

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5564045号
(P5564045)

(45) 発行日 平成26年7月30日 (2014. 7. 30)

(24) 登録日 平成26年6月20日 (2014. 6. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 3

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

請求項の数 8 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-524403 (P2011-524403)
 (86) (22) 出願日 平成21年8月31日 (2009. 8. 31)
 (65) 公表番号 特表2012-501312 (P2012-501312A)
 (43) 公表日 平成24年1月19日 (2012. 1. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/061182
 (87) 国際公開番号 W02010/026121
 (87) 国際公開日 平成22年3月11日 (2010. 3. 11)
 審査請求日 平成24年8月23日 (2012. 8. 23)
 (31) 優先権主張番号 61/093, 669
 (32) 優先日 平成20年9月2日 (2008. 9. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二環式キナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次に示すものからなる群から選択される化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩：

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - アミン、

(S) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド、

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - アミン、

(S) - 4 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 2 - (2 - フルオロフェニル)ピリミジン - 5 - アミン、

(R) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミン、

(R) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド、

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミン、

10

20

- (S) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド、
- (S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (2 - フルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミン、
- (S) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - フェニルベンズアミド、
- (S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (チオフェン - 2 - イル)ピリジン - 3 - アミン、
- (S) - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6' - メトキシ - 2, 2' - ビピリジン - 5 - アミン、
- (S) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N - シクロヘキシル - 4 - フルオロベンズアミド、
- (S) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド、
- (S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミン、
- (S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミン、
- (S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミン、
- (S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - フェニルピリジン - 3 - アミン、
- (S) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド、
- (S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリジン - 3 - アミン、
- (S) - 4 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド、
- (S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリジン - 3 - アミン、
- (S) - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、
- (S) - 1 - (6 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、
- (S) - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、
- (S) - 1 - (6 - (4 - (チアゾール - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、
- (S) - 1 - (6 - (4 - (2 - フルオロフェニル)ピリミジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、
- (S) - 1 - (6 - (4 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリミジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、
- (3 S, 5 R) - 5 - メチル - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、
- (3 R, 4 R) - 1 - (6 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - アミン、
- (3 R, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、

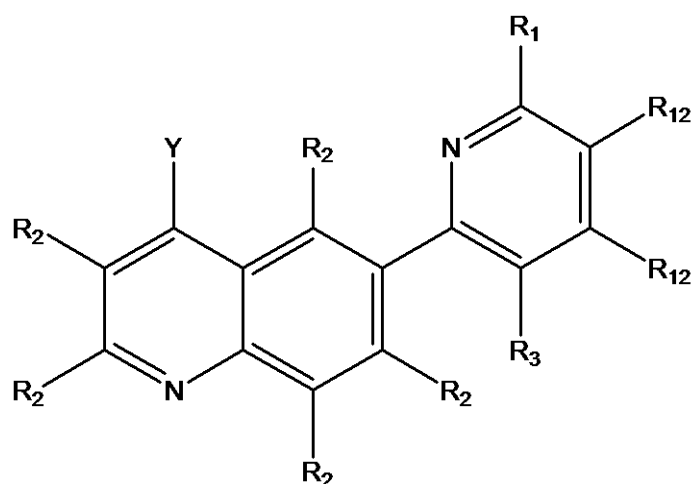
ル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、
 (3 S, 5 R) - 1 - (6 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミン、
 (3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オール、および
 (3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オール。

【請求項 2】

式II：

【化 1】

10



II

20

[式中、

Y は、置換シクロヘキシルおよびピペリジニルからなる群から選択され；

R₁ は、非置換および置換アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、水素およびハロからなる群から選択され；

R₃ は、水素、ハロ、CN、NH₂、NHR₄、C₁ - 4 アルキルおよびC₃ - 4 シクロアルキルから選択され；

それぞれのR₂およびR₁₂は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、SO₃H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；

30

R₄ は、水素、カルボキシ、および、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。]

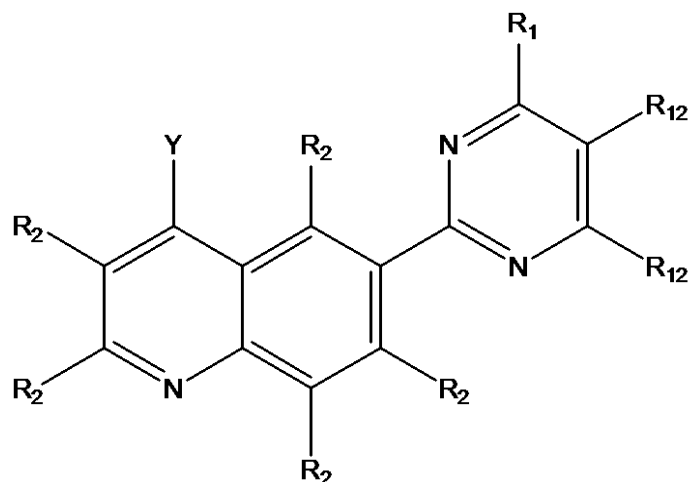
40

を有する化合物、またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式III：

【化2】



III

10

[式中、

Yは、置換シクロヘキシルおよびピペリジニルからなる群から選択され；

R₁は、非置換および置換アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、水素およびハロからなる群から選択され；

R₂およびR₁₂は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、SO₃H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択される。]

20

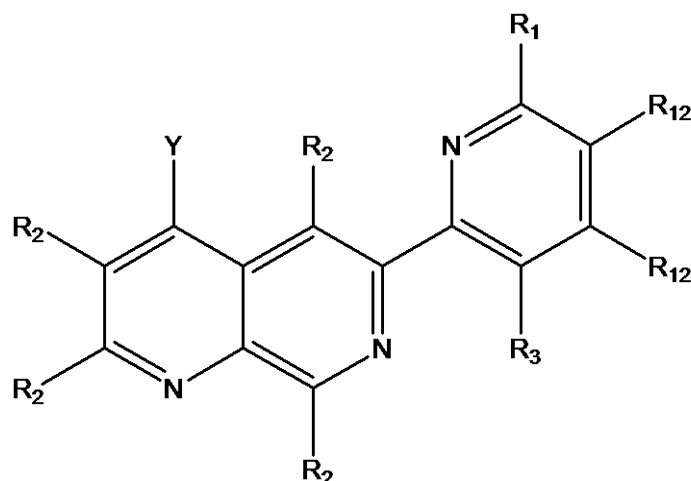
を有する化合物、またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩。

【請求項4】

30

式IV：

【化3】



IV

40

[式中、

Yは、置換シクロヘキシルおよびピペリジニルからなる群から選択され；

R₁は、非置換および置換アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、水素およびハロからなる群から選択され；R₃は、水素、ハロ、CN、NH₂、NHR₄、C₁₋₄アルキルおよびC₃₋₄シクロ

50

アルキルから選択され；

R₂ および R₁₋₂ は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、SO₃H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R₄ は、水素、カルボキシ、および、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。]

を有する化合物、またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

Y が、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基が、メチル、エチル、ヒドロキシル、アミノ、メトキシ、エトキシおよびハロから選択される 3 個までの置換基で置換されており；

R¹ が、水素、および、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R₂ および R₁₋₂ が、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、SO₃H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；

R₃ が、水素、C₁₋₆ アルキル、ハロおよびアミノからなる群から選択される、請求項 2 ~ 4 の何れか 1 項に記載された化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載された化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩および少なくとも 1 種のさらなる癌処置剤を含む医薬組成物。

【請求項 7】

有効量の請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載された化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載された化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を含む、治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互引用

本出願は、アメリカ合衆国法典第35巻119条(e)により、米国仮特許出願第61/093,669号(2008年9月2日出願)(言及することによってその全体が本明細書に組み込まれる)に基づく優先権の利益を主張する。

【0002】

本発明の分野

本発明は、新規化合物、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、エステル、代謝物またはプロドラッグ、薬学的に許容される担体を共に含む新規化合物の組成物、および、癌の予防または処置における新規化合物の単独または少なくとも1種のさらなる治療薬との組み合わせの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

モロニーレトロウイルスの感染および宿主細胞ゲノムへのゲノム組み込みは、マウスにおいてリンパ腫の発症をもたらす。モロニーのプロウイルス組み込みキナーゼ(PIMキナーゼ)は、このレトロウイルス組み込みイベントによって転写活性化され得る高頻度の癌原遺伝子の一つとして同定され(Cuypers HT et al., "Murine leukemia virus-induced T-cell lymphomagenesis: integration of proviruses in a distinct chromosomal region", Cell 37(1):141-50 (1984); Selten G, et al., "Proviral activation of the putative oncogene Pim-1 in MuLV induced T-cell lymphomas", EMBO J 4(7):1793-8 (1985))、従って、このキナーゼの過剰発現とその発癌能の間の相関関係が確立された。

配列相同性分析により、3つの相同性の高いPim-キナーゼ(Pim1、2および3)があることが証明され、Pim1が元々レトロウイルス組み込みによって同定された癌原遺伝子である。さらに、Pim1またはPim2を過剰発現した遺伝子組み換えマウスは、T細胞リンパ腫の発病率の増大を示し(Breuer M et al., "Very high frequency of lymphoma induction by a chemical carcinogen in pim-1 transgenic mice", Nature 340(6228):61-3 (1989))、一方、c-mycと組み合わせた過剰発現は、B細胞リンパ腫の発病率に関連している(Verbeek S et al., "Mice bearing the E mu-myc and E mu-pim-1 transgenes develop pre-B-cell leukemia prenatally" Mol Cell Biol 11(2):1176-9 (1991))。従って、これらの動物モデルは、造血器悪性腫瘍において、Pim過剰発現と発癌の間の強い相関関係を確立している。これらの動物モデルに加えて、Pim過剰発現は、他の多くのヒトの悪性腫瘍において報告されている。Pim1、2および3の過剰発現は、しばしば、多くの造血器悪性腫瘍(Amsen R et al., "The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hematopoiesis and in diverse leukemias", PNAS USA 86(22):8857-61 (1989); Cohen AM et al., "Increased expression of the h Pim-2 gene in human chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma", Leuk Lymph 45(5):951-5 (2004); Huttmann A et al., "Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukaemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 and CD38 expression status", Leukemia 20:1774-1782 (2006))および前立腺癌(Dhanasekaran SM, et al., "Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer", Nature 412(6849):822-6 (2001); Cibul TL, et al., "Overexpression of Pim-1 during progression of prostatic adenocarcinoma", J Clin Pathol 59(3):285-8 (2006))において観察され、一方、Pim3の過剰発現は、しばしば、肝細胞癌において(Fujii C, et al., "Aberrant expression of serine/threonine kinase Pim-3 in hepatocellular carcinoma development and its role in the proliferation of human hepatoma cell lines", Int J Cancer 114:209-218 (2005))および膵臓癌(Li YY et al., "Pim-3, a proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer and phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines", Cancer Res 66(13):6741-7 (2006))において観察される。

【0004】

Pim1、2および3は、増殖因子およびサイトカインに応答して、造血細胞の生存および増殖において通常機能するセリン/トレオニン・キナーゼである。Jak/Stat経路を介するサイトカインシグナル伝達は、Pim遺伝子の転写および蛋白質合成の活性化をもたらす。キナーゼPim活性のために、さらなる翻訳後修飾は必要とされない。従

って、シグナル伝達経路の下流は、主に、転写／翻訳レベルおよび蛋白質ターンオーバーレベルで制御される。P i mキナーゼのための基質は、アポトーシスの制御因子、例えば B c l - 2 ファミリーメンバー B A D (Aho T et al., “Pim-1 kinase promotes inactivation of the pro-apoptotic Bad protein by phosphorylating it on the Ser112 gatekeeper site”, FEBS Letters 571: 43-49 (2004))、細胞周期制御因子、例えば p 2 1 ^W F A 1 / C I P 1 (Wang Z, et al., “Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p 21Cip1/WAF1 by Pim-1 kinase”, Biochim Biophys Acta 1593:45- 55 (2002))、C D C 2 5 A (1999)、C - T A K (Bachmann M et al., “The Oncogenic Serine/Threonine Kinase Pim-1 Phosphorylates and Inhibits the Activity of Cdc25C-associated Kinase 1 (C-TAK1). A novel role for Pim-1 at the G2/M cell cycle checkpoint”, J Biol Chem 179:48319-48328 (2004))、および、N u M A (Bhattacharya N, et al., “Pim-1 as associates with protein complexes necessary for mitosis”, Chromosoma 111(2):80-95 (2002))、および、蛋白質合成制御因子 4 E B P 1 (Hammerman PS et al., “Pim and Akt oncogenes are independent regulators of hematopoietic cell growth and survival”, Blood 105(11):4477-83 (2005))を含む。これらの制御因子における P i m の効果は、アポトーシスからの保護および細胞増殖と成長の促進における役割と一致する。従って、癌における P i m の過剰発現は、癌細胞の生存および増殖の促進に役割を果たし、従って、その阻害は、それが過剰発現している癌を処置するのに有効な方法であると考えられている。事実、幾つかの報告により、s i R N A で P i m の発現をノックダウンすると、増殖の阻害および細胞死を引き起こすことが示されている (Dai JM, et al., “Antisense oligodeoxynucleotides targeting the serine/threonine kinase Pim-2 inhibited proliferation of DU-145 cells”, Acta Pharmacol Sin 26(3):364-8 (2005); Fujii et al. 2005; Li et al. 2006)。さらに、造血器悪性腫瘍における幾つかの周知の発癌遺伝子の変異による活性化は、少なくとも一部 P i m を介して、その効果を発揮すると考えられている。例えば、p i m 発現の標的下方制御は、F l t 3 および B C R / A B L によって形質転換された造血細胞の生存を損なう (Adam et al. 2006)。従って、P i m 1、2 および 3 に対する阻害剤は、これらの悪性腫瘍の処置に有用である。癌および骨髄増殖性疾患の処置における可能性のある役割に加えて、当該阻害剤は、他の病理学的状態、例えば自己免疫疾患、アレルギー反応、および臓器移植拒絶反応症候群における免疫細胞の増殖を制御するのに有用であり得る。この考えは、I L - 1 2 および I F N - γ による T h 1 ヘルパー T 細胞の分化が、P i m 1 および 2 の双方の発現を誘発するという発見によって支持される (Aho T et al., “Expression of human Pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation”, Immunology 116: 82-88 (2005))。さらに、P i m 発現は、免疫抑制 T G F - β によって両方の細胞型で阻害される (Aho et al. 2005)。これらの結果は、P i m キナーゼが、自己免疫疾患、アレルギー反応および組織移植拒絶反応において免疫応答を調整するヘルパー T 細胞の初期の分化プロセスに関係していることを示唆している。

【 0 0 0 5 】

毛細血管の増殖を阻害する、腫瘍の増殖を阻害する、癌を処置する、細胞周期抑止を調節する、および／または P i m 1、P i m 2 および P i m 3 などの分子を阻害する化合物、ならびに、該化合物を含む医薬製剤および医薬に対する必要性が引き続き存在する。また、投与が必要な患者または対象に、該化合物、医薬製剤および医薬を投与する方法に対する必要性もまた存在する。

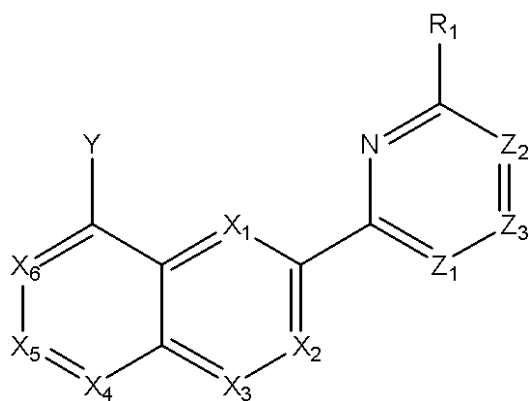
【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

概要

本発明は、式 I :

【化 1】



I

[式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 および X_6 は CR_2 および N から独立して選択され、ただし、少なくとも 1 個の、しかし 3 個以下の X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 および X_6 が N であり；

Y は、アミノ、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、部分的に不飽和のシクロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーは、4 個までの置換基で置換されており；

Z_1 、 Z_2 および Z_3 は、 CR_{12} および N から独立して選択され、ただし、2 個以下の Z_1 、 Z_2 および Z_3 が N であってもよく；

R_1 は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 SO_3H 、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；

R_2 および R_{12} は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 SO_3H 、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択される。]

の化合物、その立体異性体、互変異性体および薬学的に許容される塩を提供する。

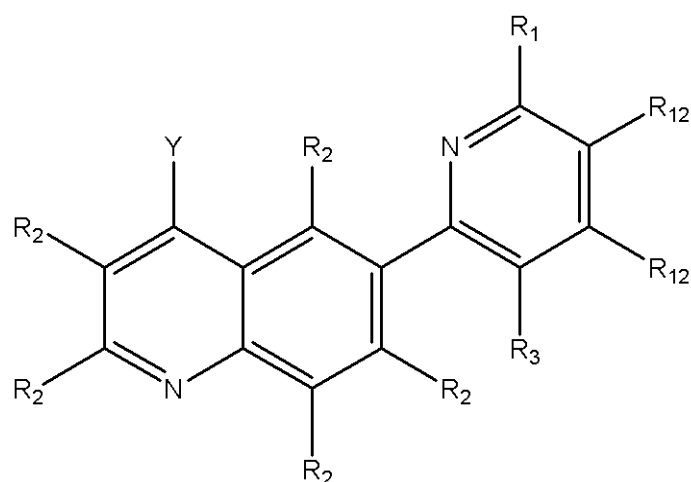
【0007】

幾つかの態様において、2 個以下の X_1 、 X_2 および X_3 が N であって、2 個以下の X_4 、 X_5 および X_6 が窒素である、式 I の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩が提供される。他の態様において、 X_2 および X_4 が N であって、 X_1 、 X_3 、 X_5 および X_6 が CR_2 であるか；あるいは X_4 が N であって、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_5 および X_6 が CR_2 である、式 I の化合物が提供される。また、他の態様において、 Z_1 が N または CR_{12} であって、 Z_2 および Z_3 が CR_{12} であるか；あるいは Z_1 および Z_2 が N または CR_{12} であって Z_3 が CR_{12} である、新規の式 I の化合物が提供される。

【 0 0 0 8 】

他の態様は、式II：

【化2】



II

10

[式中、

Yは、置換または非置換アミノ、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ピペリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択され；

R₁は、非置換および置換アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、水素およびハロからなる群から選択され；

20

R₃は、水素、ハロ、CN、NH₂、NHR₄、C₁ - ₄アルキルおよびC₃ - ₄シクロアルキルから選択され；

R₂およびR₁₂は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、SO₃H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；

