5-クロロ-6-メチル-7-(モルホリン-4-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-カルボキシレート (850 mg, 2.08 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を100℃で20時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) およびメタノール (5 mL) を用いて希釈した。次いで、これを、水 (50 mL) と酢酸エチル (400 mL) との間で分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で脱水し、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより、メタノール-ジクロロ

50

メタン（５％のメタノール）を溶離液として使用し精製して、７５０ｍｇの表題化合物を灰白色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.76-5.90 (m, 1H), 4.62-4.81 (m, 1H), 4.02-4.13 (m, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.64-3.77 (m, 6H), 3.46-3.59 (m, 4H), 2.82-3.13 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.55 (br. s., 4H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.93-2.06 (m, 3H), 1.63-1.82 (m, 3H), 1.45-1.55 (m, 3H). 質量スペクトル (ESI): m/z 533.18 (M+H)および535.11 (M+2H).

アミン化合物 1 b の合成

【 0 3 3 9 】

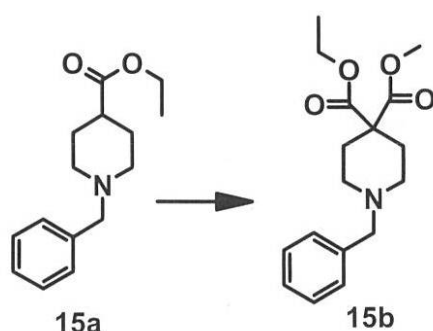
(参考例 1 5)

２－オキサ－７－アザスピロ〔３．５〕ノナンの合成

ステップ a : 化合物 1 5 b の合成

【 0 3 4 0 】

【化 6 6】



【 0 3 4 1 】

テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中のジイソプロピルアミン（１．６３ｇ、１６．１８ミリモル）の溶液に、*n*-ブチルリチウム（ヘキサン中の１．６Ｍ、１０ｍＬ、１６．１８ミリモル）を０℃で添加し、室温で３０分間攪拌し、続いて、０℃で冷却した。この用事調製したリチウムジイソプロピルアミドを、テトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中の化合物 1 5 a（２ｇ、８．０９７ミリモル）の溶液に－７８℃で滴下し、－４０℃で１時間攪拌した。反応混合物を－７８℃に冷却し；メチルクロロホルメート（０．８４１ｇ、８．９０ミリモル）を添加した。同じ温度で２時間、かつ室温で３～４時間攪拌し続けた。飽和塩化アンモニウム（１００ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（１００ｍＬ、３回）を用いて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、２．１ｇの化合物 1 5 b を得た。

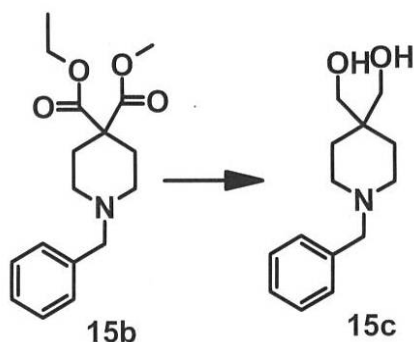
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.06-7.45 (m, 5H), 4.13 (q, 2H), 3.63-3.69 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.33 (br. s., 4H), 1.99 (t, $J=5.40$ Hz, 4H), 1.02-1.35 (t, 3H).

【 0 3 4 2 】

ステップ b : 化合物 1 5 c の合成

【 0 3 4 3 】

【化 6 7】



10

【0 3 4 4】

テトラヒドロフラン（50 mL）中の化合物 15b（2.2 g、7.189 ミリモル）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（0.683 g、17.97 ミリモル）を 0℃で少しずつ添加し、室温で 2～3 時間攪拌した。次いで、これに、飽和硫酸ナトリウム（100 mL）を 0℃で滴下した。反応混合物を c e l i t e 上でろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、1.3 g の化合物 15c を得た。

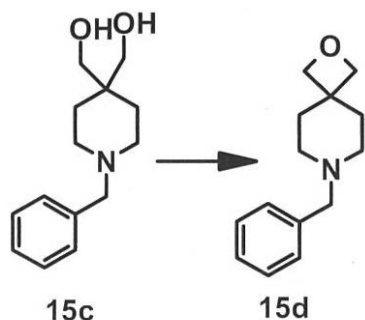
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 6.89-7.43 (m, 5H), 4.30 (br. s., 2H), 3.42 (br. s., 2H), 3.33 (br. s., 2H), 2.28 (br. s., 4H), 1.35 (br. s., 4H).

【0 3 4 5】

ステップ c：化合物 15d の合成

【0 3 4 6】

【化 6 8】



30

【0 3 4 7】

テトラヒドロフラン（60 mL）中の化合物 15c（2.8 g、11.91 ミリモル）の溶液に、*n*-ブチルリチウム（ヘキサン中の 1.6 M、7.4 mL、11.91 ミリモル）を 0℃で添加し、同じ温度で 30 分間攪拌した。これに、テトラヒドロフラン（10 mL）中の *p*-トルエンスルホンクロリド（2.26 g、11.91 ミリモル）の溶液を滴下し、0℃で 1～2 時間攪拌し続けた。次いで、これに、*n*-ブチルリチウム（ヘキサン中の 1.6 M、7.4 mL、11.91 ミリモル）を添加し、同じ温度で 30 分間攪拌し、次いで、70℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム（100 mL）を添加し、酢酸エチル（100 mL、2 回）を用いて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、1.8 g の化合物 15d を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.01-7.56 (m, 5H), 4.40 (s, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.31 (br. s., 4H), 1.86 (t, $J=5.14$ Hz, 4H).

【0 3 4 8】

ステップ d：2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナンの合成

メタノール（50 mL）中の化合物 15d（1.8 g、8.29 ミリモル）の溶液に、パラジウム炭素（0.5 g）を添加し、水素雰囲気（バルーン圧）下において室温で 18～22 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、1 g の 2-オキサ

50

ー 7-アザスピロ [3. 5] ノナンを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.26-4.59 (s, 4H), 2.63-2.88 (m, 4H), 1.73-1.96 (m, 4H).

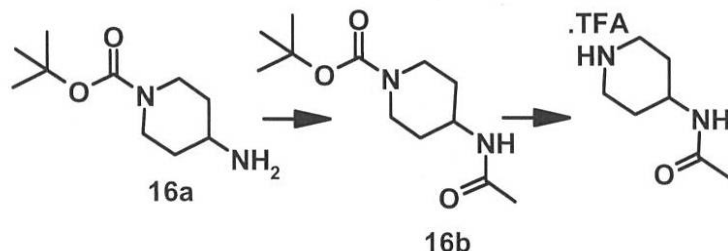
【0349】

(参考例16)

N-(ピペリジン-4-イル) アセトアミドの合成

【0350】

【化69】



10

【0351】

ジクロロメタン (15 mL) 中の化合物 16a (1 g、5 ミリモル) の溶液に、塩化アセチル (0.3 mL、5.5 ミリモル) を 0℃ で添加し、室温で一晩撹拌した。揮発性物質を真空下で除去し、水 (30 mL)、続いて、飽和炭酸水素ナトリウム (30 mL) を添加し、次いで、酢酸エチル (250 mL、3 回) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和食塩水 (100 mL) を用いて洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、460 mg の化合物 16b を得た。ジクロロメタン (10 mL) 中の化合物 16b (460 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を室温で添加し、一晩撹拌した。揮発性物質を真空下で除去し、ジエチルエーテル (50 mL) を使用して碎いた。沈殿物をろ過し、真空下で乾燥して、380 mg の N-(ピペリジン-4-イル) アセトアミドを得た。

20

【0352】

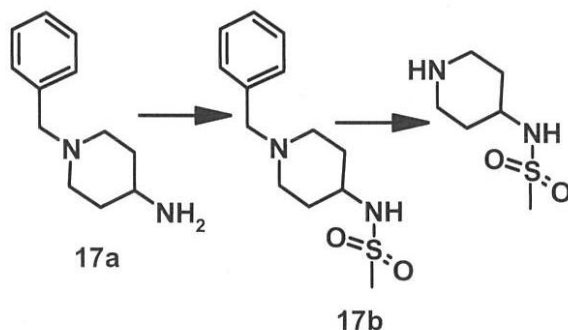
(参考例17)

N-(ピペリジン-4-イル) メタンスルホンアミドの合成

30

【0353】

【化70】



40

【0354】

ジクロロメタン (10 mL) 中の化合物 17a (1 g、5.263 ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン (1.07 mL、7.81 ミリモル) を 0℃ で添加し、続いて、メタンスルホンクロリド (0.81 mL、6.315 ミリモル) を添加し、室温で一晩撹拌した。揮発性物質を真空下で除去し、水 (30 mL) を添加し、次いで、ジクロロメタン (150 mL、3 回) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和食塩水 (75 mL) を用いて洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、430 mg の化合物 17b を得た。メタノール (15 mL) 中のこの化合物 (430 mg) の溶液に、

50

パラジウム炭素（250mg）を添加し、水素雰囲気（バルーン圧）下において室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、200mgのN-（ピペリジン-4-イル）メタンスルホンアミドを得た。

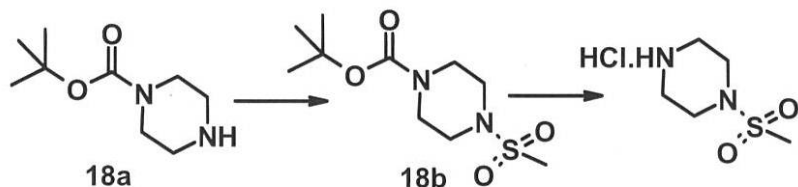
【0355】

（参考例18）

1-（メチルスルホニル）ピペラジンの合成

【0356】

【化71】



10

【0357】

ジクロロメタン（40mL）中の化合物18a（2g、10.80ミリモル）の溶液に、トリエチルアミン（3mL、21.60ミリモル）を0℃で添加し、続いて、メタンスルホニルクロリド（1mL、12.96ミリモル）を添加し、室温で一晩攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、水（50mL）を添加し、続いて、ジクロロメタン（300mL、3回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和食塩水（200mL）を用いて洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、430mgの化合物18bを得た。1,4-ジオキサン（15mL）中のこの化合物（2g、7.56ミリモル）の溶液に、1,4-ジオキサン塩酸を0℃で添加し、室温で一晩攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、ジエチルエーテル（50mL）で碎いた。沈殿物をろ過し、真空下で乾燥して、1.7gの1-（メチルスルホニル）ピペラジンを得た。

20

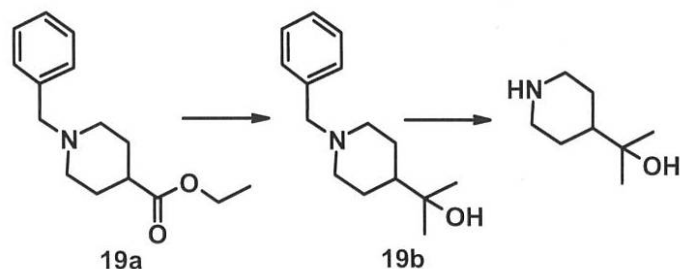
【0358】

（参考例19）

2-（ピペリジン-4-イル）プロパン-2-オール

【0359】

【化72】



30

【0360】

テトラヒドロフラン（100mL）中の化合物19a（10g、40.6ミリモル）の溶液に、メチルマグネシウムブロミド（54mL、162.4ミリモル）を0℃で滴下し、室温で一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム（150mL）を反応混合物に添加し、酢酸エチル（300mL、3回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、7.5gの化合物19bを得た。メタノール（150mL）中のこの化合物（7.5g）の溶液に、パラジウム炭素（2g）を添加し、水素雰囲気（バルーン圧）下において室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、5.3gの2-（ピペリジン-4-イル）プロパン-2-オールを得た。

40

【0361】

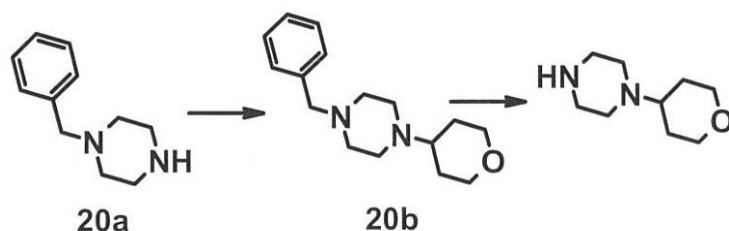
（参考例20）

1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピペラジンの合成

50

【0362】

【化73】



【0363】

10

テトラヒドロフラン（200 mL）中の化合物 20 a（12 g、68.08 ミリモル）の溶液に、4-テトラヒドロピラノン（13.632 g、136.16 ミリモル）および p-トルエンスルホン酸（389 mg、2.04 ミリモル）を添加し、続いて、酢酸（6 mL）を添加した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（28.9 g、136.16 ミリモル）を 0℃ で少しずつ添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム（150 mL）を添加し、ジクロロメタン（300 mL、3 回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを、（ジクロロメタン中の 5% のメタノールを溶離液として）フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、12.5 g の化合物 20 b を得た。メタノール（200 mL）中のこの化合物（15 g）の溶液に、パラジウム炭素（3 g）を添加し、Parr 社製の装置（Parr apparatus）中、水素圧（50 psi）、室温で 6 時間振とうさせた。反応混合物をろ過し、メタノールを用いて洗浄した。ろ液を真空下で濃縮して、10 g の 1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピペラジンを得た。類似の様式で、cis-2,6-ジメチル-4-（ピペリジン-4-イル）モルホリンおよび 4-（ピペリジン-3-イル）モルホリンを調製した。

20

【0364】

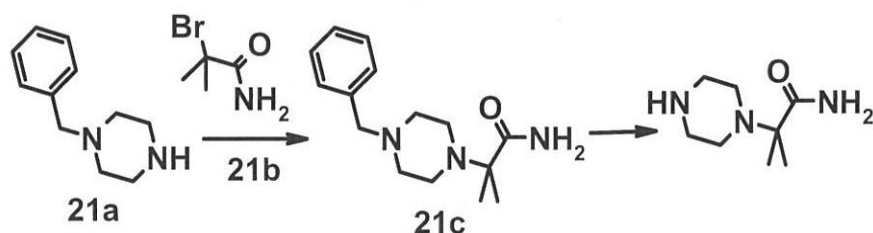
（参考例 21）

2-メチル-2-（ピペラジン-1-イル）プロパンアミドの合成

【0365】

【化74】

30



【0366】

アセトニトリル（40 mL）中の化合物 21 a（2.5 g、14.2 ミリモル）、化合物 21 b（4.72 g、28.41 ミリモル）および炭酸セシウム（9.3 g、28.41 ミリモル）の溶液を、100℃ で 18 時間加熱した。水（25 mL）を添加し、酢酸エチル（150 mL、3 回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを、（ジクロロメタン中の 3% のメタノールを溶離液として）フラッシュクロマトグラフィーを使用し精製して、3.05 g の化合物 21 c を得た。メタノール（60 mL）中のこの化合物（3 g）の溶液に、パラジウム炭素（1 g）を添加し、水素雰囲気（バルーン圧）下において室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、2.25 g の 2-メチル-2-（ピペラジン-1-イル）プロパンアミドを得た。

