

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4973190号
(P4973190)

(45) 発行日 平成24年7月11日(2012.7.11)

(24) 登録日 平成24年4月20日(2012.4.20)

| | | | |
|-----------------------|------------------|----------------|-------|
| (51) Int.Cl. | | F I | |
| C O 7 D 401/12 | (2006.01) | C O 7 D 401/12 | C S P |
| C O 7 D 401/14 | (2006.01) | C O 7 D 401/14 | |
| C O 7 D 403/12 | (2006.01) | C O 7 D 403/12 | |
| C O 7 D 403/14 | (2006.01) | C O 7 D 403/14 | |
| C O 7 D 417/12 | (2006.01) | C O 7 D 417/12 | |

請求項の数 25 (全 122 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2006-542361 (P2006-542361) | (73) 特許権者 | 595152759 |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年10月25日(2005.10.25) | | M S D株式会社 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/JP2005/019957 | | 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 |
| (87) 国際公開番号 | W02006/046734 | | 北の丸スクエア |
| (87) 国際公開日 | 平成18年5月4日(2006.5.4) | (74) 代理人 | 100146318 |
| 審査請求日 | 平成20年9月18日(2008.9.18) | | 弁理士 岩瀬 吉和 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2004-315152 (P2004-315152) | (74) 代理人 | 100114188 |
| (32) 優先日 | 平成16年10月29日(2004.10.29) | | 弁理士 小野 誠 |
| (33) 優先権主張国 | 日本国(JP) | (74) 代理人 | 100119253 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2005-161156 (P2005-161156) | | 弁理士 金山 賢教 |
| (32) 優先日 | 平成17年6月1日(2005.6.1) | (74) 代理人 | 100124855 |
| (33) 優先権主張国 | 日本国(JP) | | 弁理士 坪倉 道明 |
| | | (74) 代理人 | 100129713 |
| | | | 弁理士 重森 一輝 |

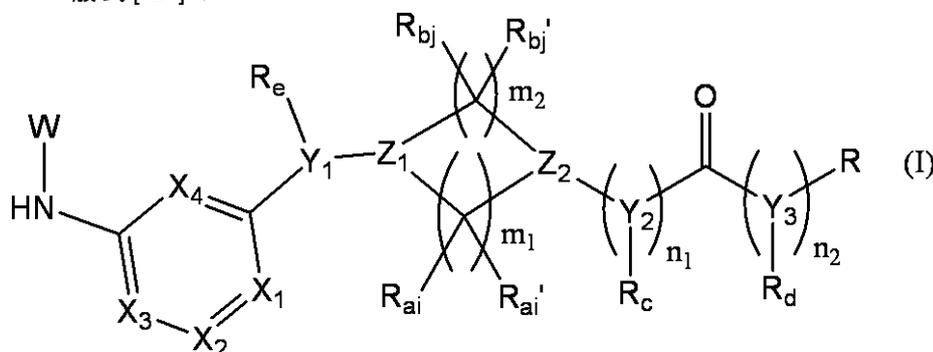
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オーロラA選択的阻害作用を有する新規アミノピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式[I]:



【式中、

 m_1 は、1、2又は3であり； m_2 は、1、2又は3であり； n_1 は、0又は1であり； n_2 は、0又は1であり； i は、1から m_1 のいずれかの整数であり； j は、1から m_2 のいずれかの整数であり；

Rは、置換されていてもよい、アリール基、ヘテロアリール基、又はシクロアルキル基

であり；

R_{ai} 及び R_{ai}' は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり、 R_{bj} 及び R_{bj}' は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり、ここで、

m_1 が 2 又は 3 で、かつ、 i が i_0 であり (i_0 は、1 から m_1 のいずれかの整数である。)、さらに、 m_2 が 2 又は 3 で、かつ、 j が j_0 のとき (j_0 は、1 から m_2 のいずれかの整数である。)、 R_{ai_0} 及び R_{ai_0}' のいずれか一方と R_{bj_0} 及び R_{bj_0}' の一方が一緒になって、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、 n は、1 又は 2 である。) を形成してもよく；

R_c 、 R_d 、及び R_e は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり；

X_1 は、 CH 、 CX_{1a} 又は N であり (ここで、 X_{1a} は、置換されていてもよい低級アルキル基である。)；

X_2 は、 CH 又は N であり；

X_3 は、 CH 、 CX_{3a} 又は N であり (ここで、 X_{3a} は、置換されていてもよい低級アルキル基である。)；

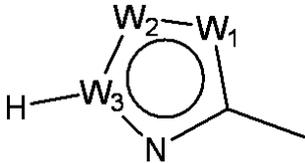
X_4 は、 CH 又は N であり；

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 のうち、 N であるものの数は 1 個ないし 2 個であり；

Y_1 、 Y_2 、及び Y_3 は、同一若しくは異なって、 CH 又は N であるが、但し、 Y_1 が、 CH であり、 R_e が水素原子であるとき、当該 2 個の水素原子は、オキソ基で置換されてもよく；

Z_1 及び Z_2 は、同一若しくは異なって、 CH 又は N であり；

W は、次の基：



であり、ここで、

W_1 は、 CH 、 N 、 NH 、 O 又は S であり；

W_2 は、 CH 、 CW_{2a} 、 N 、 NW_{2b} 、 O 又は S であり (ここで、 W_{2a} 及び W_{2b} は、同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数 1 個ないし 2 個の低級アルキル基、炭素数 3 個ないし 5 個のシクロアルキル基、又はハロゲン原子で 1 個若しくは 2 個以上置換されてもよい炭素数 1 個ないし 2 個の低級アルキル基である。)

W_3 は、 C 又は N であり；

W_1 、 W_2 、及び W_3 のうち少なくとも 1 個は炭素原子であるが、 W_1 、 W_2 、及び W_3 のうち 2 個が、同時に O 及び S であることはない。

]で示される化合物(但し、 m_1 が 1 であり、 m_2 が 1 であり、 Z_1 及び Z_2 が共に N である化合物は除き、また、 W_1 が CH であり、 W_2 が CH 又は CW_{2a} であり、そして、 W_3 が N であるとき、 X_1 は CH 又は X_{1a} であり、 X_2 は N であり、かつ、 X_{3a} は CH 又は CX_{3a} である。)、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

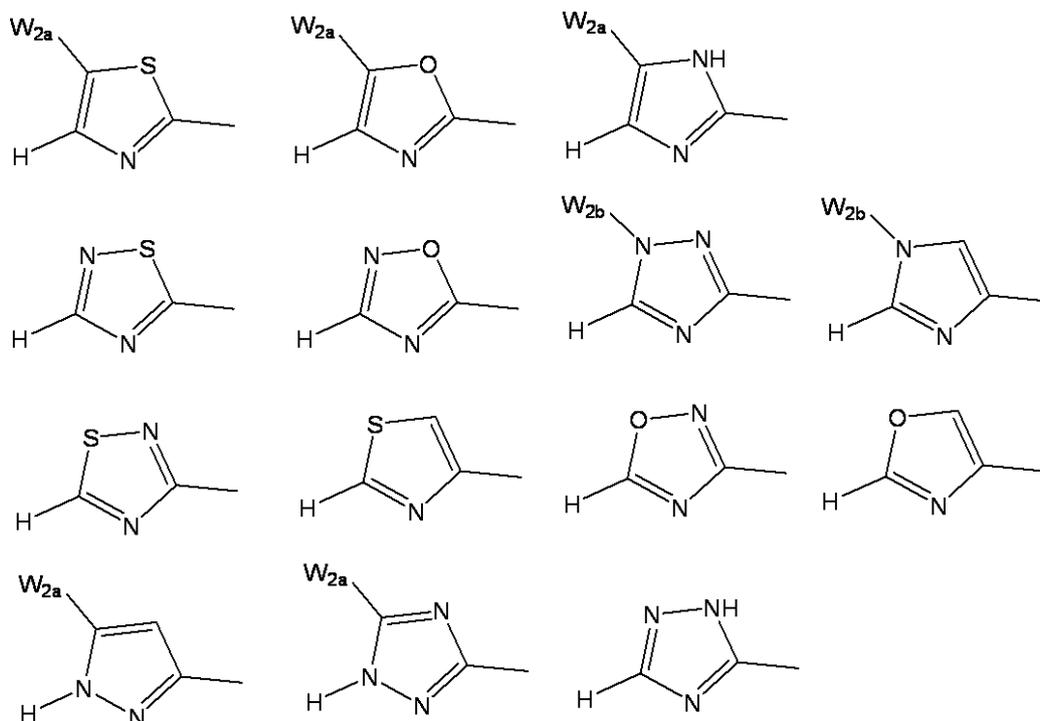
W が、次のいずれかから選択されるものである、

10

20

30

40



10

請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 3】

- m_1 が、2 又は 3 であり；
- m_2 が、2 であり；
- n_1 が、0 であり；
- n_2 が、0 であり；
- Z_1 が、N であり；
- Z_2 が、CH 又は N であり；及び

R が、フェニル基又は N、O 及び S から選択される少なくとも 1 個の原子を含む 5 員環若しくは 6 員環の芳香族複素環基（ここで、当該フェニル基又は芳香族複素環基は、下記

30

- 1) 低級アルキル基、
 - 2) <置換基群 A₂> から選択される置換基、及び
 - 3) <置換基群 A₂> から選択される置換基で置換される低級アルキル基
- から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されていてもよく、<置換基群 A₂> は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、及び低級アルキルスルホニル基、である。）である、請求項 2 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

Y_1 が、CH であり； 及び、 R_e が、水素原子である、請求項 3 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 5】

m_1 が、2 であり； R_{a1} 、 R_{a1}' 、 R_{a2} 、 R_{a2}' 、 R_{b1} 、 R_{b1}' 、 R_{b2} 、及び R_{b2}' が、水素原子である、請求項 4 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

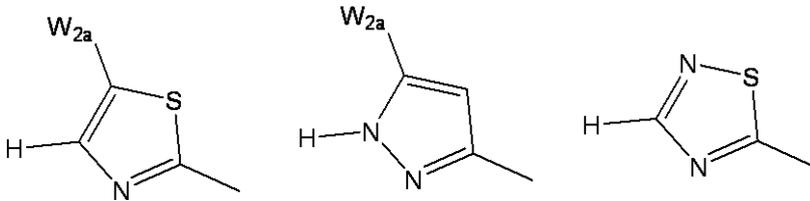
X_4 が、N であり、かつ、 X_1 ないし X_3 のうち N であるものは、多くとも 1 個であり； 及び、R が、その 2 位、3 位が同一若しくは異なるハロゲン原子で置換されるフェニル基であるか、又は、その 2 位、3 位がそれぞれハロゲン原子、1 個ないし 3 個のハロゲン原子で置換されるメチル基で置換されるフェニル基である、請求項 5 記載の化合物又は

50

その薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

W が、次のいずれかから選択され、



W_{2a} が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、又はフッ素原子で 1 個ないし 3 個置換されてもよいメチル基である、請求項 6 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 8】

Z_1 及び Z_2 の両方が N である、請求項 7 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩

。

【請求項 9】

(a) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(b) 6 - ((4 - (2, 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(c) 6 - (((1S, 4S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

20

(d) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(e) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(f) 6 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(g) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

30

(h) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(i) 6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(j) 6 - ((4 - (2, 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

(k) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

40

(l) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(m) 6 - (((1S, 4S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(n) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(o) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、

50

(p) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピラジン - 2 - アミン、

(q) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピラジン - 2 - アミン、

(r) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(s) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、又は

(t) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、である化合物、又はその医薬上許容される塩。

10

【請求項 10】

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンである、請求項 9 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 11】

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンである、請求項 9 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

20

【請求項 12】

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンである、請求項 9 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 13】

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンである、請求項 9 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 14】

6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミンである、請求項 9 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

30

【請求項 15】

6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンである、請求項 9 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

【請求項 16】

薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載の化合物 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 17】

薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載の化合物 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、オーロラ A 選択的阻害剤。

40

【請求項 18】

薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載の化合物 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、抗がん剤。

【請求項 19】

がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤：

* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載の上記一般式 [I] で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む製剤、並びに

50

* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤からなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む製剤（ここで、

抗がん性アルキル化剤は、ナイトロジェン マスタード N - オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、テモゾロミド又はカルムスチンであり、

抗がん性代謝拮抗剤は、メトトレキサート、6 - メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5 - フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラピン、シタラピンオクホスファート、エノシタピン、S - 1、ゲムシタピン、フルダラピン又はペメトレクスド ジソディウムであり、

抗がん性抗生物質は、アクチノマイシンD、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ネオカルチノスタチン、プレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクラルピシン、ピラルピシン、エピルピシン、ジノスタチンスチマラマー、イダルピシン、シロリムス、又はバルルピシンであり、

植物由来抗がん剤は、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エトポシド、ソブゾキサソ、ドセタキセル、パクリタキセル、又はビノレルピンであり、

抗がん性白金配位化合物は、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、又はオキザリプラチンであり、

抗がん性カンプトテシン誘導体は、イリノテカン、トポテカン、又はカンプトテシンであり、

抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤は、ゲフィチニブ、イマチニブ、又はエルロチニブであり、

モノクローナル抗体は、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、ベバシズマブ、アレムツズマブ又はトラスツズマブであり、

インターフェロンは、インターフェロン、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、インターフェロン、インターフェロン - 1 a、又はインターフェロン - n 1であり、

生物学的応答調節剤は、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、又はウベニメクスであり、そして、

その他抗がん剤は、ミトキサントロン、L - アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、トレチノイン、アレファセプト、ダルベポエチン アルファ、アナストロゾール、エキセムスタン、ピカルタミド、リユープロレリン、フルタミド、フルベストラント、ペガプタニブ オクタソディウム、デニリユーキン ジフティトクス、アルデスリユーキン、チロトロピン アルファ、アルセニック トリオキシド、ボルテゾミブ、カペシタピン、又はゴセレリンである。) :

からなる組み合わせ製剤。

【請求項 2 0】

2つの別個の製剤のいずれか一方又は両方が、非経口製剤である、請求項 1 9 記載の製剤。

【請求項 2 1】

2つの別個の製剤のいずれか一方又は両方が、注射剤又は点滴剤である、請求項 2 0 記載の製剤。

【請求項 2 2】

薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項 1 9 の記載と同じである。) からなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容し得

10

20

30

40

50

る塩を含む製剤 1 個以上を、さらに組み合わせた、請求項 2 1 記載の製剤。

【請求項 2 3】

組み合わせ製剤のうち、一方の製剤が、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、

(a) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(b) 6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(c) 6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

10

(d) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(e) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(f) 6 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(g) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(h) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

20

(i) 6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(j) 6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

(k) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

(l) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

30

(m) 6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(n) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(o) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、

(p) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピラジン - 2 - アミン、

40

(q) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピラジン - 2 - アミン、

(r) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(s) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、又は、

(t) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、或いは、その薬学的に許容し得る塩を含む製剤であり、もう一方の製剤が、薬学

50

的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒にパクリタキセル又はドセタキセルを含む製剤である、請求項19記載の製剤。

【請求項24】

薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、請求項1記載の一般式[I]で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、並びに抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項19の記載と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

10

【請求項25】

請求項1記載の一般式[I]で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、及びパクリタキセル又はドセタキセルを含む、請求項24記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

本発明は医薬の分野で有用であり、さらに詳細には、オーロラA選択的阻害作用に基づいて腫瘍細胞の増殖を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する、新規アミノピリジン誘導体、及びそれを含むオーロラA選択的阻害剤並びに抗がん剤に関する。

【背景技術】

オーロラキナーゼは細胞分裂に関与するセリン/スレオニンキナーゼである。オーロラキナーゼには現在、A、B、Cの3種類のサブタイプが知られており、互いに、極めて高い類似性（ホモロジー）を有している。オーロラAは中心体の成熟および分配、また紡錘体の形成に関与する。一方、オーロラBは染色体の凝集、対合、紡錘体チェックポイントおよび細胞質分裂に関与していると考えられている[ネイチャー レビューズ モレキュラー セル バイオロジー(Nat. Rev. Mol. Cell Biol)、第4号、842-854]。また、オーロラCはオーロラBと相互作用して同様に働くと考えられている[ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー(J. Biol. Chem.)、Epub ahead (2004)]。これまでにオーロラAの高発現が多く、癌細胞で確認されていること、及び、正常細胞にオーロラAを高発現させるとげっ歯類の正常細胞株を形質転換することなどから、オーロラAががん遺伝子の一つとして、抗がん剤の好適なターゲットと認識されている[ザ エンボジャーナル(EMBO J.)、第17号、3052-3065ページ、(1998)]。

20

30

また、オーロラAの高発現したがん細胞が、パクリタキセルに対する耐性があるとの報告もある[キャンサー セル(Cancer Cell)、第3巻、51-62頁、(2003)]。一方、オーロラキナーゼ阻害剤については、サブタイプ間の高い類似性や蛋白構造解析などから、サブタイプ選択的な薬剤開発が困難と考えられており、これまでZM447439などのオーロラA、オーロラBを同時に阻害する薬剤に関する報告は知られているが[ジャーナル オブ セルラー バイオロジー(J. Cell Biol.)、第161号、267-280頁、(2003); ジャーナル オブ セルラー バイオロジー(J. Cell Biol.)、第161号、281-294頁、(2003); ネイチャー メディシン(Nat. Med.)、第10号、262-267頁、(2004)]、オーロラA選択的な薬剤に関する報告は知られていない。即ち、これらの報告ではオーロラA、オーロラBを同時に阻害する薬剤を単剤で投与した場合の抗がん効果のみが開示されているに過ぎない。しかも、オーロラA及びオーロラBを同時に阻害する薬剤ではオーロラキナーゼ阻害作用がパクリタキセルの作用を減弱させている様な結果も同時に報告されている[ジャーナル オブ セルラー バイオロジー(J. Cell Biol.)、第161号、281-294頁、(2003)]。

40

ここで、過去にオーロラキナーゼ阻害作用を有する化合物に関する特許出願はなされており(国際公開第02/057259号パンフレット、米国特許第6664247号明細書など)、また、アミノピリジン誘導体に関する特許出願もなされている(米国特許第6

50

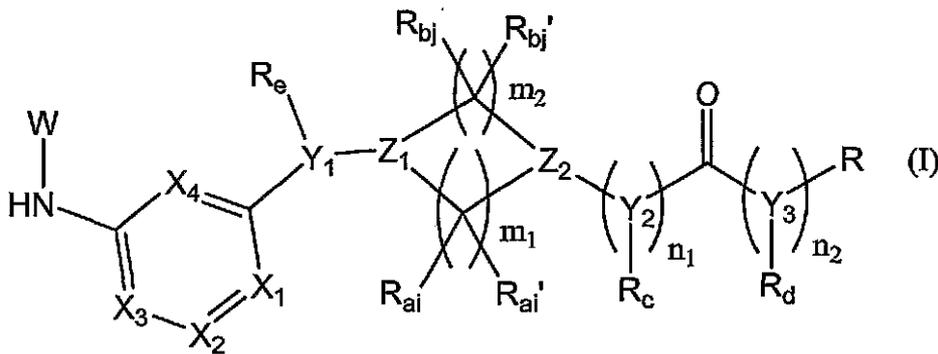
586424号明細書など)。しかしながら、優れたオーロラA選択的阻害作用を有するアミノピリジン誘導体については、今まで報告されていない。

【発明の開示】

優れたオーロラA選択的阻害作用を示し、また、それに基づく細胞増殖抑制作用を示すと共に、他の抗がん剤と併用することにより相乗作用を奏する、新規アミノピリジン誘導体を創製することが本発明の解決課題である。

本発明者等は、上記課題を解決すべく、新規アミノピリジン誘導体を広く合成し、下記一般式 [I] で表される化合物が、優れたオーロラA選択的阻害作用、及びそれに基づく細胞増殖抑制作用を示すと共に、他の抗がん剤と併用することにより相乗作用を奏することを見いだして本発明を完成した。これまで、パクリタキセルなどの既存の抗がん剤において、その副作用や薬剤耐性などから十分な量を使用できずに完治できなかった癌に対し、本発明に係る化合物を投与することにより、又は、本発明に係る化合物と他の抗がん剤の併用投与することにより、優れた抗がん効果（当該他の抗がん剤の作用の増強を含む）、及び副作用の軽減効果が期待される。

即ち、本発明は、
一般式 [I] :



[式中、

m_1 は、1、2又は3であり；

m_2 は、1、2又は3であり；

n_1 は、0又は1であり；

n_2 は、0又は1であり；

i は、1から m_1 のいずれかの整数であり；

j は、1から m_2 のいずれかの整数であり；

Rは、置換されていてもよい、アリール基、ヘテロアリール基、又はシクロアルキル基であり；

R_{ai} 及び R_{ai}' は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり、
 R_{bj} 及び R_{bj}' は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり、ここで、

m_1 が2又は3で、かつ、 i が i_0 であり（ i_0 は、1から m_1 のいずれかの整数である。）、さらに、 m_2 が2又は3で、かつ、 j が j_0 のとき（ j_0 は、1から m_2 のいずれかの整数である。）、 R_{ai_0} 及び R_{ai_0}' のいずれか一方と R_{bj_0} 及び R_{bj_0}' の一方が一緒になって、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、 n は、1又は2である。）を形成してもよく；

R_c 、 R_d 、及び R_e は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり；

X_1 は、CH、 CX_{1a} 又はNであり（ここで、 X_{1a} は、置換されていてもよい低級アルキル基である。）；

X_2 は、CH、 CX_{2a} 又はNであり（ここで、

X_{2a} は、低級アルキル基であるか；或いは、

10

20

30

40

50

X_{2a} は、＜置換基群 A_1 ＞から選択される置換基、又は＜置換基群 A_1 ＞から選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換される低級アルキル基であるか（ここで、＜置換基群 A_1 ＞は、ハロゲン原子； シアノ基； ヒドロキシ基； 低級アルキルアミノ基； ジ低級アルキルアミノ基； ヒドロキシ基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルコキシ基； 低級アルキルチオ基； 及び低級アルキルスルホニル基、である。）；或いは、

X_{2a} は、 $COOR_1$ 、 $CONR_2R_3$ 、 $NHCOR_1$ 、 $NHCONR_2R_3$ 、 $NHSO_2NR_2R_3$ 、 NR_4R_5 、又は $CH_2NR_4R_5$ であるか（ここで、

R_1 は、水素原子又は置換されていてもよい低級アルキル基であり；

R_2 及び R_3 は、同一若しくは異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基又はシクロアルキル基であるか、或いは、 R_2 及び R_3 は、これらが結合する窒素原子と一緒に、置換されていてもよいN、O及びSから選択される少なくとも1個の原子を含む5員環若しくは6員環の脂肪族複素環基を形成してもよく、

R_4 及び R_5 は、同一若しくは異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基又はシクロアルキル基である。）；或いは、

X_{2a} は、置換基を有してもよい、N、O及びSから選択される少なくとも1個の原子を含む5員環若しくは6員環の脂肪族複素環基（ここで、該脂肪族複素環基の同一炭素原子に結合する2個の水素原子は、オキシ基で置換されていてもよく、また、該脂肪族複素環基の環を構成する隣接炭素原子が2重結合であってもよい。）；又は該脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基であるか；或いは、

X_{2a} は、置換基を有してもよい、N、O及びSから選択される少なくとも1個の原子を含む5員環若しくは6員環の芳香族複素環基、又は該芳香族複素環基で置換される低級アルキル基であり；

X_3 は、 CH 、 CX_{3a} 又はNであり（ここで、 X_{3a} は、置換されていてもよい低級アルキル基である。）；

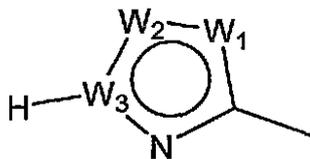
X_4 は、 CH 又はNであり；

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 のうち、Nであるものの数は1個ないし2個であり；

Y_1 、 Y_2 、及び Y_3 は、同一若しくは異なって、 CH 又はNであるが、但し、 Y_1 が、 CH であり、 R_e が水素原子であるとき、当該2個の水素原子は、オキシ基で置換されてもよく；

Z_1 及び Z_2 は、同一若しくは異なって、 CH 又はNであり；

Wは、次の基：



であり、ここで、

W_1 は、 CH 、 N 、 NH 、 O 又は S であり；

W_2 は、 CH 、 CW_{2a} 、 N 、 NW_{2b} 、 O 又は S であり（ここで、 W_{2a} 及び W_{2b} は、同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数1個ないし2個の低級アルキル基、炭素数3個ないし5個のシクロアルキル基、又はハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい炭素数1個ないし2個の低級アルキル基である。）；

W_3 は、 C 又は N であり；

W_1 、 W_2 、及び W_3 のうち少なくとも1個は炭素原子であるが、 W_1 、 W_2 、及び W_3 のうち2個が、同時にO及びSであることはない。]で示される化合物（但し、 m_1 が1であり、 m_2 が1であり、 Z_1 及び Z_2 が共にNである化合物は除く。）；又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル、に関する。

別の実施態様では、本発明は、

一般式 [I] :

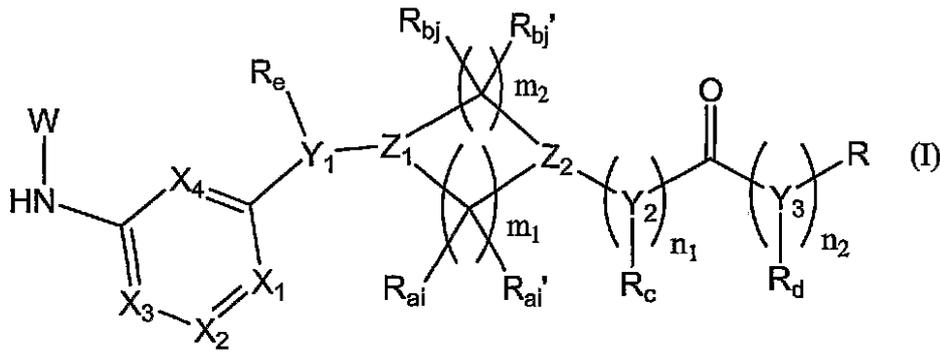
10

20

30

40

50



10

[式中、

m_1 は、1、2 又は 3 であり；

m_2 は、1、2 又は 3 であり；

n_1 は、0 又は 1 であり；

n_2 は、0 又は 1 であり；

i は、1 から m_1 のいずれかの整数であり；

j は、1 から m_2 のいずれかの整数であり；

R は、置換されていてもよい、アリール基、ヘテロアリール基、又はシクロアルキル基であり；

R_{ai} 及び R_{ai}' は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり、
 R_{bj} 及び R_{bj}' は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり、こ
 こで、

20

m_1 が 2 又は 3 で、かつ、 i が i_0 であり (i_0 は、1 から m_1 のいずれかの整数であ
 る。)、さらに、 m_2 が 2 又は 3 で、かつ、 j が j_0 のとき (j_0 は、1 から m_2 のい
 ずれかの整数である。)、 R_{ai_0} 及び R_{ai_0}' のいずれか一方と R_{bj_0} 及び R_{bj_0}'
 の一方が一緒になって、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、 n は、1 又は 2 である。) を形成
 してもよく；

R_c 、 R_d 、及び R_e は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり
 ；

X_1 は、 CH 、 CX_{1a} 又は N であり (ここで、 X_{1a} は、置換されていてもよい低級
 アルキル基である。)；

30

X_2 は、 CH 又は N であり；

X_3 は、 CH 、 CX_{3a} 又は N であり (ここで、 X_{3a} は、置換されていてもよい低級
 アルキル基である。)；

X_4 は、 CH 又は N であり；

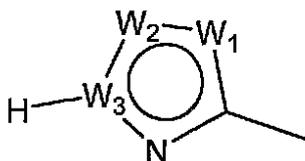
X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 のうち、 N であるものの数は 1 個ないし 2 個であり；

Y_1 、 Y_2 、及び Y_3 は、同一若しくは異なって、 CH 又は N であるが、但し、 Y_1 が
 CH であり、 R_e が水素原子であるとき、当該 2 個の水素原子は、オキソ基で置換され
 てもよく；

Z_1 及び Z_2 は、同一若しくは異なって、 CH 又は N であり；

40

W は、次の基：



であり、ここで、

W_1 は、 CH 、 N 、 NH 、 O 又は S であり；

W_2 は、 CH 、 CW_{2a} 、 N 、 NW_{2b} 、 O 又は S であり (ここで、 W_{2a} 及び W_{2b}
 は、同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数 1 個ないし 2

50

個の低級アルキル基、炭素数3個ないし5個のシクロアルキル基、又はハロゲン原子で1個若しくは2個以上置換されてもよい炭素数1個ないし2個の低級アルキル基である。) ;

W_3 は、C又はNであり ;

W_1 、 W_2 、及び W_3 のうち少なくとも1個は炭素原子であるが、 W_1 、 W_2 、及び W_3 のうち2個が、同時にO及びSであることはない。

]で示される化合物(但し、 m_1 が1であり、 m_2 が1であり、 Z_1 及び Z_2 が共にNである化合物は除き、また、 W_1 がCHであり、 W_2 がCH又は CW_{2a} であり、そして、 W_3 がNであるとき、 X_1 はCH又は X_{1a} であり、 X_2 はNであり、かつ、 X_{3a} はCH又は CX_{3a} である。)、に関する。

10

また、本発明は、がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、2つの別個の製剤 :

* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、上記一般式 [I] で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む製剤、並びに

* 薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤からなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む製剤(ここで、

抗がん性アルキル化剤は、ナイトロジェン マスタード N - オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、テモゾロミド又はカルムスチンであり、

20

抗がん性代謝拮抗剤は、メトトレキサート、6 - メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5 - フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクホスファート、エノシタビン、S - 1、ゲムシタビン、フルダラビン又はペメトレクスド ジソディウムであり、

抗がん性抗生物質は、アクチノマイシンD、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ネオカルチノスタチン、プレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクラルピシン、ピラルピシン、エピルピシン、ジノスタチンスチマラマー、イダルピシン、シロリムス、又はバルルピシンであり、

30

植物由来抗がん剤は、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、エトボシド、ソブゾキサ、ドセタキセル、パクリタキセル、又はビノレルピンであり、

抗がん性白金配位化合物は、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、又はオキザリプラチンであり、

抗がん性カンプトテシン誘導体は、イリノテカン、トポテカン、又はカンプトテシンンであり、

抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤は、ゲフィチニブ、イマチニブ、又はエルロチニブであり、

モノクローナル抗体は、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、ベバシズマブ、アレムツズマブ又はトラスツズマブであり、

40

インターフェロンは、インターフェロン、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、インターフェロン、インターフェロン - 1 a、又はインターフェロン - n 1であり、

生物学的応答調節剤は、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、又はウベニメクスであり、そして、

その他抗がん剤は、ミトキサントロン、L - アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、トレチノイン、アレファセプト、ダルベポエチン アルファ、アナストロゾール、エキセムスタン、ピカルタミド、リユープロレリン、フルタミド、フルベストラント、ペガブタニブ オクタソディウム、デニリユーキン ジフティトクス、アルデスリユーキン、チロトロピン アルファ、アルセニック

50

トリオキシド、ボルテゾミブ、カペシタビン、又はゴセレリンである。) :
 からなる組み合わせ製剤、に関する。

さらに、本発明は、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、上記一般式 [I] で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステル、並びに抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導體、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、上記と同義である。）からなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含むことを特徴とする医薬組成物、に関する。

また、本発明は、治療上有効量の上記一般式 [I] で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導體、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、前記と同じである。）からなる群から選択される治療上有効量の抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルと組み合わせ、同時に、別々に、又は順次に投与することを特徴とするがん治療方法、に関する。

さらに、本発明は、がん治療のための医薬を製造するための、オーロラ A 選択的阻害剤の使用、及び、がん治療のための医薬を製造するための、抗がん剤と組み合わせ、オーロラ A 選択的阻害剤の使用、に関し、また、哺乳類（特にヒト）におけるがんを治療する方法であって、当該哺乳類に治療上の有効量のオーロラ A 選択的阻害剤を投与することを特徴とする方法、及び、哺乳類（特にヒト）におけるがんを治療する方法であって、治療上の有効量の抗がん剤と組み合わせ、当該哺乳類に治療上の有効量のオーロラ A 選択的阻害剤を投与することを特徴とする方法、に関する。

また、本発明は、オーロラ A 選択的阻害剤を有効成分として含有するがん治療剤、及び、抗がん剤と一緒に、オーロラ A 選択的阻害剤を有効成分として含有するがん治療剤、に関する。

次に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

上記式 (I) 中の「低級アルキル基」とは、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖状又は分岐状のアルキル基をいい、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でも好ましくはメチル基である。

上記式 (I) 中の「アリアル基」とは、炭素数 6 ないし 14 個の単環式、二環式、又は三環式の芳香族炭化水素基などをいい、具体的には、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントラニル基などが挙げられ、中でも例えばフェニル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「ヘテロアリアル基」とは、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む、芳香族複素環基をいい、例えば、5 員ないし 7 員の単環式複素環基、及び、これに 3 員ないし 8 員の環が縮合した縮環式複素環基などであり、具体的には、チエニル基、ピロリル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドゾリル基、インドリル基、キノキサリニル基、キノルル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフラニル基などが挙げられる。

上記式 (I) 中の「シクロアルキル基」とは、3 員ないし 8 員の脂肪族環状基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

上記式 (I) 中の「5 員環若しくは 6 員環の脂肪族複素環基」とは、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含み、5 員若しくは 6 員の脂肪族環状基をいい、例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフラニル基、イミダゾリジニル基、チオモルホリノ基等

10

20

30

40

50

が挙げられる。また、脂肪族複素環基において、同一炭素原子に結合する2個の水素原子が、オキソ基で置換されていてもよく、また、該脂肪族複素環基の環を構成する隣接炭素原子が2重結合であってもよい。

上記式(I)中の「5員環若しくは6員環の芳香族複素環基」とは、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む、5員若しくは6員の芳香族環状基をいい、例えばチエニル基、ピロリル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基等が挙げられる。

上記式(I)中の「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも例えばフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が好ましい。

10

上記式(I)中の「低級アルコキシ基」とは、酸素原子に「低級アルキル基」が結合した基をいい、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

上記式(I)中の「低級アルキルチオ基」とは、硫黄原子に上記「低級アルキル」が結合した置換基をいい、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、ブチルチオ基等が挙げられる。

上記式(I)中の「低級アルキルスルホニル基」とは、スルホニル基に上記「低級アルキル」が結合した置換基をいい、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられる。

20

上記式(I)中の「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN-置換した置換基をいい、例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-イソプロピルアミノ基、N-ブチルアミノ基、N-イソブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基、N-ペンチルアミノ基、N-ヘキシルアミノ基等が挙げられる。

上記式(I)中の「ジ低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN,N-ジ置換した置換基をいい、例えばN,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N,N-ジプロピルアミノ基、N,N-ジイソプロピルアミノ基、N,N-ジブチルアミノ基、N,N-ジイソブチルアミノ基、N,N-ジtert-ブチルアミノ基、N,N-ジペンチルアミノ基、N,N-ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられる。

30

上記式(I)中の「低級アルカノイル基」とは、カルボニル基に上記「低級アルキル基」が結合した基をいい、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基等が挙げられる。

上記式(I)中の「低級アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルカノイル基」が結合した基をいい、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基等が挙げられる。

上記式(I)中の「低級アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基に上記「低級アルキル基」がN-置換した置換基をいい、例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル基、N-ヘキシルカルバモイル基等が挙げられる。

40

本明細書で用いる「オーロラA選択的阻害剤」とは、オーロラBに比べてオーロラAを選択的に阻害する化合物ないし薬剤である。「オーロラA選択的阻害剤」とは、好ましくは、オーロラBに比べてオーロラAを少なくとも10倍強く阻害する化合物ないし薬剤であり、さらに好ましくは、オーロラBに比べてオーロラAを少なくとも100倍強く阻害する化合物ないし薬剤である。

本明細書で用いる「その薬学的に許容し得る塩若しくはエステル」、及び「薬学的に許容できる担体又は希釈剤」の説明は後述する。

50

本明細書で用いる「がん治療」という用語は、がん患者に対して、抗がん剤を投与することにより、がん細胞の増殖を阻害することを意味する。好ましくは、かかる治療は、がん増殖を後退、即ち、測定可能ながんの大きさを減縮させることができる。さらに好ましくは、かかる治療は、がんを完全に消失させる。

本明細書で用いる「がん」という用語は、固形がん及び造血器がんである。ここで、固形がんは、例えば、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫などである。一方、造血器がんとしては、例えば、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫などである。

10

本明細書で用いる「製剤」という用語は、経口製剤及び非経口製剤を含む。経口製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などであり、一方、非経口製剤としては、例えば、溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の製剤、具体的には、注射剤、点滴剤などであり、好ましくは、静脈内注射剤又は静脈内点滴剤であり、さらに好ましくは静脈内点滴剤である。

本明細書で用いる「組み合わせ製剤」という用語は、治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための2個以上の製剤からなるものをいい、それらが、いわゆるキット型の製剤又は医薬組成物になっていてもよい。上述したような、がん治療において用いる2つの別個の製剤からなる組み合わせ製剤に対して、さらに1個以上の製剤を組み合わせたものも、上記「組み合わせ製剤」に含まれる。

20

上述した2個の別個の製剤に対して、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導體、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、前記と同じである。）からなる群から選択される抗がん剤少なくとも1種以上又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む製剤1個以上を、さらに組み合わせることもできる。この場合、さらに加えられた1個以上の製剤は、上記2つの別個の製剤と、同時に、別個に、又は順次に投与されてもよい。例えば、3つの製剤からなる組み合わせ製剤としては、上記一般式(I)で表される化合物を含む製剤、5-フルオロウラシルを含む製剤、及びロイコボリンを含む製剤が挙げられる。

30

ここで、上記の組み合わせ製剤において、2個の別個の製剤のいずれか一方又は両方が、非経口製剤であってもよく、好ましくは、注射剤又は点滴剤であってもよく、さらに好ましくは、静脈内点滴剤であってもよい。

本発明に係る「製剤」においては、通常、本発明に係る化合物の治療上の有効量を薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と共に含んでもよい。この製剤化技術は、当該技術分野の当業者にとって技術常識であると考えられ、よく知られている。好ましくは、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、当業者によく知られている多くの方法で静脈内点滴用又は注射用に製剤化することができる。

40

本明細書で用いる「投与」という用語は、本発明に係る組み合わせ製剤を用いる場合、非経口投与及び/又は経口投与を意味し、好ましくは、非経口投与である。即ち、組み合わせ製剤を投与する場合、両方とも非経口投与でもよく、一方が非経口投与でもう一方が経口投与でもよく、また、両方とも経口投与でもよい。好ましくは、組み合わせ製剤の両方が非経口投与される。ここで、「非経口投与」は、例えば、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与などであり、好ましくは、静脈内投与である。また、3個以上の製剤が組み合わせられて投与される場合でも、少なくとも1個の製剤は、非経口投与されてもよく、好ましくは、静脈内投与されてもよく、さらに好ましくは静脈内点滴又は静脈内注射されてもよい。

なお、本発明の実施において、上記一般式(I)で示される化合物は、他の抗がん剤と

50

同時に投与してもよい。また、上記一般式(Ⅰ)で示される化合物を投与してから連続して他の抗がん剤を投与してもよいし、他の抗がん剤を投与してから上記一般式(Ⅰ)で示される化合物を連続して投与してもよい。さらに、上記一般式(Ⅰ)で示される化合物を投与し、時間を置いて別々に他の抗がん剤を投与してもよいし、他の抗がん剤を投与し、時間を置いて別々に上記一般式(Ⅰ)で示される化合物を投与してもよい。かかる投与順序及び投与間隔は、用いられる上記一般式(Ⅰ)で示される化合物を含む製剤、及びそれと併用される抗がん剤を含む製剤、治療すべきがん細胞の種類、患者の状態などに応じて、当業者が適宜選択することができる。例えば、上記一般式(Ⅰ)で示される化合物とパクリタキセルを投与するときは、好ましくは、まずパクリタキセルを投与してから、連続して又は時間を置いて上記一般式(Ⅰ)で示される化合物を投与する。

10

また、本明細書で用いる「同時に」とは、ほぼ同じ時間に治療に使用することをいい、「別々に」とは、異なった時間に別々に治療に使用することをいい、例えば、1日目に1つの薬剤、2日目にもう1つの薬剤を治療に使用するような場合をいう。「順次に」とは、順番に従って使用することをいい、例えば、最初に1つの薬剤を使用し、次いで、決められた時間後に、他の薬剤を治療に使用するような場合をいう。

本明細書で用いる「抗がん性アルキル化剤」は、抗がん活性を有するアルキル化剤を意味し、ここで、「アルキル化剤」とは、一般に、有機化合物の水素原子をアルキル基で置換するアルキル化反応において、アルキル基を与えるものをいう。「抗がん性アルキル化剤」は、例えば、ナイトロジェンマスタード N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、テモゾロミド又はカルムスチンなどである。

20

本明細書で用いる「抗がん性代謝拮抗物質」は、抗がん活性を有する代謝拮抗物質をいい、ここで、「代謝拮抗物質」とは、広義には、生体にとって重要な代謝物(ビタミン、補酵素、アミノ酸、糖類など)と構造上又は機能上類似しているために、正常な物質代謝を行わなくさせる物質や、電子伝達系を阻害することによって高エネルギー中間体をつくれなくさせる物質を包含する。「抗がん性代謝拮抗物質」は、例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクホスファート、エノシタピン、S-1、ゲムシタピン、フルダラビン又はペメトレクスド ジソディウムなどであり、好ましくは、5-フルオロウラシル、S-1、ゲムシタピンなどである。

30

本明細書で用いる「抗がん性抗生物質」は、抗がん活性を有する抗生物質をいい、ここで、「抗生物質」とは、微生物によってつくられ、微生物その他の生物細胞の発育その他の機能を阻害する物質を包含する。「抗がん性抗生物質」は、例えば、アクチノマイシンD、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ネオカルチノスタチン、プレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクラルピシン、ピラルピシン、エピルピシン、ジノスタチンスチマラマー、イダルピシン、シロリムス又はバルルピシンなどである。

本明細書で用いる「植物由来抗がん剤」は、植物を起源として見いだされた抗がん活性を有する化合物であるか、或いは、その化合物を化学修飾を加えた化合物を包含する。「植物由来抗がん剤」は、例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、エトボシド、ソブゾキサソ、ドセタキセル、パクリタキセル、ピノレルピンなどであり、好ましくは、ドセタキセル及びパクリタキセルである。

