

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5211063号
(P5211063)

(45) 発行日 平成25年6月12日(2013.6.12)

(24) 登録日 平成25年3月1日(2013.3.1)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	104Z
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 471/04	CSP
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 35/00	
A61K 31/437	(2006.01)	A61P 29/00	
A61K 31/444	(2006.01)	A61P 29/00	101

請求項の数 20 (全 141 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-539490 (P2009-539490)	(73) 特許権者	509012625
(86) (22) 出願日	平成19年11月29日(2007.11.29)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2010-511626 (P2010-511626A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス
(43) 公表日	平成22年4月15日(2010.4.15)		サンフランシスコ ディーエヌエー
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/085962		ウェイ 1
(87) 国際公開番号	W02008/067481	(74) 代理人	100109726
(87) 国際公開日	平成20年6月5日(2008.6.5)		弁理士 園田 吉隆
審査請求日	平成22年11月5日(2010.11.5)	(74) 代理人	100101199
(31) 優先権主張番号	60/868,055		弁理士 小林 義教
(32) 優先日	平成18年11月30日(2006.11.30)	(72) 発明者	グッドエーカー, サイモン チャールズ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		イギリス国 シーエム19 5ティーアール
(31) 優先権主張番号	60/917,620		ハーロー エセックス, フレックス
(32) 優先日	平成19年5月11日(2007.5.11)		メドウ, スパイア グリーン センター
(33) 優先権主張国	米国 (US)		8/9, アルジェンタ ディスカバリー
			リミテッド 気付

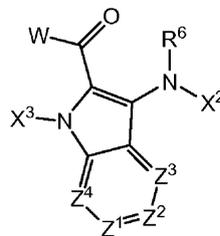
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アザーインドリル化合物及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I



I

から選択される化合物、ならびにその薬学的に受容可能な塩であって、式 I において、

Z¹ は、CR¹であり；Z² は、Nであり；Z³ は、CR³であり；Z⁴ は、CR⁴であり；

R¹、R³及びR⁴は、独立して、H、ハロ、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、
 - (CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹、- (CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹
 、- (CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹¹R¹²、- (CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹
 R¹²、- (CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹、- (CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹、- (CR

ケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであるか、

あるいは R^{11} 及び R^{12} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、O、S及びNから選択される0～2個のヘテロ原子を有する3員～8員の飽和、不飽和又は芳香族環を形成し、該環は、八口、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $C(O)(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHCO_2(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $SO_2(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-OC(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)O(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $C(O)NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $C(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_6$ アルキル)、及び $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $C(O)O(C_1 \sim C_6$ アルキル)から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；

R^{14} 及び R^{15} は、H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから独立して選択され；

m及びnは、0、1、2、3、4、5、又は6から独立して選択され；

pは0、1、2、又は3であり；

qは2又は3であり、

Yは独立して、O、 NR^{11} 、又はSであり；

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X^1 、 X^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} の該アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールの各々は、八口、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}$ 、 R^{17} 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から独立して選択される1つ以上の基で独立して置換されていてもよく；

各 R^{16} 、 R^{17} 及び R^{18} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、該アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、八口、CN、 $-OCF_3$ 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

C_6 アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよいか；

あるいは R^{16} 及び R^{17} は、これらが結合している窒素と一緒に、O、S及びNから選択される0～2個のヘテロ原子を有する3員～8員の飽和、不飽和又は芳香族環を形成し、該環は、八口、CN、 $-OCF_3$ 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；

R^{19} 及び R^{20} は、 H 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -カルボシクリル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、及び $(CH_2)_n$ -ヘテロアリールから独立して選択され；

R^{21} は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、 R^{21} の各メンバーは、八口、オキソ、CN、 $-OCF_3$ 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$

10

20

30

40

50

C_6 アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；

各 Y' は、独立して、 O 、 NR^{22} 、又は S であり；

R^{22} は、 H 又は $C_1 \sim C_{12}$ アルキルであり；

R^{23} 及び R^{24} は、独立して、 H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、該アルキルは、ハロ、 CN 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$

