

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-511628

(P2009-511628A)

(43) 公表日 平成21年3月19日(2009.3.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 307/56 (2006.01)</b>	C07D 307/56	4C063
<b>C07D 409/12 (2006.01)</b>	C07D 409/12 C S P	4C081
<b>A61K 31/496 (2006.01)</b>	A61K 31/496	4C084
<b>C07D 403/12 (2006.01)</b>	C07D 403/12	4C086
<b>A61K 31/454 (2006.01)</b>	A61K 31/454	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 180 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-536627 (P2008-536627)	(71) 出願人	390033008 ジャンセン・ファーマシューチカ・ナーム ローゼ・フェンノートシャツプ JANSSEN PHARMACEUTICA NAAMLOZE VENNOOTSCHAP ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト ウルンホウトセベーク30
(86) (22) 出願日	平成18年10月17日 (2006.10.17)	(74) 代理人	110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成20年6月3日 (2008.6.3)	(72) 発明者	バレンタイン, シエリー・ケイ アメリカ合衆国ペンシルベニア州1944 6ランスデイル・アームストロングドライブ1985
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/060028		
(87) 国際公開番号	W02007/048088		
(87) 国際公開日	平成19年4月26日 (2007.4.26)		
(31) 優先権主張番号	60/727, 687		
(32) 優先日	平成17年10月18日 (2005.10.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

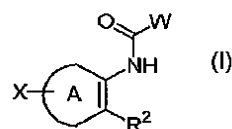
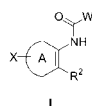
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 FLT3キナーゼの阻害方法

(57) 【要約】

本発明の化合物 (I) :

【化1】



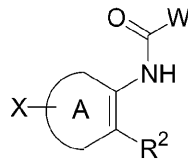
またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を用いて細胞または被験体におけるFLT3のキナーゼ活性を低下させるか或は抑制する方法、そして前記化合物を被験体における細胞増殖性疾患および/またはFLT3関連疾患を予防または治療する目的で用いること。本発明は、更に、癌および他の細胞増殖性疾患の如き状態を治療する方法にも向けたものである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

細胞における FLT 3 のキナーゼ活性を低下させる方法であって、前記細胞を式 I :

## 【化 1】



I

10

{ 式中、

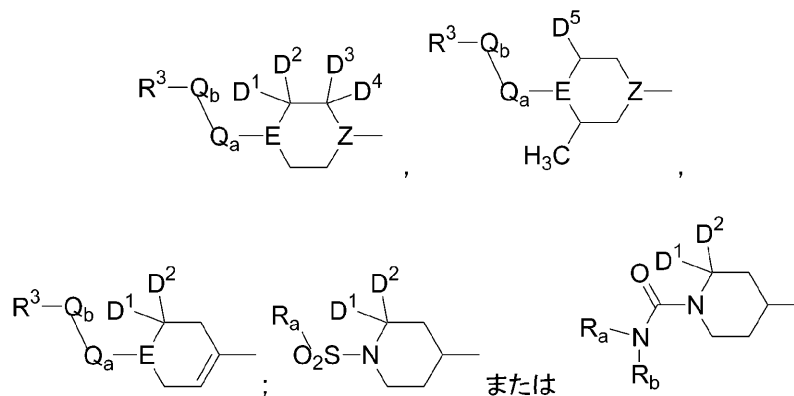
A は、フェニルまたはピリジル [ これらはいずれもクロロ、フルオロ、メチル、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、 $-S$  (アルキル)、 $-O$  (アルキル) または 4 - アミノフェニルの中の 1 つで置換されているもよい ] であり；

W は、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニル [ これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結しているもよく、ここで、前記ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している  $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OMe$  または  $-CF_3$  置換基を 1 個含有しているもよい ] であり；

$R^2$  は、シクロアルキル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル [ これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロおよび  $C_{(1-3)}$  アルキルの各々の 1 または 2 個で置換されているもよいが、但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素 - 炭素結合を通して連結していることを条件とする ] であり；

X は、

## 【化 2】



30

であり；

Z は、 $CH$  または  $N$  であり；

$D^1$  および  $D^2$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

$D^3$  および  $D^4$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

$D^5$  は、水素または  $-CH_3$  [ ここで、前記  $-CH_3$  は相対的に *syn* または *anti* 配向しているもよい ] であり；

$R_a$  および  $R_b$  は、独立して、水素、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

E は、 $N$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $SO$  または  $SO_2$  であるが、但し下記の 3 条件： $Q_a$  が存在せず、 $Q_b$  が存在せずかつ  $R^3$  がアミノ基または環式アミノ基である [ ここで、E との結合点は  $N$

40

50

である]を同時に満たす時にはEがNでなくてもよいことを条件とし;

$Q_a$ は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ またはC(O)であり;

$Q_b$ は、存在しないか、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ またはC(O)であるが、但し $Q_a$ がC(O)の時には $Q_b$ がC(O)でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、EがNでありかつ $Q_a$ が存在しない時には $Q_b$ が $-NH-$ でなくてもよいことも条件とし、更に、 $R^3$ がアミノ基または環式アミノ基( $Q_b$ との結合点はNである)の時には $Q_b$ が $-NH-$ でなくてもよいことも条件とし;

$R^3$ は、水素、ヒドロキシアルキルアミノ、(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2-$ アルキル- $R^4$ 、 $-NH_2$ または5もしくは6員環[これはヘテロ原子Nを少なくとも1個含有しかつ場合によりS、 $SO_2$ 、NおよびOから選択される追加的ヘテロ部分を含もっていてもよく、そしてこの5もしくは6員環は飽和、部分不飽和または芳香であってもよく、ここで、この5もしくは6員環の中の芳香窒素はN-オキサイドとして存在していてもよく、そしてこの5もしくは6員環は場合によりメチル、ハロゲン、アルキルアミノまたはアルコキシで置換されていてもよい]であり; $R^3$ はまた存在していなくてもよいが、但しEが窒素の時には $R^3$ が存在することを条件とし;

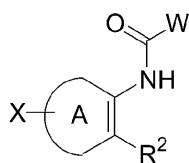
$R^4$ は、水素、 $-OH$ 、アルコキシ、カルボキシ、カルボキサミドまたはカルバモイルである}

で表される化合物またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩と接触させる段階を含んで成る方法。

【請求項2】

細胞におけるFLT3のキナーゼ活性を抑制する方法であって、前記細胞を式I:

【化3】



I

{式中、

Aは、フェニルまたはピリジル[これらはいずれもクロロ、フルオロ、メチル、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル)<sub>2</sub>、 $-S$ (アルキル)、 $-O$ (アルキル)または4-アミノフェニルの中の1つで置換されていてもよい]であり;

Wは、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4トリアゾリルまたはフラニル[これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OMe$ または $-CF_3$ 置換基を1個含有していてもよい]であり;

$R^2$ は、シクロアルキル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル[これらはいずれも独立して下記:クロロ、フルオロおよびC(1-3)アルキルの各々の1または2個で置換されていてもよいが、但しテトラヒドロピリジルが環Aと炭素-炭素結合を通して連結していることを条件とする]であり;

Xは、

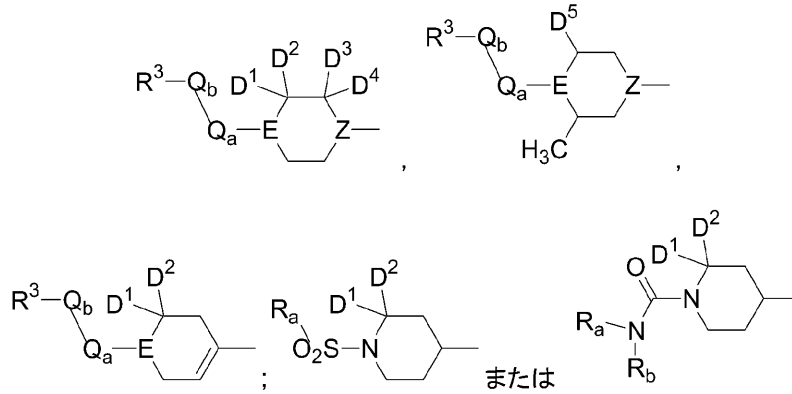
10

20

30

40

## 【化 4】



10

であり；

Z は、CH または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>5</sup> は、水素または -CH<sub>3</sub> [ここで、前記 -CH<sub>3</sub> は相対的に *syn* または *anti* 配向していてもよい] であり；

20

R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、独立して、水素，シクロアルキル，ハロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

E は、N，S，O，SO または SO<sub>2</sub> であるが、但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> は、存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であり；

Q<sub>b</sub> は、存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であるが、但し Q<sub>a</sub> が C(O) の時には Q<sub>b</sub> が C(O) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 (Q<sub>b</sub> との結合点は N である) の時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし；

30

R<sup>3</sup> は、水素，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，アルキルアミノ，アミノアルキル，ジヒドロキシアルキル，アルコキシ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキル，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup>，-NH<sub>2</sub> または 5 もしくは 6 員環 [これはヘテロ原子 N を少なくとも 1 個含有しかつ場合により S，SO<sub>2</sub>，N および O から選択される追加的ヘテロ部分を含有していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は飽和，部分不飽和または芳香であってもよく、ここで、この 5 もしくは 6 員環の中の芳香窒素は N-オキサイドとして存在していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は場合によりメチル，ハロゲン，アルキルアミノまたはアルコキシで置換されていてもよい] であり； R<sup>3</sup> はまた存在していなくてもよいが、但し E が窒素の時には R<sup>3</sup> が存在することを条件とし；

40

R<sup>4</sup> は、水素，-OH，アルコキシ，カルボキシ，カルボキサミドまたはカルバモイルである；

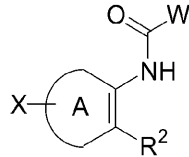
で表される化合物またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩と接触させる段階を含んで成る方法。

## 【請求項 3】

被験体における FLT 3 のキナーゼ活性を低下させる方法であって、前記被験体に式 I

：

## 【化5】



I

{ 式中、

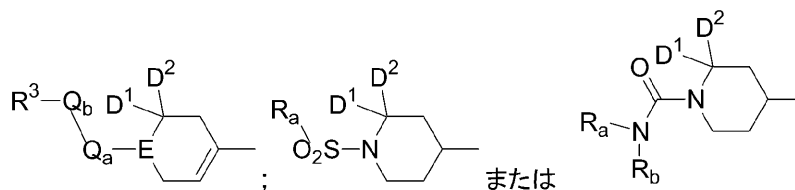
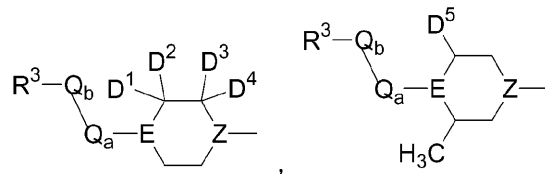
A は、フェニルまたはピリジル [ これらはいずれもクロロ、フルオロ、メチル、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、 $-S$  (アルキル)、 $-O$  (アルキル) または 4 - アミノフェニルの中の 1 つで置換されている ] であり；

W は、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニル [ これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結している ] であり、ここで、前記ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している  $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OMe$  または  $-CF_3$  置換基を 1 個含有している ] であり；

$R^2$  は、シクロアルキル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル [ これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロおよび  $C_{(1-3)}$  アルキルの各々の 1 または 2 個で置換されている ] であり、但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素 - 炭素結合を通して連結していることを条件とする ] であり；

X は、

## 【化6】



であり；

Z は、 $CH$  または  $N$  であり；

$D^1$  および  $D^2$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

$D^3$  および  $D^4$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

$D^5$  は、水素または  $-CH_3$  [ ここで、前記  $-CH_3$  は相対的に *syn* または *anti* 配向している ] であり；

$R_a$  および  $R_b$  は、独立して、水素、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

E は、 $N$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $SO$  または  $SO_2$  であるが、但し下記の 3 条件： $Q_a$  が存在せず、 $Q_b$  が存在せずかつ  $R^3$  がアミノ基または環式アミノ基である [ ここで、E との結合点は  $N$  である ] を同時に満たす時には E が  $N$  でなくてもよいことを条件とし；

$Q_a$  は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$  または  $C(O)$  であり；

$Q_b$  は、存在しないか、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$  または  $C(O)$  であるが、但し  $Q_a$  が  $C(O)$  の時には  $Q_b$  が  $C(O)$  でなくてもよいことを条件とし、かつ更

10

20

30

40

50

に、EがNでありかつ $Q_a$ が存在しない時には $Q_b$ が-NH-でなくてもよいことも条件とし、更に、 $R^3$ がアミノ基または環式アミノ基( $Q_b$ との結合点はNである)の時には $Q_b$ が-NH-でなくてもよいことも条件とし；

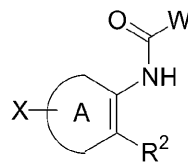
$R^3$ は、水素、ヒドロキシアルキルアミノ、(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-CN、-SO<sub>2</sub>-アルキル- $R^4$ 、-NH<sub>2</sub>または5もしくは6員環[これはヘテロ原子Nを少なくとも1個含有しかつ場合によりS、SO<sub>2</sub>、NおよびOから選択される追加的ヘテロ部分を含んではいてもよく、そしてこの5もしくは6員環は飽和、部分不飽和または芳香であってもよく、ここで、この5もしくは6員環の中の芳香窒素はN-オキサイドとして存在していてもよく、そしてこの5もしくは6員環は場合によりメチル、ハロゲン、アルキルアミノまたはアルコキシで置換されていてもよい]であり； $R^3$ はまた存在していなくてもよいが、但しEが窒素の時には $R^3$ が存在することを条件とし；

$R^4$ は、水素、-OH、アルコキシ、カルボキシ、カルボキサミドまたはカルバモイルである；

で表される化合物またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を投与する段階を含んで成る方法。

【請求項4】

被験体におけるFLT3のキナーゼ活性を抑制する方法であって、前記被験体に式I：  
【化7】



I

{式中、

Aは、フェニルまたはピリジル[これらはいずれもクロロ、フルオロ、メチル、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(アルキル)、-N(アルキル)<sub>2</sub>、-S(アルキル)、-O(アルキル)または4-アミノフェニルの中の1つで置換されていてもよい]であり；

Wは、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4-トリアゾリルまたはフラニル[これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4-トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OMeまたは-CF<sub>3</sub>置換基を1個含有していてもよい]であり；

$R^2$ は、シクロアルキル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル[これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロおよびC(1-3)アルキルの各々の1または2個で置換されていてもよいが、但しテトラヒドロピリジルが環Aと炭素-炭素結合を通して連結していることを条件とする]であり；

Xは、

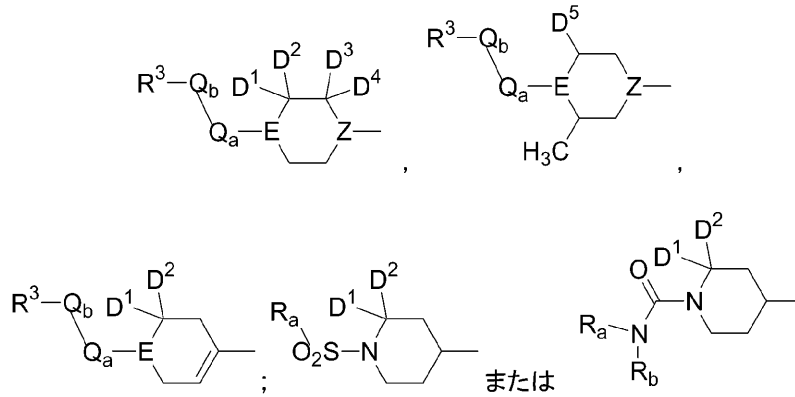
10

20

30

40

## 【化 8】



10

であり；

Z は、CH または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>5</sup> は、水素または -CH<sub>3</sub> [ここで、前記 -CH<sub>3</sub> は相対的に *syn* または *anti* 配向していてもよい] であり；

20

R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、独立して、水素，シクロアルキル，ハロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

E は、N，S，O，SO または SO<sub>2</sub> であるが、但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> は、存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であり；

Q<sub>b</sub> は、存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であるが、但し Q<sub>a</sub> が C(O) の時には Q<sub>b</sub> が C(O) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 (Q<sub>b</sub> との結合点は N である) の時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし；

30

R<sup>3</sup> は、水素，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，アルキルアミノ，アミノアルキル，ジヒドロキシアルキル，アルコキシ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキル，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup>，-NH<sub>2</sub> または 5 もしくは 6 員環 [これはヘテロ原子 N を少なくとも 1 個含有しかつ場合により S，SO<sub>2</sub>，N および O から選択される追加的ヘテロ部分を含有していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は飽和，部分不飽和または芳香であってもよく、ここで、この 5 もしくは 6 員環の中の芳香窒素は N-オキサイドとして存在していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は場合によりメチル，ハロゲン，アルキルアミノまたはアルコキシで置換されていてもよい] であり；R<sup>3</sup> はまた存在していなくてもよいが、但し E が窒素の時には R<sup>3</sup> が存在することを条件とし；

40

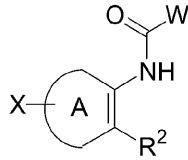
R<sup>4</sup> は、水素，-OH，アルコキシ，カルボキシ，カルボキサミドまたはカルバモイルである；

で表される化合物またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を投与する段階を含んで成る方法。

## 【請求項 5】

被験体における FLT 3 関連疾患を予防する方法であって、前記被験体に式 I：

## 【化 9】



I

{ 式中、

A は、フェニルまたはピリジル [ これらはいずれもクロロ、フルオロ、メチル、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、 $-S$  (アルキル)、 $-O$  (アルキル) または 4 - アミノフェニルの中の 1 つで置換されている ] であり；

10

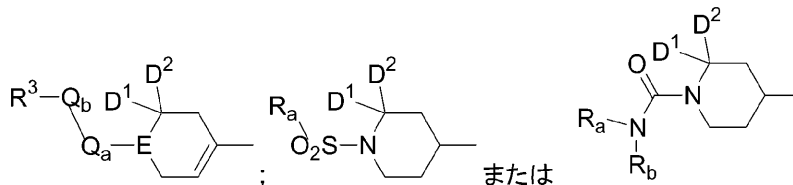
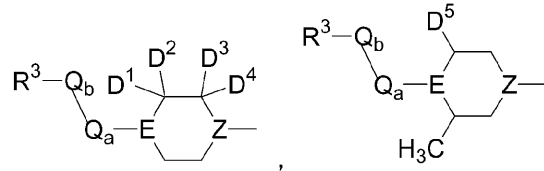
W は、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニル [ これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結している ] であり、ここで、前記ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している  $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OMe$  または  $-CF_3$  置換基を 1 個含有している ] であり；

$R^2$  は、シクロアルキル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル [ これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロおよび  $C_{(1-3)}$  アルキルの各々の 1 または 2 個で置換されている ] であり、但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素 - 炭素結合を通して連結していることを条件とする ] であり；

20

X は、

## 【化 10】



30

であり；

Z は、 $CH$  または  $N$  であり；

$D^1$  および  $D^2$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

$D^3$  および  $D^4$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

40

$D^5$  は、水素または  $-CH_3$  [ ここで、前記  $-CH_3$  は相対的に *syn* または *anti* 配向している ] であり；

$R_a$  および  $R_b$  は、独立して、水素、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

E は、 $N$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $SO$  または  $SO_2$  であるが、但し下記の 3 条件： $Q_a$  が存在せず、 $Q_b$  が存在せずかつ  $R^3$  がアミノ基または環式アミノ基である [ ここで、E との結合点は  $N$  である ] を同時に満たす時には E が  $N$  でなくてもよいことを条件とし；

$Q_a$  は、存在しないか、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$  または  $C(O)$  であり；

$Q_b$  は、存在しないか、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$  または  $C(O)$  であるが、但し  $Q_a$  が  $C(O)$  の時には  $Q_b$  が  $C(O)$  でなくてもよいことを条件とし、かつ更

50



に、EがNでありかつQ<sub>a</sub>が存在しない時にはQ<sub>b</sub>が-NH-でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup>がアミノ基または環式アミノ基(Q<sub>b</sub>との結合点はNである)の時にはQ<sub>b</sub>が-NH-でなくてもよいことも条件とし；

R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシアルキルアミノ、(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-CN、-SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup>、-NH<sub>2</sub>または5もしくは6員環[これはヘテロ原子Nを少なくとも1個含有しかつ場合によりS、SO<sub>2</sub>、NおよびOから選択される追加的ヘテロ部分を含んではいてもよく、そしてこの5もしくは6員環は飽和、部分不飽和または芳香であってもよく、ここで、この5もしくは6員環の中の芳香窒素はN-オキサイドとして存在していてもよく、そしてこの5もしくは6員環は場合によりメチル、ハロゲン、アルキルアミノまたはアルコキシで置換されていてもよい]であり；R<sup>3</sup>はまた存在していなくてもよいが、但しEが窒素の時にはR<sup>3</sup>が存在することを条件とし；

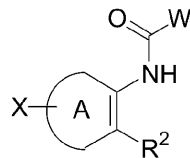
R<sup>4</sup>は、水素、-OH、アルコキシ、カルボキシ、カルボキサミドまたはカルバモイルである}

で表される化合物またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩および製薬学的に受け入れられる担体を含んでは成る製薬学的組成物を予防的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

【請求項6】

被験体におけるFLT3関連疾患を治療する方法であって、前記被験体に式I：

【化11】



I

{式中、

Aは、フェニルまたはピリジル[これらはいずれもクロロ、フルオロ、メチル、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(アルキル)、-N(アルキル)<sub>2</sub>、-S(アルキル)、-O(アルキル)または4-アミノフェニルの中の1つで置換されていてもよい]であり；

Wは、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4-トリアゾリルまたはフラニル[これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4-トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OMeまたは-CF<sub>3</sub>置換基を1個含有していてもよい]であり；

R<sup>2</sup>は、シクロアルキル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル[これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロおよびC<sub>(1-3)</sub>アルキルの各々の1または2個で置換されていてもよいが、但しテトラヒドロピリジルが環Aと炭素-炭素結合を通して連結していることを条件とする]であり；

Xは、

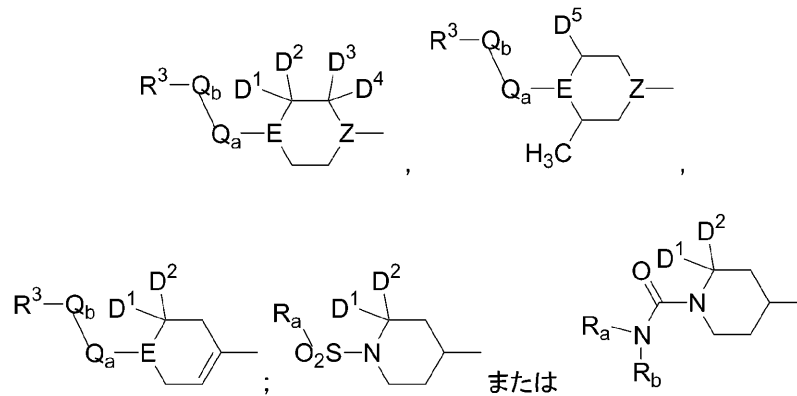
10

20

30

40

## 【化 1 2】



10

20

30

40

であり；

Z は、CH または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>5</sup> は、水素または -CH<sub>3</sub> [ここで、前記 -CH<sub>3</sub> は相対的に *syn* または *anti* 配向していてもよい] であり；

R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、独立して、水素，シクロアルキル，ハロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

E は、N，S，O，SO または SO<sub>2</sub> であるが、但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> は、存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であり；

Q<sub>b</sub> は、存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であるが、但し Q<sub>a</sub> が C(O) の時には Q<sub>b</sub> が C(O) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 (Q<sub>b</sub> との結合点は N である) の時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし；

R<sup>3</sup> は、水素，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，アルキルアミノ，アミノアルキル，ジヒドロキシアルキル，アルコキシ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキル，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup>，-NH<sub>2</sub> または 5 もしくは 6 員環 [これはヘテロ原子 N を少なくとも 1 個含有しかつ場合により S，SO<sub>2</sub>，N および O から選択される追加的ヘテロ部分を含有していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は飽和，部分不飽和または芳香であってもよく、ここで、この 5 もしくは 6 員環の中の芳香窒素は N-オキサイドとして存在していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は場合によりメチル，ハロゲン，アルキルアミノまたはアルコキシで置換されていてもよい] であり；R<sup>3</sup> はまた存在していなくてもよいが、但し E が窒素の時には R<sup>3</sup> が存在することを条件とし；

R<sup>4</sup> は、水素，-OH，アルコキシ，カルボキシ，カルボキサミドまたはカルバモイルである；

で表される化合物またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩および製薬学的に受け入れられる担体を含有して成る製薬学的組成物を治療的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

## 【請求項 7】

更に化学療法薬を投与することも含んで成る請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 8】

更に遺伝子療法を施すことも含んで成る請求項 6 記載の方法。

50

## 【請求項 9】

更に免疫療法を施すことも含んで成る請求項 6 記載の方法。

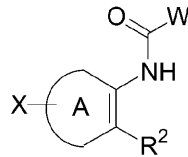
## 【請求項 10】

更に放射線療法を施すことも含んで成る請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 11】

被験体における細胞増殖性疾患を治療する方法であって、前記被験体に式 I :

## 【化 13】



I

10

{ 式中、

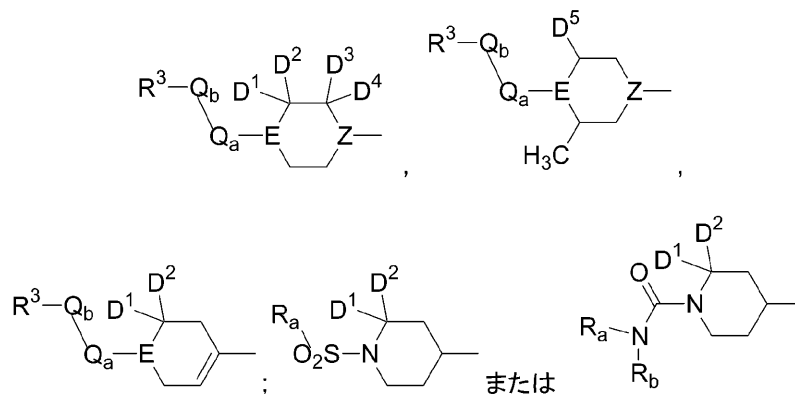
A は、フェニルまたはピリジル [ これらはいずれもクロロ、フルオロ、メチル、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、 $-S$  (アルキル)、 $-O$  (アルキル) または 4 - アミノフェニルの中の 1 つで置換されていてもよい ] であり；

W は、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニル [ これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している  $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OMe$  または  $-CF_3$  置換基を 1 個含有していてもよい ] であり；

$R^2$  は、シクロアルキル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル [ これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロおよび  $C_{(1-3)}$  アルキルの各々の 1 または 2 個で置換されていてもよいが、但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素 - 炭素結合を通して連結していることを条件とする ] であり；

X は、

## 【化 14】



30

40

であり；

Z は、 $CH$  または  $N$  であり；

$D^1$  および  $D^2$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

$D^3$  および  $D^4$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

$D^5$  は、水素または  $-CH_3$  [ ここで、前記  $-CH_3$  は相対的に *syn* または *anti* 配向していてもよい ] であり；

$R_a$  および  $R_b$  は、独立して、水素、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

50

E は、N, S, O, SO または SO<sub>2</sub> であるが、但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず、Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> は、存在しないか、-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であり；

Q<sub>b</sub> は、存在しないか、-NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であるが、但し Q<sub>a</sub> が C(O) の時には Q<sub>b</sub> が C(O) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 (Q<sub>b</sub> との結合点は N である) の時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし；

R<sup>3</sup> は、水素、ヒドロキシアルキルアミノ、(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、-COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup>, -NH<sub>2</sub> または 5 もしくは 6 員環 [これはヘテロ原子 N を少なくとも 1 個含有しかつ場合により S, SO<sub>2</sub>, N および O から選択される追加的ヘテロ部分を含んでいるとしてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は飽和、部分不飽和または芳香であってもよく、ここで、この 5 もしくは 6 員環の中の芳香窒素は N-オキサイドとして存在しているとしてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は場合によりメチル、ハロゲン、アルキルアミノまたはアルコキシで置換されているとしてもよい] であり；R<sup>3</sup> はまた存在していなくてもよいが、但し E が窒素の時には R<sup>3</sup> が存在することを条件とし；

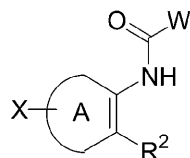
R<sup>4</sup> は、水素、-OH, アルコキシ, カルボキシ, カルボキサミドまたはカルバモイルである } 20

で表される化合物またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を腔内医学器具を用いて前記化合物を放出させることによる制御送達によって治療的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

【請求項 1 2】

被験体における FLT 3 関連疾患を治療する方法であって、前記被験体に式 I：

【化 1 5】



I

{ 式中、

A は、フェニルまたはピリジル [これらはいずれもクロロ, フルオロ, メチル, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(アルキル), -N(アルキル)<sub>2</sub>, -S(アルキル), -O(アルキル) または 4-アミノフェニルの中の 1 つで置換されているとしてもよい] であり；

W は、ピロリル, イミダゾリル, イソオキサゾリル, オキサゾリル, 1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニル [これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結しているとしてもよく、ここで、前記ピロリル, イミダゾリル, イソオキサゾリル, オキサゾリル, 1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している -Cl, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OMe または -CF<sub>3</sub> 置換基を 1 個含有しているとしてもよい] であり；

R<sup>2</sup> は、シクロアルキル, チオフェニル, ジヒドロスルホピラニル, フェニル, フラニル, テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル [これらはいずれも独立して下記：クロロ, フルオロおよび C<sub>(1-3)</sub>アルキルの各々の 1 または 2 個で置換されているとしてもよいが、但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素-炭素結合を通して連結していることを条件とする] であり；

X は、

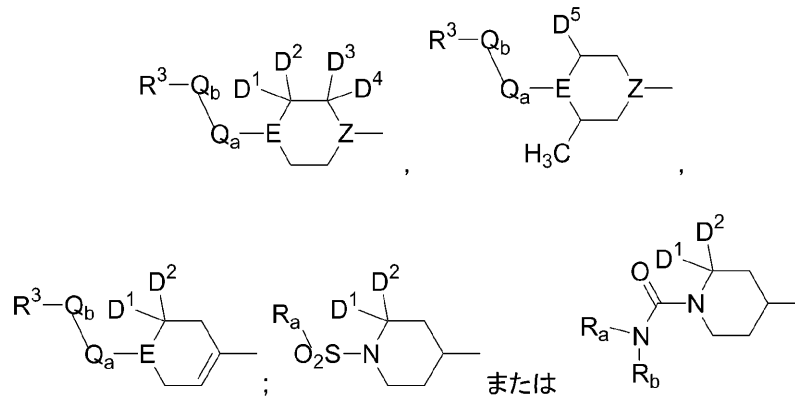
10

20

30

40

## 【化 1 6】



10

であり；

Z は、CH または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>5</sup> は、水素または -CH<sub>3</sub> [ここで、前記 -CH<sub>3</sub> は相対的に *syn* または *anti* 配向していてもよい] であり；

20

R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、独立して、水素，シクロアルキル，ハロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

E は、N，S，O，SO または SO<sub>2</sub> であるが、但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> は、存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であり；

Q<sub>b</sub> は、存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であるが、但し Q<sub>a</sub> が C(O) の時には Q<sub>b</sub> が C(O) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 (Q<sub>b</sub> との結合点は N である) の時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし；

30

R<sup>3</sup> は、水素，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，アルキルアミノ，アミノアルキル，ジヒドロキシアルキル，アルコキシ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキル，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup>，-NH<sub>2</sub> または 5 もしくは 6 員環 [これはヘテロ原子 N を少なくとも 1 個含有しかつ場合により S，SO<sub>2</sub>，N および O から選択される追加的ヘテロ部分を含有していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は飽和，部分不飽和または芳香であってもよく、ここで、この 5 もしくは 6 員環の中の芳香窒素は N-オキサイドとして存在していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は場合によりメチル，ハロゲン，アルキルアミノまたはアルコキシで置換されていてもよい] であり；R<sup>3</sup> はまた存在していなくてもよいが、但し E が窒素の時には R<sup>3</sup> が存在することを条件とし；

40

R<sup>4</sup> は、水素，-OH，アルコキシ，カルボキシ，カルボキサミドまたはカルバモイルである；

で表される化合物またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を腔内医学器具を用いて前記化合物を放出させることによる制御送達によって治療的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

## 【請求項 1 3】

前記腔内医学器具がステントを含んで成る請求項 1 1 記載の方法。

## 【請求項 1 4】

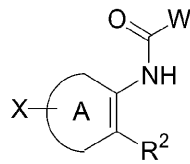
前記腔内医学器具がステントを含んで成る請求項 1 2 記載の方法。

50

## 【請求項 15】

被験体における細胞増殖性疾患を治療する方法であって、前記被験体に標的剤と連結させておいた式 I :

## 【化 17】



I

10

{ 式中、

A は、フェニルまたはピリジル [ これらはいずれもクロロ、フルオロ、メチル、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、 $-S$  (アルキル)、 $-O$  (アルキル) または 4 - アミノフェニルの中の 1 つで置換されていてもよい ] であり；

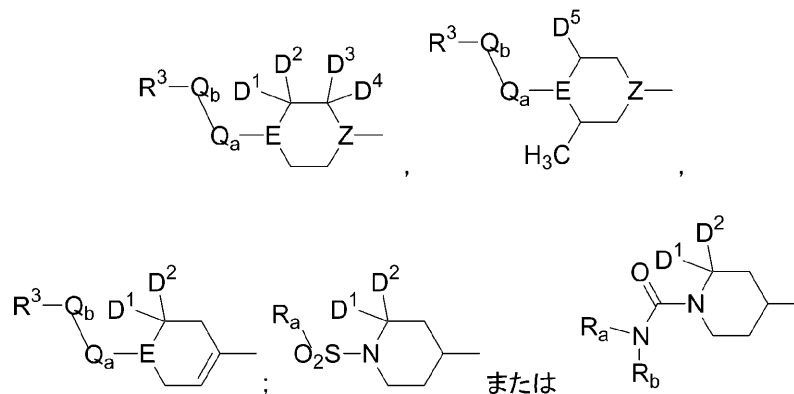
W は、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニル [ これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している  $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OMe$  または  $-CF_3$  置換基を 1 個含有していてもよい ] であり；

$R^2$  は、シクロアルキル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル [ これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロおよび  $C_{(1-3)}$  アルキルの各々の 1 または 2 個で置換されていてもよいが、但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素 - 炭素結合を通して連結していることを条件とする ] であり；

20

X は、

## 【化 18】



30

であり；

Z は、 $CH$  または  $N$  であり；

$D^1$  および  $D^2$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

40

$D^3$  および  $D^4$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

$D^5$  は、水素または  $-CH_3$  [ ここで、前記  $-CH_3$  は相対的に *syn* または *anti* 配向していてもよい ] であり；

$R_a$  および  $R_b$  は、独立して、水素、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

E は、 $N$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $SO$  または  $SO_2$  であるが、但し下記の 3 条件： $Q_a$  が存在せず、 $Q_b$  が存在せずかつ  $R^3$  がアミノ基または環式アミノ基である [ ここで、E との結合点は  $N$  である ] を同時に満たす時には E が  $N$  でなくてもよいことを条件とし；

50

Q<sub>a</sub>は、存在しないか、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-またはC(O)であり；  
 Q<sub>b</sub>は、存在しないか、-NH-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-またはC(O)であるが、但しQ<sub>a</sub>がC(O)の時にはQ<sub>b</sub>がC(O)でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、EがNでありかつQ<sub>a</sub>が存在しない時にはQ<sub>b</sub>が-NH-でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup>がアミノ基または環式アミノ基(Q<sub>b</sub>との結合点はNである)の時にはQ<sub>b</sub>が-NH-でなくてもよいことも条件とし；

R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシアルキルアミノ、(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、-COOH、-CONH<sub>2</sub>、-CN、-SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup>、-NH<sub>2</sub>または5もしくは6員環[これはヘテロ原子Nを少なくとも1個含有しかつ場合によりS、SO<sub>2</sub>、NおよびOから選択される追加的ヘテロ部分を含んでいるとしてもよく、そしてこの5もしくは6員環は飽和、部分不飽和または芳香であってもよく、ここで、この5もしくは6員環の中の芳香窒素はN-オキサイドとして存在しているとしてもよく、そしてこの5もしくは6員環は場合によりメチル、ハロゲン、アルキルアミノまたはアルコキシで置換されているとしてもよい]であり；R<sup>3</sup>はまた存在していなくてもよいが、但しEが窒素の時にはR<sup>3</sup>が存在することを条件とし；

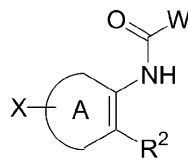
R<sup>4</sup>は、水素、-OH、アルコキシ、カルボキシ、カルボキサミドまたはカルバモイルである}

で表される化合物またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を治療的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

【請求項16】

被験体におけるFLT3関連疾患を治療する方法であって、前記被験体に標的剤と連結させておいた式I：

【化19】



I

{式中、

Aは、フェニルまたはピリジル[これらはいずれもクロロ、フルオロ、メチル、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NH(アルキル)、-N(アルキル)<sub>2</sub>、-S(アルキル)、-O(アルキル)または4-アミノフェニルの中の1つで置換されているとしてもよい]であり；

Wは、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4トリアゾリルまたはフラニル[これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結しているとしてもよく、ここで、前記ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1,2,4トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している-C1、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OMeまたは-CF<sub>3</sub>置換基を1個含有しているとしてもよい]であり；

R<sup>2</sup>は、シクロアルキル、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル[これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロおよびC(1-3)アルキルの各々の1または2個で置換されているとしてもよいが、但しテトラヒドロピリジルが環Aと炭素-炭素結合を通して連結していることを条件とする]であり；

Xは、

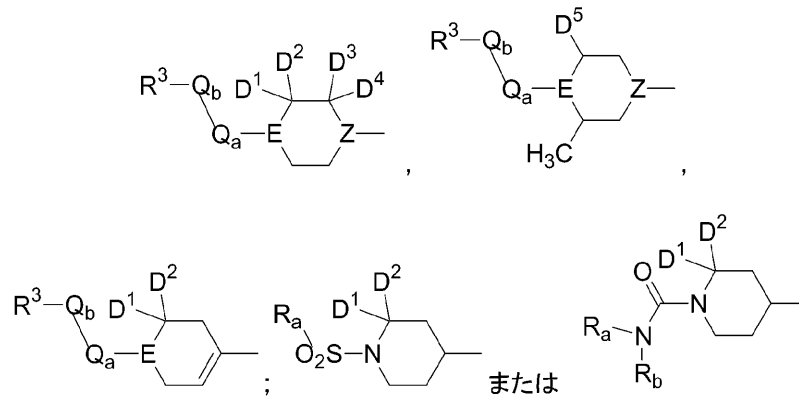
10

20

30

40

## 【化 2 0】



10

20

30

40

50

であり；

Z は、CH または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>5</sup> は、水素または -CH<sub>3</sub> [ここで、前記 -CH<sub>3</sub> は相対的に *syn* または *anti* 配向していてもよい] であり；

R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、独立して、水素，シクロアルキル，ハロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

E は、N，S，O，SO または SO<sub>2</sub> であるが、但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> は、存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であり；

Q<sub>b</sub> は、存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であるが、但し Q<sub>a</sub> が C(O) の時には Q<sub>b</sub> が C(O) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 (Q<sub>b</sub> との結合点は N である) の時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし；

R<sup>3</sup> は、水素，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，アルキルアミノ，アミノアルキル，ジヒドロキシアルキル，アルコキシ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキル，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup>，-NH<sub>2</sub> または 5 もしくは 6 員環 [これはヘテロ原子 N を少なくとも 1 個含有しかつ場合により S，SO<sub>2</sub>，N および O から選択される追加的ヘテロ部分を含有していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は飽和，部分不飽和または芳香であってもよく、ここで、この 5 もしくは 6 員環の中の芳香窒素は N-オキサイドとして存在していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は場合によりメチル，ハロゲン，アルキルアミノまたはアルコキシで置換されていてもよい] であり；R<sup>3</sup> はまた存在していなくてもよいが、但し E が窒素の時には R<sup>3</sup> が存在することを条件とし；

R<sup>4</sup> は、水素，-OH，アルコキシ，カルボキシ，カルボキサミドまたはカルバモイルである；

で表される化合物またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を治療的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

## 【請求項 17】

A がクロロ，フルオロまたはメチルのうちの 1 つで置換されていてもよいフェニルであり；

W がピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリル，1，2，4 トリアゾリルまたはフラニル [これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、

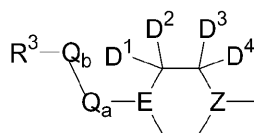


ここで、前記ピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリル，1，2，4トリアゾリルまたはフラニルは他のいずれかの炭素と連結している - C1，- CN，- NO<sub>2</sub>，- OMeまたは - CF<sub>3</sub>置換基を1個含有していてもよい]であり；

R<sup>2</sup>がシクロアルキル，チオフェニル，ジヒドロスルホピラニル，フェニル，フラニル，テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル[これらはいずれも独立して下記：クロロ，フルオロおよびC<sub>(1-3)</sub>アルキルの各々の1または2個で置換されていてもよいが，但しテトラヒドロピリジルが環Aと炭素-炭素結合を通して連結していることを条件とする]であり；

Xが

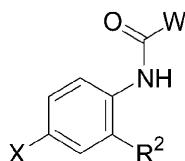
【化21】



10

でありそして式II；

【化22】



20

II

に示すようにフェニルA環と窒素置換基に対してパラ位に結合しており；

ZがCHまたはNであり；

D<sup>1</sup>およびD<sup>2</sup>が各々水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup>およびD<sup>4</sup>が水素であり；

EがNまたはSO<sub>2</sub>であるが；但し下記の3条件：Q<sub>a</sub>が存在せず，Q<sub>b</sub>が存在せずかつR<sup>3</sup>がアミノ基または環式アミノ基である[ここで、Eとの結合点はNである]を同時に満たす時にはEがNでなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub>が存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-またはC(O)であり；

30

Q<sub>b</sub>が存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-またはC(O)であるが，但しQ<sub>a</sub>がC(O)の時にはQ<sub>b</sub>がC(O)でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、EがNでありかつQ<sub>a</sub>が存在しない時にはQ<sub>b</sub>が-NH-でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup>がアミノ基または環式アミノ基(Q<sub>b</sub>との結合点はNである)の時にはQ<sub>b</sub>が-NH-でなくてもよいことも条件とし；そして

R<sup>3</sup>が水素，ピペリジニル，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，イミダゾリル，1-メチルイミダゾリル，ピリジル，ピリジルN-オキサイド，ヒドロキシアルキル，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，-NH<sub>2</sub>，モルホリニルであり；R<sup>3</sup>はまた存在していなくてもよいが，但しEが窒素の時にはR<sup>3</sup>が存在することを条件とする；

40

請求項1-16のいずれか記載の方法。

【請求項18】

Aがフェニルであり；

Wがピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリルまたは1，2，4トリアゾリル[これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリルまたは1，2，4トリアゾリルは他のいずれかの炭素と連結している - C1，- CN，- NO<sub>2</sub>，- OMeまたは - CF<sub>3</sub>置換基を1個含有していてもよい]であり；

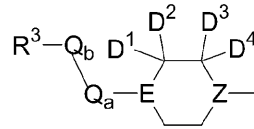
R<sup>2</sup>がシクロアルキル，フラニルまたはテトラヒドロピリジル[これらはいずれも独立してクロロ，フルオロおよびC<sub>(1-3)</sub>アルキルから成る群から選択される置換基の各々

50

の 1 または 2 個で置換されていてもよいが、但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素 - 炭素結合を通して連結しているべきであることを条件とする] であり；

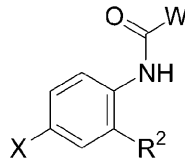
X が

【化 2 3】



でありそして式 I I ；

【化 2 4】



II

に示すようにフェニル A 環と窒素置換基に対してパラ位に結合しており；

Z が C H または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> が各々水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> が水素であり；

E が N または S O<sub>2</sub> であるが；但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> が存在しないか，- C H<sub>2</sub> - ， - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - または C ( O ) であり；

Q<sub>b</sub> が存在しないか，- N H - ， - C H<sub>2</sub> - ， - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - または C ( O ) であるが，但し Q<sub>a</sub> が C ( O ) の時には Q<sub>b</sub> が C ( O ) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が - N H - でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 ( Q<sub>b</sub> との結合点は N である ) の時には Q<sub>b</sub> が - N H - でなくてもよいことも条件とし；

R<sup>3</sup> が水素，ピペリジニル，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，イミダゾリル，1 - メチルイミダゾリル，ピリジル，ピリジル N - オキサイド，ヒドロキシアルキル，- C O O H ， - C O N H<sub>2</sub> ， - C N ， - S O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> ， - N H<sub>2</sub> ，モルホリニルであり；R<sup>3</sup> はまた存在していなくてもよいが，但し E が窒素の時には R<sup>3</sup> が存在することを条件とする；

請求項 1 - 1 6 のいずれかが記載の方法。

【請求項 1 9】

A がフェニルであり；

W がピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリルまたは 1 ， 2 ， 4 トリアゾリル [ これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリルまたは 1 ， 2 ， 4 トリアゾリルは他のいずれかの炭素と連結している - C l ， - C N ， - N O<sub>2</sub> ， - O M e または - C F<sub>3</sub> 置換基を 1 個含有していてもよい ] であり；

R<sup>2</sup> がシクロアルキル，フラニルまたはテトラヒドロピリジル [ これらはいずれも独立してクロロ，フルオロおよび C ( 1 - 3 ) アルキルから成る群から選択される置換基の各々の 1 または 2 個で置換されていてもよいが，但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素 - 炭素結合を通して連結しているべきであることを条件とする ] であり；

X が

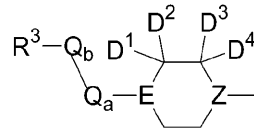
10

20

30

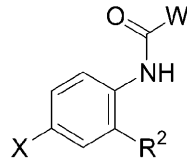
40

【化 2 5】



でありそして式 I I ;

【化 2 6】



II

に示すようにフェニル A 環と窒素置換基に対してパラ位に結合しており；

Z が C H または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> が各々水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> が水素であり；E が N であるが；但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；Q<sub>a</sub> が存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であり；Q<sub>b</sub> が存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であるが，但し Q<sub>a</sub> が C(O) の時には Q<sub>b</sub> が C(O) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 (Q<sub>b</sub> との結合点は N である) の時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし；R<sup>3</sup> が水素，ピペリジニル，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，イミダゾリル，1-メチルイミダゾリル，ヒドロキシアルキル，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，-NH<sub>2</sub> またはモルホリニルである；

請求項 1 - 16 のいずれか記載の方法。

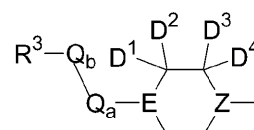
【請求項 20】

A がフェニルであり；

W がピロリルまたはイミダゾリル [前記ピロリルまたはイミダゾリルは他のいずれかの炭素と連結している -Cl，-CN，-NO<sub>2</sub>，-OMe または -CF<sub>3</sub> 置換基を 1 個含有していてもよい] であり；R<sup>2</sup> がシクロアルキル，フラニルまたはテトラヒドロピリジル [これらはいずれも独立してクロロ，フルオロおよび C<sub>(1-3)</sub>アルキルから成る群から選択される置換基の各々の 1 または 2 個で置換されていてよいが，但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素 - 炭素結合を通して連結しているべきであることを条件とする] であり；

X が

【化 2 7】



でありそして式 I I ;

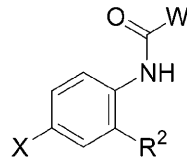
10

20

30

40

## 【化 2 8】



II

に示すようにフェニル A 環と窒素置換基に対してパラ位に結合しており；

Z が C H または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> が各々水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> が水素であり；

E が N であるが；但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ ここで、E との結合点は N である ] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> が C O であり；

Q<sub>b</sub> が存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であるが，但し Q<sub>a</sub> が C(O) の時には Q<sub>b</sub> が C(O) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 (Q<sub>b</sub> との結合点は N である) の時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし；そして

R<sup>3</sup> が水素，ピペリジニル，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，イミダゾリル，1-メチルイミダゾリル，ピリジル，ピリジル N-オキサイド，ヒドロキシアルキル，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，-NH<sub>2</sub> または モルホリニル である；

請求項 1 - 16 のいずれかが記載の方法。

## 【請求項 2 1】

前記化合物を下記：

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - アミド，

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル ) - フェニル ] - アミド，

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アミド，

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド，

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド，

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド，

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ] - アミド，

10

20

30

40

50

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド ,

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 2' - メチル - 5 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ビフェニル - 2 - イル ] - アミド ,

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 2' - フルオロ - 5 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ビフェニル - 2 - イル ] - アミド ,

10

( 4 - { 4 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 酢酸 ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - カルバモイルメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ] - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - メチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ] - アミド ,

20

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - メチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 4 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

30

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 4 - [ 1 - ( 2 - シアノ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド ,

40

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロペント - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イル

50

] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロペント - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2 ' ] ピピリジニル - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド ,

10

4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ] - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 3 - カルボニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - カルボニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

20

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピオニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - { 4 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸アミド ,

30

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( ピリジン - 3 - カルボニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - { 4 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - 3 H - イミダゾール - 4 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

40

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ピリジン - 4 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - { 1 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - フェニル ) - アミド ,

50

- 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,
- 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - メタンスルホニル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,
- 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド , 10
- 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ] - アミド ,
- 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 - { 2 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - アセチル } - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド ,
- 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド , 20
- 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,
- 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 4 - [ 1 - ( 3 - アミノ - 3 - メチル - ブチリル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩 , 30
- 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのビストリフルオロ酢酸塩 ,
- 5 - クロロ - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ,
- 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( シス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのビストリフルオロ酢酸塩 , 40
- 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( トランス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのビストリフルオロ酢酸塩 ,
- 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( R ) - ( + ) - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピオニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,
- 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 50

- ( 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩  
、

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ,

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 4 - [ 1 - ( 2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ,

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 1 ' - ( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - メチルアミノ - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 1 ' - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチル ) - 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩および

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1 ' - ( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ,

およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に受け入れられる塩から成る群から選択する請求項 1 - 16 のいずれか記載の方法。

【請求項 22】

前記化合物を下記：

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - メチル - チオフェン - 3 - イル ) - フェニル ] - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - メチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロペント - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミドのジ - トリフルオロ酢酸塩 ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミドおよび

10

20

30

40

50



5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( シス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのピストリフルオロ酢酸塩

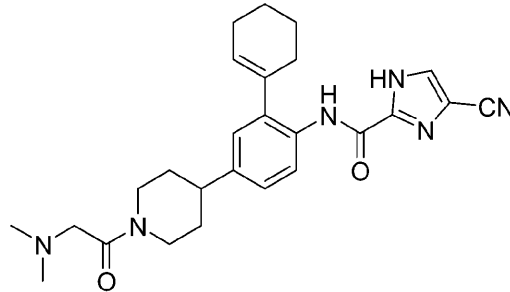
およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体および製薬学的に受け入れられる塩から成る群から選択する請求項 1 - 16 のいずれか記載の方法。

【請求項 23】

細胞における F L T 3 のキナーゼ活性を低下させる方法であって、前記細胞を本発明の化合物：

【化 29】

10



またはこの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩と接触させる段階を含んで成る方法。

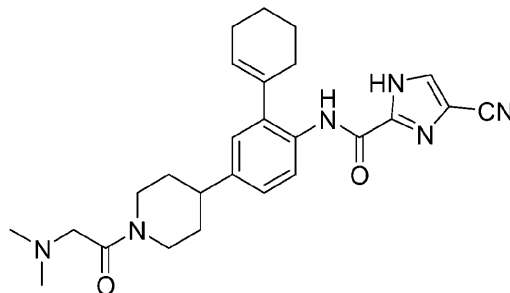
20

【請求項 24】

細胞における F L T 3 のキナーゼ活性を抑制する方法であって、前記細胞を本発明の化合物：

【化 30】

30



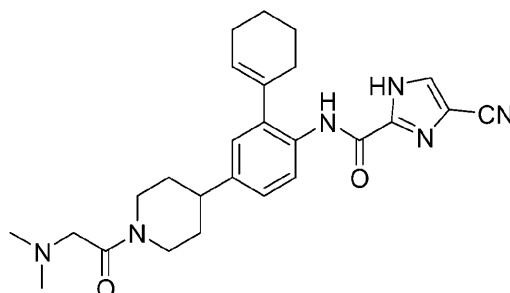
またはこの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩と接触させる段階を含んで成る方法。

【請求項 25】

被験体における F L T 3 のキナーゼ活性を低下させる方法であって、前記被験体に本発明の化合物：

【化 31】

40



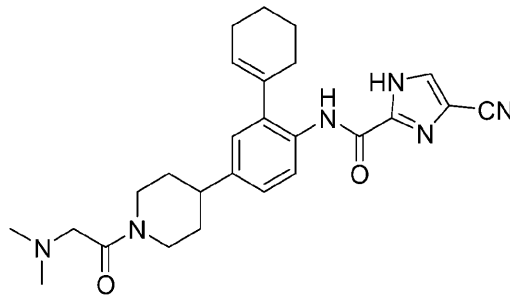
またはこの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 26】

被験体における F L T 3 のキナーゼ活性を抑制する方法であって、前記被験体に本発明

50

の化合物：  
【化 3 2】



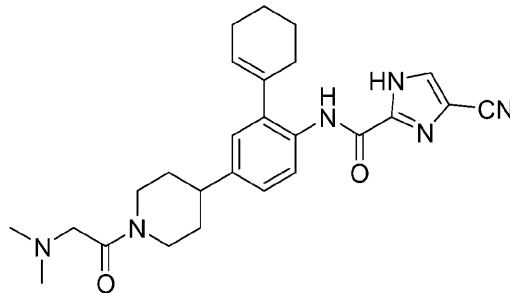
10

またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を投与する段階を含んで成る方法。

【請求項 2 7】

被験体における F L T 3 関連疾患を予防する方法であって、前記被験体に本発明の化合物：

【化 3 3】



20

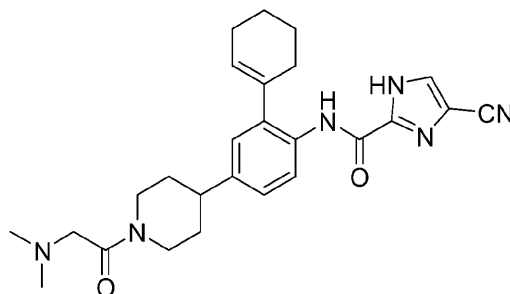
またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩および製薬学的に受け入れられる担体含有して成る製薬学的組成物を予防的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

【請求項 2 8】

被験体における F L T 3 関連疾患を治療する方法であって、前記被験体に本発明の化合物：

30

【化 3 4】



またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩および製薬学的に受け入れられる担体含有して成る製薬学的組成物を治療的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

40

【請求項 2 9】

更に化学療法薬を投与することも含んで成る請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 0】

更に遺伝子療法を施すことも含んで成る請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 1】

更に免疫療法を施すことも含んで成る請求項 2 8 記載の方法。

【請求項 3 2】

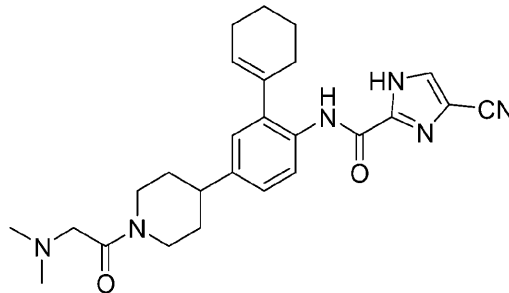
更に放射線療法を施すことも含んで成る請求項 2 8 記載の方法。

50

## 【請求項 3 3】

被験体における細胞増殖性疾患を治療する方法であって、前記被験体に本発明の化合物

## 【化 3 5】



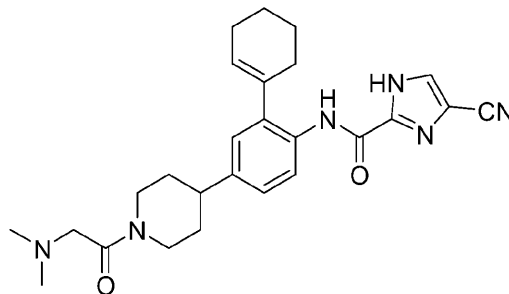
10

またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を腔内医学器具を用いて前記化合物を放出させることによる制御送達によって治療的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

## 【請求項 3 4】

被験体における F L T 3 関連疾患を治療する方法であって、前記被験体に本発明の化合物

## 【化 3 6】



20

またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を腔内医学器具を用いて前記化合物を放出させることによる制御送達によって治療的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