40

本明細書で用いる「抗がん性カンプトテシン誘導体」は、カンプトテシン自身を含み、構造的にカンプトテシンに関連するがん細胞増殖阻害性化合物を意味する。「抗がん性カンプトテシン誘導体」としては、特に限定されないが、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、9-アミノカンプトテシンなどが挙げられ、好ましくは、カンプトテシン、トポテカン、及びイリノテカンである。なお、イリノテカンは、生体内で代謝されてSN-38として抗がん作用を示す。カンプトテシン誘導体は、作用機構および活性はほぼカンプトテシンと同様と考えられる(新田 他、癌と化学療法、14, 850-857(1987)など)。

本明細書で用いる「抗がん性白金配位化合物」は、抗がん活性を有する白金配位化合物

50

をいい、ここで、「白金配位化合物」は、イオンの形態で白金を提供する白金配位化合物を意味する。好ましい白金化合物としては、シスプラチン；シス-ジアンミンジアコ白金（II）-イオン；クロロ（ジエチレントリアミン）-白金（II）クロリド；ジクロロ（エチレンジアミン）-白金（II）；ジアンミン（1,1-シクロブタンジカルボキシラト）白金（II）（カルボプラチン）；スピロプラチン；イプロプラチン；ジアンミン（2-エチルマロナト）-白金（II）；エチレンジアミンマロナト白金（II）；アクア（1,2-ジアミノジシクロヘキサン）スルファト白金（II）；アクア（1,2-ジアミノジシクロヘキサン）マロナト白金（II）；（1,2-ジアミノシクロヘキサン）マロナト白金（II）；（4-カルボキシフタラト）（1,2-ジアミノシクロヘキサン）白金（II）；（1,2-ジアミノシクロヘキサン）-（イソシトラト）白金（II）；（1,2-ジアミノシクロヘキサン）オキサラト白金（II）；オルムプラチン；テトラプラチン；カルボプラチン；ネダプラチン及びオキザリプラチンであり、好ましくは、カルボプラチン又はオキザリプラチンである。また、本明細書で挙げた他の抗がん性白金配位化合物は、公知であり、商業的に入手可能であり、及び/又は、慣用技術によって当業者が製造することができる。

10

本明細書で用いる「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」とは、抗がん活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤をいい、ここで、「チロシンキナーゼ阻害剤」とは、ATPのリン酸基をタンパク質の特定のチロシンのヒドロキシル基に転移する「チロシンキナーゼ」を阻害する化学物質をいう。「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」としては、ゲフィチニブ、イマチニブ、エルロチニブなどが挙げられる。

20

本明細書で用いる「モノクローナル抗体」は、単クローン性抗体ともいわれ、単クローンの抗体産生細胞が産生する抗体をいい、例えば、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、トラスツズマブなどが挙げられる。

本明細書で用いる「インターフェロン」とは、抗がん活性を有するインターフェロンをいい、一般に、ウイルス感染に際して、ほとんどすべての動物細胞が生産・分泌する分子量約2万の糖タンパク質であり、ウイルス増殖抑制のみならず、細胞（特に腫瘍細胞）の増殖抑制や、ナチュラルキラー活性の増強をはじめ多様な免疫エフェクター作用があり、サイトカインの1種と位置づけられる。「インターフェロン」としては、例えば、インターフェロン、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、インターフェロン、インターフェロン-1a、インターフェロン-n1などが挙げられる。

30

本明細書で用いる「生物学的応答調節剤」とは、いわゆるバイオロジカル・レスポンス・モディファイヤー（biological response modifier；BRM）であり、一般に、生体のもつ防御機構や組織細胞の生存、増殖、または分化など生物学的反応を調節することによって、腫瘍や感染あるいはその他の疾病に対して、個体に利する方向にもっていくことを目的とする物質や薬剤の総称をいう。「生物学的応答調節剤」としては、例えば、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、ウベニメクスなどが挙げられる。

本明細書で用いる「その他抗がん剤」とは、抗がん活性を有する上記のいずれにも属しない抗がん剤をいう。「その他抗がん剤」としては、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、トレチノイン、アレファセプト、ダルベポエチン アルファ、アナストロゾール、エキセムスタン、ピカルタミド、リュープロレリン、フルタミド、フルベストラント、ペガプタニブ オクタソディウム、デニリユーキン ジフティトクス、アルデスリユーキン、チロトロピン アルファ、アルセニック トリオキシド、ボルテゾミブ、カペシタビン、ゴセレリン、などが挙げられる。

40

上記「抗がん性アルキル化剤」、「抗がん性代謝拮抗物質」、「抗がん性抗生物質」、「植物由来抗がん剤」、「抗がん性白金配位化合物」、「抗がん性カンプトテシン誘導体」、「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」、「モノクローナル抗体」、「インターフェロン」、「生物学的応答調節剤」、及び「その他抗がん剤」は、いずれも公知であり、商業的に入手可能であり、或いは、それ自体公知の方法ないし周知・慣用的な方法によって当

50

業者が製造することができる。また、ゲフィチニブの製造方法は、例えば、米国特許第5,770,599号明細書に；セツキシマブの製造方法は、例えば、国際公開WO96/40210号パンフレットに；ベバシズマブの製造方法は、例えば、国際公開WO94/10202号パンフレットに；オキサリプラチンの製造方法は、例えば、米国特許第5,420,319号明細書、同第5,959,133号明細書に；ゲムシタピンの製造方法は、例えば、米国特許第5,434,254号明細書、同第5,223,608号明細書に；カンプトテシンの製造方法は、米国特許第5,162,532号明細書、同第5,247,089号明細書、同第5,191,082号明細書、同第5,200,524号明細書、同第5,243,050号明細書、同第5,321,140号明細書に；イリノテカンの製造方法は、例えば、米国特許第4,604,463号明細書に；トポテカンの製造方法は、例えば、米国特許第5,734,056号明細書に；テモゾロミドの製造方法は、例えば、日本特許公報平4-5029号明細書に；リツキシマブの製造方法は、日本公表特許公報平2-503143号明細書に、それぞれ記載されている。

10

上記の抗がん性アルキル化剤については、例えば、ナイトロジェンマスタード N-オキシドは、ナイトロミン（商品名）として三菱ウエルファーマから；シクロホスファミドは、エンドキサソ（商品名）として塩野義製薬から；イホスファサミドは、イフォミド（商品名）として塩野義製薬から；メルファランは、アルケラン（商品名）としてグラクソスミスクラインから；ブスルファンは、マブリン（商品名）として武田薬品から；ミトブロニトールは、ミエブロール（商品名）として杏林製薬から；カルボコンは、エスキノン（商品名）として三共から；チオテパは、テスパミン（商品名）として住友製薬から；ラニムスチンは、シメリン（商品名）として三菱ウエルファーマから；及びニムスチンは、ニダラン（商品名）として三共から；テモゾロミドは、テモダール（商品名）としてシェリングから；及びカルムスチンは、グリアデル ウォファー（商品名）としてグリフォードから、それぞれ市販で入手することができる。

20

上記の抗がん性代謝拮抗剤については、例えば、メトトレキサートは、メトトレキセート（商品名）として武田薬品から；6-メルカプトプリンリボシドは、チオイノシ（商品名）としてアベンティスから；メルカプトプリンは、ロイケリン（商品名）として武田薬品から；5-フルオロウラシルは、5-FU（商品名）として協和発酵から；テガフルは、フトラフル（商品名）として大鵬薬品から；ドキシフルリジンは、フルツロン（商品名）として日本ロシュから；カルモフルは、ヤマフル（商品名）として山之内製薬から；シタラピンは、シロサイド（商品名）として日本新薬から；シタラピンオクホスファートは、ストラシド（商品名）として日本化薬から；エノシタピンは、サンラピン（商品名）として旭化成から；S-1は、TS-1（商品名）として大鵬薬品から；ゲムシタピンは、ゲザール（商品名）としてリリーから；フルダラピンは、フルダラ（商品名）として日本シェーリングから；及びベメトレクスド ジソディウムは、アリムタ（商品名）としてイーライリリーから、それぞれ市販で入手することができる。

30

上記の抗がん性抗生物質としては、例えば、アクチノマイシンDは、コスメゲン（商品名）として万有製薬から；ドキシソルピシンは、アドリアシン（商品名）として協和発酵から；ダウノルピシンは、ダウノマイシン（商品名）として明治製薬から；ネオカルチノスタチンは、ネオカルチノスタチン（商品名）として山之内製薬から；ブレオマイシンは、ブレオ（商品名）として日本化薬から；ペプロマイシンは、ペプロ（商品名）として日本化薬から；マイトマイシンCは、マイトマイシン（商品名）として協和発酵から；アクラルピシンは、アクラシノン（商品名）として山之内製薬から；ピラルピシンは、ピノルピン（商品名）として日本化薬から；エピルピシンは、ファルモルピシン（商品名）としてファルマシアから；ジノスタチンスチマラマーは、スマンクス（商品名）として山之内製薬から；イダルピシンは、イダマイシン（商品名）としてファルマシアから；及びシロリムスは、ラパムン（商品名）としてワイスから；バルルピシンは、バルスター（商品名）としてアンストラ ファーマシューティカルからそれぞれ市販で

40

50

入手することができる。

上記の植物由来抗がん剤としては、例えば、ピンクリスチンは、オンコピン（商品名）として塩野義製薬から；ピンブラスチンは、ピンブラスチン（商品名）として杏林製薬から；ピンデシンは、フィルデシン（商品名）として塩野義製薬から；エトポシドは、ラストット（商品名）として日本化薬から；ソブゾキサンは、ペラゾリン（商品名）として全薬工業から；ドセタキセルは、タキソテール（商品名）としてアベンテイスから；パクリタキセルは、タキソール（商品名）としてブリストルから；及びビノレルピンは、ナベルピン（商品名）として協和発酵から、それぞれ市販で入手することができる。

上記の抗がん性白金配位化合物としては、例えば、シスプラチンは、ランダ（商品名）として日本化薬から；カルボプラチンはパラプラチン（商品名）としてブリストルから；ネダプラチンは、アクブラ（商品名）として塩野義製薬から；及びオキザリプラチンは、エロキサチン（商品名）としてサノフィから、それぞれ市販で入手することができる。

10

上記の抗がん性カンプトテシン誘導体としては、例えば、イリノテカン、カンプト（商品名）としてヤクルトから；トポテカン、ハイカムチン（商品名）としてグラクソスミスクラインから；及びカンプトテシンは、米国アルドリッチケミカルなどから、それぞれ市販で入手することができる。

上記の抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤としては、例えば、ゲフィチニブは、イレッサ（商品名）としてアストラゼネカから；イマチニブは、グリベック（商品名）としてノバルティスから；及びエルロチニブは、タルセバ（商品名）としてオーエスアイファーマシューティカルから、それぞれ市販で入手することができる。

20

上記のモノクローナル抗体としては、例えば、セツキシマブは、エルビタックス（商品名）としてブリストルマイヤーズスクイブから；ベバシズマブは、アバスチン（商品名）としてジェネンテックから；リツキシマブは、リツキサン（商品名）としてバイオジェンから；アレムツズマブは、カンパス（商品名）としてベルレックスから；及びトラスツズマブは、ハーセプチン（商品名）として中外製薬から、それぞれ市販で入手することができる。

上記のインターフェロンとしては、例えば、インターフェロンは、スミフェロン（商品名）として住友製薬から；インターフェロン - 2 a は、カンフェロン - A（商品名）として武田薬品から；インターフェロン - 2 b は、イントロン A（商品名）としてシェリングプラウから；インターフェロンは、IFN（商品名）として持田製薬から；インターフェロン - 1 a は、イムノマックス - （商品名）として塩野義製薬から；及びインターフェロン - n 1 は、オガンマ（商品名）として大塚製薬から、それぞれ市販で入手することができる。

30

上記の生物学的応答調節剤としては、例えば、クレスチンは、クレスチン（商品名）として三共から；レンチナンは、レンチナン（商品名）としてアベンテイスから；シゾフィランは、ソニフィラン（商品名）として科研製薬から；ピシバニールは、ピシバニール（商品名）として中外製薬から；及びウベニメクスは、ベスタチン（商品名）として日本化薬から、それぞれ市販で入手することができる。

40

上記のその他抗がん剤としては、例えば、ミトキサントロンは、ノバントロン（商品名）として日本ワイスレダリーから；L-アスパラギナーゼは、ロイナーゼ（商品名）として協和発酵から；プロカルバジン、ナツラン（商品名）として日本ロシュから；ダカルバジンは、ダカルバジン（商品名）として協和発酵から；ヒドロキシカルバミドは、ハイドレア（商品名）としてブリストルから；ペントスタチンは、コフォリン（商品名）として化学及び血清療法研究所から；及びトレチノインは、ベサノイド（商品名）として日本ロシュから；アレファセプトは、アメピブ（商品名）としてバイオジェンから；ダルベボエチン アルファは、アラネスブ（商品名）としてアムジェンから；アナストロゾールは、アリミデックス（商品名）としてアストラゼネカから；エキセメスタンは、アロマシン（商品名）としてファイザーから；ピカルタミドは、カソデック

50

ス(商品名)としてアストラゼネカから； リュープロレリンは、リュープリン(商品名)として武田薬品から； フルタミドは、ユーレキシソ(商品名)としてシェリングプラウから； フルベストラントは、ファスロデックス(商品名)としてアストラゼネカから； ベガブタニブ オクタソディウムは、マクゲン(商品名)としてギリードサイエンスから； デニリユーキン ジフティトクスは、オンタック(商品名)としてリガンドから； アルデスリユーキンは、プロリユーキン(商品名)としてキロンから； チロトロピン アルファは、チロゲン(商品名)としてゲンザイムから； アルセニック トリオキシドは、トリセノックス(商品名)としてセル セラピューティクスから； ボルテゾミブは、ベルケイド(商品名)としてミレニウムから； カペシタピンは、ゼロダ(商品名)としてロシュから； 及びゴセレリンは、ゾラデックス(商品名)としてアストラゼネカから、それぞれ市販で入手することができる。

10

本明細書で用いる「抗がん剤」とは、上記「抗がん性アルキル化剤」、「抗がん性代謝拮抗物質」、「抗がん性抗生物質」、「植物由来抗がん剤」、「抗がん性白金配位化合物」、「抗がん性カンプトテシン誘導體」、「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」、「モノクローナル抗体」、「インターフェロン」、「生物学的応答調節剤」、及び「その他抗がん剤」から選ばれる抗がん剤をいう。

本明細書で用いる「アミノピリジン誘導體」とは、アミノ基を有するピリジンを含む化合物をいい、例えば、上記式(I)で示される化合物などであり、好ましくは、以下で示される(a)ないし(cc)の化合物をいう。

上記式(I)で示される化合物の実施の形態についてさらに詳しく説明する。

20

m_1 は、1、2又は3であり； 好ましくは、 m_1 は、2又は3であり； さらに好ましくは、 m_1 は、2である。

m_2 は、1、2又は3であり； 好ましくは、 m_2 は、2である。

n_1 は、0又は1であり； 好ましくは、 n_1 は、0である。

n_2 は、0又は1であり； 好ましくは、 n_2 は、0である。

i は、1から m_1 のいずれかの整数であり、また、 j は、1から m_2 のいずれかの整数である。

Rは、置換されていてもよい、アリール基、ヘテロアリール基、又はシクロアルキル基である。

Rが、好ましくは、フェニル基又はN、O及びSから選択される少なくとも1個の原子を含む5員環若しくは6員環の芳香族複素環基であり(ここで、当該フェニル基又は芳香族複素環基は、下記：

30

1) 低級アルキル基、

2) <置換基群 A_2 >から選択される置換基、及び

3) <置換基群 A_2 >から選択される置換基で置換される低級アルキル基

から選択される同一若しくは異なる置換基で1個又は2個以上置換されていてもよい。)であり；

<置換基群 A_2 >は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、及び低級アルキルスルホニル基、である。ここで、Rが、5員環の芳香族複素環基であるとき、例えば、適宜置換されていてもよい、ピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基などが好ましい。

40

Rは、さらに好ましくは、その2位、3位が同一若しくは異なるハロゲン原子で置換されるフェニル基であるか、又は、その2位、3位がそれぞれハロゲン原子、1個ないし3個のハロゲン原子で置換されるメチル基で置換されるフェニル基である。

R_{a_i} 及び $R_{a_i'}$ (i は、1ないし m_1 の整数)は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基であり、 R_{b_j} 及び $R_{b_j'}$ (j は、1ないし m_2 の整数)は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基である。ここで、 m_1 が2又は3であり、かつ、 i が i_0 であり(i_0 は、1から m_1 のいずれかの整数である。)、さらに、

50

m_2 が 2 又は 3 であり、かつ、 j が j_0 のとき (j_0 は、1 から m_2 のいずれかの整数である。)、 $R_{a_i 0}$ 及び $R_{a_i 0}'$ のいずれか一方と $R_{b_j 0}$ 及び $R_{b_j 0}'$ の一方が一緒になって、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、 n は、1 又は 2 である。) を形成してもよい。例えば、 R_{a_i} 及び R_{a_i}' (i は、1 ないし m_1 の整数)、並びに R_{b_j} 及び R_{b_j}' (j は、1 ないし m_2 の整数) に関して、 m_1 が、2 であり、かつ、 m_2 が、2 であるとき、好ましくは、 R_{a_2} 及び R_{a_2}' のいずれか一方と、 R_{b_1} 及び R_{b_1}' のいずれか一方が一緒になって、 $-CH_2-$ を形成する。

R_{a_i} 及び R_{a_i}' (i は、1 ないし m_1 の整数)、並びに R_{b_j} 及び R_{b_j}' (j は、1 ないし m_2 の整数) に関して、 m_1 が、2 又は 3 であり、かつ、 m_2 が、2 であるとき、 R_{a_i} 、 R_{a_i}' 、 R_{b_j} 、及び R_{b_j}' は、好ましくは、 R_{a_i} 、 R_{a_i}' 、 R_{b_j} 、及び R_{b_j}' のすべてが水素原子であるか、或いは、 R_{a_i} 、 R_{a_i}' 、 R_{b_j} 、及び R_{b_j}' のいずれか 1 個がメチル基であり、残りは水素原子であり、さらに好ましくは、 R_{a_i} 、 R_{a_i}' 、 R_{b_j} 、及び R_{b_j}' のすべてが水素原子である。例えば、 m_1 が、2 であり、かつ、 m_2 が、2 であるとき、 R_{a_1} 、 R_{a_1}' 、 R_{a_2} 、 R_{a_2}' 、 R_{b_1} 、 R_{b_1}' 、 R_{b_2} 、及び R_{b_2}' は、好ましくは、すべて水素原子である。

R_c 、 R_d 、及び R_e は、同一若しくは異なって、水素原子又は低級アルキル基である。

R_e は、好ましくは、水素原子である。

X_1 は、 CH 、 CX_{1a} 又は N であり、ここで、 X_{1a} は、置換されていてもよい低級アルキル基である。 X_1 は、好ましくは、 CH である。

X_2 は、 CH 、 CX_{2a} 又は N であり (ここで、

X_{2a} は、低級アルキル基であるか；或いは、

X_{2a} は、<置換基群 A_1 > から選択される置換基、又は <置換基群 A_1 > から選択される置換基で 1 個若しくは 2 個以上置換される低級アルキル基であるか (ここで、<置換基群 A_1 > は、ハロゲン原子；シアノ基；ヒドロキシ基；低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；ヒドロキシ基で 1 個若しくは 2 個以上置換されてもよい低級アルコキシ基；低級アルキルチオ基；及び低級アルキルスルホニル基、である。)；或いは、

X_{2a} は、 $COOR_1$ 、 $CONR_2R_3$ 、 $NHCOR_1$ 、 $NHCONR_2R_3$ 、 $NHSO_2NR_2R_3$ 、 NR_4R_5 、又は $CH_2NR_4R_5$ であるか (ここで、

R_1 は、水素原子又は置換されていてもよい低級アルキル基であり；

R_2 及び R_3 は、同一若しくは異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基又はシクロアルキル基であるか、或いは、 R_2 及び R_3 は、これらが結合する窒素原子と一緒に、置換されていてもよい N 、 O 及び S から選択される少なくとも 1 個の原子を含む 5 員環若しくは 6 員環の脂肪族複素環基を形成してもよく、

R_4 及び R_5 は、同一若しくは異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基又はシクロアルキル基である。)；或いは、

X_{2a} は、置換基を有してもよい、 N 、 O 及び S から選択される少なくとも 1 個の原子を含む 5 員環若しくは 6 員環の脂肪族複素環基 (ここで、該脂肪族複素環基の同一炭素原子に結合する 2 個の水素原子は、オキソ基で置換されていてもよく、また、該脂肪族複素環基の環を構成する隣接炭素原子が 2 重結合であってもよい。)、又は該脂肪族複素環基で置換される低級アルキル基であるか；或いは、

X_{2a} は、置換基を有してもよい、 N 、 O 及び S から選択される少なくとも 1 個の原子を含む 5 員環若しくは 6 員環の芳香族複素環基、又は該芳香族複素環基で置換される低級アルキル基であり；

X_2 は、好ましくは、 CH 、 CX_{2a} 又は N であり (ここで、

X_{2a} は、<置換基群 A_1 > から選択される置換基、又は <置換基群 A_1 > から選択される置換基で 1 個若しくは 2 個以上置換される低級アルキル基であるか；或いは、

X_{2a} は、 $COOR_1$ 、 $CONR_2R_3$ 、 $NHCOR_1$ 、 $NHCONR_2R_3$ 、 $NHSO_2NR_2R_3$ 、 NR_4R_5 、又は $CH_2NR_4R_5$ であり (ここで、

10

20

30

40

50

X_3 は、 CH 、 CX_{3a} 又は N であり、ここで、 X_{3a} は、置換されていてもよい低級アルキル基である。

X_3 は、好ましくは、 CH である。

X_4 は、 CH 又は N であり、好ましくは N である。

X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_4 のうち、 N であるものの数は 1 個ないし 2 個であり；好ましくは、 X_4 が、 N であり、かつ、 X_1 ないし X_3 のうち N であるものは、多くとも 1 個であり；さらに好ましくは、 X_1 及び X_3 が CH であり、 X_2 が CH 又は N であり、 X_4 が N であり；とりわけ好ましくは、 X_1 、 X_2 、及び X_3 がすべて CH であり； X_4 が N である。

W_1 が CH であり、 W_2 が CH 又は CW_{2a} であり、そして、 W_3 が N であるとき、 X_1 は好ましくは CH 又は X_{1a} であり、 X_2 は好ましくは N であり、かつ、 X_{3a} は好ましくは CH 又は CX_{3a} である。

10

Y_1 、 Y_2 、及び Y_3 は、同一若しくは異なって、 CH 又は N であるが、但し、 Y_1 が、 CH であり、 R_e が水素原子であるとき、当該 2 個の水素原子は、オキシ基で置換されてもよい。

Y_1 は、好ましくは、 CH である。

Z_1 及び Z_2 は、同一若しくは異なって、 CH 又は N である。

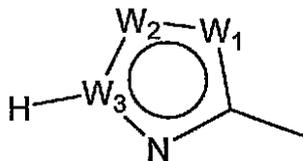
Z_1 及び Z_2 は、好ましくは、少なくとも一方が N である。

さらに好ましくは、 Z_1 が、 N であり、 Z_2 が、 CH 又は N である。

Z_1 及び Z_2 は、とりわけ好ましくは、両方が N である。

20

W は、次の基：



であり、ここで、

W_1 は、 CH 、 N 、 NH 、 O 又は S であり；

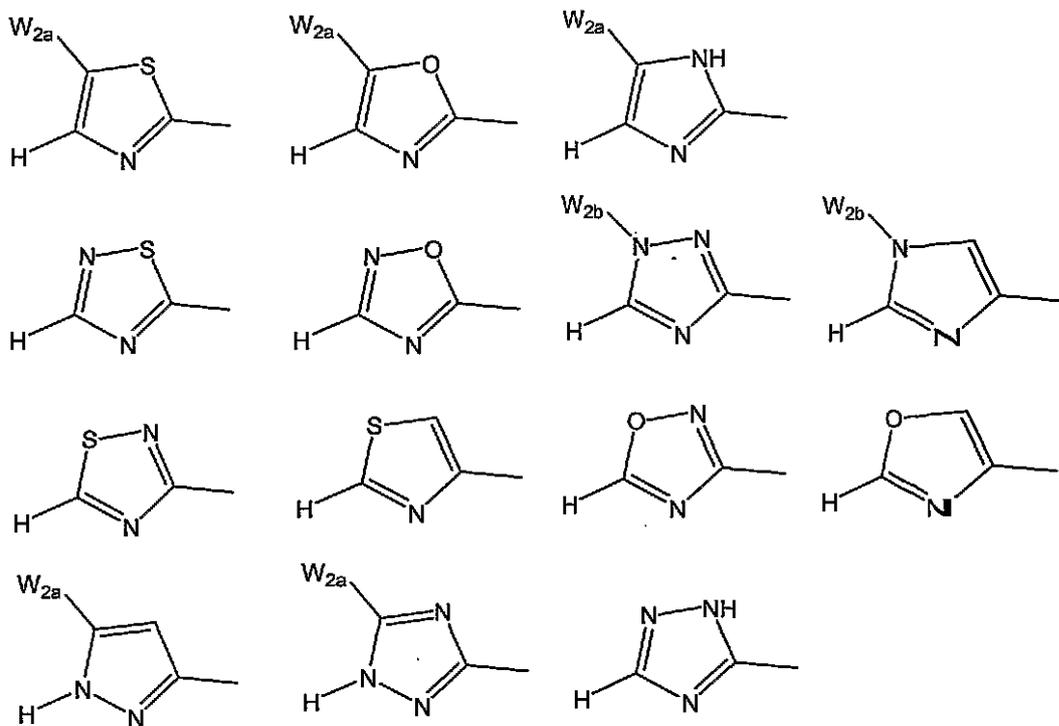
W_2 は、 CH 、 CW_{2a} 、 N 、 NW_{2b} 、 O 又は S であり（ここで、 W_{2a} 及び W_{2b} は、同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数 1 個ないし 2 個の低級アルキル基、炭素数 3 個ないし 5 個のシクロアルキル基、又はハロゲン原子で 1 個若しくは 2 個以上置換されてもよい炭素数 1 個ないし 2 個の低級アルキル基である。）；

30

W_3 は、 C 又は N であり；

W_1 、 W_2 、及び W_3 のうち少なくとも 1 個は炭素原子であるが、 W_1 、 W_2 、及び W_3 のうち 2 個が、同時に O 及び S であることはない。

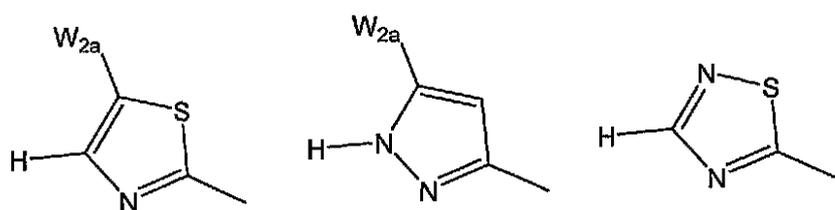
W は、好ましくは、次のいずれかから選択されるものである。



10

20

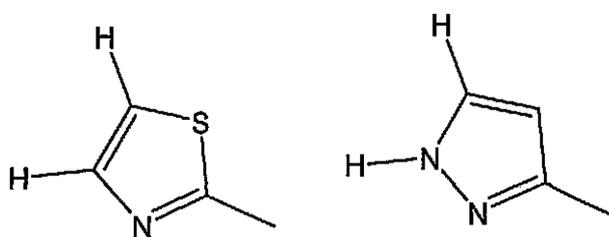
Wは、さらに好ましくは、次のいずれかから選択され、



ここで、 W_{2a} が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、又はフッ素原子で1個ないし3個置換されてもよいメチル基である。

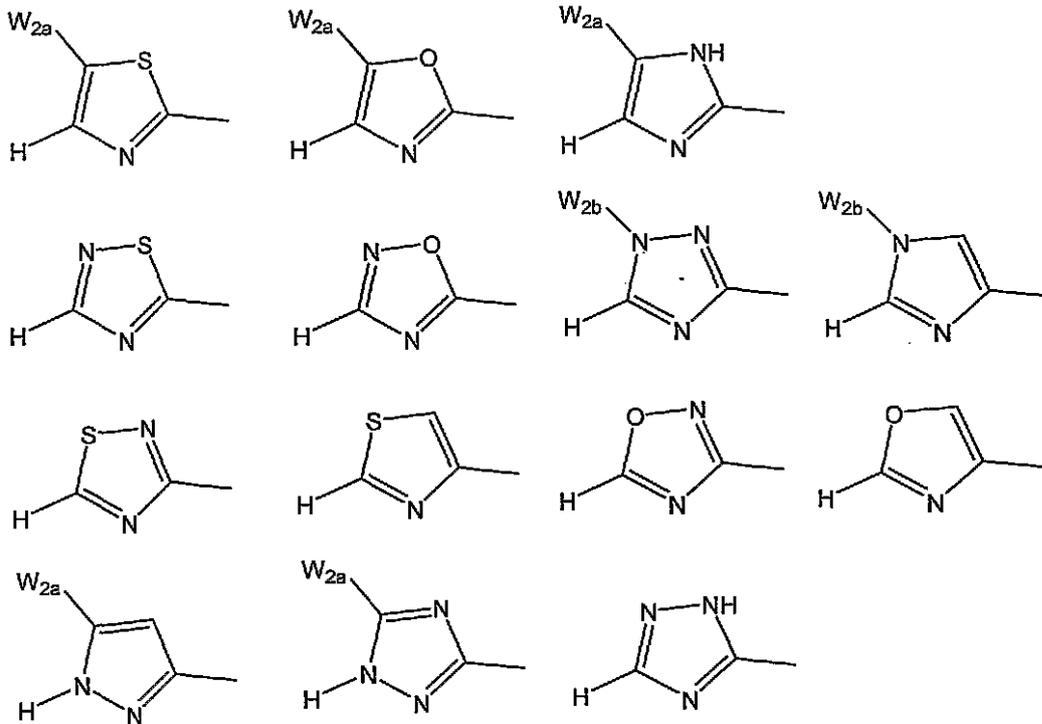
30

Wは、とりわけ好ましくは、次のいずれかから選択される。



上記式(I)で示される化合物の好ましい形態は次のようにも表現できる。即ち、(1) Wが、次のいずれかから選択されるものである、

40



10

20

上記式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル ; 又は

(2) m_1 が、2 又は 3 であり ;

m_2 が、2 であり ;

n_1 が、0 であり ;

n_2 が、0 であり ;

Z_1 が、N であり ;

Z_2 が、CH 又は N であり ; 及び

R が、フェニル基又は N、O 及び S から選択される少なくとも 1 個の原子を含む 5 員環若しくは 6 員環の芳香族複素環基であり (ここで、当該フェニル基又は芳香族複素環基は、下記 :

1) 低級アルキル基、

2) <置換基群 A_2 > から選択される置換基、及び

3) <置換基群 A_2 > から選択される置換基で置換される低級アルキル基

から選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個又は 2 個以上置換されていてもよく、

<置換基群 A_2 > は、ハロゲン原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、及び低級アルキルスルホニル基、である。) である、上記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル ; 又は

(3) Y_1 が、CH であり ; 及び、 R_e が、水素原子である、上記 (2) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル ; 又は

(4) m_1 が、2 であり ; R_{a1} 、 R_{a1}' 、 R_{a2} 、 R_{a2}' 、 R_{b1} 、 R_{b1}' 、 R_{b2} 、及び R_{b2}' が、水素原子である、上記 (3) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル ; 又は

(5) X_4 が、N であり、かつ、 X_1 ないし X_3 のうち N であるものは、多くとも 1 個であり ; 及び、R が、その 2 位、3 位が同一若しくは異なるハロゲン原子で置換されるフェニル基であるか、又は、その 2 位、3 位がそれぞれハロゲン原子、1 個ないし 3 個のハロゲン原子で置換されるメチル基で置換されるフェニル基である、上記 (4) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル ; 又は

(6) X_2 が、CH、 CX_{2a} 又は N であり (ここで、

30

40

50

W_{2a} が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、又はフッ素原子で1個ないし3個置換されてもよいメチル基である、上記(6)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル； 又は

(8) X₁、X₂、及びX₃がすべてCHであり； 及び、Z₁及びZ₂の両方がNである、上記(7)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル、である。

上記式(I)の化合物は、より好ましくは、

(a) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(b) 6 - ((4 - (2, 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、 10

(c) 6 - (((1S, 4S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2, 5 - ジアザピシクロ[2, 2, 1]ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(d) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(e) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(f) 6 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、 20

(g) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(h) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(i) 6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(j) 6 - ((4 - (2, 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、 30

(k) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

(l) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(m) 6 - (((1S, 4S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2, 5 - ジアザピシクロ[2, 2, 1]ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(n) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、 40

(o) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、

(p) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピラジン - 2 - アミン、

(q) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピラジン - 2 - アミン、

(r) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(s) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ 50

チル) - N, N - ジメチル - 6 - (チアゾール - 2 - イル) アミノ - イソニコチニックアミド、

(t) (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) メタノール、

(u) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (メトキシメチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(v) 1 - (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン、

(w) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチノニトリル、

(x) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(y) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(z) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イル - 4 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(aa) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(bb) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、又は、

(cc) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N, N - ジメチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) イソニコチンアミド、又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルである。である。

別の実施態様では、本発明は、(a) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(b) 6 - ((4 - (2, 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(c) 6 - ((1 S, 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2, 2, 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(d) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(e) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(f) 6 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(g) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(h) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(i) 6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

10

20

30

40

50

(j) 6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

(k) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

(l) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(m) 6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

10

(n) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(o) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、

(p) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピラジン - 2 - アミン、

(q) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピラジン - 2 - アミン、

(r) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

20

(s) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、又は

(t) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、

である化合物、又はその医薬上許容される塩若しくはエステル、に関する。

また、本発明に係る 2 つの別個の製剤からなる組み合わせ製剤において、好ましくは、2 つの別個の製剤のいずれか一方又は両方が、非経口製剤であり、さらに好ましくは、2 つの別個の製剤のいずれか一方又は両方が、注射剤又は点滴剤である。

30

本発明に係る 2 つの別個の製剤からなる組み合わせ製剤は、好ましくは、一方の製剤が、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、

(a) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(b) 6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(c) 6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(d) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

40

(e) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(f) 6 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(g) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(h) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

50

- (i) 6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、
- (j) 6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、
- (k) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、
- (l) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、
- (m) 6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、
- (n) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、
- (o) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、
- (p) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピラジン - 2 - アミン、
- (q) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピラジン - 2 - アミン、
- (r) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、
- (s) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N , N - ジメチル - 6 - (チアゾール - 2 - イル) アミノ - イソニコチニックアミド、
- (t) (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) メタノール、
- (u) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (メトキシメチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、
- (v) 1 - (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン、
- (w) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチノニトリル、
- (x) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、
- (y) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、
- (z) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イル - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン、
- (a a) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、
- (b b) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、又は、

10

20

30

40

50

(cc) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N , N - ジメチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) イソニコチンアミド、又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む製剤であり； 及び

もう一方の製剤が、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、パクリタキセル若しくはドセタキセル又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む製剤である。

別の実施態様では、本発明に係る2つの別個の製剤からなる組み合わせ製剤は、さらに好ましくは、一方の製剤が、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、

(a) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(b) 6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(c) 6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(d) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(e) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(f) 6 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(g) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(h) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(i) 6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(j) 6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

(k) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

(l) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(m) 6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(n) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(o) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、

(p) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピラジン - 2 - アミン、

(q) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピラジン - 2 - アミン、

(r) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(s) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ

10

20

30

40

50

チル) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、又は、
 (t) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンゾイル) ピペラジン -
 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 -
 アミン、

或いは、その薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む製剤であり； 及び

もう一方の製剤が、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、パクリタキセル若しくはドセタキセル又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む製剤である。

さらに、本発明に係る2つの別個の製剤からなる組み合わせ製剤に対して、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤(ここで、各抗がん剤の定義は、上記の記載と同じである。)からなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む製剤1個以上を、さらに組み合わせてもよい。

10

また、本発明に係る医薬組成物は、好ましくは、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤と一緒に、

(a) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(b) 6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

20

(c) 6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ[2 , 2 , 1]ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、

(d) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(e) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(f) 6 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミン、

(g) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

30

(h) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(i) 6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン、

(j) 6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

(k) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミン、

40

(l) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(m) 6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ[2 , 2 , 1]ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(n) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン、

(o) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ

50

チル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン、
 (p) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジ
 ン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピラジン - 2 - ア
 ミン、
 (q) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) - N - チアゾール - 2 - イルピラジン - 2 - アミン、
 (r) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、
 (s) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) - N , N - ジメチル - 6 - (チアゾール - 2 - イル) アミノ - イソニコチニックア
 ミド、
 (t) (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)
 メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) メタノール、
 (u) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) - 4 - (メトキシメチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン、
 (v) 1 - (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イ
 ル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 3 - メチル
 イミダゾリジン - 2 - オン、
 (w) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチノニトリル、
 (x) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2 - イ
 ルピリジン - 2 - アミン、
 (y) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2 - イ
 ルピリジン - 2 - アミン、
 (z) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) - N - チアゾール - 2 - イル - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル
) ピリジン - 2 - アミン、
 (a a) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)
 メチル) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、
 (b b) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルベンゾイル) ピペラジン
 - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2
 - アミン、又は、
 (c c) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)
 メチル) - N , N - ジメチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) イソニコチン
 アミド、又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステル、並びにパクリタキセル若しく
 はドセタキセル又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む。

一般式 (I) の化合物の製法の記載

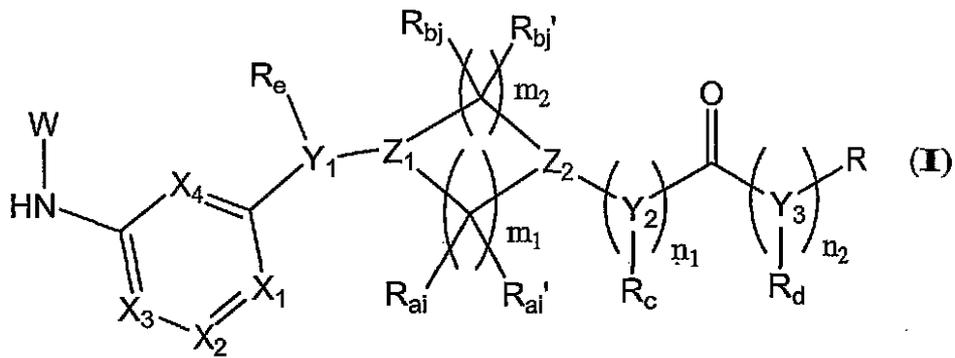
本発明に係る一般式 (I) :

10

20

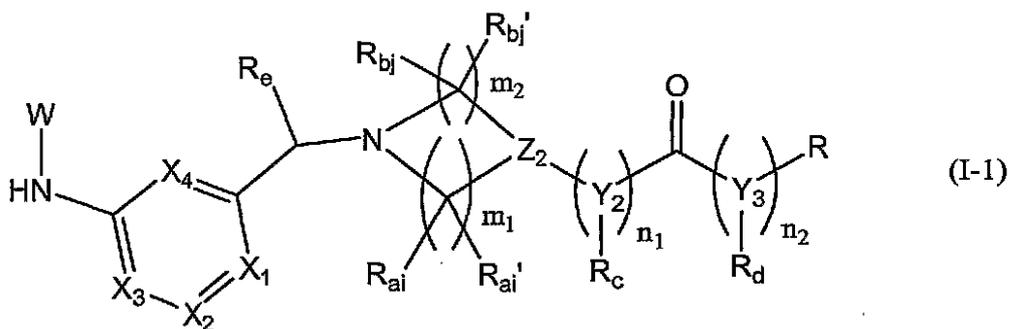
30

40



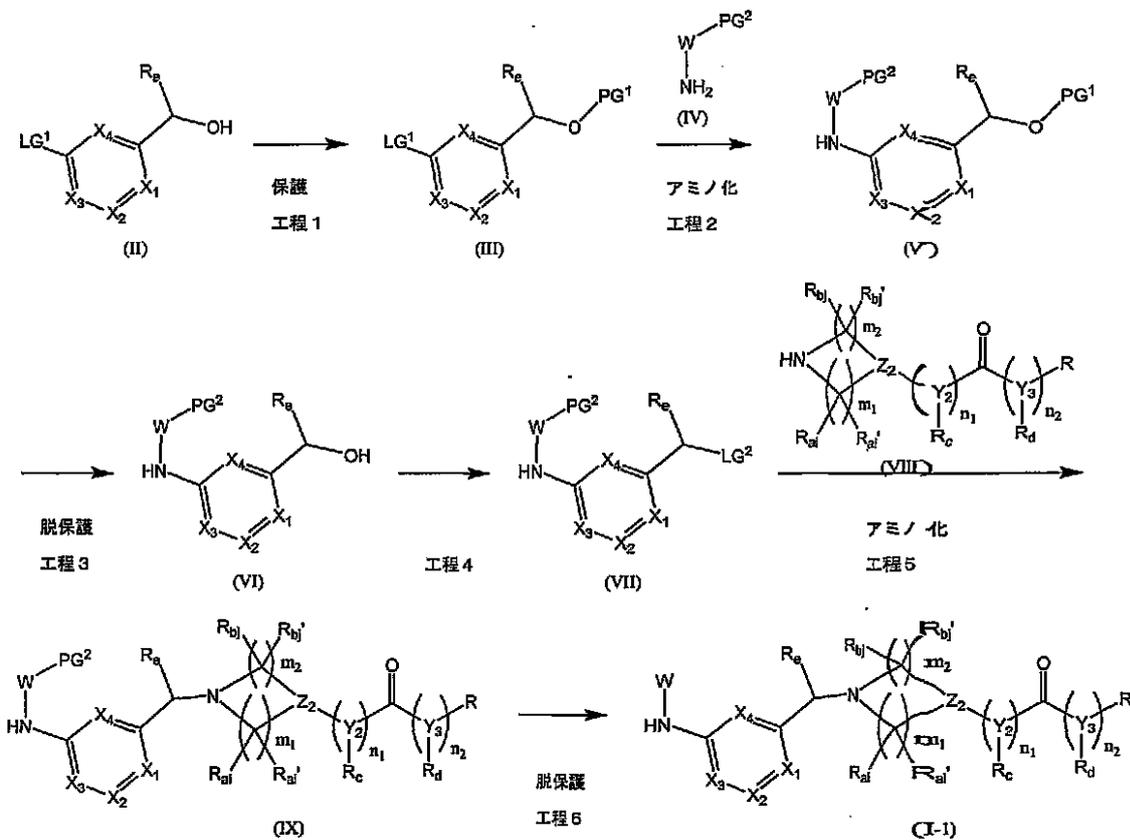
10

(式中、 m_1 、 m_2 、 n_1 、 n_2 、 i 、 j 、 R 、 R_{ai} 、 R_{ai}' 、 R_{bj} 、 R_{bj}' 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、及び W は、前記と同義である。)で表される化合物のうち、 Y_1 がCHであり、 Z_1 がNである式(I-1)：



