

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5415957号
(P5415957)

(45) 発行日 平成26年2月12日(2014.2.12)

(24) 登録日 平成25年11月22日(2013.11.22)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12	C S P
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C O 7 D 451/04	(2006.01)	C O 7 D 451/04	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	

請求項の数 19 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-540713 (P2009-540713)
(86) (22) 出願日	平成19年12月4日(2007.12.4)
(65) 公表番号	特表2010-513240 (P2010-513240A)
(43) 公表日	平成22年4月30日(2010.4.30)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/063224
(87) 国際公開番号	W02008/071587
(87) 国際公開日	平成20年6月19日(2008.6.19)
審査請求日	平成22年10月22日(2010.10.22)
(31) 優先権主張番号	60/874, 673
(32) 優先日	平成18年12月13日(2006.12.13)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	591003013
	エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
	F. HOFFMANN-LA ROCH
	E AKTIENGESELLSCHAFT
	スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
	グレンツァーヘルストラッセ124
(74) 代理人	100078662
	弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100113653
	弁理士 東田 幸四郎
(74) 代理人	100116919
	弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

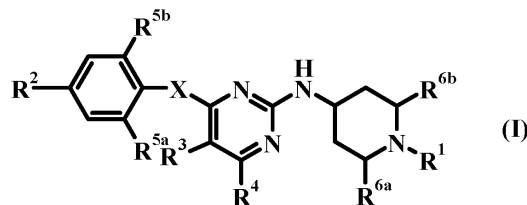
(54) 【発明の名称】 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤としての2-(ピペリジン-4-イル)-4-フェノキシ-又はフェニルアミノ-ピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化49】



〔式中：

R¹ は、フェニル C₁ - 3 アルキル、ヘテロアリール C₁ - 3 アルキル、フェニル又はヘテロアリール（ここで、前記ヘテロアリール基は、ピリジニル、ピリジン-N-オキシド、ピリジニル、チオフェニル、ピロリル、チアゾリニル、イミダゾリニル又はキノリルからなる群より選択され、前記フェニル又は前記ヘテロアリールは、場合により：

- (a) C₁ - 6 アルキル、
- (b) C₁ - 6 アルコキシ、
- (c) C₁ - 6 ハロアルキル、
- (d) C₁ - 6 ハロアルコキシ、

- (e) カルボキシル、
 (f) $\text{CONR}^{7a}\text{R}^{7b}$ 、
 (g) C_{1-6} アルコキシカルボニル、
 (h) シアノ、
 (i) $\text{SO}_2 - \text{C}_{1-6}$ アルキル、
 (j) $\text{SO}_2 \text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、
 (k) ハロゲン、
 (l) ニトロ、
 (m) C_{1-3} シアノアルキル、
 (n) $\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ 、
 (o) $\text{NR}^{10a}\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、
 (p) $\text{CHR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{COR}^{12}$ 、
 (q) ヒドロキシル、及び
 (r) C_{1-6} ヘテロアルキル；

からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されている) であり、
 R^2 は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCN}$ 、 C_{1-3} アルキル又はハロゲンであり；

R^3 は、水素、ハロゲン、アミノ又は C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^4 は、水素又はアミノであり；

R^{5a} 及び R^{5b} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ又はハロゲンであり；

R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、水素であるか又は一緒になってエチレンであり；

R^{7a} 及び R^{7b} は、(i) 独立して、 R^{7a} 及び R^{7b} の一方は、水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり、 R^{7a} 及び R^{7b} の他方は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} ジアルキルアミノ - C_{1-6} アルキルアルキル及び C_{1-6} アミノアルキルからなる群より選択されるか；

(ii) それらが結合した窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環を形成し、前記アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環は、場合により、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミン又は C_{1-3} ジアルキルアミンで置換されているか；あるいは、

(iii) 一緒になって、 $(\text{CH}_2)_2 - \text{X}^1 - (\text{CH}_2)_2$ であり；

R^{8a} 及び R^{8b} は、(i) 独立して、 R^{8a} 及び R^{8b} の一方は、水素又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{8a} 及び R^{8b} の他方は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル及び C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群より選択されるか；

(ii) それらが結合した窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環を形成し、前記アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環は、場合により、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミン又は C_{1-3} ジアルキルアミンで置換されているか；あるいは、

(iii) 一緒になって、 $(\text{CH}_2)_2 - \text{X}^1 - (\text{CH}_2)_2$ であり；

R^9 は、水素、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} アシルであり；

R^{10a} 及び R^{10b} は、独立して、水素、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-6} アシルであり；

R^{11a} は、水素又はハロゲンであり；

R^{11b} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-6} ヒドロキシアルキルであり；

R^{12} は、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ又は $\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ であり；

X は、NH 又は O であり；

X^1 は、O、S(O)_p 又は NR^9 であり

p は、0 ~ 2 の整数である]

で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が場合により置換されているフェニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、 $CONR^{7a}R^{7b}$ 、 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 又は SO_2-C_{1-6} アルキルで置換され、かつ (a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される 1 又は 2 個の基で場合によりさらに置換されているフェニルであり； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 である、請求項 3 記載の化合物。

10

【請求項 5】

R^1 が、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 又は SO_2-C_{1-3} アルキルで置換され、かつ (a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される 1 又は 2 個の基で場合によりさらに置換されているフェニルである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が水素又は臭素であり； R^4 が水素である、請求項 5 記載の化合物。

20

【請求項 7】

R^1 が、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 又は C_{1-6} アルキルスルホニルにより、3 位で置換され、かつ (a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される 1 又は 2 個の基で場合によりさらに置換されているフェニルである、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が、3-カルボキシアミド-フェニル、3-アミノスルホニル-フェニル又は 3-メタンスルホニル-フェニルであり、 R^3 が水素又は臭素であり、 R^4 が水素である、請求項 7 記載の化合物。

30

【請求項 9】

R^1 が、場合により置換されているフェニル C_{1-3} アルキル又は場合により置換されているヘテロアリール C_{1-3} アルキルであり、 R^{10} が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が、場合により置換されているフェニル C_{1-3} アルキルである、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 が、 $CONR^{7a}R^{7b}$ 、 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 又は C_{1-6} アルキルスルホニルで置換され、かつ (a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される 1 又は 2 個の基で場合によりさらに置換されているフェニル C_{1-3} アルキルであり； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 である、請求項 10 記載の化合物。

40

【請求項 12】

R^1 が、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 又は C_{1-6} アルキルスルホニルにより、4 位で置換され、かつ (a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコ

50

キシカルボニル、(h)シアノ、(i) C_{1-6} アシル - アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される 1 又は 2 個の基で場合によりさらに置換されているフェニル C_{1-3} アルキルであり； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 である、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 13】

R^3 が水素又は臭素であり； R^4 が水素である、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

R^1 が、場合により置換されているヘテロアリール C_{1-3} アルキル又はヘテロアリールであり、 R^4 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 及び R^{8b} が水素である、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 15】

R^1 が、 $CR^{11a}R^{11b}COR^{12}$ で置換されているフェニルであり、 R^{11a} 及び R^{11b} が水素であり、 R^{12} が C_{1-6} アルコキシ又は $NR^{7a}R^{7b}$ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

化合物が

4 - [2 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - [2 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 5 - ブロモ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

20

4 - { 2 - [1 - (4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸 ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

4 - [5 - ブロモ - 2 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

4 - [5 - ブロモ - 2 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

30

4 - [5 - ブロモ - 2 - (1 - チオフェン - 3 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

4 - [5 - ブロモ - 2 - (1 - チアゾール - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (4 - シアノ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

40

N - (4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - アセトアミド ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (1 H - ピロール - 2 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

N - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ)

50

- ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - アセトアミド ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - ニトロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

10

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (4 - ニトロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (2 - シアノ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル ; トリフルオロ酢酸を有する化合物、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - シアノ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル ; トリフルオロ酢酸塩、

20

4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミド、

4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ安息香酸、

3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ベンゼンスルホンアミド、

3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ベンゼンスルホンアミド、

30

3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ベンゼンスルホンアミド、

3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ベンズアミド、

4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ - ベンズアミド

40

、
4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (2 , 3 - ジフルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - クロロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニト

50

リル、

4 - { 2 - [1 - (3 - クロロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル
アミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (4 - tert - ブチル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イ
ルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (3 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペリジン -
4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル

、

4 - { 4 - [5 - プロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピ
リミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ピフェニル - 2 - カルボ
ニトリル、

10

4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ピペリジン
- 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリ
ル、

4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (3 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - ピペリジン
- 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリ
ル、

4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (3 - クロロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミ
ノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (4 - クロロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミ
ノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

20

4 - { 2 - [1 - (2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペリジン - 4
- イルアミノ] - 5 - プロモ - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベン
ゾニトリル、

4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (3 , 5 - ジメトキシ - ベンジル) - ピペリジン - 4 -
イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - [5 - プロモ - 2 - (1 - キノリン - 8 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イルアミ
ノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン
- 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリ
ル、

30

4 - { 2 - [1 - (3 - クロロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル
アミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

3 - クロロ - 4 - { (1 R , 5 S) - 3 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フ
ェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ
- 8 - イルメチル } - ベンズアミド、

4 - { 2 - [(1 R , 5 S) - 8 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル)
- 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル
オキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

3 - クロロ - 4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピ
ペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 5 - メチル - ベンゾニト
リル、

40

4 - { 5 - プロモ - 2 - [(1 R , 5 S) - 8 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル
- ベンジル) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルアミノ] - ピリミジ
ン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { (1 R , 5 S) - 3 - [5 - プロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フ
ェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ
- 8 - イルメチル } - 3 - クロロ - ベンズアミド、

4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピ
ペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 - クロロ - 5 - メチル

50

- ベンゾニトリル、
 4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) -
 ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ安息香酸イ
 ソプロピルエステル、
 3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェノキシ)
 - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ベンズアミド、
 4 - [5 - ブロモ - 2 - (1 - ピリミジン - 4 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イルア
 ミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、
 4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4
 - イルアミノ] - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジ
 メチル - ベンゾニトリル、
 4 - [2 - (8 - ベンジル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルアミ
 ノ) - 5 - ブロモ - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル
 、
 4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4
 - イルアミノ] - 5 - フルオロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベ
 ンゾニトリル、
 4 - { 5 - クロロ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンジル) - ピ
 ペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベン
 ゾニトリル、
 4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェノキシ)
 - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ - ベンズ
 アミド、
 4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェノキシ)
 - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ - ベンゼ
 ンスルホンアミド、
 4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (1 - フェニル - エチル) - ピペリジン - 4 - イルアミ
 ノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、
 4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペリジ
 ン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 - クロロ - 5 - メチル - ベン
 ゾニトリル、
 4 - { 4 - [4 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェ
 ノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ -
 ベンゼンスルホンアミド、
 4 - { 4 - [4 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェ
 ノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ -
 ベンズアミド、
 4 - { 6 - アミノ - 5 - ブロモ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベ
 ンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジ
 メチル - ベンゾニトリル、
 4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4
 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、
 3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) -
 ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ベンゼンスルホンアミ
 ド、
 5 - ブロモ - N⁴ - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル) - N² - [1 - (2
 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリミジン -
 2 , 4 - ジアミン、
 4 - { 4 - [4 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン -
 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ - ベンゼンスルホンアミ

10

20

30

40

50

ド、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ベンズアミド、

4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ - ベンズアミド、

N^4 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル) - N^2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、

(E) - 3 - (4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - アクリロニトリル、

3 - クロロ - 4 - (4 - { 4 - [4 - ((E) - 2 - シアノ - ビニル) - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンズアミド、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - クロロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 2 - [(1 R , 5 S) - 8 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸イソプロピルエステル、

3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - クロロ - 5 - メチル - ベンゾニトリル、

(E) - 3 - (4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - アクリロニトリル、

4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ安息香酸、

3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ベンゼンスルホンアミド、

4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ベンズアミド、

4 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンゼンスルホンアミド、

3 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンゼンスルホンアミド、

4 - { 6 - アミノ - 2 - [1 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

10

20

30

40

50

4 - { 2 - [1 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

3 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

3 - クロロ - 4 - { 2 - [1 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 5 - メチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 - クロロ - 5 - メチル - ベンゾニトリル、

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

3 - { 4 - [4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

3 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

4 - [5 - ブロモ - 2 - (1 - ピリミジン - 5 - イル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

3 - { 4 - [5 - クロロ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

3 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

3 , 5 - ジメチル - 4 - { 2 - [1 - (3 - ニトロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - フルオロ - 2 - [1 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - クロロ - 2 - [1 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 2 - [1 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - クロロ - 5 - シアノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

4 - { 2 - [1 - (3 - クロロ - 5 - シアノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - クロロ - ベンズアミド、

3 - クロロ - 5 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

2 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

3 - クロロ - 5 - メチル - 4 - [2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 3 '] ピピリジニル - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ベンゾニトリル、

3 - クロロ - 5 - メチル - 4 - [2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 3 '] ピピリジニル - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ベンゾニトリル、

3 - クロロ - 5 - メチル - 4 - [2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 3 '] ピピリジニル - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ベンゾニトリル、

10

20

30

40

50

ル、

3 - クロロ - 5 - メチル - 4 - [2 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - ベンゾニトリル、

3 - クロロ - 4 - { 2 - [1 - (3 - シアノメチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 5 - メチル - ベンゾニトリル、

4 - { 2 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 5 - ブロモ - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 - クロロ - 5 - メチル - ベンゾニトリル、

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - N - メチル - ベンズアミド、

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - N - シクロプロピル - ベンズアミド、

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ベンズアミド、

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ベンズアミド、

2 - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル) - アセトアミド

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

N - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル) - メタンスルホンアミド、

N - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル) - アセトアミド

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 - メトキシ - 6 - メチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

2 - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル) - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アセトアミド、

(3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル) - 酢酸、

2 - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - アセトアミド、

4 - (5 - ブロモ - 2 - { 1 - [3 - (1 , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

3 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

2 - (3 - { 4 - [4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル) - アセトアミド、

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - 6 - メチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、

N - [2 - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノ

10

20

30

40

50

キシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - アセチル] - メタンスルホンアミド、

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - ベンゼンスルホンアミド、

2 - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸、

2 - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - プロピオン酸

、
(3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - メトキシ - 酢酸、

(3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - ヒドロキシ - 酢酸

、
(3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - ジフルオロ - 酢酸

、
(3 - { 4 - [5 - クロロ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - メトキシ - 酢酸、

(3 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - メトキシ - 酢酸、

4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 4 ' - カルボン酸アミド、

4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 6 ' - カルボン酸アミド、

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (3 - シアノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ} - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、

3 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - ベンズアミド、

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - ベンズアミド、

N^4 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - フェニル) - N^2 - [1 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、

3 - (4 - { 4 - [4 - ((E) - 2 - シアノ - ビニル) - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - ピペリジン - 1 - イル) - ベンズアミド、

3 - (4 - { 4 - [2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - シアノ - ビニル) - 6 - メチル - フェニルアミノ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - ピペリジン - 1 - イル) - ベンズアミド、

3 - { 4 - [4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - ベンズアミド、

4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 3 '] ビピリジニル - 5 ' - カルボン酸メチルエステル、

4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 3 '] ビピリジニル - 5 ' - カルボン酸、

3 , 5 - ジメチル - 4 - [2 - (3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 3 ']

10

20

30

40

50

ピリジニル - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ベンゾニトリル、
 3, 5 - ジメチル - 4 - [2 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - ピペリジン - 4 - イルア
 ミノ) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ベンゾニトリル、
 4 - [5 - プロモ - 2 - (1 - ピリミジン - 2 - イル - ピペリジン - 4 - イルアミノ)
 - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3, 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、
 4 - { 5 - アミノ - 2 - [1 - (3 - アミノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミ
 ノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3, 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、
 4 - { 2 - [1 - (3 - シアノメチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] -
 ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3, 5 - ジメチル - ベンゾニトリル、
 3 - { 4 - [5 - プロモ - 4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - フルオロ - フェニルア
 ミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド、及び
 2 - (3 - { 4 - [5 - プロモ - 4 - (4 - シアノ - 2, 6 - ジメチル - フェニルアミ
 ノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル) - N, N -
 ジメチル - アセトアミド

10

かなる群より選択される化合物の遊離塩基又は薬学的に許容しうる塩である、請求項 1
 記載の化合物。

【請求項 17】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物。

【請求項 18】

HIV- 1 感染、又は AIDS もしくは ARC の処置用の医薬を製造するための、請求
 項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物の使用。

20

【請求項 19】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物の治療有効量及び少なくとも 1 種の担体、
 賦形剤又は希釈剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗ウイルス療法の分野に関し、特に、HIV 逆転写酵素を阻害し、ヒト免疫
 不全ウイルス (HIV) に媒介される疾患を処置するために有用な非ヌクレオシド化合物
 に関する。本発明は、HIV に媒介される疾患、AIDS 又は ARC の治療又は予防のため
 の、式 I で表される新規なピリミジン化合物を提供し、前記化合物を、単剤療法又は併
 用療法で用いる。

30

【0002】

ヒト免疫不全ウイルス HIV は、日和見感染に対して付随する感受性を伴う、免疫系、
 特に、CD4 + T 細胞の破壊により特徴付けられる疾患である、後天性免疫不全症候群 (
 AIDS) の原因病原体である。HIV 感染もまた、例えば、持続性全身性リンパ節腫、
 発熱及び体重減少などの症状により特徴付けられる症候群である、前兆 AIDS 関連症候
 群 (ARC) と関連する。

【0003】

その他のレトロウイルスと共通して、HIV ゲノムは、プロテアーゼ、逆転写酵素 (R
 T)、エンドヌクレアーゼ/インテグラーゼ及びウイルスコアの成熟構造タンパク質を得
 るために、ウイルスプロテアーゼにより加工処理される、gag 及び gag - pol とし
 て既知のタンパク質前駆体をエンコードする。この加工処理の妨害は、普通、感染性ウイ
 ルスの産生を阻止する。相当な努力が、ウイルスにエンコードされる酵素の阻害による、
 HIV の制御に向けられてきている。

40

【0004】

現在利用可能な化学療法は、2つの非常に重要なウイルス酵素を標的としている：HIV
 プロテアーゼ及び HIV 逆転写酵素 (J. S. G. Montaner ら、Antiretroviral therapy
 : 'the state of the art', Biomed & Pharmacother. 1999 53:63- 72; R. W. Shafer an
 d D. A. Vuitton, Highly active retroviral therapy (HAART) for the treatment of i

50

nfection with human immunodeficiency virus type, Biomed. & Pharmacother. 1999 53 :73-86; E. De Clercq, New Developments in Anti-HIV Chemotherap. Curr. Med. Chem. 2001 8:1543-1572)。R T I 阻害剤の 2 つの一般的なクラス：ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (N R T I) 及び非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤が特定されている。現在、C C R 5 共レセプターが、抗 H I V 化学療法のための潜在的な標的として浮上している (D. C hantry, Expert Opin. Emerg. Drugs 2004 9(1):1-7; C. G. Barber, Curr. Opin. Invest. Drugs 2004 5(8):851-861; D. Schols, Curr. Topics Med. Chem. 2004 4(9):883-893 ; N. A. Meanwell and J. F. Kadow, Curr. Opin. Drug Discov. Dev. 2003 6(4):451-461)。

【 0 0 0 5 】

N R T I は、典型的には、ウイルス R T と相互作用する前にリン酸化されなくてはならない 2' , 3' - ジデオキシヌクレオシド (d d N) アナログである。対応する三リン酸は、ウイルス R T に対して競合的阻害剤又は代替基質として機能する。核酸への取り込み後、ヌクレオシドアナログは鎖伸長過程を終結させる。H I V 逆転写酵素は D N A 編集能力を有し、それは、耐性株がヌクレオシドアナログを開裂し、伸長を継続させることにより、封鎖を克服することを可能にする。現在臨床的に使用される N R T I は、ジドブジン (A Z T)、ジダノシン (d d I)、ザルシタピン (d d C)、スタブジン (d 4 T)、ラミブジン (3 T C) 及びテノフォビル (P M P A) を包含する。

【 0 0 0 6 】

N N R T I は、1 9 8 9 年に最初に発見された。N N R T I は、H I V 逆転写酵素上の非基質結合部位で可逆的に結合し、それにより、活性部位の形状を変化させるか又はポリメラーゼ活性をブロックするアロステリック阻害剤である (R. W. Buckheit, Jr., Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives for novel therapeutic compounds and strategies for treatment of HIV infection, Expert Opin. Investig. Drugs 2001 10(8):1423-1442; E. De Clercq, The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection, Antiviral Res. 1998 38:153-179; E. De Clercq, New Developments in Anti-HIV Chemotherapy, Current medicinal Chem. 2001 8(13):1543-1572; G. Moyle, The Emerging Roles of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Antiviral Therapy, Drugs 2001 61 (1):19-26)。N N R T I の 3 0 種以上の構造クラスが実験室において特定されているにもかかわらず、わずか 3 種の化合物：エファビレンツ、ネビラピン及びデラビルジンのみが H I V 治療のために認可されているにすぎない。

【 0 0 0 7 】

最初に、化合物の有望なクラスとして考察されると、生体外及び生体内の研究は、N N R T I が薬物耐性 H I V 株の出現に対する低いバリア及びクラス特異的な毒性を与えることをただちに明らかにした。薬物耐性は、頻繁に R T 中のただ一箇所の変異のみを伴って発現する。N R T I、P I 及び N N R T I を用いた併用療法が、多くの場合、ウイルス量を劇的に低減し、疾患の進行を遅延させる一方で、顕著な治療的課題が残っている (R. M. Gulick, Eur. Soc. Clin. Microbiol. and Inf. Dis. 2003 9(3):186-193)。カクテル療法は、全ての患者に有効ではなく、潜在的に重篤な副作用がしばしば生じ、迅速に再生する H I V ウイルスが、野生型プロテアーゼ及び逆転写酵素の突然変異による薬物耐性変異株を創出することに長けていると分かった。H I V の野生型及び普通に生じる耐性株に対する活性を有する、より安全な薬物の必要性が残っている。

【 0 0 0 8 】

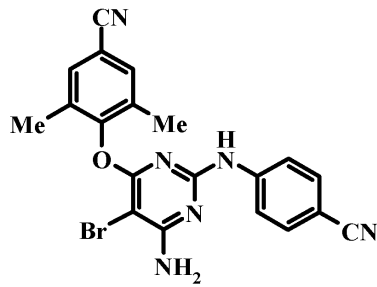
10

20

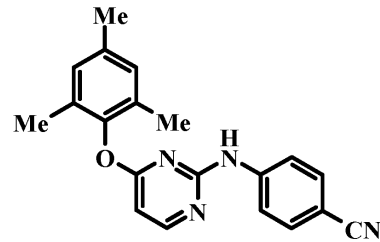
30

40

【化1】



8a



8b

10

【0009】

H I V - 1 逆転写酵素阻害剤であるピリミジン化合物が開示されている (J. Guillemont ら、WO2006/035068 published April 6, 2006; J. Guillemont ら、WO2006/035067 published April 6, 2006; J. Guillemont ら、WO2006/045828 published May 4, 2006; J. Guillemont ら、WO2006/035369 published April 6, 2006; H. A. De Kock and P. Wigerinck, WO2006/094930 published September 14, 2006; H. A. De Kock and P. Wigerinck, WO2006/087387 published August 24, 2006; P. A. J. Jansen ら、J. Med Chem. 2005 48(6):1901-09; K. Das ら、J. Med. Chem. 2004 47(10):2550-2660; J. Guillemont ら、J. Med. Chem. 2005 48(6):2072-2079)。H I V 逆転写酵素の有効な阻害を示すことが報告されたピリミジン化合物は、T M C 1 2 5 (8 a) 及び T M S 1 2 0 (8 b) を包含する。

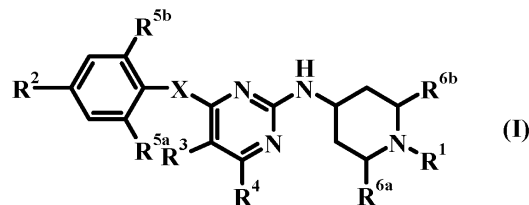
20

【0010】

本発明は、式 I

【0011】

【化2】



(I)

30

【0012】

【式中】

R¹ は、CO₂-tert-Bu、CO₂Et、フェニルC₁₋₃アルキル、ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、フェニル又はヘテロアリール(ここで、前記ヘテロアリール基は、ピリジニル、ピリジン-N-オキシド、ピリミジニル、チオフェニル、ピロリル、チアゾリニル、イミダゾリニル又はキノリルからなる群より選択され、前記フェニル又は前記ヘテロアリールは、

- (a) C₁₋₆アルキル
- (b) C₁₋₆アルコキシ
- (c) C₁₋₆ハロアルキル
- (d) C₁₋₆ハロアルコキシ
- (e) カルボキシル
- (f) CONR^{7a}R^{7b}
- (g) C₁₋₆アルコキシカルボニル
- (h) シアノ
- (i) SO₂-C₁₋₆アルキル
- (j) SO₂NR^{8a}R^{8b}
- (k) ハロゲン、
- (l) ニトロ、

40

50

- (m) C_{1-3} シアノアルキル ;
 (n) $NR^{10a}R^{10b}$; 及び、
 (o) $NR^{10a}SO_2C_{1-6}$ アルキル
 (p) $CHR^{11a}R^{11b}COR^{12}$ 、
 (q) ヒドロキシル、及び
 (r) C_{1-6} ヘテロアルキル ;
 からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の基で場合により置換されている) であり、
 R^2 は、 $-CN$ 、 $-CH=CHCN$ 、 C_{1-3} アルキル又はハロゲンであり ;
 R^3 は、水素、ハロゲン、アミノ又は C_{1-6} ハロアルキルであり ;
 R^4 は、水素又はアミノであり ;
 R^{5a} 及び R^{5b} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ又はハロゲンであり ;
 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、水素であるか又は一緒になってエチレンであり ;
 R^{7a} 及び R^{7b} は、(i) 独立して、 R^{7a} 及び R^{7b} の一方は、水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり、 R^{7a} 及び R^{7b} の他方は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} ヒドロキシルアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} ジアルキルアミノ - C_{1-6} アルキルアルキル及び C_{1-6} アミノアルキルからなる群より選択されるか ;
 (ii) それらが結合した窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環を形成し、前記アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環は、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミン又は C_{1-3} ジアルキルアミンで場合により置換されているか ; あるいは、
 (iii) 一緒になって、 $(CH_2)_2 - X^1 - (CH_2)_2$ であり ;
 R^{8a} 及び R^{8b} は、(i) 独立して、 R^{8a} 及び R^{8b} の一方は、水素又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{8a} 及び R^{8b} の他方は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アシル及び C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群より選択されるか ;
 (ii) それらが結合した窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環を形成し、前記アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環は、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミン又は C_{1-3} ジアルキルアミンで場合により置換されているか ; あるいは、
 (iii) 一緒になって、 $(CH_2)_2 - X^1 - (CH_2)_2$ であり ;
 R^9 は、水素、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-3} アシルであり ;
 R^{10a} 及び R^{10b} は、独立して、水素、 C_{1-3} アルキル又は C_{1-6} アシルであり ;
 R^{11a} は、水素又はハロゲンであり ;
 R^{11b} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ又は C_{1-6} ヒドロキシルアルキルであり ;
 R^{12} は、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ又は $NR^{7a}R^{7b}$ であり ;
 X は、 NH 又は O であり ;
 X^1 は、 O 、 $S(O)_p$ 又は NR^9 であり
 p は、0 ~ 2 の整数である]

で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩に関する。

【0013】

式 I の化合物は、HIV-1 逆転写酵素を阻害して、HIV-1 感染の予防及び治療ならびに AIDS 及び / 又は ARC の処置のための方法を提供する。HIV-1 は、その遺伝子コードの容易な変異を受け、現在の治療法の選択肢を用いる治療に対し感受性の低下した株をもたらす。本発明はまた、HIV-1 感染の予防及び治療ならびに AIDS 及び / 又は ARC の処置に有用な、式 I の化合物を含有する組成物に関する。本発明は、さらに、単剤療法又はその他の抗ウイルス剤との併用療法において有用な、式 I の化合物に関する。

10

20

30

40

50

【0014】

成句「本明細書において上記に定義されるとおり」は、各々の基に対して、本発明の概要又は最も広範な請求項において提供されるとおりである最も広範な定義を指す。以下に提供されるその他の実施態様において、明確に定義されない各々の実施態様に存在する置換基は、本発明の概要で提供される最も広範な定義を保持する。

【0015】

本明細書において使用されるとおり「場合による」又は「場合により」は、続いて記載される事象又は状況が起こりうるかも知れないが、起こらなければならない訳ではなく、記載が、事象又は状況が起こる事例及びそれが起こらない事例を包含することを意味する。例えば、「場合により置換されている」は、場合により置換されている部分が、水素又は置換基を組み込みうることを意味する。

10

【0016】

成句「本明細書において上記に定義されるとおり」は、各々の基に対して、本発明の概要又は最も広範な請求項において提供されるとおりである最も広範な定義を指す。以下に提供されるその他の全ての実施態様において、各々の実施態様に存在することができ、明確に定義されない置換基は、本発明の概要で提供される最も広範な定義を保持する。

【0017】

本明細書において使用される技術的及び科学的な用語は、特にことわりがない限り、本発明に関連する当業者により普通に理解される意義を有する。本明細書において、当業者に既知である様々な手法及び物質について述べる。薬理学の一般原理を説明する標準的な参考資料には、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)が挙げられる。技術者に既知である任意の適切な物質及び/又は方法は、本発明を実施することに利用することができる。しかしながら、好ましい物質及び方法を記載する。以下の記述及び実施例に述べる物質、試薬などは、特にことわりがない限り、商業的供給源から得ることができる。

20

【0018】

本明細書において使用されるとおり、移行句中か又は請求項の主文中のいずれであっても、用語「～を含む (comprise(s))」及び「～を含む (comprising)」は、非制約的意義を有するように解釈される。すなわち、この用語は、成句「少なくとも～を有する」又は「少なくとも～を包含する」の同意語として解釈される。方法の文脈において使用される場合、用語「～を含む」は、方法が、少なくとも記載の工程を包含するが、追加の工程を包含しうることを意味する。化合物又は組成物の文脈において使用される場合、用語「～を含む」は、化合物又は組成物が、少なくとも記載の特性又は成分を包含するが、追加の特性又は成分も包含しうることを意味する。

30

【0019】

用語「約」は、大体、～の辺りで、概略で、又はおよそを意味するために本明細書において使用される。用語「約」が数値域とともに使用される場合、示された数値の上下の境界を拡大することにより、範囲を修正する。一般に、用語「約」は、表示値の上下の数値を相違20%で修正するために本明細書において使用される。