30

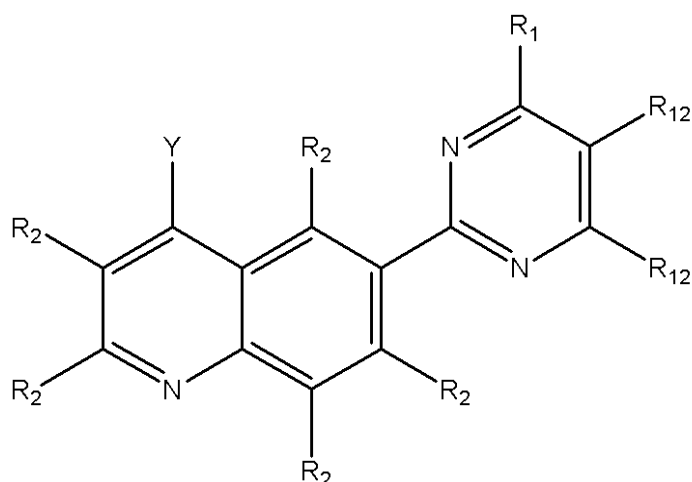
R₄は、水素、カルボキシ、および、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 0 9 】

また、他の態様は、式III：

【化 3】



III

10

[式中、

Yは、置換または非置換アミノ、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ピペリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択され；

R₁は、非置換および置換アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、水素およびハロからなる群から選択され；

R₂およびR₁₂は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、SO₃H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択される。]

20

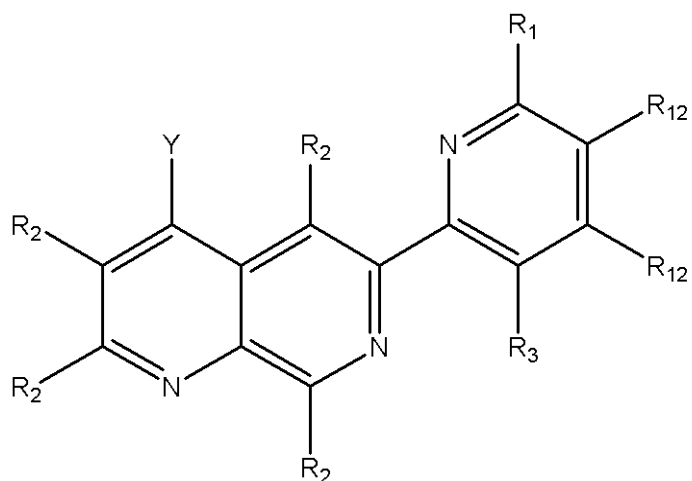
の化合物、またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0010】

また、他の態様は、式IV：

【化 4】



IV

40

[式中、

Yは、置換または非置換アミノ、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ピペリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択され；

R₁は、非置換および置換アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、水素

50

およびハロからなる群から選択され；

R_3 は、水素、ハロ、CN、 NH_2 、 NHR_4 、 C_{1-4} アルキルおよび C_{3-4} シクロアルキルから選択され；

それぞれの R_2 および $R_{1,2}$ は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、 SO_3H 、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R_4 は、水素、カルボキシ、および、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

【0011】

他の態様において、Y が、ピペリジニル、ピペラジニル、シクロヘキシル、ピリジル、ピリミジルおよびピラジニルからなる群から選択され、該基の各メンバーが4個までの置換基で置換されている、式 I ~ IV の化合物が提供される。好ましい態様において、Y が置換ピペリジニルまたはシクロヘキシルである。

【0012】

また、他の態様において、 $R_{1,2}$ が、アミノ、水素またはハロから選択される、式 I ~ IV の化合物が提供される。

【0013】

本発明の他の局面において、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、モロニーのプロウイルス組み込みキナーゼ(PIMキナーゼ)関連障害を処置する方法であって、対象においてPIM活性を阻害するのに有効な量の式 I、II、IIIまたはIVの化合物を、対象に投与することを含む方法が提供される。

【0014】

他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、PIM関連障害を処置する方法であって、対象において腫瘍増殖を軽減または予防するのに有効な量の式 I、II、IIIまたはIVの化合物を、対象に投与することを含む方法を提供する。

【0015】

また、他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、PIM関連障害を処置する方法であって、少なくとも1種のさらなる癌処置剤と組み合わせて、対象において腫瘍増殖を軽減または予防するのに有効な量の、式 I、II、IIIまたはIVの化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0016】

また、他の局面において、本発明は、癌治療に一般的に用いられる1種以上のさらなる癌処置剤と組み合わせて、少なくとも1つの式 I、II、IIIまたはIVの化合物を含む治療用組成物を提供する。また、他の局面は、好ましくは、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン類、テザシタピン(tezacitabine)、シクロホスファミド、ビンカアルカロイド、イマチニブ(Gleevec)、アントラサイクリン類、リツキシマブおよびトラスツズマブから選択される、さらなる癌処置剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0017】

本発明の化合物は、造血器悪性腫瘍を含む癌、癌(例えば肺、肝臓、膵臓、卵巣、甲状腺、膀胱または大腸の癌)、黒色腫、骨髄性障害(例えば骨髄性白血病、多発性骨髄腫およ

10

20

30

40

50

び赤白血病)、腺腫(例えば大腸絨毛腺腫)、肉腫(例えば骨肉腫)、自己免疫疾患、アレルギー反応および臓器移植拒絶症候群の処置に有用である。

【0018】

本発明は、さらに、本発明の詳細な説明に記載された組成物、使用方法、および製造方法を提供する。

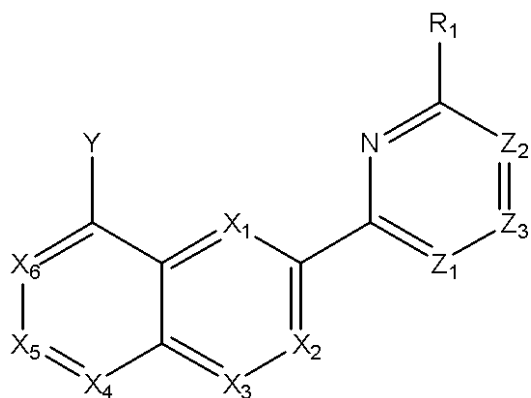
【発明を実施するための形態】

【0019】

詳細な説明

本発明は、一つの態様において、式 I :

【化5】



I

[式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 および X_6 は CR_2 および N から独立して選択され、ただし、少なくとも1個の、しかし3個以下の X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 および X_6 が N であり；

Y は、アミノ、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、部分的に不飽和のシクロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーは、4個までの置換基で置換されており；

Z_1 、 Z_2 および Z_3 は、 CR_{12} および N から独立して選択され、ただし、2個以下の Z_1 、 Z_2 および Z_3 が N であってもよく；

R_1 は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 SO_3H 、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；

R_2 および R_{12} は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 SO_3H 、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択される。]

の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

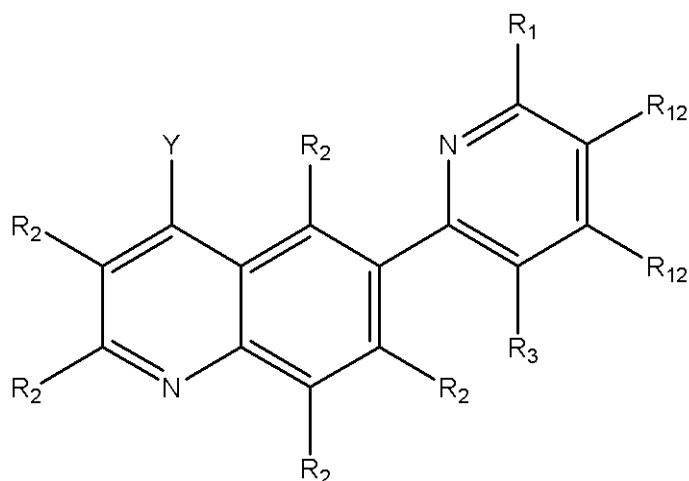
【 0 0 2 0 】

好ましい態様において、2個以下の X_1 、 X_2 および X_3 がNであって、2個以下の X_4 、 X_5 および X_6 が窒素である式Iの化合物、または、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩が提供される。他の態様において、 X_2 および X_4 がNであって、 X_1 、 X_3 、 X_5 および X_6 がCR₂であるか；あるいは、 X_4 がNであって、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_5 および X_6 がCR₂である式Iの化合物が提供される。また、他の態様において、 Z_1 がNまたはCR_{1 2}であって、 Z_2 および Z_3 がCR_{1 2}であるか；あるいは、 Z_1 および Z_2 がNまたはCR_{1 2}であって、 Z_3 がCR_{1 2}である新規の式Iの化合物が提供される。

【 0 0 2 1 】

他の態様は、式II：

【 化 6 】



II

[式中、

Yは、置換または非置換アミノ、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ピペリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択され；

R₁は、非置換および置換アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、水素およびハロからなる群から選択され；

R₃は、水素、ハロ、CN、NH₂、NHR₄、C₁₋₄アルキルおよびC₃₋₄シクロアルキルから選択され；

R₂およびR₁₂は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、SO₃H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；

R₄は、水素、カルボキシ、および、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 2 2 】

また、他の態様は、式III：

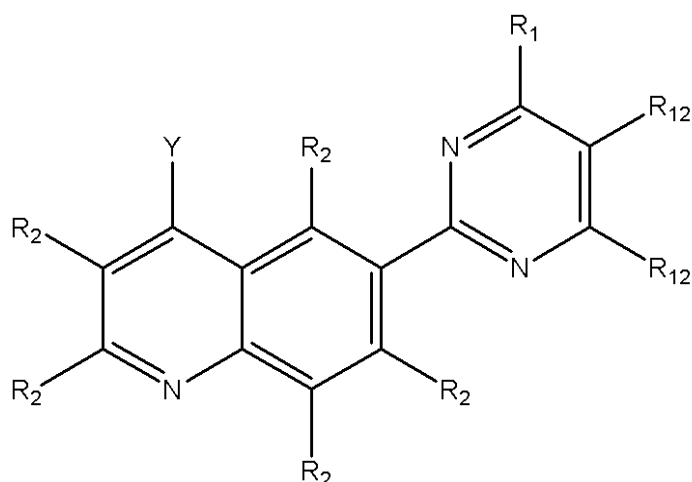
10

20

30

40

【化 7】



III

10

[式中、

Yは、置換または非置換アミノ、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ピペリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択され；

R₁は、非置換および置換アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、水素およびハロからなる群から選択され；

R₂およびR₁₂は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、SO₃H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択される。]

20

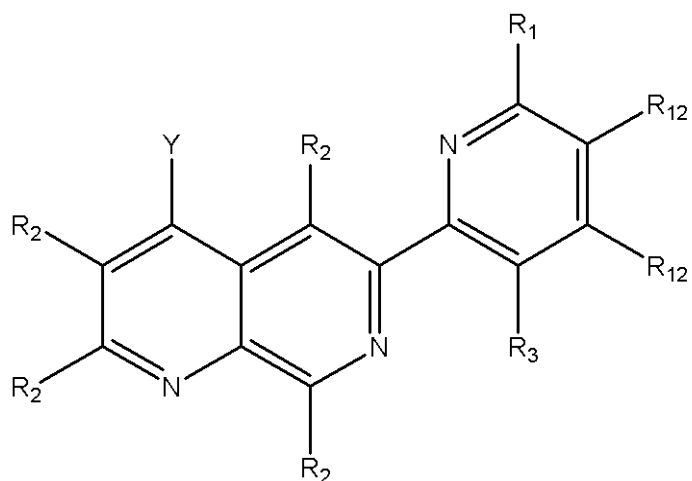
の化合物、またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0023】

また、他の態様は、式IV：

【化 8】



IV

40

[式中、

Yは、置換または非置換アミノ、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ピペリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択され；

R₁は、非置換および置換アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、水素

50

およびハロからなる群から選択され；

R₃ は、水素、ハロ、CN、NH₂、NHR₄、C₁₋₄ アルキルおよびC₃₋₄ シクロアルキルから選択され；

R₂ および R_{1,2} は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、シアノ、SO₃H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R₄ は、水素、カルボキシ、および、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

【0024】

他の態様において、Y が、ピペリジニル、ピペラジニル、シクロヘキシル、ピリジル、ピリミジルおよびピラジニルからなる群から選択され、該基の各メンバーが4個までの置換基で置換されている、式I~IVの化合物が提供される。幾つかの態様において、Y は、置換ピペリジニルまたはシクロヘキシルである。

【0025】

また、他の態様において、R_{1,2} は、アミノ、水素およびハロから選択される、式I~IVの化合物が提供される。

【0026】

幾つかの好ましい態様において、次に示すものからなる群から選択される、式Iの化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩が提供される：

(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン、

(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド、

4-(6-(3-アミノ-6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルピリジン-2-アミン、

3-(5-アミノ-6-(4-(2-アミノ-6-メチルピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド、

(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン、

(S)-4-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-2-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-アミン、

(R)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミン、

(R)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド、

(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミン、

(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド

10

20

30

40

50

、

【 0 0 2 7 】

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (2 - フルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミン、

(S) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - フェニルベンズアミド、

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (チオフェン - 2 - イル)ピリジン - 3 - アミン、

(S) - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6' - メトキシ - 2, 2' - ビピリジン - 5 - アミン、

10

(S) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル) - N - シクロヘキシル - 4 - フルオロベンズアミド、

(S) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド、

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミン、

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (2, 3 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミン、

20

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (4 - フルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミン、

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - フェニルピリジン - 3 - アミン、

【 0 0 2 8 】

(S) - 3 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド、

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリジン - 3 - アミン、

(S) - 4 - (5 - アミノ - 6 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド、

30

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリジン - 3 - アミン、

(S) - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、

(S) - 1 - (6 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、

(S) - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、

(S) - 1 - (6 - (4 - (2 - フルオロフェニル)ピリミジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、

40

(S) - 1 - (6 - (4 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリミジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、

(3 S, 5 R) - 5 - メチル - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、

(3 R, 4 R) - 1 - (6 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - アミン、

(3 R, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン、

(3 S, 5 R) - 1 - (6 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル)キノリ

50

ン - 4 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミン、
 (3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 -
 イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オール、および
 (3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)
 キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オール。

【0029】

他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、モロニーのプロウイルス組み込みキナーゼ(PIMキナーゼ)関連障害を処置する方法であって、対象においてPIM活性を阻害するのに有効な量の式I、II、IIIまたはIVの化合物を、対象に投与することを含む方法を提供する。

10

【0030】

他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、PIM関連障害を処置する方法であって、対象において腫瘍増殖を軽減または予防するのに有効な量の式I、II、IIIまたはIVの化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0031】

また、他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、PIM関連障害を処置する方法であって、少なくとも1種のさらなる癌処置剤と組み合わせて、対象において腫瘍増殖を軽減または予防するのに有効な量の、式I、II、IIIまたはIVの化合物を投与することを含む方法を提供する。

20

【0032】

また、他の局面において、本発明は、癌治療に一般的に用いられる1種以上のさらなる癌処置剤と組み合わせて、少なくとも1つの式I、II、IIIまたはIVの化合物を含む治療用組成物を提供する。

【0033】

本発明の化合物は、造血器悪性腫瘍を含む癌、癌(例えば肺、肝臓、膵臓、卵巣、甲状腺、膀胱または大腸の癌)、黒色腫、骨髄性障害(例えば骨髄性白血病、多発性骨髄腫および赤白血病)、腺腫(例えば大腸絨毛腺腫)、肉腫(例えば骨肉腫)、自己免疫疾患、アレルギー反応および臓器移植拒絶症候群の処置に有用である。

【0034】

他の態様において、本発明は、対象においてPim1、Pim2およびPim3からなる群から選択される少なくとも1種のキナーゼの活性を阻害する方法であるか、あるいは、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において少なくとも1つのPim1、Pim2およびPim3が介在する生物学的状態を処置する方法であって、対象においてキナーゼを阻害するのに有効な量の式I、II、IIIまたはIVの化合物を投与することを含む方法に関する。治療用化合物は、このような阻害剤を必要とする患者(例えば異常なセリン/トレオニン・キナーゼ受容体シグナル伝達が介在する癌に罹患している患者)の処置に有用である。

30

【0035】

本発明は、さらに、本発明の詳細な説明に記載された組成物、使用方法、および製造方法を提供する。

40

【0036】

定義

“PIM阻害剤”は、本明細書において、PIMキナーゼ活性に関して、以下に記載されたPIMのATP消費アッセイで測定して、約100 μM以下、より典型的には約50 μM以下のIC₅₀を示す化合物を言うために用いられる。

【0037】

フレーズ“アルキル”はC₁₋₁₀アルキル基を言う。従って、該フレーズは、直鎖のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどを含む。該フレーズはまた、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH(CH₂CH₃)₂、-C(CH₃)₃、

50

$\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ などを含み、これらに限定されない分枝鎖の $\text{C}_3 - \text{C}_8$ -アルキル基を含む。従って、フレーズ“アルキル基”は、第1級アルキル基、第2級アルキル基および第3級アルキル基を含む。好ましいアルキル基は、1～6個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖のアルキル基を含む。

10

【0038】

用語“アルケニル”は、少なくとも1箇所で不飽和を含む、すなわち2個の隣接する炭素原子が二重結合によって結合している、上で定義したアルキル基を言う。用語“アルケニル”は、2個の隣接する炭素原子が三重結合によって結合しているアルキル基を言う。用語“アルコキシ”は、式： $-\text{OR}$ (ここで、Rは上で定義したアルキルである。)の基を言う。

【0039】

本明細書で用いられるとき、用語“ハロゲン”または“ハロ”は、クロロ、ブromo、フルオロおよびヨード基を言う。用語“ハロアルキル”は、アルキル基中の1個以上の水素原子が1個以上のハロゲン原子によって置き換えられている、上で定義されたアルキル基を言う。従って、用語“ハロアルキル”は、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキルなどを含む。

20

【0040】

“アミノ”は、本明細書で、基： $-\text{NH}_2$ を言う。用語“アルキルアミノ”は、基： $-\text{NRR}'$ (ここで、RおよびR'はそれぞれ独立して水素およびアルキルから選択される。)を言う。用語“アリールアミノ”は、本明細書で、基： $-\text{NR}'\text{R}'$ (ここで、R'は、アリールであり、R'は、水素、アルキルまたはアリールである。)を言う。用語“アラルキルアミノ”は、本明細書で、基： $-\text{NRR}'$ (ここで、Rはアラルキルであり、R'は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルである。)を言う。用語シアノは、基： $-\text{CN}$ を言う。用語ニトロは、基： $-\text{NO}_2$ を言う。

30

【0041】

用語“アルコキシアルキル”は、基： $-\text{alk}_1-\text{O}-\text{alk}_2$ (ここで、 alk_1 はアルキルまたはアルケニルであり、 alk_2 はアルキルまたはアルケニルである。)を言う。用語“アリールオキシアルキル”は、基： $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アリール}$ を言う。用語“アラルコキシアルキル”は、基： $\text{アルキレニル}-\text{O}-\text{アラルキル}$ (ここで、アラルキルはアラルキルである。)を言う。