30

## 【請求項 3 5】

前記腔内医学器具がステントを含んで成る請求項 3 3 記載の方法。

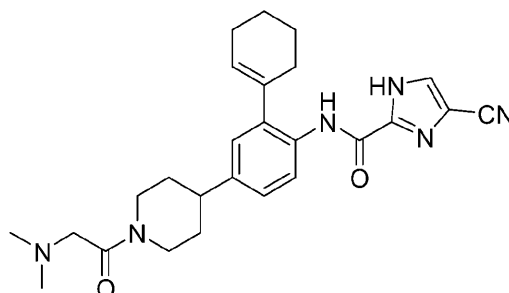
## 【請求項 3 6】

前記腔内医学器具がステントを含んで成る請求項 3 4 記載の方法。

## 【請求項 3 7】

細胞増殖性疾患を治療する方法であって、被験体に標的剤と連結させておいた本発明の化合物

## 【化 3 7】



40

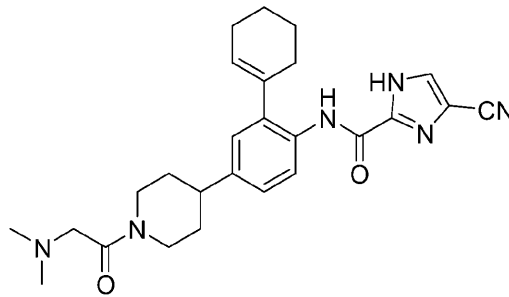
またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を治療的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

## 【請求項 3 8】

F L T 3 関連疾患を治療する方法であって、被験体に標的剤と連結させておいた本発明

50

の化合物：  
【化 3 8】



またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩を治療的に有効な量で投与することを含んで成る方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、2005年10月18日付けで出願した米国仮出願特許番号60/727,687（この開示全体は引用することによって全体が本明細書に組み入れられる）の優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、細胞または被験体におけるFLT3のキナーゼ活性を低下させるか或は抑制する方法、そして前記方法を被験体における細胞増殖性疾患および/またはFLT3関連疾患の予防または治療で用いることに関する。

【背景技術】

【0003】

プロテインキナーゼは、ATPから末端ホスフェートを蛋白質のチロシン、セリンおよび/またはトリオニン残基が有するヒドロキシ基に移す移動に触媒作用を及ぼす情報伝達経路の酵素成分である。従って、プロテインキナーゼの機能を阻害する化合物はプロテインキナーゼ活性化の生理学的結果を評価しようとする時の価値有る道具である。哺乳動物における正常または変異プロテインキナーゼの過剰発現または不適切な発現が広範に行われている研究の主題であり、いろいろな病気（糖尿病、血管形成、乾癬、再狭窄、眼疾患、統合失調症、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、心疾患および癌を包含）の発症で重要な役割を果たしていることが立証された。また、キナーゼを阻害すると強心性に利益があることも研究された。要約して言えば、プロテインキナーゼの阻害剤はヒトおよび動物の疾患の治療で用いるに特に有用である。

【0004】

fms様チロシンキナーゼ3（FLT3）リガンド（FLT3L）は、複数の造血系の発生に影響を与えるサイトカインの中の1つである。そのような影響はFLT3LとFLT3受容体〔胎児肝臓キナーゼ-2（flk-2）およびSTK-1とも呼ばれる〕が結合することで生じ、受容体であるチロシンキナーゼ（RTK）が造血幹および前駆細胞上に発現する。そのFLT3遺伝子は、正常な造血中に起こる細胞の増殖、分化およびアポトーシスで重要な役割を果たす膜結合型RTKをコードする。そのFLT3遺伝子を主に早期ミエロイドおよびリンパ前駆細胞が発現する（非特許文献1、2を参照）。

【0005】

FLT3のリガンドを骨髄間質細胞および他の細胞が発現し、そしてそれは他の成長因子と相乗作用を起こして幹細胞、前駆細胞、樹状細胞およびナチュラルキラー細胞の増殖を刺激する。

【0006】

造血障害はそのような系の前癌状態の障害であり、それには例えば骨髄増殖性疾患、例えば血小板血症、本態性血小板血症（ET）、血管形成骨髄様化生症、骨髄線維症（MF

10

20

30

40

50

)、骨髄様化生症を合併する骨髄硬化症(MMM)、慢性突発性骨髄線維症(IMF)および真性赤血球増加症(PV)など、血球減少症および前癌状態の骨髄異形成症候群が含まれる(非特許文献3、4を参照)。

#### 【0007】

血液学的悪性腫瘍は、体の血液生成および免疫系、骨髄およびリンパ組織の癌である。正常な骨髄ではFLT3の発現は早期前駆細胞に制限されるが、血液学的悪性腫瘍では、FLT3が高濃度で発現するか或はFLT3が変異を起こすことでFLT3受容体の誘発および下流の分子経路、恐らくはRasの活性化が調節不能になる。血液学的悪性腫瘍には、白血病、リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、ホジキン病(またホジキンリンパ腫とも呼ばれる)および骨髄腫、例えば急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性前骨髄球性白血病(APL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、前リンパ球性白血病(PML)、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、成人T細胞ALL、3血球系骨髄異形成を合併するAML(AML/TMDS)、混合系統白血病(MLL)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性疾患(MPD)、多発性骨髄腫(MM)および骨髄肉腫が含まれる(非特許文献5を参照)。骨髄肉腫もまたFLT3の変異に関連している(非特許文献6を参照)。

10

#### 【0008】

急性骨髄性白血病にかかっている患者の約30%および急性リンパ球性白血病または骨髄異形成症候群にかかっている患者の中の小人数にFLT3の変異が検出された。FLT3が変異を起こした患者は予後が劣る傾向があることに加えて一時的回復期間および無病生存期間が短い。FLT3の活性化突然変異には2種類存在することが知られている。一方は受容体の膜近傍領域の中の4-40個のアミノ酸の重複(ITD変異)(患者の25-30%)でありそしてもう一方はキナーゼドメインの中の点変異である(患者の5-7%)。そのような変異は非常に頻繁に受容体の膜近傍ドメインの中のアミノ酸の小直列重複を伴い、その結果としてチロシンキナーゼが活性化する。マウス骨髄細胞の中に変異FLT3受容体が発現すると結果として致命的な骨髄増殖性症候群がもたらされ、そして予備試験(非特許文献7)は、変異FLT3および他の白血病腫瘍遺伝子と一緒に作用してより攻撃的な表現型が生じることを示唆している。

20

#### 【0009】

FLT3キナーゼの特異的阻害剤は、造血障害および血液学的悪性腫瘍の治療にとって魅力的な標的を与えるものである。

30

#### 【0010】

本技術分野で公知のFLT3キナーゼ阻害剤には、AG1295およびAG1296; Lestaurtinib(またCEP701としても知られ、以前はKT-5555、Kyowa HakkoがCephalonにライセンスを供与); CEP-5214およびCEP-7055(Cephalon); CHIR-258(Chiron Corp.); EB-10およびIMC-EB10(ImClone Systems Inc.); GTP14564(Merk Biosciences UK). Midostaurin(またPKC412 Novartis AGとしても知られる); MLN608(Millennium USA); MLN-518(以前はCT53518, COR Therapeutics Inc., Millennium Pharmaceuticals Inc.にライセンスを供与); MLN-608(Millennium Pharmaceuticals Inc.); SU-11248(Pfizer USA); SU-11657(Pfizer USA); SU-5416およびSU5614; THRX-165724(Theravance Inc.); AMI-10706(Theravance Inc.); VX-528およびVX-680(Vertex Pharmaceuticals USA, Novartis(スイス)にライセンスを供与, Merck & Co USA); およびXL999(Exelixis USA)が含まれる。下記のPCT国際出願および米国特許出願に追加的キナ

40

50

ーゼモジュレーター（FLT3のモジュレーターを包含）が開示されている：特許文献1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16および17。

【0011】

また、非特許文献8、9、10、11、12、13、14、15、16、17も参照のこと。

- 【特許文献1】WO 2002032861
- 【特許文献2】WO 2002092599
- 【特許文献3】WO 2003035009
- 【特許文献4】WO 2003024931 10
- 【特許文献5】WO 2003037347
- 【特許文献6】WO 2003057690
- 【特許文献7】WO 2003099771
- 【特許文献8】WO 2004005281
- 【特許文献9】WO 2004016597
- 【特許文献10】WO 2004018419
- 【特許文献11】WO 2004039782
- 【特許文献128】WO 2004043389
- 【特許文献13】WO 2004046120
- 【特許文献14】WO 2004058749 20
- 【特許文献15】WO 2004058749
- 【特許文献16】WO 2003024969
- 【特許文献17】米国特許出願番号20040049032
- 【非特許文献1】McKenna, Hilary J.他、Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells. *Blood*. 2000年6月; 95: 3489-3497
- 【非特許文献2】Drexler, H. G. および H. Quentmeier (2004). "FLT3: receptor and ligand." *Growth Factors* 22(2): 71-3. 30
- 【非特許文献3】Stirewalt, D. L. および J. P. Radich (2003). "The role of FLT3 in haematopoietic malignancies." *Nat Rev Cancer* 3(9): 650-65
- 【非特許文献4】Scheijen, B. および J. D. Griffin (2002). "Tyrosine kinase oncogenes in normal hematopoiesis and hematological disease." *Oncogene* 21(21): 3314-33
- 【非特許文献5】Kottaridis, P. D., R. E. Gale 他、(2003). "Flt3 mutations and leukaemia." *Br J Haematol* 122(4): 523-38 40
- 【非特許文献6】Ansari-Lari, Ali 他. FLT3 mutations in myeloid sarcoma. *British Journal of Haematology*. 2004年9月. 126(6): 785-91.
- 【非特許文献7】*Blood*. 2002; 100: 1532-42
- 【非特許文献8】Levis, M., K. F. Tse 他. 2001 "A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations." *Blood* 98(3): 885-7 50

【非特許文献9】Tse KF他. Inhibition of FLT3-mediated transformation by use of a tyrosine kinase inhibitor. *Leukemia*. 2001年7月; 15(7): 1001-10

【非特許文献10】Smith, B. Douglas他. Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia *Blood*, 2004年5月; 103: 3669-3676

【非特許文献11】Griswold, Ian J他. Effects of MLN518, A Dual FLT3 and KIT Inhibitor, on Normal and Malignant Hematopoiesis. *Blood*, Jul 2004; [Epub ahead of print]

【非特許文献120】Yee, Kevin W.H.他. SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood*, 2002年9月; 100: 2941-294

【非特許文献13】O'Farrell, Anne-Marie他. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*, 2003年5月; 101: 3597-3605

【非特許文献14】Stone, R.M.他. PKC 412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trial. *Ann Hematol*. 2004; 83 Suppl 1: S89-90

【非特許文献15】Murata, K.他. Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). *J Biol Chem*. 2003年8月29日; 278(35): 32892-8

【非特許文献16】Levis, Mark 他. Novel FLT3 tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin. Investing. Drugs* (2003) 12(12) 1951-1962

【非特許文献17】Levis, Mark他. Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 2004, 10, 1183-1193.

【発明の開示】

【0012】

発明の要約

本発明は、細胞または被験体におけるFLT3のキナーゼ活性を低下させるか或は抑制する方法、そして前記方法を被験体における細胞増殖性疾患および/またはFLT3関連疾患の予防または治療で用いることに関する。

【0013】

以下に行う本発明の詳細な説明および請求項から本発明の特徴および利点が明らかになるであろう。

【0014】

発明の詳細な説明

本明細書では用語“含んで成る”、“包含する”および“含有する”を広い非限定意味で用いる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 5 】

## 省略形

下記の省略形を本明細書で用いる場合、それらに下記の意味を持たせることを意図する（必要に応じて、追加的省略形を本明細書全体に渡って示す）：

A T P	アデノシン三リン酸	
B o c または B O C	t - ブトキシカルボニル	
D C M	ジクロロメタン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン	10
E D C I	1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミドの塩酸塩	
E D T A	エチレンジアミンテトラ酢酸	
E t O A c	酢酸エチル	
F B S	ウシ胎仔血清	
F P	蛍光偏光	
G M - C S F	顆粒球およびマクロファージコロニー刺激因子	
H O B T または H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの水化物	
H P s C D	ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリン	
H R P	西洋ワサビペルオキシダーゼ	20
L C / M S ( E S I )	液クロ/マススペクトル(エレクトロスプレーイオン化)	
M e O H	メチルアルコール	
N M R	核磁気共鳴	
P B S	リン酸塩緩衝食塩水	
R P M I	R o s e w e l l P a r k M e m o r i a l I n s t i t u t e	
R T	室温	
R T K	受容体チロシンキナーゼ	
S D S - P A G E	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動	
T F A	トリフルオロ酢酸	30
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	

## 【 0 0 1 6 】

## 定義

用語“アルキル”は、特に明記しない限り、炭素原子数が12以下、好適には炭素原子数が6以下の直鎖および分枝鎖両方の基を指し、これには、これらに限定するものでないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘブチル、オクチル、2, 2, 4 - トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシルが含まれる。

## 【 0 0 1 7 】

用語“ヒドロキシアルキル”は、1個の水素原子がOH基に置き換わっている炭素原子が6以下の直鎖および分枝鎖両方の基を指す。

## 【 0 0 1 8 】

用語“ヒドロキシアルキルアミノ”は、炭素鎖の1個の水素原子がアミノ基に置き換わっていて窒素が分子の残りとの結合点であるヒドロキシアルキル基を指す。

## 【 0 0 1 9 】

用語“シクロアルキル”は、炭素原子数が3から8の飽和もしくは部分不飽和環を指す。この環に場合によりアルキル置換基が4個以下の数で存在していてもよい。例にはシクロプロピル、1, 1 - ジメチルシクロブチル、1, 2, 3 - トリメチルシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよび4, 4 - ジメチルシクロヘ

10

20

30

40

50



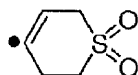
キセニルが含まれる。

【0020】

用語“ジヒドロスルホノピラニル”は、下記の基：

【0021】

【化1】



【0022】

を指す。

10

【0023】

用語“ヒドロキシアルキル”は、少なくとも1個のヒドロキシル基がアルキル鎖に沿って存在するいずれかの炭素原子と結合している基を指す。

【0024】

用語“アミノアルキル”は、少なくとも1個の第一級もしくは第二級アミノ基がアルキル鎖に沿って存在するいずれかの炭素原子と結合してアルキル基が分子の残りとの結合点である基を指す。

【0025】

用語“アルキルアミノ”は、アルキル置換基を1個有してアミノ基が分子の残りとの結合点であるアミノを指す。

20

【0026】

用語“ジアルキルアミノ”は、アルキル置換基を2個有してアミノ基が分子の残りとの結合点であるアミノを指す。

【0027】

用語“複素芳香”または“ヘテロアリール”は、いずれかの環がN, OまたはSから選択されるヘテロ原子を1から4個含有していてもよくて窒素および硫黄原子が許容されるいずれかの酸化状態で存在していてもよい5から7員の単環式または8から10員の二環式芳香環系を指す。例にはベンゾイミダゾリル, ベンゾチアゾリル, ベンゾチエニル, ベンゾオキサゾリル, フリル, イミダゾリル, イソチアゾリル, イソオキサゾリル, オキサゾリル, ピラジニル, ピラゾリル, ピリジル, ピリミジニル, ピロリル, キノリニル, チアゾリルおよびチエニルが含まれる。

30

【0028】

用語“ヘテロ原子”は、窒素原子, 酸素原子または硫黄原子を指し、ここで、窒素および硫黄原子は許容されるいずれかの酸化状態で存在していてもよい。

【0029】

用語“アルコキシ”は、特に明記しない限り、酸素原子と結合している炭素原子数が12以下の直鎖もしくは分枝鎖を指す。例にはメトキシ, エトキシ, プロポキシ, イソプロポキシおよびブトキシが含まれる。

【0030】

用語“アリール”は、環中に炭素を6から12個含有する単環式もしくは二環式芳香環系を指す。場合によりアルキル置換基が環上に存在していてもよい。例にはベンゼン, ビフェニルおよびナフタレンが含まれる。

40

【0031】

用語“アラルキル”は、アリール置換基を含有するC<sub>1-6</sub>アルキル基を指す。例にはベンジル, フェニルエチルまたは2-ナフチルメチルが含まれる。

【0032】

用語“スルホニル”は、基-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub> [ここで、R<sub>a</sub>は、水素, アルキル, シクロアルキル, ハロアルキル, アリール, アラルキル, ヘテロアリールおよびヘテロアラルキルである]を指す。“スルホニル化剤”は、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>基を分子に付加させる。

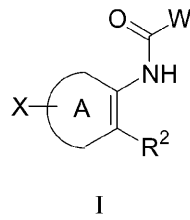
【0033】

50

## 式 I

本発明は式 I :

【化 2】



10

【0034】

{ 式中、

A は、フェニルまたはピリジル [ これらはいずれもクロロ、フルオロ、メチル、 $-N_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、 $-S$  (アルキル)、 $-O$  (アルキル) または 4 - アミノフェニルの中の 1 つで置換されているもよい ] であり；

W は、ピロリル ( 1 H - ピロール - 2 - イルを包含 )、イミダゾリル ( 1 H - イミダゾール - 2 - イルを包含 )、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニル ( フラン - 2 - イルを包含 ) [ これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結しているもよく、ここで、前記ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニルは、他のいずれかの炭素と連結している  $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OMe$  または  $-CF_3$  置換基を 1 個含有しているもよい ] であり；

20

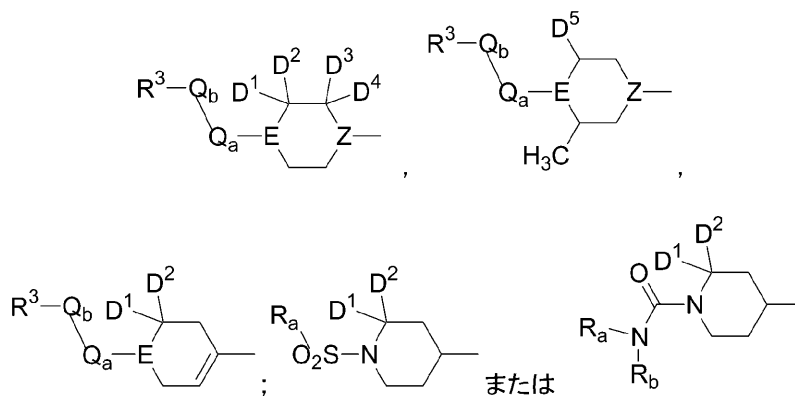
$R^2$  は、シクロアルキル ( シクロヘキセニル、シクロペンテニルを包含 )、チオフェニル、ジヒドロスルホピラニル、フェニル、フラニル、テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル [ これらはいずれも独立して下記：クロロ、フルオロおよび  $C_{(1-3)}$  アルキル ( 4, 4 - ジメチルシクロヘキセニル、4 - メチルシクロヘキセニル、2 - メチルチオフェニル、3 - メチルチオフェニルを包含 ) の各々の 1 または 2 個で置換されているもよいが、但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素 - 炭素結合を通して連結していることを条件とする ] であり；

X は、

30

【0035】

【化 3】



40

【0036】

であり；

Z は、 $CH$  または  $N$  であり；

$D^1$  および  $D^2$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

$D^3$  および  $D^4$  は、各々、水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

50

D<sup>5</sup> は、水素または -CH<sub>3</sub> [ここで、前記 -CH<sub>3</sub> は相対的に *syn* または *anti* 配向していてもよい] であり；

R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、独立して、水素，シクロアルキル，ハロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであり；

E は、N，S，O，SO または SO<sub>2</sub> であるが、但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> は、存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であり；

Q<sub>b</sub> は、存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であるが、但し Q<sub>a</sub> が C(O) の時には Q<sub>b</sub> が C(O) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 (Q<sub>b</sub> との結合点は N である) の時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし；

R<sup>3</sup> は、水素，フェニル，ヒドロキシアルキルアミノ (2-ヒドロキシエチルアミノを包含)，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，ヒドロキシアルキル(アルキル)アミノ (1-ヒドロキシエト-2-イル(メチル)アミノを包含)，アルキルアミノ(メチルアミノを包含)，アミノアルキル(2-アミノイソプロピルを包含)，ジヒドロキシアルキル(1, 3-ジヒドロキシイソプロピル，1, 2-ジヒドロキシエチルを包含)，アルコキシ(メトキシを包含)，ジアルキルアミノ(ジメチルアミノを包含)，ヒドロキシアルキル(1-ヒドロキシエト-2-イルを包含)，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup> (-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> を包含)，-NH<sub>2</sub> または 5 もしくは 6 員環 [これはヘテロ原子 N を少なくとも 1 個含有しかつ場合により S，SO<sub>2</sub>，N および O から選択される追加的ヘテロ部分を含むしていてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は飽和，部分不飽和または芳香(ピペリジニル，モルホリニル，イミダゾリルおよびピリジニルを包含)であってもよく、ここで、この 5 もしくは 6 員環の中の芳香窒素は N-オキサイド(ピリジニル N-オキサイドを包含)として存在していてもよく、そしてこの 5 もしくは 6 員環は場合によりメチル，ハロゲン，アルキルアミノまたはアルコキシで置換(1-メチルイミダゾリルを包含)されていてよい] であり；R<sup>3</sup> はまた存在していなくてもよいが、但し E が窒素の時には R<sup>3</sup> が存在することを条件とし；そして

R<sup>4</sup> は、水素，-OH，アルコキシ，カルボキシ，カルボキサミドまたはカルバモイルである；

で表される化合物(本明細書では“本発明の化合物”と呼ぶ)またはこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩の使用方法を包含する。

【0037】

#### 態様

本発明の態様は、

a) A がフェニルまたはピリジニル [これらはいずれもクロロ，フルオロ，メチル，-N<sub>3</sub>，-NH<sub>2</sub>，-NH(アルキル)，-N(アルキル)<sub>2</sub>，-S(アルキル)，-O(アルキル)または 4-アミノフェニルの中の 1 つで置換されていてよい] である；

b) A がフェニルである；

c) W がピロリル(1H-ピロール-2-イルを包含)，イミダゾリル，(1H-イミダゾール-2-イルを包含)，イソオキサゾリル，オキサゾリル，1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニル(フラン-2-イルを包含) [これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリル，1, 2, 4 トリアゾリルまたはフラニルは他のいずれかの炭素と連結している -Cl，-CN，-NO<sub>2</sub>，-OMe または -CF<sub>3</sub> 置換基を 1 個含有していてもよい] である；

d) W がフラン-2-イル，1H-ピロール-2-イルまたは 1H-イミダゾール-2-イル [これらはいずれも 4 もしくは 5 炭素が -CN で置換されていてよい] である；

e) W が 3H-2-イミダゾリル-4-カルボニトリルまたは 5-シアノ-1H-ピロー

10

20

30

40

50

ル - 2 - イルである ;

f) Wが3H-2-イミダゾリル-4-カルボニトリルである ;

g) R<sup>2</sup>がシクロアルキル(シクロヘキセニル, シクロペンテニルを包含), チオフェニル, ジヒドロスルホピラニル, フェニル, フラニル, テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル[これらはいずれも独立して下記: クロロ, フルオロおよびC<sub>(1-3)</sub>アルキル(4, 4-ジメチルシクロヘキセニル, 4-メチルシクロヘキセニル, 2-メチルチオフェニル, 3-メチルチオフェニルを包含)の各々の1または2個で置換されているもよいが, 但しテトラヒドロピリジルが環Aと炭素-炭素結合を通して連結していることを条件とする]である ;

h) R<sup>2</sup>がシクロアルキル(シクロヘキセニル, シクロペンテニルを包含)[これは1または2個のC<sub>(1-3)</sub>アルキル(4, 4-ジメチルシクロヘキセニル, 4-メチルシクロヘキセニルを包含)で置換されているもよい]である ;

i) R<sup>2</sup>がシクロヘキセニル[これは1または2個のC<sub>(1-3)</sub>アルキルで置換されているもよい]である ;

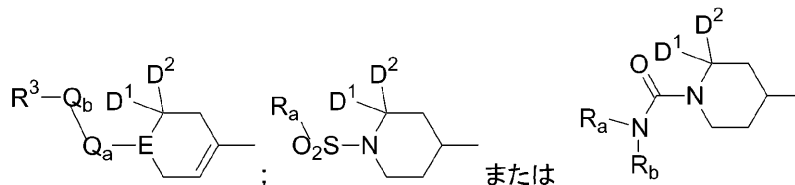
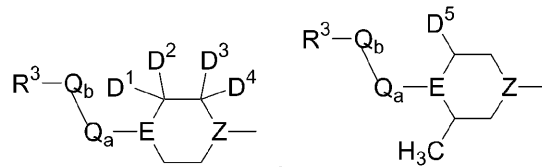
j) R<sup>2</sup>がシクロヘキセニル, 4, 4-ジメチルシクロヘキセニルまたは4-メチルシクロヘキセニルである ;

k) R<sup>2</sup>がシクロヘキセニルである ;

l) Xが

【0038】

【化4】



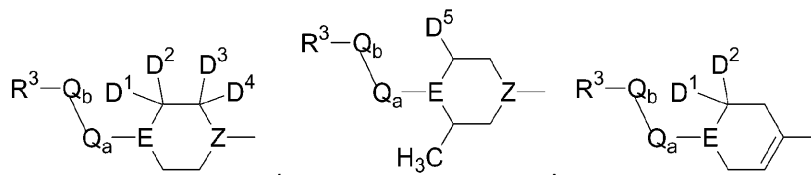
【0039】

である ;

m) Xが

【0040】

【化5】



【0041】

である ;

n) Xが

【0042】

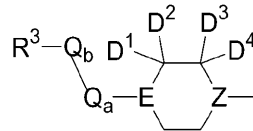
10

20

30

40

## 【化6】



## 【0043】

である；

o) ZがCHまたはNである；

p) ZがCHである；

q) D<sup>1</sup>およびD<sup>2</sup>が各々水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成している；

r) D<sup>1</sup>およびD<sup>2</sup>が各々水素である；

s) D<sup>3</sup>およびD<sup>4</sup>が各々水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成している；

t) D<sup>3</sup>およびD<sup>4</sup>が各々水素である；

u) D<sup>5</sup>が水素または-CH<sub>3</sub> [ここで、前記-CH<sub>3</sub>は相対的にsynまたはanti配向していてもよい]である；

v) R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>が独立して水素，シクロアルキル，ハロアルキル，アリール，アラルキル，ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルである；

w) EがN，S，O，SOまたはSO<sub>2</sub>であるが、但し下記の3条件：Q<sub>a</sub>が存在せず，Q<sub>b</sub>が存在せずかつR<sup>3</sup>がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、Eとの結合点はNである]を同時に満たす時にはEがNでなくてもよいことを条件とする；

x) EがNであるが、但し下記の3条件：Q<sub>a</sub>が存在せず，Q<sub>b</sub>が存在せずかつR<sup>3</sup>がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、Eとの結合点はNである]を同時に満たす時にはEがNでなくてもよいことを条件とする；

y) Q<sub>a</sub>が存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-またはC(O)である；

z) Q<sub>a</sub>が存在しないか，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-またはC(O)である；

aa) Q<sub>a</sub>が存在しないか或はC(O)である；

bb) Q<sub>a</sub>がC(O)である；

cc) Q<sub>b</sub>が存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-またはC(O)であるが、但しQ<sub>a</sub>がC(O)の時にはQ<sub>b</sub>がC(O)でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、EがNでありかつQ<sub>a</sub>が存在しない時にはQ<sub>b</sub>が-NH-でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup>がアミノ基または環式アミノ基(Q<sub>b</sub>との結合点はNである)の時にはQ<sub>b</sub>が-NH-でなくてもよいことも条件とする；

dd) Q<sub>b</sub>が存在しないか，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-またはC(O)であるが、但しQ<sub>a</sub>がC(O)の時にはQ<sub>b</sub>がC(O)でなくてもよいことを条件とする；

ee) Q<sub>b</sub>が存在しないか或はC(O)であるが、但しQ<sub>a</sub>がC(O)の時にはQ<sub>b</sub>がC(O)でなくてもよいことを条件とする；

ff) R<sup>3</sup>が水素，フェニル，ヒドロキシアルキルアミノ(2-ヒドロキシエチルアミノを包含)，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，ヒドロキシアルキル(アルキル)アミノ(1-ヒドロキシエト-2-イル(メチル)アミノを包含)，アルキルアミノ(メチルアミノを包含)，アミノアルキル(2-アミノイソプロピルを包含)，ジヒドロキシアルキル(1,3-ジヒドロキシイソプロピル，1,2-ジヒドロキシエチルを包含)，アルコキシ(メトキシを包含)，ジアルキルアミノ(ジメチルアミノを包含)，ヒドロキシアルキル(1-ヒドロキシエト-2-イルを包含)，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup>(-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を包含)，-NH<sub>2</sub>または5もしくは6員環 [これはヘテロ原子Nを少なくとも1個含有しかつ場合によりS，SO<sub>2</sub>，NおよびOから選択される追加的ヘテロ部分を含むとしてもよく、そしてこの5もしくは6員環は飽和，部分不飽和または芳香(ピペリジニル，モルホリニル，イミダゾリルおよびピリジルを包

10

20

30

40

50

含)であってもよく、ここで、この5もしくは6員環の中の芳香窒素はN-オキサイド(ピリジル N-オキサイドを包含)として存在していてもよく、そしてこの5もしくは6員環は場合によりメチル, ハロゲン, アルキルアミノまたはアルコキシで置換(1-メチルイミダゾリルを包含)されていてよい]であり;  $R^3$  はまた存在していなくてもよいが、但しEが窒素の時には $R^3$ が存在することを条件とする;

g g)  $R^3$  が水素, フェニル, 2-ヒドロキシエチルアミノ, 1-ヒドロキシエト-2-イル(メチル)アミノ, メチルアミノ, 2-アミノイソプロピル, 1, 3-ジヒドロキシイソプロピル, 1, 2-ジヒドロキシエチル, メトキシ, ジメチルアミノ, 1-ヒドロキシエト-2-イル, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, ピペリジニル, モルホリニル, イミダゾリル, ピリジル, ピリジルN-オキサイド)または1-メチルイミダゾリルである;

h h)  $R^3$  がアルキルアミノ(メチルアミノを包含), ジアルキルアミノ(ジメチルアミノを包含)または-SO<sub>2</sub>-アルキル-R<sup>4</sup>(-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を包含)である;

i i)  $R^3$  がメチルアミノ, ジメチルアミノまたは-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である;

j j)  $R^3$  がジメチルアミノである;

k k)  $R^4$  が水素, -OH, アルコキシ, カルボキシ, カルボキサミドまたはカルバモイルである;そして

l l)  $R^4$  が水素である;

そして本明細書の上に示したa)からl l)を含めたあらゆる組み合わせである、式Iで表される化合物を包含する。

【0044】

式Iで表される好適な化合物は、Wが1個の-CNで置換されている化合物である。

【0045】

式Iで表される更に他の好適な化合物は、

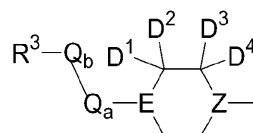
Aがクロロ, フルオロまたはメチルの中の1つで置換されていてよいフェニルであり; Wがピロリル, イミダゾリル, イソオキサゾリル, オキサゾリル, 1, 2, 4-トリアゾリルまたはフラニル[これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル, イミダゾリル, イソオキサゾリル, オキサゾリル, 1, 2, 4-トリアゾリルまたはフラニルは他のいずれかの炭素と連結している-Cl, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OMeまたは-CF<sub>3</sub>置換基を1個含有していてもよい]であり;

$R^2$  がシクロアルキル, チオフェニル, ジヒドロスルホピラニル, フェニル, フラニル, テトラヒドロピリジルまたはジヒドロピラニル[これらはいずれも独立して下記: クロロ, フルオロおよびC<sub>(1-3)</sub>アルキルの各々の1または2個で置換されていてよいが、但しテトラヒドロピリジルが環Aと炭素-炭素結合を通して連結していることを条件とする]であり;

Xが

【0046】

【化7】



【0047】

でありそして式II;

【0048】

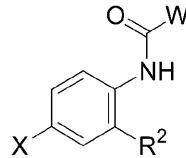
10

20

30

40

## 【化8】



II

## 【0049】

に示すようにフェニルA環と窒素置換基に対してパラ位に結合しており；

ZがCHまたはNであり；

D<sup>1</sup>およびD<sup>2</sup>が各々水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup>およびD<sup>4</sup>が水素であり；

EがNまたはSO<sub>2</sub>であるが；但し下記の3条件：Q<sub>a</sub>が存在せず，Q<sub>b</sub>が存在せずかつR<sup>3</sup>がアミノ基または環式アミノ基である[ここで、Eとの結合点はNである]を同時に満たす時にはEがNでなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub>が存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-またはC(O)であり；

Q<sub>b</sub>が存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-またはC(O)であるが，但しQ<sub>a</sub>がC(O)の時にはQ<sub>b</sub>がC(O)でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、EがNでありかつQ<sub>a</sub>が存在しない時にはQ<sub>b</sub>が-NH-でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup>がアミノ基または環式アミノ基(Q<sub>b</sub>との結合点はNである)の時にはQ<sub>b</sub>が-NH-でなくてもよいことも条件とし；そして

R<sup>3</sup>が水素，ピペリジニル，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，イミダゾリル，1-メチルイミダゾリル，ピリジル，ピリジル N-オキサイド，ヒドロキシアルキル，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，-NH<sub>2</sub>，モルホリニルであり；R<sup>3</sup>はまた存在していなくてもよいが，但しEが窒素の時にはR<sup>3</sup>が存在することを条件とする；

化合物である。

## 【0050】

式Iで表されるより好適な化合物は、

Aがフェニルであり；

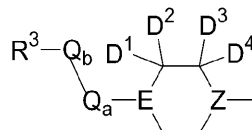
Wがピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリルまたは1，2，4トリアゾリル[これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリルまたは1，2，4トリアゾリルは他のいずれかの炭素と連結している-CI，-CN，-NO<sub>2</sub>，-OMeまたは-CF<sub>3</sub>置換基を1個含有していてもよい]であり；

R<sup>2</sup>がシクロアルキル，フラニルまたはテトラヒドロピリジル[これらはいずれも独立してクロロ，フルオロおよびC(1-3)アルキルから成る群から選択される置換基の各々の1または2個で置換されていてもよいが，但しテトラヒドロピリジルが環Aと炭素-炭素結合を通して連結しているべきであることを条件とする]であり；

Xが

## 【0051】

## 【化9】



## 【0052】

でありそして式II；

## 【0053】

10

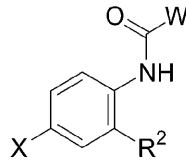
20

30

40

50

## 【化 1 0】



II

## 【 0 0 5 4】

に示すようにフェニル A 環と窒素置換基に対してパラ位に結合しており；

Z が C H または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> が各々水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> が水素であり；

E が N または S O<sub>2</sub> であるが；但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> が存在しないか，- C H<sub>2</sub> - ， - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - または C ( O ) であり；

Q<sub>b</sub> が存在しないか，- N H - ， - C H<sub>2</sub> - ， - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - または C ( O ) であるが，但し Q<sub>a</sub> が C ( O ) の時には Q<sub>b</sub> が C ( O ) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が - N H - でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 ( Q<sub>b</sub> との結合点は N である ) の時には Q<sub>b</sub> が - N H - でなくてもよいことも条件とし；そして

R<sup>3</sup> が水素，ピペリジニル，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，イミダゾリル，1-メチルイミダゾリル，ピリジル，ピリジン N-オキサイド，ヒドロキシアルキル，- C O O H ， - C O N H<sub>2</sub> ， - C N ， - S O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> ， - N H<sub>2</sub> ，モルホリニルであり；R<sup>3</sup> はまた存在していなくてもよいが，但し E が窒素の時には R<sup>3</sup> が存在することを条件とする；

化合物である。

## 【 0 0 5 5】

式 I で表される更により好適な化合物は、

A がフェニルであり；

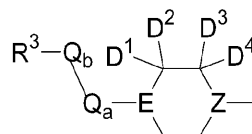
W がピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリルまたは 1，2，4 トリアゾリル [これらはいずれもいずれかの炭素原子を通して連結していてもよく、ここで、前記ピロリル，イミダゾリル，イソオキサゾリル，オキサゾリルまたは 1，2，4 トリアゾリルは他のいずれかの炭素と連結している - C l ， - C N ， - N O<sub>2</sub> ， - O M e または - C F<sub>3</sub> 置換基を 1 個含有していてもよい] であり；

R<sup>2</sup> がシクロアルキル，フラニルまたはテトラヒドロピリジル [これらはいずれも独立してクロロ，フルオロおよび C ( 1 - 3 ) アルキルから成る群から選択される置換基の各々の 1 または 2 個で置換されていてよいが，但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素 - 炭素結合を通して連結しているべきであることを条件とする] であり；

X が

## 【 0 0 5 6】

## 【化 1 1】



## 【 0 0 5 7】

でありそして式 I I ；

## 【 0 0 5 8】

10

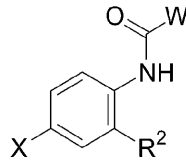
20

30

40



## 【化 1 2】



II

## 【 0 0 5 9 】

に示すようにフェニル A 環と窒素置換基に対してパラ位に結合しており；

Z が CH または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> が各々水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> が水素であり；

E が N であるが；但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> が存在しないか，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であり；

Q<sub>b</sub> が存在しないか，-NH-，-CH<sub>2</sub>-，-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- または C(O) であるが，但し Q<sub>a</sub> が C(O) の時には Q<sub>b</sub> が C(O) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 (Q<sub>b</sub> との結合点は N である) の時には Q<sub>b</sub> が -NH- でなくてもよいことも条件とし；

R<sup>3</sup> が水素，ピペリジニル，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，イミダゾリル，1-メチルイミダゾリル，ヒドロキシアルキル，-COOH，-CONH<sub>2</sub>，-CN，-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>，-NH<sub>2</sub> またはモルホリニルである；

化合物である。

## 【 0 0 6 0 】

式 I で表される特に好適な化合物は、

A がフェニルであり；

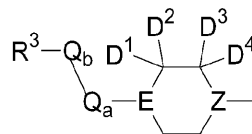
W がピロリルまたはイミダゾリル [前記ピロリルまたはイミダゾリルは他のいずれかの炭素と連結している -Cl，-CN，-NO<sub>2</sub>，-OMe または -CF<sub>3</sub> 置換基を 1 個含有していてもよい] であり；

R<sup>2</sup> がシクロアルキル，フラニルまたはテトラヒドロピリジル [これらはいずれも独立してクロロ，フルオロおよび C<sub>(1-3)</sub>アルキルから成る群から選択される置換基の各々の 1 または 2 個で置換されていてもよいが，但しテトラヒドロピリジルが環 A と炭素-炭素結合を通して連結しているべきであることを条件とする] であり；

X が

## 【 0 0 6 1 】

## 【化 1 3】



## 【 0 0 6 2 】

でありそして式 I I ；

## 【 0 0 6 3 】

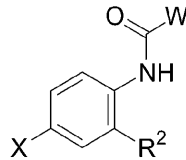
10

20

30

40

## 【化 1 4】



II

## 【 0 0 6 4】

に示すようにフェニル A 環と窒素置換基に対してパラ位に結合しており；

Z が C H または N であり；

D<sup>1</sup> および D<sup>2</sup> が各々水素であるか或は一緒になって酸素と二重結合を形成しており；

D<sup>3</sup> および D<sup>4</sup> が水素であり；

E が N であるが；但し下記の 3 条件：Q<sub>a</sub> が存在せず，Q<sub>b</sub> が存在せずかつ R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基である [ここで、E との結合点は N である] を同時に満たす時には E が N でなくてもよいことを条件とし；

Q<sub>a</sub> が C O であり；

Q<sub>b</sub> が存在しないか，- N H - ， - C H<sub>2</sub> - ， - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - または C ( O ) であるが，但し Q<sub>a</sub> が C ( O ) の時には Q<sub>b</sub> が C ( O ) でなくてもよいことを条件とし、かつ更に、E が N でありかつ Q<sub>a</sub> が存在しない時には Q<sub>b</sub> が - N H - でなくてもよいことも条件とし、更に、R<sup>3</sup> がアミノ基または環式アミノ基 ( Q<sub>b</sub> との結合点は N である ) の時には Q<sub>b</sub> が - N H - でなくてもよいことも条件とし；そして

R<sup>3</sup> が水素，ピペリジニル，ヒドロキシアルキルアミノ，(ヒドロキシアルキル)<sub>2</sub>アミノ，アルキルアミノ，ジアルキルアミノ，イミダゾリル，1-メチルイミダゾリル，ピリジル，ピリジル N-オキサイド，ヒドロキシアルキル，- C O O H ， - C O N H<sub>2</sub> ， - C N ， - S O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> ， - N H<sub>2</sub> またはモルホリニルである；

化合物である。

## 【 0 0 6 5】

式 I で表される化合物の例には下記が含まれる：

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - アミドおよび

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル ) - フェニル ] - アミド，

およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩。

## 【 0 0 6 6】

式 I で表される化合物の追加的例には下記が含まれる：

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アミド，

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド，

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド，

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド，

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ] - アミド，

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピ

10

20

30

40

50

ラン - 4 - イル) - フェニル] - アミド ,  
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 2' - メチル - 5 - ( 4 - メチル - ピペラジン -  
 1 - イル) - ビフェニル - 2 - イル ] - アミドおよび  
 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 2' - フルオロ - 5 - ( 4 - メチル - ピペラジン  
 - 1 - イル) - ビフェニル - 2 - イル ] - アミド ,  
 およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩。

## 【 0 0 6 7 】

式 I で表される化合物のさらなる例は下記である :

( 4 - { 4 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 -  
 シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 酢酸 , 10  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - カルバモイルメチル - ピ  
 ペリジン - 4 - イル ) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ] - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - メチル - シクロヘキソ -  
 1 - エニル ) - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ] - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4  
 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - メチル - シクロヘキソ -  
 1 - エニル ) - 4 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェ  
 ニル ] - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 20  
 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ]  
 - フェニル } - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 4 - [ 1 - ( 2 - シアノ - エチル )  
 - ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4  
 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル }  
 - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4  
 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 30  
 - [ 1 - ( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - ア  
 ミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4  
 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロペント - 1 - エニル - 4  
 - [ 1 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イル  
 ] - フェニル } - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロペント - 1 - エニル - 4  
 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピ 40  
 ペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミド ,  
 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4  
 - ( 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [ 1 , 2' ] ビピリジニル - 4 - イル ) - フ  
 ェニル ] - アミドおよび  
 4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 -  
 イル ) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ] - アミド ,  
 およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩。

## 【 0 0 6 8 】

式 I で表される化合物の他の例は下記である :

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 50

- [ 1 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 3 - カルボニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 1 - オキシ - ピリジン - 4 - カルボニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピオニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - { 4 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( ピリジン - 3 - カルボニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - { 4 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - 3 H - イミダゾール - 4 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ピリジン - 4 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - { 1 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - フェニル ) - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ピリジン - 3 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - メタンスルホニル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ピリジン - 2 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミドおよび

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ] - アミド ,

およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩。

【 0 0 6 9 】

式 I で表される化合物の別の例は下記である :

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 - { 2 - [ ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - アセチル } - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド ,

およびこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩。

【 0 0 7 0 】

式 I で表される化合物の別の例は下記である :

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

およびこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩。

【 0 0 7 1 】

10

20

30

40

50

式 I で表される化合物の別の例は下記である :

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

およびこれの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩。

【 0 0 7 2 】

式 I で表される化合物の更に他の例は下記である :

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 4 - [ 1 - ( 3 - アミノ - 3 - メチル - ブチリル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ,

10

4 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのビストリフルオロ酢酸塩 ,

5 - クロロ - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ,

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( シス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのビストリフルオロ酢酸塩 ,

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( トランス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのビストリフルオロ酢酸塩 ,

20

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( R ) - ( + ) - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピオニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ,

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ,

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 4 - [ 1 - ( 2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩および

30

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 1 ' - ( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミド ,

およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩。

【 0 0 7 3 】

式 I で表される化合物の追加的例は下記である :

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - メチルアミノ - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ,

40

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 1 ' - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチル ) - 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩および

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1 ' - ( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ,

およびこれらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩。

50

## 【0074】

本明細書で用いる如き用語“本発明の化合物”は、また、それらの溶媒和物、水化物、互変異性体または製薬学的に受け入れられる塩も包含する。

## 【0075】

製薬学的に受け入れられる塩

記述したように、本発明の化合物はまた製薬学的に受け入れられる塩の形態でも存在し得る。

## 【0076】

本発明の化合物の塩を薬剤で用いる場合、これは無毒の“製薬学的に受け入れられる塩”を指す。FDAが認可している製薬学的に受け入れられる塩形態(International J. Pharm. 1986, 33, 201-217; J. Pharm. Sci., 1977年1月, 66(1), 1頁を参照)には、製薬学的に受け入れられる酸性/アニオン性または塩基性/カチオン性塩が含まれる。

10

## 【0077】

製薬学的に受け入れられる酸性/アニオン性塩には、これらに限定するものでないが、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート(esylate)、フマル酸塩、グルセプテート(glyceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート(glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシネート(hexylresorcinate)、ヒドラバミン(hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、バントテン酸塩、燐酸塩/二燐酸塩、ポリガラクトネート、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、こはく酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート(teoclate)、トシル酸塩およびトリエチオジド(triethiodide)が含まれる。有機もしくは無機酸には、また、これらに限定するものでないが、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、燐酸、プロピオン酸、グリコール酸、メタンズルホン酸、ヒドロキシエタンズルホン酸、しゅう酸、2-ナフタレンズルホン酸、2-トルエンズルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サッカリン酸またはトリフルオロ酢酸も含まれる。

20

30

## 【0078】

製薬学的に受け入れられる塩基性/カチオン性塩には、これらに限定するものでないが、アルミニウム、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(またトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、トロメタンまたは“TRIS”としても知られる)、アンモニア、ベンザチン、t-ブチルアミン、カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、クロロプロカイン、コリン、重炭酸コリン、塩化コリン、シクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、リチウム、LiOMe、L-リシン、マグネシウム、メグルミン、NH<sub>3</sub>、NH<sub>4</sub>OH、N-メチル-D-グルカミン、ペペリジン、カリウム、カリウム-t-ブトキサド、水酸化カリウム(水溶液)、プロカイン、キニン、ナトリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウム-2-エチルヘキサノエート(SEH)、水酸化ナトリウムまたは亜鉛が含まれる。

40

## 【0079】

プロドラッグ

本発明は、また、本発明の化合物のプロドラッグを本発明の範囲内に包含する。そのようなプロドラッグは、一般に、生体内で活性化化合物に容易に変化し得る前記化合物の機能的誘導体である。このように、本発明の治療方法では、用語「投与する」に、本発明の化合物または所定化合物として具体的には開示しなかったが本発明の範囲内に明らかに含まれるであろうそれらのプロドラッグを用いて本明細書に記述する症候群、疾患または病気を治療、改善または予防する手段を包含させる。適切なプロドラッグ誘導体を選択および

50

調製する通常の手順は、例えば H. Bundgaard、Elsevier 編集の「Design of Prodrugs」、1985 などに記述されている。

【0080】

立体化学異性体

本分野の技術者は、本発明のある種の化合物はこれの構造の中に不斉炭素原子を 1 個以上持つことを認識するであろう。本発明はこれの範囲内に本発明の化合物の単一の鏡像異性体形態物、ラセミ混合物および鏡像異性体過剰度が存在する鏡像異性体混合物を包含することを意図する。

【0081】

本明細書で用いる如き用語“単一の鏡像異性体”は、本発明の化合物およびこれらの N - オキサイド，付加塩，第四級アミンおよび生理学的機能誘導体が持ち得る可能なホモキラル形態物の全部を定義するものである。

10

【0082】

従来技術で公知の原理を適用することで立体化学的に高純度の異性体形態物を得ることができる。ジアステレオ異性体の分離は物理的分離方法、例えば分別結晶化およびクロマトグラフィー技術などを用いて実施可能であり、そして鏡像異性体の互いの分離は光活性酸もしくは塩基を用いたジアステレオマー塩の選択的結晶化またはキラルクロマトグラフィーで実施可能である。また、適切な立体化学的に高純度の出発材料を用いてか或は立体選択的反応を用いて高純度の立体異性体を合成的に調製することも可能である。

【0083】

用語“異性体”は、組成および分子量が同じであるが物理的および/または化学的特性が異なる化合物を指す。そのような物質が有する原子の数および種類は同じであるが構造が異なる。その構造的差は構成（幾何異性体）または偏光面回転能力（鏡像異性体）であり得る。

20

【0084】

用語“立体異性体”は、構成は同じであるが原子の配置が空間的に異なる異性体を指す。鏡像異性体およびジアステレオマーが立体異性体の例である。

【0085】

用語“キラル”は、分子をこれの鏡像に重ね合わせることができない構造的特徴を指す。

30

【0086】

用語“鏡像異性体”は、互いの鏡像でありかつ重ね合わせることができない分子種の対の中の一つを指す。

【0087】

用語“ジアステレオマー”は、鏡像ではない立体異性体を指す。

【0088】

記号“R”および“S”は、キラル炭素原子 1 個または 2 個以上の回りの置換基の配置を表す。

【0089】

用語“ラセミ体”または“ラセミ混合物”は、等モル量の 2 種類の鏡像異性体種で構成されている組成物を指すが、この組成物は光活性を示さない。

40

【0090】

用語“ホモキラル”は、鏡像異性体的に高純度の状態を指す。

【0091】

用語“光活性”は、ホモキラル分子またはキラル分子の非ラセミ混合物が偏光面を回転する度合を指す。

【0092】

本発明の化合物を調製する時に用いるいろいろな置換立体異性体、幾何異性体およびこれらの混合物は、商業的に入手可能であるか、商業的に入手可能な出発材料から合成で調製可能であるか、或は異性体混合物として調製した後に本分野の通常の技術者に良く知ら

50

れている技術を用いて分割した異性体として得ることも可能であると理解されるべきである。

【0093】

異性体記述子“R”および“S”を本明細書で記述するように中心分子を基準にした原子の配置1種または2種以上を示す目的で用い、文献(IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30)の中で定義されている如く用いることを意図する。

【0094】

本発明の化合物は個々の異性体として異性体特異的合成を用いるか或は異性体混合物から分割することで調製可能である。通常の分割技術は、光活性塩を用いて異性体対の中の各異性体の遊離塩基を生じさせ(その後に分別結晶化そして遊離塩基の再生を実施)るか、或は異性体対の中の異性体の各々のエステルまたはアミドを生じさせ(その後クロマトグラフィーによる分離そしてキラル補助剤の除去を実施)るか、或は調製用TLC(薄層クロマトグラフィー)またはキラルHPLCカラムを用いて出発材料または最終的生成物のいずれかの異性体混合物を分割することを包含する。

10

【0095】

多形体および溶媒和物

その上、本発明の化合物は1種以上の多形もしくは非晶形態も取り得、このように、それらを本発明の範囲に包含させることを意図する。加うるに、本化合物は溶媒和物、例えば水との溶媒和物(即ち水化物)または一般的有機溶媒との溶媒和物も形成する可能性がある。本明細書で用いる如き用語“溶媒和物”は、本発明の化合物と1種以上の溶媒分子の物理的結合を意味する。そのような物理的結合は、いろいろな度合のイオン的および共有結合(水素結合を包含)を伴う。ある場合には、そのような溶媒和物を単離することができ、例えば1個以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子の中に取り込まれている場合などに単離可能である。用語“溶媒和物”に溶液相および単離可能溶媒和物の両方を包含させることを意図する。適切な溶媒和物の非限定例には、エタノラート、メタノラートなどが含まれる。

20

【0096】

本発明はこれの範囲内に本発明の化合物の溶媒和物を包含することを意図する。従って、本発明の治療方法における用語“投与”は、本発明の化合物または具体的には開示しなかったが本発明の範囲内に明らかに含まれるであろうそれらの溶媒和物を用いて本明細書に記述する症候群、疾患または病気を治療、改善または予防する手段を包含する。

30

【0097】

N-オキサイド

本発明の化合物から相当するN-オキサイド形態への変換は、本技術分野で公知の手順に従い、三価の窒素をN-オキサイド形態に変化させることで実施可能である。前記N-オキサイド化反応は、一般に、出発材料を適切な有機もしくは無機過酸化物と反応させることで実施可能である。適切な無機過酸化物には、例えば過酸化水素、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の過酸化物、例えば過酸化ナトリウム、過酸化カリウムなどが含まれ、適切な有機過酸化物には、ペルオキシ酸、例えば過安息香酸(benzenecarboxylic acid)またはハロ置換過安息香酸、例えば3-クロロ過安息香酸など、ペルオキシアルカン酸、例えばペルオキシ酢酸など、アルキルヒドロパーオキサイド、例えばt-ブチルヒドロパーオキサイドなどが含まれ得る。適切な溶媒は、例えば水、低級アルコール、例えばエタノールなど、炭化水素、例えばトルエンなど、ケトン、例えば2-ブタノンなど、ハロゲン置換炭化水素、例えばジクロロメタンなど、そしてそのような溶媒の混合物である。

40

【0098】

互変異性形態

本発明の化合物はまた互変異性形態でも存在し得る。そのような形態を本出願に明らか

50



には示さないが、それらを本発明の範囲内に包含させることを意図する。

本発明の化合物の調製

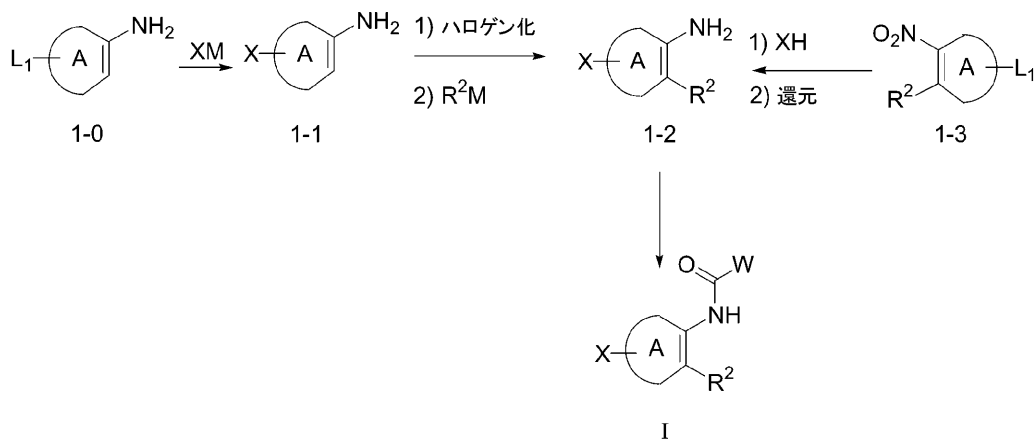
本発明の化合物を調製する過程のいずれかを実施する時、関係する分子のいずれかが有する敏感もしくは反応性基を保護する必要がありそして/またはその方が望ましい可能性がある。これは通常の保護基、例えば Protecting Groups, P. Kocienski, Thieme Medical Publishers, 2000; および T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版 Wiley Interscience, 1999などに記述されている如きそれらを用いて達成可能である。そのような保護基は本技術分野で公知の方法を用いて後の便利な段階で除去可能である。

製造方法

【0099】

【化15】

スキーム 1



【0100】

スキーム 1 に、式 I で表される化合物の一般的製造方法を例示する。式 1 - 1 で表されるアミノ化合物にオルソ - ハロゲン化, 好適には臭素化を受けさせた後にホウ素酸またはホウ素酸エステル (鈴木反応, ここで、 $R^2 M$  は  $R^2 B(OH)_2$  またはホウ素酸エステルである) または錫反応体 (Stille 反応, ここで、 $R^2 M$  は  $R^2 Sn$  (アルキル)<sub>3</sub> である) (論評に関しては N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95: 2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 25: 508024 (1986) および A. Suzuki, Metal-Catalyzed Coupling reactions, F. Deidrich, P. Stang 編集, Wiley-VCH, Weinheim (1988) を参照) を用いた金属触媒使用カップリング反応で式 1 - 2 で表される化合物を得ることができる。式 1 - 1 で表される化合物は商業的に入手可能であるか或はこの上に記述した前記パラジウム媒介クロスカップリング反応を用いて出発材料 1 - 0 から式 1 - 1 で表される化合物を生じさせることができる。

【0101】

1 - 1 の臭素化に好適な条件は、N - プロモスクシニミド (NBS) を適切な溶媒、例えば N, N - ジメチルホルムアミド (DMF), ジクロロメタン (DCM) またはアセトニトリルなどに入れて用いる条件である。金属触媒使用カップリング, 好適には鈴木反応は、標準的な方法に従い、好適にはパラジウム触媒、例えばテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) ( $Pd(PPh_3)_4$ ) など、塩基水溶液、例えば  $Na_2CO_3$  水溶液などおよび適切な溶媒、例えばトルエン, エタノール, ジメトキシエタン (DME) または DMF などの存在下で実施可能である。

## 【0102】

式Iで表される化合物の調製は、式1-2で表される化合物をカルボン酸  $WCOOH$  と標準的なアミド形成手順（論評に関しては下記を参照：M. BodanskyおよびA. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984)）に従って反応させるか或は酸クロライド  $WCOCl$  または活性エステル  $WCO_2Rq$ （ここで、 $Rq$ は脱離基、例えばペンタフルオロフェニルまたはN-スクシニミドなどである）と反応させることで実施可能である。 $WCOOH$ とのカップリングに好適な反応条件は下記である：Wがフランの時には、塩化オクザリルをDCMに入れてDMFを触媒として用いることで酸クロライド  $WCOCl$ を生じさせた後、カップリングをトリアルキルアミン、例えばDIEAなどの存在下で起こさせ；Wがピロールの時には、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドの塩酸塩(EDCI)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-6-スルホンアミドメチルの塩酸塩(HOBT)を用い；そしてWがイミダゾールの時の好適な条件は、ヘキサフルオロリン酸プロモトリピロリジノホスホニウム(PyBrop)およびジイソプロピルエチルアミン(DIEA)をDCMに入れて用いる条件である。