【0020】

本明細書において使用されるとおり、変数に対する数値の記載は、本発明がその範囲内の値のいずれかと等しい変数で実行しうることを伝えることが意図される。したがって、本質的に不連続である変数については、その変数は、範囲の端点を包含する、数値の任意の整数値と同等であることができる。同様に、本質的に連続的である変数については、その変数は、範囲の端点を包含する、数値の任意の実値と同等であることができる。一例として、0～2の値を有するように記載されている変数は、本質的に不連続である変数については、0、1又は2であることができ、本質的に連続的である変数については、0.0、0.1、0.01、0.001、又は他のいかなる実値であることができる。

40

【0021】

任意の変数(例えば、R¹、R^{4a}、Ar、X¹又はHet)が、構成要素中、又は、

50

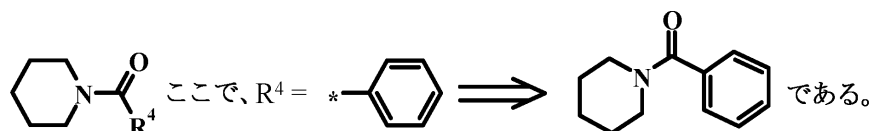
本発明において用いられるか、又は請求される化合物を図示及び記載する任意の化学式中に1回以上生じる場合、各事例におけるその定義は、他の全ての事例発現におけるその定義から独立している。また、置換基及び/又は変数の組み合わせは、そのような化合物が安定化合物である場合に限り許容されうる (Merck WO2007/002368)。

【0022】

結合の末端における記号「*」、又は、結合を介して引かれる記号「-----」の各々は、官能基の結合点、又はそれが一部分である残りの分子に対するその他の化学的部分を指す。したがって、例えば：

【0023】

【化3】



10

【0024】

本発明の一実施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式Iで表される化合物が提供される。変数に関する場合、用語「上記に定義されるとおり」及び「本明細書において上記に定義されるとおり」は、本発明の概要又は最も広範な請求項中に提供される変数の最も広範な定義を、参照により組み込む。

20

【0025】

本発明の別の実施態様において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 及び R^{8b} が水素であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式Iで表される化合物が提供される。

【0026】

本発明のさらに別の実施態様において、 R^1 が、場合により置換されているフェニルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式Iで表される化合物が提供される。

30

【0027】

本発明のさらに別の実施態様において、 R^1 が、場合により置換されているフェニルであり； R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 及び R^{8b} が水素であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式Iで表される化合物が提供される。

【0028】

本発明のもう一つの実施態様において、 R^1 が、 $CONR^{7a}R^{7b}$ 、 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 又は SO_2-C_{1-6} アルキルで置換されているフェニルであり、該フェニル基が、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e)カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h)シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j)ハロゲン、及び、(k)ニトロからなる群より選択される基で場合によりさらに置換されており； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式Iで表される化合物が提供される。

40

【0029】

本発明のさらなる実施態様において、 R^1 が、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 又は SO_2-C_{1-6} アルキルで置換されているフェニルであり、該フェニル基が、(a) C_{1-6} ア

50

ルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される基で場合によりさらに置換されており； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 及び X が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物が提供される。

【0030】

本発明のさらに別の実施態様において、 R^1 が、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 又は SO_2-C_{1-6} アルキルで置換されているフェニルあり、該フェニル基が、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される基で場合によりさらに置換されており； R^3 が、水素又は臭素であり； R^4 が水素であり； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 であり； R^2 、 R^{6a} 、 R^{6b} 及び X が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物が提供される。

10

【0031】

本発明のもう一つの実施態様において、 R^1 が、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 又は SO_2-C_{1-6} アルキルで3位において置換されているフェニルであり、該フェニル基が、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される基で場合によりさらに置換されており； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 及び X が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物が提供される。

20

【0032】

本発明の別の実施態様において、 R^1 は、3-カルボキシアミド-フェニル、3-アミノスルホニル-フェニル又は3-メタンスルホニル-フェニルであり； R^3 が、水素又は臭素であり、 R^4 が水素であり； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 であり； R^2 、 R^{6a} 、 R^{6b} 及び X が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物が提供される。

30

【0033】

本発明のさらなる実施態様において、 R^1 が、場合により置換されているフェニル C_{1-3} アルキル又は場合により置換されているヘテロアリール C_{1-3} アルキルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物が、場合により提供される。

【0034】

本発明のさらなる実施態様において、 R^1 が、場合により置換されているフェニル C_{1-3} アルキルであり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物が提供される。

40

【0035】

本発明のもう一つの実施態様において、 R^1 が、 $CONR^{7a}R^{7b}$ 、 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 又は SO_2-C_{1-6} アルキルで置換されているフェニル C_{1-3} アルキルであり、ここで、該フェニル基が、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される基で場合によりさらに置換されており； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義され

50

るとおりである、式 I で表される化合物が提供される。

【0036】

本発明のさらなる実施態様において、 R^1 が、 CONH_2 、 SO_2NH_2 又は $\text{SO}_2 - \text{C}_{1-6}$ アルキルで4位において置換されているフェニル C_{1-3} アルキルであり、該フェニル基が、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される基で場合によりさらに置換されており； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 であり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、及び X が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物が提供される。

10

【0037】

本発明のさらなる実施態様において、 R^1 が、 CONH_2 、 SO_2NH_2 又は $\text{SO}_2 - \text{C}_{1-6}$ アルキルで4位において置換されているフェニル C_{1-3} アルキルであり、該フェニル基が、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシル、(f) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) C_{1-6} アシル-アミノ、(j) ハロゲン、及び、(k) ニトロからなる群より選択される基で場合によりさらに置換されており； R^3 が、水素又は臭素であり； R^4 が水素であり； R^{5a} 及び R^{5b} が CH_3 であり； R^2 、 R^{6a} 、 R^{6b} 及び X が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物が提供される。

20

【0038】

本発明の別の実施態様において、 R^1 が、場合により置換されているヘテロアリアル C_{1-3} アルキル又はヘテロアリアルであり； R^4 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 及び R^{8b} が水素であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 X が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物が提供される。

【0039】

R^1 が $\text{CR}^{11a}\text{R}^{11b}\text{COR}^{12}$ で置換されているフェニルであり、 R^{11a} 及び R^{11b} が水素であり、 R^{12} が C_{1-6} アルコキシ又は $\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【0040】

本発明のもう一つの実施態様において、表 1 - 5 中の化合物より選択される化合物の遊離塩基又は薬学的に許容しうる塩である、請求項 1 に記載の化合物が提供される。

【0041】

本発明の別の実施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物の治療有効量を、それを必要としている宿主に投与することを含む、HIV-1 感染を治療、又は HIV-1 感染を予防、あるいは AIDS もしくは ARC を処置するための方法が提供される。

40

【0042】

本発明の別の実施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式 I で表される化合物の治療有効量、ならびに HIV プロテアーゼ阻害剤、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、CCR5 アンタゴニスト及びウイルス融合阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を、それを必要としている宿主に共投与することを含む、HIV-1 感染を治療、又は HIV-1 感染を予防、あるいは AIDS もしくは ARC を処置するための方法が提供される。

【0043】

50

本発明の別の実施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式Iで表される化合物の治療有効量、ならびにジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、ザルシタピン、スタブジン、レスクリプター、サスティバ、ピラミューン、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、サキナビル、リトナビル、ネルフィナビル、インジナビル、アンブレナビル、ロピナビル及びエンフビルチドからなる群より選択される少なくとも1つの化合物を、それを必要としている宿主に共投与することを含む、HIV-1感染を治療する、又はHIV-1感染を予防、あるいはAIDSもしくはARCを処置するための方法が提供される。

10

【0044】

本発明の別の実施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式Iで表される化合物の治療有効量を、それを必要としている宿主に投与することを含む、HIV-1に感染した宿主において、HIV-1逆転写酵素を阻害するための方法が提供される。

【0045】

本発明の別の実施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式Iで表される化合物の治療有効量を、それを必要としている宿主に投与することを含む、野生型HIV-1と比較して、少なくとも1つの変異を有するHIV-1逆転写酵素を、HIV-1に感染した宿主において阻害するための方法が提供される。

20

【0046】

本発明の別の実施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式Iで表される化合物の治療有効量を、それを必要としている宿主に投与することを含む、エファビレンツ、ネビラピン又はデラビルジンに対して感受性の低下を示すHIV-1逆転写酵素を、HIV-1に感染した宿主において阻害するための方法が提供される。

30

【0047】

ある実施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12} 、 X 、 X^1 及び p が、本明細書において上記に定義されるとおりである、式Iで表される化合物及び少なくとも1つの担体、賦形剤又は希釈剤を含む医薬組成物が提供される。

【0048】

本発明の別の実施態様において、式I：〔式中、 R^1 が、 CO_2 -tert-Bu、 CO_2 Et、フェニル C_{1-3} アルキル、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、フェニル又はヘテロアリール（ここで、前記ヘテロアリール基は、ピリジニル、ピリミジニル、チオフェニル、ピロリル、チアゾリニル、イミダゾリニル又はキノリルからなる群より選択され、前記フェニル又は前記ヘテロアリールは：(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{1-6} アルコキシ、(c) C_{1-6} ハロアルキル、(d) C_{1-6} ハロアルコキシ、(e) カルボキシ、(f) $CONR^{7a}R^{7b}$ 、(g) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(h) シアノ、(i) SO_2-C_{1-6} アルキル、(j) $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 、(k) C_{1-6} アシル-アミノ、(l) ハロゲン、(m) ニトロ、(n) C_{1-3} シアノアルキル、(o) $NR^{10a}R^{10b}$ ；及び(p) $NR^{10a}SO_2C_{1-6}$ アルキルからなる群より独立して選択される1~3個の基で場合により置換されている)であり； R^2 は、-CN、-CH=CHCN、 C_{1-3} アルキル又はハロゲンであり； R^3 は、水素、ハロゲン又は C_{1-6}

40

50

₆ハロアルキルであり；R⁴は、水素又はアミノであり；R^{5 a}及びR^{5 b}は、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、ハロゲンであり；R^{6 a}及びR^{6 b}は、独立して、水素であるか、又は一緒になってエチレンであり；R^{7 a}及びR^{7 b}は、(i)独立して、R^{7 a}及びR^{7 b}の一方は、水素又はC₁₋₆アルキルであり、R^{7 a}及びR^{7 b}の他方は、水素、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ヘテロアルキルからなる群より選択されるか；(ii)それらが結合した窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環を形成し、前記アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環は、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミン又はC₁₋₃ジアルキルアミンで場合により置換されているか；あるいは、(iii)一緒になって、(CH₂)₂-X¹-(CH₂)₂であり；R^{8 a}及びR^{8 b}は、(i)独立して、R^{8 a}及びR^{8 b}の一方は、水素又はC₁₋₆アルキルであり、R^{8 a}及びR^{8 b}の他方は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アシル及びC₁₋₆ヘテロアルキルからなる群より選択されるか；(ii)それらが結合した窒素原子と一緒にあって、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環を形成し、前記アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン又はアゼピン環は、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミン又はC₁₋₃ジアルキルアミンで場合により置換されているか；あるいは、(iii)一緒になって、(CH₂)₂-X¹-(CH₂)₂であり；R⁹は、水素、C₁₋₃アルキル又はC₁₋₃アシルであり；R^{10 a}及びR^{10 b}は、独立して、水素又はC₁₋₃アルキルであり；Xは、NH又はOであり；X¹は、O、S(O)_p又はNR⁹であり；pは、0~2の整数である〕で表される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩が提供される。

10

20

【0049】

本明細書において使用される用語「アルキル」は、1~10個の炭素原子を含有する、非分岐鎖又は分枝鎖状の飽和一価炭化水素残基を示す。用語「低級アルキル」は、1~6個の炭素原子を含有する、直鎖又は分枝鎖状の炭化水素残基を示す。本明細書において使用される「C₁₋₃アルキル」は、1~3個の炭素から構成されるアルキルを指す。アルキル基の例は、低級アルキル基が、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル又はペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチルを包含するが、これらに限定されない。

【0050】

「フェニルアルキル」又は「ヒドロキシアルキル」のように、用語「アルキル」が別の用語に続けて接尾語として使用される場合、これは、その他の特に指名された基より選択される1~2個の置換基で置換されている、上記に定義されるとおりであるアルキル基を指すことが意図される。したがって、例えば、「フェニルアルキル」は、基R'R''-(ここで、フェニルアルキル部分の結合点がアルキレン基上にあるという了解のもとで、R'はフェニル基であり、R''は本明細書において定義されるとおりのアルキレン基である)を示す。アリールアルキル基の例は、ベンジル、フェニルエチル、及び3-フェニルプロピルを包含するが、これらに限定されない。用語「アリールアルキル」又は「アラルキル」は、R'がアリール基であることを除いて、同様に解釈される。用語「(ヘテロ)アリールアルキル」又は「(ヘテロ)アラルキル」は、R'が場合によりアリール又はヘテロアリール基であることを除いて、同様に解釈される。「アルキルアミノアルキル」は、1~2個のアルキルアミノ置換基を有するアルキル基である。「ヒドロキシアルキル」は、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-(ヒドロキシメチル)、3-ヒドロキシプロピルなどを包含する。

30

40

【0051】

本明細書において使用される用語「アルキレン」は、特にことわりがない限り、1~10個の炭素原子の飽和二価直鎖状炭化水素基(例えば、(CH₂)_n)又は2~10個の炭素原子の飽和二価分枝鎖状炭化水素基(例えば、-CHMe-又は-CH₂CH(i-Pr)CH₂-)を示す。アルキレン基の開放原子価(open valence)は同一原子と結合しない。アルキレン基の例は、メチレン、エチレン(CH₂CH₂)、プロピレン、2-

50

メチル - プロピレン、1, 1 - ジメチル - エチレン、ブチレン、2 - エチルブチレンを包含するが、これらに限定されない。

【0052】

本明細書において使用される用語「シクロアルキル」は、3 ~ 8 個の炭素原子を含有する飽和炭素環、すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルを示す。本明細書において使用される「C₃ - シクロアルキル」は、炭素環中、3 ~ 7 個の炭素から構成されるシクロアルキルを指す。

【0053】

本明細書において使用される用語「ハロアルキル」は、1、2、3 個又はそれ以上の水素原子がハロゲンにより置換されている、上記に定義されるとおりの非分岐鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示す。例は、1 - フルオロメチル、1 - クロロメチル、1 - ブロモメチル、1 - ヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリプロモメチル、トリヨードメチル、1 - フルオロエチル、1 - クロロエチル、1 - ブロモエチル、1 - ヨードエチル、2 - フルオロエチル、2 - クロロエチル、2 - ブロモエチル、2 - ヨードエチル、2, 2 - ジクロロエチル、3 - ブロモプロピル又は 2, 2, 2 - トリフルオロエチルである。

【0054】

本明細書において使用される用語「ハロアルコキシ」は、R が本明細書において定義されるとおりのハロアルキルである、-OR 基を指す。本明細書において使用される用語「ハロアルキルチオ」は、R が本明細書において定義されるとおりのハロアルキルである、-SR 基を指す。

【0055】

本明細書において使用される用語「アルコキシ」は、アルキルが上記に定義したとおりの -O- アルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロピルオキシ、i - プロピルオキシ、n - ブチルオキシ、i - ブチルオキシ、t - ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシを意味し、これらの異性体を包含する。本明細書において使用される「低級アルコキシ」は、前に定義されたとおり「低級アルキル」基を有するアルコキシ基を示す。本明細書において使用される「C₁ - C₁₀ アルコキシ」は、アルキルが C₁ - C₁₀ である -O- アルキルを指す。

【0056】

本明細書において使用される用語「アシル」は、R が水素又は本明細書において定義されるとおりの低級アルキルである、式 -C(=O)R の基を示す。この用語又は本明細書において使用される「アルキルカルボニル」は、R が本明細書において定義されるとおりのアルキルである、式 C(=O)R の基を示す。用語 C₁ - 6 アシルは、6 個の炭素原子を含有する -C(=O)R 基を指す。本明細書において使用される用語「アリールカルボニル」は、R がアリール基である、式 C(=O)R の基を意味する；本明細書において使用される用語「ベンゾイル」は、R がフェニルである「アリールカルボニル」基である。

【0057】

本明細書において使用される用語「アリール」は、1 個の個別の環、又は 1 個以上の縮合環〔ここで、少なくとも 1 個の環は、本来は芳香族であり、それは、特にことわりがない限り、ヒドロキシ、チオ、シアノ、アルキル、アルコキシ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、及びジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル及びジアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノより独立して選択される 1 個以上、好ましくは 1 又は 3 個の置換基で場合により置換されることができ〕からなる 5 ~ 15 個の炭素原子を含有する一価芳香族炭素環式基を示す。代

10

20

30

40

50

替的には、アリアル環の2個の隣接した原子が、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシ基で置換されてもよい。アリアル基の例は、フェニル、ナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチル、3,4-メチレンジオキシフェニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イルなどを包含するが、これらに限定されない。1個の環中にヘテロ原子を有する二環式アリアル置換基の結合点は、芳香族炭素環式環上である。

【0058】

本明細書において使用される用語「ヘテロアリアル」又は「芳香族複素環式」は、1環につき4~8個の原子を含有する少なくとも1個の芳香環を有し、1個以上のN、O又はSヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、5~12環の単環式又は二環式の基を意味し、ヘテロアリアル基の結合点が芳香環上である。当業者に周知であるように、ヘテロアリアル環はその全て炭素の対応物より少ない芳香族性を有する。したがって、本発明の目的のためには、ヘテロアリアル基は、ある程度の芳香族特性を有してさえいれば十分である。ヘテロアリアル部分の例は、5~6環原子及び1~3個のヘテロ原子を有する単環式の芳香族複素環を包含し、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾリン、チアジアゾール及びオキサジアキソリン(oxadiazoline)(それは、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、アルコキシ、チオ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ハロアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル及びジアルキルアミノアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル及びカルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アリアルカルバモイル、アルキルカルボニルアミノ及びアリアルカルボニルアミノより選択される1個以上、好ましくは1又は2個の置換基で場合により置換されることができ(る))を包含するが、これらに限定されない。二環式部分の例は、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール及びベンゾイソチアゾールを包含するが、これらに限定されない。二環式部分は、どちらか一方の環上で場合により置換されることができ(る)；しかしながら、結合点は、ヘテロ原子を含有する環上である。用語「(ヘテロ)アリアル」又は「(ヘタ)リアル」は、特定な部分が、アリアル又はヘテロアリアル基のいずれかになることができることを示すために使用される。

【0059】

用語「ヘテロアリアルアルキル」又は「ヘテロアラルキル」は、R'が本明細書において定義したとおりの場合により置換されているヘテロアリアルであり、そしてヘテロアリアル基の結合点がアルキレン基上であるという了解のもと、R"が本明細書において定義したとおりのアルキレン基である、式R'R"の基を意味する。ヘテロアリアルアルキル基の例は、2-イミダゾリルメチル、及び3-ピロリルエチルを包含するが、これらに限定されない。

【0060】

本明細書において使用される用語「アルコキシカルボニル」及び「アリアルオキシカルボニル」は、Rがそれぞれアルキル又はアリアルであり、アルキル及びアリアルが本明細書において定義されたとおりで、式-C(=O)ORの基を示す。

【0061】

本明細書において使用される用語「アミノ」、「アルキルアミノ」及び「ジアルキルアミノ」は、それぞれ、-NH₂、-NHR及び-NR₂を指し、Rは上記定義のとおりアルキルである。ジアルキル部分中の窒素と結合している2つのアルキル基は、同じであるか又は異なってもよい。本明細書において使用される用語「アミノアルキル」、「アルキルアミノアルキル」及び「ジアルキルアミノアルキル」は、nが1~6であり、Rが上記定義のとおりアルキルである、それぞれ、NH₂(CH₂)_n-、RHN(CH₂)_n-、及びR₂N(CH₂)_n-を指す。本明細書において使用される「C₁₋₁₀アルキルアミノ」は、アルキルがC₁₋₁₀である、アミノアルキルを指す。本明細書において使用される用語「フェニルアミノ」は、Phが、場合により置換されているフェニ

ル基を表す、-NHPhを指す。

【0062】

本明細書において使用される用語「アシルアミノ」は、Rが水素又は本明細書において定義されるとおりの低級アルキルである、式-NHC(=O)Rの基を示す。C₁₋₆アシル-アミノは、C(=O)R部分が計6個の炭素原子を含むアシルアミノ基を意味する。

【0063】

本明細書において使用される用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

【0064】

用語「シアノアルキル」は、Rがシアノであり、R¹が本明細書において定義されるとおりのアルキレン基である、RR¹基を指す。本明細書において使用される用語「ヘテロアルキル」は、本明細書において定義されるとおりのアルキル基を意味し、ここで、1、2又は3個の水素原子が、-OR^a、-NR^bR^c、及び-S(O)_nR^d(ここで、nは0~2の整数である)からなる群より独立して選択される置換基で置き換えられ、ヘテロアルキル基の結合点が炭素原子を経るという了解のもと、R^aは水素、アシル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；R^b及びR^cは互いに独立して水素、アシル、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり；nが0の場合、R^dは水素、アルキル、シクロアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、nが1又は2である場合、R^dはアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、又はアルキルアミノである。代表例は、2-ヒドロキシ-エチル、3-ヒドロキシ-プロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシ-メチルエチル、2,3-ジヒドロキシ-プロピル、1-ヒドロキシ-メチルエチル、3-ヒドロキシ-ブチル、2,3-ジヒドロキシ-ブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、2-アミノ-エチル、3-アミノ-プロピル、2-メチルスルホニル-エチル、アミノスルホニル-メチル、アミノスルホニル-エチル、アミノスルホニル-プロピル、メチルアミノスルホニル-メチル、メチルアミノスルホニル-エチル、メチルアミノスルホニル-プロピルなどを包含するが、これらに限定されない。

【0065】

用語「アゼチジン」、「ピロリジン」、「ピペリジン」及び「アゼピン」は、1つの窒素原子が1個の炭素原子に取って代る、それぞれ4-、5-、6-又は7-員環のシクロアルカンを指す。

【0066】

ピリジン環の窒素原子は、酸素原子で場合により置換され、窒素N-オキシドを形成する。N-オキシドの調製は周知であり、例えば、適切な有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン又はt-ブタノールなど)中、過剰量の酸化剤(例えば、過酸化ナトリウム、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム、メタクロロ過安息香酸又は他の過酸、OXONE(登録商標)(ペルオキシ-硫酸カリウム)、過マンガン酸カリウム又はクロム酸)の存在下、典型的には20~60の温度で実施しうる。

【0067】

ピリジニル、ピリミジニル、チオフェニル、ピロリル、チアゾリニル、イミダゾリニル又はキノリルとして表されるヘテロアリールR¹基は、ヘテロアリール環上の任意の炭素原子でピリミジンに結合させることができる。

【0068】

本明細書において使用される用語「野生型」は、逆転写酵素阻害剤に曝露されていない、正規母集団において、天然に存在する優勢な遺伝子型を保有するHIVウイルス株を指す。本明細書において使用される、用語「野生型逆転写酵素」は、受入番号P03366を有する、SwissProtデータベースにおいて、配列決定され、寄託されている野生型株により発現された逆転写酵素を指す。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 9 】

本明細書において使用される用語「感受性の低下」は、同じ実験系において、野生型ウイルスにより示される感受性と比較して、特定のウイルス単離物の感受性において、約10倍又はそれ以上の変化を指す。

【 0 0 7 0 】

本明細書において使用される用語「ヌクレオシド及びヌクレオチド逆転写酵素阻害剤」(「NRTI」)は、ウイルスゲノムHIV-1 RNAのプロウイルスHIV-1 DNAへの変換を触媒する酵素である、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害する、ヌクレオシド及びヌクレオチドならびにそれらの類似物を意味する。RTI及びPI阻害剤の開発における最近の進歩が概説されている：F. M. Uckun and O. J. D'Cruz, Exp. Opin. Ther. Pat. 2006 16:265-293; L. Menendez-Arias, Eur. Pharmacother. 2006 94-96 and S. Rusconi and O. Vigano, Future Drugs 2006 3(1):79-88。

【 0 0 7 1 】

典型的かつ適切なNRTIは、GSKのジドブジン(AZT; RETROVIR(登録商標)); Bristol-Myers Squibb Co. (BMS)のジダノシン(ddI; VIDEX(登録商標)); Rocheのザルシタピン(ddC; HIVID(登録商標)); BMSのスタブジン(d4T; ZERIT(登録商標)); GSKのラミブジン(3TC; EPIVIR(登録商標)); WO96/30025に開示されており、GSKから入手可能であるアバカビル(1592U89; ZIAGEN(登録商標)); Gilead Sciencesのアデフォビルジピボキシル(bis(POM)-PMEA; PREVON(登録商標)); EP-0358154及びEP-0736533に開示されており、BMSにより開発下にあるヌクレオシド逆転写酵素阻害剤であるロブカビル(BMS-180194); Biochem Pharmaにより開発下にある逆転写酵素阻害剤(BCH-10618及びBCH-10619のラセミ混合物の形態)BCH-10652; Emory Univ.のU.S.Pat.No.5,814,639に基づき、Emory Universityからライセンスされ、Gilead Sciences, Incにより開発下にあるエミトリシタピン((-)-FTC); Yale UniversityによりVion Pharmaceuticalsにライセンスされているエプシタピン(-L-D4FC; -L-2', 3'-ジデオキシ-5-フルオロ-シチジン); EP-0656778に開示されており、Emory University及びUniversity of GeorgiaによりTriangle Pharmaceuticalsにライセンスされているプリンヌクレオシド、(-)-D-2, 6, -ジアミノ-プリンジオキソランである、DAPD; 及び、NIHにより発見され、U.S.Bioscience Inc.により開発下にある酸安定性プリンベースの逆転写酵素阻害剤、9-(2, 3-ジデオキシ-2-フルオロ-D-スレオ-ペントフラノシル)アデニンである、ロデノシン(FddA)を包含する。

【 0 0 7 2 】

3つのNNRTIが米国において認可されている：Boehringer Ingelheim(BI)から入手可能なネビラピン(BI-RG-587; VIRAMUNE(登録商標)); Pfizerから入手可能なデラピラジン(BHAP, U-90152; RESCRIPTOR(登録商標)); BMSからのエファビレンツ(DMP-266, SUSTIVA(登録商標))、ベンズオキサジン-2-オン。現在審査下の他のNNRTIは、Pfizerにより開発下にあるPNU-142721、フロピリジン-チオ-ピリミド; Shionogi及びPfizerによるカブラピリン(S-1153又はAG-1549; 5-(3, 5-ジクロロフェニル)-チオ-4-イソプロピル-1-(4-ピリジル)メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチルカルボナート); Mitsubishi Chemical Co.及びTriangle Pharmaceuticalsによるエミピリン[MKC-442; (1-(エトキシ-メチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-2, 4(1H, 3H)-ピリミジンジオン)]; (+)-カラノリドA(NSC-675451)及びB, NIHのU.S.Pat.No.5,489,697に開示され、Sarawak/Advanced Life Sciencesにライセンスされているクマリン誘導体; Tibotec-Virco及びJohnson & Johnsonによるエトラピリン(TMC-125; 4-[6-アミノ-5-プロモ-2-(4-シアノ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-3, 5-ジメチル-ベンゾニトリル)及びDAPY(TMC120; 4-{4-[4-(E)-2-シアノ-ピニル]-2, 6-ジメチル-フェニルアミノ}-ピリミジン-2-イルアミノ}-ベンゾニトリル); Boehringer-IngelheimによるBILR-355 BS(12-エチル-8-[2-(1-ヒドロキシ-キノリン-4-イルオキシ)-エチル]-5-メチル-11, 12-ジヒドロ-5H

10

20

30

40

50

- 1, 5, 10, 12 - テトラアザ - ジベンゾ [a, e] シクロオクテン - 6 - オン ; Paradigm Pharmaceuticalsによる、PHI-236 (7 - ブロモ - 3 - [2 - (2, 5 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [1, 2 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 2 - チオン) 及び PHI-443 (T M C - 278、1 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - (2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - チオウレア) を包含する。

【 0 0 7 3 】

本明細書において使用される用語「プロテアーゼ阻害剤」(「P I」)は、感染性 H I V - 1 において見られる、ウイルスポリタンパク質前駆体 (例えば、ウイルス G A G 及び G A G P o l ポリタンパク質) の個々の機能性タンパク質へのタンパク分解的切断に必要とされる酵素、H I V - 1 プロテアーゼの阻害剤を意味する。H I V プロテアーゼ阻害剤は、ペプチド類似構造、高分子量 (7 6 0 0 ダルトン) 及び実質的なペプチド特性を有する化合物、例えば、CRIXIVAN (登録商標) ならびに非ペプチドプロテアーゼ阻害剤、例えば、VIRACEPT (登録商標) を包含する。

10

【 0 0 7 4 】

典型的かつ適切な P I は、INVIRASE (登録商標) として硬ゲルカプセルで、FORTOVASE (登録商標) として軟ゲルカプセルで、Roche から入手可能であるサキナビル ; NORVIR として Abbott Laboratories から入手可能であるリトナビル (ABT-538) ; また、Abbot から入手可能であるロピナビル (ABT-378) ; Abbott Laboratories から入手可能である、ロピナビルと治療量以下の容量のリトナビルの配合剤である、KALETRA (登録商標) ; Merck & Co. から、CRIXIVAN (登録商標) として入手可能であるインジナビル (MK-639) ; Agouron Pharmaceuticals, Inc. から、VIRACEPT (登録商標) として入手可能であるネルフィナビル (AG-1343) ; Vertex Pharmaceuticals, Inc. 及び GSK から、AGENERASE (登録商標) として入手可能であるアンプレナビル (141W94) ; BI から、APTIVUS (登録商標) として入手可能であるティプラナビル (PNU-140690) ; BMS による ラシナビル (BMS-234475/CGP-61755) ; BMS-2322623、第 2 世代 H I V - 1 P I として BMS によって開発下のアザペプチド ; GSK と Vertex の共同開発下にある GW-640385X (VX-385) ; Agouron/Pfizer による前臨床開発下の AG-001859 ; Sumitomo Pharmaceuticals により開発下の SM-309515 を包含する。