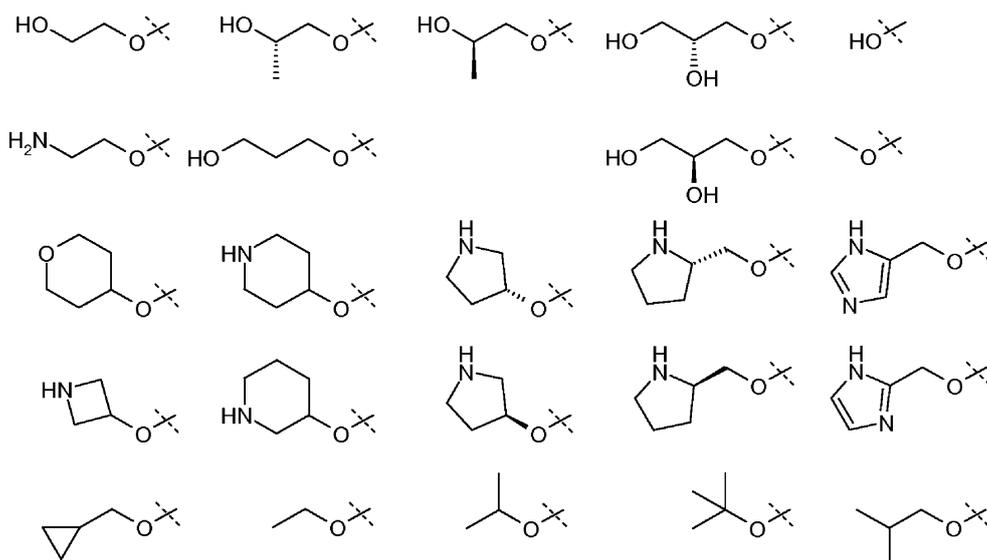
10

20

から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい、化合物。

【請求項2】

X^1 が



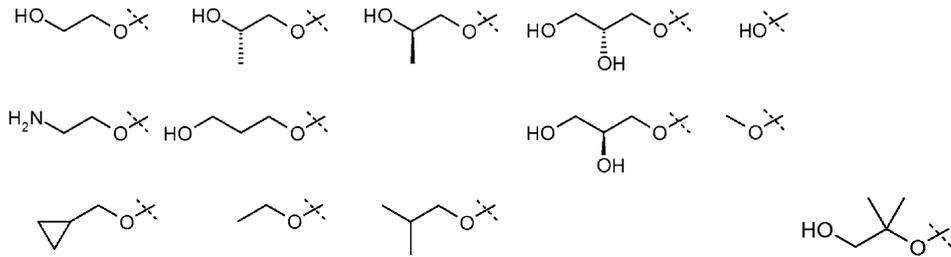
30

40

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X^3 が H 以外であり、 X^1 が

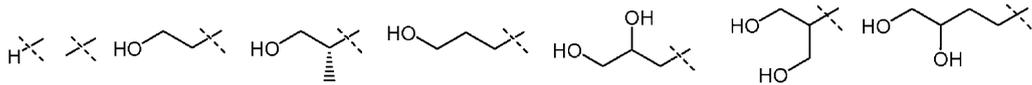


10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

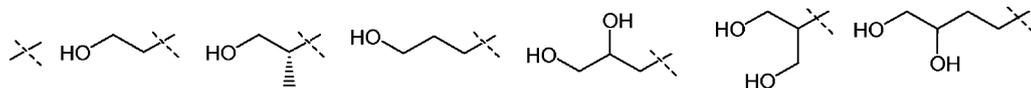
R^5 が H であり、 X^3 が H であり、 X^1 が



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^5 がメチルであり、 X^3 が H であり、 X^1 が

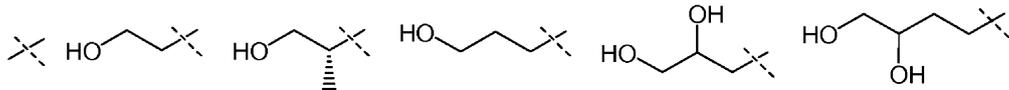


20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^5 がメチルであり、 X^3 が H 以外であり、 X^1 が