40

【0367】

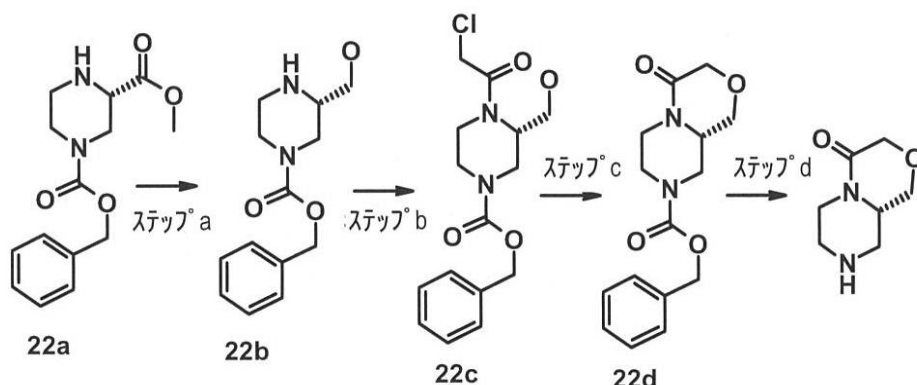
（参考例 22）

50

(9aR)-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4(3H)-オンの合成

【0368】

【化75】



10

【0369】

ステップa：乾燥テトラヒドロフラン（100 mL）中の化合物22a（10 g、36.1ミリモル）の溶液に、水素化ホウ素リチウム（1.13 g、54.51ミリモル）を0℃で少しずつ添加した。反応混合物を、室温で18時間撹拌した。酢酸エチル（200 mL）を滴下し、続いて、水（50 mL）を添加し、次いで、酢酸エチル（250 mL、3回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。ジクロロメタン中の5%のメタノールを溶離液として使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュ）により、8.5 gの化合物22bを得た。

20

【0370】

ステップb：ジクロロメタン（50 mL）中の化合物22b（4.4 g、17.6ミリモル）の溶液に、トリエチルアミン（5.9 mL、52.8ミリモル）および塩化クロロアセチル（2 mL、17.6ミリモル）を0℃で滴下した。反応混合物を、室温で90分間撹拌した。水（30 mL）を添加し、酢酸エチル（150 mL、3回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、4.8 gの化合物22cを得た。

30

【0371】

ステップc：乾燥テトラヒドロフラン（45 mL）中の化合物22c（4.8 g、14.81ミリモル）の溶液に、三級ブトキシドカリウム（potassium tertiarybutoxide）（2.48 g、22.2ミリモル）を0℃で少しずつ添加した。反応混合物を、室温で18時間撹拌した。水（30 mL）を添加し、酢酸エチル（150 mL、3回）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを、カラムクロマトグラフィー（100～200メッシュ）により、ジクロロメタン中の5%のメタノールを溶離液として使用し精製して、2.5 gの化合物22dを得た。

40

【0372】

ステップd：メタノール（20 mL）中の化合物22d（2.5 g、8.68ミリモル）の溶液に、パラジウム炭素（500 mg）を添加し、水素雰囲気（バルーン圧）下において室温で一晩撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、1.3 gの(9aR)-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4(3H)-オンを得た。

【0373】

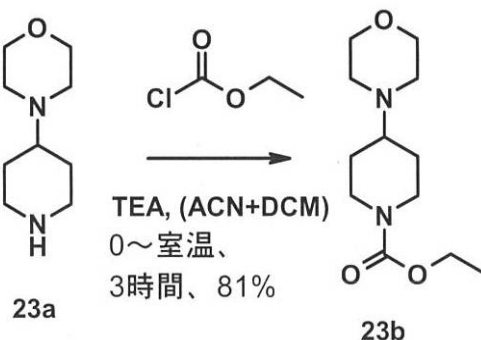
（参考例23）

エチル4-（モルホリン-4-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【0374】

50

【化 7 6】



10

【0 3 7 5】

アセトニトリル／ジクロロメタン（100 mL：20 mL）中のモルホリンピペリジン 23a（5 g、29.23 mmol；AK Scientific）の溶液に、トリエチルアミン（5.90 g、58.47 mmol）を室温で添加し、0 °C に冷却した。温度に達したら、エチルクロロホルメート（3.798 g、35.076 mmol）を添加し、同じ温度で10分間、続いて、室温で2～3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、水（400 mL）をろ液に添加し、ジクロロメタン（500 mL×2）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、エチル 4-（モルホリン-4-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（5.8 g）を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.86-4.09 (q, 2H), 3.86-4.09 (bs, 2H), 3.50-3.62 (m, 4H), 2.76 (br. s., 2H), 2.36-2.46 (m, 4H), 2.30 (tt, J=3.54, 11.01 Hz, 1H), 1.65-1.82 (m, 2H), 1.05-1.35 (m, 2H), 1.05-1.35 (t, 3H).

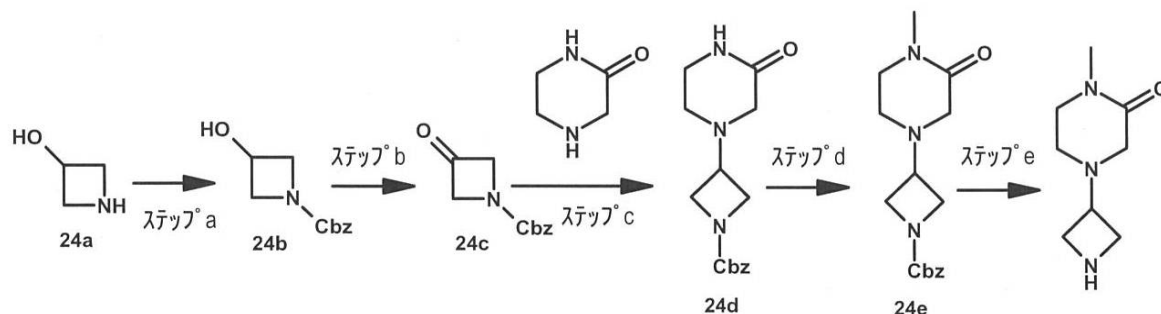
【0 3 7 6】

（参考例 2 4）

4-（アゼチジン-3-イル）-1-メチルピペラジン-2-オンの合成

【0 3 7 7】

【化 7 7】



30

【0 3 7 8】

ステップ a：テトラヒドロフラン（500 mL）中の化合物 24a（12 g、109.5 mmol；Spectrochem）の溶液に、炭酸カリウム（45.417 g、328.617 mmol）を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。上記の反応混合物に、ベンジルクロロホルメート（52.35 mL、153.35 mmol）を0 °C で滴下し、反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで、水（250 mL）を添加し、酢酸エチル（500×3 mL）を用いて抽出し、飽和食塩水（250 mL）を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中の0～5%のメタノールを溶離液として使用し精製して、化合物 24b（52.9%；18 g）を得た。

40

【0 3 7 9】

ステップ b：ジクロロメタン（500 mL）中の化合物 24b（9 g、43.47 mmol）の溶液に、デスマーチン-ペルヨージン（Desse-Martin perio

50

dinane) (36.86 g、86.95ミリモル)を添加し、反応混合物を室温で15時間攪拌し、次いで、プフナー漏斗を通してろ過した。ろ液を、水(200 mL)、飽和食塩水(200 mL)を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、化合物24c(95.4%; 8.5 g)を得た。

【0380】

ステップc: テトラヒドロフラン(100 mL)中の化合物24c(6.15 g、30ミリモル)の溶液に、ピペラジン-2-オン(2 g、20ミリモル; Spectrochem)および氷酢酸(1.8 g、30ミリモル)、p-トルエンスルホン酸(344 mg、2ミリモル)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(7.42 g、35ミリモル)を添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて中和し、酢酸エチル(200×3 mL)を用いて抽出し、飽和食塩水(150 mL)を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中の0~5%のメタノールを溶離液として使用し精製して、化合物24d(3.5 g)を得た。

10

【0381】

ステップd: ジメチルホルムアミド(50 mL)中の化合物24d(2 g、6.9ミリモル)の溶液に、水素化ナトリウム(414 mg、10.35ミリモル)を0℃で添加し、反応混合物を30分間攪拌し、ヨウ化メチル(1.175 g、8.28ミリモル)を添加し、室温で4時間攪拌した。水(100 mL)を反応混合物に添加し、酢酸エチル(250×3 mL)を用いて抽出し、水(300 mL)、飽和食塩水(300 mL)を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、化合物24e(1.5 g)を得た。

20

【0382】

ステップe: メタノール(50 mL)中の化合物24e(1.5 g、4.95ミリモル)の溶液に、炭素上のパラジウム(palladium on carbon)(400 mg)を添加し、反応混合物を、parr社製の装置中、50 psiの水素で2時間攪拌し、次いで、celiteを通してろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、4-(アゼチジン-3-イル)-1-メチルピペラジン-2-オン(800 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.91-7.97 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 4H), 3.21-3.27 (m, 2H), 2.84 (br. s., 3H), 2.80-2.82 (m, 5H).

30

【0383】

類似の様式で、化合物24dを使用して、4-(アゼチジン-3-イル)ピペラジン-2-オンを調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.48 (s, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 3.42 (五重線, J=7.59 Hz, 4H), 3.12-3.15 (m, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H).

同様に、4-(アゼチジン-3-イル)モルホリン(3.0 g)および(2R, 6S)-4-(アゼチジン-3-イル)-2,6-ジメチルモルホリン(2.0 g)を調製した。

【0384】

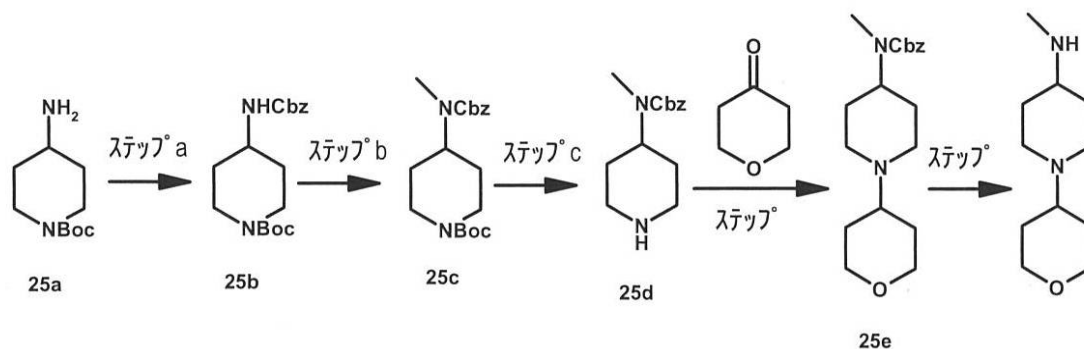
40

(参考例25)

N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-アミンの合成

【0385】

【化 7 8】



10

【0386】

ステップa：ジクロロメタン（200 mL）中の化合物25a（10 g、50ミリモル）の溶液に、トリエチルアミン（10.1 g、100ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。上記の反応混合物に、ベンジルククロホルメート（17 mL、60ミリモル）を0℃で滴下し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで、これを、ジクロロメタンを用いて希釈し、水（250 mL）、飽和食塩水（250 mL）を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中の50～60%の酢酸エチルを溶離液として使用し精製して、化合物25b（8 g）を得た。

20

【0387】

ステップb：テトラヒドロフラン（150 mL）中の化合物25b（8 g、23.95ミリモル）の溶液に、水素化ナトリウム（1.24 g、31.13ミリモル）を0℃で添加し、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物に、ヨウ化メチル（5.099 g、35.92ミリモル）を添加し、室温で12時間攪拌した。水（100 mL）を添加し、酢酸エチル（250×3 mL）を用いて抽出し、飽和食塩水（300 mL）を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、化合物25c（8 g）を得た。

【0388】

ステップc：ジクロロメタン（50 mL）中の化合物25c（4 g、11.49ミリモル）の溶液に、ジオキサン（11 mL、44ミリモル）中の塩酸（4 M）を添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。これを真空下で濃縮し、ジエチルエーテルで摩砕し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて中和し、ジクロロメタンを用いて抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、化合物25d（2 g）を得た。

30

【0389】

ステップd：テトラヒドロフラン（50 mL）中の化合物25d（2 g、8.6ミリモル）の溶液に、化合物テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン（1.6 g、17.2ミリモル）および氷酢酸（1 g、17.2ミリモル）、p-トルエンスルホン酸（172 mg、1ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。これに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（3.4 g、17.2ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで、これを、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を用いて中和し、酢酸エチル（200×3 mL）を用いて抽出し、飽和食塩水（150 mL）を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中の0～5%のメタノールを溶離液として使用し精製して、化合物25e（1.5 g）を得た。

40

【0390】

ステップe：メタノール（50 mL）中の化合物25e（1.5 g、4.5ミリモル）の溶液に、炭素上のパラジウム（400 mg）を添加し、反応混合物を、parr社製の装置中、50 psiの水素で2時間攪拌した。次いで、これを、celiteを通してろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、表題の化合物（800 mg）を得た。

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm: 4.02 (dd, J=4.52, 11.29 Hz, 2H), 3.37 (dt, J=

50

2.01, 11.80 Hz, 2H), 2.87-2.98 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.19 (dt, J=2.26, 11.54 Hz, 2H), 1.70-1.96 (m, 4H), 1.59 (dq, J=4.52, 12.21 Hz, 2H), 1.28-1.43 (m, 2H).

【0391】

類似の様式で、上記のステップ d において、オキセタン-3-オン (1.23 g、17.2 ミリモル) を使用して、N-メチル-1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-アミンを調製した。

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm: 4.56-4.67 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38-2.43 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 4H).

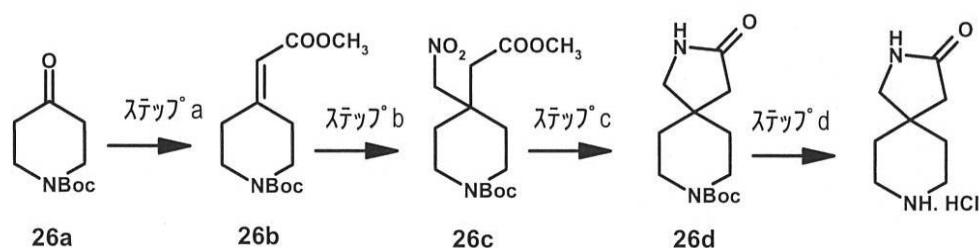
【0392】

(参考例 26)

2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンの合成

【0393】

【化79】



【0394】

ステップ a: ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の水素化ナトリウム (1.2 g、30.15 ミリモル) の溶液に、トリメチルホスホノアセテートを 0℃ で滴下し、反応混合物を 30 分間攪拌した。ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の化合物 26a (5 g、25.12 ミリモル) の溶液を 0℃ で滴下し、反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いで、水を添加し、酢酸エチル (300 × 3 mL) を用いて抽出し、水 (200 mL)、飽和食塩水 (200 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/40~50% 酢酸エチルを溶離液として使用し精製して、化合物 26b (3 g) を得た。

【0395】

ステップ b: アセトニトリル (100 mL) 中の化合物 26b (8 g、31.37 ミリモル) の溶液に、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (6.2 mg、40.78 ミリモル) およびニトロメタン (2.48 g、40.78 ミリモル) を添加し、反応混合物を 4 時間還流した。次いで、溶媒を真空下で濃縮させ、残渣を、酢酸エチル (800 mL) を用いて希釈し、水 (300 × 2 mL)、鹹水 (300 mL) を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、化合物 26c (4.5 g) を得た。

【0396】

ステップ c: メタノール (50 mL) 中の化合物 26c (4.5 g、14.15 ミリモル) の溶液に、炭素上のパラジウム (1 g) を添加し、反応混合物を、parr 社製の装置において 50 psi の水素で 2 時間攪拌した。次いで、これを、セライトを用いてろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、化合物 26d (3.5 g) を得た。

【0397】

ステップ d: ジクロロメタン (50 mL) 中の化合物 26d (3.5 g、13.8 ミリモル) の溶液に、ジオキサン (14 mL、56 ミリモル) 中の塩酸 (4 M) を添加し、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。これを真空下で濃縮し、ジエチルエーテルで碎いて、2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン (2 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.08-3.19 (m, 2H), 2.97-3.01 (m, 2H), 2.56-2.65

10

20

30

40

50

(m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 1.38-1.45 (m, 4H).