20

(式中の記号は、前記式(I)の記号と同義である。)は、例えば、以下の方法により製造することができる。以下、「前記式(I)の記号と同義」というときの「前記式(I)の記号」とは「本明細書で最初に記載された一般式(I)に記載された各記号」のことをいうものとする。



10

20

(工程 1) 本工程は、化合物 (II) (ここで、LG¹ は、ハロゲンなどの脱離基を示し、X₁、X₂、X₃、X₄、及び R_e は、前記式 (I) の記号と同義である。) に、tert-ブチルジメチルシリル基等の保護基 PG¹ を導入し、化合物 (III) (ここで、LG¹ 及び PG¹ は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、及び R_e は、前記式 (I) の記号と同義である。) を製造する方法である。

本工程において用いられる前記化合物 (II) としては、例えば、(6-プロモピリジン-2-イル)メタノール、1-(6-プロモピリジン-2-イル)エタノール、(3-ヨードフェニル)メタノール等が挙げられる。前記化合物 (II) は、市販で入手できるか、又は公知の方法に従い製造することができる。

30

保護基 PG¹ は、その種類により異なるが、文献記載の方法 [プロテクトイブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T.W. グリーン (T.W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981) 年参照] 又はそれに準ずる方法に従って導入することができる。例えば、前記化合物 (II) を N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、イミダゾール等の塩基存在下、塩化 tert-ブチルジメチルシリル等を用いて合成することができる。保護反応に塩化 tert-ブチルジメチルシリルを用いる場合には、塩化 tert-ブチルジメチルシリルの量は、化合物 (II) 1 モルに対して、塩化 tert-ブチルジメチルシリルを 1~10 モル、好ましくは 1~3 モル用い、塩基を 1~20 モル、好ましくは 1~5 モル用いる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0 度から溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1 時間~24 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

40

このようにして得られる前記化合物 (III) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 2) 本工程は、前記工程 1 で得られた化合物 (III) (ここで、LG¹ 及び PG¹ は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、及び R_e は、前記式 (I) の記号

50

と同義である。)と化合物(IV)(ここで、PG²は、存在しなくてもよく、存在する場合は、又は4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、ベンジル基、メトキシメチル基、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基、tert-ブチル基などであり、好ましくは、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基、メトキシメチル基、tert-ブチル基等の保護基であり、また、Wは、前記式(I)の記号と同義である。)をアミノ化反応に付して、化合物(V)(式中、PG¹及びPG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、R_e、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

本工程において用いられる前記化合物(IV)としては、例えば、2-アミノチアゾール-5-カルボニトリル、2-アミノチアゾール、2-アミノ-5-メチルチアゾール、5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール、5-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-アミン、1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-アミン、1-tert-ブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン等が挙げられる。前記化合物(IV)は、市販で入手できるか、又は公知の方法(例えば、ホスホラス サルファアンド シリコン アンドザ リレイティド エレメンツ(Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements)2002年、第177巻11号、2651-2659頁、及びジャーナル オブ ケミカル リサーチ、シナプシーズ(Journal of Chemical Research, Synopses)1979年、第6巻、198頁)に従い製造することができる。

本工程において用いられるアミノ化反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられるアミノ化反応としては、具体的には、例えば、前記化合物(III)と前記化合物(IV)を1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン等の溶媒中、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム(0)、酢酸パラジウム等のパラジウム触媒、2,2'-ビスジフェニルホスフィノ-1,1'-ピナフチル、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン等の配位子、及び、炭酸セシウム、ナトリウムt-ブトキシド等の塩基を用いて反応させることにより合成できる。当該反応では、化合物(III)1モルに対して、化合物(IV)を0.5~3モル、好ましくは1モル用い、パラジウム触媒を0.001~1モル、好ましくは0.05~0.5モル用い、配位子を0.002~2モル、好ましくは、0.1~1.0モル用い、塩基を1~10モル、好ましくは1~3モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、50度から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1~24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

このようにして得られる前記化合物(V)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程3)本工程は、前記工程2で得られた化合物(V)(ここで、PG¹及びPG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、R_e、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)の保護基PG¹を脱保護し、化合物(VI)(ここで、PG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、R_e及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

本工程において用いられる保護基PG¹の除去は、その種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), T.W.グリーン(T.W. Greene)著、John Wiley & Sons社(1981)年参照]又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。例えば、PG¹がtert-ブチルジメチルシリル基である前記化合物(V)をテトラヒドロフラン等の溶媒中、フッ化テトラブチルアンモニウム等を用いて脱保護することができる。脱保護反応に、フッ化テトラブチルアンモニウムを用いる場合には、フッ化テトラブチルア

10

20

30

40

50

ンモニウム量は、化合物(V) 1モルに対して、1～10モル、好ましくは1～3モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0度から溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1時間～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

このようにして得られる前記化合物(VI)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程4)本工程は、前記工程3で得られた化合物(VI) (ここで、PG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、R_e、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)のヒドロキシ基をメタンスルホニルオキシ基、クロロ基等の脱離基に変換し、化合物(VII) (ここで、LG²は、メタンスルホニルオキシ基又はハロゲン原子などの脱離基を示し、PG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、R_e、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

本工程において用いられる反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる反応としては、具体的には、例えば、前記化合物(VI)をクロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、酢酸エチル等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、塩化メタンスルホニルと反応させることにより、LG²がメタンスルホニルオキシ基である前記化合物(VII)を得ることができる。この場合において、化合物(VI) 1モルに対して、塩化メタンスルホニルを1～10モル、好ましくは1～3モル用い、塩基を1～20モル、好ましくは1～6モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0度から室温である。また、反応は、通常、10分～2時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

このようにして得られる前記化合物(VII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程5)本工程は、前記工程4で得られた化合物(VII) (ここで、LG²及びPG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、R_e、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)と化合物(VIII) (ここで、m₁、m₂、n₁、n₂、R、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、R_{bj}'、R_c、R_d、Y₂、Y₃、及びZ₂は、前記式(I)の記号と同義である。)とのアミノ化反応により、化合物(IX) (ここで、PG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、R_e、及びW、並びにm₁、m₂、n₁、n₂、R、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、R_{bj}'、R_c、R_d、Y₂、Y₃、及びZ₂は、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

本工程において用いられる前記化合物(VIII)としては、例えば、1-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン、1-(3-(トリフルオロメチル)-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン、1-((6-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル)ピペラジン、フェニル(ピペリジン-4-イル)メタノン、2-ベンゾイル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、1-ベンゾイル-1,4-ジアゼパン等が挙げられる。前記化合物(VIII)は、市販で入手できるか、又は公知の方法(例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry) 1986年、第29巻5号、630-634頁。)に従い製造することができる。

本工程において用いられるアミノ化反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられるアミノ化反応としては、具体的には、例えば、前記化合物(VII)と前記化合物(VIII)をテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサソラン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム等を塩基として用い、合成することができる。この場合において、化合物(VII) 1モルに対して、化合物(VIII)を1～10モル、好ましくは1～3モル用い、塩基を1

10

20

30

40

50

～20モル、好ましくは1～5モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、室温から溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1時間～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

このようにして得られる前記化合物(IX)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

なお、前記化合物(IX)において、脱保護を必要としないならば、以後の工程6を行うことなく、前記化合物(IX)が本発明に係る化合物となる。

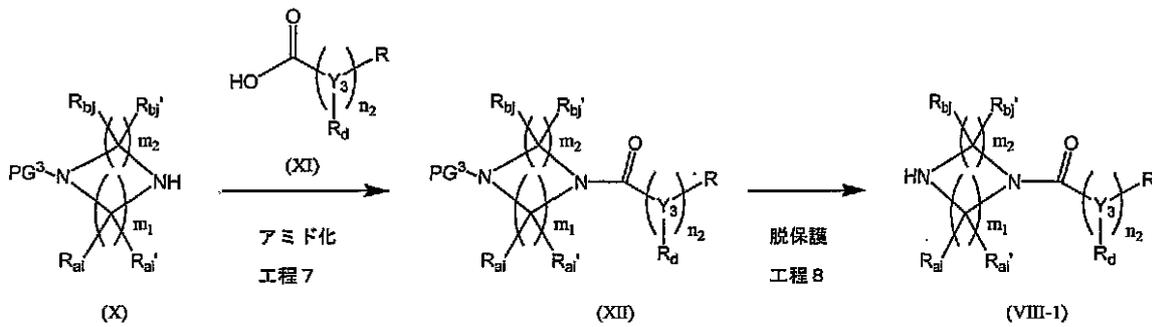
(工程6)本工程は、前記工程5で得られた化合物(IX)(ここで、PG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、R_e、及びW、並びにm₁、m₂、n₁、n₂、R、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、R_{bj}'、R_c、R_d、Y₂、Y₃、及びZ₂は、前記式(I)の記号と同義である。)の脱保護反応により、化合物(I-1)(ここで、X₁、X₂、X₃、X₄、R_e、及びW、並びにm₁、m₂、n₁、n₂、R、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、R_{bj}'、R_c、R_d、Y₂、Y₃、及びZ₂は、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

PG²の脱保護反応は、その種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), T.W.グリーン(T.W. Greene)著、John Wiley & Sons社(1981)年参照]又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸を用いる加溶媒分解により行うことができる。

例えば、具体的には、前記化合物(IX)(ここで、Wは、1H-ピラゾール-3-イル基であり、PG²は、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基であり、Wのピラゾールの1位にPG²が置換し、X₁、X₂、X₃、X₄、及びR_e、並びにm₁、m₂、n₁、n₂、R、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、R_{bj}'、R_c、R_d、Y₂、Y₃、及びZ₂は、前記式(I)の記号と同義である。)は、トリフルオロ酢酸と水の混合溶媒を用いた加溶媒分解により脱保護反応し、対応する化合物(I-1)(ここで、Wは、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、及びR_e、並びにm₁、m₂、n₁、n₂、R、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、R_{bj}'、R_c、R_d、Y₂、Y₃、及びZ₂は、前記式(I)の記号と同義である。)を合成することができる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0度から溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1時間～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

このようにして得られる本発明に係る前記化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物(VIII)(ここで、m₁、m₂、n₁、n₂、R、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、R_{bj}'、R_c、R_d、Y₂、Y₃、及びZ₂は、前記式(I)の記号と同義である。)のうち、化合物(VIII-1)(ここで、Z₂がNであり、n₁が0であり、m₁、m₂、n₂、R、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、R_{bj}'、R_d、及びY₃は、前記式(I)の記号と同義である。)は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



(工程 7) 本工程は、化合物 (X) (ここで、PG³ は、tert-ブチルオキシカルボニル基等の保護基であり、m₁、m₂、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、及び R_{bj}' は、前記式 (I) の記号と同義である。) と化合物 (XI) (ここで、n₂、R、R_d、及び Y₃ は、前記式 (I) の記号と同義である。) とのアミド化反応により、化合物 (XII) (ここで、PG³ は、前記と同義であり、m₁、m₂、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、及び R_{bj}'、並びに、n₂、R、R_d、及び Y₃ は、前記式 (I) の記号と同義である。) を製造する方法である。

本工程において用いられる前記化合物 (X) としては、例えば、tert-ブチルピペラジン-1-カルボン酸エステル、tert-ブチル 2-メチルピペラジン-1-カルボン酸エステル、tert-ブチル 2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸エステル、tert-ブチル 1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸エステル等が挙げられる。前記化合物 (X) は、市販で入手できるか、又は公知の方法 (例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) 1986 年、第 29 巻 5 号、630-634 頁。) に従い製造することができる。

本工程において用いられる前記化合物 (XI) としては、例えば、6-フルオロピリジン-2-カルボン酸、チオフェン-2-カルボン酸、2,3-ジクロロ安息香酸、3-クロロ-2-フルオロ安息香酸、3-(トリフルオロメチル)-2-フルオロ安息香酸、フラン-3-カルボン酸、2-フルオロピリジン-3-カルボン酸等が挙げられる。前記化合物 (XI) は、市販で入手できるか、又は公知の方法に従い製造することができる。

本工程において用いられるアミド化反応は、前記化合物 (XI) で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、前記化合物 (X) を用いて行うことができる。前記化合物 (XI) の「反応性誘導体」としては、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等を挙げることができ、これらは例えば国際公開 W098/05641 号公報記載の方法によって得ることができる。具体的には、例えば、前記化合物 (X) と前記化合物 (XI) をテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の縮合剤、及び、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用い、縮合させて合成することができる。この場合において、化合物 (X) 1 モルに対して、化合物 (XI) を 1~3 モル、好ましくは 1 モル用い、縮合剤を 1~10 モル、好ましくは 1~3 モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1~24 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

このようにして得られる前記化合物 (XII) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 8) 本工程は、前記工程 7 で得られた化合物 (XII) (ここで、PG³ は、前記と同義であり、m₁、m₂、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、及び R_{bj}'、並びに、n₂、R、R_d、及び Y₃ は、前記式 (I) の記号と同義である。) の保護基 PG³ を脱保護し、(VIII-1) (ここで、m₁、m₂、R_{ai}、R_{ai}'、R_{bj}、及び R_{bj}'、並びに、n₂、R、R_d、及び Y₃ は、前記式 (I) の記号と同義である。) で示され

10

20

30

40

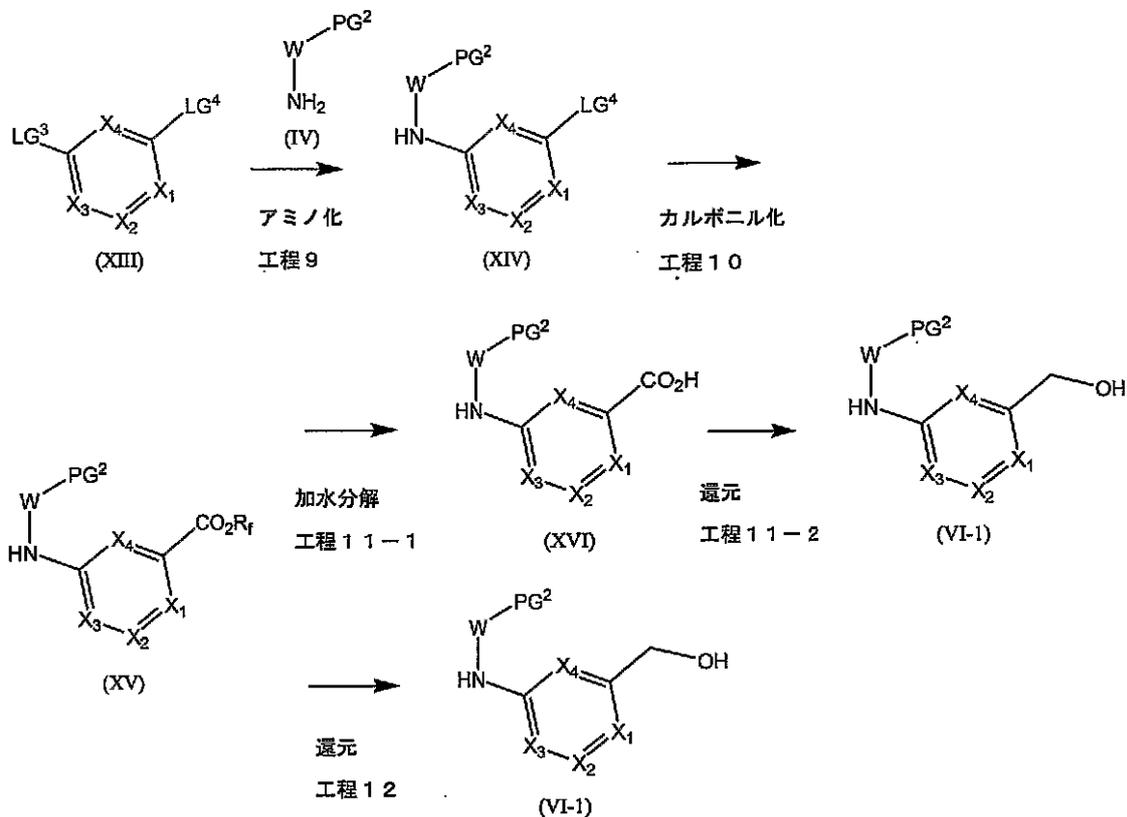
50

る化合物を製造する方法である。

本工程において用いられる脱保護反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において前記化合物(XII)の保護基の除去は、その種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法[プロテクトィブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), T.W.グリーン(T.W. Greene)著、John Wiley & Sons社(1981)年参照]又はそれに準ずる方法に従って行うことができる。例えば、(XII)で示される化合物(ここで、PG³は、tert-ブチルオキシカルボニル基である。)の脱保護反応は、酸を用いる加溶媒分解により行うことができる。

このようにして得られる前記化合物(VIII-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

本発明に係る化合物(VI)(ここで、PG²は、前記と同義であり、R_e、X₁、X₂、X₃、X₄、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)のうち、化合物(VI-1)(ここで、R_eが水素原子であり、PG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。



(工程 9)本工程は、化合物(XIII)(ここで、LG³及びLG⁴は、ハロゲン原子などの脱離基を示し、X₁、X₂、X₃、及びX₄は、前記式(I)の記号と同義である。)と化合物(IV)(ここで、PG²は、前記と同義であり、Wは、前記式(I)の記号と同義である。)とのアミノ化反応により、化合物(XIV)(ここで、PG²及びLG⁴は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

本工程において用いられる前記化合物(IV)としては、例えば、2-アミノチアゾール、5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール、5-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-アミン、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-アミン、1-tert-ブチル

10

20

30

40

50

- 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン等が挙げられる。前記化合物 (I V) は、市販で入手できるか、又は公知の方法 (例えば、ホスホラス サルファ アンド シリコン アンドザ リレイティド エレメンツ (Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements) 2002年、第177巻11号、2651 - 2659頁、及びジャーナル オブ ケミカル リサーチ、シナプシズ (Journal of Chemical Research, Synopses) 1979年、第6巻、198頁) に従い製造することができる。

本工程において用いられる前記化合物 (X I I I) としては、例えば、2, 6 - ジクロロピリジン、2, 4 - ジクロロピリミジン、2, 6 - ジクロロピラジン等が挙げられる。化合物 (X I I I) は、市販で入手できるか、又は公知の方法に従い製造することができる。

10

本工程は、前記工程2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる前記化合物 (X I V) (ここで、 PG^2 及び LG^4 は、前記と同義であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び W は、前記式 (I) の記号と同義である。) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程10) 本工程は、前記工程9で得られた化合物 (X I V) (ここで、 PG^2 及び LG^4 は、前記と同義であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び W は、前記式 (I) の記号と同義である。) のカルボニル化反応により、化合物 (X V) (ここで、 R_f は、低級アルキル基であり、 PG^2 は、前記と同義であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び W は、前記式 (I) の記号と同義である。) を製造する方法である。

20

本工程において用いられるカルボニル化反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられるカルボニル化反応としては、具体的には、例えば、前記化合物 (X I V) を N, N - ジメチルアセトアミド、 N - メチルピロリドン、 N, N - ジメチルホルムアミド等の溶媒にメタノール、エタノール等のアルコール類を加えた混合溶媒中で、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン等の配位子と酢酸パラジウム (I I) 等のパラジウム触媒と炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、一酸化炭素と反応させることにより、前記化合物 (X V) を合成することができる。この場合において、化合物 (X I V) 1モルに対して、パラジウム触媒を0.01 ~ 1モル、好ましくは0.05 ~ 0.5モル用い、配位子を0.02 ~ 1モル、好ましくは0.1 ~ 1モル用い、塩基を1 ~ 10モル、好ましくは1 ~ 3モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、50度から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1 ~ 24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

30

このようにして得られる前記化合物 (X V) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程11-1) 本工程は、前記工程10で得られた化合物 (X V) (ここで、 R_f 及び PG^2 は、前記と同義であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び W は、前記式 (I) の記号と同義である。) の加水分解反応により、化合物 (X V I) (ここで、 PG^2 は、前記と同義であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び W は、前記式 (I) の記号と同義である。) を製造する方法である。

40

本工程において用いられる加水分解反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる加水分解反応としては、具体的には、例えば、化合物 (X V) を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液等を塩基として用いて、前記化合物 (X V I) を合成することができる。この場合において、化合物 (X V) 1モルに対して、塩基を1 ~ 1000モル用い、好ましくは1 ~ 100モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択

50

することができるが、通常、室温から溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1時間～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

このようにして得られる前記化合物(XVI)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程11-2)本工程は、前記工程11-1で得られた化合物(XVI)(ここで、PG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)の還元反応により、化合物(VI-1)(ここで、PG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

10

本工程において用いられる還元反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる還元反応としては、具体的には、例えば、前記化合物(XVI)を、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、N,N'-カルボニルジイミダゾールと室温で12～24時間反応させた後、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤と反応させることにより、前記化合物(VI-1)を合成することができる。この場合において、化合物(XVI)1モルに対して、N,N'-カルボニルジイミダゾールを1～10モル、好ましくは1～3モル用い、還元剤を1～20モル、好ましくは1～5モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0度から室温である。また、反応は、通常、10分～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

20

このようにして得られる前記化合物(VI-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程12)本工程は、前記工程10で得られた化合物(XV)(ここで、R_f及びPG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)の還元反応により、化合物(VI-1)(ここで、PG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

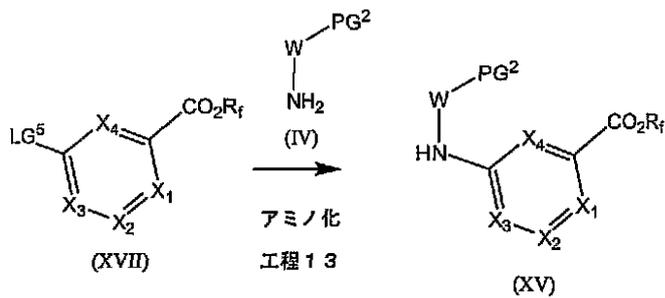
本工程において用いられる還元反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本反応において用いられる還元反応としては、具体的には、例えば、前記化合物(XV)をテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の溶媒中で、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤と反応させることにより、前記化合物(VI-1)を合成することができる。この場合において、化合物(XV)1モルに対して、還元剤を1～20モル、好ましくは1～5モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0度から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常10分～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

30

このようにして得られる前記化合物(VI-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

40

本発明に係る化合物(XV)(ここで、R_fは、低級アルキル基であり、PG²は、前記と同義であり、X₁、X₂、X₃、X₄、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。



(工程13)本工程は、化合物(XVII)(ここで、 R_f は、低級アルキル基であり、 LG^5 は、ハロゲン原子などの脱離基を示し、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、前記式(I)の記号と同義である。)と化合物(IV)(ここで、 PG^2 は、前記と同義であり、 W は、前記式(I)の記号と同義である。)とのアミノ化反応により、化合物(XV)(ここで、 R_f は、低級アルキル基であり、 PG^2 は、前記と同義であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び W は、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

本工程において用いられる前記化合物(IV)としては、例えば、2-アミノチアゾール、5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール、5-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-ピラゾール-3-アミン、1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-ピラゾール-3-アミン、1-tert-ブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン等が挙げられる。前記化合物(IV)は、市販で入手できるか、又は公知の方法(例えば、ホスホラス サルファ アンド シリコン アンドザ リレイティド エレメンツ(Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements)2002年、第177巻11号、2651-2659頁、及びジャーナル オブ ケミカル リサーチ、シナプシズ(Journal of Chemical Research, Synopses)1979年、第6巻、198頁)に従い製造することができる。

本工程において用いられる前記化合物(XVII)としては、例えば、6-クロロ-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル、6-クロロ-4-メトキシ-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル等が挙げられる。化合物(XVII)は、市販で入手できるか、又は公知の方法に従い製造することができる。

本工程は、前記工程2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる前記化合物(XV)(ここで、 R_f は、低級アルキル基であり、 PG^2 は、前記と同義であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び W は、前記式(I)の記号と同義である。)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

上記化合物への保護基の導入は、必要に応じて上述の合成中間体のいずれかの段階で行うことができる。得られた保護体は、上述の対応する工程と同様の反応を行うことができ、さらに、それらの化合物は、前記工程6と同様の方法あるいは、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、導入された保護基を脱保護することができる。

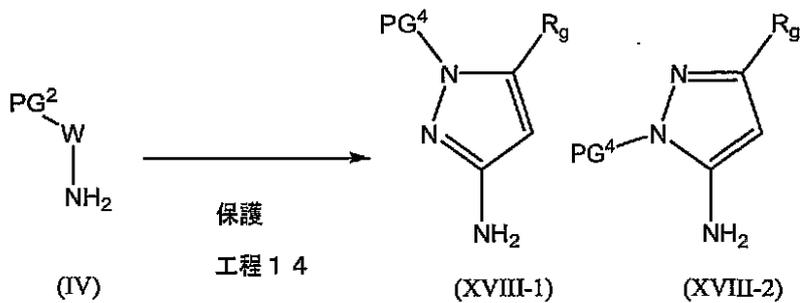
以下に、前記化合物(IV)及び前記化合物(XV)における保護基の導入の例について説明する。なお、当業者は、市販で入手できる公知化合物から、適宜、公知の方法、及び/又は、下記の例示する方法若しくはこれに準ずる方法を用いることで、上述の合成中間体への保護基の導入を行うことができる。

10

20

30

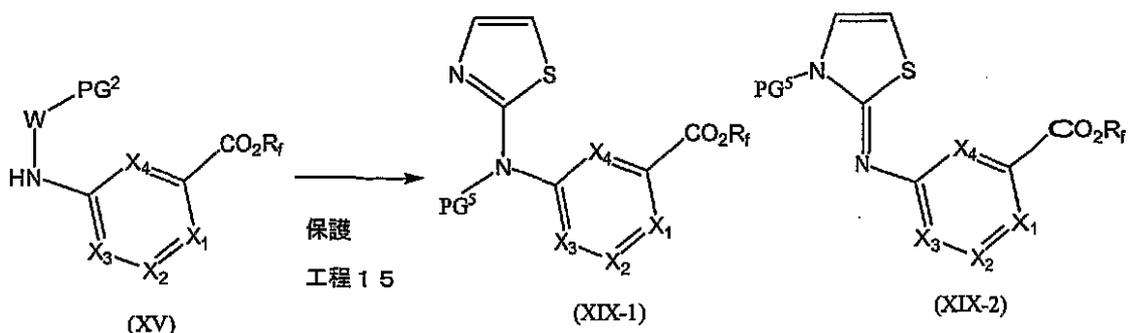
40



(工程 14) 本工程は、化合物 (IV) (ここで、 $-W-PG^2$ は、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル基、5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル基、1H-ピラゾール-3-イル基等である。) への保護基の導入により、化合物 (XVIII-1) 又は化合物 (XVIII-2) (ここで、 PG^4 は、メトキシメチル基、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基等の保護基であり、 R_g は、水素原子、メチル基、シクロプロピル基などの置換基である。) を製造する方法である。

本工程において用いられる保護反応は、例えば、前記化合物 (IV) を、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基と、クロロメチルメチルエーテル、クロロメチル-2-(トリメチルシリル)エチルエーテル等を用いて行い、対応する前記化合物 (XVIII-1) 又は前記化合物 (XVIII-2) を合成することができる。この場合において、化合物 (IV) 1 モルに対して、塩基を 1~20 モル、好ましくは 1~5 モル用い、保護試薬を 1~10 モル、好ましくは 1~3 モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0 度から室温である。また、反応は、通常、10 分~24 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

このようにして得られる前記化合物 (XVIII-1) 又は前記化合物 (XVIII-2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。



(工程 15) 本工程は、化合物 (XV) (ここで、 R_f 及び PG^2 は、前記と同義であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び W は、前記式 (I) の記号と同義である。) へ、メトキシメチル基、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基等の保護基 PG^5 の導入により、化合物 (XIX-1) 又は化合物 (XIX-2) (ここで、 R_f 及び PG^5 は、前記と同義であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、前記式 (I) の記号と同義である。) を製造する方法である。

本工程において用いられる保護反応は、例えば、化合物 (XV) を、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、水素化ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基と、クロロメチルメチルエーテル、クロロメチル-2-(トリメチルシリル)エチルエーテル等を用いて行うことができる。この場合において、化合物 (XV) 1 モルに対して、塩基

10

20

30

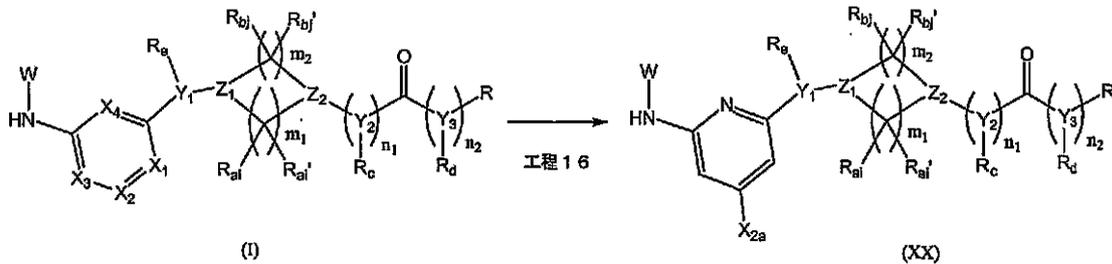
40

50

を1~20モル、好ましくは1~5モル用い、保護試薬を1~10モル、好ましくは1~3モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0度から室温である。また、反応は、通常、10分~24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

このようにして得られる前記化合物(XIX-1)又は前記化合物(XIX-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

また、 X_{1a} 、 X_{2a} 又は X_{3a} の導入あるいは変換は、適宜保護基を有していてもよい上述の合成中間体のいずれかの段階で行うことができる。以下に、式(I)で示される化合物(ここで、 X_1 はCHであり、 X_2 は CX_{2a} であり、 X_3 はCHであり、 X_4 はNであり、 m_1 、 m_2 、 n_1 、 n_2 、 i 、 j 、 R 、 R_{ai} 、 R_{ai}' 、 R_{bj} 、 R_{bj}' 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)；前記化合物(XV)(ここで、 R_f 、 PG^2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及びWは、前記と同義である。)；並びに前記化合物(V)(ここで、 PG^1 、 PG^2 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_e 、及びWは、前記と同義である。)における、 X_{2a} の置換基の導入あるいは変換の例について説明する。ここで、以下の工程(16-1)ないし(16-7)の説明でいう式(I)の化合物；工程(17)の説明でいう式(XV)の化合物；並びに工程(18-1)及び工程(18-2)の説明でいう式(V)の化合物は、保護基を導入することが可能な置換位置に、適宜保護基を有していてもよい。なお、当業者は、市販で入手できる公知化合物から、適宜、公知の方法、及び/又は、下記の例示する方法若しくはこれに準ずる方法を用いることで、 X_{1a} 、 X_{2a} 又は X_{3a} の置換基の導入あるいは変換を行うことができる。



工程16は、化合物(I)から化合物(XX)を合成する方法であり、以下、(工程16-1)ないし(工程16-7)において例示する。

(工程16-1)本工程は、化合物(I)(ここで、 X_1 はCHであり、 X_2 は CX_{2a} であり、 X_{2a} は臭素原子であり、 X_3 はCHであり、 X_4 はNであり、 m_1 、 m_2 、 n_1 、 n_2 、 i 、 j 、 R 、 R_{ai} 、 R_{ai}' 、 R_{bj} 、 R_{bj}' 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)からカルボニル化反応により、化合物(XX)(ここで、 X_1 はCHであり、 X_2 は CX_{2a} であり、 X_{2a} は、アルコキシカルボニル基であり、 X_3 はCHであり、 X_4 はNであり、 m_1 、 m_2 、 n_1 、 n_2 、 i 、 j 、 R 、 R_{ai} 、 R_{ai}' 、 R_{bj} 、 R_{bj}' 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

本工程は、前記工程10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る前記化合物(XX)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程16-2)本工程は、化合物(I)(ここで、 X_1 はCHであり、 X_2 は CX_{2a} であり、 X_{2a} は、アルコキシカルボニル基であり、 X_3 はCHであり、 X_4 はNであり、 m_1 、 m_2 、 n_1 、 n_2 、 i 、 j 、 R 、 R_{ai} 、 R_{ai}' 、 R_{bj} 、 R_{bj}' 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、及びWは、前記式(I)の記号と同義で

10

20

30

40

50

ある。)から加水分解反応により、化合物(X₁X₂) (ここで、X₁はCHであり、X₂はCX_{2a}であり、X_{2a}は、カルボキシ基であり、X₃はCHであり、X₄はNであり、m₁、m₂、n₁、n₂、i、j、R、R_{ai}、R_{ai'}、R_{bj}、R_{bj'}、R_c、R_d、R_e、Y₁、Y₂、Y₃、Z₁、Z₂、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

本工程は、前記工程11と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る前記化合物(X₁X₂)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

10

(工程16-3)本工程は、化合物(I) (ここで、X₁はCHであり、X₂はCX_{2a}であり、X_{2a}は、カルボキシ基であり、X₃はCHであり、X₄はNであり、m₁、m₂、n₁、n₂、i、j、R、R_{ai}、R_{ai'}、R_{bj}、R_{bj'}、R_c、R_d、R_e、Y₁、Y₂、Y₃、Z₁、Z₂、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)からアミド化反応により、化合物(X₁X₂) (ここで、X_{2a}は、カルバモイル基であり、m₁、m₂、n₁、n₂、i、j、R、R_{ai}、R_{ai'}、R_{bj}、R_{bj'}、R_c、R_d、R_e、Y₁、Y₂、Y₃、Z₁、Z₂、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

本工程は、前記工程7と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。本工程にて用いられるアミンとしては、ジメチルアミン、メチルアミン、ピロリジン及び2-ヒドロキシエチルアミン等が挙げられる。

20

このようにして得られる本発明に係る前記化合物(X₁X₂)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程16-4)本工程は、化合物(I) (ここで、X₁はCHであり、X₂はCX_{2a}であり、X_{2a}は、カルボキシ基であり、X₃はCHであり、X₄はNであり、m₁、m₂、n₁、n₂、i、j、R、R_{ai}、R_{ai'}、R_{bj}、R_{bj'}、R_c、R_d、R_e、Y₁、Y₂、Y₃、Z₁、Z₂、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)から還元反応により、化合物(X₁X₂) (ここで、X_{2a}は、ヒドロキシメチル基であり、m₁、m₂、n₁、n₂、i、j、R、R_{ai}、R_{ai'}、R_{bj}、R_{bj'}、R_c、R_d、R_e、Y₁、Y₂、Y₃、Z₁、Z₂、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

30

本工程は、前記工程11-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る前記化合物(X₁X₂)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程16-5)本工程は、化合物(I) (ここで、X₁はCHであり、X₂はCX_{2a}であり、X_{2a}は、ヒドロキシメチル基であり、X₃はCHであり、X₄はNであり、m₁、m₂、n₁、n₂、i、j、R、R_{ai}、R_{ai'}、R_{bj}、R_{bj'}、R_c、R_d、R_e、Y₁、Y₂、Y₃、Z₁、Z₂、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)からの反応により、化合物(X₁X₂) (ここで、X_{2a}は、メタンスルホニルオキシメチル基であり、m₁、m₂、n₁、n₂、i、j、R、R_{ai}、R_{ai'}、R_{bj}、R_{bj'}、R_c、R_d、R_e、Y₁、Y₂、Y₃、Z₁、Z₂、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

40

本工程は、前記工程4と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る前記化合物(X₁X₂)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

50

(工程16-6)本工程は、化合物(I)(ここで、 X_1 はCHであり、 X_2 は CX_{2a} であり、 X_{2a} は、メタンスルホニルオキシメチル基であり、 X_3 はCHであり、 X_4 はNであり、 m_1 、 m_2 、 n_1 、 n_2 、 i 、 j 、 R 、 R_{ai} 、 R_{ai}' 、 R_{bj} 、 R_{bj}' 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)から置換反応により、化合物(XX)(ここで、 X_{2a} は、 $R_iR_hNCH_2$ -基(ここで、 R_i 及び R_h は、同一若しくは異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基などであるか、又は、 R_i 及び R_h が一緒になって、置換基を有してもよい脂肪族複素環基を形成する。))であり、 m_1 、 m_2 、 n_1 、 n_2 、 i 、 j 、 R 、 R_{ai} 、 R_{ai}' 、 R_{bj} 、 R_{bj}' 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

10

本工程において用いられる置換反応は、例えば、化合物(I)(ここで、 X_1 はCHであり、 X_2 は CX_{2a} であり、 X_{2a} は、メタンスルホニルオキシメチル基であり、 X_3 はCHであり、 X_4 はNであり、 m_1 、 m_2 、 n_1 、 n_2 、 i 、 j 、 R 、 R_{ai} 、 R_{ai}' 、 R_{bj} 、 R_{bj}' 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等の塩基存在下、ジメチルアミン、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール等の R_iR_hNH で表される求核剤と反応させることにより、合成することができる。この場合において、化合物(I)1モルに対して塩基を1~20モル、好ましくは1~5モル用い、求核剤を1~10モル、好ましくは1~3モル用いる。反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、室温から反応に用いる溶媒の沸点である。また、反応は、通常、1~24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

20

このようにして得られる本発明に係る前記化合物(XX)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

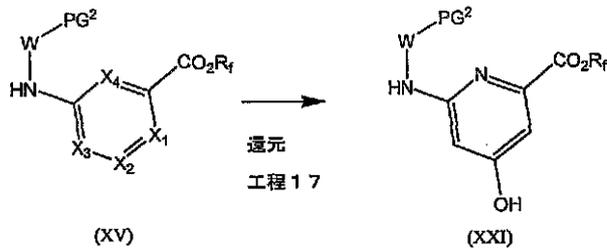
(工程16-7)本工程は、化合物(I)(ここで、 X_1 はCHであり、 X_2 は CX_{2a} であり、 X_{2a} は、臭素原子であり、 X_3 はCHであり、 X_4 はNであり、 m_1 、 m_2 、 n_1 、 n_2 、 i 、 j 、 R 、 R_{ai} 、 R_{ai}' 、 R_{bj} 、 R_{bj}' 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)からカップリング反応により、化合物(XX)(ここで、 X_{2a} は、 R_jR_kN -基(ここで、 R_j 及び R_k は、同一若しくは異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アシル基、低級カルバモイル基又は低級アルコキシカルボニル基などであるか、又は、 R_j 及び R_k が一緒になって、置換基を有してもよい複素環基を形成する。))であり、 m_1 、 m_2 、 n_1 、 n_2 、 i 、 j 、 R 、 R_{ai} 、 R_{ai}' 、 R_{bj} 、 R_{bj}' 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、及びWは、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

30

本工程は、前記工程2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。本工程にて用いられる求核剤としては、1-メチル-2-イミダゾリジノン、2-ピロリドン、2-オキサゾリドン、ピペラジン又はモルホリン等の R_jR_kNH で表されるアミン、アミド、ウレア又はカーバメイトなどが挙げられる。

40

このようにして得られる本発明に係る前記化合物(XX)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。



(工程17)本工程は、化合物(XV)(ここで、 R_f は、低級アルキル基であり、 PG^2 は、前記と同義であり、 X_1 はCHであり、 X_2 は CX_{2a} であり、 X_{2a} はベンジルオキシ基であり、 X_3 はCHであり、 X_4 はNであり、Wは、前記式(I)の記号と同義である。)のヒドロキシの保護基であるベンジル基を除去して、化合物(XXI)(ここで、 R_f 、 PG^2 及びWは、前記と同義である。)を製造する方法である。

10

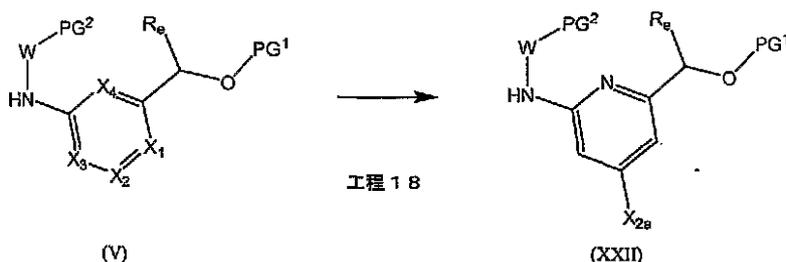
本工程における保護基の除去は、文献記載の方法(例えばプロテクティブグループスイソニックシンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T.W.Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、例えば、水酸化パラジウム-炭素触媒を用いる接触水素添加等を用いることができる。

ベンジル基の除去に水酸化パラジウム-炭素触媒を用いる場合には、触媒の量は、通常0.01及至1000当量、好ましくは0.1及至10当量である。

20

本反応に用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、得に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等が挙げられる。

このようにして得られる本発明に係る前記化合物(XXI)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。



30

工程18は、化合物(V)から化合物(XXII)を合成する方法であり、以下、(工程18-1)及び(工程18-2)において例示する。

(工程18-1)本工程は、化合物(V)(式中、 R_e 、W、 PG^1 及び PG^2 は、前記と同義であり、 X_1 はCHであり、 X_2 は CX_{2a} であり、 X_{2a} はヒドロキシ基であり、 X_3 はCHであり、 X_4 はNである。)から、化合物(XXII)(式中、 R_e 、W、 PG^1 及び PG^2 は、前記と同義であり、 X_{2a} はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である。)を製造する方法である。

40

本工程において用いられる反応は、当業者に周知の方法が用いられる。本工程において用いられる反応としては、具体的には、例えば、前記化合物(V)をクロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、酢酸エチル等の溶媒中、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることにより、化合物(XXII)(式中、 R_e 、W、 PG^1 及び PG^2 は、前記と同義であり、 X_{2a} はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である。)を得ることができる。この場合において、化合物(V)1モルに対して、無水トリフルオロメタンスルホン酸を1~10モル、好ましくは1~3モル用い、塩基を1~20モル、好ましくは1~6モル用いる。

50

反応温度は、使用される原料化合物に応じて当業者が適宜選択することができるが、通常、0度から室温である。また、反応は、通常、10分～2時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

このようにして得られる前記化合物(XXII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程18-2)本工程は、化合物(V)(式中、 R_e 、 W 、 PG^1 及び PG^2 は、前記と同義であり、 X_1 はCHであり、 X_2 は CX_{2a} であり、 X_{2a} はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基であり、 X_3 はCHであり、 X_4 はNである。)から、カルボニル化反応により、化合物(XXII)(式中、 R_e 、 W 、 PG^1 及び PG^2 は、前記と同義であり、 X_{2a} は、アルコキシカルボニル基である。)を製造する方法である。