【0042】

用語“アミノカルボニル”は、本明細書で、基： $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ を言う。“置換アミノカルボニル”は、本明細書で、基： $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ (ここで、Rはアルキルであり、R'は水素またはアルキルである。)を言う。幾つかの態様において、RおよびR'は、それらが結合しているN原子と一体となって、“ヘテロシクロアルキルカルボニル”基を形成し得る。用語“アリールアミノカルボニル”は、本明細書で、基： $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ (ここで、Rはアリールであり、R'は水素、アルキルまたはアリールである。)を言う。用語“アラルキルアミノカルボニル”は、本明細書で、基： $-\text{C}(\text{O})-\text{NRR}'$ (ここで、Rはアラルキルであり、R'は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルである。)を言う。

40

【0043】

“アミノスルホニル”は、本明細書で、基： $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$ を言う。“置換アミノスルホニル”は、本明細書で、基： $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NRR}'$ (ここで、Rはアルキルであり、R'は水素またはアルキルである。)を言う。用語“アラルキルアミノスルホニルアリール

50

”は、本明細書で、基： - アリール - $S(O)_2$ - NH - アラルキルを言う。

【0044】

“カルボニル”は、二価の基： - $C(O)$ - を言う。“カルボキシ”は、 - $C(=O) - OH$ を言う。“アルコキシカルボニル”は、エステル： - $C(=O) - OR$ (ここで、Rはアルキルである。)を言う。“低級アルコキシカルボニル”は、エステル： - $C(=O) - OR$ (ここで、Rは C_{1-4} -アルキルである。)を言う。“シクロアルキルオキシカルボニル”は、 - $C(=O) - OR$ (ここで、Rはシクロアルキルである。)を言う。

【0045】

“シクロアルキル”は、単環式または多環式炭素環アルキル置換基を言う。典型的にはシクロアルキル置換基は、3～8個の環炭素原子を有する。カルボシクロアルキル基は、全ての環原子が炭素原子であるシクロアルキル基である。シクロアルキル基の例は、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチルなどである。シクロアルキル置換基と連結して用いられるとき、用語“多環式”は、本明細書で、縮合および非縮合アルキル環構造を言う。多環式シクロアルキル基の例は、オクタヒドロ - 1H - インデン、ビシクロ[4.2.0]オクタン、ビシクロ[3.2.0]ヘプタン、スピロ[3.3]ヘプタンなどである。用語“部分的に不飽和のシクロアルキル基”は、シクロアルキル基の少なくとも2個の隣接炭素原子が互いに二重結合または三重結合によって結合している、上で定義したシクロアルキル基を言う。部分的に不飽和のシクロアルキル基の例は、シクロペンテニル、シクロペンチニル、シクロヘキセニル、シクロヘキシニルなどを含む。

【0046】

用語“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環基”または“ヘテロシクロアルキル”は、本明細書で用いられるとき、少なくとも1個の、しかし5個以下の環員が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である、4～10員の環状環系を言う。好ましいヘテロ環基は、環系の1～3個の環員が窒素、酸素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である5員から9員の環状環系である。ヘテロ環式環系に含まれる窒素および硫黄原子は、所望により酸化されていてもよく、また、所望により四級化していてもよいことに留意すべきである。さらに、用語ヘテロシクリルまたはヘテロ環基またはヘテロシクロアルキルは、本明細書で用いられるとき、単結合、多重の、二重結合または三重結合を含むと解される。ヘテロ環基の例は、ピペリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラン、3,6-ジヒドロ - 2H - ピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジンなどである。

【0047】

ヘテロ環部分は、非置換であっても、ヒドロキシ、ハロ、オキソ($C=O$)、アルキルイミノ($RN=$)(ここで、Rは低級アルキルまたは低級アルコキシ基である。)、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、ポリアルコキシ、アルキル、アルケニル、ハロ、シアノ、ニトロ、シクロアルキルまたはハロアルキルから独立して選択される置換基で、一置換、二置換または三置換されていてもよい。

【0048】

ヘテロ環基は、有機化学および/または医療化学の分野の当業者に明らかな種々の位置で結合し得る。

【0049】

代表的なヘテロ環部分は、イミダゾリル、ピリジル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、チアゾリル、フラニル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、インドリル、ナフタピリジニル、インダゾリルおよびキノリジニルを含む。

【0050】

用語“アリール”は、本明細書で用いられるとき、所望により置換された、5～12員の環系を有する単環式および多環式芳香族基を言う。アリール基の例は、フェニル、ナフ

10

20

30

40

50

チルなどである。用語“ヘテロアリアル”は、本明細書で用いられるとき、1個から約6個の環員がN、OおよびSから選択されるヘテロ原子である、5～12員の環状芳香族構造を表す。ヘテロアリアル基の例は、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、インドリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、プリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピリジルおよびベンゾイミダゾリルなどである。

【0051】

“所望により置換されている”または“置換されている”は、1個以上の水素原子を1価または2価の基で置き換えることを言う。適当な置換基は、例えば、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、スルホニル、チオアミド、アミジノ、イミジノ、オキソ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリアルカルボニル、アラールカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、ヘテロアラールカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキル、アリアルなどを含む。

【0052】

置換基は、それ自身置換されていてもよい。当該置換基を置換している基は、カルボキシル、ハロ；ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、 $-SR$ 、チオアミド、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ またはシクロアルキル(ここで、Rは、典型的に水素、ヒドロキシルまたは低級アルキルである。)であってよい。置換された置換基が直鎖の基を含むとき、置換は、鎖内(例えば2-ヒドロキシプロピル、2-アミノブチルなど)または鎖の末端(例えば2-ヒドロキシエチル、3-シアノプロピルなど)の何れで起こっていてもよい。置換された置換基は、共有結合している炭素またはヘテロ原子の直鎖、分枝鎖または環状の配置であり得る。

【0053】

上記の定義は、許容されない置換パターン(例えば、5個のフルオロ基で置換されたメチル、または、他のハロゲン原子で置換されたハロゲン原子)を含むことを意図しない。このような許容されない置換パターンは、当業者に周知である。

【0054】

本発明の化合物またはその立体異性体、ならびにその何れかの薬学的に許容される塩、エステル、代謝物およびプロドラッグは、互変異性を示してもよく、従って、分子の1個の原子のプロトンが他の原子にシフトし、その結果、分子の原子間の結合が再配列されている種々の互変異性体の形態で存在してもよいことが、当業者に明らかである。例えば、March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992)を参照のこと。本明細書で用いられるとき、用語“互変異性体”は、プロトンのシフトによって生じる化合物を言い、全ての互変異性体の形態は、それらが存在し得る限り、本発明の範囲内に含まれると理解されるべきである。

【0055】

本発明の化合物またはその互変異性体、ならびにその何れかの薬学的に許容される塩、エステル、代謝物およびプロドラッグは、不斉に置換された炭素原子を含んでもよい。このような不斉に置換された炭素原子は、エナンチオマー、ジアステレオマー、および絶対立体化学の用語で定義され得る他の立体異性体、例えば(R)型または(S)型が存在する本発明の化合物を生じ得る。結果として、全てのこのような可能な異性体、光学的に純粋な形態の個々の立体異性体、それらの混合物、ラセミ混合物(またはラセミ化合物)、ジアステレオマー混合物、および本発明の化合物の単一のジアステレオマーは、本発明に含まれる。本明細書で用いられる用語“S”および“R”配置は、IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13 30 (1976)によって定義された通りである。用語 および は、環状化合物の環の位置について用いられる。参照平面の 側とは、優位な置換基がより低番号位置にある側である。該参照平面

10

20

30

40

50

の反対側にある置換基は という記載で示す。この使用法は、“ ”は“平面の下”を意味し、そして絶対配置を示す環状立体母核におけるものとは異なっていることに注意すべきである。本明細書で用いられる用語 および 配置は、CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987) paragraph 203によって定義された通りである。

【0056】

本明細書で用いられるとき、用語“薬学的に許容される塩”は、式I、II、IIIまたはIVの化合物の非毒性の酸またはアルカリ土類金属の塩を言う。これらの塩は、式I、II、IIIまたはIVの化合物の最終的な単離および精製の際に、*in situ*で製造され得るか、または、別個に、塩基または酸官能基を、それぞれ、適切な有機または無機の酸または塩基と反応させることによって、製造され得る。代表的な塩は、次に示すものを含み、これらの限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロパン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロパン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロパン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩。また、塩基性窒素含有基は、ハロゲン化低級アルキル、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル；硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル、ハロゲン化長鎖、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ハロゲン化アラキル、例えば臭化ベンジルおよびフェネチルなどの反応剤で四級化され得る。それによって、水または油に可溶なまたは懸濁可能な生成物が得られる。

【0057】

本発明は、さらに、上記化合物の重水素化形態を提供する。本明細書で用いられるとき、“重水素化形態”は、少なくとも1個の水素が、重水素の天然の存在率を超える重水素同位体で置換されている化合物を言う。典型的には、水素原子は、少なくとも50%の重水素、しばしば少なくとも75%の重水素、好ましくは少なくとも約90%の重水素で置換されている。所望により1個以上の水素原子が重水素によって置き換えられ得る。例えばメチル基は、1個の水素が重水素で置き換えられることによって重水素化され得るか(すなわち-CH₂D)、あるいは、3個の水素原子全てが重水素で置換され得る(すなわち-CD₃)。それぞれの場合において、Dは、対応するHの少なくとも50%が重水素として存在することを示す。

【0058】

薬学的に許容される酸付加塩を形成するために用いられ得る酸の例は、塩酸、硫酸およびリン酸といった無機酸、ならびに、シュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸といった有機酸を含む。塩基付加塩は、式(I)の化合物の最終的な単離および精製の際に、*in situ*で製造され得るか、または、別個に、カルボン酸部分を、適切な塩基、例えば薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩、またはアンモニア、または有機の第1級、第2級または第3級アミンと反応させることによって製造され得る。薬学的に許容される塩は、次に示すものを含み、これらに限定されない：アルカリ金属およびアルカリ土類金属をベースとするカチオン(例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなど)の塩、ならびに非毒性のアンモニウム塩、第4級アンモニウム塩、およびアミンカチオンの塩(アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンの塩などを含み、これらに限定されない)。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミン類は、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなど

を含む。

【 0 0 5 9 】

本明細書で用いられるとき、用語“薬学的に許容されるエステル”は、*in vivo*で加水分解するエステル類を言い、ヒトの体内で容易に切断され親化合物またはその塩が得られるものを含む。適当なエステル基は、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカンジオン酸から誘導される基を含み、ここで、それぞれのアルキルまたはアルケニル部分は、有利には、最大6個の炭素原子を有する。特定のエステル類の例は、蟻酸エステル類、酢酸エステル類、プロピオン酸エステル類、酪酸エステル類、アクリル酸エステル類、およびエチルコハク酸エステル類を含む。

10

【 0 0 6 0 】

用語“薬学的に許容されるプロドラッグ”は、本明細書で用いられるとき、合理的な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比に対応して、不適当な毒性、刺激性、アレルギー応答などがなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触させる使用に適当であり、かつその意図された使用に有効である、ならびに可能であれば本発明の化合物の双性イオンの形態である、本発明の化合物のプロドラッグを言う。用語“プロドラッグ”は、例えば血中で加水分解することによって、*in vivo*で素早く変換され、上記の式の親化合物を得る化合物を言う。徹底的な議論は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、および、Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提供され、両者は言及することによって本明細書に組み込まれる。

20

【 0 0 6 1 】

本発明の化合物またはその互変異性体、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにその何れかの薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグは、*in vivo*で、ヒトまたは動物の体内または細胞内で、代謝によって処理され、代謝物を生じ得ることが、当業者に明らかである。用語“代謝物”は、本明細書で用いられるとき、親化合物の投与後、対象内で生じる式の何れかの誘導体を言う。該誘導体は、対象内の種々の生化学的変換によって、例えば酸化、還元、加水分解、または結合によって、親化合物から生じ、例えばオキシドおよび脱メチル誘導体を含む。本発明の化合物の代謝物は、当技術分野で既知の慣例の方法を用いて同定され得る。例えば、Bertolini, G. et al., J. Med. Chem. 40:2011-2016 (1997); Shan, D. et al., J. Pharm. Sci. 86(7):765-767; Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34:220-230 (1995); Bodor, N., Advances in Drug Res. 13:224-331 (1984); Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); and Larsen, I. K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)を参照のこと。式Iの化合物、またはその互変異性体、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにそれらの何れかの薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグの代謝物である個々の化学化合物は、本発明の範囲に含まれると理解されるべきである。

30

【 0 0 6 2 】

用語“癌”は、例えば、固形癌、例えば癌腫(例えば肺癌、膵臓癌、甲状腺癌、卵巣癌、膀胱癌、乳癌、前立腺癌または大腸癌)、黒色腫、骨髄性障害(例えば骨髄性白血病、多発性骨髄腫および赤白血病)、腺癌(例えば絨毛結腸腺腫)および肉腫(例えば骨肉腫)を含む、Pimキナーゼの阻害によって有益に処置され得る癌疾患を言う。

40

【 0 0 6 3 】

合成方法

本発明の化合物は、当業者に既知の手順によって得られる。スキーム1に記載した通り、4-クロロ-6-プロモキノリンは、そのクロロがアミンまたは有機金属によって置き換えられ、4位置換6-プロモキノリンが得られる。プロモを対応するボロン酸エステルに変換し、置換ヘテロアリールハライドまたはトリフレートとカップリングさせ、4,6

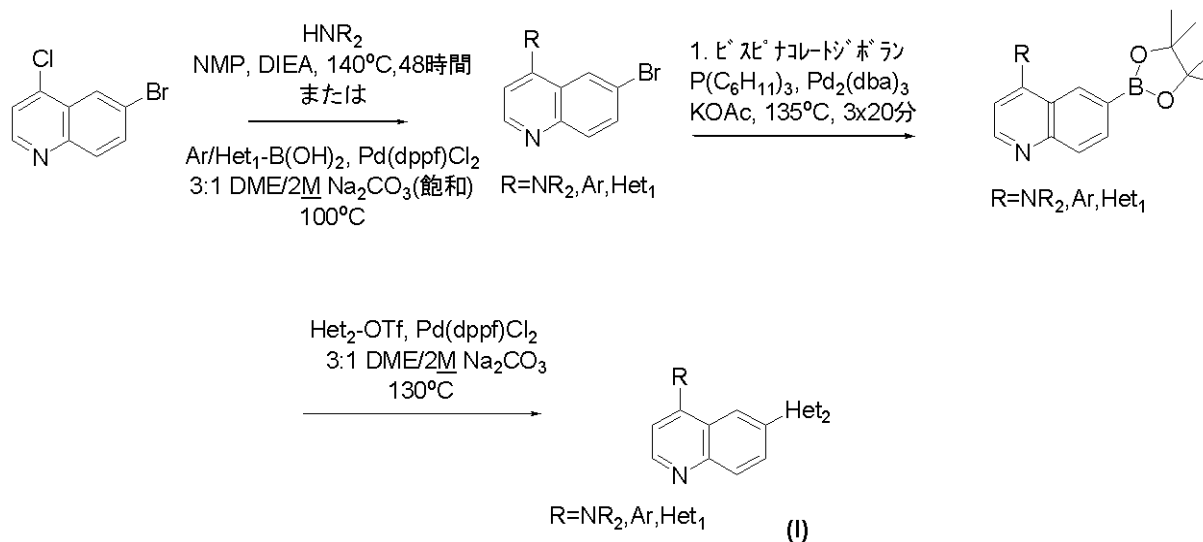
50

- 二置換キノリン(I)を得る。(I)中のHet₂がハロまたはトリフレート前駆体を有するならば、Het₂は、さらに標準的な有機金属またはアミノ化法によって修飾され得る。

【0064】

スキーム 1

【化9】



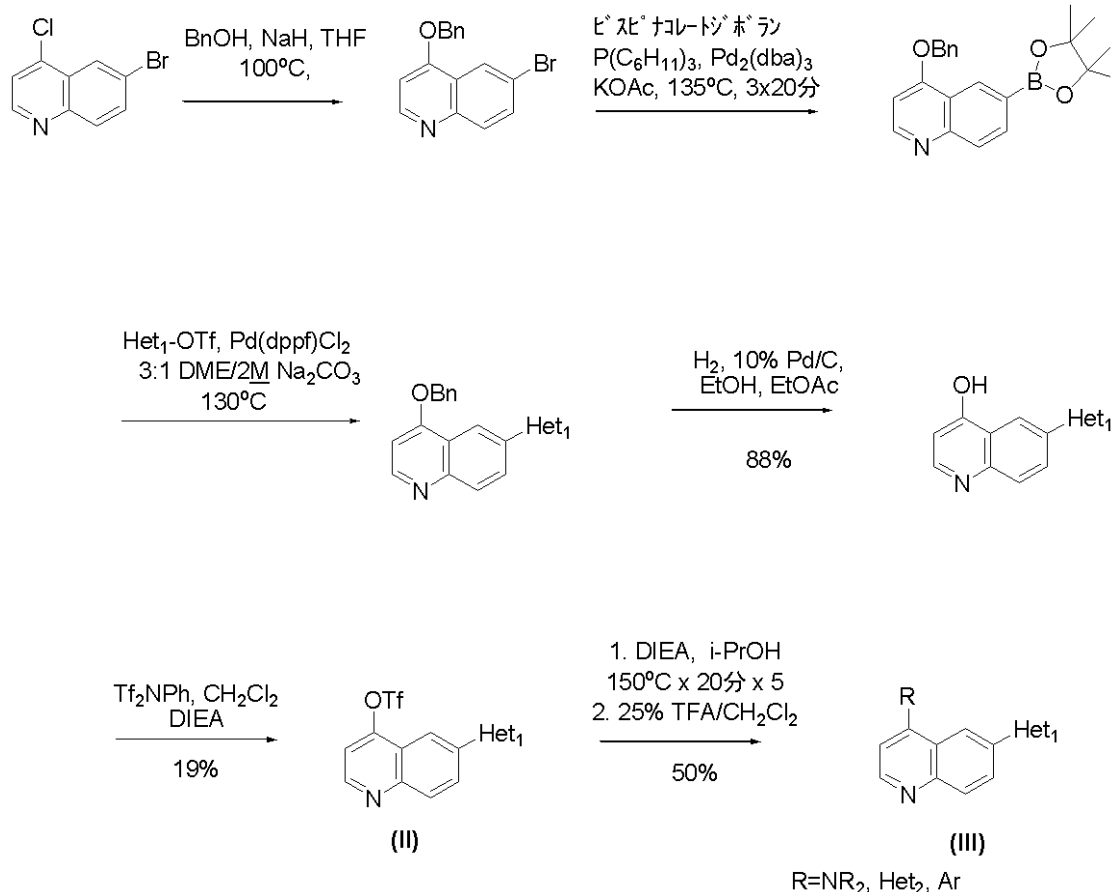
【0065】

スキーム 2 は、4,6 - 二置換キノリン類を製造する別の方法を記載している。クロロをベンジルアルコールで置き換え、続いてプロモを対応するボロン酸エステルに変換し、置換ヘテロアリール ハライドまたはトリフレートとスズキ反応を行い、4 - ベンジルオキシ - 6 - 置換キノリンが得られる。ベンジル脱保護を行い、続いてトリフルオロ酢酸で処理して(II)を得る。アミノ化条件または有機金属カップリング条件下でトリフレート(I)を反応させ、4,6 - 二置換キノリン(III)が得られる。

