

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5684923号
(P5684923)

(45) 発行日 平成27年3月18日 (2015. 3. 18)

(24) 登録日 平成27年1月23日 (2015. 1. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04	(2006. 01)	C O 7 D 471/04	I O 4 H
C O 7 D 491/048	(2006. 01)	C O 7 D 491/048	C S P
A 6 1 K 31/4355	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4355	
A 6 1 K 31/437	(2006. 01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/506	(2006. 01)	A 6 1 K 31/506	

請求項の数 13 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-545540 (P2013-545540)
 (86) (22) 出願日 平成23年12月6日 (2011. 12. 6)
 (65) 公表番号 特表2014-503544 (P2014-503544A)
 (43) 公表日 平成26年2月13日 (2014. 2. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2011/055489
 (87) 国際公開番号 W02012/085721
 (87) 国際公開日 平成24年6月28日 (2012. 6. 28)
 審査請求日 平成26年11月19日 (2014. 11. 19)
 (31) 優先権主張番号 61/425, 213
 (32) 優先日 平成22年12月20日 (2010. 12. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 593141953
 ファイザー・インク
 アメリカ合衆国10017ニューヨーク州
 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ
 カンド・ストリート235
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100147186
 弁理士 佐藤 真紀
 (74) 代理人 100174447
 弁理士 龍田 美幸

最終頁に続く

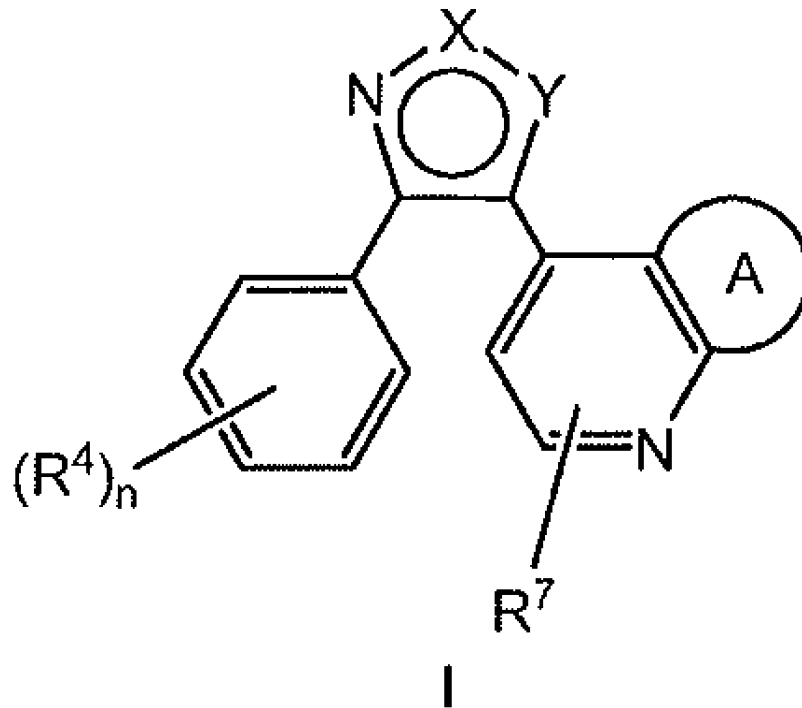
(54) 【発明の名称】 カゼインキナーゼ阻害剤としての新規縮合ペリジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物

【化1】



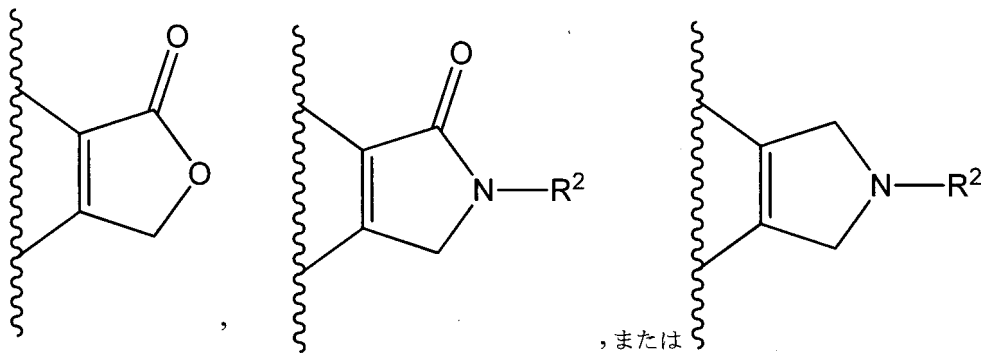
10

20

[式中、XがNR¹であり、Nにつながる前記R¹が、C₁~4アルキルまたはC₃~4シクロアルキルであり、
YがCR¹であり、Cにつながる前記R¹が、HまたはCH₃であり、

環Aは、

【化2】



30

40

であり、

各R²は、独立に、H、C₁~6アルキル、C₄~10-ビシクロアルキル、-(CH₂)_t-CN、-SO₂C₁~6アルキル、
-SO₂(CH₂)_tC₃~6シクロアルキル、-C₁~6アルキル-O-C₁~6アルキル、-C₁~6アルキル-C(O)O-C₁~6アルキル、-C₃~6シクロアルキル
-C(O)O-C₁~6アルキル、-C(O)-(O)_u-C₁~6アルキル、-C(O)

50

) - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル、 - C(O) - (O)_u - (CH₂)_t - (C₆₋₁₀ アリール)、 - (CH₂)_t - (C₆₋₁₀ アリール)、 - C(O) - (O)_u - (CH₂)_t - (5~10員ヘテロアリール)、 - (CH₂)_t - C(O) - NR⁵R⁶、 - (CH₂)_t - (5~10員ヘテロアリール)、 - C(O) - (O)_u - (CH₂)_t - (3~10員ヘテロシクロアルキル)、 - (CH₂)_t - (4~10員ヘテロシクロアルキル)、 - C(O) - (O)_u - (CH₂)_t - (3~10員シクロアルキル)、または - (CH₂)_t - (3~10員シクロアルキル)であり、

ここで、R²の前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、OH、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 - C(O) - O - C_{1-3} アルキルまたは C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキルから独立に選択される2個までの置換基で置換されていてもよく、

ここで、R²の任意のアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、原子価が許容する場合、オキソでさらに置換されていてもよく、

各R⁴は、Fであり、

各R⁵は、独立に、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、

各R⁶は、独立に、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、

R⁷は、Hであり、

nは、0、1または2であり、

各tは、独立に、0、1または2であり、

各uは、独立に、0または1である]

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項2】

XがNR¹であり、Nにつながる前記R¹が、 C_{1-4} アルキルであり、

各R²が、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 - SO₂ C_{1-6} アルキル、 - SO₂ (CH₂)_t C_{3-6} シクロアルキル、 - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル、 - C(O) - (O)_u - C_{1-6} アルキル、 - (CH₂)_t - (C₆₋₁₀ アリール)、 - C(O) - (O)_u - (CH₂)_t - (5~10員ヘテロアリール)、 - (CH₂)_t - C(O) - NR⁵R⁶、 - (CH₂)_t - (5~10員ヘテロアリール)、 - (CH₂)_t - (4~10員ヘテロシクロアルキル)、または - (CH₂)_t - (3~10員シクロアルキル)であり、

ここで、R²の前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、OH、シアノ、 - C_{1-6} アルキル、 - C(O) - O - C_{1-3} アルキル、または C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキルから独立に選択される2個までの置換基で置換されていてもよく、

ここで、R²の任意のアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルが、原子価が許容する場合、オキソでさらに置換されていてもよく、

各R⁵がHであり、

nが1であり、

Y、R⁴、R⁶、R⁷、t、uおよびAが、請求項1で規定したとおりである、

請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項3】

R²が、独立に、H、 - CH₃、またはSO₂ CH₃である、請求項1または2に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項4】

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] フロ[3, 4 - b]ピリジン - 5(7H) - オン;

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - オン;

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - オン;

10

20

30

40

50

- 6 - ベンジル - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン ;
- 6 - (エチルスルホニル) - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン ;
- 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - プロピオニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン ;
- 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 6 - [(1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル] - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 6 - シクロペンチル - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 6 - エチル - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 6 - [(1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 6 - (シクロプロピルメチル) - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) エチル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 3 - { 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 5 - オキソ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル } プロパンニトリル ;
- 3 - ({ 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 5 - オキソ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル } メチル) ベンゾニトリル ;
- 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - [(1 R , 5 S , 6 R) - 3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘクス - 6 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 6 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペント - 1 - イル - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ;
- 6 - (3 - エトキシプロピル) - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン ; または
- 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6

- [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン

である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 5】

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 (7 H) - オンである、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 6】

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 (7 H) - オンである、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 (7 H) - オンの薬学的に許容できる塩である、請求項 5 に記載の薬学的に許容できる塩。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩を含む、C K 1 または C K 1 活性を阻害するための医薬組成物。

【請求項 9】

C K 1 または C K 1 活性の前記阻害が、概日リズム期間の延長をもたらす、請求項 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩を含む、概日リズム、神経または精神疾患もしくは障害の治療用医薬組成物。

【請求項 11】

前記疾患もしくは障害が、気分障害または睡眠障害である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

気分障害が、うつ病性障害および双極性障害からなる群から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩と薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、中枢神経系と関連する疾患および障害の治療および/または予防において有用な医薬品に関する。より詳細には、本発明は、一連の置換縮合ピリジン化合物を投与してカゼインキナーゼ I (C K 1) または C K 1 (C K 1) 活性を阻害することにより改善される疾患または障害に罹患している患者を治療するための化合物を含む。より詳細には、本発明は、ヒト C K 1 または C K 1 リン酸化の阻害剤である、置換されていてもよい (2 , 3 - 縮合ピリジン - 4 - イル) で置換されているアリール置換 5 員ヘテロアリールおよび関連類似体に関する。

40

【背景技術】

【0002】

概日時計は、睡眠と活動という我々の日常サイクルを外部環境と結び付けている。概日時計の調節解除は、うつ病、季節性情動障害、および代謝性障害を始めとするいくつかのヒトの障害と関連付けられている。概日リズムは、哺乳動物では、視床下部の視交叉上核に位置する主時計によって制御される (Ant le e および S i l v e r , T r e n d s N e u r o s c i 2 8 : 1 4 5 ~ 1 5 1) 。細胞レベルでは、時計の周期的動きの背後にある分子事象について、フィードバックループを規定する m R N A およびタンパク質の

50

規則的な増減の結果、およそ24時間の周期になると説明される。視交叉上核は、主として、網膜視床下部路を介して、光によって直接的に調節され、または同調する。視交叉上核の周期性の出力は、完全には突き止められていないが、睡眠と覚醒、体温、およびホルモン分泌におけるリズムなどの、いくつもの下流リズムを調整する(KoおよびTakahashi、Hum Mol Gen 15:R271~R277)。さらに、うつ病、季節性情動障害、および代謝性障害などの疾患は、概日性の原因を有する場合もある(BarnardおよびNolan、PLoS Genet. 2008年5月、4(5):e1000040)。

【0003】

概日時計タンパク質のリン酸化は、時計の周期的リズムを制御することにおいて、不可欠な要素である。CK1 およびCK1 は、概日期間を劇的に変更する、それぞれにおける哺乳動物突然変異によって実証されるように、枢要な時計調節因子として働く、密接に関連したSer-Thrプロテインキナーゼである(Lowreyら、Science 288:483~492)。したがって、CK1 / の阻害剤は、概日障害の治療において有用である。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

したがって、本発明の目的は、CK1 またはCK1 の阻害剤である式Iの化合物を提供することである。この目的および本発明の他の目的は、以下の本発明の詳細な論述から明らかとなる。

20

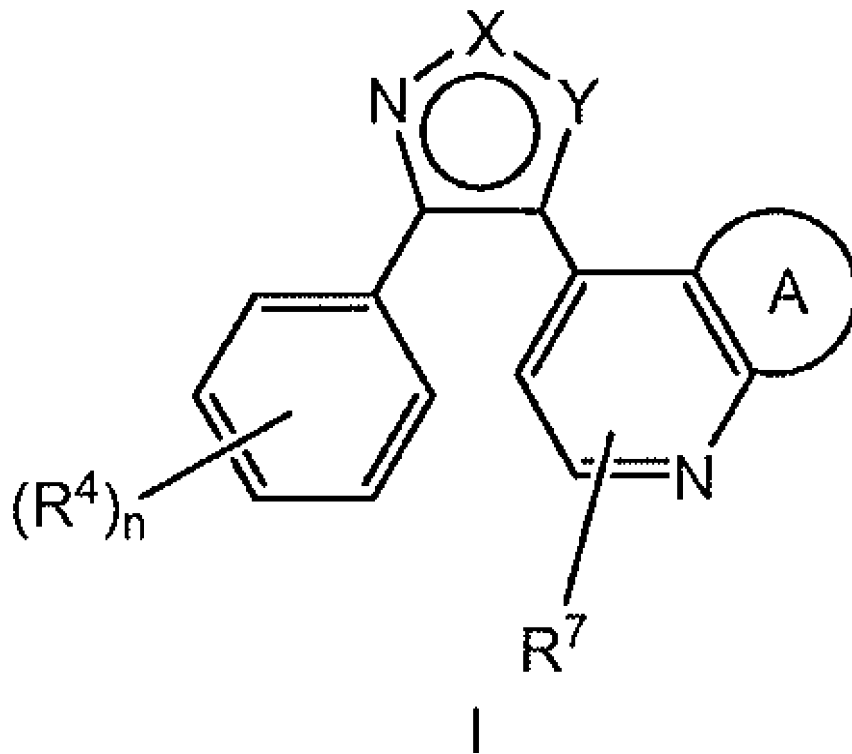
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、式Iの構造を有する化合物

【0006】

【化1】



10

20

[式中、XおよびYは、独立に、=N-、-NR¹-、CR¹、または-S-であり、但し、XおよびYの少なくとも一方はCR¹であり、

環Aは、4～7員シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、ここで、2個までの炭素原子は、=N-、-NR²-、-O-、-Sから選択されるヘテロ原子で置き換えられており、残りの任意の炭素原子が、原子価が許容する場合、R³で置換されていてもよく、

30

各R¹は、独立に、H、C₁～₄アルキル、C₃～₆シクロアルキル、-CF₃、-(CH₂)₁～₃CF₃、4～10員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、OH、オキソ、シアノ、C₁～₆アルキル、またはC₁～₆アルキル-O-C₁～₆アルキルから独立に選択される2個までの置換基で置換されていてもよく、

各R²は、独立に、H、C₁～₆アルキル、C₄～₁₀-ビシクロアルキル、-(CH₂)_t-CN、-SO₂C₁～₆アルキル、-SO₂(CH₂)_tC₃～₆シクロアルキル、-C₁～₆アルキル-O-C₁～₆アルキル、-C₁～₆アルキル-C(O)O-C₁～₆アルキル、-C₃～₆シクロアルキル-C(O)O-C₁～₆アルキル、-C(O)-C₁～₆アルキル、-(O)_u-C₁～₆アルキル、-C(O)-C₁～₆アルキル-O-C₁～₆アルキル、-C(O)-(O)_u-(CH₂)_t-(C₆～₁₀アリール)、-(CH₂)_t-(C₆～₁₀アリール)、-C(O)-(O)_u-(CH₂)_t-(5～10員ヘテロアリール)、-(CH₂)_t-C(O)-NR⁵R⁶、-(CH₂)_t-(5～10員ヘテロアリール)、-C(O)-(O)_u-(CH₂)_t-(3～10員ヘテロシクロアルキル)、-(CH₂)_t-(4～10員ヘテロシクロアルキル)、-C(O)-(O)_u-(CH₂)_t-(3～10員シクロアルキル)、または-(CH₂)_t-(3～10員シクロアルキル)であり、

40

ここで、R²の前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロア

50

ルキルは、ハロゲン、OH、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)-O-C_{1-3}$ アルキル、または C_{1-6} アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルから独立に選択される2個までの置換基で置換されていてもよく、

ここで、 R^2 の任意のアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、原子価が許容する場合、オキソでさらに置換されていてもよく、

各 R^3 は、独立に、存在しないか、 C_{1-3} アルキル、ハロゲン、オキソ、 $-NR^5R^6$ 、または $-OR^5$ であり、

各 R^4 は、独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 C_{1-3} アルキル、 $-(CH_2)_t-C_{3-4}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_t-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-(CH_2)_t$ -シアノ、または $-(CH_2)_t$ -ヒドロキシであり、

各 R^5 は、独立に、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、

各 R^6 は、独立に、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^7 は、H、ハロゲン、または C_{1-3} アルキルであり、

n は、0、1または2であり、

各 t は、独立に、0、1または2であり、

各 u は、独立に、0または1である]

および薬学的に許容できるその塩を対象とする。

【0007】

本発明は、式Iの化合物の薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、異性体、結晶質および非結晶質形態、同形体、多形体、ならびに代謝産物も包含する。本発明は、こうした化合物のすべての互変異性体および立体化学異性体も包含する。

【0008】

本発明は、一般に、中枢神経系と関連する疾患および障害の治療および/または予防において有用な医薬品および薬学的に許容できるその塩に関する。より詳細には、本発明は、式Iの一連の置換縮合ピリジン化合物を投与してCK1またはCK1活性を阻害することにより改善される疾患または障害に罹患している患者を治療するための化合物を含む。

【0009】

本発明または具体例としてのその(1つまたは複数の)実施形態の要素を紹介するとき、冠詞「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」、および「前記(said)」は、その要素が1つまたは複数存在することを意味するものとする。用語「含む(comprising)」、「含む(including)」、および「有する(having)」は、包括的であり、列挙した要素以外の追加要素が存在し得ることを意味するものとする。本発明について、詳細な実施形態に関して記載してはいるが、それら実施形態の細目が、本発明の限定として解釈されることはなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって定められる。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明の一実施形態は、上述のような式Iの化合物である。

【0011】

式Iの化合物の別の実施形態は、各 R^1 が、独立に、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、各 R^2 が、独立に、H、 C_{1-6} アルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2(CH_2)_tC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-(O)_u-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_t-(C_{6-10}$ アリール)、 $-C(O)-(O)_u-(CH_2)_t-(5-10$ 員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_t-C(O)-NR^5R^6$ 、 $-(CH_2)_t-(5-10$ 員ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_t-(4-10$ 員ヘテロシクロアルキル)、または $-(CH_2)_t-(3-10$ 員シクロアルキル)であり、

ここで、 R^2 の前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキルは、ハロゲン、OH、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-O-C_{1-3}$ アルキル、または C_{1-6} アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキルから独立に選択される2個までの置換基で置換されていてもよく、

ここで、 R^2 の任意のアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルが、原子価が許容する場合、オキソでさらに置換されていてもよく、

各 R^3 が、独立に、存在しないか、 C_{1-3} アルキル、オキソ、 $-NR^5R^6$ 、または $-OR^5$ であり、

R^4 がハロゲンであり、

各 R^5 がHであり、

各 R^6 が、独立に、Hまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^7 がHであり、

nが1であり、

各tが、独立に、0、1または2であり、

各uが、独立に、0または1であり、

X、Y、およびAが、式Iの他のいずれかの実施形態で規定したとおりである、

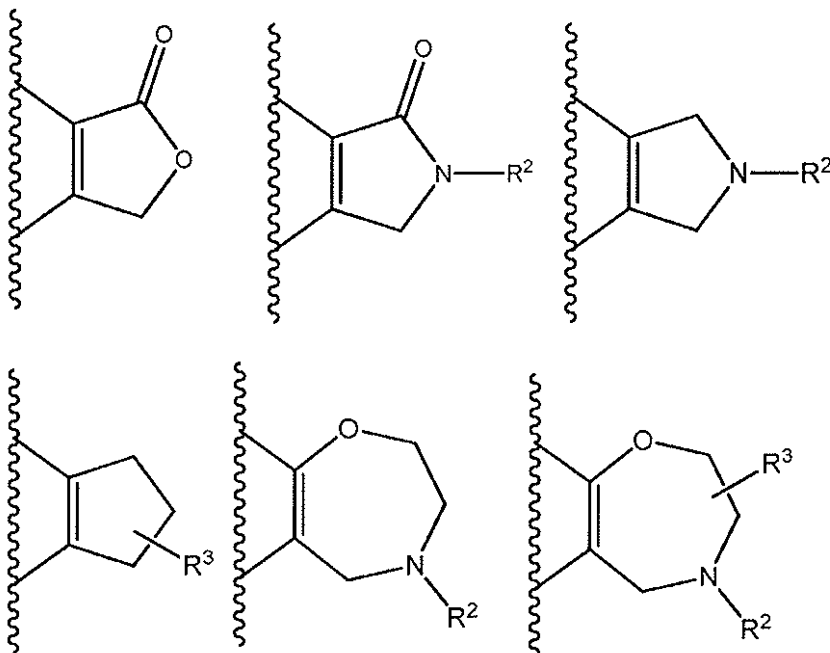
化合物および薬学的に許容できるその塩を包含する。

【0012】

本発明はまた、本明細書で論述するいずれかの実施形態における式IのAが、以下：

【0013】

【化2】



のいずれかであり、 R^2 および R^3 が、式Iの実施形態について規定したとおり、または本明細書に記載の定義のいずれかの基である化合物に関し、 R^3 置換基は、簡潔にするために上では1個だけを表記しているが、原子価が許容するだけの数が存在し得ると理解される。さらに、Aの炭素において置換がないとき、 R^3 は不在である。

【0014】

式Iの化合物の別の実施形態は、式IのAが、利用可能な窒素において、 R^2 で置換されており、 R^2 が、独立に、H、 $-CH_3$ 、または SO_2CH_3 である化合物、および式IのAが、利用可能な炭素において、 R^3 で置換されており、 R^3 が、独立に、存在しないかオキソである化合物を包含する。別の実施形態では、式IのAが、少なくとも1個の炭素において、本明細書で式Iのいずれかの実施形態について記載した R^3 でさらに置換

10

20

30

40

50

されている。

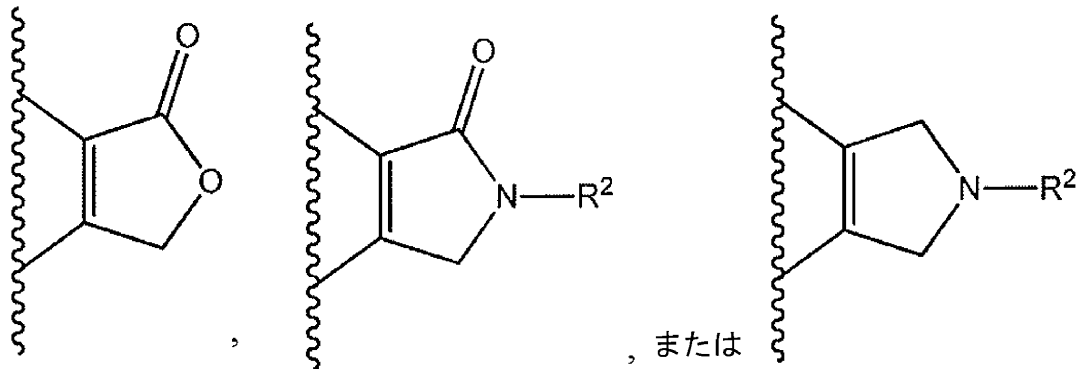
【0015】

本発明の別の実施形態は、XがNR¹であり、R¹がC₁-4アルキルまたはC₃-4シクロアルキルであり、YがCR¹であり、R¹がHまたはCH₃であり、Aが、式Iのいずれかの実施形態において可能であるように置換されているラクトン、ラクタム、またはイソインドリニルであり、R⁴がFであり、R⁷がHである式Iの化合物を包含する。Aに対する部分を使用すると、本発明のこの実施形態を示す別の手段において、XはNR¹であり、R¹はC₁-4アルキルまたはC₃-4シクロアルキルであり、YはCR¹であり、R¹はHまたはCH₃であり、Aは、式Iのいずれかの実施形態で可能であるように置換されている

10

【0016】

【化3】



20

であり、R⁴はFであり、R⁷はHである。

【0017】

式Iの化合物および薬学的に許容できるその塩には、以下で論述するような、前記式Iの化合物および薬学的に許容できるその塩の水和物、溶媒和物、および多形体も含まれることは理解されよう。

【0018】

一実施形態では、本発明はまた、本明細書で実施例1~52として記載する個々の化合物（遊離塩基または薬学的に許容できるその塩を含める）のそれぞれに関する。

30

【0019】

別の実施形態では、本発明は、

6-ベンジル-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-オン;

4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-7,8-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-6(5H)-オン;

4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン;

7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチル[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン;

40

7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチル[1,3]オキサゾロ[4,5-b]ピリジン;

7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン;

4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン;

4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン;

4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-

50

1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン ;
 7 - アセチル - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - d] アゼピン ;
 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 7 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - d] アゼピン ;
 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - d] アゼピン ;
 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン ;
 エチル 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 (5 H) - カルボキシレート ;
 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 (6 H) - オン ; および
 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 (6 H) - オンからなる群から独立に選択されるいずれか 1 種の化合物またはいずれかの化合物群、またはこれらの薬学的に許容できる塩に関する。

10

【 0 0 2 0 】

別の実施形態では、本発明は、患者においてカゼインキナーゼ 1 C K 1 または C K 1 活性を阻害する方法であって、治療有効量のカゼインキナーゼ 1 C K 1 または C K 1 の阻害剤の投与を含む方法に関する。

20

【 0 0 2 1 】

別の実施形態では、本発明は、概日リズム期間の延長をもたらす、カゼインキナーゼ C K 1 または C K 1 活性を阻害する方法に関する。

【 0 0 2 2 】

別の実施形態では、本発明は、気分障害または睡眠障害を治療する方法またはそれを治療する医薬の調製方法であって、治療有効量のカゼインキナーゼ 1 C K 1 または C K 1 の阻害剤の投与を含む方法に関する。一実施形態では、本発明は、睡眠障害の治療方法に関する。別の実施形態では、睡眠障害は、概日リズム睡眠障害である。さらに別の実施形態では、概日リズム睡眠障害は、交代勤務睡眠障害、時差ぼけ症候群、睡眠相前進症候群、および睡眠相後退症候群からなる群から選択される。

30

【 0 0 2 3 】

別の実施形態では、本発明は、うつ病性障害および双極性障害からなる群から選択される気分障害を治療する方法またはそれを治療する医薬の調製方法に関する。本発明の別の実施形態では、うつ病性障害は、大うつ病性障害である。本発明の別の実施形態では、気分障害は、双極性障害である。別の実施形態では、双極性障害は、双極 I 型障害および双極 I I 型障害からなる群から選択される。

【 0 0 2 4 】

別の実施形態では、本発明は、神経障害および精神障害を治療する方法またはそれらを治療する医薬の調製方法であって、そのような障害の治療において有効な量の式 I の化合物または薬学的に許容できるその塩を哺乳動物に投与するステップを含む方法を提供する。神経障害および精神障害としては、その限りでないが、哺乳動物における、急性の神経障害および精神障害、たとえば、心臓バイパス手術および心臓移植に続いて起こる脳障害 (c e r e b r a l d e f i c i t)、卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、認知症、A I D S による認知症、血管性認知症、混合型認知症、年齢関連記憶障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、眼損傷、網膜症、統合失調症および双極性障害に随伴する認知障害を含めた認知障害、特発性および薬物性のパーキンソン病、筋痙縮、および振戦を含めた筋肉の痙縮に関連する障害、てんかん、けいれん、偏頭痛、偏頭痛性頭痛 (m i g r a i n e h e a

40

50

dache)、尿失禁、薬物耐性(substance tolerance)、薬物離脱、アヘン剤、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮静剤、および催眠剤からの離脱、精神病、軽度認知障害、健忘性認知障害、多領域(multi-domain)認知障害、肥満、統合失調症、不安、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害、外傷後ストレス障害、強迫性障害、気分障害、うつ病、躁病、双極性障害、三叉神経痛、失聴、耳鳴、眼の黄斑変性、嘔吐、脳浮腫、疼痛、急性痛および慢性痛状態、激痛、難治性疼痛、神経因性疼痛、外傷後痛、遅発性ジスキネジア、睡眠障害、ナルコレプシー、注意欠陥/多動性障害、自閉症、アスペルガー病、行為障害が挙げられる。したがって、一実施形態では、本発明は、上記の状態から選択される、ヒトなどの哺乳動物における状態の治療方法であって、哺乳動物に式Iの化合物を投与するステップを含む方法を提供する。哺乳動物は、そのような治療を必要とする哺乳動物であることが好ましい。

10

【0025】

例として、本発明は、注意欠陥/多動性障害、統合失調症、およびアルツハイマー病を治療する方法またはそれらを治療する医薬の調製方法を提供する。

【0026】

別の実施形態では、本発明は、神経障害および精神障害の治療方法であって、その必要のある患者に、そのような障害の治療において有効な量の式Iの化合物を投与するステップを含む方法を提供する。式Iの化合物は、場合により別の活性薬剤と組み合わせて使用する。そのような活性薬剤は、たとえば、非定型抗精神病薬、コリンエステラーゼ阻害剤、Dimebon、またはNMDA受容体拮抗薬であってよい。そうした非定型抗精神病薬としては、その限りでないが、ジブラシドン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール、パリペリドンが挙げられ、そうしたNMDA受容体拮抗薬としては、その限りでないがメマンチンが挙げられ、そうしたコリンエステラーゼ阻害剤としては、その限りでないが、ドネペジルおよびガランタミンが挙げられる。