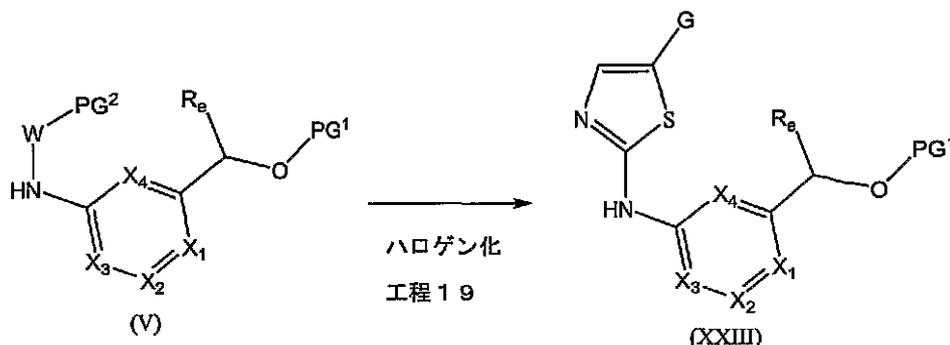
10

本工程は、前記工程10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる本発明に係る前記化合物(XXII)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、 W への置換基の導入あるいは変換は、上述の合成中間体あるいは、その保護体のいずれかの段階で行うことができる。以下に、式(V)で示される化合物(ここで、 W は、チアゾール-2-イル基であり、 PG^1 及び PG^2 は、前記と同義であり、 R_e 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び W は、前記式(I)の記号と同義である。)における W への置換基の導入の例について説明する。なお、当業者は、市販で入手できる公知化合物から、適宜、公知の方法、及び/又は、下記の例示する方法若しくはこれに準ずる方法を用いることで、上述の合成中間体あるいは、その保護体のいずれかの段階で W の置換基の導入あるいは変換を行うことができる。

20



30

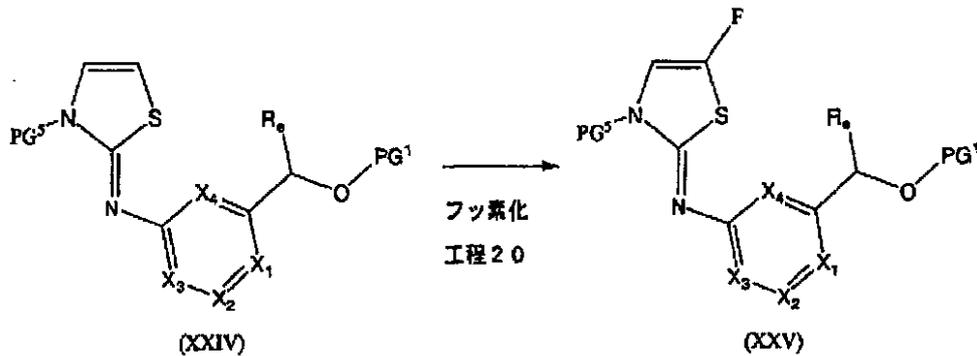
(工程19)本工程は、化合物(V)(ここで、 $-W-PG^2$ は、チアゾール-2-イル基であり、 PG^1 は、前記と同義であり、 R_e 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、前記式(I)の記号と同義である。)からハロゲン化反応により、化合物(XXIII)(ここで、 G は、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子であり、 PG^1 は、前記と同義であり、 R_e 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、前記式(I)の記号と同義である。)を製造する方法である。

40

本工程において用いられるハロゲン化反応は、例えば、化合物(V)(ここで、 $-W-PG^2$ は、チアゾール-2-イル基であり、 PG^1 は、前記と同義であり、 R_e 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 は、前記式(I)の記号と同義である。)を、テトラヒドロフラン、水、酢酸、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン等の溶媒中、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化試薬と反応させることにより行うことができる。当該反応では、化合物(V)1モルに対して、ハロゲン化試薬を1～3モル、好ましくは1モル用いる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、0度から沸点である。また、反応は、通常、1～24時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

50

このようにして得られる前記化合物 (XXIII) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。



10

(工程20)本工程は、化合物 (XXIV) (ここで、PG⁵ は、メトキシメチル基、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基等の保護基であり、PG¹ は、前記と同義であり、R_e、X₁、X₂、X₃、及びX₄ は、前記式 (I) の記号と同義である。) からフッ素化反応により、化合物 (XXV) (ここで、PG⁵ は、メトキシメチル基、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基等の保護基であり、PG¹ は、前記と同義であり、R_e、X₁、X₂、X₃、及びX₄ は、前記式 (I) の記号と同義である。) を製造する方法である。

20

本工程において用いられるフッ素化反応は、例えば、化合物 (XXIV) (ここで、PG⁵ は、メトキシメチル基、(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル基等の保護基であり、PG¹ は、前記と同義であり、R_e、X₁、X₂、X₃、及びX₄ は、前記式 (I) の記号と同義である。) のテトラヒドロフランあるいはトルエン等の溶液に、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液を滴下後、N-フルオロベンゼンスルホンイミドのテトラヒドロフラン溶液を滴下することにより行うことができる。当該反応では、化合物 (XXIV) 1モルに対して、フッ素化試薬を1~3モル、好ましくは1モル用いる。この場合において、反応温度は、使用される原料化合物あるいは反応溶媒に応じて適宜選択されるが、通常、-78度から-20度である。また、反応は、通常、15分から2時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

30

このようにして得られる前記化合物 (XXV) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

次に、本発明に係る一般式 (I) の化合物のオーロラA及びB阻害作用について以下説明する。

オーロラA阻害作用

(1) オーロラAの精製

アミノ末端にヒスチジントグを融合したオーロラAのcDNAを発現ベクタ-に組み込み大腸菌BL21-CodonPlus(DE3)-RIL株で高発現させた。大腸菌を回収して可溶化した後、ヒスチジントグ付加オーロラAタンパク質をニッケルキレートカラムに吸着させ、イミダゾールでカラムから溶出し、活性画分を脱塩カラムで脱塩し精製酵素とした。

40

(2) オーロラAの活性測定

オーロラAの活性測定において、基質は合成ペプチドであるケンブチド (Kemptide: Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly) (SEQ. ID. NO.: 1) をシグマ社 (SIGMA) より購入して用いた [Certificate of analysis (upstate)]。

反応はアップステート社 (upstate) の方法 [Kinase Profiler™ Assay Protocols] を一部改変して行った。反応液量は21.1µLで、反応バッファ- (R2バッファ-) の組成は50mMトリス-塩酸バッファ- (pH

50

7.4) / 15 mM 酢酸マグネシウム / 0.2 mM エチレンジアミン - N, N, N', N' - 四酢酸 (EDTA) で、そこに精製したオーロラAと100 μMの基質ペプチドと20 μMの非標識アデノシン三リン酸 (ATP) および0.5 μCiの[⁻³³P]標識ATP (2500 Ci / mmole以上) を添加して、30 で20分間反応させた。その後、10 μLの350 mMリン酸バッファ - を反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペ - パ - フィルタ - 96ウエルプレ - トに吸着させた後、130 mMリン酸バッファ - で数回洗浄し、その放射活性を液体シンチレ - ションカウンタ - で測定した。[⁻³³P]標識ATPはアマシャムバイオサイエンス社から購入した。

被検化合物の反応系への添加は、まず化合物のジメチルスルホキシド (DMSO) 希釈系列を調製し、それを1.1 μL加えることで行った。反応系へDMSOを1.1 μL加えたものを対照とした。

10

オーロラB阻害作用

(1) オーロラBの精製

アミノ末端にヒスチジンタグを融合したオーロラBのcDNAを発現ベクタ - に組み込み大腸菌BL21 - Codon Plus (DE3) - RIL株で高発現させた。大腸菌を回収して可溶化した後、ヒスチジンタグ付加オーロラBタンパク質をニッケルキレートカラムに吸着させ、イミダゾールでカラムから溶出し、活性画分を脱塩カラムで脱塩し精製酵素とした。

(2) オーロラBの活性測定

オーロラBの活性測定において、基質は合成ペプチドであるケンブチド (Kemptide; Leu - Arg - Arg - Ala - Ser - Leu - Gly) (SEQ. ID. NO. : 1) をシグマ社より購入して用いた [Certificate of analysis (upstate)]。

20

反応はオーロラAの活性測定方法を一部改変して行った。反応液量は21.1 μLで、反応バッファ - (R2バッファ -)の組成は50 mM トリス - 塩酸バッファ - (pH 7.4) / 15 mM 酢酸マグネシウム / 0.2 mM エチレンジアミン - N, N, N', N' - 四酢酸 (EDTA) で、そこに精製したオーロラBと100 μMの基質ペプチドと100 μMの非標識アデノシン三リン酸 (ATP) および1 μCiの[⁻³³P]標識ATP (2500 Ci / mmole以上) を添加して、30 で20分間反応させた。その後、10 μLの350 mMリン酸バッファ - を反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペ - パ - フィルタ - 96ウエルプレ - トに吸着させた後、130 mMリン酸バッファ - で数回洗浄し、その放射活性を液体シンチレ - ションカウンタ - で測定した。[⁻³³P]標識ATPはアマシャムバイオサイエンス社から購入した。

30

被検化合物の反応系への添加は、まず化合物のジメチルスルホキシド (DMSO) 希釈系列を調製し、それを1.1 μL加えることで行った。反応系へDMSOを1.1 μL加えたものを対照とした。

本発明に係る化合物は、表1に示されるように優れたオーロラA選択的阻害活性作用を示す。

【表1】

| 実施例 | オーロラA阻 害作用 (IC ₅₀ , nM) | オーロラB阻 害作用 (IC ₅₀ , nM) | 実施例 | オーロラA阻 害作用 (IC ₅₀ , nM) | オーロラB阻 害作用 (IC ₅₀ , nM) |
|-------|--|--|--------|--|--|
| 実施例5 | 0.67 | 440 | 実施例61 | 17 | 530 |
| 実施例6 | 0.5 | 200 | 実施例62 | 12 | 380 |
| 実施例8 | 1.9 | 1400 | 実施例63 | 1.3 | 570 |
| 実施例9 | 1.3 | 760 | 実施例64 | 110 | 2500 |
| 実施例10 | 0.49 | 92 | 実施例65 | 2.4 | 160 |
| 実施例11 | 1.3 | 570 | 実施例66 | 3.4 | 250 |
| 実施例12 | 0.52 | 400 | 実施例67 | 17 | 320 |
| 実施例13 | 0.89 | 380 | 実施例68 | 11 | 670 |
| 実施例15 | 1.4 | 1000 | 実施例69 | 32 | 920 |
| 実施例16 | 1.8 | 1300 | 実施例70 | 2.4 | 96 |
| 実施例17 | 1.2 | 3200 | 実施例71 | 3 | 370 |
| 実施例18 | 1.8 | 830 | 実施例72 | 27 | 170 |
| 実施例19 | 0.9 | 530 | 実施例73 | 17 | 410 |
| 実施例20 | 1.1 | 1800 | 実施例74 | 47 | 850 |
| 実施例21 | 16 | 6800 | 実施例75 | 0.44 | 89 |
| 実施例22 | 2.9 | 1500 | 実施例76 | 0.44 | 47 |
| 実施例23 | 3.6 | 1200 | 実施例77 | 4.1 | 1300 |
| 実施例24 | 23 | 26000 | 実施例78 | 2 | 240 |
| 実施例25 | 1.1 | 770 | 実施例79 | 26 | 2200 |
| 実施例26 | 1.1 | 450 | 実施例81 | 0.33 | 300 |
| 実施例27 | 3.3 | 1700 | 実施例82 | 0.51 | 210 |
| 実施例28 | 0.52 | 310 | 実施例83 | 0.64 | 800 |
| 実施例29 | 0.97 | 590 | 実施例84 | 0.72 | 400 |
| 実施例30 | 1.1 | 320 | 実施例85 | 1 | 610 |
| 実施例31 | 37 | 760 | 実施例86 | 0.66 | 560 |
| 実施例32 | 3.7 | 4800 | 実施例87 | 1.2 | 1400 |
| 実施例33 | 50 | 3000 | 実施例88 | 0.72 | 1000 |
| 実施例35 | 31 | 3400 | 実施例89 | 0.38 | 200 |
| 実施例36 | 2.6 | 3200 | 実施例90 | 1.5 | 860 |
| 実施例37 | 4.9 | 8800 | 実施例91 | 1.4 | 1200 |
| 実施例38 | 9.1 | 9500 | 実施例92 | 0.93 | 830 |
| 実施例39 | 67 | 9100 | 実施例93 | 0.36 | 250 |
| 実施例40 | 0.99 | 1900 | 実施例94 | 1.1 | 1100 |
| 実施例41 | 2.9 | 5000 | 実施例95 | 0.59 | 250 |
| 実施例42 | 1 | 530 | 実施例96 | 0.57 | 690 |
| 実施例43 | 1.1 | 460 | 実施例97 | 0.62 | 830 |
| 実施例44 | 0.89 | 1100 | 実施例98 | 0.36 | 230 |
| 実施例45 | 2.5 | 4800 | 実施例99 | 0.77 | 460 |
| 実施例46 | 6.1 | 1400 | 実施例100 | 2.6 | 1300 |
| 実施例47 | 5.5 | 2200 | 実施例103 | 0.76 | 250 |
| 実施例48 | 2.8 | 2900 | 実施例104 | 1.1 | 1400 |
| 実施例49 | 1.4 | 4400 | 実施例105 | 1.4 | 1000 |
| 実施例50 | 2.2 | 5400 | 実施例106 | 0.88 | 400 |
| 実施例51 | 0.98 | 930 | 実施例107 | 0.32 | 190 |
| 実施例55 | 20 | 7400 | 実施例108 | 0.59 | 800 |
| 実施例56 | 2.1 | 2900 | 実施例109 | 0.42 | 520 |
| 実施例57 | 15 | 28000 | 実施例110 | 0.59 | 750 |
| 実施例58 | 4.8 | 9900 | 実施例112 | 0.81 | 230 |
| 実施例60 | 2.6 | 4800 | 実施例113 | 8.0 | 8400 |

次に、本発明に係る一般式(I)の化合物の細胞増殖抑制作用について以下説明する。

細胞を用いた薬剤効果判定方法

a) 試薬

牛胎児血清(FCS)はモルゲート社から、DMEM培地はインビトロジェン社から入手した。WST-8は、キシダ化学株式会社から購入した。

b) 細胞

10

20

30

40

50

ヒト子宮頸がん細胞 (HeLa S3) は、アメリカン タイプ カルチャ コレクション (American Type Culture Collection; ATCC) より入手した。

c) 効果判定法

細胞を 10% FCS 添加 DMEM 培地に懸濁し、1 穴あたり 750 個 / 100 マイクロリットルの細胞懸濁液を 96 穴プラスチックプレートに分注した。37、5% CO₂ - 95% 空気中で 1 晩培養した。薬剤をジメチルスルホキシドにて段階希釈しさらに 10% FCS 添加 DMEM 培地で希釈した後、あらかじめ細胞を播いておいたプレートに 100 マイクロリットルずつ分注した。さらに 3 日間、37、5% CO₂ - 95% 空気中で培養した。培養後細胞の増殖は WST-8 法 (H. Tominaga, et al., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999)) により測定した。ここで、WST-8 法とは、各穴に 20 マイクロリットルの WST-8 試薬溶液を加え、45 分間 37 で培養を続けてから、プレートを攪拌後、生成されたフォルマザンの量を比色法にて測定し、薬剤の阻害率を求める方法である。化合物の 50% 増殖阻止濃度 (EC₅₀, μM) を求めた。

10

本発明に係る化合物は、表 2 に示されるようにヒト由来の癌細胞 (HeLa S3) に対し優れた細胞増殖抑制効果を示す。

【表 2】

| 実施例 | 細胞増殖阻害効果 (IC ₅₀ , μM) | 実施例 | 細胞増殖阻害効果 (IC ₅₀ , μM) |
|-------|----------------------------------|--------|----------------------------------|
| 実施例5 | 11.00 | 実施例56 | 1.40 |
| 実施例6 | 0.40 | 実施例58 | 3.00 |
| 実施例8 | 0.25 | 実施例62 | 0.86 |
| 実施例17 | 1.10 | 実施例66 | 2.90 |
| 実施例19 | 0.92 | 実施例68 | 5.10 |
| 実施例22 | 3.50 | 実施例71 | 3.00 |
| 実施例25 | 0.80 | 実施例75 | 11.00 |
| 実施例28 | 1.10 | 実施例77 | 1.60 |
| 実施例29 | 3.30 | 実施例86 | 0.51 |
| 実施例30 | 2.50 | 実施例89 | 0.36 |
| 実施例36 | 6.80 | 実施例95 | 0.22 |
| 実施例39 | 11.00 | 実施例104 | 0.99 |
| 実施例40 | 6.50 | 実施例106 | 0.40 |
| 実施例44 | 2.40 | 実施例107 | 0.21 |
| 実施例46 | 4.10 | 実施例108 | 1.20 |
| 実施例50 | 3.60 | | |

20

30

細胞を用いた薬剤併用効果判定方法

a) 試薬

牛胎児血清 (FCS) はモルゲート社から、DMEM 培地はインビトロジェン社から、パクリタキセル (商品名タキソール) は、シグマ社からそれぞれ入手した。WST-8 は、キシダ化学株式会社から購入した。

40

b) 細胞

ヒト子宮頸がん細胞 (HeLa S3) は、アメリカン タイプ カルチャ コレクション (American Type Culture Collection; ATCC) より入手した。

c) 効果判定法

細胞を 10% FCS 添加 DMEM 培地に懸濁し、1 穴あたり 750 個 / 100 マイクロリットルの細胞懸濁液を 96 穴プラスチックプレート 2 枚に分注した。37、5% CO₂ - 95% 空気中で 1 晩培養した。薬剤をジメチルスルホキシドにて段階希釈しさらに DMSO または 2 nM パクリタキセルを含む 10% FCS 添加 DMEM 培地で希釈した後、

50

あらかじめ細胞を播いておいたプレート各1枚に100マイクロリットルずつ分注した、このときのパクリタキセルの終濃度は1nMである。また、本発明に係る化合物の単独投与の場合の濃度は、0.03、0.1、0.3、1及び3 μ Mである。さらに3日間、37、5%CO₂-95%空气中で培養した。培養後細胞の増殖はWST-8法(H. Tominaga, et al., Anal. Commun., 36, 47-50 (1999))により測定した。ここで、WST-8法とは、各穴に20マイクロリットルのWST-8試薬溶液を加え、45分間37で培養を続けてから、プレートを攪拌後、生成されたフォルマザンの量を比色法にて測定し、薬剤の阻害率を求める方法である。DMSO単独処理の際の値を0%としたときのパクリタキセルおよび本発明に係る化合物の増殖阻害効果を求めた。

本発明に係る化合物は、表3に示されるように、ヒト由来の癌細胞(HeLa S3)に対し、優れた細胞増殖抑制効果を示すと共に、パクリタキセルと相乗作用を示す。

【表3】

| 実施例 | パクリタキセル単 独投与(1nM)の 場合の細胞増殖阻 害効果(%) | 実施例化合 物の濃度 (μ M) | 実施例化合物単 独投与の場合の細胞 増殖阻害効果(%) | パクリタキセルと実施例化 合物を併用投与した場 合の細胞増殖阻害効果 (%) |
|--------|---|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| 実施例5 | 44.1 | 0.1 | 0.0 | 72.8 |
| 実施例6 | 44.1 | 0.3 | 19.6 | 89.0 |
| 実施例8 | 37.8 | 0.1 | 4.6 | 87.1 |
| 実施例17 | 45.4 | 0.3 | 0.0 | 73.8 |
| 実施例19 | 44.1 | 0.1 | 0.0 | 77.6 |
| 実施例22 | 43.3 | 1.0 | 18.5 | 80.9 |
| 実施例25 | 45.4 | 0.1 | 0.0 | 65.1 |
| 実施例28 | 45.4 | 0.3 | 0.0 | 84.5 |
| 実施例29 | 45.4 | 0.3 | 0.0 | 77.3 |
| 実施例30 | 36.8 | 1.0 | 29.1 | 90.1 |
| 実施例36 | 45.4 | 3.0 | 17.2 | 83.4 |
| 実施例39 | 43.3 | 3.0 | 5.4 | 72.2 |
| 実施例40 | 43.3 | 1.0 | 6.5 | 76.9 |
| 実施例44 | 44.1 | 0.3 | 7.1 | 86.5 |
| 実施例46 | 36.8 | 1.0 | 8.5 | 75.0 |
| 実施例50 | 45.4 | 1.0 | 6.0 | 82.0 |
| 実施例56 | 37.8 | 0.3 | 6.5 | 81.8 |
| 実施例58 | 45.4 | 1.0 | 0.0 | 81.4 |
| 実施例62 | 36.8 | 0.1 | 2.9 | 68.0 |
| 実施例66 | 36.8 | 1.0 | 7.2 | 60.9 |
| 実施例68 | 36.8 | 3.0 | 27.3 | 71.8 |
| 実施例71 | 36.8 | 1.0 | 13.2 | 60.7 |
| 実施例75 | 45.4 | 0.3 | 27.1 | 91.5 |
| 実施例77 | 36.8 | 0.3 | 2.2 | 51.8 |
| 実施例86 | 43.3 | 0.03 | 6.2 | 71.6 |
| 実施例89 | 43.3 | 0.1 | 19.1 | 85.8 |
| 実施例95 | 44.1 | 0.03 | 0.0 | 73.5 |
| 実施例104 | 43.3 | 0.3 | 6.3 | 81.6 |
| 実施例106 | 43.3 | 0.1 | 6.1 | 76.7 |
| 実施例107 | 43.3 | 0.03 | 11.5 | 74.1 |
| 実施例108 | 44.1 | 1.0 | 17.2 | 86.4 |

以上より、本発明に係る化合物は、優れたオーロラA選択的阻害活性に基づく細胞増殖抑制作用のみならず、他の抗がん剤との併用により相乗作用を示すので、抗がん剤として有用であると考えられる。即ち、本発明に係る新規アミノピリジン誘導体又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む医薬組成物及びオーロラA選択的阻害剤、或いは

10

20

30

40

50

、本発明に係る化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを含む抗がん剤は、がん患者の治療において有効と考えられる。

また、該医薬組成物及び該阻害剤並びに該抗がん剤は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでいてもよい。ここで、「薬学的に許容できる担体又は希釈剤」は、賦形剤〔例えば、脂肪、蜜蝋、半固体及び液体のポリオール、天然若しくは硬化オイルなど〕；水〔例えば、蒸留水、特に、注射用蒸留水など〕、生理学的食塩水、アルコール〔例えば、エタノール〕、グリセロール、ポリオール、ブドウ糖水溶液、マンニトール、植物油など；添加剤〔例えば、増量剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味料、着色剤、調味料若しくは芳香剤、濃化剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒若しくは可溶化剤、貯蔵効果を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、又は抗酸化剤〕などを意味する。

10

また、本発明に係る化合物の治療効果が期待される好適な腫瘍としては、例えばヒトの固形がん等が挙げられる。ヒトの固形がんとしては、例えば、脳がん、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞がん、非小細胞がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウィルムスがん、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫などが挙げられる。

次に、上述した「その薬学的に許容し得る塩もしくはエステル」について説明する。

本発明に係る化合物は、技がん剤などとして使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩等を挙げることができる。前記式(I)の化合物の塩は、好ましくは、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩であり、さらに好ましくは、塩酸塩である。

20

本発明に係る化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせることで行うことができる。具体的には、本発明に係る化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液あるいは酸性溶液中で中和滴定すること等が挙げられる。

30

本発明に係る化合物のエステルとしては、例えば、メチルエステル、エチルエステルなどを挙げることができる。これらのエステルは遊離カルボキシ基を常法に従ってエステル化して製造することができる。

本発明に係る組み合わせ製剤中の各製剤は、各種の形態を選択することができ、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤若しくは液剤等の経口製剤、或いは、例えば溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の非経口製剤、坐剤、軟膏剤等が挙げられる。

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な担体（添加物）を使用して製造することもできる。そのような担体（添加物）としては、例えば乳糖若しくはブドウ糖等の糖類；例えばトウモロコシ、小麦若しくは米等の澱粉類；例えばステアリン酸等の脂肪酸；例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム若しくは無水リン酸カルシウム等の無機塩；例えばポリビニルピロリドン若しくはポリアルキレングリコール等の合成高分子；例えばステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩；例えばステアリルアルコール若しくはベンジルアルコール等のアルコール類；例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導體；その他、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。

40

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び粉末等の固形製剤は一般的には、製剤全体の重

50

量を基準として、例えば、上記式(Ⅰ)で示される化合物0.1~100重量%、好ましくは5~98重量%の有効成分を含んでいてもよい。

液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等の液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤、点滴剤(静脈内輸液)等の形態として製造される。

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射又は皮下注射の形で投与する場合の適当な溶剤又は希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液(筋肉内注射用)、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、静脈内注射用液体(例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液)若しくは電解質溶液(点滴静注及び静脈内注射用)等、又はこれらの混合溶液が挙げられる。

これらの注射剤は予め溶解したものの他、粉末のまま或いは適当な担体(添加物)を加えたものを用時溶解する形態もとり得る。これらの注射液は、製剤全体の重量を基準として、例えば、0.1~10重量%の有効成分を含むことができる。

また、経口投与用の懸濁剤、シロップ剤等の液剤は、製剤全体の重量を基準として、例えば、0.1~10重量%の有効成分を含むことができる。

本発明に係る組み合わせ製剤中のそれぞれの製剤はまた、常法或いは慣用技術に従っても、当業者が容易に製造することができる。例えば、上記一般式(Ⅰ)で示される化合物と併用される他の抗がん剤を含む製剤は、それが経口製剤の場合、例えば、該抗がん剤適量と、乳糖適量を混合し、経口投与に適した硬ゼラチンカプセルに詰めることにより製造することができる。一方、該抗がん剤を含む製剤が注射剤の場合は、例えば、該抗がん剤適量を0.9%生理食塩水適量と混合し、この混合物を注射用バイアルに詰めることにより製造することができる。

また、本発明に係る上記一般式(Ⅰ)で示される化合物と他の抗がん剤を含む合剤の場合にも、常法或いは慣用技術に従って、当業者が容易に製造することができる。

本発明に係る方法において、好ましい治療単位は、上記一般式(Ⅰ)で示される化合物の投与形態、使用される上記一般式(Ⅰ)で示される化合物の種類、使用される上記一般式(Ⅰ)で示される化合物の剤型;併用される他の抗がん剤の種類、投与形態、剤型など;及び治療されるがん細胞、患者の状態などによって変化してもよい。所定の条件において最適な治療は、慣用の治療決定単位を基にして、及び/又は、本明細書を考慮して、当業者が決定することができる。

本発明に係る方法において、上記一般式(Ⅰ)で示される化合物の治療単位は、具体的に言うと、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位、病気の軽重、患者の年齢、医師の診断、がんの種類等によって変えることができるが、一応の目安として、例えば、1日当たりの成人1人当たりの投与量は、経口投与の場合、例えば、1ないし1000mgの範囲内とすることができる。また非経口投与、好ましくは静脈内投与、さらに好ましくは点滴静注の場合、例えば、1日当たり1ないし1000mg/m²(体表面積)の範囲内とすることができる。ここで、点滴静注の場合、例えば、1~48時間連続して投与してもよい。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、例えば、1日1回ないし5回である。また、隔日投与、隔々日投与などの間けつ投与等の投与方法でも用いることができる。非経口投与の場合の治療の休薬期間は、例えば、1~6週間である。

また、上記一般式(Ⅰ)で示される化合物と併用される他の抗がん剤の治療単位は、特に限定されないが、公知文献などにより当業者が必要に応じて決定することができる。例えば、以下に示す通りである。

5-フルオロウラシル(5-FU)の治療単位は、経口投与の場合、例えば、1日200~300mgを1~3回に連日投与し、注射剤の場合は、例えば、1日5~15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静注又は点滴静注し、以後、5~7.5mg/kgを隔日に1日1回静注又は点滴静注する(投与量は、適宜増減してもよい)。

S-1(テガフル・ギメスタット・オスタットカリウム)の治療単位は、例えば、初回投与量(1回量)を体表面積に合わせて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回

10

20

30

40

50

、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。体表面積当たりの初回基準量(テガフル相当量)は、 1.25 m^2 未満： 40 mg /回、 1.25 m^2 以上～ 1.5 m^2 未満： 50 mg /回、 1.5 m^2 以上： 60 mg /回であり、患者の状態により適宜増減する。

ゲムシタピンの治療単位は、例えば、ゲムシタピンとして1回 $1\text{ g}/\text{m}^2$ を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。

ドキシソルピシン(例えば、塩酸ドキシソルピシン)の治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日1回 10 mg ($0.2\text{ mg}/\text{kg}$)(力価)で4～6日間連日静脈内ワンショット投与後、7～10日間休薬し、これを1コースとし、2～3コース繰り返す。ここで、総投与量は、 500 mg (力価)/ m^2 (体表面積)以下が好ましく、その範囲内で適宜増減してもよい。

10

エトポシドの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日 $60\sim 100\text{ mg}/\text{m}^2$ (体表面積)で5日間連続投与し、3週間休薬する(投与量は、適宜増減してもよい)。これを1コースとして繰り返す。一方、経口投与の場合は、例えば、1日 $175\sim 200\text{ mg}$ を5日間連続投与し、3週間休薬する(投与量は、適宜増減してもよい)。これを1コースとして繰り返す。

ドセタキセル(ドセタキセル水和物)の治療単位は、例えば、1日1回、ドセタキセルとして $60\text{ mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する(投与量は、適宜増減することができる)。

20

パクリタキセルの治療単位は、例えば、1日1回 $210\text{ mg}/\text{m}^2$ (体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1コースとして、繰り返す。投与量は適宜増減することができる。

シスプラチンの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日1回 $50\sim 70\text{ mg}/\text{m}^2$ (体表面積)で投与し、3週間以上休薬する(投与量は、適宜増減してもよい)。これを1コースとして繰り返す。

カルボプラチンの治療単位は、例えば、1日1回 $300\sim 400\text{ mg}/\text{m}^2$ を30分以上かけて点滴静注し、少なくとも4週間休薬する(投与量は適宜増減してもよい)。これを1コースとして繰り返す。

オキサリプラチンの治療単位は、1日1回 $85\text{ mg}/\text{m}^2$ を静注し、2週間休薬し、これを1コースとして繰り返す。

30

イリノテカン(例えば、塩酸イリノテカン)の治療単位は、例えば、1日1回 $100\text{ mg}/\text{m}^2$ 、1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。

トポテカンの治療単位は、例えば、1日1回 $1.5\text{ mg}/\text{m}^2$ を5日間点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。

シクロホスファミドの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日1回 100 mg 連日静注し、患者が耐えられる場合は1日 200 mg に増量してもよく、総量で $3000\sim 8000\text{ mg}$ 投与するが、適宜増減してもよい。また必要に応じて筋肉内、胸腔内、又は腫瘍内に注射又は注入してもよい。一方、経口投与の場合は、例えば、1日 $100\sim 200\text{ mg}$ で投与する。

40

ゲフィチニブの治療単位は、例えば、1日1回 250 mg を経口投与する。

セツキシマブの治療単位は、例えば、第1日目に $400\text{ mg}/\text{m}^2$ を点滴静注し、その後 $250\text{ mg}/\text{m}^2$ を毎週点滴静注する。

ベバシズマブの治療単位は、例えば、 $3\text{ mg}/\text{kg}$ を毎週点滴静注する。

トラスツズマブの治療単位は、例えば、通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には $4\text{ mg}/\text{kg}$ (体重)を、2回目以降は $2\text{ mg}/\text{kg}$ を90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

エキセメスタンの治療単位は、例えば、通常、成人には1日1回 25 mg を食後に経口投与する。

リュープロレリン(例えば、酢酸リュープロレリン)の治療単位は、例えば、通常、成

50

人には12週に1回として11.25mgを皮下に投与する。

イマチニブの治療単位は、例えば、通常、慢性骨髄性白血病の慢性期の成人には1日1回400mgを食後に経口投与する。

5-FUとロイコボリンを組み合わせた場合の治療単位は、例えば、第1日目から第5日目に5-FU 425mg/m²、ロイコボリン 200mg/m²を点滴静注し、これを4週間間隔で繰り返す。

【発明を実施するための最良の形態】

【実施例】

実施例および参考例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilica gel 160F₂₅₄ (Merck)を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTM C-300又はC-200 (和光純薬)又はNH (FUJISILYSIA CHEMICAL)を用いた。逆相分取液体クロマトグラフィーは、CombiPrep Pro C18 (YMC)をカラムに用い、0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、0.1%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液を移動相に用いた。MSスペクトルは、JMS-SX102A (日本電子 (JEOL)) 又はQUATTRO II (マイクロマス)を用いて測定した。NMRスペクトルは、Gemini-200 (200MHz; Varian)、Gemini-300 (300MHz; Varian)、VXR-300 (300MHz; Varian)、Mercury400 (400MHz; Varian)、またはInova400 (400MHz; Varian)型スペクトロメータを用いて測定し、全値をppmで示した。

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

dd : ダブル ダブルレット

t : トリプレット

dt : ダブル トリプレット

q : クアルテット

qui : クインテット

m : マルチプレット

br : ブロード

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

TBS : tert - ブチルジメチルシリル基

Ms : メタンシルホニル基

SEM : 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル基

MOM : メトキシメチル基

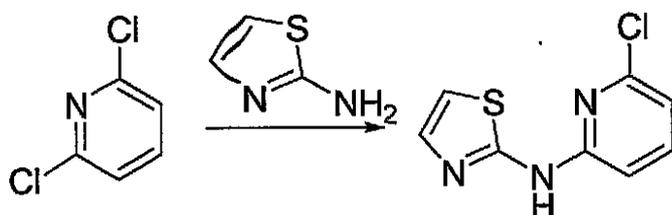
THP : テトラヒドロピラン - 2 - イル基

Boc : tert - ブトキシカルボニル基

実施例 1

(5 - プロモ - チアゾール - 2 - イル) - (6 - (4 - ベンゾイル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル) - アミンの合成

(1) (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - チアゾール - 2 - イル - アミンの合成



10

20

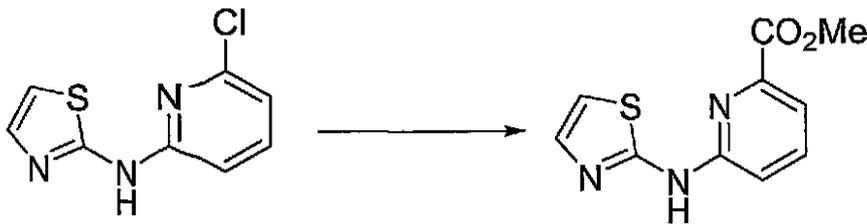
30

40

50

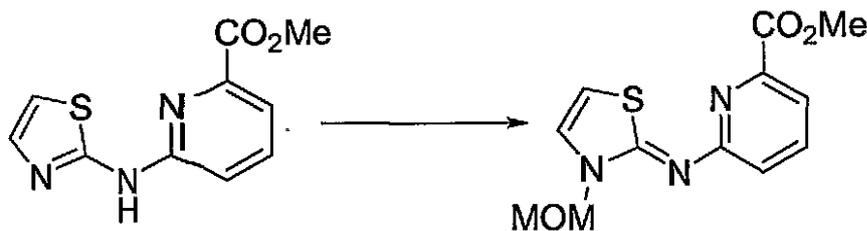
2 - アミノチアゾール 1.37 g (9.26 mmol)、2, 6 - ジクロロピリジン 0.74 g (7.39 mmol)、(S) - (-) - 2, 2' - (ビスジフェニルフォスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル 387 mg (0.621 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) - クロロホルム錯体 322 mg (0.311 mmol)、炭酸セシウム 2.77 g (8.50 mmol)、トルエン 10 ml の混合物を 1 時間 30 分加熱還流し、室温に戻した後、酢酸エチルにて希釈した。不溶物をセライトにて濾別した後、得られた酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、表題化合物 990 mg (4.68 mmol) を白色固体として得た。
(2) 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの合成

10



(6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - チアゾール - 2 - イル - アミン 1.94 g (9.17 mmol)、酢酸パラジウム 206 mg (0.918 mmol)、1, 1' - ビスジフェニルフォスフィノフェロセン 508 mg (0.916 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 2.40 ml (13.8 mmol)、メタノール 10 ml、N, N - ジメチルホルムアミド 15 ml の混合物を、一酸化炭素加圧下(3気圧)、100度にて3時間15分撹拌した後、氷浴にて冷却した。生じた固体を濾取し、エーテルにて洗浄し、表題化合物 1.53 g (6.50 mmol) を淡褐色固体として得た。
(3) 6 - (3 - メトキシメチル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデンアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの合成

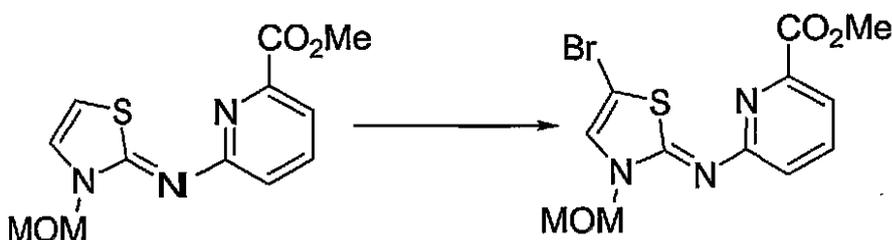
20



30

6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル 4.85 g (20.6 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 7.20 ml (41.2 mmol)、クロロホルム 100 ml の混合物にクロロメチルメチルエーテル 2.35 ml (30.9 mmol) を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物を水 100 ml にて3回洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過した。濾液を、総量 20 ml 程度まで濃縮し、生じた固体を濾取した。得られた固体をエーテルにて洗浄した後、減圧乾燥し、表題化合物 6.38 g (20.6 mmol) を白色固体として得た。
(4) 6 - (5 - ブロモ - 3 - メトキシメチル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデンアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの合成

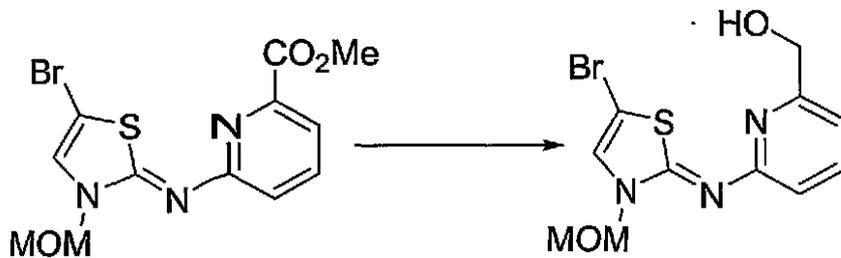
40



50

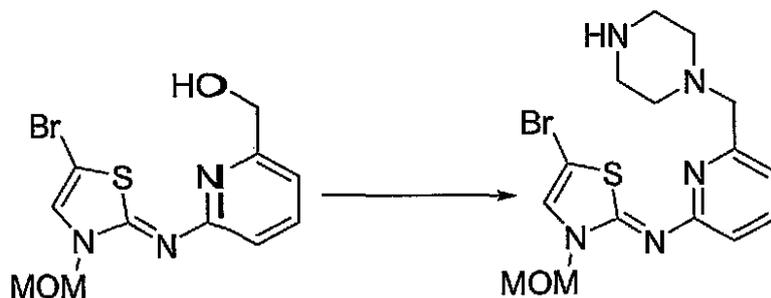
6 - (3 - メトキシメチル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデンアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル 6 . 3 8 g (2 0 . 6 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサソ 6 0 m l に溶解し、室温にて N - ブロモスクシンイミド 3 . 6 7 g (2 0 . 6 m m o l) を加えた。反応混合物を 3 0 分間加熱還流した後、室温に戻し、酢酸エチル 2 0 0 m l にて希釈し、水 1 5 0 m l にて 3 回洗浄した。次いで、飽和食塩水 1 5 0 m l にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物 7 . 1 0 g (1 9 . 8 m m o l) を白色固体として得た。

(5) (6 - (5 - ブロモ - 3 - メトキシメチル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデンアミノ) - ピリジン - 2 - イル) - メタノールの合成



6 - (5 - ブロモ - 3 - メトキシメチル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデンアミノ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル 6 . 5 0 g (1 8 . 0 m m o l) をテトラヒドロフラン 8 0 m l に溶解し、水素化ホウ素リチウム 7 9 0 m g (3 6 . 0 m m o l) を加え加熱還流した。1 時間後、水素化ホウ素リチウム 7 9 0 m g (3 6 . 0 m m o l) を加え、さらに 1 時間加熱還流した後、反応混合物を室温に戻し、水を加えた。発泡しなくなるまで水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた酢酸エチル溶液を水 1 0 0 m l にて 2 回洗浄し、次いで、飽和食塩水 1 0 0 m l にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 2 . 6 7 g (8 . 0 9 m m o l) を白色固体として得た。

(6) 1 - (6 - (5 - ブロモ - 3 - メトキシメチル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデンアミノ) - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペラジンの合成



(6 - (5 - ブロモ - 3 - メトキシメチル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデンアミノ) - ピリジン - 2 - イル) - メタノール 3 3 0 m g (1 . 0 0 m m o l)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン 0 . 3 4 8 m l (2 . 0 0 m m o l)、クロロホルム 1 5 m l の混合物に室温にて塩化メタンスルホニル 0 . 1 1 6 m l (1 . 5 0 m m o l) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシド 4 m l に溶解し、ピペラジン 8 6 1 m g (1 0 . 0 m m o l) のジメチルスルホキシド溶液 2 m l に滴下した後、室温にて 4 時間 3 0 分間攪拌した。反応溶液を濾過後、逆相分取液体クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 2 8 1 m g (0 . 7 0 6 m m o l) を白色固体として得た。

(7) (1 - (6 - (5 - ブロモ - 3 - メトキシメチル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデンアミノ) - ピリジン - 2 - イルメチル) - 4 - ベンゾイル - ピペラジンの合成

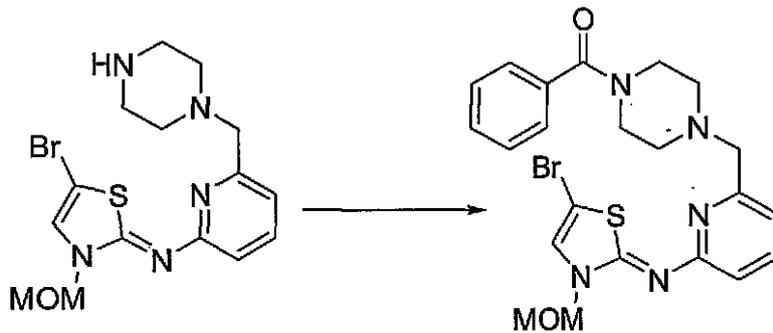
10

20

30

40

50

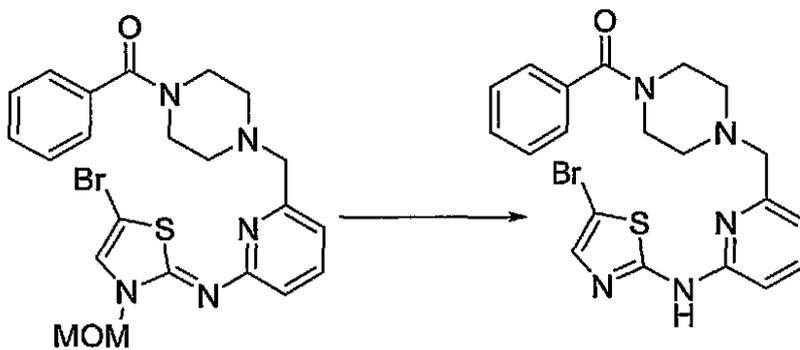


1 - (6 - (5 - ブロモ - 3 - メトキシメチル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデンアミノ) - ピリジン - 2 - イルメチル) - ピペラジン 77 mg (0 . 217 mmol) をクロロホルム 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0 . 363 ml (2 . 60 mmol) を加え、塩化ベンゾイル 0 . 126 ml (1 . 09 mmol) をゆっくり滴下し、室温にて 30 分間攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 81 mg (0 . 161 mmol) を白色固体として得た。

10

(8) (5 - ブロモ - チアゾール - 2 - イル) - (6 - (4 - ベンゾイル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル) - アミンの合成

20



1 - (6 - (5 - ブロモ - 3 - メトキシメチル - 3 H - チアゾール - 2 - イリデンアミノ) - ピリジン - 2 - イルメチル) - 4 - ベンゾイル - ピペラジン 81 mg (0 . 161 mmol) をクロロホルム 10 ml に溶解し、塩酸 - 1 , 4 - ジオキサン溶液 (4 M、4 ml) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をメタノール - エーテルにて再結晶し、濾取し、得られた白色固体を水 (10 ml) に溶かし、重曹にて中和した。得られた沈殿物を濾取し、表題化合物 32 mg (0 . 070 mmol) を白色固体として得た。

30

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

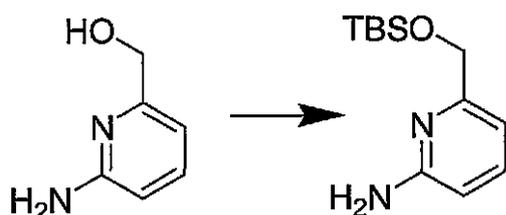
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 11 . 50 (brs , 1 H) , 7 . 78 - 7 . 62 (m , 1 H) , 7 . 50 - 7 . 30 (m , 6 H) , 7 . 02 (d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 90 (d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 80 - 3 . 20 (m , 10 H) .
mass : 458 , 460 ($M + 1$) $^+$.