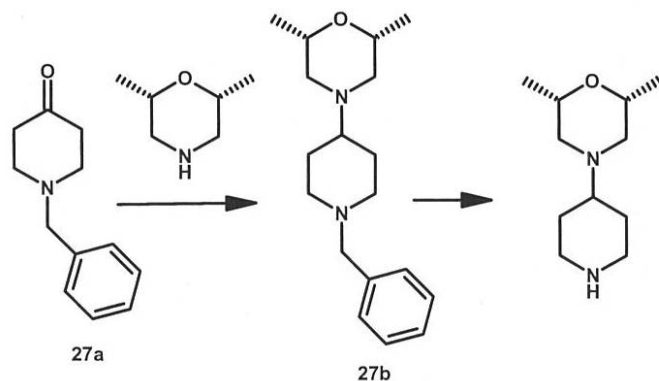
【0398】

(参考例27)

(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル) モルホリンの合成

【0399】

【化80】



10

【0400】

ステップa: テトラヒドロフラン (90 mL) 中の化合物 27a (6 g、33.89 ミリ
 モル) の溶液に、cis-2, 6-ジメチルモルホリン (4.596 g、40.67 ミリ
 モル) および p-トルエンスルホン酸 (645 mg、3.38 ミリモル)、続いて、酢酸
 (5 mL、67.79 ミリモル) を添加した。5 分後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナ
 トリウム (14.305 g、67.79 ミリモル) を 0℃ で少しずつ添加し、反応物を室
 温で一晩撹拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を添加し、ジクロロメタンを使用して
 抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得
 、これを、ジクロロメタン中の 0~5% のメタノールを使用するフラッシュクロマトグラ
 フィー (シリカゲル) により精製して、化合物 27b (7 g) を得た。

20

【0401】

ステップb: メタノール (100 mL) 中の化合物 27b (7 g) の溶液に、パラジウム
 炭素 (2 g) を添加し、水素雰囲気 (バルーン圧) 下において室温で一晩撹拌した。反応
 混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-4-(
 ピペリジン-4-イル) モルホリン (4.1 g) を得た。

30

【0402】

類似の様式で、1-ベンジルピペリジン-3-オン (5 g、26.45 ミリモル) およ
 びモルホリン (4.6 mL、52.9 ミリモル) を使用して、4-(ピペリジン-3-イ
 ル) モルホリン (3.0 g) も調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.48-3.58 (m, 4H), 3.05 (d, J=11.54 Hz, 1H),
 2.71-2.95 (m, 2H), 2.36-2.48 (m, 6H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.84 (d, J=2.01 Hz, 1H),
 1.59-1.69 (m, 1H), 1.24-1.37 (m, 2H).

【0403】

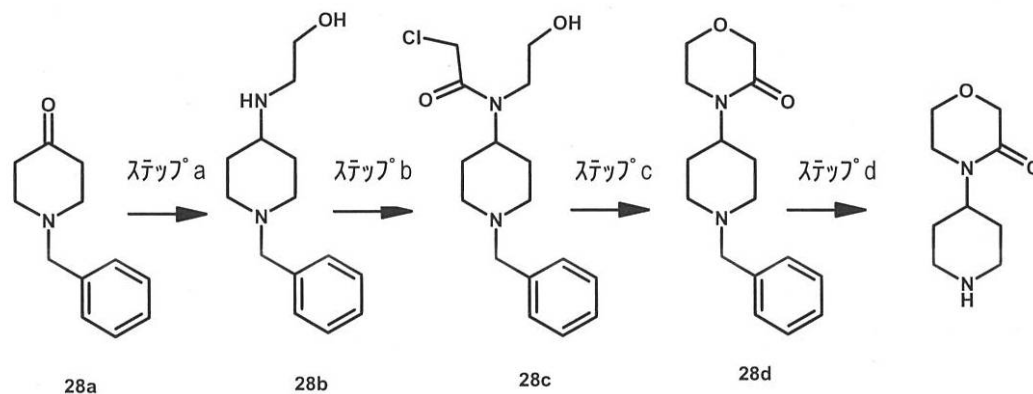
(参考例28)

4-(ピペリジン-4-イル) モルホリン-3-オンの合成

【0404】

40

【化 8 1】



10

【0405】

ステップ a: 1, 2-ジクロロエタン (60 mL) 中の化合物 28a (3 g、15.85 ミリモル) の溶液に、2-アミノエタノール (0.96 g、15.85 ミリモル) および 酢酸 (1.14 g、19.2 ミリモル) を室温で添加した。5 分後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (10.05 g、66.12 ミリモル) を少しずつ添加し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を添加し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、化合物 28b (3.5 g) を得た。

20

【0406】

ステップ b: 1, 2-ジクロロエタン (20 mL) 中の化合物 28b (1 g、4.27 ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン (1.19 mL、8.54 ミリモル) および塩化クロロアセチル (0.52 mL、6.41 ミリモル) を 0℃ で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を添加し、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、化合物 28c (1.3 g) を得た。

【0407】

ステップ c: ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の化合物 28c (1.4 g、4.5 ミリモル) の溶液に、水素化ナトリウム (110 mg、4.95 ミリモル) を -10℃ で少しずつ添加し、60 分間攪拌し、室温で 2 時間温めかつ攪拌した。反応混合物を、80℃ で 15 時間、次いで、室温で 48 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水を添加し、ジクロロメタンを用いて抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗生成物を得、これを、シリカゲル (100~200 のメッシュサイズ) カラムクロマトグラフィーならびに溶離液としての 0~5% メタノール/ジクロロメタンの系を使用し精製して、化合物 28d (450 mg) を得た。

30

【0408】

ステップ d: メタノール (30 mL) 中の化合物 28d (2.5 g) の溶液に、パラジウム炭素 (500 mg) を添加し、水素雰囲気 (バルーン圧) 下において室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、4-(ピペリジン-4-イル) モルホリン-3-オン (1.5 g) を得た。

40

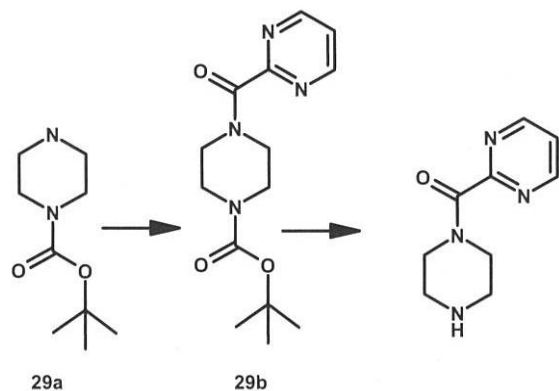
【0409】

(参考例 29)

ピペラジン-1-イル (ピリミジン-2-イル) メタノンの合成

【0410】

【化 8 2】



10

【0 4 1 1】

ステップ a : ジクロロメタン (15 mL) 中の化合物 29a (500 mg、2.688 ミリモル; Spectrochem) の溶液に、ピリミジン-2 カルボン酸 (430 mg、3.495 ミリモル)、(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (1.276 g、3.36 ミリモル)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.55 mL、9.406 モル) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンを用いて希釈し、10%の塩酸溶液、続いて、炭酸水素ナトリウム、最後に、水を

20

水を用いて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、粗混合物を得、これを、ヘキサン中で碎いて、純粋な化合物 29b (450 mg) を得た。

【0 4 1 2】

ステップ b : ジクロロメタン (5 mL) 中の化合物 29b (450 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を室温で添加し、一晩攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、ジクロロメタンを添加し、炭酸水素ナトリウム溶液を用いて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、ピペラジン-1-イル(ピリミジン-2-イル)メタノン (250 mg) を得た

【0 4 1 3】

類似の様式で、ピリミジン-2 酢酸 (573 mg、3.49 ミリモル)、(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート) (1.276 g、3.36 ミリモル) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.55 mL、9.46 ミリモル) を使用して、1-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)エタノン (400 mg) を調製した。

30

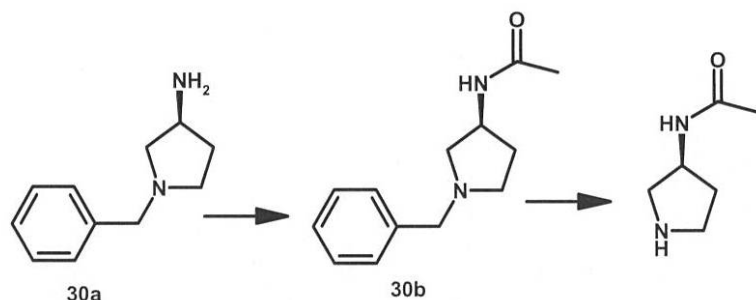
【0 4 1 4】

(参考例 30)

N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミドの合成

【0 4 1 5】

【化 8 3】



40

【0 4 1 6】

50

ステップ a：ジクロロメタン（15 mL）中の化合物 30 a（500 mg、2.83 ミリモル；Aldrich）の溶液に、酢酸無水物（0.3 mL、1.12 ミリモル）を 0℃ で添加し、室温で 2 時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、水、続いて、飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、次いで、ジクロロメタンを用いて抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン／0～5%メタノールを使用し精製して、化合物 30 b（238 mg）を得た。

【0417】

ステップ b：メタノール（15 mL）中の化合物 30 b（238 mg）の溶液に、パラジウム炭素（250 mg）を添加し、水素雰囲気（バルーン圧）下において室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、N-（ピロリジン-3-イル）アセトアミド（150 mg）を得た。

10

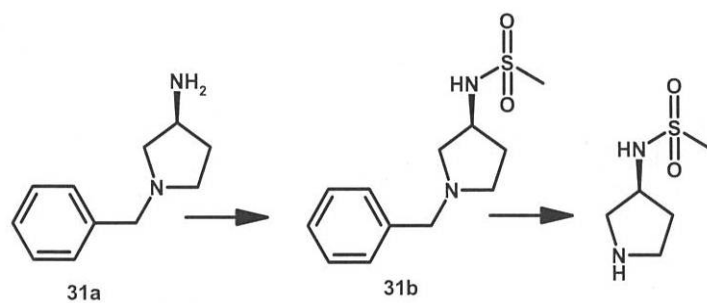
【0418】

（参考例 31）

N-（ピロリジン-3-イル）メタンスルホンアミドの合成

【0419】

【化 84】



20

【0420】

ステップ a：ジクロロメタン（40 mL）中の化合物 31 a（500 mg、2.83 ミリモル）の溶液に、トリエチルアミン（0.58 mL、4.25 ミリモル）を 0℃ で添加し、続いて、メタンスルホニルクロリド（0.43 mL、3.4 ミリモル）を添加し、室温で一晩攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し；水を添加し、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機抽出物を、飽和食塩水を用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して、化合物 31 b（750 mg）を得た。

30

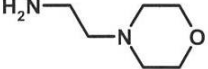
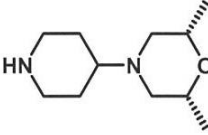
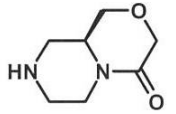
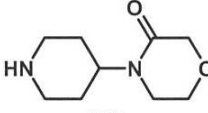
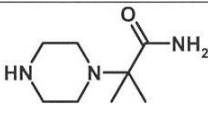
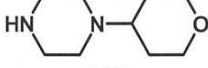
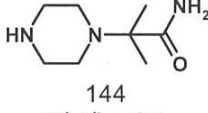
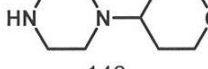
【0421】

ステップ b：メタノール（15 mL）中の化合物 31 b（750 mg）の溶液に、パラジウム炭素（250 mg）を添加し、水素雰囲気（バルーン圧）下において室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、N-（ピロリジン-3-イル）メタンスルホンアミド（450 mg）を得た。

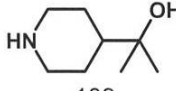
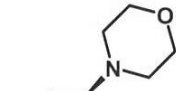
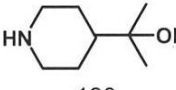
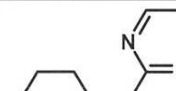
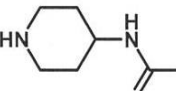
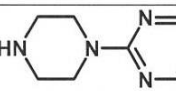
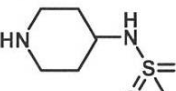
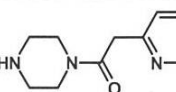
【0422】

【表 1 - 1】

表 1

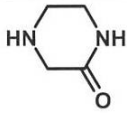
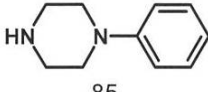
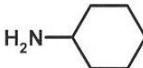
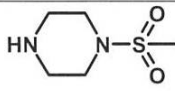
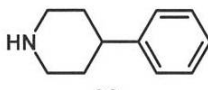
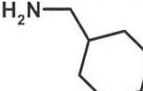
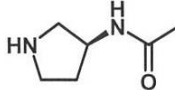
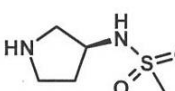
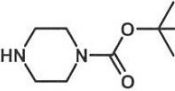
化合物 番号	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δppm	質量スペ クトル (ESI): m/z [M+H]	化合物(1b) (mg) (供給元)	スキ ーム 番号	化合物 (1a または 2a) (mg)
2**	8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 4.21 (br. s., 4H), 3.93-4.01 (m, 3H), 3.75-3.87 (m, 8H), 3.53-3.68 (m, 2H), 2.78 (t, J=5.43 Hz, 2H), 2.70 (br. s., 4H)	442.20	 328 (Aldrich)	2	300
5	13.40-13.60 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.85-5.01 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 1H), 4.09-4.39 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (t, J=4.64 Hz, 4H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.74 (d, J=10.79 Hz, 2H), 2.43-2.48 (m, 1H), 1.81 (br. s., 4H), 1.31-1.51 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.27 Hz, 6H)	510.11	 208 (合成した)	1	150
6	13.30-13.82 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.10-5.30 (m, 1H), 4.41-4.58 (m, 2H), 4.13-4.37 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.77 (d, J=4.52 Hz, 4H), 3.53-3.69 (m, 2H), 3.11-3.29 (m, 1H), 2.72-2.98 (m, 2H)	468	 109 (合成した)	1	100
7	13.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.15 (d, J=13.30 Hz, 1H), 4.50-4.71 (m, 2H), 4.24 (br. s., 4H), 4.04 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69-3.82 (m, 6H), 3.19-3.29 (m, 3H), 2.82-2.98 (m, 1H), 1.52-1.89 (m, 4H)	496.04	 155 (合成した)	1	150
8	13.22-13.64 (m, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.29 (br. s., 1H), 7.03 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 6H), 3.78 (d, J=17.32 Hz, 9H), 3.29-3.32 (m, 3H), 2.44-2.49 (m, 4H), 1.09 (br. s., 6H)	497.02	 188 (合成した)	2	200
9	13.27-13.57 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.03-4.39 (m, 6H), 3.85-3.94 (m, 2H), 3.71-3.82 (m, 7H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 4H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.34-1.48 (m, 2H)	496.02	 187 (合成した)	2	200
10	13.10-13.78 (m, 1H), 8.15-8.35 (m, 1H), 7.83-8.03 (m, 1H), 7.22-7.43 (m, 1H), 6.94-7.14 (m, 1H), 4.05-4.42 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.68-3.81 (m, 6H), 2.35-2.49 (m, 4H), 1.09 (s, 6H)	482.58	 144 (合成した)	1	150
11	13.37-13.67 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.05-4.38 (m, 6H), 3.88 (s, 5H), 3.73-3.78 (m, 4H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.56 (d, J=3.51 Hz, 4H), 2.38-2.46 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.33-1.49 (m, 2H)	482.02	 143 (合成した)	1	150