20

【0027】

本発明はまた、式Iの化合物と薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物に関する。組成物は、たとえば、その限りでないが、哺乳動物における、急性の神経障害および精神障害、たとえば、心臓バイパス手術および心臓移植に続いて起こる脳障害(cerebral deficit)、卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、認知症、AIDSによる認知症、血管性認知症、混合型認知症、年齢関連記憶障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、眼損傷、網膜症、統合失調症および双極性障害に随伴する認知障害を含めた認知障害、特発性および薬物性のパーキンソン病、筋痙縮、および振戦を含めた筋肉の痙縮に関連する障害、てんかん、けいれん、偏頭痛、偏頭痛性頭痛(migraine headache)、尿失禁、薬物耐性(substance tolerance)、薬物離脱、アヘン剤、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮静剤、および催眠剤からの離脱、精神病、軽度認知障害、健忘性認知障害、多領域(multi-domain)認知障害、肥満、統合失調症、不安、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害、外傷後ストレス障害、強迫性障害、気分障害、うつ病、躁病、双極性障害、三叉神経痛、失聴、耳鳴、眼の黄斑変性、嘔吐、脳浮腫、疼痛、急性痛および慢性痛状態、激痛、難治性疼痛、神経因性疼痛、外傷後痛、遅発性ジスキネジア、睡眠障害、ナルコレプシー、注意欠陥/多動性障害、自閉症、アスペルガー病、ならびに行為障害を含めた、神経障害および精神障害からなる群から選択される状態を治療する組成物でよく、有効量の式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩と薬学的に許容できる担体とを投与するステップを含む。組成物は、場合により、非定型抗精神病薬、コリンエステラーゼ阻害剤、Dimebon、またはNMDA受容体拮抗薬をさらに含む。そうした非定型抗精神病薬としては、その限りでないが、ジブラシドン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール、パリペリドンが挙げられ、そうしたNMDA受容体拮抗薬としては、その限りでないがメマンチンが挙げられ、そうしたコリンエステラーゼ阻害

30

40

50

剤としては、その限りでないが、ドネペジルおよびガランタミンが挙げられる。

【 0 0 2 8 】

本発明の化合物は、哺乳動物、特にヒトにおける、増殖抑制薬（たとえば、がん）、抗腫瘍薬（たとえば、固形腫瘍に対する効果）としての治療用途にも適合される。より詳細には、本発明の化合物は、悪性および良性両方の異常細胞増殖を含めた様々なヒト過剰増殖性障害の予防および治療において有用である。

【 0 0 2 9 】

本明細書で提供する化合物、組成物、および方法は、その限りでないが、循環器系、たとえば、心臓（肉腫 [血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫]、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫）、縦隔および胸膜、ならびに他の胸腔内臓器、血管腫瘍および腫瘍と関連する血管組織、

10

呼吸路、たとえば、鼻腔および中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支および肺、たとえば、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性癌（扁平細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫、中皮腫、

胃腸、たとえば、食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胃部（gastric）、膵臓（導管型腺癌（ductal adenocarcinoma）、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、腺管腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、

20

泌尿生殖路、たとえば、腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍 [腎芽細胞腫]、リンパ腫、白血病）、膀胱および/または尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）、

肝臓、たとえば、ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍（クロム親和性細胞腫、インスリノーマ、血管作用性小腸ペプチド腫瘍、島細胞腫瘍、グルカゴノーマなど）、

骨、たとえば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍 脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、および巨細胞腫瘍、

30

神経系、たとえば、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭蓋がん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳腫瘍（星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫 [松果体腫]、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、

生殖系、たとえば、婦人科、子宮（子宮内膜癌）、子宮頸（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌 [漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌]、顆粒膜 - 莢膜細胞腫瘍、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、腔（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）、および女性生殖器と関連する他の部位、胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器と関連する他の部位、

40

血液系、たとえば、血液（骨髄性白血病 [急性および慢性]、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫 [悪性リンパ腫]、

口腔、たとえば、口唇、舌、歯肉、口腔底、口蓋、および他の口腔部分、耳下腺および他の唾液腺部分、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔、および咽頭における他の部位、

皮膚、たとえば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、異形

50

成母斑、脂肪腫、アングイオーマ、皮膚線維腫、およびケロイド、
副腎：神経芽細胞腫、ならびに

結合組織および軟部組織、後腹膜および腹膜、眼（眼内の黒色腫）および付属器、乳房、
頭部またはノおよび頸部、肛門部、甲状腺、副甲状腺、副腎、および他の内分泌腺および
関連構造を含めた他の組織が関与するがん、リンパ節の続発性および未指定悪性新生物、
呼吸器および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物
を含めたがんの治療およびがんを治療する医薬の調製に有用である。

【0030】

より特定すると、本明細書で本発明に関連して使用するとき、「がん」の例として、肺
がん（NSCLCおよびSCLC）、頭頸部がん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、肛門
部のがん、胃がん、乳がん、腎臓または尿管のがん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（C
NS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍（s p i n a
l a x i s t u m o r）、または前述のがんの1つまたは複数の組合せから選択され
るがんが挙げられる。

10

【0031】

さらにより特定すると、本明細書で本発明に関連して使用するとき、「がん」の例とし
て、肺がん（NSCLCおよびSCLC）、乳がん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、肛
門部のがん、または前述のがんの1つまたは複数の組合せから選択されるがんが挙げられ
る。

【0032】

本発明の一実施形態では、非癌性状態として、皮膚の良性過形成（たとえば、乾癬）や
前立腺の良性過形成（たとえば、BPH）などのそのような過形成状態が挙げられる。

20

【0033】

上で触れたように、本発明の化合物は、以下で述べる1種または複数の追加の抗癌剤と
組み合わせて使用することができる。併用療法を使用するとき、1種または複数の追加の
抗癌剤は、本発明の化合物と逐次投与または同時投与することができる。一実施形態では
、追加の抗癌剤は、本発明の化合物を投与するより前に、哺乳動物（たとえばヒト）に投
与する。別の実施形態では、追加の抗癌剤は、本発明の化合物を投与した後に、哺乳動物
に投与する。別の実施形態では、追加の抗癌剤は、本発明の化合物の投与と同時に哺乳動
物（たとえばヒト）に投与する。

30

【0034】

本発明はまた、ヒトを含めた哺乳動物における異常細胞増殖の治療のための医薬組成物
であって、血管新生抑制薬およびシグナル伝達阻害剤からなる群から選択される1種また
は複数（好ましくは1種～3種）の抗癌剤と組み合わせた、ある量の上で規定したとおりの
式Iの化合物（前記化合物または薬学的に許容できるその塩の水和物、溶媒和物、およ
び多形体を含める）と、薬学的に許容できる担体とを含み、活性薬剤と組合せ抗癌剤の量
が、全体として考えたとき、前記異常細胞増殖を治療するのに治療上有効である医薬組成
物に関する。

【0035】

定義

40

用語「アルキル」とは、1個～20個の炭素原子、一実施形態では1個～12個の炭素
原子、別の実施形態では1個～10個の炭素、別の実施形態では、1個～6個の炭素原子
、別の実施形態では、1個～4個の炭素原子を含有する、直鎖または分枝鎖の飽和ヒドロ
カルビル置換基（すなわち、炭化水素から水素を除去して得られる置換基）を指す。その
ような置換基の例として、メチル、エチル、プロピル（n-プロピルおよびイソプロピル
を含める）、ブチル（n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチ
ルを含める）、ペンチル、イソアミル、ヘキシルなどが挙げられる。一部の例では、ヒド
ロカルビル置換基（すなわち、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールなど）
中の炭素原子の数は、接頭辞「C_{a-b}」によって示し、aは、置換基中の炭素原子の最
小数、bは最大数である。したがって、たとえば、「C₁₋₆アルキル」は、1～6個の

50

炭素原子を含有するアルキル置換基を指す。

【0036】

「アルケニル」とは、少なくとも1個の炭素間二重結合を有する直鎖、分枝鎖、または環式の基を含めて、少なくとも1個の炭素間二重結合を有する脂肪族炭化水素を指す。2～6個の炭素原子を有する中等度の大きさのアルケニルであることが好ましい。たとえば、本明細書では、用語「 C_{2-6} アルケニル」とは、その限りでないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを含めて、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$)アリーロキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルなどの上で規定したような1～5個の適切な置換基で置換されているともよい、2～6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の不飽和ラジカルを意味する。本発明の化合物が C_{2-6} アルケニル基を含んでいるとき、化合物は、純粋なE(entgegen)型、純粋なZ(zusammen)型、またはこれらの任意の混合物として存在し得る。

10

【0037】

「アルキニル」とは、少なくとも1個の炭素間三重結合を有する直鎖、分枝鎖、または環式の基を含めて、少なくとも1個の炭素間三重結合を有する脂肪族炭化水素を指す。好ましくは2～6個の炭素原子を有する低級アルキニルであることが好ましい。たとえば、本明細書では、用語「 C_{2-6} アルキニル」は、2～6個の炭素原子および1個の三重結合を有する、上で規定したような直鎖または分枝鎖炭化水素アルキニル基を意味するのに使用する。

20

【0038】

用語「シクロアルキル」とは、飽和した炭素環式分子から水素を除去して得られ、3個～14個の炭素原子を有する、炭素環式の置換基を指す。一実施形態では、シクロアルキル置換基は、3個～10個の炭素原子を有する。シクロアルキルは、3～6個の環原子を通常含んでいる単環であってもよい。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。一方、シクロアルキルは、ビシクロ[4.2.0]オクタンやデカリニルなどの、2個または3個の環が互いに縮合したものである場合もあり、「ビシクロアルキル」と呼ぶこともできる。

【0039】

用語「シクロアルキル」は、 $C_6 \sim C_{10}$ 芳香族環または5～10員ヘテロ芳香族環に縮合している置換基も包含し、このような縮合シクロアルキル基を置換基として有する基は、シクロアルキル基の炭素原子に結合している。このような縮合シクロアルキル基が1個または複数の置換基で置換されているとき、1個または複数の置換基は、別段指定しない限り、シクロアルキル基の炭素原子にそれぞれ結合している。縮合 $C_6 \sim C_{10}$ 芳香族環または5～10員ヘテロ芳香族環は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、または=Oで置換されているともよい。

30

【0040】

用語「アリール」とは、1個の環または縮合した2個もしくは3個の環を含有する芳香族の置換基を指す。アリール置換基は、6個～18個の炭素原子を有するものであってよい。一例として、アリール置換基は、6個～14個の炭素原子を有するものであってよい。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、アントラセニルなどの置換基を指すことがある。用語「アリール」は、 C_5 や C_6 炭素環などの $C_4 \sim C_{10}$ 炭素環または4～10員ヘテロ環に縮合したフェニル、ナフチル、アントラセニルなどの置換基も包含し、このような縮合アリール基を置換基として有する基は、アリール基の芳香族炭素に結合している。このような縮合アリール基が1個または複数の置換基で置換されているとき、1個または複数の置換基は、別段指定しない限り、縮合アリール基の芳香族炭素にそれぞれ結合している。縮合 $C_4 \sim C_{10}$ 炭素環または4～10員ヘテロ環は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、または=Oで置換されているともよい。アリール基の例としては、それに応じて、フェニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフタレニル(「テトラ

40

50

リニル」としても知られている)、インデニル、イソインデニル、インダニル、アントラセニル、フェナントレニル、ベンゾナフテニル(「フェナレニル」としても知られている)、およびフルオレニルが挙げられる。

【0041】

一部の例では、1個または複数のヘテロ原子を含有する環式置換基(すなわち、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル)中の原子の数は、接頭辞「A~B員」によって示し、Aは、置換基の環式部分を形成する原子の最小数であり、Bは最大数である。したがって、たとえば、5~8員ヘテロシクロアルキルとは、ヘテロシクロアルキルの環式部分中に、1個または複数のヘテロ原子を含む5~8個の原子を含有するヘテロシクロアルキルを指す。

10

【0042】

用語「水素」とは、水素置換基を指し、-Hと表記する場合もある。

【0043】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、-OHを指す。別の(1つまたは複数の)用語と組み合わせて使用するとき、接頭辞「ヒドロキシ」は、接頭辞が付いている置換基が、1個または複数のヒドロキシ置換基で置換されていることを示す。1個または複数のヒドロキシ置換基が結合している炭素を有する化合物として、たとえば、アルコール、エノール、およびフェノールが挙げられる。

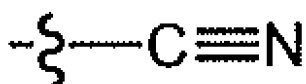
【0044】

用語「シアノ」(「ニトリル」とも呼ばれる)とは、-CNを意味し、

20

【0045】

【化4】



30

と表記する場合もある。

【0046】

用語「ハロゲン」とは、フッ素(-Fと表記する場合もある)、塩素(-Clと表記する場合もある)、臭素(-Brと表記する場合もある)、またはヨウ素(-Iと表記する場合もある)を指す。一実施形態では、ハロゲンは塩素である。別の実施形態では、ハロゲンはフッ素である。別の実施形態では、ハロゲンは臭素である。

【0047】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、合計4~14個の環原子を含有し、環原子の少なくとも1個が、酸素、窒素、または硫黄から選択されるヘテロ原子である、飽和または部分的に飽和した環構造から水素を除去して得られる置換基を指す。たとえば、本明細書では、用語「4~10員ヘテロシクロアルキル」とは、置換基が全部で4~10員の単環であることを意味する。一方、ヘテロシクロアルキルは、縮合した2個または3個の環を含み、少なくとも1個のそのような環が、ヘテロ原子(すなわち、窒素、酸素、または硫黄)を環原子として含有するものでもよい。ヘテロシクロアルキル置換基を有する基において、その基に結合しているヘテロシクロアルキル置換基の環原子は、その少なくとも1個のヘテロ原子でもよく、または環炭素原子でもよく、環炭素原子は、少なくとも1個のヘテロ原子と同じ環にあるものでもよく、もしくは環炭素原子は、少なくとも1個のヘテロ原子と異なる環にあるものでもよい。同様に、ヘテロシクロアルキル置換基の方が基または置換基で置換されている場合、その基または置換基は、少なくとも1個のヘテロ原子に結合していてもよく、または環炭素原子に結合していてもよく、環炭素原子は、少なくと

40

50

も1個のヘテロ原子と同じ環にあるものでもよく、もしくは環炭素原子は、少なくとも1個のヘテロ原子と異なる環にあるものでもよい。

【0048】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、 C_{6-10} 芳香族環または5~10員ヘテロ芳香族環に縮合した置換基も包含し、このような縮合ヘテロシクロアルキル基を置換基として有する基は、ヘテロシクロアルキル基のヘテロ原子またはヘテロシクロアルキル基の炭素原子に結合している。このような縮合ヘテロシクロアルキル基が1個または複数の置換基で置換されているとき、その1個または複数の置換基は、別段指定しない限り、ヘテロシクロアルキル基のヘテロ原子またはヘテロシクロアルキル基の炭素原子にそれぞれ結合している。縮合 C_{6-10} 芳香族環または5~10員ヘテロ芳香族環は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または=Oで置換されていてもよい。

10

【0049】

用語「ヘテロアリール」とは、5~14個の環原子を含有し、環原子の少なくとも1個がヘテロ原子(すなわち、酸素、窒素、または硫黄)であり、残りの環原子が、炭素、酸素、窒素、および硫黄からなる群から独立に選択されたものである芳香族環構造を指す。ヘテロアリールは、単環でも、または縮合した2個もしくは3個の環であってもよい。ヘテロアリール置換基の例としては、その限りでないが、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニルなどの6員環置換基、トリアゾリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, または1,3,4-オキサジアゾリル、イソチアゾリルなどの5員環置換基、ベンゾチオフラニル、イソベンゾチオフラニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、アントラニルなどの6/5員縮合環置換基、およびキノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、1,4-ベンゾオキサジニルなどの6/6員縮合環置換基が挙げられる。ヘテロアリール置換基を有する基において、その基に結合しているヘテロアリール置換基の環原子は、その少なくとも1個のヘテロ原子でもよく、または環炭素原子でもよく、環炭素原子は、少なくとも1個のヘテロ原子と同じ環にあるものでもよく、または環炭素原子は、少なくとも1個のヘテロ原子と異なる環にあるものでもよい。同様に、ヘテロアリール置換基の方が基または置換基で置換されている場合、基または置換基は、少なくとも1個のヘテロ原子に結合していてもよく、または環炭素原子に結合していてもよく、環炭素原子は、少なくとも1個のヘテロ原子と同じ環にあるものでもよく、または環炭素原子は、少なくとも1個のヘテロ原子と異なる環にあるものでもよい。用語「ヘテロアリール」は、ピリジルN-オキシド、およびピリジンN-オキシド環を含んでいる基も包含する。

20

30

【0050】

単環ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルの例としては、その限りでないが、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオフェニル(「チオフラニル」としても知られる)、ジヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリル、イソピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、トトラゾリル、ジチオリル、オキサチオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チアジアゾリル、オキサチアゾリル、オキサジアゾリル(オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル(「アゾキシミル」としても知られる)、1,2,5-オキサジアゾリル(「フラザニル」としても知られる)、または1,3,4-オキサジアゾリルを含める)、ピラニル(1,2-ピラニルまたは1,4-ピラニルを含める)、ジヒドロピラニル、ピリジニル(「アジニル」としても知られる)、ピペリジニル、ジアジニル(ピリダジニル(「1,2-ジアジニル」としても知られる)、ピリミジニル(「1,3-ジアジニル」または「ピリミジル」としても知られる)、またはピラジニル(「1,4-ジアジニル」としても知られる)を含める)、ピペラジニル、ト

40

50

リアジニル (s - トリアジニル (「1, 3, 5 - トリアジニル」としても知られる)、a s - トリアジニル (1, 2, 4 - トリアジニルとしても知られる)、および v - トリアジニル (「1, 2, 3 - トリアジニル」としても知られる) を含める)、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、およびジアゼピニルが挙げられる。

【0051】

縮合二環ヘテロアリアルールの例としては、その限りでないが、インドリジニル、ピラノピロリル、4H - キノリジニル、プリニル、ナフチリジニル、ピリドピリジニル (ピリド [3, 4 - b] - プリジニル、ピリド [3, 2 - b] - プリジニル、またはピリド [4, 3 - b] - プリジニルを含める)、プテリジニル、インドリル、イソインドリル、イソインダゾリル、ベンゾアジニル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾジアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサゾリル、インドキサジニル、アントラニリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾイソキサジニル、およびテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。

10

【0052】

縮合三環ヘテロアリアルールまたはヘテロシクロアルキルの例としては、その限りでないが、5, 6 - ジヒドロ - 4H - イミダゾ [4, 5, 1 - i j] キノリン、4, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5, 1 - h i] インドール、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイミダゾ [4, 5, 1 - j k] [1] ベンゾアゼピン、およびジベンゾフラニルが挙げられる。

20

【0053】

縮合環ヘテロアリアルールの他の例としては、その限りでないが、ベンゾ縮合ヘテロアリアルール、たとえば、インドリル、イソインドリル (「イソベンゾアゾリル」または「プソイドイソインドリル」としても知られる)、インドレニル (「プソイドインドリル」としても知られる)、イソインダゾリル (「ベンズピラゾリル」としても知られる)、ベンゾアジニル (キノリニル (「1 - ベンゾアジニル」としても知られる) またはイソキノリニル (「2 - ベンゾアジニル」としても知られる) を含める)、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾジアジニル (シンノリニル (「1, 2 - ベンゾジアジニル」としても知られる) またはキナゾリニル (「1, 3 - ベンゾジアジニル」としても知られる) を含める)、ベンゾピラニル (「クロマニル」または「イソクロマニル」を含める)、ベンゾチオピラニル (「チオクロマニル」としても知られる)、ベンゾオキサゾリル、インドキサジニル (「ベンゾイソオキサゾリル」としても知られる)、アントラニリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル (「クマロニル」としても知られる)、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル (「ベンゾチオフエニル」、「チオナフテニル」、または「ベンゾチオフラニル」としても知られる)、イソベンゾチエニル (「イソベンゾチオフエニル」、「イソチオナフテニル」、または「イソベンゾチオフラニル」としても知られる)、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジニル (1, 3, 2 - ベンゾオキサジニル、1, 4, 2 - ベンゾオキサジニル、2, 3, 1 - ベンゾオキサジニル、または 3, 1, 4 - ベンゾオキサジニルを含める)、ベンゾイソキサジニル (1, 2 - ベンゾイソキサジニルまたは 1, 4 - ベンゾイソキサジニルを含める)、テトラヒドロイソキノリニル、カルバゾリル、キサンテニル、およびアクリジニルが挙げられる。

30

40

【0054】

用語「ヘテロアリアルール」は、C₅ もしくは C₆ 炭素環などの C₄₋₁₀ 炭素環または 4 ~ 10 員ヘテロ環に縮合した、ピリジルやキノリニルなどの置換基も包含し、このような縮合ヘテロアリアルール基を置換基として有する基は、ヘテロアリアルール基の芳香族炭素またはヘテロアリアルール基のヘテロ原子に結合している。このような縮合ヘテロアリアルール基が 1 個または複数の置換基で置換されているとき、その 1 個または複数の置換基は、別段指定しない限り、ヘテロアリアルール基の芳香族炭素またはヘテロアリアルール基のヘテロ原子にそれぞ

50

れ結合している。縮合 C_{4-10} 炭素環または 4 ~ 10 員ヘテロ環は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、または = O で置換されていてもよい。

【0055】

ヘテロアールおよびヘテロシクロアルキルの追加の例として、その限りでないが、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジル、フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 (7 H) - オン、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - f] [1 , 4] オキサゼピン、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 7 - ナフチリジル、フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 7 (5 H) - オン、7, 8 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 6 (5 H) - オン、5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 7 (6 H) - オン、7, 8 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6 H) - オン、1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジル、2 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジル、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - d] アゼピン、オキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジル、オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジル、3 - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、(1 - 置換) - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 3 - イル、2 - テトラヒドロフラニル、3 - テトラヒドロフラニル、2 - テトラヒドロピラニル、3 - テトラヒドロピラニル、4 - テトラヒドロピラニル、[1 , 3] - ジオキサニル、[1 , 3] - ジチオラニル、[1 , 3] - ジオキサニル、2 - テトラヒドロチオフェニル、3 - テトラヒドロチオフェニル、2 - モルホリニル、3 - モルホリニル、4 - モルホリニル、2 - チオモルホリニル、3 - チオモルホリニル、4 - チオモルホリニル、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニル、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、4 - チアゾリジニル、ジアゾロニル、N - 置換ジアゾロニル、1 - フタルイミジニル、ベンゾオキサニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキシニル、ベンゾ [1 , 4] ジオキシニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンゾオキサラニル、ベンゾチオラニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾール [1 , 5 - a] ピリジン、ベンゾチアニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、インドリニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、3 - アザピシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニル、3 H - インドリル、キノリジニル、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インドゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルが挙げられる。前述の基は、上で列挙した基から導かれるとき、それが可能である場合、C 結合型でも N 結合型でもよい。たとえば、ピロールから導かれる基は、ピロール - 1 - イル (N 結合型) でもピロール - 3 - イル (C 結合型) でもよい。さらに、イミダゾールから導かれる基は、イミダゾール - 1 - イル (N 結合型) またはイミダゾール - 2 - イル (C 結合型) でもよい。

【0056】

置換基は、1 個または複数の水素原子に結合している少なくとも 1 個の炭素原子または窒素原子を含む場合、「置換可能」である。したがって、たとえば、水素、ハロゲン、お

10

20

30

40

50

よびシアノは、この定義の範囲内でない。

【0057】

置換基について、「置換されている」と記載する場合、置換基の炭素または窒素上にある水素置換基の場所に、非水素置換基が存在する。したがって、たとえば、置換アルキル置換基は、アルキル置換基上の水素置換基の場所に、少なくとも1個の非水素置換基が存在するアルキル置換基である。例示すると、モノフルオロアルキルは、1個のフルオロ置換基で置換されているアルキルであり、ジフルオロアルキルは、2個のフルオロ置換基で置換されているアルキルである。置換基上に2箇所以上の置換が存在する場合、各非水素置換基は、(別段記載しない限り)同一でも異なってもよいと理解すべきである。

【0058】

置換基について、「置換されていてもよい(may be substituted)」または「置換されていてもよい(optionally substituted)」と記載する場合、置換基は、(1)置換されていなくても、または(2)置換されていてもよい。置換基の炭素について、置換基のリストの1つまたは複数で置換されていてもよいと記載する場合、炭素上の水素の1個または複数(存在する限り)が、独立に選択される取捨選択可能な置換基で、個別にかつ/または一緒に置き換えられていてもよい。置換基の窒素について、置換基のリストの1つまたは複数で置換されていてもよいと記載する場合、窒素上の水素の1個または複数(存在する限り)が、独立に選択される取捨選択可能な置換基でそれぞれ置き換えられていてもよい。例となる一置換基は、 $-NR'R''$ と表記することができ、 R' および R'' は、これらが結合している窒素原子と一緒に、酸素、窒素、または硫黄から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成していてもよく、前記ヘテロシクロアルキル部分は、置換されていてもよい。 R' および R'' ならびにこれらが結合している窒素原子から形成されるヘテロ環は、部分的もしくは完全に飽和したものまたは芳香族であってよい。一実施形態では、ヘテロ環は、4~10個の原子からなる。別の実施形態では、ヘテロ環は、ピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルからなる群から選択される。

【0059】

本明細書では、用語「置換基」、「ラジカル」、および「基」を区別なく使用する。

【0060】

置換基の群について、置換基のリストの1つまたは複数で置換されていてもよいと、一まとめにして記載する場合、その群は、(1)置換可能でない置換基、(2)取捨選択可能な置換基によって置換されていない置換可能な置換基、および/または(3)取捨選択可能な置換基の1つまたは複数によって置換されている置換可能な置換基を包含し得る。

【0061】

置換基について、特定の数までの非水素置換基で「置換されていてもよい(may be substituted)」または置換されていてもよい(optionally substituted)と記載する場合、その置換基は、(1)置換されていなくてもよく、または(2)その特定の数までの非水素置換基によって、もしくは置換基上の最大数までの置換可能な位置において、どちらか少ない方で置換されていてもよい。したがって、たとえば、置換基について、3個までの非水素置換基で置換されていてもよいヘテロアリアルと記載する場合、3箇所未満の置換可能な位置を有するヘテロアリアルであれば、ヘテロアリアルが置換可能な位置を有するのと同じ数までに限り、非水素置換基で置換されていてもよいことになる。例示すると、(置換可能な位置を1箇所だけ有する)テトラゾリルであれば、1個までの非水素置換基で置換されていてもよいことになる。さらに例示すると、アミノ窒素について、2個までの非水素置換基で置換されていてもよいと記載する場合、アミノ窒素が第一級窒素なら、窒素は2個までの非水素置換基で置換されていてもよく、一方アミノ窒素が第二級窒素なら、アミノ窒素は1個までの非水素置換基だけで置換されていてもよい。

【0062】

多部分置換基に付いた接頭辞は、最初の部分だけに適用される。例示すると、用語「アルキルシクロアルキル」は、アルキルとシクロアルキルという2つの部分を含有する。したがって、 C_{1-6} アルキルシクロアルキルの C_{1-6} 接頭辞は、アルキルシクロアルキルのアルキル部分が1～6個の炭素原子を含有することを意味し、 C_{1-6} 接頭辞は、シクロアルキル部分について述べていない。さらに例示すると、ハロアルコキシアルキルの接頭辞「ハロ」は、アルコキシアルキル置換基のアルコキシ部分だけが1個または複数のハロゲン置換基で置換されていることを示す。ハロゲン置換がアルキル部分上にだけに存在するなら、置換基は、「アルコキシハロアルキル」と記載されることになる。ハロゲン置換がアルキル部分とアルコキシ部分の両方に存在するなら、置換基は、「ハロアルコキシハロアルキル」と記載されることになる。

10

【0063】

置換基について、群から「独立に選択される」と記載する場合、各置換基は、他の(1つまたは複数の)置換基と無関係に選択される。したがって、各置換基は、他の(1つまたは複数の)置換基と同一でも、異なってもよい。

【0064】

本明細書では、用語「式I」を、以下では「本発明の(1つまたは複数の)化合物」と呼ぶ場合もある。このような用語は、その水和物、溶媒和物、異性体、結晶および非結晶形態、同形体、多形体、および代謝産物を含めて、式Iの化合物のすべての形態を包含するように定義される。たとえば、式Iの化合物または薬学的に許容できるその塩は、溶媒和していない形態および溶媒和した形態で存在する場合がある。溶媒または水が固く結合しているとき、その錯体は、湿度に関係なく明確な化学量論性を有する。しかし、チャンネル溶媒和物や吸湿性化合物のように、溶媒または水の結合が弱いと、水/溶媒含有量は、湿度および乾燥条件次第となる。そのような場合では、非化学量論性が標準となる。