【0066】

スキーム 2

【化 10】



10

20

【0067】

4 - ヒドロキシ - 6 - クロロ - 1,7 - ナフチリジンを製造する経路をスキーム 3 に記載している。2 - クロロ - 4 - メチル - 5 - ニトロピリジンから出発して、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで縮合し、続いて酸化的切断を行って、2 - クロロ - 5 - ニトロイソニコチンアルデヒドを得る。アルデヒドへ、メチルリチウムおよび四塩化チタンによって、- 50 で化学選択的メチル付加をし、酸化し、1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル)エタノンを得る。酢酸中の鉄によりニトロ還元をして 2 段階でモノシル化して、N - (4 - アセチル - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドを得る。DMF 中、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールおよびジイソプロピルエチルアミンと共に 105 で加熱した後、室温でチオフェノールで処理し、6 - クロロ - 1,7 - ナフチリジン - 4 - オール(IV)を得る。標準的な条件を用いて、(IV)を対応するトリフレートまたはベンジルエーテルに変換し、二官能基性中間体を得る。これをスキーム 1 および 2 に記載した化学的変換を行い、4,6 - 二置換 - 1,7 - ナフチリジン(V)を得る。

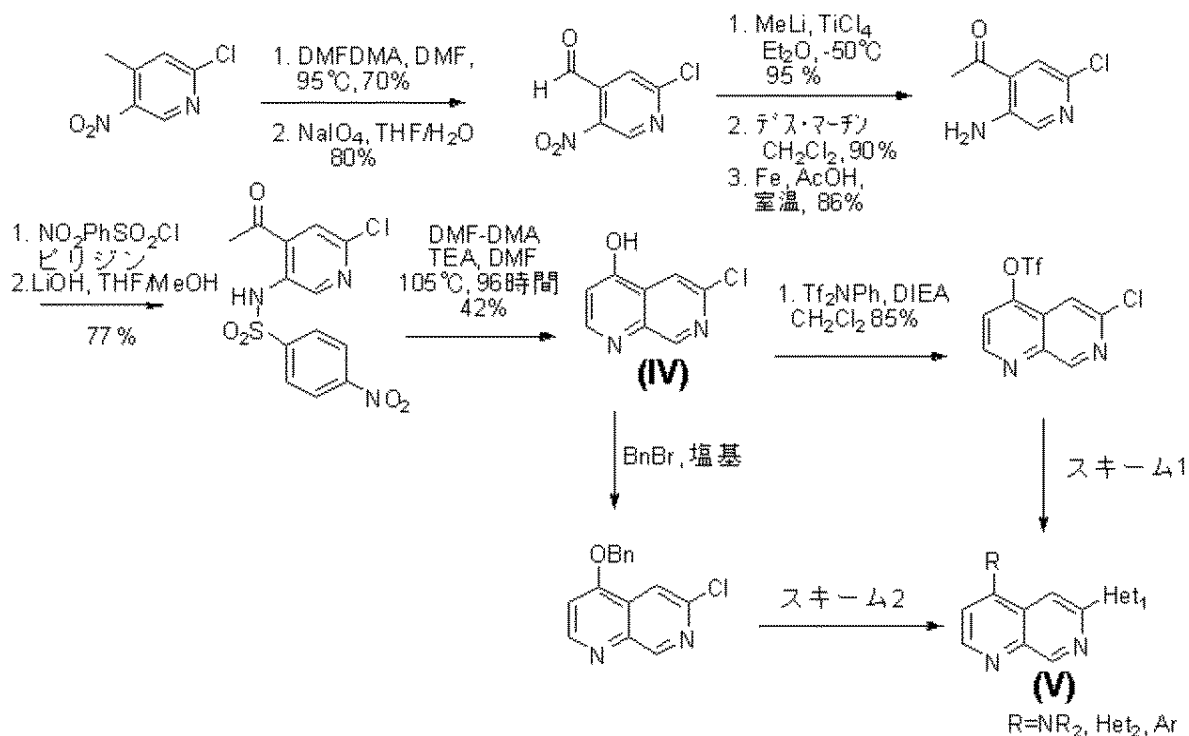
30

【0068】

スキーム 3

40

【化 1 1】



10

20

【0069】

本発明の化合物は、in vitroまたはin vivoにおいて、癌細胞の増殖を阻害するのに有用である。本化合物は、単独でまたは薬学的に許容される担体と共に用いられ得る。適切な薬学的に許容される担体または賦形剤は、例えば、加工剤(processing agent)および薬物送達修飾剤および増強剤を含み、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖類、二糖類、澱粉、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース ナトリウム、ブドウ糖、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、ポリビニルピロリジノン、低融点ろう、イオン交換樹脂など、ならびにその何れかの2種以上の組み合わせである。他の適切な薬学的に許容される賦形剤は、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, Mack Pub. Co., New Jersey (1991)(言及することによって本明細書に組み込まれる)に記載されている。

30

【0070】

有効量の本発明の化合物は、一般的に、本明細書で記載された何れかのアッセイによって、当業者に既知の他のPimキナーゼ活性アッセイによって、または、癌の症状の阻害または緩和を検出することによって、検出可能な程度にPim活性を阻害するのに十分な量を含む。

【0071】

担体物質と組み合わせで1回投与量が得られる活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与方法に依存して変化する。しかしながら、何れかの特定の患者の特定の投与量は、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせおよび治療を行う具体的な疾患の重症度を含む種々の因子に依存することは理解されるであろう。示された状況についての治療有効量は、慣用の試験によって容易に決定され、通常の臨床医の技術および判断の範囲内である。

40

【0072】

本発明の目的において、治療有効量は、一般的に、1回または分割投与で宿主に投与される総1日投与量であり、例えば、1日当たり0.001から1000mg/kg体重、より好ましくは1日当たり1.0から30mg/kg体重である。単位投与組成物は、1日投与量を構成するために、その約数の量を含み得る。

【0073】

50

本発明の化合物は、経口で、非経腸で、舌下で、エアゾールまたは吸入スプレーによって、直腸で、または局所で、記載された慣用の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよびピークルを含む単位投与製剤で、投与され得る。局所投与はまた、経皮投与、例えば経皮パッチまたは電気泳動デバイスの使用を含む。用語非経腸は、本明細書で用いられるとき、皮下注射、静脈内、筋肉内、関節内注射または点滴を含む。

【0074】

注射可能な製剤、例えば滅菌処理された注射可能な水性または油性の懸濁液は、当技術分野で知られている通りに、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて製剤化され得る。滅菌処理された注射可能な製剤はまた、非毒性の非経腸で許容される希釈剤または溶媒中の滅菌処理された注射可能な溶液または懸濁液、例えば1,3-プロパンジオールの溶液であり得る。用いられ得る許容されるピークルおよび溶媒は、水、リンゲル溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌処理された固定化油は、溶媒または懸濁媒体として、慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む何れかの混合固定化油が用いられ得る。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸が、注射可能な製剤に用いられる。

10

【0075】

薬物の直腸投与のための坐剤は、薬物を、常温で固体であるが直腸温度で液体であり、そのため直腸内で融解して薬物を放出する非刺激性賦形剤、例えばココアバターおよびポリエチレングリコールと混合することによって製造され得る。

【0076】

20

経口投与のための固体投与形は、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉剤および顆粒剤を含み得る。このような固体投与形において、活性な化合物は、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えばショ糖、乳糖または澱粉と混合され得る。このような投与形はまた、常法として、不活性な希釈剤以外のさらなる物質、例えば滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムを含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合において、投与形はまた、緩衝剤を含んでもよい。錠剤および丸薬は、さらに腸溶性コーティングを伴い製造され得る。

【0077】

経口投与のための液体投与形は、当技術分野で一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水を含む、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含み得る。このような組成物はまた、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、シクロデキストリン、および甘味料、風味剤および香料を含んでもよい。

30

【0078】

本発明の化合物はまた、リポソームの形態で投与され得る。当技術分野で知られている通り、リポソームは、一般的に、リン脂質または他の脂質から誘導される。リポソームは、水性媒体に分散された1層または多層の水和した液晶によって形成される。リポソームを形成し得る何れの非毒性の生理学的に許容され且つ代謝可能な脂質も、使用され得る。リポソーム中の本組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存料、賦形剤などを含み得る。好ましい脂質は、天然および合成のリン脂質およびホスファチジルコリン(レシチン)である。リポソームを形成する方法は、当技術分野で既知である。例えば、Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq. (1976)を参照のこと。

40

【0079】

本発明の化合物は、唯一の活性な薬物として投与され得るが、それらはまた、1種以上の他の癌の処置に用いられる薬物と組み合わせて用いられ得る。本発明の化合物はまた、既知の治療薬および抗癌剤との組み合わせに有用であり、また、本明細書で開示されている化合物と、他の抗癌剤または化学療法剤との組み合わせは、本発明の範囲内である。このような薬物の例は、*Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersで見出され得る。当業者は、薬物の具体的な特性および関係する癌に基づいて、薬物のどの組み合わせが有用であるか認識し得る。このような抗癌剤は、次に示すも

50

のを含み、これらに限定されない：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒/細胞増殖阻害剤、抗増殖剤、プレニル蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤および他の血管新生阻害剤、細胞増殖および生存シグナル伝達阻害剤、アポトーシス誘発剤、および細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤。本発明の化合物はまた、放射線療法と共投与される際に有用である。

【0080】

従って、本発明の一つの態様において、本発明の化合物はまた、例えばエストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒、抗増殖剤、プレニル蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤および他の血管新生阻害剤を含む、既知の抗癌剤と組み合わせて用いられる。

10

【0081】

本発明の化合物と組み合わせて用いられる上記化合物は、Physicians' Desk Reference (PDR) 47th Edition (1993)(言及することによって本明細書に組み込まれる)に示された治療量または当業者に既知の治療有効量で用いられる。

【0082】

本発明の化合物および他の抗癌剤は、推奨される最大臨床投与量またはそれより少ない投与量で投与され得る。本発明の組成物中の活性化合物の投与量は、投与経路、疾患の重症度および患者の応答に依存して、望ましい治療応答を得るよう変更し得る。組み合わせは、別個の組成物として、または両方の薬物を含む1個の投与形として投与され得る。組み合わせとして投与されるとき、これらの複数治療薬は、同時にまたは異なる時間に与えられる別個の組成物として製剤化され得るか、または、これらの複数治療薬は、1個の組成物として与えられ得る。

20

【0083】

一つの態様において、本発明は、ヒトまたは動物の対象において、Pim1、Pim2またはPim3を阻害する方法を提供する。該方法は、有効量の式I、II、IIIまたはIVの何れかの態様の化合物または薬学的に許容される塩を、阻害を必要とする対象に投与することを含む。

【0084】

本発明は、下記の実施例の記載によって、より容易に理解されるであろう。該実施例は、説明の目的で提供され、本発明を限定することを意図しない。

30

【0085】

実施例

下記の実施例に関して、好ましい態様の化合物を、本明細書に記載された方法または当技術分野で既知の他の方法を用いて合成した。

【0086】

本化合物および/または中間体を、2695 Separation Moduleを備えたWaters Millenium chromatography system (Milford, MA)を用いる高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって特性決定した。分析カラムは、逆相 Phenomenex Luna C18, 5 μ , 4.6 \times 50mm, (Alltech (Deerfield, IL))であった。濃度勾配溶出を用い(流速2.5ml/分)、典型的には、5% アセトニトリル/95% 水から出発し、10分かけて100% アセトニトリルへと増大させる。全ての溶媒は、0.1% トリフルオロ酢酸(TFA)を含む。化合物は、220または254nmでの紫外線(UV)吸収によって検出された。HPLC溶媒は、Burdick and Jackson (Muskegan, MI)またはFisher Scientific (Pittsburgh, PA)から得た。

40

【0087】

幾つかの例において、純度を、ガラスまたはプラスチック支持シリカゲルプレート、例えばBaker Flex Silica Gel 1B2 F flexible sheetを用いる薄層クロマトグラフィー(TLC)によって測定した。TLCの結果は、紫外線下で可視化するか、または周知のヨウ

50

素蒸気および他の種々の染色法を用いることによって、容易に検出された。

【 0 0 8 8 】

質量分析は、以下の 3 種の L C M S 装置のうちの 1 つで行った：

Waters System (Alliance HT HPLC および Micromass ZQ mass spectrometer ; カラム = Eclipse XDB C18, 2.1×50mm ; 濃度勾配 = 0.05% TFA を含む水中 5 ~ 95% (または 35 ~ 95%、または 65 ~ 95%、または 95 ~ 95%) アセトニトリル, 4 分 ; 流速 = 0.8 ml/分 ; 分子量範囲 = 200 ~ 1500 ; コーン電圧 = 20 V ; カラム温度 = 40)

別の Waters System (ACQUITY UPLC system および ZQ 2000 system ; カラム = ACQUITY UPLC HSS-C18, 1.8 μm, 2.1×50mm ; 濃度勾配 = 0.05% TFA を含む水中 5 ~ 95% (または 35 ~ 95%、または 65 ~ 95%、または 95 ~ 95%) アセトニトリル, 1.3 分 ; 流速 = 1.2 ml/分 ; 分子量範囲 = 150 ~ 850 ; コーン電圧 = 20 V ; カラム温度 = 50)

または、Hewlett Packard System (Series 1100 HPLC ; カラム = Eclipse XDB C18, 2.1×50mm ; 濃度勾配 = 0.05% TFA を含む水中 5 ~ 95% アセトニトリル, 4 分 ; 流速 = 0.8 ml/分 ; 分子量範囲 = 150 ~ 850 ; コーン電圧 = 50 V ; カラム温度 = 30)。全ての質量を、プロトン化された親イオンの質量として報告した。

【 0 0 8 9 】

核磁気共鳴 (NMR) 分析は、幾つかの化合物について、Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, CA) で行った。参照スペクトルは、TMS であるか、または溶媒の既知の化学シフトであった。

【 0 0 9 0 】

分取分離は、Flash 40 クロマトグラフィー・システムおよび KP Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA) を用いて、または、シリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 充填剤を用いたフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって、または、Waters 2767 Sample Manager、C18 逆相カラム, 30×50mm、流速 7.5 ml/分を用いた HPLC によって行われる。Flash 40 Biotage system およびフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーに用いられる典型的な溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル、ヘキサン、アセトン、水性アンモニア (または水酸化アンモニウム)、およびトリエチル アミンである。逆相 HPLC に用いられる典型的な溶媒は、0.1% トリフルオロ酢酸を含む、アセトニトリルと水の濃度変化である。

【 0 0 9 1 】

好ましい態様による有機化合物は、互変異性の現象を示し得ると理解されるべきである。本明細書内の化学構造は、可能性のある 1 個の互変異性体の形態のみを示しており、好ましい態様は、描かれた構造の全ての互変異性体の形態を含むと理解されるべきである。

【 0 0 9 2 】

本発明は、説明のために本明細書で示された態様に限定されず、上記の開示の範囲内の全ての形態を含むと理解される。

下記の実施例および本明細書全体において、下記の略語は、下記の意味を有する。定義していなければ、用語は、その一般的に受け入れられている意味を有する。

【 0 0 9 3 】

略号

10

20

30

40

【表 1】

D A S T	三フッ化 (ジエチルアミノ)硫黄
D C M	ジクロロメタン
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン
D M A	ジメチルアセトアミド
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン
D M E	1,2-ジメトキシエタン
D M F	N,N-ジメチルホルムアミド
D P P F	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
E D C	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール
H O A T	ヒドロキシアザベンゾトリアゾール
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム
M e C N	アセトニトリル
M g S O ₄	硫酸マグネシウム
M e O H	メタノール
N a ₂ C O ₃	炭酸ナトリウム
N a C l	塩化ナトリウム
N a H C O ₃	重炭酸ナトリウム
N B S	N-ブロモスクシンイミド
N M P	N-メチル-2-ピロリドン
P d ₂ (d b a) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
P d(P P h ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
P d(d p p f)C l ₂ -D C M	ジクロロ-(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)-パラジウム(II)-ジクロロメタン付加物
R T または r t	室温
T D M S C l	t e r t -ブチルジメチルシリル クロライド
T E A	トリエチルアミン
T H F	テトラヒドロフラン

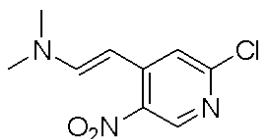
【実施例】

【0094】

実施例 1

(E)-2-(2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルエテンアミンの合成

【化 12】



ジメチルホルムアミド中の、2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン(1.0当量)、25.2 mlのジメチルアセタール ジメチルホルムアミド(2.2当量)の溶液(0.8 M)を、95 で 18 時間加熱した。冷却後、揮発成分を真空で除去した。粗製の物質を沸騰メタノールから再結晶し、(E)-2-(2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルエテンアミンを赤色の固体として得た(70%)。

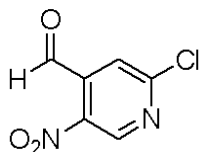
¹H NMR (CDCl₃): 8.80 (s, 1H), 7.32 (d, J=13.2, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.95 (d, J=

13.2, 1H), 3.02 (bs, 6H).

【 0 0 9 5 】

2 - クロロ - 5 - ニトロイソニコチンアルデヒドの合成

【 化 1 3 】



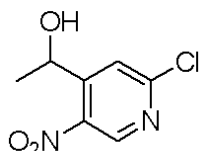
1 : 1 THF / H₂O 中の、(E) - 2 - (2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) - N, N - ジメチルエテンアミン (1.0 当量) の溶液 (0.1 M) に、過ヨウ素酸ナトリウム (3.0 当量) を少しずつ加えた。得られた溶液を室温で 6 時間攪拌し、その時点で、白色の固体を濾過し、酢酸エチルで濯いだ。濾液全量を NaHCO₃ (飽和) で、そして NaCl (飽和) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーによって精製し (20% 酢酸エチル / ヘキサン, R_f = 0.3)、2 - クロロ - 5 - ニトロイソニコチンアルデヒドを得た (71%)。

¹H NMR (CDCl₃): 10.51 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

【 0 0 9 6 】

1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) エタノールの合成

【 化 1 4 】



内部温度計を備えた、オープン乾燥した 250ml の 3 つ首丸底フラスコ (r. b. f.) に、アルゴン雰囲気下、ジエチルエーテル (180ml) およびジクロロメタン中 1.0 M の四塩化チタン (20.5ml, 20.5mmol) を入れた。溶液を CO₂ (固体) / アセトンの - 78 浴中で冷却し、ジエチルエーテル中 1.6 M のメチルリチウム (12.8ml, 20.5mmol) を、シリンジを介して、内部温度が - 50 以下となるような速度で加えた。得られたアニオン溶液を - 50 で 1 時間攪拌し、その時点で、ジエチルエーテル (16 + 4ml) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロイソニコチンアルデヒド (2.54g, 13.66mmol) を、シリンジを介して、内部温度が - 50 以下となる速度で加えた。さらに - 50 で 1 時間攪拌した後、反応物を H₂O (500ml) に注ぎ、混合後、明黄色の 2 層が形成した。ジエチルエーテル (500ml) を加え、層を分離し、有機物を H₂O (250ml) で、そして NaCl (飽和) (250ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) エタノールを得た (2.76g, 収率 100%)。

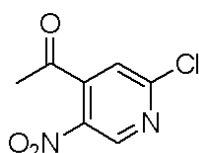
LCMS (m/z): 203.0 (MH⁺); LC R_t = 2.42分。

¹H NMR (CDCl₃): 8.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.52 (m, 1H), 1.56 (d, J=9.0, 3H).