10

## 【0103】

式I中の環A上に存在させる任意の置換基を出発材料1-1または1-3に存在させてもよくそしてそのような場合にはそれがスキーム1に概略を示す合成全体に渡って担持されたままであるようにすると理解する。別法として、式Iで表される化合物に持たせるいろいろな置換基を以下に記述するいろいろな方法で導入することで、式Iに示した任意の置換基を与えてもよい。式1-0または1-3中の環Aに存在させる脱離基“ $L_1$ ”に置換を受けさせる時期はスキーム1を実施する前または実施している間の如何なる段階であってもよい。そのような脱離基（好適にはフルオロまたはクロロ）が求核攻撃を受けるようにそれに式1-3のニトロ基による活性化を受けさせると、それはアンモニアおよびアジドアニオンによる直接的な求核芳香置換またはアミン、アルコール、チオールおよび他の求核剤による直接的な求核芳香置換を適切な塩基、例えば $K_2CO_3$ , N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)または $NEt_3$ などの存在下で受け得る。脱離基が金属触媒使用カップリングに適する（好適にはプロモまたはトリフルオロメタン-スルホンルオキシ）場合、いろいろなクロスカップリング反応（例えば $R^2$ の導入に関してこの上で考察した如き鈴木またはStille反応など）を実施してもよい。使用可能な他の金属触媒使用カップリング反応には、芳香および複素芳香アミノ化およびアミド化（論評に関しては下記を参照：S.L. Buchwald他, *Top. Curr. Chem.*, 219:131-209 (2001)およびJ.F. Hartwig, “*Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*,” Wiley Interscience, NY (2002)）。 $L_1$ がニトロで活性化されているプロモ、ヨードまたはクロロの場合、2,4,6-トリメチル-シクロトリポロキサンを用いた追加的金属触媒使用クロスカップリング反応を用いて任意のメチル置換を生じさせてもよい(M. Gray他, *Tetrahedron Lett.*, 41:6237-40 (2000)を参照)。

20

30

40

## 【0104】

ある場合には、初期の置換基にさらなる誘導体化を以下に記述するようにして受けさせることで式Iの最終的置換を与えることも可能である。

## 【0105】

窒素含有複素環式置換基を環A上に導入する代替方法は、環A上のアミノ基から複素環を生じさせる方法である。そのアミノ基を出発材料に保護もしくは非保護形態で元々存在させてもよいか或はニトロ基（これもまた出発材料に元々存在させてもよいか或はニトロ化反応で結合させてもよい）に還元を受けさせることでアミノ基を生じさせることも可能である。加うるに、アジド基（出発材料に存在させてもよいか或は活性ハライドにアジドアニオンによる求核芳香置換を上述したようにして受けさせる結果として生じさせてもよ

50

い)に還元を受けさせることでアミノ基を生じさせることも可能である。また、活性ハライド(例えばニトロハロ化合物における)にアンモニアまたは保護アンモニア相当物、例えばカルバミン酸t-ブチルなどのアニオンによる求核芳香置換を受けさせることでアミノ基を生じさせることも可能である。アミンを保護形態で導入した場合、それに脱保護を標準的文献方法に従って受けさせてもよい。(アミン保護基および脱保護方法の例に関しては下記を参照: Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY(1991))。環形成反応は、アニリンのアミノ基に場合により置換されていてもよい適切な二求電子剤、好適にはジハライドまたはジカルボニル化合物などを用いた処理を受けさせる結果としてアミノ基上に2個の置換基を生じさせることで場合により置換されていてもよい複素環を生じさせることを伴う。ジハライドの場合、適切ないろいろな塩基の中のいずれか、例えば炭酸カリウム、水酸化ナトリウムまたはトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンなどを酸捕捉剤として添加してもよい。このように、ビス(2-ハロエチル)アミン、例えばビス(2-クロロエチル)アミンまたはビス(2-プロモエチル)アミンなどを用いた処理でピペラジン環を生じさせることができるであろう(例えばJ. Med. Chem., 29:640-4(1986)およびJ. Med. Chem., 46:2837(2003)を参照)。そのような反応体が有するアミン窒素上の任意の置換基を用いてピペラジンの末端アミン上に任意の置換基を組み込むことができるであろう。例えば、N,N-ビス(2-クロロエチル)アニリンを用いた処理でN-フェニルピペラジノ基を与えることができるであろう。ビス(2-ハロエチル)エーテルまたはビス(2-ハロエチル)チオエーテルを用いた処理でそれぞれモルホリンまたはチオモルホリン環を生じさせることができるであろう。

10

20

#### 【0106】

複素環式置換基を環A上に導入する別の代替直接置換方法は、複素環をアルデヒドから(即ち環A上のホルミル基から)生じさせる方法である。そのホルミル基を保護もしくは非保護形態で出発材料に元々存在させてもよいか或は文献で公知のいろいろなホルミル化反応またはそれらのいずれか[これにはVilsmeier-Haack反応(ホルミル化学の論評に関しては下記を参照: G. A. Olah他, Chem Rev., 87:(1987))が含まれる]またはニトロ芳香族のパラホルミル化(A. KatritskyおよびL. Xie, Tetrahedron Lett., 37:347-50(1996)を参照)を用いてホルミル基を生じさせることも可能である。

30

#### 【0107】

最後に、式Iで表される化合物にさらなる誘導体化を受けさせてもよいと理解する。式Iで表される化合物に持たせた保護基の除去は標準的合成方法(Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY(1991))に従って実施可能であり、その後、それにさらなる誘導体化を受けさせてもよい。Iで表される化合物のさらなる誘導体化の例には、これらに限定するものでないが、下記が含まれる: 式Iで表される化合物が第一級もしくは第二級アミンを含有する場合、そのアミンをアルデヒドまたはケトンと還元剤、例えばトリアセトキシホウ水素化ナトリウム(Abdel-Magid J. Org. Chem. 61, 3849-3862頁, (1996)を参照)などの存在下で反応させることで還元アルキル化を起こさせてもよいか; 酸クロライドまたはカルボン酸および上述した如きアミド結合形成剤と反応させることでアミドを生じさせてもよいか; スルホニルクロライドと反応させることでスルホンアミドを生じさせてもよいか; イソシアネートと反応させることで尿素を生じさせてもよいか; アリール-もしくはヘテロアリール-ハライドと上述した如きパラジウム触媒の存在下で反応(この上に示したBuchwaldおよびHartwigの文献を参照)させることでアリールおよびヘテロアリールアミンを生じさせてもよい。加うるに、式Iで表される化合物がアリールハライドまたはヘテロアリールハライドを含有する場合、そのような化合物にホウ素酸(例えば上述した如き鈴木またはStilleカップリング)またはアミンまたはアルコール(Buchwald-またはHar

40

50

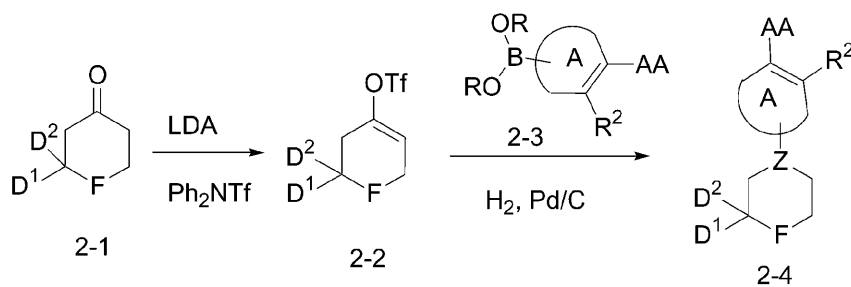
twig-型カップリング，この上に示したBuchwaldおよびHartwigの文献を参照)を用いた金属触媒使用反応を受けさせてもよい。式Iで表される化合物がシアノ基を含有する場合、前記基に加水分解を酸性または塩基性条件下で受けさせることでアミドまたは酸を生じさせてもよい。塩基性アミンに酸化を受けさせることでN-オキサイドを生じさせることができ、そして逆にN-オキサイドに還元を受けさせることで塩基性アミンを生じさせることができる。式Iで表される化合物がスルフィドを含有する場合、非環式もしくは環式スルフィドにさらなる酸化を受けさせることで相当するスルホキサイドまたはスルホンを生じさせることができる。適切な酸化剤、例えば一当量の(メタ-クロロ過安息香酸)MCPBAなどを用いた酸化またはNaIO<sub>4</sub>を用いた処理(例えばJ. Regan他, J. Med. Chem., 46: 4676-86(2003)を参照)でスルホキサイドを得ることができ、そして二当量のMCPBAを用いるか或は4-メチルモルホリン N-オキサイドおよび触媒量の四酸化オスmiumを用いた処理でスルホンを得ることができる(例えばPCT 出願WO 01/47919を参照)。

10

【0108】

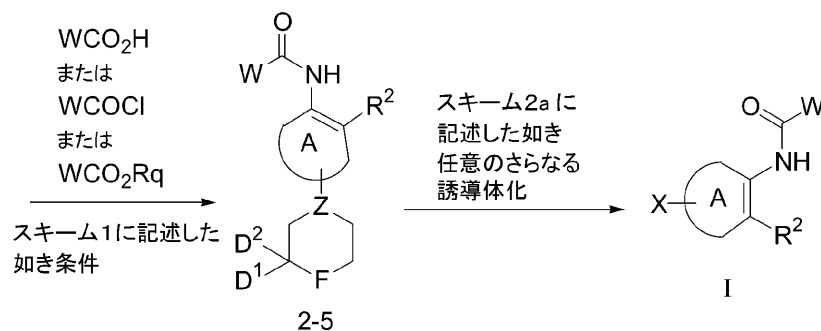
【化16】

## スキーム 2a



20

ここで、ZはCHである



30

【0109】

スキーム2aに、式Iで表される化合物を生じさせる経路を例示する。Fは-NQ<sub>a</sub>、Q<sub>b</sub>R<sup>3</sup>-、-O-、S、SOまたはSO<sub>2</sub>を表し、そしてAAは-NH<sub>2</sub>または-NO<sub>2</sub>を表す。D<sup>1</sup>およびD<sup>2</sup>は単に例示の目的で示したものであり、本分野の技術者は、またD<sup>5</sup>D<sup>6</sup>D<sup>7</sup>D<sup>8</sup>も存在させてもよいことを理解するであろう。式2-1で表されるケトンに非求核性塩基、例えばLDAなどで処理することで式2-2で表されるビニルトリフレートに変化させた後、結果として生じたエノラートをトリフレート化用反応体、例えば無水トリフルオロメタンスルホン酸または好適にはN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドなどを用いて捕捉してもよい。式2-3で表されるハウ素酸またはハウ素酸エステルの鈴木カップリングで式2-2で表されるビニルトリフレートを生じさせることで、ZがCである式2-4で表される化合物を得ることができる(Synthesis, 993(1991))。

40

【0110】

式2-4で表される化合物の場合、それにPd/Cを用いた処理を受けさせるとオレフィン(およびAAがNO<sub>2</sub>の場合のニトロ)の両方が還元を受けることでZがCHになり

50

、AAがNH<sub>2</sub>になる。Fが-SO<sub>2</sub>を表す式2-4で表される化合物の調製は、AAが-NO<sub>2</sub>でありそしてFがスルフィド(Fが-S-)である式2-4で表される化合物にMCPBAを用いた酸化を受けさせるか或はスキーム1に記述した他の方法を用いて実施可能である。次に、そのニトロ基に還元をPd/Cを用いて受けさせることでニトロとオレフィンの両方に還元を受けさせてもよい。

【0111】

次に、スキーム1に記述したようにして、式2-4で表される化合物(AAがNH<sub>2</sub>である)を式2-5で表される化合物(これはまたさらなる修飾が必要でない場合には式Iで表される化合物にも相当する)に変化させる。

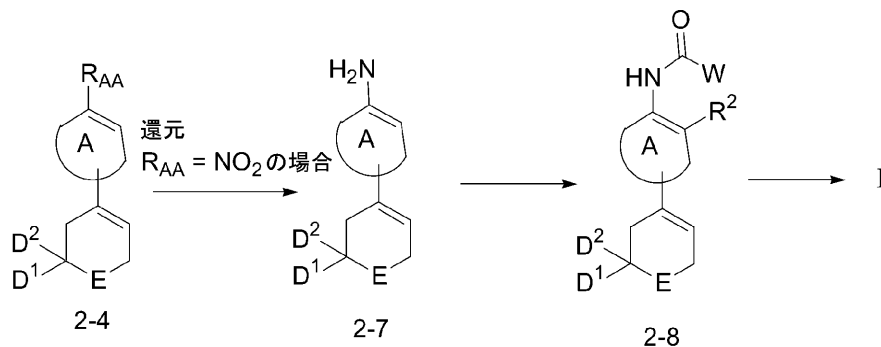
【0112】

式2-5で表される化合物にさらなる修飾を受けさせることで式Iで表される追加的化合物を生じさせることも可能である。例えばFが-NQ<sub>a</sub>Q<sub>b</sub>R<sup>3</sup>-であり、Q<sub>a</sub>Q<sub>b</sub>が直接結合でありそしてR<sub>3</sub>がBOC保護基(CO<sub>2</sub>tBu)を表す場合、そのBOC基の除去を標準的方法に従って、例えばトリフルオロ酢酸(TFA)をDCMに入れて用いること(GreeneおよびWuts, 上記)などで実施することで第二級アミンを生じさせてもよく、その後、それにさらなる誘導体化を受けさせることで式Iで表される化合物を生じさせることができる。さらなる誘導体化には、これらに限定するものでないが、下記が含まれる:アルデヒドまたはケトンとの反応を還元剤、例えばトリアセトキシホウ水素化ナトリウムなどの存在下で起こさせることでFが-NCH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>である式IIで表される化合物を生じさせる(A.F. Abdeil-Magid, 上記)か; 酸クロライドまたはカルボン酸およびアミド結合形成用反応体(スキーム1に記述した如き)との反応でFが-NCOR<sup>3</sup>である式IIで表される化合物を生じさせるか; スルホニルクロライド(スキーム1に記述した如き)との反応でFが-NSO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>である式Iで表される化合物を生じさせるか; イソシアネート(スキーム1に記述した如き)との反応でFが-NCOR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>である式IIで表される化合物を生じさせるか; 或はそれにスキーム1に概略を示した如き金属触媒使用置換反応を受けさせることでFが-NR<sup>3</sup>である式Iで表される化合物を生じさせる(S.L. Buchwald他, 上記; J.H. Hartwig, 上記)。この上に示した例に関して、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は独立して水素, アルキル, シクロアルキル, ハロアルキル, アリール, アラルキル, ヘテロアリールおよびヘテロアルキルである。

【0113】

【化17】

スキーム 2b



【0114】

スキーム2bに、スキーム2aを修飾して式Iで表される部分不飽和化合物を生じさせる合成を例示する。Eは-NQ<sub>a</sub>Q<sub>b</sub>R<sup>3</sup>-, -O-(D<sup>1</sup>およびD<sup>2</sup>がHである), -S-(D<sup>1</sup>およびD<sup>2</sup>がHである), -(D<sup>1</sup>およびD<sup>2</sup>がHである)または-SO<sub>2</sub>-(D<sup>1</sup>およびD<sup>2</sup>がHである)を表し、そしてR<sub>AA</sub>は-NH<sub>2</sub>または-NO<sub>2</sub>を表す。式2-4で表される化合物の調製はスキーム2に示す通りである。R<sub>AA</sub>が-NO<sub>2</sub>の場合、そのニトロ基に還元をオレフィンに還元されない方法、例えば鉄および塩化アンモニ

10

20

30

40

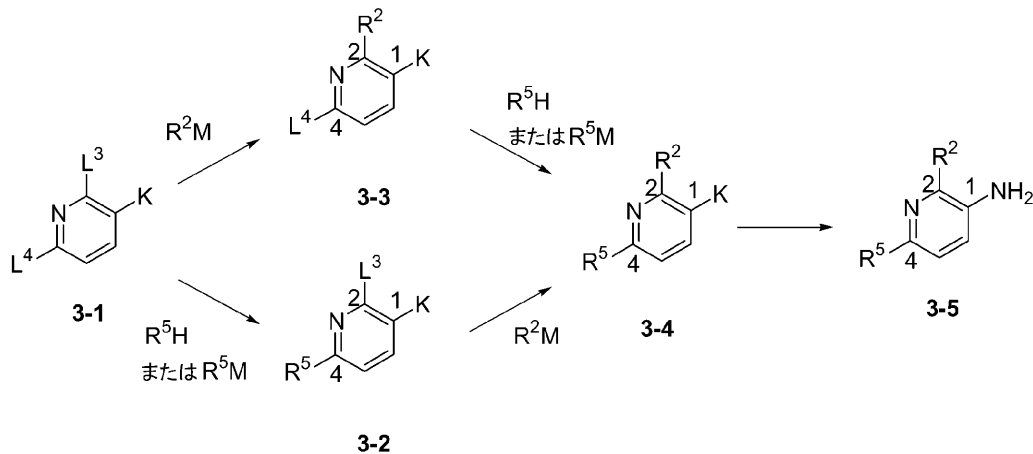
50

ウムを用いた方法などで受けさせるべきである。式 2 - 4 の  $R_{AA}$  がアミノ基の場合、そのような段階は必要でなく、式 2 - 4 で表される化合物がまた式 2 - 7 で表される化合物でもある。E が  $-SO_2-$  または  $-SO-$  である式 2 - 7 で表される化合物を製造しようとする場合、 $R_{AA}$  が  $-NO_2$  である化合物 2 - 4 が有するスルフィドの酸化をこの上に記述した如く実施した後にニトロの還元を実施すべきである。

【0115】

【化18】

スキーム 3



10

20

【0116】

スキーム 3 に、環 A がピリジルでありそして  $R^5$  が環 A 上の任意の置換基または式 I で定義した如き複素環式置換基の中の 1 つである式 I で表される化合物を合成するための中間体の調製を例示する。K は  $NH_2$  または最終的に公知文献方法、例えば  $NO_2$  の還元（スキーム 1 で考察した如き）または  $COOH$  の Curtius 転位（論評に関しては下記を参照：Organic Reactions, 3:337 (1947)）などでアミノ基に変化させることができる他の官能基、例えば  $NO_2$ ,  $COOH$  または  $COOR$  などである。 $L^3$  および  $L^4$  はハロゲンである。（ $K = COOH$  もまた  $K = COOR$  から塩基もしくは酸を触媒として用いた簡単な加水分解で生じさせることができる）。

30

【0117】

一般に、 $R^2$  および  $R^5$  を導入する時の選択性および順は、化合物 (3-1) で選択するハロゲン  $L^3$  および  $L^4$  の相対的反応性、当該複素環の固有の選択性および/または用いる反応条件を利用して達成可能である。 $R^2$  および  $R^5$  を選択的に導入しようとする時にハロゲン  $L^3$  および  $L^4$  の相対的反応性を利用する例には、 $L^3$  がフルオロ基でありそして  $L^4$  がプロモ基である式 3-1 で表される化合物においてフルオロ基を求核剤で選択的に追い出した後に残存するプロモ基に金属触媒使用置換化学による置換を受けさせることができる場合（例えば、以下に更に概略を示す如き例えば鈴木または Stillé クロスカップリング反応）が含まれるであろう。同様に、 $L^3$  および  $L^4$  の中の一方がヨード基でありそしてもう一方がプロモまたはクロロ基である式 3-1 で表される化合物の場合も、そのヨード基に選択的金属触媒使用置換化学（例えば以下に更に考察する如き鈴木または Stillé クロスカップリング反応または Buchwald/Hartwig アミノ化）を受けさせた後に残存するプロモまたはクロロ基に別の金属触媒使用置換反応による置換を受けさせてもよい。

40

【0118】

スキーム 3 に例示するように、式 3-1 中の脱離基  $L^3$  に最初に置換を受けさせることで式 3-3 で表される化合物を得てもよいか或は脱離基  $L^4$  に最初に置換を受けさせることで式 3-2 で表される化合物を得てもよい。次に、化合物 3-2 または 3-3 を反応させて  $L^3$  または  $L^4$  を追い出すことで式 3-4 で表される化合物を得ることができる

50

## 【0119】

このように、式3-1で表される化合物に第二級アミン、アンモニアまたは保護アミン、例えばカルバミン酸t-ブチルなどによる直接的求核置換または金属触媒使用アミノ化（論評に関しては下記を参照：Modern Amination Methods: Ricci, A. 編集；Wiley-VCH: Weinheim, 2000）を受けさせることを利用することで式3-2または3-3の中にR<sup>5</sup>を導入することができ、ここで、R<sup>5</sup>は第一級もしくは第二級アミン、アミノ基（NH<sub>2</sub>）およびアミン相当物または保護アミノ基である。化合物3-1にホウ素酸またはホウ素酸エステル（鈴木反応、Mはホウ素酸基またはホウ素酸エステル基である）または有機錫化合物（Stille反応、MはSnR<sub>3</sub>であり、ここで、Rはアルキルおよびこの上で定義した如き他の置換基である）を用いた金属触媒使用カップリングをスキーム1に記述したようにして受けさせることで式3-2または3-3で表される化合物を得ることができる。

10

## 【0120】

更に、化合物3-2を上述した如き金属触媒使用鈴木またはStilleカップリングで化合物3-4に変化させることも可能である。次に、また、化合物3-3中のL<sup>4</sup>にR<sup>5</sup>による置換を受けさせることで式3-4で表される化合物を得ることも可能である（再び、求核剤を用いた直接的求核置換または金属触媒使用反応でか或は上述した如き前記金属触媒使用クロスカップリング反応で）。式（3-2, 3-3または3-4）中のR<sup>5</sup>が保護アミンでありそしてKがアミノ基でない場合、それに脱保護を受けさせることでアミノ官能を露出させることができる。次に、そのアミノ官能にさらなる誘導体化をスキーム1に記述したようにして受けさせてもよい。式3-4中のK基がアミノ基ではない（例えば上述した官能基である）場合、それをアミノ基に公知文献方法（例えばComprehensive Organic Transformations: Larock, R.S.; Wiley and Sons Inc., USA, 1999を参照）に従って変化させることができ、その結果として得たアミン3-5をスキーム（1）に記述した如きアミド結合形成反応で用いることで式Iで表される化合物を得ることができる。式3-4中のKがアミノ基の場合、それを上述した如きアミドカップリングで直接用いてもよい。

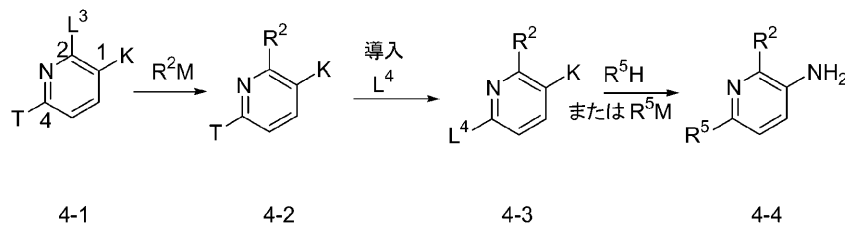
20

## 【0121】

30

## 【化19】

スキーム 4a

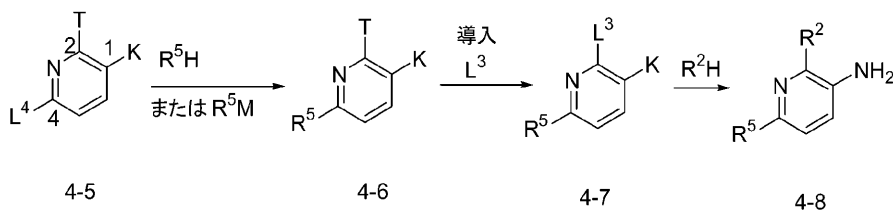


40

## 【0122】

## 【化20】

スキーム 4b



50

## 【0123】

スキーム4 aおよび4 bに、式4 - 1および4 - 5で表されるモノハロ置換化合物から出発してそれに最初の脱離基の置換が完了した後に2番目の脱離基を導入することによるさらなる修飾をスキーム3に従って受けさせるべき中間体の調製を例示する。それらをまた環AがピリジンでありそしてR<sup>5</sup>が環A上の任意の置換基または複素環式置換基の1つである式Iで表される化合物の合成で用いることも可能である。スキーム3に示すように、ピリジン環上の残りの位置に式Iに記述した如き置換基を存在させてもよい。KはNH<sub>2</sub>または最終的に公知文献方法、例えばスキーム3に記述した如き還元またはCurtius転位などでアミノ基に変化させることができる他の官能基、例えばNO<sub>2</sub>, COOHまたはCOORなどである。L<sup>3</sup>およびL<sup>4</sup>はハロゲンである。そのような化合物の場合のTはHであるか或は公知文献方法(例えばNicolaï, E.他., J. Heterocyclic Chemistry, 31, (73), (1994)を参照)で脱離基L<sup>3</sup>またはL<sup>4</sup>、例えばハロゲン, トリフレートまたはメシレートなどに変化させることができる官能基、例えばOHなどである。スキーム3に記述した方法を用いて式4 - 1で表される化合物中のL<sup>3</sup> または式4 - 5中のL<sup>4</sup>を追い出すことで式4 - 2および4 - 6で表される化合物を生じさせることができる。その時点で、化合物4 - 2または4 - 6の置換基Tを標準的方法で脱離基L<sup>4</sup>またはL<sup>3</sup>(好適にはハロゲン)に変化させることで式4 - 3および4 - 5で表される化合物を得ることができる。例えば、TがOHの場合、そのような変換を起こさせるに好適な反応体は塩化チオニル, PCl<sub>5</sub>, POCl<sub>3</sub>またはPBr<sub>3</sub>である(例えばKolder, den Hertog., Recl. Trav. Chim. Pays - Bas; 285, (1953)およびIddon, B他., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1., 1370, (1980))。TがHの場合、それに直接的ハロゲン化(好適には臭素化)を受けさせることで式4 - 3または4 - 7で表される化合物を生じさせることができる(例えばCanibano, V.他., Synthesis, 14, 2175, (2001)を参照)。そのような臭素化の好適な条件は、NBSを適切な溶媒、例えばDCMまたはアセトニトリルなどに入れて用いる条件である。

10

20

## 【0124】

残りの基R<sup>2</sup>またはR<sup>5</sup>を上述した方法で導入することで式4 - 3または4 - 7で表される化合物をそれぞれ式4 - 4または4 - 8で表される化合物に変化させた後、式3 - 4および3 - 5で表される化合物を式Iで表される化合物に変化させることに関してスキーム3に記述した方法を用いて、式Iで表される化合物を生じさせることができる。

30

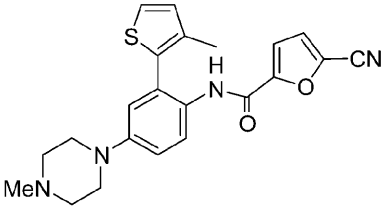
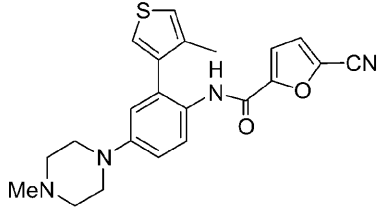
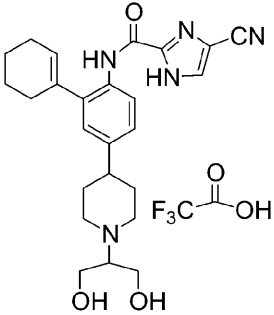
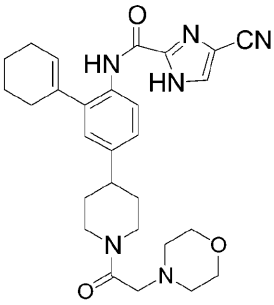
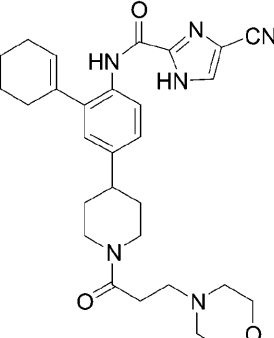
## 【0125】

本発明の代表的な化合物およびそれらの合成を以下のチャートおよび本明細書の以下の実施例に示す。下記は単に例示の目的で示すものであり、決して本発明を限定することを意味するものでない。

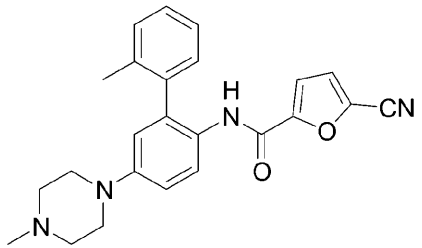
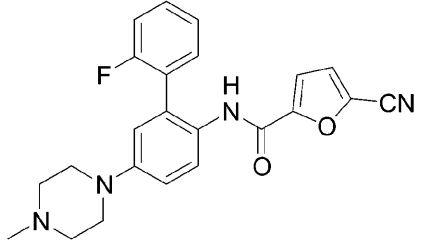
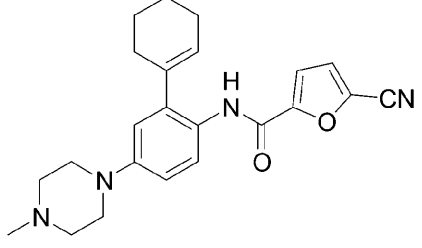
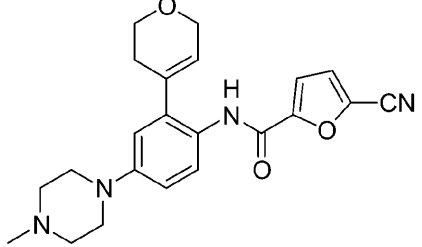
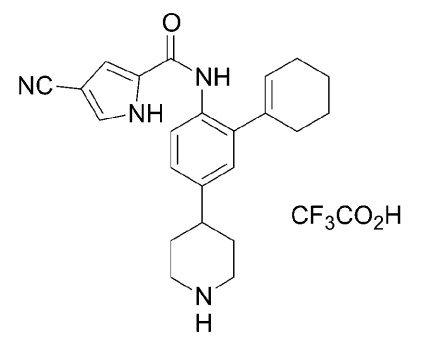
## 【0126】



【表 1】

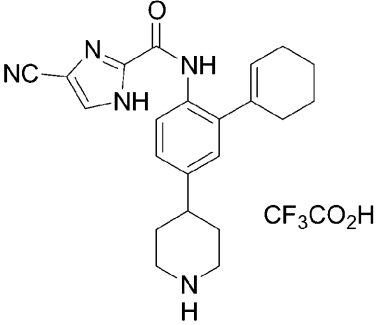
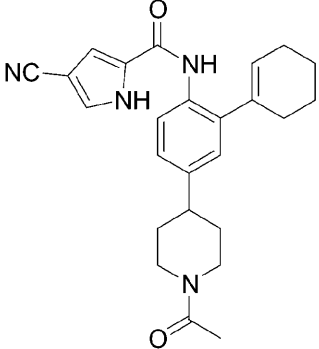
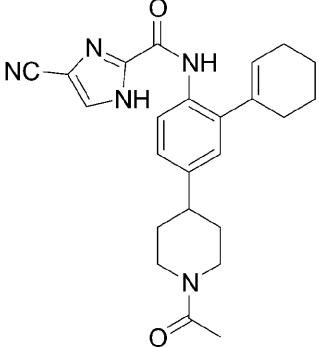
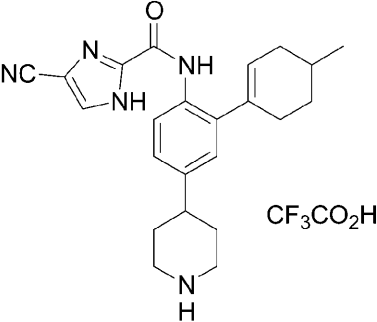
	名称	構造	
4	5-シアノフラン-2-カルボン酸[4-(4-メチル -ピペラジン-1-イル)-2-(3-メチル-チオ フェン-2-イル)-フェニル]-アミド		10
5	5-シアノフラン-2-カルボン酸[4-(4-メチル -ピペラジン-1-イル)-2-(4-メチル-チオ フェン-3-イル)-フェニル]-アミド		
6	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ヒドロ キシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-ピペリ ジン-4-イル]-フェニル]-アミドのトリフル オロ酢酸塩		20
7	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-モルホ リン-4-イル-アセチル)-ピペリジン-4-イル ]-フェニル]-アミド		30
8	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(3-モルホ リン-4-イル-プロピオニル)-ピペリジン-4- イル]-フェニル]-アミド		40

【表 2】

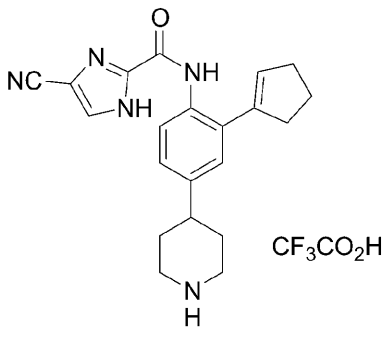
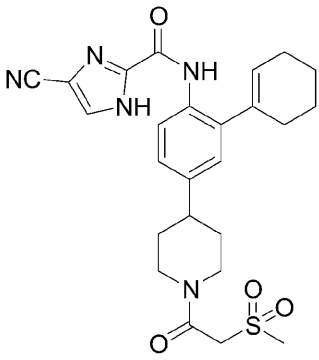
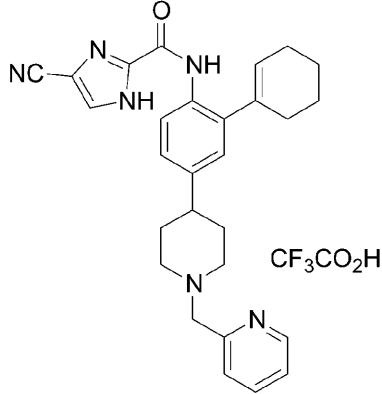
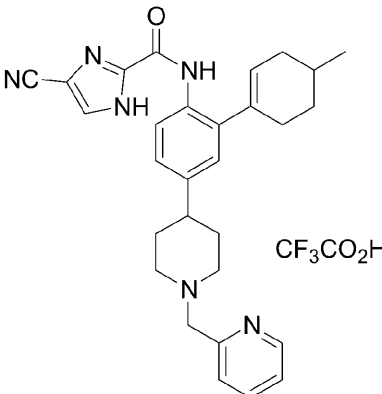
	名称	構造	
9	5-シアノフラン-2-カルボン酸[2'-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ビフェニル-2-イル]-アミド		10
10	5-シアノフラン-2-カルボン酸[2'-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ビフェニル-2-イル]-アミド		
11	5-シアノフラン-2-カルボン酸[2'-シクロヘキソ-1-エニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド		20
12	5-シアノフラン-2-カルボン酸[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミド		30
13	4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸塩		40

【 0 1 2 8 】

【表3】

	名称	構造	
14	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン -4-イル-フェニル)-アミドのトリフルオロ 酢酸塩		10
15	4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸 [4-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-2- シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミド		20
16	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [4-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-2- シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミド		30
17	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(4-メチル-シクロヘキソ-1-エニル)-4- ピペリジン-4-イル-フェニル]-アミドのトリ フルオロ酢酸塩		40

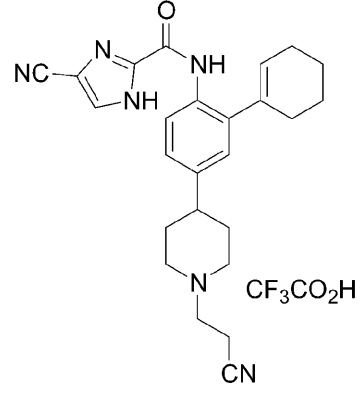
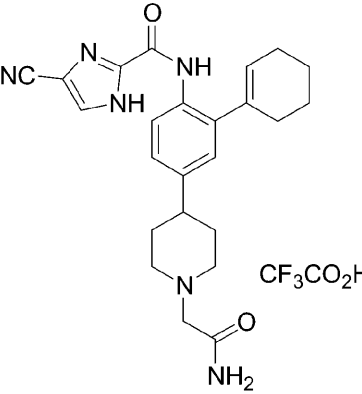
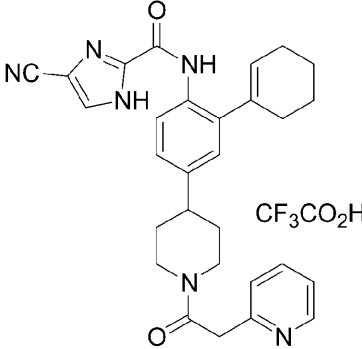
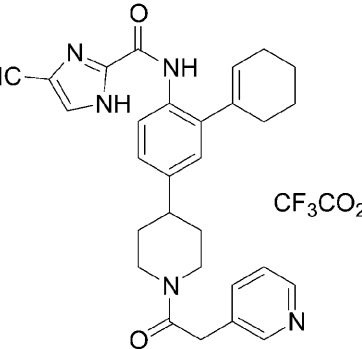
【表4】

	名称	構造	
18	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(2-シクロペンチ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミド]のトリフルオロ酢酸塩	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	10
20	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-メタン スルホニル-アセチル)-ピペリジン-4-イル ]-フェニル)-アミド]		20
21	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1-ピリジン -2-イルメチル-ピペリジン-4-イル)-フェ ニル)-アミド]のトリフルオロ酢酸塩	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	30
22	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(4-メチル-シクロヘキソ-1-エニル)- 4-(1-ピリジン-2-イルメチル-ピペリジン-4- イル)-フェニル]-アミド]のトリフルオロ酢酸 塩	 <p>CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H</p>	40

【表 5】

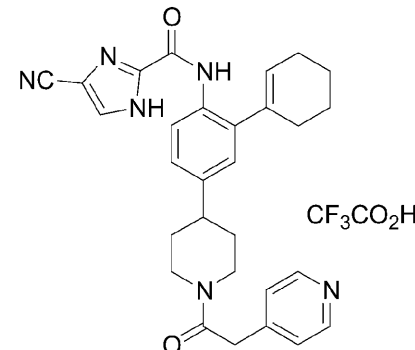
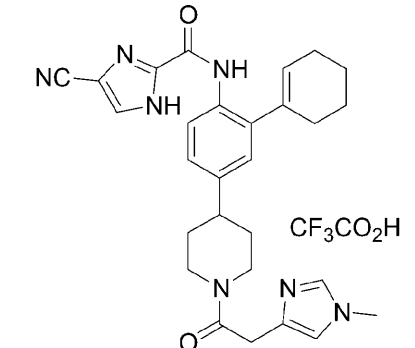
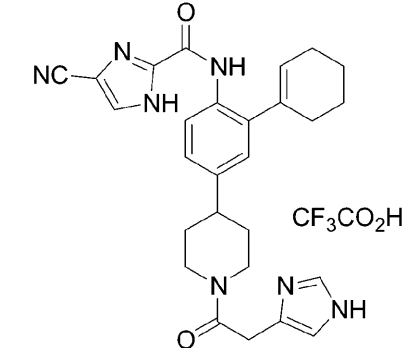
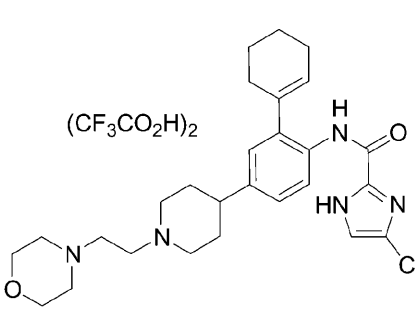
	名称	構造	
23	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロペント-1-エニル-4-[1-(1-メチル 1H-イミダゾール-2-イルメチル)-ピペリジ ン-4-イル]-フェニル]-アミドのトリフルオロ 酢酸塩		10
24	4-[4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カル ボニル)-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル- フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸アミド		20
25	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(3,4,5,6-テト ラヒドロ-2H-[1,2]ピピリジニル-4-イル)- フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩		30
26	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ヒドロ キシエチル)-ピペリジン-4-イル]-フェ ニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩		40

【表 6】

	名称	構造	
27	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [4-[1-(2-シアノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩		10
28	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [4-(1-カルバモイルメチル-ピペリジン-4-イル)-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩		20
29	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ピリジン-2-イル-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩		30
30	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ピリジン-3-イル-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩		40

【 0 1 3 2 】

【表7】

	名称	構造	
31	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ピリジン -4-イル-アセチル)-ピペリジン-4-イル]- フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩		10
32	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-[2-(1-メチ ル-1H-イミダゾール-4-イル)-アセチル]- ピペリジン-4-イル]-フェニル)-アミドのトリ フルオロ酢酸塩		20
33	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-1H- イミダゾール-4-イル-アセチル)-ピペリジン -4-イル]-フェニル]-アミドのトリフルオロ 酢酸塩		30
34	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-モルホ リン-4-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]- フェニル]-アミドのジ-トリフルオロ酢酸塩		40

【0133】

【表 8】

	名称	構造	
35	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(1,1-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロ- 1λ <sup>6</sup> -チオピラン-4-イル)-4-ピペリジン-4- イル-フェニル]-アミド		10
36	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-(1,1-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロ- 1λ <sup>6</sup> -チオピラン-4-イル)-4-ピペリジン-4- イル-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩		20
37	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [4-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-2- (1,1-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロ-1λ <sup>6</sup> - チオピラン-4-イル)-フェニル]-アミド		30
38	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ジメ チルアミノ-アセチル)-ピペリジン-4-イル]- フェニル]-アミド		40
38 b	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-メチル アミノ-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-フェ ニル]-アミド		40



【表 9】

	名称	構造
39	4-[4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-ピペリジン-1-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	
40	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-メタン スルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル]-アミド	
41	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(1-オキシ-ピリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル]-アミド	
42	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(1-オキシ-ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル]-アミド	
43	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル]-アミド	
44	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-アセチル]-ピペリジン-4-イル]-フェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸塩	

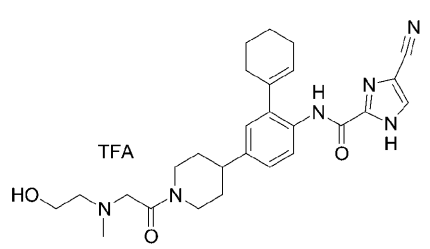
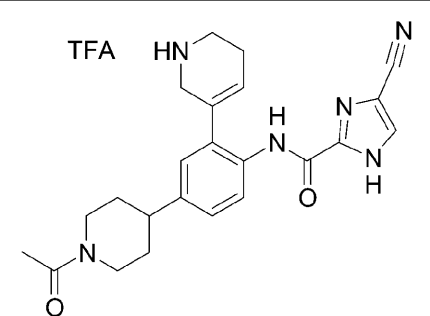
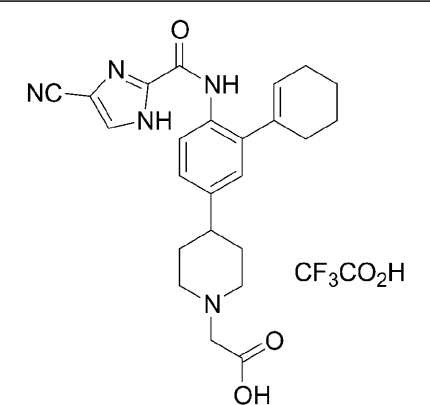
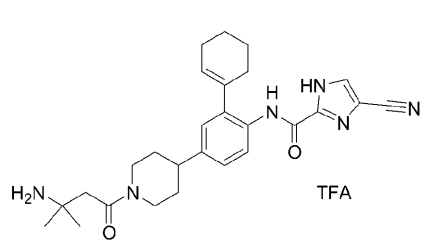
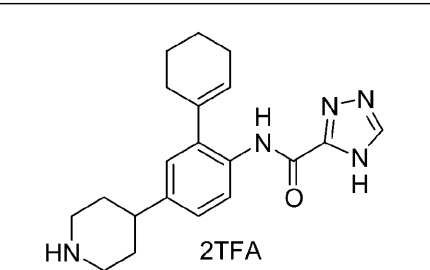
10

20

30

40

【表 10】

	名称	構造
45	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-[2-(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ-アセチル]-ピペリジン-4-イル]-フェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸塩	
46	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [4-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-2-(1,2,5,6-テトラヒドロ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩	
47	(4-[4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-ピペリジン-1-イル)-酢酸 トリフルオロ酢酸塩	
48	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [4-[1-(3-アミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペリジン-4-イル]-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩	
49	4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのビストリフルオロ酢酸塩	

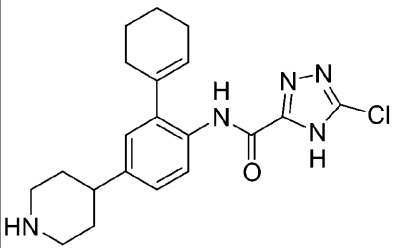
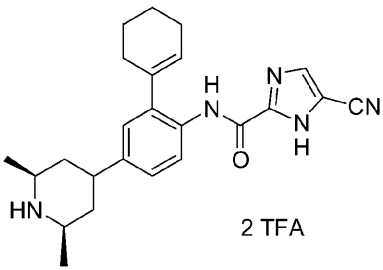
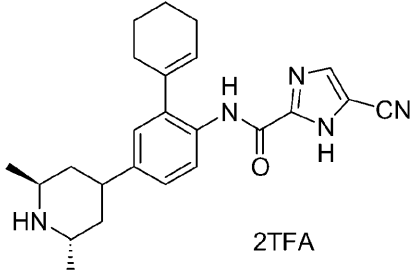
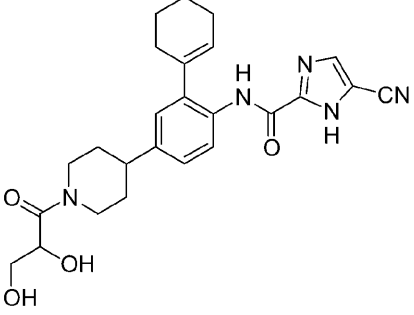
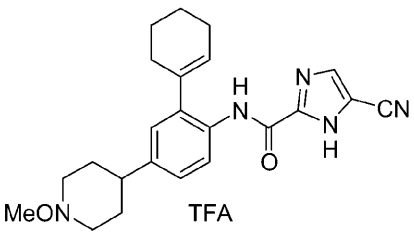
10

20

30

40

【表 1 1】

	名称	構造	
50	5-クロロ-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸塩	 <p style="text-align: right;">TF</p>	10
51	5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(シス-2,6-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミドのビストリフルオロ酢酸塩	 <p style="text-align: right;">2 TFA</p>	20
51	5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(トランス-2,6-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミドのビストリフルオロ酢酸塩	 <p style="text-align: right;">2TFA</p>	30
52	5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(R)-(+)-(2,3-ジヒドロキシプロピオニル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル]-アミド		40
53	5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1-メトキシピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩	 <p style="text-align: right;">TFA</p>	

【 0 1 3 7 】

【表 1 2】

	名称	構造	
54	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)- 1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ- [2,4']ピピリジニル-5-イル]-アミドのトリフ ルオロ酢酸塩		10
55	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [1'-(2-ジメチルアミノ-アセチル)-6-(4,4- ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)- 1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ- [2,4']ピピリジニル-5-イル]-アミドのトリフ ルオロ酢酸塩		20
56	4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)- 1'-(2-メタンスルホニル-エチル)- 1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ- [2,4']ピピリジニル-5-イル]-アミドのトリフ ルオロ酢酸塩		30
57	5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [4-[1-(2-アミノ-2-メチル-プロピオニル)- ピペリジン-4-イル]-2-シクロヘキソ-1- エニル-フェニル]-アミドのトリフルオロ 酢酸塩		40
58	5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [6-シクロヘキソ-1-エニル-1'-(2-メタン スルホニル-エチル)-1',2',3',4',5',6'-ヘキサ ヒドロ-[2,4']ピピリジニル-5-イル]-アミド		

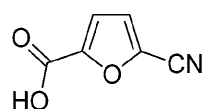
【実施例 1】

【0138】

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン 酸

【0139】

【化 2 1】



## 【0140】

フラスコに攪拌子および Vigreux カラムを装備して、それに Ar 下で 2 - ホルミル - 5 - フランカルボン酸 ( 2 . 8 g , 20 ミリモル ) , ヒドロキシルアミンの塩酸塩 ( 2 . 7 g , 40 ミリモル ) および無水ピリジン ( 50 mL ) を加えた。その混合物を 85 に加熱し、無水酢酸 ( 40 mL ) を加えた後、その混合物を 3 時間攪拌した。60 に冷却後、水 ( 250 mL ) を加え、その混合物を室温で 70 時間攪拌した。その混合物を濃塩酸で酸性にして pH 2 にした後、3 : 1 のジクロロメタン - イソプロパノール ( 8 x 100 mL ) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして水 ( 100 mL ) そして食塩水 ( 100 mL ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、真空下で濃縮することで表題の化合物を黄褐色の固体として得た ( 1 . 26 g , 46 % ) 。  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ; 400 MHz ) : 14 . 05 ( br s , 1 H ) , 7 . 74 ( d , 1 H ,  $J = 3 . 8 \text{ Hz}$  ) , 7 . 42 ( d , 1 H ,  $J = 3 . 8 \text{ Hz}$  ) .

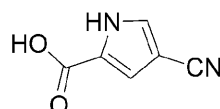
## 【実施例 2】

## 【0141】

4 - シアノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸

## 【0142】

## 【化 2 2】



## 【0143】

表題の化合物の調製を文献の手順 ( Loader および Anderson , Canadian J . Chem . 59 : 2673 ( 1981 ) ) に従って実施した。  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ; 400 MHz ) : 12 . 70 ( br s , 1 H ) , 7 . 78 ( s , 1 H ) , 7 . 13 ( s , 1 H ) .

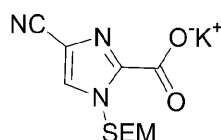
## 【実施例 3】

## 【0144】

4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩

## 【0145】

## 【化 2 3】

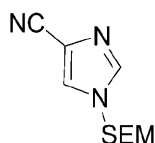


## 【0146】

a ) 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

## 【0147】

## 【化 2 4】



## 【0148】

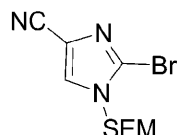
フラスコにイミダゾール - 4 - カルボニトリル ( 0 . 5 g , 5 . 2 ミリモル ) ( Synthesis , 677 , 2003 ) , 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシメチルクロライド ( SEMCl ) ( 0 . 95 mL , 5 . 3 ミリモル ) ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 1 . 40 g , 10 .

4ミリモル)およびアセトン(5 mL)を仕込んで、室温で10時間攪拌した。その混合物をEtOAc(20 mL)で希釈し、水(20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄した後、その有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。その粗生成物を20-g SPEカートリッジ(シリカ)から30% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで0.80 g(70%)の表題の化合物を無色の油として得た。マススペクトル(CI(CH<sub>4</sub>), m/z)下記として計算した値: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O Si, 224.1 (M+H), 測定値: 224.1.

b) 2-プロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

【0149】

【化25】



10

【0150】

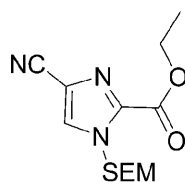
1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(0.70 g, 3.1ミリモル)(この上に示した段階で調製したまま)をCCl<sub>4</sub>(10 mL)に入れることで生じさせた溶液にNBS(0.61 g, 3.4ミリモル)およびAIBN(触媒量)を加えた後、その混合物を60℃に4時間加熱した。その反応物をEtOAc(30 mL)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>(2 x 30 mL)そして食塩水(30 mL)で洗浄し、その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を20-g SPEカートリッジ(シリカ)から30% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで0.73 g(77%)の黄色固体を得た。マススペクトル(CI(CH<sub>4</sub>), m/z)下記として計算した値: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O Si, 302.0/304.0 (M+H), 測定値: 302.1/304.1.

20

c) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル

【0151】

【化26】



30

【0152】

2-プロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(0.55 g, 1.8ミリモル)(この上に示した段階で調製したまま)をTHF(6 mL)に入れることで生じさせた-40℃の溶液にTHF中2Mのi-PrMgCl溶液(1 mL)を滴下した。その反応物を-40℃で10分間攪拌した後、-78℃に冷却して、シアノ蟻酸エチル(0.3 g, 3.0ミリモル)を加えた。その反応物を室温にして1時間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液で反応を消滅させ、EtOAc(20 mL)で希釈し、食塩水(2 x 20 mL)で洗浄し、その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を20-g SPEカートリッジ(シリカ)から30% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで0.4 g(74%)の無色の油を得た。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Si, 296.1 (M+H), 測定値: 296.1.

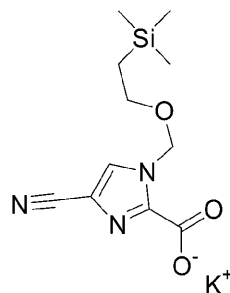
40

d) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩

【0153】

50

## 【化27】



## 【0154】

10

4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル ( 0 . 4 g , 1 . 3 ミリモル ) ( この上に示した段階で調製したまま ) をエタノール ( 3 mL ) に入れることで生じさせた溶液に 6 M の K O H 溶液 ( 0 . 2 mL ) を加え、その反応物を 10 分間攪拌した後、濃縮することで 0 . 40 g ( 100 % ) の表題の化合物を黄色固体として得た。  $^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) 7 . 98 ( s , 1 H ) , 5 . 92 ( s , 2 H ) , 3 . 62 ( m , 2 H ) , 0 . 94 ( m , 2 H ) , 0 . 00 ( s , 9 H ) . マススペクトル ( ESI - neg , m / z ) 下記として計算した値 :  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$  , 266 . 1 ( M - H ) , 測定値 : 266 . 0 .

## [ 実施例 4 ]

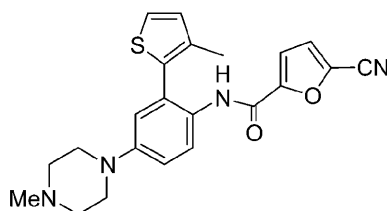
20

## 【0155】

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル ) - フェニル ] - アミド

## 【0156】

## 【化28】



30

## 【0157】

a ) 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニル ) - 4 - メチル - ピペラジン

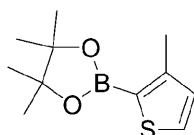
2 - ブロモ - 4 - フルオロニトロベンゼン ( 949 mg , 4 . 31 ミリモル ) を 2 分割して混ぜ物無しの N - メチルピペラジン ( 8 mL ) に 0 で加えた後、室温に温めた。その反応物を 60 に 1 時間加熱した後、50 mL の Et O A c で希釈して、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 50 mL ) の中に注ぎ込んだ。層分離を起こさせた後、その有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) させた後、真空下で濃縮することで 580 mg ( 45 % ) の表題の化合物を黄色固体として得た : マススペクトル ( ESI , m / z ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$  , 300 . 0 ( M + H ) , 測定値 : 300 . 1

40

b ) 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン

## 【0158】

## 【化29】



## 【0159】

50

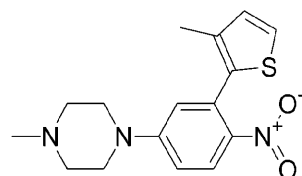
2 - ブロモ - 3 - メチルチオフエン ( 3 3 7 m g , 1 . 9 ミリモル ) を 8 m L の T H F に入れることで生じさせた溶液を - 4 0 ° で攪拌しながらこれに n - B u L i ( 0 . 8 m L , 2 . 5 M / ヘキサン ) を加えた後、その反応物を 3 0 分間攪拌した。その時点で 2 - イソプロポキシ - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン ( 7 7 5 μ L , 3 . 8 ミリモル ) を加えて、その反応物を周囲温度に温めた後、攪拌を 1 時間継続した。次に、その反応物を 0 ° に冷却した後、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 m L ) で反応を消滅させた。その混合物を E t O A c ( 1 0 0 m L ) の中に注ぎ込み、H<sub>2</sub>O ( 2 x 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させた後、真空下で濃縮した。その残留物を調製用シリカゲル薄層クロマトグラフィー ( 2 0 % E t O A c - ヘキサン ) で精製することで 2 2 4 m g ( 5 3 % ) の表題の化合物を油として得た。<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ; 4 0 0 M H z ) : 1 . 3 6 ( s , 1 2 H ) , 2 . 5 ( s , 3 H ) , 6 . 9 9 ( d , 1 H , J = 4 . 8 H z ) , 7 . 5 0 ( d , 1 H , J = 4 . 8 H z ) .

c ) 1 - メチル - 4 - [ 3 - ( 3 - メチル - チオフエン - 2 - イル ) - 4 - ニトロ - フェニル ] - ピペラジン

【 0 1 6 0 】

【 化 3 0 】

10



20

【 0 1 6 1 】

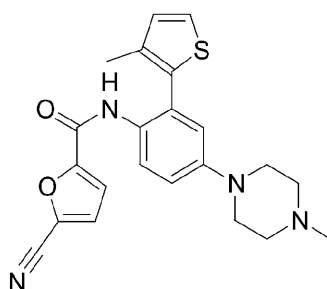
フラスコに 1 - ( 3 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニル ) - 4 - メチル - ピペラジン ( 6 8 m g , 0 . 2 ミリモル , 実施例 4 の段階 ( a ) で調製したまま ) , 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 3 - メチル - チオフエン - 2 - イル ) - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン ( 6 1 m g , 0 . 2 7 ミリモル , この上に示した段階で調製したまま ) および P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 1 4 m g , 6 モル % ) を入れて、これにトルエン ( 3 m L ) , エタノール ( 3 m L ) および 2 M N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 4 m L ) を仕込んだ。その結果として得た混合物を 8 0 ° に 2 時間加熱した後、E t O A c ( 2 5 m L ) の中に注ぎ込んだ。その有機層を分離し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させた後、真空下で濃縮した。調製用シリカゲル薄層クロマトグラフィー ( E t O A c ) で精製することで 4 0 m g ( 6 3 % ) の表題の化合物を明黄色固体として得た。マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S , 3 1 8 . 1 ( M + H ) , 測定値 : 3 1 8 . 2 .

d ) 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 3 - メチル - チオフエン - 2 - イル ) - フェニル ] - アミド

【 0 1 6 2 】

【 化 3 1 】

30



40

【 0 1 6 3 】

1 - メチル - 4 - [ 3 - ( 3 - メチル - チオフエン - 2 - イル ) - 4 - ニトロ - フェニル ] - ピペラジン ( 6 0 m g , 0 . 1 8 ミリモル , この上に示した段階で調製したまま ) を 4 0 m g の 5 % P d - C と一緒に M e O H ( 5 m L ) に入れて H <sub>2</sub> ( 1 気圧 ) 下で 2 時間攪拌した。その反応物をセライトに通して濾過した後、真空下で濃縮することで 4 0

50



mg (72%) の 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニルアミンを褐色の固体として得て、それをさらなる精製無しに直ちに用いた。実施例 9 の段階 (c) と同様な手順を用いて、4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニルアミン (40 mg, 0.13 mmol) と 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボニルクロライド (30 mg, 0.19 mmol, 実施例 9 の段階 (c) で調製したまま) を DIEA (61  $\mu$ L, 0.34 mmol) の存在下で反応させることで 18.9 mg (36%) の表題の化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 2.13 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.59 - 2.62 (m, 4H), 3.24 - 3.27 (m, 4H), 6.92 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 2.8, 9.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 9.0 Hz); マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 407.1 (M+H), 測定値: 407.1.