20

【0065】

式Iの化合物は、クラスレートまたは他の錯体として存在してもよい。本発明の範囲には、クラスレート、すなわち、前述の溶媒和物とは対照的に、薬物およびホストが化学量論量または非化学量論量で存在する薬物-ホスト包接錯体などの錯体も含める。化学量論量でも非化学量論量でもよい2種以上の有機および/または無機成分を含有する式Iの錯体も含める。得られる錯体は、イオン化したものでも、部分的にイオン化したものでも、またはイオン化していないものでもよい。このような錯体の総説については、HalebianによるJ. Pharm. Sci., 64(8), 1269~1288(1975年8月)を参照されたい。

30

【0066】

式Iの化合物は、不斉炭素原子を有する場合もある。式Iの化合物の炭素間結合は、本明細書では、実線(

【0067】

【化5】



40

)、くさび形実線(

【0068】

【化6】

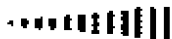


)、またはくさび形破線(

【0069】

10

【化7】



)を使用して表記することがある。不斉炭素原子への結合の表記に実線が使用されていれば、その炭素原子における考えられるすべての立体異性体(たとえば、特定の鏡像異性体、ラセミ混合物など)が含まれることを示すものとする。不斉炭素原子への結合の表記にくさび形実線または破線が使用されていれば、示した立体異性体だけが含まれることを示すものとする。式Iの化合物が2個以上の不斉炭素原子を含んでいる場合があることも考えられる。こうした化合物において、不斉炭素原子への結合の表記に実線が使用されていれば、考えられるすべての立体異性体が含まれるものであることを示すものとする。たとえば、別段記述しない限り、式Iの化合物は、鏡像異性体およびジアステレオ異性体として、またはそのラセミ体および混合物として存在し得るものとされる。式Iの化合物中の1個または複数の不斉炭素原子への結合の表記に実線が使用され、同じ化合物中の他の不斉炭素原子への結合の表記にくさび形実線または破線が使用されていれば、ジアステレオ異性体の混合物が存在することを示すものとする。

20

30

【0070】

式Iの立体異性体には、2種以上の異性を示す化合物を含めて、式Iの化合物のシスおよびトランス異性体、RおよびS鏡像異性体などの光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体、回転異性体、配座異性体、および互変異性体、ならびにその混合物(ラセミ体やジアステレオ異性体のペアなど)が含まれる。対イオンが光学活性を有する、たとえばD-乳酸もしくはL-リシンである、またはラセミ体である、たとえばDL-酒石酸もしくはDL-アルギニンである、酸付加塩または塩基付加塩も含まれる。

【0071】

ラセミ体が結晶するとき、2種の異なるタイプの結晶が考えられる。第1のタイプは、両方の鏡像異性体を等モル量で含有する均質な一形態の結晶が生成する、上で言及したラセミ化合物(真のラセミ体)である。第2のタイプは、2形態の結晶が等モル量で生成し、それぞれが単一の鏡像異性体を含む、ラセミ混合物または集成体である。

40

【0072】

式Iの化合物は、互変異性および構造異性の現象を示す場合もある。たとえば、式Iの化合物は、エノールおよびイミン型、およびケトおよびエナミン型を含めたいくつかの互変異性体形態、幾何異性体、ならびにその混合物で存在することがある。そうした互変異性体形態はすべて、式Iの化合物の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中では互変異性体の組の混合物として存在する。固体形態では、通常は一方の互変異性体が優勢である。1つの互変異性体について記載する場合があるとしても、本発明は、式Iの化合物のす

50

すべての互変異性体を包含する。

【0073】

本発明は、1個または複数の原子が、原子質量または質量数が自然界で通常見られる原子質量または質量数と異なっている原子で置き換えられていることを除き、上記式Iとして列挙した化合物と同一である、同位体標識された化合物も包含する。式Iの化合物に組み込むことのできる同位体の例として、その限りでないが²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Clなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。特定の同位体標識された式Iの化合物、たとえば、³Hや¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれている式Iの化合物は、薬物および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち³H、およびカーボン14、すなわち¹⁴C同位体は、その調製しやすさと検出性を考えると特に好ましい。さらに、ジウテリウム、すなわち²Hなどのより重い同位体で置換すると、代謝安定性がより高いために生じる特定の治療上の有利点、たとえば、*in vivo*半減期の延長または投与必要量の縮小がもたらされる場合があり、したがって状況によっては好ましいこともある。同位体標識された式Iの化合物は、一般に、以下でスキームならびに/または実施例および調製例に記載する手順を、同位体標識されていない試薬の代わりに同位体標識された試薬を用いて実施することにより調製できる。

10

【0074】

本発明の化合物は、無機酸または有機酸から導かれる塩の形で使用してもよい。特定の化合物に応じて、化合物の塩は、異なる温度および湿度の中での薬学的安定性の向上や、水または油への望ましい溶解性などの、塩の物理的性質の1つまたは複数のために、有利になる場合がある。一部の例では、化合物の塩を、化合物の単離、精製、および/または分割を助けるものとして使用する場合もある。

20

【0075】

(たとえば、*in vitro*の状況で使用するのとは対照的に、)塩を患者に投与しようとする場合、塩は、薬学的に許容できることが好ましい。用語「薬学的に許容できる塩」とは、式Iの化合物を、そのアニオンまたはカチオンがヒトによる消費に適切であると一般にみなされる酸または塩基と化合させることにより調製された塩を指す。薬学的に許容できる塩は、親化合物より水への溶解性が高いため、本発明の方法の生成物として特に有用である。医学における使用では、本発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容できる塩」である。用語「薬学的に許容できる塩」の範囲に含まれる塩は、遊離塩基を適切な有機酸または無機酸と反応させることにより一般に調製される、本発明の化合物の非毒性の塩を指す。

30

【0076】

本発明の化合物の薬学的に許容できる適切な酸付加塩としては、可能であるとき、塩化水素酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、ホウ酸、フルオロホウ酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、炭酸、スルホン酸、硫酸などの無機酸、および酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオン酸、乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、コハク酸、トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸から導かれる塩が挙げられる。適切な有機酸として、一般に、その限りでないが、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族(*araliphatic*)、ヘテロ環式、炭素環式、およびスルホン酸の部類の有機酸が挙げられる。

40

【0077】

適切な有機酸の具体例としては、その限りでないが、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、ジグルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、ステアリン酸、サリチル酸、*p*-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタ

50

ンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン酸、 α -ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸、ガラクトロン酸、アジピン酸、アルギン酸、酪酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシル硫酸、グリコヘプタン酸、グリセロリン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パルモ酸、ペクチン酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、チオシアン酸、およびウンデカン酸が挙げられる。

【0078】

さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、薬学的に許容できる適切なその塩として、アルカリ金属塩、すなわちナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、たとえばカルシウム塩またはマグネシウム塩、および適切な有機配位子を相手に形成された塩、たとえば第四級アンモニウム塩を挙げることができる。別の実施形態では、アルミニウム、アルギニン、ペンザチン、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リシン、メグルミン、オールアミン、トロメタミン、および亜鉛の塩を始めとする、非毒性の塩を形成する塩基から、塩基塩が生成される。

10

【0079】

有機塩は、第二級、第三級、または第四級アミン塩、たとえば、トロメタミン、ジエチルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、プロカインから生成することができる。塩基性窒素を含有する基は、低級アルキル(C₁~C₆)ハロゲン化物(たとえば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物)、ジアルキル硫酸塩(すなわち、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルの硫酸塩)、長鎖ハロゲン化物(すなわち、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物)、アリールアルキルハロゲン化物(すなわち、ベンジルおよびフェネチルの臭化物)他などの作用剤で四級化することができる。

20

【0080】

一実施形態では、酸および塩基の半塩、たとえば、半硫酸塩および半カルシウム塩を生成することもできる。

【0081】

通常、本発明の化合物は、本明細書に記載の状態の治療に有効な量で投与する。本発明の化合物は、任意の適切な経路によって、そのような経路に適合させた医薬組成物の形で、目的の治療に有効な用量で投与する。医学的状態の進行の治療に必要な、化合物の治療上有効な用量は、医学分野でよく知られている前臨床および臨床の手法を使用して、当業者により容易に突き止められる。用語「治療有効量」とは、本明細書では、治療対象の障害の症状の1つまたは複数がある程度軽減する、化合物投与量を指す。

30

【0082】

用語「治療する」とは、本明細書では、別段指摘しない限り、そうした用語が適用される障害もしくは状態、またはその障害もしくは状態の1つまたは複数の症状を後退させ、緩和し、その進行を阻止し、または予防することを意味する。用語「治療」とは、本明細書では、別段指摘しない限り、治療する行為を指し、「治療する」は、直前で定義したものである。用語「治療する」は、対象の補助治療およびネオアジュバント治療も包含する。

40

【0083】

本発明の化合物は、経口投与することができる。経口投与は、化合物が消化管に入るように飲み込むものでもよく、または化合物が口から直接血流に入る頬側もしくは舌下投与を用いてもよい。

【0084】

別の実施形態では、本発明の化合物は、血流中、筋肉中、または内臓に直接投与することもできる。非経口投与に適する手段としては、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内

50

、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、および皮下が挙げられる。非経口投与に適する装置としては、(微細針を含めた)針注射器、無針注射器、および注入技術が挙げられる。

【0085】

別の実施形態では、本発明の化合物は、皮膚または粘膜に局所的に、すなわち、皮膚上にまたは経皮的に投与することもできる。別の実施形態では、本発明の化合物は、鼻腔内投与または吸入投与することもできる。別の実施形態では、本発明の化合物は、直腸または膣内に投与することができる。別の実施形態では、本発明の化合物は、眼または耳に直接投与することもできる。

【0086】

化合物および/または化合物を含有する組成物の投与計画は、患者のタイプ、年齢、体重、性別、および医学的状態、状態の重症度、投与経路、ならびに用いる特定の化合物の活性を含めた様々な要素に基づく。したがって、投与計画は、広い範囲で様々となり得る。体重1キログラムあたり1日約0.01mg~約100mg程度の投与量レベルが、上で指摘した状態の治療において有用である。一実施形態では、(1回分として、または数回分に分けて投与される)本発明の化合物の合計日用量は通常、約0.01~約100mg/kgである。別の実施形態では、本発明の化合物の合計日用量は、約0.1~約50mg/kgであり、別の実施形態では、約0.5~約30mg/kg(すなわち、体重1kgあたりの本発明の化合物mg)である。一実施形態では、投薬は、0.01~10mg/kg/日である。別の実施形態では、投薬は、0.1~1.0mg/kg/日である。投与単位組成物は、このような量またはその約数を含有して日用量を構成するものであってよい。多くの例で、化合物の投与は、1日に複数回(通常は4回以下)繰り返される。1日あたりの複数回用量は通常、所望であれば、合計日用量を増やすのに使用することができる。

【0087】

経口投与では、組成物は、患者への投与量の症状による調整を考慮して、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75.0、100、125、150、175、200、250、および500ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形で提供することができる。医薬は通常、約0.01mg~約500mgの活性成分、または別の実施形態では約1mg~約100mgの活性成分を含有する。静脈内では、用量は、定速注入の際、約0.1~約10mg/kg/分の範囲であってよい。

【0088】

本発明による適切な対象には、哺乳動物対象が含まれる。本発明による哺乳動物としては、その限りでないが、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ウマ、ヒツジ、ブタ、げっ歯動物、ウサギ目、霊長類などが挙げられ、子宮内の哺乳動物も含まれる。一実施形態では、ヒトが適切な対象である。ヒト対象は、どちらの性でもよく、いずれの発育段階でもよい。

【0089】

別の実施形態では、本発明は、本明細書で列挙した状態を治療する医薬を調製するための、1種または複数の本発明の化合物の使用を含む。

【0090】

上で言及した状態を治療するために、本発明の化合物は、化合物それ自体として投与することができる。代替として、薬学的に許容できる塩は、親化合物より水への溶解性が高いため、医学的適用に適する。

【0091】

別の実施形態では、本発明は、医薬組成物を含む。そのような医薬組成物は、薬学的に許容できる担体に加えられた本発明の化合物を含む。担体は、固体、液体、または両方でもよく、0.05重量%~95重量%の活性化合物を含有してよい単位用量組成物、たとえば錠剤としての化合物に配合することができる。本発明の化合物を、標的設定可能な薬物担体としての適切なポリマーに連結することもできる。薬理活性のある他の物質が存在し

10

20

30

40

50

てもよい。

【0092】

本発明の化合物は、適切な任意の経路で、好ましくはそのような経路に適合させた医薬組成物の形で、また目的の治療に有効な用量で投与することができる。活性化合物および組成物は、たとえば、経口、直腸、非経口、または局所投与することができる。

【0093】

固体服用形態の経口投与は、たとえば、それぞれが所定の量の少なくとも1種の本発明の化合物を含有する、硬または軟カプセル剤、丸剤、カシェ剤、ロゼンジ、錠剤などの別個の単位にして行うことができる。別の実施形態では、経口投与は、粉末または顆粒の形にすることができる。別の実施形態では、経口服用形態は、たとえばロゼンジなどの舌下である。このような固体剤形では、式Iの化合物を1種または複数の佐剤と組み合わせるのが普通である。こうしたカプセル剤または錠剤は、徐放製剤を含有するものでもよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合では、剤形は、緩衝剤を含んでもよく、または腸溶コーティングを施して調製してもよい。

10

【0094】

別の実施形態では、経口投与は、液体服用形態にすることができる。経口投与用の液体剤形としては、たとえば、当分野で一般に使用される不活性希釈剤（すなわち、水）を含有する薬学的に許容できる乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。このような組成物は、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、香味剤（たとえば、甘味剤）、および/または着香剤などの佐剤も含んでよい。

20

【0095】

別の実施形態では、本発明は、非経口投与形態を含む。「非経口投与」は、たとえば、皮下注射、静脈内注射、腹腔内注射、筋肉内注射、胸骨内注射、および注入を包含する。注射製剤（すなわち、注射可能な水性または油性滅菌懸濁液）は、適切な分散剤、湿潤剤、および/または懸濁化剤を使用し、既知の技術に従って製剤することができる。

【0096】

別の実施形態では、本発明は、局所投与形態を含む。「局所投与」は、たとえば、経皮パッチやイオン導入デバイスによるものなどの経皮投与、眼内投与、または鼻腔内もしくは吸入投与を包含する。局所投与用の組成物として、たとえば、局所用のゲル、スプレー、軟膏、およびクリームも挙げられる。局所用製剤は、皮膚または他の患部を介した活性成分の吸収または浸透を高める化合物を含んでもよい。本発明の化合物を経皮的デバイスによって投与するとき、投与は、レザバーと多孔質膜のタイプまたは各種固体マトリックスのいずれかのパッチを使用して実現される。この目的のための典型的な製剤として、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、散粉剤、包帯剤、フォーム、フィルム、皮膚パッチ、ウェーハ、植込錠、スポンジ、繊維、絆創膏、およびマイクロエマルジョンが挙げられる。リポソームを使用してもよい。典型的な担体として、アルコール、水、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが挙げられる。浸透性改善剤を混ぜてもよい。たとえば、Fin n i nおよびM o r g a n、J . P h a r m . S c i .、88(10)、955~958(1999)を参照されたい。

30

40

【0097】

眼への局所投与用の製剤としては、たとえば、本発明の化合物を適切な担体に溶解または懸濁させてある点眼剤が挙げられる。眼または耳への投与に適する典型的な製剤は、pH調整された等張性滅菌食塩水中の微粒子化懸濁液または溶液からなる液滴の形にすることができる。眼または耳への投与に適する他の製剤としては、軟膏、生分解性（すなわち、被吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）および非生分解性（すなわち、シリコーン）の植込錠、ウェーハ、レンズ、ならびにニオソームやリポソームなどの微粒子系または小胞系が挙げられる。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロースポリマー、たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、もしくはメチルセルロース、またはヘテロ多糖ポリマー、たとえばゲランガムなどの

50

ポリマーを、塩化ベンザルコニウムなどの保存剤と共に混ぜることもできる。このような製剤は、イオン導入法によって送達することもできる。

【0098】

鼻腔内投与または吸入による投与では、本発明の活性化合物は、患者によって圧迫もしくはポンピングされるポンプスプレー容器から溶液もしくは懸濁液の形で、または適切な噴射剤を使用して加圧容器もしくはネブライザーからエアロゾルスプレー体裁として、好都合に送達される。鼻腔内投与に適する製剤は通常、(単独、たとえばラクトースとの乾燥ブレンドにした混合物として、またはたとえばホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合した混合型成分粒子としての)乾燥粉末の形で乾燥粉末吸入器から、または加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー(好ましくは、電気水力学を使用して微細な霧を生成するアトマイザー)、もしくはネブライザーからエアロゾルスプレーとして、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンや1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射剤を使用しもしくは使用せずに投与される。鼻腔内の使用では、粉末は、生体接着剤、たとえばキトサンまたはシクロデキストリンを含んでよい。

10

【0099】

別の実施形態では、本発明は、直腸投与形態を含む。そうした直腸投与形態は、たとえば、坐剤の形にすることができる。カカオ脂が伝統的な坐剤基剤であるが、種々の代替品を適宜使用してもよい。

【0100】

医薬分野で知られている他の担体材料および投与方式も使用してよい。本発明の医薬組成物は、有効な製剤および投与手順などの薬学のよく知られている技術のいずれによって調製してもよい。有効な製剤および投与手順に関しての上記の考慮事項は、当業界でよく知られており、標準的な教本に記載されている。薬物の製剤については、たとえば、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., ペンシルヴェニア州イーストン、1975; Libermanら編、Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, ニューヨーク州ニューヨーク、1980; およびKibbeら編、Handbook of Pharmaceutical Excipients (第3版)、American Pharmaceutical Association, ワシントン、1999で論述されている。

20

30

【0101】

本発明の化合物は、種々の状態または病態の治療において、単独で、または他の治療薬と組み合わせて使用することができる。本発明の(1つまたは複数の)化合物および他の(1つまたは複数の)治療薬は、(同じ剤形または別々の剤形で)同時に、または逐次投与することができる。例となる治療薬は、たとえば、代謝型グルタミン酸受容体作動薬であってよい。

【0102】

2種以上の化合物の「組み合わせた」投与とは、一方の存在が他方の生物学的効果を変更するのに十分なだけ時間を接近させて、2種の化合物を投与することを意味する。2種以上の化合物は、同時に、並行して、または逐次投与することができる。加えて、同時投与は、投与前に化合物を混合する、または同じ時点であるが、異なる解剖学的部位で、もしくは異なる投与経路を使用して化合物を投与することにより、実施することもできる。

40

【0103】

語句「並行投与」、「共投与」、「同時投与」、および「同時に投与する」とは、化合物を組み合わせ投与することを意味する。

【0104】

本発明は、上述の治療方法を実施する際の使用に適するキットをさらに含む。一実施形態では、キットは、本発明の化合物の1種または複数を含む第1の剤形と、剤形の容器とを、本発明の方法を実施するのに十分な量で収容する。

【0105】

50

別の実施形態では、本発明のキットは、1種または複数の本発明の化合物を含む。

【0106】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物を調製するのに有用な新規な中間体に関する。

【0107】

一般合成スキーム

式Iの化合物は、以下で述べる方法、ならびに有機化学の分野で知られている合成方法または当業者によく知られている修飾および誘導体化によって調製することができる。本明細書で使用する出発材料は、市販されており、または当分野で知られている型どおりの方法(COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS、第I~XII巻(Wiley-Interscience刊)などの標準の参考書籍に記載されている方法など)によって調製することができる。好ましい方法として、その限りでないが、以下に記載の方法が挙げられる。

10

【0108】

以下の合成シーケンスのいずれの際も、問題の分子のいずれかにある感受性基または反応性基を保護することが必要かつ/または望ましいといえる。これは、参照により本明細書に援用される、T.W.Green、Protective Groups in Organic Chemistry、John Wiley & Sons、1981; T.W.GreenおよびP.G.M.Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry、John Wiley & Sons、1991; ならびにT.W.GreenおよびP.G.M.Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry、John Wiley & Sons、1999に記載の保護基などの、従来の保護基によって実現することができる。

20

【0109】

式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩は、以下で論述する反応スキームに従って調製することができる。別段指摘しない限り、スキームにおける置換基は、上記のように規定される。生成物の単離および精製は、当業の化学者に知られている標準の手順によって実現される。

【0110】

スキーム、方法、および実施例で使用する種々の記号、上付き文字、および下付き文字は、表示の都合のため、かつ/またはそれらがスキームに導入される順番を反映させるために使用し、添付の特許請求の範囲にある記号、上付き文字、または下付き文字に必ずしも対応するものでないことは、当業者に理解されよう。スキームは、本発明の化合物の合成において有用な方法の典型である。それらスキームは、本発明の範囲に何ら制約を課さない。

30

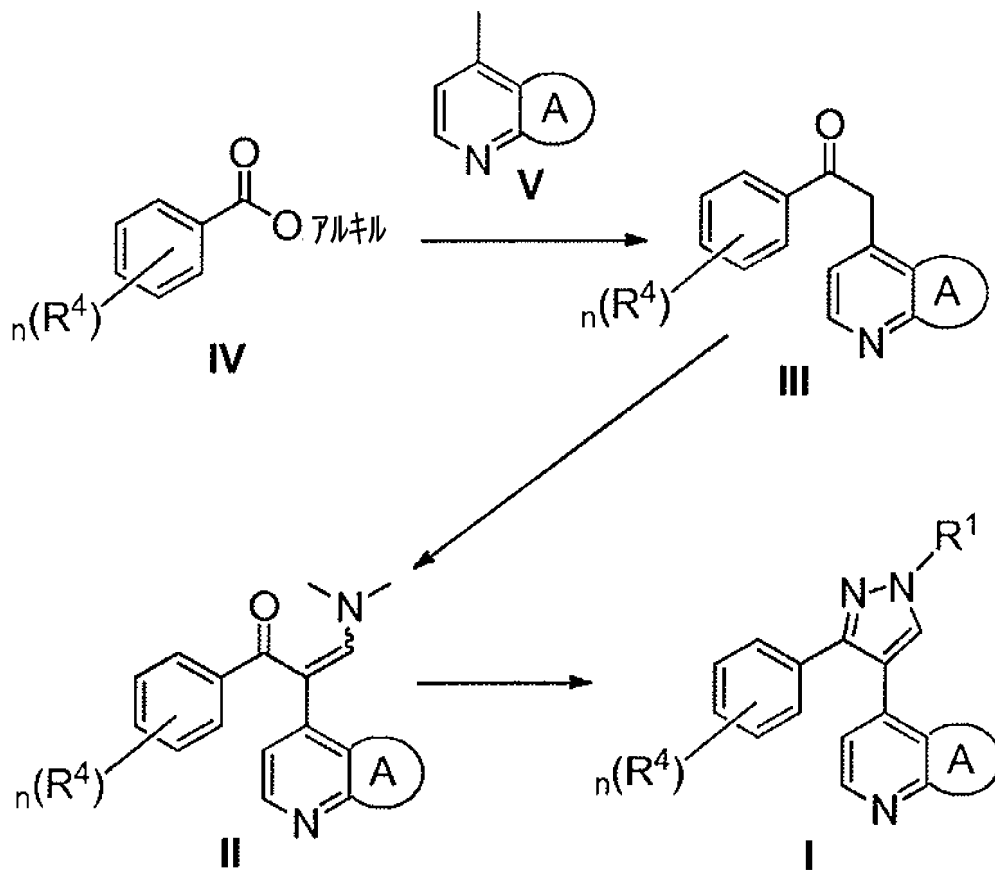
【0111】

実験手順および作業実施例

【0112】

【化 8】

スキーム 1



10

20

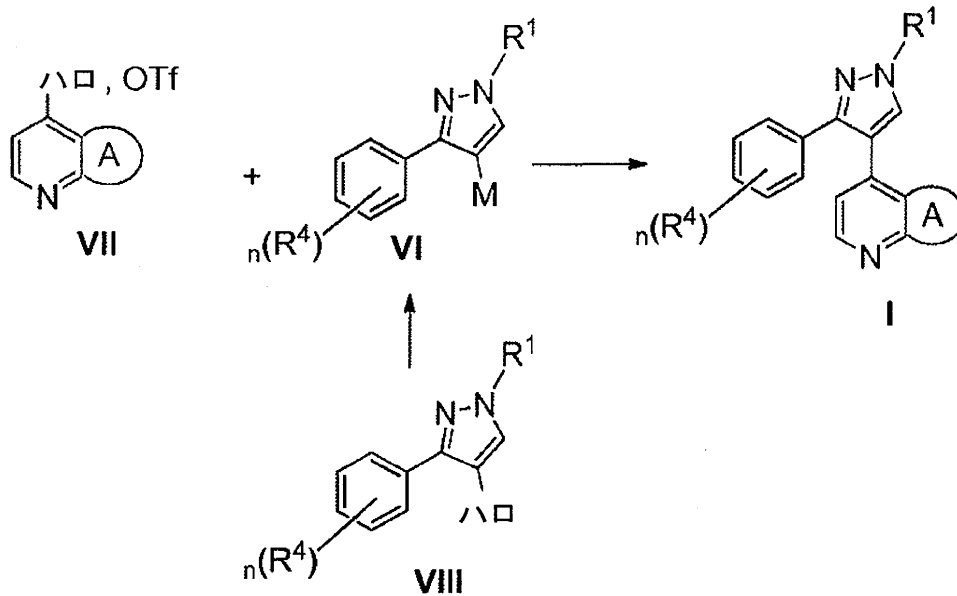
式 I の化合物は、スキーム 1 に示す一般手順に従って合成することができる。式 V のピ
 コリンを、テトラヒドロフラン (THF) またはエチルエーテル中にて、LDA、NaH
 MDS、LiHMDS などの、適切な強度の非求核性塩基で処理し、次いで式 IV の安息
 香酸エステルと反応させて、ケトン III を得ることができる。ケトン III を、無溶媒
 で (neat)、または CH_2Cl_2 などの非反応性溶媒を用い、Bredereck 試
 薬または DMF-DMA で処理することにより、ピローグアミド II を得ることができ
 る。エタノール (EtOH)、イソプロパノール、またはメタノール (MeOH) などの
 アルコール溶媒中にて、室温 ~ 100 の範囲の温度で、 R^1 で置換されたヒドラジン
 を付加すると、式 I のピラゾールが得られる。

30

【 0 1 1 3 】

【化9】

スキーム2



10

20

式 I の化合物は、スキーム 2 に示す一般手順に従って合成することもできる。M がボロン酸またはピナコールボランであるとき、中間体 VI の生成は、最初に、式 VII のハロ化合物において、 $n\text{-BuLi}$ 、 sec-BuLi 、または tert-ブチルリチウム などのアルキル金属試薬、またはアルキルグリニャール（この場合、イソプロピルマグネシウムクロリド - 塩化リチウム錯体が好ましい）と、ハロゲン - 金属交換を行うことにより実現できる。この金属化学種をトリアルコキシボレートまたは 2 - イソプロポキシ - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロンで処理すると、対応するボロン酸またはピナコールボラン VI が得られる。ピナコールボランは、対応するハロゲン化合物 VII から、ジメチルアセトアミド、好ましくはジメチルホルムアミド (DMF)

などの極性溶媒中にて、パラジウム触媒、好ましくは Pd(dppf)Cl_2 の存在下、 KF 、 K_2CO_3 、 K_3PO_4 、または好ましくは Cs_2CO_3 などの塩基の存在下、50 ~ 120 (80 ~ 100 が好ましい) の範囲の温度で、ビス(ピナコラト)ジボロンと結合させることにより調製してもよい。ボロン酸またはピナコールボラン VI を、当業者によく知られている、パラジウムを触媒とする標準のクロスカップリング反応条件下で、ハロゲン化合物 / トリフレート VII と結合させて、式 I の化合物を得ることができる [Suzuki, A., Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147 ~ 169 (1999), Miyaura および Suzuki, Chemical Reviews, 95, 2457 ~ 2483 (1995)]

より詳細には、DMF などの適切な有機溶媒中にて、式 VII のアリアルヨージネート、プロメート、またはトリフレートを、1 ~ 3 当量のアリアルピナコールボラン、および 2 ~ 5 当量の Cs_2CO_3 などの適切な塩基と合わせる。0.02 当量のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などのパラジウム触媒を加え、反応混合物を 1 ~ 24 時間 60 ~ 100 の範囲の温度に加熱する。他の多くの条件を使用することができるので、反応は、この溶媒、塩基、または触媒を用いることに限定されない。