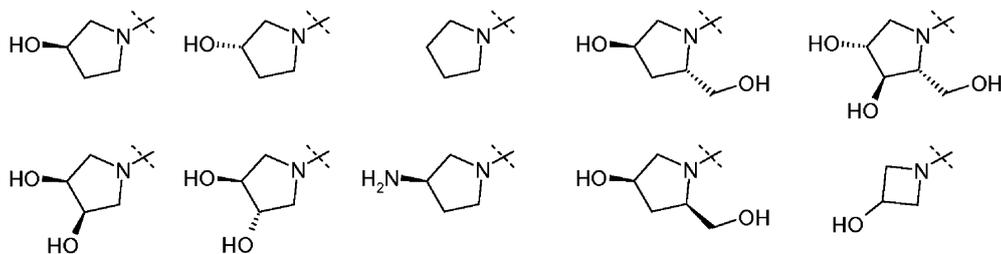


30

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

W が

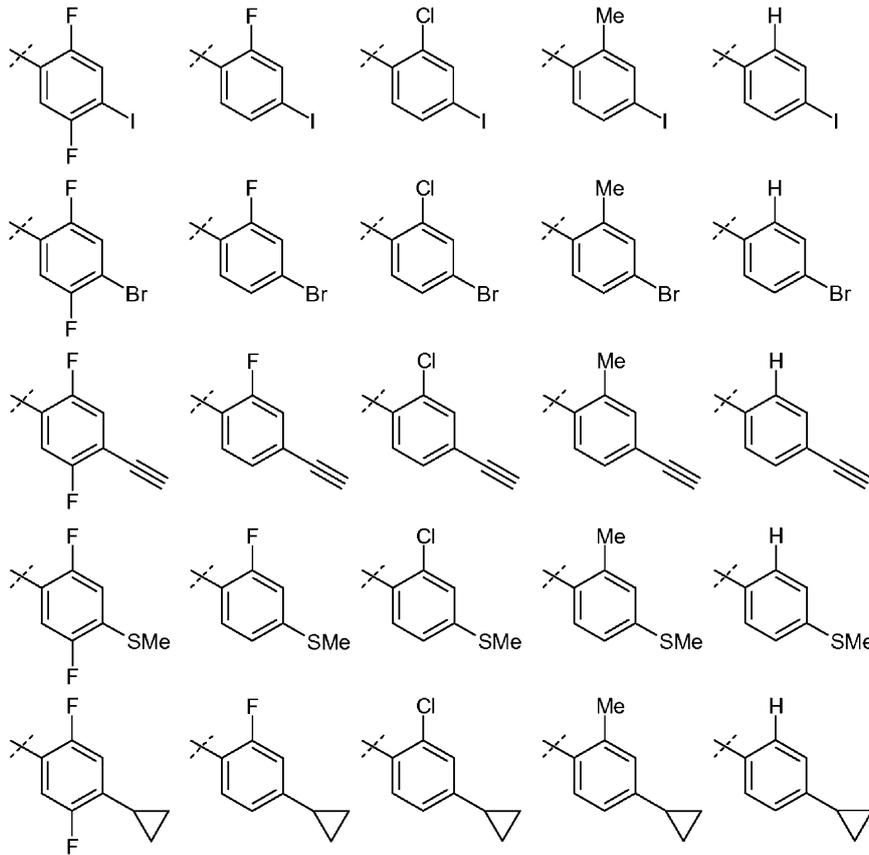


40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

X^2 が



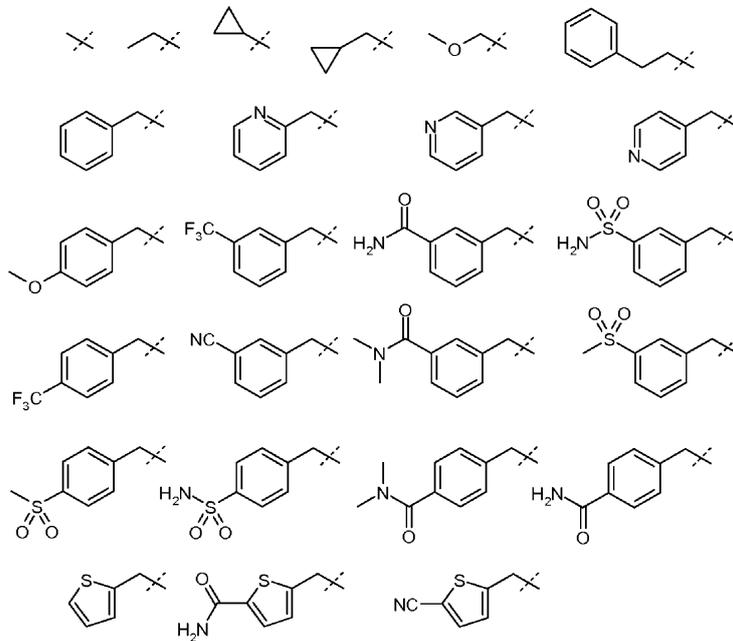
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