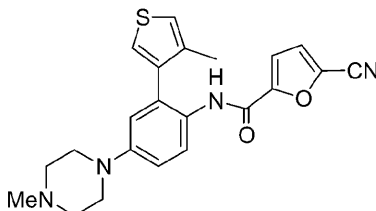
【実施例 5】

【0164】

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (4 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - アミド

【0165】

【化 32】

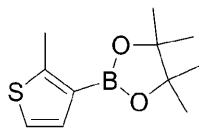


【0166】

a) 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - [1, 3, 2] ジオキサボロラン

【0167】

【化 33】



【0168】

実施例 4 の段階 (b) と同様な手順を用いて、3 - ブロモ - 4 - メチルチオフェン (571 mg, 3.2 mmol) を n - BuLi (1.41 mL, 2.5 M / ヘキサン) で処理した後、2 - イソプロポキシ - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン (775  $\mu$ L, 3.8 mmol) と反応させることで 189 mg (26%) の表題の化合物を無色の油として得た。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 1.32 (s, 12H), 2.42 (s, 3H), 6.90 - 6.91 (m, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 2.9 Hz).

b) 1 - メチル - 4 - [3 - (4 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - 4 - ニトロ - フェニル] - ピペラジン

【0169】

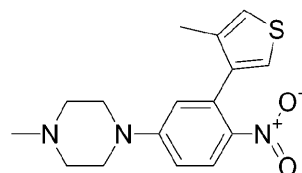
10

20

30

40

## 【化34】



## 【0170】

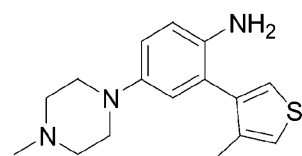
実施例4の段階(c)と同様な手順を用いて、1-(3-プロモ-4-ニトロ-フェニル)-4-メチル-ピペラジン(162mg, 0.54ミリモル), 4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-メチル-チオフェン-3-イル)-[1,3,2]ジオキサボロラン(145mg, 0.64ミリモル)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(37mg, 6モル%)を反応させることで108mg(71%)の表題の化合物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz): 2.02(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.55-2.57(m, 4H), 3.42-3.45(m, 4H), 6.66(d, 1H, J=2.8Hz), 6.87(s, 1H), 6.99-7.00(m, 1H), 7.09(d, 1H, J=3.2Hz), 8.13(d, 1H, J=9.2Hz).

c) 4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(4-メチル-チオフェン-3-イル)-フェニルアミン

10

## 【0171】

## 【化35】



20

## 【0172】

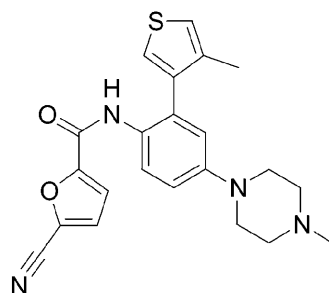
実施例4の段階(d)と同様な手順を用いて、1-メチル-4-[3-(4-メチル-チオフェン-3-イル)-4-ニトロ-フェニル]-ピペラジン(100mg, 0.32ミリモル)を80mgの5% Pd-Cと一緒にH<sub>2</sub>下で撹拌することで82mg(89%)の表題の化合物を暗色の油として得て、それをさらなる精製無しに直ちに用いた。スペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S, 288.15(M+H), 測定値: 288.1.

d) 5-シアノ-フラン-2-カルボン酸[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(4-メチル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-アミド

30

## 【0173】

## 【化36】



40

## 【0174】

実施例9の段階(c)と同様な手順を用いて、5-シアノ-フラン-2-カルボニルクロライド(64mg, 0.41ミリモル, 実施例9の段階(c)で調製したまま)と4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(4-メチル-チオフェン-3-イル)-フェニルアミン(80mg, 0.27ミリモル, この上に示した段階で調製したまま)をDIEA(0.10mL, 0.59ミリモル)の存在下で反応させることで25.8mg

50

(24%)の表題の化合物を黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz): 2.09 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.59 - 2.60 (m, 4H), 3.24 - 3.26 (m, 4H), 6.83 (d, 1H,  $J = 2.9\text{ Hz}$ ), 6.98 - 7.06 (m, 2H), 7.14 - 7.21 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.32 (d, 1H,  $J = 9.0\text{ Hz}$ )。マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , 407.1 (M+H), 測定値: 407.1。

[実施例6]

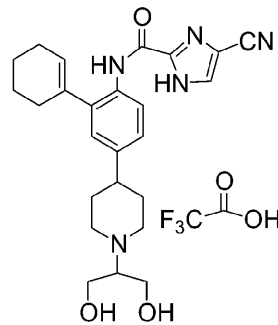
【0175】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

10

【0176】

【化37】



20

【0177】

a) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキササン-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル } - アミド

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 (81 mg, 0.16ミリモル, 実施例14の段階(b)で調製したまま) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) に入れることで生じさせたスラリーに  $\text{NEt}_3$  (33  $\mu\text{L}$ , 0.24ミリモル) を加えた。次に、その溶液を 2,2-ジメチル-[1,3]ジオキササン-5-オン (31 mg, 0.24ミリモル) で処理した後、その反応物を3時間攪拌した。その時点で  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (51 mg, 0.24ミリモル) を一度に加えた後、その反応物を更に4時間攪拌した。その反応物を  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) で希釈した後、 $\text{EtOAc}$  (2 x 25 mL) で抽出した。その有機抽出液を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた後、真空下で濃縮した。調製用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (10%  $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ ) で精製することで 22 mg (28%) の表題の化合物をオフホワイトの半固体として得た。マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ , 490.2 (M+H), 測定値: 490.6。

30

40

b) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル } - アミド トリフルオロ酢酸

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキササン-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル } - アミド (22 mg, 0.04ミリモル, この上に示した段階で調製したまま) を  $\text{THF}-\text{H}_2\text{O}$  (1 mL, 4:1体積/体積) に入れることで生じさせた溶液に  $\text{TFA}$  (0.4 mL) を加えた後、その反応物を1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去することで 14 mg (60%) の表題の化合物を黄褐色の発泡体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 1.78 - 1.90 (m, 4H), 2.03 -

50

2.16 (m, 3H), 2.29 (br s, 4H), 2.88 - 2.96 (m, 1H), 3.37 - 3.40 (m, 1H), 3.46 - 3.53 (m, 2H), 3.74 - 3.78 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 2.0, 8.4 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz); マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 450.2 (M+H), 測定値: 450.2.

[ 実施例 7 ]

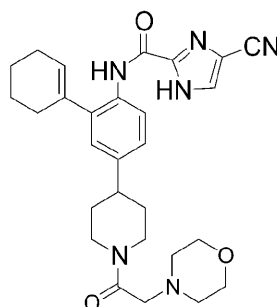
【 0178 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド

10

【 0179 】

【 化 38 】



20

【 0180 】

モルホリン - 4 - イル - 酢酸エチルエステル ( 117 mg, 0.67ミリモル ) をエタノール ( 4 mL ) に入れることで生じさせた溶液に 6 N KOH ( 110 μL, 0.67ミリモル ) をシリンジで加えた後、攪拌を 3 時間継続した。濃縮を真空下で実施することで 122 mg ( 100% ) のモルホリン - 4 - イル - 酢酸カリウム塩を得た。モルホリン - 4 - イル - 酢酸カリウム塩 ( 29 mg, 0.15ミリモル ) , 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ( 65.1 mg, 0.13ミリモル, 実施例 14 の段階 ( b ) で調製したまま ) および Py Bro P ( 93 mg, 0.19ミリモル ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4 mL ) に入れることで生じさせた混合物に DIEA ( 51 μL, 0.29ミリモル ) を加えた後、その反応物を一晩攪拌した。その反応物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 50 mL ) で希釈し、H<sub>2</sub>O ( 2 x 25 mL ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させた後、真空下で濃縮した。その粗生成物を調製用シリカゲル TLC で精製することで 8.1 mg ( 12% ) の表題の化合物を白色固体として得た。 <sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz ): 1.68 - 2.04 ( m, 5 H ), 2.20 - 2.29 ( m, 4 H ), 2.53 - 2.78 ( m, 5 H ), 3.09 - 3.23 ( m, 6 H ), 3.35 - 3.40 ( m, 1 H ), 3.72 ( br s, 4 H ), 4.16 - 4.22 ( m, 1 H ), 4.73 - 4.77 ( m, 1 H ), 5.82 ( s, 1 H ), 7.00 ( s, 1 H ), 7.12 ( dd, 1 H, J = 0.6, 8.0 Hz ), 7.73 ( s, 1 H ), 8.27 ( d, 1 H, J = 8.1 Hz ), 9.48 ( s, 1 H ); マススペクトル ( ESI, m/z ): 下記として計算した値: C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 503.27 ( M+H ), 測定値: 503.1.

30

40

[ 実施例 8 ]

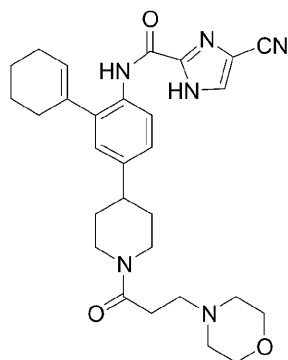
【 0181 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピオニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド

【 0182 】

50

## 【化39】



10

## 【0183】

フラスコに3-モルホリン-4-イル-プロピオン酸カリウム塩(94mg, 0.47ミリモル, 3-モルホリン-4-イル-プロピオン酸エチルエステルから実施例7に正確に記述したようにして調製, 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸塩(179mg, 0.36ミリモル, 実施例14(b)で調製したまま)、EDCI(83mg, 0.43ミリモル)およびHOBT(68mg, 0.5ミリモル)を入れて、これにDMF(4mL)を加えた。そのスラリーを攪拌しながらこれにDIEA(157μL, 0.9ミリモル)を加えて、その反応物を一晩攪拌した。その反応物をH<sub>2</sub>O(10mL)で希釈した後、EtOAc(2 x 25mL)で抽出した。その有機抽出液を一緒にして乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、真空下で濃縮した後、その粗生成物を調製用シリカゲルTLCで精製することで10.4mg(6%)の表題の化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400MHz): 1.49-1.93(m, 5H), 2.22-2.31(m, 3H), 2.52(br s, 4H), 2.58-2.63(m, 3H), 2.74-2.76(m, 4H), 3.10-3.17(m, 2H), 3.72(br s, 4H), 3.97-4.02(m, 2H), 4.76-4.81(m, 2H), 5.81-5.82(m, 1H), 6.81-6.82(m, 1H), 6.99-7.00(m, 1H), 7.09-7.13(m, 1H), 7.70(s, 1H), 8.26(d, 1H, J=8.2Hz), 9.51(s, 1H); マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 517.28 M+H, 測定値: 517.3.

20

30

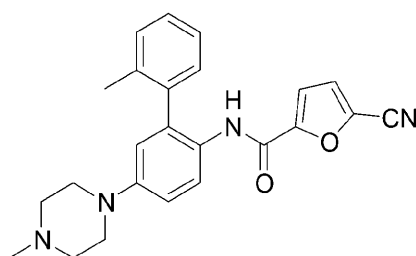
## 【実施例9】

## 【0184】

5-シアノ-フラン-2-カルボン酸[2'-メチル-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ビフェニル-2-イル]-アミド

## 【0185】

## 【化40】



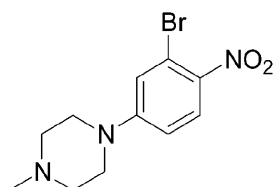
40

## 【0186】

a) 1-(3-ブロモ-4-ニトロ-フェニル)-4-メチル-ピペラジン

## 【0187】

## 【化41】



## 【0188】

1.00 g (4.55ミリモル)の2-ブromo-4-フルオロニトロベンゼン(Oakwood)を12 mLのEtOHに入れることで生じさせた溶液を冷却(0 )しながらこれに1.52 mL(13.7ミリモル)のピペリジンを加えた。その溶液を0 で0.5時間に続いて60 で4時間攪拌した。その混合物を真空下で濃縮し、EtOAc(60 mL)に溶解させ、水(3 x 100 mL)そして食塩水(100 mL)で洗浄した後、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた。真空下の濃縮そして50-g シリカ SPE カラムを用いたクロマトグラフィーで1-3% MeOH-ジクロロメタンを用いることで1.06 g(77%)の表題の化合物を褐色がかった黄色固体として得た。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 300.0 (M+H, <sup>79</sup>Br), 測定値: 300.1.

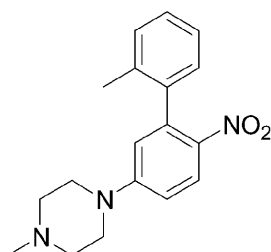
10

b) 1-メチル-4-(2'-メチル-6-ニトロ-ピフェニル-3-イル)-ピペラジン

20

## 【0189】

## 【化42】



30

## 【0190】

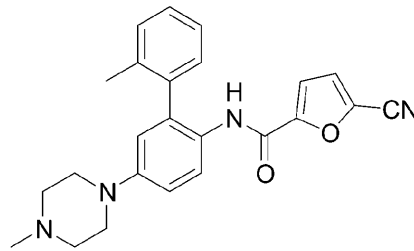
200 mg (0.666ミリモル)の1-(3-ブromo-4-ニトロ-フェニル)-4-メチル-ピペラジン(この上に示した段階で調製したまま), 136 mg (0.999ミリモル)および77.0 mg (0.0666ミリモル)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の混合物にAr下で4.0 mLの脱気ジメトキシエタン(DME)および400 μL(0.799ミリモル)の2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を加えた。その混合物をAr下で攪拌しながら80 に14時間加熱した。冷却(室温)後の混合物を濃縮した後、10-g シリカ SPE カラム使用クロマトグラフィーにかけてジクロロメタン-ヘキサン(1:1)中1-5%のMeOHを用いた。生成物画分を80 mgの脱色用炭素で処理し、濾過し、濃縮した後、同様なカラムを用いたクロマトグラフィーに再びかけて1-3% EtOH-ジクロロメタンを用いることで265 mgの表題の化合物を黄色の樹脂(<sup>1</sup>H-NMRで75%の純度、トリフェニルホスフィンとの混合物)を得て、さらなる精製無しに次の反応で用いた: マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 312.2 (M+H), 測定値: 312.2.

40

c) 5-シアノ-フラン-2-カルボン酸[2'-メチル-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピフェニル-2-イル]-アミド

## 【0191】

## 【化 4 3】



## 【0192】

140 mg (75%の純度を基にして0.337ミリモル)の1-メチル-4-(2'-メチル-6-ニトロ-ピフェニル-3-イル)-ピペラジン(この上に示した段階で調製したまま)および70 mgの10%パラジウム(炭素に担持)(DegussaタイプE101-NE/W, Aldrich, 水が50重量%)を5 mLのTHFに入れることで生じさせた混合物を水素バルーン下で1時間激しく撹拌した。その混合物を濾過(セライト)し、ジクロロメタン(2 x 2 mL)で洗浄し、その結果として得たアニリンの溶液をAr下に置いて、次の反応で直ちに用いた。

10

## 【0193】

この上に示した還元と同時に55.4 mg(0.404ミリモル)の5-シアノフラン-2-カルボン酸(実施例1で調製したまま)を2.5 mLの無水ジクロロメタンに入れて、それを乾燥用CaSO<sub>4</sub>管下で52.9 μL(0.606ミリモル)の塩化オクザリルで処理した後、10 μLの無水DMFで処理した。その溶液を25分間撹拌した後、真空下20-25で迅速に濃縮した。その結果として得た5-シアノ-フラン-2-カルボニルクロライドを高真空下に2-3分間おいた後、直ちにAr下に置き、氷浴内で0に冷却した後、この上で生じさせたアニリン溶液に続いて141 μL(0.808ミリモル)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)で処理した。撹拌を室温で30分間実施した後の混合物を真空下で濃縮し、その結果として得た残留物を20-gシリカSPEカラム使用クロマトグラフィーにかけて2-10% EtOH-ジクロロメタンを用いることで黄色の樹脂(これをEtOAc-ヘキサンから結晶化させた)を得ることで、高純度の表題化合物を黄色固体として17.2 mg(13%)得た(それに加えて低純度の表題化合物を70.3 mg得た)。低純度画分を50 mLのEtOAcに溶解させ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液-1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1:1, 2 x 20 mL)そして食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、濃縮することで追加的表題化合物を結晶性黄色固体として43.4 mg(32%)得た(全収率45%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 8.32(d, 1H, J=9.0 Hz), 7.73(br s, 1H), 7.34-7.54(m, 3H), 7.25(d, 1H, J=7.7 Hz), 7.12, 7.14(AB q, 2H, J=3.7 Hz), 7.01(dd, 1H, J=9.0, 2.8 Hz), 3.25-3.27(m, 4H), 2.59-2.62(m, 4H), 2.38(s, 3H)および2.15(s, 3H)。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 401.2(M+H), 測定値: 401.1。

20

30

40

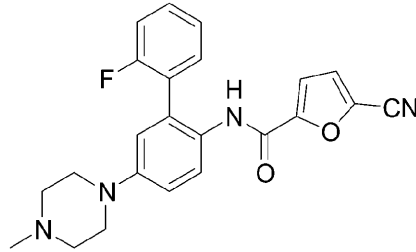
## [実施例10]

## 【0194】

5-シアノ-フラン-2-カルボン酸[2'-フルオロ-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピフェニル-2-イル]-アミド

## 【0195】

## 【化44】

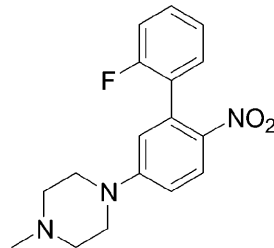


## 【0196】

a) 1-(2-(2'-フルオロ-6-ニトロ-ピフェニル-3-イル)-4-メチル-ピペラジン

## 【0197】

## 【化45】



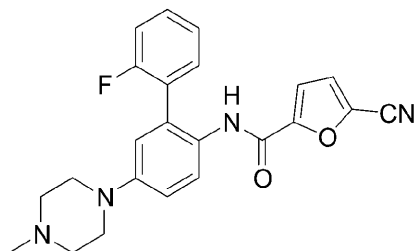
## 【0198】

75.0 mg (0.250ミリモル)の1-(3-ブromo-4-ニトロ-フェニル)-4-メチル-ピペラジン(実施例9の段階(a)で調製したまま), 136 mg (0.999ミリモル)の2-フルオロフェニルホウ素酸, 26.8 mg (0.0232ミリモル)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および400 μL (0.799ミリモル)の2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液をDMEに入れて用いて、その混合物を22時間加熱する以外は実施例9の段階(b)に従った。5-g シリカ SPE カラム使用クロマトグラフィーでジクロロメタン-ヘキサン(1:1)中1-5%のMeOHを用いることで95.0 mgの表題の化合物(<sup>1</sup>H-NMRで76%の純度、トリフェニルホスフィンとの混合物)を黄色の樹脂として得て、それをさらなる精製無しに次の反応で用いた。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 316.1 (M+H), 測定値: 316.2.

b) 5-シアノ-フラン-2-カルボン酸[2'-フルオロ-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピフェニル-2-イル]-アミド

## 【0199】

## 【化46】



## 【0200】

93.2 mg (76%の純度を基にして0.225ミリモル)の1-(2-(2'-フルオロ-6-ニトロ-ピフェニル-3-イル)-4-メチル-ピペラジン(この上に示した段階で調製したまま), 46 mgの10%パラジウム(炭素に担持), 37.0 mg (0.270ミリモル)の5-シアノフラン-2-カルボン酸(実施例1で調製したまま), 35.3 μL (0.405ミリモル)の塩化オクザリル, 5.0 μLの無水DMFおよび94.1 μL (0.540ミリモル)のDIEAを用いて実施例9の段階(c)の手順に従



った。5 - g シリカ SPE カラム使用クロマトグラフィーで1 - 4 % MeOH - ジクロロメタンを用いることで69.8 mg (77%)の表題の化合物を黄色の樹脂として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 8.04 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.93 (br s, 1H), 7.434 - 7.48 (m, 1H), 7.37 (td, 1H, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.22 - 7.31 (m, 2H), 7.13, 7.18 (AB q, 2H, J = 3.7 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 3.24 - 3.27 (m, 4H), 2.57 - 2.60 (m, 4H) および 2.36 (s, 3H)。マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 405.2 (M + H), 測定値: 405.2.

10

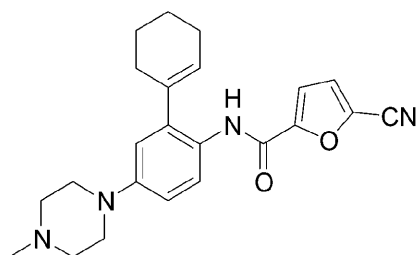
[実施例 11]

【0201】

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミド

【0202】

【化 47】



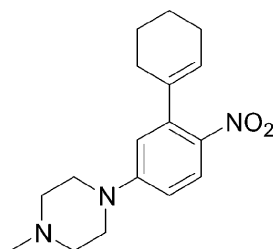
20

【0203】

a) 1 - (3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ニトロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン

【0204】

【化 48】



30

【0205】

102 mg (0.340ミリモル)の1 - (3 - ブロモ - 4 - ニトロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン (実施例 9 の段階 (a) で調製したまま), 59.7 mg (0.474ミリモル)のシクロヘキセン - 1 - イルホウ素酸, 43.8 mg (0.0379ミリモル)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の混合物をAr下で206 μL (0.412ミリモル)の2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(脱気)、0.6 mLの無水トルエン(脱気)および0.2 mLの無水EtOH(脱気)で処理した後、その混合物を100 に21時間加熱した。室温に冷却した後の混合物をEtOAc(10 mL)の中に注ぎ込み、食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮した。5 - g シリカ SPE カラム使用クロマトグラフィーでジクロロメタン中1 - 3%のEtOHを用いることで126 mgの表題の化合物(RP-HPLC(C18 カラム)で74%の純度、トリフェニルホスフィンとの混合物)を黄色の油として得て、それをさらなる精製無しに次の反応で用いた。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 302.2 (M + H), 測定値: 302.2.

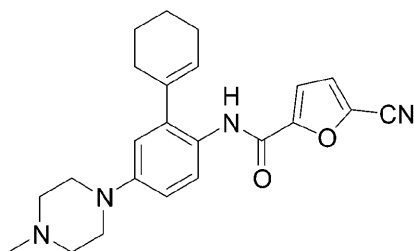
40

50

b) 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ] - アミド

【 0 2 0 6 】

【 化 4 9 】



10

【 0 2 0 7 】

1.22 g (74%の純度を基にして0.299ミリモル)の1-(3-シクロヘキソ-1-エニル-4-ニトロ-フェニル)-4-メチル-ピペラジン(この上に示した段階で調製したまま)を5.0 mLのEtOH-水(2:1)に入れて、これに83.8 mg(1.50ミリモル)の鉄粉および160 mg(2.99ミリモル)のNH<sub>4</sub>Clを加えた後、その混合物をAr下で12時間還流させた。追加的に83.8 mg(1.50ミリモル)の鉄粉を加えた後、その混合物を1時間還流させた。その混合物をEtOAc(12 mL)の中に注ぎ込み、濾過(セライト)し、EtOAc(2 x 4 mL)で洗浄し、真空下で濃縮した後、無水THF(4.0 mL)に溶解させた。その結果として得たアニリン溶液をAr下に置いて、次の反応で直ちに用いた。61.6 mg(0.449ミリモル)の5-シアノフラン-2-カルボン酸(実施例1で調製したまま)を2.5 mLの無水ジクロロメタンに入れて、乾燥用CaSO<sub>4</sub>管下で60.0 μL(0.688ミリモル)の塩化オクザリルに続いて10 μLの無水DMFで処理した。その溶液を25分間攪拌した後、真空下20-25 °Cで迅速に濃縮した。その残留物を高真空下に2-3分間置いた後、直ちにAr下に置き、氷浴内で0 °Cに冷却した後、この上で生じさせたアニリン溶液に続いて104 μL(0.598ミリモル)のDIEAで処理した。攪拌を室温で30分間実施した後の混合物を真空下で濃縮し、EtOAc(20 mL)に溶解させ、1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 x 10 mL)そして食塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮した。その結果として得た残留物を10-g シリカ SPE カラム使用クロマトグラフィーにかけて1-4% MeOH-ジクロロメタンを用いることで黄色の樹脂を得た後、それをEt<sub>2</sub>O-ヘキサンから結晶化させることで84.7 mg(72%)の表題の化合物を結晶性の黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 8.57 (br s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.20, 7.23 (AB q, 2H, J = 3.7 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 5.84-5.85 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 4H), 2.57-2.59 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.30 (m, 4H) および 1.79-1.84 (m, 4H)。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 391.2 (M+H), 測定値: 391.2。

20

30

40

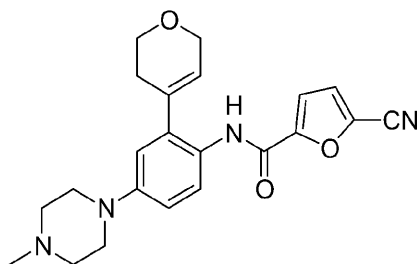
[ 実施例 1 2 ]

【 0 2 0 8 】

5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニル - アミド

【 0 2 0 9 】

【化50】



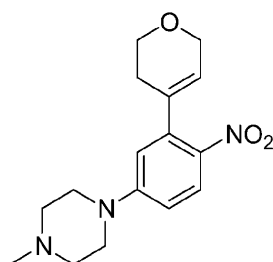
【0210】

10

a) 1-[3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-ニトロ-フェニル]-4-メチル-ピペラジン

【0211】

【化51】



20

【0212】

1-(3-ブromo-4-ニトロ-フェニル)-4-メチル-ピペラジン(実施例9の段階(a)で調製したまま)(225.1mg, 0.79ミリモル),  $K_2CO_3$ (310.9mg, 2.25ミリモル)および4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン(Murata, M.他, Synthesis, 778, (2000))(157mg, 0.75ミリモル)をジオキサン(5mL)に入れてAr下80に一晩加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、その結果として得た残留物をシリカ使用クロマトグラフィー(10%

30

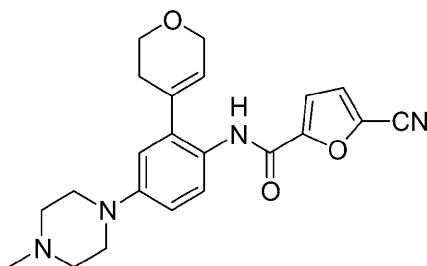
EtOAc/ヘキサン-20% MeOH/EtOAc)にかけることで表題の化合物を得た(82mg, 36%)。 $^1H-NMR$ ( $CDCl_3$ ; 400MHz): 8.04(d, 1H,  $J=9.4$ Hz), 6.78(dd, 1H,  $J=9.4, 2.6$ Hz), 6.58(m, 1H,  $J=2.6$ Hz), 5.58(m, 1H), 4.34(m, 2H), 3.95(t, 2H,  $J=5.3$ Hz), 3.46(m, 4H), 2.57(m, 4H), 2.38(s, 3H), 2.30(m, 2H)。

b) 5-シアノ-フラン-2-カルボン酸[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル-アミド]

【0213】

【化52】

40



【0214】

1-[3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-ニトロ-フェニル]

50

- 4 - メチル - ピペラジン (この上に示した段階で調製したまま) (80 mg, 0.26 ミリモル) を相当するアミンに実施例 4 の段階 (d) と同様な手順で変化させた後、実施例 9 の段階 (c) で調製したままの 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボニルクロライド [137 mg (1.00 ミリモル) の 5 - シアノ - フラン - 2 - カルボン酸 (実施例 1 で調製したまま) から得た] と 0 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 中で連成させた。その生成物をシリカ使用フラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc / ヘキサン - 10% MeOH / EtOAc) で単離することで表題の化合物を得た (62.2 mg, 60%)。<sup>1</sup>H - NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz): 8.35 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H each,  $J = 8.76$  Hz), 7.24 (d, 1H,  $J = 5.08$  Hz), 7.19 (d, 1H,  $J = 5.08$  Hz), 6.88 (dd, 1H,  $J = 8.76, 2.7$  Hz), 6.73 (d, 1H,  $J = 2.7$  Hz), 5.88 (br s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.94 (t, 2H,  $J = 5.3$  Hz), 3.23 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.38 (br s, 5H)。LC - MS (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ , 393.1 (M + H), 測定値: 393.2。

10

[ 実施例 13 ]

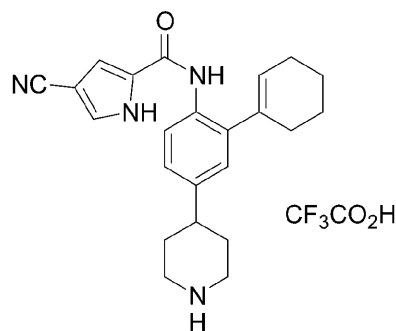
【 0215 】

4 - シアノ - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 (2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミドのトリフルオロ酢酸塩

20

【 0216 】

【 化 53 】



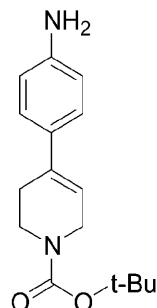
30

【 0217 】

a) 4 - (4 - アミノ - フェニル) - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

【 0218 】

【 化 54 】



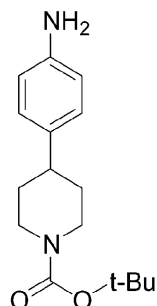
40

【 0219 】

表題の化合物の調製を 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェニルアミンと 4 - トリフルオロメタンシルホニルオキシ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (Synthesis, 993, (1991)) の鈴木カップリングを実施例 35 の段階 (b) に示した手順に従って起こさせることで実施した。マススペクトル (ESI, m/z): 下記とし

50

て計算した値： $C_{16}H_{22}N_2O_2$ ，275.2 (M+H)，測定値：275.1。  
 b) 4-(4-アミノ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
 【0220】  
 【化55】



10

【0221】

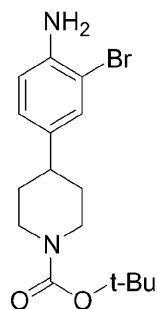
4-(4-アミノ-フェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (0.35 g, 1.2 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) をメタノールに入れることで生じさせた溶液に水添を 10% Pd/C を用いて 20 psi 下で 1 時間受けさせた。その溶液を濾過した後、濃縮することで 0.35 g (100%) の表題の化合物を黄色固体として得た：マススペクトル (ESI, m/z)：下記として計算した値： $C_{16}H_{24}N_2O_2$ ，277.2 (M+H)，測定値：277.1

20

c) 4-(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0222】

【化56】



30

【0223】

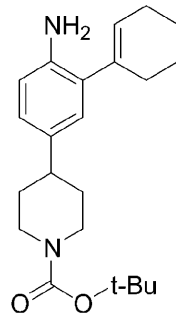
4-(4-アミノ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (0.20 g, 0.71 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を DCM (3 mL) に入れることで生じさせた溶液に N-ブロモスクシニミド (NBS) (0.13 g, 0.71 ミリモル) を加えた後、その反応物を室温で 10 時間撹拌した。その反応物を EtOAc (10 mL) で希釈した後、NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した。その有機層に濃縮を受けさせることで 0.26 g (100%) の表題の化合物を黄色の発泡体として得た。マススペクトル (ESI, m/z)：下記として計算した値： $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$ ，355.1 (M+H)，測定値：355.1

40

d) 4-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0224】

## 【化57】



10

## 【0225】

フラスコに4-(4-アミノ-3-プロモ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(0.13g, 0.36ミリモル)(この上に示した段階で調製したまま), シクロヘキソ-1-エニルホウ素酸(0.060g, 0.48ミリモル), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.04g, 10モル%), 2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.5mL), エタノール(1.5mL)およびトルエン(3mL)を仕込んだ後、80℃に3時間加熱した。その反応物をEtOAc(10mL)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>(2 x 10mL)そして食塩水(10mL)で洗浄し、その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物を20-g SPEカートリッジ(シリカ)から30% EtOAc/ヘキサンで溶離させることで0.10g(85%)の表題の化合物を黄色の油として得た。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 357.2(M+H), 測定値: 357.1.

20

e) 4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸塩

フラスコに4-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(0.050g, 0.14ミリモル)(この上に示した段階で調製したまま), 4-シアノ-1H-ピロール-2-カルボン酸(0.019g, 0.14ミリモル)(実施例2で調製したまま), EDCI(0.040g, 0.21ミリモル), HOBT(0.019g, 0.14ミリモル), DIEA(0.073mL, 0.42ミリモル)およびDCM(0.5mL)を仕込んだ後、25℃で10時間攪拌した。その反応物を10-g固相抽出(SPE)用カートリッジ(シリカ)に直接充填した後、結果として得た中間体を30% EtOAc/ヘキサンで溶離させた。その化合物を50% TFA/DCM(2mL)に入れて室温で1時間攪拌した後、濃縮しそしてRP-HPLC(C18)にかけて0.1% TFA/H<sub>2</sub>O中30-50%のCH<sub>3</sub>CNを用いて12分かけて溶離させて精製することで表題の化合物を得た(0.052g, 77%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.59(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.16(m, 2H), 5.74(m, 1H), 3.54(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.94(m, 1H), 2.29(m, 2H), 2.15(m, 4H), 1.92(m, 2H), 1.72(m, 4H)。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O, 375.2(M+H), 測定値: 375.1.

30

40

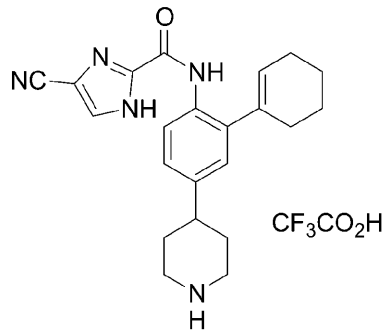
## 【実施例14】

## 【0226】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸塩

## 【0227】

【化58】



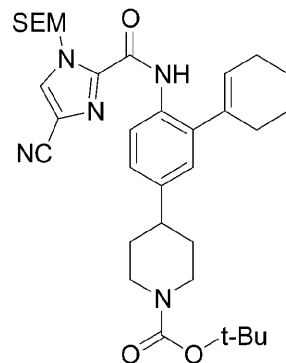
10

【0228】

a) 4-(4-([4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ)-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0229】

【化59】



20

【0230】

4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩 (3.34 g, 10.9ミリモル) (実施例3の段階(d)で調製したまま)を20 mLのDCMに入れることで生じさせた溶液にDIEA (3.8 mL, 21.8ミリモル)およびPyBroP (5.6 g, 12.0ミリモル)を加えた後、その反応物を25 で15分間撹拌した。4-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (3.9 g, 10.9ミリモル) (実施例13の段階(d)で調製したまま)を10 mLのDCMに入れることで生じさせた溶液を加えた後、その反応物を25 で8時間撹拌した。その反応物をEtOAc (60 mL)で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (2 x 60 mL)そして食塩水 (100 mL)で洗浄し、その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、濃縮した。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 2% EtOAc / DCM)で精製することで5.5 g (85%)の表題の化合物を黄色の油として得た。マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si, 606.2 (M+H), 測定値: 606.2.

30

40

b) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸塩

4-(4-([4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ)-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (1.5 g, 2.5ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま)を10 mLのDCMと0.3 mLのEtOHに入れることで生じさせた溶液に3 mLのTFAを加えた後、その溶液を25 で3時間撹拌した。その反応物を5 mLのEtOHで希釈した後、濃縮した。その残留物をメタノールとエチルエーテルから結晶化させることで0.85 g (70%)の表題の化合物を白色固体

50

として得た。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 6H)。マススペクトル (ESI,  $m/z$ ): 下記として計算した値:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ , 376.2 (M+H), 測定値: 376.2。

[実施例 15]

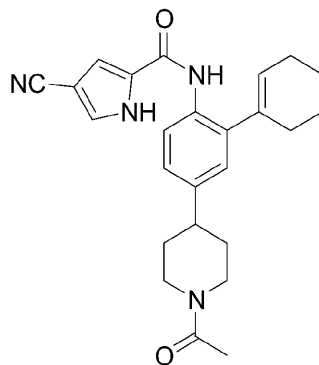
【0231】

4 - シアノ - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド

10

【0232】

【化60】



20

【0233】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 (2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 (実施例 13 の段階 (e) で調製したまま) を用いて実施例 37 に示した手順に従うことで実施した。  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.82 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (m, 8H)。マススペクトル (ESI,  $m/z$ ): 下記として計算した値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ , 417.2 (M+H), 測定値: 417.1。

30

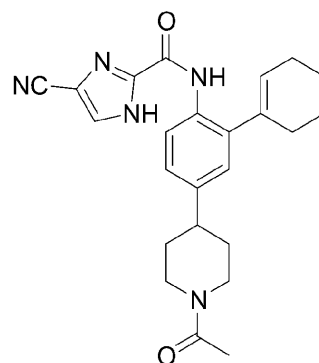
[実施例 16]

【0234】

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル] - アミド

【0235】

【化61】



40

【0236】

50



表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ( 実施例 13 の段階 ( b ) で調製したまま ) を用いて実施例 37 に示した手順に従うことで実施した :  $^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 13.12 ( br s , 1 H ) , 9.58 ( s , 1 H ) , 8.34 ( d , 1 H ) , 7.76 ( s , 1 H ) , 7.21 ( dd , 1 H ) , 7.05 ( d , 1 H ) , 5.86 ( s , 1 H ) , 4.84 ( m , 2 H ) , 4.00 ( m , 1 H ) , 3.22 ( m , 1 H ) , 2.72 ( m , 2 H ) , 2.30 ( m , 4 H ) , 2.21 ( s , 3 H ) , 1.80 ( m , 8 H ) . マスペクトル ( ESI ,  $m/z$  ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$  , 418.2 (  $M+H$  ) , 測定値 : 418.1 .

10

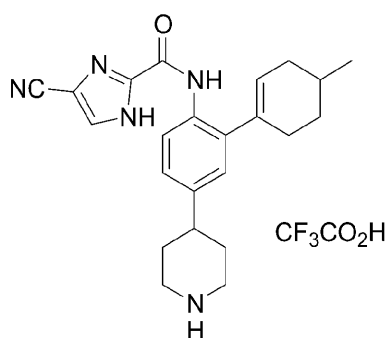
[ 実施例 17 ]

【 0237 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - メチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0238 】

【 化 62 】



20

【 0239 】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 ( 実施例 3 の段階 ( d ) で調製したまま ) および 4 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 4 - メチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 4 - メチル - 1 - シクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸をシクロヘキソ - 1 - エニルホウ素酸の代わりに用いて実施例 13 の段階 ( d ) に示した手順に従って調製 ) を用いて実施例 14 に示した手順に従うことで実施した :  $^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 8.18 ( d , 1 H ) , 8.04 ( s , 1 H ) , 7.22 ( dd , 1 H ) , 7.12 ( d , 1 H ) , 5.80 ( m , 1 H ) , 3.54 ( m , 2 H ) , 3.18 ( m , 2 H ) , 2.94 ( m , 1 H ) , 2.30 ( m , 3 H ) , 2.12 ( m , 2 H ) , 1.92 ( m , 5 H ) , 1.54 ( m , 1 H ) , 1.12 ( d , 3 H ) . マスペクトル ( ESI ,  $m/z$  ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$  , 390.2 (  $M+H$  ) , 測定値 : 390.2 .

30

[ 実施例 18 ]

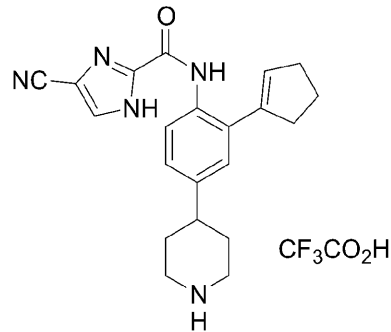
【 0240 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロペント - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0241 】

40

## 【化63】



10

## 【0242】

表題の化合物の調製を4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩(実施例3の段階(d)で調製したまま)および4-(4-アミノ-3-シクロペンチ-1-エニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(シクロペンテン-1-イルホウ素酸をシクロヘキサ-1-エニルホウ素酸の代わりに用いて実施例13の段階(d)に示した手順に従って調製)を用いて実施例14に示した手順に従って実施した。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.25(br s, 1H), 10.00(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.18(m, 2H), 6.06(s, 1H), 4.12(m, 1H), 3.42(m, 2H), 3.18(m, 2H), 3.00(m, 3H), 2.80(m, 2H), 1.92(m, 5H). マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O, 362.2(M+H), 測定値: 362.2.

20

## [実施例19]

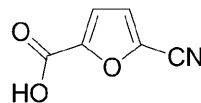
## 【0243】

実施例1に記述した中間体の代替合成方法を以下に記述する。

## 5-シアノ-フラン-2-カルボン酸

## 【0244】

## 【化64】



30

## 【0245】

250-mLの3つ口丸底フラスコに機械的攪拌機、加熱用マントルおよび冷却器を装備して、それに5-ホルミル-2-フランカルボン酸(9.18g, 65.6ミリモル)およびピリジン(60mL)を仕込んだ。ヒドロキシルアミンの塩酸塩(5.01g, 72.2ミリモル)を加えた後、その混合物を85℃に加熱した。無水酢酸(40mL)を加え、その反応物を85℃で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下40℃で蒸発させた。その残留物を水に溶解させ、2.0NのNaOH溶液で塩基性にする事でpH9にした後、4:1ジクロロメタン/2-プロパノールを用いた抽出をピリジンが完全に除去されるまで実施した(5 x 200mL)。次に、その水溶液を2.0NのHCl溶液で酸性にしてpH2にし、固体状NaClで飽和状態にした後、4:1のジクロロメタン/2-プロパノール(5 x 200mL)を用いた抽出を実施した。その有機抽出液を一緒にしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、真空下で濃縮乾固させた。その残留物をジクロロメタンから結晶化させることで6.80gの表題の化合物を白色の固体として得た(76%)。マススペクトル(ESI-neg, m/z)下記として計算した値: C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, 136.0(M-H), 測定値: 136.1。<sup>1</sup>HnmRスペクトルは割り当てた構造に一致していた。

40

## [実施例20]

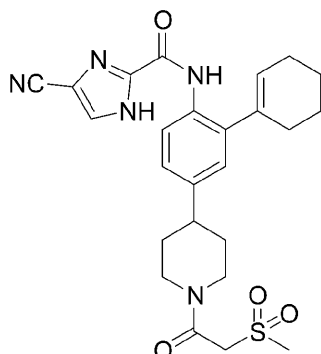
50

## 【0246】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - メタンシルホニル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド

## 【0247】

## 【化65】



10

## 【0248】

フラスコにメタンシルホニル - 酢酸 ( 14 mg , 0.10ミリモル ) , EDCI ( 30 mg , 0.15ミリモル ) , HOBt ( 14 mg , 0.10ミリモル ) , DIEA ( 36  $\mu$ L , 0.20ミリモル ) および 0.5 mL の DCM を仕込んだ後、25 で攪拌した。10分後、4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドの TFA 塩 ( 40 mg , 0.08ミリモル ) ( 実施例 20 の段階 ( b ) で調製したまま ) および  $\text{NEt}_3$  ( 14  $\mu$ L , 0.09ミリモル ) を 0.5 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液を加えて、反応を 25 で 10 時間進行させた。その反応混合物を 5 - g SPE カートリッジ ( シリカ ) に充填した後、表題の化合物を 10 % EtOH / EtOAc で溶離させることで 10 mg ( 25 % ) の白色固体を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 11.60 ( br s , 1 H ) , 9.52 ( s , 1 H ) , 8.30 ( d , 1 H ) , 7.74 ( s , 1 H ) , 7.60 ( dd , 1 H ) , 7.03 ( d , 1 H ) , 5.86 ( m , 1 H ) , 4.84 ( m , 1 H ) , 4.18 ( s , 2 H ) , 4.12 ( m , 1 H ) , 3.32 ( m , 1 H ) , 3.20 ( s , 3 H ) , 2.82 ( m , 2 H ) , 2.30 ( m , 4 H ) , 1.98 ( m , 2 H ) , 1.84 ( m , 5 H ) , 1.72 ( m , 1 H ) . マススペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  , 496.2 ( M + H ) , 測定値 : 496.2 .

20

30

## [ 実施例 21 ]

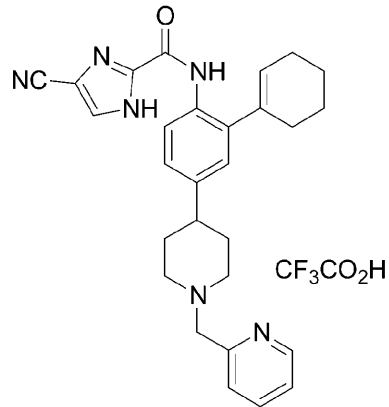
## 【0249】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

## 【0250】

40

## 【化 6 6】



10

## 【 0 2 5 1】

フラスコに 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドの T F A 塩 ( 8 8 m g , 0 . 1 8 ミリモル ) ( 実施例 1 4 の段階 ( b ) で調製したまま ) , ピリジン - 2 - カルボアルデヒド ( 1 7 μ L , 0 . 2 1 ミリモル ) , N E t <sub>3</sub> ( 3 0 μ L , 0 . 2 1 ミリモル ) , トリアセトキシホウ水素化ナトリウム ( 5 6 m g , 0 . 2 5 ミリモル ) および 0 . 8 m L の 1 , 2 - ジクロロエタンを仕込んだ後、 2 5 ° C で 1 0 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、表題の化合物を R P - H P L C ( C 1 8 ) にかけて 0 . 1 % T F A / H <sub>2</sub> O 中 3 0 - 5 0 % の C H <sub>3</sub> C N を用いて 2 0 分かけて溶離させて精製することで 8 1 m g ( 7 8 % ) の白色固体を得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 4 . 2 5 ( b r s , 1 H ) , 9 . 9 0 ( b r s , 1 H ) , 9 . 7 9 ( s , 1 H ) , 8 . 7 2 ( s , 1 H ) , 8 . 3 6 ( s , 1 H ) , 7 . 9 8 ( m , 1 H ) , 7 . 8 8 ( d d , 1 H ) , 7 . 5 8 ( d , 1 H ) , 7 . 5 2 ( m , 1 H ) , 7 . 2 0 ( m , 1 H ) , 7 . 1 2 ( d , 1 H ) , 5 . 7 6 ( m , 1 H ) , 4 . 5 6 ( s , 2 H ) , 3 . 4 0 ( m , 2 H ) , 3 . 1 8 ( m , 2 H ) , 2 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 2 0 ( m , 4 H ) , 2 . 0 0 ( m , 4 H ) , 1 . 7 2 ( m , 4 H ) . マスペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O , 4 6 7 . 2 ( M + H ) , 測定値 : 4 6 7 . 2 .

20

## [ 実施例 2 2 ]

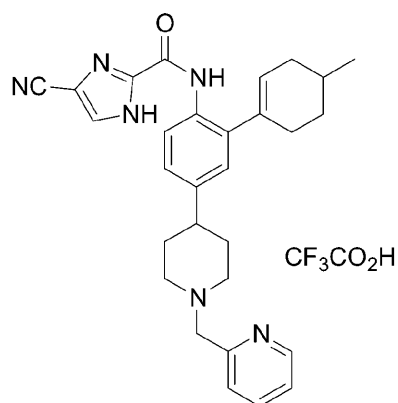
30

## 【 0 2 5 2】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - メチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 4 - ( 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

## 【 0 2 5 3】

## 【化 6 7】



40

## 【 0 2 5 4】

この化合物の調製を 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 4 - メチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ] - アミド (

50

実施例 17 で調製したまま) およびピリジン - 2 - カルボアルデヒドを用いて実施例 21 に従うことで実施した。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 14.25 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.48 - 2.22 (m, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 4H), 1.98 - 1.82 (m, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.02 (s, 3H)。マススペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値 : C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O, 481.2 (M+H), 測定値 : 481.2。

10

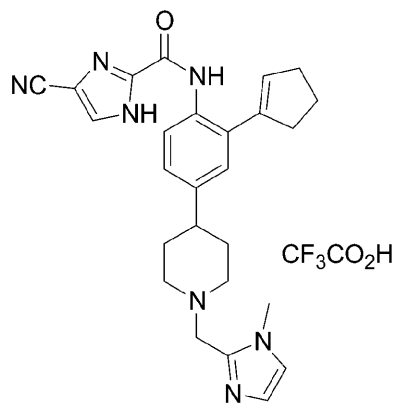
[ 実施例 23 ]

【 0255 】

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロペント - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0256 】

【 化 68 】



20

【 0257 】

この化合物の調製を 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロペント - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドの TFA 塩 ( 実施例 18 で調製したまま ) および 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボアルデヒドを用いて実施例 21 に示した手順に従うことで実施した。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.03 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.82 - 2.40 (m, 7H), 2.13 - 1.84 (m, 6H)。マススペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値 : C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O, 456.2 (M+H), 測定値 : 456.2。

30

[ 実施例 24 ]

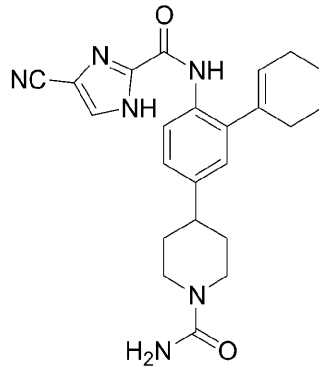
【 0258 】

4 - { 4 - [ ( 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸アミド

40

【 0259 】

## 【化69】



10

## 【0260】

フラスコに4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのTFA塩(51mg, 0.10ミリモル)(実施例14の段階(b)で調製したまま),  $\text{NEt}_3$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.15ミリモル), トリメチルシリルイソシアネート(16  $\mu\text{L}$ , 0.11ミリモル)および1.0mLのDCMを仕込んだ後、25 で10時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、表題の化合物をRP-HPLC(C18)にかけて0.1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$ 中35-60%の $\text{CH}_3\text{CN}$ を用いて11分かけて溶離させて精製することで30mg(70%)の白色固体を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 14.28 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.00 (br s, 2H), 5.72 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.24-2.10 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.50 (m, 2H)。マスペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ , 419.2 (M+H), 測定値: 419.0。

20

## 【実施例25】

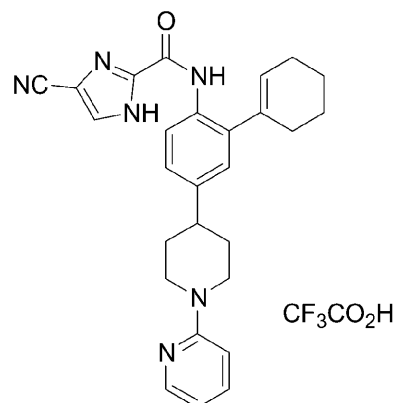
## 【0261】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-イル)-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

30

## 【0262】

## 【化70】



40

## 【0263】

フラスコに4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのTFA塩(75mg, 0.15ミリモル)(実施例14の段階(b)で調製したまま),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (84mg, 0.60ミリモル), 2-フルオロピリジン(27  $\mu\text{L}$ , 0.30ミリモル)および0.3mLのN,N-ジメチルアセトアミドを仕込んだ後、120 で8時間攪拌した。その反

50

応物を 3 mL の  $H_2O$  で希釈した後、表題の化合物を RP-HPLC (C18) にかけて 0.1% TFA/ $H_2O$  中 30-50% の  $CH_3CN$  を用いて 9 分かけて溶離させて精製することで 50 mg (75%) の白色固体を得た。 $^1H-NMR$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.18 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 6H)。マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $C_{27}H_{28}N_6O$ , 453.2 (M+H), 測定値: 453.2。

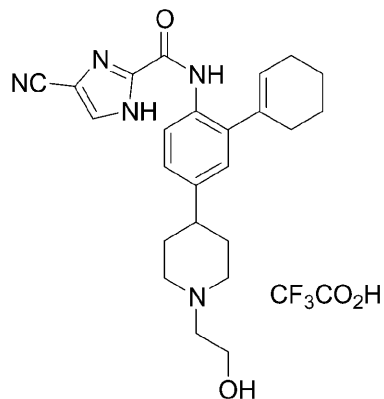
[実施例 26]

【0264】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0265】

【化 71】



【0266】

表題の化合物の調製を 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドの TFA 塩 (実施例 14 の段階 (b) で調製したまま) およびヒドロキシ-アセトアルデヒドを用いて実施例 21 に示した手順に従うことで実施した。 $^1H-NMR$  (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.18 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.14 (d, 2H), 5.82 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.20 - 1.98 (m, 4H), 1.96 - 1.74 (m, 4H)。マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $C_{24}H_{29}N_5O_2$ , 420.2 (M+H), 測定値: 420.2。

[実施例 27]

【0267】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 4-[1-(2-シアノ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0268】

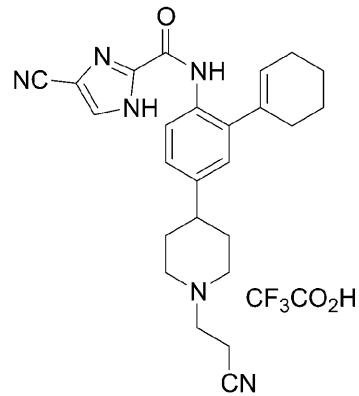
10

20

30

40

## 【化72】



10

## 【0269】

フラスコに4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのTFA塩(77mg, 0.16ミリモル)(実施例14の段階(b)で調製したまま), NEt<sub>3</sub>(24μL, 0.16ミリモル), アクリロニトリル(12μL, 0.18ミリモル), 0.1mLのMeOHおよび1.0mLの1,2-ジクロロエタンを仕込んだ後、80℃で1時間撹拌した。その反応物に濃縮を受けさせた後、表題の化合物をRP-HPLC(C18)にかけて0.1% TFA/H<sub>2</sub>O中30-50%のCH<sub>3</sub>CNを用いて12分かけて溶離させて精製することで83mg(95%)の白色固体を得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.18(d, 1H), 8.06(m, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.12(d, 1H), 5.82(m, 1H), 3.76(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.28(t, 2H), 3.12(t, 2H), 2.92(m, 1H), 2.30(m, 4H), 2.18-1.98(m, 4H), 1.92-1.74(m, 4H)。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O, 429.2(M+H), 測定値: 429.2。

20

## [実施例28]

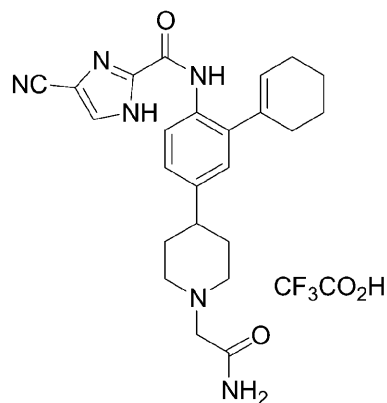
## 【0270】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[4-(1-カルバモイルメチル-ピペリジン-4-イル)-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

30

## 【0271】

## 【化73】



40

## 【0272】

フラスコに4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのTFA塩(50mg, 0.10ミリモル)(実施例14の段階(b)で調製したまま), NEt<sub>3</sub>(32μL, 0.23ミリモル), 2-プロモアセトアミド(16mg, 0.12ミリモル)および0.