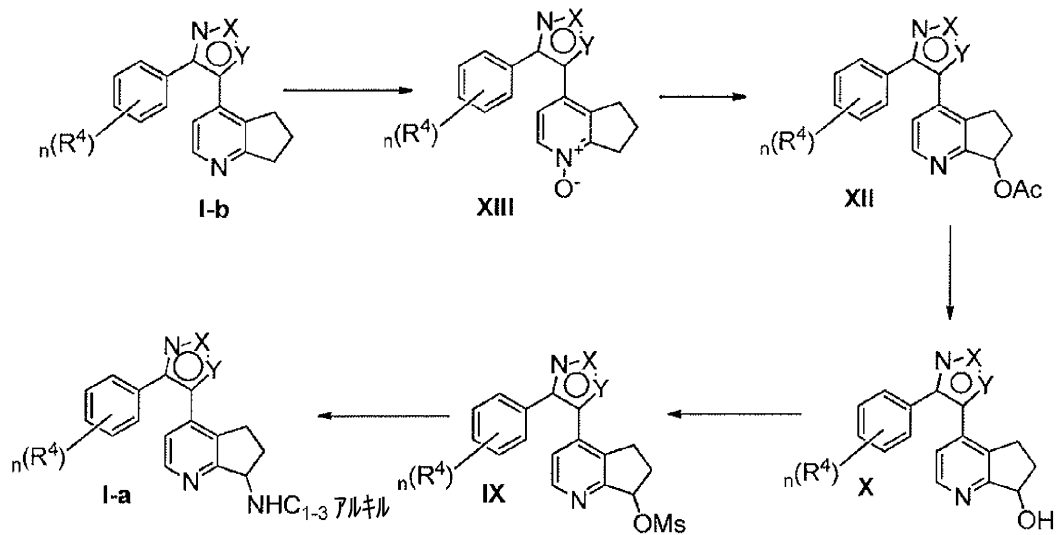
30

40

【0114】

【化10】

スキーム3



10

式 I - a の 7 - アミノ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジンは、スキーム 3 に記載のとおり調製することができる。化合物 I - b (スキーム 1 または 2 に記載の一般手順に従って調製する) は、 CH_2Cl_2 などの適度に不活性な溶媒中で、酢酸中の過酸化水素または m - クロロ過安息香酸などの酸化剤を使用して、N - オキシド X I I I に変換することができる。X I I を室温 ~ 110 (75 ~ 110 が好ましい) の範囲の温度にて無水酢酸で処理すると、式 X I I の酢酸エステルが得られる。アルコール X を得るための X I I の加水分解は、水酸化ナトリウムもしくはカリウムまたは炭酸ナトリウムもしくはカリウムなどの無機塩基水溶液、および Me OH や Et OH などのアルコール共溶媒を用い、室温 ~ 100 の範囲の温度で実施することができる。X のメシレート I X への変換は、 CH_2Cl_2 、THF、またはアセトニトリルなどの溶媒中にて、メタンスルホニル無水物または塩化メタンスルホニルを用い、-20 ~ 50 (0 ~ 室温が好ましい) の範囲の温度で行うことができる。メシレート I X を、THF やジオキサンなどの極性非求核性溶媒中にてアルキルアミンで処理すると、I - a が得られる。

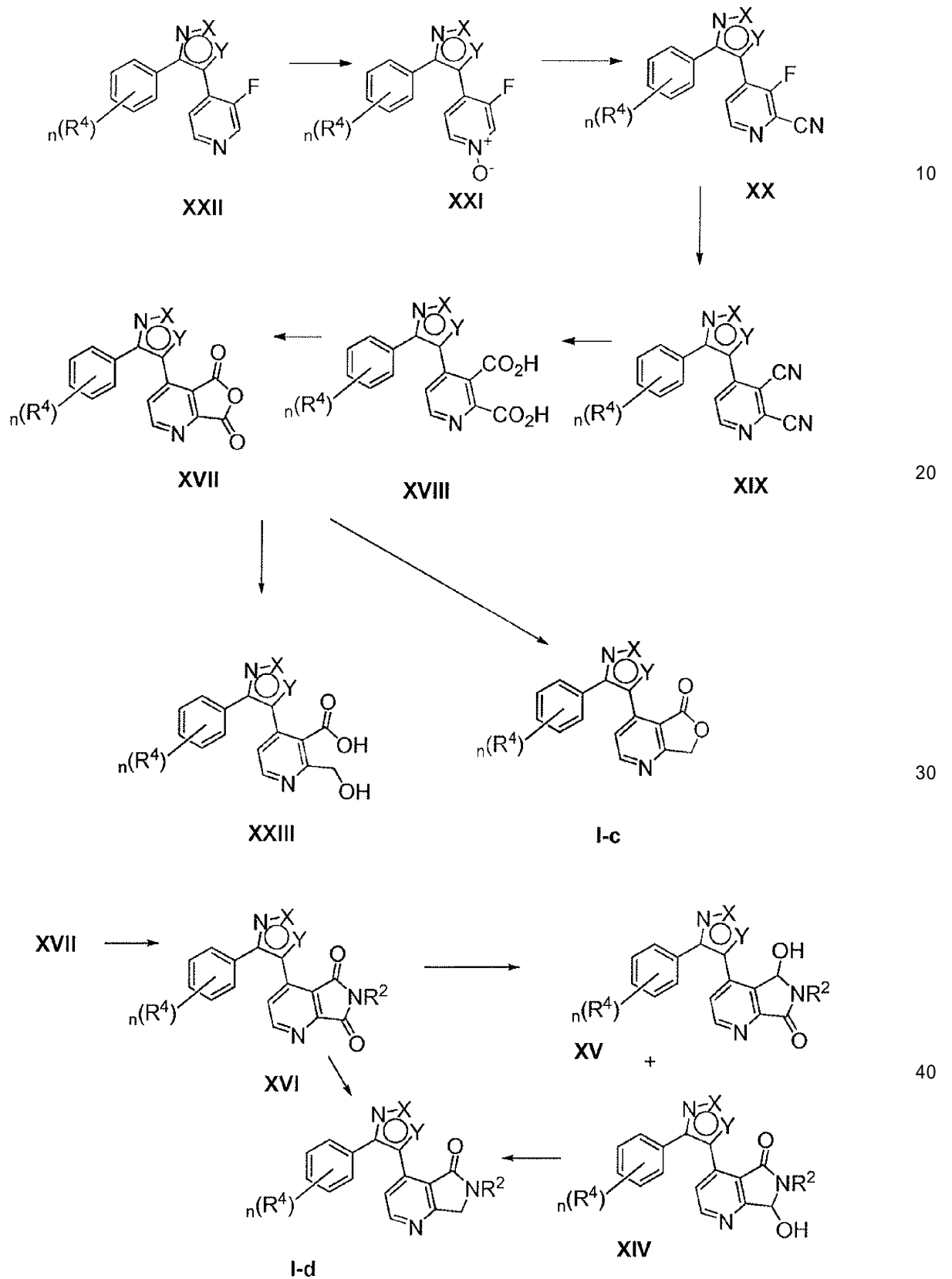
20

30

【0115】

【化 1 1】

スキーム 4



式 I - c のラクトンおよび式 I - d のラクタムは、スキーム 4 において概略を示すとおりに調製することができる。フルオロピリジン XXI (スキーム 1 および 2 に記載の一

10

20

30

40

50

般法を使用して調製する)は、スキーム3の説明において記載した一般法を使用して、N-オキシドXXIに変換することができる。THF中にて、触媒量の塩化ジメチルカルバモイルの存在下または非存在下、0 ~ 溶媒還流の範囲の温度において、XXIをテトラメチルシリルシアニドで処理すると、式XXのニトリルが得られる。ジニトリルXIXは、THF、ジメチルスルホキシド(DMSO)、またはDMF中にて、室温~50の範囲の温度で、XXを、シアン化テトラアルキルアンモニウム(たとえば、シアン化テトラブチルアンモニウム)やシアン化カリウムまたはナトリウムなどのシアン化物供給源で処理することにより調製できる。XIXの二酸XVIIへの変換は、0 ~ 110の範囲(75 ~ 100が好ましい)の温度において、水酸化ナトリウムまたはカリウム(水酸化カリウムが好ましい)水溶液で処理することにより実現できる。無水物XVIIは、無溶媒で、または溶媒としての酢酸を用い、75 ~ 100にて、二酸XVIIを無水酢酸で処理して得ることができる。XVIIを水素化ホウ素ナトリウム/酢酸で還元すると、アルコール-酸XXIIIが得られ、次いでこれを、Inoueら(Synthesis、1、113、1997)が記載しているとおりに酢酸/無水酢酸を使用して環化して、ラクトン1-cを得る。ラクトンI-cは、共通の無水物中間体XVIIから、酢酸中にて25 ~ 100(50 ~ 80が好ましい)で亜鉛を用いる位置選択的還元によって調製することもできる。

10

【0116】

ラクタムI-dは、以下のとおりに調製することができる。酢酸中にて、触媒量の無水酢酸の存在下または非存在下、75 ~ 110の温度で、XVIIをアンモニアまたは第一級アミンと反応させると、式XVIのフタルアミドが得られる。酢酸中にて25 ~ 100(50 ~ 80が好ましい)で亜鉛を用い、XVIを位置選択的に還元すると、式I-dのラクタムが得られる。I-dは、MeOHなどのアルコール性溶媒中にて水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化物試薬を用い、XVIを段階的に還元して、式XIVとXVのアルコールの混合物を得ることにより調製してもよい。これらをクロマトグラフィーによって分離し、次いで、トリフルオロ酢酸(TFA)などの適切な強酸中のトリエチルシランなどの水素化物供給源を、無溶媒で、または共溶媒としてのCH₂Cl₂と共に使用して、XIVをさらに還元すると、I-dを得ることができる。この変換は、室温~還流温度で実施することができる。

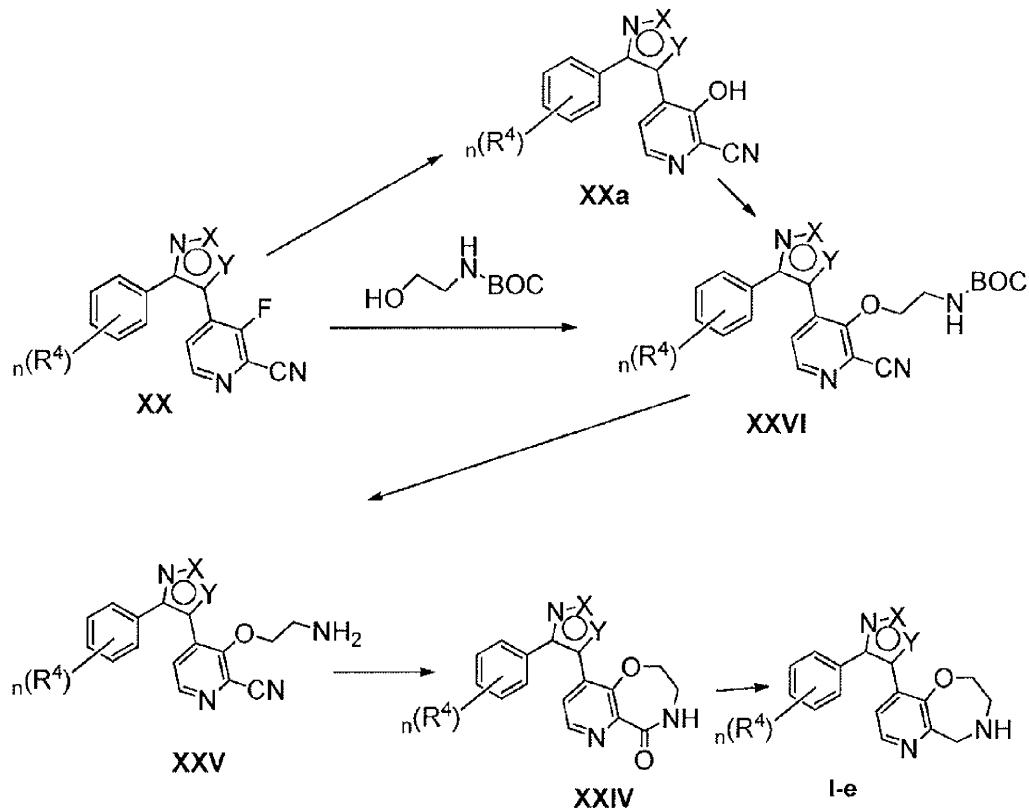
20

【0117】

30

【化 1 2】

スキーム 5



10

20

30

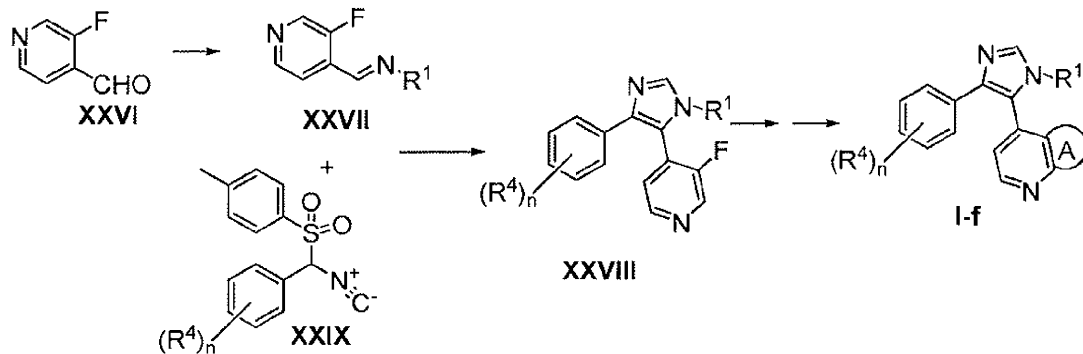
40

式 I - e のオキサゼピンは、スキーム 5 に示すとおりに調製する。フルオロシアノ化合物 XX を、THF やジオキサンなどの非求核性非反応性溶媒中にて、0 ~ 50 (10 ~ 25 が好ましい) の範囲の温度において、リチウムもしくはナトリウムヘキサメチルジシラジド、または好ましくは水素化ナトリウムを用いて生じさせた N - Boc エタノールアミンのアニオンで処理して、エーテル XXVI を得る。式 XXVI の化合物は、Ismail ら (Syn. Comm. 34, 751, 2004) が記載している手順に従って、化合物 XX を 2 - (メチルスルホニル) エタノールおよび水素化ナトリウムで処理して、ヒドロキシル化合物 XXa を得ることによっても調製でき、次いでこれを当業者によく知られている標準のカップリング反応条件下で XXVI に変換することができる [Mitsunobu, O., Synthesis, 1~28 (1981)]。より詳細には、THF などの適切な有機溶媒中で、式 XXa のヒドロキシアール化合物を、1 ~ 2 当量の N - Boc エタノールアミン、1 ~ 2 当量のトリフェニルホスフィン、および 1 ~ 2 当量のジイソプロピルジアゾカルボキシレートと合わせる。反応混合物を 0 ~ 室温の範囲の温度で 1 ~ 24 時間攪拌する。TFA / CH₂Cl₂ または HCl / MeOH を用いて Boc 基を除去して XXV の酸性塩を得ることにより遊離アミンを調製する。25 ~ 100 (75 ~ 90 が好ましい) において水酸化ナトリウムまたはカリウム水溶液で XXV を処理すると、ラクタム XXIV が得られる。オキサゼピン I - e を得るための XXIV の還元は、THF などの非反応性溶媒中で水素化アルミニウムリチウム (LAH) やボランなどの水素化物還元剤を使用して、または酢酸中にて 50 ~ 還流 (100 が好ましい) で亜鉛を使用して実現することができる。

【0118】

【化 1 3】

スキーム 6



式 I - f のイミダゾールは、スキーム 6 に示すとおりに調製することができる。イミン XXVII は、ジエチルエーテル、好ましくは tert - ブチルメチルエーテルなどの適度に不活性な溶媒中にて、アルデヒド XXVI と R¹ で置換された第一級アミンとを、0 ~ 50 °C、好ましくは室温で反応させて生成することができる。トルエン・スルホニルメチルイソシアニド [tosmic] 試薬 XXIX は、文献 (Organic Syntheses, Wiley & Sons : New York, 2004, Collect. 10 巻、692 頁) に記載されている 2 ステップの一般手順に従って調製する。次いで、ジメチルアセトアミド、1 - メチル - 2 - ピロリジノン (NMP)、好ましくは DMF などの、適度に極性で不活性な溶媒中にて、Na₂CO₃、好ましくは K₂CO₃ などの炭酸塩塩基を用い、イミン XXVII と tosmic 試薬 XXIX を、0 ~ 50 °C、好ましくは室温で反応させることにより、イミダゾール XXVIII を生成する。中間体 XXVIII を、スキーム 3 ~ 5 に記載の一般手順に従ってさらに反応させて、式 I - f の化合物を得ることができる。

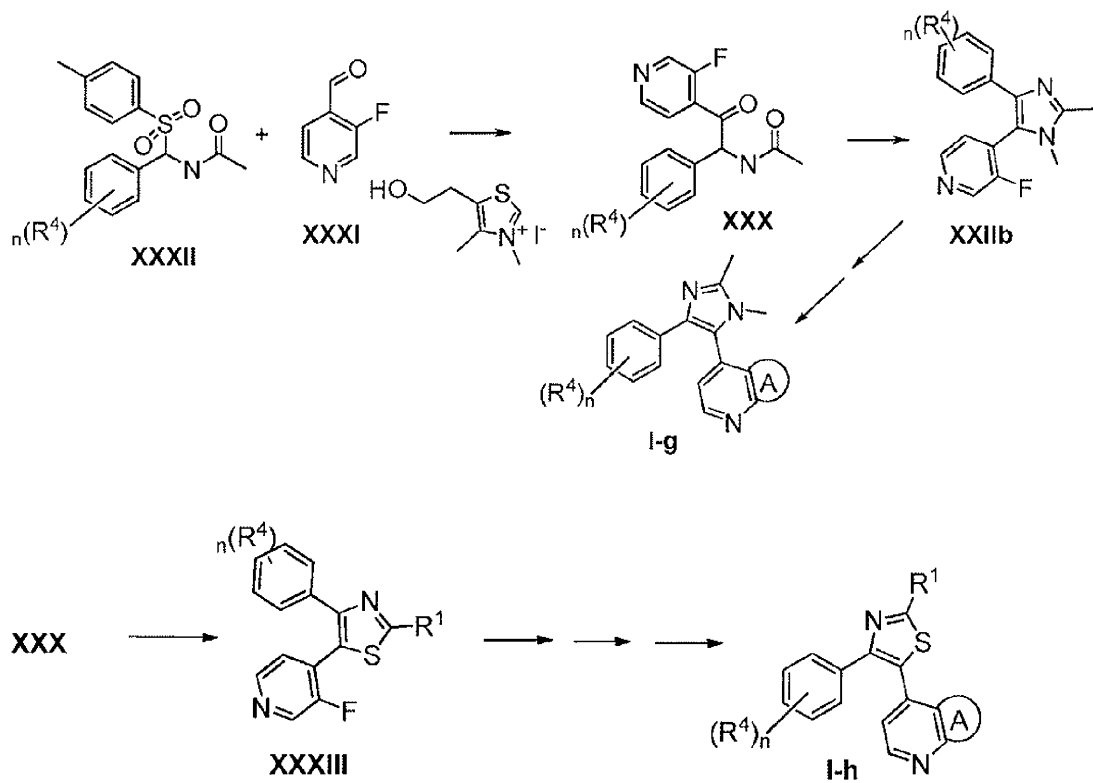
20

【 0 1 1 9】

30

【化 1 4】

スキーム 7



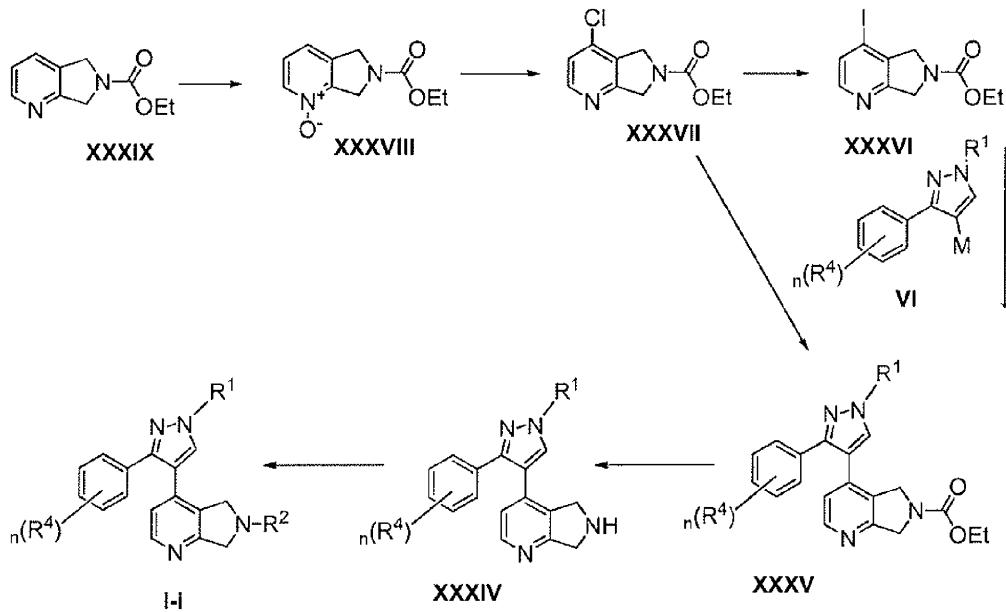
式 I - g のジメチルイミダゾールおよび式 I - h のチアゾールの調製は、スキーム 7 に記載している。J . A . Murray ら (J . Am . Chem . Soc . 2001、123、9696 ~ 9697) が記載している手順に従って、XXXII をアルデヒド XXXI、チアゾリウム触媒、およびトリエチルアミンで典型的に処理して、アミドケトン XXX を得、これを単離せずに使用する。MeOH や EtOH などのアルコール溶媒中にて、酢酸の存在下、メチルアミンと縮合させると、XXIIb が得られ、これをスキーム 3 ~ 5 に記載の一般手順に従ってさらに反応させて、式 I - g の化合物を得ることができる。アミドケトン XXX を、トルエン中、還流にて Lawesson 試薬で処理して、チアゾール中間体 XXXIII を得ることもでき、これをスキーム 3 ~ 5 に記載の一般手順に従ってさらに反応させて、式 I - h の化合物を得ることができる。

【 0 1 2 0 】

30

【化 15】

スキーム 8



10

20

式 I - i の化合物は、スキーム 8 に記載のとおり調製することができる。エチル 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 (7 H) - カルボキシレート X X X I X を、m - クロロ過安息香酸や過酸化水素 / 酢酸などの酸化剤で処理すると、N - オキシド X X X V I I を得ることができる。DMF や NMP などの適度に極性であるが不活性な溶媒中にて、0 ~ 50 (0 ~ 室温が好ましい) の範囲の温度でオキシ塩化リン、または好ましくは塩化オキサリルを使用して塩素化すると、2 - クロロおよび 4 - クロロ (式 X X X V I I) 派生成物の混合物が得られる。中間体 X X X V I I を、スキーム 2 に記載の一般手順に従ってメタロピラゾール V I と結合させると、式 X X X V の化合物を得ることができる。中間体 X X X V I I は、アセトニトリル中でヨウ化ナトリウムと共に還流させることにより、対応するヨウ化物 X X X V I に変換することもできる。ヨウ化物 X X X V I も、スキーム 2 に記載の一般手順に従ってメタロピラゾール V I と結合させて、式 X X X V の化合物を得ることができる。カルバメート X X X V を、EtOH や MeOH などのアルコール溶媒中、室温 ~ 還流 (還流が好ましい) にて、水酸化カリウムまたはナトリウム水溶液で処理すると、アミン X X X I V が得られる。この材料を、式 I - i の化合物の N - アルキルアミン、アミド、およびスルホンアミドに変換することができる。たとえば、R² が置換カルボニルである式 I - i の化合物 (アミド) は、THF や酢酸エチル (EtOAc) などの溶媒中にて、アミドカップリング剤 (トリエチルアミンを加えたプロピルホスホン酸無水物 (T3P) が好ましい) を使用して、置換カルボン酸を X X X I V と結合させることにより調製できる。同様に、R² が置換スルホニルである式 I - i の化合物 (スルホンアミド) は、THF や CH₂Cl₂ などの非反応性溶媒中にて、ジイソプロピルエチルアミンやトリエチルアミンなどの非求核性塩基の存在下、化合物 X X X I V を置換塩化スルホニルで処理することにより調製できる。

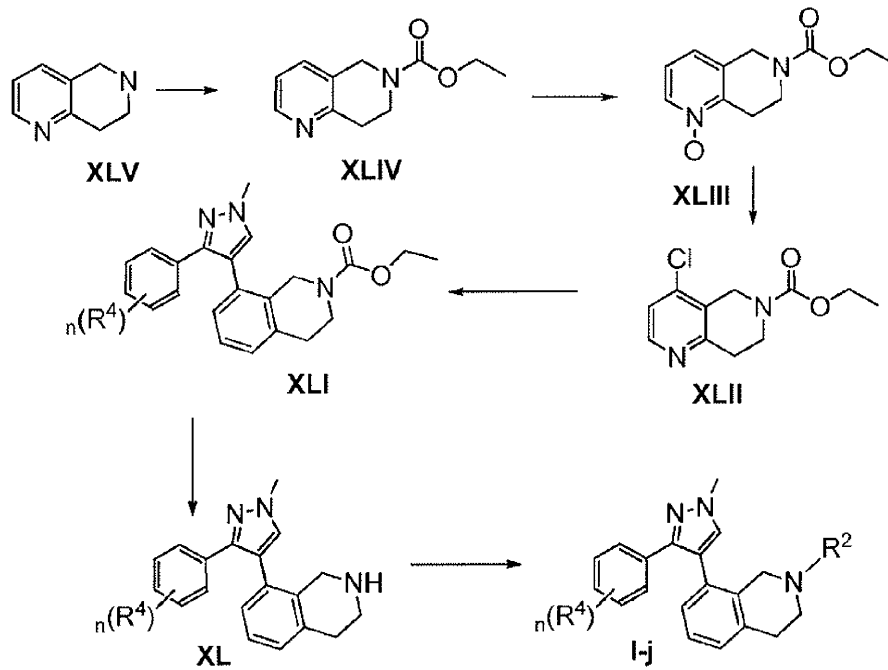
30

40

【 0 1 2 1 】

【化 1 6】

スキーム 9



10

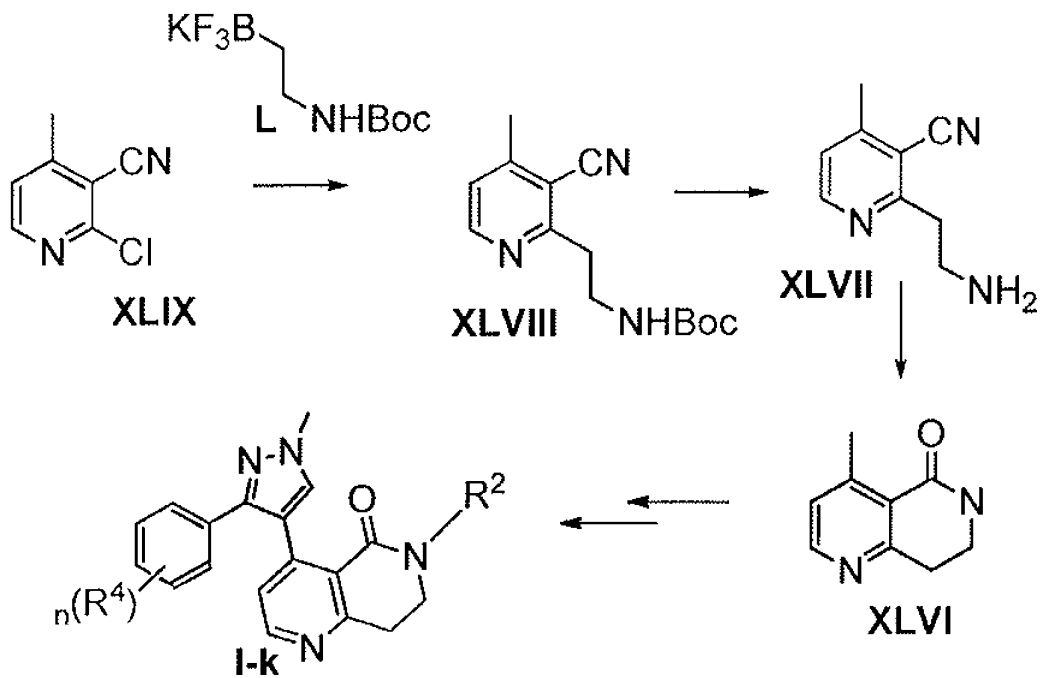
20

式 I - j の化合物は、スキーム 9 に示すとおりに調製することができる。THF または CH₂Cl₂ 中にて、クロロギ酸エチル、およびトリエチルアミンなどの非求核性塩基を使用して、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン XLV を、カルバミン酸エチル XLIV に変換する。スキーム 8 に記載したとおりの、化合物 I - i の調製に使用した一般手順に従って、この中間体を式 I - j の化合物に変換することができる。