X³ が H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

X³ が



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

X³ が、メチル、エチル又はシクロプロピルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R¹ が、H、Cl、CN、CF₃、メチル、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH又は-OCH₃である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R³ が、H、F、Cl、CF₃、メチル又はCNから選択され、R⁴ が、H、Cl、Br、Me、Et、F、CHF₂又はCF₃から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R³ がHである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R⁴ がH又はFである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R⁵ がH又はメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R⁶ がH又はメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 から 17 の何れか一項 に記載の化合物と薬学的に受容可能な担体を含有する、薬学的組成物。

【請求項 19】

哺乳動物において、異常な細胞増殖を阻害するか又は過剰増殖障害を治療するための薬剤であって、治療有効量の請求項 1 から 17 の何れか一項に記載の化合物を含んでなる薬剤。

【請求項 20】

哺乳動物において、炎症性疾患を治療するための薬剤であって、治療有効量の請求項 1 から 17 の何れか一項に記載の化合物を含んでなる薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、米国特許法第 119 条 (e) の下に、2006 年 11 月 30 日出願の米国仮出願番号 60/868055、2007 年 5 月 11 日出願の同 60/917620 及び 2007 年 6 月 18 日出願の同 60/944743 の優先権を主張し、前記特許文献の内容は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

本発明は、抗癌活性を有するアザインドリル化合物に関し、そしてより特定すると、MEK キナーゼ活性を阻害するアザインドリル化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物を、インビトロ、インサイツ、及びインビボでの、哺乳動物細胞又は関連する病理学的状態の診断又は処置のために使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

Ras がどのように細胞外増殖シグナルを伝達するかを理解することを求める際に、MAP (マイトジェン活性化タンパク質) キナーゼ (MAPK) 経路が、膜結合 Ras と核との間の重大な経路であることが明らかになった。MAPK 経路は、3つの主要なキナーゼ (すなわち、Raf、MEK (MAPキナーゼキナーゼ) 及びERK (MAPキナーゼ)) が関与するリン酸化事象のカスケードを包含する。活性GTP結合Rasは、Rafキナーゼの活性化及び間接的なリン酸化を生じる。次いで、Rafは、MEK1及びMEK2を、2つのセリン残基 (MEK1についてはS218及びS222、そしてMEK2についてはS222及びS226) においてリン酸化する (Ahnr, Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431)。次いで、活性化MEKは、その公知の基質 (MAPキナーゼであるERK1及びERK2) のみをリン酸化

10

20

30

40

50

する。MEKによるERKのリン酸化は、ERK1についてはY204及びT202において起こり、そしてERK2についてはY185及びT183において起こる(Ahnら, *Methods in Enzymology* 2001, 332, 417-431)。リン酸化ERKは、二量化し、次いで核内に移行し、この核に蓄積する(Khokhlatchevら, *Cell* 1998, 93, 605-615)。核において、ERKは、数個の重要な細胞機能(核輸送、シグナル伝達、DNA修復、ヌクレオソームの構築及び転座、ならびにmRNAのプロセッシング及び翻訳が挙げられるが、これらに限定されない)に参与する(Ahnら, *Molecular Cell* 2000, 6, 1343-1354)。全体として、増殖因子を用いての細胞の処置は、ERK1及びERK2の活性化をもたらす、増殖及びある場合には分化を生じる(Lewisら, *Adv. Cancer Res.* 1998, 74, 49-139)。