50



5 mLのDCMを仕込んだ後、25 で4時間撹拌した。その反応物を濃縮した後、表題の化合物をRP-HPLC(C18)にかけて0.1% TFA/H<sub>2</sub>O中30-50%のCH<sub>3</sub>CNを用いて12分かけて溶離させて精製することで42 mg(75%)の白色固体を得た。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 14.28(br s, 1H), 9.78(s, 1H), 9.50(br s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.72(s, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.10(d, 1H), 5.76(m, 1H), 3.94(s, 2H), 3.58(m, 2H), 3.12(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.20(m, 4H), 1.98(m, 4H), 1.80(m, 4H)。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 433.2(M+H), 測定値: 433.2。

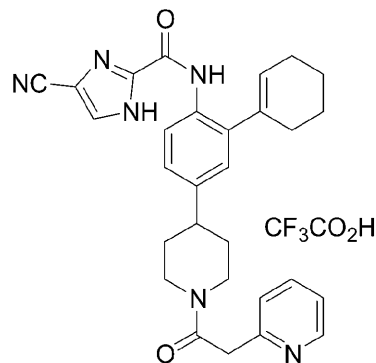
[実施例29]

【0273】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ピリジン-2-イル-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル}-アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0274】

【化74】



【0275】

フラスコに4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのTFA塩(25 mg, 0.05ミリモル)(実施例14の段階(b)で調製したまま), ピリジン-2-イル-酢酸の塩酸塩(10 mg, 0.06ミリモル), EDCI(12 mg, 0.06ミリモル), HOBT(8.0 mg, 0.06ミリモル), DIEA(36 μL, 0.20ミリモル)および0.2 mLのDMFを仕込んだ後、25 で10時間撹拌した。その反応物を2 mLのH<sub>2</sub>Oで希釈した後、表題の化合物をRP-HPLC(C18)にかけて0.1% TFA/H<sub>2</sub>O中30-50%のCH<sub>3</sub>CNを用いて9分かけて溶離させて精製することで22 mg(70%)の白色固体を得た。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.82(d, 1H), 8.52(t, 1H), 8.14(d, 1H), 8.04(s, 1H), 7.96(m, 3H), 7.20(dd, 1H), 7.10(d, 1H), 5.82(m, 1H), 4.68(m, 1H), 4.32(m, 2H), 4.18(m, 1H), 3.40(m, 1H), 2.88(m, 2H), 2.30(m, 4H), 2.06-1.60(m, 8H)。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 495.2(M+H), 測定値: 495.2。

[実施例30]

【0276】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-ピリジン-3-イル-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル}-アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0277】

10

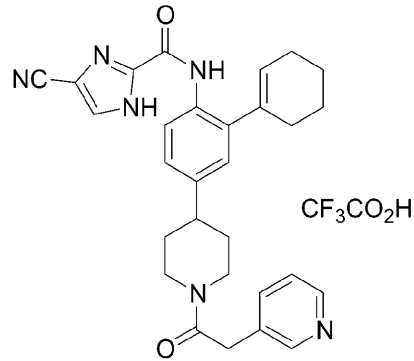
20

30

40

50

## 【化 7 5】



10

## 【 0 2 7 8 】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドの T F A 塩 ( 実施例 1 4 の段階 ( b ) で調製したまま ) を用い、ピリジン - 3 - イル - 酢酸を用いて実施例 2 9 に示した手順に従うことで実施した。  $^1\text{H-NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 8 . 8 0 ( m , 2 H ) , 8 . 5 4 ( d , 1 H ) , 8 . 1 0 ( d , 1 H ) , 8 . 0 6 ( t , 1 H ) , 7 . 9 8 ( s , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d d , 1 H ) , 7 . 0 8 ( d , 1 H ) , 5 . 7 8 ( m , 1 H ) , 4 . 6 8 ( m , 1 H ) , 4 . 2 0 ( m , 1 H ) , 4 . 1 8 ( s , 2 H ) , 3 . 3 6 ( m , 1 H ) , 2 . 8 4 ( m , 2 H ) , 2 . 2 8 ( m , 4 H ) , 2 . 0 6 - 1 . 7 0 ( m , 7 H ) , 1 . 6 2 ( m , 1 H ) . マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$  , 4 9 5 . 2 ( M + H ) , 測定値 : 4 9 5 . 2 .

20

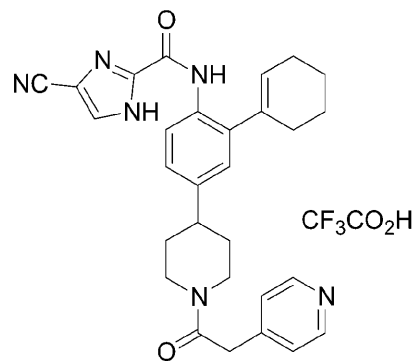
## [ 実施例 3 1 ]

## 【 0 2 7 9 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ピリジン - 4 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

## 【 0 2 8 0 】

## 【化 7 6】



30

40

## 【 0 2 8 1 】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドの T F A 塩 ( 実施例 1 4 の段階 ( b ) で調製したまま ) を用い、ピリジン - 4 - イル - 酢酸を用いて実施例 2 9 に示した手順に従うことで実施した。  $^1\text{H-NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) : 8 . 7 8 ( d , 2 H ) , 8 . 1 2 ( d , 1 H ) , 8 . 0 0 ( m , 3 H ) , 7 . 1 8 ( d d , 1 H ) , 7 . 0 8 ( d , 1 H ) , 5 . 8 0 ( m , 1 H ) , 4 . 6 6 ( m , 1 H ) , 4 . 2 2 ( s , 2 H ) , 4 . 1 8 ( m , 1 H ) , 3 . 3 4 ( m , 1 H ) , 2 . 8 4 ( m , 2 H ) , 2 . 2 4 ( m , 4 H ) , 2 . 0 0 - 1 . 7 0 ( m , 7 H ) , 1 . 6 4 ( m , 1 H ) . マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$

50

, 495.2 (M + H), 測定値: 495.2.

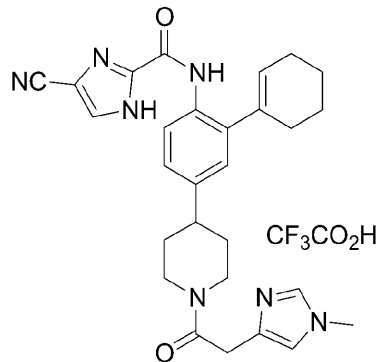
[ 実施例 32 ]

【 0282 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 -  
- { 1 - [ 2 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - アセチル ] - ピペリジ  
ン - 4 - イル } - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0283 】

【 化 77 】



10

【 0284 】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロ  
ヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドの T F A 塩 ( 実  
施例 14 の段階 ( b ) で調製したまま ) を用い、 ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 -  
イル ) - 酢酸を用いて実施例 29 に示した手順に従うことで実施した。 <sup>1</sup> H - N M R ( 4  
00 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) : 8 . 82 ( s , 1 H ) , 8 . 10 ( d , 1 H ) , 8 . 00  
( s , 1 H ) , 7 . 42 ( s , 1 H ) , 7 . 16 ( d d , 1 H ) , 7 . 06 ( d , 1 H )  
, 5 . 80 ( m , 1 H ) , 4 . 66 ( m , 1 H ) , 4 . 12 ( m , 1 H ) , 4 . 04 ( m  
, 2 H ) , 3 . 92 ( s , 3 H ) , 3 . 28 ( m , 1 H ) , 2 . 82 ( m , 2 H ) , 2 .  
26 ( m , 4 H ) , 2 . 00 - 1 . 70 ( m , 7 H ) , 1 . 64 ( m , 1 H ) . マスペ  
クトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> , 498.2  
( M + H ) , 測定値 : 498.2 .

20

30

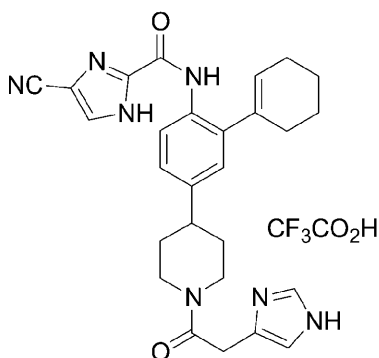
[ 実施例 33 ]

【 0285 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 -  
- [ 1 - ( 2 - 1 H - イミダゾール - 4 - イル - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] -  
フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0286 】

【 化 78 】



40

【 0287 】

表題の化合物の調製を 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロ  
ヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドの T F A 塩 ( 実  
施

50

例 14 の段階 (b) で調製したまま) を用い、(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-酢酸を用いて実施例 29 に示した手順に従うことで実施した。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.88 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.00 - 1.70 (m, 7H), 1.64 (m, 1H)。マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 484.2 (M+H), 測定値: 484.2。

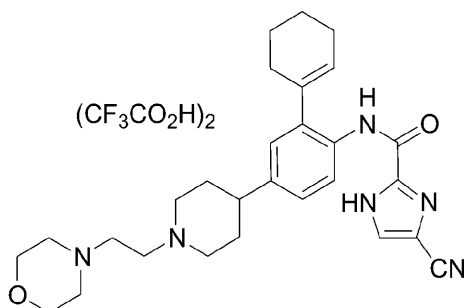
[ 実施例 34 ]

【 0288 】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル } -アミドのジ-トリフルオロ酢酸塩

【 0289 】

【 化 79 】

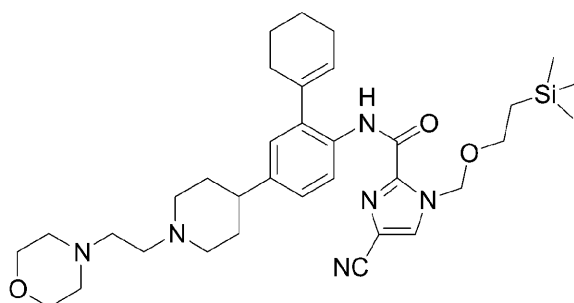


【 0290 】

a) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル } -アミド

【 0291 】

【 化 80 】



【 0292 】

フラスコに 4-シアノ-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドの TFA 塩 (830 mg, 1.34 ミリモル) (実施例 39 の段階 (a) で調製したまま), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (600 mg, 4.34 ミリモル), ヨウ化ナトリウム (40 mg, 0.27 ミリモル), 4-(2-クロロ-エチル)-モルホリンの塩酸塩 (260 mg, 1.40 ミリモル) および 5.0 mL の N,N-ジメチルアセトアミドを仕込んだ後、80 で 8 時間攪拌した。その反応物を EtOAc (50 mL) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 mL) そして食塩水 (50 mL) で洗浄した後、濃縮した。表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 5% MeOH / DCM) で精製することで 650 mg (78%) の白色固体を得た。マススペクトル (ES

10

20

30

40

50

I, m/z) : 下記として計算した値 :  $C_{34}H_{50}N_6O_3$  Si, 619.4 (M+H), 測定値 : 619.3.

b) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-フェニル } - アミド (650 mg, 1.05 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を 10 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液に 0.3 mL の EtOH および 3.0 mL の TFA を加えた後、反応を 25 で 2 時間進行させた。その反応物を 10 mL の EtOH で希釈した後、濃縮した。表題の化合物を RP-HPLC (C18) にかけて 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O 中 30-50% の CH<sub>3</sub>CN を用いて 9 分かけて溶離させて精製することで 600 mg (80%) の白色固体を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.92 (m, 5H), 2.30 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.90-1.74 (m, 4H)。マススペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値 :  $C_{28}H_{36}N_6O_2$ , 489.2, 測定値 : 489.2.

10

20

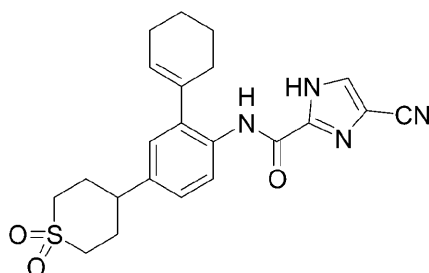
[ 実施例 35 ]

【 0293 】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 [ 2-(1,1-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロ-1<sup>6</sup>-チオピラン-4-イル)-4-ピペリジン-4-イル-フェニル ] - アミド

【 0294 】

【 化 81 】



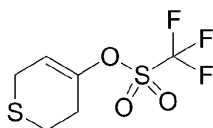
30

【 0295 】

a) トリフルオロメタンスルホン酸 3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イルエステル

【 0296 】

【 化 82 】



40

【 0297 】

LDA (2.0 M, 4.52 mL, 9.04 ミリモル) を 20 mL の THF に入れることで生じさせた -78 の溶液に Ar 下でテトラヒドロ-チオピラン-4-オン (1.00 g, 8.61 ミリモル) を 10 mL の THF に入れることで生じさせた溶液を加えた。その混合物を室温に温め、0.5 時間攪拌した後、再び -78 に冷却した。N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (3.42 g, 9.47 ミリモル) を 10 mL の T

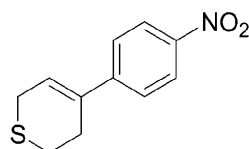
50

H Fに入れることで生じさせた溶液を加えた。その結果として得た混合物を室温に温めて A r 下で 0 . 5 時間攪拌した。その混合物を 2 0 0 m L の E t O A c で処理し、H<sub>2</sub>O ( 3 x 5 0 m L ) そして食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄した後、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー ( ヘキサン - 3 % E t O A c / ヘキサン ) にかけることで 8 1 0 m g ( 3 8 % ) の表題の化合物を無色の油として得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ; 4 0 0 M H z ) : 6 . 0 1 ( m , 1 H ) , 3 . 3 0 ( m , 2 H ) , 2 . 8 6 ( d d , 2 H , J = 5 . 7 , 5 . 7 H z ) , 2 . 5 8 - 2 . 6 4 ( m , 2 H ) . マスペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>6</sub> H<sub>7</sub> F<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S<sub>2</sub> , 2 4 9 . 0 ( M + H ) , 測定値 : 2 4 9 . 3 .

b ) 4 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン

【 0 2 9 8 】

【 化 8 3 】



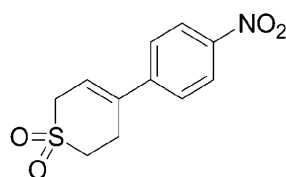
【 0 2 9 9 】

4 - ニトロフェニルホウ素酸 ( 4 1 8 m g , 2 . 5 0 ミリモル ) , トリフルオロ - メタン  
スルホン酸 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イルエステル ( この上に示した  
段階で調製したまま , 9 3 1 m g , 3 . 7 5 ミリモル ) , P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 4 3 3 m  
g , 0 . 3 7 5 ミリモル ) および塩化リチウム ( L i C l ) ( 2 1 2 m g , 5 . 0 ミリモ  
ル ) を 2 0 m L の 1 , 4 - ジオキサンに入れることで生じさせた混合物に 2 . 0 M の N a  
2 C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 3 . 1 3 m L , 6 . 2 5 ミリモル ) を加えた。その結果として得た混合  
物を 8 0 で 2 時間攪拌した後、室温に冷却した。その混合物を 2 0 0 m L の E t O A c  
で処理し、H<sub>2</sub>O ( 2 x 3 0 m L ) そして食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄した後、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> )  
させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッ  
ッシュクロマトグラフィー ( 1 - 3 % E t O A c / ヘキサン ) にかけることで 4 7 0 m g  
( 8 5 % ) の表題の化合物を明褐色の油として得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ; 4 0  
0 M H z ) : 8 . 1 9 ( d , 2 H , J = 9 . 1 H z ) , 7 . 4 8 ( d , 2 H , J = 9 .  
1 H z ) , 6 . 3 6 ( m , 1 H ) , 3 . 3 9 ( m , 2 H ) , 2 . 9 1 ( t , 2 H , J = 5  
. 7 H z ) , 2 . 7 2 ( m , 2 H ) . マスペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計  
算した値 : C<sub>11</sub> H<sub>11</sub> N O<sub>2</sub> S , 2 2 2 . 1 ( M + H ) , 測定値 : 2 2 2 . 3 .

c ) 4 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン 1 , 1 - ジ  
オキサイド

【 0 3 0 0 】

【 化 8 4 】



【 0 3 0 1 】

4 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン ( この上に示し  
た段階で調製したまま , 4 6 5 m g , 2 . 1 0 ミリモル ) を 1 5 m L の D C M に入れるこ  
とで生じさせた - 7 8 の溶液に A r 下で 3 - クロロ過安息香酸 ( 1 . 0 4 g , 4 . 6 2  
ミリモル , 7 7 % ) を 1 5 m L のジクロロメタン ( D C M ) に入れることで生じさせた溶  
液をゆっくり加えた。その混合物を - 7 8 で 0 . 5 時間攪拌した後、室温に温めた。そ

10

20

30

40

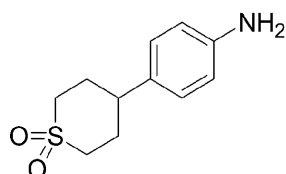
50

の混合物を100 mLのEtOAcで処理し、10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2 x 15 mL), 飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20 mL), H<sub>2</sub>O (20 mL)そして食塩水 (20 mL)で洗浄した後、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィ (2 - 5% EtOAc / DCM)にかけることで518 mg (97%)の表題の化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 8.23 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.04 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.26 - 3.31 (m, 2H), 3.18 - 3.23 (m, 2H).

d) 4 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル) - フェニルアミン

【0302】

【化85】



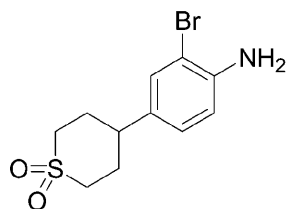
【0303】

4 - (4 - ニトロ - フェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - チオピラン 1, 1 - ジオキサイド (この上に示した段階で調製したまま, 502 mg, 1.98ミリモル)および10% Pd/C (250 mg, 50重量%)を15 mLのMeOHに入れることで生じさせた混合物をH<sub>2</sub> (バルーン圧力)下室温で2時間攪拌した。そのPd触媒をセライトを用いた濾過で除去した後、その濾液に濃縮を受けさせることで314 mg (70%)の表題の化合物を若干黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 7.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 6.67 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 3.51 - 3.79 (br s, 2H), 3.11 - 3.17 (m, 4H), 2.70 (dddd, 1H, J = 12.3, 12.3, 2.9, 2.9 Hz), 2.31 - 2.43 (m, 2H), 2.15 - 2.23 (m, 2H).

e) 2 - ブロモ - 4 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル) - フェニルアミン

【0304】

【化86】



【0305】

4 - (1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま, 174 mg, 0.77ミリモル)を20 mLの3:1 DCM / MeOHに入れることで生じさせた0の懸濁液にN-ブロモスクシニミド (NBS) (137 mg, 0.77ミリモル)を5 mLのDCMに入れてAr下で加えた。その混合物を室温に温めた後、Ar下で1時間攪拌した。その混合物を100 mLのEtOAcで処理し、H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL)そして食塩水 (20 mL)で洗浄した後、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィ (2 - 3% EtOAc / DCM)にかけることで155 mg (66%)の表題の化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 7.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.97 (dd, 1H, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.07 (

10

20

30

40

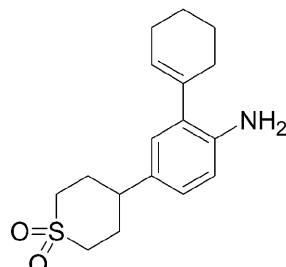
50

b r s , 2 H ) , 3 . 0 9 - 3 . 1 4 ( m , 4 H ) , 2 . 6 6 ( d d d d , 1 H , J = 1 2 . 1 , 1 2 . 1 , 3 . 3 , 3 . 3 H z ) , 2 . 2 6 - 2 . 3 9 ( m , 2 H ) , 2 . 1 2 - 2 . 2 1 ( m , 2 H ) . マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> B r N O <sub>2</sub> S , 3 0 4 . 0 ( M + H ) , 測定値 : 3 0 4 . 1 .

f ) 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニルアミン

【 0 3 0 6 】

【 化 8 7 】



10

【 0 3 0 7 】

2 - プロモ - 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニルアミン (この上に示した段階で調製したまま , 1 5 0 m g , 0 . 4 9 3 ミリモル) , シクロヘキセン - 1 - イルホウ素酸 ( 7 0 m g , 0 . 5 4 2 ミリモル) および P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 5 7 m g , 0 . 0 4 9 3 ミリモル) を 5 m L の 1 , 4 - ジオキサニに入れることで生じさせた混合物に 2 . 0 M の N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 . 0 m L , 4 . 0 ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を A r 下 8 0 で 8 時間攪拌した後、室温に冷却した。その混合物を 5 0 m L の E t O A c で処理し、H<sub>2</sub>O ( 3 x 1 5 m L ) そして食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄した後、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー ( 2 - 5 % E t O A c / D C M ) にかけることで 1 3 0 m g ( 8 6 % ) の表題の化合物を褐色の固体として得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ; 4 0 0 M H z ) : 6 . 8 9 ( d d , 1 H , J = 8 . 4 , 2 . 3 H z ) , 6 . 8 4 ( d , 1 H , J = 2 . 3 H z ) , 6 . 6 5 ( d , 1 H , J = 8 . 4 H z ) , 5 . 7 4 ( m , 1 H ) , 3 . 7 4 ( b r s , 2 H ) , 3 . 0 8 - 3 . 1 7 ( m , 4 H ) , 2 . 6 6 ( d d d d , 1 H , J = 1 2 . 1 , 1 2 . 1 , 3 . 1 , 3 . 1 H z ) , 2 . 2 9 - 2 . 4 2 ( m , 2 H ) , 2 . 1 3 - 2 . 2 5 ( m , 6 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 8 1 ( m , 2 H ) , 1 . 6 5 - 1 . 7 3 ( m , 2 H ) . マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N O <sub>2</sub> S , 3 0 6 . 1 ( M + H ) , 測定値 : 3 0 6 . 1 .

20

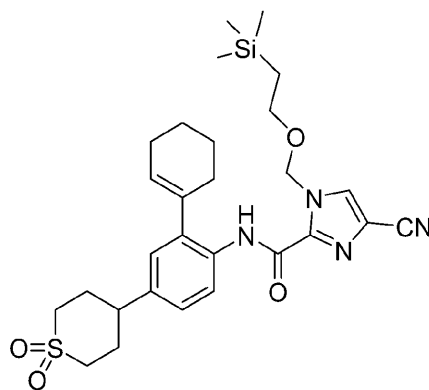
30

g ) 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド

【 0 3 0 8 】



## 【化 8 8】



10

## 【0309】

2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニルアミン ( この上に示した段階で調製したまま , 122 mg , 0.50ミリモル ) , 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム ( 実施例3の段階 ( d ) で調製したまま , 134 mg , 0.44ミリモル ) およびヘキサフルオロリン酸プロモトリ ( ピロリジノ ) ホスホニウム ( PyBroP ) ( 205 mg , 0.44ミリモル ) を 5 mL の DMF に入れることで生じさせた混合物に DIEA ( 209  $\mu$ L , 1.20ミリモル ) を加えた。その結果として得た混合物を Ar 下室温で 18 時間攪拌した後、室温に冷却した。その混合物を 50 mL の EtOAc で処理し、H<sub>2</sub>O ( 3 x 10 mL ) そして食塩水 ( 10 mL ) で洗浄した後、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィ ( 1 - 3 % EtOAc / DCM ) にかけることで 161 mg ( 73 % ) の表題の化合物を無色の油として得た。<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ; 400 MHz ) : 9.69 ( s , 1 H ) , 8.29 ( d , 1 H , J = 8.4 Hz ) , 7.78 ( s , 1 H ) , 7.14 ( dd , 1 H , J = 8.4 , 2.2 Hz ) , 7.04 ( d , 1 H , J = 2.2 Hz ) , 5.95 ( s , 2 H ) , 5.83 ( m , 1 H ) , 3.66 ( t , 2 H , J = 8.2 Hz ) , 3.11 - 3.20 ( m , 4 H ) , 2.77 ( dddd , 1 H , J = 12.1 , 12.1 , 3.2 , 3.2 Hz ) , 2.35 - 2.47 ( m , 2 H ) , 2.17 - 2.33 ( m , 6 H ) , 1.74 - 1.89 ( m , 4 H ) , 0.97 ( t , 2 H , J = 8.2 Hz ) , 0.00 ( s , 9 H ) . マススペクトル ( ESI , m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SSi , 555.2 ( M + H ) , 測定値 : 555.3 .

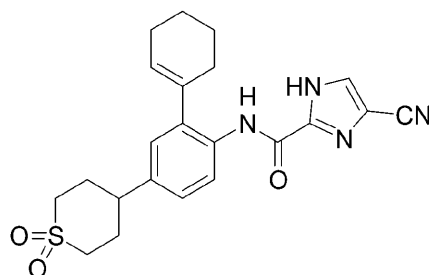
20

30

h) 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド

## 【0310】

## 【化 8 9】



40

## 【0311】

4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒ

50

ドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル) - フェニル] - アミド (この上に示した段階で調製したまま, 145 mg, 0.261 ミリモル) を 6 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液に 0.20 mL の EtOH に続いて 2 mL の TFA を加えた。その結果として得た溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (20 - 25% EtOAc / DCM) にかけることで 83 mg (90%) の表題の化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 12.34 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.86 (m, 1H), 3.11 - 3.23 (m, 4H), 2.80 (dddd, 1H, J = 12.2, 12.2, 2.8, 2.8 Hz), 2.40 - 2.57 (m, 2H), 2.17 - 2.35 (m, 6H), 1.74 - 1.91 (m, 4H)。マスペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 425.2 (M+H), 測定値: 425.6。

10

[ 実施例 36 ]

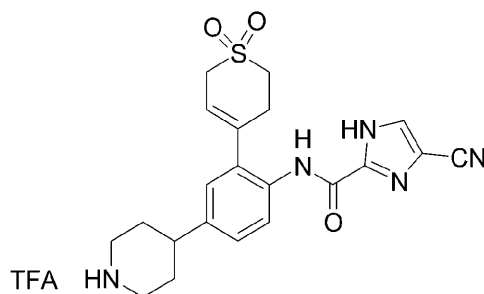
【 0312 】

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 1, 1 - ジオキソ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル) - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0313 】

【 化 90 】

20



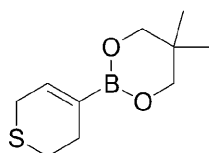
【 0314 】

a) 2 - ( 3, 6 - ジヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル) - 5, 5 - ジメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボリナン

30

【 0315 】

【 化 91 】



【 0316 】

トリフルオロメタンスルホン酸 3, 6 - ジヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イルエステル (実施例 35 の段階 (a) で調製したまま, 500 mg, 2.01 ミリモル), ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン (478 mg, 2.11 ミリモル), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (147 mg, 0.20 ミリモル) および KOAc (592 mg, 6.03 ミリモル) を 8 mL の 1, 4 - ジオキサソニンに入れることで生じさせた混合物を Ar 下 80 で 8 時間攪拌した後、室温に冷却した。その混合物を 50 mL の EtOAc で処理し、H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (0 - 5% EtOAc / DCM) にかけることで 351 mg (82%) の表題の化合物を無色の油として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 6.62 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.68 (t, 2H)

40

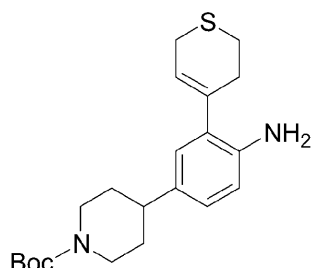
50

,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ ),  $2.37 (m, 2H)$ ,  $0.96 (s, 6H)$ . マススペクトル (ESI,  $m/z$ ): 下記として計算した値:  $C_{10}H_{17}BO_2S$ ,  $213.1 (M+H)$ , 測定値:  $213.1$ .

b) 4 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

【 0 3 1 7 】

【 化 9 2 】



10

【 0 3 1 8 】

4 - ( 4 - アミノ - 3 - ブロモ - フェニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 実施例 13 の段階 ( c ) で調製したまま ,  $200 \text{ mg}$  ,  $0.563 \text{ mmol}$  ) , 2 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボリナン ( この上に示した段階で調製したまま ,  $131 \text{ mg}$  ,  $0.619 \text{ mmol}$  ) および  $Pd(PPh_3)_4$  (  $65 \text{ mg}$  ,  $0.056 \text{ mmol}$  ) を  $5 \text{ mL}$  の 1 , 4 - ジオキサソリンに入れることで生じさせた混合物に  $2.0 \text{ M}$  の  $Na_2CO_3$  水溶液 (  $2.25 \text{ mL}$  ,  $4.5 \text{ mmol}$  ) を加えた。その結果として得た混合物を  $Ar$  下  $80^\circ C$  で 7 時間攪拌した後、室温に冷却した。その混合物を  $50 \text{ mL}$  の  $EtOAc$  で処理し、 $H_2O$  (  $3 \times 15 \text{ mL}$  ) そして食塩水 (  $20 \text{ mL}$  ) で洗浄した後、乾燥 (  $Na_2SO_4$  ) させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー (  $15 - 30\% EtOAc / \text{ヘキサン}$  ) にかけることで  $141 \text{ mg}$  (  $67\%$  ) の表題の化合物を無色の油として得た。  $^1H-NMR$  (  $CDCl_3$  ;  $400 \text{ MHz}$  ) :

20

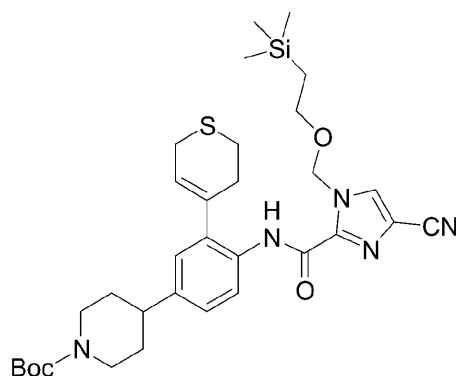
30

$6.91 (dd, 1H, J = 8.2, 2.2 \text{ Hz})$  ,  $6.81 (d, 1H, J = 2.2 \text{ Hz})$  ,  $6.65 (d, 1H, J = 8.2 \text{ Hz})$  ,  $5.91 (m, 1H)$  ,  $4.22 (br s, 2H)$  ,  $3.66 (br s, 2H)$  ,  $3.29 - 3.31 (m, 2H)$  ,  $2.87 (dd, 2H, J = 5.7, 5.7 \text{ Hz})$  ,  $2.77 (m, 2H)$  ,  $2.47 - 2.56 (m, 3H)$  ,  $1.78 (d, 2H, J = 12.6 \text{ Hz})$  ,  $1.50 - 1.63 (m, 2H)$  ,  $1.48 (s, 9H)$  . マススペクトル (ESI,  $m/z$ ): 下記として計算した値:  $C_{21}H_{30}N_2O_2S$  ,  $375.2 (M+H)$  , 測定値:  $375.2$  .

c) 4 - [ 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

【 0 3 1 9 】

## 【化93】



10

## 【0320】

4 - [ 4 - アミノ - 3 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま , 45 mg , 0.12 ミリモル ) , 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム ( 実施例 3 の段階 ( d ) で調製したまま , 44 mg , 0.144 ミリモル ) および Py Bro P ( 67 mg , 0.144 ミリモル ) を 2 mL の DMF に入れることで生じさせた混合物に DIEA ( 42 μ L , 0.24 ミリモル ) を加えた。その結果として得た混合物を Ar 下室温で 4 時間撹拌した。その混合物を 30 mL の EtOAc で処理し、H<sub>2</sub>O ( 3 x 10 mL ) そして食塩水 ( 10 mL ) で洗浄した後、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー ( 1 - 2 % EtOAc / DCM ) にかけることで 64 mg ( 85 % ) の表題の化合物を明黄色の油として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ; 400 MHz ) : 9.51 ( s , 1 H ) , 8.21 ( d , 1 H , J = 8.5 Hz ) , 7.78 ( s , 1 H ) , 7.16 ( dd , 1 H , J = 8.5 , 2.1 Hz ) , 7.02 ( d , 1 H , J = 2.1 Hz ) , 6.00 ( m , 1 H ) , 5.92 ( s , 2 H ) , 4.25 ( br s , 2 H ) , 3.66 ( t , 2 H , J = 8.2 ) , 3.42 ( m , 2 H ) , 2.93 ( dd , 2 H , J = 5.7 , 5.7 Hz ) , 2.79 ( m , 2 H ) , 2.63 ( dddd , 1 H , J = 12.3 , 12.3 , 3.3 , 3.3 Hz ) , 2.49 - 2.56 ( m , 2 H ) , 1.82 ( d , 2 H , J = 12.8 Hz ) , 1.56 - 1.66 ( m , 2 H ) , 1.49 ( s , 9 H ) , 0.97 ( t , 2 H , J = 8.2 Hz ) , 0.00 ( s , 9 H ) .

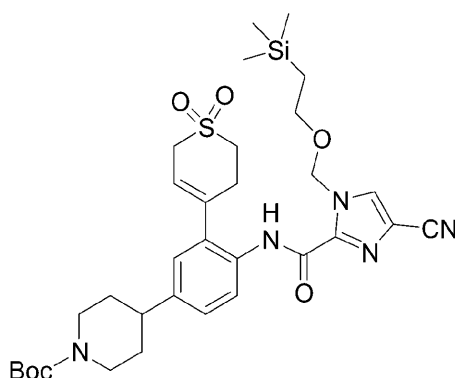
20

30

d) 4 - [ 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 1 <sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

## 【0321】

## 【化94】



40

50

## 【0322】

4 - [ 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま , 120 mg , 0.192 ミリモル ) を 3 mL の DCM に入れて、これに Ar 下 - 78 で 3 - クロロ過安息香酸 ( 91 mg , 0.404 ミリモル , 77% ) を 1 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液をゆっくり加えた。その混合物を - 78 で 15 分間攪拌した後、室温に温めた。その混合物を 40 mL の EtOAc で処理し、15% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ( 5 mL ) , 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 x 10 mL ) , H<sub>2</sub>O ( 10 mL ) そして食塩水 ( 10 mL ) で洗浄した後、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させた。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィ ( 2 - 10% EtOAc / DCM ) にかけることで 85 mg ( 67% ) の表題の化合物を無色の油として得た。 <sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ; 400 MHz ) : 9.23 ( s , 1 H ) , 8.03 ( d , 1 H , J = 8.3 Hz ) , 7.80 ( s , 1 H ) , 7.21 ( dd , 1 H , J = 8.3 , 2.0 Hz ) , 7.06 ( d , 1 H , J = 2.0 Hz ) , 5.93 ( s , 2 H ) , 5.75 ( t , 1 H , J = 4.1 Hz ) , 4.25 ( br s , 2 H ) , 3.86 ( br s , 2 H ) , 3.66 ( t , 2 H , J = 8.2 Hz ) , 3.29 ( t , 2 H , J = 6.3 Hz ) , 3.03 ( t , 2 H , J = 5.4 Hz ) , 2.74 - 2.86 ( m , 2 H ) , 2.64 ( dddd , 1 H , J = 12.3 , 12.3 , 3.3 , 3.3 Hz ) , 1.82 ( d , 2 H , J = 12.3 Hz ) , 1.55 - 1.65 ( m , 2 H ) , 1.49 ( s , 9 H ) , 0.98 ( t , 2 H , J = 8.2 Hz ) , 0.01 ( s , 9 H ) . マススペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>SSi , 656.3 ( M + H ) , 測定値 : 656.7 .

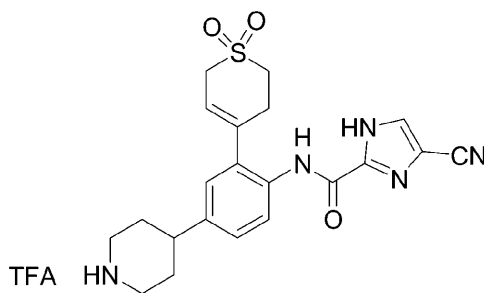
e) 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

10

20

## 【0323】

## 【化95】



30

## 【0324】

4 - [ 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま , 81 mg , 0.123 ミリモル ) を 6 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液に 0.20 mL の EtOH に続いて 2 mL の TFA を加えた。その結果として得た溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去することで 64 mg ( 96% ) の表題の化合物を白色固体として得た。 <sup>1</sup>H - NMR ( CD<sub>3</sub>OD ; 400 MHz ) : 8.02 ( s , 1 H ) , 7.78 ( d , 1 H , J = 8.3 Hz ) , 7.29 ( dd , 1 H , J = 8.3 , 2.0 Hz ) , 7.21 ( d , 1 H , J = 2.0 Hz ) , 5.71 ( t , 1 H , J = 4.2 Hz ) , 3.83 ( br s , 2 H ) , 3.51 ( d , 2 H , J = 12.4 Hz ) , 3.33 ( t , 2 H , J = 6.0 Hz ) , 3.15 ( td , 2 H , J = 13.1 , 2.6 Hz ) , 3.01 ( m , 2 H ) , 2.94 ( dddd , 1 H , J = 12.2 , 12.2 , 3.5 , 3.5 Hz ) , 2

40

50

. 08 (d, 2H, J = 12.9 Hz), 1.91 (m, 2H, J = 13.3, 13.3, 13.3, 3.8 Hz). マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 426.2 (M+H), 測定値: 426.2.

[ 実施例 37 ]

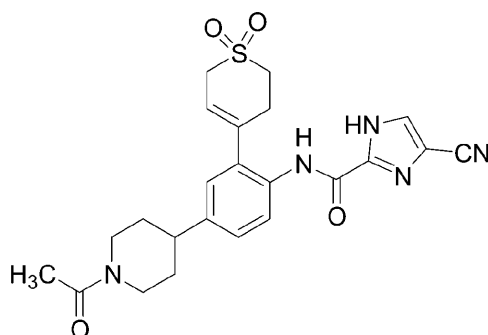
【 0325 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド

【 0326 】

【 化 96 】

10



【 0327 】

20

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - ( 1 , 1 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 1<sup>6</sup> - チオピラン - 4 - イル ) - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ( 実施例 36 の段階 ( e ) で調製したまま , 62 mg , 0.115 ミリモル ) を 4 mL の 1 : 1 DCM / DMF に入れることで生じさせた室温の懸濁液に DIEA ( 60 μL , 0.345 ミリモル ) を加えた。その混合物を 5 分間攪拌した後、その混合物に無水酢酸 ( 11 μL , 0.121 ミリモル ) をゆっくり加え、その結果として得た混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。その混合物を 40 mL の EtOAc で処理した後、H<sub>2</sub>O ( 2 x 20 mL ) で洗浄した。その水層に EtOAc ( 4 x 10 mL ) を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして真空下で濃縮した。その残留物をシリカ使用フラッシュクロマトグラフィーゲル ( 1 - 4 % MeOH / DCM ) で精製することで 50.9 mg ( 95 % ) の表題の化合物を白色固体として得た。 <sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ; 400 MHz ) : 13.0 ( s , 1 H ) , 9.10 ( s , 1 H ) , 8.13 ( d , 1 H , J = 8.4 Hz ) , 7.77 ( d , 1 H , J = 2.3 Hz ) , 7.26 ( dd , 1 H , J = 8.4 , 2.0 Hz ) , 7.08 ( d , 1 H , J = 2.0 Hz ) , 5.77 ( t , 1 H , J = 4.3 Hz ) , 4.84 ( dt , 1 H , J = 13.3 , 2.1 Hz ) , 4.00 ( dt , 1 H , J = 13.3 , 2.1 Hz ) , 3.89 ( br s , 2 H ) , 3.31 ( t , 2 H , J = 6.2 Hz ) , 3.23 ( td , 1 H , J = 13.2 , 2.5 Hz ) , 3.02 ( m , 2 H ) , 2.77 ( dddd , 1 H , J = 11.9 , 11.9 , 3.4 , 3.4 Hz ) , 2.68 ( dddd , 1 H , J = 12.6 , 12.6 , 2.9 Hz ) , 2.18 ( s , 3 H ) , 1.70 - 1.97 ( m , 4 H ) . マススペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S , 468.2 ( M+H ) , 測定値 : 468.1 .

30

40

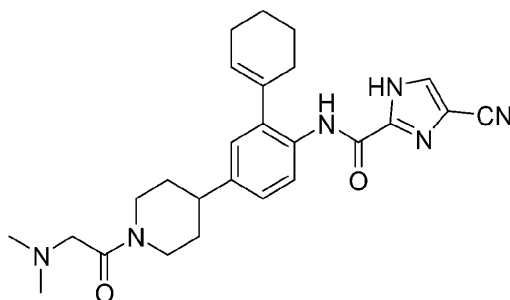
[ 実施例 38 ]

【 0328 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド

【 0329 】

## 【化 9 7】



## 【0330】

10

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ( 実施例 1 4 の段階 ( b ) で調製したまま , 6 5 5 m g , 1 . 3 0 ミリモル ) を D C M ( 1 5 m L ) に入れることで生じさせた混合物を 0 に冷却した後、D I E A ( 0 . 9 2 m L , 5 . 2 ミリモル ) を加えた。次に、ジメチルアミノアセチルクロライドの塩酸塩 ( 2 1 1 m g , 1 . 3 モル ) を分割して 1 0 分かけて加えた。その反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、室温に温めた後、2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した後、その結果として得た残留物を食塩水と D C M の間で分離させた。その有機層を分離し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させた後、濃縮した。その得た残留物をシリカ ( 5 % M e O H : D C M ) で精製することで 4 3 2 m g ( 7 0 % ) の表題の化合物を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ; 4 0 0 M H z ) : 9 . 4 9 ( s , 1 H ) , 8 . 2 4 ( d , 1 H , J = 2 . 3 H z ) , 7 . 7 0 ( s , 1 H ) , 7 . 1 2 ( d d , 1 H , J = 8 . 4 , 2 . 1 H z ) , 7 . 0 1 ( s , 1 H ) , 5 . 8 2 ( m , 1 H ) , 4 . 7 5 ( d , 1 H , J = 1 3 . 4 H z ) , 4 . 1 3 ( d , 1 H , J = 1 3 . 4 H z ) , 3 . 5 7 ( d , 1 H , J = 1 4 . 2 H z ) , 3 . 1 8 ( d , 1 H , J = 1 4 . 2 H z ) , 3 . 1 2 ( t d , 1 H , J = 1 3 . 3 , 2 . 4 H z ) , 2 . 7 3 ( d d d d , 1 H , J = 1 1 . 9 , 1 1 . 9 , 3 . 8 , 3 . 8 H z ) , 2 . 6 5 ( d d d , 1 H , J = 1 3 . 3 , 1 3 . 3 , 2 . 4 H z ) , 2 . 4 0 ( s , 6 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 3 2 ( m , 4 H ) , 1 . 6 0 - 1 . 9 8 ( m , 8 H ) . マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> , 4 6 1 . 3 ( M + H ) , 測定値 : 4 6 1 . 2 .

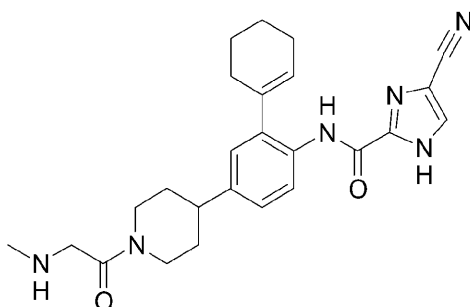
30

( 実施例 3 8 b )

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - メチルアミノ - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド

## 【0331】

## 【化 9 8】



40

## 【0332】

また、実施例 3 8 a を H P L C で精製することで 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - メチルアミノ - アセチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミドを少量得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D <sub>3</sub> O D ; 4 0 0 M H z ) : 8 . 0 2 ( d , 1 H , J = 8 . 4 H z ) , 7 . 9 2 ( s ,

50

1 H), 7.07 (dd, 1 H, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz), 6.98 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 5.73 - 5.68 (m, 1 H), 4.60 - 4.51 (m, 1 H), 3.76 - 3.68 (m, 1 H), 3.20 - 3.11 (m, 1 H), 2.81 - 2.70 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.22 - 2.13 (m, 4 H), 1.88 - 1.66 (m, 6 H), 1.66 - 1.46 (m, 2 H). マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 447.2 (M+H), 測定値: 447.3.

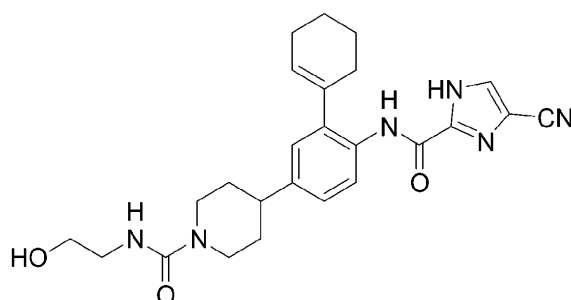
[実施例 39]

【0333】

4 - { 4 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド

【0334】

【化 99】

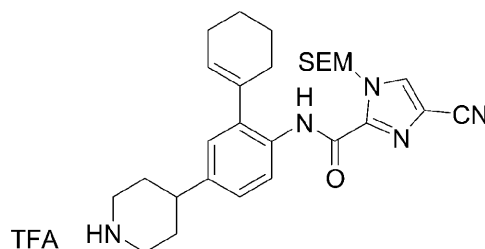


【0335】

a) 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0336】

【化 100】



【0337】

4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 実施例 14 の段階 ( a ) で調製したまま, 81 mg, 0.123 ミリモル ) を 18 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液に 1 mL の EtOH に続いて 5 mL の TFA を 0 で加えた。その結果として得た溶液を室温で 0.5 時間攪拌し、20 mL の EtOH に続いて 20 mL の n-PrOH そして 5 mL の H<sub>2</sub>O で処理した後、その混合物に濃縮を減圧下で受けさせることで若干黄色の固体を得た。その化合物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー ( 2 - 4 % MeOH / DCM ) にかけることで 0.87 g ( 85 % ) の表題の化合物を白色固体として得た。 <sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz ): 9.70 (s, 1 H), 9.66 (br s, 1 H), 9.15 (br s, 1 H), 8.29 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.78 (s, 1 H), 7.13 (dd, 1 H, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 5.95 (s, 2 H), 5.83 (m, 1 H), 3.66 (t, 2 H, J = 8.4 Hz), 3.55 (d, 2 H, J = 12.3 Hz)

50



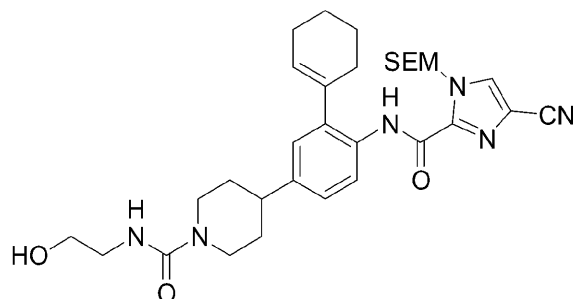
, 2.95 - 3.11 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.18 - 2.33 (m, 4H), 1.99 - 2.15 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 0.97 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 0.00 (s, 9H). マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Si, 506.3 (M+H), 測定値: 506.1.

b) 4 - (4 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド

【0338】

【化101】

10



【0339】

トリホスゲン (23 mg, 0.0768 ミリモル) を 4 mL の DCM に入れることで生じさせた - 78 の溶液に Ar 下で 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 (この上に示した段階で調製したまま, 116 mg, 0.192 ミリモル) および DIEA (134 μL, 0.770 ミリモル) を 4 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液をゆっくり加えた。その混合物を - 78 で 15 分間攪拌し、室温に温めて 15 分間攪拌した後、再び - 78 に冷却した。2 - アミノ - エタノール (350 μL, 5.77 ミリモル) を 4 mL の THF に入れることで生じさせた懸濁液を加え、その結果として得た混合物を室温に温めた後、Ar 下で 20 時間攪拌した。その混合物を 100 mL の EtOAc で処理し、H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) そして食塩水 (20 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた。溶媒を真空下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィ (10% EtOAc / DCM に続いて 5% MeOH / DCM) にかけることで 95 mg (83%) の表題の化合物を無色の油として得た。<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 9.68 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.94 (s, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.96 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 4.11 (d, 2H, J = 13.3 Hz), 3.75 (ddd, 2H, J = 4.4 Hz), 3.66 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 3.44 (ddd, 2H, J = 5.0 Hz), 3.36 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 2.91 (ddd, 2H, J = 13.0, 2.2 Hz), 2.66 (dddd, 1H, J = 12.2, 12.2, 3.3, 3.3 Hz), 2.18 - 2.33 (m, 4H), 1.75 - 1.91 (m, 6H), 1.67 (dddd, 2H, J = 12.9, 12.9, 12.9, 4.0 Hz), 0.97 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 0.00 (s, 9H). マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Si, 593.3 (M+H), 測定値: 593.1.

20

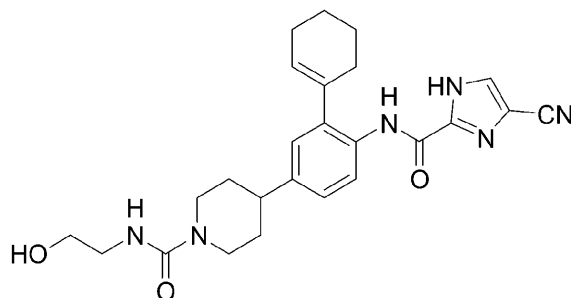
30

40

c) 4 - { 4 - [ (4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - アミノ ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド

【0340】

## 【化 1 0 2】



## 【 0 3 4 1】

10

4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ( この上に示した段階で調製したまま , 95 mg , 0.16 ミリモル ) を 3 mL の D C M に入れることで生じさせた溶液に 0.10 mL の E t O H に続いて 1.0 mL の T F A を加えた。その結果として得た溶液を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー ( 2 - 8 % M e O H / D C M ) にかけることで 68 mg ( 92 % ) の表題の化合物を白色固体として得た。  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ; 400 MHz ) : 8.09 ( d , 1 H ,  $J = 8.4$  Hz ) , 8.00 ( s , 1 H ) , 7.15 ( dd , 1 H ,  $J = 8.4$  , 2.2 Hz ) , 5.79 ( m , 1 H ) , 4.15 ( dd , 2 H ,  $J = 13.3$  , 1.1 Hz ) , 3.61 ( t , 2 H ,  $J = 5.9$  Hz ) , 3.27 - 3.32 ( m , 2 H ) , 2.90 ( ddd , 2 H ,  $J = 13.0$  , 13.0 , 2.5 Hz ) , 2.73 ( dddd , 1 H ,  $J = 12.1$  , 12.1 , 2.6 , 2.6 Hz ) , 2.26 ( m , 4 H ) , 1.73 - 1.88 ( m , 6 H ) , 1.62 ( dddd , 2 H ,  $J = 12.6$  , 12.6 , 12.6 , 4.0 Hz ) . マスペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$  , 463.2 ( M + H ) , 測定値 : 463.2 .

20

## 【 実施例 4 0】

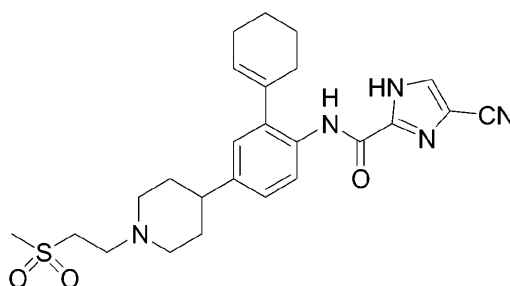
## 【 0 3 4 2】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( 2 - メタンシルホニル - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド

30

## 【 0 3 4 3】

## 【化 1 0 3】



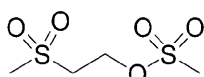
40

## 【 0 3 4 4】

a ) メタンシルホン酸 2 - メタンシルホニル - エチルエステル

## 【 0 3 4 5】

## 【化 1 0 4】



## 【 0 3 4 6】

50

メタンスルホニルクロライド (484 mg, 4.23ミリモル) を 15 mL の DCM に  
 入れることで生じさせた 0 の溶液に Ar 下で 2 - メタンスルホニル - エタノール (50  
 0 mg, 4.03ミリモル) を 10 mL の DCM に入れて加えた後、DIEA (1.05  
 mL, 6.05ミリモル) を加えた。その混合物を室温に温めて Ar 下で 20 時間攪拌し  
 た。その混合物を 100 mL の EtOAc で処理し、H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) そして  
 食塩水 (20 mL) で洗浄した後、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた。溶媒を真空下で除去す  
 ることで 534 mg (66%) の表題の化合物を褐色の油として得た。 <sup>1</sup>H - NMR (

CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) : 4.67 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 3.46 (d  
 , 2H, J = 5.5 Hz), 3.11 (s, 3H), 3.04 (s, 3H) .

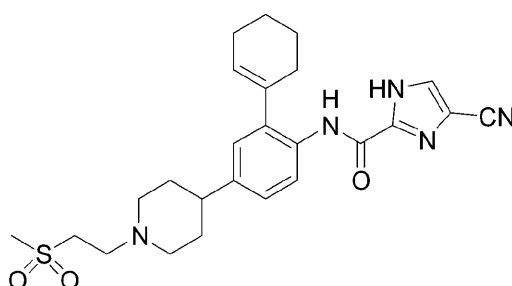
b) 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル

- 4 - [ 1 - ( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル }

- アミド

【 0347 】

【 化 105 】



【 0348 】

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル -  
 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ( 実施例 14 の段  
 階 ( b ) で調製したまま , 85 mg , 0.174ミリモル) および DIEA ( 91 μL ,  
 0.521ミリモル) を 3 mL の DCM に入れることで生じさせた室温の溶液に 2 - メタ  
 ンスルホン酸 2 - メタンスルホニル - エチルエステル ( この上に示した段階で調製したま  
 ま , 42 mg , 0.208ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を室温で 3 時  
 間攪拌した。その混合物を 50 mL の EtOAc で処理し、H<sub>2</sub>O ( 2 x 20 mL )  
 そして食塩水 ( 10 mL ) で洗浄した後、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させた。溶媒を真空下で  
 除去した後、その残留物をシリカゲル使用フラッシュクロマトグラフィー ( 1 - 3 % M  
 eOH / DCM ) にかけることで 54 mg ( 65 % ) の表題の化合物を白色固体として得  
 た。 <sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ; 400 MHz ) : 9.54 ( s , 1 H ) , 8.25  
 ( d , 1 H , J = 8.4 Hz ) , 7.72 ( s , 1 H ) , 7.15 ( dd , 1 H , J = 8  
 . 4 , 2.0 Hz ) , 7.04 ( d , 1 H , J = 2.0 Hz ) , 5.85 ( m , 1 H ) ,  
 3.21 ( t , 1 H , J = 6.5 Hz ) , 3.09 ( s , 3 H ) , 3.02 - 3.11 ( m , 2 H ) ,  
 2.92 ( t , 2 H , J = 6.5 Hz ) , 2.52 ( dddd , 1 H , J =  
 12.1 , 12.1 , 3.3 , 3.3 Hz ) , 2.18 - 2.34 ( m , 4 H ) , 2.1  
 8 ( t , 2 H , J = 10.8 Hz ) , 1.64 - 1.94 ( m , 8 H ) . マススペクトル  
 ( ESI , m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S , 482.2 ( M  
 + H ) , 測定値 : 482.2 .

下記の化合物を示す如き実施例に従って調製した :

【 0349 】

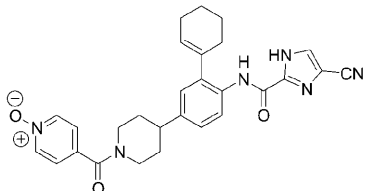
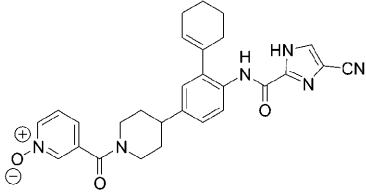
10

20

30

40

【表 13】

実施例	構造	計算マス スペクトル値 測定値: [M+H] <sup>+</sup>	式	下記の実施 例の手順
41		497.2      497.2	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	29
42		497.2      497.3	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	29

10

【実施例 43】

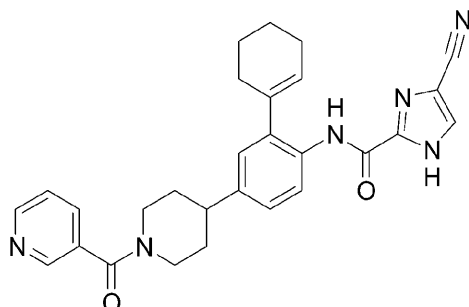
【0350】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド

20

【0351】

【化106】



30

【0352】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ( 実施例 14 の段階 ( b ) で調製したまま , 75.0 mg , 0.15 ミリモル ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 10 mL ) に入れることで生じさせた溶液を Et<sub>3</sub>N ( 64.1 mL , 0.46 ミリモル ) で処理した後、0 に冷却した。その混合物を塩化ニコチノイルの塩酸塩 ( 0.030 g , 0.17 ミリモル ) で処理した後、0 で 15 分間に続いて室温で 17 時間攪拌した。その反応混合物をシリカゲルに直接吸収させた。シリカゲルクロマトグラフィー ( EtOAc 中 10% の MeOH ) で表題の化合物 ( 61.0 mg , 83% ) を白色固体として得た。

40

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ; 400 MHz ) : 9.51 ( br s , 1 H ) , 8.77 ( s , 1 H ) , 8.70 - 8.66 ( m , 1 H ) , 8.32 ( d , 1 H , J = 8.4 Hz ) , 7.86 - 7.81 ( m , 1 H ) , 7.70 ( s , 1 H ) , 7.42 - 7.37 ( m , 1 H ) , 7.17 ( d , 1 H , J = 8.4 Hz ) , 7.06 - 7.04 ( m , 1 H ) , 5.87 - 5.82 ( m , 1 H ) , 4.98 - 4.87 ( m , 1 H ) , 3.94 - 3.84 ( m , 1 H ) , 3.29 - 3.18 ( m , 1 H ) , 2.98 - 2.86 ( m , 1 H ) , 2.86 - 2.76 ( m , 1 H ) , 2.34 - 2.20 ( m , 4 H ) , 1.94 - 1.72 ( m , 9 H ) . LC - MS ( ESI , m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> , 481.2 ( M + H ) , 測定値 : 481.3 .