【 0 1 2 2 】

【化17】

スキーム 10

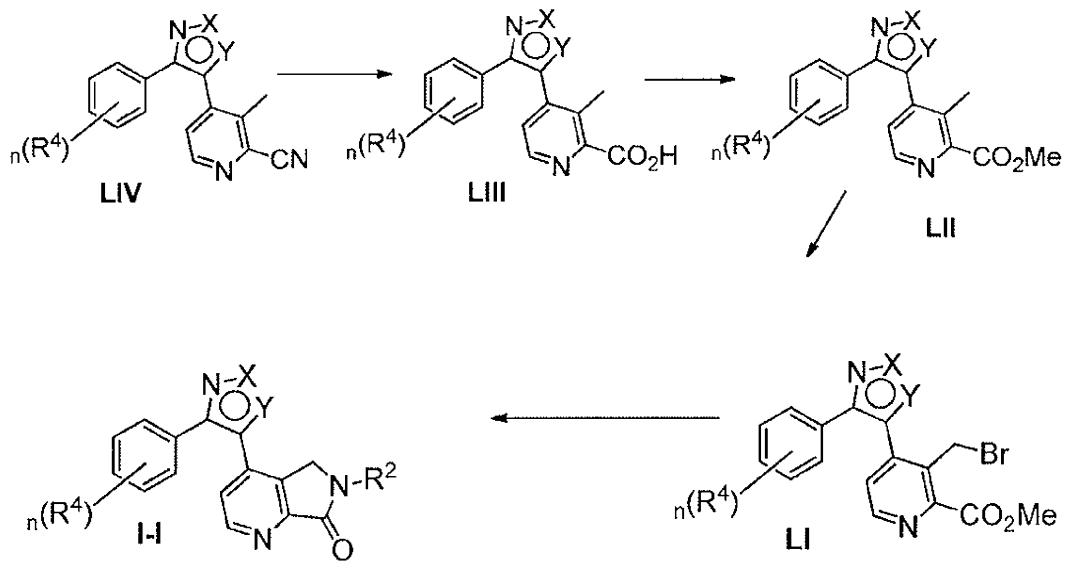


式 I - k のラクタムは、スキーム 10 に記載のとおり調製する。トルエンと水の混合物中にて、2 ~ 5 当量の Cs_2CO_3 および触媒量 (0.01 ~ 0.10 当量) の $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ の存在下、封管中またはマイクロ波加熱による約 75 ~ 約 125 の温度において、クロロシアノピコリン XLIX を、1 ~ 2 当量のカリウムトリフルオロホウ酸塩 L で処理して、化合物 XLVIII を得る。無溶媒もしくは CH_2Cl_2 溶液中で TFA を用い、または MeOH もしくは EtOH 中で HCl を用い、Boc 保護基を除去すると、化合物 XLVII が得られ、次いでこれを NaOH 水溶液中にて 50 ~ 100 で加熱することにより環化して、ラクタム XLVI を生成することができる。化合物 XLVI は、式 I の化合物の調製に使用したスキーム 1 に記載の一般手順に従って、式 I - k の化合物に変換することができる。

【0123】

【化18】

スキーム 11



10

20

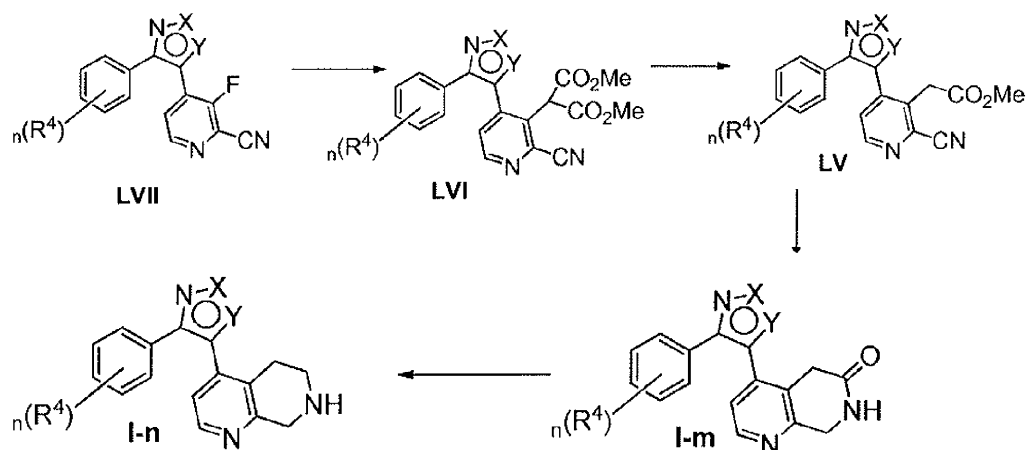
式 I - 1 の 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 7 (6 H) - オンは、スキーム 11 に示すとおりに調製することができる。式 LIV の 2 - シアノ - 3 - メチルピリジン (スキーム 2 の一般手順に従って調製する) は、水酸化ナトリウムまたはカリウム水溶液を、共溶媒としての MeOH または EtOH と共に使用して、高めの温度で加水分解すると、式 LII の酸となる。触媒量の硫酸の存在下、50 ~ 100 で MeOH とエステル化すると、化合物 LII が得られる。この材料を、四塩化炭素または CH_2Cl_2 中にて、過酸化ベンゾイルや 2,2'-アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) (AIBN) などの触媒量のラジカル開始剤を用い、50 ~ 85 において N - プロモスクシンイミドで臭素化すると、化合物 LI を得ることができる。THF やアセトニトリルなどの非反応性極性溶媒中にて、炭酸カリウムまたはナトリウム、好ましくはジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンなどの非求核性塩基を用い、0 ~ 50 の温度 (室温が好ましい) において、LI を、 R^5 で置換された第一級アミンで処理することにより、化合物 I - 1 を生成することができる。

30

【0124】

【化19】

スキーム 12



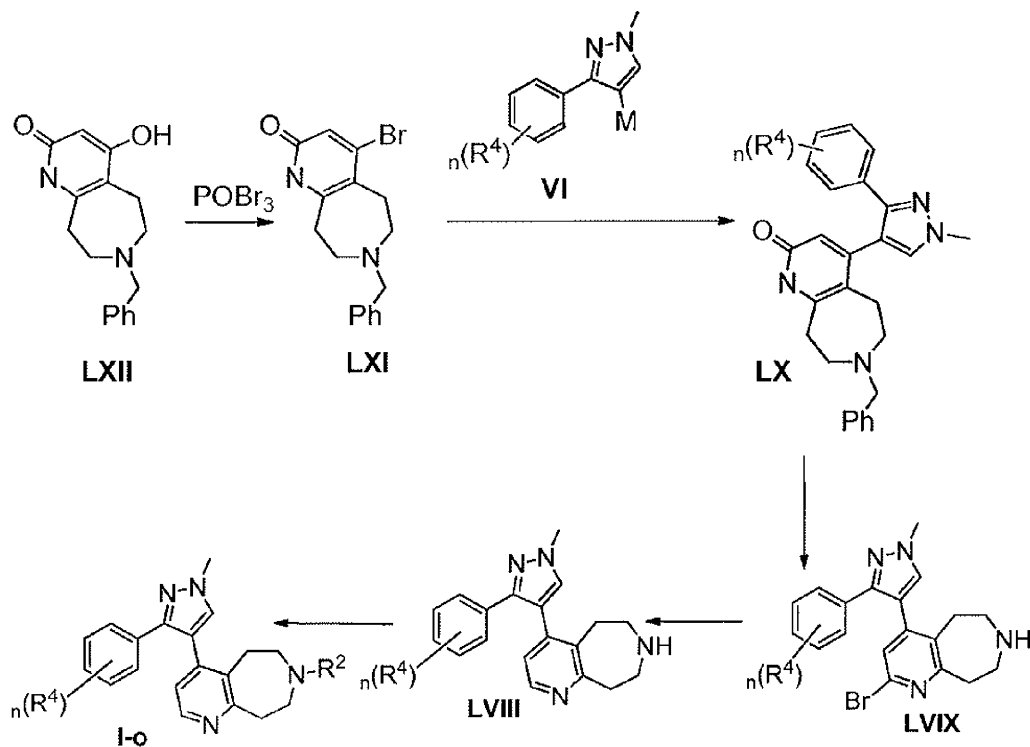
40

50

式 I - m の 7, 8 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 6 (5 H) - オンおよび式 I - n の 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 7 - ナフチリジンは、スキーム 12 に示すとおりに合成する。NMP や DMF などの極性溶媒中にて、化合物 L V I I を 50 ~ 110 で 1 ~ 1.5 当量のジメチルマロン酸ナトリウムと反応させて、式 L V I のジエステルを得る。DMSO 中の 1 ~ 1.5 当量の塩化リチウムおよび 2 当量の水と共に 50 ~ 100 の間で加熱することにより、この材料の脱炭酸を達成して、エステル L V を得る。酢酸中でパラジウム活性炭を用い、L V を水素化分解すると、ラクタム I - m が得られ、これを、室温 ~ 還流にて、ボラン - THF 錯体または THF 中の水素化アルミニウムリチウムなどの水素化物還元剤で処理することにより、式 I - n の化合物に変換することができる。

【 0 1 2 5 】
【 化 2 0 】

スキーム 13



式 I - o の 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2, 3 - d] アゼピンは、スキーム 13 に示すとおりに調製する。化合物 L X I I (N - B o c - 4 - ピペリドンの代わりに N - ベンジル - 4 - ピペリドンを用い、WO2007140213 に記載されている一般手順に従って調製する) を、無溶媒で、または CH₂Cl₂ などの適度に非反応性の溶媒中にて、三臭化リンやオキシ臭化リンなどの臭素化剤で処理して、化合物 L X I を得る。化合物 L X は、スキーム 2 で示した一般手順に従って、臭化物 L X I と式 V I のピナコールボランによって調製することができる。L X をプロモピリジン L V I X にする変換は、無溶媒で、または CH₂Cl₂ などの適度に非反応性の溶媒中にて、三臭化リンやオキシ臭化リンなどの臭素化剤と反応させることにより実現できる。式 L V I I I の化合物を生成するための水素化脱ハロゲン化は、ラネーニッケルまたはパラジウム炭素を用いた水素化によって実施し、この材料を、化合物 I - i の合成についてスキーム 8 に記載したのと同様にしてさらに誘導体化すると、式 I - o の化合物を得ることができる。

【 0 1 2 6 】

10

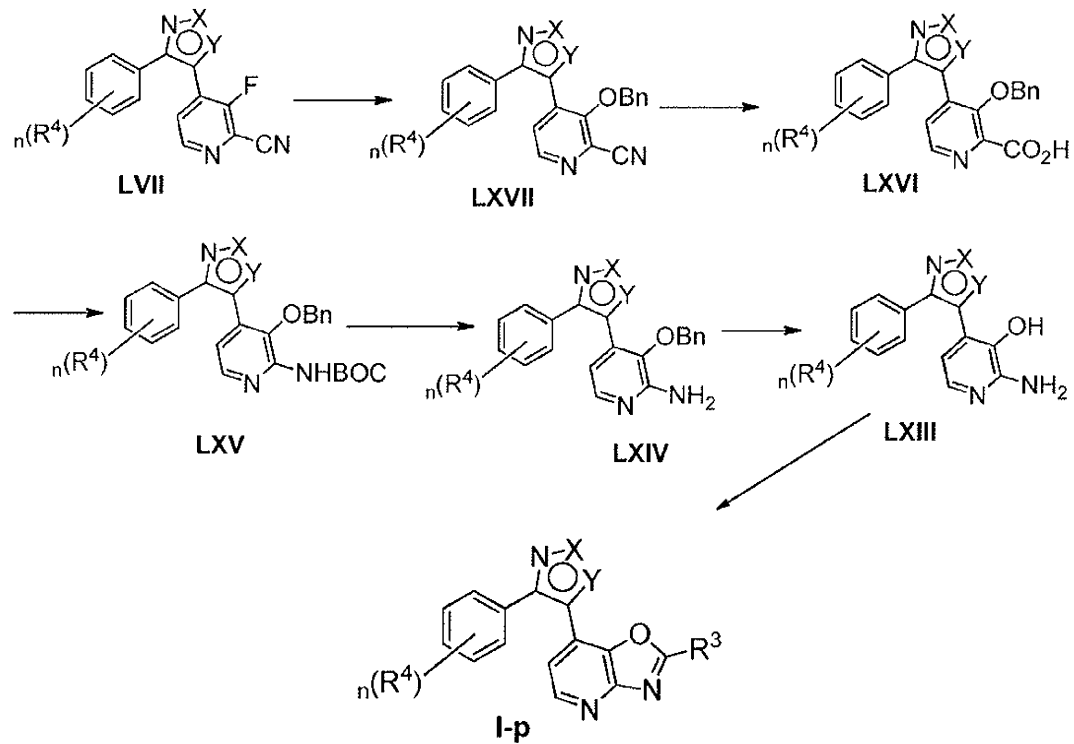
20

30

40

【化 2 1】

スキーム 14



10

20

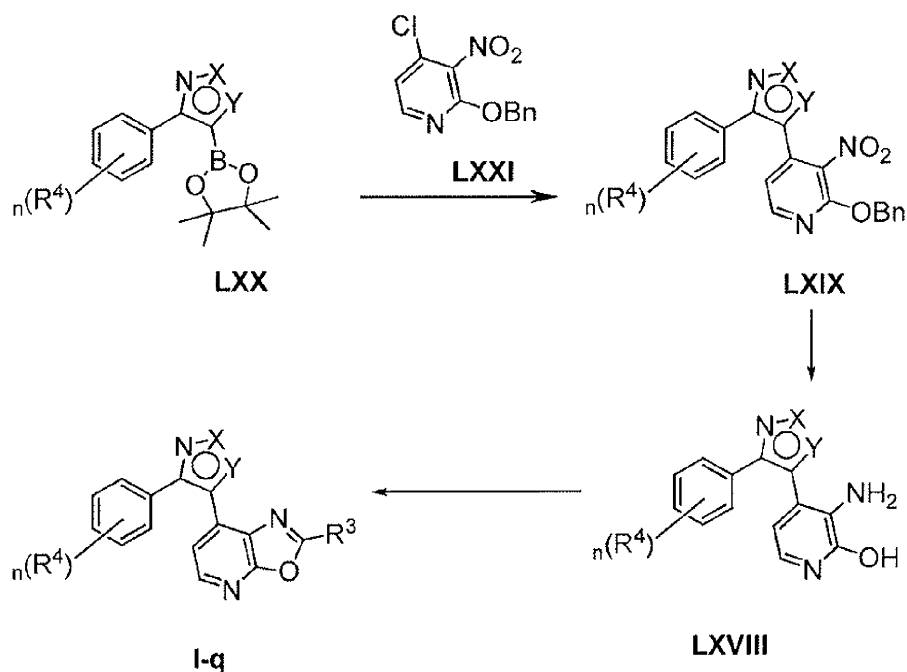
式 I - p のオキサゾロ [4 , 5 - b] ピリジン は、スキーム 14 に示すとおり に調製する。すなわち、フルオロニトリル化合物 LVII を標準条件下にてベンジル酸ナトリウムで処理すると、ベンジルエーテル LXVII が得られる。ニトリルを対応する酸 LXVI にする加水分解は、KOH などの無機塩基の水溶液を MeOH や EtOH などの適切な溶媒と共に使用して行うことができる。引き続き、t - ブタノール中でアジ化ジフェニルホスホリルを使用してのクルチウス転位により、BOC 保護されたアミン LXV が得られる。LXV を HCl や TFA などの酸で処理すると、LXIV が得られる。パラジウム炭素のような触媒の存在下で水素化分解してベンジルエーテルを切断すると、ヒドロキシ中間体 LXIII が得られる。最後に、トルエンスルホン酸などの酸の存在下、溶媒としての R³ で適切に置換されたオルトギ酸エステルで LXIII を処理すると、所望のターゲットである I - p が得られる。

30

【 0 1 2 7 】

【化 2 2】

スキーム 15



10

20

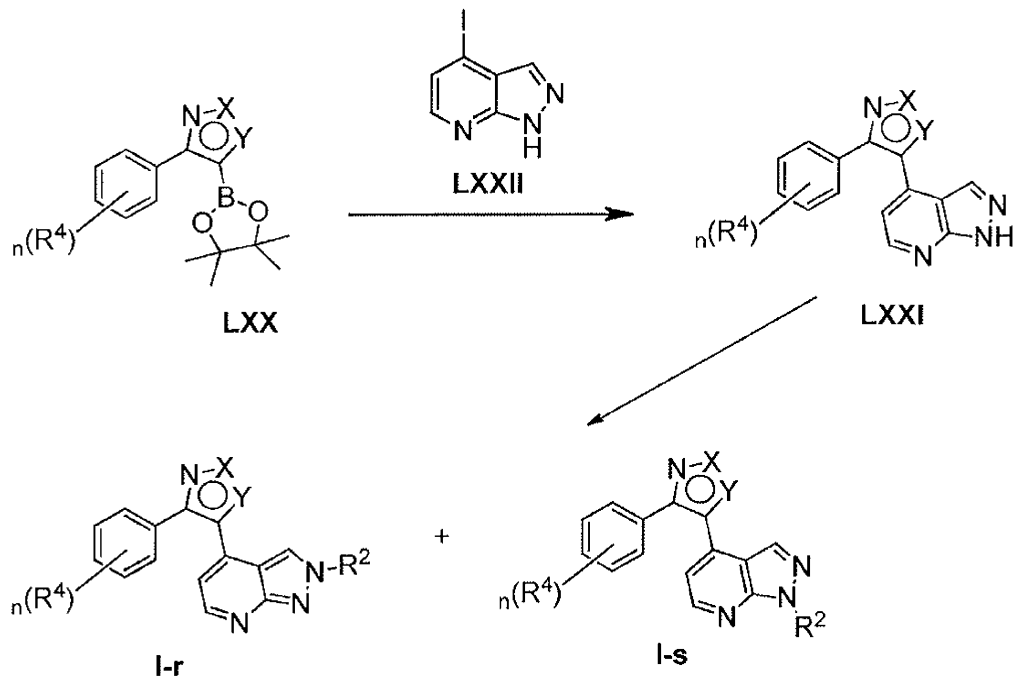
位置異性体のオキサゾール I - q は、スキーム 15 に記載のとおり調製することができる。MeOH などの溶媒中にて、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(0) などの Pd(0) 触媒およびフッ化カリウムなどの塩基の存在下、室温 ~ 100 の範囲の温度、好ましくは還流で、既知のクロロピリジン LXXI (Bioorg. Med. Chem. Lett. 125 (2003)) と、LXX の型のボロン酸エステル(スキーム 2 に示す一般法に従って調製する)の鈴木カップリングを実施すると、ニトロ誘導体 LXIX が得られる。LXIX をアミノアルコール LXVIII にする変換は、MeOH や EtOH などの溶媒中にて、Pd 炭素や水酸化パラジウムなどの適切な触媒の存在下で水素化を実施して実現することができる。最後に、トルエンスルホン酸などの酸の存在下、LXVIII を、溶媒としての R^3 で適切に置換されたオルトギ酸エステルと縮合させると、所望のターゲットであるオキサゾロ[5,4-b]ピリジン I - q が得られる。

30

【0128】

【化23】

スキーム 16



10

20

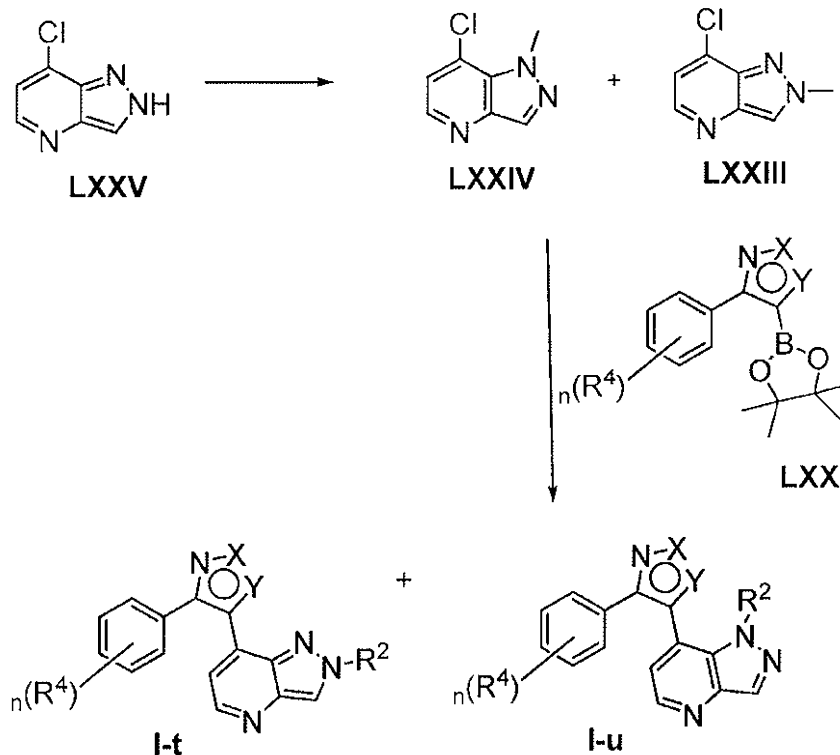
I - r / I - s の型のアザインダゾールは、スキーム 16 に記載のとおり調製することができる。DMF などの溶媒中にて、ビスジベンジルイデンパラジウム(0)などの Pd(0) 触媒とトリシクロヘキシルホスフィンなどの付加的なホスフィン配位子、およびリン酸カリウムなどの塩基の存在下、室温 ~ 120 °C の範囲の温度、好ましくは 100 ~ 120 °C で、既知のヨウ化物 LXXII [WO 07002293 に記載のとおり調製する] と LXX の型のボロン酸エステルの鈴木カップリングを実施すると、アザインダゾール LXXI が得られる。LXXI を位置異性体のアルキル化誘導体 I - r および I - s にする変換は、THF や DMF などの溶媒、好ましくは THF 中にて、水素化ナトリウムや Cs₂CO₃ などの塩基、好ましくは Cs₂CO₃ の存在下、室温 ~ 還流の範囲の温度、好ましくは 50 °C において、適切なハロゲン化アルキルまたはトシレートでアルキル化することにより実現できる。こうして生成した位置異性体のアルキル誘導体は、順相または逆相カラムクロマトグラフィー法によって分離することができる。

30

【0129】

【化 2 4】

スキーム 17



10

20

式 I - t / I - u の化合物は、スキーム 17 に記載のとおり調製することができる。THF や DMF などの溶媒、好ましくは THF 中にて、水素化ナトリウムや Cs_2CO_3 などの塩基、好ましくは Cs_2CO_3 の存在下、室温 ~ 還流の範囲の温度、好ましくは 50 で、既知のクロロ - インダゾール LXXV (EP 151962 にあるように調製する) を適切なハロゲン化アルキルまたはトシレートでアルキル化すると、位置異性体のアルキル誘導体 LXXIII および LXXIV が得られ、これを順相または逆相カラムクロマトグラフィー法によって分離することができる。DMF などの溶媒中にて、ビスジベンジリデンパラジウム (0) などの Pd (0) 触媒とトリシクロヘキシルホスフィンなどの付加的なホスフィン配位子、およびリン酸カリウムなどの塩基の存在下、室温 ~ 120 の範囲の温度、好ましくは 100 ~ 120 で、LXXIII および LXXIV と LXX の型のボロン酸エステルの鈴木カップリングを実施すると、式 I - t / I - u の化合物が得られる。

30

40

【0130】

以下では、本発明の様々な化合物の合成について例示する。これら実施例で例示する方法を、単独で、または当業界で一般に知られている技術と組み合わせて使用し、本発明の範囲内の追加の化合物を調製することもできる。

【0131】

実験は通常、特に酸素または水分に敏感な試薬または中間体を用いた場合には、不活性雰囲気 (窒素またはアルゴン) 中で実施した。市販の溶媒および試薬は、適切な場合には無水溶媒 (通常、Aldrich Chemical Company (ウィスコンシン州ミルウォーキー) の Sure-Seal (商標) 製品) を含めて、通常それ以上精製せ

50

ずで使用した。質量分析データは、液体クロマトグラフィー - 質量分析 (LCMS)、大気圧化学イオン化 (APCI) またはガスクロマトグラフィー - 質量分析 (GCMS) 計装のいずれかにより報告する。核磁気共鳴 (NMR) データの化学シフトは、用いた重水素化溶媒の残存ピークを基準とした百万分率 (ppm、) で表示する。結合定数 (J 値) は、ヘルツで報告する。

【0132】

他の実施例、調製例、または方法における手順を参考として挙げる合成では、反応条件 (反応の長さおよび温度) は様々でよい。一般に、反応は、薄層クロマトグラフィーまたは質量分析によって追跡し、適切であれば後処理にかけた。精製は、実験によって様々となる場合があり、一般に、溶離液 / 勾配に使用する溶媒および溶媒比率は、適切な R_f または保持時間 (Ret T) が得られるように選択した。

10

【実施例】

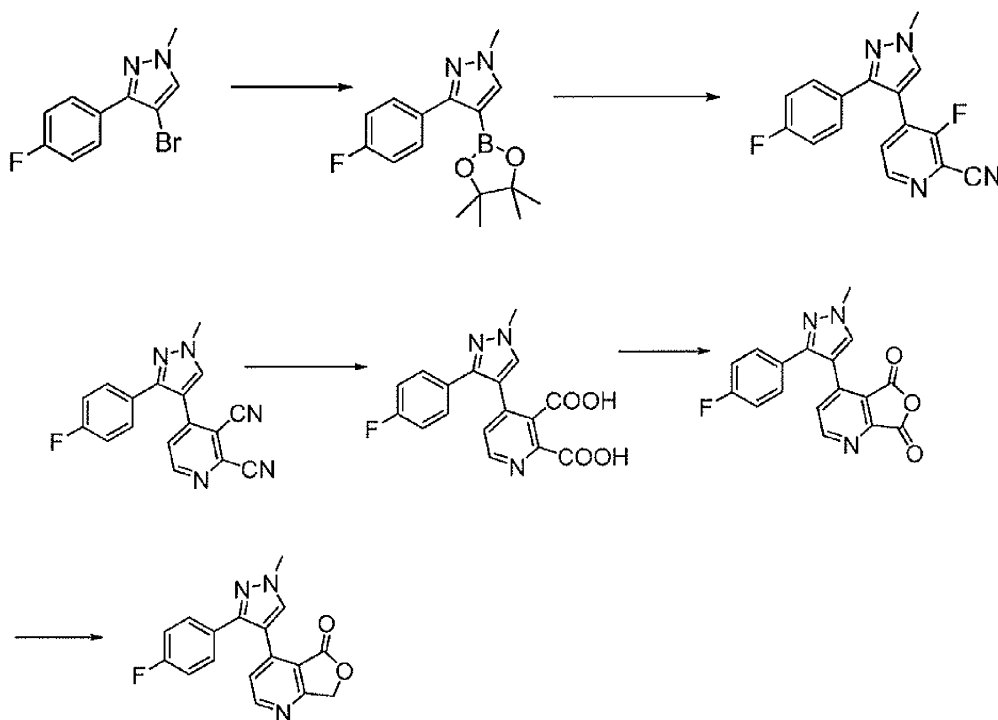
【0133】

(実施例 1)

4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 (7H) - オン

【0134】

【化25】



20

30

40

ステップ 1: 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールの調製

4 - プロモ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール (700 g、2.74 mol) の THF (1.4 L) 溶液を 15 に冷却し、塩化イソプロピルマグネシウム塩化リチウム錯体 (1.3 M THF 溶液、3.8 L、4.94 mol) をゆっくりと加え、この間反応温度は 25 未満に保った。混合物を 20 で 3 時間攪拌し、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 (610 g、3.28 mol) を THF (1.4 L) 中の 10 の溶液を、内部温度を 20 未満に保ちながら滴下添加した。得られる緑色 / 褐色の濁りのある溶液を 10 ~ 20 の間で 1 時間攪拌し、その後これを 10 に冷却した。反応温度が 25 未満にとどま

50

るように、反応混合物に、10 に冷却した水(5.6 L)をゆっくりと加えた。Celite(1.4 kg)を加えた後、2-メチルテトラヒドロフラン(7 L)を加え、混合物を20 で15分間攪拌した。混合物をCeliteで濾過し、フィルターパッドを2-メチルテトラヒドロフラン(8 L)ですすいだ。有機相を分離し、ブライン(5.6 L)で洗浄し、次いで真空中で濃縮して、攪拌体積を少なくした。材料をEtOH(3 L)で希釈し、濃縮し直した。この材料をEtOH(3.5 L)に溶解し直し、激しく攪拌しながら水(4.2 L)を30分かけて加えた。得られるスラリーを15 で1時間攪拌し、濾過し、4体積の水で洗浄した。得られるケーキを風乾し、次いで真空オープンにて40 でさらに乾燥させて、0.4 kg(48%)の実施例1-ステップ1生成物を白色の固体として得た。APCI MS m/z 303.2(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.91(dd, J=8.9, 5.6, 2H), 7.70(s, 1H), 7.03(dd, J=8.8, 8.8, 2H), 3.90(s, 3H), 1.29(s, 12H).