20

【 0 0 7 5 】

前臨床開発中のさらなる P I は、BMS による N - シクロアルキルグリシン、Enanta Pharmaceuticals による - ヒドロキシアリアルブタンアミド ; - ヒドロキシ - - [[(炭素環式 - 又は複素環式 - 置換) アミノ] カルボニル] アルカンアミド誘導体 ; Merck による - ヒドロキシ - 2 - (フルオロアルキルアミノカルボニル) - 1 - ピペラジンペンタンアミド ; Pfizer によるジヒドロピロン誘導体ならびに - 及び - アミノ酸ヒドロキシエチルアミノスルホンアミド ; ならびに、Procyon による N - アミノ酸置換 L - リジン誘導体を包含する。H I V の標的細胞への進入は、C D - 4 細胞表面レセプター及び C C R 5 (M - トロピック株) 及び C X C R 4 (T - トロピック株) ケモカインコレセプターを要する。ケモカインへのウイルス結合を阻止するケモカイン拮抗剤は、ウイルス感染の有用な阻害剤である。Takeda は、潜在的な C C R 5 アンタゴニストとして、TAK-779 (M. Shiraishi ら、J. Med. Chem. 2000 43(10):2049-2063; M. Babba ら Proc. Nat. Acad Sci . USA 1999 96:5698-5703) 及び TAK-220 (C. Tremblay ら Antimicrob. Agents Chemother . 2005 49(8):3483-3485) を同定した。W00039125 (D. R. Armour ら) 及び W00190106 (M. Perros ら) は、強力かつ選択的 C C R 5 アンタゴニストである複素環式化合物を開示している。Miraviroc (UK-427,857 ; M V C) は、Pfizer により、第 III 相臨床試験に進められ、H I V - 1 単離物及び実験株に対して活性を示す (P. Dorr ら、Antimicrob. Agents Chemother . 2005 49(11):4721-4732; A. Wood and D. Armour, Prog. Med. Chem. 2005 43:239-271; C. Watson ら、Mol. Pharm. 2005 67(4):1268-1282; M. J. Macartney ら、43rd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. September 14-17, 2003, Abstract H-875) 。Schering は、Sch-351125 (SCH-C) を第 I / II 相臨床研究に進め、より強力なフォロアップ化合物、Vicroviroc (Sch-417690、SCH-D) を第 I 相研究に進めていることを報告

30

40

50

している (S. W. McCrombieら、W000066559 ; B. M. Baroudyら、W000066558 ; A. Palaniら、J. Med. Chem. 2001 44(21):3339-3342; J. R. Tagatら、J. Med. Chem. 2001 44(21):3343-3346; J. A. Este, Cur. Opin. Invest. Drugs 2002 3(3):379-383; J. M. Struzkiら、Proc. Nat. Acad Sci.USA 2001 98:12718-12723)。Merckは、CCR5レセプターに対する優れた親和性及び強力なHIV活性を有する(2S)-2-(3-クロロフェニル)-1-N-(メチル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ]-4-[スピロ(2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-3,4'-ピペリジン-1'-イル)ブタン-5-オキシド(1)]及び関連する誘導体の調製を開示している (P. E. Finkeら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001 11:265-270; P. E. Finkeら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001 11:2469-2475; P. E. Finkeら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001 11:2475-2479; J. J. Haleら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001 11:2741-22745; D. Kimら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001 11:3099-3102); C. L. Lynchら、Org Lett. 2003 5:2473-2475; R. S. Veazeyら、J. Exp. Med. 2003 198:1551-1562。GSK-873140 (ONO-4128、E-913、AK-602)は、熊本大学で開始されたプログラム中で同定され (K Maedaら、J. Biol. Chem. 2001 276:35194-35200; H. Nakataら、J. Virol. 2005 79(4):2087-2096)、臨床試験へと進んでいる。W000/166525; W000/187839; W002/076948; W002/076948; W002/079156、W02002070749、W02003080574、W02003042178、W02004056773、W02004018425において、Astra Zenecaは、CCR5アンタゴニストである4-アミノピペリジン化合物を開示する。2005年8月11日に公開されたU.S.Pubication. 20050176703において、S.D.Gabriel及びD.M.Rotsteinは、HIV細胞の進入を阻止することが可能な複素環CCR5アンタゴニストを開示した。2006年1月19日に公開されたU.S.Pubication 20060014767において、E.K.Leeらは、HIV細胞の進入を阻止することが可能な複素環CCR5アンタゴニストを開示した。

10

20

【0076】

結合阻害剤は、ウイルスエンベロープタンパク質とケモカインレセプター又はCD40タンパク質の間の相互作用を効果的に阻止する。TNX-355は、CD4のドメイン2上の立体構造エピトープに結合する、ヒト化IgG4モノクローナル抗体である (L. C. Burklyら、J. Immunol. 1992 149:1779-87)。TNX-355は、CCR5-、CXCR4-及びデュアル/混合トロピックHIV-1株のウイルスの付着を阻害することができる (E. Godofskyら、In Vitro Activity of the Humanized Anti-CD4 Monoclonal Antibody, TNX-355, against CCR5, CXCR4, and Dual-Tropic Isolates and Synergy with Enfuvirtide, 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). December 16-19, 2005, Washington DC. Abstract # 3844; D. Norrisら、TNX-355 in Combination with Optimized Background Regime (OBR) Exhibits Greater Antiviral Activity than OBR Alone in HIV-Treatment Experienced Patients, 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). December 16-19, 2005, Washington DC. Abstract #4020)。

30

【0077】

抗体、可溶性レセプター及び生物学的に活性なその断片を包含する巨大分子の治療薬は、従来の低分子量の薬物に対するますます重要な補助剤となる (O. H. Brekke and I. Sandlie Nature Review Drug Discov. 2003 2:52-62; A. M. Reichert Nature Biotech. 2001 19:819-821)。高い特異性及び親和性を有する抗体は、ウイルス細胞融合に必須な、細胞外タンパク質で標的化することができる。CD4、CCR5及びCXCR4は、ウイルスの融合を阻害する抗体に関し標的化されている。

40

【0078】

V. Roschkeら (Characterization of a Panel of Novel Human Monoclonal Antibodies that Specifically Antagonize CCR5 and Block HIV-1 Entry, 44th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). October 29, 2004, Washington DC. Abstract #2871)は、CCR5レセプターに結合し、CCR5レセプターを発現する細胞へのHIV進入を阻害するモノクローナル抗体を開示している。L.Wu及

50

びC.R MacKayは、2001年5月30日に出願されたU.S.Ser.No09/870,932に、細胞のHIV感染を阻害することが可能である方法で、CCR5レセプターに結合するモノクローナル抗体5C7及び2D7を開示する。W.C.Olsenら(J. Virol. 1999 73(5):4145-4155)は、(i) HIV-1細胞進入、(ii) HIV-1エンベロープ媒介性の膜融合、(iii) CCR5に結合するgp120及び(iv) CC-ケモカイン活性を阻害することが可能であるモノクローナル抗体を開示する。抗CCR5抗体のPro 140と低分子量CCR5アンタゴニストの間の相乗作用が、Murgaらにより開示されている(3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Abstract Tu0a.02.06. July 24-27, 2005, Rio de Janeiro, Brazil)。HIV-1細胞進入を阻害する抗CCR5抗体が単離され、M. Brandtらにより、2006年3月31日に出願されたU.S. Ser. No. 11/394,439にも開示されている。

10

【0079】

FUZEON(登録商標)(T-20、DP-178、ペンタフシド)は、U.S.Pat.No.5,464,933に開示される。T-20及び類似物T-1249は、HIV融合のために必要とされる立体構造の変化を効果的に阻害する、HIV gp41断片の類似物である。T-20は認可され、Roche及びTrimerisから入手可能である。FUZEONは、他のクラスの抗HIV薬物と共に併用療法において、連続的皮下点滴又は注射として投与される。

【0080】

HIV治療に有用でありうる他の抗ウイルス剤は、ヒドロキシウレア、リバビリン、IL-2、IL-12、ペンタフシドを包含する。ヒドロキシウレア(Droxia)、T細胞の活性化に關与する酵素である、リボヌクレオシド3リン酸還元酵素阻害剤は、NCIで発見され、Bristol-Myers Squibbにより開発下にあり；前臨床的研究において、ジダノシンの活性に相乗効果を有することが示され、スタブジンと共に研究されている。IL-2は、AjinomotoのEP-0142268、TakedaのEP-0176299、及びChironのU.S.Pat.No.RE 33,653、4,530,787、4,569,790、4,604,377、4,748,234、4,752,585、及び4,949,314に開示され、IV注入又は皮下投与のための凍結乾燥粉末として、PROLEUKIN(登録商標)(アルデスロイキン)の商品名で、Chiron Corp.から入手可能である。IL-12は、W096/25171に開示され、Roche及びWyeth Pharmaceuticalsから入手可能である。リバビリン、1-D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドは、U.S.Pat.No.4,211,771に記載され、ICN Pharmaceuticalsから入手可能である。

20

30

【0081】

本出願において使用される略号は：アセチル(Ac)、酢酸(HOAc)、アゾ-ビス-イソブチリルニトリル(AIBN)、1-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、気圧(Atm)、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN又はBBN)、メチル(Me)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、アセトニトリル(MeCN)、ピロ炭酸ジ-tert-ブチル又はboc無水物(BOC₂O)、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(EDCI)、ベンジル(Bn)、m-クロロ過安息香酸(MCPBA)、ブチル(Bu)、メタノール(MeOH)、ベンジルオキシカルボニル(cbz又はZ)、融点(mp)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、MeSO₂-(メシル又はMs)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、質量スペクトル(ms)三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST)、メチル t-ブチル エーテル(MTBE)、ジベンジリデンアセトン(Db a)、N-カルボキシ無水物(NCA)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、N-プロモスクシンイミド(NBS)、N-クロロスクシンイミド(NCS)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、N-メチルモルホリン(NMM)、N-メチルピロリドン(NMP)、1,2-ジクロロエタン(DCE)、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ニクロム酸ピリジニウム(PDC)、ジクロロメタン(DCM)、プロピル(Pr)、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、フェニル(Ph)、アゾジカルボン酸ジ-イソ-プロピル(DIAD)、重量

40

50

ポンド毎平方インチ (psi)、ジ - イソ - プロピルエチルアミン (DIPEA)、ピリジン (pyr)、ジ - イソ - ブチルアルミニウムヒドリド (DIBAL-H)、室温 (rt 又は RT)、N, N - ジメチルアセトアミド (DMA)、tert - ブチルジメチルシリル又は t - BuMe₂Si (TBDMs)、4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (DMAp)、トリエチルアミン (Et₃N 又は TEA)、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、トリフラート又は CF₃SO₂ - (Tf)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、1, 1' - ビス - (ジフェニルホスフィノ)エタン (dpp e)、2, 2, 6, 6 - テトラメチルヘプタン - 2, 6 - ジオン (TMHD)、1, 1' - ビス - (ジフェニルホスフィノ)フェロセン (dppf)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、酢酸エチル (EtOAc)、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル (Et₂O)、トリメチルシリル又は Me₃Si (TMS)、エチル (Et)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (TsOH 又は pTsOH)、リチウムヘキサメチルジシラザン (LiHMDS)、4 - Me - C₆H₄SO₂ - 又は トシル (Ts)、イソ - プロピル (i - Pr)、N - ウレタン - N - カルボキシ無水物 (UNCA)、エタノール (EtOH) を包含する。接頭語 normal (n)、iso (i-)、第二級 (sec-)、第三級 (tert-) 及び neo を包含する従来の命名法は、アルキル部分と一緒に使用される場合、それらの通常の意義を有する (J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford)。

【0082】

本発明の化合物は、以下に示され、記載される例示的な合成反応スキームで叙述される多様な方法により製造することができる。これらの化合物を調製する際に使用される、出発物質及び試薬は、一般、Aldrich Chemical Co., のような商業的な供給者から入手可能であるか、又は当業者に既知の方法により、以下の参考文献に記載の手順に従って製造されるかのいずれかである：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; 及び Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40。以下の合成反応スキームは、本発明の化合物を合成することができる、いくつかの方法を単に例示しているに過ぎず、本出願に含まれる開示を参照して、これらの合成反応スキームに対する多様な修飾を行うことができることが、当業者に示唆されるであろう。

【0083】

合成反応スキームの出発物質及び中間体は、所望であれば、濾過、蒸留、結晶、クロマトグラフィーなどを包含するがこれらに限定されない従来の技術を使用して、単離し、精製することができる。そのような物質は、物理学的定数及びスペクトルデータを包含する従来の手段を使用して、特徴付けることができる。

【0084】

特記のない限り、本明細書中に記載の反応は、好ましくは、不活性雰囲気下、大気圧で、約 - 78 ~ 約 150 の範囲、より好ましくは、約 0 ~ 約 125 の範囲の反応温度で、そして最も好ましくかつ好都合には、ほぼ室温 (又は周囲温度)、例えば約 20 で、行われる。

【0085】

以下のスキームにおけるいくつかの化合物は、一般化された置換基を伴って叙述される；しかしながら、当業者は、本発明中に意図される様々な化合物を得るために、R基の性質及び数を変化させることができることを直ちに理解するであろう。スキームにおける一般式は、例示することを意図し、添付の請求項により定義される本発明の範囲に対する限定を示唆することを意図しない。さらに、反応条件は例示的であり、代替的な条件が周知

10

20

30

40

50

である。以下の実施例における反応順序は、請求項に記載の本発明の範囲を限定することを意味しない。

【0086】

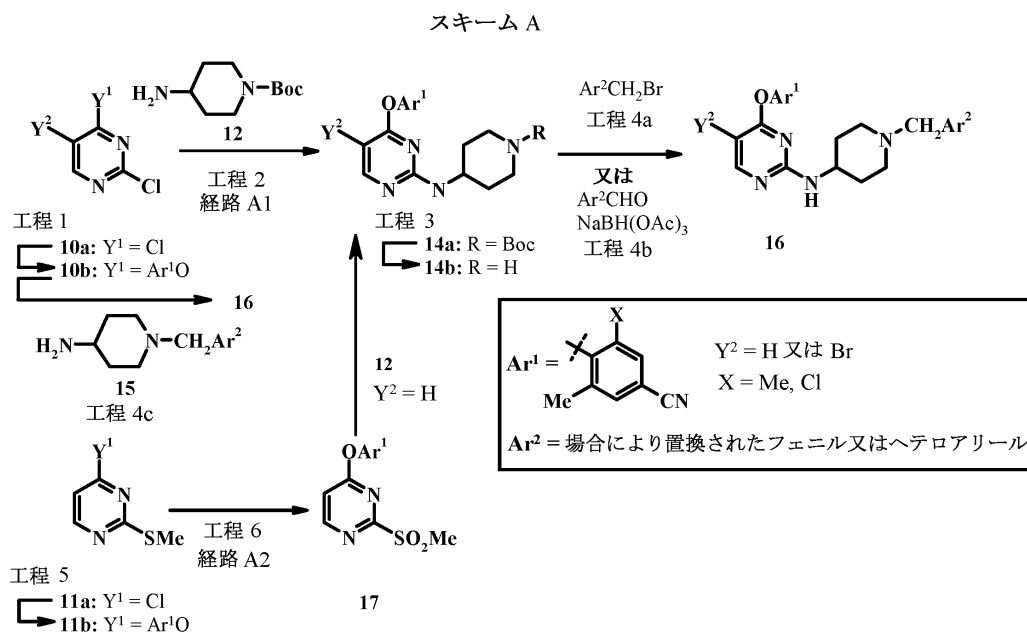
置換されているピリミジンの調製方法を教示する当技術分野で既知の多数の引例がある。読本は、(a) D. J. Brown; Pyrimidines and their Benzo Derivatives. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1st Edition; A. R. Katritzky and C. W. Rees, Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984, vol. 3, pp. 106-141 and references cited therein, (b) K. Undheim and T. Benneche: Pyrimidines and their Benzo Derivatives. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 2nd Edition; A. R. Katritzky, C. W. Rees and E. F. V. Scriver, Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1996, vol. 6, pp. 195-221 and references cited therein, (c) D. J. Brown; The Pyrimidines. In The Chemistry of Heterocyclic Compounds; A. Weissberger, Ed.; Wiley Interscience, New York, 1962, vol 52, pp. 49-238 and references cited thereinが参照される。

【0087】

表1に例示される(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-(4-フェノキシ-ピリミジン-2-イル)-アミン誘導体を、2,4-ジクロロピリミジン又は5-プロモ-2,4-ジクロロ-ピリミジン(経路A1)のいずれかから調製した(スキームA)。アルコキシ及びアリアルコキシ求核試薬により2-及び4及び/又は6-ハロ-置換ピリミジンの求核置換は、ピリミジン環の他の位置に強力な電子供与置換基が存在する場合を除いて容易に起こる。金属アリアルコキシドは、2-ハロ置換基より4-又は6-ハロ置換基とより容易に反応する(T. J. Delia and A. Nagarajan, J. Heterocyclic Chem. 1998 35:269-273)。したがって、フェノールと10aとの反応により、エーテル10bを得る。続いて、2-クロロ置換基の12による置換により、14aを得る。弱酸処理による脱保護を行って、14bを得て、それを、場合により置換されているハロゲン化ベンジルによりピペリジン窒素上でアルキル化して、表1の化合物を得た。代替的には、化合物を2-メチルチオ-4-クロロピリミジンから調製することができる(26a、経路A2)。

【0088】

【化4】



【0089】

フェノールによるピリミジン上でのクロロ置換基の置換は、塩基の存在下で好都合に実施される。そのような塩基は、例えば、アルカリ金属又はアルカリ金属炭酸塩又は水酸化物、例えば、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 CaCO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaOH 又は KOH 、あるいは、有機アミン塩基、例えば、ピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、TE

A、NMM、DBU又はDBNである。代替的には、アルカリ金属水素化物、例えば、NaH又はKH、あるいはアルカリ金属アミド、例えば、NaNH₂、KNH₂、LiN(SiMe₃)₂を、アルカリ金属アルコキシドを製造するために使用することができる。反応は、エーテル溶媒、例えば、THF、DME又はジオキサン、芳香族炭化水素溶媒、例えば、トルエン、あるいは、極性非プロトン性溶媒、例えば、DMF、NMP又はDMSOのような不活性溶媒中で好都合に実施する。反応は、10～120の範囲内の温度で好都合に達成する。2-クロロ置換基の次の置換は、高温でそのままのアミン12の存在下で好都合に実施した。

【0090】

Boc保護基は、酸性条件下で不安定であり、それは、好ましくは室温で、DCM、ジオキサン又はTHFのような溶媒中でTFA又はHClでの処理により除去することができる(Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Edition, 1999, Wiley-Interscienceを参照)。

【0091】

ピペリジン窒素のアルキル化は、アミン又はアミンの金属塩(すなわち、脱プロトン化体)を、場合により塩基及び/又は18-クラウン-6のような相間移動触媒の存在下、アルキル化剤Ar²CH₂Z¹(ここで、Ar²は場合により置換されているフェニル又は場合により置換されているヘテロアリール部分であり、Z¹はハロ、メシラート、ベンゼンスルホニルオキシ又はトシラートのような脱離基である)で処理することにより達成する(スキームA、工程4a)。反応は、典型的には、塩基、例えば、TEA、DIPEA、DBU、又は無機塩基、例えば、Na₂CO₃、NaHCO₃、K₂CO₃又はCs₂CO₃の存在下、MeCN、DMF、DMSO、1,4-ジオキサン、THF又はトルエンのような溶媒中で実施しうる。代替的には、アミンの金属塩(すなわち、脱プロトン化体)は、THF、DMF又は1,4-ジオキサンのような適切な溶媒中で使用しうる。式16の化合物はまた、Mitsunobu反応により入手可能であり(D. L. Hughes, The Mitsunobu Reaction, in Organic Reactions, Volume 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; pp. 335-656)、THF、トルエン、DCMなどのような非プロトン性溶媒中で、トリブチルホスフィン((n-Bu)₃P)、トリフェニルホスフィン(Ph₃P)などのようなホスフィン、及びアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)又はアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルのようなジアゾ-化合物の混合物により活性化された、場合により置換されているベンジルアルコールを適用する。関与する反応又は試薬に悪影響がなく、試薬を少なくとも部分的に溶解することができるという条件において、用いられる溶媒の種類に対する特定の制限はない。反応は、周囲温度から用いられる溶媒の還流温度に及ぶ広い範囲の温度にわたって行うことができる。

【0092】

ベンジル置換基の導入もまた、14bでの(ヘテロ)アリールアルデヒドの還元的アミノ化により達成することができる(スキームA、工程4b)。還元的アミノ化は、錯体金属水素化物還元剤、例えば、NaBH₄、LiBH₄、NaB(CN)H₃、Zn(BH₄)₂、NaB(OAc)₃H又はボラン/ピリジン錯体の存在下、好都合にはpH1～7で、あるいは水素化触媒の存在下、例えば、Pd/Cの存在下、水素を用いて、水素圧1～5bar、好ましくは20～使用する溶媒の沸点の間の温度で、アミン及びカルボニル化合物を混ぜ合わせるにより好ましくは実施した。場合により、モレキュラーシーブ又はTi(IV)(O-i-Pr)₄のような脱水剤を、周囲温度で、中間体イミンの形成を促進するために加える。反応の間に、潜在的に反応性の基を従来の保護基により保護することもまた有利であり得、それは、反応後に従来方法により再度開裂される。還元的アミノ化手順を概説している: R. M. Hutchings and M. K. Hutchings Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides in Comprehensive Organic Synthesis col. 8, I. Fleming (Ed) Pergamon, Oxford 1991 pp. 47-54。

【0093】

N-アラルキル-4-アミノ-ピペリジン(例えば、4-アミノ-N-ベンジルピペリ

10

20

30

40

50

ジン、CASRN 50541-93-0)又はN-ヘテロアラルキル-4-アミノ-ピペリジンが入手可能であるか、又は4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン(CASRN 73874-95-0)のような選択的に保護された前駆体から調製される場合、完全に構成されたピペリジニル側鎖を、一工程で導入することができる(スキームA、工程4c)。

【0094】

【表 1】

表 I								
								
化合物 番号	R ^{1a}	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{6a} ,R ^{6b}	ms	融点
I-1	Ph	H	H	Me	Me	H,H	[M+1] 414	162.0- 163.3
I-2	Ph	Br	H	Me	Me	H,H	(ESI) 492, 494	158.0- 159.8
I-3	4-MeS(O) ₂ -C ₆ H ₄	H	H	Me	Me	H,H	491	
I-4	4-HO ₂ C-C ₆ H ₄	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 536, 538	
I-5	ピリジン-4-イル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 493, 495	
I-6	2-チエニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 498, 500	
I-7	3-チエニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 498, 500	
I-8	2-チアゾリル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 499, 501	
I-9	4-シアノフェニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 517, 519	
I-10	4-アセトアミド-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 549, 551	
I-11	2-ピロリル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 481, 483	
I-12	4-イミダゾリニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 482, 484	
I-13	3-アセトアミド-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 549, 551	
I-14	3-フルオロ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 510, 512	
I-15	3-ニトロ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 537, 539	
I-16	4-メタンスルホニル-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 570, 572	
I-17	2-クロロ-4-メタンスルホニル- フェニル	Br	H	Me	Me	H,H		192.5- 194.9
I-18	4-ニトロ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 537, 539	
I-19	2-シアノ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 517, 519	
I-20	3-シアノ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	[M+1] 517, 519	
I-21	2-クロロ-4-スルホンアミド- フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	(ESI) 605, 607	223.1- 224.0
I-22	2-クロロ-4-カルボキシ- フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	APCI 570, 572	247.2- 249.9

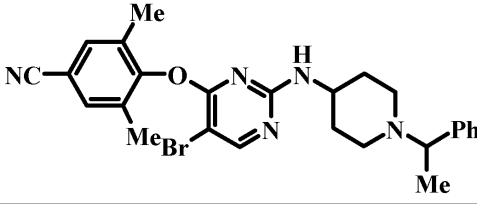
10

20

30

40

I-23	2-クロロ-スルホンアミド-フェニル	H	H	Me	Me	H,H	528.1	
I-24	2-クロロ-スルホンアミド-フェニル	H	H	Cl	Me	H,H	547.4	
I-25	2-クロロ-4-スルホンアミド-フェニル	H	H	Cl	H	H,H	533.2	
I-26	4-カルボキサミド-2-クロロ-フェニル	H	H	Me	Me	H,H	491.3	
I-27	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	H	H	Me	Me	H,H	526.3	
I-28	4-カルボキサミド-2-クロロ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	569.4	10
I-29	2-クロロ-4-シアノ-フェニル	H	H	Me	Me	H,H	473.2	
I-30	2-クロロ-4-シアノ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	551.3	
I-31	2,3-ジフルオロ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	529.2	
I-32	3-クロロ-ピリジン-4-イル	Br	H	Me	Me	H,H	527.1	
I-33	3-クロロ-ピリジン-4-イル	H	H	Me	Me	H,H	449.2	
I-34	4- <i>tert</i> -Bu-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	548.3	
I-35	3-トリフルオロメチル-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	560.2	20
I-36	4-(2-シアノ-フェニル)-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	593.3	
I-37	4-トリフルオロメトキシ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	576.2	
I-38	3-トリフルオロメトキシ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	576.3	
I-39	3-クロロ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	526.2	
I-40	4-クロロ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	526.2	
I-41	2,4-ジ-トリフルオロメチル-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	628.3	
I-42	3,5-ジメトキシ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	552.3	30
I-43	キノリン-8-イル	Br	H	Me	Me	H,H	543.3	
I-44	3-クロロ-4-フルオロ-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	544.2	
I-45	3-クロロ-ピリジン-4-イル	Br	H	Me	Me	H,H	448.3	
I-46	4-カルボキサミド-2-クロロ-フェニル	H	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	517.4	
I-47	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	H	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	551.4	
I-48	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	H	H	Cl	Me	H,H	546.2	
I-49	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	Br	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	630.4	40
I-50	4-カルボキサミド-2-クロロ-フェニル	Br	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	595.4	
I-51	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	Br	H	Cl	Me	H,H	625.2	
I-52	2-クロロ-4-イソ-プロポキシカルボニル-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	611.3	

I-53	4-カルボキサミド-2-クロロ-フェニル	H	H	Cl	Me	H,H	511.2	
I-54	4-ピリミジン-4-イル	Br	H	Me	Me	H,H	494.3	
I-55	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	CF ₃	H	Me	Me	H,H	594.3	
I-56	フェニル	Br	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	518.2	
I-57	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	F	H	Me	Me	H,H	544.3	
I-58	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	Cl	H	Me	Me	H,H	560.3	
I-59	4-カルボキサミド-2-クロロ-フェニル	Br	H	Cl	Me	H,H	589.4	
I-60	2-クロロ-4-スルホンアミド-フェニル	Br	H	Cl	Me	H,H	625.4	
I-62	4-ピリジン-N-オキシド	Br	H	Cl	Me	H,H	[M+H] 529.0 531.0	
I-61							506.2	

10

20

【 0 0 9 5 】

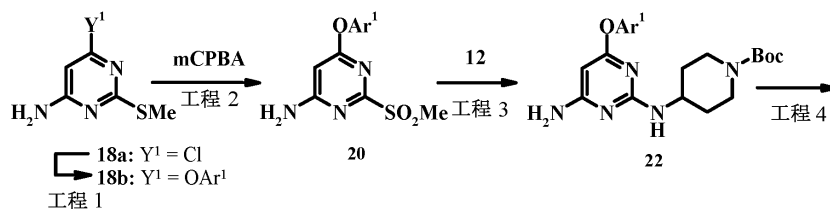
本発明の化合物は、ピリミジン環の5位の臭素及び6位のアミノ置換基の両方で置換することができる(表II)。4-アミノ-6-クロロ-2-(メチルチオ)-ピリミジン(18a、CAS Reg No. 1005-38-5、D. L. Andersonら、U.S. Pub. No.2005/0288502)は、アミノ置換化合物に対する便利な前駆体である。電子供与アミノ置換基は、2-クロロ基の反応性を弱める。チオメチル置換基は、2-クロロ置換基より不十分な脱離基であり、それは結果として4位のアリーロキシ部分の選択的な導入に至る。4-アリーロキシ置換基の導入後、チオメチルの酸化により、非常に不安定なメタンスルホニル基が得られ、それを、スキームBに示されるように4-アミノ-ピペリジン部分により選択的に置換する。

30

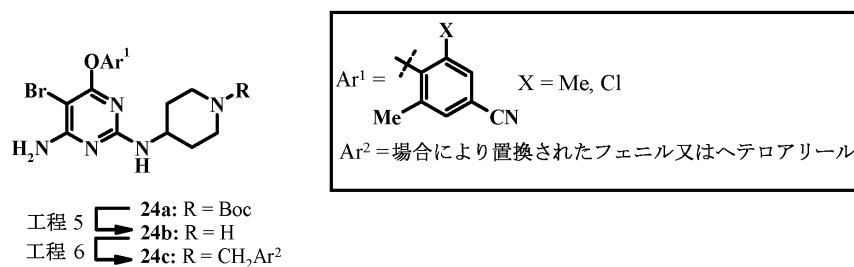
【 0 0 9 6 】

【 化 5 】

スキームB



40



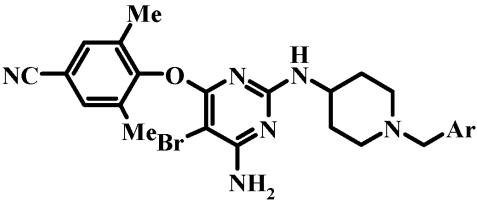
【 0 0 9 7 】

50

スルホンへの酸化は、ペルオキシ酸又は $\text{MoO}_5 \cdot \text{HMPA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ を用いて容易に達成される (E. Vedejsら、J. Org. Chem. 1978 43:188-196)。1-tert-ブトキシカルボニル-4-アミノピペリジンの導入 (工程3) 及びその後のNBSでのピリミジン環の臭素化 (工程4) により、24aを得る。脱保護 (工程5) 及びピペリジン窒素のアルキル化 (工程6) を、上記のとおり実施する。

【0098】

【表2】

表 II			
			
化合物番号	Ar	ms	融点
II-1	2-クロロ-4-スルホンアミド-フェニル	620.3	
II-2	4-カルボキサミド-2-クロロ-フェニル	584.3	
II-3	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	619.3	

10

20

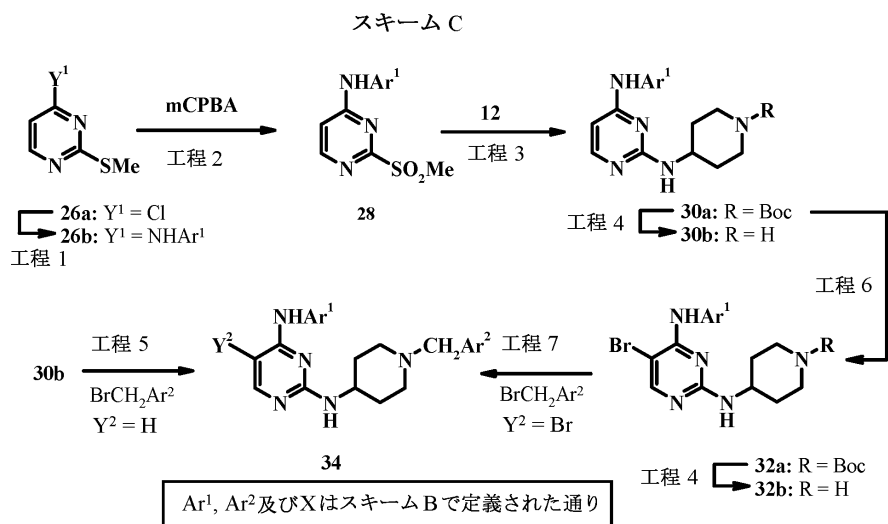
【0099】

N^2 - (1-ベンジル-ピペリジン-4-イル) - N^4 - フェニル - ピリミジン - 2,4-ジアミンを、スキームCで叙述するように、4-クロロ-2-メチルチオ-ピリミジン (CAS Reg No. 49844-90-8、J.-P. Roduit WO2000/063184) から調製する。反応順序はスキームAに記載されたものと同様であるが、但し、メチルチオ部分をまず最初のアミノ化 (工程1) の間に2位の反応性を抑制するために使用し、次いで、電子供与アリールアミンを4位に導入した後に2位の活性化する。スルフィドの酸化 (工程2)、1-tert-ブトキシカルボニル-4-アミノピペリジンでの2位のメチルスルホニルの置換 (工程3)、Boc基の除去 (工程4) ならびに場合により置換されているベンジル部分の導入 (工程5) を、