50

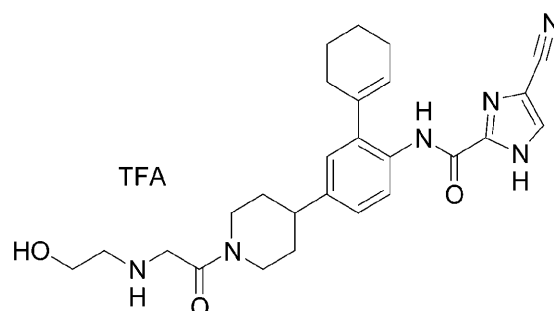
[ 実施例 4 4 ]

【 0 3 5 3 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - { 1 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0 3 5 4 】

【 化 1 0 7 】



10

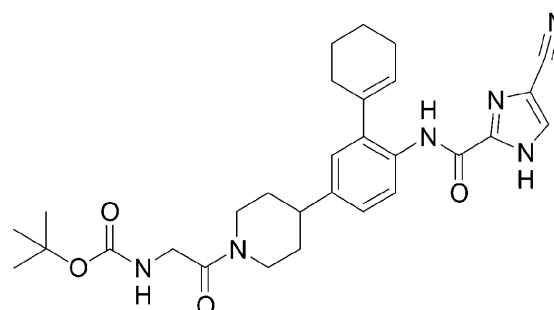
【 0 3 5 5 】

a ) [ 2 - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチル ] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

20

【 0 3 5 6 】

【 化 1 0 8 】



30

【 0 3 5 7 】

N - BOC - グリシン ( 0 . 2 9 g , 1 . 6 3 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 m L ) に入れることで生じさせた溶液を DIEA ( 0 . 8 5 m L , 4 . 9 0 ミリモル ) , HOBT ( 0 . 2 6 g , 1 . 9 6 ミリモル ) および EDCI ( 0 . 3 8 g , 1 . 9 6 ミリモル ) で処理した。その混合物を室温で 1 0 分間攪拌した後、4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ( 実施例 1 4 の段階 ( b ) で調製したまま , 0 . 8 0 g , 1 . 6 3 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 0 m L ) に入れることで生じさせた懸濁液に加えた。その溶液を室温で 1 7 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中 5 0 % の EtOAc ) で表題の化合物 ( 0 . 4 1 g , 4 7 % ) を白色固体として得た。  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ; 4 0 0 \text{ MHz } ) : 9 . 5 3 ( s , 1 \text{ H } ) , 8 . 2 6 ( d , 1 \text{ H } , J = 8 . 4 \text{ Hz } ) , 7 . 8 0 - 7 . 7 8 ( m , 1 \text{ H } ) , 7 . 7 1 ( s , 1 \text{ H } ) , 7 . 4 5 - 7 . 4 3 ( m , 1 \text{ H } ) , 7 . 0 6 ( d , 1 \text{ H } , J = 8 . 4 \text{ Hz } ) , 7 . 0 0 ( s , 1 \text{ H } ) , 5 . 8 3 ( \text{br s} , 1 \text{ H } ) , 5 . 7 6 ( \text{br s} , 1 \text{ H } ) , 4 . 7 8 - 4 . 6 8 ( m , 1 \text{ H } ) , 3 . 9 6 - 3 . 8 5 ( m , 2 \text{ H } ) , 3 . 1 7 - 3 . 0 3 ( m , 1 \text{ H } ) , 2 . 7 8 - 2 . 6 3 ( m , 2 \text{ H } ) , 2 . 2 9 ( \text{br s} , 2 \text{ H } ) , 2 . 2 2 ( \text{br s} , 2 \text{ H } ) , 1 . 9 5 - 1 . 8 7 ( m , 2 \text{ H } ) , 1 . 8 6 - 1 . 7 2 ( m , 4 \text{ H } ) , 1 . 7 0 - 1 . 5 5 ( m , 2 \text{ H } ) , 1 . 4 4 ( s , 9 \text{ H } ) . LC - MS ( ESI , m / z ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$  533 .

40

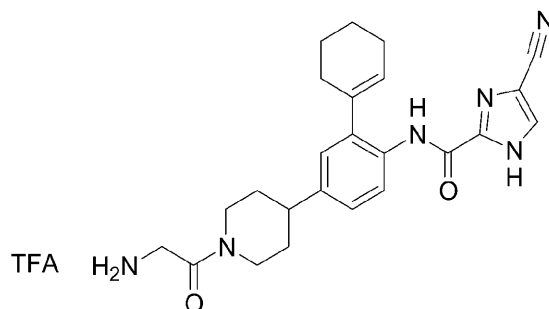
50

3 (M + H), 測定値: 532.9.

b) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 4-[1-(2-アミノ-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル}-アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0358】

【化109】



10

【0359】

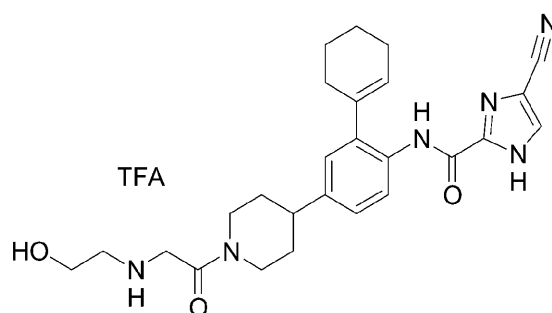
[2-(4-{4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル}-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま, 0.41 g, 0.77ミリモル) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) に入れることで生じさせた溶液を EtOH (0.2 mL) および TFA (6 mL) で処理した。その混合物を室温で 45 分間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させた。その粗材料を次の段階で直接用いた。LC-MS (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$  433.2 (M + H), 測定値: 433.2.

20

c) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (2-シクロヘキソ-1-エニル-4-{1-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-アセチル]-ピペリジン-4-イル}-フェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0360】

【化110】



30

【0361】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 4-[1-(2-アミノ-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル}-アミドのトリフルオロ酢酸塩 (この上に示した段階で調製したまま, 0.42 g, 0.77ミリモル) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) に入れることで生じさせた懸濁液を  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (0.33 g, 1.54ミリモル) および固体状グリオキサール (44.6 mg, 0.77ミリモル) で処理した。その混合物を室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を MeOH で取り上げ、固体を濾過で除去した後、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた。逆相 HPLC (C-18 カラム) (TFA が 0.1% の水中 20% から 60% のアセトニトリルに 30 分かけて) で表題の化合物 (83 mg, 2 段階で 19%) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz): 8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (

40

50

m, 1 H), 7.11 - 7.06 (m, 1 H), 5.84 - 5.79 (m, 1 H), 4.72 - 4.62 (m, 1 H), 4.24 - 3.91 (m, 2 H), 3.89 - 3.80 (m, 2 H), 3.28 - 3.18 (m, 2 H), 2.92 - 2.79 (m, 2 H), 2.28 (br s, 4 H), 1.98 - 1.89 (m, 2 H), 1.89 - 1.76 (m, 4 H), 1.76 - 1.57 (m, 2 H). LC-MS (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $C_{26}H_{32}N_6O_3$  477.2 (M+H), 測定値: 477.2.

[ 実施例 45 ]

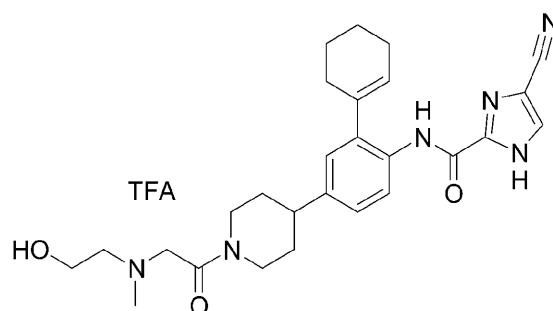
【 0362 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - { 1 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - メチル - アミノ - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩

10

【 0363 】

【 化 111 】



20

【 0364 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - { 1 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - アセチル ] - ピペリジン - 4 - イル } - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ( 実施例 44 の段階 ( c ) で調製したまま, 50.0 mg, 0.085 ミリモル ) を MeOH ( 3 mL ) に入れることで生じさせた溶液を  $Na(OAc)_3BH$  ( 39.5 mg, 0.19 ミリモル ) および 37% のホルムアルデヒド水溶液 ( 8.2  $\mu$ L, 0.10 ミリモル ) で処理した。その混合物を室温で 5.5 時間攪拌した後、溶媒を真空下で除去した。逆相 HPLC ( C - 18 カラム ) ( TFA が 0.1% の水中 10% から 50% のアセトニトリルに 30 分かけて ) で表題の化合物 ( 19.5 mg, 47% ) を白色固体として得た。  $^1H$ -NMR (  $CD_3OD$ ; 400 MHz ) : 8.12 ( d, 1 H, J = 8.4 Hz ), 8.02 ( s, 1 H ), 7.19 ( dd, 1 H, J = 8.4, 2.0 Hz ), 7.09 ( d, 1 H, J = 2.0 Hz ), 5.84 - 5.79 ( m, 1 H ), 4.72 - 4.64 ( m, 1 H ), 4.39 - 4.23 ( m, 2 H ), 3.84 - 3.79 ( m, 1 H ), 3.31 - 3.21 ( m, 1 H ), 3.03 - 2.94 ( m, 6 H ), 2.92 - 2.80 ( m, 2 H ), 2.32 - 2.24 ( m, 4 H ), 2.00 - 1.90 ( m, 2 H ), 1.90 - 1.76 ( m, 5 H ), 1.78 - 1.59 ( m, 2 H ). LC-MS (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $C_{27}H_{34}N_6O_3$  491.3 (M+H), 測定値: 491.2.

30

40

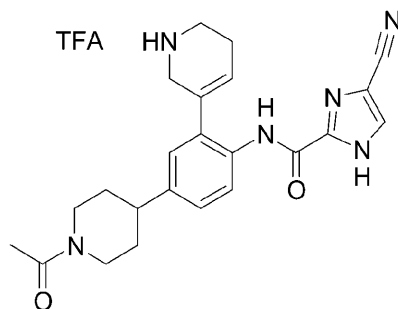
[ 実施例 46 ]

【 0365 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 4 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - ( 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 3 - イル ) - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0366 】

## 【化 1 1 2】



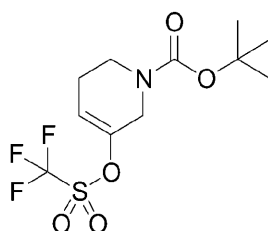
10

## 【0 3 6 7】

a) 5 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

## 【0 3 6 8】

## 【化 1 1 3】



20

## 【0 3 6 9】

LDA (23.4 mL, 35.1ミリモル, シクロヘキサン中1.5M)をTHF (50 mL)に入れることで生じさせた溶液をAr下-78 に冷却した。その溶液を3 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (5.00 g, 25.1ミリモル) [これをTHF (15 mL)中の溶液として滴下]で処理した後、15分間攪拌した。その混合物を1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - [(トリフルオロメチル)スルホニル]メタンスルホンイミド (12.5 g, 35.1ミリモル) [これをTHF (40 mL)中の溶液として使用]で処理した。その混合物を室温に温めて2.5時間攪拌した。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で反応を消滅させ、Et<sub>2</sub>Oで希釈した後、水で洗浄した。その有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中5%のEtOAc)で表題の化合物 (2.45 g, 30%)を無色の油として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 5.97 - 5.89 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。LC-MS (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S 332.1 (M+H), 測定値: 332.1。

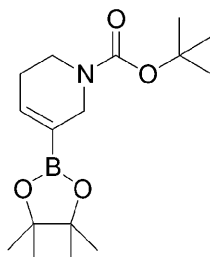
30

b) 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

40

## 【0 3 7 0】

## 【化 1 1 4】



50



## 【0371】

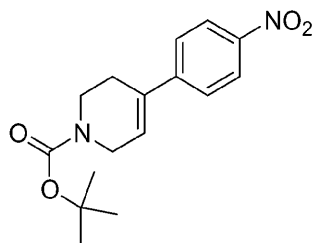
PdCl<sub>2</sub>dppf (0.16 g, 0.22ミリモル), KOAc (2.18 g, 22.2ミリモル), 4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5' - オクタメチル - [2, 2']ピ[[1, 3, 2]ジオキサボロラニル] (2.07 g, 8.13ミリモル) および dppf (0.12 g, 0.22ミリモル) を丸底フラスコに入れた後、そのフラスコに Ar を用いたフラッシュ洗浄を受けさせた。そのフラスコに 5 - トリフルオロメタンスルホンルオキシ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま, 2.45 g, 7.40ミリモル) をジオキサン (70 mL) に入れて脱気を受けさせておいた溶液を加えた後、80 に 16 時間加熱した。その混合物をガラスフリット付き漏斗に通して濾過することで固体状の KOAc を除去した後、その濾液に濃縮を真空下で受けさせた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% の EtOAc) で表題の化合物 (1.62 g, 71%) を無色の油として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 6.69 - 6.60 (m, 1H), 3.98 (br s, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27 (s, 12H). LC - MS (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 310.2 (M + H), 測定値: 311.0.

c) 4 - (4 - ニトロ - フェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

## 【0372】

## 【化115】



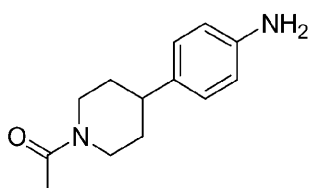
## 【0373】

表題の化合物の調製を実施例 35 の段階 (b) の鈴木カップリング手順で 4 - ニトロフェニルホウ素酸 (167 mg, 1.00ミリモル) および 4 - トリフルオロメタンスルホンルオキシ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (実施例 13 の段階 (a) で調製したまま, 295 mg, 1.00ミリモル) を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 10% の EtOAc) で表題の化合物 (273 mg, 90%) を油として得た。 <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 8.19 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.23 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

d) 1 - [4 - (4 - アミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノン

## 【0374】

## 【化116】



## 【0375】

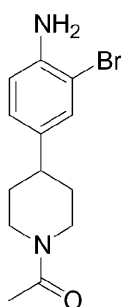
4 - (4 - ニトロ - フェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま, 304 mg, 1.00ミリモ

ル)を1:1のDCM/TF A混合物(10 mL)に入れることで生じさせた溶液を室温で3時間攪拌した後、濃縮した。その残留物を真空下で一晩乾燥させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)で取り上げた後、0 に冷却した。その溶液にEt<sub>3</sub>N(280 μL, 2ミリモル)を滴下した後、無水酢酸(102 μL, 1ミリモル)を滴下した。その結果として得た混合物を0 で1時間攪拌した後、室温に温めた。その反応混合物を食塩水で洗浄し、その有機層を分離し、乾燥させた後、濃縮した。その結果として得た生成物に還元を実施例4の段階(d)と同様な手順を用いる受けさせることで表題の化合物(143 mg, 65%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 6.97(d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.64(d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.75(m, 1H), 3.93(m, 1H), 3.13(m, 3H), 2.66(m, 2H), 2.12(s, 3H), 1.84(m, 2H), 1.57(m, 2H).

e) 1-[4-(4-アミノ-3-ブロモ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-エタノン

【0376】

【化117】



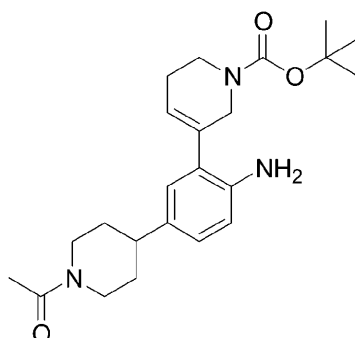
【0377】

1-[4-(4-アミノ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-エタノン(この上に示した段階で調製したまま, 0.36 g, 1.66ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)に入れることで生じさせた溶液を-78 に冷却した後、これにNBS(0.28 g, 1.58ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL)中の懸濁液として用いた処理を受けさせた。その反応物を室温に温めて30分間攪拌した。その反応物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。その有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その粗材料を次の反応で直接用いた。LC-MS(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O 297.1 (M+H), 測定値: 297.1.

f) 5-[5-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-2-アミノ-フェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【0378】

【化118】



【0379】

5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(実施例46の段階(b)で調製したまま, 0.62 g, 2.02ミリモル)および1-[4-(4-

10

20

30

40

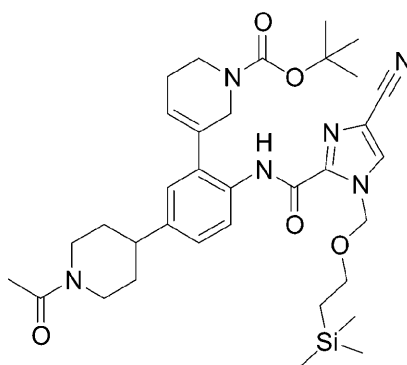
50

アミノ - 3 - ブロモ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノン (この上に示した段階で調製したまま, 0.20 g, 0.67 ミリモル) をトルエン : EtOH (2 : 1, 9 mL) に入れることで生じさせた溶液に 2.0 M の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (2.7 mL, 5.38 ミリモル) を用いた処理を受けさせた後、音波処理による脱気を Ar 下で受けさせた。その混合物を 80 °C に加熱し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (54 mg, 0.05 ミリモル) で処理した後、80 °C で 4.5 時間撹拌した。その反応物を室温に冷却し、EtOAc で希釈した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した。その有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた後、真空下で濃縮することで表題の化合物 (0.25 g, 93%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$  422.2 (M + Na), 測定値 : 422.0 .

g) 5 - (5 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - 2 - { [4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - アミノ} - フェニル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

【0380】

【化119】



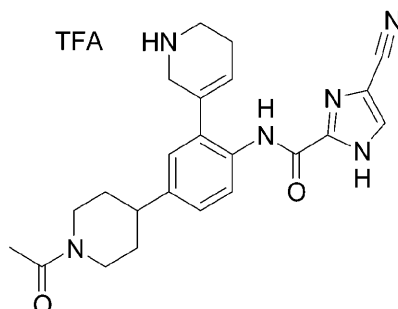
【0381】

5 - [5 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - 2 - アミノ - フェニル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (この上に示した段階で調製したまま, 0.25 g, 0.63 ミリモル) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に入れることで生じさせた溶液を  $\text{PyBrOP}$  (0.44 g, 0.94 ミリモル) および 4 - シアノ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 (実施例 3 の段階 (d) で調製したまま, 0.21 g, 0.69 ミリモル) で処理した。その結果として得たスラリーを 0 °C に冷却した後、DIEA (0.33 mL, 1.88 ミリモル) で処理した。氷浴を取り外した後、その混合物を室温で 18 時間撹拌した。その反応物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈した後、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した。その有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた後、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 25 - 45% の EtOAc に続いて 100% の EtOAc) で表題の化合物 (399 mg, 98%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI, m/z) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$  649.4 (M + H), 測定値 : 649.9 .

h) 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [4 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (1, 2, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0382】

【化 1 2 0】



10

【0383】

5 - ( 5 - ( 1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イル ) - 2 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - フェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま , 0 . 4 0 g , 0 . 6 1 ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 0 mL ) と  $\text{EtOH}$  ( 0 . 4 mL ) に入れることで生じさせた溶液を  $\text{TFA}$  ( 3 mL ) で処理した。その溶液を室温で 0 . 5 時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物を直ちに  $\text{EtOH}$  ( 2 5 mL ) で取り上げた後、5 で 1 1 時間貯蔵した。その溶液を真空下で濃縮し、その残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 0 mL ) および  $\text{EtOH}$  ( 0 . 4 mL ) で取り上げた後、 $\text{TFA}$  ( 6 mL ) で処理した。その反応物を室温で 2 時間撹拌した後、溶媒を真空下で蒸発させた。逆相  $\text{HPLC}$  (  $\text{C} - 18$  カラム ) (  $\text{TFA}$  が 0 . 1 % の水中 1 0 から 8 0 % のアセトニトリルに 3 0 分かけて ) で表題の化合物 ( 5 6 . 9 mg , 2 2 % ) を白色固体として得た。  $^1\text{H} - \text{NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ; 4 0 0 \text{ MHz} ) :

8 . 0 6 ( s , 1 H ) , 7 . 8 1 ( d , 1 H ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 7 . 3 2 ( d , 1 H ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 7 . 2 2 ( s , 1 H ) , 6 . 1 0 - 6 . 0 3 ( m , 1 H ) , 4 . 7 4 - 4 . 6 4 ( m , 2 H ) , 4 . 1 1 - 4 . 0 2 ( m , 1 H ) , 3 . 9 5 ( s , 2 H ) , 3 . 5 0 - 3 . 3 7 ( m , 2 H ) , 3 . 2 9 - 3 . 2 0 ( m , 1 H ) , 2 . 9 3 - 2 . 8 2 ( m , 1 H ) , 2 . 8 0 - 2 . 6 9 ( m , 1 H ) , 2 . 6 2 - 2 . 5 3 ( m , 2 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 1 . 9 8 - 1 . 8 4 ( m , 2 H ) , 1 . 7 8 - 1 . 5 4 ( m , 2 H ) .  $\text{LC} - \text{MS}$  (  $\text{ESI}$  ,  $m/z$  ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$  4 1 9 . 2 (  $\text{M} + \text{H}$  ) , 測定値 : 4 1 9 . 2 .

20

30

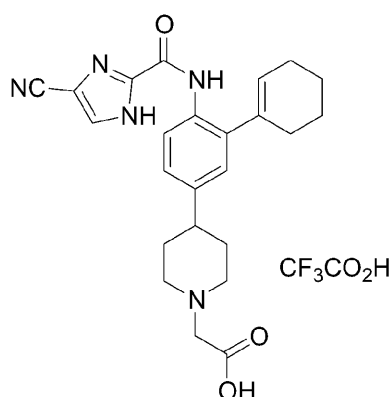
[ 実施例 4 7 ]

【0384】

( 4 - { 4 - [ ( 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ) - アミノ ] - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - ピペリジン - 1 - イル ) - 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【0385】

【化 1 2 1】



40

【0386】

50

フラスコに4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのTFA塩(33mg, 0.067ミリモル)(実施例14の段階(b)で調製したまま), プロモ酢酸t-ブチル(10μL, 0.067ミリモル), NEt<sub>3</sub>(20μL, 0.135ミリモル)および0.25mLのDCMを仕込んだ後、25℃で10時間撹拌した。その反応混合物を5g SPEカートリッジ(シリカ)に充填した後、23mg(70%)の(4-{4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル}-ピペリジン-1-イル)-酢酸t-ブチルエステルを25% EtOAc/DCMで溶離させた。その化合物を1mLのDCMに溶解させ、20μLのEtOHおよび1mLのTFAを加えた後、その反応物を25℃で3時間撹拌した。表題の化合物をRP-HPLC(C18)にかけて0.1% TFA/H<sub>2</sub>O中30-50%のCH<sub>3</sub>CNを用いて12分かけて溶離させて精製することで10mg(40%)の白色固体を得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.16(d, 1H), 8.02(s, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.10(d, 1H), 5.72(m, 1H), 4.04(s, 2H), 3.76(m, 2H), 3.22(m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.29(m, 4H), 2.10(m, 4H), 1.82(m, 4H)。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 434.2(M+H), 測定値: 434.2。

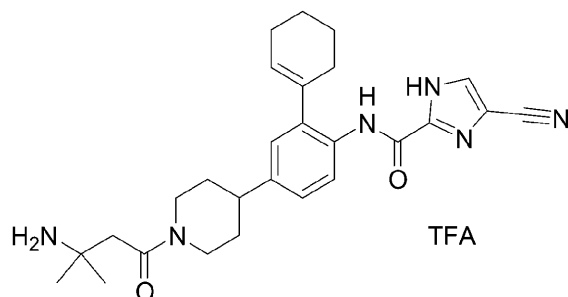
[実施例48]

【0387】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸{4-[1-(3-アミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペリジン-4-イル]-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル}-アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0388】

【化122】

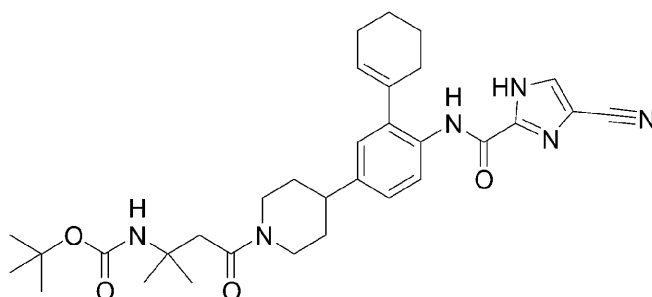


【0389】

a) [3-(4-{4-[(4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル}-ピペリジン-1-イル)-1,1-ジメチル-3-オキソ-プロピル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

【0390】

【化123】



【0391】

4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸(2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのトリフルオロ酢酸塩(実施例14の段

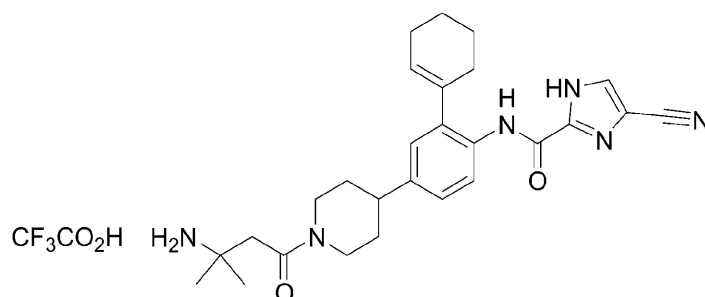
階 (b) で調製したまま, 40.0 mg, 0.0818 ミリモル), 3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸 (J. Med. Chem., 34 (2), 633-642, (1991), 21.4 mg, 0.0981 ミリモル) および Py Bro P (55.0 mg, 0.0981 ミリモル) をジクロロエタン (2 mL) に入れることで生じさせた混合物に DIEA (43  $\mu$ L, 0.25 ミリモル) を加えた後、その結果として得た混合物を Ar 下室温で 1 日 攪拌した。その混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) そして食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 10-40% EtOAc / ヘキサン) で精製することで 33.0 mg (70%) の表題の化合物を無色の油として得た。マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 575.3 (M+H), 測定値: 574.8.

10

b) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 { 4-[1-(3-アミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペリジン-4-イル]-2-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0392】

【化124】



20

【0393】

[ 3-(4-{4-[ (4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-アミノ]-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル } -ピペリジン-1-イル)-1,1-ジメチル-3-オキソ-プロピル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル (33.0 mg, 0.0574 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を 3 mL の DCM と 0.10 mL の EtOH に入れることで生じさせた 0 の溶液に 1.0 mL の TFA を加えた後、その混合物を室温に温めて 3 時間 攪拌した。その反応物を 3 mL の n-PrOH で希釈した後、真空下で濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 3-8% MeOH / DCM) で精製することで 33.5 mg (99%) の表題の化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 13.3 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.57 (br s, 3H), 8.26 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 5.78 (m, 1H), 4.67 (br d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.88 (br d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.10 (m, 1H), 2.55-2.85 (m, 4H), 2.23 (m, 4H), 1.72-2.01 (m, 8H), 1.50 (s, 6H)。マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 475.3 (M+H), 測定値: 475.1.

30

40

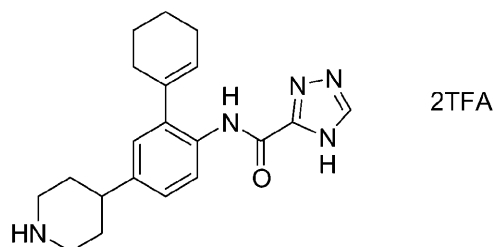
[ 実施例 49 ]

【0394】

4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-カルボン酸 (2-シクロヘキソ-1-エニル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-アミドのビストリフルオロ酢酸塩

【0395】

【化 1 2 5】

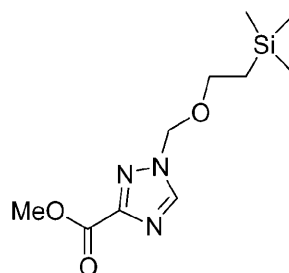


【 0 3 9 6】

a) 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル 10

【 0 3 9 7】

【化 1 2 6】



20

【 0 3 9 8】

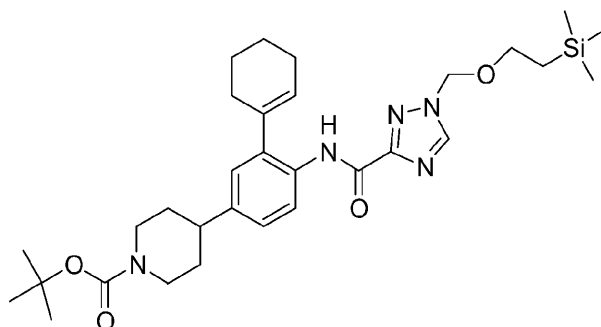
NaH ( 60% の分散液 ) ( 200 mg , 5.00 ミリモル ) を DMF ( 5 mL ) に入れることで生じさせた 0 の懸濁液にメチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾールカルボキシレート ( 635 mg , 5.00 ミリモル ) を DMF ( 5 mL ) に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その結果として得た懸濁液を同じ温度で 30 分間攪拌した後、SEMCl ( 0.90 mL , 5.0 ミリモル ) で処理した。その結果として得た溶液を室温で 30 分間攪拌した後、氷の上に注いだ。生成物をエーテル ( 3 x 20 mL ) で抽出した。そのエーテル層を一緒にして乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させた後、真空下で濃縮した。その得た残留物をシリカ使用クロマトグラフィー ( 10% EtOAc / ヘキサン ) にかけることで表題の化合物 ( 530 mg , 41% ) を得た。マススペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si , 258.1 ( M + H ) , 測定値 : 258.2 .

30

b) 4 - ( 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - { [ 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 - ] トリアゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - フェニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

【 0 3 9 9】

【化 1 2 7】



40

【 0 4 0 0】

1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま , 257 mg ) 50

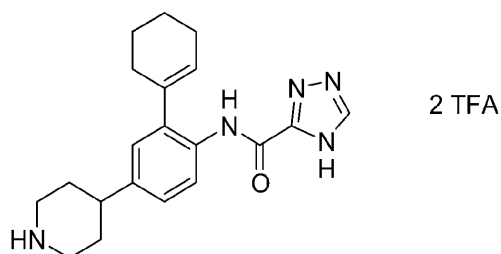
, 1.00ミリモル)をEtOH(2mL)に入れることで生じさせた溶液に2 N KOH(0.5mL, 1ミリモル)を加えた。その結果として得た溶液を室温で20分間攪拌した後、真空下で濃縮した。その得た残留物をエーテル(10mL)に入れて懸濁させた後、音波処理を5分間実施した。次に、エーテルを真空下で除去した後、その結果として得た残留物を4時間乾燥させることで1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-[1,2,4]-トリアゾール-3-カルボン酸カリウム塩(273mg, 97%)を得て、それをさらなる精製を行うことなく次の段階で直接用いた。

【0401】

1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-[1,2,4]-トリアゾール-3-カルボン酸カリウム塩(この上で調製したまま, 28mg, 0.10ミリモル), DIEA(34μL, 0.20ミリモル), 4-(4-アミノ-3-シクロヘキソ-1-エニル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(実施例14の段階(b)で調製したまま, 35.6mg, 0.100ミリモル)およびPyBrop(69.9mg, 0.150ミリモル)をDCM(2mL)に入れることで生じさせた混合物を室温で12時間攪拌した。その反応混合物をDCM(5mL)で希釈した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)そして水(10mL)で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮した。生成物をシリカ使用クロマトグラフィー(20-40% EtOAc/ヘキサン)にかけることで表題の化合物(31.9mg, 55%)を得た。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si, 481.2(M-BOC+2H), 測定値: 481.2.

【0402】

【化128】



【0403】

4-(3-シクロヘキソ-1-エニル-4-{[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-[1,2,4]-トリアゾール-3-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル(この上に示した段階で調製したまま, 81.9mg, 0.140ミリモル)をDCM(0.4mL)とEtOH(13μL)に入れることで生じさせた溶液にTFA(0.13mL)を加えた。その結果として得た溶液を室温で3時間攪拌した後、真空下で濃縮した。その得た残留物を真空下で1時間乾燥させ、エーテル(10mL)に入れて懸濁させた後、音波処理を5分間実施した。生じた固体を吸引濾過で集めることで表題の化合物(56mg, 68%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD; 400MHz): 8.53(br s, 1H), 8.20(d, 1H, J=8.4Hz), 7.21(dd, 1H, J=8.4, 2.1Hz), 7.11(d, 1H, J=2.1Hz), 5.83(br s, 1H), 3.45(m, 2H), 3.19(m, 2H), 2.98(m, 1H), 2.28(m, 4H), 2.14(m, 2H)および1.95-1.75(m, 6H)。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O, 352.4(M+H), 測定値: 352.2.

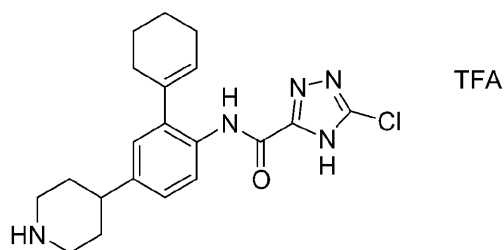
[実施例50]

【0404】

5-クロロ-4H-[1,2,4]-トリアゾール-3-カルボン酸(2-シクロヘキソ



- 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩  
 【 0 4 0 5 】  
 【 化 1 2 9 】



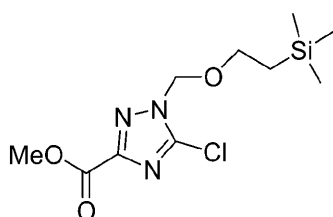
10

【 0 4 0 6 】

a ) 5 - クロロ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル

【 0 4 0 7 】

【 化 1 3 0 】



20

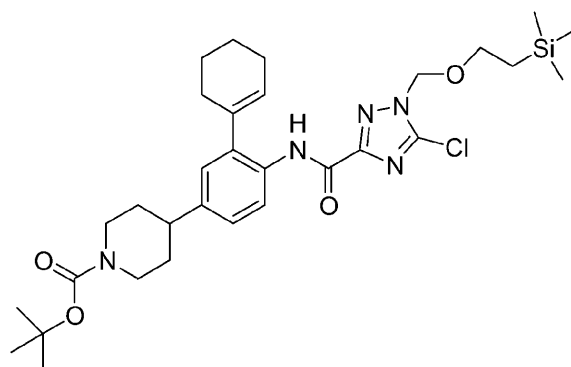
【 0 4 0 8 】

NaH ( 60% の分散液 , 53.9 mg , 1.34 ミリモル ) を DMF ( 5 mL ) に入れることで生じさせた 0 の懸濁液に 5 - クロロ - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル ( Bull . Pharm . Sci . , 20 ( 1 ) : 47 - 61 , ( 1997 ) , 218 mg , 1.35 ミリモル ) を DMF ( 10 mL ) に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その結果として得た懸濁液を同じ温度で 30 分間攪拌した後、SEMCL ( 0.24 mL , 1.4 ミリモル ) で処理した。その結果として得た溶液を室温で 30 分間攪拌した後、氷の上に注いだ。その混合物にエーテル ( 3 x 20 mL ) を用いた抽出を受けさせ、そのエーテル層を一緒にして乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させた後、真空下で濃縮した。その得た残留物をシリカ使用クロマトグラフィー ( 10% EtOAc / ヘキサン ) にかけることで表題の化合物 ( 227 mg , 58% ) を得た。マススペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si , 292.0 および 294.0 ( M+H ) , 測定値 : 291.5 および 293.6 .  
 b ) 4 - ( 4 - { [ 5 - クロロ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

30

【 0 4 0 9 】

【 化 1 3 1 】



40

【 0 4 1 0 】

50

4 - ( 4 - { [ 5 - クロロ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボン酸メチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま , 2 2 7 m g , 0 . 7 8 0 ミリモル ) を E t O H ( 2 m L ) に入れることで生じさせた溶液に 2 N K O H ( 0 . 4 m L , 0 . 8 ミリモル ) を加えた。その結果として得た溶液を室温で 2 0 分間攪拌した後、真空下で濃縮した。その得た残留物をエーテル ( 1 0 m L ) に入れて懸濁させた後、音波処理を 5 分間実施した。次に、エーテルを除去した後、その結果として得た残留物を真空下で 4 時間乾燥させることで 4 - ( 4 - { [ 5 - クロロ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - カルボン酸カリウム塩 ( 2 2 3 m g , 9 1 % ) を得て、それをさらなる精製無しに次の段階で直接用いた。

10

## 【 0 4 1 1 】

4 - ( 4 - { [ 5 - クロロ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボン酸カリウム塩 ( この上で調製したまま , 3 5 m g , 0 . 1 0 ミリモル ) , D I E A ( 3 4 μ L , 0 . 1 0 ミリモル ) , 4 - ( 4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 実施例 1 4 の段階 ( b ) で調製したまま , 3 5 . 6 m g , 0 . 1 0 0 ミリモル ) および P y B r o P ( 6 9 . 9 m g , 0 . 1 5 0 ミリモル ) を D C M ( 2 m L ) に入れることで生じさせた混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。その反応混合物を D C M ( 5 m L ) で希釈した後、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 m L ) そして水 ( 1 0 m L ) で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させた後、真空下で濃縮した。その生成物をシリカ使用クロマトグラフィー ( 2 0 - 4 0 % E t O A c / ヘキサン ) にかけることで表題の化合物 ( 5 2 m g , 8 5 % ) を得た。 <sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ; 4 0 0 M H z ) : 9 . 6 0 ( s , 1 H ) , 8 . 2 9 ( d , 1 H , J = 8 . 4 H z ) , 7 . 1 8 ( d d , 1 H , J = 8 . 4 , 2 . 2 H z ) , 7 . 1 3 ( d , 1 H , J = 2 . 2 H z ) , 5 . 9 9 ( s , 2 H ) , 5 . 8 4 ( b r s , 1 H ) , 4 . 1 8 - 4 . 2 5 ( m , 2 H ) , 3 . 7 2 - 3 . 7 6 ( m , 2 H ) , 2 . 5 8 - 2 . 6 7 ( m , 2 H ) , 2 . 5 1 - 2 . 6 4 ( m , 1 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 3 3 ( m , 4 H ) , 1 . 7 8 - 1 . 9 2 ( m , 6 H ) , 1 . 5 5 - 1 . 6 5 ( m , 2 H ) , 1 . 4 9 ( s , 9 H ) , 0 . 9 3 - 0 . 9 8 ( m , 2 H ) , 0 . 1 0 ( s , 9 H ) .

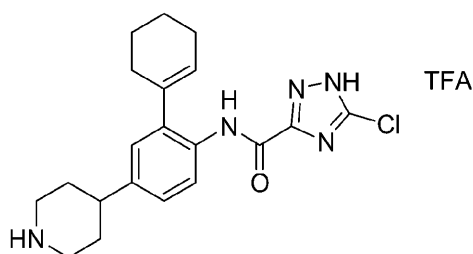
20

c ) 5 - クロロ - 1 H - [ 1 , 2 , 4 - ] - トリアゾール - 3 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩

30

## 【 0 4 1 2 】

## 【 化 1 3 2 】



40

## 【 0 4 1 3 】

4 - ( 4 - { [ 5 - クロロ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] - トリアゾール - 3 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま , 6 3 . 3 m g , 0 . 1 0 2 ミリモル ) を D C M ( 0 . 5 m L ) と E t O H ( 1 1 μ L ) に入れることで生じさせた溶液に T F A ( 0 . 1 m L ) を加えた。その結果として得た混合物を室温で 1 2 時間攪拌した後、更に 0 . 1 m L の T F A を加えた。その反応混合物を室温で更に 5 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた後、表題の化合物を R P - H P L C ( C 1 8 ) にかけて 0 . 1 % T F A / H <sub>2</sub> O 中 2 0 - 7 0 % の C H <sub>3</sub> C N

50

を用いて20分かけて溶離させて精製することで表題の化合物(30mg, 58%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD; 400MHz): 8.14(d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.20(dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.13(d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.82(br s, 1H), 3.45(m, 2H), 3.19(m, 2H), 2.98(m, 1H), 2.28(m, 4H), 2.14(m, 2H)および1.95-1.75(m, 6H)。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O, 386.1および388.1(M+H), 測定値: 386.2および388.1。

[実施例51]

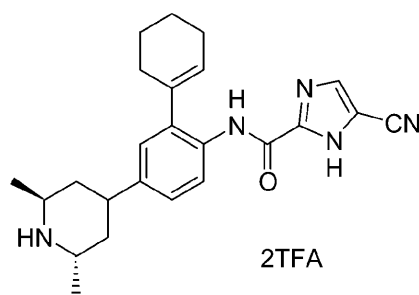
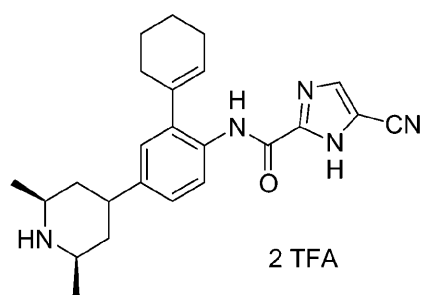
【0414】

5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(シス-2,6-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミドのピストリフルオロ酢酸塩および

5-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(トランス-2,6-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミドのピストリフルオロ酢酸塩

【0415】

【化133】

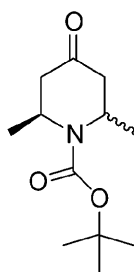


【0416】

a) シス/トランス2,6-ジメチル-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

【0417】

【化134】



【0418】

シス/トランス-2,6-ジメチルピペリジノン(Coll. Czech. Chem. Commun.: 31(11), 4432-41, (1966), 1.27g, 10.0ミリモル)をエーテル(100mL)に入れることで生じさせた溶液を1NのNaOH水溶液(11mL, 11ミリモル)および(BOC)<sub>2</sub>O(2.18g, 10.0ミリモル)で処理した。その結果として得た混合物を室温で48時間攪拌した。エーテル層を分離し、乾燥させた後、濃縮した。その残留物をシリカ使用クロマトグラフィー(10% EtOAc-ヘキサン)にかけることで表題の化合物(1.10g, 50%)を得た: LC-MS(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 128.1(M-BOC+2H), 測定値: 128.1。

b) 4-(4-アミノ-フェニル)-シス/トランス2,6-ジメチル-ピペリジン-1

10

20

30

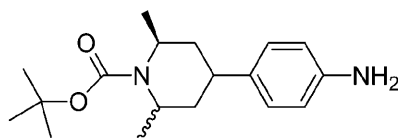
40

50

- カルボン酸 t - ブチルエステル

【 0 4 1 9 】

【 化 1 3 5 】



【 0 4 2 0 】

シス/トランス N - B o c - 2 , 6 - ジメチルピペリジノン (この上に示した段階で調製したまま, 1 . 1 4 g , 5 . 0 0 ミリモル) を T H F ( 2 0 m L ) に入れることで生じさせた溶液を - 7 8 に冷却した後、それに L D A (シクロヘキサンと T H F とエチルベンゼン中 1 . 5 M の溶液, 4 . 4 m L , 6 . 5 ミリモル) を用いた処理を A r 下で受けさせた。その結果として得た混合物を同じ温度で 3 0 分間攪拌した後、それに N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド ( 2 . 3 4 g , 6 . 5 5 ミリモル) を用いた処理を T H F ( 2 0 m L ) 中で受けさせた。その反応混合物を更に 3 0 分間攪拌した後、室温に温めた。室温で 3 0 分後の反応混合物に濃縮を真空下で受けさせ、その残留物をエーテル ( 2 0 m L ) で取り上げた後、冷水 ( 2 x 1 0 m L ) で洗浄した。そのエーテル層を乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させた後、濃縮することでシス/トランス - 2 , 6 - ジメチル - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 8 9 0 m g , 4 9 % ) を得て、それを次の段階で直接用いた。

10

20

【 0 4 2 1 】

次に、表題の化合物の調製を実施例 3 5 の段階 ( b ) の鈴木カップリング手順に従って 4 - アミノフェニルホウ素酸 ( 2 1 9 m g , 1 . 0 0 ミリモル) およびシス/トランス - 2 , 6 - ジメチル - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (この上で調製したまま, 3 2 1 m g , 1 . 0 0 ミリモル) を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー ( 1 0 - 2 0 % E t O A c / ヘキサン) で 4 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 1 7 2 m g , 5 7 % ) を得た: マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値: C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 3 0 3 . 2 ( M + H ) 測定値: 3 0 3 . 1 .

30

4 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル (この上で調製したまま, 3 8 0 m g , 1 . 2 5 ミリモル) を M e O H ( 1 0 m L ) に入れることで生じさせた溶液に水添を 1 0 % P d / C ( 1 9 0 m g ) を用いて 2 0 p s i 下で 1 時間受けさせた。その溶液をセライトの詰め物に通して濾過した後、濃縮することで表題の化合物 ( 3 6 0 m g , 9 4 % ) を得た。

【 0 4 2 2 】

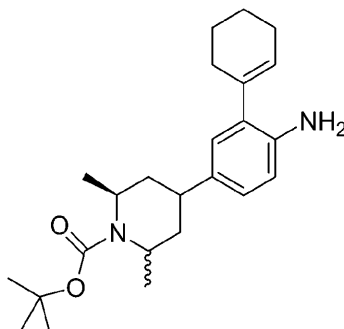
マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値: C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 3 0 5 . 2 ( M + H ) , 測定値: 3 0 5 . 6 .

c ) 4 - ( 4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - シス/トランス 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

40

【 0 4 2 3 】

## 【化 1 3 6】



10

## 【0 4 2 4】

4 - ( 4 - アミノ - フェニル ) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま , 3 3 4 m g , 1 . 0 9 ミリモル ) を D C M ( 1 0 m L ) に入れることで生じさせた溶液に N B S ( 1 9 5 m g , 1 . 0 9 ミリモル ) を加えた後、その反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。その反応混合物を D C M ( 1 0 m L ) で希釈した後、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 m L ) そして水 ( 1 0 m L ) で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させた後、真空下で濃縮することで 4 - ( 4 - アミノ - 3 - プロモ - フェニル ) - シス / トランス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 3 6 7 m g , 8 7 % ) を得た。マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> B r N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 3 2 7 . 0 および 3 2 9 . 0 ( M - t - B u + H ) , 測定値 : 3 2 7 . 0 および 3 2 8 . 9

20

## 【0 4 2 5】

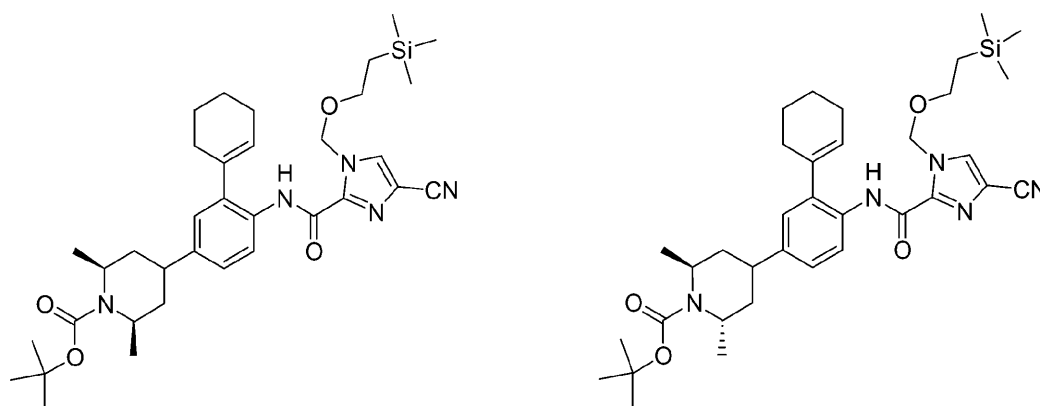
次に、表題の化合物の調製を実施例 1 2 の段階 ( d ) の鈴木カップリング手順に従ってシクロヘキサン - 1 - エニルホウ素酸 ( 1 5 7 m g , 1 . 2 5 ミリモル ) および 4 - ( 4 - アミノ - 3 - プロモ - フェニル ) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( この上で調製したまま , 3 8 2 m g , 1 . 0 0 ミリモル ) を用いることで実施した後、シリカ使用クロマトグラフィー ( 2 0 % E t O A c / ヘキサン ) にかけることで 2 5 4 m g ( 6 6 % ) 得た。マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 3 8 4 . 2 ( M + H ) , 測定値 : 3 8 5 . 1 .

d ) 4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - シス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - トランス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル

30

## 【0 4 2 6】

## 【化 1 3 7】



40

## 【0 4 2 7】

50

4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 ( 実施例 3 の段階 ( d ) で調製したまま , 384 mg , 1.00 ミリモル ) , DIEA ( 0.34  $\mu$ L , 2.0 ミリモル ) , 4 - ( 4 - アミノ - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま , 384 mg , 1.00 ミリモル ) および PyBrOP ( 699 mg , 1.50 ミリモル ) を DCM ( 20 mL ) に入れることで生じさせた混合物を室温で 12 時間攪拌した。その反応混合物を DCM ( 10 mL ) で希釈した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 10 mL ) そして水 ( 10 mL ) で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させた後、真空下で濃縮することで上述した 2 種類の表題化合物の混合物 ( 321 mg , 50.7% ) を得た。その混合物をシリカ使用クロマトグラフィー ( 10 - 20% EtOAc / ヘキサン ) にかけることで個々の表題化合物を得た。

10

## 【0428】

4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - トランス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 31 mg ) . マススペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>35</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si , 634.3 ( M+H ) , 測定値 : 634.1 .

4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - シス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル [ 4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - トランス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルが 10% 混入 ] ( 290 mg ) . マススペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>35</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si , 634.3 ( M+H ) , 測定値 : 634.1 .

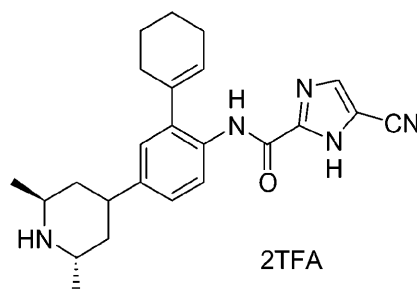
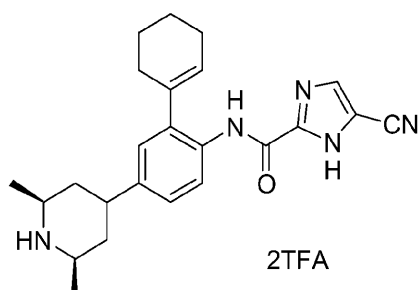
20

e) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( シス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのピストリフルオロ酢酸塩および 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( トランス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのピストリフルオロ酢酸塩

30

## 【0429】

## 【化138】



40

## 【0430】

表題の化合物の調製を 290 mg ( 0.457 ミリモル ) の 4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - シス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルおよび 31 mg ( 0.048 ミリモル ) の 4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - トランス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを用いて実施例 14 の段階 ( b ) の手順に従うことで実施した。

50

## 【0431】

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( シス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのピストリフルオロ酢酸塩 ( 93 mg , 32% ) :  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ; 400 MHz ) : 8.17 ( d , 1H ,  $J = 8.4\text{ Hz}$  ) , 8.03 ( s , 1H ) , 7.22 ( d , 1H ,  $J = 8.4\text{ Hz}$  ) , 7.11 ( s , 1H ) , 5.72 ( br s , 1H ) , 3.87 ( m , 1H ) , 3.78 ( m , 1H ) , 3.45 ( m , 1H ) , 3.23 ( m , 1H ) , 3.07 ( m , 1H ) , 2.22 ( m , 4H ) , 2.19 ( m , 2H ) , 1.75 - 1.92 ( m , 4H ) , 1.56 ( m , 3H ) , 1.37 ( m , 6H ) . マスペクトル , ESI ,  $m/z$  ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$  , 404.2 (  $M+H$  ) , 測定値 : 404.2 .

10

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( トランス - 2 , 6 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのピストリフルオロ酢酸塩 ( 17.3 mg , 56% ) .  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ; 400 MHz ) : 13.9 ( br s , 1H ) , 10.3 ( br s , 1H ) , 9.98 ( s , 1H ) , 8.41 ( d , 1H ,  $J = 8.4\text{ Hz}$  ) , 7.75 ( br s , 1H ) , 7.26 ( dd , 1H ,  $J = 8.4 , 2.0\text{ Hz}$  ) , 7.15 ( d , 1H ,  $J = 2\text{ Hz}$  ) , 5.92 ( br s , 1H ) , 4.12 ( m , 1H ) , 3.59 ( m , 1H ) , 3.1 - 3.3 ( m , 4H ) , 2.25 - 2.42 ( m , 6H ) , 2.05 - 1.78 ( m , 6H ) , 1.62 ( d , 3H ,  $J = 7.1\text{ Hz}$  ) , 1.43 ( d , 3H ,  $J = 6.3\text{ Hz}$  ) . マスペクトル ( ESI ,  $m/z$  ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$  , 404.2 (  $M+H$  ) , 測定値 : 404.2 .

20

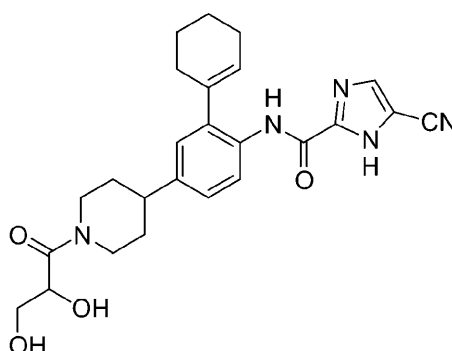
## 【実施例52】

## 【0432】

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( R ) - ( + ) - ( 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピオニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド

## 【0433】

## 【化139】



30

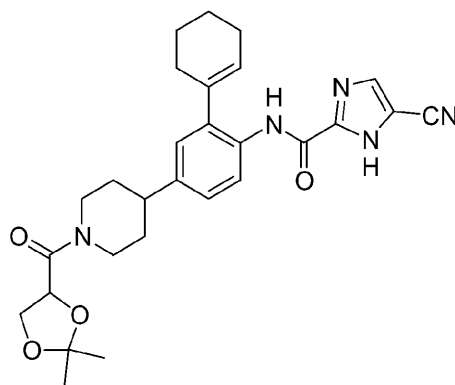
## 【0434】

a) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( R ) - ( + ) 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 4 - カルボニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド

40

## 【0435】

【化 1 4 0】



10

【 0 4 3 6】

(R) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸メチル (0.16 mL, 1.0 ミリモル) を MeOH (2 mL) に入れることで生じさせた溶液に 2 N KOH (0.5 mL, 1 ミリモル) を加えた。その結果として得た溶液を室温で 20 分間攪拌した後、真空下で濃縮した。その得た残留物をエーテル (10 mL) に入れて懸濁させた後、音波処理を 5 分間実施した。次に、エーテルを除去した後、その結果として得た残留物を真空下で 4 時間乾燥させることで (R) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸カリウム塩 (173 mg, 94%) を得て、これを精製無しに次の段階で直接用いた。

20

【 0 4 3 7】

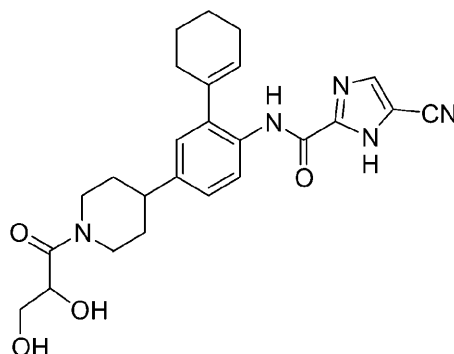
4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 (2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル) - アミド, トリフルオロ酢酸塩 (実施例 14 の段階 (b) で調製したまま, 40 mg, 0.08 ミリモル) を DCM (1.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を (R) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - カルボン酸カリウム塩 (この上で調製したまま, 18 mg, 0.090 ミリモル), EDCI (18.8 mg, 0.0900 ミリモル), HOBT (13.2 mg, 0.0900 ミリモル) および DIEA (42 μL, 0.24 ミリモル) の混合物に加えた。その結果として得た混合物を室温で 6 時間攪拌した。水 (10 mL) を加え、DCM 層を分離し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた後、濃縮した。その得た残留物をシリカ使用クロマトグラフィー (2% MeOH / DCM) にかけることで表題の化合物 (47 mg, 97%) を得た。マススペクトル (ESI, m/z) : 下記として計算した値 : C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 504.2 (M+H), 測定値 : 503.9.