【表 1 - 2】

12	13.17-13.69 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.87-5.09 (m, 1H), 4.51-4.70 (m, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.70-3.84 (m, 7H), 3.01-3.13 (m, 1H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.50 (br. s., 4H), 1.72-1.88 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 1H), 1.13-1.30 (m, 2H), 1.05 (s, 6H)	469.06	 189 (合成した)	2	200
13	13.37-13.62 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.02-5.17 (m, 1H), 4.44-4.79 (m, 1H), 4.14-4.39 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (t, J=4.64 Hz, 4H), 3.58 (br. s., 2H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.42-2.47 (m, 2H), 2.28-2.39 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H), 1.38-1.62 (m, 2H)	482.12	 143 (合成した)	1	150
14	13.47 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 4.52-4.65 (m, 1H), 4.11-4.42 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (t, J=4.29 Hz, 4H), 3.07 (br. s., 1H), 2.72 (br. s., 1H), 1.72-1.89 (m, 2H), 1.51 (br. s., 1H), 1.22 (d, J=14.40 Hz, 2H), 1.05 (s, 6H)	455.16	 120 (合成した)	1	150
25	13.34-13.86 (m, 1H), 8.93 (br. s., 2H), 8.22-8.36 (m, 1H), 7.86-8.01 (m, 1H), 7.57-7.72 (m, 1H), 3.97-4.61 (m, 6H), 3.89 (br. s., 3H), 3.80 (br. s., 6H), 3.70 (br. s., 4H)	504.11	 173 (合成した)	1	100
26	13.19-13.69 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 4.70-4.87 (m, 1H), 4.04-4.47 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (d, J=4.02 Hz, 5H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.00-3.13 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 5H), 1.29-1.51 (m, 2H)	454.18	 80 (Acros)	1	100
27	13.37-13.76 (m, 1H), 8.40 (d, J=4.77 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.68 (t, J=4.77 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 6H), 3.82-3.94 (m, 7H), 3.70-3.81 (m, 6H)	476.18	 147 (Alfa aiser)	1	80
28	13.20-13.64 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.05-7.38 (m, 1H), 4.70-4.99 (m, 1H), 4.06-4.43 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (t, J=4.64 Hz, 4H), 3.37-3.58 (m, 2H), 3.01-3.11 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.84-2.02 (m, 2H), 1.35-1.61 (m, 2H)	490.15	 99 (合成した)	1	100
29	13.00-13.77 (m, 1H), 8.54-8.60 (m, 2H), 8.48-8.54 (m, 1H), 8.23-8.28 (m, 1H), 7.79-8.02 (m, 1H), 4.11-4.45 (m, 6H), 4.02-4.06 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64-3.81 (m, 8H), 3.56-3.63 (m, 2H)	518.19	 230 (合成した)	1	100

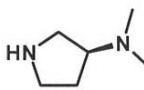
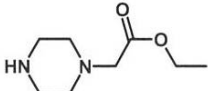
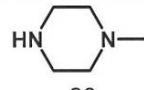
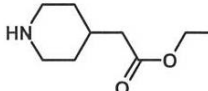
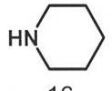
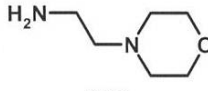
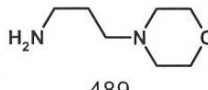
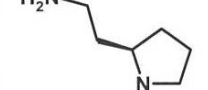
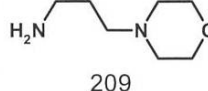
【 0 4 2 4 】

【表 1 - 3】

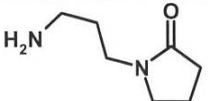
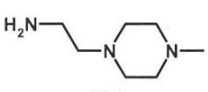
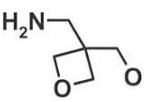
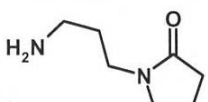
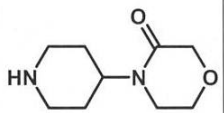
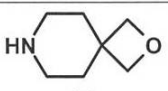
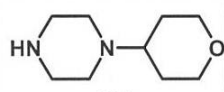
31	12.92-14.36 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 1H), 8.08-8.21 (m, 1H), 7.81-8.02 (m, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H), 4.10-4.45 (m, 8H), 3.89 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.76 (br. s., 4H)	412.18	 56 (Spectrochem)	1	100
32	13.37-13.73 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.78-6.87 (m, 1H), 4.04-4.61 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.77 (d, J=3.76 Hz, 4H), 3.25 (d, J=4.02 Hz, 4H)	474.22	 85 (Spectrochem)	1	100
33	13.27-13.82 (m, 1H), 8.28-8.40 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.06-4.52 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (t, J=4.64 Hz, 5H), 1.68-1.87 (m, 4H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.38-1.53 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 2H), 1.06-1.22 (m, 1H)	411.24	 65 (Spectrochem)	1	100
34	13.24-13.82 (m, 1H), 8.14-8.33 (m, 1H), 7.74-8.04 (m, 1H), 4.12-4.59 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (br. s., 6H), 3.19-3.29 (m, 4H), 2.92 (s, 3H)	476.22	 183 (合成した)	1	100
35	13.50-13.52 (m, 1H), 8.20-8.30 (m, 1H), 7.90-7.98 (m, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H), 5.04-5.15 (m, 1H), 4.62-4.71 (m, 1H), 4.09-4.44 (m, 4H), 3.87-3.90 (s, 3H), 3.61-3.82 (m, 4H), 2.87-2.97 (m, 3H), 1.84-1.99 (m, 2H), 1.58-1.74 (m, 2H)	473.51	 90 (Spectrochem)	1	100
36	13.39-13.76 (m, 1H), 8.51-8.78 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.14-4.45 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (t, J=4.64 Hz, 4H), 3.09-3.21 (m, 3H), 1.67 (br. s., 6H), 1.10-1.27 (m, 4H)	425.53	 63 (Alfa aiser)	1	100
37**	7.98-8.05 (m, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 5.70-5.94 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 4.19-4.36 (m, 4H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (br. s., 5H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.56-3.66 (m, 1H), 2.05-2.29 (m, 2H), 1.94 (d, J=5.02 Hz, 3H)	440.50	 72 (合成した)	1	100
38	13.12-13.84 (m, 1H), 8.14-8.34 (m, 1H), 7.84-8.02 (m, 1H), 7.32-7.57 (m, 1H), 4.14-4.41 (m, 4H), 4.04-4.18 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73-3.80 (m, 4H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 2.98 (d, J=7.78 Hz, 3H), 2.07-2.27 (m, 1H), 1.78-2.00 (m, 1H)	476.48	 92 (合成した)	1	100
43	13.46-13.67 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.09-4.39 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (d, J=4.27 Hz, 4H), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.44 (br. s., 4H), 1.43 (s, 9H)	498.30	 52 (Spectrochem)	1	100

【 0 4 2 5 】

【表 1 - 4】

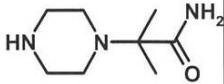
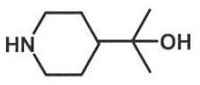
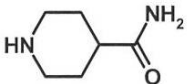
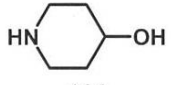
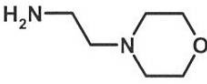
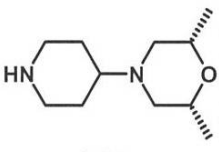
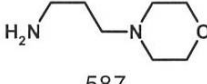
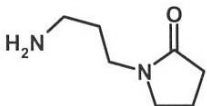
44	13.44-13.62 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.22-4.41 (m, 4H), 3.88 (s, 4H), 3.75 (br. s., 6H), 2.66-2.78 (m, 1H), 2.20 (d, J=9.54 Hz, 8H), 1.62-1.89 (m, 1H)	426.20	 18 (Aldrich)	1	50
45	13.53 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.05-4.32 (m, 8H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (br. s., 4H), 3.68 (br. s., 2H), 3.30 (br. s., 2H), 2.61 (br. s., 4H), 1.12-1.23 (m, 3H)	484.16	 36 (Aldrich)	1	80
46	13.47-13.59 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.10-4.33 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.64-3.70 (m, 2H), 2.38 (br. s., 4H), 2.21 (s, 3H)	412.18	 28 (Spectrochem)	1	50
51 [#]	13.44-13.52 (m, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.15-4.36 (m, 4H), 4.01-4.10 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71-3.78 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 1H), 1.69-1.84 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 5H)	483.19	 287 (Aldrich)	1	300
53	13.41-13.56 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.14-4.36 (m, 4H), 3.98-4.05 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (t, J=4.52 Hz, 4H), 3.59-3.67 (m, 2H), 1.57 (br. s., 6H)	397.24	 16 (Spectrochem)	1	60
61	8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (t, J=5.31 Hz, 1H), 4.27-4.47 (m, 3H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.84-3.91 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 4H), 3.55 (q, J=6.15 Hz, 2H), 2.63 (t, J=6.19 Hz, 2H), 2.47-2.57 (m, 4H)	484.3	 268 (Aldrich)	1	255
63 ^{**}	8.33 (t, J=5.52 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.37 (br. s., 4H), 3.84-3.97 (m, 7H), 3.76 (t, J=4.64 Hz, 4H), 3.64 (q, J=5.77 Hz, 2H), 2.44-2.60 (m, 6H), 1.77-1.87 (m, 2H)	456.20	 489 489	2	500
64 [*]	8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.37 (br. s., 4H), 3.93 (s, 3H), 3.76-3.88 (m, 4H), 3.48 (dt, J=2.76, 7.15 Hz, 2H), 3.19-3.28 (m, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.07-2.32 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 2H)	440.20	 261 (Aldrich)	2	300
67 ^{**}	8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (t, J=5.81 Hz, 1H), 4.36 (br. s., 4H), 4.16 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.83-3.91 (m, 4H), 3.72 (t, J=4.55 Hz, 4H), 3.56 (q, J=6.32 Hz, 2H), 2.40-2.54 (m, 6H), 1.83 (quin, J=6.51 Hz, 2H)	470.3	 209 (TCI)	1	180

【表 1 - 5】

68**	8.16 (t, J=6.40 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.32 (br. s., 4H), 3.76-3.86 (m, 7H), 3.30-3.47 (m, 6H), 2.30-2.39 (m, 2H), 1.96 (quin, J=7.53 Hz, 2H), 1.80 (quin, J=6.34 Hz, 2H)	454.20	 290 (Acros)	2	300
70**	8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.36 (br. s., 4H), 3.96 (s, 3H), 3.82-3.92 (m, 2H), 3.58 (t, J=6.06 Hz, 2H), 3.39 (td, J=1.55, 3.22 Hz, 1H), 3.03 (br. s., 7H), 2.71 (t, J=5.81 Hz, 3H), 2.43 (br. s., 3H), 1.97-2.09 (m, 1H)	455.20	 121 (Spectrochem)	2	200
71	13.32-13.85 (m, 1H), 8.88 (br. s., 1H), 8.15 (s, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.43 (d, J=6.02 Hz, 2H), 4.17-4.36 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.54-3.67 (m, 4H), 2.45-2.55 (s, 3H)	443.18	 39.5 (Aldrich)	1	100
73**	8.30 (t, J=6.44 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.27-4.52 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.83-3.90 (m, 4H), 3.36-3.48 (m, 6H), 2.41 (t, J=8.21 Hz, 2H), 2.05 (quin, J=7.58 Hz, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H)	468.2	 199 (Acros)	1	180
76	13.47-13.75 (m, 1H), 8.49-8.74 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.68-4.89 (m, 1H), 4.15-4.47 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.69-3.82 (m, 4H), 3.20 (dd, J=3.64, 5.90 Hz, 4H), 0.85 (s, 6H)	415.27	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}$ H_2OH 373 (Acros)	2	800
77	13.25 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10-8.30 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73-6.96 (m, 1H), 5.13-5.27 (m, 1H), 4.61 (br. s., 2H), 4.02-4.08 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 7H), 3.76-3.82 (m, 6H), 3.26 (t, J=4.64 Hz, 2H), 2.85-2.96 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 4H)	495.26	 80 (合成した)	1	103.37
78	13.12-13.37 (m, 1H), 8.14-8.31 (m, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.00-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 8H), 3.76-3.83 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 4H)	438.25	 80 (合成した)	1	71.34
79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 13.25-13.45 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, J=1.25 Hz, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.01-4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, 8H), 3.53-3.64 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 4H)	456.28	 95 (合成した)	1	90
81	13.33-13.49 (m, 1H), 8.14-8.24 (m, 1H), 7.88-7.99 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (d, J=5.52 Hz, 10H), 2.36-2.48 (m, 4H), 1.09 (s, 6H)	499.06	 194 (合成した)	2	175

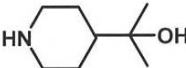
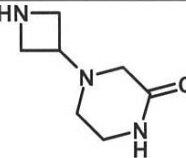
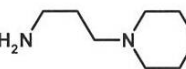
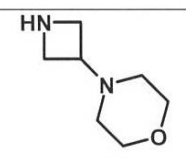
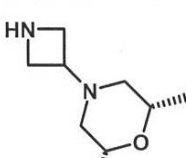
【 0 4 2 7 】