30

【0100】

【化6】



40

【0101】

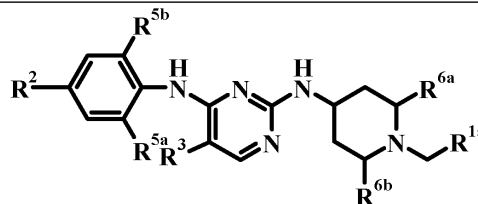
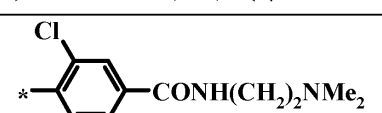
前述のように実施して、34 ($\text{Y}^2 = \text{H}$) を得る。ピリミジン環の5位で臭素を導入す

50

ることが有利である場合には、30aをNBSで臭素化して32aを得(工程6)、次いで脱保護及び場合により置換されているベンジル基を導入する(工程7及び8)。

【0102】

【表3】

表 III							
							
化合物 番号	R ^{1a}	R ²	R ³	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{6a} ,R ^{6b}	ms
III-1	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	CN	H	Me	Me	H,H	525.3
III-2	2-クロロ-4-スルホンアミド-フェニル	CN	H	Me	Me	H,H	526.3
III-3	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	Br	Br	Me	Me	H,H	656.3
III-4	2-クロロ-4-スルホンアミド-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	579.3
III-5	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	CN	Br	Me	Me	H,H	603.3
III-6	4-カルボキサミド-2-クロロ-フェニル	CN	H	Me	Me	H,H	490.3
III-7	4-カルボキサミド-2-クロロ-フェニル	CN	Br	Me	Me	H,H	568.2
III-8	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	Br	H	Me	Me	H,H	578.2
III-9	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	CH=CHCN	H	Me	Me	H,H	551.3
III-10	4-カルボキサミド-2-クロロ-フェニル	CH=CHCN	H	Me	Me	H,H	516.5
III-11	3-クロロ-ピリジン-4-イル	CN	Br	Me	Me	H,H	526.3
III-12	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	CN	H	Me	Me	(CH ₂) ₂	552.4
III-13	2-クロロ-4-イソ-プロポキシカルボニル-フェニル	CN	H	Me	Me	H,H	533.4
III-14	4-カルボキシル-2-クロロ-フェニル	CN	H	Me	Me	H,H	491.3
III-15	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	CN	Br	Cl	Me	H,H	623.2
III-16	2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル	CH=CHCN	Br	Me	Me	H,H	629.4
III-17	4-カルボキシ-2-クロロ-フェニル	CN	Br	Me	Me	H,H	569.3
III-18	2-クロロ-4-スルホンアミド-フェニル	CN	H	Me	H	H,H	513.2
III-19		CN	Br	Me	Me	H,H	639.2 641.2

【0103】

10

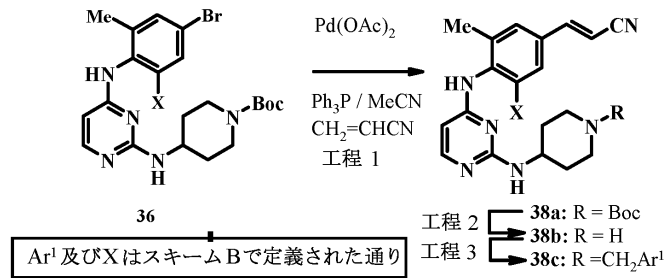
20

30

40

【化7】

スキームD



10

【0104】

アクリロニトリル置換基を含有する本発明の化合物を、36 (スキームCに記載されたとおり26aから同様に調製したが、但し、4-ブromo-2,6-ジメチル-フェニルアミン又は4-ブromo-2-クロロ-6-メチルフェニルアミンを、4-アミノ-3,5-ジメチル-ベンゾニトリルの代わりに使用した)から調製し、38aを得る。アクリロニトリルのカップリングを、Heckプロトコルを使用して達成した(スキームD)。Heck反応は、パラジウム触媒クロスカップリング、すなわちハロゲン化又はトリフルオロメタンスルホン酸アルケニル、アリール、アルキニル又はベンジルと、オレフィンである(R. Heck, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1995 33:2379; A. de Meijere and F. E. Meyer *Angew. Chem. Int. Ed.* 1994 33:2379-2411; W. Cabri and I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* 1995 28:2-7)。オレフィンには、電子供与基又は電子求引基で置換されることができる。Pd(OAc)₂及びPd₂(dba)₃を包含するが、これらに限定されない、様々なパラジウム種を利用することができる。ホスフィンリガンドは反応混合物に取り込まれ、Pd(0)を可溶化し、また、NaHCO₃、K₂CO₃、Ag₂CO₃、Cs₂CO₃を包含するが、これらに限定されない様々な範囲の塩基も加えられる。反応は、典型的には、非プロトン性溶媒中で行われるが、広範囲の溶媒極性が反応に適合する。本方法は、前述のとおり、Boc保護基の除去(工程2)及びピペリジン窒素のアルキル化(工程3)により完了する。

20

【0105】

30

【表4】

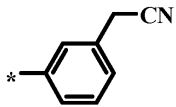
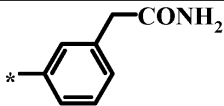
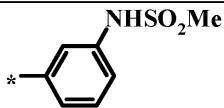
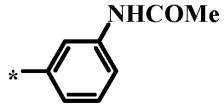

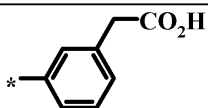

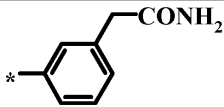
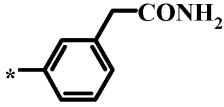
表 IV						
化合物 番号	Ar	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ^{5b}	ms
IV-1	フェニル	Br	H	Me	Me	[M+1] = 478,480
IV-2	4-スルホンアミド-フェニル	H	H	Me	Me	478.9
IV-3	3-スルホンアミド-フェニル	H	H	Me	Me	478.9
IV-4	3-シアノ-フェニル	H	NH ₂	Me	Me	440.3
IV-5	3-シアノ-フェニル	Br	H	Me	Me	503.2
IV-6	3-シアノ-フェニル	H	H	Me	Me	424.3
IV-7	3-カルボキサミド-フェニル	H	H	Me	Me	443.2
IV-8	3-カルボキサミド-フェニル	Br	H	Me	Me	521.3
IV-9	3-メタンスルホニル-フェニル	Br	H	Me	Me	556.2
IV-10	3-メタンスルホニル-フェニル	H	H	Me	Me	478.3
IV-11	3-メタンスルホニル-フェニル	H	H	Cl	Me	498.2
IV-12	3-メタンスルホニル-フェニル	Br	H	Cl	Me	576.3
IV-13	3-カルボキサミド-フェニル	Br	H	Cl	Me	541.2
IV-14	3-カルボキサミド-フェニル	H	H	Cl	Me	463.3
IV-15	3-カルボキサミド-フェニル	F	H	Me	Me	461.3
IV-16	3-カルボキサミド-フェニル	Cl	H	Me	Me	477.4
IV-17	3-カルボキサミド-フェニル	CF ₃	H	Me	Me	511.3
IV-18	3-ニトロ-フェニル	H	H	Me	Me	445.3
IV-19	3-メタンスルホニル-フェニル	F	H	Me	Me	496.3
IV-20	3-メタンスルホニル-フェニル	Cl	H	Me	Me	512.3
IV-21	3-メタンスルホニル-フェニル	CF ₃	H	Me	Me	546.3
IV-22	3-クロロ-5-シアノ-フェニル	Br	H	Me	Me	537.2
IV-23	3-クロロ-5-シアノ-フェニル	H	H	Me	Me	459.3
IV-24	3-クロロ-5-カルボキサミド-フェニル	Br	H	Me	Me	555.2
IV-25	3-クロロ-5-カルボキサミド-フェニル	H	H	Me	Me	477.3
IV-26	2-カルボキサミド-フェニル	Br	H	Me	Me	521.2
IV-27	4-カルボキサミド-フェニル	Br	H	Me	Me	521.2
IV-28	ピリジン-3-イル	H	H	Cl	Me	421.4
IV-29	ピリミジン-2-イル	H	H	Cl	Me	422.4

10

20

30

40


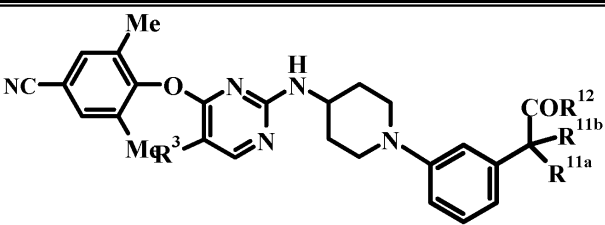
IV-30		H	H	Cl	Me	459.4
IV-31	3-アミノ-フェニル	Br	H	Cl	Me	513.2
IV-32	3-(N-メチル-カルボキサミド)フェニル	Br	H	Me	Me	535.2 537.2
IV-33	3-(N-シクロプロピル-カルボキサミド)フェニル	Br	H	Me	Me	561.2 563.2
IV-34	3-(N-2-ヒドロキシ-エチル-カルボキサミド)フェニル	Br	H	Me	Me	565.2 567.2
IV-35	3-(N-2-ジメチルアミノ-エチル-カルボキサミド)フェニル	Br	H	Me	Me	592.3 594.3
IV-36		Br	H	Me	Me	535.3 537.4
IV-37	3-(ヒドロキシメチル)フェニル	Br	H	Me	Me	508.3 510.4
IV-38		Br	H	Me	Me	571.2 573.1
IV-39		Br	H	Me	Me	535.2 537.2
IV-40	3-カルボキサミド-フェニル	Br	H	OMe	Me	[M+H] 537.3 539.3
IV-41		Br	H	Me	Me	606.1 608.2
IV-42		Br	H	Cl	Me	556.3 558.3
IV-43		Br	H	Cl	Me	612.2 614.2
IV-44	3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル	Br	H	Me	Me	[M+H] 538.0 540.0
IV-45	3-カルボキサミド-フェニル	Me	H	Me	Me	457.2
IV-46		Me	H	Cl	Me	[M+H] 491.2
IV-48		Br	H	F	Me	[M+H] 525.3 527.3

10

20

30

40

IV-49		Br	H	Me	Me	612.9 614.9
IV-50	3-アミノスルホニル-フェニル	Br	H	Me	Me	557.1 559.1
IV-58	4-カルボキサミド-ピリジン-2-イル	CN	Br	H	Me	[M+H] 522.4 524.3
IV-59	2-カルボキサミド-ピリジン-6-イル	CN	Br	H	Me	[M+H] 522.3 524.3
						
	R^3	R^{11a}	R^{11b}	R^{12}		
IV-51	Br	CH ₂ OH	H	OH		[M+H] 566.3 568.3
IV-52	Br	Me	H	OH		[M+H] 550.3 552.4
IV-53	Br	OMe	H	OH		[M+H] 566.7 568.7
IV-54	Br	OH	H	OH		[M+H] 551.9 553.9
IV-55	Br	F	F	OH		[M+H] 571.9 573.9
IV-56	Cl	OMe	H	OH		[M+H] 522.03
IV-57	Me	OMe	H	OH		[M+H] 502.1

【 0 1 0 6 】

本発明の化合物はまた、1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミンの代わりに、場合により置換されている1-フェニル-又は1-ヘテロアリアル-ピペリジン-4-イルアミン置換基を含有することができる(表IV及びV)。アリアル又はヘテロアリアル置換基を、典型的には、ピリジン核に組み込む前に、ピペリジン環上へ導入する。1-フェニル-ピペリジン-4-イルアミンは、2つの方法により調製することができる。電気陰性置換基を有するフルオロ芳香族化合物(40、R=電子求引基)は、ピペリジン-4-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルによるフッ素原子の直接S_NAr置換を受ける(方法A、スキームE)。フッ素置換基は、一般に、他のハロゲン置換基より著しく不安定である。水及び水酸化物のようなハードな求核試薬は、フッ化物を置換しないが、一方、フェノール、イミダゾール、アミン、チオール及びいくつかのアミドのようなソフトな求核試薬は、室温であっても容易に置換反応を受ける(D. Bogerら、Biorg. Med. Chem. Lett. 2000 10:1471-75; F. Terrier Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group VCH Publishers, New York, NY 1991)。保護基の除去(工程3)により、必要な1-フェニル-ピペリジン-4-イルアミン 44bを得る。代替的には、非活性化置換基で置換されたヨード又はクロロベンゼン化合物の置換は、Cu(I)塩により触媒される(方法B、スキームE)(J. Lindley, Tetrahedron 1984 40:1433-145

10

20

30

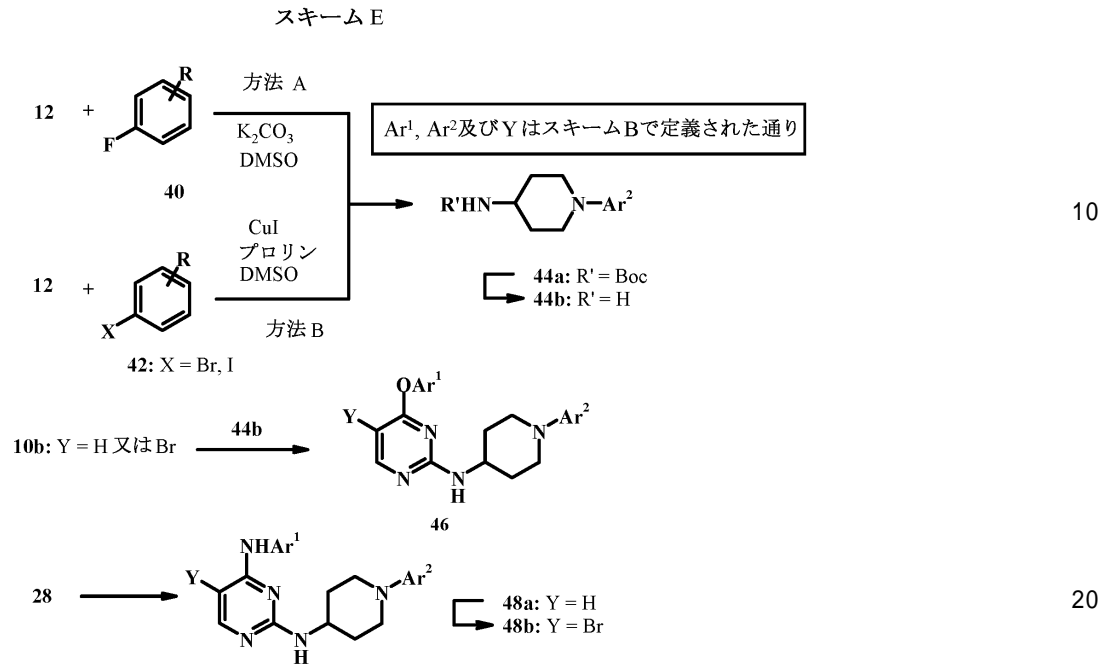
40

50

6; J. Hassanら、Chem. Rev. 2002 102:1359; D. Maら、J. Org. Chem. 2005 70:5164-5173)。

【0107】

【化8】

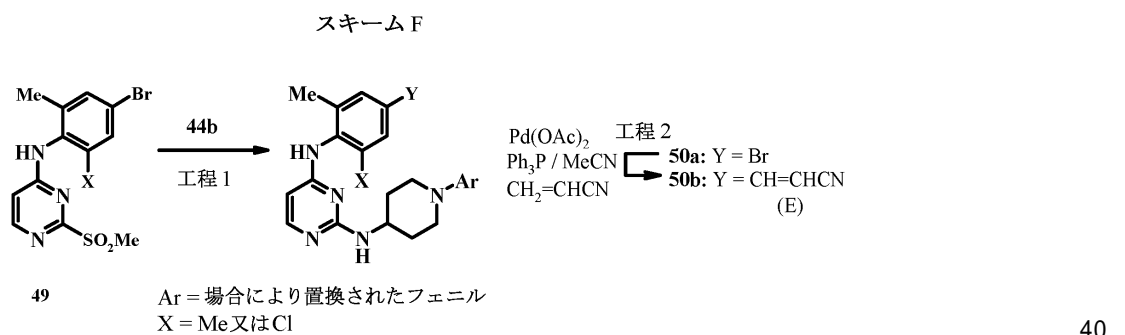


【0108】

1 - (ヘテロ)アリール - ピペリジン - 4 - イルアミンを、表IV及びV中の対応するベンジル誘導体に関して、スキームA及びCに例示するものと同様の反応順序を使用してピリミジンに導入した。このように、4 - アリールオキシ化合物を10bから調製するか、あるいは4 - アリールアミンを28から調製した。アクリロニトリル側鎖の組み込みを、Hec kカップリング条件下、アクリロニトリルで50aを処理することにより達成した。

【0109】

【化9】



【0110】

10

20

30

40

【表 5】

表 V							
化合物 番号	Ar	R ²	R ³	R ⁴	R ^{5a}	R ^{5b}	ms
V-1	3-シアノ-フェニル	CN	H	H	Me	Me	424.3
V-2	2-ブロモ-5-シアノ-フェニル	CN	Br	H	Me	Me	581.3
V-3	3-シアノ-フェニル	CN	Br	H	Me	Me	503.3
V-4	3-カルボキサミド-フェニル	CN	H	H	Me	Me	442.3
V-5	3-カルボキサミド-フェニル	CN	Br	H	Me	Me	520.3
V-6	3-メタンスルホニル-フェニル	Br	H	H	Me	Me	530.2
V-7	3-カルボキサミド-フェニル	CH=CHCN	H	H	Me	Me	468.5
V-8	3-カルボキサミド-フェニル	CH=CHCN	H	H	Cl	Me	488.5
V-9	3-カルボキサミド-フェニル	CN	H	H	Cl	Me	462.2
V-10	5-(メトキシ-カルボニル)- ピリジン-3-イル	CN	H	H	Me	Me	458.4
V-11	5-カルボキシ-ピリジン-3-イル	CN	H	H	Me	Me	444.4
V-12	ピリジン-3-イル	CN	H	H	Me	Me	400.5
V-13	ピリミジン-2-イル	CN	H	H	Me	Me	401.4
V-14	ピリミジン-2-イル	CN	Br	H	Me	Me	479.4
V-15	ピリミジン-5-イル	CN	Br	H	Me	Me	479.4
V-16	3-アミノ-フェニル	CN	NH ₂	H	Me	Me	[M+H] 429.4
V-17		CN	H	H	Me	Me	[M+H] 438.3
V-18	3-カルボキサミド-フェニル	CN	Br	H	F	Cl	[M+H] 544.0 546.0
V-19		CN	Br	H	Me	Me	562.2 534.2

【 0 1 1 1 】

本発明の化合物は、多種多様な経口投与の投薬形態及び担体で製剤化する。経口投与は、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤、シロップ剤、又は懸濁剤の形態であることができる。本発明の化合物は、他の投与経路の内、連続的（点滴）非経口、筋肉内、静脈内、及び坐剤投与をはじめとする他の投与経路により投与する場合に効果がある。好ましい投与方法は、一般に、苦痛の程度及び有効成分に対する患者の生体反応に従って調整することができる簡便な1日用量の投薬計画を使用する経口的なものである。

【 0 1 1 2 】

10

20

30

40

50

1種又は複数の本発明の化合物、ならびにそれらの薬学的に使用可能な塩は、1種以上の従来の賦形剤、担体、又は希釈剤と一緒に、医薬組成物及び単位投薬形態にしうる。医薬組成物及び単位投薬形態は、追加の活性化合物もしくは成分の有無にかかわらず、従来の割合で従来の成分から成り、単位投薬形態は、意図された1日の使用用量範囲に相応する活性成分の任意の適切な有効量を含むしうる。医薬組成物は、経口的な使用のため、錠剤もしくは充填カプセル剤、半固体剤、粉末剤、徐放性製剤のような固体として、又は液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、もしくは充填カプセル剤のような液体として；あるいは直腸内もしくは腔内投与のための坐剤の形態で；あるいは非経口的使用のため滅菌注射液剤の形態で使用しうる。典型的な製剤は、約5%～約95%の1種又は複数の活性化合物(w/w)を含むであろう。用語「製剤」又は「投薬形態」は、活性化合物の固体及び液体製剤の両方を包含することを意図し、当業者は、活性成分が、標的器官又は組織により、かつ所望の投与量及び薬物動態パラメーターにより、異なる製剤中に存在できることを理解するであろう。

10

【0113】

本明細書において使用される用語「賦形剤」は、一般に、安全、無毒、かつ生物学的にも他の点においても望ましくなくない医薬組成物を調製する際に有用である化合物を指し、獣医学的使用ならびにヒトの薬学的使用に許容しうる賦形剤を包含する。本明細書において使用される用語「賦形剤」は、1以上のそのような賦形剤の両方を包含する。

【0114】

成句、化合物の「薬学的に許容しうる塩」は、薬学的に許容されて、かつ親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩を意味する。そのような塩は、：(1)酸付加塩：例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成されるもの；又は、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸と形成されるもの；あるいは、(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、もしくはアルミニウムイオンにより置換されているか；又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどのような有機塩基と配位するかのいずれかの場合に形成される塩を包含する。N-アシルスルホンアミドは酸性プロトンを有するが、それは抽出されて、有機又は無機陽イオンを有する塩を形成することができる。

20

30

【0115】

好ましい薬学的に許容しうる塩は、酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リン酸、酒石酸、クエン酸、ナトリウム、カリウム、カルシウム、亜鉛、及びマグネシウムから形成される塩である。当然の事ながら、薬学的に許容しうる塩に対する全ての言及は、本明細書において定義したように、同じ酸付加塩の溶媒付加型(溶媒和物)または結晶型(多形)を包含する。

40

【0116】

固体形態の製剤は、粉末剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤を包含する。固体担体は、希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩解剤又は封入材料としても作用しうる1種以上の物質でありうる。粉末剤において、担体は、一般に、微粉化した活性成分と混合する微粉化した固体である。錠剤において、活性成分は、一般に、必要な結合能力を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状及び大きさに圧縮される。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグ

50

ネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、ココアバターなどを包含するが、これらに限定されない。固体形態の製剤は、活性成分に加えて、着色剤、風味剤、安定剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有しうる。

【0117】

液体製剤もまた、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、水性液剤、及び水性懸濁剤をはじめとする液体製剤であり経口投与に適している。これらは、使用直前に、液体形態製剤に変換されることを意図する固体形態製剤を包含する。乳剤は、溶液中、例えば、プロピレングリコール水溶液中に調製するか、又は、例えば、レシチン、ソルビタンモノオレアート、もしくはアラビアゴムなどの乳化剤を含有しうる。水性液剤は、水に活性成分を溶解して、適切な着色剤、風味剤、安定剤及び増粘剤を加えることにより調製することができる。水性懸濁剤は、例えば、天然もしくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁化剤などの粘着性材料と、水に微粉化した活性成分を分散することにより調製することができる。

10

【0118】

本発明の化合物は、非経口投与（例えば、注射、例としてはボラス注射（bolus injection）又は持続注入による）のために製剤化し得、アンプル剤、充填済注射器（pre-filled syringes）、少量注入容器又は防腐剤を添加した多回用量容器に単位投与量形態で存在しうる。組成物は、油性又は水性媒体中の懸濁剤、液剤又は乳剤、例えばポリエチレングリコール水溶液中の液剤のような形態をとりうる。油性又は非水性担体、希釈剤、溶媒又は媒体の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリーブ油）及び注射用有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）を包含し、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、安定剤及び/又は分散剤のような配合剤を含有しうる。代替的には、活性成分は、滅菌固体の無菌分離によるか、又は適切な媒体、例えば滅菌した、発熱物質を含まない水を用いて、使用前の構成用溶液から凍結乾燥することにより得られる粉末形態でありうる。

20

【0119】

本発明の化合物は、軟膏剤、クリーム剤もしくはローション剤として、又は経皮パッチ剤として表皮に局所投与するために製剤化しうる。例えば、軟膏剤及びクリーム剤は、適切な増粘剤及び/又はゲル化剤を加え、水性又は油性基剤を用いて製剤化しうる。ローション剤は、水性又は油性基剤を用いて製剤化し得、一般に、1種以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤又は着色剤も含有する。口腔内の局所投与に適切な製剤は、風味付けした基剤、通常、スクロース及びアラビアゴム又はトラガカント中に活性成分を含むトローチ剤；ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアゴムのような不活性基剤中に活性成分を含む芳香製剤；ならびに適切な液体担体中に活性成分を含んでいる洗口剤を包含する。

30

【0120】

本発明の化合物は、坐剤として投与するために製剤化しうる。脂肪酸グリセリド又はココアバターの混合物のような低融点ロウを、最初に溶融して、活性成分を、例えば攪拌により均質に分散する。次に均質溶融混合物を、都合のよい大きさの型に注ぎ、冷却させ、凝固させる。

40

【0121】

本発明の化合物は、膣内投与用に製剤化しうる。活性成分に加えて、適切であることが当技術分野で知られているような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー。

【0122】

本発明の化合物は、鼻腔内投与用に製剤化しうる。液剤又は懸濁剤を、従来の方法により、例えば、滴瓶、ピペット又はスプレーを用いて直接鼻腔に適用する。製剤は、単回又は多回投与形態で提供しうる。後者の滴瓶又はピペットの場合、これは、液剤又は懸濁剤

50

の適切な所定の容量を患者が投与することにより達成しうる。スプレーの場合、例えば、計量噴霧スプレーポンプを用いて達成しうる。

【0123】

本発明の化合物は、特に、鼻内投与を含む、気道へのエアロゾル投与用に製剤化しうる。化合物は、一般に、例えば、5 μ以下程度の小さい粒径を有する。そのような粒径は、当技術分野で既知である手段、例えば、微粉碎により得ることができる。活性成分は、クロロフルオロカーボン(CFC)、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、もしくはジクロロテトラフルオロエタン、又は二酸化炭素、あるいは他の適切なガスのような適切な噴射剤を用いた加圧パックで提供される。エアロゾルもまた、レシチンのような界面活性剤を都合よく含有しうる。薬物の投与量は、計量弁により制御しうる。代替的には、活性成分は、乾燥粉末の形態、例えば、乳糖、デンプン、デンプン誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリジン(PVP)のような適切な粉末基剤中の化合物の粉末混合物の形態で提供しうる。粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成する。粉末組成物は、例えば、ゼラチンのカプセル又はカートリッジ、あるいはプリスターパックのような単位投与形態で提供され、これから粉末剤を吸入器を用いて投与しうる。

10

【0124】

所望の場合、製剤は、活性成分の持続又は制御放出投与に適合される腸溶性コーティングを用いて調製することができる。例えば、本発明の化合物は、経皮又は皮下薬物送達デバイス中に製剤化することができる。これらの送達系は、化合物の持続放出が必要であり、処置投薬計画を伴う患者のコンプライアンスが重要である場合に有利である。経皮送達系における化合物は、高い頻度で皮膚接着性固体支持体に加えられる。関心の化合物もまた、浸透促進剤、例えば、アゾン(1-ドデシルアザ-シクロヘプタン-2-オン)と組み合わせることができる。持続放出送達系は、外科手術又は注射により皮下層へ皮下的に挿入される。皮下インプラントは、化合物を、脂溶性膜、例えば、シリコーンゴム、又は生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸中にカプセル化する。

20

【0125】

医薬担体、希釈剤及び賦形剤を有する適切な製剤は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvaniaに記載されている。熟練した製剤科学者は、本発明の組成物を不安定な状態にしたり、それらの治療的活性を損なうことなく、特定の投与経路用に多数の製剤を提供するために、明細書の教示の範囲内で製剤を改良しうる。

30

【0126】

本化合物を水中又は他の媒体中でより可溶性の状態にするためのそれらの改良は、例えば、軽微な改良(塩形成、エステル化など)により、容易に達成し得、それらは十分に当技術分野で通常の技能範囲内である。患者における最大の有益な効果のため、本化合物の薬物動態を管理するために、特定の化合物の投与経路及び投薬計画を改良することもまた、十分に当技術分野の通常の技能範囲内である。

【0127】

本明細書中で使用される用語「治療有効量」は、個体における疾患の症状を低減させるために必要とされる量を意味する。HIV感染の状況は、ウイルス量(RNA)を測定することによるか、又はT細胞レベルをモニターすることにより、モニターすることができる。投与量は、各々の特定の場において、個々の要求に適合されるであろう。その用量は、例えば、処置すべき疾患の重篤度、患者の年齢及び全体的な健康状態、患者が処置されている他の医薬、投与経路及び投与形態、ならびに関与する医師の選択及び経験などの多数の因子に依存して、広範な範囲内で変化することができる。経口投与に関しては、1日あたり約0.01~約100mg/kg体重の1日用量が、単剤療法及び/又は併用療法において適切であるべきである。好ましい1日用量は、1日あたり、約0.1~約500mg/kg体重であり、より好ましくは、0.1~約100mg/kg体重であり、最も好ましくは、1.0~約10mg/kg体重である。よって、70kgのヒトへの投与に関しては、用量

40

50

- クロロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジメチルベンゾニトリル (5 2 , 0 . 5 4 g , 1 . 6 mmol) を、NMP (3 0 mL) 中で合わせて、1 0 0 で3時間温めた。粗反応混合物を冷却し、水及びブラインに注いだ。得られた白色の固体を濾過し、水で洗浄して、減圧下で乾燥させた。EtOAc / ヘキサンから再結晶化して、白色の固体として I - 2 6 2 0 mg を得た : H - NMR (DMSO) : 8 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 5 8 (s , 2 H) , 7 . 2 6 (m , 5 H , フェニル) , 6 . 9 8 (b r . d , 1 H , NH) , 3 . 4 0 (s , 2 H) , 2 . 6 8 (m , 2 H) , 2 . 1 3 (s , 6 H) , 2 . 0 3 (m , 2 H) , 1 . 8 1 (m , 2 H) , 1 . 3 8 (m , 2 H) ; 融点 1 5 8 . 0 - 1 5 9 . 8 ; m s (E S I) M = 4 9 2 , 4 9 4 .