30

b) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - (R) - (+) - (2, 3 - ジヒドロキシ - プロピオニル) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド

【 0 4 3 8】

【化 1 4 1】



40

【 0 4 3 9】

50



5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - [ 1 - ( R ) - ( 2 , 2 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 4 - カルボニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - フェニル } - アミド ( この上に示した段階で調製したまま , 4 5 m g , 0 . 0 9 0 ミリモル ) を M e O H ( 1 m L ) に入れることで生じさせた溶液に 2 N の H C l 水溶液 ( 2 m L ) を加えた。その結果として得た混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した後、その結果として得た残留物を 4 時間乾燥させた。エーテル ( 1 0 m L ) を加えた後、音波処理を 5 分間実施した。エーテルを真空下で除去した後、その残留物を 1 2 時間乾燥させることで表題の化合物 ( 2 1 . 3 m g , 5 2 % ) を得た。  $^1\text{H-NMR}$  ( D M S O ; 4 0 0 M H z ) : 1 4 . 1 ( b r s , 1 H ) , 9 . 8 5 ( s , 1 H ) , 8 . 3 2 ( s , 1 H ) , 7 . 9 2 ( d , 1 H , J = 8 . 4 H z ) , 7 . 1 8 ( d d , 1 H , J = 8 . 4 , 2 . 1 H z ) , 7 . 1 3 ( d , 1 H , J = 2 . 1 H z ) , 5 . 7 2 ( b r s , 1 H ) , 4 . 5 1 ( m , 1 H ) , 4 . 3 3 ( m , 1 H ) , 4 . 1 5 ( m , 1 H ) , 3 . 5 5 ( m , 1 H ) , 3 . 4 3 ( m , 1 H ) , 3 . 0 8 ( m , 1 H ) , 2 . 8 1 ( m , 1 H ) , 2 . 6 3 ( m , 1 H ) , 2 . 1 2 - 2 . 2 4 ( m , 4 H ) , 1 . 3 1 - 1 . 3 8 ( m , 1 0 H ) . マスペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> , 4 6 4 . 2 ( M + H ) , 測定値 : 4 6 4 . 1 .

10

[ 実施例 5 3 ]

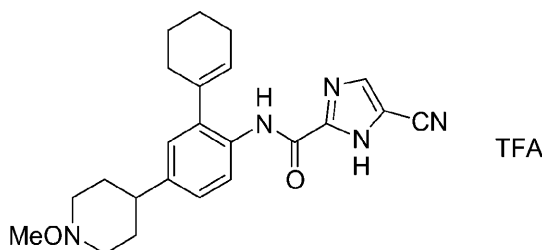
【 0 4 4 0 】

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

20

【 0 4 4 1 】

【 化 1 4 2 】



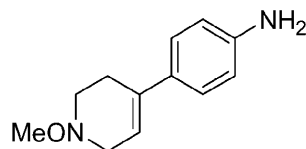
【 0 4 4 2 】

30

a ) 4 - ( 1 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - フェニルアミン

【 0 4 4 3 】

【 化 1 4 3 】



【 0 4 4 4 】

40

N - メトキシピペリジノン ( J . O r g . C h e m . , 2 6 , 1 8 6 7 , ( 1 9 6 1 ) , 6 5 0 m g , 5 . 0 0 ミリモル ) を T H F ( 2 0 m L ) に入れることで生じさせた溶液を - 7 8 ° に冷却した後、それに L D A ( シクロヘキサンと T H F とエチルベンゼン中 1 . 5 M の溶液 , 4 . 3 m L , 6 . 4 ミリモル ) を用いた処理を A r 下で受けさせた。その結果として得た混合物を同じ温度で 3 0 分間攪拌した後、それに N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド ( 2 . 3 g , 6 . 4 ミリモル ) を用いた処理を T H F ( 2 0 m L ) 中で受けさせた。その反応混合物を更に 3 0 分間攪拌した後、室温に温めた。室温で 3 0 分後の反応混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、その得た残留物を E t O A c ( 2 0 m L ) で取り上げて、冷水 ( 2 x 1 0 m L ) で洗浄した。E t O A c 層を乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させた後、濃縮することでトリフルオロメタンスルホン酸 1 - メトキシ - 1

50

、2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イルエステル(980mg, 71%)を白色の発泡体として得て、それを次の段階で直接用いた。

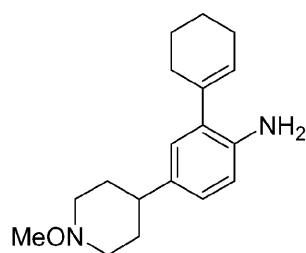
【0445】

次に、表題の化合物の調製を実施例35の段階(b)の鈴木カップリング手順に従って4-アミノフェニルホウ素酸(219mg, 1.00ミリモル)およびトリフルオロメタンスルホン酸1-メトキシ-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イルエステル(この上で調製したまま, 261mg, 1.00ミリモル)を用いることで実施した。シリカゲルクロマトグラフィー(20-50% EtOAc/ヘキサン)で60mg(29%)得た。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O, 205.1(M+H), 測定値: 205.2.

b) 2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1-メトキシ-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミン

【0446】

【化144】



【0447】

4-(1-メトキシ-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニルアミン(この上に示した段階で調製したまま)(40.8mg, 0.200ミリモル)をMeOH(5mL)に入れることで生じさせた溶液に水添を10% Pd/C(20.4mg)を用いて20psi下で1時間受けさせた。その溶液をセライトの詰め物に通して濾過した後、濃縮することで4-(1-メトキシ-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミン(38mg, 92%)を得て、それを精製無しに次の段階で直接用いた。

【0448】

4-(1-メトキシ-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミン(この上で調製したまま, 42mg, 0.20ミリモル)をDCM(2mL)に入れることで生じさせた溶液にNBS(36.2mg, 0.20ミリモル)を加えた後、その反応混合物を室温で12時間攪拌した。その反応混合物をDCM(10mL)で希釈した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)そして水(10mL)で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、真空下で濃縮することで2-プロモ-4-(1-メトキシ-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニルアミン(43mg, 74.5%)を得て、それを精製無しに次の段階で直接用いた。

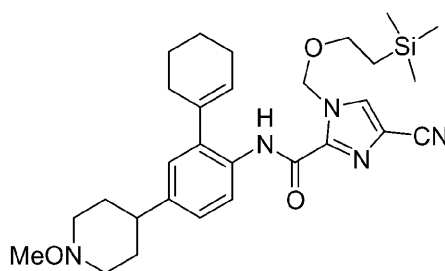
【0449】

次に、表題の化合物の調製を実施例12の段階(d)の鈴木カップリング手順に従ってシクロヘキソ-1-エニルホウ素酸(27.9mg, 1.00ミリモル)および2-プロモ-4-(1-メトキシ-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニルアミン(この上で調製したまま, 44mg, 0.15ミリモル)を用いることで実施した後、シリカ使用クロマトグラフィー(20-50% EtOAc/ヘキサン)にかけることで2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1-メトキシ-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミン(33mg, 74%)を得た。マススペクトル, (ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O, 287.2(M+H), 測定値: 286.8.

c) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[2-シクロヘキソ-1-エニル-4-(1-メトキシ-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-アミド

【 0 4 5 0 】

【 化 1 4 5 】



10

【 0 4 5 1 】

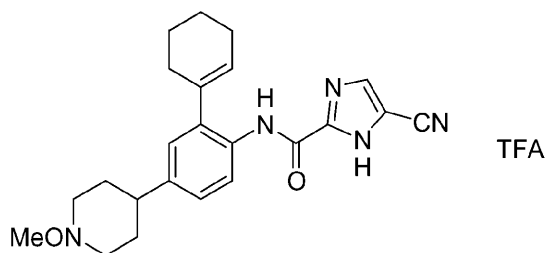
4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 ( 実施例 3 の段階 ( d ) で調製したまま , 35.6 mg , 0.100 ミリモル ) , D I E A ( 0.34 μ L , 0.20 ミリモル ) , 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニルアミン ( この上 に示した段階で調製したまま , 28.6 mg , 0.1 ミリモル ) および P y B r o P ( 69.9 mg , 0.150 ミリモル ) を D C M ( 2 m L ) に入れることで生じさせた混合物を室温で 12 時間攪拌した。その反応混合物を D C M ( 10 m L ) で希釈した後、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 10 m L ) そして水 ( 10 m L ) で洗浄した。その有機層を分離し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させた後、真空下で濃縮した。その生成物をシリカ使用クロマトグラフィー ( 20 - 40 % E t O A c / ヘキサン ) にかけることで表題の化合物 ( 26 mg , 48 % ) を得た。マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S i , 536.3 ( M + H ) , 測定値 : 536.2 .

20

d ) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0 4 5 2 】

【 化 1 4 6 】



30

【 0 4 5 3 】

4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ( 1 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - アミド ( この上 に示した段階で調製したまま , 31 mg , 0.020 ミリモル ) を D C M ( 0.5 m L ) と E t O H ( 11 μ L ) に入れることで生じさせた溶液に T F A ( 0.1 m L ) を加えた。その結果として得た溶液を室温で 6 時間攪拌した。その反応混合物を真空下で濃縮した後、その結果として得た残留物を 1 時間乾燥させ、エーテル ( 10 m L ) に入れて懸濁させて音波処理を 5 分間実施した。生じた固体を吸引濾過で集めることで表題の化合物 ( 17.3 mg , 58 % ) を得た。<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O ; 400 M H z ) : 9.70 ( s , 1 H ) , 8.30 ( s , 1 H ) , 7.83 ( d , 1 H , J = 8.4 H z ) , 7.14 ( d , 1 H , J = 8.4 H z ) , 7.05 ( s , 1 H ) , 5.71 ( b r s , 1 H ) , 3.30 - 3.55 ( m , 5 H ) , 2.41 - 2.62 ( m , 2 H ) , 2.12 - 2.19 ( m , 4 H ) , 1.60 - 1.85 ( m , 8 H ) . マススペクトル ( E S I , m / z ) : 下記として計算した値 : C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> , 406.2 ( M + H ) , 測定値 : 406.1 .

40

50

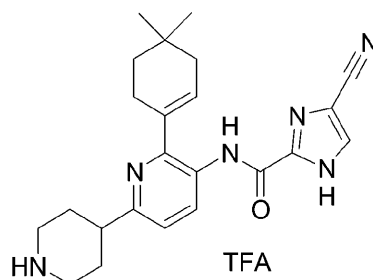
[ 実施例 5 4 ]

【 0 4 5 4 】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0 4 5 5 】

【 化 1 4 7 】



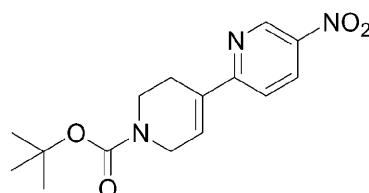
10

【 0 4 5 6 】

a ) 5 - ニトロ - 3 ' , 6 ' - ジヒドロ - 2 ' H - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 1 ' - カルボン酸 t - ブチルエステル

【 0 4 5 7 】

【 化 1 4 8 】



20

【 0 4 5 8 】

202 mg ( 0 . 994 ミリモル ) の 2 - ブロモ - 5 - ニトロピリジン を 4 mL のトルエンと 2 mL の EtOH に入れることで生じさせた溶液を 338 mg ( 1 . 09 ミリモル ) の 4 - トリフルオロメタン - スルホニルオキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( Synthesis , 993 , ( 1991 ) ) および 1 . 49 mL ( 2 . 981 ミリモル ) の 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液で処理した。その混合物に音波処理による脱気を受けさせ、それを Ar 下に置き、80 . 3 mg ( 0 . 00700 ミリモル ) の Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> で処理した後、80 に 4 時間加熱した。その混合物を EtOAc で希釈した後、水で洗浄した。その有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その結果として得た残留物を 50 - g シリカ Varian MegaBond Elut カラム使用クロマトグラフィーにかけて 10 - 25 % EtOAc - ヘキサンを用いて精製することで 226 mg ( 75 % ) の表題の化合物を明黄色の固体として得た：マススペクトル ( ESI , m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> , 306 . 1 ( M + H ) , 測定値 : 305 . 7 .

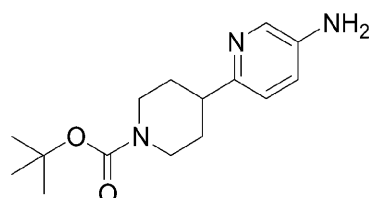
30

40

b ) 5 - アミノ - 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - 2 ' H - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 1 ' - カルボン酸 t - ブチルエステル

【 0 4 5 9 】

【 化 1 4 9 】



50

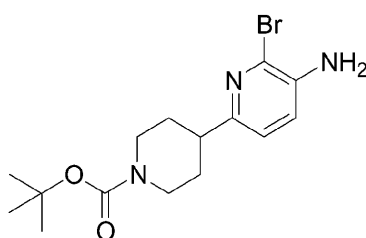
## 【0460】

226 mg (0.740ミリモル)の5-ニトロ-3',6'-ジヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸 t-ブチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)を15 mLのMeOHに入れることで生じさせた溶液に110 mgの10% Pd/C (Degussa タイプ E101-NE/W, Aldrich, 50重量%の水)を用いた処理を1気圧のH<sub>2</sub>下室温で18時間受けさせた。その混合物をセライトに通して濾過した後、その濾過ケーキをMeOHで洗浄した。濃縮を実施することで220 mg (107%)の表題の化合物を無色のガラス状固体として得た。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 278.2 (M+H), 測定値: 278.0.

c) 5-アミノ-6-ブromo-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【0461】

## 【化150】



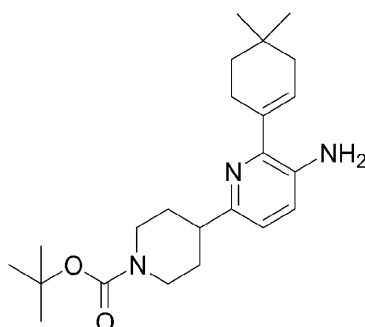
## 【0462】

220 mg (0.793ミリモル)の5-アミノ-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸 t-ブチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)を10 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に入れることで生じさせた溶液に134 mg (0.753ミリモル)のN-ブロモスクシニミドを用いた処理を室温で20分間受けさせた。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。その有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を50-g シリカ Varian MegaBond Elut カラム使用クロマトグラフィーにかけて10-35% EtOAc-ヘキサンを用いることで209 mg (74%)の表題の化合物を無色のガラス状固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): 6.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.28 - 4.15 (br s, 2H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

d) 5-アミノ-6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【0463】

## 【化151】



## 【0464】

10

20

30

40

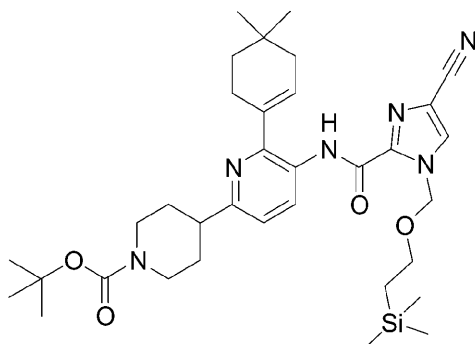
50

209 mg (0.587ミリモル)の5-アミノ-6-ブromo-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸t-ブチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)を5 mLのトルエンと2.5 mLのEtOHに入れることで生じさせた溶液を99.3 mg (0.645ミリモル)の4,4-ジシクロヘキソ-1-エニルホウ素酸および2.34 mL (4.69ミリモル)の2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で処理した。その混合物に脱気を音波処理で受けさせ、それをアルゴン下に置き、47.4 mg (0.0410ミリモル)のPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>で処理した後、80 に16時間加熱した。その混合物をEtOAcで希釈した後、水で洗浄した。その水層に追加的EtOAcを用いた抽出を受けさせ、その有機層を一緒にしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を50-g シリカ Varian MegaBond Elut カラム使用クロマトグラフィーにかけて25% EtOAc-ヘキサンを用いることで150 mg (66%)の表題の化合物を白色の発泡性固体として得た。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 386.3 (M+H), 測定値: 386.3.

e) 5- {[4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル]-アミノ}-6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸t-ブチルエステル

【0465】

【化152】



【0466】

150 mg (0.389ミリモル)の5-アミノ-6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[2,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸t-ブチルエステル(この上に示した段階で調製したまま)を15 mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に入れることで生じさせた溶液に131 mg (0.428ミリモル)の4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩(実施例3の段階(b)で調製したまま), 272 mg (0.584ミリモル)のPyBroPおよび203 μL (1.17ミリモル)のDIEAを用いた処理を室温で3時間受けさせた。その混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。その有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を50-g シリカ Varian MegaBond Elut カラム使用クロマトグラフィーにかけて50% EtOAc-ヘキサンを用いることで215 mg (87%)の表題の化合物を白色固体として得た。マススペクトル(ESI, m/z): 下記として計算した値: C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Si, 635.4 (M+H), 測定値: 635.3.

f) 4-シアノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸[6-(4,4-ジメチル-シクロヘキソ-1-エニル)-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[2,4']ピピリジニル-5-イル]-アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0467】

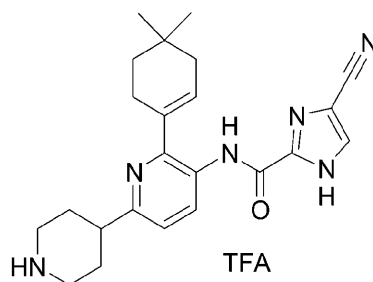
10

20

30

40

## 【化153】



## 【0468】

10

215 mg (0.339ミリモル)の5 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシリル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - 2 ' H - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 1 ' - カルボン酸 t - ブチルエステル ( この上に示した段階で調製したまま ) を 10 mL の  $CH_2Cl_2$  に入れることで生じさせた溶液に 3 滴の MeOH および 3 mL の TFA を用いた処理を室温で 4 時間受けさせた。MeOH ( 10 mL ) を加えた後、溶媒を真空下で蒸発させた。その残留物を 50 - g シリカ Varian MegaBond Elut カラム使用クロマトグラフィーにかけて 10% MeOH -  $CH_2Cl_2$  を用いることで 210 mg ( 97% ) の表題の化合物を白色固体として得た。 $^1H$ -NMR (  $CD_3OD$  ; 400 MHz ) : 8.59 ( d , 1 H ,  $J = 8.4$  Hz ) , 8.04 ( s , 1 H ) , 7.28 ( d , 1 H ,  $J = 8.4$  Hz ) , 6.02 - 5.93 ( m , 1 H ) , 3.58 - 3.48 ( m , 2 H ) , 3.32 - 3.03 ( m , 3 H ) , 2.54 - 2.42 ( m , 2 H ) , 2.23 - 2.02 ( m , 6 H ) , 1.11 ( s , 6 H ) . マススペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 :  $C_{23}H_{28}N_6O$  , 405.2 ( M+H ) , 測定値 : 405.2 .

20

## [ 実施例 55 ]

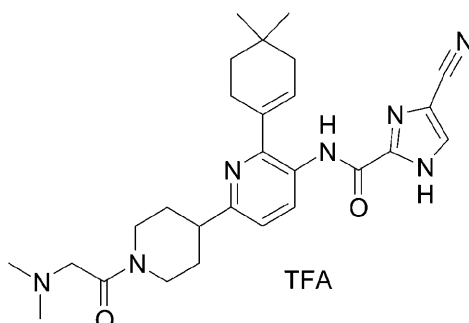
## 【0469】

4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 1 ' - ( 2 - ジメチルアミノ - アセチル ) - 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

30

## 【0470】

## 【化154】



40

## 【0471】

20.9 mg ( 0.203 ミリモル ) の N , N - ジメチルグリシンを 4 mL の  $CH_2Cl_2$  に入れることで生じさせた懸濁液に 49.8 mg ( 0.197 ミリモル ) のビス ( 2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル ) ホスフィン酸クロライド ( BOP - Cl ) および 75  $\mu$ L ( 0.54 ミリモル ) の  $Et_3N$  を用いた処理を室温で 1 時間受けさせた。次に、その混合物に 70.0 mg ( 0.135 ミリモル ) の 4 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミド

50

のトリフルオロ酢酸塩（実施例 54 の step (f) で調製したまま）を用いた処理を室温で 18 時間受けさせた。その混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈した後、水で洗浄した。その有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を RP-HPLC (C18) にかけて 0.1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  中 10-80% の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 分かけて) を用いて精製することで 34.9 mg (53%) の表題の化合物を白色固体として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz): 8.38 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.05 - 5.98 (m, 1H), 4.68 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 3.82 (d, 1H,  $J = 15.2$  Hz), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 3.01 - 2.94 (m, 6H), 2.52 - 2.40 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.87 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.12 (s, 6H). マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 下記として計算した値:  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_2$ , 490.3 (M+H), 測定値: 490.4.

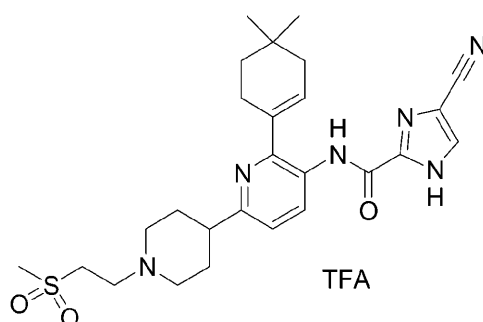
[ 実施例 56 ]

【 0472 】

4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1' - ( 2 - メタンシルホニル - エチル ) - 1' , 2' , 3' , 4' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【 0473 】

【 化 155 】



【 0474 】

70.0 mg (0.135 ミリモル) の 4 - シアノ - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - ( 4 , 4 - ジメチル - シクロヘキソ - 1 - エニル ) - 1' , 2' , 3' , 4' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミド ( 実施例 54 の段階 (f) で調製したまま ) を 10 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に入れることで生じさせた溶液に 32.7 mg (0.162 ミリモル) のメタンシルホン酸 2 - メタンシルホニル - エチルエステル ( 実施例 40 の段階 (a) で調製したまま ) および 70.5  $\mu\text{L}$  (0.405 ミリモル) の DIEA を用いた処理を室温で 6 時間受けさせた。その混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈した後、水で洗浄した。その有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた後、真空下で濃縮した。その残留物を RP-HPLC (C18) にかけて 0.1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  中 20-60% の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 分かけて) を用いて精製することで 48 mg (85%) の表題の化合物を白色固体として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz): 8.65 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.05 (s, 1H), 7.34 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.05 - 5.98 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, 6H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.20 - 3.01 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 4H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 1.62 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz), 1.11 (s, 6H). マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 下記として計算した値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ , 511.2 (M+H), 測定値: 511.3.

[ 実施例 57 ]

10

20

30

40

50

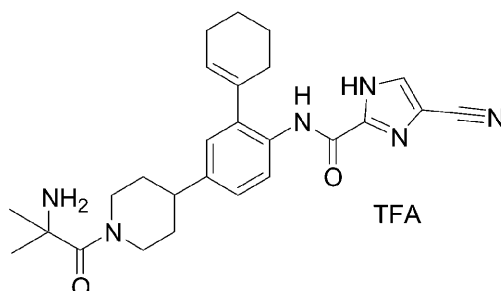


## 【0475】

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 4 - [ 1 - ( 2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオンル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

## 【0476】

## 【化156】



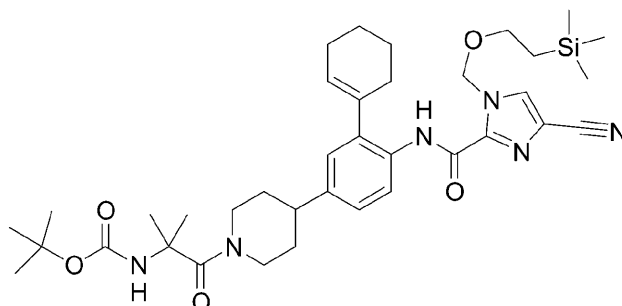
10

## 【0477】

a) { 2 - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル

## 【0478】

## 【化157】



20

30

## 【0479】

4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 231 mg , 0.380 ミリモル ) ( 実施例 14 の段階 ( a ) で調製したまま ) を 2.5 mL の DCM と 0.4 mL の EtOH に入れることで生じさせた溶液に 700 μL の TFA を加えた後、その溶液を 25 で 3 時間攪拌した。その反応物を 4 mL の EtOH で希釈した後、濃縮することで 5 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 4 - ピペリジン - 4 - イル - フェニル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩と出発材料が <sup>1</sup>H - NMR および LC / MS で約 2 : 1 の混合物を得て、それをさらなる精製無しに次の段階で用いた。その混合物を 3 mL の DCM に入れて 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチル - プロピオン酸 ( 53 mg , 0.70 ミリモル ) , DIEA ( 122 μL , 0.700 ミリモル ) および PyBroP ( 144 mg , 0.300 ミリモル ) を 3 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液に加えた後、その反応物を 25 で一晩攪拌した。その反応物を EtOAc ( 25 mL ) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 x 25 mL ) そして食塩水 ( 25 mL ) で洗浄し、その有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた後、濃縮した。その残留物を調製用 TLC ( 50% EtOAc - ヘキサン ) で精製することで 40 mg ( 15% ) の表題の化合物を白色固体として得た。マススペクトル ( ESI , m / z ) : 下記として計算した値 : C<sub>37</sub>H<sub>55</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>Si , 691.3 ( M + H ) , 測定値 : 691.1 .

40

50

b) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 { 4 - [ 1 - ( 2 - アミノ - 2 - メチル - プロピオニル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - 2 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル } - アミドのトリフルオロ酢酸塩

{ 2 - [ 4 - ( 4 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 3 - シクロヘキソ - 1 - エニル - フェニル ) - ピペリジン - 1 - イル ] - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル ( 40 mg , 0 . 050 ミリモル ) を 2 mL の DCM と 20  $\mu$ L の EtOH に入れることで生じさせた溶液に 1 . 5 mL の TFA を加えた。その溶液を 25 で 3 時間攪拌し、2 mL の EtOH で希釈した後、真空下で濃縮した。その残留物をエーテルと一緒にして磨り潰すことで 8 . 4 mg ( 29% ) の表題の化合物を白色固体として得た。  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ; 400 MHz ) : 8 . 10 ( d , 1 H ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 8 . 00 ( s , 1 H ) , 7 . 16 ( d , 1 H ,  $J = 8 . 4 \text{ Hz}$  ) , 7 . 07 ( s , 1 H ) , 5 . 79 ( s , 1 H ) , 4 . 55 - 4 . 48 ( m , 1 H ) , 3 . 30 ( s , 6 H ) , 2 . 89 - 2 . 87 ( m , 2 H ) , 2 . 40 - 2 . 25 ( m , 4 H ) , 1 . 96 - 1 . 93 ( m , 2 H ) , 1 . 86 - 1 . 83 ( m , 6 H ) , 1 . 64 - 1 . 61 ( m , 2 H ) . マススペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 :  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$  , 461 . 2 ( M + H ) , 測定値 : 461 . 3 .

10

[ 実施例 58 ]

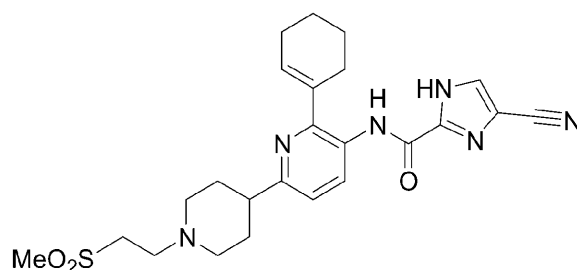
【 0480 】

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 1 ' - ( 2 - メタンシルホニル - エチル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミド

20

【 0481 】

【 化 158 】



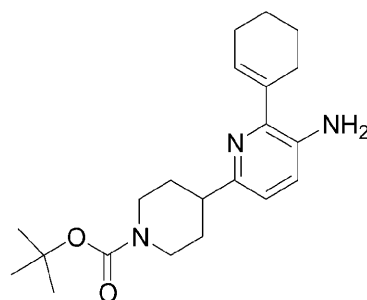
30

【 0482 】

a) 5 - アミノ - 6 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - 2 ' H - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 1 ' - カルボン酸 t - ブチルエステル

【 0483 】

【 化 159 】



40

【 0484 】

5 - アミノ - 6 - ブロモ - 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - 2 ' H - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 1 ' - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 331 mg , 0 . 93 ミリモル ) ( 実施例 54 の段階 ( c ) で調製したまま ) およびシクロヘキセン - 1 - イルハウ素酸 ( 141 mg , 1 . 11 ミリモル ) を 5 mL の EtOH と 10 mL のトルエンと 5 mL

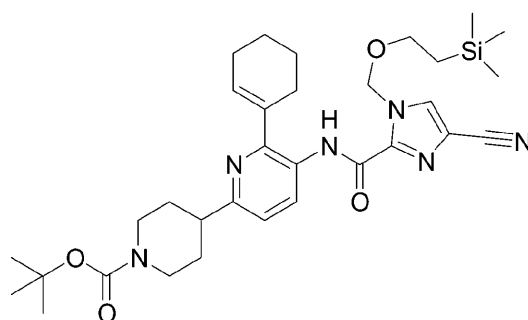
50

の 2 M の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  に入れることで生じさせた混合物に  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (107 mg, 0.0930 ミリモル) を加えた後、その結果として得た物を 80 に 16 時間加熱した。その反応物を 100 mL のエーテルおよび 100 mL の食塩水で希釈した後、層分離を起こさせた。その有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた後、真空下で濃縮した。その残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 30 - 60% エーテル - ヘキサン) で精製することで 248 mg (74%) の表題の化合物を明褐色の油として得た。LC-MS (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$  (M+H), 358.2, 測定値: 358.1.

b) 5 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 6 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 3', 4', 5', 6' - テトラヒドロ - 2' H - [ 2, 4' ] ピピリジニル - 1' - カルボン酸 t - ブチルエステル

【0485】

【化160】



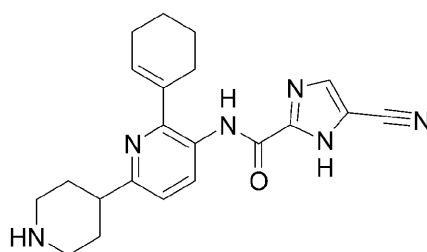
【0486】

4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩 (296 mg, 0.970 ミリモル) (実施例 3 の段階 (d) で調製したまま) を 8 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液に DIEA (291  $\mu\text{L}$ , 1.72 ミリモル) および PyBroP (512 mg, 1.10 ミリモル) を加えた後、その反応物を 25 で 15 分間攪拌した。5 - アミノ - 6 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 3', 4', 5', 6' - テトラヒドロ - 2' H - [ 2, 4' ] ピピリジニル - 1' - カルボン酸 t - ブチルエステル (233 mg, 0.65 ミリモル) (この上に示した段階で調製したまま) を 4 mL の DCM に入れることで生じさせた溶液を加えた後、その反応物を 25 で一晩攪拌した。その反応物を EtOAc (25 mL) で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  (1 x 25 mL) そして食塩水 (25 mL) で洗浄し、その有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 5% MeOH -  $\text{CHCl}_3$ ) で精製することで 167 mg (40%) の表題の化合物を白色固体として得た。マススペクトル (ESI, m/z): 下記として計算した値:  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$ , 607.3 (M+H), 測定値: 607.3.

c) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 6 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 1', 2', 3', 4', 5', 6' - ヘキサヒドロ - [ 2, 4' ] ピピリジニル - 5 - イル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩

【0487】

【化161】



10

20

30

40

50

## 【0488】

表題の化合物の調製を5 - { [ 4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 6 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - 2 ' H - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 1 ' - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 167 mg , 0.27ミリモル ) を用い、実施例14の段階 ( b ) と同様な手順を用いることで、57 mg ( 43% ) の表題の化合物を白色固体として得た。 LC - MS ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O , 377.2 ( M+H ) , 測定値 : 377.2 .

d) 5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 [ 6 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 1 ' - ( 2 - メタンスルホニル - エチル ) - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ] - アミド

5 - シアノ - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸 ( 6 - シクロヘキソ - 1 - エニル - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [ 2 , 4 ' ] ピピリジニル - 5 - イル ) - アミドのトリフルオロ酢酸塩 ( 57 mg , 0.11ミリモル ) を5 mL のDCMに入れることで生じさせたスラリーにDIEA ( 50.4 μL , 0.290ミリモル ) に続いて30.5 mg ( 0.150ミリモル ) のメタンスルホン酸2 - メタンスルホニル - エチルエステル ( 実施例40の段階 ( a ) で調製したまま ) を加えた。その反応物を一晩攪拌し、20 mL のDCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 ( 1 x 20 mL ) で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。調製用TLC ( シリカゲル , 40% EtOAc - ヘキサン ) で精製することで22.3 mg ( 40% ) の表題の化合物を白色固体として得た。 <sup>1</sup>H - NMR ( DMSO ; 400 MHz ) : 10.02 ( s , 1 H ) , 8.24 ( s , 1 H ) , 8.11 ( d , 1 H , J = 8.4 Hz ) , 7.18 ( d , 1 H , J = 8.4 Hz ) , 5.96 ( s , 1 H ) , 3.04 ( s , 3 H ) , 3.02 - 2.99 ( m , 3 H ) , 2.73 ( t , 2 H , J = 2.7 Hz ) , 2.39 - 2.37 ( m , 2 H ) , 2.11 - 2.05 ( m , 4 H ) , 1.85 - 1.64 ( m , 10 H ) . マスペクトル ( ESI , m/z ) : 下記として計算した値 : C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S , 483.2 ( M+H ) , 測定値 : 483.3 .

[ 実施例59 ]

## 【0489】

実施例3に記述した中間体の代替合成方法を以下に記述する。

4 - シアノ - 1 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボン酸カリウム塩

## 【0490】

## 【化162】

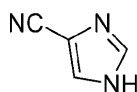


## 【0491】

a) 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

## 【0492】

## 【化163】



## 【0493】

22 - L の4つ口丸底フラスコに機械的攪拌機、温度探針、冷却器および窒素入り口付き滴下漏斗を装備して、それに1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサルデヒド ( Aldrich , 1.10 kg , 11.5モル ) およびピリジン ( 3.0 L , 3.0モル ) を仕込んだ。その反応フラスコを氷浴で8 時間に冷却した後、ヒドロキシルアミンの塩酸塩 ( 87

1 g, 12.5 mol) を分割してゆっくり加えることで内部温度を 30 未満に維持した。その反応物を周囲温度に冷却した後、周囲温度で 2 時間攪拌した。その結果として生じた濃密な黄色溶液を加熱用マントルで 80 に加熱した後、無水酢酸 (2.04 L, 21.6 mol) を 200 分かけて滴下したが、この滴下中の温度を 110 未満に維持した。その反応混合物を 100 に 30 分加熱した後、それを周囲温度に冷却し、そして次に氷浴で更に冷却した。25 重量%の NaOH (5.5 L) を内部温度が 30 未満に維持されるような添加速度で添加することで pH を 8.0 (pH メーター) に調整した。次に、その反応混合物を 22-L の分液漏斗に移した後、酢酸エチル (6.0 L) を用いた抽出を実施した。その有機層を一緒にして食塩水 (2 x 4.0 L) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過した後、減圧下 35 で濃縮乾固させることで粗生成物を黄色の半固体として得た。その結果として得た半固体をトルエン (3.0 L) に入れて懸濁させて 1 時間攪拌した後、それを濾過することで明黄色の固体を得、それをトルエン (3.0 L) に入れて再懸濁させた後、1 時間攪拌した。その結果として得たスラリーを濾過した後、濾過ケーキをトルエン (2 x 500 mL) で洗浄することで表題の化合物を明黄色の固体として得た [870 g, 82%]。<sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C nmr スペクトルは割り当てた構造に一致していた。

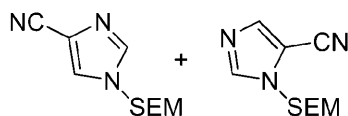
10

b) 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニトリルおよび 3 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 3H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

【0494】

20

【化164】



【0495】

22-L の 4 つ口丸底フラスコに機械的攪拌機、温度探針および窒素入り口付き滴下漏斗を装備して、それに 1H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル (830 g, 8.91 mol, この上に示した段階で調製したまま), 炭酸カリウム (2.47 kg, 17.8 mol) およびアセトン (6.0 L) を仕込んだ。攪拌を開始した後、その混合物を氷浴で 10 に冷却した。SEMCI (1.50 kg, 9.00 mol) を滴下漏斗に通して 210 分かけて加えることで内部温度を 15 未満に維持した。次に、その反応物を周囲温度に温めた後、周囲温度で一晩 (20 時間) 攪拌した。次に、その反応混合物を氷浴で 10 に冷却した後、水 (8.0 L) を内部温度が 30 未満に維持されるように 30 分かけてゆっくり添加することで反応を消滅させた。その結果として得た混合物を 22-L の分液漏斗に移した後、酢酸エチル (2 x 7.0 L) を用いた抽出を実施した。その有機物を一緒にして減圧下 35 で濃縮することで粗生成物を暗褐色の油として得て、それをシリカゲルの詰め物 (16.5 x 20 cm, 2.4 kg のシリカゲル) に 2 : 1 のヘプタン / 酢酸エチル (15 L) を溶離剤として用いて通すことで精製した。生成物含有画分を一緒にした後、減圧下 35 で濃縮することで表題化合物の混合物を明褐色の油として得た [1785 g, 90%]。<sup>1</sup>H nmr スペクトルは割り当てた構造に一致しておりかつ位置異性体が 64 : 36 の比率で存在することが分かった。

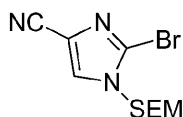
30

40

c) 2 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

【0496】

【化165】



50

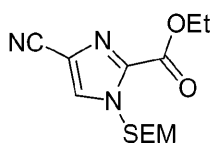
## 【0497】

22-Lの4つ口丸底フラスコに機械的攪拌機、温度探針および窒素入り口付き冷却器を装備して、それに1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリルと3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-カルボニトリル[600g, 2.69モル, この上に示した段階で調製したまま)と四塩化炭素(1.8L)の混合物を仕込んだ。攪拌を開始した後、その混合物を60℃に加熱した。その時点でN-プロモスクシニミド(502g, 2.82モル)を数分割して30分かけて加えると、結果として発熱が起こって74℃になった。その反応物を60℃に冷却した後、60℃で更に1時間攪拌した。その反応物を周囲温度になるまでゆっくり冷却し、その結果として生じたスラリーを濾過した後、その濾液を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(4.0L)で洗浄した。その有機物をシリカゲルの詰め物(8×15cm, シリカゲル; 600g)に2:1のヘプタン/酢酸エチル(6.0L)を溶離剤として用いて通した。生成物含有画分(TLC分析を基にして)を一緒にした後、減圧下で濃縮することで結晶性の明黄色固体を得た後、濾過しそしてヘプタン(500mL)で洗浄することで表題の化合物を結晶性の白色固体として得た[593g, 73%]。<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>CnmRスペクトルは割り当てた構造に一致しており、かつ主要でない位置異性体が存在する証拠は見られなかった。

d) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルエステル

## 【0498】

【化166】



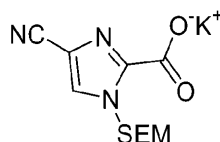
## 【0499】

12-Lの4つ口丸底フラスコに機械的攪拌機、温度探針および窒素入り口付き滴下漏斗を装備して、それに2-プロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル[390g, 1.29モル, この上に示した段階で調製したまま]および無水テトラヒドロフラン(4.0L)を仕込んだ。攪拌を開始した後、その反応混合物をドライアイス/アセトン浴で-50℃に冷却した。イソプロピルマグネシウムクロライド(THF中2.0M, 760mL, 1.52モル)を滴下漏斗に通して内部温度が-40℃に維持されるように30分かけて加えた。その反応物を-43℃で更に30分間攪拌した後、それを-78℃に冷却した。クロロ蟻酸エチル(210mL, 2.20モル)を滴下漏斗に通して内部温度が-60℃に維持されるように10分かけて加えた。その反応物を-70℃で更に40分間攪拌し、その時点でドライアイス/アセトン浴を取り外して、その反応物を周囲温度になるまで1.5時間かけて温めた。その反応混合物を氷浴で0℃に冷却した後、飽和塩化アンモニウム溶液(1.8L)を内部温度が10℃未満に維持されるような添加速度でゆっくり添加することで反応を消滅させた。その反応混合物を12-Lの分液漏斗に移し、酢酸エチル(4.0L)で希釈した後、層分離を起こさせた。その有機層を食塩水(2×2.0L)で洗浄した後、減圧下35℃で濃縮することで褐色の油を得た。その粗油をジクロロメタン(300mL)に溶解させた後、クロマトグラフィー(15×22cm, 1.5kgのシリカゲル, 10:1から4:1のヘプタン/酢酸エチル)で精製することで黄色の油を得て、それをEtOAc(100mL)に溶解させ、ヘプタン(2.0L)で希釈した後、冷蔵庫に入れて5時間貯蔵した。その結果として生じたスラリーを濾過することで表題の化合物を結晶性の白色固体として得た(141g, 37%)。<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>CnmRスペクトルは割り当てた構造に一致していた。

e) 4-シアノ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸カリウム塩

【0500】

【化167】



【0501】

5-Lの3つ口丸底フラスコに機械的攪拌機、温度探針および窒素入り口付き滴下漏斗を装備して、それに5 [ 400 g , 1.35モル) およびエタノール ( 4.0 L ) を仕込んだ。攪拌を開始し、固体が全部溶解した後、水浴を加えた。6 NのKOH溶液 ( 214 . 0 mL , 1.29モル) を滴下漏斗に通して内部温度が25 未満に維持されるように15分かけて加えた後、その反応物を室温で5分間攪拌した。次に、その溶液に濃縮乾固を減圧下20 で受けさせることで白色固体を得た。その結果として得た固体をメチルト - ブチルエーテル ( M T B E , 4.0 L ) に入れて懸濁させて30分間攪拌した後、そのスラリーを濾過し、その濾過ケーキをM T B E ( 1.0 L ) で洗浄することで表題の化合物を白色固体として得て、それを真空下周囲温度で更に4日間乾燥させた [ 366 g , 89% ) 。 <sup>1</sup> H n m R , <sup>13</sup> C n m R およびマススペクトルは割り当てた構造に一致していた。分析 : C<sub>11</sub> H<sub>16</sub> K N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S i として計算した値 : C , 43.25 ; H , 5.28 ; N , 13.76 . 測定値 : C , 42.77 ; H , 5.15 ; N , 13.37 . カールフィッシャー : 1.3% H<sub>2</sub>O .

10

20

【0502】

生物学的活性

インビトロ検定

式Iで表される化合物が示すF L T 3生物学的活性を測定する時に下記の代表的なインビトロ検定を実施した。それらを本発明を非限定様式で例示する目的で示す。

【0503】

F L T 3 酵素活性、M V 4 - 11 増殖およびB a f 3 - F L T 3 燐酸化の阻害がF L T 3 酵素およびF L T 3 活性に依存する細胞プロセスの特異的阻害の例である。B a f 3 細胞増殖の阻害をF L T 3 非依存性細胞障害の試験として用いる。本明細書に示す実施例の全部がF L T 3 キナーゼおよびF L T 3 - 依存細胞反応の有意な特異的阻害を示す。本発明の化合物はまた細胞透過性も示す。

30

【0504】

F L T 3 蛍光偏光キナーゼ検定

本発明の化合物がインビトロキナーゼ検定で示す活性を測定する目的で、ヒトF L T 3 受容体の単離キナーゼドメイン ( a . a . 571 - 993 ) の阻害を下記の蛍光偏光 ( F P ) プロトコルを用いて実施した。このF L T 3 F P 検定では、I n v i t r o g e n が供給しているP a n v e r a P h o s p h o - T y r o s i n e K i n a s e K i t ( G r e e n ) に含まれているフルオレセイン標識付きホスホペプチドおよび抗 - ホスホチロシン抗体を用いる。F L T 3 がポリG l u 4 T y r を燐酸化すると前記フルオレセイン標識付きホスホペプチドがその燐酸化されたポリG l u 4 T y r によって前記抗 - ホスホチロシン抗体から追い出されることでF P 値が低下する。そのF L T 3 キナーゼ反応体を室温において下記の条件下で30分間インキュベートする : D M S O 中 10 n M の F L T 3 571 - 993 , 20 u g / m L のポリG l u 4 T y r , 150 u M の A T P , 5 m M の M g C l 2 , 1% の化合物。E D T A を添加することでキナーゼ反応を停止させる。前記フルオレセイン標識付きホスホペプチドおよび抗 - ホスホチロシン抗体を添加した後、室温で30分間インキュベートする。

40

【0505】

データ点は三重複サンプルの平均である。阻害およびI C<sub>50</sub> データの分析を多重パラメーター、シグモイド用量反応 ( 勾配変化のある法面 ) 式を用いた非線形回帰適合が用いられているG r a p h P a d P r i s m を用いて実施した。キナーゼ阻害に関するI

50

$C_{50}$  は、結果として DMSO 媒体対照と比較してキナーゼ活性を 50% 阻害する化合物用量に相当する。

【0506】

MV4-11 細胞増殖の阻害

本発明の化合物が示す細胞効力を評価する目的で、FLT3 特異的増殖阻害の測定を白血球細胞株 MV4-11 (ATCC Number: CRL-9591) を用いて実施した。MV4-11 細胞は小児急性骨髄単球性白血病患者から得たものであるが、11q23 転座の結果として MLL 遺伝子が再配列を起こしかつ FLT3-ITD 変異を含有していた (AML サブタイプ M4) (1, 2)。MV4-11 細胞は活性 FLT3 ITD 無しでは増殖も生存もできない。

10

【0507】

IL-3 依存性マウス b-細胞リンパ腫細胞株 Baf3 を対照として用いて本発明の化合物による非特異的増殖阻害の測定 (データは示していない) を実施することで、本発明の代表的化合物が示す増殖阻害の選択性を立証した。

【0508】

本発明の化合物による増殖阻害を測定する目的で、ルシフェラーゼが基になった Cell Titer Glo 反応体 (Promega) を用いて、全細胞 ATP 濃度を基にして全細胞数を量化した。細胞をペニシリン/ストレプトマイシン (penn/strep)、FBS を 10% そして MV4-11 および Baf3 細胞それぞれ用の GM-CSF を 1 ng/ml または IL-3 を 1 ng/ml 入れておいた RPMI 培地 (100 ul) に

20

【0509】

前記細胞に化合物の希釈液または 0.1% DMSO (媒体対照) を加えた後、前記細胞を標準的細胞増殖条件 (37, 5% CO<sub>2</sub>) 下で 72 時間増殖させた。MV4-11 細胞が 50% 血漿中で増殖することに関する活性を測定する目的で、細胞を増殖用培地とヒト血漿が 1:1 の混合物 (100 μL の最終体積) に入れて穴 1 個当たり 10,000 個の細胞になるように平板培養した。全細胞増殖を測定する目的で、製造業者の使用説明書に従って、各穴に等しい体積の Cell Titer Glo 反応体を加えた後、発光を量化した。全細胞増殖を 3 日目 (72 時間の増殖および/または化合物処理) の全細胞数と比較した 0 日目の細胞数の発光カウント数 (相対的光単位、RLU) の差として量化

30

【0510】

データ点は三重複サンプルの平均である。増殖阻害に関する  $IC_{50}$  は、結果として DMSO 媒体対照の 3 日目における全細胞増殖の 50% 阻害をもたらす本発明の化合物の用量に相当する。阻害および  $IC_{50}$  データの分析を多重パラメーター、シグモイド用量反応 (勾配変化のある法面) 式を用いた非線形回帰適合が用いられている Graph Pad Prism を用いて実施した。

【0511】

MV4-11 細胞は FLT3 内部直列重複変異を発現し、従って増殖に関して FLT3 活性に完全に依存する。MV4-11 細胞に対して強力な活性を示すことは本発明の望ましい性質であると期待する。それとは対照的に、Baf3 細胞増殖はサイトカイン IL-3 に由来し、従ってそれを非特異的毒性対照として用いる。本発明の実施例番号 38 は 3 μM 用量で < 50% の阻害を示し (データは含めていない)、このことは、それは細胞障害をもたらさずかつ FLT3 に良好な選択性を示すことを示唆している。

40

【0512】

細胞が基になった FLT3 受容体 Elisa

FLT3 リガンド誘発野生型 FLT3 燐酸化の特異的細胞阻害を下記の様式で測定した。FLT3 受容体を過剰発現する Baf3 FLT3 細胞を Dr. Michael Heinrich (Oregon Health and Sciences Unive

50



rsity)から入手した。そのBaf3 FLT3 細胞株は親Baf3 細胞(増殖に関してサイトカインIL-3に依存するマウスB細胞リンパ腫株)に野生型FLT3による安定なトランスフェクションを受けさせることで作られたものであった。細胞に選択をIL-3の存在無しおよびFLT3 リガンドの存在有りで行う増殖能力に関して受けさせた。

#### 【0513】

Baf3 細胞をRPMI 1640(FBSを10%,ペニシリン/ストレプトマイシンおよびFLT3 リガンドを10ng/ml入れておいた)に入れて37°Cにおいて5%CO<sub>2</sub>下で維持した。野生型FLT3 受容体の活性および燐酸化の直接的阻害を測定する目的で、他のRTK用として開発された方法(3,4)と同様なサンドイッチELISA方法を開発した。200μLのBaf3 FLT3 細胞(1×10<sup>6</sup>/mL)を96穴皿に入れておいたRPMI 1640(血清を0.5%およびIL-3を0.01ng/ml入れておいた)に入れて16時間平板培養した後、化合物またはDMSO媒体と一緒に1時間インキュベートした。細胞に100ng/mlのFlt3リガンド(R&D Systems Cat# 308-FK)による処理を37°Cで10分間受けさせた。細胞を沈澱させ、洗浄した後、100μLの溶解用緩衝液(50 mM Hepes, 150 mM NaCl, 10% グリセロール, 1% Triton-X-100, 10 mM NaF, 1 mM EDTA, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM ピロリン酸Na)[ホスファターゼ(Sigma Cat# P2850)およびプロテアーゼ阻害剤(Sigma Cat# P8340)を補充しておいた]に入れて溶解させた。溶解物を1000×gの遠心分離に4°Cで5分間かけることで透明にした。細胞溶解物を白色壁の96穴マイクロタイター(Costar #9018)プレート[50ng/穴の抗-FLT3 抗体(Santa Cruz Cat# sc-480)による被覆およびSeaBlock 反応体(Pierce Cat# 37527)によるブロッキングを受けさせておいた]に移した。溶解物を4°Cで2時間インキュベートした。プレートを200μL/穴のPBS/0.1% Triton-X-100で3回洗浄した。次に、プレートを希釈度が1:8000のHRP-連結抗-ホスホチロシン抗体(Clone 4G10, Upstate Biotechnology Cat# 16-105)と一緒に室温で1時間インキュベートした。プレートを200μL/穴のPBS/0.1% Triton-X-100で3回洗浄した。Super Signal Pico 反応体(Pierce Cat# 37070)を用いたシグナル検出を製造業者の使用説明書に従ってBerthold マイクロプレート照度計を用いて実施した。

#### 【0514】

データ点は三重複サンプルの平均である。0.1% DMSO対照存在下におけるFlt3 リガンド刺激FLT3燐酸化の全相対光単位(RLU)を0% 阻害として定義し、溶解物が基底状態で示す全RLUを100% 阻害と定義した。阻害およびIC<sub>50</sub>データの分析を多重パラメーター、シグモイド用量反応(勾配変化のある法面)式を用いた非線形回帰適合が用いられているGraphPad Prismを用いて実施した。

#### 【0515】

生物学的手順の参考文献

1. Drexler HG. The Leukemia-Lymphoma Cell Line Factsbook. Academic Press: San Diego, CA, 2000.
2. Quentmeier H, Reinhardt J, Zaboriski M, Drexler HG. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia cell lines. Leukemia. 2003年1月; 17:120-124.
3. Sadick, MD, Sliwkowski, MX, Nuijens, A, Bald, L, Chiang, N, Lofgren, JA, Wong WLT. Analysis of Heregulin-Induced ErbB2 Phosphoryl

10

20

30

40

50

ation with a High-Throughput Kinase Receptor Activation Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Analytical Biochemistry. 1996; 235: 207-214.

4. Baumann CA, Zeng L, Donatelli RR, Maroney AC. Development of a quantitative, high-throughput cell-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of colony-stimulating factor-1 receptor tyrosine kinase inhibitors. J Biochem Biophys Methods. 2004; 60: 69-79.