【 0 0 9 7 】

1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) エタノンの合成

【 化 1 5 】



ジクロロメタン中の 1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) エタノール (1.0 当量) の溶液 (0.1 M) に、デス・マーチン・ペルヨージナン (1.8 当量) を加え、溶液

を 16 時間撹拌した。溶液を酢酸エチル(800 ml)に注ぎ、1 : 1 の 10 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 / \text{NaHCO}_3$ (飽和)(4 x)で、そして NaCl (飽和)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル)エタノンを黄色の固体として得た(96%)。

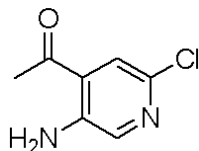
LCMS (m/z): 201.0 (MH^+); LC R_t = 2.80分。

^1H NMR (CDCl_3): 9.18 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.60 (s, 3H)。

【0098】

1 - (5 - アミノ - 2 - クロロピリジン - 4 - イル)エタノンの合成

【化16】



10

酢酸中の 1 - (2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル)エタノン(1.0 当量)の溶液(0.3 M)に、鉄(6.0 当量)を加えた。溶液を 4 時間激しく撹拌し、その時点で、 MeOH で、そして酢酸エチルで溶出するセライトのパッド(9 cm x 3 インチ)でそれを濾過した。揮発成分を真空で除去し、粗製の物質を酢酸エチルと Na_2CO_3 (飽和)の層間に分配した。さらに有機層を Na_2CO_3 (飽和)(3 x)で、そして NaCl (飽和)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、1 - (5 - アミノ - 2 - クロロピリジン - 4 - イル)エタノンを得た(87%)。

20

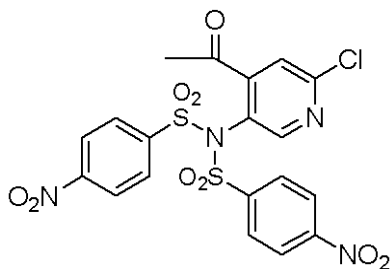
LCMS (m/z): 171.0 (MH^+); LC R_t = 2.20分。

^1H NMR (CDCl_3): 9.18 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.60 (s, 3H)。

【0099】

N - (4 - アセチル - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 4 - ニトロ - N - (4 - ニトロフェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化17】



30

ピリジン中の 1 - (5 - アミノ - 2 - クロロピリジン - 4 - イル)エタノン(1.0 当量)の溶液(0.26 M)に、塩化 4 - ニトロフェニルスルホニル(3.0 当量)を加えた。得られた琥珀色の溶液を室温で 18 時間撹拌し、その時点でそれを氷に注いだ。得られた固体を濾過し、 H_2O で濯ぎ、吸引して(pumped)、N - (4 - アセチル - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 4 - ニトロ - N - (4 - ニトロフェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミドを得た(88%)。

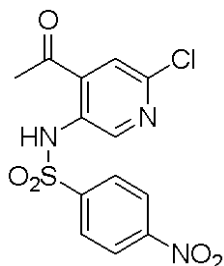
40

LC R_t = 4.77分。

【0100】

N - (4 - アセチル - 6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドの合成

【化 18】



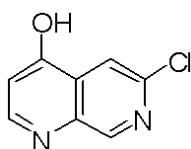
2 : 1 THF / MeOH中のN-(4-アセチル-6-クロロピリジン-3-イル)-4-ニトロ-N-(4-ニトロフェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド(1.0当量)の溶液(0.05M)に、1M LiOH(水性)(3.1当量)を加えた。得られた紫色の溶液を室温で15時間攪拌し、その時点で1M HCl(3.1当量)を加えた。揮発成分を真空中で除去し、酢酸エチル(700ml)およびH₂O(200ml)を加えた。分離した後、有機物をNaHCO₃(飽和)(200ml)で、そしてNaCl(飽和)(200ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーによって精製し(0.1% AcOHを含む50% 酢酸エチル/ヘキサン, R_f = 0.6)、N-(4-アセチル-6-クロロピリジン-3-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドを得た(84%)。LCMS (m/z): 356.0(MH⁺); LC R_t = 3.81分。

¹H NMR (CDCl₃): 8.89 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 2.60 (s, 3H).

【0101】

6-クロロ-1,7-ナフチリジン-4-オールの合成

【化 19】

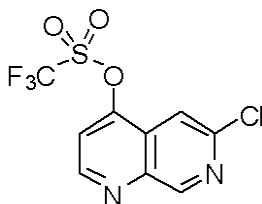


DMF中の、N-(4-アセチル-6-クロロピリジン-3-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(1.0当量)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(4.8当量)およびDIEA(4.8当量)の溶液(0.15M)を、Ar下、110℃で96時間加熱した。冷却後、チオフェノール(4.9当量)を加え、溶液を室温で15時間攪拌した。揮発成分を真空中で除去し、シリカゲルで精製を行い(0~1.5~3~5% MeOH/CH₂Cl₂)、6-クロロ-1,7-ナフチリジン-4-オールを得た(55%)。LC/MS = 180.9/182.9 (M+H), LC = 1.41分。

【0102】

6-クロロ-1,7-ナフチリジン-4-イル トリフルオロメタンスルホネートの合成

【化 20】



CH₂Cl₂中の6-クロロ-1,7-ナフチリジン-4-オール(1.0当量)、ジイソプロピルエチルアミン(2.0当量)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.5当量)の溶液を16時間攪拌した。溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配した。分離後、さらに、有機層をNa₂CO₃(飽和)で、そしてNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として10~15% Et

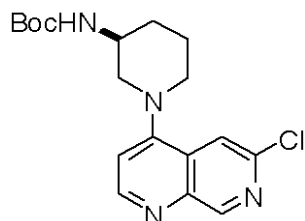
OAc/ヘキサン)、6-クロロ-1,7-ナフチリジン-4-イル トリフルオロメタン
スルホネートを得た(65%)。

LC/MS = 131.0/315.0 (M+H), LC = 4.86分。

【0103】

(S)-tert-ブチル 1-(6-クロロ-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピペリジン
-3-イルカルバメートの合成

【化21】



10

CH₂Cl₂中の6-クロロ-1,7-ナフチリジン-4-イル トリフルオロメタン
スルホネート(1.0当量)、(S)-tert-ブチル ピペリジン-3-イルカルバメート(
1.0当量)およびDIEA(1.5当量)の溶液(0.3M)を室温で120時間攪拌した。溶
液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配した。分離後、有機層をNaCl(飽
和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによつて
精製し(溶出液としてEtOAc)、(S)-tert-ブチル 1-(6-クロロ-1,7-
ナフチリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートを得た(61%)。

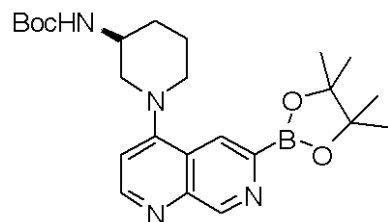
20

LC/MS = 363.2 (M+H), LC = 2.47分。

【0104】

(S)-tert-ブチル 1-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボ
ロラン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメ
ートの合成

【化22】



30

ジオキササン(0.06M)中の、(S)-tert-ブチル 1-(6-クロロ-1,7-ナフ
チリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメート(1.0当量)、酢酸カリウム(3.
0当量)、ビス(ピナコレート)ジボラン(2.0当量)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.
8当量)およびPd₂(dba)₃(0.2当量)の溶液を、マイクロ波中、135℃で20分
間加熱した。溶液を1μM HPLCフィルターで濾過し、濃縮し、吸引し、(S)-te
rt-ブチル 1-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2
-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートを得た。
これを直接用いた。

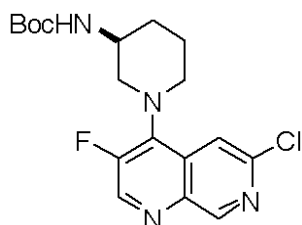
40

LC/MS = 373.1 (対応するHetB(OH)₂のM+H)。

【0105】

(S)-tert-ブチル 1-(6-クロロ-3-フルオロ-1,7-ナフチリジン-4-
イル)ピペリジン-3-イルカルバメートの合成

【化 2 3】



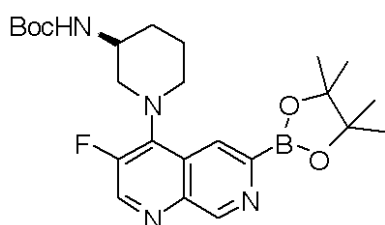
1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1, 4 - ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン ビス(テトラフルオロボレート)(1.0 当量)を、MeCN中の(S) - tert - ブチル 1 - (6 - クロロ - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメート(1.0 当量)の溶液(0.14 M)に加えた。18 時間撹拌した後、Na₂CO₃(飽和)を加えてクエンチした。溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配し、さらにNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として25 ~ 50 ~ 100% EtOAc / ヘキサン、0.1% DIEA含有)、(S) - tert - ブチル 1 - (6 - クロロ - 3 - フルオロ - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメート(15%)を得て、そして(S) - tert - ブチル 1 - (6 - クロロ - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを回収した(55%)。

LCMS (m/z): 381.1/383.0 (MH⁺); LC R_t = 4.20分。

【0106】

(S) - tert - ブチル 1 - (3 - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【化 2 4】



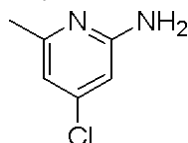
ジオキサン中の、(S) - tert - ブチル 1 - (6 - クロロ - 3 - フルオロ - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメート(1.0 当量)、酢酸カリウム(3.0 当量)、ビス(ピナコレート)ジボラン(2.0 当量)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.8 当量)およびPd₂(dba)₃(0.2 当量)の溶液(0.12 M)を、マイクロ波中、135 °Cで2 x 15 分間加熱した。溶液を1 μM HPLCフィルターで濾過し、濃縮し、吸引し、(S) - tert - ブチル 1 - (3 - フルオロ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。これを直接用いた。

LC/MS = 391.2 (対応するHetB(OH)₂のM+H), LC = 2.64分。

【0107】

4 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 2 - アミンの合成

【化 2 5】



ジオキサン水溶液(0.1 M)に、4, 6 - ジクロロピリジン - 2 - アミン(1.0 当量)、トリメチルボロキシン(1.5 当量)、Pd(PPh₃)₄(0.10 当量)およびK₂CO₃(3.0 当量)を加えた。溶液を、油浴中、120 °Cで18 時間加熱し、室温まで冷却し(出発物質が全て消費されたわけではなかった)、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥

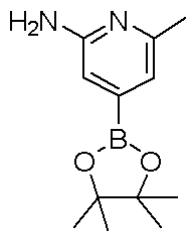
し、濃縮した。粗製の物質を、5% MeOH/DCMで溶出するSiO₂のカラムクロマトグラフィーによって精製し、4-クロロ-6-メチルピリジン-2-アミンを、灰白色の固体として収率23%で得た。

LCMS (m/z): 143 (MH⁺); LC R_t = 1.11分。

【0108】

6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンの合成

【化26】



10

ジオキサン中の、4-クロロ-6-メチルピリジン-2-アミン(1.0当量)、酢酸カリウム(3.0当量)、ビス(ピナコレート)ジボラン(2.0当量)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.075当量)およびPd₂(dba)₃(0.05当量)の溶液(0.12M)を、マイクロ波中、120℃で2×15分間加熱した。溶液を、1μM HPLCフィルターで濾過し、濃縮した。DMEを加え、得られた固体を濾過し、CH₂Cl₂で濯いだ。合わせた濾液を濃縮し、吸引し、6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンを得た。これを直接用いた。

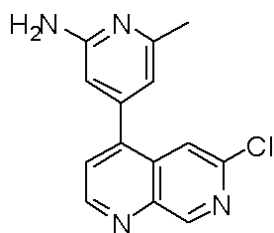
20

LC/MS = 153.0 (対応するHetB(OH)₂のM+H), LC = 0.35分。

【0109】

4-(6-クロロ-1,7-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルピリジン-2-アミンの合成

【化27】



30

3:1 DME/2M Na₂CO₃中の、6-クロロ-1,7-ナフチリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.0当量)、6-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(1.0当量)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(0.1当量)の溶液を、マイクロ波中、100℃で15分間加熱した。冷却後、溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配し、さらにNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として2~4% MeOH/CH₂Cl₂、0.1% DIEA含有)、4-(6-クロロ-1,7-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルピリジン-2-アミンを得た(17%)。

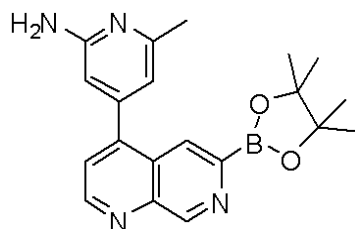
40

LC/MS = 271.0 (M+H), LC = 1.81分。

【0110】

6-メチル-4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピリジン-2-アミンの合成

【化 2 8】



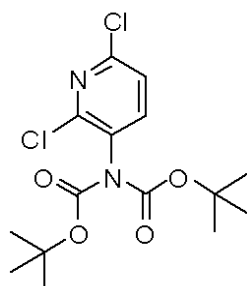
ジオキサン中の、4 - (6 - クロロ - 1,7 - ナフチリジン - 4 - イル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチル (1.0 当量)、酢酸カリウム (3.0 当量)、ビス(ピナコレート)ジボラン (2.0 当量)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.8 当量) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.2 当量) の溶液 (0.06 M) を、マイクロ波中、135 で 2×20 分間加熱した。溶液を $1 \mu\text{M}$ HPLC フィルターで濾過し、濃縮し、吸引し、6 - メチル - 4 - (6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1,7 - ナフチリジン - 4 - イル)ピリジン - 2 - アミンを得た。これを直接用いた。

LC/MS = 281.1 (対応する $\text{HetB}(\text{OH})_2$ の $\text{M}+\text{H}$) , LC = 1.09 分。

【0111】

2,6 - ジクロロ - 3 N - (ビス Boc アミノ)ピリジンの合成

【化 2 9】



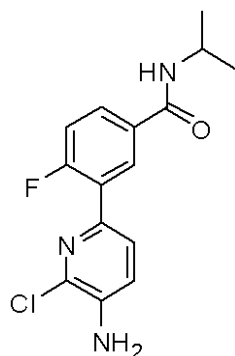
CH_2Cl_2 中の、3 - アミノ - 2,6 - ジクロロピリジン (1.0 当量)、ジ - *tert* - ブチル ジカーボネート (2.2 当量) および DMA P (0.2 当量) の溶液 (0.15 M) を、16 時間撹拌した。シリカゲルを加え、濃縮後、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し (溶出液として 10% EtOAc / ヘキサン)、2,6 - ジクロロ - 3 N - (ビス Boc アミノ)ピリジンを得た (83%)。

LC/MS = 363.1 ($\text{M}+\text{H}$) , LC = 4.92 分。

【0112】

3 - (5 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミドの合成

【化 3 0】



3 : 1 DME / 2 M Na_2CO_3 中の、2,6 - ジクロロ - 3 N - (ビス Boc アミノ)ピリジン (1.0 当量)、2 - フルオロ - 5 - (イソプロピルカルバモイル)フェニルボロ

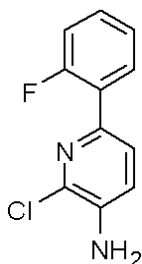
ン酸(1.0当量)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(0.05当量)の溶液を90で15時間加熱した。冷却後、溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配し、さらにNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として30~35% EtOAc/ヘキサン)、ビスBocスズキ生成物を得た。Boc保護物質を、25% TFA/CH₂Cl₂で2時間処理し、揮発成分を真空で除去した。粗製の残渣をEtOAcで希釈し、Na₂CO₃(飽和)で、そしてNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、揮発成分を真空で除去し、3-(5-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドを得た(60%)。

LC/MS = 308.1 (M+H), LC = 3.15分。

【0113】

2-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミンの合成

【化31】



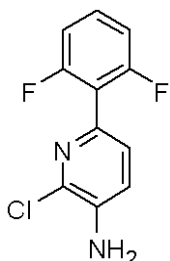
3:1 DME/2M Na₂CO₃中の、2,6-ジクロロ-3N-(ビスBocアミノ)ピリジン(1.0当量)、2-フルオロフェニルボロン酸(1.0当量)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(0.05当量)の溶液を、90で15時間加熱した。冷却後、溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配し、さらにNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として10% EtOAc/ヘキサン)、ビスBocスズキ生成物を得た。Boc保護物質を、25% TFA/CH₂Cl₂で2時間処理し、揮発成分を真空で除去した。粗製の残渣をEtOAcで希釈し、Na₂CO₃(飽和)で、そしてNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、揮発成分を真空で除去し、2-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミンを得た(57%)。

LC/MS = 223.0 (M+H), LC = 3.69分。

【0114】

2-クロロ-6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミンの合成

【化32】



3:1 DME/2M Na₂CO₃中の、2,6-ジクロロ-3N-(ビスBocアミノ)ピリジン(1.0当量)、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸(1.0当量)およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(0.05当量)の溶液を、90で15時間加熱した。冷却後、溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配し、さらにNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として5~10~20% EtOAc/ヘキサン)、ビスBocスズキ生成物を得た。Boc保護物質を25% TFA/CH₂Cl₂で2時間処理し、揮発成分を真空で除去した。粗製の残渣をEtOAcで希釈し、Na₂CO₃(飽和)で、そしてNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、揮発成分を真空で除去し、2-クロロ-

10

20

30

40

50

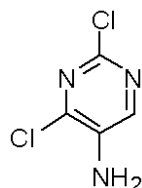
6 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - アミンを得た (15%)。