【表 1 - 6】

82	13.33-13.49 (m, 1H), 8.14-8.24 (m, 1H), 7.88-7.99 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (d, J=5.52 Hz, 1H), 1.09 (s, 7H)	500.06	 310 (合成した)	2	175
84	13.29-13.41 (m, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 5.06-5.17 (m, 1H), 4.55-4.66 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1H), 3.71-3.88 (m, 11H), 3.00-3.12 (m, 1H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 3H), 1.73-1.89 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 1H), 1.18-1.39 (m, 2H), 1.05 (s, 6H)	486.21	 235 (合成した)	2	170
85	13.22-13.54 (m, 1H), 7.87-8.14 (m, 1H), 7.24-7.50 (m, 1H), 6.75-6.92 (m, 1H), 4.91-5.11 (m, 1H), 4.32-4.59 (m, 1H), 3.70-3.87 (m, 11H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.46-1.71 (m, 2H)	471.37	 210 (Acros)	2	170
86	13.22-13.49 (m, 1H), 7.99 (d, J=4.02 Hz, 1H), 4.82 (d, J=4.02 Hz, 1H), 4.46-4.60 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 12H), 3.61-3.73 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.32-1.53 (m, 2H)	444.36	 166 (Acros)	2	170
103*	7.94 (d, J=0.76 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.90-3.94 (m, 7H), 3.69-3.79 (m, 4H), 3.60 (d, J=5.81 Hz, 2H), 2.66 (t, J=6.19 Hz, 2H), 2.57 (d, J=4.04 Hz, 4H)	441.1	 2.7 (Aldrich)	2	1.5
109	13.12-13.37 (m, 1H), 8.18-8.28 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.79-6.88 (m, 1H), 4.89-5.05 (m, 1H), 4.42-4.56 (m, 1H), 3.88 (s, 7H), 3.79 (br. s., 4H), 3.46-3.59 (m, 2H), 3.13-3.26 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 1H), 2.69-2.78 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 5H), 1.31-1.51 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.32 Hz, 6H)	509.37	 720 (合成した)	2	800
115*	8.15 (t, J=5.81 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.90-3.97 (m, 11H), 3.76 (t, J=4.67 Hz, 4H), 3.62 (q, J=6.23 Hz, 2H), 2.44-2.57 (m, 6H), 1.84 (quin, J=6.38 Hz, 2H)	455.3	 587 (TCI)	2	600
116*	8.27 (t, J=6.32 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.96 (d, J=3.54 Hz, 8H), 3.89 (s, 3H), 3.35-3.53 (m, 6H), 2.41 (t, J=8.08 Hz, 2H), 2.03 (quin, J=7.52 Hz, 2H), 1.86 (quin, J=6.25 Hz, 2H)	455.3	 514 (Acros)	2	530

【 0 4 2 8 】

【表 1 - 7】

117	13.12-13.27 (m, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 4.99-5.10 (m, 1H), 4.56-4.65 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.88 (s, 7H), 3.77-3.81 (m, 4H), 3.01-3.09 (m, 1H), 2.67-2.74 (m, 1H), 1.72-1.88 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 1H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.05 (s, 6H)	454.29	 194 (合成した)	2	300
122	13.27-13.62 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.19-4.28 (m, 4H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70-3.80 (m, 6H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.62 (d, J=5.05 Hz, 4H)	466	 200 (合成した)	1	18
124	13.33-13.62 (m, 1H), 8.54-8.81 (m, 1H), 8.10-8.34 (m, 1H), 7.82-7.99 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 4H), 3.76-3.82 (m, 4H), 3.56-3.64 (m, 4H), 3.40-3.42 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 6H), 1.66-1.76 (m, 2H)	472.97	 96.25 (TCI)	1	NA
126	13.39-13.74 (m, 1H), 8.18 (d, J=2.51 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 3.73-4.00 (m, 12H), 3.61 (br. s., 4H), 3.18-3.25 (m, 1H), 2.37 (br. s., 4H)	470.96	 75 (合成した)	1	40
127	10.41-11.00 (m, 1H), 8.19 (d, J=1.25 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.01 Hz, 1H), 4.65-4.76 (m, 1H), 4.46-4.58 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.03-4.13 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81-3.88 (m, 8H), 3.59-3.71 (m, 2H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 2H), 1.67 (d, J=9.29 Hz, 2H), 1.14 (dd, J=2.76, 6.27 Hz, 6H)	498.99	 91 (合成した)	1	60

*400 MHz, MeOH-d4 **400 MHz, CDCl₃

【0 4 2 9】

#を、以下に従って調製した：テトラヒドロフラン（8 mL）中の化合物 5 1（60 mg、0.125 ミリモル）の溶液に、水（4 mL）中の水酸化リチウムの溶液（21 mg、0.5 ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で14時間攪拌した。真空下で、溶媒を濃縮乾固した。水を残渣に添加し、酢酸エチル（50 mL、2回）を用いて洗浄した。水層を塩酸溶液（1 N、pH 6）により酸性化し、次いで、形成した沈殿物をろ過および乾燥して、25 mg の化合物 5 0を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.42-13.57 (m, 1H), 12.07-12.25 (m, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 1H), 4.88-4.96 (m, 1H), 4.42-4.52 (m, 1H), 4.14-4.36 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.73-3.80 (m, 4H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 1H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.11-1.21 (m, 2H).

質量スペクトル (ESI): m/z 455.11[M+H].

【0 4 3 0】

10

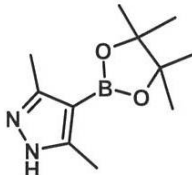
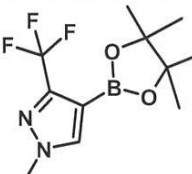
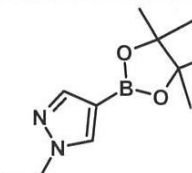
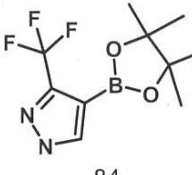
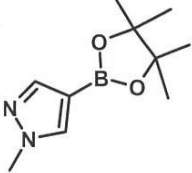
20

30

40

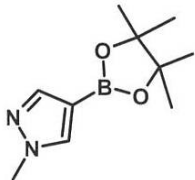
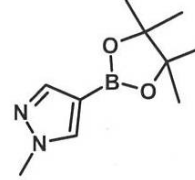
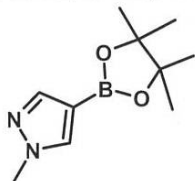
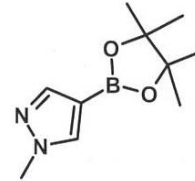
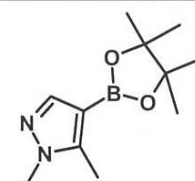
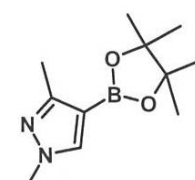
【表 2 - 1】

表 2

化合物 番号	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δppm	質量スペ クトル (ESI): m/z [M+H]	化合物 3b (mg) (供給元)	スキーム 番号	化合物 (3a または 4a) (mg)
16	13.32-13.56 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.86-4.96 (m, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 4.03-4.38 (m, 4H), 3.74-3.79 (m, 7H), 3.52-3.60 (m, 4H), 3.16-3.32 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.45-2.49 (m, 4H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.31-1.51 (m, 2H)	496.54	 71 (Combiblock)	3	100
17	13.51-13.71 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 4.76-4.89 (m, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 4.10-4.42 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (t, J=4.64 Hz, 4H), 3.54-3.60 (m, 5H), 3.19-3.27 (m, 1H), 2.83-2.96 (m, 1H), 2.47 (br. s., 4H), 1.79-1.96 (m, 2H), 1.29-1.49 (m, 2H)	550.26	 89 (Combiblock)	3	100
18	13.46 (br. s., 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.52-4.61 (m, 1H), 4.47 (d, J=12.55 Hz, 1H), 4.25 (br. s., 4H), 3.76 (br. s., 4H), 3.57 (br. s., 4H), 3.23 (br. s., 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.47 (br. s., 4H), 1.85 (d, J=15.81 Hz, 2H), 1.35-1.49 (m, 8H)	510.54	 81 (Aldrich)	3	100
19	13.68-13.81 (m, 1H), 13.54-13.64 (m, 1H), 8.36-8.50 (m, 1H), 4.76-4.87 (m, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 4.05-4.39 (m, 4H), 3.74 (t, J=4.64 Hz, 4H), 3.53-3.63 (m, 4H), 3.16-3.28 (m, 2H), 2.84-2.95 (m, 1H), 2.47 (br. s., 4H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.30-1.46 (m, 2H)	536.51	 84 (Combiblock)	3	100
21	8.22-8.41 (m, 1H), 7.89-8.04 (m, 1H), 4.42-4.52 (m, 1H), 4.14-4.39 (m, 6H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 3H), 3.71-3.78 (m, 4H), 3.15-3.23 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.32-1.41 (m, 5H)	468.11	 69.15 (Aldrich)	3	100

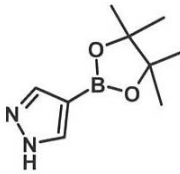
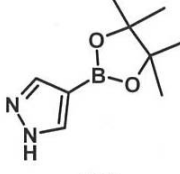
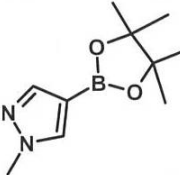
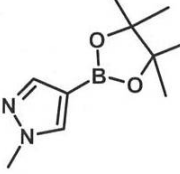
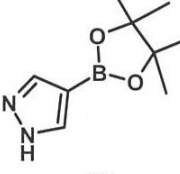
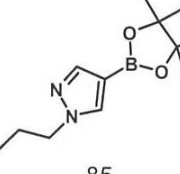
【 0 4 3 1 】

【表 2 - 2】

22	8.30 (s, 1H), 8.23-8.50 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.48 (d, J=13.14 Hz, 1H), 4.17-4.40 (m, 5H), 4.12 (d, J=13.39 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (br. s., 5H), 3.57 (br. s., 4H), 3.12-3.21 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.46 (br. s., 4H), 1.92 (d, J=12.38 Hz, 1H), 1.80 (d, J=12.13 Hz, 1H), 1.31-1.45 (m, 5H)	510.11	 60.89 (Aldrich)	3	100
23	8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.21 (br. s., 7H), 3.89 (s, 3H), 3.67-3.82 (m, 7H), 3.57 (br. s., 4H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.87-2.96 (m, 1H), 2.47 (br. s., 4H), 1.74-1.99 (m, 2H), 1.33-1.51 (m, 2H)	496.12	 71.54 (Aldrich)	3	100
24	9.87-10.19 (m, 1H), 8.21-8.43 (m, 1H), 7.92-8.11 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.43-4.51 (m, 1H), 4.09-4.39 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 7H), 3.11-3.22 (m, 1H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.66-2.79 (s, 6H), 2.00-2.19 (m, 2H), 1.58-1.74 (m, 2H)	510.11	 64.71 (Aldrich)	3	100
39	8.03-8.12 (m, 1H), 7.89-7.98 (m, 1H), 4.47-4.63 (m, 2H), 4.15-4.42 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 6H), 3.67-3.74 (m, 2H), 3.49-3.61 (m, 2H), 2.11 (s, 3H)	440.54	 33 (Aldrich)	3	45
40	13.27-13.52 (m, 1H), 7.80-8.02 (m, 1H), 4.87-4.98 (m, 1H), 4.42-4.53 (m, 1H), 3.93-4.38 (m, 5H), 3.77 (br. s., 7H), 3.57 (br. s., 4H), 3.13-3.17 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.44-2.48 (m, 4H), 1.80-1.96 (m, 2H), 1.28-1.51 (m, 2H)	496.58	 71 (Combiblock)	3	100
41	13.22-13.52 (m, 1H), 8.04-8.22 (m, 1H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.43-4.52 (m, 1H), 4.01-4.36 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 4H), 3.49-3.60 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 4H), 2.43-2.48 (s, 3H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.34-1.53 (m, 2H)	496.58	 71 (Aldrich)	3	100

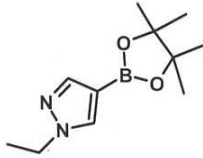
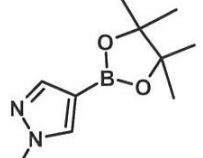
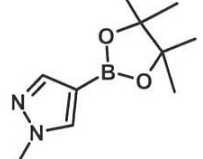
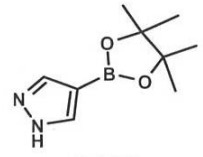
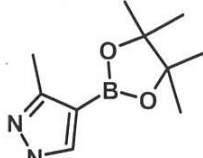
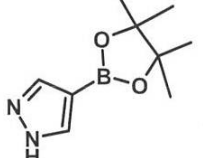
【 0 4 3 2 】

【表 2 - 3】

42	13.31-13.61 (m, 1H), 12.84-13.22 (m, 1H), 8.17-8.42 (m, 1H), 7.81-8.16 (m, 1H), 4.86-4.99 (m, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 3.87-4.39 (m, 4H), 3.75 (t, J=4.39 Hz, 5H), 3.57 (br. s., 4H), 3.19-3.27 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.47 (br. s., 4H), 1.83-1.95 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 2H)	496.58	 62 (Combiblock)	3	100
47 [#]	13.14-13.74 (m, 1H), 8.40-8.46 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.20-4.45 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (d, J=4.52 Hz, 5H), 2.77-2.84 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.91-2.03 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 4H)	426.16	 226 (Combiblock)	3	350
49	13.47-13.67 (m, 1H), 8.38-8.47 (m, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.22-7.39 (m, 5H), 4.13-4.39 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.74-3.83 (m, 5H), 3.43-3.52 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 2H), 1.65-1.83 (m, 4H)	502.28	 32 (Aldrich)	3	50
52	13.58-13.69 (m, 1H), 8.64-8.70 (m, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 4.15-4.49 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.75-3.80 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 4H), 3.27 (s, 3H)	387.2	 61 (Aldrich)	3	100
54	13.31-13.71 (m, 1H), 12.94-13.24 (m, 1H), 8.15-8.31 (m, 1H), 7.94-8.12 (m, 1H), 4.90-5.14 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.13-4.37 (m, 4H), 3.72-3.80 (m, 4H), 3.15-3.28 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.20-2.38 (m, 6H), 1.84-1.98 (m, 2H), 1.34-1.55 (m, 2H)	426.99	 69 (Combiblock)	3	100
55	13.27-13.66 (m, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 4.91-5.11 (m, 1H), 4.46-4.55 (m, 1H), 4.17-4.36 (m, 4H), 4.08-4.14 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 4H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 6H), 1.78-1.95 (m, 4H), 1.34-1.54 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 3H)	469.11	 85 (Aldrich)	3	100

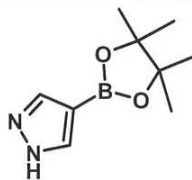
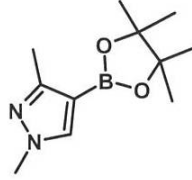
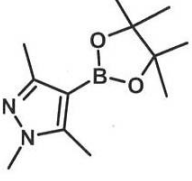
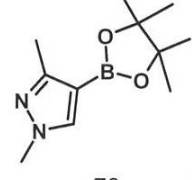
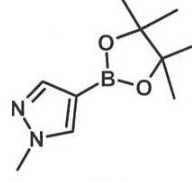
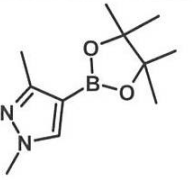
【 0 4 3 3 】