【 0 1 3 5 】

4 - [2 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (I - 1) を同様に調製したが、但し、5 2 を 4 - (2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (6 8 a) と置き換えた。

【 0 1 3 6 】

4 - [5 - ブロモ - 2 - (1 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (IV - 1) を同様に調製したが、但し、5 4 を 1 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルアミン (CASRN 6 3 9 2 1 - 2 3 - 3) と置き換えた。

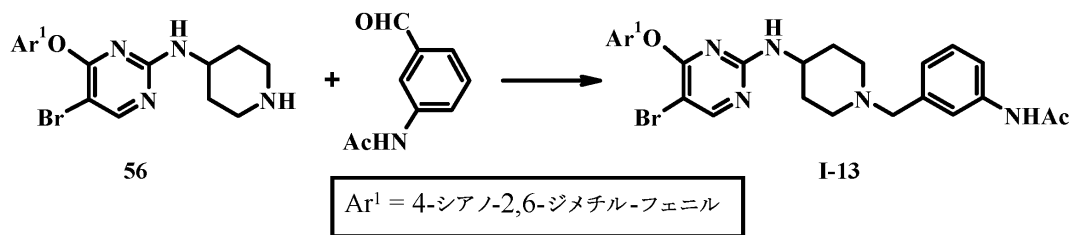
【 0 1 3 7 】

実施例 2

N - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - フェニル) - アセトアミド (I - 1 3)

【 0 1 3 8 】

【 化 1 1 】



【 0 1 3 9 】

4 - [5 - ブロモ - 2 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (5 6 , 1 7 mg , 0 . 0 4 2 mmol) 及び N - (3 - ホルミル - フェニル) - アセトアミド (8 . 2 mg , 0 . 0 5 mmol) を、MeOH (0 . 3 mL) 中で、HOAc 1 滴と合わせた。得られた溶液に、DCM 0 . 2 mL 中の PL - シアノ水素化ホウ素樹脂 (4 2 mg , 0 . 8 mmol) のスラリーを加えた。室温で24時間攪拌後、樹脂を濾別して、DCMで3回洗浄した。合わせた濾液及び洗浄物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を逆相 HPLC (1 0 ~ 9 0 % MeCN : 0 . 1 % TFA 水溶液緩衝化勾配) により精製して、TFA 塩として I - 1 3 1 8 . 6 mg を得た : M + H = 5 4 9 , 5 5 1 .

【 0 1 4 0 】

下記のものと同様に調製したが、但し、N - (3 - ホルミル - フェニル) - アセトアミドを、括弧内のアルデヒドに置き換えた : I - 4 (4 - ホルミル - 安息香酸)、I - 5 (ピリジン - 4 - カルバルデヒド)、I - 6 (チオフェン - 2 - カルバルデヒド)、I - 7 (チオフェン - 3 - カルバルデヒド)、I - 8 (チアゾール - 2 - カルバルデヒド)、I - 9 (4 - ホルミル - ベンゾニトリル)、I - 1 0 (N - (4 - ホルミル - フェニル) - アセトアミド)、I - 1 1 (ピロール - 2 - カルバルデヒド)、I - 1 2 (3 H - イミダ

10

20

30

40

50

ゾール - 4 - カルバルデヒド)、I - 14 (3 - フルオロ - ベンズアルデヒド) 及び I - 15 (3 - ニトロベンズアルデヒド)。

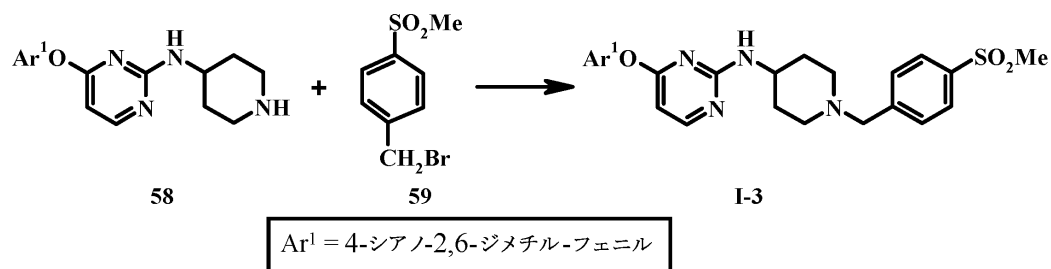
【0141】

実施例3

4 - { 2 - [1 - (4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (I - 3)

【0142】

【化12】



10

【0143】

NMP (8 mL) 中の 58 (100 mg、0.31 mmol)、DIPEA (0.55 mL、3.1 mmol) 及び 1 - ブロモメチル - 4 - メタンスルホニル - ベンゼン (120 mg、0.48 mmol) の混合物を、100 で3時間温めた。反応混合物を3 : 2 EtOAc / ヘキサンに分配し、減圧下で濃縮し、1 : 50 : 50 TEA / アセトン / ヘキサンで溶離する SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、黄褐色の固体として I - 3 98 mg を得た：H - NMR (DMSO) : 8.13 (d、1H)、7.87 (d、2H)、7.51 (d、2H)、7.37 (s、2H)、6.12 (d、1H)、4.85 (br. d、1H、NH)、3.54 (s、2H)、3.03 (s、3H)、2.71 (m、2H)、2.13 (s、6H)、2.03 (m、2H)、1.83 (m、2H)、1.49 (m、2H) ; ms (ESI) M = 491。

20

【0144】

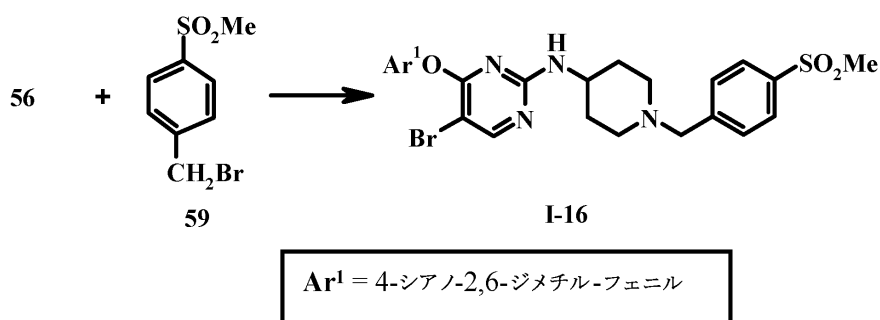
実施例4

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (4 - メタンスルホニルベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (I - 16)

30

【0145】

【化13】



40

【0146】

4 - [5 - ブロモ - 2 - (ピペリジン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (20 mg、0.050 mmol)、DIPEA (0.025 mL) 及び 59 (14 mg、0.055 mmol) を、DMF 0.5 mL 中で合わせて、25 で24時間撹拌した。逆相 HPLC (10 ~ 90% MeCN / 0.1% TFA 水溶液緩衝液勾配) による精製を行って、TFA 塩として I - 16 24.4 mg を得た：M + H = 570、572。

50

【0147】

下記のを同様に調製したが、但し、59を括弧内の臭化ベンジルに置き換えた：I-17(4-プロモメチル-2-クロロ-1-メタンシルホニル-ベンゼン)、I-18(4-プロモメチル-1-ニトロ-ベンゼン)、I-19(2-プロモメチル-ベンゾニトリル)、I-20(3-プロモメチル-ベンゾニトリル)、I-21(4-プロモメチル-3-クロロ-ベンゼンシルホンアミド)及びI-22(4-プロモメチル-3-クロロ-安息香酸メチルエステルを56と縮合して、エステルをTHF水溶液中のLiOHで加水分解した)、I-54(4-プロモメチル-ピリミジン)。

【0148】

I-53を同様に調製したが、但し、56を3-クロロ-5-メチル-4-[2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-ベンゾニトリルと置き換えて、59を4-プロモメチル-3-クロロ-ベンズアミドと置き換えた。

【0149】

I-51、I-59及びI-60を同様に調製したが、但し、56を、4-[5-プロモ-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルオキシ]-3-クロロ-5-メチル-ベンゾニトリルと置き換えて、59を、それぞれ、1-プロモメチル-2-クロロ-4-メタンシルホニル-ベンゼン、4-プロモメチル-3-クロロ-ベンズアミド及び4-プロモメチル-3-クロロ-ベンゼンシルホンアミドと置き換えた。

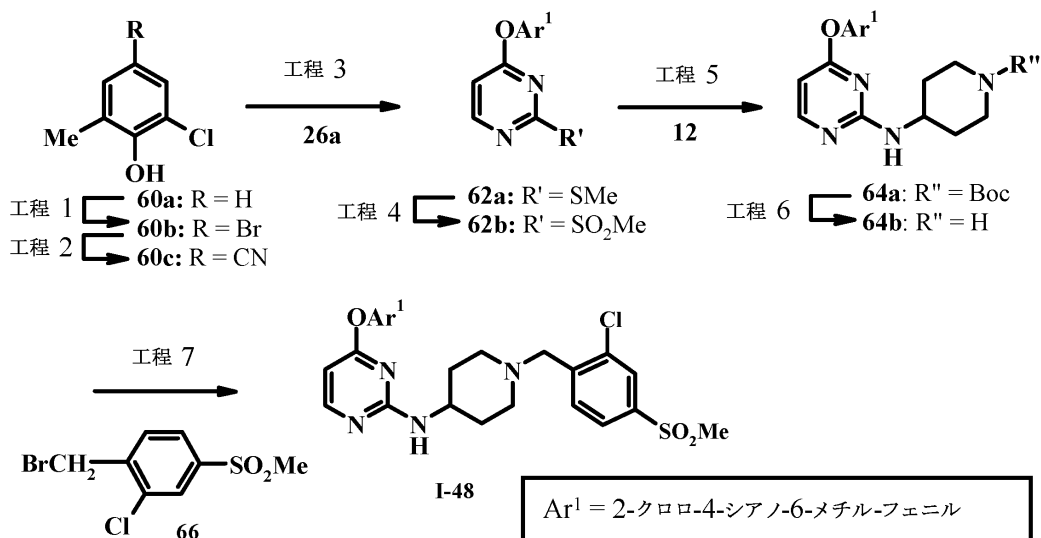
【0150】

実施例5

3-クロロ-4-{2-[1-(2-クロロ-4-メタンシルホニル-ベンジル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-5-メチル-ベンゾニトリル(I-48)

【0151】

【化14】



【0152】

工程1 - NBS(100mmol)を、HOAc(200mL)中の60a(100mmol)の混合物に加えて、混合物を室温で一晩攪拌した。HOAcを除去し、残留物をEtOAcで希釈して、飽和Na₂CO₃で洗浄した。合わせた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、白色の固体として60bを得て、それをさらに精製しないで使用した。

【0153】

工程2 - 3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチル-ベンゾニトリル(60c)を、U.S.Pat.No.5,464,848中のG. D. Diana and T. J. Nitzにより記載されたように60bから調製することができる。

【 0 1 5 4 】

工程 3 - NMP (1 0 mL) 中の 6 0 c (6 . 9 mmol) の溶液に、NaH (7 . 3 mmol) を少しずつ加えて、混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。得られた溶液に 2 6 a (7 . 3 mmol) を加えて、反応混合物を 1 4 0 にて、マイクロ波中で 3 時間攪拌した。反応混合物を冷却して、水と EtOAc に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、6 2 a を得て、それを精製しないで次の工程で使用した。

【 0 1 5 5 】

工程 4 - MCPBA (6 mmol) を、0 に冷却した DCM (3 0 mL) 中の 6 2 a (6 . 9 mmol) の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温に温めた後、3 時間攪拌した。反応混合物を NaHSO₃ でクエンチし、DCM で希釈して、飽和 Na₂CO₃、水及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残留物を EtOAc / ヘキサン (2 : 1) で溶離する SiO₂ カラムクロマトグラフィーにより精製して、6 2 b の中間体 1 . 8 g (2 工程に対して 8 3 %) を得た。

10

【 0 1 5 6 】

工程 5 - NMP (1 0 mL) 中の 6 2 b (3 . 8 mmol) 及び 1 2 (4 . 2 mmol) の混合物を、1 2 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、MeCN / H₂O で溶離する分取 HPLC により精製して、白色の固体として 6 4 a 0 . 6 0 0 g (3 6 %) を得た。

【 0 1 5 7 】

工程 6 - トリフルオロ酢酸 (0 . 5 mL) を、室温で、DCM (1 0 mL) 中の 6 4 a (0 . 4 7 mmol) の溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去して、6 4 b 0 . 4 0 0 g (1 0 0 %) を得て、それをさらに精製しないで使用した。

20

【 0 1 5 8 】

工程 7 - NMP (1 mL) 中の 6 4 b (0 . 1 7 5 mmol)、6 6 (0 . 1 7 5 mmol、CASRN 1 8 0 2 0 0 - 8 6 - 6) 及び TEA (0 . 2 mL) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、MeCN / H₂O で溶離する分取 HPLC により精製して、白色の固体として I - 4 8 0 . 0 7 8 g (8 2 %) を得た。

【 0 1 5 9 】

I - 2 6 を同様に調製したが、但し工程 3 で、6 0 c を、3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル (CASRN 4 1 9 8 - 9 0 - 7) に置き換えて、工程 7 で、1 - ブロモメチル - 2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンゼンを、4 - ブロモメチル - 3 - クロロベンズアミド (3 - クロロ - 4 - メチル - ベンズアミド、CASRN 2 4 3 7 7 - 9 5 - 5 の NBS 臭素化により調製) と置き換えた。

30

【 0 1 6 0 】

I - 2 7 を同様に調製したが、但し工程 3 で、6 0 c を、3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - ベンゾニトリル (7 0、CASRN 4 1 9 8 - 9 0 - 7) と置き換えた。

【 0 1 6 1 】

I - 2 9 を同様に調製したが、但し工程 3 で、6 0 c を 7 0 に置き換えて、工程 7 で、1 - ブロモメチル - 2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンゼンを、4 - ブロモメチル - 3 - クロロ - ベンゾニトリルと置き換えた。

40

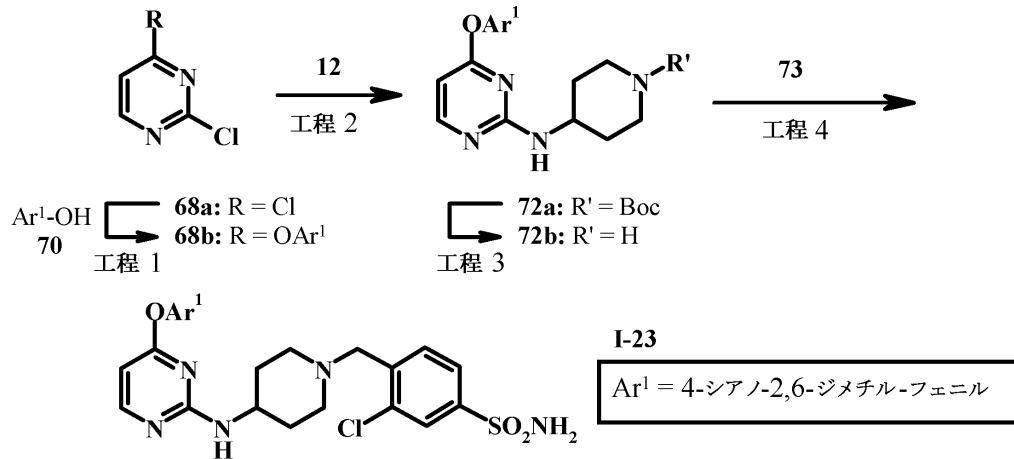
【 0 1 6 2 】

実施例 6

3 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - ベンゼンスルホンアミド (I - 2 3)

【 0 1 6 3 】

【化15】



10

【0164】

工程1 - 水酸化ナトリウム (1 mmol、油中60%) を、室温で、THF中の70の溶液に少しずつ加えた。得られた溶液を10分間攪拌して、次に、2,4-ジクロロピリミジン (1 mmol、CAS Reg No. 3934-20-1) を加えた。反応混合物を、室温で、6時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を減圧下で除去して、68b 0.230 g (88.8%) を得て、それを次の工程で直接使用した。

20

【0165】

工程2 - 68b (1 mmol) 及び12 (1 mmol) の混合物を、150℃で2時間溶融した。反応混合物を冷却し、EtOAc/ヘキサン (1:2) で溶離するSiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、72a 0.210 g (49.6%) を得た。

【0166】

工程3 - DCM中の72a (1 mmol) の溶液にTFA (1 mL) を加えて、得られた溶液を室温で5時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を減圧下で除去して、黄色の油状物として72bのTFA塩 0.460 g (100%) を得て、それを精製しないで次の工程で使用した。

【0167】

工程4 - MeCN中の72b (0.2 mmol) の溶液にTEA (0.3 mmol) 及び73 (0.2 mmol) を加えて、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を蒸発させ、残留物をMeCN/H₂Oで溶離する30×100mm C18 ORBカラムでの分取HPLCにより精製して、I-23 0.023 g (22%) を得た。

30

【0168】

4-プロモメチル-3-クロロ-ベンゼンスルホンアミド (73) の調製 -

標記化合物を、3-クロロ-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド (CAS RN 51893-27-6, R. Wigwagら、U.S. Publication No. 20050282793) のNBS/AIBN媒介の臭素化により調製した。

【0169】

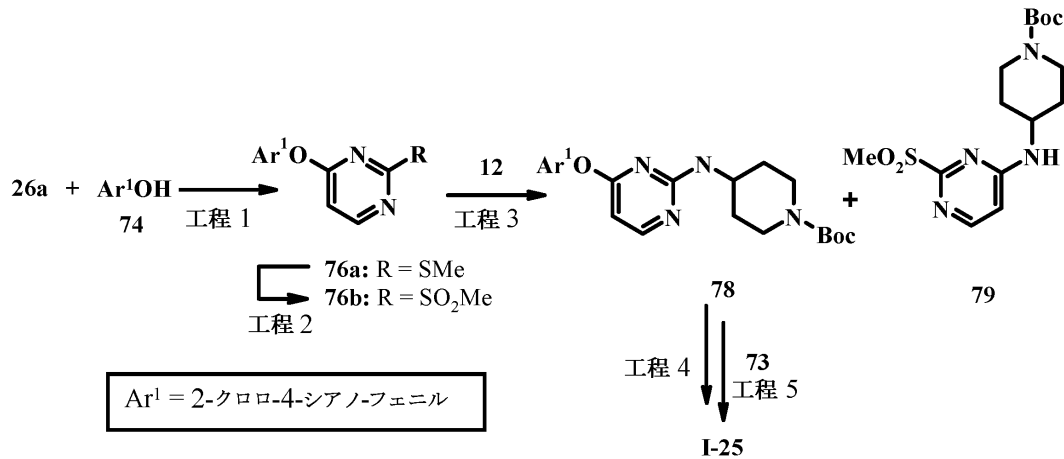
実施例7

3-クロロ-4-{4-[4-(2-クロロ-4-シアノ-フェノキシ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ピペリジン-1-イルメチル}-ベンゼンスルホンアミド (I-25)

40

【0170】

【化16】



10

【0171】

工程1 - 水素化ナトリウム (1 mmol、油中 60%) を、室温で、NMP 中の 74 (1 mmol) の溶液に少しずつ加えた。得られた溶液を 5 分間攪拌して、次に、26a (1 mmol) を加えた。反応混合物を 150 で 30 分間、マイクロ波中で攪拌した。反応が完了した後、EtOAc 及び H₂O を加えて、水相を EtOAc で抽出した。有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を蒸発させて、76a 0.234 g (84.4%) を得て、それを精製しないで次の工程で使用した。

20

【0172】

工程2 - DCM 中の 76a (1 mmol) の溶液に MCPBA (4 mmol) を加えて、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を、順次、飽和 NaHSO₃ 及び飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、76b 0.304 g (98%) を得た。

【0173】

工程3 - NMP 中の 76b (1 mmol) の溶液に 12 (1 mmol) を加えて、得られた混合物を 150 で 30 分間攪拌した。反応が完了した後、78 及び 4 位置換からの副生成物 79 の得られた混合物を、EtOAc / ヘキサン (1 : 2) で溶離する SiO₂ カラムクロマトグラフィーにより精製して、78 0.107 g (24.5%) を得た。

30

【0174】

工程4 - DCM 中の 78 (0.2 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を加えて、得られた溶液を室温で 5 時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を減圧下で濃縮して、黄色の油状物 0.098 g (100%) を得て、それを精製しないで次の工程で直接使用した。

【0175】

工程5 - MeCN 中の工程4からの第二級アミン (0.1 mmol) の溶液に、Et₃N (0.3 mmol) 及び 73 を加えて、反応物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、MeCN / H₂O で溶離する 30 × 100 mm C18 ODB カラムでの分取 HPLC により精製して、I-25 0.006 g (11%) を得た。

40

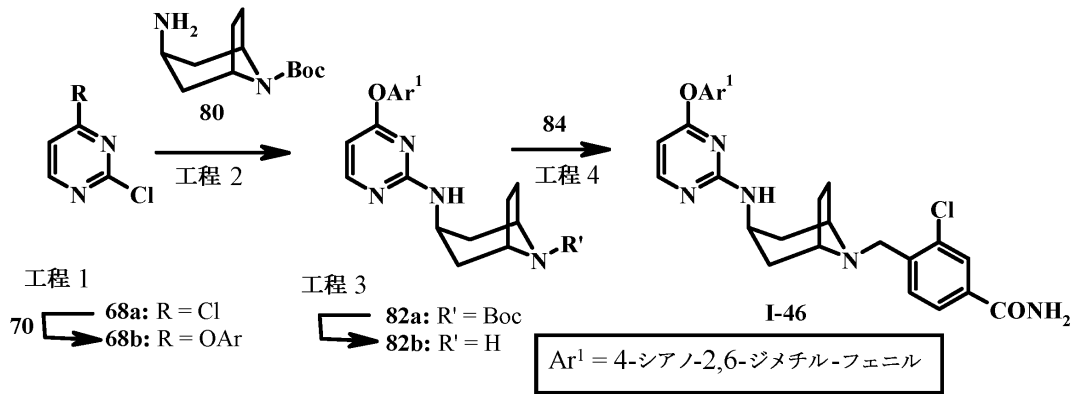
【0176】

実施例 8

3 - クロロ - 4 - { (1R, 5S) - 3 - [4 - (4 - シアノ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 8 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イルメチル } - ベンズアミド (I - 46)

【0177】

【化17】



10

【0178】

3-アミノ-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル80を、WO2005/080389に開示されているD. Marquessらの手順により調製した。

【0179】

4-プロモメチル-3-クロロ-ベンズアミドの調製(84)

CCl₄(20mL)中の3-クロロ-4-メチル-ベンズアミド(388mg、2.288mmol、CASRN 24377-95-5)、NBS(456mg、2.564mmol)及びAIBN(100mg)の混合物を4時間加熱還流し、その時点で、TLC分析が反応完了を示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、0.426g(75%)を得て、それを、精製しないで次の工程に供した。

20

【0180】

工程1 - DMF(20mL)中の70(10mmol)、68a(10mmol)及びK₂CO₃(15mmol)の混合物を、室温で6時間攪拌した。混合物を水(50mL)に注いで、EtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過して蒸発させた。68bを含有する残留物を精製しないで次の工程で使用した。

【0181】

工程2 - n-BuOH中の68b(2mmol)及び80(2mmol)の混合物を、密閉管中、160℃で6時間加熱した。出発物質がTLCにより検出されない場合、反応物を室温に冷まして、減圧下で濃縮した。粗生成物82aをさらに精製しないで次の工程で使用した。

30

【0182】

工程3 - TFA(2mL)を、室温で、DCM(10mL)中の82a(1mmol)の溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を蒸発させて、82b 0.349g(100%)を得た。

【0183】

工程4 - MeCN(2mL)中の82b(1mmol)、84(1mmol)及びTEA(0.1mL)の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物をMeCN/H₂Oで溶離する30×100mm C18 ODBカラムでの分取HPLCにより精製して、I-46 0.0424g(82%)を得た。

40

【0184】

I-47を同様に調製したが、但し工程4で、4-プロモメチル-3-クロロベンズアミドを4-プロモメチル-3-クロロ-ベンゼンスルホンアミドと置き換えた。

【0185】

I-49、I-50及びI-56を同様に調製したが、但し工程1で、68aを5-プロモ-2,4-ジクロロ-ピリミジンと置き換えて、I-49及びI-56の調製において、工程4で、4-プロモメチル-3-クロロベンズアミドを、それぞれ、1-プロモメチル-2-クロロ-4-メタンスルホニル-ベンゼン及び臭化ベンジルで置き換えた。

50

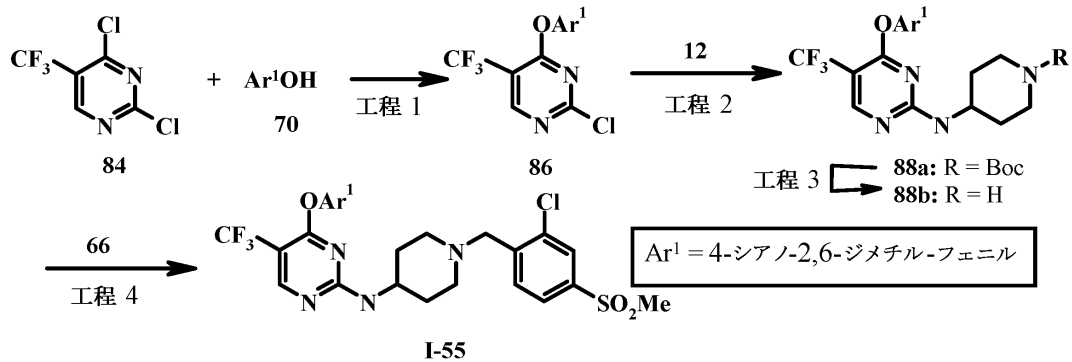
【 0 1 8 6 】

実施例 9

4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (I - 5 5)

【 0 1 8 7 】

【 化 1 8 】



【 0 1 8 8 】

工程 1 - DMF (2 0 mL) 中の 8 4 (2 0 mg、 0 . 9 2 2 mmol、 C A S R N 3 9 3 2 - 9 7 - 6)、 7 0 (1 7 6 mg、 1 . 2 mmol)、 K₂CO₃ (1 . 2 7 g、 9 . 2 2 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を H₂O (2 0 mL) に注いで、EtOAc (3 × 1 0 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、8 6 0 . 2 3 8 7 g (7 9 %) を得た。

20

【 0 1 8 9 】

工程 2 - 8 6 (2 0 0 mg、 0 . 6 1 mmol) 及び 1 2 (1 4 7 mg、 0 . 7 3 mmol) の混合物を、1 5 0 に一晩加熱した。反応混合物を、MeCN / H₂O で溶離する 3 0 × 1 0 0 mm C 1 8 O D B カラムでの分取 H P L C により精製して、白色の固体として 8 8 a 0 . 1 8 2 g (6 1 %) を得た。

【 0 1 9 0 】

工程 3 - TFA (2 mL) を、室温で DCM (1 0 mL) 中の 8 8 a (0 . 1 mmol) の溶液に加えて、一晩攪拌した。溶媒を除去して、8 8 b 0 . 0 3 9 2 g (1 0 0 %) を得て、それをさらなる精製をしないで使用した。

30

【 0 1 9 1 】

工程 4 - MeCN (2 mL) 中の 8 8 b (0 . 1 mmol)、6 6 (0 . 1 mmol) 及び TEA (0 . 1 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、MeCN / H₂O で溶離する 3 0 × 1 0 0 mm C 1 8 O D B カラムでの分取 H P L C により精製して、I - 5 5 0 . 0 4 8 7 g (8 2 %) を得た。

【 0 1 9 2 】

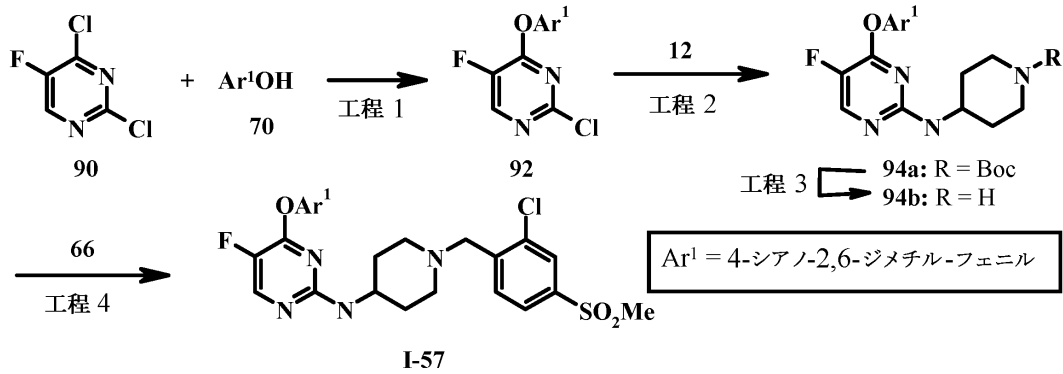
実施例 1 0

4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 5 - フルオロ - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (I - 5 7)

40

【 0 1 9 3 】

【化19】



10

【0194】

工程1 - DMF (20 mL) 中の90 (500 mg、2.99 mmol、CASRN 2927-71-1)、70 (485 mg、3.3 mmol) 及び K_2CO_3 (1.24 g、9 mmol) の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) に注いで、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、92 0.633 g (76%) を得た。

【0195】

工程2 - 92 (630 mg、2.27 mmol) 及び 12 (460 mg、2.3 mmol) の混合物を、150 に一晩加熱して、その時点で、出発物質はTLCにより検出されなかった。反応混合物を、MeCN/H₂Oで溶離する30 × 100 mm C18 ODBカラムでの分取HPLCにより精製して、白色の固体として94a 0.610 g (61%) を得た。

20

【0196】

工程3 - TFA (2 mL) を、室温で、DCM (10 mL) 中の94a (1 mmol) の溶液に加えた。混合物を室温で一晩撹拌し、溶媒を減圧下で除去して、94b 0.341 g (100%) を得て、それをさらなる精製をしないで使用した。

【0197】

工程4 - MeCN (2 mL) 中の94b (0.1 mmol)、66 (0.1 mmol) 及びTEA (0.1 mL) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、MeCN/H₂Oで溶離する30 × 100 mm C18 ODBカラムでの分取HPLCにより精製して、I-57 0.035 g (72%) を得た。

30

【0198】

4 - { 5 - クロロ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3, 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (I-58) を同様に調製したが、但し工程1で、90を、2, 4, 5 - トリクロロ - ピリミジン (CASRN 5750-76-5) と置き換えた。

【0199】

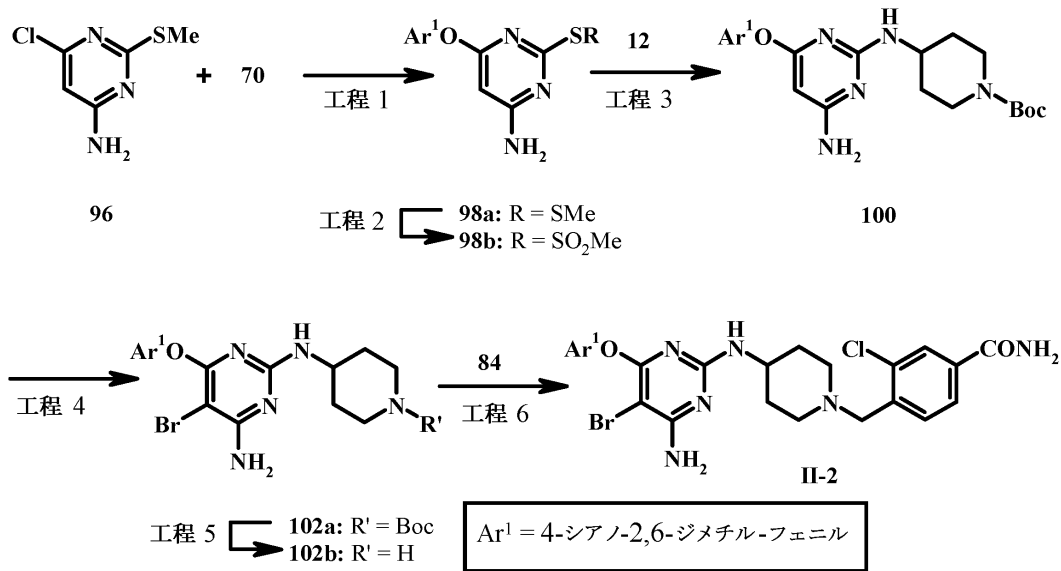
実施例11

4 - { 4 - [4 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - (4 - シアノ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ - ベンズアミド (II-2)