10

【0004】

MAPキナーゼ経路に参与するプロテインキナーゼの遺伝子の変異及び/又は過剰発現は、増殖性疾患において、制御されない細胞増殖、及び最終的に、腫瘍形成をもたらすことの強力な証拠が存在する。例えば、いくつかの癌は、増殖因子の継続的な増殖に起因する、この経路の継続的な活性化を生じる変異を含む。他の変異は、活性化GTP結合Ras複合体の不活性化における欠損をもたらす得、これもまた、MAPキナーゼ経路の活性化を生じる。変異した腫瘍形成形態のRasは、50%の結腸癌及び90%を超える膵臓癌において見出され、そして他の多くの型の癌において見出されている(Kohlら, *Science* 1993, 260, 1834-1837)。最近、bRaf変異が、60%を超える悪性黒色腫において同定された(Davies, H.ら, *Nature* 2002, 417, 949-954)。bRafにおけるこれらの変異は、構成的に活性なMAPキナーゼカスケードを生じる。原発性腫瘍サンプル及び細胞株の研究もまた、膵臓、結腸、肺、卵巣及び腎臓の癌におけるMAPキナーゼ経路の継続的又は過剰な活性化を示した(Hoshino, R.ら, *Oncogene* 1999, 18, 813-822)。

20

【0005】

MEKは、MAPキナーゼカスケード経路における、魅力的な治療標的であることが明らかになった。MEK(Ras及びRafの下流)は、MAPキナーゼのリン酸化に対して非常に特異的である。実際に、MEKリン酸化について公知である基質は、MAPキナーゼであるERK1及びERK2のみである。MEKの阻害は、数個の研究において、潜在的な治療的利点を有することが示されている。例えば、低分子のMEKインヒビターは、ヌードマウスの異種移植片におけるヒト腫瘍増殖を阻害すること(Sebolt-Leopoldら, *Nature-Medicine* 1999, 5(7), 810-816; Trachetら, AACR, 2002年4月6日~10日, ポスター番号5426; Tecle, H. IBC 2nd International Conference of Protein Kinases, 2002年9月9日~10日)、動物における静的異痛症を遮断すること(WO01/05390, 2001年1月25日公開)及び急性骨髄性白血病細胞の増殖を阻害すること(Milellaら, *J Clin Invest* 2001, 108(6), 851-859)が示された。

30

40

【0006】

数種の低分子MEKインヒビターはまた、例えば、特許文献1、特許文献2及び特許文献3において議論されている。種々の増殖性疾患状態(例えば、MEKの過剰活性に関連する状態、及びMEKカスケードにより調節される疾患)を処置するための効果的かつ安全な治療剤としての、新規MEKインヒビターに対する必要性が、依然として存在する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第02/06213号パンフレット

【特許文献2】国際公開第03/077855号パンフレット

50

【特許文献3】国際公開第03/077914号パンフレット

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

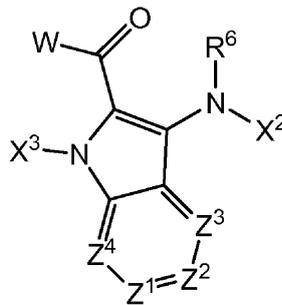
【0008】

本発明は、一般に、抗癌活性及び/又は抗炎症活性、そしてより特定すると、MEKキナーゼ阻害活性を有する、式Iのアザインドリル化合物(及び/又はその溶媒和物、水和物及び/又は塩)に関する。特定の過剰増殖性障害及び炎症性障害は、MEKキナーゼ機能の調節(例えば、これらのタンパク質の変異又は過剰発現)により特徴付けられる。従って、本発明の化合物及びその組成物は、過剰増殖性障害(例えば、癌)及び/又は炎症性疾患(例えば、関節リウマチ)の処置において有用である。