LC/MS = 241.0 (M+H), LC = 3.28分。

【0115】

2,4 - ジクロロピリミジン - 5 - アミンの合成

【化33】



10

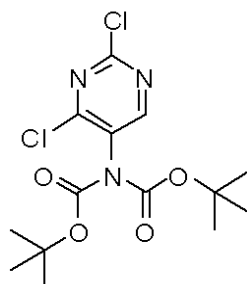
濃度 0.4 M の酢酸中の 2,4 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリミジン (1.0 当量) および鉄 (6.0 当量) の不均一な溶液を、14 時間激しく撹拌した。混合物を、MeOH で溶出するセライトのパッドを通した。揮発成分を真空中で除去した後、残渣を EtOAc に溶解し、Na₂CO₃ (飽和) で、そして NaCl (飽和) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、揮発成分を真空中で除去し、2,4 - ジクロロピリミジン - 5 - アミンを得た (80%)。

LCMS (m/z): 157.0 (MH⁺); LC R_t = 1.85 分。

【0116】

2,4 - ジクロロ - 5 N - (ビス Boc アミノ) ピリミジンの合成

【化34】



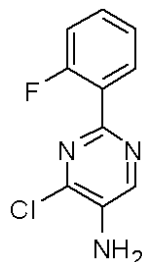
CH₂Cl₂ 中の 5 - アミノ - 2,4 - ジクロロピリミジン (1.0 当量)、ジ - tert - ブチル ジカーボネート (2.2 当量) および DMA P (0.2 当量) の溶液 (0.15 M) を 16 時間撹拌した。シリカゲルを加え、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製 (溶出液として 10% EtOAc / ヘキサン) した後、2,4 - ジクロロ - 5 N - (ビス Boc アミノ) ピリミジンを得た (48%)。

LC/MS = 364.1 (M+H), LC = 4.87 分。

【0117】

4 - クロロ - 2 - (2 - フルオロフェニル)ピリミジン - 5 - アミンの合成

【化35】



40

3 : 1 DME / 2 M Na₂CO₃ 中の、2,4 - ジクロロ - 5 N - (ビス Boc アミノ) ピリミジン (1.0 当量)、2 - フルオロフェニルボロン酸 (1.0 当量) および Pd(dppf)Cl₂ - CH₂Cl₂ (0.05 当量) の溶液を、90 ° で 15 時間加熱した。冷却後、溶液を EtOAc と Na₂CO₃ (飽和) の層間に分配し、さらに NaCl (飽和) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し (溶

50

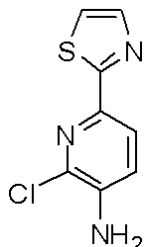
出液として10% EtOAc/ヘキサン)、ビスBocスズキ生成物を得た。Boc保護物質を25% TFA/CH₂Cl₂で2時間処理し、揮発成分を真空で除去した。粗製の残渣をEtOAcで希釈し、Na₂CO₃(飽和)で、そしてNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、揮発成分を真空で除去し、4-クロロ-2-(2-フルオロフェニル)ピリジン-5-アミンを得た(68%)。

LC/MS = 224.0 (M+H), LC = 2.71分。

【0118】

2-クロロ-6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミンの合成

【化36】



10

THF中の、2,6-ジクロロ-3N-(ビスBocアミノ)ピリジン(1.0当量)、臭化2-チアゾリル-亜鉛(3.5当量)およびPd(dppf)Cl₂-DCM(0.10当量)の溶液を、70℃で15分間マイクロ波で加熱した。反応物をセライトで濾過し、EtOAcで濯ぎ、真空下で濃縮乾固し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、Boc保護生成物を得た(39%)。Boc保護物質を、25% TFA/CH₂Cl₂で2時間処理し、揮発成分を真空で除去した。粗製の残渣をEtOAcで希釈し、Na₂CO₃(飽和)で、そしてNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、揮発成分を真空で除去し、2-クロロ-6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミンを得た。

20

LCMS (m/z): 212.1 (MH⁺); LC R_t = 2.70分。

【0119】

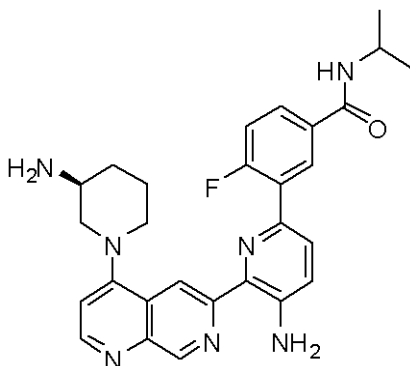
方法1

実施例10

(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドの合成

30

【化37】



40

3:1 DME/2M Na₂CO₃中の、(S)-tert-ブチル1-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメート(1.0当量)、3-(5-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド(1.0当量)およびPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(0.2当量)の溶液を、120℃で20時間加熱した。冷却後、溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配し、さらにNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、RP-HPLCによって精製した。凍結乾燥後、25% TFA/CH₂Cl₂で処理することによってBoc基を脱保護し、

50

濃縮し、RP-HPLCによって精製し、凍結乾燥し、(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミドを得た(21%)。

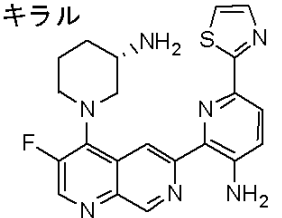
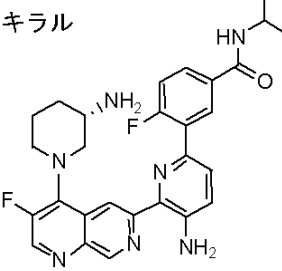
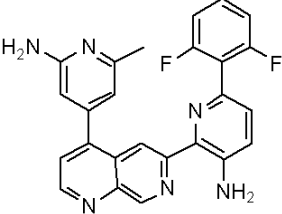
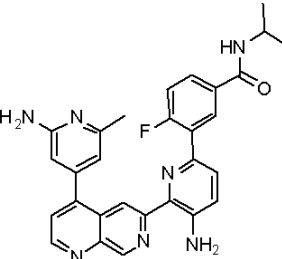
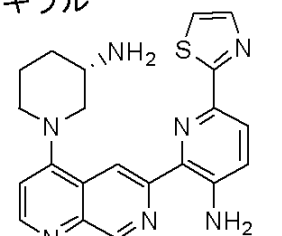
LC/MS = 500.3 (M+H), LC = 2.36分。

【0120】

下記の表1に示された化合物を、前記の方法1の手順を用いて合成した。

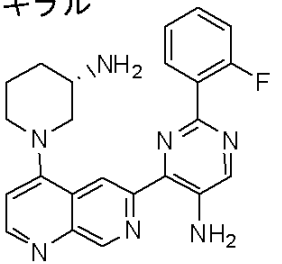
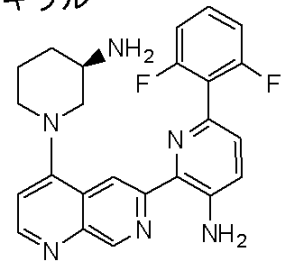
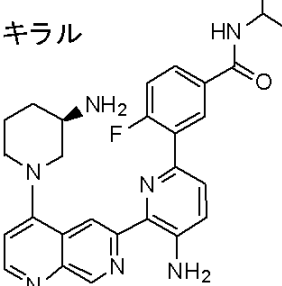
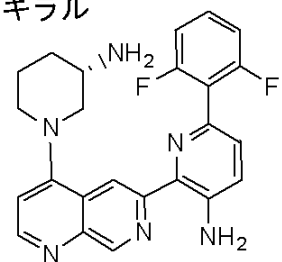
表1

【表2】

実施例 番号	構造	化合物名	MH ⁺	LC Rt
1	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン	422.1	2.35
2	キラル 	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド	518.2	2.82
3		4-(6-(3-アミノ-6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルピリジン-2-アミン	441.1	2.60
4		3-(5-アミノ-6-(4-(2-アミノ-6-メチルピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド	508.2	2.57
5	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン	404.1	1.81

【0121】

【表 3】

6	キラル 	(S)-4-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-2-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-アミン	416.2	1.87
7	キラル 	(R)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	433.2	2.17
8	キラル 	(R)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド	500.3	2.24
9	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	433.2	2.17

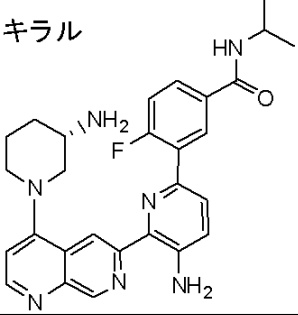
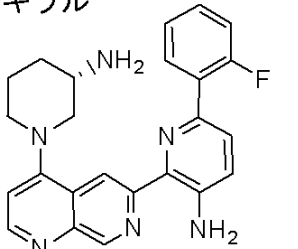
10

20

30

【 0 1 2 2 】

【表 4】

10	キラル 	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド	500.3	2.24
11	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	415.2	2.16

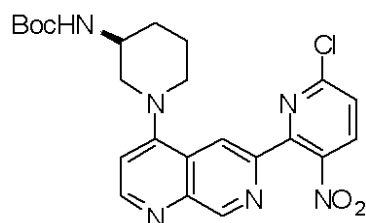
10

【0123】

(S)-tert-ブチル 1-(6-(6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートの合成

20

【化38】



3 : 1 DME / 2 M Na_2CO_3 中の、(S)-tert-ブチル 1-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメート(1.0当量)、2.6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(1.0当量)および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.15当量)の溶液を、マイクロ波中、100 で20分間加熱した。冷却後、溶液を、EtOAcと Na_2CO_3 (飽和)の層間で分配し、さらにNaCl (飽和)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として75% EtOAc/ヘキサン)、(S)-tert-ブチル 1-(6-(6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートを得た(20%)。

30

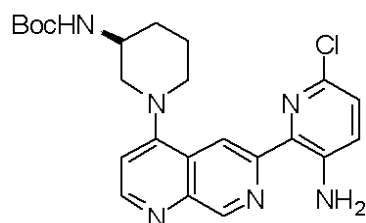
LC/MS = 485.1 (M+H), LC = 3.17分。

【0124】

40

(S)-tert-ブチル 1-(6-(3-アミノ-6-クロロピリジン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートの合成

【化39】



濃度 0.4 M の酢酸中の (S)-tert-ブチル 1-(6-(6-クロロ-3-ニトロピ

50

リジン - 2 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (1.0 当量) および鉄 (6.0 当量) の不均一な溶液を、14 時間激しく攪拌した。混合物を、MeOH で溶出するセライトのパッドに通した。揮発成分を真空で除去した後、残渣を EtOAc に溶解し、Na₂CO₃ (飽和) で、そして NaCl (飽和) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、揮発成分を真空で除去し、(S) - tert - ブチル 1 - (6 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た (77%)。

LCMS (m/z): 455.2 (MH⁺); LC R_t = 3.10 分。

【0125】

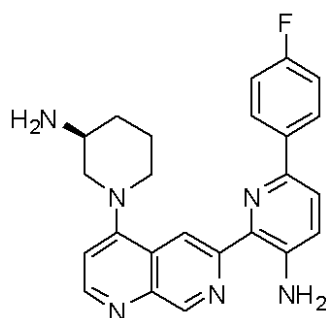
方法 2

10

実施例 19

(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - アミンの合成

【化 40】



20

3 : 1 DME / 2 M Na₂CO₃ 中の、(S) - tert - ブチル 1 - (6 - (3 - アミノ - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (1.0 当量)、4 - フルオロフェニルボロン酸 (3.0 当量) および Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (0.15 当量) の溶液を、マイクロ波中、120 で 20 分間加熱した。冷却後、溶液を EtOAc と Na₂CO₃ (飽和) の層間に分配し、さらに NaCl (飽和) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮し、RP - HPLC によって精製した。凍結乾燥後、25% TFA / CH₂Cl₂ で処理することによって Boc 基を脱保護し、濃縮し、RP - HPLC によって精製し、凍結乾燥し、(S) - 2 - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - イル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - アミンを得た (61%)。

30

LC/MS = 415.2 (M+H), LC = 2.32 分。

【0126】

下記の表 2 に示された化合物を、前記の方法 2 の手順を用いて合成した。

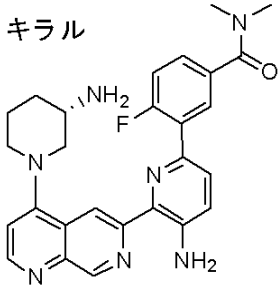
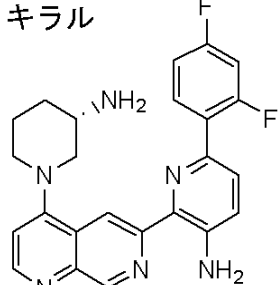
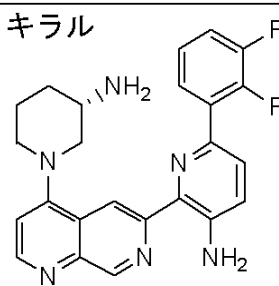
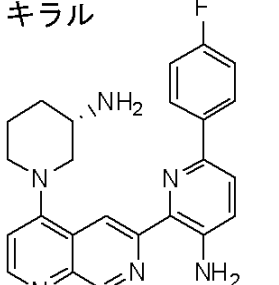
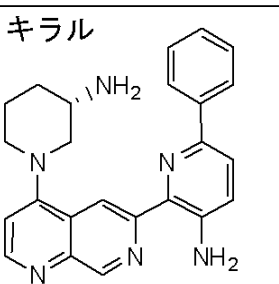
表 2

【表 5】

実施例 番号	構造	化合物名	MH ⁺	LC Rt
12	キラル 	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-フェニルベンズアミド	534.3	2.50
13	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(チオフェン-2-イル)ピリジン-3-アミン	403.2	2.09
14	キラル 	(S)-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6'-メトキシ-2,2'-ビピリジン-5-アミン	428.2	2.00
15	キラル 	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-N-シクロヘキシル-4-フルオロベンズアミド	540.3	2.70

【 0 1 2 7 】

【表 6】

16	キラル 	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド	486.3	2.18
17	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	433.2	2.43
18	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	433.2	2.46
19	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	415.2	2.32
20	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-フェニルピリジン-3-アミン	397.2	2.22

【 0 1 2 8 】

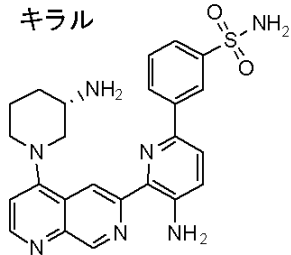
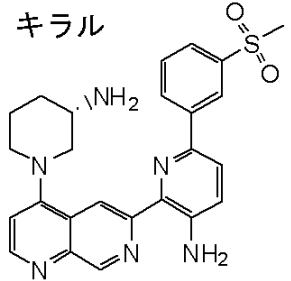
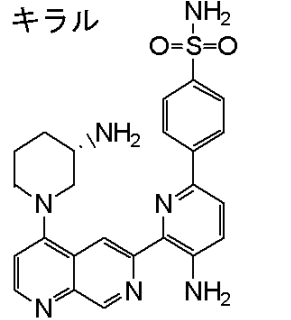
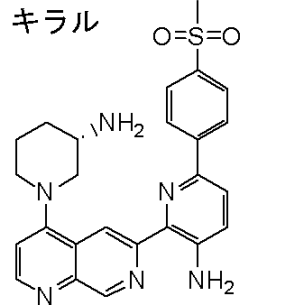
10

20

30

40

【表 7】

21	キラル 	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	476.2	1.92
22	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-3-アミン	475.2	2.07
23	キラル 	(S)-4-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	476.2	1.87
24	キラル 	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-3-アミン	475.2	2.05

10

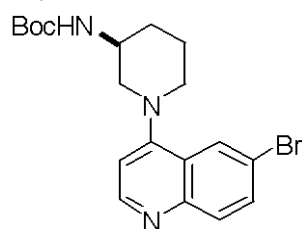
20

30

【0129】

(S)-tert-ブチル 1-(6-ブロモキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートの合成

【化 41】



40

NMP中の、6-ブロモ-4-クロロキノリン(1.0当量)、(S)-tert-ブチルピペリジン-3-イルカルバメート(1.0当量)およびDIEA(1.5当量)の溶液(0.1M)を、140℃で48時間加熱した。冷却後、溶液を氷に注ぎ、融解した後、固体を濾過し、H₂Oで濯ぎ、吸引し、(S)-tert-ブチル 1-(6-ブロモキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートを得た。

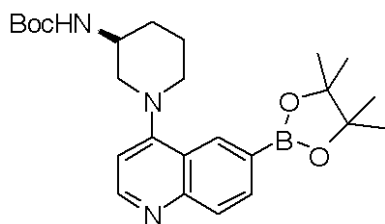
LC/MS = 406.0/408.0 (M+H), LC = 2.85分。

【0130】

50

(S) - tert - ブチル 1 - (6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【化 4 2】

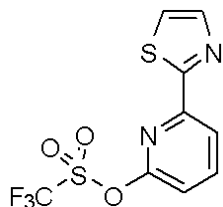


ジオキサン中の、(S) - tert - ブチル 1 - (6 - ブロモキノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメート(1.0当量)、酢酸カリウム(3.0当量)、ビス(ピナコレート)ジボラン(2.0当量)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.2当量)およびPd₂(dba)₃(0.05当量)の溶液(0.05M)を、マイクロ波中、135℃で20分間加熱した。溶液を1μM HPLCフィルターで濾過し、濃縮し、吸引し、(S) - tert - ブチル 1 - (6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。これを直接用いた。
LC/MS = 372.1 (対応するHetB(OH)₂のM+H), LC = 2.26分。

【0131】

6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホネートの合成

【化 4 3】

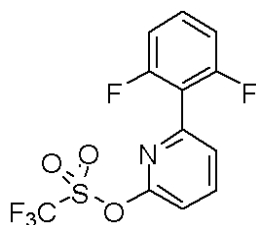


THF中の、2 - ブロモ - 6 - メトキシピリジン(1.0当量)、THF中0.5Mの臭化2 - チアゾール - 亜鉛(2当量)およびPd(dppf)Cl₂・DCM(0.2当量)の溶液(0.1M)を、マイクロ波中、100℃で20分間加熱した。冷却後、溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配し、さらにNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として20% EtOAc / ヘキサン)、2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)チアゾールを得た(73%)。該物質を、3 : 1 : 0.25の比のジオキサン / H₂O / 濃塩酸で、100℃で72時間処理した。揮発成分を真空で除去した後、CH₂Cl₂中の、粗製のヒドロキシピリジン(1.0当量)、ジイソプロピルエチルアミン(2.0当量)および1,1,1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.5当量)の溶液を16時間攪拌した。溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配した。分離後、有機層を、さらにNa₂CO₃(飽和)で、そしてNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホネートを得た。