40

【0200】

【化20】



10

【0201】

工程1 - 水素化ナトリウム (1 mmol、油中60%) を、室温でNMP中の70の溶液に少しずつ加えて、得られた溶液を10分間攪拌した。ナトリウムフェノキシド溶液に、96 (1 mmol) を加えて、得られた混合物を30時間、150 で攪拌した。反応が完了した後、反応物をEtOAcとH₂Oに分配して、水相をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を蒸発させて、油状物として98aを得て、それをさらに精製しないで次の工程で使用した。

20

【0202】

工程2 - DCM中の98aの溶液に、MCPBA (4 mmol) を加えて、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を、順次、飽和NaHSO₃及び飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、98b 0.123 g (38.6%) を得て、それをさらに精製しないで使用した。

30

【0203】

工程3 - 中間体98b (0.5 mmol) 及び12 (0.5 mmol) の混合物を溶融し、150 で2時間加熱して、100 0.197 g (90%) を得て、それを精製しないで次の工程で直接使用した。

【0204】

工程4 - DCM中の100 (0.5 mmol) の溶液に、NBS (0.5 mmol) を少しずつ加えた。得られた混合物を室温で、10分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、混合物をDCMで抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、黄色の油状物として102a 0.273 g (100%) を得て、それを精製しないで次の工程で直接使用した。

40

【0205】

工程5 - DCM中の102a (0.5 mmol) の溶液にTFA (2.5 mL) を加えて、得られた溶液を室温で5時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を減圧下で濃縮して、黄色の油状物として102b 0.273 g (100%) を得て、それを精製しないで次の工程で使用した。

【0206】

工程6 - MeCN中の102b (0.2 mmol) の溶液にTEA (0.4 mmol) 及び84 (0.2 mmol) を加えて、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を蒸発させた。残留物をMeCN/H₂Oで溶離する30 × 100 mm C18 ODBカラムでの分取HPLCにより精製して、II-2 0.021 g (18.8%) を得た

50

【0207】

下記のを同様に調製したが、但し、84を括弧内の臭化ベンジルに置き換えた：II-1（4-プロモメチル-3-クロロ-スルホンアミド）、II-3（1-プロモメチル-2-クロロ-4-メタンスルホニル-ベンゼン）。

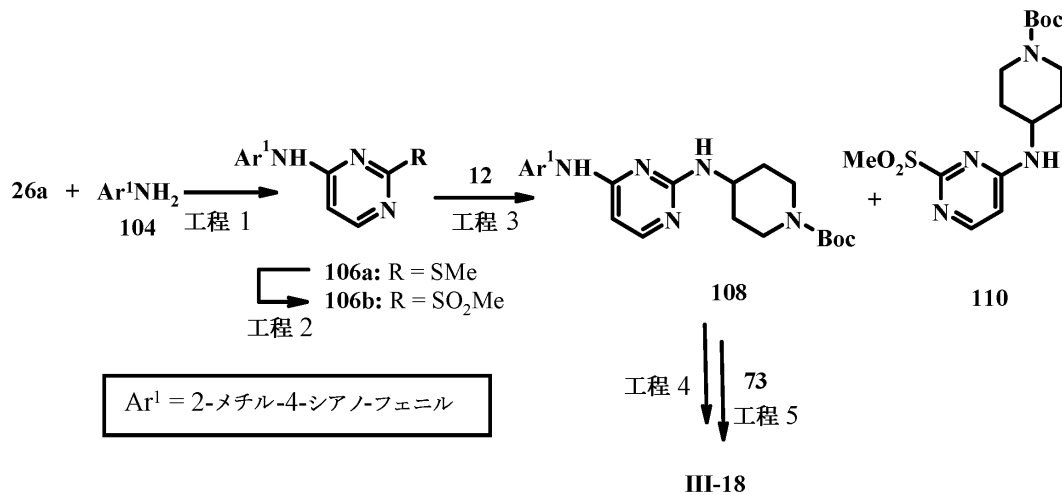
【0208】

実施例12

3-クロロ-4-{4-[4-(4-シアノ-2-メチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ピペリジン-1-イルメチル}-ベンゼンスルホンアミド(III-18)

【0209】

【化21】



【0210】

工程1 - IPA中の26a(1mmol)の溶液に4-メチル-4-アミノ-ベンゾニトリル(104、1mmol)、次に濃HCl(5滴)を加えた。溶液を100で一晩攪拌した。反応混合物を冷却し、得られた沈殿物を濾過し、IPAで十分に洗浄して、106a 0.204g(80%)を得た。

【0211】

工程2 - DCM中の106a(1mmol)の溶液にMCPBA(4mmol)を加えて、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を、順次、飽和NaHSO₃及び飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、106b 0.296g(100%)を得た。

【0212】

工程3 - NMP中の106b(1mmol)の溶液に12(1mmol)を加えて、得られた混合物を150で30分間攪拌した。反応が完了した後、得られた混合物をEtOAc/ヘキサン(1:2)で溶離するSiO₂クロマトグラフィーにより精製して、108 0.080g(20.8%)を得た。

【0213】

工程4及び5 - DCM中の108(0.2mmol)の溶液にTFA(1mL)を加えて、得られた溶液を室温で5時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、黄色の油状物として所望のアミンのTFA塩0.0864g(100%)を得て、それをMeCNに溶解して、それにTEA(0.5mmol)及び73(0.2mmol)を加えて、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を蒸発させ、残留物を、MeCN/H₂Oで溶離する30×100mm C18 ODBカラムでの分取HPLCにより精製して、III-18 0.0078g(8%)を得た。

【0214】

10

20

30

40

50

下記のもの、括弧内のアニリン及び臭化ベンジルを使用して同様に調製した：III - 2 (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - アニリン、73)、III - 4 (4 - プロモ - 2 , 6 - ジメチル - アニリン、73)、III - 6 (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - アニリン、84)、III - 8 (4 - プロモ - 2 , 6 - ジメチル - アニリン、66) 及びIII - 13 (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - アニリン、イソ - プロピル 4 - プロモメチル - 3 - クロロ - ベンゾアート)。III - 14 を THF 水溶液中の LiOH で III - 13 の加水分解により調製した。

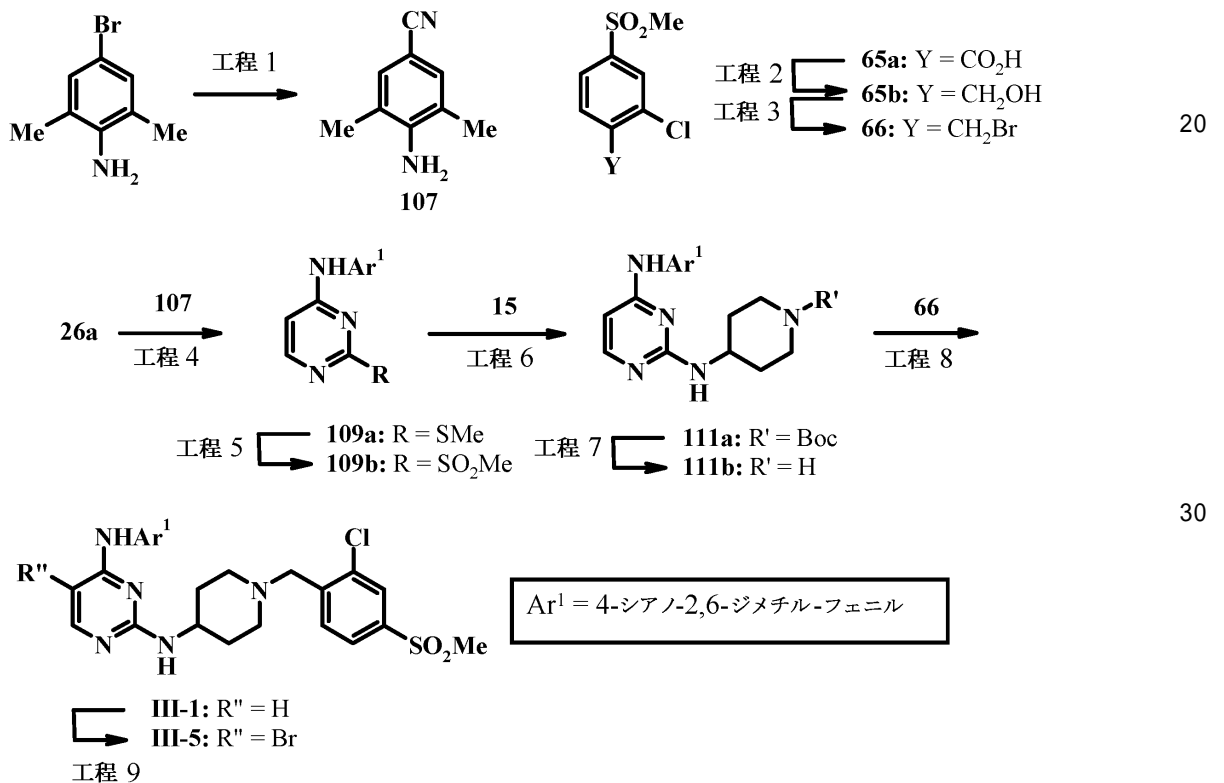
【0215】

実施例 13

4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (III - 1) 及び 4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (III - 5)

【0216】

【化22】



【0217】

工程 1 - 4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチルアニリンの調製

NMP (10 mL) 中の 4 - プロモ - 2 , 6 - ジメチルアニリン (7.5 mmol、CAS RN 24596 - 19 - 8) 及び CuCN (37.5 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、200 で、1 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) の混合物に注いだ。沈殿物を濾過して、濾液を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去して、明桃色の固体として 107 0.383 g (35%) を得て、それをさらに精製しないで使用することができた。

【0218】

工程 2 - 2 - クロロ - 4 - メチルスルホニル安息香酸 (65a、21.3 mmol、CAS RN 53250 - 83 - 2) を、N₂ の存在下、0 で無水 THF (50 mL) 中の LiAlH₄ (25.5 mmol) の懸濁液に加えた。反応混合物を室温に温めて、一晚攪拌した

。水 (1 mL)、NaOH 15% (1 mL) 及び水 (3 mL) を、順次加えて、反応物をクエンチした。沈殿物を濾過し、濾液を EtOAc で抽出した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、無色の油状物として 2 - クロロ - 4 - メチルスルホニルベンジルアルコール (65b) を得て、それをさらに精製しないで次の工程で使用した。

【0219】

工程 3 - PBr₃ (40 mmol) を Et₂O (50 mL) 中の 65b (21.3 mmol) の溶液に加えて、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。水 (1 mL) を加えて、反応物をクエンチした。混合物を Et₂O で希釈して、水及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させて (Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残留物を EtOAc / ヘキサン (1 : 4) で溶離する SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として 2 - クロロ - 4 - メチルスルホニルベンジルプロミド (66) 5.25 g (87%) を得た。

10

【0220】

工程 4 - 26a (2 mmol) 及び 107 (2 mmol) の混合物を、そのまま、密閉管中、160 で加熱した。30 分後、反応混合物は清澄な溶液になり、形成された生成物として凝固し始めた。6 時間後、TLC は、出発物質が残存していないことを示した。109a を含有する粗生成物をさらに精製しないで次の工程で使用した。

【0221】

工程 5 - MCPBA (6 mmol) を、0 で、DCM (15 mL) 中の化合物 109a (2 mmol) の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温に温めて、3 時間攪拌した。反応混合物を NaHSO₃ でクエンチし、DCM で希釈して、順次、飽和 Na₂CO₃、水、及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させて (Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。残留物を、EtOAc / ヘキサン (1 : 1) で溶離する SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、109b 0.573 g (95%) を得た。

20

【0222】

工程 6 - NMP (5 mL) 中の 109b (1.9 mmol) 及び 12 (2.1 mmol) の混合物を 150 で一晩攪拌した。反応混合物を、MeCN / H₂O で溶離する 30 × 100 mm C18 ODB カラムでの分取 HPLC により精製して、白色の固体として 111a 0.422 g (63%) を得た。

【0223】

工程 7 - TFA (1 mL) を、室温で、DCM (10 mL) 中の 111a (1 mmol) の溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を除去して、111b 0.700 g (100%) を得た。

30

【0224】

工程 8 - NMP (2 mL) 中の 111b (1 mmol)、66 (1 mmol) 及び TEA (0.1 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、MeCN / H₂O で溶離する 30 × 100 mm C18 ODB カラムでの分取 HPLC により精製して、白色の固体として III-1 0.060 g (80%) を得た。

【0225】

工程 9 - NBS (0.067 mmol) を、DCM (5 mL) 中の III-1 (0.067 mmol) の混合物に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌して、水 (1 mL) でクエンチした。溶媒を除去し、残留物を EtOAc / ヘキサン (1 : 2) で溶離する SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として III-5 0.030 g (64%) を得た。

40

【0226】

下記のもの、括弧内のアニリン及び臭化ベンジルを使用して同様に調製した：III-7 (4 - シアノ - 2, 6 - ジメチル - アニリン、4 - ブロモメチル - 3 - クロロ - ベンゼンアミド)、III-11 (4 - シアノ - 2, 6 - ジメチル - アニリン、4 - ブロモメチル - 3 - クロロ - ピリジン) 及び III-15 (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - アニリン、1 - ブロモメチル - 2 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - ベンゼン)。

【0227】

III-17 を同様に調製したが、但し工程 8 で、66 を イソ - プロピル 4 - ブロモメチ

50

ル - 3 - クロロ - ベンゾートで置き換えて、工程 9 の後、カルボン酸エステルを T H F 水溶液中の L i O H で加水分解した。

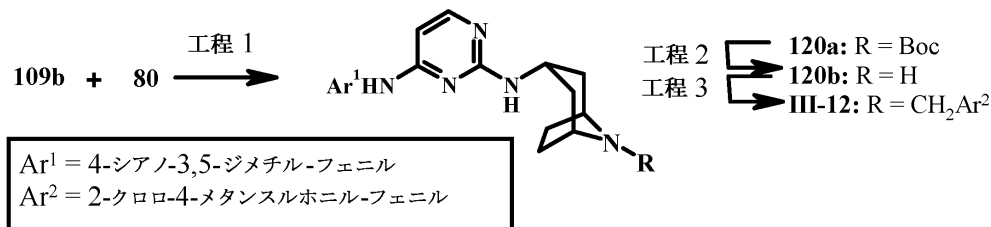
【 0 2 2 8 】

実施例 1 4

4 - { 2 - [(1 R , 5 S) - 8 - (2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンジル) - 8 - アザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (III - 1 2)

【 0 2 2 9 】

【 化 2 3 】



10

【 0 2 3 0 】

工程 1 - N M P (5 mL) 中の化合物 1 0 9 b (1 . 9 mmol) 及び 8 0 (2 mmol) の混合物を、150 で一晩撹拌した。粗反応混合物を、Me C N / H₂ O で溶離する 3 0 × 1 0 0 mm C 1 8 O D B カラムでの分取 H P L C により精製して、白色の固体として 1 2 0 a 0 . 5 0 2 g (5 6 %) を得た。

20

【 0 2 3 1 】

工程 2 - T F A (2 mL) を、室温で D C M (1 0 mL) 中の化合物 1 2 0 a (1 mmol) の溶液に加えて、一晩撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、120b 0 . 7 0 9 g (1 0 0 %) を得て、それをさらなる精製をしないで使用した。

【 0 2 3 2 】

工程 3 - M e C N (2 mL) 中の 1 2 0 b (0 . 1 mmol) 、 6 6 (0 . 1 mmol) 及び T E A (0 . 1 mL) の混合物を、室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、生成物を、M e C N / H₂ O で溶離する 3 0 × 1 0 0 mm C 1 8 O D B カラムでの分取 H P L C により精製して、III - 1 2 0 . 0 4 2 g (7 6 %) を得た。

30

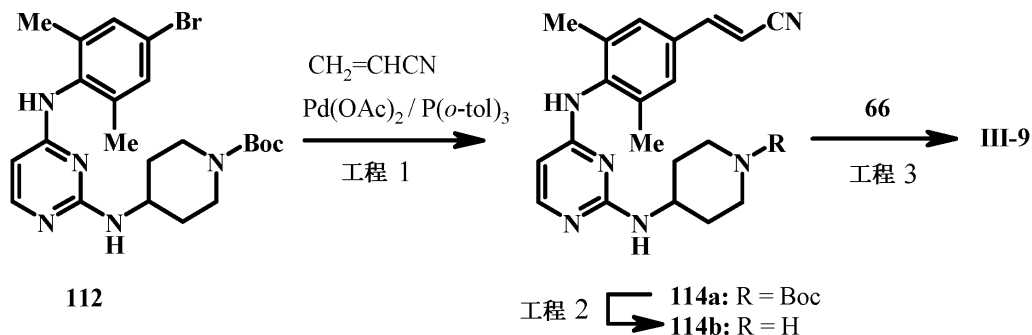
【 0 2 3 3 】

実施例 1 5

(E) - 3 - (4 - { 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - アクリロニトリル (III - 9)

【 0 2 3 4 】

【 化 2 4 】



40

【 0 2 3 5 】

出発物質を 1 0 8 (実施例 1 3) と同様に調製したが、但し、4 - プロモ - 2 , 6 - ジメチル - アニリンを、工程 4 で、4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - アニリンの代わりに使

50

用した。

【0236】

工程1 - MeCN (20 mL) 中の112 (4.18 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.836 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (4.18 mmol)、アクリロニトリル (16.7 mmol) 及び TEA (16.7 mmol) の混合物を、密閉管中、140 °C で48時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン (1:3) で溶離する SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として114a 0.560 g (30%) を得た。

【0237】

工程2 - TFA (1 mL) を、室温でDCM (10 mL) 中の114a (1.25 mmol) の溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去して、114b 0.920 g (100%) を得た。

【0238】

工程3 - NMP (2 mL) 中の114b (0.2 mmol)、66 (0.2 mmol) 及び TEA (1 mL) の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、MeCN/H₂O で溶離する 30 × 100 mm C18 ODB カラムでの分取 HPLC により精製して、白色の固体として III-9 0.080 g (72%) を得た。

【0239】

III-10 を同様に調製したが、但し工程3で、66 を4-プロモメチル-3-クロロ-ベンズアミド (84) と置き換えた。

【0240】

III-16 を、III-9 を、実施例13の工程9に記載のとおり NBS で処理することにより調製した。

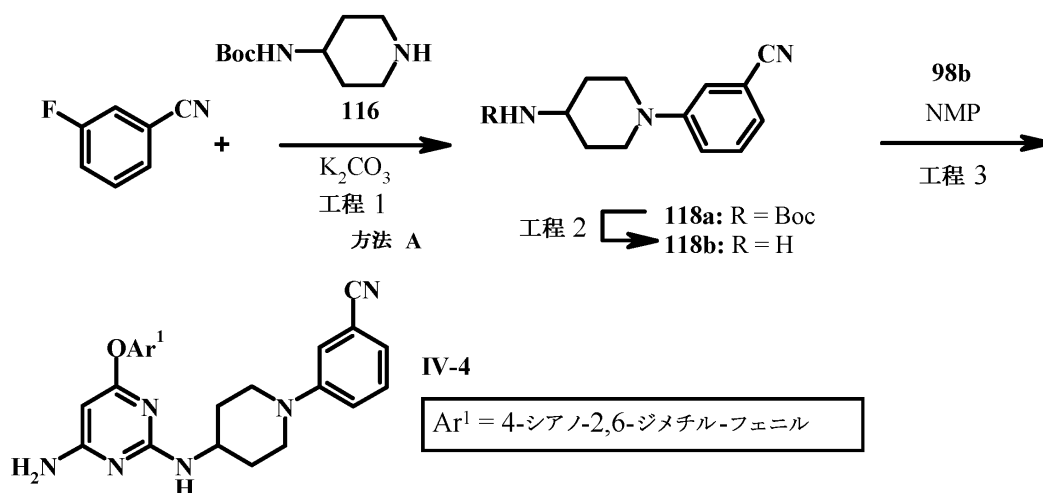
【0241】

実施例16

3 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド (IV-4)

【0242】

【化25】



【0243】

工程1 (方法A) - DMSO (21 mL) 中の3-フルオロベンゾニトリル (24.8 mmol)、116 (37.2 mmol)、CASRN 73870-95-0) 及び K₂CO₃ (49.6 mmol) の混合物を、140 °C で一晩攪拌した。冷却した混合物を、水と EtOAc に分配した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン (1:3) で溶離する SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、118a 6.5 g (

10

20

30

40

50

87%)を得た。

【0244】

工程2 - TFA (5 mL) を、DCM (100 mL) 中の118a (21.5 mmol) の混合物に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次に蒸発させて、118b 12 g (100%) を得て、それをさらに精製しないで使用した。

【0245】

工程3 - NMP (2 mL) 中の化合物118b (0.5 mmol)、98b (0.6 mmol) 及びTEA (1 mmol) の混合物を、150 で一晩攪拌した。それを、MeCN/H₂O で溶離する30 x 100 mm C18 ODBカラムでの分取HPLCにより精製して、IV-4 0.100 g (48%) を得た。

10

【0246】

IV-5 及びIV-6 を同様に調製したが、但し工程3で、98bを、それぞれ4-(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-2,6-ジメチル-ベンゾニトリル(52) 及び4-(2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-2,6-ジメチル-ベンゾニトリル(68b) と置き換えた。

【0247】

IV-7 及びIV-8 を、それぞれ98bの代わりに68b 及び52 を利用し、各ピリミジンを124 と縮合して(実施例18 参照)、同様に調製した。

【0248】

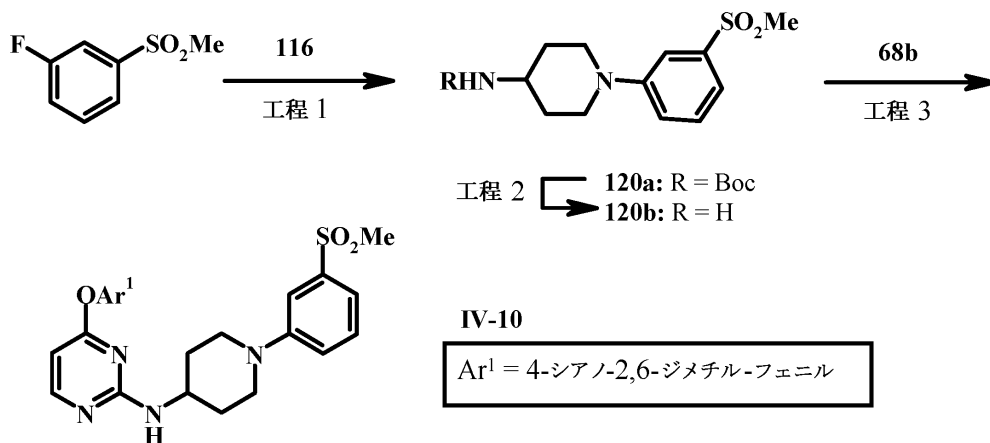
実施例 17

4-{2-[1-(3-メタンシルホニル-フェニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル(IV-10)

20

【0249】

【化26】



30

【0250】

工程1 - DIPEA (1 mL) 及びDMSO (10 mL) 中の1-フルオロ-3-メタンシルホニル-ベンゼン (5 mmol) 及び116 (5 mmol) の混合物を、48時間加熱還流した。冷却後、混合物を水 (50 mL) に注いで、EtOAcで抽出した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、EtOAc/ヘキサン (1:2) で溶離するSiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として120a 0.970 g (77%) を得た。

40

【0251】

工程2 - TFA (1 mL) を、室温でDCM (10 mL) 中の120a (3.85 mmol) の溶液に加えて、室温で一晩攪拌した。溶媒を除去して、120b 2.3 g (100%) を得て、それをさらに精製しないで次の工程で使用した。

【0252】

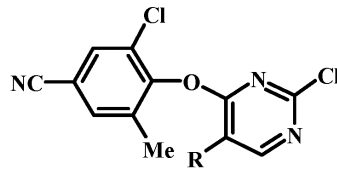
工程3 - 68b (0.0774 mmol)、120b (0.156 mmol) 及びDIPEA (

50

0.2 mL) の混合物を、密閉管中、130 で5時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮し、EtOAc/ヘキサン(1:2)で溶離するSiO₂クロマトグラフィーにより精製し、白色の固体としてIV-10 0.033 g(89%)を得た。

【0253】

【化27】



121a: R = Br

121b: R = H

10

【0254】

4-(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-5-メチル-ベンゾニトリル(121a)及び3-クロロ-4-(2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-5-メチル-ベンゾニトリル(121b)を、実施例6の工程1に記載のとおり60cで、それぞれ5-ブromo-2,4-ジクロロ-ピリミジン(CASRN 36082-50-5)及び68cを処理することにより調製した。

【0255】

下記のを、工程3において、68bの代わりに括弧内の置換ピリミジンを使用して同様に調製した: IV-9(4-(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-2,6-ジメチル-ベンゾニトリル、52)、IV-11(121b)、IV-12(121a)、IV-19(4-(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル、92)、IV-20(4-(2,5-ジクロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル)、IV-21(4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル)。

20

【0256】

下記のを、工程3において、120bの代わりに124を使用して、68aの代わりに括弧内の置換ピリミジンを使用して同様に調製した: IV-13(4-(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-5-メチル-ベンゾニトリル)、4-(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-5-メチル-ベンゾニトリル)、IV-14(3-クロロ-4-(2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-5-メチル-ベンゾニトリル)、IV-15(4-(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル、92)、IV-16(4-(2,5-ジクロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル)、IV-17(4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル)。

30

【0257】

下記のを、工程3において、括弧内の置換ピリミジン及び1-アリアル-4-アミノ-ピペリジン(実施例20参照)を使用して同様に調製した: IV-22(121a、134k)、IV-23(109b、134k)、IV-24(121a、135a)、IV-25(109b、135a)、IV-26(109b、135c)、IV-27(109b、135b)。

40

【0258】

下記のを、工程3において、68bの代わりに121b及び括弧内の1-アリアル-4-アミノピペリジン(実施例20参照)を使用して同様に調製した: IV-28(134a)、IV-29(134c)、IV-30(134d)。

【0259】

IV-18を、68a及び1-(3-ニトロ-フェニル)-ピペリジン-4-イルアミン(TFA塩に関して、CAS Reg No. 461720-07-0、U.S.Pub.No.20040106622)を使用して同様に調製した。IV-31を、IV-18の還元により調製する。

50

ニトロ基を第一級アミンに還元するための多数の方法が存在し、当技術の範囲内で周知である。

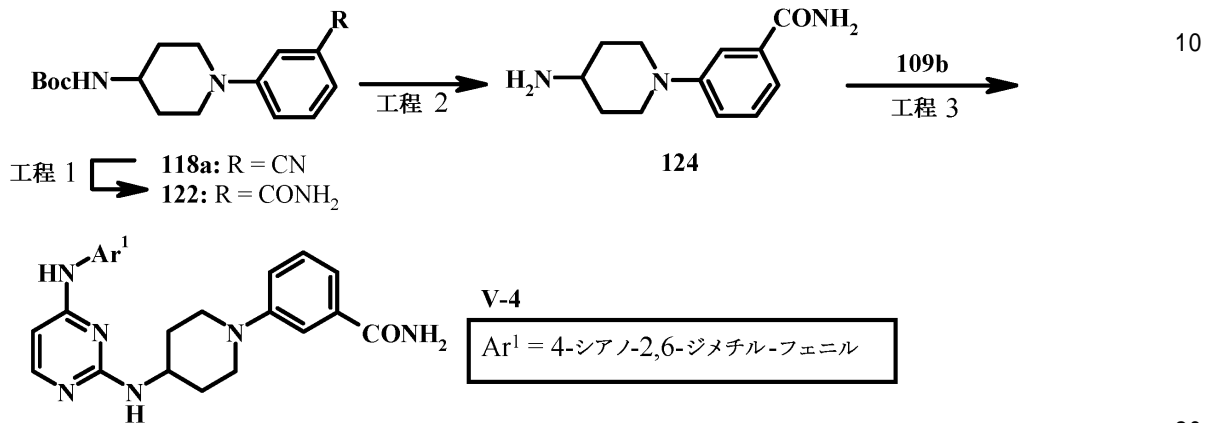
【0260】

実施例18

3 - { 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド (V - 4)

【0261】

【化28】



【0262】

工程1 - EtOH (10 mL) 中の 118a (8.71 mmol) 及び NaOH (8.71 mmol) の混合物に、室温で H₂O₂ (10 mL) を滴下した。混合物を 50 で 0.5 時間攪拌した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して減圧下で濃縮した。残留物を、EtOAc / ヘキサン (2 : 1) で溶離する SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、122 2.51 g (90%) を得た。

【0263】

工程2 - TFA (5 mL) を、DCM (100 mL) 中の 122 (8.3 mmol) の溶液に加えた。溶液を室温で一晩攪拌し、次に減圧下で蒸発させて、124 を得て、それをさらに精製しないで次の工程で使用した。

【0264】

工程3 - NMP 中の 109b (0.2 mmol) の溶液に、124 の TFA 塩 (0.2 mmol) 及び TEA (0.4 mmol) を加えた。反応物を 150 で一晩攪拌し、冷却して、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、MeCN / H₂O で溶離する 30 × 100 mm C18 ODB カラムでの分取 HPLC により精製して、V-4 0.023 g (26%) を得た。

【0265】

下記のを、工程3において、括弧内の置換ピリミジン及びピペリジンを使用して同様に調製した：V-1 (109b、118a)、V-6 (3-4-(4-プロモ-2,6-ジメチル-フェノキシ)-2-メタンシルホニル-ピリミジン、120b) 及び V-12 (109a、134a)。

【0266】

V-9 を同様に調製したが、但し工程3で、109b を、3-クロロ-4-(2-メタンシルホニル-ピリミジン-4-イルオキシ)-5-メチル-ベンゾニトリルと置き換えた。後者を、26a と 3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチル-ベンゾニトリルの縮合、その後の MCPBA 酸化により調製する。

【0267】

V-2 を、本実施例の工程3に記載のとおり 109b と 118a (実施例20から) の縮合、その後の実施例13の工程9に記載のとおり NBS 媒介臭素化により調製した

20

30

40

50

【0268】

V-13を、本実施例の工程3に記載のとおり109bと134b(実施例20から)の縮合により調製した。V-14を、本実施例の工程3に記載のとおり4-(5-ブromo-2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イルアミノ)-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル(109bのNBS媒介臭素化により調製した)と134b(実施例20参照)の縮合により調製した。