40

実施例 2

(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - (6 - (4 - ベンゾイル - ピペラジン - 1 - イル - メチル) - ピリジン - 2 - イル) - アミンの合成

(1) 2 - アミノ - 6 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジンの合成



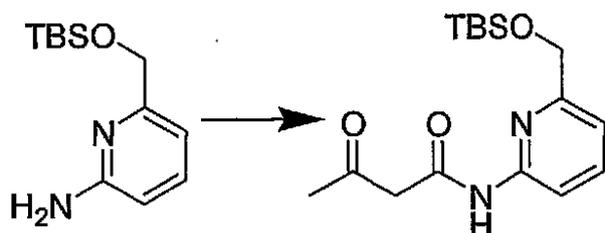
2 - アミノ - 6 - ヒドロキシメチルピリジン (Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, 38, 173) 1.26 g (10.2 mmol) をジメチルホルムアミド 5.1 mL に溶解し、イミダゾール 1.7 g (25 mmol) を加えた。氷冷下 tert - ブチルジメチルシリルクロリド 1.8 g (12 mmol) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.9 g を橙色油状物として得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.45 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.34 (brs, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

mass : 239 ($M+1$)⁺.

(2) N - (6 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソブチルアミドの合成



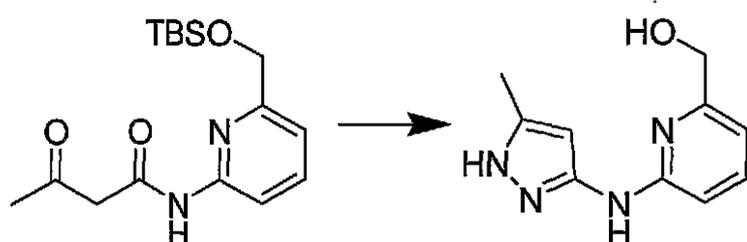
アセト酢酸 tert - ブチル 6.6 mL をトルエン 10 mL に容解し、100 度で 1 時間攪拌した。反応液に 2 - アミノ - 6 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル)ピリジン 1.9 g (8.1 mmol) をトルエン 5 mL に溶かした溶液を加え、同温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 2.2 g を黄色油状物として得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9.03 (brs, 1H), 7.99 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

mass : 323 ($M+1$)⁺.

(3) 3 - (6 - ヒドロキシメチルピリジン - 2 - イル)アミノ - 5 - 1H - メチルピラゾールの合成



10

20

30

40

50

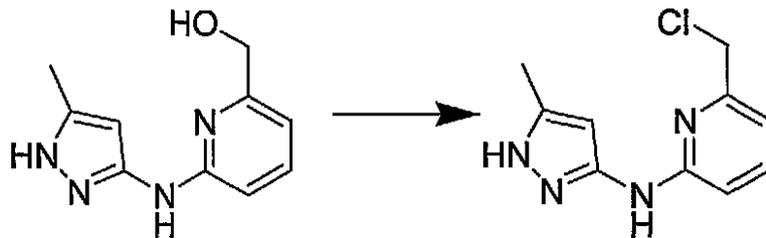
N - (6 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソブチルアミド 2 . 2 g (6 . 8 m m o l) を 1 , 2 - ジメトキシエタン 6 8 m L に溶解し、0 にてメタンスルホン酸 8 . 9 m L (1 4 0 m m o l) とヒドラジーン-水和物 3 . 3 m L (6 8 m m o l) を順次加えた。室温で 1 5 時間攪拌した後、8 0 度で 6 時間攪拌した。氷浴下、反応液に 2 5 % アンモニア水 3 0 m L と水 3 0 m L を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 6 3 0 m g を橙色油状物として得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7 . 5 3 (t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 8 3 (b r d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 5 7 (s , 2 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) .

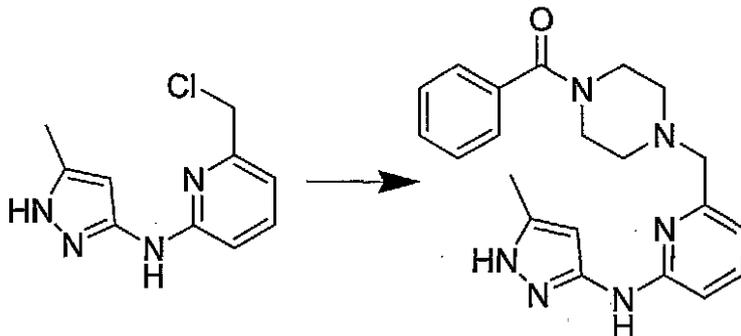
mass : 2 0 5 ($M + 1$) $^+$.

(4) 3 - (6 - クロロメチルピリジン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾールの合成



3 - (6 - ヒドロキシメチルピリジン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール 6 8 m g (3 4 0 μmol) をクロロホルム - ジメチルホルムアミド 6 : 1 混合溶媒 4 m L に溶解し、氷浴下塩化チオニル 2 5 0 μL (3 . 4 m m o l) を加えた。室温で 1 8 時間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し褐色油状物 8 7 m g を得た。この油状物をそのまま次の反応に用いた。

(5) 3 - (6 - (4 - ベンゾイル - 1 H - ピペラジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - イル) アミノ - 5 - メチルピラゾールの合成



前述の油状物 8 7 m g をジメチルスルホキシド 2 m L に溶解し、N , N - ジイソプロピルエチルアミン 3 4 0 μL (1 . 9 5 m m o l) と N - ベンゾイルピペラジン 1 3 4 m g (7 0 6 μmol) を順次加えた。9 0 度で 3 0 分反応後、反応液を逆相分取カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 5 2 m g を淡黄色固体として得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

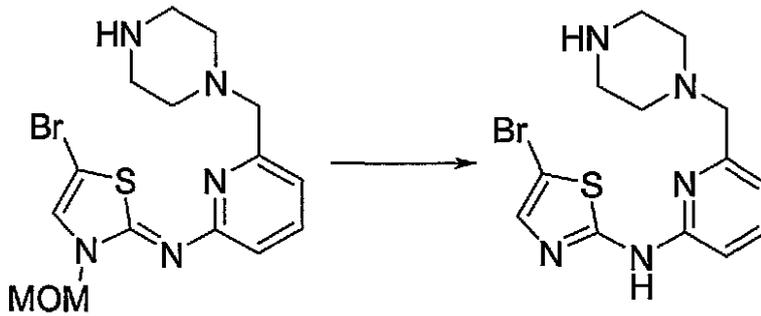
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7 . 9 3 (d d , $J = 8 . 8 , 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 2 - 7 . 4 4 (m , 5 H) , 7 . 1 0 (d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 9 (d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 5 . 9 9 (s , 1 H) , 4 . 2 2 (s , 2 H) , 4 . 0 6 - 3 , 6 0 (m , 4 H) , 3 . 1 5 - 2 . 8 5 (m , 4 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) .

mass : 3 7 7 ($M + 1$) $^+$.

実施例 3

(5 - プロモ - チアゾール - 2 - イル) - (6 - (4 - (2 , 3 - ジフルオロベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イル - メチル) - ピリジン - 2 - イル) - アミンの合成

(1) (5-ブロモ-チアゾール-2-イル)-(6-(ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル)-アミンの合成

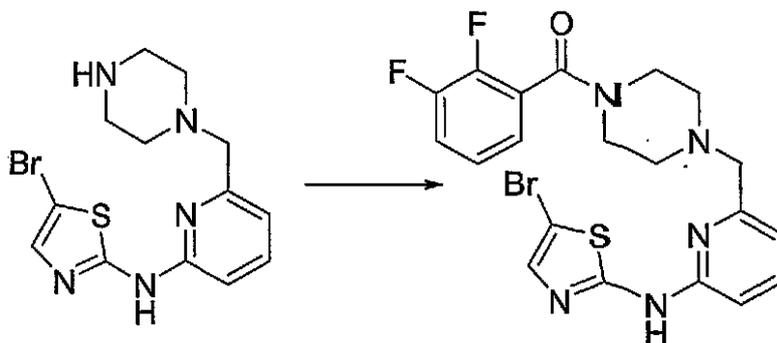


10

実施例1-(6)で得られた化合物509mg(1.28mmol)、クロロホルム5ml、メタノール14mlの混合物に塩酸-1,4-ジオキサン溶液(4M、5ml)を加え、室温にて10時間撹拌した。反応液に塩酸-1,4-ジオキサン溶液1mlを加え、さらに室温にて18時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。これを硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、表題化合物367mg(1.04mmol)を白色個体として得た。

(2) (5-ブロモ-チアゾール-2-イル)-(6-(4-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル)-アミンの合成

20



30

上記(1)で得られた化合物20mg(0.056mmol)、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32.5mg(0.169mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール22.9mg(0.169mmol)、2,3-ジフルオロ安息香酸26.8mg(0.169mmol)、クロロホルム1mlの混合物を室温にて4時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した後飽和食塩水にて洗浄した。これを硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーにて精製し、表題化合物17.0mg(0.034mmol)を無色アールファスとして得た。

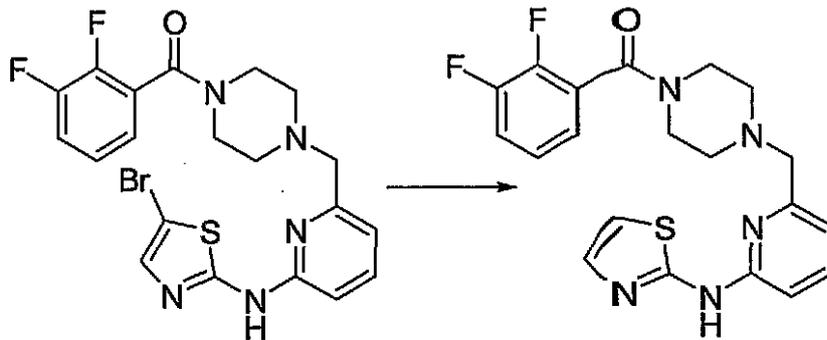
表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.63 (dd, $J = 7.8, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 - 7.09 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.63 - 2.50 (m, 2H)
 mass : 494, 496 ($M + 1$)⁺

40

実施例4

(チアゾール-2-イル)-(6-(4-(2,3-ジフルオロベンゾイル)-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル)-アミンの合成



10

実施例 3 - (2) で得られた化合物 8.5 mg (0.017 mmol) をメタノール 1 mL に溶解し、10%パラジウム炭素 10 mg を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で 1 時間撹拌した。反応液を濾過し、溶媒を減圧濃縮した後、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 4.1 mg (0.010 mmol) を無色アモルファスとして得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H) 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 3.82 (dd, $J = 5.3, 5.1$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H) 3.39 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 5.7, 4.1$ Hz, 2H)

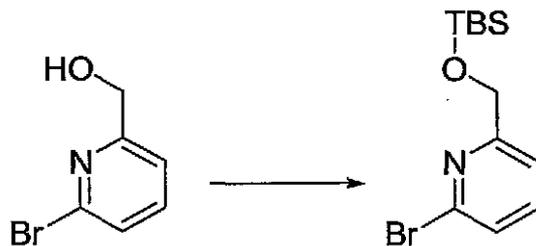
20

mass : 416 ($M + 1$)⁺

実施例 5

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

(1) 2 - プロモ - 6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) ピリジンの合成



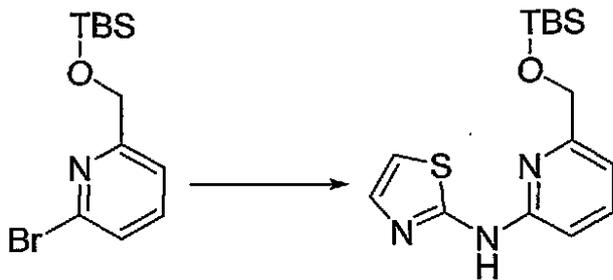
30

(6 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - メタノール 5.00 g をジメチルホルムアミド 50 mL に溶解し、イミダゾール 2.72 g を加えた。氷冷下 tert - ブチルジメチルシリルクロリド 5.21 g を加えた後、室温で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 :

40

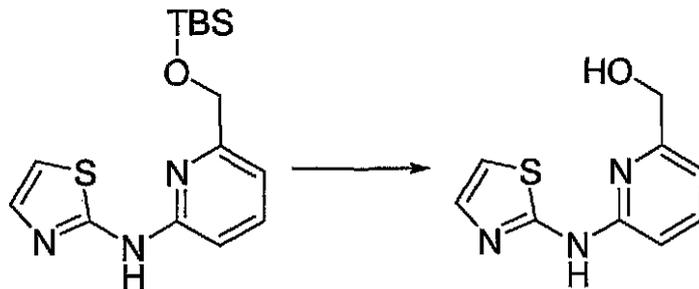
ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

(2) 6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成



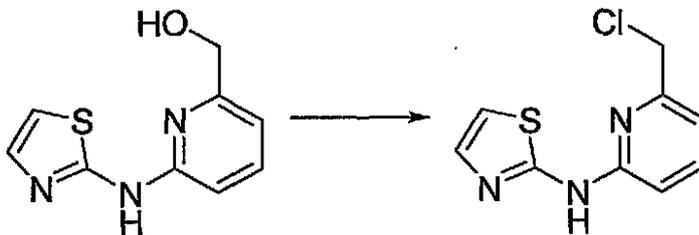
2 - ブロモ - 6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) ピリジン 7 . 85 g、2 - アミノチアゾール 3 . 12 g、9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン 1 . 50 g、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) - クロロホルム錯体 1 . 35 g、リン酸カリウム 13 . 8 g、1 , 4 - ジオキサソ 80 ml の混合物を 100 度にて 4 . 5 時間攪拌し、室温に戻した後、酢酸エチルにて希釈した。不溶物をセライトにて濾別した後、得られた酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

(3) (6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メタノールの合成



6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン 6 . 48 g を 100 ml のテトラヒドロフランに溶解し、氷冷下テトラブチルアンモニウムフルオリド - テトラヒドロフラン溶液 (1 . 0 M、20 . 2 ml) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、リン酸緩衝液 (pH 6 . 8) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮し、表題化合物を得た。

(4) 6 - (クロロメチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成



上記操作で得られた (6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メタノール全量をクロロホルム 150 ml に懸濁させ、塩化チオニル 7 . 37 ml を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルにて希釈した後、2 M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム ~ クロロホルム / メタノール = 20 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

(5) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

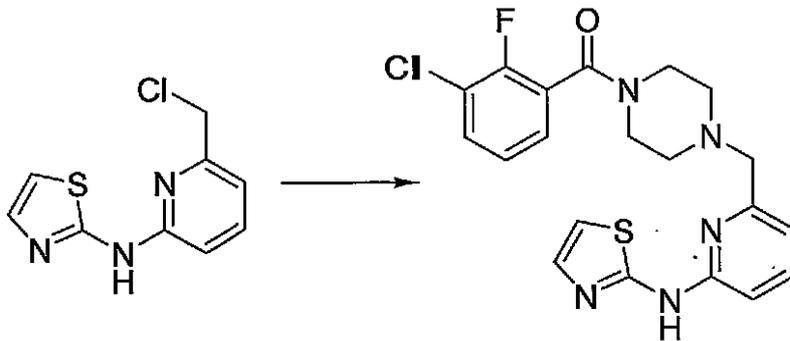
10

20

30

40

50



10

6 - (クロロメチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン 2.70 g、及び参考例 1 で得られた 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン 4.00 g、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 6.25 ml、ジメチルホルムアミド 30 ml の混合物を、90 度で 2 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム～クロロホルム/メタノール = 10 / 1）で精製した後、得られた化合物を酢酸エチルに懸濁させた後、濾取し、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 11.20 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 3H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.60 - 2.36 (m, 4H).

20

mass : 432 (M+1)⁺

以下、実施例 6 - 15、32 - 43 及び 63 を上記実施例 5 と同様の方法で合成した。

実施例 6

6 - ((4 - (2, 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 11.21 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 3H), 3.73 - 3.61 (m, 4H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.60 - 2.38 (m, 4H).

30

mass : 448 (M+1)⁺

実施例 7

6 - ((4 - (3 - クロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 11.20 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.00 - 6.88 (m, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.48 - 3.19 (m, 2H), 2.62 - 2.34 (m, 4H).

40

mass : 414 (M+1)⁺

実施例 8

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 11.21 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.00 - 6.89 (m, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 3.22 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.56 - 2.34 (m, 4H), 2.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H).

mass : 412 (M+1)⁺

50

実施例 9

6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル)
- N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 11.21 (br s , 1 H) , 7.65 (t , J = 7.8 Hz , 1 H) , 7.51 - 7.42 (m , 2 H) , 7.36 (d , J = 3.9 Hz , 1 H) , 7.25 - 7.18 (m , 1 H) , 7.02 - 6.81 (m , 3 H) , 3.75 - 3.60 (m , 4 H) , 3.16 (t , J = 4.3 Hz , 2 H) , 2.61 - 2.40 (m , 4 H) .

mass : 432 (M + 1) $^+$

実施例 10

6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 7.84 - 7.71 (m , 2 H) , 7.48 - 7.40 (m , 2 H) , 7.38 - 7.30 (m , 1 H) , 7.19 - 7.07 (m , 3 H) , 5.00 - 3.36 (m , 8 H) , 2.54 - 2.14 (m , 2 H) .

mass : 444 (M + 1) $^+$

実施例 11

6 - (((1 R , 4 R) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 7.63 - 7.57 (m , 1 H) , 7.50 - 7.44 (m , 2 H) , 7.37 - 7.31 (m , 1 H) , 7.19 - 7.13 (m , 1 H) , 7.04 - 6.99 (m , 1 H) , 6.87 - 6.77 (m , 2 H) , 4.93 - 2.82 (m , 8 H) , 2.05 and 1.99 (each d , J = 10.0 Hz , total 1 H) , 1.83 (d , J = 10.0 Hz , 1 H)

mass : 444 , 446 (M + 1) $^+$

実施例 12

6 - ((4 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル)
- N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) : 7.94 (dd , J = 8.4 , 7.2 Hz , 1 H) , 7.80 - 7.74 (m , 1 H) , 7.53 (d , J = 3.6 Hz , 1 H) , 7.46 - 7.40 (m , 1 H) , 7.32 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 7.26 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.23 (t , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.19 (d , J = 3.6 Hz , 1 H) , 4.53 (s , 2 H) , 4.15 - 4.00 (m , 2 H) , 3.72 - 3.64 (m , 2 H) , 3.59 - 3.52 (m , 2 H) , 3.48 - 3.41 (m , 2 H)

mass : 478 (M + 1) $^+$

実施例 13

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) : 7.95 (dd , J = 8.4 , 7.2 Hz , 1 H) , 7.86 (br t , J = 7.6 Hz , 1 H) , 7.75 (br t , J = 6.4 Hz , 1 H) , 7.55 (d , J = 4.4 Hz , 1 H) , 7.49 (t , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.34 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 7.27 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.20 (d , J = 4.4 Hz , 1 H) , 4.54 (s , 2 H) , 4.16 - 4.00 (m , 2 H) , 3.74 - 3.66 (m , 2 H) , 3.61 - 3.53 (m , 2 H) , 3.50 - 3.42 (m , 2 H)

mass : 466 (M + 1) $^+$

実施例 14

10

20

30

40

50

6 - (((3 R) - 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.60 (t , $J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H) , 7.49 (d , $J = 3.7\text{ Hz}$, 1 H) , 7.43 (t , $J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H) , 7.26 - 7.11 (m , 2 H) , 7.06 - 7.01 (m , 1 H) , 6.85 (d , $J = 3.1\text{ Hz}$, 1 H) , 6.80 (d , $J = 8.0\text{ Hz}$, 1 H) , 5.00 - 2.20 (m , 9 H) , 1.50 - 1.25 (m , 3 H)

mass : 446 , 448 ($M + 1$) $^+$

実施例 15

6 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

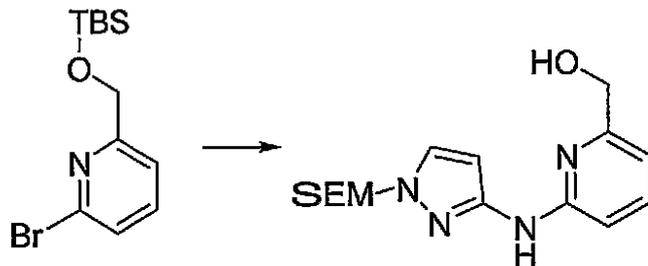
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.65 (br t , $J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H) , 7.60 (dd , $J = 8.0$, 7.2 Hz , 1 H) , 7.51 (br t , $J = 7.8\text{ Hz}$, 1 H) , 7.48 (d , $J = 3.6\text{ Hz}$, 1 H) , 7.31 (t , $J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H) , 7.00 (d , $J = 7.2\text{ Hz}$, 1 H) , 6.89 (t , $J = 54.8\text{ Hz}$, 1 H) , 6.85 (d , $J = 3.6\text{ Hz}$, 1 H) , 6.82 (d , $J = 8.0\text{ Hz}$, 1 H) , 3.90 - 3.83 (m , 2 H) , 3.76 (s , 2 H) , 3.41 - 3.33 (m , 2 H) , 2.71 (br t , $J = 4.8\text{ Hz}$, 2 H) , 2.61 - 2.52 (m , 2 H)

mass : 448 ($M + 1$) $^+$

実施例 16

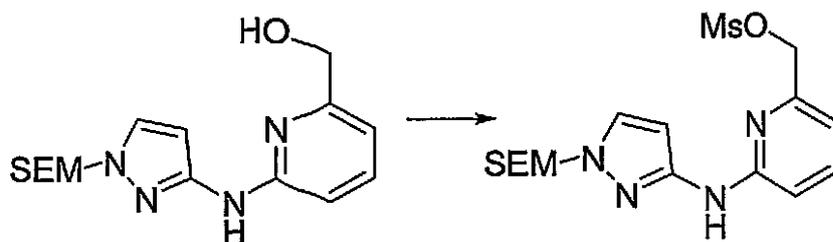
6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

(1) (6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) メタノールの合成



実施例 5 - (1) で得られた 2 - ブロモ - 6 ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) ピリジン 及び 参考例 2 で得られた 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 - H - ピラゾール - 3 - アミン を 用い、 実施例 5 - (2) ~ (3) と 同 様 の 方 法 に よ り、 表 題 化 合 物 を 得 た。

(2) 6 - (メタンズルホニルオキシメチル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成



(6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) メタノール 10 mg、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン 27 μl 、 クロロホルム 1 ml の 混 合 物 に 室 温 に て 塩 化 メ タ ン ス ル ホ ニ ル 7.3 μl を 加 え、 1 時 間 攪 拌 し た。 反 応 混 合 物 を 飽 和 食 塩 水 に て 洗 浄 し、 有 機 層 を 無 水

10

20

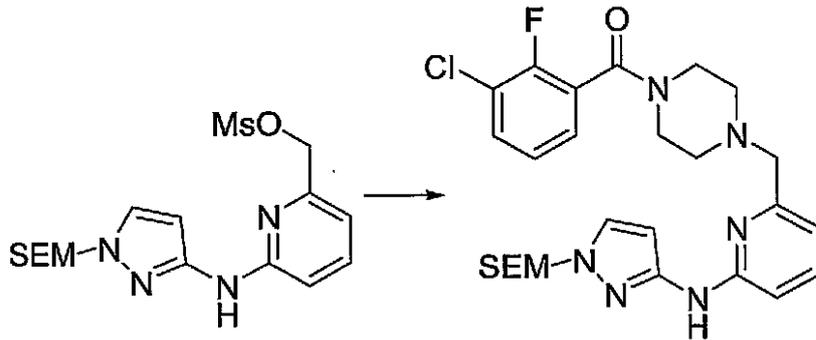
30

40

50

硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を得た。

(3) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミンの合成

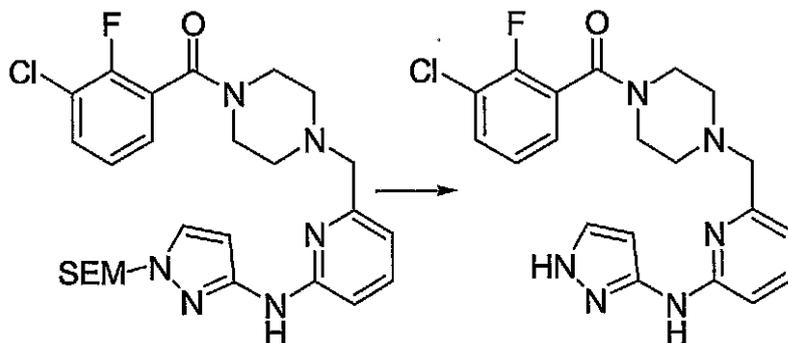


10

6 - (メタンスルホニルオキシメチル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミン 10 mg、及び参考例 1 で得られた 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル)ピペラジンの塩酸塩 40 mg、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 27 μ l、クロロホルム 1 ml の混合物を、60 度で 5 時間撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム ~ クロロホルム / メタノール = 20 / 1) で精製し、表題化合物を得た。

20

(4) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンの合成



30

(6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミン 18 mg をトリフルオロ酢酸 900 μ l と水 100 μ l に溶解し、室温で 5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム ~ クロロホルム / メタノール = 10 / 1) で精製し、表題化合物を得た。

40

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.51 (dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.87 (brs, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.37 (brs, 2H), 2.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.51 (brs, 2H)

mass : 415 ($M + 1$)⁺

以下、実施例 17 - 31 を上記実施例 16 と同様の方法で合成した。

50

実施例 17

6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.57 - 7.47 (m , 3 H) , 7.31 - 7.10 (m , 4 H) , 6.90 (d , $J = 8.0\text{ Hz}$, 1 H) , 6.82 (d , $J = 7.4\text{ Hz}$, 1 H) , 5.98 (d , $J = 2.0\text{ Hz}$, 1 H) , 3.97 - 3.80 (m , 2 H) , 3.62 (s , 2 H) , 3.38 - 3.23 (m , 2 H) , 2.68 - 2.59 (m , 2 H) , 2.59 - 2.40 (m , 2 H)

mass : 431 ($M + 1$) $^+$

実施例 18

6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.01 (dd , $J = 8.8$, 7.2 Hz , 1 H) , 7.89 (dd , $J = 7.2$, 2.4 Hz , 1 H) , 7.79 (d , $J = 2.4\text{ Hz}$, 1 H) , 7.67 - 7.58 (m , 2 H) , 7.14 (d , $J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H) , 7.04 (brd , $J = 7.2\text{ Hz}$, 1 H) , 6.16 (d , $J = 2.4\text{ Hz}$, 1 H) , 4.13 - 4.03 (m , 1 H) , 4.00 - 3.89 (m , 1 H) , 3.97 (s , 2 H) , 3.44 (brt , $J = 5.2\text{ Hz}$, 2 H) , 2.88 - 2.80 (m , 2 H) , 2.73 - 2.66 (m , 2 H)

mass : 465 ($M + 1$) $^+$

実施例 19

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.01 (dd , $J = 8.8$, 7.2 Hz , 1 H) , 7.84 (brt , $J = 7.2\text{ Hz}$, 1 H) , 7.79 (d , $J = 2.4\text{ Hz}$, 1 H) , 7.71 (brt , $J = 7.2\text{ Hz}$, 1 H) , 7.49 (brt , $J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H) , 7.14 (d , $J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H) , 7.04 (dd , $J = 7.2$, 1.2 Hz , 1 H) , 6.16 (d , $J = 2.4\text{ Hz}$, 1 H) , 4.05 - 3.97 (m , 2 H) , 3.97 (s , 2 H) , 3.58 - 3.51 (m , 2 H) , 2.82 (brt , $J = 4.8\text{ Hz}$, 2 H) , 2.70 (brt , $J = 4.8\text{ Hz}$, 2 H)

mass : 449 ($M + 1$) $^+$

実施例 20

6 - ((4 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.01 (dd , $J = 8.8$, 7.2 Hz , 1 H) , 7.81 - 7.73 (m , 2 H) , 7.43 - 7.37 (m , 1 H) , 7.23 (t , $J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H) , 7.14 (d , $J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H) , 7.04 (d , $J = 7.2\text{ Hz}$, 1 H) , 6.16 (d , $J = 2.4\text{ Hz}$, 1 H) , 4.05 - 3.93 (m , 4 H) , 3.57 - 3.50 (m , 2 H) , 2.82 (brt , $J = 4.8\text{ Hz}$, 2 H) , 2.70 (brt , $J = 4.8\text{ Hz}$, 2 H)

mass : 459 ($M + 1$) $^+$

実施例 21

6 - ((4 - ((3 , 4 - ジクロロフェニル) アセチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.97 (dd , $J = 8.8$, 7.6 Hz , 1 H) , 7.80 (d , $J = 2.4\text{ Hz}$, 1 H) , 7.47 (d , $J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H) , 7.44 (d , $J = 2.0\text{ Hz}$, 1 H) , 7.19 (dd , $J = 8.4$, 2.0 Hz , 1 H) , 7.13 (brd , $J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H) , 7.04 (brd , $J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H)

10

20

30

40

50

, 6.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 6H), 2.83 - 2.74 (m, 4H)

mass: 445 (M+1)⁺

実施例 2 2

6 - ((4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.64 (brt, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 2H), 2.55 - 2.47 (m, 2H)

mass: 431 (M+1)⁺

実施例 2 3

6 - (((1 s, 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.58 - 7.42 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 2H), 6.97 - 6.81 (m, 2H), 6.06 - 5.96 (m, 1H), 4.95 - 2.72 (m, 8H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H)

mass: 427 (M+1)⁺

実施例 2 4

6 - (1 - (4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.52 (dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.83 (brs, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.34 (brs, 2H), 2.72 - 2.40 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

mass: 429 (M+1)⁺

実施例 2 5

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (CD₃OD) : 7.99 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.69 - 2.64 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

mass: 429 (M+1)⁺

実施例 2 6

6 - ((4 - (2, 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

¹H - NMR (CD₃OD) : 7.96 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 5.95 (d

10

20

30

40

50

, J = 0.8 Hz, 1 H), 4.13 - 4.03 (m, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.98 - 3.88 (m, 1 H), 3.47 (brt, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.03 - 2.89 (m, 2 H), 2.82 (brt, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H)

mass: 445 (M + 1)⁺

実施例 27

6 - ((1S, 4S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イル)メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (CD₃OD) : 7.85 - 7.81 (m, 1 H), 7.67 - 7.60 (m, 1 H), 7.45 - 7.38 (m, 1 H), 7.33 - 7.25 (m, 1 H), 7.15 - 7.08 (m, 1 H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 4.63 - 4.51 (m, 1 H), 4.49 - 4.36 (m, 3 H), 4.00 - 3.93 (m, 1 H), 3.81 - 3.75 (m, 1 H), 3.68 - 3.58 (m, 1 H), 3.56 - 3.50 (m, 1 H), 3.38 - 3.31 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.30 - 2.20 (m, 1 H)

mass: 441 (M + 1)⁺

実施例 28

6 - ((4 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (CD₃OD) : 7.90 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.75 - 7.69 (m, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.40 - 7.33 (m, 1 H), 7.20 (t, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.90 - 3.78 (m, 2 H), 3.67 - 3.55 (m, 2 H), 3.44 - 3.34 (m, 2 H), 2.64 (brt, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.53 (brt, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H)

mass: 473 (M + 1)⁺

実施例 29

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (CD₃OD) : 7.90 (s, 1 H), 7.81 (brt, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.68 (brt, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.89 - 3.82 (m, 2 H), 3.65 - 3.57 (m, 2 H), 3.43 - 3.37 (m, 2 H), 2.65 (brt, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.54 (brt, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H)

mass: 463 (M + 1)⁺

実施例 30

6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (CD₃OD) : 7.91 - 7.84 (m, 2 H), 7.64 - 7.50 (m, 3 H), 6.82 (brd, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.90 - 3.80 (m, 2 H), 3.65 - 3.56 (m, 2 H), 2.66 (brt, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.63 - 2.49 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H)

mass: 479 (M + 1)⁺

実施例 31

6 - ((4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミンの合成

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.96 (dd, $J = 8.8, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 5H), 7.09 (brd, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (brd, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.04 - 3.60 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 2.95 - 2.65 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.10 - 1.05 (m, 2H), 0.82 - 0.77 (m, 2H)
 mass : 403 ($M + 1$)⁺

実施例 3 2

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

mass : 433 ($M + 1$)⁺

10

実施例 3 3

6 - (((3R) - 4 - ベンゾイル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 12.31 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 7.50 - 7.10 (m, 7H), 4.60 - 2.80 (m, 9H), 1.31 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H).

mass : 395 ($M + 1$)⁺

実施例 3 4

フェニル (1 - ((6 - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) メタノンのトリフルオロ酢酸塩の合成

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 12.39 (s, 1H), 9.94 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 2H), 4.60 - 4.20 (m, 2H), 4.00 - 3.20 (m, 5H), 2.10 - 1.75 (m, 4H).

mass : 380 ($M + 1$)⁺

実施例 3 5

6 - ((4 - ベンゾイル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

30

mass : 395 ($M + 1$)⁺

実施例 3 6

6 - ((4 - (2, 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 12.35 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 2H), 4.60 - 3.10 (m, 10H).

mass : 449 ($M + 1$)⁺

実施例 3 7

40

6 - ((4 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

mass : 449 ($M + 1$)⁺

実施例 3 8

6 - ((4 - (3 - ブロモベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

mass : 459, 461 ($M + 1$)⁺

実施例 3 9

6 - ((4 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

50

mass : 449 (M + 1)⁺

実施例 40

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 12 . 18 (brs , 1H) , 8 . 30 (s , 1H) , 7 . 83 - 7 . 75 (m , 3H) , 7 . 55 - 7 . 45 (m , 1H) , 7 . 13 (d , J = 7 . 3 Hz , 1H) , 7 . 05 (d , J = 8 . 3 Hz , 1H) , 3 . 78 - 3 . 65 (m , 4H) , 3 . 32 - 3 . 22 (m , 2H) , 2 . 62 - 2 . 52 (m , 2H) , 2 . 51 - 2 . 43 (m , 2H) .

mass : 467 (M + 1)⁺

実施例 41

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (ジフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

¹H - NMR (CD₃OD) : 8 . 27 (s , 1H) , 7 . 94 (dd , J = 8 . 0 , 7 . 2 Hz , 1H) , 7 . 76 (brt , J = 7 . 2 Hz , 1H) , 7 . 64 (brt , J = 6 . 8 Hz , 1H) , 7 . 44 (t , J = 7 . 6 Hz , 1H) , 7 . 32 (d , J = 7 . 2 Hz , 1H) , 7 . 24 (d , J = 8 . 0 Hz , 1H) , 7 . 02 (t , J = 5 . 4 . 8 Hz , 1H) , 4 . 58 (s , 2H) , 3 . 73 - 3 . 46 (m , 6H)

mass : 449 (M + 1)⁺

実施例 42

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

¹H - NMR (CD₃OD) : 7 . 98 (dd , J = 8 . 4 , 7 . 2 Hz , 1H) , 7 . 62 (dt , J = 8 . 0 , 1 . 2 Hz , 1H) , 7 . 44 - 7 . 37 (m , 2H) , 7 . 32 - 7 . 25 (m , 3H) , 4 . 58 (s , 2H) , 4 . 20 - 3 . 92 (m , 2H) , 3 . 69 (brs , 2H) , 3 . 57 (brs , 2H) , 3 . 45 (brs , 2H) , 2 . 45 (d , J = 1 . 2 Hz , 3H)

mass : 446 (M + 1)⁺

実施例 43

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - シアノ - チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミンの合成

¹H - NMR (CDCl₃) : 11 . 06 (brs , 1H) , 8 . 00 (s , 1H) , 7 . 72 (dd , J = 8 . 0 , 7 . 2 Hz , 1H) , 7 . 47 - 7 . 42 (m , 1H) , 7 . 33 - 7 . 25 (m , 1H) , 7 . 20 - 7 . 12 (m , 2H) , 6 . 82 (d , J = 8 . 0 Hz , 1H) , 3 . 92 - 3 . 83 (m , 2H) , 3 . 79 (s , 2H) , 3 . 45 - 3 . 29 (m , 2H) , 2 . 71 - 2 . 45 (m , 4H)

mass : 457 (M + 1)⁺

実施例 44

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

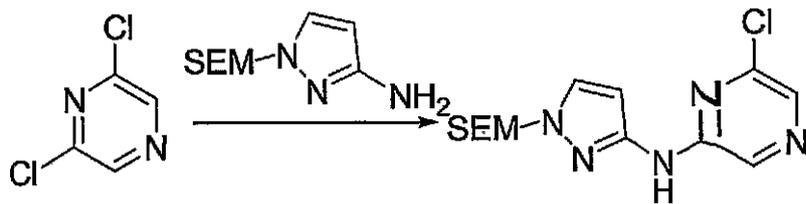
(1) 6 - クロロ - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミンの合成

10

20

30

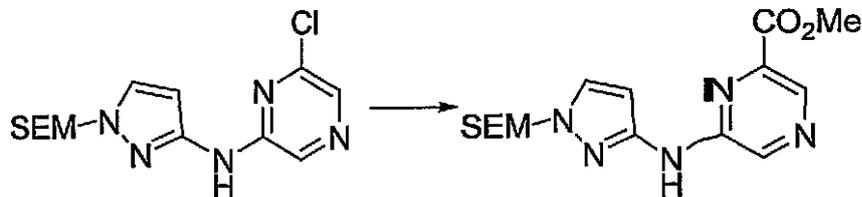
40



2,6-ジクロロピラジン 1.78 g、参考例 2 で得られた 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン 2.84 g、9,9-ジメチル - 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン 690 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) - クロロホルム錯体 620 mg、リン酸カリウム 5.07 g、1,4-ジオキサン 25 ml の混合物を 100 度にて 2 時間攪拌し、室温に戻した後、酢酸エチルにて希釈した。不溶物をセライトにて濾別した後、得られた酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 ~ 1/1)にて精製し、表題化合物を得た。

10

(2) 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの合成

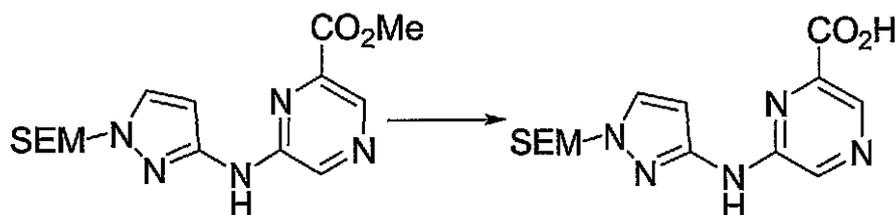


20

6 - クロロ - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン 2.41 g、酢酸パラジウム 320 mg、1,1'-ビスジフェニルフォスフィノフェロセン 790 mg、炭酸水素ナトリウム 890 mg、メタノール 10 ml、N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml の混合物を、一酸化炭素加圧下(3気圧)、100度にて15時間攪拌し、室温に戻した後、酢酸エチルにて希釈した。不溶物をセライトにて濾別した後、得られた酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 ~ 1/1)にて精製し、表題化合物を得た。

30

(3) 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸の合成



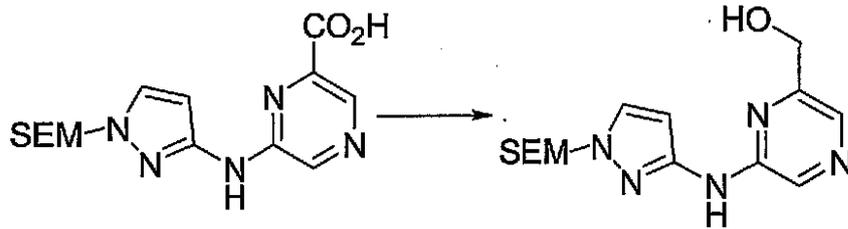
40

6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル 52 mg、テトラヒドロフラン 0.5 ml、メタノール 1 ml の混合物に水酸化ナトリウム水溶液(1.0 M、0.5 ml)を加え、室温にて15時間攪拌した。得られた反応液を酢酸エチルにて希釈した後、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮し、表題化合物を得た。