【0132】

6 - (2,6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホネートの合成

【化 4 4】



3 : 1 DME / 2 M Na_2CO_3 中の、2 - ブロモ - 6 - メトキシピリジン (1.0 当量)、2, 6 - ジフルオロフェニルボロン酸 (2 当量) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0.05 当量) の溶液を、110 で 48 時間加熱した。冷却後、溶液を、EtOAc と Na_2CO_3 (飽和) の層間に分配し、さらに NaCl (飽和) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し (溶出液として 10 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン)、スズキ生成物を得た。該物質を、3 : 1 : 0.25 の比のジオキサン / H_2O / 濃塩酸で、100 で 72 時間処理した。揮発成分を真空で除去した後、 CH_2Cl_2 中の、粗製のヒドロキシルピリジン (1.0 当量)、ジイソプロピルエチルアミン (2.0 当量) および 1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチルスルホニル) メタンスルホンアミド (1.5 当量) の溶液を 16 時間撹拌した。溶液を EtOAc と Na_2CO_3 (飽和) の層間に分配した。分離後、有機層を、さらに Na_2CO_3 (飽和) で、そして NaCl (飽和) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホネートを得た。

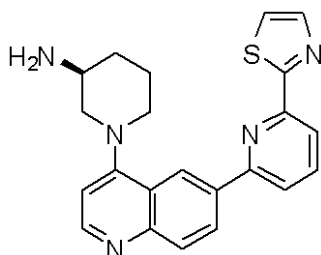
【0133】

方法 3

実施例 27

(S) - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) キノリン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - アミンの合成

【化 4 5】



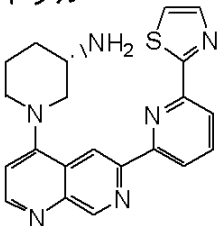
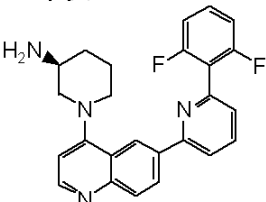
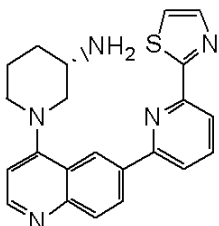
3 : 1 DME / 2 M Na_2CO_3 中の、(S) - tert - ブチル 1 - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) キノリン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (1.0 当量)、6 - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホネート (1.5 当量) および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.15 当量) の溶液を、マイクロ波中、100 で 20 分間加熱した。冷却後、溶液を、EtOAc と Na_2CO_3 (飽和) の層間に分配し、さらに NaCl (飽和) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、RP - HPLC によって精製した。凍結乾燥後、25 % TFA / CH_2Cl_2 で処理することによって Boc 基を脱保護し、濃縮し、RP - HPLC によって精製し、凍結乾燥し、(S) - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) キノリン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - アミンを得た (40 %)。LC/MS = 388.1 (M+H), LC = 2.02 分。

【0134】

下記の表 3 に示された化合物を、前記の方法 3 の手順を用いて合成した。

表 3

【表 8】

実施例 番号	構造	化合物名	MH ⁺	LC Rt
25	キラル 	(S)-1-(6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	389.1	1.92
26	キラル 	(S)-1-(6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	417.1	2.32
27	キラル 	(S)-1-(6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	388.1	2.02

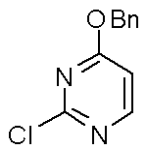
10

20

【 0 1 3 5 】

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロピリミジンの合成

【化 4 6】



250 ml の THF 中の水素化ナトリウム(鉱物油中 60 %)(1.5 当量)の冷却(1 ~ 2)した懸濁液に、ベンジルアルコール(1.0 当量)を滴下し、混合物を N₂ 下で 30 分間攪拌した。この懸濁液を少量ずつ(シリンジを介して、1 時間かけて)、THF 中の 2,4 - ジクロロピリミジン(1.5 当量)の溶液に、1 ~ 2 (内部温度計)で加えた。得られた混合物(0.06 M)を、< 2 の温度で 2.5 時間攪拌し、NH₄Cl(飽和)でクエンチし、EtOAc で抽出した。分離後、有機層を NaCl(飽和)で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液としてヘキサン / DCM)、4 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロピリミジンを得た(24 %)。

LC/MS = 221.0 (M+H), LC = 3.93 分。

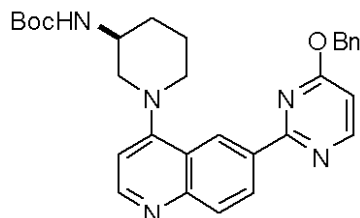
30

40

【 0 1 3 6 】

(S) - tert - ブチル 1 - (6 - (4 - (ベンジルオキシ)ピリミジン - 2 - イル) - キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【化 4 7】



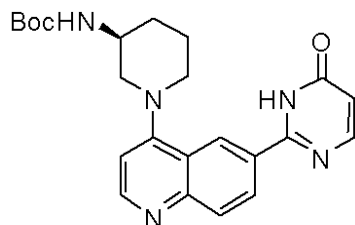
(S)-tert-ブチル 1-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサ
ボロラン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメート(1.0当量
)、4-(ベンジルオキシ)-2-クロロピリミジン(2.0当量)およびPd(dppf)Cl₂-DCM(0.15当量)の混合物に、20mlのマイクロ波用バイアル中で、DMEおよ
び2M Na₂CO₃を加えた(1.0M)。バイアルを、125℃で20分間マイクロ波
中で加熱した。得られた混合物をEtOAcとH₂Oの層間に分配した。分離後、有機層
をNaCl(飽和)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、逆相HPLCによって精製
し、(S)-tert-ブチル 1-(6-(4-(ベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル)キノ
リン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートを得た(88%)。

LC/MS = 512.1 (M+H), LC = 3.40分。

【0137】

(S)-tert-ブチル 1-(6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)
キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートの合成

【化 4 8】



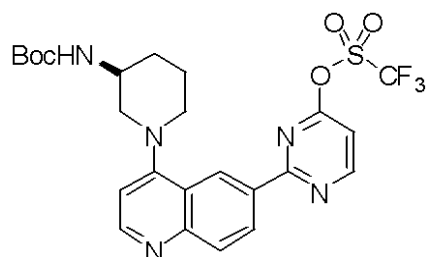
4:1 EtOH/EtOAc中の(S)-tert-ブチル 1-(6-(4-(ベンジル
オキシ)ピリミジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメート(
1.0当量)の溶液(0.6M)に、10%パラジウム/炭素(0.2当量)を加えた。得られ
た不均一な溶液を1気圧の水素下で12時間撹拌した。次いで混合物をEtOAcで溶出
するセライトのパッドで濾過した。揮発成分を真空で除去し、(S)-tert-ブチル
1-(6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピ
ペリジン-3-イルカルバメートを得た(87%)。

LCMS (m/z): 422.1 (MH⁺); LC R_t = 2.14分。

【0138】

(S)-2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)キノ
リン-6-イル)ピリミジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートの合成

【化 4 9】



CH₂Cl₂中の、(S)-tert-ブチル 1-(6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ
ピリミジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメート(1.0当
量)、ジイソプロピルエチルアミン(2.0当量)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェ
ニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.5当量)の溶液(0

10

20

30

40

50

. 1 3 M)を、1 0 5 で3 × 2 0 分間マイクロ波中で加熱し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として8 0 % E t O A c / ヘキサン)、(S) - 2 - (4 - (3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)キノリン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - イル トリフルオロメタンスルホネートを得た(5 0 %)。

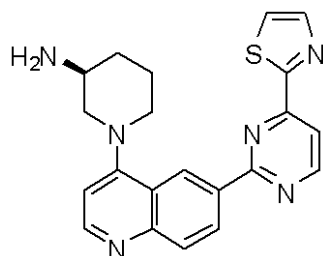
LC/MS = 554.1 (M+H), LC = 3.62分。

【 0 1 3 9 】

実施例 2 8

(S) - 1 - (6 - (4 - (チアゾール - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミンの合成

【化 5 0】



T H F 中 0 . 5 M の臭化 2 - チアゾール - 亜鉛の溶液(1 0 当量)を、(S) - 2 - (4 - (3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)キノリン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - イル トリフルオロメタンスルホネート(1 . 0 当量)(0 . 0 4 5 M)および P d (d p p f) C l ₂ - D C M (0 . 2 当量)に、マイクロ波用バイアル中で加え、混合物を、1 0 0 で1 0 分間、マイクロ波中で加熱し、E t O A c で溶出する1 μ m P T F E H P L C フィルターで濾過し、濃縮した。得られた(S) - t e r t - ブチル 1 - (6 - (4 - (チアゾール - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを、2 5 % T F A / D C M (0 . 0 1 1 M)に溶解し、2 時間置き、濃縮し、逆相 H P L C によって精製し、(S) - 1 - (6 - (4 - (チアゾール - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミンを得た(1 0 0 %)。

LC/MS = 389.2 (M+H), LC = 1.97分。

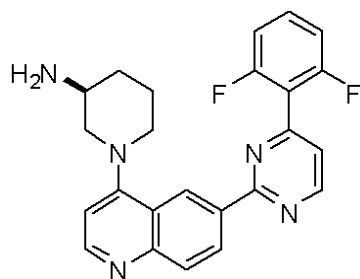
【 0 1 4 0 】

方法 4

実施例 2 9

(S) - 1 - (6 - (4 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリミジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミンの合成

【化 5 1】



D M E 中の(S) - 2 - (4 - (3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)キノリン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - イル トリフルオロメタンスルホネート(1 . 0 当量)の溶液に、2, 6 - ジフルオロフェニル酸(3 . 0 当量)、P d (d p p f) C l ₂ - D C M (0 . 2 当量)および 2 M N a ₂ C O ₃ (0 . 0 3 M)を、マイクロ波用バイアル中で加え、これを1 2 0 で1 5 分間マイクロ波中で加熱した。得られた有機層を単離し、濃縮し、2 5 % T F A / D C M (0 . 0 2 3 M)に溶解した。約 1 時間置いた後、反応混合物を濃縮し、逆相 H P L C によって精製し、(S) - 1 - (6 - (4 - (2, 6 - ジフルオロフ

10

20

30

40

50

エニル)ピリミジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミンを得た(100%)。

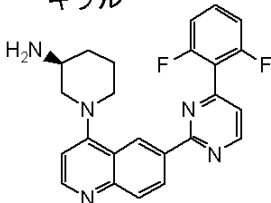
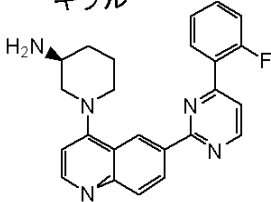
LC/MS = 418.2 (M+H), LC = 2.21分。

【0141】

下記の表4に示された化合物を、前記の方法4の手順を用いて合成した。

表4

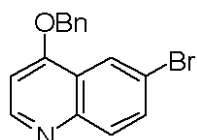
【表9】

実施例番号	構造	化合物名	MH ⁺	LC Rt
29	キラル 	(S)-1-(6-(4-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	418.2	2.21
30	キラル 	(S)-1-(6-(4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	400.2	2.30

【0142】

4-(ベンジルオキシ)-6-ブロモキノリンの合成

【化52】



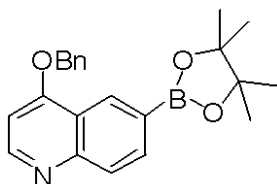
DMF中の、鉍物油中60% NaH(1.75当量)の溶液(0.5M)に、ベンジルアルコール(2.5当量)を滴下した。30分間撹拌した後、6-ブロモ-4-クロロキノリン(1.0当量)を加え、溶液を、マイクロ波中、100℃で30分間加熱した。冷却後、溶液をEtOAcとH₂Oの層間に分配した。分離後、有機層をさらにH₂O(3×)で、そしてNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、ヘキサンで磨砕し、4-(ベンジルオキシ)-6-ブロモキノリンを得た(73%)。

LC/MS = 314.0/315.9 (M+H), LC = 2.89分。

【0143】

4-(ベンジルオキシ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリンの合成

【化53】



ジオキサン中の、4-(ベンジルオキシ)-6-ブロモキノリン(1.0当量)、酢酸カリウム(3.0当量)、ビス(ピナコレート)ジボラン(2.0当量)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.2当量)およびPd₂(dba)₃(0.05当量)の溶液(0.05M)を、マイクロ波中、135℃で20分間加熱した。溶液を1μM HPLCフィルターで濾過し、濃縮し、吸引し、4-(ベンジルオキシ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオ

キサボロラン - 2 - イル)キノリンを得た。これを直接用いた。

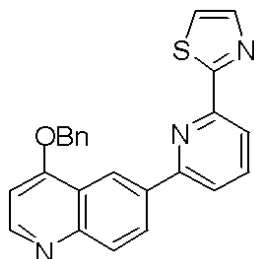
LC/MS = 362.0/279.9 (生成物および対応するHetB(OH)₂のM+H)。

LC = 3.39分および2.11分(対応するHet(B(OH)₂について)。

【0144】

2 - (6 - (4 - (ベンジルオキシ)キノリン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル)チアゾールの合成

【化54】



10

3 : 1 DME / 2 M Na₂CO₃ 中の、4 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)キノリン(1.0 当量)、6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル トリフルオロメタンスルホネート(1.0 当量)およびPd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂(0.1 当量)の溶液を、マイクロ波中、120 で20分間加熱した。冷却後、溶液をEtOAcとH₂Oの層間に分配した。分離後、有機層をNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液としてEtOAc)、2 - (6 - (4 - (ベンジルオキシ)キノリン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル)チアゾールを得た(39%)。

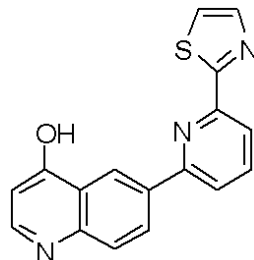
20

LC/MS = 396.0 (M+H), LC = 3.34分。

【0145】

6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - オールの合成

【化55】



30

濃度0.1 Mの1 : 1 EtOH / EtOAc中の2 - (6 - (4 - (ベンジルオキシ)キノリン - 6 - イル)ピリジン - 2 - イル)チアゾール(1.0 当量)の溶液に、10% パラジウム / 炭素(0.1 当量)を加えた。得られた不均一な溶液を1気圧の水素下に置き、72時間攪拌した。この時点で、混合物をEtOAcで溶出するセライトのパッドで濾過した。揮発成分を真空で除去し、6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - オールを得た(88%)。

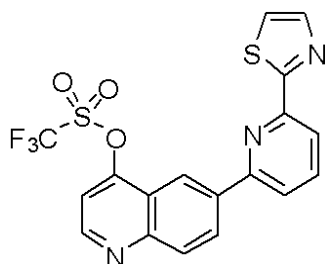
LCMS (m/z): 305.9 (MH⁺); LC R_t = 2.57分。

40

【0146】

6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル トリフルオロメタンスルホネートの合成

【化 5 6】



NMP中の、6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-オール(1.0当量)、ジイソプロピルエチルアミン(2.0当量)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.5当量)の溶液(0.23M)を72時間撹拌した。溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配した。分離後、有機層をさらにNa₂CO₃(飽和)で、そしてNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として50% EtOAc/ヘキサン)、6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル トリフルオロメタンスルホネートを得た(47%)。LC/MS = 437.9 (M+H), LC = 4.91分。

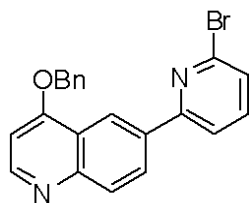
10

【0147】

4-(ベンジルオキシ)-6-(6-プロモピリジン-2-イル)キノリンの合成

【化 5 7】

20



3:1 DME/2M Na₂CO₃中の、4-(ベンジルオキシ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン(1.0当量)、2,6-ジプロモピリジン(1.0当量)およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.1当量)の溶液を、マイクロ波中、100で20分間加熱した。冷却後、溶液をEtOAcとH₂Oの層間に分配した。分離後、有機層をNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として70~90% EtOAc/ヘキサン)、4-(ベンジルオキシ)-6-(6-プロモピリジン-2-イル)キノリンを得た(36%)。

30

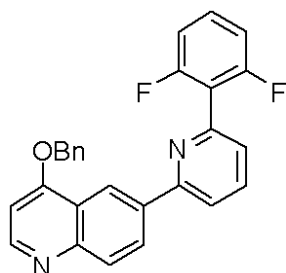
LC/MS = 391.1/393.1 (M+H), LC = 3.36分。

【0148】

4-(ベンジルオキシ)-6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリンの合成

【化 5 8】

40



1:1 トルエン/エタノール中の、4-(ベンジルオキシ)-6-(6-プロモピリジン-2-イル)キノリン(1.0当量)、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸(3.0当量)、ジイソプロピルエチルアミン(3.0当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パ

50

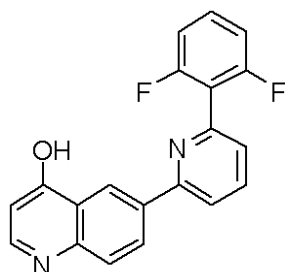
ラジウム(0.1当量)の溶液を、マイクロ波中、120 で20分間加熱した。冷却後、溶液をEtOAcとH₂Oの層間に分配した。分離後、有機層をNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として60~75% EtOAc/ヘキサン)、4-(ベンジルオキシ)-6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリンを得た(74%)。

LC/MS = 425.1 (M+H), LC = 3.59分。

【0149】

6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-オールの合成

【化59】



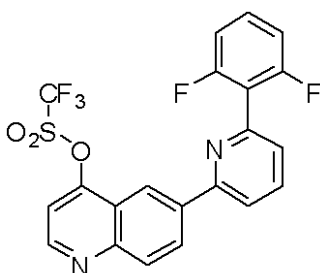
濃度0.1Mの、1:1 EtOH/EtOAc中の4-(ベンジルオキシ)-6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン(1.0当量)の溶液に、10%パラジウム/炭素(0.1当量)を加えた。得られた不均一な溶液を、1気圧の水素下に置き、72時間撹拌した。この時点で、混合物を、EtOAcで溶出するセライトのパッドで濾過した。揮発成分を真空で除去し、6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-オールを得た(70%)。

LCMS (m/z): 335.0 (MH⁺); LC R_t = 3.09分。

【0150】

6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-キノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートの合成

【化60】



NMP中の6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-オール(1.0当量)、ジイソプロピルエチルアミン(2.0当量)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.5当量)の溶液(0.23M)を、72時間撹拌した。溶液をEtOAcとNa₂CO₃(飽和)の層間に分配した。分離後、有機層をさらにNa₂CO₃(飽和)で、そしてNaCl(飽和)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(溶出液として25~35% EtOAc/ヘキサン)、6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た(72%)。