10

【0135】

ステップ2: 3-フルオロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリノニトリルの調製

実施例1-ステップ1生成物(14.5 g、48 mmol)と3-フルオロ-4-ヨードピコリノニトリル(9.92 g、40.0 mmol)を100 mLのDMF中で合わせ、Cs₂CO₃(19.90 g、61.2 mmol)で処理した。得られる懸濁液に窒素を20分間スパージし、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(1.51 g、1.6 mmol)で1回で処理した。窒素スパージングをさらに20分間続け、暗色の懸濁液の攪拌を室温で30分間続けた。反応液を6時間50 に温め、終夜室温に冷ました。濃厚なスラリーを150 mLのEtOAcに加え、懸濁液を50 mLの50%飽和塩化ナトリウム水溶液で希釈し、次いでDARCOで処理し、室温で1時間攪拌した。混合物をCeliteで濾過し、層を分離し、有機層を3×30 mLの50%飽和NaCl水溶液で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、18 gの橙色のペースト状固体を得た。固体を、最小量のCH₂Cl₂に溶解させ、100 gのSNAPカートリッジにロードし、未精製材料を、340 gのSNAPカートリッジにおいて、4.8 Lにわたり5~80%のEtOAc/ヘプタン勾配で溶離した。適切な画分を合わせ、濃縮した。濃縮する間、白色の固体が沈殿した。これを収集して、6.93 g(59%)の実施例1-ステップ2生成物を白色の固体として得た。APCI MS m/z 297.0(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.28(d, J=5.1, 1H), 7.84(d, J=2.9, 1H), 7.40(dd, J=5.3, 2.2, 2H), 7.25(dd, J=5.8, 4.9, 1H), 7.09(dd, J=8.6, 8.6, 2H), 4.02(s, 3H).

20

30

【0136】

ステップ3: 4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2,3-ジカルボニトリルの調製

実施例1-ステップ2生成物(10.00 g、33.75 mmol)を穏やかに加熱しながらDMSO(100 mL)に溶解させた。シアン化カリウム(2.35 g、35.0 mmol)を加え、50 に加熱し、攪拌した。2時間後、氷浴で冷却し、0.1 N NaOH水溶液(50 mL)を加えた。得られるスラリーを5分間攪拌し、固体を収集し、水ですすぎ、風乾して、10.34 gの実施例1-ステップ3生成物を淡いクリーム色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.56(d, J=5.2, 1H), 8.02(s, 1H), 7.33(d, J=8.9, 5.2, 2H), 7.24(d, J=5.5, 1H), 7.06(dd, J=8.6, 8.6, 2H), 4.02(s, 3H).

40

【0137】

ステップ4: ニカリウム塩としての4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2,3-ジカルボン酸の調製

実施例1-ステップ3生成物(10.34 g、34.1 mmol)とKOH水溶液(28.3 g、504 mmol、100 mLの水に溶解させたもの)の混合物を100 で24時間加熱した。混合物を氷冷して、密集した白色の固体を沈殿させた。材料を再び室温

50

に温め、濾過し、風乾して、12.47 g (88%) の実施例 1 - ステップ 4 生成物をクリーム色の固体として得た。LCMS m/z 342.1 (M+1).

【0138】

ステップ 5 : 一塩酸塩としての 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 (7 H) - オンの調製

実施例 1 - ステップ 4 生成物 (5.00 g, 12.0 mmol) を酢酸 (35 mL) および無水酢酸 (12.5 mL) でスラリー化し、3 時間 110 に加熱した。得られる均質な混合物を冷却し、濃縮し、50 mL のジエチルエーテルでスラリー化し、濃縮し直して、4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 , 7 (6 H) - ジオンを黄色の粘着性固体として得た。この材料を THF (70 mL) にスラリー化し、水素化ホウ素ナトリウム (568 mg, 15.0 mmol) を加え、酢酸 (1.7 mL, 2.5 mmol) を 1 分かけて滴下添加した。90 分間攪拌した後、反応液を濃縮して、黄色の濃厚なペーストとし、酢酸 (90 mL) および無水酢酸 (45 mL) を加え、混合物を 110 で 2 時間加熱して均質な溶液を得た。熱をとり、混合物を終夜室温で攪拌し、濃縮した。残渣を EtOAc と水とに分配し、有機物を分離し、水相を EtOAc で抽出し直した。抽出物を合わせてブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮して、黄色の濃厚な油状物とした。50% の EtOAc / ヘプタンを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、2.06 g (55%) の実施例 1 - ステップ 5 生成物が白色の蠟様固体として得られた。この材料を EtOAc (100 mL) に溶解させ、1.2 当量の 2 N HCl / ジエチルエーテルで処理して、1.91 g の実施例 1 - ステップ 5 生成物を黄色の固体として得た。MS (APCI) 310.0 m/z (M+1); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6)

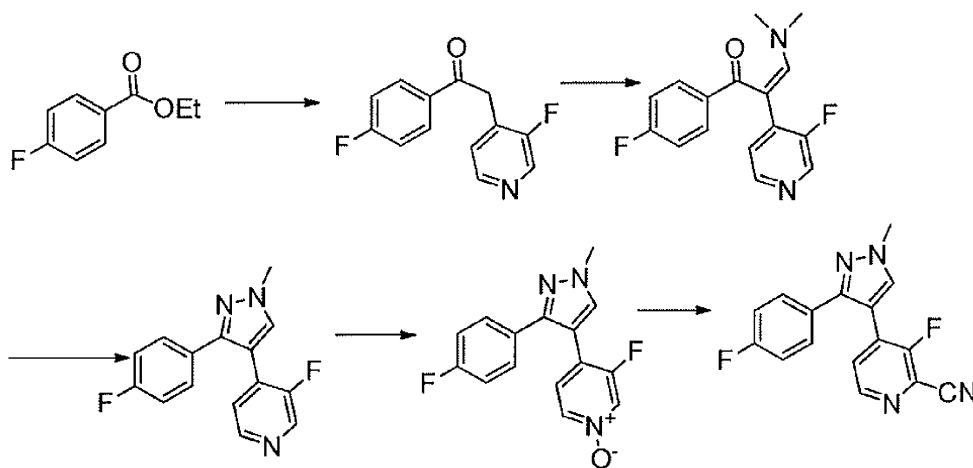
8.64(d, J=5.3, 1H), 8.17(s, 1H), 7.32(dd, J=8.8, 5.5, 2H), 7.11(dd, J=9.0, 9.0, 2H), 7.08(d, J=5.0, 1H), 5.32(s, 2H), 3.92(s, 3H).

【0139】

3 - フルオロ - 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリノニトリル (ステップ 2 を参照されたい) は、以下の経路でも調製した。

【0140】

【化 26】



ステップ 6 : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) エタノンの調製

リチウムヘキサメチルジシラジド (THF 中 1.0 M, 17.9 mL, 17.9 mmol) を 0 に冷却し、溶液の温度を 5 未満に保ちながら、3 - フルオロ - 4 - メチルピ

10

20

30

40

50

リジン(1.00 g、0.926 mmol)を含有するTHF(50 mL)を滴下添加した。次いで混合物を0 で1時間攪拌し、4-フルオロ安息香酸エチルを含有するTHF(50 mL)を滴下添加した。反応液を終夜攪拌しながらゆっくりと室温に温めた。塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物をEtOAc中に注いだ。有機相を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。10~50%のEtOAc/ヘプタン勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、1.83 g(89%)の実施例1-ステップ6生成物が白色の固体として得られた。LCMS m/z 234.4(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.41(d, J=1.7, 1H), 8.32(d, J=4.8, 1H), 8.14(dd, J=8.9, 5.4, 2H), 7.38(dd, J=5.9, 5.1, 1H), 7.25(dd, J=9.0, 9.0, 2H), 4.52(s, 2H).

【0141】

ステップ7: 3-(ジメチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)プロパ-2-エン-1-オンの調製

実施例1-ステップ6生成物(1.35 g、5.79 mmol)、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.77 g、5.79 mmol)、およびTHF(20 mL)を80 で2時間、次いで100 で1時間攪拌し、次いで濃縮して、1.6 gの実施例1-ステップ7生成物を黄色の油状物として得、これを精製せずに使用した。LCMS m/z 289.4 (M+1).

【0142】

ステップ8: 3-フルオロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジンの調製

実施例1-ステップ7生成物(1.6 g、5.55 mmol)をEtOH(75 mL)に溶解させ、0 に冷却した。メチルヒドラジン(0.35 mL、6.66 mmol)を滴下添加し、混合物を終夜攪拌しながらゆっくりと室温に温め、次いで濃縮した。粗生成物のLCMSにより、2種のN-メチルピラゾール位置異性体の混合物であることが示され、これら異性体を、ヘプタンと7:2:1のヘプタン:ジエチルアミン:MeOHからなる1:1混合物を溶離に使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって分離した。実施例1-ステップ8生成物を淡黄色の固体(900 mg、60%)として単離した。LCMS m/z 272.5(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.41(d, J=2.5, 1H), 8.20(d, J=5.1, 1H), 8.01(d, J=1.7, 1H), 7.39(dd, J=8.8, 5.3, (2H), 7.19(dd, J=6.7, 5.1, 1H), 7.09(dd, J=8.8, 8.8, 2H), 3.98(s, 3H).

【0143】

ステップ9: 3-フルオロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン1-オキシドの調製

実施例1-ステップ8生成物(900 mg、3.32 mmol)をCH₂Cl₂(20 mL)に溶解させ、m-クロロ過安息香酸(85%、1.35 g、6.64 mmol)で処理し、室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。カラムをCH₂Cl₂、次いで0~50%のEtOAc/CH₂Cl₂、最後にEtOAcでフラッシュし、次いで、1%トリエチルアミンを加えた20%のMeOH/EtOAcを使用して所望のN-オキシドを取り出した。所望のN-オキシドを黄色の油状物(1.06 g、定量的収率)として得た。LCMS m/z 288.5(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.42(dd, J=5.4, 1.7, 1H), 8.04-8.06(ddd, J=6.7, 1.8, 0.8, 1H), 8.02(d, J=2.1, 1H), 7.42(dd, J=8.8, 5.3, 2H), 7.24(dd, J=8.7, 6.8, 1H), 7.12(dd, J=8.7, 8.7, 2H), 3.97(s, 3H).

【0144】

ステップ10: 3-フルオロ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピコリノニトリルの調製

実施例1-ステップ9生成物(1.06 g、3.69 mmol)、トリエチルアミン(1.03 mL、7.38 mmol)、およびシアン化トリメチルシリル(0.615 mL、4.61 mmol)を、アセトニトリル(10 mL)中にて70 で3日間攪拌した。

10

20

30

40

50

LCMSにより、N-オキシドがまだ存在することが示されたので、追加の1.5 mLのシアン化トリメチルシリルおよび2.5 mLのトリエチルアミンを加え、加熱をもう24時間続けた。混合物を冷却し、濃縮し、1%トリエチルアミン改質剤を加えた10~100%のEtOAc/ヘプタンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、600 mg (55%)の実施例1-ステップ10を黄色の固体として得た。スペクトルデータは、上記ステップ2の手順を使用して調製した材料のデータと一致する。

【0145】

(実施例2)

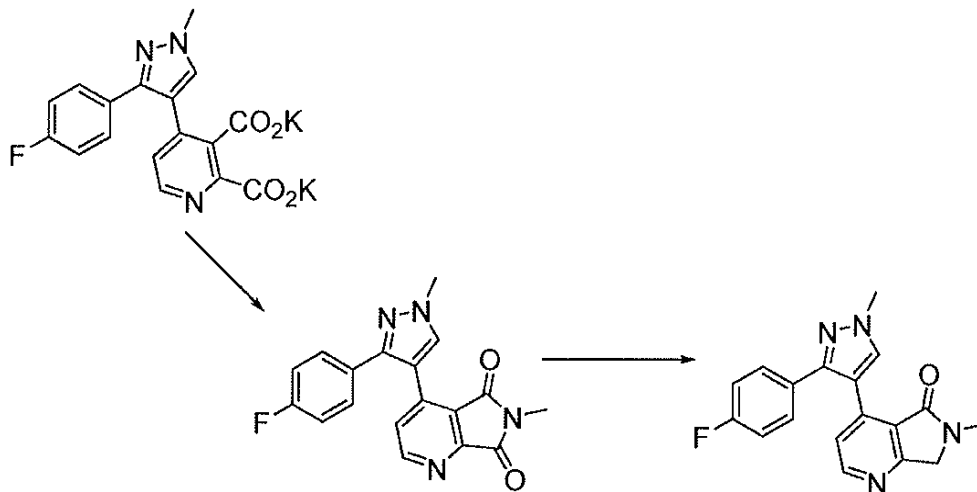
4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

10

ステップ1: 4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオンの調製

【0146】

【化27】



20

30

実施例1-ステップ4生成物(275.29g、659.41mmol)、酢酸(2.06L)、および無水酢酸(137.65mL、1456mmol)からなる混合物を、110で1時間加熱し、80に冷却し、次いで、温度を80に保ちながらメチルアミン(2.0M/THF、659.41mL、567.09g)を20分かけて加えた。加える間、白色の煙が認められた。反応を終夜100に加熱し、約500mLに濃縮して、透明な黄色の溶液を得た。攪拌しながら10分かけて水(200mL)を加えた。酢酸(約100mL)および追加の200mLの水を加えて攪拌を容易にした。布を添えたブフナー漏斗を使用する濾過によって固体を除去し、250mLの水で洗浄した。1時間風乾し、次いで真空オープンにて60で終夜乾燥させて、206.47g(93.10%)の実施例2-ステップ1生成物を淡黄色の固体として得た。LCMS m/z 337.1(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.59(d, J=5.4, 1H), 8.26(s, 1H), 7.42(dd, J=8.8, 5.3, 2H), 7.25(d, J=5.3, 1H), 7.10(dd, J=8.9, 8.9, 2H), 4.02(s, 3H), 3.15(s, 3H).

40

【0147】

ステップ2: 4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オンの調製

オーバーヘッド攪拌を備えたフラスコに、実施例2-ステップ1生成物(202.00

50

g、600.61 mmol) および亜鉛塵 (< 10 ミクロン) (357.04 g、5.41 mol) に続いて酢酸 (2.02 L) を加えた。混合物を 105 に加熱し、4.5 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応混合物に Celite を加え、これを濾過して亜鉛を除去した。フィルターパッドを EtOAc ですすぎ、濾液を約 300 mL に濃縮し、200 mL の水を加えた。得られる固体を収集し、水ですすぎ、終夜真空乾燥して、103.23 g (53%) の実施例 2 を固体として得た。LCMS m/z 323.2(M+1); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.38(d, J=5.5, 1H), 8.28(s, 1H), 7.41(dd, J=8.8, 5.5, 2H), 7.03(dd, J=8.6, 8.6, 2H), 6.96(d, J=5.2, 1H), 4.44(s, 2H), 4.01(s, 3H), 3.24(s, 3H).

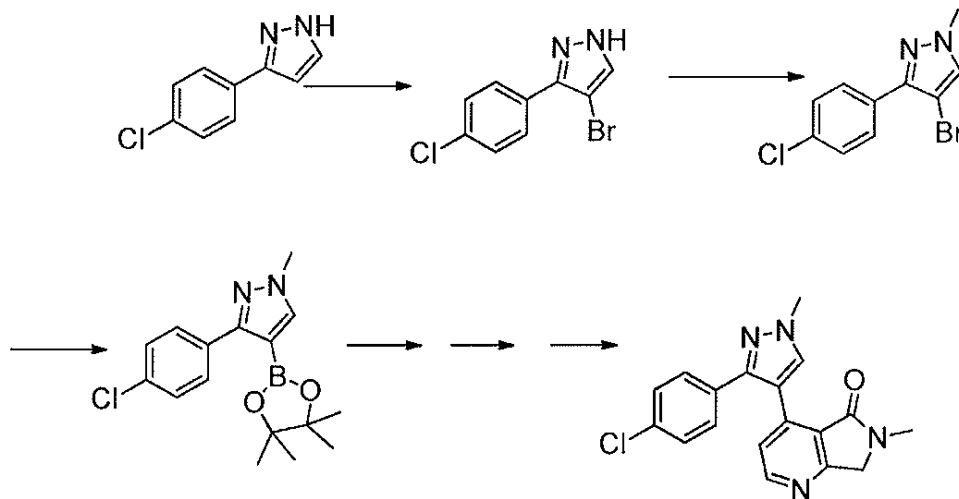
【0148】

(実施例 3)

4 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オン

【0149】

【化 28】



ステップ 1 : 4 - ブロモ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾールの調製

3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾール (10 . 0 g、56 . 0 mmol) の CH₂Cl₂ (140 mL) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド (10 . 4 g、56 . 0 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を 10 分間攪拌し、水および追加分の CH₂Cl₂ を加え、混合物を 5 分間攪拌した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、15 . 0 g の実施例 3 - ステップ 1 生成物を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.68(d, J=8.6, 2H), 7.59(s, 1H), 7.35-7.39(m, 2H).

【0150】

ステップ 2 : 4 - ブロモ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールの調製

実施例 3 - ステップ 1 生成物 (15 . 0 g、58 . 0 mmol) の DMF (63 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (38 . 0 g、116 . 0 mmol) を加えた。ヨウ化メチル (3 . 74 mL、58 . 2 mmol) を加え、得られるピンク色の溶液を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を EtOAc と水とに分配した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。40% のヘプタン / CH₂Cl₂ を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、10 . 1 g (64%) の実施例 3 - ステップ 2 生成物が白色の固体として得られた。¹H NMR (CDCl₃) により、約 5% の対応する位置異性体 (4 - ブロモ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピ

10

20

30

40

50

ラゾール) が示された。2種の位置異性体の実体は、NMR NOE (核オーバーハウザー効果) 実験によって確立した。この材料をそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.80-7.82(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.35-7.38(m, 2H), 3.90(s, 3H).

【0151】

実施例3の調製:

実施例1(ステップ1~5)、次いで実施例2(ステップ1および2)で概略を示した一般手順に従って、実施例3-ステップ2生成物を実施例3に変換した。LCMS m/z 339.1(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.34(d, J=5.3, 1H), 8.18(s, 1H), 7.30-7.33(m, 2H), 7.23-7.25(m, 2H), 6.91(d, J=5.2, 1H), 4.38(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.17(s, 3H).

10

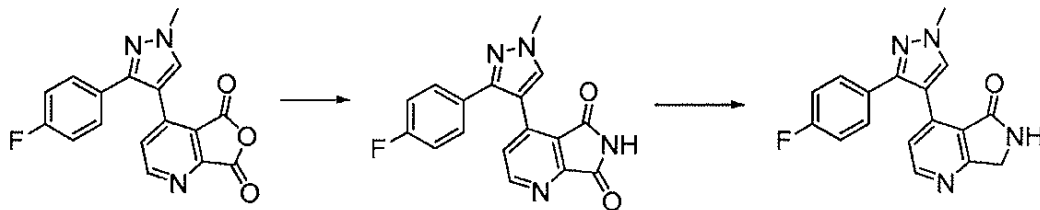
【0152】

(実施例4)

4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

【0153】

【化29】



20

ステップ1 4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオンの調製

4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオン(実施例1ステップ5からの中間体、190mg、0.588mmol)および28~30%の水酸化アンモニウム水溶液(4mL)を加熱して、30分間激しく還流させ、次いで濃縮した。残渣を1:1の酢酸/無水酢酸(20mL)に溶解させ、120℃で2時間加熱し、濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させ、短いシリカゲル充填物に通して、176mg(92%)の実施例4-ステップ1生成物を白色の固体として得、これをそれ以上精製せずに使用した。LCMS m/z 323.1(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.63(d, J=5.2, 1H), 8.15(s, 1H), 7.37(dd, J=8.8, 5.5, 2H), 7.17(d, J=5.3, 1H), 7.04(dd, J=8.6, 8.6, 2H), 4.01(s, 3H).

30

【0154】

ステップ2 実施例4:

実施例4は、実施例4-ステップ1生成物から、5当量の亜鉛塵を使用し、1.5時間加熱する、実施例2ステップ2に記載の一般手順に従って、収率71%で調製した。LCMS m/z 309.1(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.40(d, J=5.4, 1H), 8.21(s, 1H), 7.37-7.49(m, 2H), 6.95-7.03(m, 3H), 6.14(br s, 1H), 4.74(s, 2H), 3.98(s, 3H).

40

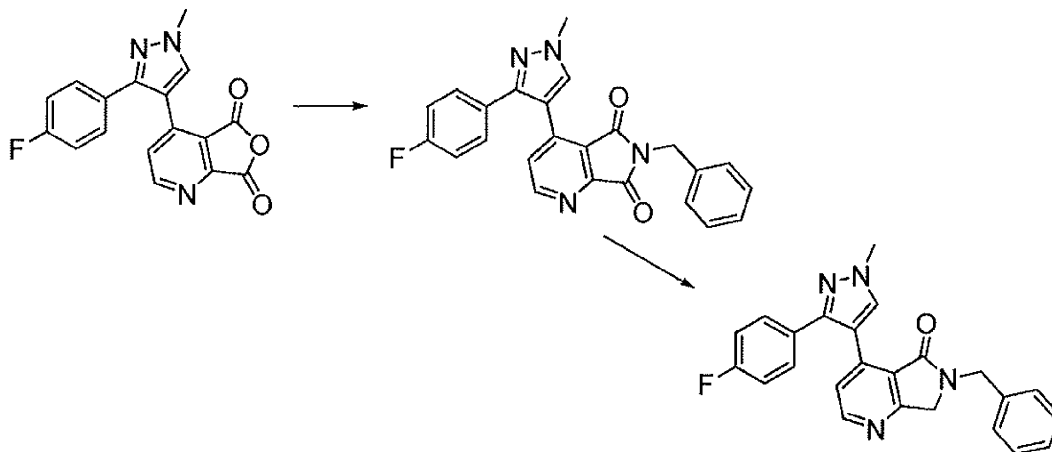
【0155】

(実施例5)

6-ベンジル-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン

【0156】

【化30】



10

ステップ1 6 - ベンジル - 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 , 7 (6 H) - ジオンの調製

20

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] フロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 (7 H) - オン (実施例 1、ステップ 5、472 mg、1.46 mmol) およびベンジルアミン (0.167 mL、1.53 mmol) を含有する酢酸 (4.7 mL) を、還流で 18 時間加熱し、冷却し、次いで濃縮して褐色の固体とした。この材料をジエチルエーテル (20 mL) で 10 分間攪拌し、次いで濾過して、450 mg (75%) の実施例 5 - ステップ 1 生成物を黄褐色の固体として得た。LCMS m/z 413.5(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.57(d, J=5.2, 1H), 8.15(s, 1H), 7.26-7.42(m, 7H), 7.13(d, J=5.3, 1H), 7.01(dd, J=8.6, 8.6, 2H), 4.87(s, 2H), 4.00(s, 3H).

【0157】

30

ステップ2 6 - ベンジル - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - オンの調製

実施例 5 - ステップ 1 生成物 (100 mg、0.242 mmol) の THF (2.4 mL) 溶液に、三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテラート (0.18 mL、1.45 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、ボラン THF 錯体 (1.0 M / THF、1.21 mL、1.21 mmol) を加え、混合物を終夜 40 °C に加熱した。数滴の 6 N HCl を加え、混合物を 1 時間還流させ、冷却し、濃縮した。得られる材料を、5 ~ 10% の MeOH / EtOAc 勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、6 mg (6%) の実施例 5 がゴム質として得られた。LCMS m/z 399.5(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.44(d, J=5.5, 1H), 8.14(s, 1H), 7.20-7.36(m, 7H), 7.12(d, J=5.2, 1H), 7.03(dd, J=8.8, 8.8, 2H), 4.72(s, 2H), 4.33(s, 2H), 3.96(s, 3H).

40

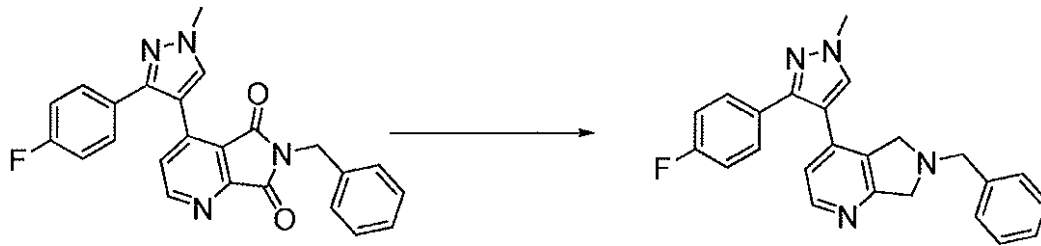
【0158】

(実施例 6)

6 - ベンジル - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン

【0159】

【化31】



10

実施例5 (114 mg、0.276 mmol) の THF (2.8 mL) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (LAH) (1.0 M / THF、1.10 mL、1.10 mmol) を滴下添加した。混合物を終夜室温で攪拌し、0 に冷却し、数滴の飽和 Na₂SO₄ 水溶液で失活させた。反応液を CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出し、濾過し (Celite)、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。この材料を、0.1% ギ酸を加えた 5 ~ 100% の MeOH / 水の勾配を使用して Phenomenex Phenyl Hexyl カラム (150 × 3.0 mm、5 μ) で精製して、5 mg (5%) の表題化合物を得、これを塩酸塩に変換した。LCMS m/z 399.5(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.49(d, J=4.7, 1H), 8.01(s, 1H), 7.44-7.52(m, 5H), 7.32-7.38(m, 3H), 7.14(dd, J=8.6, 8.6, 2H), 4.76(brs, 2H), 4.57(brs, 2H), 4.31(br s, 2H), 4.00(s, 3H).

20

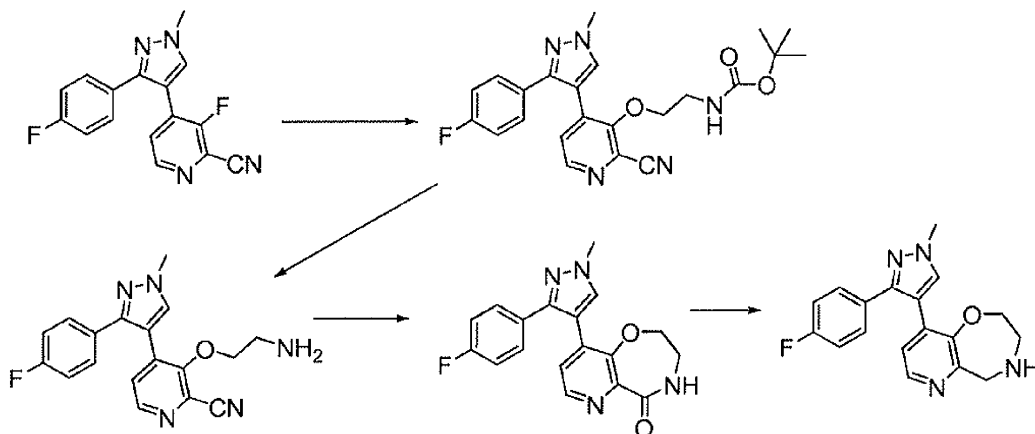
【0160】

(実施例7)

9 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド[2, 3-f][1, 4]オキサゼピン

【0161】

【化32】



30

40

ステップ1: tert-ブチル 2 - (2 - シアノ - 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリジン - 3 - イルオキシ)エチルカルバメートの調製

N - Boc - エタノールアミン (2.62 mL、16.9 mmol) の THF (85 mL) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (1.35 g、33.8 mmol) を加えた。室温で5分間攪拌した後、攪拌しながら実施例1 - ステップ2生成物 (5.0 g、17.0 mmol) を加えた。混合物を30分間攪拌し、次いで飽和 NH₄Cl 水溶液で失活させ、

50

EtOAc (100 mL) で希釈した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、1.4 g の粘稠な油状物を得た。40 ~ 60 % の EtOAc / ヘプタンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、3.35 g (45 %) の実施例 7 - ステップ 1 生成物が白色の固体として得られた。LCMS m/z 438.6(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.17(d, J=5.1, 1H), 7.76(s, 1H), 7.30(dd, J=8.8, 5.5, 2H), 7.14(d, J=4.9, 1H), 6.95(dd, J=8.8, 8.8, 2H), 5.01(br s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.91(t, J=5.3, 2H), 3.30(q, J=5.5, 2H), 1.33(s, 9H).

【0162】

ステップ 2 : 3 - (2 - アミノエトキシ) - 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピコリノニトリルの調製

10

実施例 7 - ステップ 1 生成物 (3.35 g、7.7 mmol) に、HCl エタノール溶液 (1.25 M、33 mL、41 mmol) を加え、得られる溶液を 30 分間還流させ、次いで濃縮して、白色の固体としての 2 HCl 塩として単離された、2.90 g (92 %) の実施例 7 - ステップ 2 生成物を得た。MS(APCI) m/z 338.0(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄)

8.33(d, J=4.9, 1H), 8.16(s, 1H), 7.42(dd, J=8.8, 5.3, 2H) 7.38(d, J=5.1, 1H), 7.10(dd, J=8.7, 2H); 4.14(t, J=5.2, 2H), 4.03(s, 3H), 3.22(t, J=5.1, 2H).