(4) (6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾ

50

6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) メタノールの合成

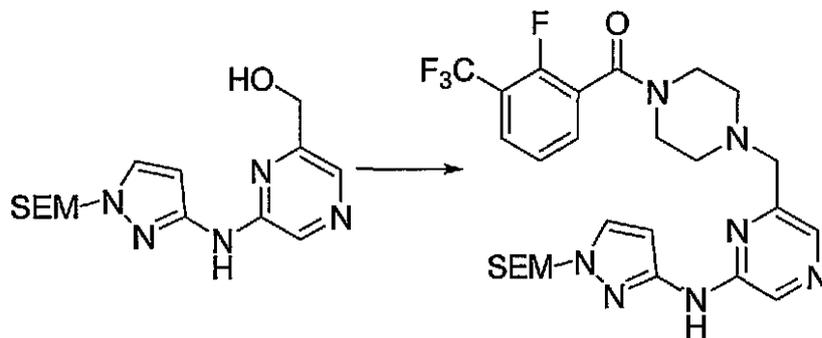


6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸 28 mg、N, N - ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物に、N, N' - カルボニルジイミダゾール 84 mg を加え、室温にて 15 時間攪拌した後、水素化ほう酸ナトリウム 20 mg の水溶液 200 μ l を加え、攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム ~ クロロホルム / メタノール = 10 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

10

(5) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミンの合成

20

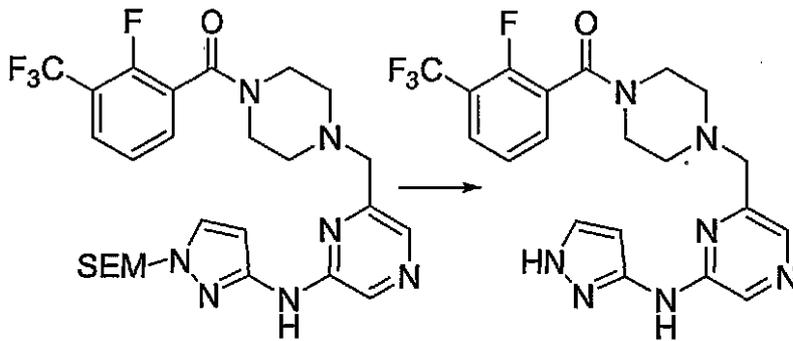


(6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピラジン - 2 - イル) メタノール 2.14 g、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 2.32 ml、クロロホルム 40 ml の混合物に室温にて塩化メタンスルホニル 619 μ l を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に N, N - ジイソプロピルエチルアミン 2.32 ml を加えた後、参考例 7 で得られた 1 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジンの塩酸塩 3.13 g を加え、50 度にて 2 時間攪拌した。得られた反応混合物を重曹水、飽和食塩水にて洗浄し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム ~ クロロホルム / メタノール = 20 / 1) で精製し、表題化合物を得た。

30

(6) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

40



10

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン 2 . 4 9 g をトリフルオロ酢酸 2 5 m l と水 2 . 5 m l に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水、水及び飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム ~ クロロホルム / メタノール = 5 / 1) で精製し、表題化合物を固体として得た。得られた固体にエタノールを加え、8 0 に加熱することによって溶解させた。この溶液にヘプタンを加えた後加熱を止め、室温までゆっくり冷却した。さらにヘプタンを加えた後、固体を濾過し、乾燥することによって表題化合物の結晶を得た。

20

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 7 0 - 7 . 5 6 (m , 2 H) , 7 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 6 . 2 6 (s , 1 H) , 3 . 8 9 (b r s , 2 H) , 3 . 6 4 (s , 2 H) , 3 . 3 7 (b r s , 2 H) , 2 . 6 6 (d d , J = 5 . 1 , 4 . 9 \text{ Hz } , 2 H) , 2 . 5 4 (b r s , 2 H)

mass : 4 5 0 (M + 1) $^+$

融点 : 1 6 0 - 1 6 3

以下、実施例 4 5 - 5 4、5 6 - 6 0 及び 1 1 3 - 1 1 5 を上記実施例 4 4 と同様の方法で合成した。

30

実施例 4 5

6 - ((4 - (2 , 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 0 6 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 7 (m , 2 H) , 7 . 2 8 - 7 . 1 7 (m , 2 H) , 6 . 2 6 (s , 1 H) , 3 . 9 6 - 3 . 7 8 (m , 4 H) , 3 . 6 3 (s , 2 H) , 2 . 7 2 - 2 . 4 3 (m , 4 H)

mass : 4 3 2 (M + 1) $^+$

実施例 4 6

6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 1 1 - 8 . 0 3 (m , 1 H) , 7 . 8 7 - 7 . 6 5 (m , 1 H) , 7 . 5 7 - 7 . 4 2 (m , 2 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 2 2 - 7 . 1 3 (m , 1 H) , 6 . 3 4 - 6 . 2 2 (m , 1 H) , 4 . 9 7 - 2 . 7 0 (m , 8 H) , 2 . 1 0 - 1 . 8 0 (m , 2 H)

mass : 4 2 8 (M + 1) $^+$

実施例 4 7

6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル

40

50

) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 4 6 (s , 1 H) , 8 . 0 8 and 8 . 0 5 (each s , total 1 H) , 8 . 0 2 - 7 . 8 0 (m , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 5 1 and 7 . 4 8 (each d , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$, total 1 H) , 7 . 3 3 (t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 3 0 and 6 . 2 6 (each s , total 1 H) , 4 . 9 5 - 2 . 7 2 (m , 8 H) , 2 . 0 7 and 2 . 0 2 (each d , $J = 1 0 . 0 \text{ Hz}$, total 1 H) , 1 . 8 5 (d , $J = 1 0 . 0 \text{ Hz}$, 1 H)

mass : 4 6 2 ($M + 1$) $^+$

10

実施例 4 8

6 - ((1 R , 4 R) - 5 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 4 6 (s , 1 H) , 8 . 0 8 and 8 . 0 5 (each s , total 1 H) , 8 . 0 2 - 7 . 8 0 (m , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 7 . 5 1 and 7 . 4 8 (each d , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$, total 1 H) , 7 . 3 3 (t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 3 0 and 6 . 2 6 (each s , total 1 H) , 4 . 9 5 - 2 . 7 2 (m , 8 H) , 2 . 0 7 and 2 . 0 2 (each d , $J = 1 0 . 0 \text{ Hz}$, total 1 H) , 1 . 8 5 (d , $J = 1 0 . 0 \text{ Hz}$, 1 H)

mass : 4 6 2 ($M + 1$) $^+$

20

実施例 4 9

6 - ((4 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1 0 . 0 5 (s , 1 H) , 8 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 8 5 - 7 . 8 0 (m , 1 H) , 7 . 6 4 (s , 1 H) , 7 . 4 7 (dd , $J = 6 . 3 , 6 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 2 7 (dd , $J = 8 . 0 , 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 5 2 (s , 1 H) , 4 . 4 0 (s , 2 H) , 3 . 5 8 - 3 . 2 4 (m , 4 H) , 2 . 5 5 - 2 . 4 8 (m , 4 H)

mass : 4 6 0 , 4 6 2 ($M + 1$) $^+$

30

実施例 5 0

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 4 5 (dd , $J = 7 . 0 , 6 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 2 4 (m , 2 H) , 7 . 1 5 (t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 2 6 (s , 1 H) , 3 . 8 6 (brs , 2 H) , 3 . 6 4 (s , 2 H) , 3 . 3 8 (brs , 2 H) , 2 . 6 5 (dd , $J = 5 . 3 , 4 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 5 3 (brs , 2 H)

実施例 5 1

6 - ((4 - (2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1 0 . 0 5 (s , 1 H) , 8 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 9 8 - 7 . 9 3 (m , 1 H) , 7 . 8 0 - 7 . 7 4 (m , 1 H) , 7 . 7 0 - 7 . 6 2 (m , 2 H) , 6 . 5 2 (s , 1 H) , 4 . 4 1 (s , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 2 0 (m , 4 H) , 2 . 5 5 - 2 . 4 0 (m , 4 H)

mass : 4 6 6 ($M + 1$) $^+$

40

実施例 5 2

6 - (((3 R) - 4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 3

50

- メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.00 - 2.20 (m, 9H), 1.50 - 1.25 (m, 3H)

mass : 464 ($M + 1$)⁺

実施例 5 3

6 - ((4 - (3 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 7.30 - 7.05 (m, 4H), 6.94 - 6.90 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 5.1\text{ Hz}$, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 2H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.00 (dd, $J = 8.5, 1.7\text{ Hz}$, 2H), 0.72 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H)

mass : 422 ($M + 1$)⁺

実施例 5 4

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 1H), 7.68 - 7.50 (m, 3H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 4H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.93 (t, $J = 4.8\text{ Hz}$, 1H), 2.83 (dd, $J = 5.6, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H)

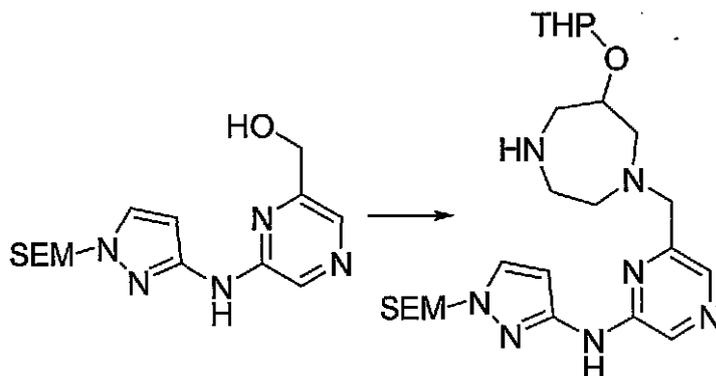
mass : 464 ($M + 1$)⁺

実施例 5 5

30

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) - 6 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

(1) 6 - ((6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - N - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成



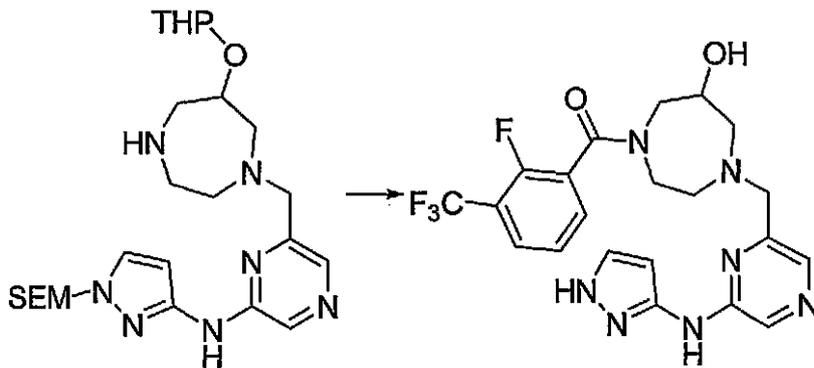
40

(6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ)ピラジン - 2 - イル)メタノール 44.9 mg、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 73 μl 、クロロホルム 4 ml の混合物に室温にて塩化メタンスルホ

50

ニル 16 μ l を加え、1 時間攪拌した。この反応混合物を参考例 5 で得られた 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 4 - ジアゼパンのクロロホルム溶液 2 ml に滴下し、反応混合物を室温にて 15 時間攪拌した。得られた反応混合物を水、飽和食塩水にて洗浄し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を塩基性薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム / メタノール = 30 / 1) で精製し、表題化合物を得た。

(2) 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) - 6 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの合成



6 - ((6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) メチル) - N - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン) 及び 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を用い、実施例 3 - (2) と同様の方法によりアミド化反応を行った後、トリフルオロ酢酸を用いた実施例 16 - (4) と同様の方法により脱保護反応を行う事により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.48 - 8.39 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 - 7.43 (m, 3H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 6.37 - 6.27 (m, 1H), 4.17 - 2.67 (m, 11H)

mass : 480 ($\text{M} + 1$)⁺

実施例 56

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.87 (brs, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.37 (brs, 2H), 2.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.52 (brs, 2H), 2.31 (s, 3H)

mass : 430 ($\text{M} + 1$)⁺

実施例 57

6 - ((4 - (2 - フルオロ - (3 - トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 12.16 (brs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 - 8.39 (m, 2H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 4H), 3.40 (brs, 2H), 2.78 - 2.51 (m, 4H)

mass : 468 ($\text{M} + 1$)⁺

実施例 58

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル)
- N - チアゾール - 2 - イルピラジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.33 (s , 1 H) , 8.24 (s , 1 H) , 7.56 (d , $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.49 - 7.42 (m , 1 H) , 7.30 - 7.23 (m , 2 H) , 7.14 (t , $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H) , 6.95 (d , $J = 3.7 \text{ Hz}$, 1 H) , 3.87 (b r s , 2 H) , 3.79 (s , 2 H) , 3.34 (b r s , 2 H) , 2.72 (t , $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.59 (b r s , 2 H)

mass : 433 ($M + 1$)⁺

実施例 5 9

2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル)
- N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリミジン - 4 - アミンの合成

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.35 (d , $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.53 (d , $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2 H) , 7.46 - 7.42 (m , 1 H) , 7.28 - 7.26 (m , 1 H) , 7.15 (t , $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.10 - 7.00 (m , 1 H) , 6.23 (s , 1 H) , 4.00 - 3.80 (m , 2 H) , 3.73 (s , 2 H) , 3.60 - 3.30 (m , 2 H) , 2.71 (t , $J = 5.1 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.71 - 2.51 (m , 2 H)

mass : 416 ($M + 1$)⁺

実施例 6 0

2 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリミジン - 4 - アミンの合成

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.35 (d , $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.66 (t , $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.64 - 7.50 (m , 3 H) , 7.53 (d , $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.32 (t , $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.05 (s , 1 H) , 6.24 (s , 1 H) , 4.00 - 3.80 (m , 2 H) , 3.73 (s , 2 H) , 3.50 - 3.35 (m , 2 H) , 2.72 (t , $J = 5.1 \text{ Hz}$, 2 H) , 2.70 - 2.55 (m , 2 H)

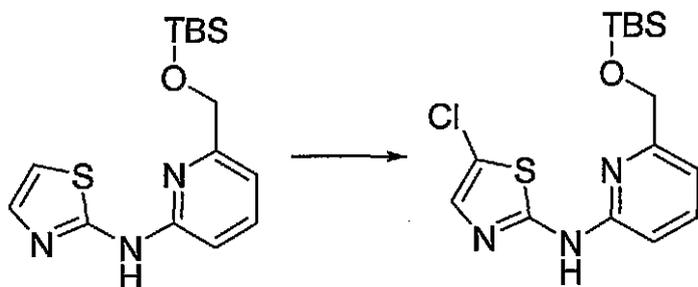
mass : 450 ($M + 1$)

実施例 6 1

6 - ((4 - (3 - フロイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

30

(1) 6 - (((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

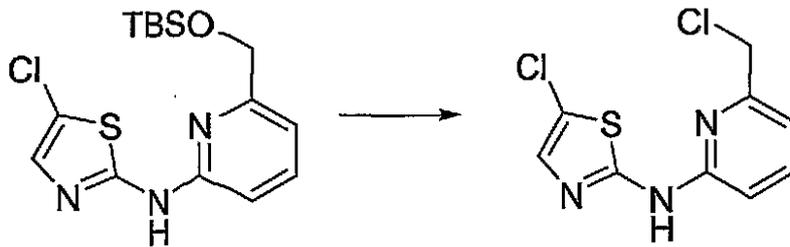


40

実施例 5 - (2) で得られた 6 - (((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン 2 g を 1 , 4 - ジオキサン 20 ml に溶解し、室温にて N - クロロスクシンイミド 832 mg を加えた。反応混合物を 2 時間加熱還流した後、室温に戻し、酢酸エチルにて希釈した後、水、飽和食塩水にて洗浄し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を得た。

(2) 6 - (クロロメチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

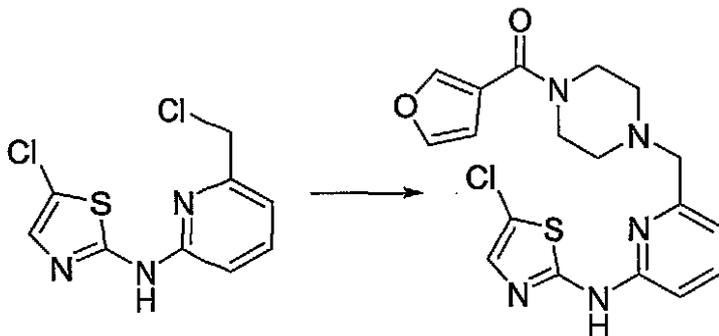
50



6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル - N - (5 - クロ
ロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 5 - (3) 及び (4) と
同様の方法により、表題化合物を得た。

10

(3) 6 - ((4 - (3 - フロイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロ
ロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成



20

6 - (クロロメチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミ
ン、及び参考例 1 同様に、工程 (7) - (8) 記載の方法に従い合成した 1 - (3 - フロ
イル) ピペラジンをを用い、実施例 5 - (5) と同様の方法により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 11.47 (s , 1 H) , 8.01 (s , 1 H) ,
7.72 - 7.68 (m , 2 H) , 7.37 (s , 1 H) , 7.02 (d , J = 7.4 Hz , 1 H) , 6.89 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 6.64 - 6.63 (m , 1 H)
, 3.66 (s , 2 H) , 3.60 - 3.58 (m , 4 H) , 2.50 - 2.48 (m , 4 H) .

30

mass : 404 (M + 1) $^+$

以下、実施例 6 2、及び 6 4 - 7 7 を上記実施例 6 1 と同様の方法で合成した。

実施例 6 2

6 - ((4 - (2 - フロイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル - N - (5 - クロロチアゾ
ール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 11.48 (s , 1 H) , 7.82 - 7.80 (m , 1 H) , 7.71 (t , J = 7.8 Hz , 1 H) , 7.37 (s , 1 H) , 7.03 (d , J = 7.0 Hz , 1 H) , 6.97 (dd , J = 3.5 , 0.8 Hz , 1 H) , 6.90 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 6.61 - 6.59 (m , 1 H) , 3.73 - 3.64 (m , 6 H) , 2.53 - 2.47 (m , 4 H) .

40

mass : 404 (M + 1) $^+$

実施例 6 3

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル)
メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 7.64 - 7.55 (m , 1 H) , 7.55 - 7.37 (m , 2 H) , 7.33 - 7.22 (m , 1 H) , 7.18 - 6.98 (m , 2 H) , 6.86 - 6.81 (m , 1 H) , 6.78 (dd , J = 9.2 , 8.6 Hz , 1 H) , 3.92 - 3.78 (m , 4 H) , 3.49 - 3.36 (m , 2 H) , 2.96 (dd , J

50

= 5.7, 4.1 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.07 - 1.78 (m, 2H)

mass : 446 (M + 1)⁺

実施例 6 4

6 - ((4 - (ピラジン - 2 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 11.48 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.51 - 2.44 (m, 2H).

mass : 416 (M + 1)⁺

実施例 6 5

6 - ((4 - (3 - チエニルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 11.48 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 4.7, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.65 - 3.45 (m, 2H), 3.39 - 3.37 (m, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 4H).

mass : 420 (M + 1)⁺

実施例 6 6

6 - ((4 - (2 - チエニルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 11.48 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 4H), 3.39 - 3.24 (m, 2H), 2.58 - 2.42 (m, 4H).

mass : 420 (M + 1)⁺

実施例 6 7

6 - ((4 - (チアゾール - 2 - イルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 11.48 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.31 (brs, 2H), 3.68 (brs, 4H), 2.64 - 2.51 (m, 4H).

mass : 421 (M + 1)⁺

実施例 6 8

6 - ((4 - ((2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 11.48 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.66 (brs, 4H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51 - 2.45 (m, 4H).

mass : 435 (M + 1)⁺

実施例 6 9

10

20

30

40

50

6 - ((4 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 11.50 (br s , 1 H) , 7.75 - 7.69 (m , 2 H) , 7.38 (s , 1 H) , 7.04 (br s , 1 H) , 6.91 (br s , 1 H) , 6.52 (s , 1 H) , 4.07 - 3.80 (m , 2 H) , 3.86 (s , 3 H) , 3.79 - 3.56 (m , 2 H) , 3.38 - 3.21 (m , 2 H) , 2.51 - 2.38 (m , 4 H) .

mass : 418 (M + 1) ⁺

実施例 70

10

6 - ((4 - (2 - シアノベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 11.47 (s , 1 H) , 7.93 (dd , J = 7.8 , 0.8 Hz , 1 H) , 7.77 (dt , J = 1.2 , 7.6 Hz , 1 H) , 7.70 (dd , J = 8.2 , 7.4 Hz , 1 H) , 7.62 (dt , J = 1.2 , 7.6 Hz , 1 H) , 7.56 (dd , J = 7.8 , 0.8 Hz , 1 H) , 7.37 (s , 1 H) , 7.02 (d , J = 7.0 Hz , 1 H) , 6.89 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 3.74 - 3.64 (m , 4 H) , 3.26 - 3.20 (m , 2 H) , 2.60 - 2.53 (m , 2 H) , 2.51 - 2.43 (m , 2 H) .

mass : 439 (M + 1) ⁺

20

実施例 71

6 - ((4 - (3 - シアノベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 11.47 (s , 1 H) , 7.93 - 7.86 (m , 2 H) , 7.74 - 7.61 (m , 3 H) , 7.37 (s , 1 H) , 7.01 (d , J = 7.4 Hz , 1 H) , 6.89 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 3.66 (s , 4 H) , 3.41 - 3.25 (m , 2 H) , 2.60 - 2.38 (m , 4 H) .

mass : 439 (M + 1) ⁺

実施例 72

6 - ((4 - (3 - (アセチルアミノ) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 11.47 (s , 1 H) , 10.05 (s , 1 H) , 7.70 (dd , J = 8.2 , 7.4 Hz , 1 H) , 7.65 (t , J = 1.6 Hz , 1 H) , 7.59 - 7.54 (m , 1 H) , 7.37 (s , 1 H) , 7.33 (t , J = 3.0 Hz , 1 H) , 7.01 (d , J = 7.4 Hz , 2 H) , 6.88 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 3.77 - 3.56 (m , 4 H) , 3.48 - 3.22 (m , 2 H) , 2.59 - 2.37 (m , 4 H) , 2.03 (s , 3 H) .

mass : 471 (M + 1) ⁺

実施例 73

6 - ((4 - (3 - (ジメチルアミノ) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 11.47 (s , 1 H) , 7.69 (t , J = 7.8 Hz , 1 H) , 7.37 (s , 1 H) , 7.20 (t , J = 8.0 Hz , 1 H) , 7.01 (d , J = 7.4 Hz , 1 H) , 6.88 (t , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.75 (dd , J = 8.6 , 2.7 Hz , 1 H) , 6.63 - 6.56 (m , 2 H) , 3.73 - 3.53 (m , 4 H) , 3.48 - 3.20 (m , 2 H) , 2.87 (s , 6 H) , 2.53 - 2.46 (m , 4 H) .

実施例 74

6 - ((4 - (3 - (メタンシルホニル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 11.47 (s, 1H), 7.99 (dt, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.48 - 3.29 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.62 - 2.40 (m, 4H).

mass : 492 (M+1)⁺

実施例 75

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 11.46 (s, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 3.36 - 3.20 (m, 2H), 2.59 - 2.39 (m, 4H).

mass : 466 (M+1)⁺

実施例 76

6 - ((4 - (2, 3 - ジクロロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 11.46 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 4H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.61 - 2.37 (m, 4H).

mass : 482 (M+1)⁺

実施例 77

6 - ((4 - ((4 - クロロフェニル) アセチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

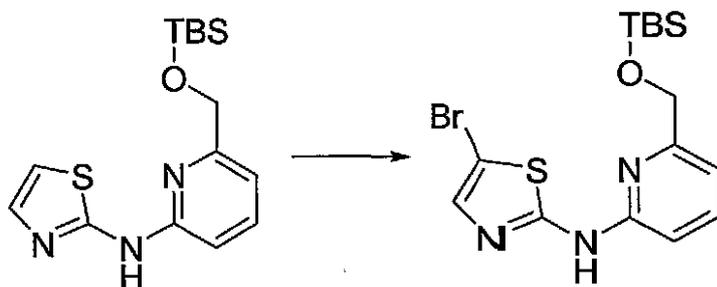
$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) : 7.81 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.10 - 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 4H).

mass : 462 (M+1)⁺

実施例 78

6 - ((4 - ((2 - フルオロピリジン - 3 - イル) カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

(1) 6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成



実施例 5 - (2) で得られた 6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン及び N - プロモスクシンイ

10

20

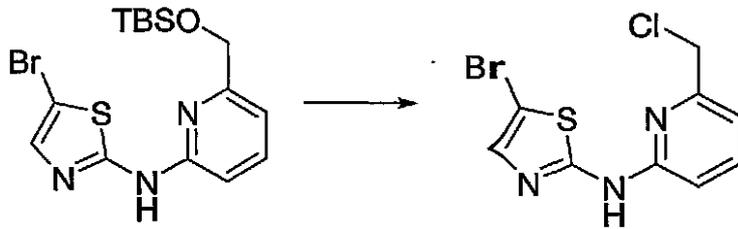
30

40

50

ミドを用い、実施例 61 - (1) と同様の方法により、表題化合物を得た。

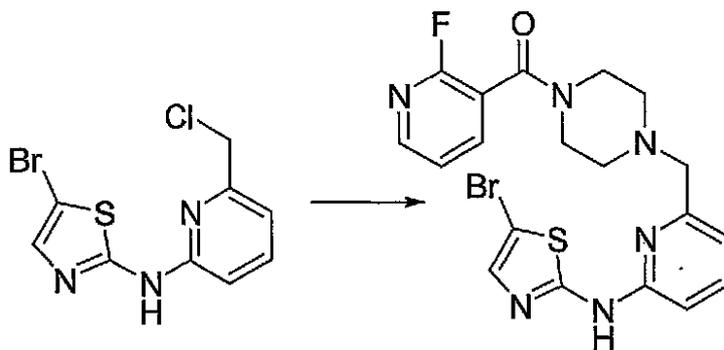
(2) 6 - (クロロメチル) - N - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成



10

6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 5 - (3) 及び (4) と同様な方法で合成した。

(3) 6 - ((4 - ((2 - フルオロピリジン - 3 - イル) カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成



20

6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン、及び参考例 1 同様に、工程 (7) - (8) 記載の方法に従い合成した 1 - ((2 - フルオロピリジン - 3 - イル) カルボニル) ピペラジンをを用い、実施例 5 - (5) と同様の方法により、表題化合物を得た。

30

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.29 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.58 (s, 2H)

mass : 477, 479 ($M + 1$)⁺

以下、実施例 79 及び 80 を上記実施例 78 と同様の方法で合成した。

実施例 79

6 - ((4 - (2 - フルオロイソニコチノイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.30 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.6, 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.55 (s, 2H)

mass : 477, 479 ($M + 1$)⁺

実施例 80

6 - ((4 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

50

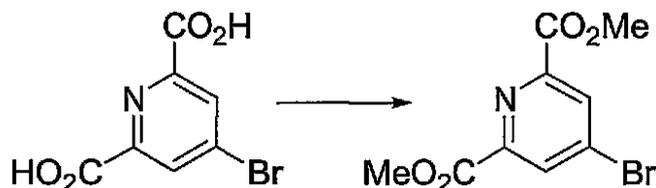
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 2H)
 mass : 477, 479 ($M+1$)⁺

実施例 8 1

4 - プロモ - 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

10

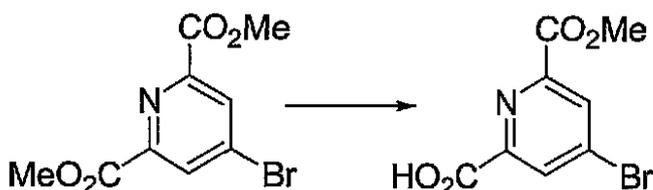
(1) 4 - プロモピリジン - 2, 6 - ジカルボン酸ジメチルエステルの合成



Tetrahedron lett., 42(29), 4849(2001). の方法によって合成した 4 - プロモピリジン - 2, 6 - ジカルボン酸 7.38 g、塩酸 - メタノール試薬 10 ml、メタノール 100 ml の混合物を室温にて 15 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水 - 飽和重曹水 (1 : 1) の混合液にて 3 回洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。

20

(2) 4 - プロモピリジン - 2, 6 - ジカルボン酸モノメチルエステルの合成

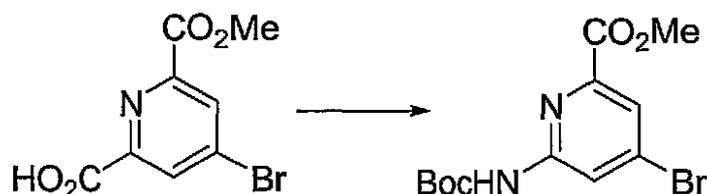


30

4 - プロモピリジン - 2, 6 - ジカルボン酸ジメチルエステル 6.09 g、水酸化カリウム 1.08 g、メタノール 200 ml、ジクロロメタン 20 ml の混合物を室温にて 3 時間攪拌し、エーテル 200 ml を加えた。生じた白色固体を濾取後、エーテルにて洗浄した。得られた白色固体を水に溶解した後、塩酸 (2 M) 12 ml を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。

(3) 4 - プロモ - 6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの合成

40

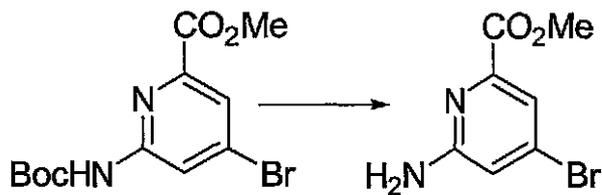


4 - プロモピリジン - 2, 6 - ジカルボン酸モノメチルエステル 4.62 g、トリエチルアミン 2.97 ml、t - ブタノール 25 ml、1, 4 - ジオキサン 70 ml の混合物に室温にてジフェニルホスホリルアジド 4.59 ml を加えた。反応混合物を 3 時間加熱還流した後、室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。得られた酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、表

50

題化合物を得た。

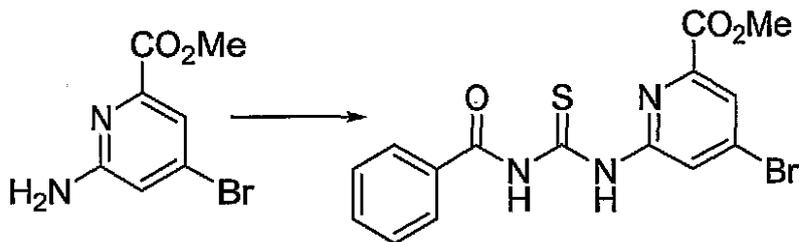
(4) 6-アミノ-4-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの合成



4-ブロモ-6-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル 7.23 g をクロロホルム 30 ml に溶解した後、トリフルオロ酢酸 15 ml を加え、室温にて1時間撹拌した。濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム~クロロホルム/メタノール=20/1)によって精製し、表題化合物を得た。

10

(5) 6-(3-ベンゾイルチオウレイド)-4-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

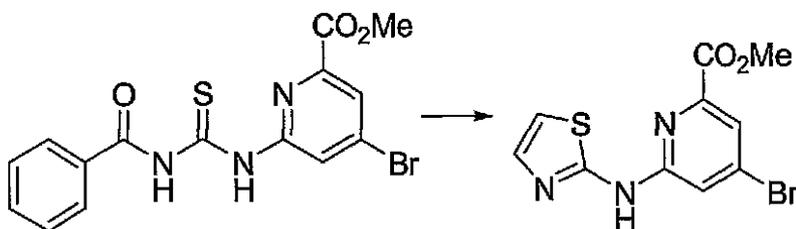


20

6-アミノ-4-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチルエステル 2.74 g をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、イソチオシアン酸ベンゾイル 1.63 ml を加え、室温にて13時間撹拌した。反応混合物にヘキサン 40 ml を加え、生じた固体を濾取し、ヘキサンにて洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、表題化合物を得た。

(6) 4-ブロモ-6-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの合成

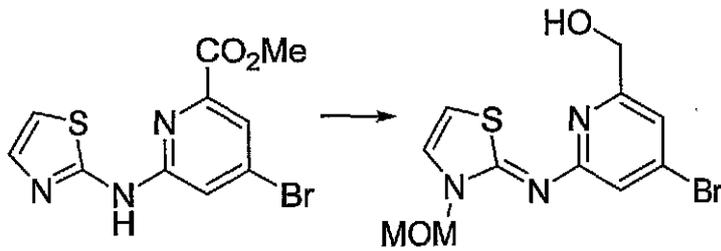
30



6-(3-ベンゾイルチオウレイド)-4-ブロモピリジン-2-カルボン酸メチルエステル 2.37 g、テトラヒドロフラン 20 ml、メタノール 40 ml の混合物に水酸化カリウム 673 mg を加えた。反応混合物を室温にて1.5時間撹拌した後、塩酸メタノール溶液を加えて酸性とし、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を1,4-ジオキサン 60 ml に溶解し、40%クロロアセトアルデヒド水溶液 3.53 ml を加えた。反応混合物を1時間加熱還流した後、室温にて塩酸メタノール溶液 40 ml、メタノール 60 ml を加え、終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をメタノール-ジエチルエーテルにて再結晶し、表題化合物を得た。

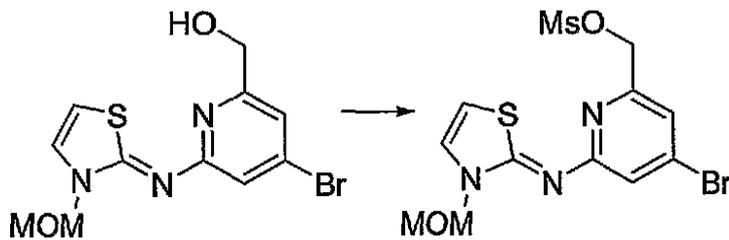
40

(7) (4-ブロモ-6-(3-(メトキシメチル)-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)ピリジン-2-イル)メタノールの合成



4 - ブロモ - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ)ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを用い、実施例 1 - (3) 及び (5) と同様の方法により、表題化合物を得た。
 (8) 4 - ブロモ - 6 - (メタンスルホニルオキシメチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン)アミノ)ピリジン - 2 - アミンの合成

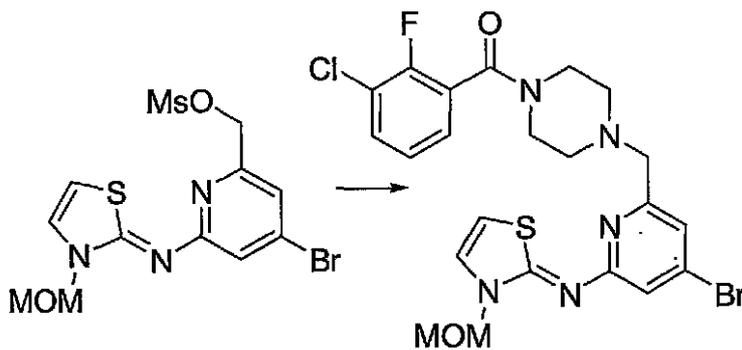
10



(4 - ブロモ - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン)アミノ)ピリジン - 2 - イル)メタノールを用い、実施例 16 - (2) と同様の方法により、表題化合物を得た。

20

(9) 4 - ブロモ - 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン)アミノ)ピリジン - 2 - アミンの合成

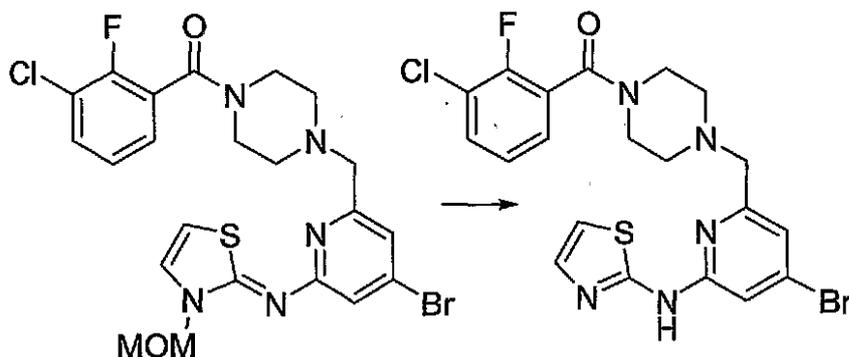


30

4 - ブロモ - 6 - (メタンスルホニルオキシメチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン)アミノ)ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 16 - (3) と同様の方法により、表題化合物を得た。

(10) 4 - ブロモ - 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

40



50

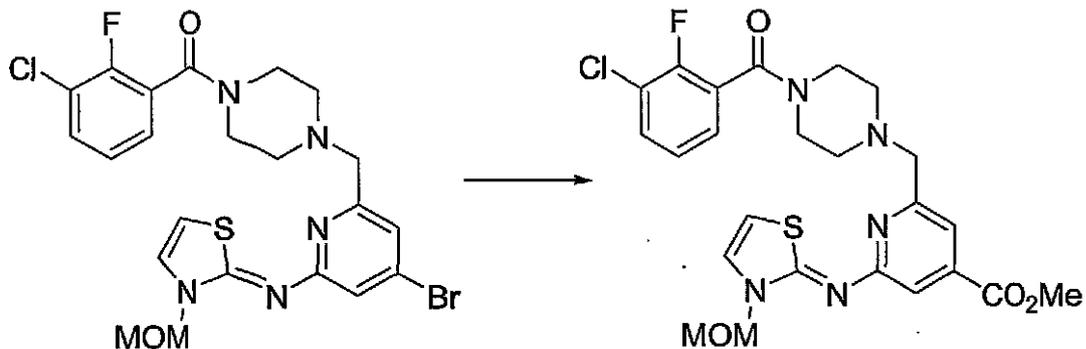
4 - ブロモ - 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 1 - (8) と同様の方法により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 510, 512 (M + 1)⁺

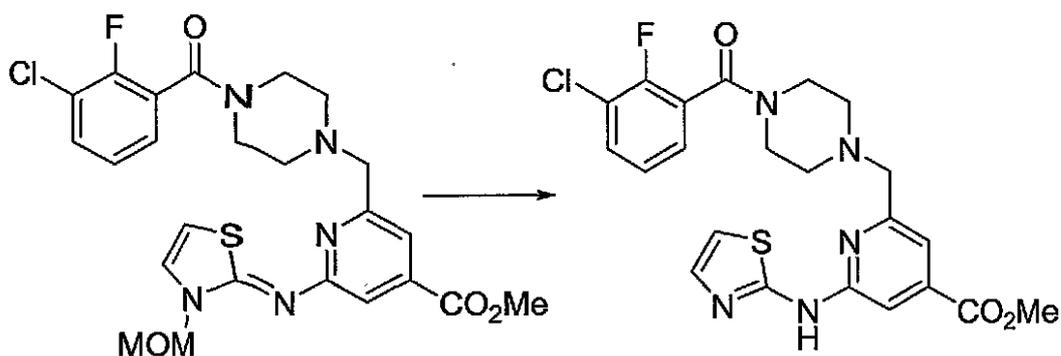
実施例 8 2

2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチン酸メチルエステルの合成
 (1) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) イソニコチン酸メチルエステルの合成



実施例 8 1 - (9) で得られた 4 - ブロモ - 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 1 - (2) と同様の方法により、表題化合物を得た。

(2) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチン酸メチルエステルの合成



2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) イソニコチン酸メチルエステルを用い、実施例 1 - (8) と同様の方法により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

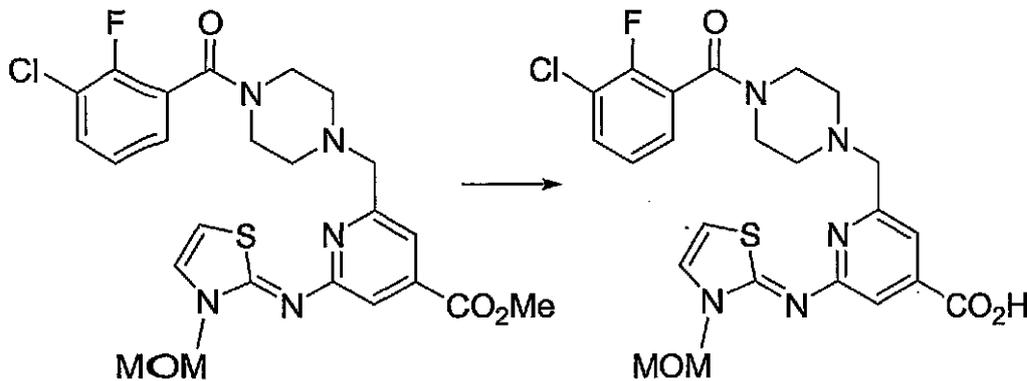
¹H - NMR (CDCl₃) : 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 2.71 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H)

mass : 490 (M + 1)⁺

実施例 8 3

2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル)
6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチン酸の合成

(1) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
チル) 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ)
イソニコチン酸の合成

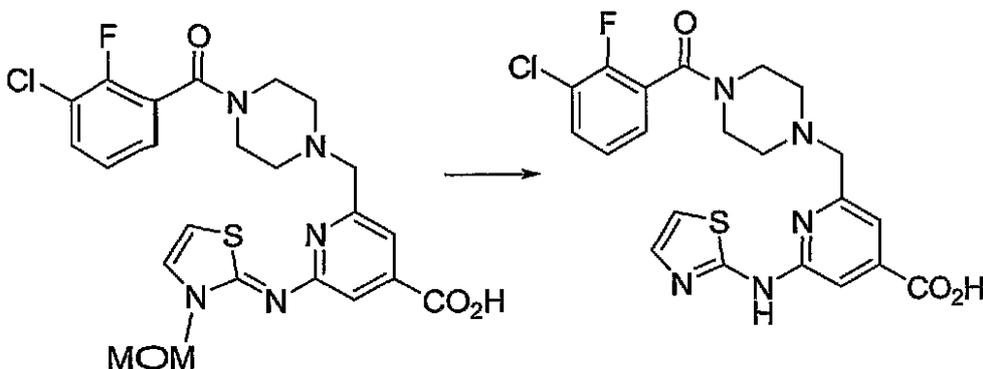


10

実施例 8 2 - (1) で得られた 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル)
ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3
H) - イリデン) アミノ) イソニコチン酸メチルエステルを用い、実施例 4 4 - (3) と
同様の方法により、表題化合物を得た。