【表 2 - 4】

56	12.82-13.96 (m, 1H), 8.25-8.30 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 4.89-5.02 (m, 1H), 4.45-4.53 (m, 1H), 4.07-4.39 (m, 6H), 3.73-3.79 (m, 4H), 3.18-3.29 (m, 2H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.26 (br. s., 6H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.40 (s, 5H)	455.54	 80 (Aldrich)	3	100
57	13.00-13.97 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.87-5.01 (m, 1H), 4.44-4.53 (m, 1H), 4.16-4.37 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (br. s., 4H), 3.18-3.28 (m, 2H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.32-1.49 (m, 2H)	440.17	 75 (Aldrich)	3	100
58	13.41-13.53 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.85-4.97 (m, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 4.08-4.39 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (d, J=4.77 Hz, 4H), 3.56 (d, J=4.27 Hz, 4H), 3.17-3.29 (m, 2H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.46 (d, J=5.02 Hz, 4H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.30-1.48 (m, 2H)	482.16	 67 (Aldrich)	3	100
65	13.35-13.59 (m, 1H), 12.95-13.15 (m, 1H), 8.12-8.43 (m, 1H), 7.94-8.12 (m, 1H), 4.89-5.00 (m, 1H), 4.44-4.53 (m, 1H), 4.11-4.42 (m, 4H), 3.76 (t, J=4.64 Hz, 4H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 1H), 2.81-2.90 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (d, J=6.27 Hz, 6H)	496.23	 81.70 (Combiblock)	3	130
66*	8.25 (br. s., 1H), 5.74 (d, J=14.81 Hz, 1H), 4.76 (d, J=14.05 Hz, 1H), 4.34 (br. s., 4H), 3.88 (br. s., 4H), 3.74 (br. s., 5H), 3.26-3.38 (m, 1H), 2.91 (br. s., 1H), 2.76 (br. s., 3H), 2.48-2.65 (m, 6H), 1.99 (br. s., 2H), 1.63 (br. s., 2H)	482.26	 86.29 (Aldrich)	3	120
72	13.34-13.62 (m, 1H), 12.63-13.25 (m, 1H), 7.55-8.39 (m, 2H), 4.36 (s, 4H), 4.17-4.32 (m, 4H), 3.94-4.05 (m, 2H), 3.76 (t, J=4.64 Hz, 4H), 3.52-3.63 (m, 2H), 1.86 (d, J=3.76 Hz, 4H)	425.19	 59.38 (Combiblock)	3	80

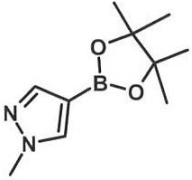
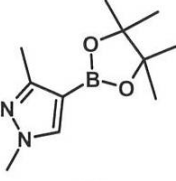
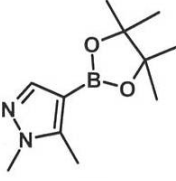
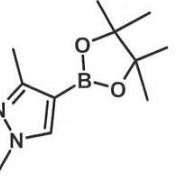
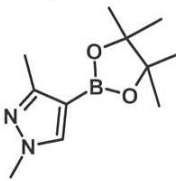
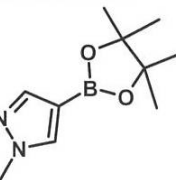
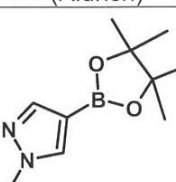
【 0 4 3 4 】

【表 2 - 5】

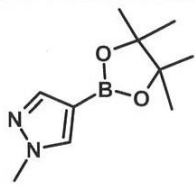
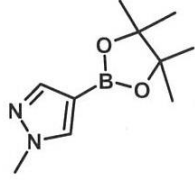
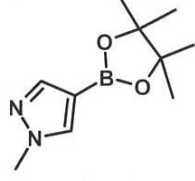
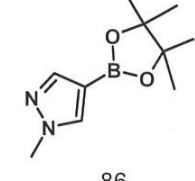
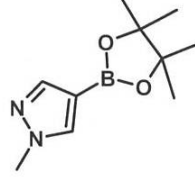
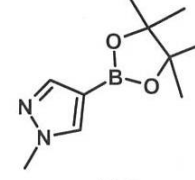
74	13.37-13.67 (m, 1H), 12.89-13.17 (m, 1H), 8.13-8.38 (m, 1H), 7.86-8.08 (m, 1H), 5.03-5.28 (m, 1H), 4.45-4.71 (m, 2H), 4.13-4.41 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.75 (t, J=4.64 Hz, 6H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 1H), 1.60-1.84 (m, 4H)	482.26	 71.29 (Combiblock)	3	110
87	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (d, J=4.29 Hz, 1H), 4.45-4.54 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 3.71-3.88 (m, 14H), 3.57 (t, J=4.42 Hz, 4H), 3.09-3.21 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 8H), 1.78-1.97 (m, 2H), 1.34-1.56 (m, 2H)	527.52	 1.26 (Aldrich)	3	2.45
88	13.02-13.40 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 3.78 (t, J=4.52 Hz, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.44-3.62 (m, 8H), 3.18-3.28 (m, 1H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 5H), 2.07 (d, J=9.29 Hz, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.31-1.55 (m, 2H)	523.32	 77 (Labex)	4	120
89	13.04-13.39 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.04-5.19 (m, 1H), 4.38-4.63 (m, 1H), 3.70-3.87 (m, 7H), 3.41-3.61 (m, 8H), 3.19-3.29 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 5H), 2.15-2.28 (m, 6H), 1.90 (br. s., 2H), 1.31-1.56 (m, 2H)	509.29	 70 (Aldrich)	4	120
90	13.10-13.35 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.06-5.18 (m, 1H), 4.45-4.56 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (t, J=4.52 Hz, 4H), 3.42-3.63 (m, 8H), 3.19-3.29 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 1.82-1.96 (m, 2H), 1.31-1.56 (m, 2H)	495.25	 66 (Aldrich)	4	120
91	13.48-13.64 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.97-5.16 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 7H), 3.53-3.72 (m, 8H), 3.19-3.29 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 2.47 (br. s., 5H), 2.21 (s, 3H), 1.83-1.95 (m, 2H), 1.30-1.59 (m, 2H)	529.16	 81 (Aldrich)	4	145

【 0 4 3 5 】

【表 2 - 6】

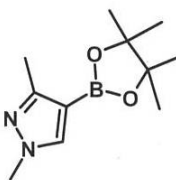
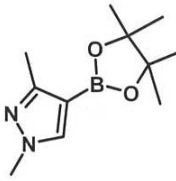
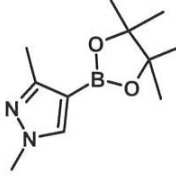
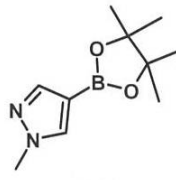
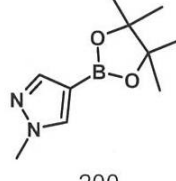
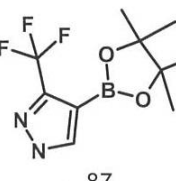
92	13.53 (br. s., 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.97-5.12 (m, 1H), 4.42-4.56 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73-3.85 (m, 5H), 3.51-3.70 (m, 8H), 3.17-3.29 (m, 1H), 2.83-2.96 (m, 1H), 2.47 (br. s., 4H), 1.80-2.00 (m, 2H), 1.32-1.56 (m, 2H)	515.06	 112 (Aldrich)	4	200
94	12.92-13.37 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.86-5.02 (m, 1H), 4.41-4.57 (m, 1H), 3.73-3.93 (m, 11H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.15-3.27 (m, 1H), 2.78-2.93 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 8H), 1.77-1.95 (m, 2H), 1.30-1.53 (m, 2H)	495.4	 66 (Aldrich)	3	100
95	13.38 (br. S., 1H), 7.66 (d, J=3.76 Hz, 1H), 4.91-5.18 (m, 1H), 4.41-4.64 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 11H), 3.57 (t, J=4.39 Hz, 4H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.47 (br. S., 8H), 1.89 (br. S., 2H), 1.31-1.55 (m, 2H)	513.12	 78 (Combiblock)	4	140
96	13.36 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.02 Hz, 1H), 4.98-5.19 (m, 1H), 4.41-4.69 (m, 1H), 3.71-3.85 (m, 11H), 3.57 (t, J=4.52 Hz, 4H), 3.22 (br. S., 1H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.48 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 1.89 (br. S., 2H), 1.24-1.57 (m, 2H)	513.62	 1.266 (Aldrich)	4	2.45
97	13.12-13.55 (m, 1H), 7.95-8.04 (m, 1H), 4.85-5.07 (m, 1H), 4.35-4.58 (m, 1H), 3.80 (d, J=13.55 Hz, 11H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.82-2.95 (m, 1H), 2.41 (s, 4H), 2.19 (s, 6H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.30-1.51 (m, 2H)	471.58	 64 (Aldrich)	4	110
98	13.14-13.56 (m, 1H), 8.07-8.26 (m, 1H), 7.81-8.02 (m, 1H), 4.94-5.14 (m, 1H), 4.44-4.64 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71-3.86 (m, 8H), 3.54-3.62 (m, 4H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.81-2.94 (m, 1H), 2.43-2.49 (m, 5H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.30-1.54 (m, 2H)	499.5	 66 (Aldrich)	4	140
99	13.13-13.63 (m, 1H), 8.14-8.24 (m, 1H), 7.85-7.96 (m, 1H), 4.92-5.06 (m, 1H), 4.35-4.55 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73-3.86 (m, 8H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.81-2.94 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.31-1.53 (m, 2H)	457.47	 48 (Aldrich)	4	120

【表 2 - 7】

100	8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.42-4.69 (m, 2H), 3.86-3.97 (m, 7H), 3.74-3.85 (m, 7H), 3.10-3.22 (m, 1H), 2.82-2.95 (m, 1H), 2.69 (br. s., 6H), 1.96-2.16 (m, 2H), 1.52-1.70 (m, 2H)	453.44	 75 (Aldrich)	3	120
101	13.15-13.35 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.95-5.1 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 1H), 3.7-3.96 (m, 11H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 2.29 (br. s., 6H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.32-1.62 (m, 2H)	439.33	 69 (Aldrich)	3	100
102	13.10-13.32 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.88-5.06 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 3.84-3.95 (m, 7H), 3.72-3.82 (m, 4H), 3.51-3.62 (m, 4H), 3.15-3.26 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 5H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 2H)	481.39	 68 (Aldrich)	3	110
105*	8.29 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.53 Hz, 1H), 7.62 (t, J=5.05 Hz, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.67-3.81 (m, 12H), 3.56 (d, J=5.31 Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.81 Hz, 2H), 2.60 (br. s., 4H)	459.2	 86 (Aldrich)	4	160
106	8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.42-4.58 (m, 1H), 4.14-4.34 (m, 1H), 3.83-3.98 (m, 7H), 3.75-3.82 (m, 7H), 3.59 (br. s., 4H), 3.07-3.25 (m, 2H), 2.75-3.03 (m, 2H), 1.72-2.10 (m, 3H), 1.35-1.54 (m, 2H), 1.23 (s, 2H)	495.25	 60 (Aldrich)	3	100
111	8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.41-4.54 (m, 1H), 4.25-4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68-3.89 (m, 12H), 3.57 (br. s., 4H), 3.09-3.20 (m, 1H), 2.87-2.99 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 4H), 1.80-1.97 (m, 2H), 1.34-1.53 (m, 2H)	513.36	 116 (Aldrich)	3	200

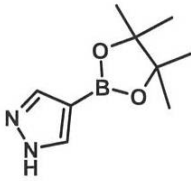
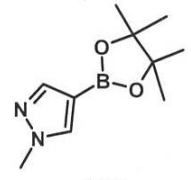
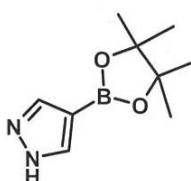
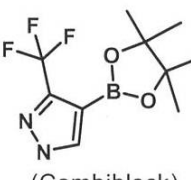
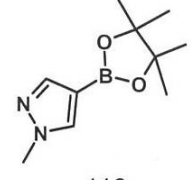
【 0 4 3 7 】

【表 2 - 8】

112	8.06 (d, J=4.27 Hz, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 14H), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.15 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.75 (d, J=10.29 Hz, 2H), 2.49 (d, J=1.25 Hz, 4H), 1.75-1.93 (m, 4H), 1.36-1.56 (m, 2H), 1.05 (dd, J=2.13, 6.15 Hz, 6H)	555.45	 58 (Aldrich)	3	100
114	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) Shift 8.24 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 10H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.15 (br. s., 1H), 2.89 (br. s., 1H), 2.74 (d, J=10.54 Hz, 2H), 2.48-2.50 (m, 4H), 1.74-1.94 (m, 4H), 1.35-1.54 (m, 2H), 1.04 (dd, J=2.26, 6.27 Hz, 6H)	537.44	 132 (Aldrich)	3	250
113	13.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.88-5.01 (m, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 3.85 (d, J=5.02 Hz, 4H), 3.78-3.82 (m, 6H), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.19 (br. s., 1H), 2.85 (br. s., 1H), 2.74 (d, J=10.54 Hz, 2H), 2.46 (s, 4H), 1.76-1.91 (m, 4H), 1.33-1.52 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.02 Hz, 6H)	523.39	 132 (Aldrich)	4	250
118	12.68-13.45 (m, 2H), 7.86-8.50 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.89-5.03 (m, 1H), 4.41-4.55 (m, 1H), 3.90 (d, J=4.52 Hz, 4H), 3.80 (d, J=4.77 Hz, 4H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.19 (br. s., 1H), 2.85 (br. s., 1H), 2.74 (d, J=10.54 Hz, 2H), 1.72-1.92 (m, 4H), 1.36-1.52 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.27 Hz, 6H)	495.34	 92 (Aldrich)	4	200
120	13.20-13.45 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 1H), 3.93 (d, J=5.05 Hz, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.76-3.83 (m, 4H), 3.61 (t, J=4.29 Hz, 4H), 3.18-3.25 (m, 1H), 2.36 (d, J=4.29 Hz, 4H)	452.97	 200 (Aldrich)	4	110
123	13.81-14.01 (m, 1H), 13.37-13.64 (m, 1H), 8.15-8.30 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 3.71-3.86 (m, 8H), 3.57 (t, J=4.29 Hz, 4H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 4H), 1.79-1.98 (m, 2H), 1.18-1.58 (m, 3H)	552.97	 87 (Combiblock)	3	NA

【 0 4 3 8 】

【表 2 - 9】

125	13.22-13.59 (m, 1H), 13.07-13.27 (m, 1H), 8.06-8.31 (m, 1H), 7.88-8.13 (m, 1H), 4.85-5.10 (m, 1H), 4.38-4.68 (m, 1H), 3.80 (d, J=8.34 Hz, 8H), 3.57 (br. s., 4H), 3.16-3.26 (m, 2H), 2.81-2.93 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 4H), 1.89 (br. s., 2H), 1.31-1.57 (m, 2H)	484.96	 44 (Combiblock)	3	NA
132	13.42-13.49 (m, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 4.84-4.97 (m, 1H), 4.52-4.55 (m, 3H), 4.38-4.42 (m, 4H), 4.19-4.32 (m, 4H), 3.88 (s, 6H), 3.71-3.80 (m, 8H), 2.93-2.95 (m, 3H), 2.79-2.82 (m, 3H), 1.72-1.87 (m, 8H)	481.98	 155 (Aldrich)	4	90
133	13.16-13.34 (m, 1H), 12.94-13.07 (m, 1H), 8.25-8.38 (m, 1H), 7.98-8.11 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.87-5.04 (m, 1H), 4.41-4.55 (m, 1H), 3.90 (d, J=4.77 Hz, 4H), 3.76-3.84 (m, 4H), 3.57 (t, J=4.27 Hz, 4H), 3.15-3.27 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 2.48 (br. s., 4H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.31-1.50 (m, 2H)	467.21	 116 (Combiblock)	3	100
134	13.74 (br. s., 1H), 13.37 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.83 (d, J=13.55 Hz, 1H), 4.49 (d, J=12.80 Hz, 1H), 3.87 (d, J=4.52 Hz, 4H), 3.80 (d, J=4.52 Hz, 4H), 3.57 (br. s., 4H), 3.21 (t, J=11.67 Hz, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.48 (br. s., 4H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.36-1.52 (m, 2H)	535.23	 (Combiblock)	4	100
135	13.22-13.35 (m, 1H), 8.15-8.32 (m, 1H), 7.92-8.03 (m, 1H), 6.74-6.91 (m, 1H), 4.09-4.22 (m, 2H), 3.88 (s, 9H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 4H), 2.39-2.47 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.34-1.50 (m, 2H)	481.22	 116 (Aldrich)	4	48