【0269】

V-5及びV-3を、実施例13の工程9に記載のとおり、それぞれV-1及びV-4のNBS媒介臭素化により調製した。

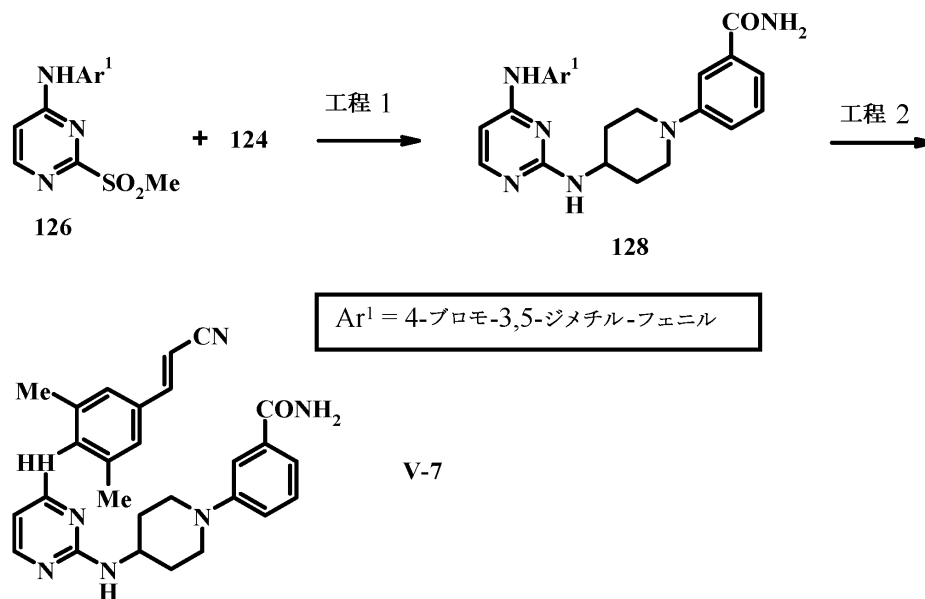
【0270】

実施例19

3-(4-{4-[4-(E)-2-シアノ-ビニル]-2,6-ジメチル-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-ベンズアミド(V-7)

【0271】

【化29】



【0272】

(4-ブromo-2,6-ジメチル-フェニル)-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-アミン(126)を、実施例13の、それぞれ工程4及び5に記載のとおり手順により調製したが、但し、107を4-ブromo-3,5-ジメチル-アニリンで置き換えた。

【0273】

工程1 - NMP(8mL)中の126(4mmol)及び124(4.3mmol)の混合物を、150で一晚攪拌した。溶媒を蒸発させて、粗生成物を、MeCN/H₂Oで溶離する30×100mm C18 ODBカラムでの分取HPLCにより精製して、白色の固体として128 0.475g(24%)を得た。

【0274】

工程2 - TEA(0.5mL)及びMeCN(5mL)中の128(0.12mmol)、Pd(OAc)₂(0.024mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(0.12mmol)及びアクリロニトリル(0.5mL)の混合物を、密閉管中、140で48時間攪拌した。冷却後、混合物を濾過して、濾液を濃縮した。残留物を、EtOAcで溶離するSiO₂クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体としてV-7 0.0215g(38%)を得た。

【0275】

V-8を同様に調製したが、但し、(4-プロモ-2-クロロ-6-メチル-フェニル)-(2-メタンシルホニル-ピリミジン-4-イル)-アミン(実施例13の工程4及び5に記載のとおり4-プロモ-2-クロロ-6-メチル-フェニルアミン、CAS Reg. No. 30273-42-8及び26aから調製)を、126の代わりに工程1で使用した。

【0276】

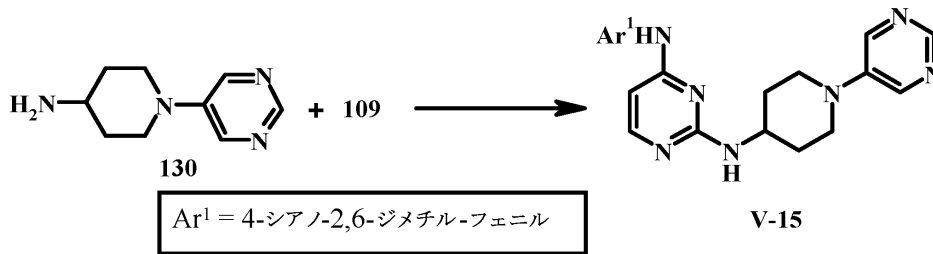
実施例20

4-[5-プロモ-2-(1-ピリミジン-5-イル-ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-3,5-ジメチル-ベンズニトリル(V-15)

10

【0277】

【化30】



20

【0278】

CuI触媒カップリングに関する一般的手順(方法B-スキームE)

【0279】

DMSO(3mL)中のアリアル-又はヘテロアリアルハロゲン化物(1mmol)、116(1.2mmol)、K₂CO₃(2mmol)、CuI(0.2mmol)及びL-プロリン(0.3mmol)の混合物を、90°Cで20時間攪拌した。冷却した混合物を水とEtOAcに分配した。有機層を分離して、水層を再度EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を、SiO₂クロマトグラフィーにより精製して、対応する保護された1-(ヘテロ)アリアル-ピペリジン-4-イルアミン誘導体(収率:20~80%)を得た。

30

【0280】

tert-ブトキシカルボニル保護基を、実施例17の工程2に記載のとおり、TFA及びDCMを用いてカップリングされた生成物から除去した。

【0281】

NMP中の109(0.2mmol)の溶液に、130のTFA塩(0.2mmol)及びTEA(0.4mmol)を加えた。反応物を150°Cで一晩攪拌し、冷却して、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、MeCN/H₂Oで溶離する30×100mm C18 ODBカラムでの分取HPLCにより精製して、V-15(0.023g(26%))を得た。

【0282】

下記の4-アミノ-1-(ヘテロ)アリアル-ピペリジンを、上述の一般的スキームを使用して調製した。

40

【0283】

【表 6】

$(\text{ヘテロ})\text{アリール-X} + 116 \longrightarrow (\text{ヘテロ})\text{アリール-N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{10} \\ \text{N} \end{array} \text{NHBoc}$ 132 134		
生成物 134	出発物質 132	
3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-4-イルアミン(134a)	3-ヨード-ピリジン	B ¹
1-ピリミジン-5-イル-ピペリジン-4-イルアミン (134b)	5-ブロモ-ピリミジン	B
1-ピリミジン-2-イル-ピペリジン-4-イルアミン (134c)	2-ブロモ-ピリミジン	B
[3-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-アセトニトリル (134d)	3-ブロモ-フェニル-アセトニトリル	B
(4-アミノ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-5'-イル)-アセトニトリル (134f)	(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-アセトニトリル	B
3-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-ベンゼンスルホンアミド (134g)	3-ブロモ-ベンゼンスルホンアミド	B
4-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-ベンゼンスルホンアミド (134h)	4-ブロモ-ベンゼンスルホンアミド	B
4-アミノ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4'-カルボン酸, メチルエステル (134j)	4-ヨード-ニコチン酸, メチルエステル	B
3-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-クロロ-ベンズニトリル (134k)	3-クロロ-5-フルオロ-ベンズニトリル	A ¹
3-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-ベンズニトリル (134m)	3,5-ジフルオロ-ベンズアルデヒド	A
4-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-ベンズニトリル (134n)	4-フルオロ-ベンズニトリル	A
2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-ベンズニトリル (134o)	2-フルオロ-ベンズニトリル	A
1. 方法 B - 実施例 20 を参照 2. 方法 A - 実施例 16 を参照		

【 0 2 8 4 】

3 - (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - ベンズアミド (1 3 5 a)
 、 4 - (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - ベンズアミド (1 3 5 b) 及び 2 - (4
 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - ベンズアミド (1 3 5 c) を、実施例 1 8 の工程 1
 に記載された手順を使用して、それぞれ 1 3 4 k 、 1 3 4 n 、 1 3 4 o から調製した。

【 0 2 8 5 】

実施例 2 1

4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イル
 アミノ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 3 '] ピピリジニル - 5 ' - カ
 ルボン酸メチルエステル (V - 1 0) 及び 4 - [4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル -
 フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2
 H - [1 , 3 '] ピピリジニル - 5 ' - カルボン酸 (V - 1 1)

10

20

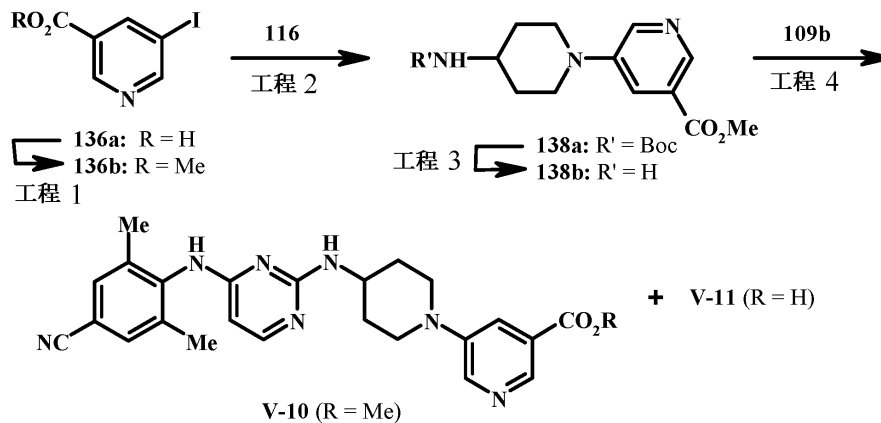
30

40

50

【 0 2 8 6 】

【 化 3 1 】



10

【 0 2 8 7 】

工程 1 - 5 - ヨード - ニコチン酸 (1 3 6 a、CASRN 1 5 3 6 6 - 6 5 - 1) を MeOH に溶解し、SOCl₂ (3 当量) を加えて、反応物を 4 時間加熱還流した。反応混合物を冷却して、揮発性溶媒を蒸発させた。残留物を、DCM と飽和 NaHCO₃ に分配して、DCM を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、1 3 6 b を得た。

【 0 2 8 8 】

工程 2 - 1 1 6 と 1 3 6 b の Cu (I) 媒介縮合を、実施例 2 0 に記載のとおり方法 B を使用して実施して、1 3 8 a を得た。

【 0 2 8 9 】

工程 3 及び 4 を、実施例 1 8 の工程 2 及び 3 に記載したとおり実施して、V - 1 0 を得た。V - 1 1 を、本反応の副生成物として単離した。

【 0 2 9 0 】

実施例 2 2

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (1 - フェニル - エチル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (I - 6 1)

【 0 2 9 1 】

MeCN 中の 5 6 の TFA 塩 (1 mmol) の溶液に TEA (1 . 5 mmol) 及び (1 - ブロモ - エチル) - ベンゼン (1 mmol) を加えて、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を除去し、残留物を、MeCN / H₂O で溶離する 3 0 × 1 0 0 mm C 1 8 ODB カラムでの分取 HPLC により精製して、I - 6 1 0 . 1 2 0 g (2 4 . 6 %) を得た。

【 0 2 9 2 】

実施例 2 3

4 - { 2 - [1 - (3 - クロロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (I - 3 3)

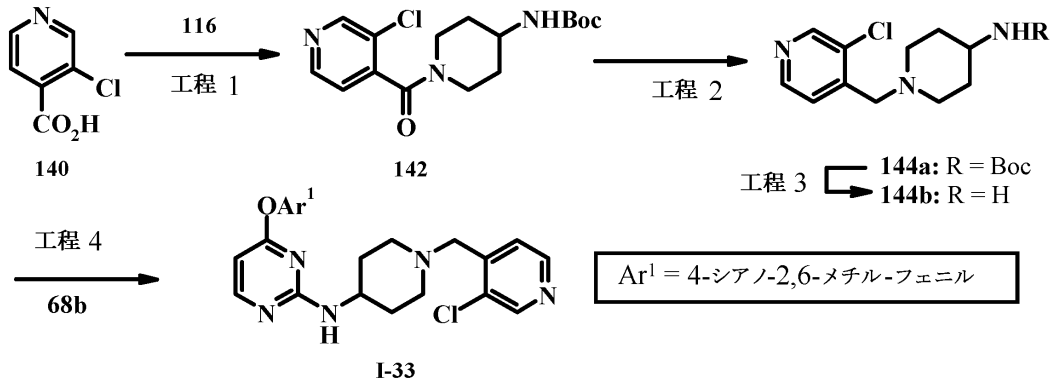
【 0 2 9 3 】

20

30

40

【化32】



10

【0294】

工程1 - DCM (10 ml) 中の 140 (1 mmol) の溶液に、EDC-HCl (1.1 mmol)、HOBT (1.1 mmol)、NMP (2.5 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で5分間攪拌し、次に 116 (1 mmol) を加えて、反応物を5時間攪拌した。混合物を2% NaOH の溶液 (10 mL) でクエンチして、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、白色の固体 142a 65.9 mg (97.4%) を得た。

【0295】

工程2 - THF 中の 142 (1 mmol) の溶液に、BH₃-THF (1 M、4 mmol) を加えた。得られた混合物を 80 °C で一晩攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却して、MeOH を加えることによりクエンチした。溶液を蒸発乾固した後、残留物を、EtOAc / ヘキサン (1 : 1) で溶離する SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、144a 19.4 mg (60%) を得た。

20

【0296】

工程3 - DCM 中の 144a (0.3 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を加えて、得られた溶液を室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、黄色の油状物 (100%) を得て、それをさらに精製しないで次の工程で使用した。

【0297】

工程4 - DIPEA 中の 68b (0.2 mmol) 及び 144b の溶液を、密閉管中、120 °C に5時間加熱した。反応混合物を分取 HPLC により精製して、白色の固体として I-33 2.9 mg (3.2%) を得た。

30

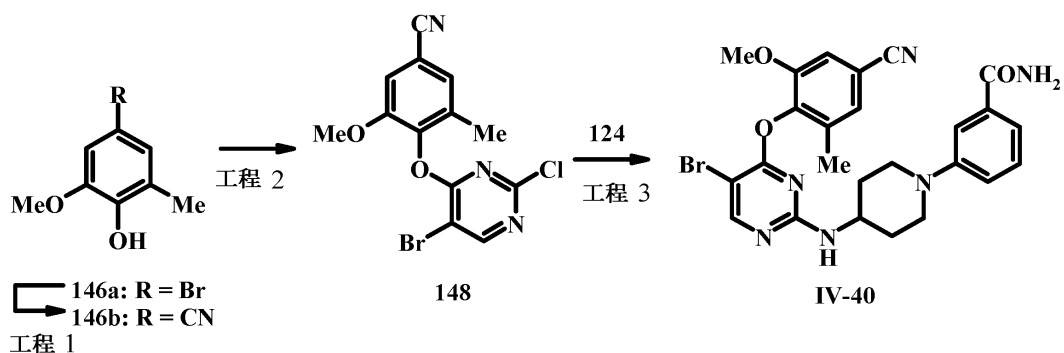
【0298】

実施例 24

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 - メトキシ - 6 - メチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド (IV-40)

【0299】

【化33】



40

【0300】

50

工程 1 - DMSO (50 mL) 中の 146a (100 mmol) 及び CuCN (200 mmol) の混合物を、150 で一晩撹拌した。混合物を、水 (200 mL) 及び EtOAc (200 mL) の混合物に注いだ。沈殿物を濾過して、濾液を分離した。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、生成物 146b (収率: 71.6%) を得た。

【0301】

工程 2 - DMF (20 mL) 中の 146b (10 mmol)、2,4-ジクロロ-5-プロモ-ピリミジン (150、10 mmol) 及び K₂CO₃ (15 mmol) の混合物を、室温で 6 時間撹拌した。混合物を水 (50 mL) に注いで、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、さらに精製しないで次の工程で使用した。

【0302】

工程 3 - 124 (0.0774 mmol)、148 (0.0774 mmol) 及び DIPEA (0.2 mL) の混合物を、密閉管中、110 で 5 時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮し、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として IV-40 0.037 g (89%) を得た。

【0303】

IV-32、IV-33、IV-34 及び IV-35 を同様の手順を使用して調製したが、但し、124 を、実施例 27 の工程 1 に記載された条件を利用して、メチル 3-プロモベンゾアート及び 116 から調製した 3-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-安息香酸メチルエステルで置き換えた。エステルの加水分解及びアミドへの変換を、メチルアミン、シクロプロピルアミン、2-アミノ-エタノール及び 2-ジメチルアミノ-エタン-アミンと、得られた酸との EDCI 触媒カップリングにより実施した。代表的なカップリング手順を、実施例 27 の工程 5 に記載する。

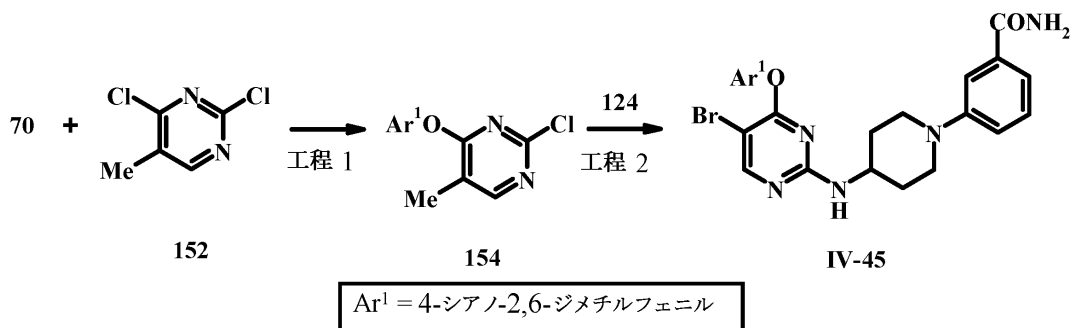
【0304】

実施例 25

3-{4-[4-(4-シアノ-2,6-ジメチル-フェノキシ)-5-メチル-ピリミジン-2-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-ベンズアミド (IV-45)

【0305】

【化 34】



【0306】

工程 1 - 154 を得るために 70 と 152 (CASRN 1780-31-0) の縮合を、実施例 24 の工程 2 に記載のとおり実施した。

【0307】

工程 2 - DMSO (1 mL) 中の 124 (0.1 mmol)、154 (0.1 mmol) 及び DIPEA (0.2 mL) の混合物を、密閉管中、150 で一晩加熱した。冷却後、混合物を濃縮し、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、IV-45 0.033 g (73%) を得た。

【0308】

10

20

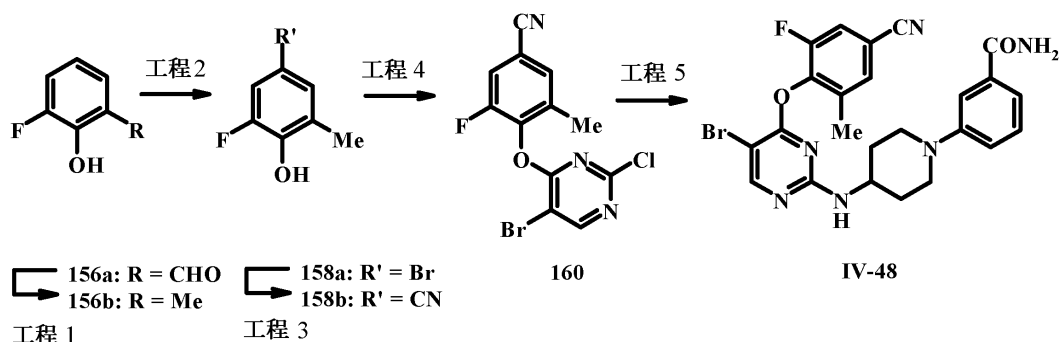
30

40

50

実施例 2 6

3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロ - 6 - メチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンズアミド (IV - 4 8)
 【 0 3 0 9 】
 【 化 3 5 】



10

【 0 3 1 0 】

工程 1 - MeOH (2 5 0 mL) 中の 1 5 6 a (3 . 0 g , 2 1 . 5 mmol , CASRN 3 9 4 - 5 0 - 3) の溶液に、アルゴン雰囲気下で Pd / C (3 0 0 mg) を加えた。混合物を、5 0 で 3 日間、5 0 psi 水素雰囲気下で加熱した。触媒を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、1 5 6 b を得て、それをさらに精製しないで次の工程で使用した。

20

【 0 3 1 1 】

工程 2 - 氷水浴中に、HOAc (3 0 mL) 中の 1 5 6 b (およそ 2 1 . 5 mmol , 工程 1 から) の溶液に、NBS (4 . 0 g , 2 2 . 6 mmol) を少しずつ加えた。混合物を室温に温めて、一晚撹拌した。ほとんどの溶媒を減圧下で除去した。残留物を、EtOAc で希釈し、次に水及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として 1 5 8 a 2 . 8 g (2 工程に対して 6 3 . 7 %) を得た。

【 0 3 1 2 】

工程 3 - DMSO (1 6 mL) 中の 1 5 8 a (2 . 8 g , 1 3 . 7 mmol) の溶液に、CuCN (3 . 6 8 g , 4 1 mmol) を加えた。混合物を 1 4 0 で、Ar 雰囲気下、一晚加熱した。混合物を約 1 0 0 に冷まし、撹拌した EtOAc にゆっくり注いだ。混合物を濾過した。濾液を H₂O で洗浄して、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄した。混合物を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物を SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、1 5 8 b 1 . 7 2 g (8 0 %) を得た。

30

【 0 3 1 3 】

フェノール 1 5 8 b を、実施例 2 4 の工程 2 に記載のとおり 1 5 0 と縮合し、1 6 0 を得て、それを、実施例 2 4 の工程 3 に記載のとおり 1 2 4 と縮合して、II - 4 8 を得た。

【 0 3 1 4 】

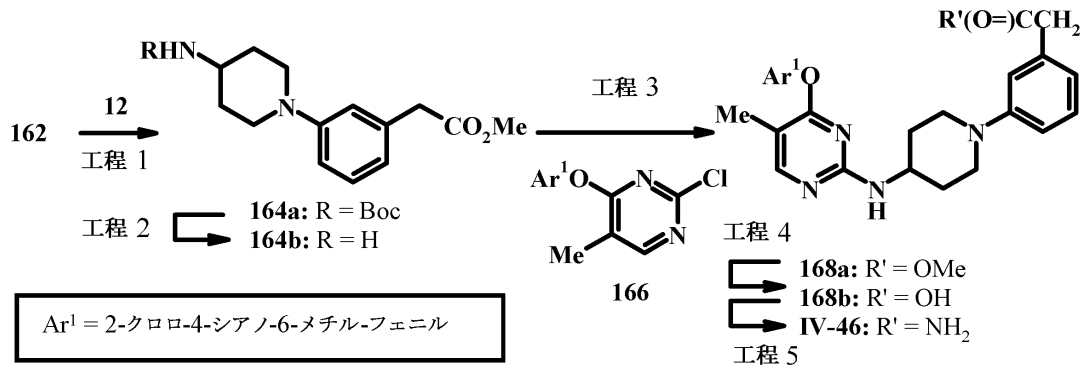
実施例 2 7

2 - (3 - { 4 - [4 - (2 - クロロ - 4 - シアノ - 6 - メチル - フェノキシ) - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル) - アセトアミド (IV - 4 6)

40

【 0 3 1 5 】

【化36】



10

【0316】

工程1 - DMSO (10 mL) 中の (3-ブロモ-フェニル)-酢酸メチルエステル (162, 5 mmol)、116 (7 mmol)、K₂CO₃ (10 mmol)、CuI (0.5 mmol) 及び L-プロリン (1 mmol) の混合物を、90 °C で一晩加熱した。冷却した混合物を、水と EtOAc に分配した。有機層を分離して、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、164a 0.91 g (74%) を得た。

【0317】

20

工程2 を、実施例5の工程6に記載のとおり実施して、164b を得た。164b と 166 の縮合 (工程3) を、実施例24の工程3に記載のとおり実施して、168a を得た。必要なピリミジン 166 を、実施例24の工程2に記載のとおり3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチル-ベンゾニトリル及び152の縮合により調製した。

【0318】

工程4 - THF (3 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 168a (1 mmol) 及び LiOH (10 mmol) の混合物を加熱還流して、一晩撹拌した。TLC は、出発物質が消費されたことを示した。溶媒を除去し、混合物を水で希釈して、pH を 2 N HCl でおよそ3に調整した。生成物を濾過し、減圧下で乾燥させて、168b (93%) 458 mg (93%) を得た。

30

【0319】

工程5 - DCM 中の 168b (0.1 mmol)、EDCI (0.15 mmol) 及び HOBt (0.15 mmol) の混合物を、室温で1時間撹拌し、次にアンモニアを加えて、混合物を一晩撹拌した。混合物を、DCM で希釈して、2 N NaOH 溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、IV-46 0.040 g (82%) を得た。

【0320】

IV-43 を IV-46 と同様に調製したが、但し、152 を 150 と置き換えて、対応する5-ブロモ-ピリミジンを得て、工程5で、アンモニアを2-アミノ-プロパン-1-オールと置き換えた。IV-42 を IV-43 と同様に調製したが、但し、工程5を省略した。

40

【0321】

IV-36 - を同様に調製したが、但し、166 を 4-(5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ベンゾニトリルと置き換えた。IV-41 を IV-36 と同様に調製したが、但し、工程5で、アンモニウムを2-ジメチルアミノ-エタンアミンと置き換えた。

【0322】

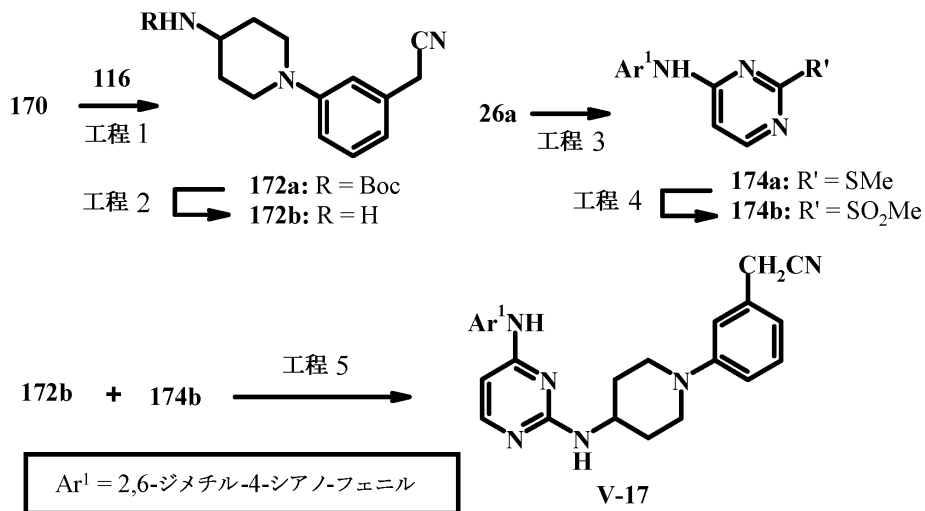
実施例28

4-{2-[1-(3-シアノメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル (V-17)

50

【 0 3 2 3 】

【 化 3 7 】



10

【 0 3 2 4 】

172bの調製を、実施例27の工程1に記載のとおり実施したが、但し、(3-プロモフェニル)-アセトニトリルを162の代わりに使用した。工程2を、実施例5の工程6に記載のとおり実施して、172bを得た。

20

【 0 3 2 5 】

工程3 - 26a (2 mmol) 及び 4-アミノ-3,5-ジメチルベンゾニトリル (2 mmol) の混合物を、そのまま密閉管中、160 で加熱した。30分後、反応混合物は清澄な溶液になり、形成された生成物として凝固し始めた。6時間後、TLCは、出発物質が残存していないことを示した。粗生成物を、さらに精製しないで次の工程で使用した。

【 0 3 2 6 】

工程4 - m-CPBA (6 mmol) を、0 でDCM (15 mL) 中の174a (2 mmol) の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温に温めた後、3時間攪拌した。反応混合物をNa₂S₂O₃でクエンチし、DCMで希釈して、順次、飽和Na₂CO₃、水、及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、溶媒を蒸発させた。残留物を、SiO₂クロマトグラフィーにより精製して、174b 0.573 g (2工程に対して95%)を得た。

30

【 0 3 2 7 】

工程5 - DMSO (2 mL) 中の172b (0.1 mmol)、174b (0.1 mmol) 及びDIPEA (0.2 mL) の混合物を密閉管中、150 で一晩加熱した。冷却後、混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、V-17 0.024 g (56%)を得た。

【 0 3 2 8 】

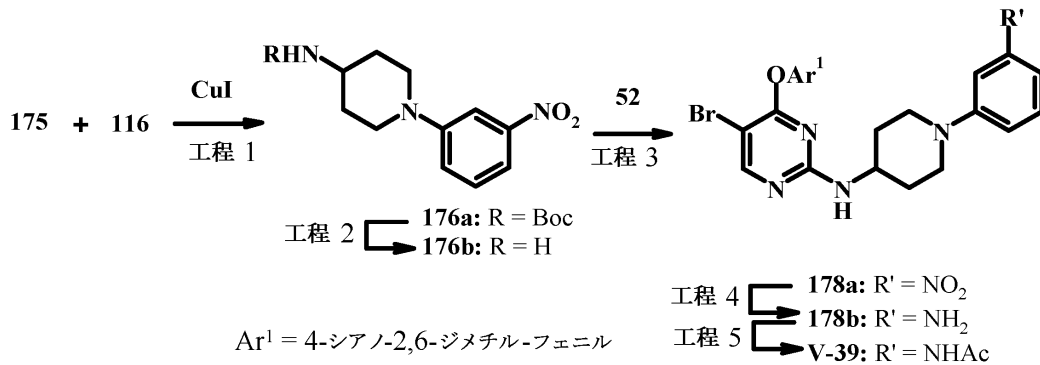
実施例29

N-(3-{4-[5-ブromo-4-(4-シアノ-2,6-ジメチル-フェノキシ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-フェニル)-アセトアミド (IV-39)

40

【 0 3 2 9 】

【化38】



10

【0330】

176bの調製を、実施例27の工程1に記載のとおり実施したが、但し、3-プロモ-ニトロベンゼンを162の代わりに使用した。工程2を、実施例5の工程6に記載のとおり実施して、176bを得た。4-(2-アミノ-5-プロモ-ピリミジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル(52)を、実施例24の工程2に記載のとおり3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(177)と150の縮合により調製したが、但し、146bを177に置き換えた。176bと52の縮合(工程3)を、実施例24の工程3に記載された手順により実施した。

20

【0331】

工程4-EtOAc(10mL)中の178a(2mmol)及びSnCl₂(6mmol)の混合物を、一晩還流した。混合物を、Na₂CO₃溶液(10mL)及びブラインで洗浄した。有機溶液を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、178bを得て、それをさらなる精製をしないで次の工程で使用した。

【0332】

工程5-DCM(5mL)中の178b(0.1mmol)及びDIPEA(0.2mL)の溶液に、0で塩化アセチル(0.12mmol)を加えた。反応混合物を室温に温めて、1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をSiO₂クロマトグラフィーにより精製して、IV-39 0.40g(2工程に対して74%)を得た。