LC/MS = 467.0 (M+H), LC = 5.13分。

【0151】

trans-(+/)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートの合成

10

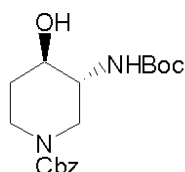
20

30

40

50

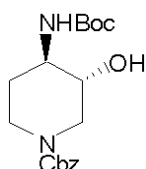
【化 6 1】



【 0 1 5 2】

trans-(+/-)-ベンジル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 6 2】



飽和水酸化アンモニウム水溶液およびエタノール中の(+/-)-ベンジル 7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシレート(1.0当量)の溶液(1:1, 0.05 M 溶液)を、密封鋼鉄製容器中、70 で5時間加熱した。全ての揮発性物質をN₂ガス流によって除去し、酢酸エチルおよび水を後処理のために加えた。粗製の位置異性体混合物3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルおよび4-アミノ-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを、ジクロロメタン中のBoc₂O(1.0当量)およびトリエチルアミン(1.0当量)(0.1 M 溶液)と反応させた。室温で2時間撹拌した後、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。極性の(+/-)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートおよび非極性の(+/-)-ベンジル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートを、フラッシュクロマトグラフィーによって得た(ヘキサン中20%~40% EtOAc, それぞれ28%, 51%)。

LCMS (m/z): 351.1 (MH⁺), R_t = 0.81分, LCMS (m/z): 351.1 (MH⁺), R_t = 0.83分。

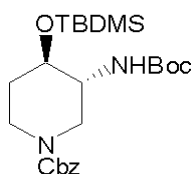
【 0 1 5 3】

エナンチオマーとして純粋な(3S, 4S)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートおよび(3R, 4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートを、キラルHPLCによって分離した(分析においては、それぞれR_t = 6.8分および9.1分; n-ヘプタン:エタノール = 70:30(v:v), Chiralpak AD-H prep 250×4.6mm, 1ml/分。分取分離においては、n-ヘプタン:エタノール = 80:20(v:v), Chiralpak AS 50×500mm, 90ml/分)。

【 0 1 5 4】

(3R, 4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化 6 3】



ジクロロメタン中の(3R, 4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液(0.1 M 溶液)に、イミダゾール(1.1当量)、DMAP(0.1当量)およびTBDMSCl(1.1当量)を連続して加えた。反応混合物を室温で20時間撹拌した。ジクロロメタンで後処理した

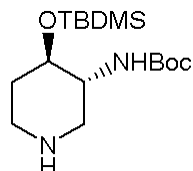
後、粗製の物質を、シリカのカラムクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン中10%~20% EtOAc)、(3R,4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(76%)。

LCMS (m/z): 365.2 [(M-Boc)H⁺]; LC R_t = 6.05分。

【0155】

(3R,4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルの合成

【化64】



10

濃度0.1Mの、1:1 EtOH/EtOAc中の(3R,4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液に、10%パラジウム/炭素(0.1当量)を加えた。得られた不均一な溶液を1気圧の水素下に置き、72時間撹拌した。この時点で、混合物をEtOAcで溶出するセライトのパッドで濾過した。揮発成分を真空中で除去し、(3R,4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルを得た(99%)。

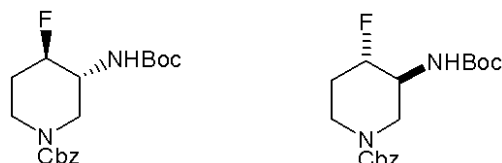
20

LCMS (m/z): 331.3 (MH⁺)。

【0156】

(3R,4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートおよび(3S,4S)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化65】



30

ジクロロメタン中の(+/-)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液(0.3M溶液)に、DASTを-78℃で加えた。反応混合物を室温までゆっくりと15時間温めた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした後、酢酸エチルおよび水を後処理のために加えた。(+/-)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートを、シリカのカラムクロマトグラフィーによって得た(ヘキサン中30% EtOAc, 40%)。

LCMS (m/z): 253.1 [(M-Boc)H⁺]; LC R_t = 4.08分。

40

【0157】

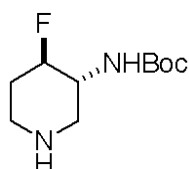
エナンチオマーとして純粋な(3R,4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートおよび(3S,4S)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートを、キラルHPLCによって分離した(分析においては、それぞれR_t = 9.4分および12.6分; n-ヘプタン:イソプロパノール = 90:10(v:v), Chiralpak AS 250×4.6mm, 1ml/分。分取分離においては、n-ヘプタン:イソプロパノール = 90:10(v:v), Chiralpak AS 50×500mm, 90ml/分)。

【0158】

(3R,4R)-4-フルオロピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルの合成

50

【化 6 6】



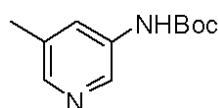
濃度 0.1 M の、1 : 1 EtOH / EtOAc 中の (3R, 4R) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 当量) の溶液に、10 % パラジウム / 炭素 (0.1 当量) を加えた。得られた不均一な溶液を水素雰囲気下に置き、72 時間撹拌した。この時点で、混合物を、EtOAc で溶出するセライトのパッドで濾過した。揮発成分を真空で除去し、(3R, 4R) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを得た (93 %)。

LCMS (m/z): 219.2 (MH⁺), LC R_t = 0.45 分。

【0159】

5 - メチルピリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルの合成

【化 6 7】



THF 中の 5 - メチルピリジン - 3 - アミン (1.0 当量) の溶液 (0.5 M) に、室温で、THF 中 1 M のビス(トリメチルシリルアミド) ナトリウム (2.2 当量) を加え、15 分間撹拌し、次に THF 中のジ - tert - ブチルジカーボネート (1.05 当量) を加えた。反応物を室温で一夜撹拌し、濃縮した。濃縮物を 0.2 M HCl (60 ml) および EtOAc で処理し、有機層を抽出し、NaHCO₃ (飽和) で、そして塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。濃縮液をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し (40 % EtOAc : ヘキサン)、黄色の固体を生成物 5 - メチルピリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルとして得た (88 %)。

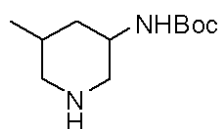
LCMS (m/z): 209.1 (MH⁺); LC R_t = 1.94 分。

¹H NMR (CDCl₃) 8.20 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

【0160】

cis - (+ / -) - tert - ブチル 5 - メチルピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【化 6 8】



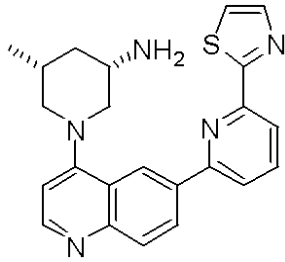
氷酢酸 (50 ml) 中の 5 - メチルピリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (3 g, 14 mmol) の溶液に、5 % ロジウム / 活性炭 (0.5 g) および酸化白金 (IV) (0.5 g) を、水素化用鋼鉄製容器中で加えた。混合物を密封し、200 psi で、70 °C で 48 時間水素化した。混合物をセライトで濾過し、濃縮し、cis - (+ / -) - tert - ブチル 5 - メチルピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。

LCMS (m/z): 215.1 (MH⁺)。

【0161】

方法 5実施例 3 1(3S, 5R) - 5 - メチル - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミンの合成

【化 6 9】



i - P r O H 中の、(3 S , 5 R) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 t e
r t - ブチル(1.5 当量)および 6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)
キノリン - 4 - イル トリフルオロメタンスルホネート(1.0 当量)および D I E A (2.0
当量)の溶液を、マイクロ波中、150 で加熱した(5 × 20 分)。冷却後、この物質を
R P - H P L C によって直接精製した。凍結乾燥後、25% T F A / C H ₂ C l ₂ で処
理することによって B o c 基を脱保護し、濃縮し、R P - H P L C によって精製し、凍結
乾燥し、(3 S , 5 R) - 5 - メチル - 1 - (6 - (6 - (チアゾール - 2 - イル) - ピリジン
- 2 - イル)キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミンを得た(51%)。
LC/MS = 402.0 (M+H), LC = 2.16分。

10

【0162】

下記の表 5 に示された化合物を、前記の方法 5 の手順を用いて合成した。

表 5

20

【表 10】

実施例 番号	構造	化合物名	MH ⁺	LC Rt
32	キラル 	(3R,4R)-1-(6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)-4-フルオロピペリジン-3-アミン	435.3	2.34
33	キラル 	(3R,4R)-4-フルオロ-1-(6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	406.2	2.04
34	キラル 	(3S,5R)-1-(6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-アミン	431.3	2.48
35	キラル 	(3R,4R)-3-アミノ-1-(6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-4-オール	433.2	2.23
36	キラル 	(3R,4R)-3-アミノ-1-(6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-4-オール	404.2	1.96

【0163】

実施例 37

Pim1のATP消費(depletion)アッセイ

ルシフェラーゼ - ルシフェリンをベースとするATP検出試薬を用いて、ペプチド基質へのキナーゼ触媒ホスホリル移動に由来するATP消費を定量して、PIM1の活性を測定する。試験化合物を100% DMSOに溶解し、直接白色384ウェル・プレートに0.5 μl / ウェルで入れる。反応を開始させるために、10 μlのアッセイ緩衝液(50 mM HEPES (pH 7.5)、5 mM MgCl₂、1 mM DTT、0.05% BSA)中5 nM Pim1キナーゼおよび80 μM BADペプチド(RSRHSSYPAGT-OH)を、それぞれのウェルに加える。15分後、10 μlのアッセイ緩衝液中40 μM ATPを加える。最終アッセイ濃度は、2.5 nM PIM1、20 μM ATP、40 μM BADペプチドおよび2.5% DMSOである。約50%のATPが消費されるまで反応を行

10

20

30

40

50

い、次いで、20 μ l のKinaseGlo Plus (Promega Corporation) 溶液を添加することによって停止させる。停止させた反応物を10分間インキュベートし、残ったATPをVictor 2 (Perkin Elmer) の発光によって検出する。前述の実施例の化合物をPim1のATP消費アッセイによって試験し、実施例41で示したIC₅₀値を示すことが分かった。IC₅₀、すなわち最大の半分を阻害する濃度は、in vitroでその標的の50%阻害に必要な試験化合物の濃度を表す。

【0164】

実施例38

Pim2のATP消費アッセイ

ルシフェラーゼ-ルシフェリンをベースとするATP検出試薬を用いて、ペプチド基質へのキナーゼ触媒ホスホリル移動に由来するATP消費を定量して、PIM2の活性を測定する。試験化合物を100% DMSOに溶解し、直接白色384ウェル・プレートに0.5 μ l /ウェルで入れる。反応を開始させるために、10 μ l のアッセイ緩衝液(50 mM HEPES (pH 7.5)、5 mM MgCl₂、1 mM DTT、0.05% BSA) 中10 nM Pim2キナーゼおよび20 μ M BADペプチド(RSRHSSYPAGT-OH)を、それぞれのウェルに加える。15分後、10 μ l のアッセイ緩衝液中8 μ M ATPを加える。最終アッセイ濃度は、5 nM PIM2、4 μ M ATP、10 μ M BADペプチドおよび2.5% DMSOである。約50%のATPが消費されるまで反応を行い、次いで、20 μ l のKinaseGlo Plus (Promega Corporation) 溶液を添加することによって停止させる。停止させた反応物を10分間インキュベートし、残ったATPをVictor2 (Perkin Elmer) の発光によって検出する。前述の実施例の化合物をPim2のATP消費アッセイによって試験し、実施例41で示したIC₅₀値を示すことが分かった。

【0165】

実施例39

Pim3のATP消費アッセイ

ルシフェラーゼ-ルシフェリンをベースとするATP検出試薬を用いて、ペプチド基質へのキナーゼ触媒ホスホリル移動に由来するATP消費を定量して、PIM3の活性を測定する。試験化合物を100% DMSOに溶解し、直接白色384ウェル・プレートに0.5 μ l /ウェルで入れる。反応を開始させるために、10 μ l のアッセイ緩衝液(50 mM HEPES (pH 7.5)、5 mM MgCl₂、1 mM DTT、0.05% BSA) 中10 nM Pim3キナーゼおよび200 μ M BADペプチド(RSRHSSYPAGT-OH)を、それぞれのウェルに加える。15分後、10 μ l のアッセイ緩衝液中80 μ M ATPを加える。最終アッセイ濃度は、5 nM PIM3、40 μ M ATP、100 μ M BADペプチドおよび2.5% DMSOである。約50%のATPが消費されるまで反応を行い、次いで、20 μ l のKinaseGlo Plus (Promega Corporation) 溶液を添加することによって停止させる。停止させた反応物を10分間インキュベートし、残ったATPをVictor2 (Perkin Elmer) の発光によって検出する。前述の実施例の化合物をPim3のATP消費アッセイによって試験し、実施例41で示したIC₅₀値を示すことが分かった。

【0166】

実施例40

細胞増殖アッセイ

KMS11(ヒト骨髄腫細胞株)を、10% FBS、ピルビン酸ナトリウムおよび抗生物質を加えたIMDM中で培養した。同じ培地中で、2000細胞/ウェルの密度で、アッセイの日に、96ウェル組織培養プレートに、細胞を、外側のウェルは空けて、播種した。MM1.s(ヒト骨髄腫細胞株)を、10% FBS、ピルビン酸ナトリウムおよび抗生物質を加えたRPMI1640中で培養した。同じ培地中で、5000細胞/ウェルの密度で、アッセイの日に、96ウェル組織培養プレートに、細胞を、外側のウェルは空けて、播種した。

【0167】

DMSO中に加えられた試験化合物を、DMSOで望ましい最終濃度の500倍に希釈

10

20

30

40

50

した後、培養培地で最終濃度の2倍に希釈した。等体積の2×化合物を96ウェルプレート中の細胞に加え、37℃で3日間インキュベートした。

【0168】

3日後、プレートを室温に平衡化し、等体積のCellTiter-Glow試薬(Promega)を培養ウェルに加えた。該プレートを短時間攪拌し、発光シグナルをルミノメーターで測定した。DMSOのみで処理した細胞で見られるシグナル対コントロール化合物で処理した細胞で見られるシグナルの%阻害を計算し、実施例41で示した試験化合物についてのEC₅₀値(すなわち細胞における最大効果の50%を得るのに必要な試験化合物の濃度)を決定するために用いた。

【0169】

10

実施例41

本発明の化合物のIC₅₀およびEC₅₀活性

実施例37(Pim1のATP消費アッセイ)、実施例38(Pim2のATP消費アッセイ)および実施例39(Pim3のATP消費アッセイ)の手順を用いて、前記の実施例の化合物のIC₅₀濃度を表6に示した通りに決定した。

実施例40(細胞増殖アッセイ)の手順を用いて、前記の実施例の化合物のEC₅₀濃度をKMS11細胞において表6に示した通りに決定した。

【0170】

表6

【表 1 1】

実施例 番号	化合物	IC ₅₀ (μ M)			EC ₅₀ (μ M)
		PIM1	PIM2	PIM3	KMS11
1	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン	0.002	0.04	0.007	0.87
2	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-フルオロ-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド	0.018	0.258	0.037	
3	4-(6-(3-アミノ-6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルピリジン-2-アミン	0.015	0.809	0.025	
4	3-(5-アミノ-6-(4-(2-アミノ-6-メチルピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド	0.024	0.35	0.04	
5	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-アミン	0.001	0.009	0.004	0.84
6	(S)-4-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-2-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-アミン	0.004	0.059	0.003	1.8
7	(R)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	0.005	0.024	0.007	2.8

10

20

30

40

【 0 1 7 1 】

【表 1 2】

8	(R)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド	0.016	0.081	0.021	4.5
9	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	0.001	0.04	0.006	3.7
10	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-イソプロピルベンズアミド	0.003	0.048	0.013	3.9
11	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	0.002	0.059	0.003	5.2
12	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N-フェニルベンズアミド	0.009	0.098	0.021	4.1
13	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(チオフェン-2-イル)ピリジン-3-アミン	0.003	0.054	0.004	4.7
14	(S)-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6'-メトキシ-2,2'-ビピリジン-5-アミン	0.006	0.132	0.008	

【 0 1 7 2 】

10

20

30

40

【表 13】

15	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-N-シクロヘキシル-4-フルオロベンズアミド	0.009	0.074	0.022	3.1
16	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド	0.01	0.12	0.041	4
17	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	0.004	0.151	0.013	
18	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(2,3-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	0.002	0.071	0.004	4.9
19	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン	0.006	0.102	0.007	4
20	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-フェニルピリジン-3-アミン	0.003	0.062	0.004	4.2
21	(S)-3-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.002	0.16	0.008	
22	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-3-アミン	0.004	0.28	0.01	

10

20

30

40

【 0 1 7 3 】

【表 1 4】

23	(S)-4-(5-アミノ-6-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.002	0.034	0.007	7.8
24	(S)-2-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-1,7-ナフチリジン-6-イル)-6-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-3-アミン	0.002	0.034	0.007	1.2
25	(S)-1-(6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-1,7-ナフチリジン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	0.006	0.06	0.007	0.59
26	(S)-1-(6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	0.016	0.331	0.026	
27	(S)-1-(6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	0.01	0.045	0.01	0.94
28	(S)-1-(6-(4-(チアゾール-2-イル)ピリミジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	0.007	0.068	0.007	0.77
29	(S)-1-(6-(4-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	0.006	0.132	0.008	
30	(S)-1-(6-(4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	0.008	0.347	0.02	
31	(3S,5R)-5-メチル-1-(6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	0.005	0.012	0.006	0.79

【 0 1 7 4 】

10

20

30

40

【表 15】

32	(3R,4R)-1-(6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)-4-フルオロピペリジン-3-アミン	0.027	0.604	0.042	
33	(3R,4R)-4-フルオロ-1-(6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン	0.022	0.244	0.021	
34	(3S,5R)-1-(6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-アミン	0.002	0.033	0.007	
35	(3R,4R)-3-アミノ-1-(6-(6-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-4-オール	0.019	0.373	0.021	
36	(3R,4R)-3-アミノ-1-(6-(6-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)ピペリジン-4-オール	0.009	0.075	0.009	

10

20

【0175】

実例となる態様を例示し、記載しているが、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、その中で種々の変更を行い得ると認められる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 37/06

(72)発明者 マシュー・バーガー

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5
6 0 番、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド

(72)発明者 ミカ・リンドヴァル

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5
6 0 番、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特開平 0 4 - 2 3 4 8 7 3 (J P , A)
 特開平 0 1 - 3 1 9 4 8 3 (J P , A)
 特開 2 0 0 6 - 2 1 9 4 5 3 (J P , A)
 特表 2 0 0 8 - 5 0 1 6 9 6 (J P , A)
 特表 2 0 0 7 - 5 0 6 7 4 3 (J P , A)
 特表 2 0 0 0 - 5 0 4 7 1 3 (J P , A)
 特表 2 0 0 8 - 5 4 3 8 8 8 (J P , A)
 特表 2 0 1 0 - 5 2 8 0 4 7 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 6 / 1 3 5 9 9 3 (WO , A 1)
 国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 9 0 7 8 (WO , A 1)
 米国特許第 0 4 0 1 7 5 0 0 (US , A)
 特表 2 0 1 2 - 5 0 1 3 1 4 (J P , A)
 特表 2 0 0 6 - 5 0 8 9 2 9 (J P , A)
 特表 2 0 0 6 - 5 0 3 9 1 9 (J P , A)
 KIMBER, M. et al , TETRAHEDRON , 2 0 0 0 年 , Vol.56 , pp.3575-3581

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)