(* 400 MHz, CDCl₃)

【0 4 3 9】

化合物 4 7 を、以下に従って調製した：化合物 4 9 (260 mg、0.57 ミリモル) の溶液に、炭素粉末上のパラジウム (200 mg) を添加し、反応混合物を、バルーンを使用する水素雰囲気下において 24 時間攪拌した。反応混合物を、celite を通してろ過し、メタノール (50 mL) を用いて洗浄し、ろ液を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより、メタノール/ジクロロメタン (5% メタノール) を溶離液として使用し精製して、30 mg の化合物 4 7 を得た。

【0 4 4 0】

本明細書に例示する式 (I) の PI 3 K 阻害剤を、下記の表 3-1 ~ 表 3-10 に示す。

【0 4 4 1】

10

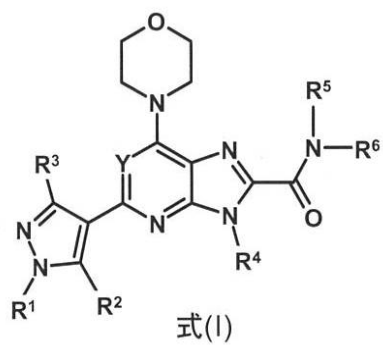
20

30

40

50

【化 8 5】



10

【 0 4 4 2】

【表 3 - 1】

表 3

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	Y	R ⁴	-NR ⁵ R ⁶	PI3K δ IC ₅₀ (nM)
1	Me	H	H	N	H		61
2	Me	H	H	N	H		48
3	Me	H	H	N	H		15
4	Me	H	H	N	H		27
5	Me	H	H	N	H		11
6	Me	H	H	N	H		36
7	Me	H	H	N	H		42
8	Me	H	Me	N	H		10
9	Me	H	Me	N	H		9
10	Me	H	H	N	H		25

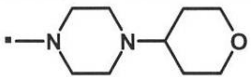
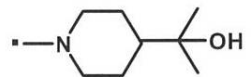
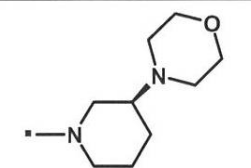
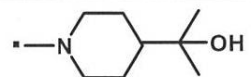
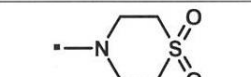
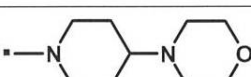
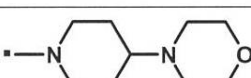
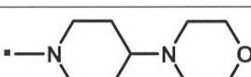
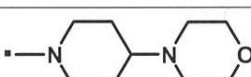
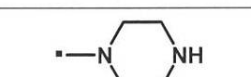
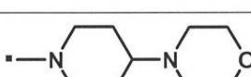
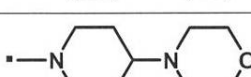
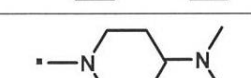
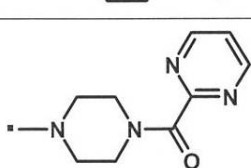
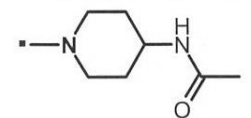
20

30

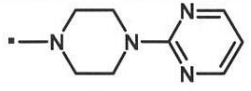
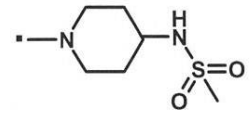
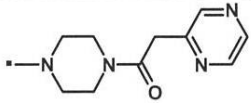
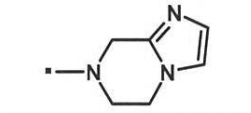
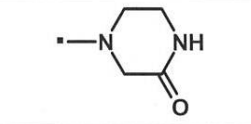
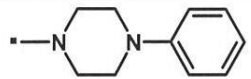
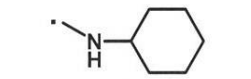
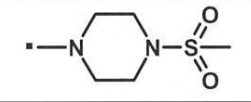
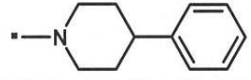
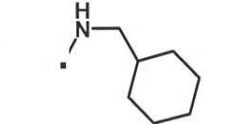
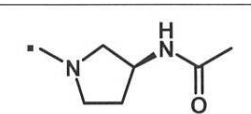
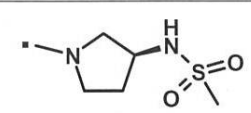
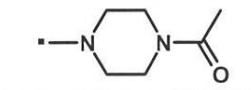
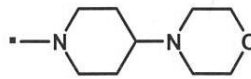
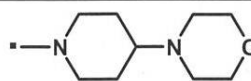
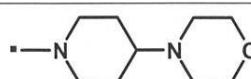
40

【 0 4 4 3】

【表 3 - 2】

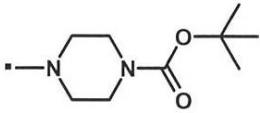
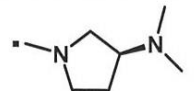
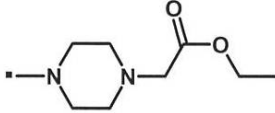
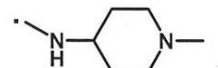
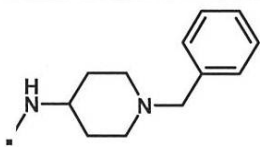
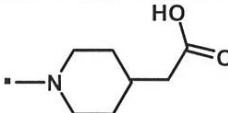
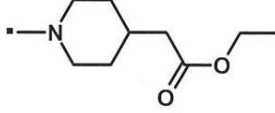
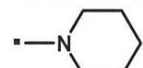
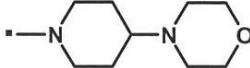
11	Me	H	H	N	H		26
12	Me	H	Me	N	H		34
13	Me	H	H	N	H		88
14	Me	H	H	N	H		16
15	Me	H	H	N	H		123
16	H	Me	Me	N	H		88
17	Me	H	CF ₃	N	H		12
18	iPr	H	H	N	H		230
19	H	H	CF ₃	N	H		13
20	Me	H	H	N	H		86
21	Me	H	H	N	Et		313
22	Me	H	H	N	Et		368
23	Me	H	H	N	Me		198
24	Me	H	H	N	Me		271
25	Me	H	H	N	H		99
26	Me	H	H	N	H		101

【表 3 - 3】

27	Me	H	H	N	H		128
28	Me	H	H	N	H		69
29	Me	H	H	N	H		140
30	Me	H	H	N	H		627
31	Me	H	H	N	H		465
32	Me	H	H	N	H		56
33	Me	H	H	N	H		366
34	Me	H	H	N	H		305
35	Me	H	H	N	H		17
36	Me	H	H	N	H		15
37	Me	H	H	N	H		31
38	Me	H	H	N	H		20
39	Me	H	H	N	H		26
40	Me	Me	H	N	H		28
41	Me	H	Me	N	H		14
42	H	H	H	N	H		9

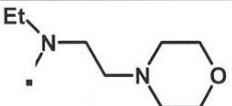
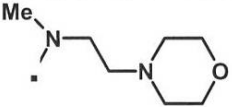
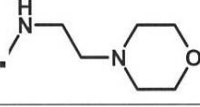
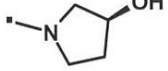
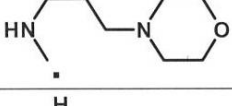
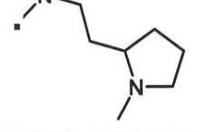
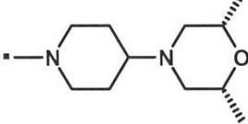
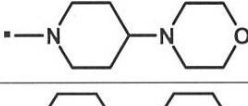
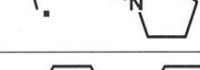
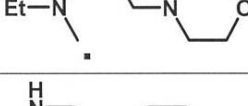
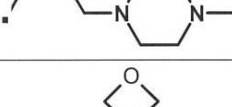
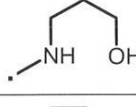
【 0 4 4 5】

【表 3 - 4】

43	Me	H	H	N	H		57
44	Me	H	H	N	H		76
45	Me	H	H	N	H		48
46	Me	H	H	N	H		69
47	Me	H	H	N	H		139
48	Me	H	H	N	H	$\text{.-N(CH}_3)_2$	76
49	Me	H	H	N	H		62
50	Me	H	H	N	H		205
51	Me	H	H	N	H		56
52	Me	H	H	N	H	$\text{.-NH(CH}_2)_2\text{OCH}_3$	231
53	Me	H	H	N	H		88
54	H	H	H	N	H		31
55	nPr	H	H	N	H		565
56	Et	H	H	N	H		260
57	Me	H	H	N	H		68
58	Me	H	H	N	H		14

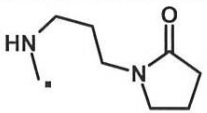
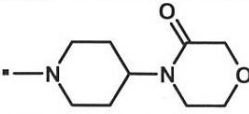
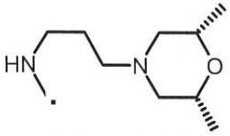
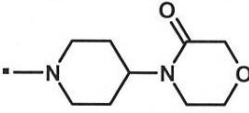
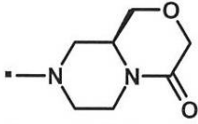
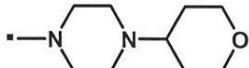
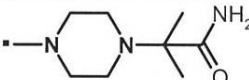
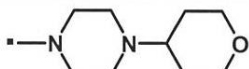
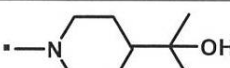
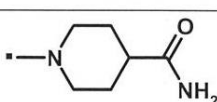
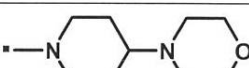
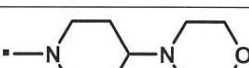
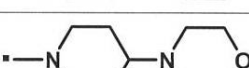
【 0 4 4 6 】

【表 3 - 5】

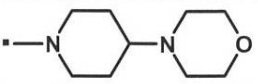
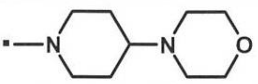
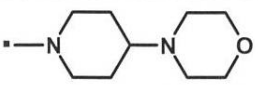
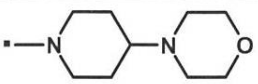
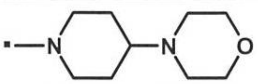
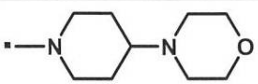
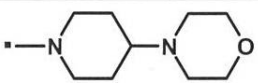
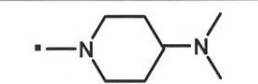
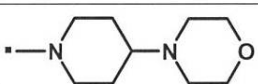
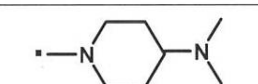
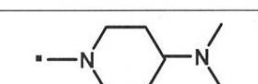
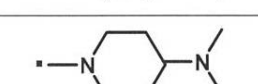
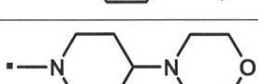
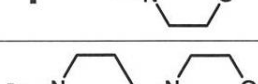
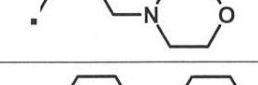
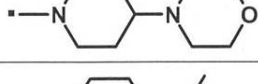
59	Me	H	H	N	H		206
60	Me	H	H	N	H		159
61	Me	H	H	N	Me		80
62	Me	H	H	N	H		61
63	Me	H	H	N	H		21
64	Me	H	H	N	H		17
65	H	H	H	N	H		12
66	H	H	Me	N	H		21
67	Me	H	H	N	Me		11
68	Me	H	H	N	H		17
69	Me	H	H	N	H		61
70	Me	H	H	N	H		54
71	Me	H	Me	N	H		30
72	H	H	H	N	H		18

【 0 4 4 7 】

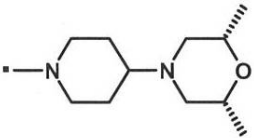
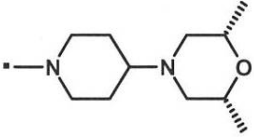
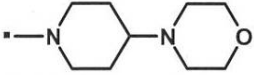
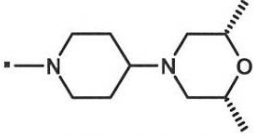
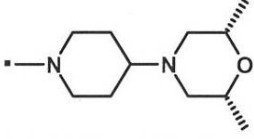
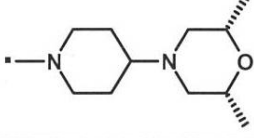
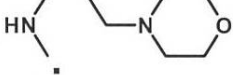
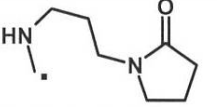
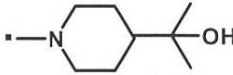
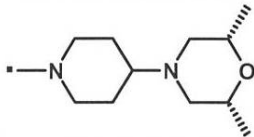
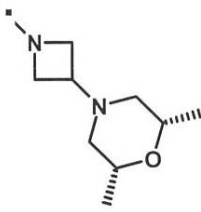
【表 3 - 6】

73	Me	H	H	N	Me		60
74	H	H	H	N	H		8
75	Me	H	H	N	H		18
76	Me	H	H	N	H	$\text{-NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$	101
77	Me	H	H	CH	H		9
78	Me	H	H	CH	H		13
79	Me	H	H	CF	H		20
80	Me	H	H	CF	H		194
81	Me	H	H	CF	H		7
82	Me	H	H	CF	H		11
83	Me	H	Me	CF	CH_2Cyp		92
84	Me	H	Me	CF	H		5
85	Me	H	Me	CF	H		19
86	Me	H	Me	CF	H		27
87	Me	H	Me	CF	Me		3
88	Me	Me	Me	CMe	H		365
89	Me	H	Me	CMe	H		46

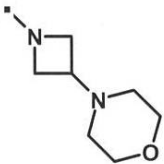
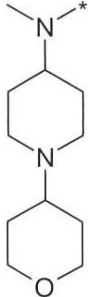
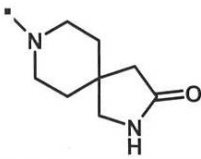
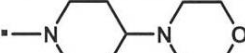
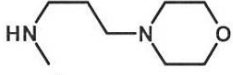
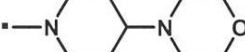
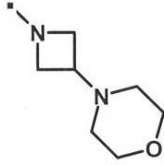
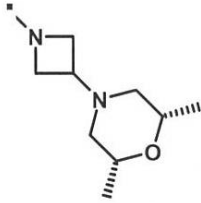
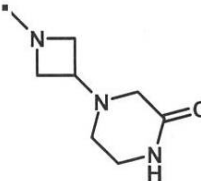
【表 3 - 7】