【0163】

ステップ 3 : (9 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 (2 H) - オン

20

実施例 7 - ステップ 2 生成物 (2.90 g、7.07 mmol) および 1 N NaOH 水溶液 (29 mL、29 mmol) を 85 °C で 2 時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、沈殿を収集し、水ですすぎ、風乾して、1.92 g (80 %) の実施例 7 - ステップ 3 生成物を淡い黄褐色の固体として得た。MS(APCI) m/z(M+1) 338.8; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

8.47(t, J=6.1, 1H), 8.27(d, J=4.7, 1H), 7.33(dd, J=9.0, 5.7, 2H), 7.11-7.17(m, 3H), 3.89(s, 3H), 3.84(t, J=5.3, 2H), 3.15(dt, J=5.5, 4.7, 2H)

30

【0164】

ステップ 4 : 実施例 7 :

実施例 7 - ステップ 3 生成物 (1.92 g、5.68 mmol) の THF (56 mL) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (LAH) (THF 中 1.0 M、11.4 mL、11.4 mmol) を加え、得られる混合物を 1 時間還流させた。室温に冷却した後、過剰の LAH を最小量の水で失活させ、EtOAc で希釈した。得られるスラリーを Celite で濾過し、次いで濾液を濃縮して、1.8 g の淡黄色の固体を得た。5 % の MeOH / CH₂Cl₂ を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、650 mg (35 %) の実施例 7 が淡黄色のゴム質として得られた。EtOAc 中で 2 N HCl / ジエチルエーテルを用いて二塩酸塩を調製して、537 mg の淡い桃色の固体を得た。MS(APCI) m/z 325.0(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄)

40

8.29(d, J=5.7, 1H), 8.15(s, 1H), 7.45(d, J=5.7, 1H), 7.41(dd, J=8.8, 5.3, 2H), 7.13(dd, J=8.9, 8.9, 2H), 4.68(s, 2H), 4.21-4.24(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.66-3.68(m, 2H).

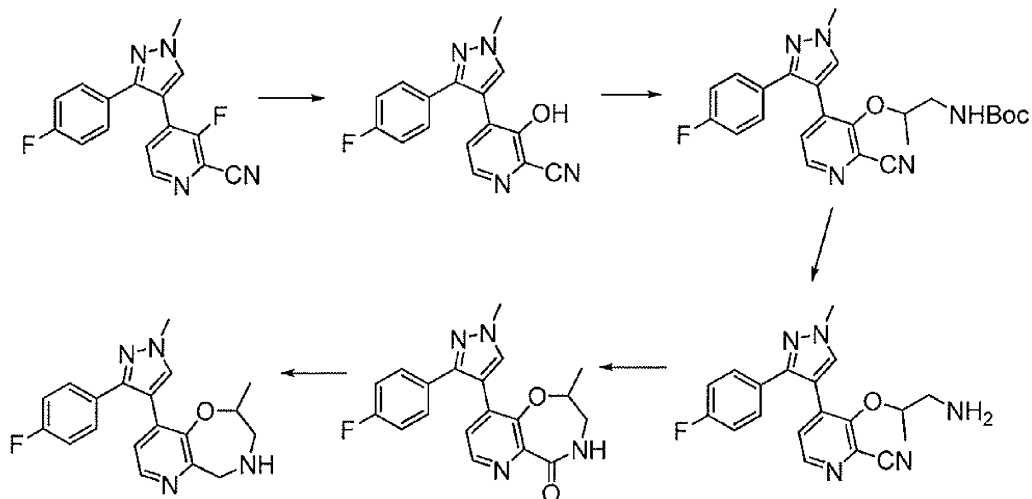
【0165】

(実施例 8)

9 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン

【0166】

【化33】



10

ステップ1：4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-ヒドロキシピコリノニトリルの調製

20

実施例1ステップ2生成物(1.00g、3.38mmol)および2-(メチルスルホニル)エタノール(629mg、5.06mmol)をTHF(20mL)に溶かした0の溶液に、水素化ナトリウム(60%、4.05mg、10.1mmol)を加えた。混合物を室温に温め、18時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、過剰の水素化ナトリウムを失活させ、混合物をEtOAcに抽出した。有機相を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。20%~100%のEtOAc/ヘプタン勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、実施例8-ステップ1生成物が定量的収率で得られた。LCMS m/z 295.1(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.19(d, J=4.7, 1H), 7.74(s, 1H), 7.40(dd, J=8.8, 5.3, 2H), 7.23(d, J=4.7, 1H), 7.05(dd, J=8.6, 8.6, 2H), 4.03(s, 3H).

30

【0167】

ステップ2：tert-ブチル2-(2-シアノ-4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イルオキシ)プロピルカルバメートの調製

実施例8-ステップ1生成物(990mg、3.36mmol)、2-ヒドロキシプロピルカルバミン酸tert-ブチル(590mg、3.36mmol)、およびトリフェニルホスフィン(1.06g、4.04mmol)からなる氷冷溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.78mL、3.70mmol)を加えた。混合物を室温で3時間撹拌した。反応液をシリカゲルにかけ、10~60%のEtOAc/ヘプタンの勾配を使用するクロマトグラフィーによって精製して、純度約75%の実施例8-ステップ2生成物1.48gを黄色のゴム質として得、これをそれ以上精製せずに使用した。LCMS m/z 452.2(M+1).

40

【0168】

ステップ3：9-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5(2H)-オンの調製

実施例8-ステップ3生成物は、純度約75%の実施例8-ステップ2生成物から、実施例6(ステップ2および3)に記載の一般手順に従って調製した。LCMS m/z 353.2(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.39(d, J=4.9, 1H), 7.72(s, 1H), 7.41(dd, J=8.8, 5.4, 2H), 7.35(br

50

t, J=6.7, 1H), 7.20(d, J=4.9, 1H), 7.04(dd, J=8.6, 8.6, 2H), 4.31-4.38(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.40(ddd, J=15.6, 6.4, 3.7, 1H), 3.14(ddd, J=15.6, 6.1, 6.1, 1H), 1.15(d, J=6.4, 3H).

【0169】

ステップ4：実施例8：

亜鉛塵(121mg、1.84mmol)および実施例8-ステップ3生成物(130mg、0.37mmol)を酢酸(10mL)中にて110℃で18時間撹拌した。LCMSにより、表題化合物とそのN-アセチル誘導体(1-(9-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)エタノン)の混合物が示された。反応液を25℃に冷却し、酢酸ですすぎながら濾過した(Celite)。濾液を濃縮し、次いで6N HCl(5mL)およびMeOH(6mL)を加え、混合物を20時間還流させた。反応液を濃縮し、3:1のクロロホルム/イソプロピルアルコールに溶解し直し、飽和K₂CO₃水溶液、水、およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。100%のCH₂Cl₂~10%のMeOH/CH₂Cl₂の勾配を使用するクロマトグラフィーにかけると、83mg(66%)の実施例8がラセミ混合物として得られた。キラルHPLC(Chiralpak AD-H、4.6mm×25cm、移動相85/15二酸化炭素/EtOH、流量2.5mL/分、改質剤0.2%イソプロピルアミン)によって、鏡像異性体を分離した。

10

鏡像異性体#1：保持時間=5.30分、LCMS m/z 339.2(M+1); ¹H

20

NMR(400MHz, CDCl₃) 8.05(d, J=5.1, 1H), 7.69(s, 1H), 7.43(dd, J=8.9, 5.4, 2H), 7.02(dd, J=8.8, 8.8, 2H), 6.94(d, J=5.1, 1H), 4.20(AB四重線, J_{AB}=15.0, J_{AB}=13.4, 2H), 4.00(s, 3H), 3.72-3.76(m, 1H), 3.17(dd, J=14.0, 1.9, 1H), 2.95(dd, J=14.3, 4.7, 1H), 1.12(d, J=6.4, 3H).

鏡像異性体#2：保持時間=5.84分、LCMS m/z 339.2 (M+1)、¹H NMRは、鏡像異性体#1についてと同じである。

【0170】

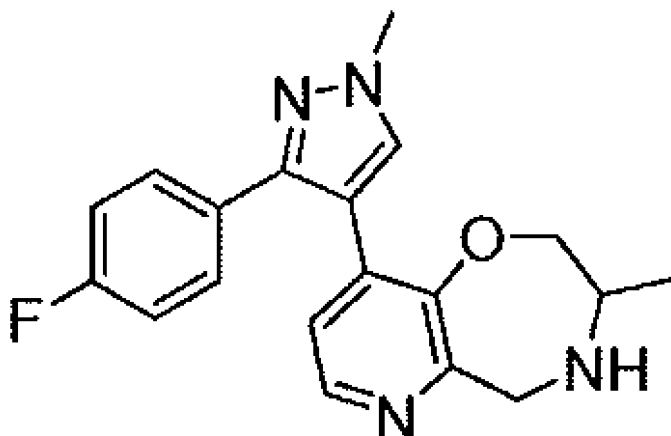
(実施例9)

9-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン

30

【0171】

【化 3 4】



10

20

実施例 9 は、ステップ 2 において 2 - ヒドロキシプロピルカルバミン酸 tert - ブチルの代わりに 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを用い、実施例 7 に記載の同じ一般手順に従って調製し、キラル HPLC (Chiralpak AD - H、10 mm x 250 cm、移動相 80 / 20 の二酸化炭素 / EtOH、流量 10 mL / 分、改質剤 0.2 % イソプロピルアミン) によって、鏡像異性体を分離した。

鏡像異性体 # 1 : 保持時間 = 4.30 分、LCMS m/z 339.2(M+1); ¹H

NMR(400MHz, CDCl₃) 8.06(d, J=4.8, 1H),

7.65(s, 1H), 7.41(dd, J=8.8, 5.5, 2H), 7.03(dd, J=8.8, 8.8, 2H), 6.93(d, J=5.1,

1H), 4.30(s, 2H), 4.07(dd, J=11.9, 2.5, 1H), 4.00(s, 3H), 3.25-3.30(m, 1H),

3.17-3.22(m, 2H), 1.04(d, J=6.5, 3H).

30

鏡像異性体 # 2 : 保持時間 = 4.73 分、LCMS m/z 339.2 (M+1)、¹H NMR は、鏡像異性体 # 1 についてと同じである。

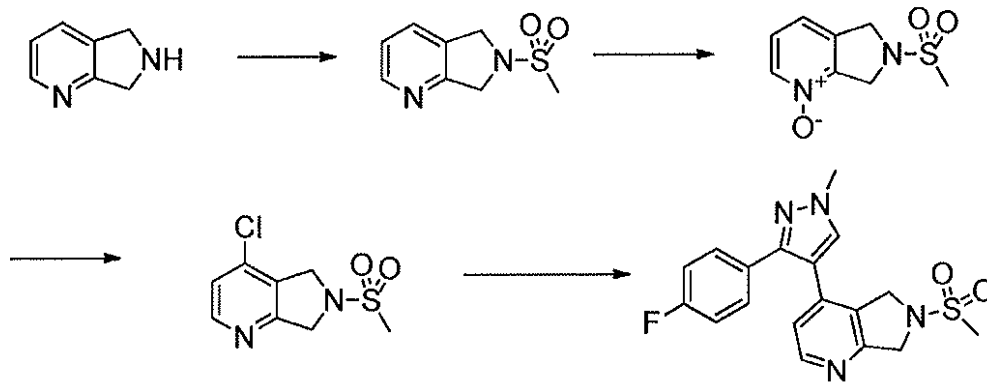
【 0 1 7 2】

(実施例 10)

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン

【 0 1 7 3】

【化35】



10

ステップ1：6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジンの調製

ジイソプロピル - エチルアミン (5 . 1 6 m L , 3 1 . 1 m m o l) および 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン (2 . 0 g , 1 0 . 0 m m o l) を CH_2Cl_2 (2 0 m L) に溶かした - 1 0 の溶液に、塩化メタンサルホニル (0 . 9 7 m L , 1 2 . 4 m m o l) を滴下添加した。混合物を室温で終夜攪拌し、 CH_2Cl_2 (3 0 0 m L) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO_4) 、 EtOAc ですすぎながら短いシリカゲルパッドで濾過した。濾液を濃縮して、2 . 1 5 g (定量的) の実施例 1 0 - ステップ 1 生成物を固体として得、これをそれ以上精製せずに使用した。LCMS m/z 199.2(M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.54 (d, $J=4.9$, 1H), 7.61(d, $J=7.8$, 1H), 7.25(dd, $J=7.8$, 5.1, 1H), 4.75(AB四重線, $J_{AB}=2.1$, $J_{AB}=7.8$, 4H), 2.94(s, 3H).

20

【0174】

ステップ2：6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン 1 - オキシドの調製

実施例 1 0 - ステップ 2 生成物は、実施例 1 0 - ステップ 1 生成物から、実施例 1 ステップ 9 に記載の一般手順に従って、白色の固体として収率 9 5 % で調製した。LCMS m/z 15.01(M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.16(d, $J=6.5$, 1H), 7.29(dd, $J=7.5$, 7.5, 1H), 7.18(d, $J=7.8$, 1H), 4.82-4.89(m, 4H), 2.96(s, 3H).

30

【0175】

ステップ3：4 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジンの調製

実施例 1 0 - ステップ 2 生成物 (5 0 0 m g , 2 . 3 3 m m o l) を DMF (4 0 m L) に溶かした 0 の懸濁液に、塩化オキサリル (0 . 4 1 5 m L , 4 . 6 7 m m o l) を滴下添加した。得られる混合物を室温に温め、1 8 時間攪拌した。水をゆっくりと加えて過剰の塩化オキサリルを失活させ、混合物を CH_2Cl_2 (2 5 0 m L) に抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) 、濃縮して褐色のゴム質を得、次いで、1 0 0 % のヘプタン ~ 5 0 % の EtOAc / ヘプタンの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン (7 6 m g , 1 4 %) がカラムから最初に溶離したのに続き、実施例 1 0 - ステップ 3 生成物 (2 4 0 m g , 4 4 % , 白色の固体) が溶離した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.45(d, $J=5.5$, 1H), 7.26(d, 残存 CHCl_3 ピークで一部不明瞭, 1H), 4.80(br s, 4H), 2.97(s, 3H).

40

【0176】

50

ステップ4：実施例10：

実施例10 - ステップ3生成物 (100 mg、0.43 mmol)、実施例1 - ステップ1生成物 (156 mg、0.516 mmol)、LiOH (30.9 mg、1.29 mmol)、およびジクロロ1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II) (35.1 mg、0.043 mmol)を、固体として合わせ、排気し窒素ガスで再び満たす(3回)ことにより脱気した。DMF (30 mL)を加え、混合物を100で2時間加熱した。室温に冷却した後、EtOAcを加え、混合物をEtOAcですすぎながら濾過した(Celite)。濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。40~80%のEtOAc/ヘプタンの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、102 mg (64%)の実施例10が淡褐色の固体として得られた。LCMS m/z 373.1(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.47(d, J=6.4, 1H), 8.28(s, 1H), 7.42-7.48(m, 3H), 7.15(dd, J=8.8, 8.8, 2H), 4.96-4.97(m, 2H), 4.77-4.79(m, 2H), 4.02(s, 3H), 3.00(s, 3H).

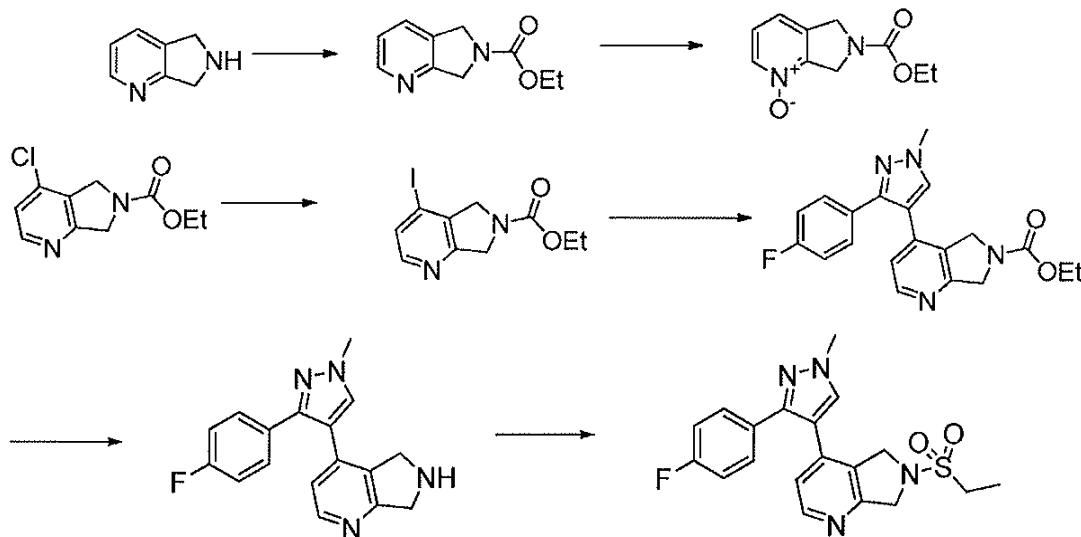
【0177】

(実施例11)

6-(エチルスルホニル)-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン

【0178】

【化36】



ステップ1：エチル4-クロロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレートの調製

実施例11 - ステップ1生成物は、ステップ1において塩化メタンスルホニルの代わりにエチルクロロホルメートを用い、実施例10(ステップ1~3)に記載の一般手順を使用して調製した。材料は、ピンク色の固体として得られた。MS(APCI) m/z 226.9(M+1); ¹H NMRは回転異性体の混合物を示す(400MHz, CDCl₃) 8.43(d, J=5.4, 1H), 7.23-7.26(m, 1H), 4.75-4.85(m, 4H), 4.26(q, J=7.1, 2H), 1.31-1.36(重複する三重線, J=7.2, 総計3H)。次のステップでの使用に向け、この材料をHCl塩に変換した。

【0179】

ステップ2：エチル4-ヨード-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレートの調製

ヨウ化ナトリウム (3.93 g、26.2 mmol) および実施例11 - ステップ1生

10

20

30

40

50

成物の塩酸塩（ステップ1、2.30g、8.74mmol）を含有するアセトニトリル（20mL）を、3日間還流させた。反応混合物を冷却し、濃縮し、 CH_2Cl_2 と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。相を分離し、水相を CH_2Cl_2 （合計体積750mL）で2回抽出し直した。溶液を、Celite（0.5インチ）が層状に重なったシリカゲル（0.5インチ）の充填物に通して、1:1のEtOAc/ CH_2Cl_2 を使用して溶離すると、1.98g（71%）の実施例11-ステップ2生成物が褐色の固体として得られた。 ^1H NMRは回転異性体の約1:1混合物を示す(400MHz, CDCl_3) 8.08-8.11(重複する二重線, 総計1H), 7.61(br d, $J=5.3$, 1H), 4.89/4.84(広幅な一重線, 総計2H), 4.68/4.64(広幅な一重線, 総計2H), 4.23-4.29(重複する四重線, 総計2H), 1.32-1.37(重複する三重線, 総計3H).

10

【0180】

ステップ3: エチル4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレート
の調製

実施例11-ステップ3生成物は、4-クロロ-6-(メチルスルホニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジンの代わりにエチル4-ヨード-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-カルボキシレートを、またLiOHに代えて2当量のフッ化セシウムを使用し、実施例10(ステップ4)に記載の一般手順に従って、淡褐色の固体として収率68%で調製した。LCMS m/z 367.2.1(M+1); ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4)

20

回転異性体の約1:1混合物, 8.47-8.50(2つの重複する二重線, 1H), 8.28(br s, 1H), 7.44-7.52(m, 3H), 7.15-7.19(2つの重複する二重線, 2H), 4.97/5.00(広幅な一重線, 2H), 4.77/4.80(広幅な一重線, 2H), 4.20-4.27(2つの重複する四重線, 2H), 4.05(br s, 3H), 1.30-1.35(2つの重複する三重線, 3H).

【0181】

ステップ4: 4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジンの調製

KOH水溶液(10M, 10.3mL, 103mmol)、実施例11-ステップ3生成物(1.51g, 4.12mmol)、MeOH(15mL)、および水(15mL)を、90で18時間加熱した。室温に冷却した後、水(10mL)を加え、混合物を3:1のクロロホルム/イソプロパノールで2回抽出した。抽出物を濃縮して、1.2g(99%)の実施例11-ステップ4生成物をピンク色の固体として得た。MS(APCI) m/z 95.0.1;(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3)

30

8.34(d, $J=5.3$, 1H), 7.47(s, 1H), 7.39(dd, $J=9.0$, 5.5, 2H), 7.02(dd, $J=8.8$, 8.8, 2H), 6.94(d, $J=5.3$, 1H), 4.28(br s, 2H), 3.97(br s, 2H).

【0182】

ステップ5: HCl塩としての実施例11

実施例11-ステップ4生成物(75mg, 0.26mmol)およびトリエチルアミン(106 μL , 0.77mmol)を CH_2Cl_2 (8mL)に溶かした溶液に、塩化エタンサルホニル(24 μL , 0.26mmol)を加えた。5分間攪拌した後、反応液を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して、89mg(91%)の実施例11を得、これを塩酸塩に変換した。LCMS m/z 387.1(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 8.43(d, $J=5.0$, 1H), 7.51(s, 1H), 7.38(dd, $J=8.2$, 5.6, 2H), 7.02-7.06(m, 3H), 4.76(br s, 2H), 4.46(br s, 2H), 4.02(s, 3H), 3.00(q, $J=7.5$, 2H), 1.34(t, $J=7.3$, 3H).

40

【0183】

(実施例12)

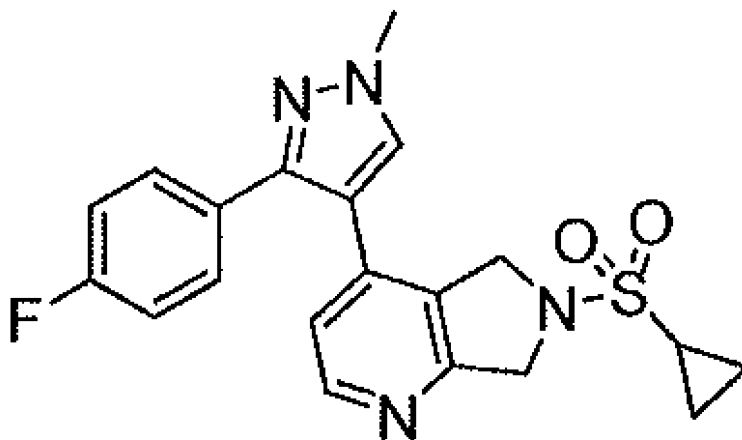
6-(シクロプロピルスルホニル)-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル

50

- 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン

【 0 1 8 4 】

【 化 3 7 】



10

20

実施例 1 2 は、塩化エタンスルホニルの代わりに塩化シクロプロパンスルホニルを用い、実施例 1 1 ステップ 5 に記載の一般手順に従って調製して、収率 8 8 % で塩酸塩を得た。LCMS m/z 399.1(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 回転異性体, 8.54(br s, 1H), 8.31(brs, 1H), 7.57(br s, 1H), 7.47(br s, 2H), 7.19(br s, 2H), 5.06(br s, 2H), 4.79(br s, 2H), 4.05(br s, 3H), 2.70(br s, 1H), 1.14(br s, 2H), 1.06(br s, 2H).

【 0 1 8 5 】

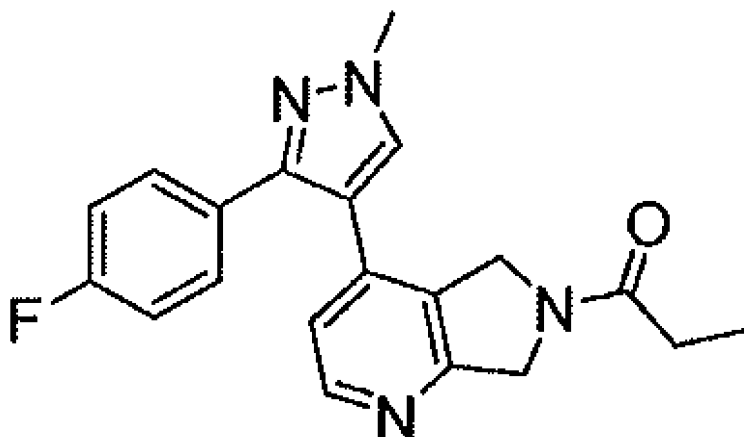
(実施例 1 3)

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 - プロピオニル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン

【 0 1 8 6 】

30

【化38】



10

実施例11(75mg、0.26mmol)のEtOAc(4mL)溶液に、トリエチルアミン(142 μ L、1.02mmol)、プロピオン酸(22.9 μ L、0.31mmol)、およびプロピルホスホン酸無水物(T3P)溶液(50重量%、360 μ L、0.60mmol)を加えた。得られるスラリーを室温で2時間攪拌し、次いでCH₂Cl₂で希釈し、飽和K₂CO₃水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し直し、ジエチルエーテル中過剰の2N HClで処理して、実施例12の塩酸塩113mgを定量的収率で固体として得た。LCMS m/z 351.1(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 回転異性体, 8.52(br d, J=6.3, 1H), 8.32/8.36(一重線, 1H), 7.45-7.54(m, 3H), 7.15-7.21(m, 2H), 4.98/5.03/5.20(3つの広幅な一重線, 総計4H), 4.06/4.07(一重線, 総計3H), 2.43-2.52(m, 2H), 1.16-1.21(2つの重複する三重線, 3H).

20

【0187】

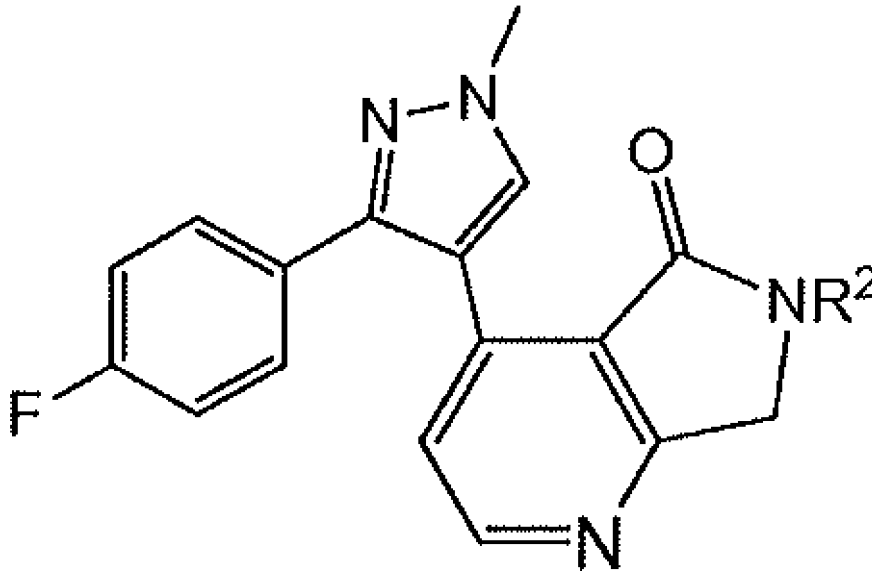
30

(実施例14~22)

表1にある実施例14~22は、実施例13で概略を示した一般手順に従って調製したものであり、R²は、次式のものである。

【0188】

【化 3 9】



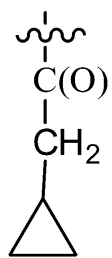
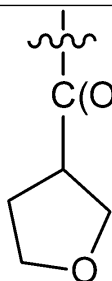
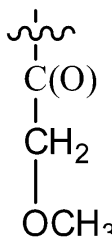
10

20

【 0 1 8 9】

【表 1 - 1】

表 1

実施例番号	R ²	IUPAC 名	LCMS m/z (M+1)	¹ H-NMR
14	-C(O)-CH ₃	6-アセチル-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン, HCl 塩	337.2	(MeOH-d ₄) 回 転 異 性 体 の 約 1.5:1 混 合 物, 8.44-8.47(m, 1H), 8.22/8.29(一重線, 1H), 7.40-7.46(m, 3H), 7.10-7.18(m, 2H), 4.95/5.13(br 一重線, 4H), 4.01/4.03(一重線, 3H), 2.14/2.17(一重線, 3H)
15		6-(シクロプロピルアセチル)-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン, HCl 塩	377.2	(MeOH-d ₄) 回 転 異 性 体 の 約 1.5:1 混 合 物, 8.51/8.49(2 つ の 二 重 線, J=6.2, 総 計 1H), 8.32/8.28(一重線, 総 計 1H), 7.44-7.53(m, 3H), 7.14-7.21(m, 2H), 5.01/5.15(br 一重線, 2H), 4.91/4.82(br 一重線, 2H), 4.05/4.06(一重線, 3H), 3.47-3.49 および 3.12-3.14(多重線, 総 計 1H), 2.36 および 2.42(2 つ の 二 重 線, J=6.9, 総 計 2H), 0.56-0.62(m, 2H), 0.19-0.26(m, 2H).
16		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-(テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン, HCl 塩	393.2	(MeOH-d ₄) 回 転 異 性 体 の 約 1.5:1 混 合 物, 8.50-8.53(m, 1H), 8.36/8.30(一重線, 1H), 7.44-7.56(m, 3H), 7.15-7.21(m, 2H), 5.28/5.02(br 一重線, 総 計 4H), 4.06/4.05(一重線, 総 計 3H), 3.82-4.03(m, 4H), 3.40(br s, 1H), 2.07-2.15(m, 2H).
17		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-(メトキシアセチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン, HCl 塩	367.2	(MeOH-d ₄) 回 転 異 性 体 の 約 1:1 混 合 物, 8.47-8.55(m, 1H), 8.28-8.35(m, 1H), 7.37-7.56(m, 3H), 7.14-7.21(m, 2H), 5.22/5.08/4.95/4.91(br 一重線, 総 計 4H), 4.25/4.21(br 一重線, 総 計 2H), 4.07/4.06(一重線, 3H), 3.47/3.45(一重線, 3H).