(2) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
チル) 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチン酸のトリフルオロ酢酸塩の合成

20



30

2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル)
6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) イソ
ニコチン酸を用い、実施例 1 6 - (4) と同様の方法により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

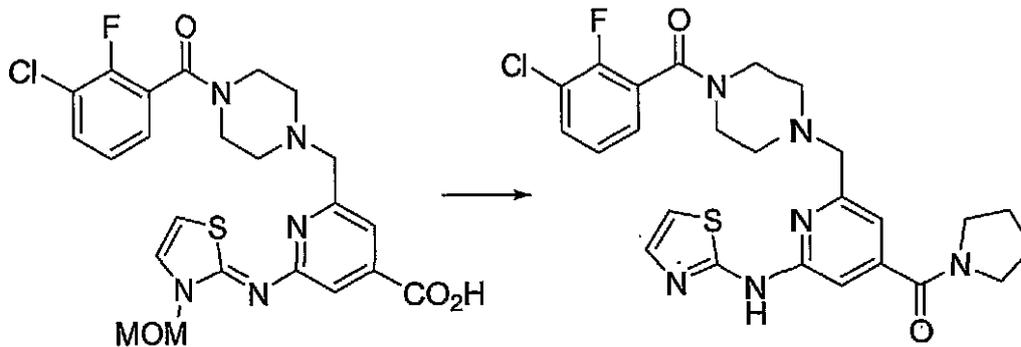
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 7 . 7 4 - 7 . 6 8 (m , 1 H) , 7 . 6 3 (s ,
1 H) , 7 . 6 1 (s , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 4 1 (m , 2 H) , 7 . 3 3 (t , J =
8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 4 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 4 9 (b r s , 2 H)

mass : 4 7 6 (M + 1) $^+$

40

実施例 8 4

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル)
- 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 -
アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成



10

実施例 83 - (1) で得られた 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン) アミノ) イソニコチン酸及びピロリジンを用い、実施例 3 - (2) と同様の方法によりアミド化反応を行った後、脱保護反応を行い、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.17 - 4.00 (m, 2H), 3.70 (brs, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.52 - 3.43 (m, 4H), 2.06 - 1.90 (m, 4H)

20

mass : 490 ($\text{M} + 1$)⁺

以下、実施例 85 - 88 を上記実施例 84 と同様の方法で合成した。

実施例 85

2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - メチル - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチン酸アミドのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.70 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.48 (brs, 2H), 2.95 (s, 3H)

30

mass : 489 ($\text{M} + 1$)⁺

実施例 86

2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N, N - ジメチル - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチン酸アミドのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.70 (brs, 2H), 3.61 (brs, 2H), 3.49 (brs, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)

40

mass : 503 ($\text{M} + 1$)⁺

実施例 87

2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチン酸アミドのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$

50

, 1 H), 7.20 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.09 (brs, 2 H), 3.70 (brs, 2 H), 3.60 (brs, 2 H), 3.49 (brs, 2 H)

mass: 475 (M + 1)⁺

実施例 88

2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチン酸アミドのトリフルオロ酢酸塩の合成

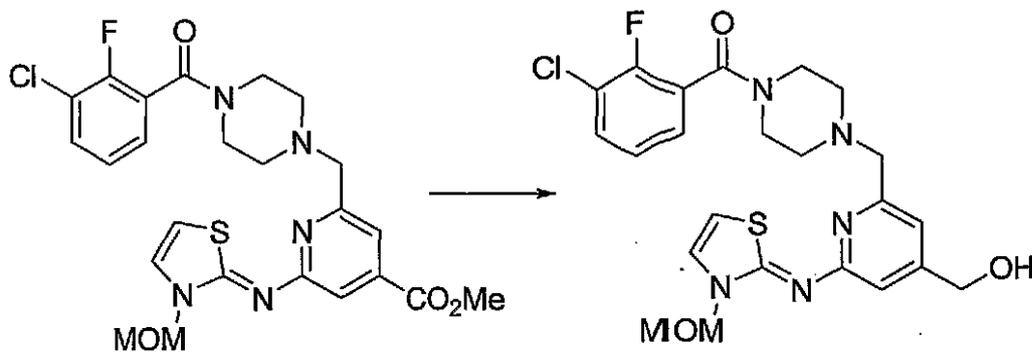
¹H - NMR (CD₃OD) : 7.66 - 7.60 (m, 1 H), 7.49 (s, 2 H), 7.45 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.42 - 7.37 (m, 1 H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.07 (brs, 2 H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.68 (brs, 2 H), 3.56 (brs, 2 H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.44 (brs, 2 H)

mass: 519 (M + 1)⁺

実施例 89

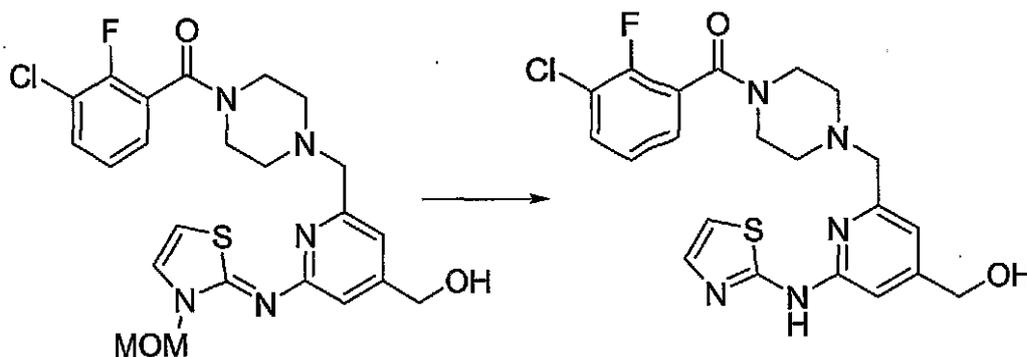
(2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) メタノールの合成

(1) (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) ピリジン - 4 - イル) メタノールの合成



実施例 82 - (1) で得られた 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) イソニコチン酸メチルエステルを用い、実施例 1 - (5) と同様の方法により、表題化合物を得た。

(2) (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) メタノールの合成



(2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) ピリジン - 4 - イル) メタノールを用い、実施例 16 - (4) と同様の方法により、表題化

10

20

30

40

50

合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

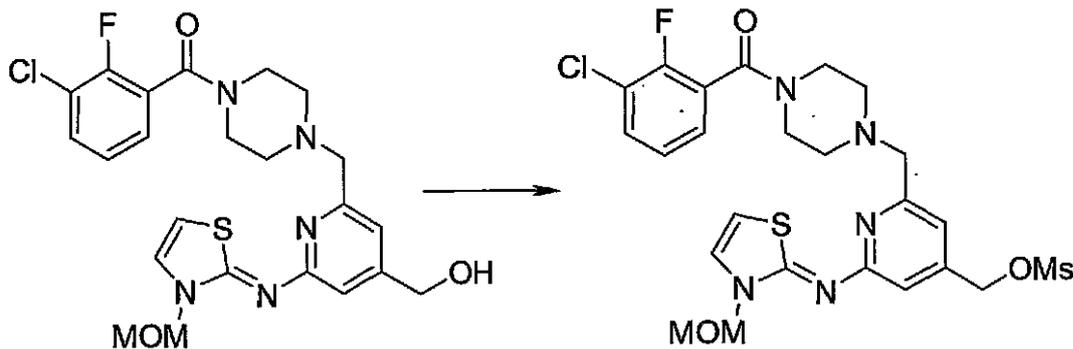
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (brt, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (brs, 1H), 6.84 - 6.81 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H)

mass : 462 (M+1)⁺

実施例 90

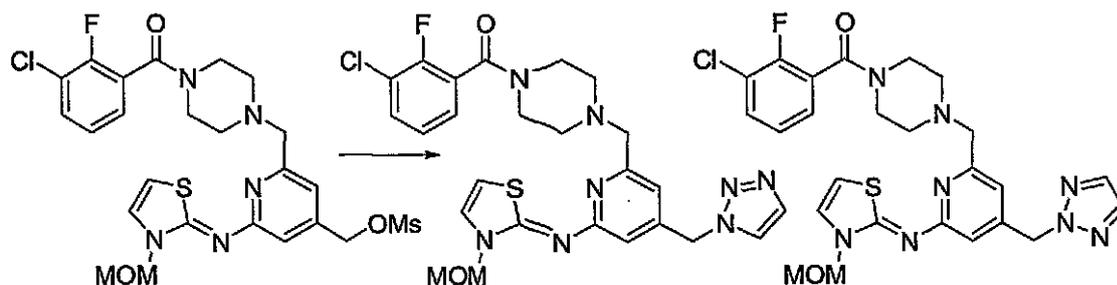
6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イル - 4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン) - 4 - (メタンスルホニルオキシメチル) ピリジン - 2 - アミンの合成



実施例 89 - (1) で得られた (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン) アミノ) ピリジン - 4 - イル) メタノールを用い、実施例 16 - (2) と同様の方法により、表題化合物を得た。

(2) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン) - 4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミン及び 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン) - 4 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミンの合成



6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン) - 4 - (メタンスルホニルオキシメチル) ピリジン - 2 - アミン 26 mg、及び 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール 5.2 μl 、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン 14 μl 、クロロホルム 0.47 ml の混合物を、室温で 19 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム ~ クロロホルム / メタノール =

10

20

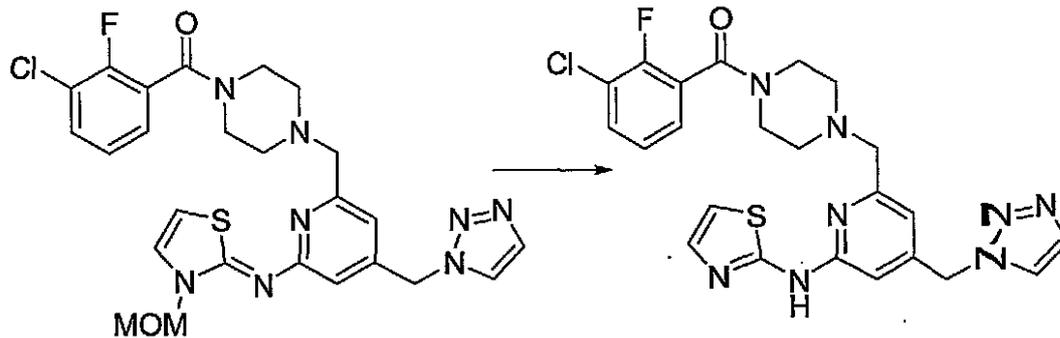
30

40

50

10 / 1) で精製し、表題化合物を得た。

(3) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イル - 4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成



10

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン) - 4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 16 - (4) と同様の方法により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H - NMR (CD₃OD) : 8.13 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.07 (br s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.46 (br s, 2H)

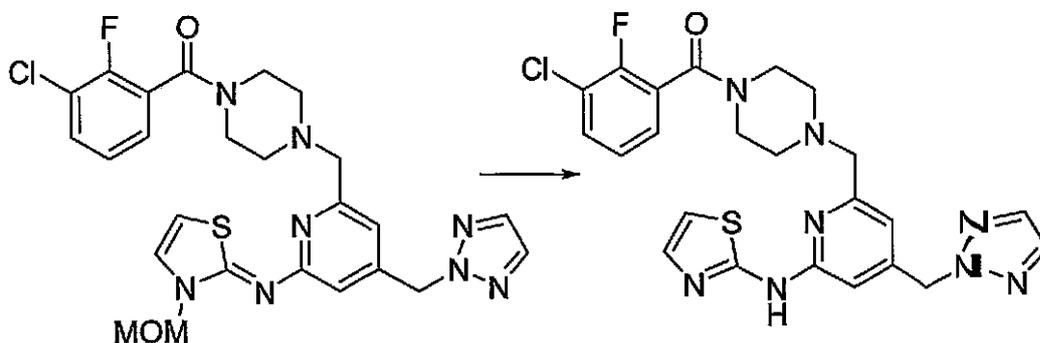
20

mass : 513 (M + 1)⁺

実施例 9 1

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イル - 4 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

30



40

実施例 90 - (2) で得られた 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3H) - イリデン) - 4 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 16 - (4) と同様の方法により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H - NMR (CD₃OD) : 7.80 (s, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.56 (br s, 2H),

50

3.44 (brs, 2H)

mass: 513 (M+1)⁺

以下、実施例92-95を上記実施例90と同様の方法で合成した。

実施例92

6-((4-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)メチル)-N-チアゾール-2-イル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン-2-アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

¹H-NMR (CD₃OD) : 8.71 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.56 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.29 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.07 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.46 (brs, 2H)

mass: 513 (M+1)⁺

実施例93

6-((4-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-((メタンシルホニル)メチル)-N-チアゾール-2-イルピリジン-2-アミンの合成

¹H-NMR (CDCl₃) : 11.37 (brs, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.30 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.72-3.64 (m, 4H), 2.97 (s, 3H)

mass: 524 (M+1)⁺

実施例94

6-((4-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-((ジメチルアミノ)メチル)-N-チアゾール-2-イルピリジン-2-アミンの合成

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.48 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.14 (brt, J=8.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.86 (brt, J=4.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.37 (brs, 2H), 2.70 (brt, J=4.8 Hz, 2H), 2.57 (brs, 2H), 2.27 (s, 6H)

mass: 489 (M+1)⁺

実施例95

6-((4-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-(メトキシメチル)-N-チアゾール-2-イルピリジン-2-アミンの合成

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.49 (brd, J=3.6 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.14 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.87 (brt, J=4.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.37 (brs, 2H), 2.71 (brt, J=4.8 Hz, 2H), 2.57 (brs, 2H)

mass: 476 (M+1)⁺

実施例96

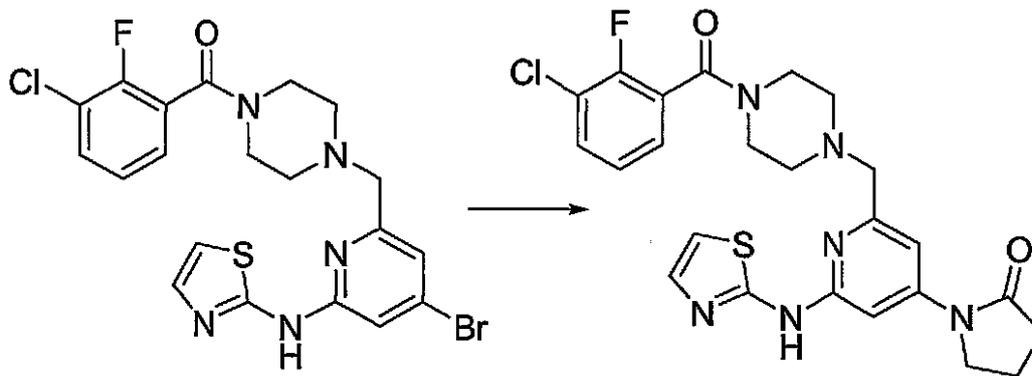
1-(2-((4-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)メチル)-6-(チアゾール-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピロリジン-2-オンの合成

10

20

30

40



10

実施例 81 で得られた 4 - ブロモ - 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン 25.5 mg の 1, 4 - ジオキサン 1 mL 溶液に、ピロリジン - 2 - オン 0.011 mL、リン酸カリウム 32 mg、9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン 8.7 mg、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) - クロロホルム錯体 7.8 mg を順次加え、反応液を 100 度にて 3 時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を逆相中圧液体クロマトグラフィー [ODS - AS - 360 - C (YMC 社製) 移動相 : 水 - アセトニトリル - 0.1% トリフルオロ酢酸] にて精製した。得られたフラクションを酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物を得た。

20

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 2.77 - 2.45 (m, 6H), 2.26 - 2.16 (m, 2H)

mass : 515, 517 ($M + 1$)⁺

以下、実施例 97 - 103 を上記実施例 96 と同様の方法で合成した。

30

実施例 97

3 - (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 7.67 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 3.3\text{ Hz}$, 1H), 4.46 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 4.04 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.60 - 2.41 (m, 4H)

mass : 517, 519 ($M + 1$)⁺

40

実施例 98

3 - (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 3 - メチルイミダゾリジン - 2 - オンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.06 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 3.80 - 3.40 (m, 8H), 3.30 - 3.15 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.65 - 2.40 (m, 4H)

mass : 530 ($M + 1$)⁺

実施例 99

50

3 - (2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 2 - オンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.47 - 7.40 (m , 2 H) , 7.29 - 7.22 (m , 1 H) , 7.14 (t , $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6.99 (s , 1 H) , 6.90 (s , 1 H) , 6.82 (s , 1 H) , 3.91 - 3.80 (m , 2 H) , 3.75 - 3.64 (m , 4 H) , 3.42 - 3.29 (m , 2 H) , 2.74 - 2.46 (m , 6 H) , 2.03 - 1.92 (m , 4 H)

mass : 529 , 531 ($M + 1$) $^+$

実施例 100

6 - ((4 - (2 , 3 - ジフルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N^4 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - N^2 - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

mass : 495 ($M + 1$) $^+$

実施例 101

6 - ((4 - (2 , 3 - ジフルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

mass : 500 ($M + 1$) $^+$

実施例 102

1 - (2 - ((4 - (2 , 3 - ジフルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピロール - 2 - オンの合成

mass : 497 ($M + 1$) $^+$

実施例 103

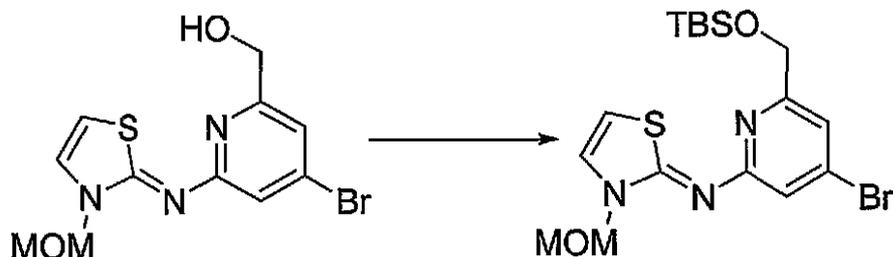
6 - ((4 - (2 , 3 - ジフルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

mass : 501 ($M + 1$) $^+$

実施例 104

2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチノニトリルの合成

(1) 4 - ブロモ - 6 - (($tert$ - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) ピリジン - 2 - アミンの合成



実施例 81 - (7) で得られた (4 - ブロモ - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) ピリジン - 2 - イル) メタノールを用い、実施例 5 - (1) と同様の方法により、表題化合物を得た。

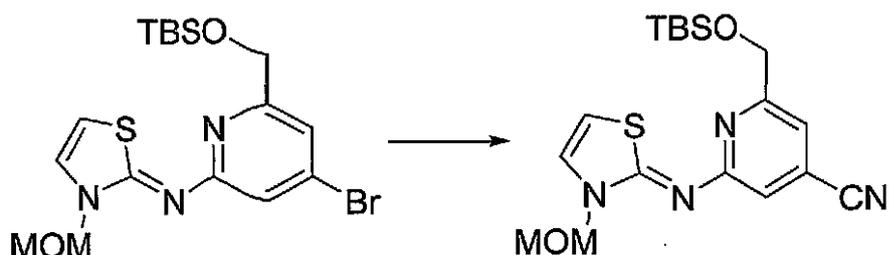
(2) 2 (($tert$ - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - 6 - ((3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) イソニコチノニトリルの合成

10

20

30

40

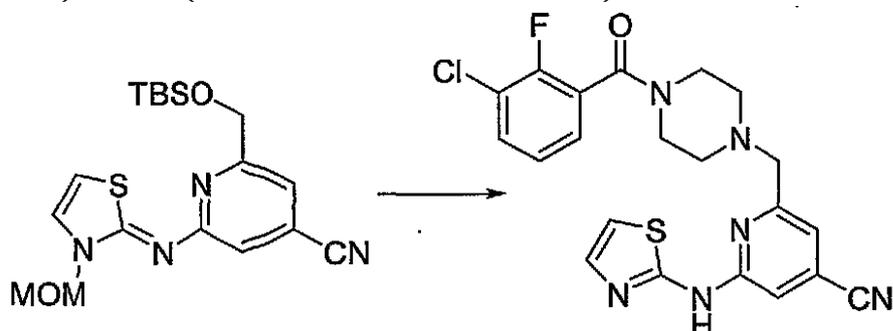


4 - ブロモ - 6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) ピリジン - 2 - アミン 2 . 0 4 g、シアン化亜鉛 3 7 9 m g、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン 2 6 6 m g、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) 1 3 3 m g、亜鉛 9 2 m g、N , N - ジメチルアセトアミド 9 . 2 m l の混合物を 1 4 0 度にて 3 時間攪拌した。得られた反応混合物を酢酸エチルにて希釈した後、不溶物をセライト濾過にて濾別した。濾液を水および飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン ~ ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

10

(3) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチノニトリルの合成

20



2 - (((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - 6 - ((3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) イソニコチノニトリルを用い、実施例 5 - (3) と同様の工程に付して、続いて、実施例 1 6 - (2) から (4) と同様の工程に付すことにより、表題化合物を得た。

30

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

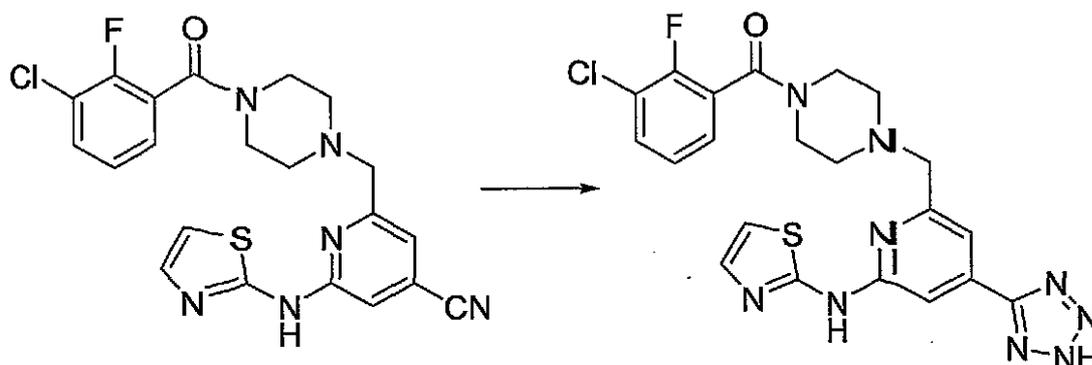
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 5 3 (d , $J = 3 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 4 3 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 5 (m , 2 H) , 7 . 1 6 (t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 5 (s , 1 H) , 6 . 9 7 (d , $J = 3 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 8 9 (b r s , 2 H) , 3 . 7 9 (s , 2 H) , 3 . 3 9 (b r s , 2 H) , 2 . 6 9 (t , $J = 4 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 5 7 (b r s , 2 H)

mass : 4 5 7 ($M + 1$) $^+$

40

実施例 1 0 5

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成



10

実施例 104 で得られた 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチノニトリル 25.2 mg、アジ化ナトリウム 17.9 mg、トリエチルアミン塩酸塩 38.0 mg、N, N - ジメチルホルムアミド 2 ml の混合物を 110 度にて 13 時間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム / メタノール = 5 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.84 (s , 1 H) , 7.43 (dd , $J = 7.0$, 6.3 Hz , 1 H) , 7.38 - 7.23 (m , 3 H) , 7.13 (dd , $J = 8.0$, 7.6 Hz , 1 H) , 6.85 - 6.81 (m , 1 H) , 3.92 - 3.89 (m , 4 H) , 3.44 - 3.30 (m , 2 H) , 2.81 - 2.49 (m , 4 H)

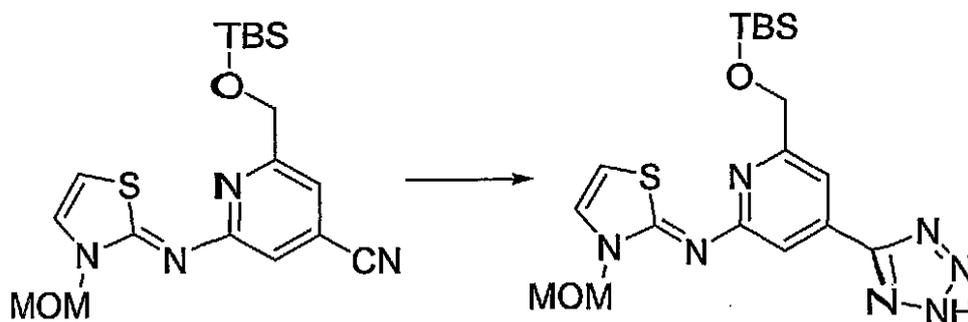
20

mass : 500 ($M+1$)⁺

実施例 106

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

(1) 6 - (((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) - 4 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

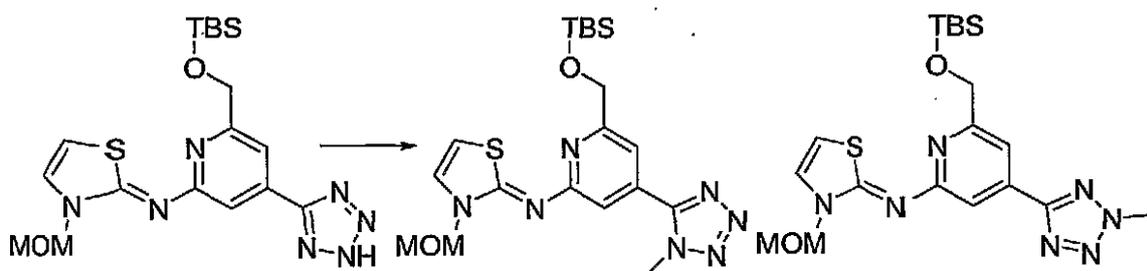


30

実施例 104 - (2) で得られた 2 - (((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - 6 - ((3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) イソニコチノニトリルを用い、実施例 105 と同様の方法により、表題化合物を得た。

40

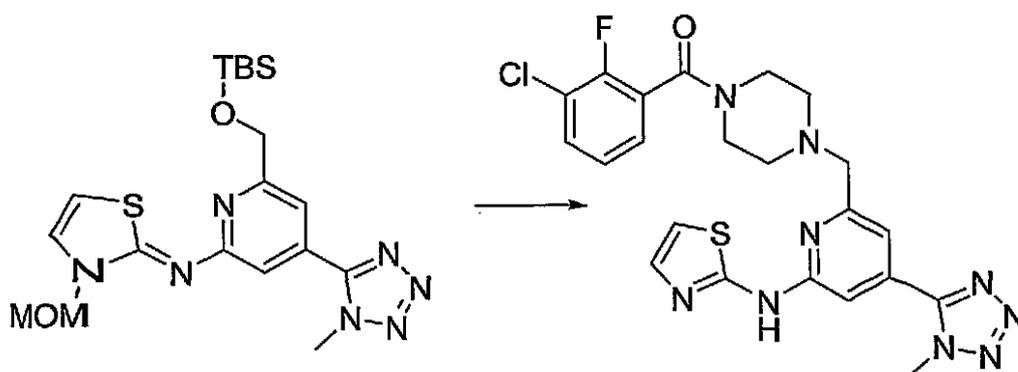
(2) 6 - (((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンおよび 6 - (((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成



6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン 194 mg を N , N - ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、炭酸セシウム 190 mg を加えた。60 度にて 1 . 5 時間攪拌し、室温まで戻した後、ヨウ化メチル 29 . 3 μ l を加え、室温にて 1 . 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水と飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン ~ ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、表題化合物をそれぞれ得た。

(3) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

10



20

6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) - 4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 16 と同様の方法により、表題化合物を得た。

30

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

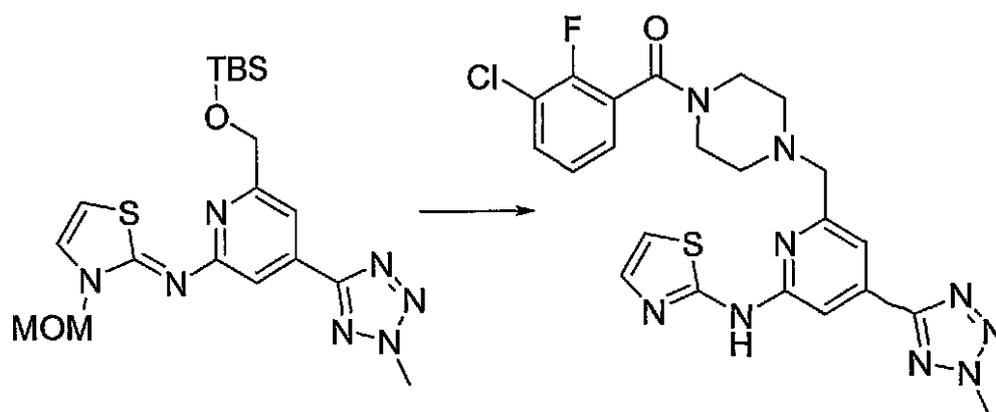
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : 11 . 56 (br s , 1 H) , 7 . 68 - 7 . 62 (m , 1 H) , 7 . 44 - 7 . 40 (m , 3 H) , 7 . 37 (dd , $J = 8 . 0$, 7 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 30 (d , $J = 7 . 8$, 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 07 (d , $J = 3 . 3$ Hz , 1 H) , 4 . 21 (s , 3 H) , 3 . 77 (s , 2 H) , 3 . 69 (br s , 2 H) , 3 . 30 - 3 . 23 (m , 2 H) , 2 . 64 - 2 . 45 (m , 4 H)

mass : 514 ($M + 1$) $^+$

40

実施例 107

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成



10

実施例 106 - (2) で得られた 6 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) - 4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 106 と同様の方法により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

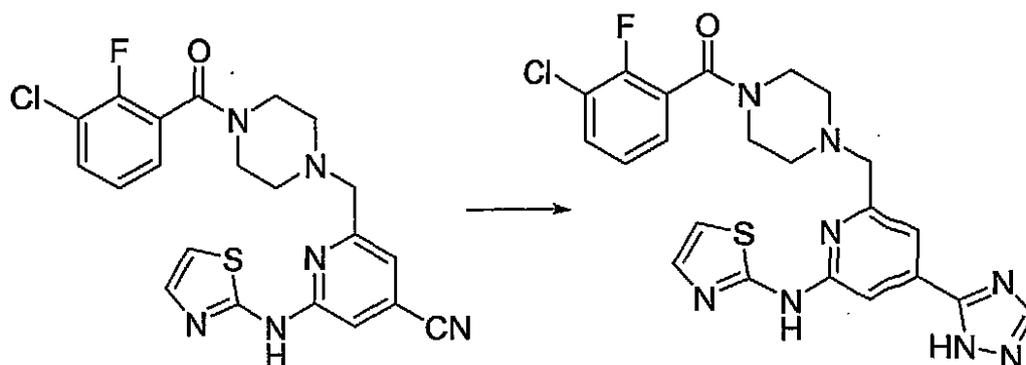
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.73 (s , 1 H) , 7.59 (s , 1 H) , 7.57 - 7.41 (m , 2 H) , 7.30 - 7.10 (m , 2 H) , 6.89 (s , 1 H) , 4.46 (s , 3 H) , 3.89 (br s , 2 H) , 3.83 (s , 2 H) , 3.44 - 3.36 (m , 2 H) , 2.80 - 2.25 (m , 4 H)

20

mass : 514 ($\text{M} + 1$) $^+$

実施例 108

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イル - 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成



30

実施例 104 で得られた 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) イソニコチノニトリル 25.2 mg、メタノール 1 ml の混合物に 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 0.3 ml を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液にホルモヒドラジド 3.3 mg のメタノール 1 ml 溶液を加え、室温にて 17 時間攪拌した後、24 時間加熱還流した。反応液にホルモヒドラジド 16.6 mg のメタノール 1.5 ml 溶液を加え、さらに 22 時間加熱還流した。室温に戻した後反応液を濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム / メタノール = 7 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

40

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 8.59 (s , 1 H) , 7.69 - 7.58 (m , 3 H) , 7.41 - 7.28 (m , 3 H) , 7.03 - 6.98 (m , 1 H) , 3.72 (s , 2 H) , 3.60 - 3.05 (m , 6 H) , 2.63 - 2.45 (m , 2 H)

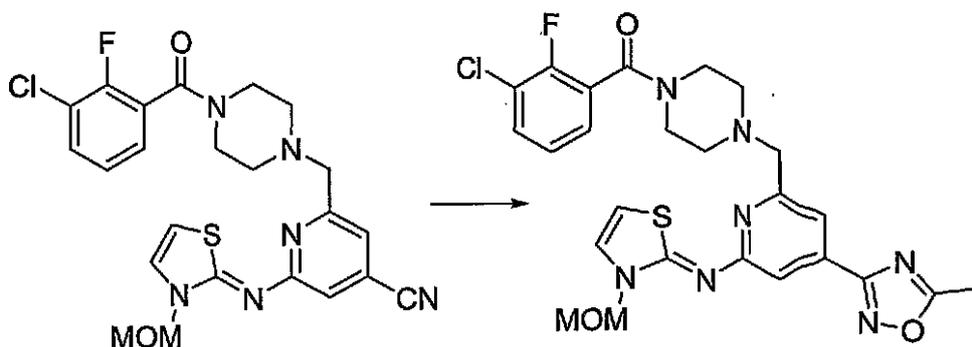
mass : 499 ($\text{M} + 1$) $^+$

50

実施例 109

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル)
- 4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - チアゾール - 2
- イルピリジン - 2 - アミンの合成

(1) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
チル) N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) - 4 - (5 -
メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

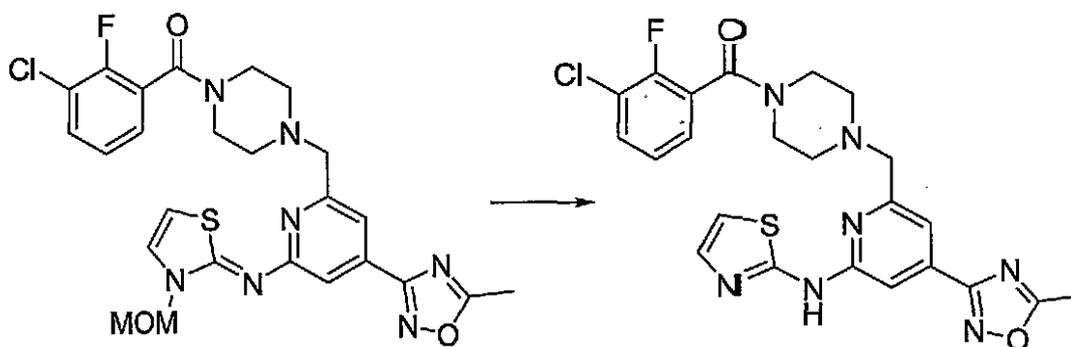


10

実施例 104 - (3) で得られた 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル)
ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 6 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2
(3 H) - イリデン) アミノ) イソニコチノニトリル 31 . 1 mg、塩化ヒドロキシルア
ンモニウム 13 . 0 mg、炭酸カリウム 17 . 2 mg、エタノール 3 ml の混合物を 18
時間加熱還流した。室温に戻し反応液を濃縮した後、残渣に無水酢酸 3 . 0 ml を加え、
4 時間加熱還流した。室温に戻してから反応液を濃縮し、クロロホルムで希釈した後、飽
和炭酸カリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、
濾液を濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホル
ム / メタノール = 10 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

20

(2) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
チル) - 4 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - チアゾール
- 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成



30

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル
) N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) - 4 - (5 - メチ
ル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 1
6 - (4) と同様の方法により、表題化合物を得た。

40

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

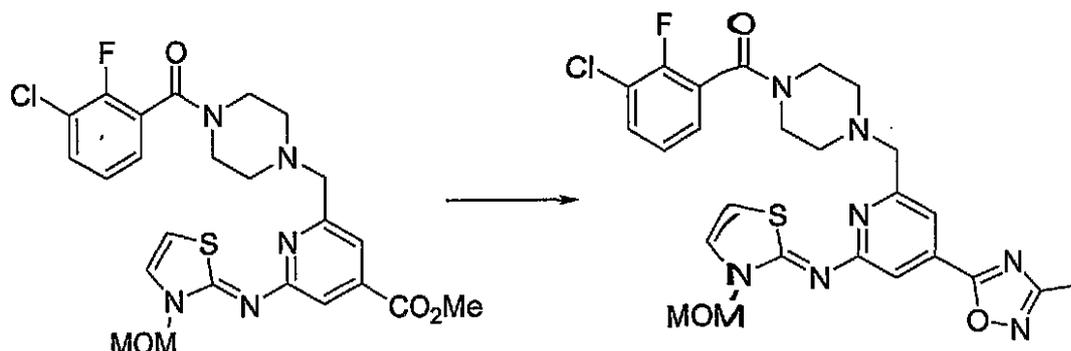
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 64 (s , 1 H) , 7 . 62 - 7 . 58 (m , 1 H)
, 7 . 54 (s , 1 H) , 7 . 44 (dd , $J = 8 . 0 , 7 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 2
8 - 7 . 23 (m , 1 H) , 7 . 14 (t , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 91 (d , J
 $= 3 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 91 - 3 . 84 (m , 2 H) , 3 . 82 (s , 2 H) , 3 .
38 (br s , 2 H) , 2 . 71 (s , 3 H) , 2 . 77 - 2 . 50 (m , 4 H)
mass : 514 ($M + 1$) $^+$

50

実施例 110

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル)
 - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - N - チアゾール - 2
 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

(1) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) - N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) - 4 - (3
 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

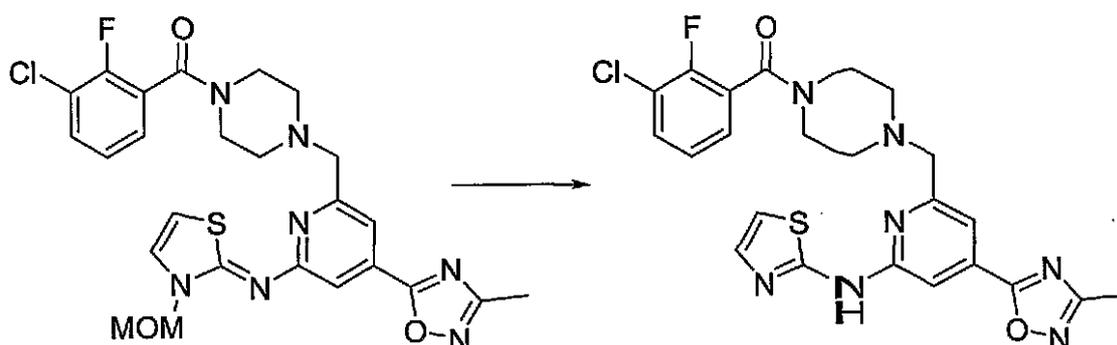


10

N - ヒドロキシアセタミジン 9 . 4 m g 、 モレキュラーシーブス 4 A 、 テトラヒドロフ
 ラン 1 m l の混合物に水素化ナトリウムを加え、65度にて1時間攪拌した。反応液に2
 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) 6
 - ((3 - (メトキシメチル) - チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) アミノ) イソニコ
 チン酸メチルエステル 22 . 6 m g のテトラヒドロフラン 1 m l 溶液を加え、6時間加熱
 還流した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水と飽和食塩水で洗
 浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた
 残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム / メタノール = 10 / 1
) にて精製し、表題化合物を得た。

20

(2) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メ
 チル) - 4 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - N - チアゾール
 - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの合成



30

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル
) - N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) - 4 - (3 - メ
 チル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例
 16 - (4) と同様の方法により、表題化合物を得た。

40

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

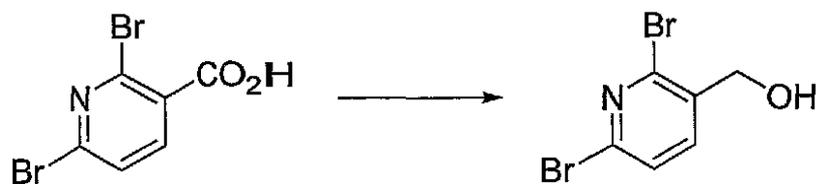
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 68 (s , 1 H) , 7 . 57 - 7 . 42 (m , 3 H)
 , 7 . 31 - 7 . 10 (m , 2 H) , 6 . 95 - 6 . 90 (m , 1 H) , 3 . 98 - 3
 . 88 (m , 2 H) , 3 . 83 (s , 2 H) , 3 . 44 - 3 . 36 (m , 2 H) , 2 . 8
 0 - 2 . 66 (m , 2 H) , 2 . 63 - 2 . 55 (m , 2 H) , 2 . 53 (s , 3 H)
 mass : 514 ($\text{M} + 1$) $^+$

実施例 111

50

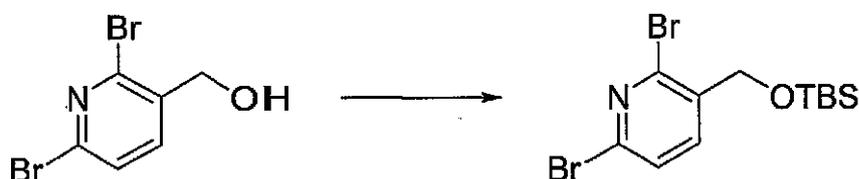
(2 - ((4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 6 - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミノ)ピリジン - 3 - イル)メタノールの合成

(1) (2, 6 - ジブプロモピリジン - 3 - イル)メタノールの合成



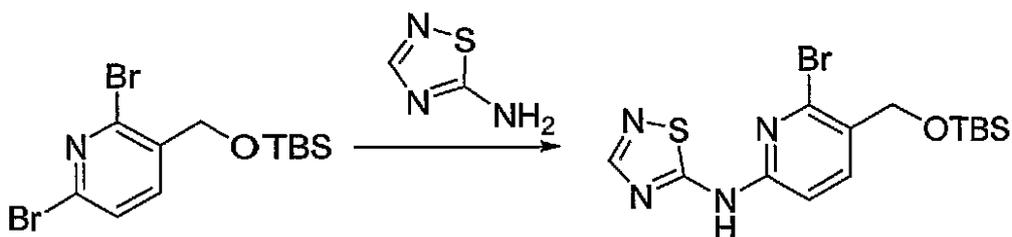
2, 6 - ジブプロモニコチン酸 (Helvetica Chimica Acta, 1976, 59, 229) 1.51 g、トリエチルアミン 0.72 ml、テトラヒドロフラン 30 ml の混合物に 0 度にてクロロギ酸エチル 0.57 ml を加えた。室温にて 30 分撹拌した後、不溶物を濾過した。濾液にテトラヒドロフラン 30 ml を加えた後、水素化ホウ素ナトリウム 717 mg を加えた。この混合物に 5 度にてメタノール 13 ml を加え、15 分撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮して表題化合物を得た。