90	Me	H	H	CMe	H		188
91	Me	H	Me	CCl	H		31
92	Me	H	H	CCl	H		163
93	Me	Me	Me	CF	H		26
94	Me	H	Me	CH	H		4
95	Me	Me	H	CF	H		202
96	Me	H	Me	CF	H		3
97	Me	H	Me	CF	H		3
98	Me	H	H	CF	H		6
99	Me	H	H	CF	H		29
100	Me	H	H	CH	Me		64
101	Me	H	H	CH	H		41
102	Me	H	H	CH	H		19
103	Me	H	H	CH	H		147
104	Me	H	Me	CH	Me		22
105	Me	H	H	CF	H		32
106	Me	H	H	CH	Me		30
107	Me	H	Me	CF	Me		58

【表 3 - 8】

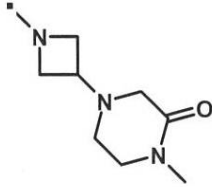
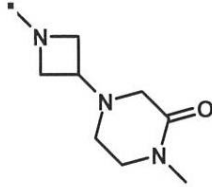
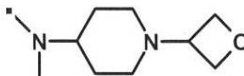
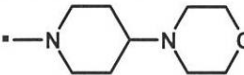
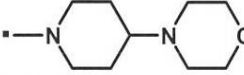
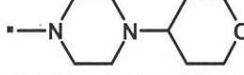
108	Me	H	H	CF	Me		131
109	Me	H	H	CH	H		19
110	Me	H	H	CH	Me		63
111	Me	H	H	CF	Me		184
112	Me	H	Me	CF	Me		15
113	Me	H	Me	CH	H		6
114	Me	H	Me	CH	Me		72
115	Me	H	H	CH	H		16
116	Me	H	H	CH	H		19
117	Me	H	H	CH	H		122
118	H	H	H	CH	H		50
119	Me	H	H	CH	H		5

【表 3 - 9】

120	Me	H	H	CH	H		10
121	Me	H	H	N	H		52
122	Me	H	H	N	H		20
123	H	H	CF ₃	CF	H		4
124	Me	H	H	CF	H		17
125	H	H	H	CF	H		43
126	Me	H	H	CF	H		25
127	Me	H	H	CF	H		36
128	Me	H	H	CH	H		19

【 0 4 5 1 】

【表 3 - 1 0】

129	Me	H	H	CH	H		10
130	Me	H	H	N	H		10
131	Me	H	H	CH	Me		146
132	Me	H	H	N	Me		240
133	H	H	H	CH	H		19
134	H	CF ₃	H	CH	H		3
135	Me	H	H	CH	H		19

[Me(メチル); Et(エチル); iPr(イソプロピル); nPr(n-プロピル); Cyp(シクロプロピル)]

【0452】

生物学的評価

PI3Kの活性について、異なるアッセイを利用することができる。下記に言及するアッセイに加えて、当業者は、利用することができる他のアッセイについて理解し、特定の適用例のためにアッセイを改変することができる。そのようなアッセイおよびそれらに対する改変は、本発明の精神および範囲に属する。

【0453】

(試験例1)

in vitroにおける酵素アッセイ

Kinase-Glo発光キナーゼアッセイのキット(Promega製)を使用して、キナーゼ活性を測定した。このアッセイでは、キナーゼ反応の後に溶液中に残存するATPの量を測定する。384ウェルプレート中で、最終体積を15μl/ウェルとして、化合物の非存在下または異なる濃度の化合物の存在下で、2.29μg/mlの組換えPI3Kδ酵素(Proteros、ドイツ)を、10mMのMgCl₂、5mMのDTT、60μMのホスファチジルイノシトールビスホスフェート(PIP2)および10μMのATPを補充したアッセイ用緩衝液(50mMのHEPES、pH7.4、50mMのNaCl、0.05%のCHAPS)を含有する混合物に添加することによって、化合物のPI3Kδの阻害に対する効果を発揮させた。混合物を、室温で2時間インキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、等しい体積のKinase-Glo plus(Promega、V3772)を各ウェルに添加し、暗所にて室温で10分間インキュベートしてから、発光を測定した。試験試料の発光単位を、酵素を含有しないブランク

10

20

30

40

50

に対して測定することによって、結果を計算した。

【0454】

PI3K δ について、ある特定の実施形態では、化合物は、1000nM未満のIC₅₀を示し、別の実施形態では、IC₅₀の値は、約100nM～500nMの範囲に及び、さらに別の実施形態では、IC₅₀は、30nM未満でさえあり、これらを、表3-1～表3-10および表4に示す。

【0455】

本発明の化合物について、PI3K α 、PI3K β およびPI3K γ を上回るPI3K δ に対するそれらの選択性について、上記のアッセイに従って、それぞれのキナーゼについて特異的な組換え酵素(Proteros、ドイツ)を使用して試験した。キナーゼアッセイ(PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ およびPI3K δ)のアッセイ条件は、以下に従った。酵素：2.29 μ g/mL；ATP：10 μ M；PIP2基質：60 μ M、および反応時間：2時間。

【0456】

略語：

HEPES：2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸

CHAPS：3-[(3-コールアミドプロピル(cholamidopropyl))ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート

MgCl₂：塩化マグネシウム

PIP2：ホスファチジルイノシトール4,5-ビスホスフェート

DTT：ジチオスレイトール

ATP：アデノシン三リン酸。

【0457】

10

20

【表 4】

表 4 (IC₅₀ を nM で示す)

化合物 番号	PI3K α	PI3K β	PI3K γ	PI3K δ	Cell based
3	>1000	>10000	>1000	15	55
5	>1000	NA	1184	11	111
8	6475	>1000	6535	10	422
10	1206	>1000	251	25	270
14	>1000	>10000	584	16	810
19	4049	>10000	5665	13	192
41	8817	>10000	2098	14	225
58	>1000	>10000	>1000	14	6
64	984	>10000	6132	17	112
65	986	>10000	9768	12	79
67	>1000	>10000	>1000	11	27
68	>1000	>10000	>1000	17	296
72	>1000	>10000	>1000	18	333
75	>1000	>10000	>1000	18	84
78	2191	>10000	640	13	28
79	>1000	>10000	>1000	20	13
82	>1000	>10000	>1000	11	346
85	>1000	>10000	>1000	19	1273
86	>1000	>10000	8459	27	222
87	>10000	>10000	>10000	3	47
94	971	9909	3026	4	11
97	1078	>10000	961	3	183
98	>10000	>10000	>10000	6	43
113	>1000	1154	>1000	6	7
116	>1000	>10000	>1000	19	72

【0458】

(試験例 2)

マウス脾細胞におけるフィトヘマグルチニン (PHA) 誘発性のインターフェロン (IFN) - γ の放出

マウス脾細胞中での化合物の、マイトジェン誘発性の IFN- γ の放出に対する効果を用いて、細胞に基づくアッセイ系におけるそれらの効力を評価した [Blood (2010) 115: 2203~2213 ページ; Current Protocols in Immunology (2004) 3. 12. 1~3. 12. 20 ページ]。

【0459】

マウス脾細胞を、C57BL/6 マウスの脾臓から得、96 ウェル組織培養プレート中に、 0.25×10^6 個の細胞/ウェルの密度で蒔いた。脾細胞を、多様な濃度の試験化合物を用いて処理し、続いて、PHA ($10 \mu\text{g}/\text{ml}$) を用いて 48 時間刺激することによって、化合物の、IFN- γ の放出を阻害する効果を評価した。細胞培養物上清中の IFN- γ の放出を、ELISA により、製造元のプロトコル (BD Biosciences, No. 555138) に従って定量化した。

【0460】

本発明の化合物の IC₅₀ の値は、約 $1.5 \mu\text{M}$ 未満、好ましくは、約 $1 \mu\text{M}$ 未満、最も好ましくは、約 $0.5 \mu\text{M}$ 未満であることが見出された。好ましい実施形態では、IC₅₀ の値は、 $0.2 \mu\text{M}$ 未満でさえあることが見出された。代表的な化合物は、上記の表

4に列挙されている。

【0461】

(試験例3)

治療効果を試験するための方法

(試験例3a) Brown Norwayラットにおける卵白アルブミン誘発性気道好酸球増加モデル

Clin. Exp. Immunol.、2001;126:9~15ページ、およびJ. Pharmacol. Exp. Ther.、2011;337:145~54ページの記載に類似する様式のプロトコールに従った。第0日および第7日に、雄Brown Norwayラットを、(無菌の0.9%の生理食塩水中の)1mgの卵白アルブミンおよび100mgの水酸化アルミニウムの懸濁剤の腹腔内注射により感作させた。第14日に、化合物を、ラットに経口経管栄養により投与した。経口投与から1時間後に、動物をperspex製のチャンバー内に配置し、5%の卵白アルブミンのエアロゾルに10分間曝露させた。第14日および第15日に、化合物を1日1回または2回のいずれかで投与した。卵白アルブミンによるチャレンジから48時間後に、動物を安楽死させ、気管支肺胞の洗浄液を収集した。細胞懸濁液を処理し、好酸球の絶対数を数え上げた。

10

【0462】

このモデルにおいて、本発明の化合物は効能を示し、例えば、化合物番号3、78および84はそれぞれ、3mg/Kgで、46、45および26%のED₅₀を示した。ED₅₀の値は、1日2回、3mg/kg未満であり、例えば、化合物番号96は、1日2回、2.5mg/kgのED₅₀を有することが見出された。好ましい実施形態では、ED₅₀の値は、1日2回、1.5mg/Kg未満でさえあり、例えば、化合物番号58および87はそれぞれ、1日2回、0.3mg/Kgおよび1日2回、0.8mg/KgのED₅₀を示した。

20

【0463】

(試験例3b) Balb/cマウスにおけるチリダニ(HDM)誘発性慢性喘息モデル
プロトコールは、Am. J. Respir. Crit. Care Med.、2004;169:378~385ページの記載に従った。雌Balb/cマウスを、精製したHDM(Dermatophagoides pteronyssinus)抽出物(20μlの生理食塩水中の25μgのタンパク質)に、鼻腔内から、5日/週にわたり、最長連続5週間曝露した。化合物を、第3週から第5週まで、1日2回経口投与した。最後のHDMへの曝露から48時間後に、動物を安楽死させ、気管支肺胞の洗浄液を収集した。細胞懸濁液を処理し、好酸球の絶対数を数え上げた。

30

【0464】

このモデルにおいて、本発明の化合物は効能を示すことが見出された。ED₅₀の値は、1日2回、2mg/Kg未満であることが見出され、例えば、化合物番号5および58はそれぞれ、1日2回、1.6mg/Kgおよび1日2回、0.1mg/KgのED₅₀を示した。

【0465】

(試験例4)

ラットおよびマウスにおいて経口生物学的利用率(BA)を試験するための方法

(試験例4a) ラットにおける経口生物学的利用率(BA)

雌Wistarラット(210±10g)に、試験化合物を、静脈内からの場合には、ポリソルベートおよびデキストロースを含有するビヒクル(pH5.0)中の2.0mg/mLの液剤として、または経口経路の場合には、メチルセルロース中の1.0mg/mLの懸濁剤として投与した。最終用量は、3.0mg/kg体重(静脈内)、または10.0mg/kg体重(経口)であった。LC-MS/MS法を使用して、血漿試料を、試験化合物について解析した。薬物動態学的パラメータを、モーメント解析を使用することによって推定した。WinNonlinソフトウェア6.1(Pharsight)を利用して、PKパラメータを推定した。経口投与した場合および静脈内投与した場合の用量

40

50

正規化血漿暴露を使用して、経口生物学的利用率を計算した。本明細書に開示する化合物は、経口療法として使用するのに妥当な生物学的利用率を示し、例えば、化合物番号 3、58 および 97 の生物学的利用率はそれぞれ、82、88 および 123 であった。

【0466】

(試験例 4b) マウスにおける経口生物学的利用率 (BA)

雄 Swiss マウス (23 ± 3 g) に、試験化合物を、静脈内からの場合には、ポリソルベートおよびデキストロースを含有するビヒクル (pH 5.0) 中の 0.3 mg/mL の液剤として、または経口経路の場合には、メチルセルロース中の 1.0 mg/mL の懸濁剤として投与した。最終用量は、 3.0 mg/kg 体重 (静脈内)、または 10.0 mg/kg 体重 (経口) であった。LC-MS/MS 法を使用して、血漿試料を、試験化合物について解析した。薬物動態学的パラメータを、モーメント解析を使用することによって推定した。WinNonlin ソフトウェア 6.1 (Pharsight) を利用して、PK パラメータを推定した。経口投与した場合および静脈内投与した場合の用量正規化血漿暴露を使用して、経口生物学的利用率を計算した。本明細書に開示する化合物は、経口療法として使用するのに妥当な生物学的利用率を示し、例えば、化合物番号 3、5、58 および 103 の生物学的利用率はそれぞれ、73、116、100 および 112 であった。

【0467】

(試験例 5)

溶解性を試験する方法

DMSO 中に、試験化合物の 10 ミリモル/L の溶液を調製し、 10 ミリモル/L の DMSO のストック溶液の $100 \mu\text{L}$ を、ラベルを付けたガラス製チューブ内に、二つ組で、一方は日本薬局方第 1 液 (JP1) 用に、他方は日本薬局方第 2 液 (JP2) 用に分注した。それぞれのチューブから DMSO を蒸発させた後に、各チューブ中に、 $500 \mu\text{L}$ の JP1 液および JP2 液をそれぞれ添加した。これらのチューブを、1 分間超音波処理し、30 秒の間隔を置いて 5 分毎に振とう器上で 30 分にわたり振とうした。チューブを、暗所に室温で 1 時間置き、溶液を、メンブランフィルターを通してろ過した。ろ液を、2 倍および 10 倍に希釈した。得られた試験溶液を、UPLC を使用して、標準物質に対して分析および定量化した (標準物質の調製—DMSO 中の 10 ミリモル/L の溶液を、50% のアセトニトリルの水溶液を用いて段階希釈して、2 つの溶液： $100 \mu\text{mol/L}$ の標準溶液および $5 \mu\text{mol/L}$ の標準溶液を調製する)。代表的な化合物の溶解性は、下記の表 5 に示す通りである。

【0468】

【表 5】

表 5

[溶解性、 $\mu\text{g/mL}$]		
化合物番号	JP1	JP2
5	834	286
42	>1507	124
58	>1200	170
77	1431	251
94	808	754
96	>1024	424
97	>936	>923
99	816	321
102	932	560

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
			A 6 1 P	37/02	
			A 6 1 P	35/00	

(72)発明者 スラセ ヨーゲシュ バーバン
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

(72)発明者 アマーレ サーガル ラムダス
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

(72)発明者 ゴルラ シュレーシュ クマール
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

(72)発明者 パテール プリヤンカー
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

(72)発明者 ヴァルマー アシュワーニー クマール
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表2012-528179 (JP, A)
特表2009-538825 (JP, A)
MURRAY, J.M. et al, Potent and Highly Selective Benzimidazole Inhibitors of PI3-Kinase Delta, Journal of Medicinal Chemistry, 2012年 8月 9日, Vol.55, No.17, p.7686-7695
SAFINA, B.S. et al, Identification of GNE-293, a potent and selective PI3Kδ inhibitor: Navigating in vitro genotoxicity while improving potency and selectivity, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013年, Vol.23, No.17, p.4953-4959

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

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