10

【0516】

生物学的データ

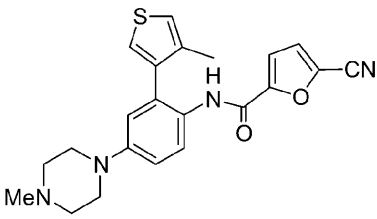
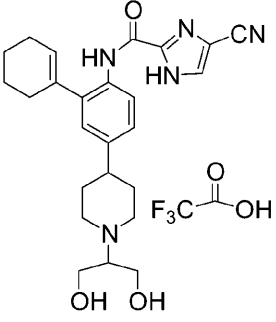
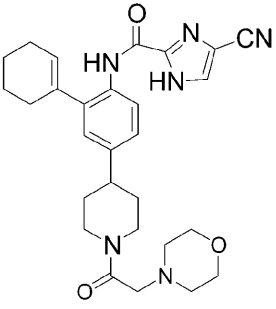
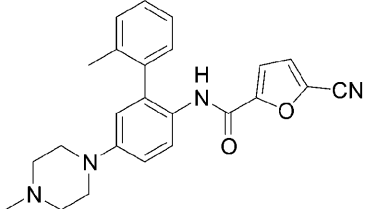
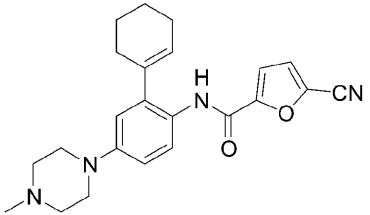
FLT3に関する生物学的データ

本発明の選択した化合物が示した活性を以下に示す。活性の全部を $\mu\text{M}$ で示し、そしてこれらは下記の不確定さを有する：FLT3 キナーゼ：+ 10%；MV4-11およびBaf3-FLT3：+ 20%。

本発明の好適な化合物は実施例5, 17, 23, 34, 38および51である。

【0517】

【表 1 4】

	構造	Flt-3 キナーゼ IC50 (μM)	MV4-11 IC50 (μM)	Baf3-FLT3 IC50 (μM)
5		0.01	0.666	N/A
6		0.082	N/A	N/A
7		0.14	N/A	N/A
9		0.097	1.00	N/A
11		0.26	0.131	1.30

10

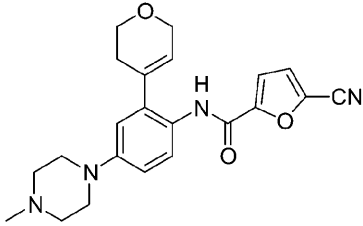
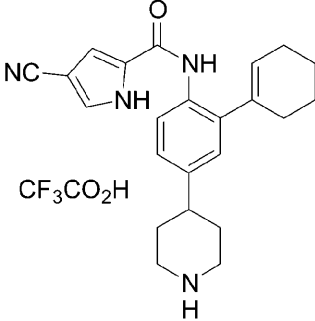
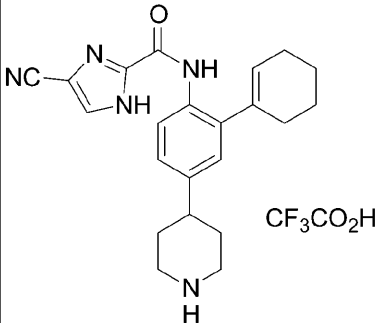
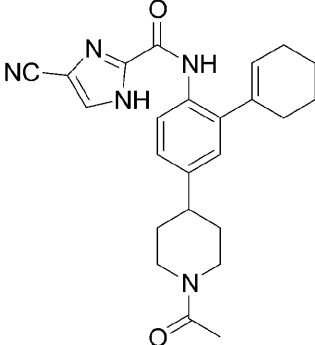
20

30

40

【 0 5 1 8 】

【表 15】

	構造	Flt-3 キナーゼ IC50 (μM)	MV4-11 IC50 (μM)	Baf3-FLT3 IC50 (μM)
12		1.24	>10	N/A
13		0.029	N/A	N/A
14		0.032	N/A	0.770
16		0.039	N/A	N/A

10

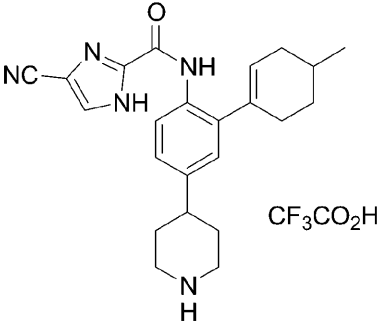
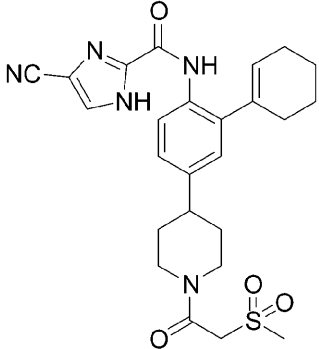
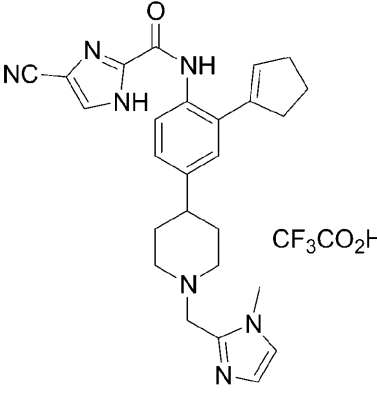
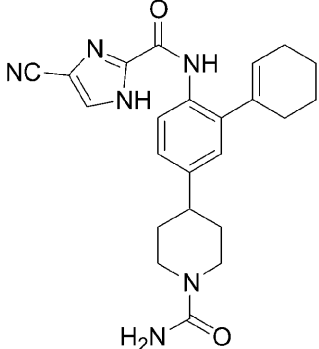
20

30

40

【 0 5 1 9 】

【表 16】

	構造	Flt-3 キナーゼ IC50 (μM)	MV4-11 IC50 (μM)	Baf3-FLT3 IC50 (μM)
17	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	0.013	N/A	N/A
20		0.13	N/A	N/A
23	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	0.016	0.115	N/A
24	 H <sub>2</sub> N-C(=O)-	0.37	N/A	N/A

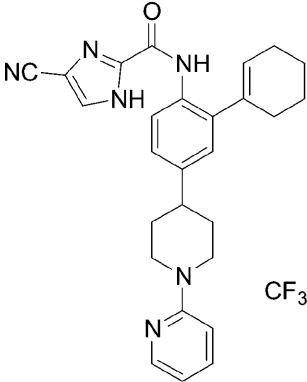
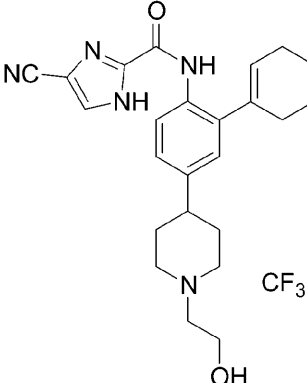
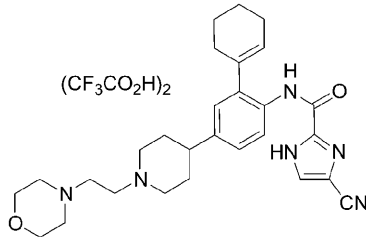
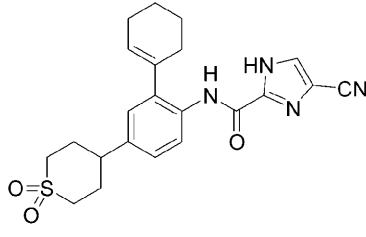
10

20

30

40

【表 17】

	構造	Flt-3 キナーゼ IC50 (μM)	MV4-11 IC50 (μM)	Baf3-FLT3 IC50 (μM)
25	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	2.9	N/A	N/A
26	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	0.053	N/A	N/A
34	 (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	0.018	0.00800	0.205
35		0.120	0.192	N/A

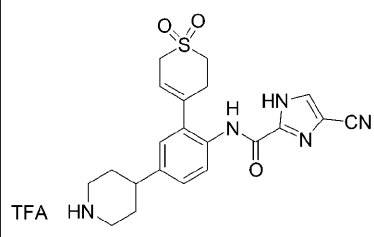
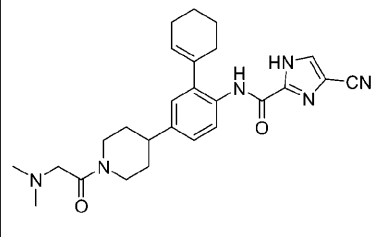
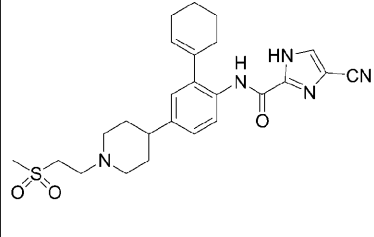
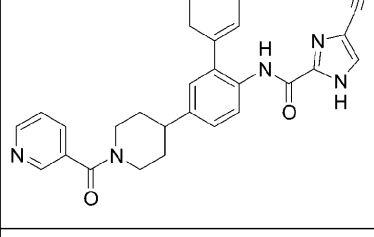
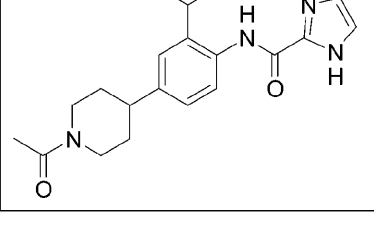
10

20

30

40

【表 18】

	構造	Flt-3 キナーゼ IC50 (μM)	MV4-11 IC50 (μM)	Baf3-FLT3 IC50 (μM)
36		9.1	0.192	N/A
38		0.0142	0.0235	0.0760
40		0.092	0.116	0.292
47		0.11	N/A	N/A
46		0.039	N/A	N/A

10

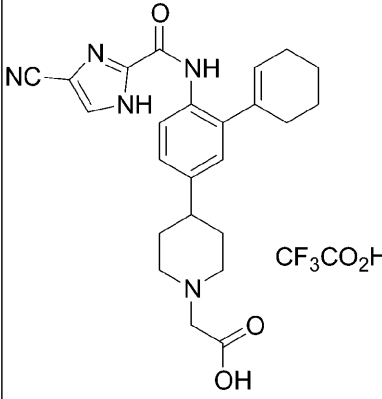
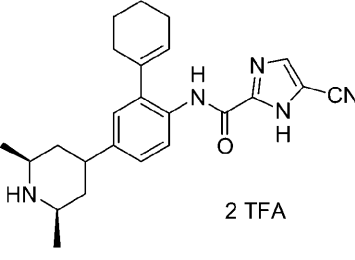
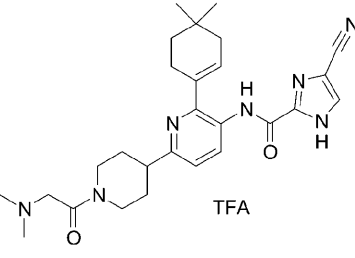
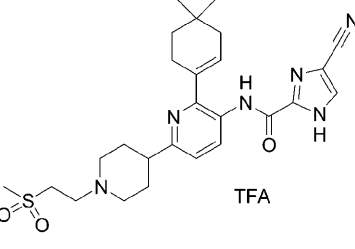
20

30

40

【0522】

【表 19】

	構造	Flt-3 キナーゼ IC50 (μM)	MV4-11 IC50 (μM)	Baf3-FLT3 IC50 (μM)
47	 CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	0.083	N/A	N/A
51a	 2 TFA	0.0023	0.00472	N/A
55	 TFA	0.034	N/A	N/A
56	 TFA	0.14	N/A	N/A

10

20

30

40

## 【0523】

## インビボ検定

本発明の実施例番号38が示す生物学的活性を測定しようとする時に下記の代表的なインビボ検定を実施した。それらは本発明を非限定様式で例示する目的で示すものである。

## 【0524】

本発明の実施例番号38が示す経口抗腫瘍効力の評価をヌードマウスMV4-11ヒト腫瘍異種移植片退化モデルを用いてインビボで実施した。

## 【0525】

メス無胸腺ヌードマウス(CD-1, nu/nu, 9-10週齢)をCharles River Laboratories (Wilmington, MA)から入手した後

50



、NIH標準に従って維持した。あらゆるマウスをグループ(5匹のマウス/ケージ)に分けて無菌のマイクロ-アイソレーターケージ(micro-isolator cages)の中に入れて12時間明/暗サイクル下の部屋(21-22 および40-50%の湿度に維持)の中に置いてクリーンルーム条件下で飼育した。マウスに照射を受けさせておいた標準的齧歯類用餌および水を随意に与えた。あらゆる動物をLaboratory Animal Medicine施設[American Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care(AAALAC)が完全に正式承認した]内で飼育した。動物が関与する手順を全部NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animalsに従って実施し、そしてプロトコルは全部Internal Animal Care and Use Committee(IACUC)の承認を受けたプロトコルであった。

10

## 【0526】

ヒト白血病MV4-11細胞株をAmerican Type Culture Collection(ATCC Number:CRL-9591)から入手した後、RPMI培地[10%のFBS(ウシ胎仔血清)および5 ng/mLのGM-CSF(R&D Systems)を含有]内で増殖させた。MV4-11細胞は小児急性骨髄単球性白血病患者から得たものであるが、11q23転座の結果としてMLL遺伝子が再配列を起こしかつFLT3-ITD変異を含有していた(AML サブタイプ M4)(1,2)。MV4-11細胞は、そのように天然に存在するFLT3/ITD変異の結果として、構成的活性を示す燐酸化FLT3受容体を発現する。ヌードマウス腫瘍異種移植片モデルにおけるMV4-11腫瘍増殖に対する抗腫瘍活性が強力であることが本発明の望ましい性質である。

20

## 【0527】

パイロット増殖検定では、MV4-11細胞がヌードマウス内で皮下固形腫瘍異種移植片として増殖するとして下記の条件を識別した。注入直前に、細胞をPBSで洗浄し、数を数え、PBS:Matrigel(BD Biosciences)が1:1の混合物に入れて懸濁させた後、25ゲージの針が備わっている1 ccのシリンジ(前以て冷却)の中に充填した。体重が20-21グラム以上のメス無胸腺ヌードマウスの大腿部の左鼠径部領域に $5 \times 10^6$ 個の腫瘍細胞を0.2 mLの送達体積で皮下接種した。退化検定では、投与を開始する前に前以て決めておいた大きさになるまで腫瘍を増殖させておいた。腫瘍細胞を接種してから約3週間後に大きさが100から586 mm<sup>3</sup>(この範囲のマウスは60匹であり;平均は $288 \pm 133$  mm<sup>3</sup>(SD))の範囲の皮下腫瘍を持つマウスを無作為にあらゆる処置グループが統計学的に同様な出発平均腫瘍体積(mm<sup>3</sup>)を持つように処置グループに割り当てた。マウスに媒体(対照グループ)または化合物をいろいろな用量でその週の間には日に2回(b.i.d.)そして週末には日に1回(qd)強制経口投与した。投与を腫瘍増殖の速度および媒体処置対照マウス内の腫瘍の大きさに応じて連続11日間継続した。対照マウス内の腫瘍が体重の~10%(~2.0グラム)に到達したならば、検定を停止すべきであった。本発明の実施例番号38の調製を透明な溶液[20% H<sub>2</sub>PSD/D5W(pH3-4)または他の適切な媒体中1,5および10 mg/mL]として毎日新しく実施して、それを上述したようにして経口投与した。検定中、電子Vernierキャリパーを用いて腫瘍の増殖を週に3回(M,W,F)測定した。腫瘍の体積(mm<sup>3</sup>)を式 $(L \times W)^2 / 2$ [式中、L=腫瘍の長さ(mm)およびW=幅(最も短い距離(mm))]を用いて計算した。体重を週に3回測定し、そして体重の損失が>10%であることを化合物の許容性が不足する指標として用いた。検定中の体重損失が>20%である場合、毒性が許容されないと定義した。マウスを各用量毎に薬剤に関連した副作用の明白な臨床的兆候に関して毎日綿密に観察した。

30

40

## 【0528】

検定終了日(12日目)に、最終的な腫瘍の体積および最終的な体重を各動物毎に得た

50

。マウスを100% CO<sub>2</sub>で安楽死させた後、腫瘍を直ちに無傷のまま切除して重量を測定し、湿った状態の最終的腫瘍重量(グラム)を一次効力終点として用いた。

【0529】

本発明の実施例番号38がMV4-11腫瘍の増殖に対して示す阻害効果の時間的過程を図1に示す。値は処置グループ当たり15匹のマウスの平均(±sem)を表している。腫瘍増殖の阻害パーセント(%I)を検定最終日の媒体処置対照グループにおける腫瘍増殖と対比させて計算した。対照に対する統計学的有意さを分散分析(ANOVA)に続くダネットt検定で決定した：\* p<0.05；\*\* p<0.01。

【0530】

図1で分かるように、本発明の実施例番号38を10, 50および100mg/kg b.i.d.の用量で連続11日間に渡ってヌードマウスに強制経口投与すると皮下で増殖するMV4-11腫瘍の増殖が統計学的に有意な用量依存様式で抑制された。最終処置日(11日目)の平均腫瘍体積は用量に依存して小さくなり、用量が50および100mg/kgの時、媒体処置グループの平均腫瘍体積に比べてほぼ100%抑制された(p<0.001)。本発明の実施例番号38は、用量が50mg/kgおよび100mg/kgの時に腫瘍の退化をもたらし、1日目の出発平均腫瘍体積に比べてそれぞれ98%および93%の統計学的に有意な縮小をもたらされた。試験で用いた最も低い用量である10mg/kgの時には媒体処置対照グループに比べて有意な増殖遅延は観察されなかった。100mg/kg処置用量グループへの投与を12日目に停止しそして腫瘍を再び増殖させた時、検定日が34日目の時に測定可能なペーパーブル(papable)腫瘍を示したマウスは12匹中6匹のみであった。

10

20

【0531】

本発明の実施例番号38は、検定終了時に測定可能な残留腫瘍が存在しないことで示されるように(図2を参照)、最終的に腫瘍塊の完全な退化をもたらした。図2のグラフ上のバーは、処置グループ当たり15匹のマウスの平均(±sem)を示している。示すように、用量が10mg/kgの時には最終的腫瘍重量は有意には縮小せず、このことは図1に示した腫瘍体積と一致していた。用量が50mg/kgの時には、終了時に測定可能な腫瘍塊がマウスに検出されなかったことからグラフ上に示すバーが存在せず、このことは、図1に示した完全な腫瘍体積退化と一致していた。用量が100mg/kgのグループはグラフに示さなかった、と言うのは、そのマウスには薬剤投与を止めて残留腫瘍を上述したように再増殖させたからである。

30

【0532】

本発明の実施例番号38を連続的に11日間経口投与すると、媒体処置グループの平均腫瘍重量に比べて、最終的腫瘍重量が用量依存様式で低下し、用量が50mg/kgの時には完全な腫瘍塊退化が起こったことを注目した(図2を参照)。

【0533】

マウスの体重を検定中毎週3回(M, W, F)測定し、そして薬剤関連副作用の明確な臨床兆候のいずれも毎日投与時に検査した。本発明の実施例番号38では明確な毒性が全くないことを注目し、かつ用量が200mg/kg/日以下の場合、11日間の処置期間中に体重に対する有意な副作用も全く観察されなかった(図3を参照)。全体として、あらゆる用量グループ全体に渡って、出発体重と比較して有意な体重損失は全く存在せず、このことは、本発明の実施例番号38が良好な許容性を示したことを示している。

40

【0534】

更に、本発明の実施例番号38が期待する腫瘍組織内の標的に到達することを確かめる目的で、媒体処置および化合物処置マウスから得た腫瘍組織内のFLT3燐酸化レベルを測定した。本発明の実施例番号38が示した結果を図4に示す。この薬物動態検定では、媒体処置対照グループの6匹から成るサブセットを無作為に各々が2匹のマウスの3グループに分けた後、別の用量の媒体または化合物(10および100mg/kg, po)で処置した。腫瘍を6時間後に収穫した後、瞬間凍結を実施して、FLT3燐酸化をウエスタンブロットで評価した。

50

## 【0535】

収穫した腫瘍を凍結させた後、下記の様式で処理してFLT3 燐酸化の免疫プロット分析を実施した。200 mg の腫瘍組織を溶解用緩衝液 (50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 10% グリセロール, 1% Triton-X-100, 10 mM NaF, 1 mM EDTA, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM ピロ燐酸Na) [ホスファターゼ (Sigma カタログ番号 P2850) およびプロテアーゼ阻害剤 (Sigma カタログ番号 P8340) を補充しておいた] に入れてダウンス (dounce) 均一にした。不溶な屑を1000 x g の遠心分離を4 で5分間実施することで除去した。その浄化した溶解物 (全体で15 mg の蛋白質が溶解用緩衝液に10 mg/ml) を10 µg のアガロース連結抗 - FLT3 抗体、即ちクローンC-20 (Santa Cruz カタログ番号 sc-479ac) と一緒に4 で穏やかに攪拌しながら2時間インキュベートした。次に、腫瘍溶解物から免疫沈澱させたFLT3 を溶解用緩衝液で4回洗浄した後、SDS-PAGE で分離した。そのSDS-PAGE ゲルをニトロセルロースに移した後、抗 - ホスホチロシン抗体 (クローン - 4G10, UBI カタログ番号 05-777) に続いてアルカリ性ホスファターゼ連結ヤギ抗 - マウス二次抗体 (Novagen カタログ番号 401212) を用いた免疫プロットを実施した。蛋白質の検出を前記アルカリ性ホスファターゼと基質である9H-(1,3-ジクロロ-9,9-ジメチルアクリジン-2-オン-7-イル)ホスフェートのジアンモニウム塩 (DDAOホスフェート) (Molecular Probes カタログ番号 D6487) の反応で生じた蛍光生成物をMolecular Dynamics Typhoon Imaging 装置 (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA) を用いて測定することで実施した。次に、プロットにストリッピングを受けさせた後、それを抗 - FLT3 抗体で再精査することで燐酸化シグナルの正規化を実施した。

10

20

## 【0536】

図4に示すように、本発明の実施例番号38を100 mg/kg の量で1回投与するとMV4-11腫瘍内のFLT3 燐酸化のレベルが媒体処置マウスの腫瘍 (腫瘍1および2) に比べて生物学的に有意に低下した (上方のパネル, 腫瘍5および6) (FLT3 の総量を下部のプロットに示す)。また、本化合物を10 mg/kg 用いて処置した動物でも燐酸化がある程度低下した (腫瘍3-4)。このような結果は、更に、本発明の化合物が実際に期待した腫瘍内のFLT3 標的と相互作用することを立証している。

30

## 【0537】

## 治療 / 予防方法

本発明は、細胞または被験体におけるFLT3 キナーゼ活性を抑制するか或は被験体におけるFLT3 キナーゼ活性もしくは発現に関連した疾患を治療する目的で本発明の化合物を用いることを包含する。

## 【0538】

この面の1つの態様において、本発明は、細胞におけるFLT3 のキナーゼ活性を低下させるか或は抑制する方法を提供し、この方法は、前記細胞を本発明の化合物と接触させる段階を含んで成る。本発明は、また、被験体におけるFLT3 のキナーゼ活性を低下させるか或は抑制する方法も提供し、この方法は、前記被験体に本発明の化合物を投与する段階を含んで成る。本発明は、更に、細胞における細胞増殖を抑制する方法も提供し、この方法は、前記細胞を本発明の化合物と接触させる段階を含んで成る。

40

## 【0539】

細胞または被験体におけるFLT3 のキナーゼ活性の測定は本技術分野で良く知られている手順、例えば本明細書に記述するFLT3 キナーゼ検定などを用いて実施可能である。

## 【0540】

本明細書で用いる如き用語「被験体」は、治療、観察または実験の対照物である動物、好適には哺乳動物、最も好適にはヒトを指す。

## 【0541】

50

本明細書で用いる如き用語「接触」は、細胞が化合物を吸収するように化合物を細胞に添加することを指す。

【0542】

この面の他の態様において、本発明は、細胞増殖性疾患またはFLT3に関連した疾患を発症する危険性のある（発症し易い）被験体を処置する予防および治療方法の両方を提供する。

【0543】

一例として、本発明は、被験体における細胞増殖性疾患またはFLT3に関連した疾患を予防する方法を提供し、この方法は、前記被験体に本発明の化合物および製薬学的に受け入れられる担体含有して成る製薬学的組成物を予防的に有効な量で投与することを含んで成る。前記予防薬の投与は、細胞増殖性疾患またはFLT3に関連した疾患に特徴的な症状が現れる前に実施可能であり、その結果として、病気または疾患を予防するか或は別法としてその進行を遅らせる。

10

【0544】

別の例として、本発明は、被験体における細胞増殖性疾患またはFLT3に関連した疾患を治療する方法を提供し、この方法は、前記被験体に本発明の化合物および製薬学的に受け入れられる担体含有して成る製薬学的組成物を治療的に有効な量で投与することを含んで成る。前記治療薬の投与は、前記疾患に特徴的な症状が現れると同時に実施可能であり、その結果として、前記治療薬を前記細胞増殖性疾患またはFLT3に関連した疾患を補正する治療薬として働かせる。

20

【0545】

用語「予防的に有効な量」は、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している如き活性化化合物または薬剤が被験体における疾患の発症を抑制するか或は遅らせる量を指す。

【0546】

本明細書で用いる如き用語「治療的に有効な量」は、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している如き活性化化合物または薬剤が被験体における生物学的もしくは医薬的反応（治療すべき病気または疾患の症状の軽減を包含）を引き出す量を指す。

【0547】

本発明の化合物を含有して成る製薬学的組成物にとって治療的および予防的に有効な量を決定する方法は本明細書に開示した方法でありかつ本技術分野で公知である。

30

【0548】

本明細書で用いる如き用語「組成物」は、これに指定材料を指定量で含有して成る製品ばかりでなく指定材料を指定の量で組み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる生成物のいずれも包含させることを意図する。

【0549】

本明細書で用いる如き用語「FLT3関連疾患」または「FLT3受容体に関連した疾患」または「FLT3受容体チロシンキナーゼに関連した疾患」には、FLT3の活性、例えばFLT3の過剰活性などに関連しているか或は関連していると思われる病気およびそのような病気を伴う状態が含まれる。用語「FLT3の過剰活性」は、1)通常はFLT3を発現しない細胞におけるFLT3の発現；2)通常はFLT3を発現しない細胞によるFLT3の発現；3)FLT3の発現が増加したことで望まれない細胞増殖がもたらされること；または4)変異によってFLT3の構成的活性化がもたらされることの内いずれかを指す。「FLT3関連疾患」の例には、FLT3の量が異常に高いか或はFLT3が変異を起こしたことでFLT3の過剰刺激の結果としてもたらされる疾患、またはFLT3の量が異常に高いか或はFLT3が変異を起こしたことでFLT3の活性度合が異常に高い結果としてもたらされる疾患が含まれる。FLT3の過剰活性はいろいろな病気の病因に関係していると思われることが知られており、そのような病気には、以下に示す細胞増殖性疾患、腫瘍性疾患および癌が含まれる。

40

【0550】

50

用語“細胞増殖性疾患”は、多細胞有機体の中の1つ以上のサブセットの細胞が望まれない細胞増殖を起こす結果として前記多細胞有機体にとって有害（即ち不快または平均余命の低下）であることを指す。細胞増殖性疾患はいろいろな種類の動物およびヒトに起こり得る。本明細書で用いる如き“細胞増殖性疾患”には腫瘍性疾患が含まれる。

#### 【0551】

本明細書で用いる如き“腫瘍性疾患”は、細胞の増殖が異常または無秩序である結果としてもたらされる腫瘍を指す。腫瘍性疾患の例には、これらに限定するものでないが、造血疾患、例えば骨髄増殖性疾患、例えば血小板血症、本態性血小板血症（ET）、血管形成骨髄様化生症、骨髄線維症（MF）、骨髄様化生症を合併する骨髄硬化症（MMM）、慢性突発性骨髄線維症（IMF）および真性赤血球増加症（PV）など、血球減少症および前癌状態の骨髄異形成症候群；癌、例えば神経膠腫、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、胃癌、食道癌、結腸癌、膵臓癌、卵巣癌など、および血液学的悪性腫瘍（骨髄異形成、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫を包含）が含まれる。血液学的悪性腫瘍の例には、例えば白血病、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（またホジキンリンパ腫とも呼ばれる）および骨髄腫、例えば急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、急性未分化白血病（AUL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、前リンパ球性白血病（PML）、若年性骨髄単球性白血病（JMML）、成人T細胞ALL、3血球系骨髄異形成を合併するAML（AML/TMDs）、混合系統白血病（MLL）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性疾患（MPD）および多発性骨髄腫（MM）が含まれる。

10

20

#### 【0552】

この面のさらなる態様において、本発明は、被験体における細胞増殖性疾患またはFLT3に関連した疾患を治療またはその発症を抑制するための組み合わせ治療を包含する。この組み合わせ治療は、前記被験体に治療または予防的に有効な量の本発明の化合物および他の1種以上の抗細胞増殖療法（化学療法、放射線療法、遺伝子療法および免疫療法を包含）を施すことを包含する。

#### 【0553】

本発明の1つの態様では、本発明の化合物を化学療法と組み合わせて投与してもよい。本明細書で用いる如き化学療法は、化学療法薬の使用を伴う療法を指す。いろいろな化学療法薬を本明細書に開示する組み合わせ治療方法で用いることができる。例として意図する化学療法薬には、これらに限定するものでないが、白金化合物（例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）；タキサン化合物（例えばパクリタキセル、ドセタキセル）；カンポトテシン化合物（イリノテカン、トポテカン）；ピンカルカロイド（例えばピンクリスチン、ピンプラスチン、ピノレルピン）；抗腫瘍ヌクレオシド誘導体（例えば5-フルオロウラシル、ロイコボリン、ゲンシタピン、カペシタピン）；アルキル化剤（例えばシクロホスファアミド、カルムスチン、ロムスチン、チオテパ）；エピポドフィロトキシン/ポドフィロトキシン（例えばエトポシド、テニポシド）；アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、エキセムスタン）；抗エストロゲン化合物（例えばタモキシフェン、フルベストラント）；抗葉酸剤（例えばプレメトレキセドジナトリウム）；ハイポメチル化剤（例えばアザシチジン）；生物製剤（例えばゲムツザマブ、セツキシマブ、リツキシマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、エルロチニブ）；抗生物質/アントラサイクリン（例えばイダルビシン、アクチノマイシンD、プレオマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、ンミトマイシンC、ダクチノマイシン、カルミノマイシン、ダウノマイシン）；代謝拮抗物質（例えばアミノプテリン、クロファラビン、シトシンアラビノシド、メトトレキセート）；チューブリン結合剤（例えばコムプレタスタチン、コルヒチン、ノコダゾール）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えばカンポトテシン）が含まれる。有用なさらなる薬剤には、受け入れられる化学療法薬に耐性を示す腫瘍細胞に化学感受性を確立しかつそのような化合物が薬剤感受性悪性腫瘍で示す効力を高める目的で抗腫瘍薬と組み合わせて用いるに有用なことが確認され

30

40

50

たカルシウム拮抗薬であるベラパミルが含まれる。Simpson WG, The calcium channel blocker verapamil and cancer chemotherapy. Cell Calcium. 1985 Dec; 6(6): 449-67を参照のこと。加うるに、まだ出てきていない化学療法薬も本発明の化合物と組み合わせて用いるに有用であると考える。

【0554】

本発明の別の態様では、本発明の化合物を放射線療法と組み合わせて投与してもよい。本明細書で用いる如き“放射線療法”は、それを必要としている被験体を放射線にさらすことを包含する療法を指す。そのような療法は本分野の技術者に公知である。放射線療法の適切なスキームは臨床療法で既に用いられているそれと類似しており、そのような放射線療法は単独でか或は他の化学療法と組み合わせて用いられる。

10

【0555】

本発明の別の態様では、本発明の化合物を遺伝子療法と組み合わせて投与してもよい。本明細書で用いる如き“遺伝子療法”は、腫瘍の発生に関与する個々の遺伝子を標的にする療法を指す。可能な遺伝子療法方策には、障害のある癌抑制遺伝子の回復、成長因子およびこれらの受容体をコードする遺伝子に相当するアンチセンスDNAを用いた細胞形質転換またはトランスフェクション、RNAが基になった方策、例えばリボザイム、RNAデコイ、アンチセンスメッセンジャーRNAおよび低分子干渉RNA (siRNA) 分子およびいわゆる‘自殺遺伝子’などが含まれる。

20

【0556】

本発明の他の態様では、本発明の化合物を免疫療法と組み合わせて投与してもよい。本明細書で用いる如き“免疫療法”は、腫瘍の発生に関与する個々の蛋白質に特異的な抗体を用いて前記蛋白質を標的にする療法を指す。例えば、血管内皮成長因子に対してモノクローナル抗体などが癌の治療で用いられている。

【0557】

本発明の化合物に加えて二次的薬剤を用いる場合、この2種類の薬剤は、同時(例えば個別または単一の組成物として)、いずれかの順で逐次的にか、ほぼ同時にか、或は個別の投薬計画で投与可能である。後者の場合、その2種類の化合物を有利もしくは相乗的な効果の達成を確保するに十分な量および様式で十分な期間投与してもよい。その組み合わせの各成分にとって好適な方法および投与順および個々の投薬量および療法は、本発明の化合物と一緒に投与すべき個々の化学療法薬、それらの投与経路、治療すべき個々の腫瘍および治療すべき個々の宿主に依存することは理解されるであろう。

30

【0558】

本分野の通常の技術者が理解するであろうように、そのような化学療法薬の適切な用量は一般に臨床療法で既に用いられている用量と同様であるか或はそれ以下であり、その化学療法薬は単独または他の化学療法薬と組み合わせて投与される。

【0559】

本分野の技術者は、本明細書に示す情報を考慮して通常の方法を用いることで、最適な方法および投与順および投薬量および療法を容易に決定することができるであろう。

【0560】

単なる例として、白金化合物を有利には体表面積1平方メートル当たり1から500 mg ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )の投薬量、例えば50から400  $\text{mg}/\text{m}^2$ 、特にシスプラチンの場合には処置過程当たり約75  $\text{mg}/\text{m}^2$ 、そしてカルボプラチンの場合には約300  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量で投与する。シスプラチンは経口では吸収されず、従って、静脈内、皮下、腫瘍内または腹腔内注入で送達すべきである。

40

【0561】

単なる例として、タキサン化合物を有利には体表面積1平方メートル当たり50から400 mg ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )の投薬量、例えば75から250  $\text{mg}/\text{m}^2$ 、特にパクリタキセルの場合には処置過程当たり約175から250  $\text{mg}/\text{m}^2$ 、そしてドセタキセルの場合には約75から150  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量で投与する。

50

## 【0562】

単なる例として、カンプトテシン化合物を有利には体表面積1平方メートル当たり0.1から400 mg ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )の投薬量、例えば1から300  $\text{mg}/\text{m}^2$ 、特にイリノテカンの場合には処置過程当たり約100から350  $\text{mg}/\text{m}^2$ 、そしてトポテカンの場合には約1から2  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量で投与する。

## 【0563】

単なる例として、ビンカルカロイドを有利には体表面積1平方メートル当たり2から30 mg ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )の投薬量、特にピンラスチンの場合には処置過程当たり約3から120  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量、ピンクリスチンの場合には約1から2  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量、そしてビノレルピンの場合には約10から30  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量で投与してもよい。

10

## 【0564】

単なる例として、抗腫瘍ヌクレオシド誘導体を有利には体表面積1平方メートル当たり200から2500 mg ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )の投薬量、例えば700から1500  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量で投与してもよい。5-フルオロウラシル(5-FU)は一般に200から500 mg ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) (好適には3から15  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ )の範囲の用量で静脈内投与で用いられる。ゲンシタピンを有利には処置過程当たり約800から1200  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量で投与し、そしてカペシタピンを有利には約1000から2500  $\text{mg}/\text{m}^2$ で投与する。

## 【0565】

単なる例として、アルキル化剤を有利には体表面積1平方メートル当たり100から500 mg ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )の投薬量、例えば120から200  $\text{mg}/\text{m}^2$ 、特にシクロホスファミドの場合には約100から500  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量、クロラムブシルの場合には体重1 kg当たり約0.1から0.2 mgの投薬量、カルムスチンの場合には約150から200  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量、そしてロムスチンの場合には処置過程当たり約100から150  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量で投与してもよい。

20

## 【0566】

単なる例として、ポドフィロトキシン誘導体を有利には体表面積1平方メートル当たり30から300 mg ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )、例えば50から250  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量、特にエトポシドの場合には処置過程当たり約35から100  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量、そしてテニポシドの場合には約50から250  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量で投与してもよい。

30

## 【0567】

単なる例として、アントラサイクリン誘導体を有利には体表面積1平方メートル当たり10から75 mg ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )、例えば15から60  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量、特にドキソルピシンの場合には処置過程当たり約40から75  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量、ダウノルピシンの場合には約25から45  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量、そしてイダルピシンの場合には約10から15  $\text{mg}/\text{m}^2$ の投薬量で投与してもよい。

## 【0568】

単なる例として、抗エストロゲン化合物を有利には個々の薬剤および治療すべき状態に応じて1日当たり約1から100 mgの投薬量で投与してもよい。タモキシフェンを有利には経口で5から50 mg、好適には10から20 mgの投薬量で日に2回投与し、その療法を治療効果を達成しかつ維持するに十分な時間継続する。トレミフェンを有利には経口で約60 mgの投薬量で日に1回投与し、その療法を治療効果を達成しかつ維持するに十分な時間継続する。アナストロゾールを有利には経口で約1 mgの投薬量で日に1回投与する。ドロキシフェンを有利には経口で約20 - 100 mgの投薬量で日に1回投与する。ラロキシフェンを有利には経口で約60 mgの投薬量で日に1回投与する。エキセメスタン を有利には経口で約25 mgの投薬量で日に1回投与する。

40

## 【0569】

単なる例として、生物製剤を有利には体表面積1平方メートル当たり約1から5 mg ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )の投薬量で投与してもよいが、或は本技術分野で公知のように異ならせてもよい。例えば、トラスツズマブを有利には処置過程当たり1から5  $\text{mg}/\text{m}^2$ 、特に2か

50

ら  $4 \text{ mg} / \text{m}^2$  の投薬量で投与する。

【0570】

投薬は例えば処置過程当たり1回、2回またはそれ以上の回数で実施可能であり、それを例えば7, 14, 21または28日間繰り返してもよい。

【0571】

本発明の化合物は被験体に例えば静脈内、経口、皮下、筋肉内、皮内または非経口などで全身投与可能である。本発明の化合物をまた被験体に局所的に投与することも可能である。局所的送達系の非限定例には、腔内医学器具の使用が含まれ、それには血管内薬剤送達用カテーテル、ワイヤー、薬理学的ステントおよび管腔内ペーピングが含まれる。その上、本発明の化合物を被験体に標的剤と組み合わせて投与することで本化合物がその標的

10

部位の所で示す局所的高濃度を達成することも可能である。加うるに、本発明の化合物を迅速放出もしくは徐放の目的で調製することも可能であり、その目的は、その薬剤または作用剤を数時間から数週間の範囲の時間に渡って標的組織と接触した状態のままにすることにある。

【0572】

本発明は、また、本発明の化合物を製薬学的に受け入れられる担体と一緒に含有して成る製薬学的組成物も提供する。本製薬学的組成物に含有させる本化合物の量を約  $0.1 \text{ mg}$  から  $1000 \text{ mg}$ 、好適には約  $100$  から  $500 \text{ mg}$  の範囲にしてもよく、そしてそれらを選択した投与様式に適する如何なる形態に構築してもよい。

【0573】

20

語句“製薬学的に受け入れられる”は、適宜動物またはヒトに投与した時に副作用もアレルギー反応も他の有害な反応ももたらさない分子実体および組成物を指す。獣医学的使用も同様に本発明に含まれ、“製薬学的に受け入れられる”製剤には臨床および獣医使用の両方の製剤が含まれる。

【0574】

担体には、必要な不活性な製薬学的賦形剤が含まれ、それには、これらに限定するものでないが、結合剤、懸濁剤、滑剤、風味剤、甘味剤、防腐剤、染料および被膜が含まれる。経口投与に適切な組成物には、固体形態物、例えばピル、錠剤、カプレット、カプセル（各々瞬時放出、好機放出および持続放出製剤を包含）、顆粒および粉末など、および液状形態物、例えば溶液、シロップ、エリキシル、乳液および懸濁液などが含まれる。非経

30

口投与に有用な形態物には、無菌の溶液、乳液および懸濁液が含まれる。

【0575】

本発明の製薬学的組成物には、また、本発明の化合物をゆっくりと放出するに適した製薬学的組成物も含まれる。そのような組成物は、徐放性担体（典型的には高分子量担体）および本発明の化合物を含有する。

【0576】

徐放性の生分解性担体は本技術分野で良く知られている。それらは、活性化合物1種または2種以上を中に捕捉しそして適切な環境（例えば水性、酸性、塩基性など）下でゆっくりと分解/溶解することで体液の中で分解/溶解しそしてその中に入っている前記活性化合物1種または2種以上を放出する粒子を形成し得る材料である。そのような粒子は好

40

適にはナノ粒子（即ち直径が約  $1$  から  $500 \text{ nm}$ 、好適には直径が約  $50 - 200 \text{ nm}$  の範囲、最も好適には直径が約  $100 \text{ nm}$ ）である。

【0577】

本発明は、また、本発明の製薬学的組成物を調製する方法も提供する。本発明の化合物を有効成分として製薬学的担体と一緒に通常の製薬学的配合技術に従って密に混合するが、そのような担体は投与で望まれる製剤の形態、例えば経口または非経口、例えば筋肉内投与などに応じて幅広く多様な形態を取り得る。本組成物を経口投薬形態で調製する時、通常の製薬学的媒体のいずれも使用可能である。このように、液状の経口用製剤、例えば懸濁液、エリキシルおよび溶液などの場合の適切な担体および添加剤には、水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、着色剤などが含まれ、固体状の経口用製剤、例え

50



ば粉末、カプセル、カプレット、ゲルカップおよび錠剤などの場合に適切な担体および添加剤には、澱粉、糖、希釈剤、顆粒剤、滑剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる。投与が容易なことが理由で錠剤およびカプセルが最も有利な経口投薬単位形態物に相当し、この場合には明らかに固体状の製薬学的担体を用いる。望まれるならば、錠剤に糖による被覆または腸溶性被膜による被覆を標準的な技術で受けさせてもよい。非経口投与の場合の担体は一般に無菌水を含んで成るが、他の材料、例えば溶解性を補助するか或は防腐の目的などで他の材料を含有させることも可能である。また、注射可能懸濁液を調製することも可能であり、この場合には適切な液状担体、懸濁剤などを用いてもよい。徐放用製剤では、徐放性担体、典型的には高分子量担体と本発明の化合物を最初に有機溶媒に入れて溶解または分散させる。次に、その得た有機溶液を水溶液の中に加えることで水中油型エマルジョンを得る。そのような水溶液に好適には表面活性剤1種または2種以上を入れておく。その後、その水中油型エマルジョンから有機溶媒を蒸発させることで前記徐放性担体と本発明の化合物を含有する粒子が入っているコロイド状懸濁液を得る。

#### 【0578】

本明細書に示す製薬学的組成物では、投薬単位、例えば錠剤、カプセル、粉末、注射、茶サジ1杯など当たりの有効成分含有量を、それをこの上に記述した如き有効量で送達するのに必要な量にする。本明細書に示す製薬学的組成物では、単位投薬単位、例えば錠剤、カプセル、粉末、注射、座薬、茶サジ1杯など当たりの含有量を体重1kg当たり約0.01mgから約200mg/日にする。その範囲を好適には体重1kg当たり約0.03から約100mg/日、最も好適には体重1kg当たり約0.05から10mg/日にする。本化合物を1日当たり1から5回の管理で投与してもよい。しかしながら、このような投薬量は当該患者の要求、治療すべき病気のひどさおよび用いる化合物1種または2種以上に応じて変わり得る。毎日の投与またはポストペリオディックドosing (post-periodic dosing) のいずれの使用も利用可能である。

#### 【0579】

本組成物を好適には単位投薬形態にし、例えば経口、非経口、鼻内、舌下もしくは直腸投与または吸入もしくは吹送による投与に適した錠剤、ピル、カプセル、粉末、顆粒、無菌の非経口用溶液もしくは懸濁液、定量エロゾルもしくは液体スプレー、滴、アンプル、自動注入器具または座薬などの形態にする。別法として、本組成物を週に1回または月に1回投与するに適した形態で提供することも可能であり、例えば本活性化合物の不溶塩、例えばデカン酸塩などは筋肉内注射用持続性薬剤製剤を生じさせるに適合し得る。固体状組成物、例えば錠剤などを調製する場合、本主要有効成分を製薬学的担体、例えば通常の錠剤用材料、例えばコーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、燐酸ジカルシウムまたはゴムなどおよび他の製薬学的希釈剤、例えば水などと混合して本発明の化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩の均一な混合物を含有する固体状の予備調合組成物を生じさせる。このような予備調合組成物が均一であると述べる場合、これは、この組成物を等しく有効な投薬形態物、例えば錠剤、ピルおよびカプセルなどに容易に細分可能なように有効成分が組成物全体に渡ってむらなく分散していることを意味する。次に、このような固体状の予備調合組成物を細分して本発明の有効成分を0.1から約500mg含有する前記種類の単位投薬形態物にする。作用が長期に渡ると言った利点を与える投薬形態が得られるように本発明の組成物の錠剤またはピルに被覆を受けさせてもよいか或は他の様式で配合してもよい。例えば、そのような錠剤またはピルに内部の投薬成分と外側の投薬成分を含めて、その後者が前者の上を覆う形態にしてもよい。この2成分を腸溶性層[これは胃の中で起こる崩壊に抵抗して前記内部成分が無傷のまま十二指腸の中に運ばれるようにするか或は放出が遅れるようにする働きをする]で分離しておいてもよい。そのような腸溶性層または被膜ではいろいろな材料が使用可能であり、そのような材料には数多くの高分子量酸に加えてシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの如き材料が含まれる。

#### 【0580】

本発明の化合物を経口または注射で投与する目的で添加することができる液体形態には

、水溶液、適切な風味のシロップ、水性または油懸濁液、そして食用油、例えば綿実油、ゴマ油、椰子油または落花生油などが用いられている風味付き乳液ばかりでなく、エリキシルおよび同様な製薬学的媒体が含まれる。水性懸濁液用の適切な分散もしくは懸濁剤には、合成および天然のゴム、例えばトラガカント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル-ピロリドンまたはゼラチンなどが含まれる。適切な風味の懸濁もしくは分散剤に入っている液状形態にまた合成および天然ゴム、例えばトラガカント、アカシア、メチル-セルロースなどを入れることも可能である。非経口投与の場合には無菌の懸濁液および溶液が望まれる。静脈内投与が望まれる場合には一般に適切な防腐剤が入っている等浸透圧性製剤を用いる。

10

**【0581】**

本発明の化合物は有利に1日1回の投与で投与可能であるか、或は1日当たりの投薬量全体を1日当たり2回、3回または4回に分割した用量で投与することも可能である。更に、本発明の化合物を適切な鼻内媒体を局所的に用いることによる鼻内形態で投与するか或は本分野の通常の技術者に良く知られた経皮皮膚パッチを用いて投与することも可能である。投与を経皮送達系の形態で行う時には、勿論、そのような投与は断続的ではなくむしろ投薬療法全体に渡って連続的であろう。

**【0582】**

例えば錠剤またはカプセル形態の経口投与の場合には、本活性薬剤成分を無毒で製薬学的に受け入れられる不活性な経口用担体、例えばエタノール、グリセロール、水などと一緒にしてもよい。その上、望まれるか或は必要な場合には、また、適切な結合剤、滑剤、崩壊剤および着色剤をそのような混合物に添加することも可能である。適切な結合剤には、これらに限定するものでないが、澱粉、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたはベータ-ラクトースなど、コーン甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントなど、またはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、これらに限定するものでないが、澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどが含まれる。

20

**【0583】**

本発明の製品の1日当たりの投薬量は成人1人当たり1から500mg/日に及んで幅広い範囲に渡って多様であり得る。経口投与の場合には、本組成物を、好適には、治療を受けさせるべき患者の症状に応じて投薬量を調整して、本有効成分を0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250および500ミリグラム含有する錠剤の形態で提供する。通常は、有効量の本発明の化合物を体重1kg当たり約0.01mg/日から約200mg/日の投薬レベルで供給する。この範囲は好適には体重1kg当たり約0.03から約15mg/日、より好適には体重1kg当たり約0.05から約10mg/日である。本発明の化合物を1日当たり1から4回またはそれ以上の回数、好適には1日当たり1から2回の計画で投与してもよい。

30

**【0584】**

本分野の技術者は投与すべき最適な投薬量を容易に決定することができ、これは使用する個々の化合物、投薬様式、製剤の濃度、投与様式および病気の状態の進行に伴って変わるであろう。加うるに、治療を受けさせる個々の患者に関連した要因の結果として投薬量を調整する必要もあり、そのような要因には、患者の年齢、体重、食事および投与時期が含まれる。

40

**【0585】**

また、本発明の化合物をリポソーム送達系、例えば小型の単層ベシクル、大型の単層ベシクルおよび多層ベシクルなどの形態で投与することも可能である。いろいろな脂質を用いてリポソームを生じさせることができ、そのような脂質には、これらに限定するものでないが、両親媒性脂質、例え

50

ばホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、カルジオリピン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトール、ジアシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパンなど、およびステアリルアミン、中性脂肪、例えばトリグリセリドなどおよびこれらの組み合わせが含まれる。それらはコレステロールを含有していてもよいか或はコレステロールを含有していなくてもよい。

【0586】

本発明の化合物を投与する別の代替方法は、化合物を標的剤と連結させておいてその連結体を意図した作用部位、即ち血管内皮細胞または腫瘍細胞に向かわせることによる方法であり得る。抗体および抗体以外の標的剤の両方を用いることができる。そのような標的剤とこれの相当する結合相手の間で特異的な相互作用が起こることから、本発明の化合物を標的部位または近くの局所的濃度が高くなるように投与することが可能になり、従って、その標的部位の所の障害をより効率良く治療することが可能になる。

10

【0587】

抗体である標的剤には、腫瘍細胞、腫瘍血管または腫瘍間質の標的可能もしくは接近可能成分と結合する抗体またはこれの抗原結合フラグメントが含まれる。腫瘍細胞、腫瘍血管または腫瘍間質の「標的可能もしくは接近可能成分」は、好適には、表面に発現する成分であるか、表面の接近可能な成分であるか或は表面に局在する成分である。そのような抗体である標的剤には、また、壊死腫瘍細胞から放出される細胞内成分と結合する抗体またはこれの抗原結合フラグメントも含まれる。そのような抗体は、好適には、モノクローナル抗体またはこれの抗原結合フラグメントであり、これらは、透過性を示すように誘発可能な細胞または実質的にあらゆる腫瘍細胞および正常な細胞の細胞ゴーストの中に存在する不溶性細胞内抗原1種または2種以上（哺乳動物の生きている正常な細胞の外側には存在しないか或は近づくことができない）と結合する。

20

【0588】

本明細書で用いる如き用語“抗体”は、幅広い意味で、免疫学的結合因子、例えばIgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')<sub>2</sub>など、一価フラグメント、例えばFab', Fab, Dabなどばかりでなく改変抗体、例えば組換え型抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体などのいずれかを指すことを意図する。このような抗体はポリクローナルまたはモノクローナルのいずれであってもよいが、モノクローナルが好適である。実質的に全ての固形腫瘍型の細胞表面に免疫学的特異性を示す非常に幅広い群の抗体が本技術分野で知られている（Thorpe 他の米国特許第5,855,866号の中の固形腫瘍に対するモノクローナル抗体の要約表を参照）。腫瘍に対する抗体を産生させかつ単離する方法は本分野の技術者に公知である（Thorpe 他の米国特許第5,855,866号およびThorpe 他の米国特許第6,342,219を参照）。

30

【0589】

治療部分を抗体と連結させる技術は良く知られている（例えばAmon 他, “Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy”, in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld 他（編集）, 243-56頁（Alan R. Liss, Inc. 1985）; Hellstrom 他, “Antibodies For Drug Delivery”, Controlled Drug Delivery（第2版, Robinson 他（編集）, 623-53頁（Marcel Dekker, Inc. 1987）; Thorpe, “Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review”, Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera 他（編集）, 475-506頁（1985）を参照）。また、本発明の化合物を抗体以外の標的剤と結合させる同様な技術を適用することも可能である。本分野の技術者は、抗体以外の標的剤、例えば低分子、オリゴペプチド、多

40

50

糖または他の多アニオン化合物などとの連結体を生じさせる方法を知っているか或は確認することができるであろう。

【0590】

本発明の化合物と標的剤を連結させる時に血中で妥当に安定な如何なる連結部分も使用可能であるが、生物学的に放出可能な結合および/または選択的に解離し得るスパーサーまたはリンカーが好適である。「生物学的に放出可能な結合」および「選択的に解離し得るスパーサーまたはリンカー」は、循環中で妥当な安定性を示しはするが特定の条件、即ち特定の環境内では或は特定の作用剤と接触した時のみにか或は優先的に放出されるか、開裂し得るか或は加水分解を起こし得る。そのような結合には、例えばジスルフィドおよびトリスルフィド結合および酸に不安定な結合（米国特許第5,474,765号および5,762,918号に記述されている如き）および酵素に敏感な結合〔ペプチド結合、エステル、アミド、ホスホジエステルおよびグリコシド（米国特許第5,474,765号および5,762,918号に記述されている如き）を包含〕などが含まれる。そのような選択的に放出されるデザインの特徴によって、当該化合物がその連結体から意図した標的部位の所で持続的に放出されるのが助長される。

10

【0591】

本発明は、更に、FLT3に関連した疾患、特に腫瘍を治療する方法も提供し、この方法は、標的剤と連結させておいた本発明の化合物を治療的に有効な量で被験体に投与することを含んで成る。

【0592】

蛋白質、例えば抗体または成長因子などまたは多糖を標的剤として用いる場合、それらを好適には注射可能な組成物の形態で投与する。そのような注射可能な抗体溶液を静脈、動脈または髄液の中に2分から約45分間、好適には10から20分かけて投与する。特定のケースとして、腫瘍が皮膚の特別な領域および/または特別な体腔の近くの領域に限定されている腫瘍の場合には、皮内および腔内投与が有利である。加うるに、腫瘍が脳内に局在する場合にはクモ膜下投与も使用可能である。

20

【0593】

標的剤と連結させておいた本発明の化合物の治療的に有効な量は、個人、病気の種類、病気の状態、投与方法および他の臨床的変項に依存する。動物モデル（本明細書に示すモデルを包含）によるデータを用いることで有効な投薬量を容易に決定することができるであろう。

30

【0594】

この上に示した明細に説明の目的で与えた実施例を伴わせて本発明の原理を教示してきたが、本発明の実施は本請求項およびこれらの相当物の範囲内に入る如き通常の変形、応用形および/または修飾形の全部を包含することは理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0595】

【図1】図1に、本発明の実施例番号38をヌードマウスに経口投与した時にそれがMV4-11腫瘍異種移植片の増殖に対して示した効果を示す。

【図2】図2に、本発明の実施例番号38をヌードマウスに経口投与した時にそれがMV4-11腫瘍異種移植片の最終的重量に対して示した効果を示す。

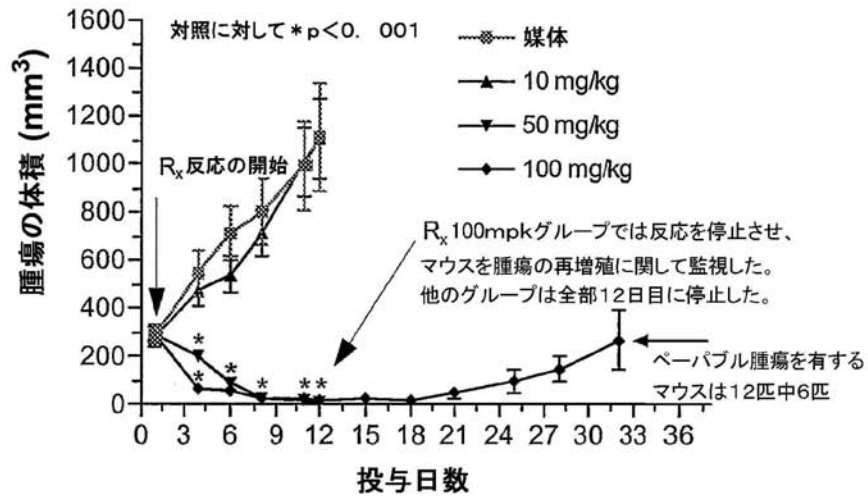
40

【図3】図3に、本発明の実施例番号38をマウスに経口投与した時にそれが体重に対して示した効果を示す。

【図4】図4に、本発明の実施例番号38で処置したマウスから得たMV4-11腫瘍内のFLT3磷酸化を示す。

【 図 1 】

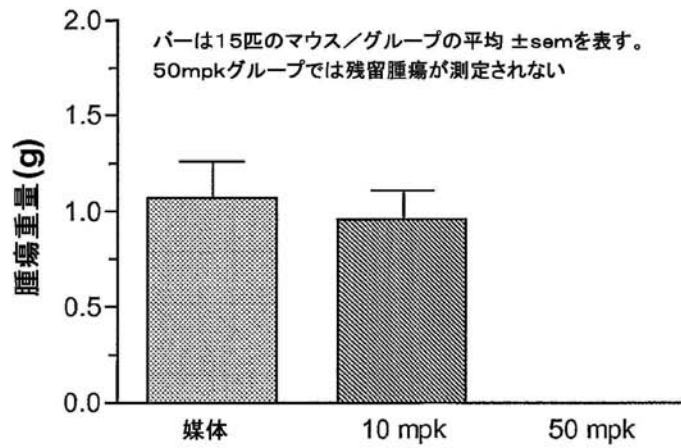
**FIGURE 1**



【 図 2 】

**FIGURE 2**

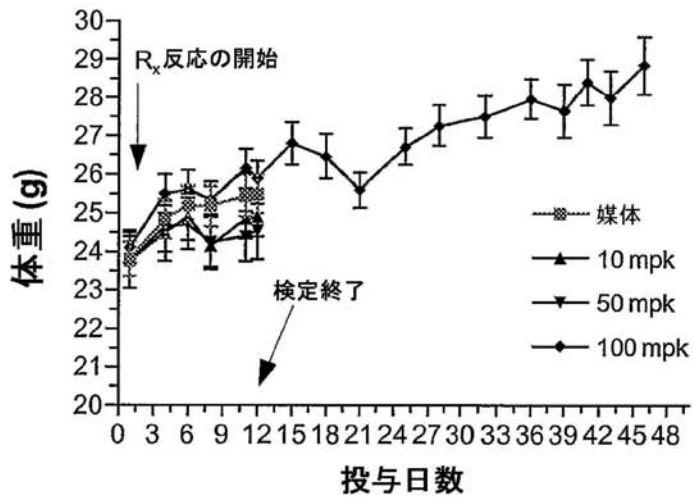
MV4 (11) 異種移植片—化合物番号38で11日間処置した後の最終的腫瘍重量



【 図 3 】

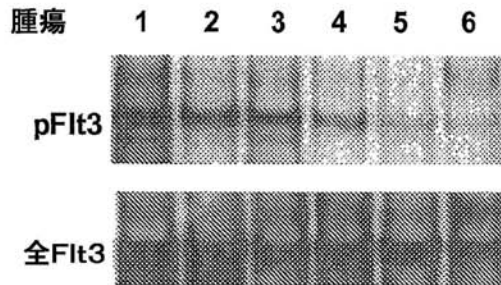
**FIGURE 3**

化合物番号38が体重に対して示した効果を対照と比較



【 図 4 】

**FIGURE 4**



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2006/060028
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4439 A61K31/454 A61K31/497 A61K31/5355 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L,P, X	WO 2006/047277 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; ILLIG CARL [US]; BALLENTINE SHELLEY [US]) 4 May 2006 (2006-05-04) page 4, line 5 - page 6, line 32 examples 1-59 example 38a table 1 abstract claim 30  ----- -/--	1-10, 17-38
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  23 March 2007		Date of mailing of the international search report  05/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Giacobbe, Simone

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/060028
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L, E	WO 2006/138155 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; BAUMANN CHRISTIAN ANDREW [US]; GAUL MIC) 28 December 2006 (2006-12-28) page 1, paragraph 2 page 31, line 5 - page 32, line 15 page 48, line 30 - page 51, line 32 page 60, line 16 - page 66, line 17 page 85 - page 97 example 38 claims 1-50 page 204, line 13 - page 205, line 13 -----	1-38
X	US 2005/113566 A1 (PLAYER MARK R [US] ET AL) 26 May 2005 (2005-05-26) example 6 claims 1-16 -----	1-38



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/US2006/060028

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 3-38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- 3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No  
PCT/US2006/060028

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006047277 A	04-05-2006	NONE	
WO 2006138155 A	28-12-2006	NONE	
US 2005113566 A1	26-05-2005	US 2006258666 A1 US 2005131022 A1	16-11-2006 16-06-2005

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 407/12 (2006.01)	C 0 7 D 407/12	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	1 0 1
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 K 43/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00	Z
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	A 6 1 P 7/00	
	A 6 1 P 35/02	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 ボーマン, クリスティアン・アンドリュウ  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 4 1 エクストン・ビドルドライブ 2 3 1
- (72) 発明者 チエン, ジンシエング  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 3 4 1 エクストン・フエアウインドレーン 1 1
- (72) 発明者 イリグ, カール・アール  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 6 0 フェニックスビル・フェニックスビル・ジョナサンド  
ライブ 2 5
- (72) 発明者 メーガラ, サナス・ケイ  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 6 1 ブースウイン・ハイランドドライブ 3 8 2 2
- (72) 発明者 ルドルフ, エム・ジョナサン  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 8 9 0 1 - 6 2 3 2 ドイルスタウン・ウエストブランドンウエ  
イ 3 8 2 0
- (72) 発明者 トウマン, ロバート・ダブリュー  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 8 9 1 4 チャルフオント・ホームステッドコート 1 0 3
- (72) 発明者 ウオール, マーク・ジエイ  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 3 8 ハーリーズビル・グリーンバンクウェイ 2 2 1
- (72) 発明者 ウイルソン, ケネス  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 6 3 メディア・サウスオレンジストリート 6 3 9 エイ
- (72) 発明者 ジョンソン, ダナ・エル  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 8 9 7 2 アツパーブラックエディ・ロンリーコティジロード 1  
3 4 3

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC10 CC25 CC78 CC92 CC95 DD04 DD10  
DD12 DD25 DD41 DD75 EE01  
4C081 AC06 BB06 CE02

4C084	AA12	AA14	AA19	MA02	NA14	ZA51	ZB21	ZB26	ZB27	ZC20
	ZC75									
4C086	AA01	AA02	AA03	BC21	BC38	BC50	BC60	BC73	GA02	GA04
	GA07	GA08	GA09	GA12	MA01	MA02	MA04	NA14	ZA51	ZB21
	ZB26	ZB27	ZC20	ZC75						