30

【0333】

IV-38を同様のやり方で調製したが、但し、工程5で、塩化アセチルをメタンシルホニルクロリドと置き換えた。

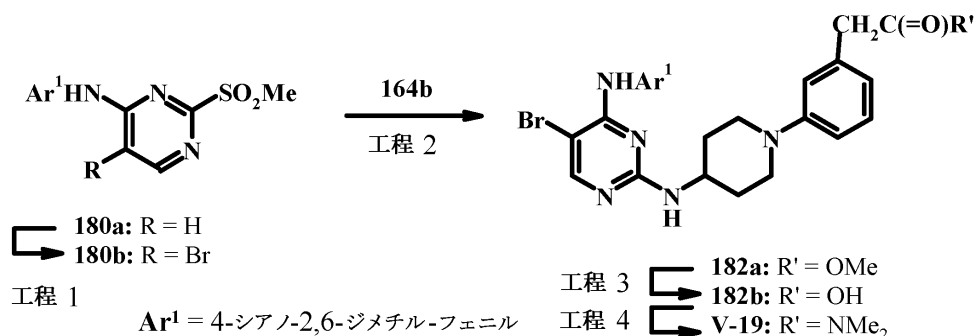
【0334】

実施例30

2-(3-{4-[5-プロモ-4-(4-シアノ-2,6-ジメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-フェニル)-N,N-ジメチル-アセトアミド(V-19)

【0335】

【化39】



40

50

【0336】

工程1 - DCM中の180a (0.5 mmol) の溶液に、NBS (1 mmol) を加えた。得られた混合物を、室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチして、混合物をDCMで抽出した。有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、溶媒を蒸発させた。残留物を、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、180b 0.169 g (85%) を得た。

【0337】

164bと180bの縮合(工程2)を、実施例28の工程5に記載された手順により実施して、182aを得た。工程4及び5を、実施例27の工程4及び5に記載のとおり実施したが、但し、工程5で、アンモニアをジメチルアミンに置き換えた。

10

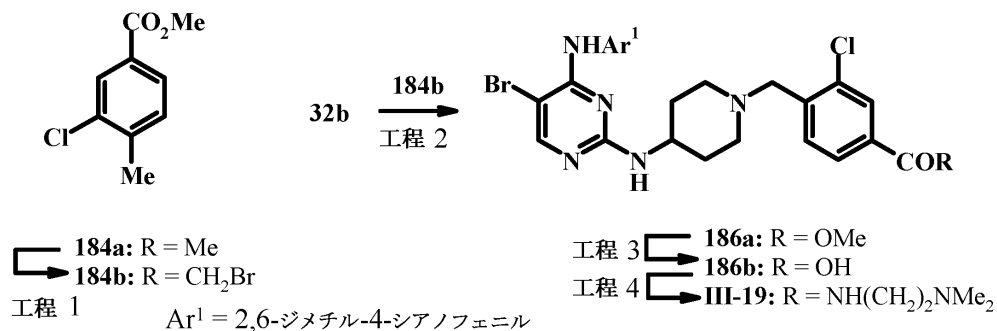
【0338】

実施例31

4 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 3 - クロロ - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ベンズアミド (III - 19)

【0339】

【化40】



20

【0340】

工程1 - CCl₄ (20 mL) 中の184a (2 mmol)、NBS (2.2 mmol) 及び AIBN (100 mg) の混合物を、4時間加熱還流した。混合物を冷却し、濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、184b 0.395 g (75%) を得た。

30

【0341】

工程2 - DCM (2 mL) 中の32b (1 mmol)、184b (1 mmol) 及び TEA (0.1 mL) の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮して、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、186a 0.467 g (80%) を得た。

【0342】

工程3及び4を、実施例27の工程4及び5に記載された手順により実施したが、但し、工程5で、アンモニアを、N¹, N¹-ジメチル-エタン-1,2-ジアミンと置き換えた。

【0343】

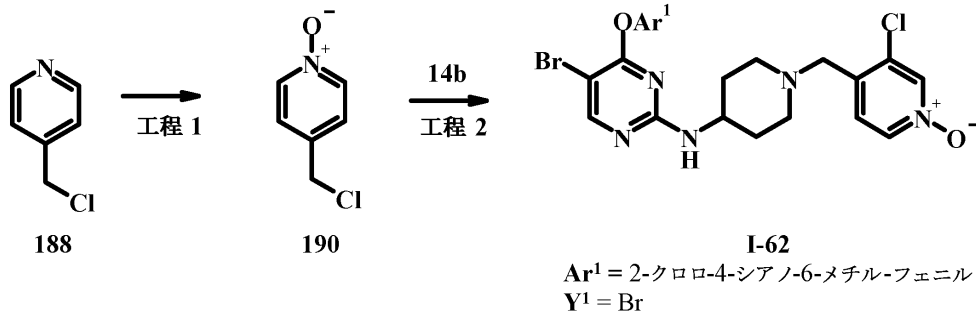
実施例32

4 - { 5 - ブロモ - 2 - [1 - (1 - オキシ - ピリジン - 4 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 - クロロ - 5 - メチル - ベンゾニトリル (I - 62)

【0344】

40

【化41】



10

【0345】

工程1 - DCM (20 mL) 中の 188 (5 mmol) の溶液に、室温で MCPBA (15 mmol) を加えて、反応物を 24 時間攪拌した。沈殿物を濾過して、濾液を Na_2CO_3 で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、 SiO_2 クロマトグラフィーで精製して、190 0.066 g (92%) を得た。

【0346】

190 での 14b のアルキル化を、実施例 31 の工程 2 に記載のとおり実施して、I-62 を得た。

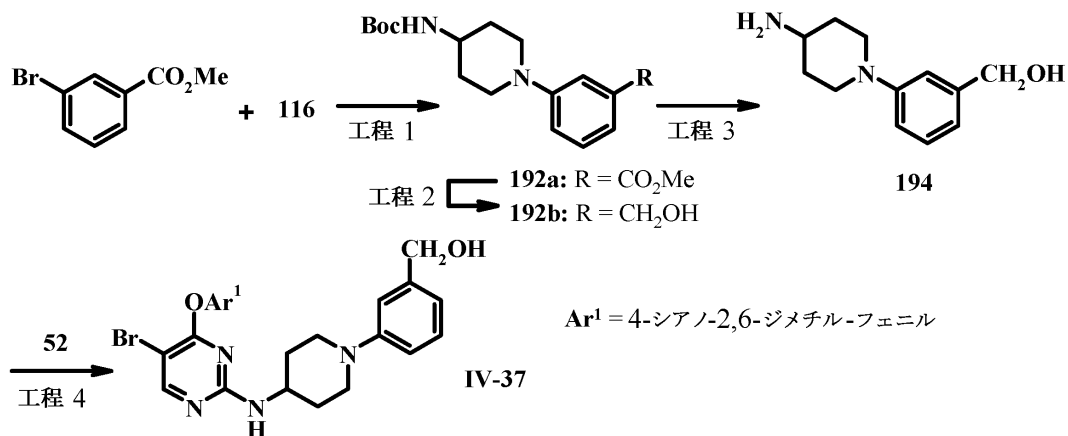
【0347】

実施例 33

4 - { 5 - プロモ - 2 - [1 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリミジン - 4 - イルオキシ } - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (IV-37)

【0348】

【化42】



30

【0349】

工程1 - メチル 3 - プロモアセートと 116 の縮合を、実施例 27 の工程 1 に記載された手順により実施した。

【0350】

工程2 - 室温で、THF (15 mL) 中の 192a (5 mmol) の溶液に、 LiAlH_4 (5 mmol) を少しずつ加えた。4 時間攪拌後、反応混合物を 0° に冷却して、水 (0.25 mL)、15% NaOH (0.25 mL)、水 (1 mL) を加えてクエンチした。沈殿物を濾過して、濾液を濃縮した。残留物を、 SiO_2 クロマトグラフィーにより精製して、192b 1.12 g (73%) を得た。

【0351】

Boc - 保護基の除去 (工程 3) を、実施例 5 の工程 6 に記載された手順により達成して、194 を得た。194 と 52 の縮合 (工程 4) を、実施例 24 の工程 36 に関して記載された手順により実施して、IV-37 を得た。

50

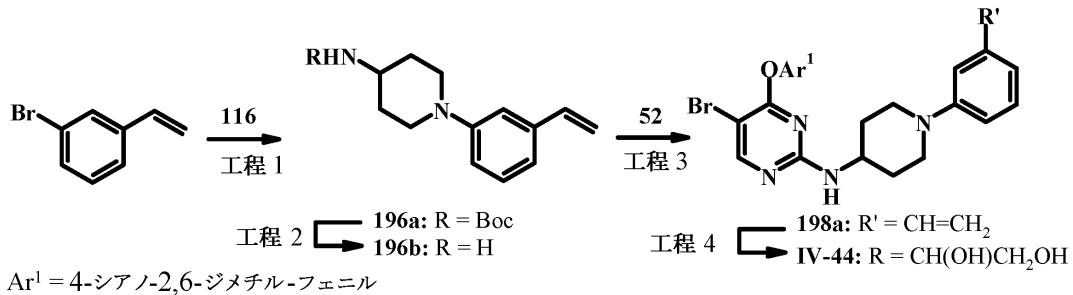
【 0 3 5 2 】

実施例 3 4

4 - (5 - ブロモ - 2 - { 1 - [3 - (1 , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イルアミノ } - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 , 5 - ジメチル - ベンゾニトリル (IV - 4 4)

【 0 3 5 3 】

【 化 4 3 】



10

【 0 3 5 4 】

3 - ブロモ - スチレンと 1 1 6 の縮合 (工程 1) を、実施例 2 7 の工程 1 に記載された手順により実施した。Boc - 保護基の除去 (工程 2) を、実施例 5 の工程 6 に記載された手順により達成して、1 9 6 b を得た。1 9 6 b と 5 2 の縮合 (工程 3) を、実施例 2 4 の工程 3 に関して記載された手順により実施して、1 9 8 a を得た。

20

【 0 3 5 5 】

工程 4 - 室温で、1 9 8 a (0 . 5 mmol) 及びアセトン (3 mL) の溶液に、N - メチル - モルホリン (1 mmol) 及び O s O ₄ (5 mg) を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、次に N a ₂ S ₂ O ₃ 溶液を加えて反応物をクエンチして、混合物を 3 0 分間攪拌した。混合物を水と E t O A c に分配した。有機層を乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、分取 H P L C により精製して、IV - 4 4 0 . 2 6 9 g (4 0 %) を得た。

【 0 3 5 6 】

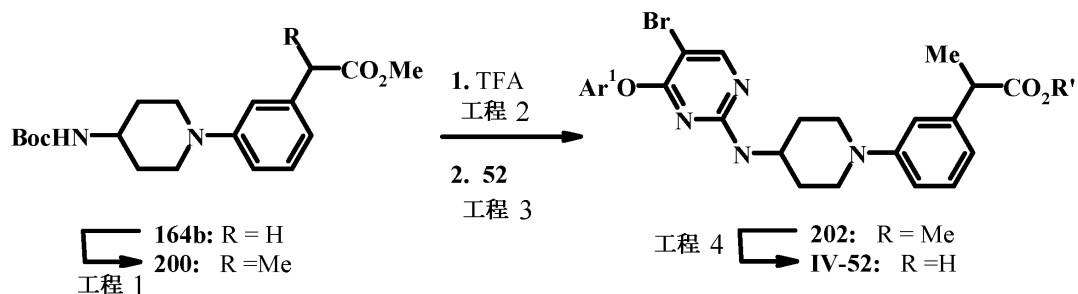
実施例 3 5

2 - (3 - { 4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル } - フェニル) - プロピオン酸 (IV - 5 2)

30

【 0 3 5 7 】

【 化 4 4 】



40

【 0 3 5 8 】

工程 1 - 氷 - 水浴中で、T H F (2 mL) 中の 1 6 4 b (3 0 0 mg、0 . 8 6 mmol) の溶液に、カリウム ヘキサメチルジシラザン (2 mL、0 . 5 mol / L、1 mmol、K H M D S) の溶液を滴下した。混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。ヨウ化メチル (2 4 6 mg、1 . 7 2 mmol) を加えて、混合物を、室温に 1 時間温めた。N H ₄ C l 水溶液を加え、反応物をクエンチして、得られた混合物を E t O A c で抽出した。有機相を乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、S i O ₂ クロマトグラフィーにより精製

50

して、黄色の油状物として200 0.180 g (58%)を得た。

【0359】

工程2 - DCM (2 mL) 中の200 (180 mg、0.5 mmol) の溶液に、室温でTFA (0.5 mL) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、残留物をさらなる精製をしないで次の工程で使用した。

【0360】

工程3 - DMSO (2 mL) 中の200のTFA塩の混合物に、DIPEA (646 mg、5 mmol)、その後52 (120 mg、0.5 mmol) を加えた。混合物を120 で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、水に注いで、次にDCMで抽出した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、油状物として202 0.150 g (53.2%)を得た。

10

【0361】

工程4 - MeOH (2 mL) 中の化合物202 (150 mg、0.27 mmol) の溶液に、2 M NaOH水溶液 (0.52 mL、1.04 mmol) を加えた。混合物を45 で2時間加熱した。減圧下でほとんどの溶媒を除去した後、混合物を希HCl水溶液で酸性化した。混合物を減圧下で濃縮して、残留物をDMFに溶解した。溶液を分取HPLCにより精製して、IV-52 0.067 g (46.2%)を得た。

【0362】

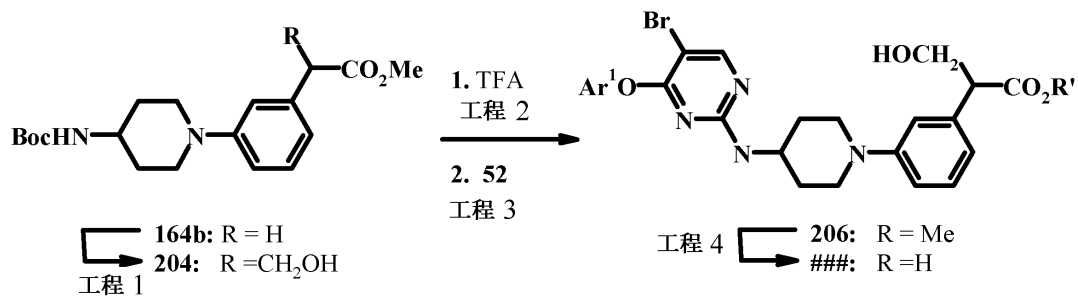
実施例36

2 - (3 - {4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - プロピオン酸 (IV - 51)

20

【0363】

【化45】



30

【0364】

工程1 - Ar下で、DMSO (1 mL) 中の164 (200 mg、0.57 mmol) の溶液に、NaHCO₃ (2.4 mg、0.03 mmol)、その後パラホルムアルデヒド (22 mg、0.69 mmol) を加えた。混合物を、室温で2時間攪拌し、次に、45 で12時間加熱した。混合物を冷却し、水に注いで、エーテルで抽出した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、濃縮した。残留物をSiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、油状物として204 0.130 g (62.5%)を得た。

40

【0365】

工程2 ~ 4 を、実施例35の工程2 ~ 4に記載された手順により実施して、IV - 51を得た。

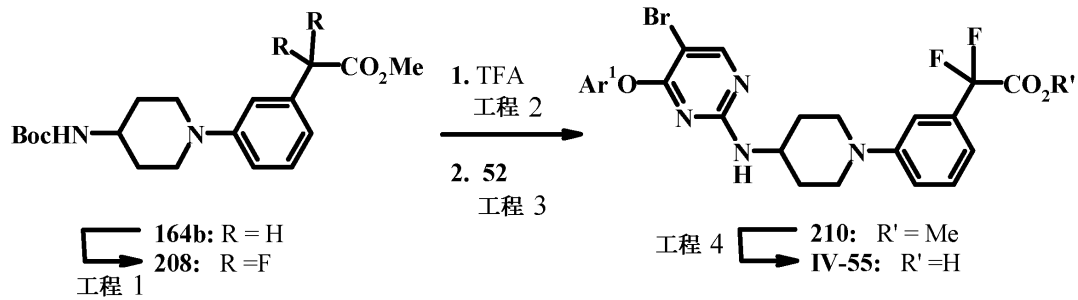
【0366】

実施例37

(3 - {4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - ジフルオロ酢酸 (IV - 55)

【0367】

【化46】



10

【0368】

工程 1 - - 70 で、THF (6.8 mL) 中の 164b (400 mg、1.14 mmol) の溶液に、KHMD S (6.8 mL、0.5 mol/L、3.44 mmol) の溶液を滴下した。混合物を、-70 で 20 分間攪拌した。N-フルオロベンゼンスルフィンイミド (1.08 g、1.72 mmol、CASRN 133745-75-2) を少しずつ加えて、混合物を -70 で 30 分間攪拌し、次に、-10 に 10 分間温めた。水を加え、反応物をクエンチして、得られた混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、濃縮した。残留物を、SiO₂ クロマトグラフィーにより精製して、油状物として 210 0.380 g (86.7%) を得た。

【0369】

工程 2 ~ 4 を、実施例 35 の工程 2 ~ 4 に記載のとおり実施して、IV-55 を得た。

20

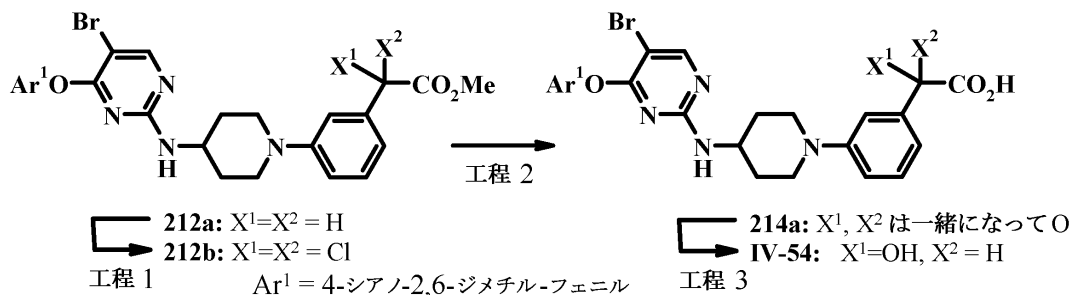
【0370】

実施例 38

(3-{4-[5-ブromo-4-(4-シアノ-2,6-ジメチル-フェノキシ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル}-フェニル)-ヒドロキシ酢酸 (IV-54)

【0371】

【化47】



30

【0372】

工程 1 - - 70 で、THF (2 mL) 中の 212a (626 mg、1.14 mmol) の溶液に、KHMD S (5.5 mL、0.5 mol/L、2.74 mmol) の溶液を滴下した。混合物を、-70 で 20 分間攪拌した。N-クロロスチンイミド (335 mg、2.51 mmol、NCS) を少しずつ加え、次に、混合物を -70 で 30 分間攪拌して、次に、10 分間 0 に温めた。反応物を NH₄Cl 水溶液でクエンチして、得られた混合物を EtOAc で抽出した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、212b 0.680 g を得て、それを次の工程で直接使用した。

40

【0373】

工程 2 - MeOH (2 mL) 中の化合物 212b (230 mg、0.37 mmol) の溶液に、NaOH 水溶液 (1.8 mL、2 mol/L、3.6 mmol) を加えた。混合物を室温で攪拌して、室温に冷却した。減圧下でほとんどの溶媒を除去した後、混合物を希 HCl 水溶液で酸性化して、濾過した。得られた固体は不安定であり、次の工程で直接使用した。

50

【0374】

工程3 - 室温で、MeOH (2 mL) 中の工程2からの214a (120 mg、0.21 mmol) の溶液に、NaBH₄ (75 mg、2.1 mmol) を少しずつ加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。HCl水溶液を加え、反応物をクエンチし、得られた溶液を減圧下で濃縮し、生成物を分取HPLCにより精製して、IV-54 0.045 g (38.9%) を得た。

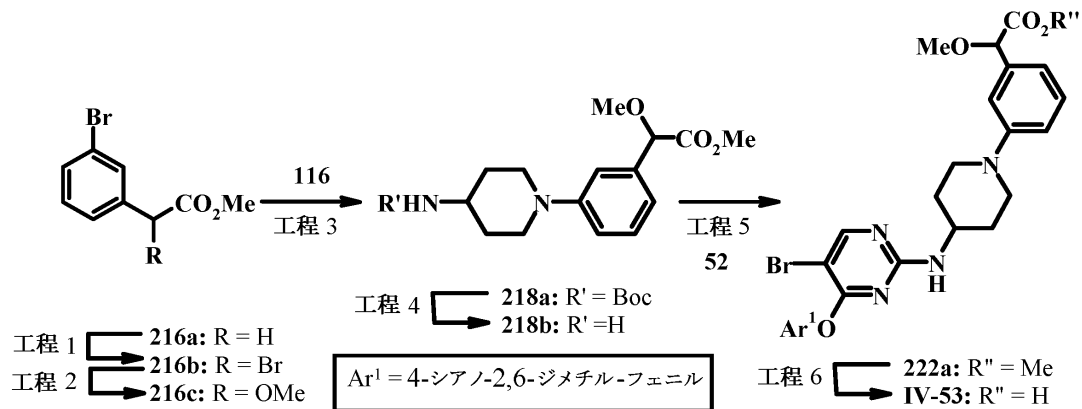
【0375】

実施例39

(3 - {4 - [5 - ブロモ - 4 - (4 - シアノ - 2,6 - ジメチル - フェノキシ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - イル} - フェニル) - メトキシ酢酸 (IV-53)

【0376】

【化48】



【0377】

工程1 - CCl₄ (30 mL) 中の216a (1.19 g、5 mmol) の溶液に、NBS (1.08 g、6 mmol)、その後過酸化ベンゾイル (触媒量) を加えた。混合物を80で一晩加熱した。次に、混合物を冷却し、濾過して、固体をヘキサンで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、黄色の油状物として216b 1.58 g (100%) を得た。

【0378】

工程2 - Na金属 (0.44 g、18.9 mmol) 及びMeOH (50 mL) からのナトリウムメトキシド - MeOH溶液に、216b (4.86 g、15.8 mmol) を加えて、混合物を80で30分間加熱した。得られた混合物を冷却して、減圧下で濃縮した。残留物を、SiO₂クロマトグラフィーにより精製して、油状物として216c 2.5 g (62%) を得た。

【0379】

工程3 - DMSO (40 mL) 中の216c (2.5 g、9.6 mmol)、CuI (164 mg、0.96 mmol)、L-プロリン (221 mg、1.92 mmol) 及びK₂CO₃ (2.65 g、19.2 mmol) の混合物に、116 (2.7 g、13.5 mmol) を加えた。混合物を100で一晩加熱した。混合物を水に注いで、EtOAcで抽出した。有機相を乾燥させて (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を、SiO₂クロマトグラフィーにより精製して、化合物218a 0.670 g (18.4%) を得た。

【0380】

工程4 ~ 6 - Boc - 保護基の除去を、実施例24の工程3に記載された手順により達成して、218bを得た。実施例24の工程2に記載された手順を使用して、5-ブロモ-2,4-ジクロロ-ピリミジン (CASRN 36082-50-5) と3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-ベンゾニトリルの縮合を行って、4-(5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチル-ベンゾニトリル (220) を得た

。IV - 53を得るために、52と218bの縮合、その後エステルの加水分解を、実施例34の工程3及び4に記載のとおり実施した。

【0381】

IV - 56及びIV - 57を同様の手段により調製したが、但し、5 - ブロモ - 2, 4 - ジクロロ - ピリミジンを、それぞれ2, 4, 5 - トリクロロ - ピリミジン及び2, 4 - ジクロロ - 5 - メチル - ピリミジンと置き換えた。

【0382】

実施例40

HIV - 1逆転写酵素アッセイ阻害剤IC₅₀測定:

10
 ビオチン化プライマーオリゴヌクレオチド及びトリチウム化dNTP基質を使用して、RNA依存性DNAポリメラーゼ活性を測定した。新たに合成されたDNAを、ストربتアビジン被覆したScintillation Proximity Assay (SPA) ビーズ (Amersham) 上に、
 ビオチン化プライマー分子を捕捉することにより定量した。ポリメラーゼアッセイ基質の配列は: 18nt DNAプライマー、5' - ビオチン/GTC CCT GTT CGG GCG CCA - 3'; 47nt RNAテンプレート、5' - GGG UCU CUC UG G UUA GAC CAC UCU AGC AGU GGC GCC CGA ACA GGG AC - 3'であった。ビオチン化DNAプライマーは、Integrated DNA Technologies Inc. より入手し、RNAテンプレートは、Dharmaconにより合成した。DNAポリメラーゼアッセイ (最終容量50µl) は、32nM ビオチン化DNAプライマー、64nM RNA基質、dGTP、dCTP、dTTP (各々5µMで)、103nM [³H] - dATP (比活性 = 29µCi/mmol) を、45mM Tris - HCl、pH 8.0、45mM NaCl、2.7mM Mg(CH₃COO)₂、0.045% Triton X - 100 w/v、0.9mM EDTA中に含有した。反応物は、IC₅₀測定のために、100% DMSO中に連続的な化合物の希釈物5µlを含有させ、DMSOの最終濃度は10%とした。
 HIV - RT酵素30µl (最終濃度1~3nM)の添加により、反応を開始した。タンパク質濃度を、インキュベーションの少なくとも30分間、直線的な生成物形成を提供するように調整した。30で30分間インキュベーションした後、200mMのEDTA (pH 8.0) 50µl及び2mg/mlのSA - PVT SPAビーズ (Amersham、RPNQ0009、20mM Tris - HCl、pH 8.0、100mM EDTA及び1% BSA中で再構成される)の添加により、反応物をクエンチした。ビーズを一晩放置し、96ウェル
 20
 30
 トップカウンター - NXT (Packard)でSPAシグナルをカウントした。GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software, Inc.)を使用してシグモイド型回帰分析により、IC₅₀値を得た。

【0383】

実施例41

組み換え型HIV - 1抗ウイルスアッセイ

記載された化合物に対する野生型実験室株HIV - 1 HXB2の感度を、MT - 4細胞を用いる3 - [4, 5 - ジメチルチアゾール - 2イル] - 2, 5 - ジフェニルテトラゾリウムプロミド (MTT) 細胞生死判別アッセイにより決定した (R. Pauwelsら, "Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds," J. Virological Methods 1988 20:309-321)。簡潔には、MT - 4細胞を、ウイルス (MOI 0.0001) と、1時間、37でインキュベートして、次に、10% FCSを伴うRPMI 1640 (フェノールなし) (Gibco) 中に7.5 × 10⁵ / mLで再懸濁して、96ウェルプレート上へ蒔いた (Corning Costar, USA)。インキュベーションの5日後、MTT (Sigma-Aldrich) (PBS中5mg/mL) 20µLを加えて、プレートを2時間インキュベートし、次いで酸性のIPA 170µLの添加した。吸光度を540nmで測定して、Spearman-Karber法によりTCID₅₀を測定した。

【0384】

10

20

30

40

【表 7】

表 VI		
化合物番号	HIVRT 阻害 IC ₅₀ (μ M)	抗ウイルス 活性 IC ₅₀ (μ M)
I-3	0.0341	0.003
IV-3	0.0147	0.0004
V-5	0.0281	0.0015
III-1	0.0257	0.0022
I-24	0.0268	0.0039
IV-13	0.0279	0.0058
II-1	0.105	0.0086
IV-23	0.0377	-
V-3	0.04	-

10

【0385】

実施例 4 2

いくつかの経路を介した投与のために、対象化合物の医薬組成物を、この実施例に記載のとおり調製した。

【0386】

【表 8】

20

経口投与組成物 (A)

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
乳糖	79.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

【0387】

成分を混合して、各々約 100 mg を含有するカプセルに分注する。1 カプセルは、ほぼ 1 日の総投薬量となる。

30

【0388】

【表 9】

経口投与組成物 (B)

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
クロスカルメロースナトリウム	2.0%
乳糖	76.5%
PVP (ポリビニルピロリジン)	1.0%

40

【0389】

成分を合わせて、メタノールなどの溶媒を使用して顆粒化する。次に、製剤を乾燥させて、適切な錠剤機を用いて錠剤（約 20 mg の活性化合物を含有）に形成する。

【0390】

【表 1 0】

経口投与組成物 (C)

成分	% wt./wt.
活性化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール (70% 溶液)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
風味料	0.035 ml
着色剤	0.5 mg
蒸留水	100 ml にするのに十分な量

10

20

【0391】

成分を混合して、経口投与用の懸濁剤を形成する。

【0392】

【表 1 1】

非経口用処方 (D)

成分	% wt./wt.
活性成分	0.25 g
塩化ナトリウム	等張にするのに十分な量
注射用水	100 ml

30

【0393】

活性成分を注射用水の一部に溶解する。次に、十分量の塩化ナトリウムを攪拌しながら加えて、溶液を等張にする。注射用水の残りをを用いて溶液の重量にして、0.2 μm 膜フィルターを通して濾過して、滅菌条件下で包装する。

【0394】

【表 1 2】

坐剤用処方(E)

成分	% wt./wt.
活性成分	1.0%
ポリエチレングリコール 1000	74.5%
ポリエチレングリコール 4000	24.5%

40

【0395】

成分と一緒に溶融し、蒸気浴上で混合して、総重量 2.5 g を含有する型へと注ぐ。

【0396】

具体的形態において、又は開示された機能を実行するための手段に関して表現された、

50

上述の記載、又は以下の特許請求の範囲で開示される特徴、あるいは、開示された結果を達成するための方法もしくはプロセスは、必要に応じて、別々に、又はそのような特徴の任意の組み合わせにおいて、その多様な形態で本発明を実現するために利用しうる。

【 0 3 9 7 】

上述の発明は、明確化及び理解を目的として、説明及び実例により、幾らか詳細に記載してきた。変更及び改変が添付の特許請求の範囲内で実践しうるものが、当業者には明らかであろう。したがって、上記記載は例示的なものであって、限定的なものではないことが理解されるべきである。したがって、本発明の範囲は、上記の記載を参照して決定されるものではなく、以下に添付の特許請求の範囲を参照し、そのような請求項が権利を与えられるものに対する均等物の全ての範囲とともに決定されるべきである。

10

【 0 3 9 8 】

本出願中に引用された全ての特許、特許出願及び刊行物は、これにより、各特許、特許出願又は刊行物が個々に示されるような範囲まで、全ての目的に関し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ブラザートン - プレイス, クリスティーン・イー
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 7、サニーベイル、ステラ・コート 8 4 8

(72)発明者 カーティス, デニス・ジョン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 4 3、マウンテン・ビュー、ピクトリー・アベニュー
4 5 9

(72)発明者 ヤン, ミンミン
中華人民共和国、ナンジン 2 1 0 0 2 9、1 2 - 7 0 5、モシュウ・レイク・イースト・ロード
9

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2005-507380(JP,A)
特表2005-526846(JP,A)
国際公開第00/003998(WO,A1)
国際公開第06/037117(WO,A1)
国際公開第04/052862(WO,A1)
Brugel, Todd A. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006年, Vol.16(13), p.3510-3513

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)