(2) 2, 6 - ジブプロモ - 3 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ)メチル)ピリジンの合成



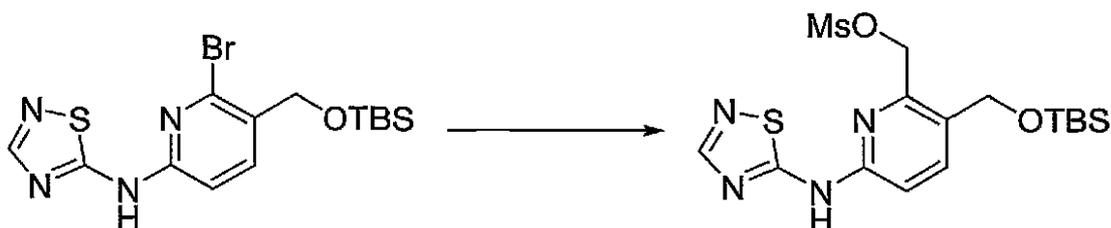
(2, 6 - ジブプロモピリジン - 3 - イル)メタノールを用い、実施例 5 - (1) と同様の方法により、表題化合物を得た。

(3) 6 - ブロモ - 5 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ)メチル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 - アミンの合成



2, 6 - ジブプロモ - 3 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ)メチル)ピリジン及び 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - アミンを用い、実施例 5 - (2) と同様の方法により、表題化合物を得た。

(4) 6 - (メタンシルホニルオキシメチル) - 5 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ)メチル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 - アミンの合成



6 - ブロモ - 5 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ)メチル) - N

10

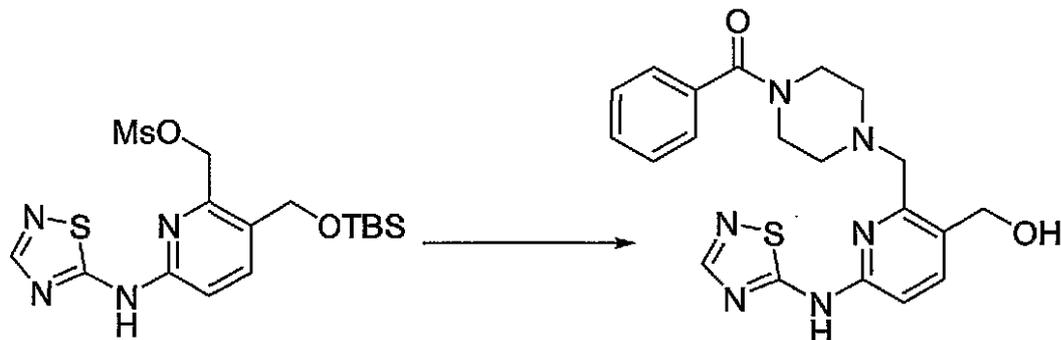
20

30

40

50

- (1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピリジン-2-アミンを用い、実施例1-(2)、(5)及び実施例16-(2)と同様の方法により、表題化合物を得た。
 (5) (2-((4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)メチル)-6-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノールの合成



10

6-(メタンシルホニルオキシメチル)-5-(((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン及び参考例1と同様の方法により得られた1-ベンゾイルピペラジンの塩酸塩を用い、実施例16-(3)と同様の方法によりアミノ化した後、実施例5-(3)と同様の脱保護反応を行い、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 12.11 (brs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.66 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 2.57 - 2.33 (m, 4H)

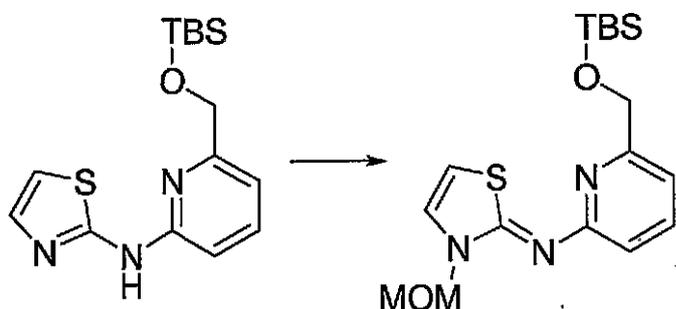
mass : 411 (M+1)⁺

実施例112

6-((4-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)メチル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンの合成

(1) 6-(((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-N-(3-(メトキシメチル)チアゾール-2(3H)-イリデン)ピリジン-2-アミンの合成

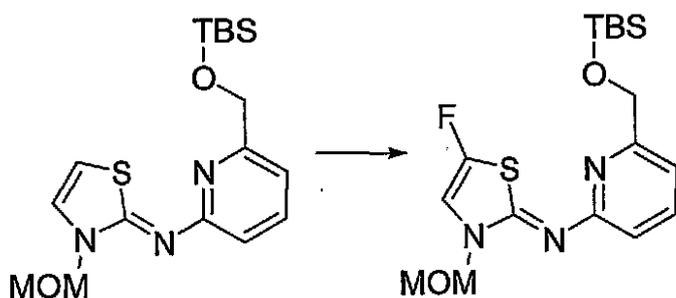
30



40

実施例5-(2)で得られた6-(((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-N-チアゾール-2-イルピリジン-2-アミンを用い、実施例1-(3)と同様の方法により、表題化合物を得た。

(2) 6-(((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)メチル)-N-(5-フルオロ-3-(メトキシメチル)チアゾール-2(3H)-イリデン)ピリジン-2-アミンの合成

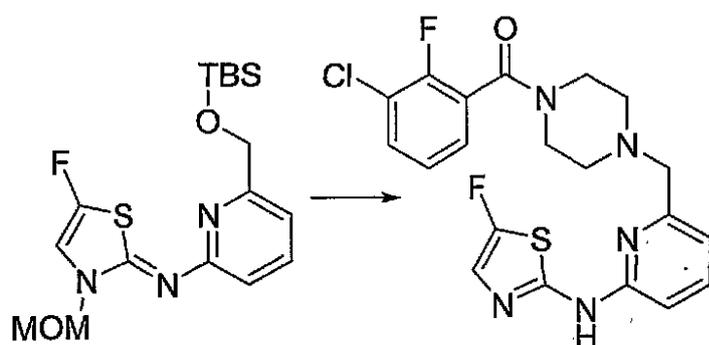


テトラヒドロフラン 5 ml を - 7 8 度に冷却した後、ブチルリチウム (1 . 6 M、ヘキサン溶液) 1 . 0 5 ml を滴下した。得られた反応溶液に、6 - ((t e r t - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) ピリジン - 2 - アミン 2 8 0 mg のテトラヒドロフラン溶液 5 ml を滴下し、 - 7 8 度にて 3 0 分間攪拌した後、N - フルオロベンゼンスルホンイミドのテトラヒドロフラン溶液 5 ml を滴下した。得られた反応溶液を - 3 0 度とした後、酢酸 2 3 0 μ l を滴下した。得られた反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン ~ ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

10

(3) 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

20



30

6 - ((t e r t - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N - (5 - フルオロ - 3 - (メトキシメチル) チアゾール - 2 (3 H) - イリデン) ピリジン - 2 - アミンを用い、実施例 5 - (3) と同様の工程に付し、続いて、実施例 1 6 - (2) から (4) と同様の工程に付すことにより、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

mass : 4 5 0 (M + 1) ⁺

実施例 1 1 3

4 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリミジン - 2 - アミンの合成

40

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 8 . 5 8 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 5 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 8 - 7 . 4 2 (m , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 1 9 - 7 . 1 3 (m , 1 H) , 7 . 0 6 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 6 . 9 0 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 3 . 8 8 (b r s , 2 H) , 3 . 7 0 (s , 2 H) , 3 . 3 9 (b r s , 2 H) , 2 . 6 8 (t , J = 4 . 8 H z , 2 H) , 2 . 5 5 (b r s , 2 H)

mass : 4 3 3 (M + 1) ⁺

実施例 1 1 4

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピラジン - 2 - ア

50

ミンの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (brs, 2H), 2.66 (dd, $J = 5.1, 4.9\text{ Hz}$, 2H), 2.54 (brs, 2H)

mass : 450 ($M + 1$)⁺

実施例 115

6 - (((1 S , 4 S) - 5 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) - 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル) メチル) - N - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピラジン - 2 - アミンの合成

10

$^1\text{HNMR}$ (CD_3OD) : 8.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J = 5.9\text{ Hz}$, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.94 - 2.71 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H)

mass : 442 ($M + 1$)⁺

実施例 116

2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N , N - ジメチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) イソニコチンアミドのトリフルオロ酢酸塩の合成

20

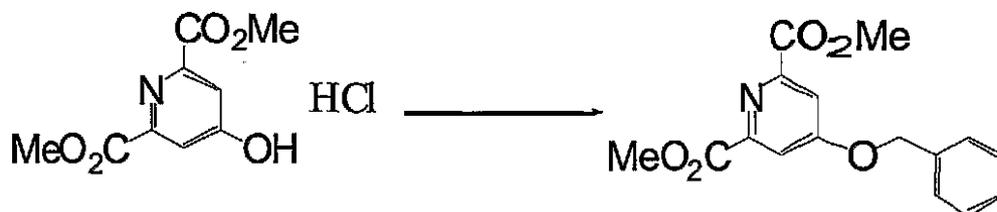
(1) ジメチル 4 - ヒドロキシピリジン - 2 , 6 - ジカルボン酸エステルの塩酸塩の合成



ケリダム酸を出発原料として、J. Am. Chem. Soc., 70, 3908 (1948) の方法に従い、表題化合物を得た。

(2) ジメチル 4 - ベンジルオキシピリジン - 2 , 6 - ジカルボン酸エステルの合成

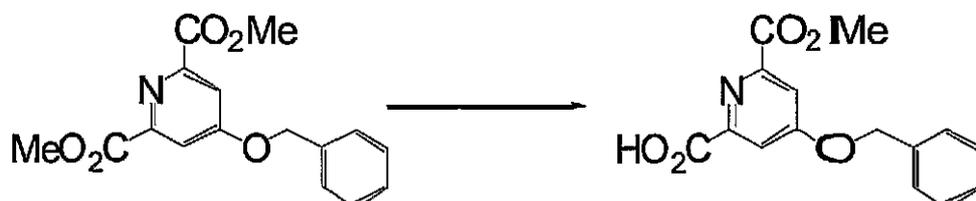
30



ジメチル 4 - ヒドロキシピリジン - 2 , 6 - ジカルボン酸エステルの塩酸塩 100 g と N , N - ジメチルホルムアミド 500 ml の混合物に室温にて炭酸カリウム 122 g を加え、室温にて 1 時間攪拌した。得られた反応混合物にベンジルブロミド 52.5 ml を加え、50 にて終夜攪拌した。得られた反応混合物を水に注いだ後、得られた白色固体をろ取し、水で洗浄後、減圧乾燥し、表題化合物を得た。

40

(3) モノメチル 4 - ベンジルオキシピリジン - 2 , 6 - ジカルボン酸エステルの合成

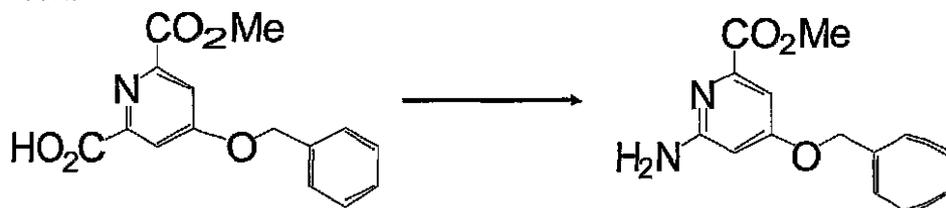


ジメチル 4 - ベンジルオキシピリジン - 2 , 6 - ジカルボン酸エステル 97 g のメタ

50

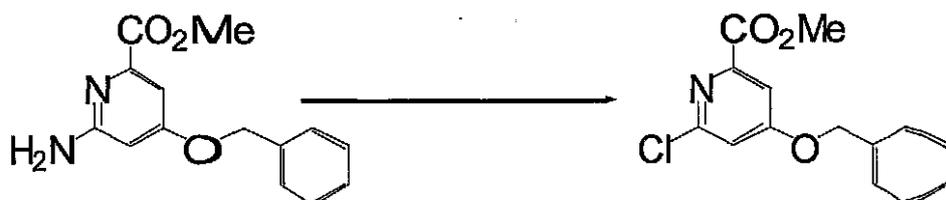
ノール溶液 1.51 に 50 にて水酸化カリウム 18.0 g を加え、60 にて 2 時間攪拌した。得られた反応混合物をジエチルエーテル、ヘキサン及び水の混合に注いだ。得られた水層を分離した後、ジエチルエーテルで洗浄後、濃塩酸にて、中和した。得られた白色固体をろ取りし、水で洗浄後、減圧乾燥し、表題化合物を得た。

(4) メチル 6 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 - カルボン酸エステルの合成



モノメチル 4 - ベンジルオキシピリジン - 2 , 6 - ジカルボン酸エステルを用い、実施例 8 1 - (3) 及び (4) と同様の方法により、表題化合物を得た。

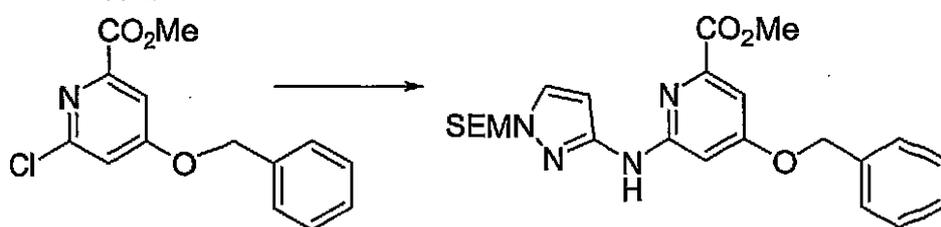
(5) メチル 4 - (ベンジルオキシ) - 6 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸エステルの合成



メチル 6 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 - カルボン酸エステル 258 mg のクロロホルム溶液 5 ml に亜硝酸 tert - ブチル 170 mg 及び塩化銅 (II) 210 mg を加えた後、遮光下、6 時間攪拌した。得られた反応混合物に飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物を得た。

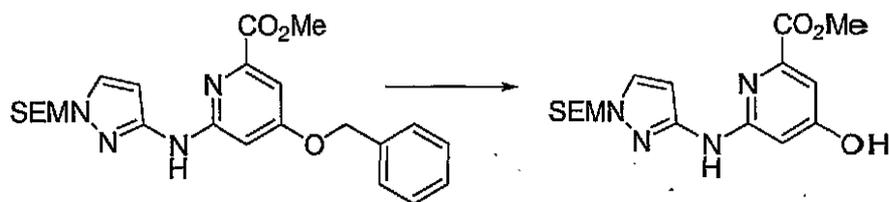
(6) メチル 4 - (ベンジルオキシ) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 - H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - カルボン酸エステルの合成

30



メチル 4 - (ベンジルオキシ) - 6 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸エステル及び参考例 2 で得られた 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 - H - ピラゾール - 3 - アミンを用い、実施例 5 - (2) と同様の方法により、表題化合物を得た。

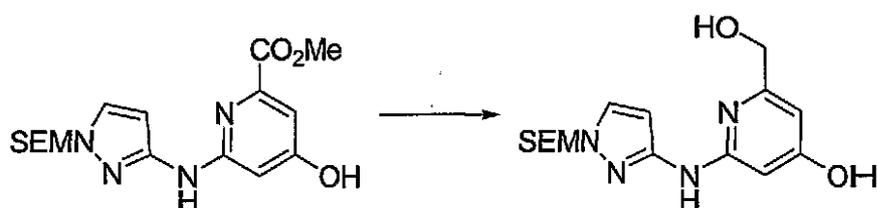
(7) メチル 4 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1 - H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - カルボン酸エステルの合成



メチル 4 - (ベンジルオキシ) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - カルボン酸エステル 18 g のメタノール 200 ml とテトラヒドロフラン 200 ml の混合溶液に、20% 水酸化パラジウム炭素触媒 1.8 g を加え、水素雰囲気下、常圧、常温で 2 時間攪拌した。

10

反応液を濾過し、溶媒を濃縮することにより表題化合物を得た。
(8) 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - オールの合成

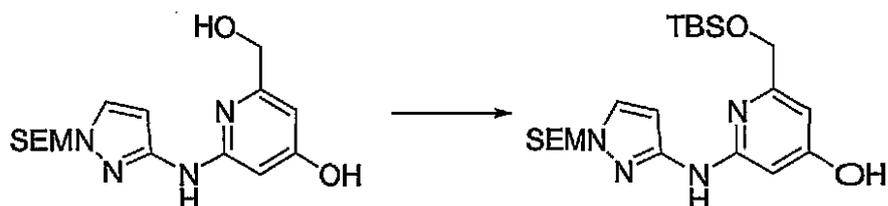


20

メチル 4 - ヒドロキシ - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - カルボン酸エステル 16 g のテトラヒドロフラン溶液 200 ml に水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (2.0 M, 30 ml) を加えた後、60 にて 1 時間攪拌した。得られた反応混合物を 0 とした後、10% 塩酸を加え、pH 4 とし、室温にて 30 分間攪拌した。得られた反応液を濃縮し、表題化合物を得た。

(9) 2 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - オールの合成

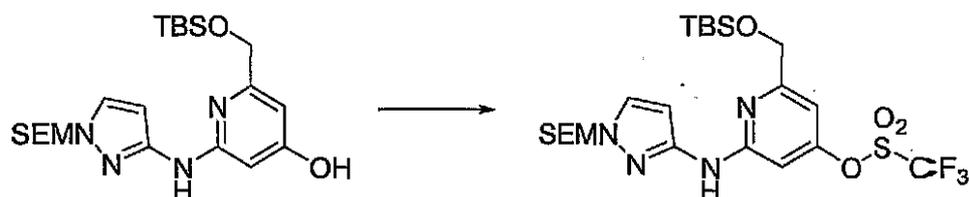
30



2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - オールを用い、実施例 5 - (1) と同様の方法により、表題化合物を得た。

40

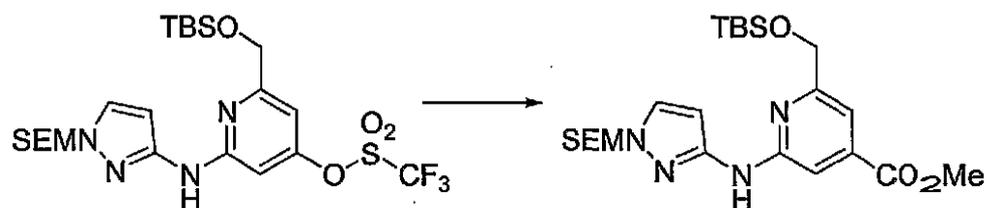
(10) 2 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホン酸エステルの合成



50

2 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - オール) 12.9 g、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン 14.2 g 及びクロロホルム 290 ml の混合物に 0 にて無水トリフルオロメタンスルホン酸 9.7 ml を加えた。得られた反応混合物を室温にて 2 時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈した。得られた反応液に 0 にて 0.1 M の塩酸 100 ml を加え、得られた有機層を飽和重曹水、水及び飽和食塩水で洗浄後、得られた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

(11) 2 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) イソニコチン酸メチルエステルの合成



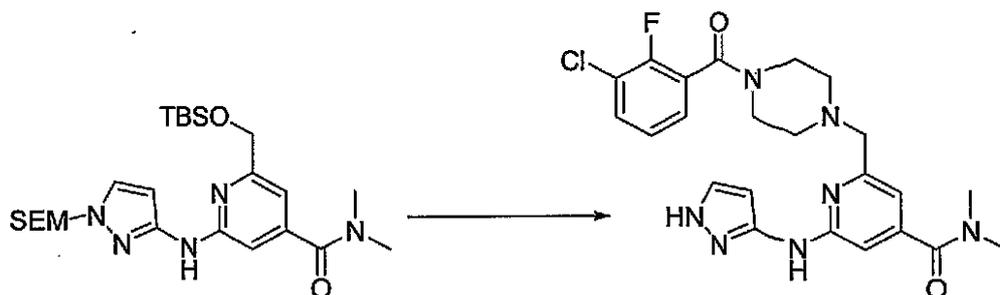
2 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) トリフルオロメタンスルホン酸エステルを用い、実施例 1 - (2) と同様の方法により、表題化合物を得た。

(12) 2 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N , N - ジメチル - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) イソニコチンアミドの合成



2 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) イソニコチン酸メチルエステルを用い、実施例 84 と同様の方法により、表題化合物を得た。

(13) 2 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N , N - ジメチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) イソニコチンアミドの合成



2 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) メチル) - N , N - ジメチル

10

20

30

40

50

ル - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) イソニコチンアミドを用い、実施例 1 6 と同様の方法により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.91 (brs , 1H) , 7.47 - 7.41 (m , 2H) , 7.29 - 7.24 (m , 1H) , 7.15 (t , $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H) , 6.99 (brs , 1H) , 6.78 (s , 1H) , 6.01 (brs , 1H) , 3.85 (brs , 2H) , 3.60 (s , 2H) , 3.35 (brs , 2H) , 3.10 (s , 3H) , 2.95 (s , 3H) , 2.61 (brt , $J = 5.2\text{ Hz}$, 2H) , 2.48 (brs , 2H)

mass : 486 ($M + 1$) $^+$

以下、実施例 1 1 7 - 1 2 1 を上記実施例 1 1 6 と同様の方法で合成した。

実施例 1 1 7

2 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N , N - ジメチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) イソニコチンアミドの合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.71 - 7.65 (m , 1H) , 7.63 - 7.58 (m , 1H) , 7.48 (brs , 1H) , 7.33 (t , $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H) , 6.84 (s , 1H) , 6.13 (brs , 1H) , 3.90 (brs , 2H) , 3.70 (s , 2H) , 3.40 (brs , 2H) , 3.11 (s , 3H) , 2.98 (s , 3H) , 2.74 - 2.67 (m , 2H) , 2.59 (brs , 2H)

mass : 520 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 1 8

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.85 (brt , $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H) , 7.77 (d , $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H) , 7.74 (brt , $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H) , 7.49 (t , $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H) , 7.19 (s , 1H) , 7.01 (s , 1H) , 6.21 (d , $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H) , 4.23 (s , 2H) , 4.06 (brs , 2H) , 3.63 (brs , 2H) , 3.18 (brs , 2H) , 3.06 (brs , 2H) , 2.95 (s , 3H)

mass : 575 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 1 9

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イルカルボニル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.85 (brt , $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H) , 7.79 (d , $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H) , 7.74 (brt , $J = 6.4\text{ Hz}$, 1H) , 7.49 (t , $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H) , 7.18 (s , 1H) , 7.03 (s , 1H) , 6.22 (d , $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H) , 4.24 (s , 2H) , 4.06 (brs , 2H) , 3.98 (brs , 2H) , 3.71 (brs , 2H) , 3.63 (brs , 2H) , 3.19 (brs , 2H) , 3.07 (brs , 2H)

mass : 561 ($M + 1$) $^+$

実施例 1 2 0

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1 H - ピラゾール - 3 - イル - 4 - ((4 - ピリジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) カルボニル) ピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.08 (ddd , $J = 9.2$, 7.2 , 1.6 Hz , 1H) , 8.01 (dd , $J = 6.4$, 1.6 Hz , 1H) , 7.85 (brt , $J = 7$

10

20

30

40

50

. 2 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.74 (brt, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.08 - 7.02 (m, 2 H), 6.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.76 (brs, 2 H), 3.73 (brs, 2 H), 3.63 (brs, 2 H), 3.18 (brs, 2 H), 3.07 (brs, 2 H)

mass: 638 (M + 1)⁺

実施例 121

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンのトリフルオロ酢酸塩の合成

10

¹H - NMR (CD₃OD) : 7.85 (brt, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.73 (brt, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.20 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.19 (s, 2 H), 4.05 (brs, 2 H), 3.75 (brs, 4 H), 3.66 - 3.58 (m, 4 H), 3.47 - 3.41 (m, 2 H), 3.16 - 3.10 (m, 2 H), 3.03 - 2.97 (m, 2 H)

mass: 562 (M + 1)⁺

実施例 122

20

2 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 6 - (1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) イソニコチノニトリルの合成

実施例 116 - (10) で得られた 2 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ)メチル) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ)ピリジン - 4 - イル トリフルオロメタンスルホン酸エステルを用い、実施例 104 - (2) ~ (3) と同様の方法により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.71 (brs, 1 H), 7.68 (brt, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.61 (brt, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.51 (brd, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.46 (brs, 1 H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (brs, 1 H), 6.15 (brs, 1 H), 3.89 (brs, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.38 (brs, 2 H), 2.64 (brt, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.52 (brs, 2 H)

30

mass: 474 (M + 1)⁺

実施例 123

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - (2 - メチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンの合成

40

実施例 122 で得られた 2 - ((tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ)メチル) - 6 - ((1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ)イソニコチノニトリルを用い、実施例 106 と同様の方法により、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H - NMR (CDCl₃) : 7.71 (brs, 1 H), 7.68 (brt, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.61 (brt, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.51 (brd, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.46 (brs, 1 H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (brs, 1 H), 6.15 (brs, 1 H), 3.89 (brs, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.38 (brs, 2 H), 2.64 (brt, J = 5.2

50

H z , 2 H) , 2 . 5 2 (b r s , 2 H)

mass : 474 (M + 1) ⁺

実施例 124

(チアゾール - 2 - イル) - (6 - (4 - (2, 3 - ジフルオロベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル) - アミンの塩酸塩の合成

(チアゾール - 2 - イル) - (6 - (4 - (2, 3 - ジフルオロベンゾイル) - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル) - アミン (実施例 4) 293 mg、メタノール 1 ml の混合物に塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 (4 M、3 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルに懸濁させた後、濾取し、表題化合物を得た。

10

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.74 - 3.23 (m, 8H)

mass : 416 (M + 1) ⁺

実施例 125

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの塩酸塩の合成

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミン (実施例 5) 5.09 g をエタノール 100 ml に懸濁させ、室温にて 1 M - 塩酸 11.8 ml を加えた。80 °C で 30 分攪拌した後室温まで冷却し、反応液を濃縮した。得られた残渣にエタノール 250 ml を加え、加熱還流を行うことによって溶解させた。攪拌および加熱を止め、室温までゆっくり冷却し、生じた固体を濾過し、乾燥することによって 6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - チアゾール - 2 - イルピリジン - 2 - アミンの塩酸塩の結晶を得た。

20

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 11.49 (brs, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.69 - 3.20 (m, 8H)

30

mass : 432 (M + 1) ⁺

融点 : 141 - 167 (エタノール)

実施例 126

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピリジン - 2 - アミンの塩酸塩の合成

実施例 16 の化合物を用い、実施例 124 の方法に準じて表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 10.98 (brs, 1H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.30 - 3.50 (m, 4H), 3.23 (brs, 2H), 3.11 (brs, 2H)

40

mass : 415 (M + 1) ⁺

実施例 127

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル)メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミンの塩酸塩の合

50

成

実施例 25 の化合物を用い、実施例 124 の方法に準じて表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.88 (dd, $J = 8.0, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (bt, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.40 (bs, 2H), 3.73 (bs, 2H), 3.37 - 3.14 (m, 6H), 2.41 (s, 3H)

mass : 429 ($M + 1$)⁺

実施例 128

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの塩酸塩の合成

6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミン (実施例 44) 19.8 g をエタノール 200 ml に懸濁させ、1M - 塩酸 44.1 ml を加えた。室温にて 1 時間攪拌し、反応液を濃縮した。得られた残渣にヘプタン 200 ml を加えて固化させ、溶媒を減圧濃縮した。生じた固体を乾燥することによって 6 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - 1H - ピラゾール - 3 - イルピラジン - 2 - アミンの塩酸塩を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 10.10 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.66 - 3.18 (m, 8H)

mass : 450 ($M + 1$)⁺

実施例 129

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミンの塩酸塩の合成

実施例 56 の化合物を用い、実施例 124 の方法に準じて表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.25 (m, 6H), 2.44 (s, 3H)

mass : 430 ($M + 1$)⁺

実施例 130

6 - ((4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンの塩酸塩の合成

実施例 75 の化合物を用い、実施例 124 の方法に準じて表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.68 (brs, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.0, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.4, 7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 4H), 7.09 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 - 3.18 (m, 8H)

mass : 466 ($M + 1$)⁺

実施例 131

2 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1

10

20

30

40

50

-イル)メチル)-N,N-ジメチル-6-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)イソニコチンアミドの塩酸塩の合成

実施例117の化合物を用い、実施例128の方法に準じて表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 7.85 (brt, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.49 (brt, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07 (brs, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 5H), 3.04-2.97 (m, 5H)

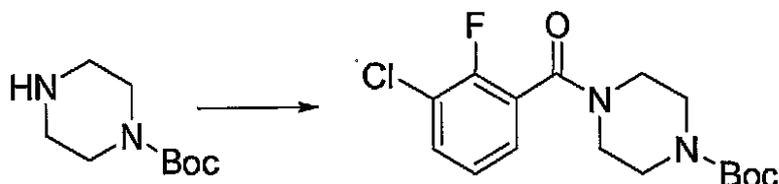
mass : 520 ($M+1$)⁺

[参考例]

参考例1

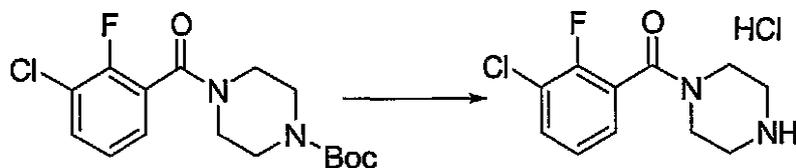
1-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジンの塩酸塩の合成

(1) tert-ブチル 4-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸エステルの合成



1-Boc-ピペラジン19.4g、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24.0g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール19.1g、3-クロロ-2-フルオロ安息香酸20.0g、クロロホルム200mlの混合物を室温にて4時間攪拌した。クロロホルムで希釈し、不溶物をセライトにて濾別した後、濾液を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1~1/1)にて精製し、表題化合物を得た。

(2) 1-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジンの塩酸塩の合成



tert-ブチル 4-(3-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸エステル35.1g、メタノール50mlの混合物に塩酸-1,4-ジオキサン溶液(4M、100ml)を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルに懸濁させた後、濾取し、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9.68 (br, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 3.88 (br, 2H), 3.57-3.30 (m, 2H), 3.16 (br, 2H), 3.03 (br, 2H)

mass : 243 ($M+1$)⁺

参考例2

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-アミンの合成

10

20

30

40

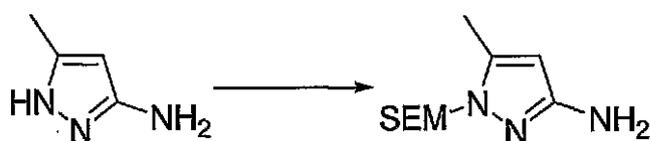


1 H - ピラゾール - 3 - アミン 10 g の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 100 ml に、氷冷下、水素化ナトリウム (60%、油性) 9.6 g を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した後、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル クロライド 21.3 ml を加えた。得られた混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、塩化アンモニア水を加え、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 ~ 1 / 2) にて精製し、表題化合物を得た。

10

参考例 3

5 - メチル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンの合成

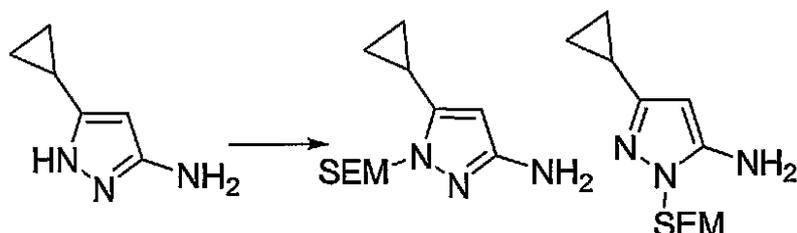


参考例 2 の方法に準じ、5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから、表題化合物を得た。

20

参考例 4

5 - シクロプロピル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 - H - ピラゾール - 3 - アミンあるいは、3 - シクロプロピル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンの合成



30

参考例 2 の方法に準じ、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから、表題化合物を得た。

表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 5.31 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 0.97 - 0.88 (m, 4H), 0.67 - 0.62 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)

mass : 254 (M+1)⁺

参考例 5

40

6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1 , 4 - ジアゼパンの合成
(1) 2 - (2 - ブロモ - 1 - (プロモメチル) エトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピランの合成

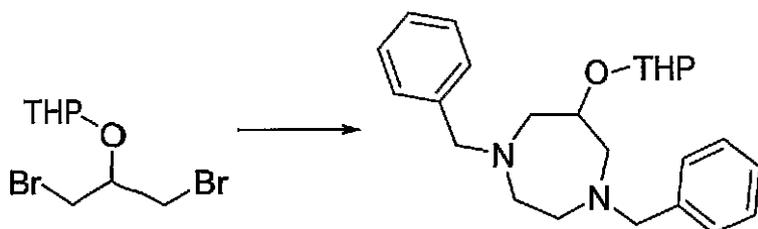


1 , 3 - ジブロモプロパン - 2 - オール 10 g、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン 50 ml、クロロホルム 50 ml の混合物に、触媒量の p - トルエン sulfonic 酸 - 水和物を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、ジエチルエーテルで希釈し、飽和重

50

曹水と飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮することにより表題化合物を得た。

(2) 1,4-ジベンジル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,4-ジアゼパンの合成

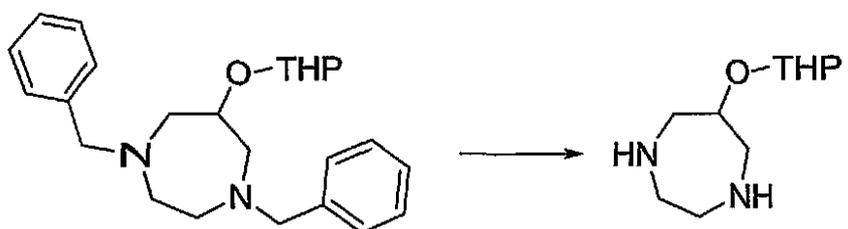


10

上で得られた2-(2-プロモ-1-(プロモメチル)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン、N,N'-ジベンジルエタン-1,2-ジアミン10.8ml、炭酸カリウム19.0g、N,N'-ジメチルホルムアミド50mlの混合物を120度において3時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、表題化合物を得た。

(3) 6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,4-ジアゼパンの合成

20

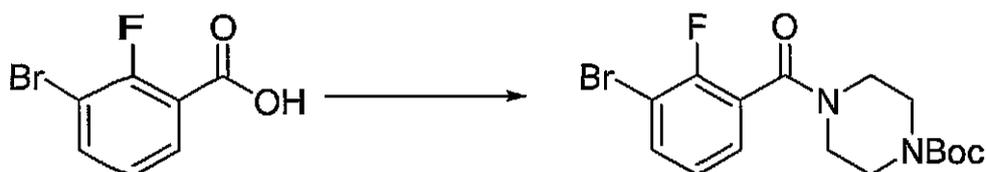


1,4-ジベンジル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)-1,4-ジアゼパン3.06gをメタノール50mlに溶解し、20%水酸化パラジウム炭素触媒1gを加え、水素雰囲気下、常圧、常温で5時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を濃縮することにより表題化合物を得た。

30

参考例6

1-(2-フルオロ-3-(ジフルオロメチル)ベンゾイル)ピペラジンの塩酸塩の合成
(1) 4-(3-プロモ-2-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成

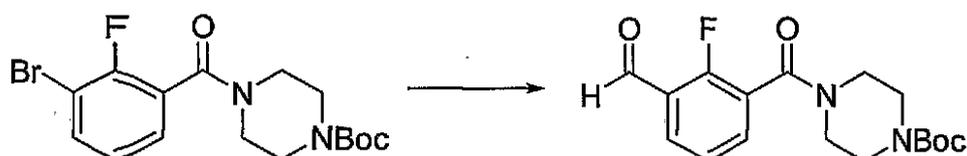


40

3-プロモ-2-フルオロ安息香酸220mg、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル199mgおよびクロロホルム5.0mlの混合物に、氷浴下にてヒドロキシベンゾトリアゾール水和物171mgと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215mgを順次加えた。室温で4時間攪拌した後、反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=9/1~1/1)にて精製し、表題化合物を得た。

(2) 4-(2-フルオロ-3-ホルミルベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成

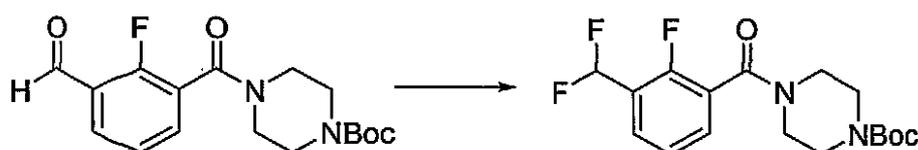
50



4 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 194 mg をテトラヒドロフラン 5.0 ml に溶解し、-78 度にて塩化イソブチルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (2.0 M) 1.25 ml を加えた。同温で 2 時間攪拌後、N, N - ジメチルホルムアミド 0.39 ml (5.0 mmol) を加えた。同温で 30 分攪拌した後、0 度でさらに 30 分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1 ~ 1 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

10

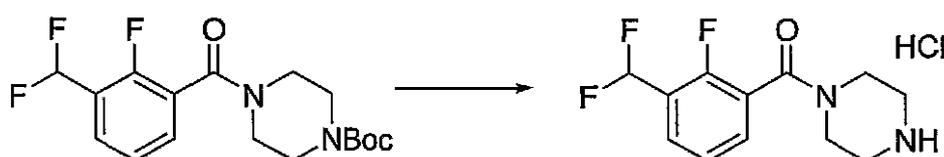
(3) 4 - (3 - ジフルオロメチル - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの合成



20

4 - (2 - フルオロ - 3 - ホルミルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 130 mg をジクロロメタン 4.8 ml に溶解し、室温にてジエチルアミノ硫黄トリフルオリド 0.13 ml を加えた。同温で 2 時間攪拌後、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド 0.13 ml を加え、同温でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1 ~ 1 / 1) にて精製し、表題化合物を得た。

(4) 1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジンの塩酸塩の合成



30

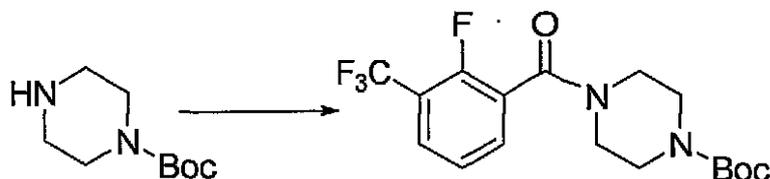
参考例 1 - (2) の方法に準じ、4 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、表題化合物を得た。

参考例 7

1 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジンの塩酸塩

(1) tert - ブチル 4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸エステルの合成

40

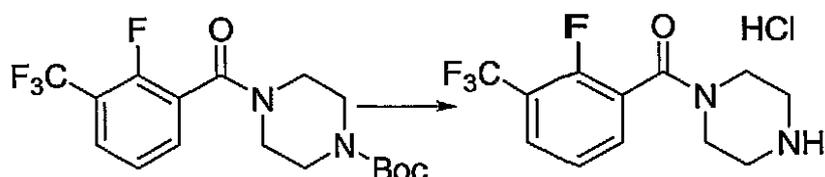


1 - Boc - ピペラジン 3.66 g、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 4.53 g、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 3.61 g、2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 4.50 g、クロロホルム 40 ml の混合物を室温にて 4 時間攪拌した。クロロホルムで希釈した後、水、飽和食塩水にて洗浄

50

した。得られた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 4 / 1 ~ 2 / 1）にて精製し、表題化合物を得た。

(2) 1 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジンの塩酸塩の合成



tert - ブチル 4 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸エステル 7.74 g、メタノール 10 ml の混合物に塩酸 - 1,4 - ジオキサン溶液 (4 M、20 ml) を加え、室温にて 4 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物を得た。

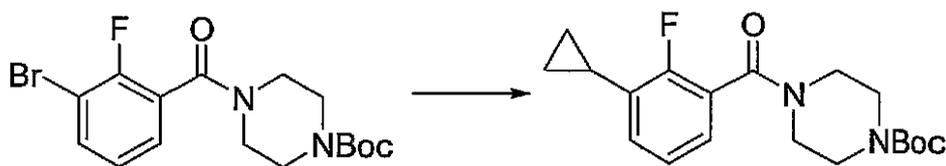
表題化合物のスペクトルデータを以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 7.95 - 7.81 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.45 (br, 2H), 3.19 (br, 2H), 3.04 (br, 2H)

mass : 277 (M + 1)⁺

参考例 8

4 - (3 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの合成



4 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 107 mg のトルエン 2.0 ml - 水 0.1 ml 溶液に、シクロプロピルボロン酸 72 mg、酢酸パラジウム 3.2 mg、トリシクロヘキシルホスフィン (15% トルエン溶液) 0.052 ml およびリン酸カリウム 207 mg を順次加え、反応液をマイクロウェーブ反応装置を用い、150 度で 10 分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン ~ ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1）にて精製し、表題化合物を得た。

【産業上の利用可能性】

本発明の化合物は、優れたオーロラ A 選択的阻害作用に基づく細胞増殖阻害作用及び他の抗がん剤との相乗作用を有することから医薬の分野において有用な抗腫瘍剤として期待される。

【配列表】

0004973190000001.xml

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| <i>C 0 7 D 417/14 (2006.01)</i> | <i>C 0 7 D 417/14</i> |
| <i>C 0 7 D 487/04 (2006.01)</i> | <i>C 0 7 D 487/04 1 3 7</i> |
| <i>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</i> | <i>A 6 1 K 31/496</i> |
| <i>A 6 1 K 31/497 (2006.01)</i> | <i>A 6 1 K 31/497</i> |
| <i>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</i> | <i>A 6 1 K 31/4439</i> |
| <i>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</i> | <i>A 6 1 K 31/5377</i> |
| <i>A 6 1 K 31/551 (2006.01)</i> | <i>A 6 1 K 31/551</i> |
| <i>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</i> | <i>A 6 1 P 35/00</i> |
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文
- (72)発明者 大久保 満
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
- (72)発明者 加藤 哲也
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
- (72)発明者 川西 宣彦
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
- (72)発明者 三田 隆
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
- (72)発明者 下村 俊泰
茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内
- 審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 特表2004-517894(JP,A)
特表2003-509342(JP,A)
国際公開第2006/008874(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 401/,403/,417/,487/
REGISTRY/CAPLUS(STN)