10

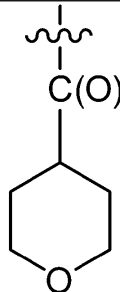
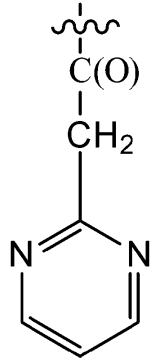
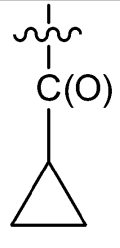
20

30

40

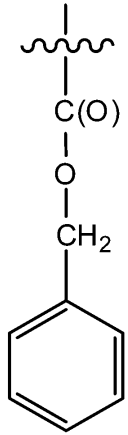
【 0 1 9 0 】

【表 1 - 2】

18	$\text{C(O)-CH(CH}_3)_2$	4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-イソブチリル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン, HCl 塩	365.2	(MeOH-d4) 回 転 異 性 体 の 約 1:1 混 合 物 , 8.47-8.59(m, 1H), 8.37/8.31(br 一重線, 総計 1H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.41-7.54(m, 2H), 7.13-7.25(m, 2H), 5.28/5.02/4.98(br 一重線, 総計 4H), 4.07/4.06(一重線, 3H), 2.85(br 一重線, 1H), 1.20/1.15(br 二重線, J = 6.4, 6H).	10
19		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルボニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン, HCl 塩	407.2	(MeOH-d4) 回 転 異 性 体 の 約 1.5:1 混 合 物 , 8.48-8.59(m, 1H), 8.37/8.30(br 一重線, 総計 1H), 7.57-7.64(m, 1H), 7.40-7.53(m, 2H), 7.11-7.24(m, 2H), 5.31/5.01/4.95/4.91(br 一重線, 総計 4H), 4.08/4.05(一重線, 総計 3H), 3.95-4.04(m, 2H), 3.45-3.60(m, 2H), 2.7-2.95(m, 1H), 1.55-1.90(m, 4H).	20
20		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-(ピリミジン-2-イルアセチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン	415.2	(CDCl3) 回 転 異 性 体 の 約 1.5:1 混 合 物 , 8.73 /8.67(2 つ の 二 重 線 , J=5.1, 総計 2H), 8.48/8.35(2 つ の 二 重 線 , J=5.1, 総計 1H), 7.56/7.49(一重線, 総計 1H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.18-7.23(m, 1H), 6.96-7.08(m, 3H), 4.98/4.90(br 一重線, 総計 2H), 4.78/4.55(br 一重線, 総計 2H), 4.18/4.01(一重線, 総計 2H), 4.00/3.96(一重線, 総計 3H).	30
21		6-(シクロプロピルカルボニル)-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン, HCl 塩	363.2	(MeOH-d4) 回 転 異 性 体 の 約 1.5:1 混 合 物 , 8.49-8.51(重 複 す る 二 重 線 , 1H), 8.37/8.27(一重線, 1H), 7.44-7.53(m, 3H), 7.14-7.21(m, 2H), 5.37/5.15/5.02/4.83(広 幅 な 一 重 線 , 総計 4H), 4.04/4.06(一重線, 3H), 1.88-1.95(m, 1H), 0.93-1.00(m, 4H).	

【 0 1 9 1 】

【表 1 - 3】

22		ベンジル 4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレート	429.2	(DMSO-d6) 回転異性体の約 1:1 混合物, 8.39-8.43(2 つの重複する二重線, 総計 1H), 8.21/8.25(一重線, 1H), 7.33-7.43(m, 7H), 7.16-7.22(m, 2H), 7.05/7.01(2 つの二重線, J=5.6, 総計 1H), 5.17/5.14(一重線, 総計 2H), 4.80/4.71(一重線, 総計 2H), 4.64/4.62(一重線, 総計 2H), 3.96/3.94(一重線, 総計 3H)
----	---	---	-------	--

10

【0192】

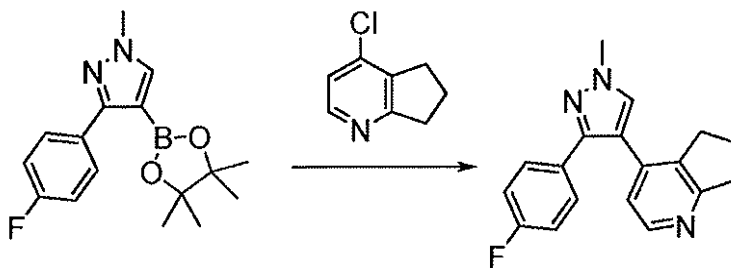
(実施例 23)

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン

【0193】

【化 40】

20



I

30

4 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン (3 5 0 m g 、 2 . 2 8 m m o l) 、 実施例 1 ステップ 1 生成物 (6 8 8 m g 、 2 . 2 8 m m o l) 、 K_2CO_3 (6 6 1 m g 、 4 . 7 8 m m o l) 、 1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム二塩化物 (8 4 m g 、 0 . 1 4 4 m m o l) を含有する DMF (5 m L) を、マイクロ波対応バイアルに入れ、150 で 10 分間マイクロ波処理した。反応混合物を CH_2Cl_2 (1 0 m L) および水 (5 m L) で希釈した。層を分離し、水相を再び CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を合わせて $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色の溶液を得た。9 : 1、4 : 1、および 1 : 1 のヘプタン : EtOAc を溶離液とする 4 0 g のシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけると、実施例 2 3 が淡褐色の油状物として得られ、油状物は静置すると凝固した (2 9 0 m g 、 4 3 %) 。 LCMS m/z 294.5 (M + 1) . 1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) 8.23 (d , J = 5.3 , 1 H) , 7.45 (s , 1 H) , 7.36 (dd , J = 9.8 , 5.4 , 2 H) , 6.97 (dd , J = 8.8 , 8.8 , 2 H) , 6.85 (d , J = 5.1 , 1 H) , 3.98 (s , 3 H) , 3.00 (t , J = 7.6 , 2 H) , 2.59 (t , J = 7.3 , 2 H) , 1.93 - 2.02 (m , 2 H) .

40

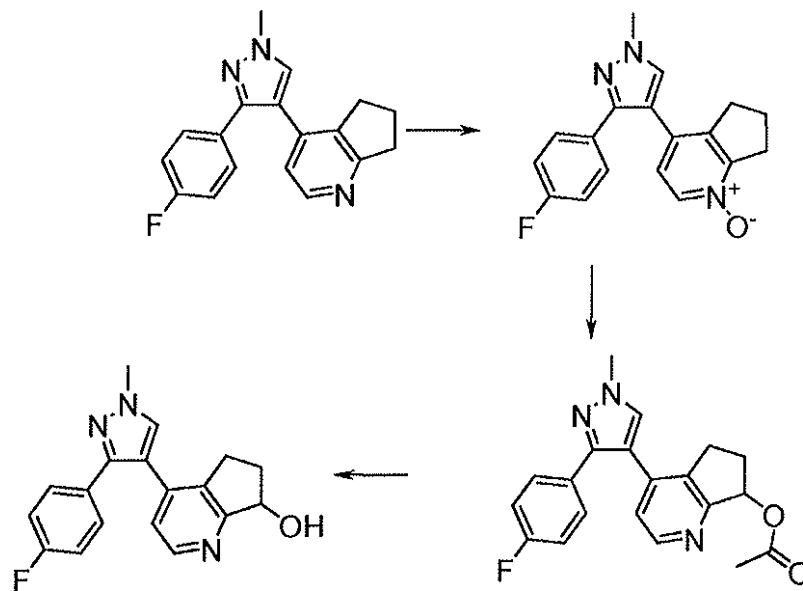
【0194】

(実施例 24)

4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - オール

【0195】

【化 4 1】



10

20

ステップ 1 : 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン 1 - オキシドの調製

実施例 1 ステップ 9 に記載の一般手順に従って、4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジンを N - オキシドに変換した。EtOAc / MeOH の 9 : 1 ~ 4 : 1 混合物を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、54 % の実施例 24 - ステップ 1 生成物が黄色の固体として得られた。LCMS m/z 310.5(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)

7.97(d, J=6.6, 1H), 7.45(s, 1H), 7.35(dd, J=8.9, 5.4, 2H), 7.00(dd, J=8.7, 8.7, 2H), 6.89(d, J=6.6, 1H), 3.97(s, 3H), 3.17(t, J=7.6, 2H), 2.67(t, J=7.6, 2H), 2.02-2.09(m, 2H).

30

【 0 1 9 6 】

ステップ 2 : 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イルアセテートの調製

実施例 24 - ステップ 1 生成物 (155 mg, 0.50 mmol) を無水酢酸 (10 mL) 中にて 105 ° で終夜加熱した。混合物を冷却し、CH₂Cl₂ で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して褐色の油状物を得た。10 % ~ 90 % の EtOAc / ヘプタンの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにかけると、109 mg (62 %) の実施例 24 - ステップ 2 生成物が白色の固体として得られた。LCMS m/z 352.5(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.41(d, J=5.1, 1H), 7.49(s, 1H), 7.36(dd, J=8.2, 5.4, 2H), 6.95-7.04(m, 3H), 6.11(dd, J=7.2, 5.3, 1H), 3.99(s, 3H), 2.69-2.79(m, 1H), 2.49-2.59(m, 2H), 2.13(s, 3H), 1.89-1.97(m, 1H).

40

【 0 1 9 7 】

ステップ 3 : 実施例 24 :

実施例 24 - ステップ 2 生成物 (105 mg, 0.299 mmol) を 1.5 mL の MeOH に部分的に溶解させた。1.5 mL の 10 % K₂CO₃ 水溶液を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を濃縮し、EtOAc に溶解し直し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、実施例 24 を褐

50

色の固体 (95 mg、定量的収率) として得た。LCMS m/z 310.5(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.33(d, J=5.1, 1H), 7.48(s, 1H), 7.32-7.39(m, 2H), 6.95-7.01(m, 3H), 5.19(dd, J=7.0, 7.0, 1H), 3.98(s, 3H), 3.76(br s, 1H), 2.70-2.79(m, 1H), 2.40-2.52(m, 2H), 1.86-1.97(m, 2H).

【0198】

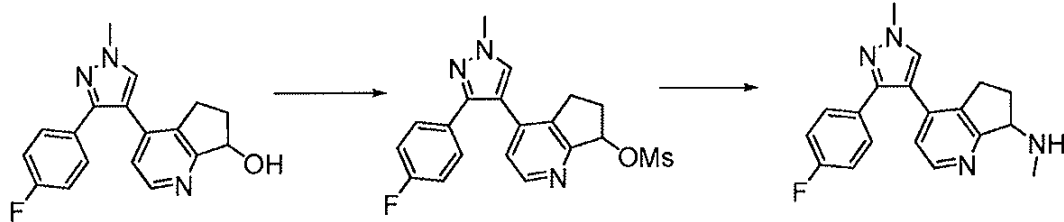
(実施例25)

4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-アミン

【0199】

【化42】

10



実施例24(50 mg、0.16 mmol)を含有するCH₂Cl₂(2 mL)を0に冷却した。トリエチルアミン(0.027 mL、0.194 mmol)を加えた後、塩化メタンスルホニル(0.013 mL、0.170 mmol)を加えた。得られる混合物を0で30分間攪拌した。LCMSにより、出発アルコールがまだ存在することが示されたので、追加の分のトリエチルアミンおよび塩化メタンスルホニルを加え、LCMSにより出発材料の消費が示されるまで攪拌を続けた。水を加え、有機相を分離し、乾燥させ、濃縮して、未精製の4-(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルメタンスルホネート(62 mg、99%)を紫色の固体として得た。この未精製のメシレートにTHF(1 mL)を加えた後、1 mLのメチルアミン(THF中2 M、2 mmol)を加えて、褐色の溶液を得た。反応液を室温で16時間攪拌し、次いでシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。1:3、1:1および1:3のヘプタン/EtOAc、次いでEtOAcおよび95:5のEtOAc/MeOHで溶離させると、12 mgの4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オールが得られた。95:5のEtOAc/MeOH中2 Mアンモニアでさらに溶離させると、11 mgの褐色のゴム質が得られ、これをEtOAcに溶解させ、過剰の4 M HCl/ジオキサンで処理し、10分間攪拌した。濾過すると、実施例25が灰色の固体二塩酸塩(6 mg、9%)として得られた。LCMS m/z 323.5(M+1); ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 8.43(d, J=5.5, 1H), 8.01(s, 1H), 7.37(dd, J=9.0, 5.8, 2H), 7.26(d, J=5.5, 1H), 7.08(dd, J=8.6, 8.6, 2H), 4.76-4.82(m, 1H), 3.99(s, 3H), 2.92-2.99(m, 1H), 2.84(s, 3H), 2.73-2.81(m, 1H), 2.58-2.67(m, 1H), 2.06-2.15(m, 1H).

【0200】

(実施例26~52)

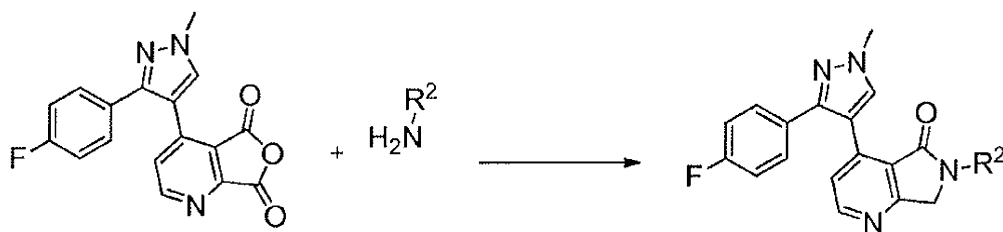
実施例26~52は、以下のプロトコールによって調製した。

【0201】

40

【化43】

方法



10

適切なアミン(0.1mmol)を含有するバイアルに、4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-フロ[3,4-b]ピリジン-5,7-ジオン(0.1mmol)の酢酸(0.1mL)溶液を加えた。バイアルを10分間120 に加熱し、この時点で亜鉛粉を加え、バイアルを7時間110 に加熱し、次いで室温で16時間振盪した。反応溶液を空のSPEカートリッジで濾過して亜鉛粉を除去し、EtOAcで洗浄し、濃縮しつめた。残渣をDMSO(1mL)に溶解させ、逆相HPLC(カラム:Waters Atlantis C₁₈ 4.6×50mm、5μm;移動相A:水中0.05%のTFA(v/v)、移動相B:アセトニトリル中0.05%のTFA(v/v)、勾配:5%~95%のB)によって精製した。

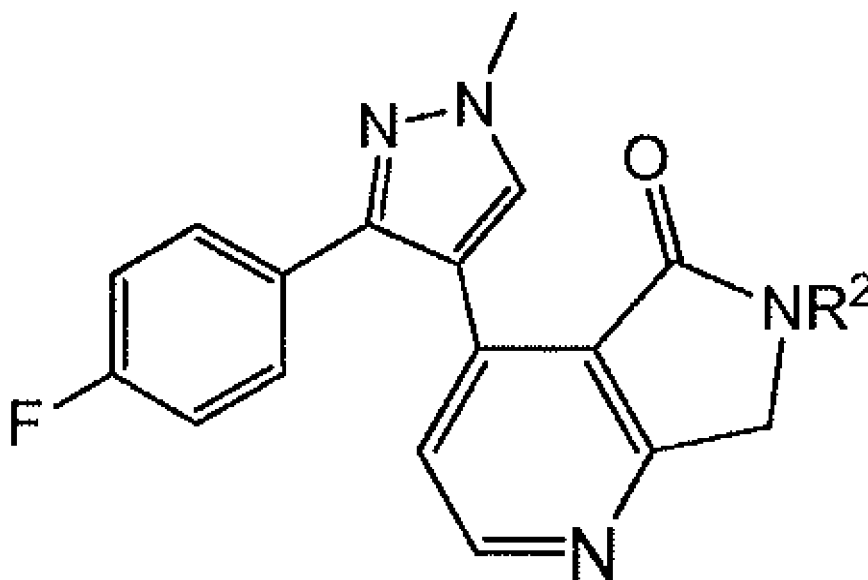
20

【0202】

以下の表2におけるR²は、次式に従うものである。

【0203】

【化44】



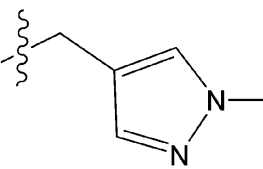
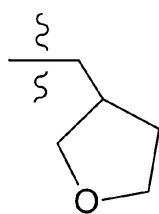
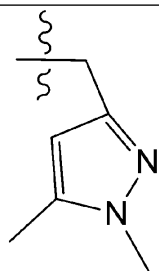
30

40

【0204】

【表 2 - 1】

表2

実施例番号	R ²	IUPAC 名	保持時間 (分)[脚注の HPLC]	正確な分子量計算値	質量分析、イオン m/z(M+1) または (M+2)/2 実測値
26		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.32	402.1604	403.1109
27		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.34	392.1649	393.1183
28		6-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.48	416.1761	417.1566
29	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-(3-メトキシプロピル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.4	380.1649	381.148
30	-(CH ₂) ₂ -O-t-ブチル	6-(2-tert-ブトキシエチル)-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.81	408.1962	409.1731

10

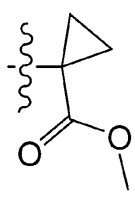
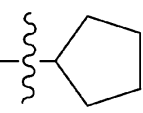
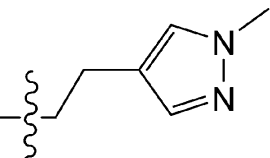
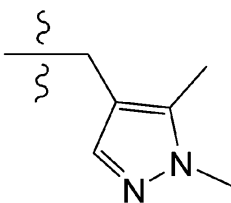
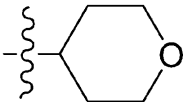
20

30

40

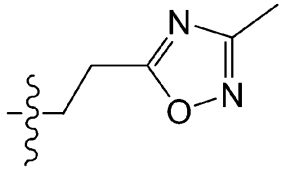
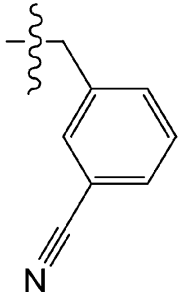
【 0 2 0 5 】

【表 2 - 2】

31		メチル 1-{4-[3-(4-フルオロ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-5-オキソ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}シクロプロパンカルボキシレート	2.51	406.1441	407.1035	
32		6-シクロペンチル-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.85	376.17	377.1632	10
33		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.35	416.1761	417.1064	20
34	-CH ₂ CH ₃	6-エチル-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.41	336.1386	337.1468	
35		6-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.34	416.1761	417.1088	30
36		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.37	392.1649	393.1505	40

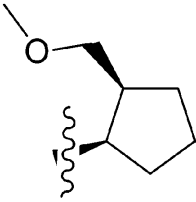
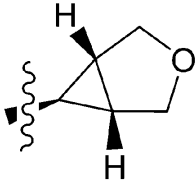
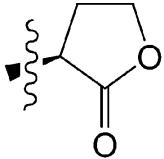
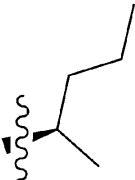
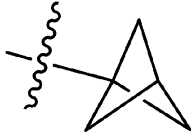
【 0 2 0 6 】

【表 2 - 3】

37	-CH ₂ -シクロプロピル	6-(シクロプロピルメチル)-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.67	362.1543	363.1586	
38		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.44	418.1554	419.107	10
39	-CH ₂ -i-プロピル	4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-イソブチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.75	364.17	365.1593	20
40	-CH ₂ CH ₂ CN	3-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-5-オキソ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}プロパンニトリル	2.32	361.1339	362.1238	
41		3-({4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-5-オキソ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}メチル)ベンゾニトリル	2.82	423.1495	424.0765	30
42	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-(2-メトキシエチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.35	366.1492	367.1418	40

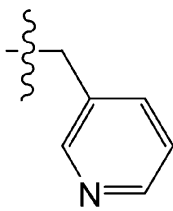
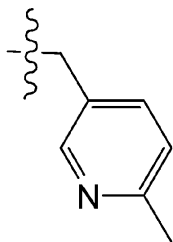
【 0 2 0 7 】

【表 2 - 4】

43	$-\text{CH}_2\text{-C(O)-N(CH}_3)_2$	2-{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-5-オキソ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}-N,N-ジメチルアセトアミド	2.18	393.1601	394.1341	
44		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-[(1R,2S)-2-(メトキシメチル)シクロペンチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.75	420.1962	421.1434	10
45		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-[(1R,5S,6r)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘクス-6-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.37	390.1492	391.1226	20
46		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-[(3S)-2-オキサテトラヒドロフラン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.34	392.1285	393.0993	30
47		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-[(1R)-1-メチルブチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.94	378.1856	379.1638	
48		6-ビスクロ[1.1.1]ペント-1-イル-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	2.88	374.1543	375.1468	40

【 0 2 0 8 】

【表 2 - 5】

49	-CH ₂ -C(O)O-i-プロピル	イソプロピル{4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-5-オキソ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル}アセテート	2.67	408.1598	409.1731
50		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-(ピリジン-3-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	1.94	399.1495	400.1359
51	-(CH ₂) ₃ -O-Et	6-(3-エトキシプロピル)-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	3.73	394.1805	395.1689
52		4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-6-[(6-メチルピリジン-3-イル)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン	1.97	413.1652	414.1193

10

20

30

【0209】

キナーゼアッセイ。CK1 キナーゼアッセイは、40 μl の最終体積において、50 mM の Tris (pH 7.5)、10 mM の MgCl₂、1 mM のジチオスレイトール、100 μg/mL の BSA に加え、10 μM の ATP、2 nM の CKI 野生型、および 42 μM のペプチド基質 PLSRTLpSVASLPGL (Flotowら、1990) を含有する緩衝液中、1 μl の CKI 阻害剤または 4% の DMSO の存在下で実施した。反応液を 25 °C で 85 分間インキュベートし、Kinase-Glo Assay (Promega) について記載されているとおりに検出を行った。発光出力を Perkin Elmer Envision プレートリーダー (PerkinElmer、マサチューセッツ州ウォルサム) で測定した。

40

【0210】

CK1 キナーゼアッセイは、40 μl の最終体積において、50 mM の Tris (pH 7.5)、10 mM の MgCl₂、1 mM のジチオスレイトール、100 μg/mL の BSA に加え、10 μM の ATP、2.5 nM の CKI 野生型、および 42 μM のペプチド基質 PLSRTLpSVASLPGL (Flotowら、1990) を含有する緩衝液中、1 μl の CKI 阻害剤または 4% の DMSO の存在下で実施した。反応液を 25 °C で 70 分間インキュベートし、Kinase-Glo Assay (Promega) について記載されているとおりに検出を行った。発光出力を Perkin Elmer Envision プレートリーダー (PerkinElmer、マサチューセッツ州ウォルサム) で測定した。

50

【0211】

CK1 WCA HCS核移行アッセイ。10%のウシ胎児血清を補充したダルベッコ変法イーグル培地(Gibco 11995)において、Cos7細胞を5%CO₂中37で維持した。TrypLE Express(Gibco 12605)での5分間の処理によって対数期細胞を除去し、Cedex細胞カウンターで生細胞数を求めた。細胞をDMEM培地に希釈して、最終体積の2/3の最終形質移入細胞混合物における密度を1.5e5生細胞/mLとした。Lipofectamine 2000試薬(Invitrogen)を製造者の推奨に従って使用ながら、細胞に、pd2EGFP-N1ベクター中のマウスPer3-GFP(緑色蛍光タンパク質)およびpcDNA4/hisAベクター中のヒトCKIの2種のプラスミドDNA(CK1についてはそれぞれ1:5の比、CK1についてはそれぞれ1:11の比)を同時形質移入した。形質移入混合物は、Opti-MEM I培地(Invitrogen)中に、合計で最終形質移入体積の1/3になる約0.83μg/mLのDNAおよび6μL/mLのLipofectamine 2000を含有するものとした。室温で20分後、製造者の説明書に従って、細胞混合物をDNA形質移入混合物と合わせた。50μLの形質移入細胞懸濁液を、マルチドロップディスペンサーによってGreiner 384ウェルCellcoat(PDL)プレート(Greiner#781946)にウェル毎に分注した。

10

【0212】

化合物を100%DMSOに可溶化し、Opti-MEM Iで4倍濃度に希釈した後、播いた細胞に加えた。CO₂インキュベーターにおいて37で終夜曝した後、12%のパラホルムアルデヒド(Electron Microscopy Sciences、ペンシルヴェニア州ハットフィールド)を含有する20%スクロース添加リン酸緩衝溶液(PBS)を加えて最終濃度を4%とすることにより細胞を固定し、次いで細胞を室温で30分間インキュベートした。固定液を除去し、細胞をPBSで洗浄し、次いで、4%ヤギ血清(Vector Labs s-1000)および0.1%のTriton X(Sigma T8787)を含有するブロッキング緩衝液中にて0.4μg/mlのHoechst染料(Invitrogen)で1時間染色した。細胞を再びPBSで洗浄し、PBS中にて4で貯蔵し、またはCellomics ArrayScan VTIで直ちに走査した。細胞質から核への移行の生物学的応用を利用して核-細胞質の強度差を算出するCellomics ArrayScan VTIシステムを使用して、GFPタグ付きmPer3タンパク質のCKI依存的な核局在を定量化した。CK1 / の阻害剤を、用量反応曲線の全域において試験して、mPer3-GFPの核への移行を阻害するその能力を評価した。mPER3:GFP発現の合計強度が20,000以上である細胞を分析に含めている。

20

30

【0213】

表3に、実施例1~52についての生物学的データを示す。

【0214】

【表 3 - 1】

表3

実施例	CK1 δ I C50 (nM)	CK1 ϵ :IC50 (nM)	CK1 δ WC A EC50 (nM)	CK1 ϵ W CA EC50 (nM)
1	7.91	26.9	59.8	355
2	7.9	35.5	52.6	313
3			78.2	343
4	13.9	72.7	122	684
5	6.05	39	16.4	
6	61	292	204	
7	6.01	27.6	39.2	291
8			47	217
9			199	834
10	3.11	10.8	13.5	62.4
11			103	668
12			202	882
13			16.2	124
14			40.2	150
15			12.6	75.4
16			38.1	218
17			47.5	210

10

20

30

40

【表 3 - 2】

18			39.5	195
19			54.8	566
20			84.7	361
21			18.3	82.3
22			51.6	275
23	25.4	157	214	
24	28.5	149	266	
25	17.4	83.7	59.8	
26	22.6	123	125	
27	35.3	210	369	
28	15.7	86.4	66.4	
29	26.2	131	217	
30	27.7	149	159	
31	48.1	187	304	
32	8.93	40.8	84.9	
33	>75.5	>230	232	
34	12.4	61.5	99	468
35	23.3	130	104	
36	>195	>516	224	

10

20

30

40

【表 3 - 3】

37	12.9	82.5	74.1	
38	18.6	92	71.4	
39	49.5	241	188	
40	11.1	47.1	53.7	
41	20.5	108	65.5	
42	67.3	386	623	
43	93.2	512	564	
44	70.8	342	437	
45	19.5	87	167	
46	68.7	384	1430	
47	>160	>423	89.7	
48	18.4	80.7	130	
49	108	496	506	
50	21.3	145	83.6	
51	14.6	63.8	129	
52	19	127	60.7	

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24

- (72)発明者 トッド ダブリュー . バトラー
 アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ラマラクシュミ ワイ . チャンドラセカラン
 アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 スコット アール . メンテ
 アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 チャクラパニ スブラマニウム
 アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 トラヴィス ティ . ウエイジャー
 アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2002-508754(JP,A)
 WALTON KEVIN M, SELECTIVE INHIBITION OF CASEIN KINASE 1[EPSILON] MINIMALLY ALTERS CIRCADIAN CLOCK PERIOD, JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 2009年8月, V330 N2, P430-439
 PEIFER CHRISTIAN, 3,4-DIARYL-ISOXAZOLES AND -IMIDAZOLES AS POTENT DUAL INHIBITORS 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2009年12月10日, V52 N23, P7618-7630, OF P38[ALPHA] MITOGEN ACTIVATED PROTEIN KINASE AND CASEIN KINASE 1[DELTA]

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2
 C 0 7 D 4 8 7 / 0 0 - 4 9 1 / 2 2
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)