10

【0009】

【化1】



I

20

式Iにおいて、

Z¹は、CR¹又はNであり；

Z²は、CR²又はNであり；

Z³は、CR³又はNであり；

Z⁴は、CR⁴又はNであり；

【0010】

ここでZ¹、Z²、Z³、及びZ⁴のうちの一つ又は二つは、Nであり；

R¹、R²、R³及びR⁴は、独立して、H、ハロ、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、-(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)OR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nC(=Y)NR¹¹R¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹¹R¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nSR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²C(=Y)OR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹³C(=Y)NR¹¹R¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_nNR¹²SO₂R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)OR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOC(=Y)NR¹¹R¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOS(O)₂(OR¹¹)、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(=Y)(OR¹¹)(OR¹²)、-(CR¹⁴R¹⁵)_nOP(OR¹¹)(OR¹²)、-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂NR¹¹R¹²、-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)(OR¹¹)、-(CR¹⁴R¹⁵)_nS(O)₂(OR¹¹)、-(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)R¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)OR¹¹、-(CR¹⁴R¹⁵)_nSC(=Y)NR¹¹R¹²、C₁~C₁₂アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールから選択され；

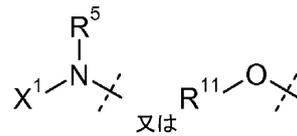
30

40

【0011】

Wは、

【化2】



であり；

R⁵ 及び R⁶ は、独立して、H 又は C₁ ~ C₁₂ アルキルから選択され；
 X¹ は、R¹¹、-OR¹¹、-NR¹¹R¹²、-S(O)R¹¹、及び S(O)₂
 R¹¹ から選択され；X¹ が R¹¹ 又は -OR¹¹ である場合、X¹ の R¹¹ 又は -OR¹¹
 R¹¹ は、必要に応じて、W の -N-R⁵ と一緒になって、4員 ~ 7員の飽和環又は不飽和
 環を形成し、該環は、O、S 及び N から選択される 0 ~ 2 個のさらなるヘテロ原子を有し
 、該環は、八口、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、オキソ、-Si(C₁ ~ C₆ アル
 キル)、-(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')R¹⁶、-(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')OR¹⁶、-(CR¹⁹R²⁰)_nC(=Y')NR¹⁶R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_n
 NR¹⁶R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_nOR¹⁶、-(CR¹⁹R²⁰)_n-
 SR¹⁶、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁶C(=Y')R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_n
 NR¹⁶C(=Y')OR¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁸C(=Y')NR¹
 R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_nNR¹⁷SO₂R¹⁶、-(CR¹⁹R²⁰)_nOC
 (=Y')R¹⁶、-(CR¹⁹R²⁰)_nOC(=Y')OR¹⁶、-(CR¹⁹R²⁰)_n
 OC(=Y')NR¹⁶R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_nOS(O)₂(OR¹⁶
)、-(CR¹⁹R²⁰)_nOP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷)、-(CR¹⁹R²⁰)_n
 OP(OR¹⁶)(OR¹⁷)、-(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)R¹⁶、-(
 CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂R¹⁶、-(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂NR¹⁶R¹
 R¹⁷、-(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)(OR¹⁶)、-(CR¹⁹R²⁰)_nS(O)₂
 (OR¹⁶)、-(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')R¹⁶、-(CR¹⁹R²⁰)_n
 SC(=Y')OR¹⁶、-(CR¹⁹R²⁰)_nSC(=Y')NR¹⁶R¹⁷、及び
 R²¹ から選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換されており；

X² は、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールから選択さ
 れ；

X³ は、H、-(CR²³R²⁴)_pR¹²、-(CR²³R²⁴)_qNR¹¹R¹²
 、-(CR²³R²⁴)_qOR¹²、-(CR²³R²⁴)_pC(O)NR¹¹R¹²、
 -(CR²³R²⁴)_qNR¹¹C(O)R¹²、-(CR²³R²⁴)_pS(O)₂N
 R¹¹R¹²、及び -(CR²³R²⁴)_qNR¹¹S(O)₂R¹² から選択され；

R¹¹、R¹² 及び R¹³ は、独立して、H、C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₂ ~ C₈ アル
 ケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテ
 ロアリールであるか、

あるいは R¹¹ 及び R¹² は、これらが結合している窒素と一緒に、3員 ~ 8員
 の飽和環、不飽和環又は芳香族環を形成し、該環は、O、S 及び N から選択される 0 ~ 2
 個のヘテロ原子を有し、該環は、八口、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、C₁ ~ C
 6 アルキル、-OH、-SH、-O(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(C₁ ~ C₆ アルキル)
)、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-SO
 2(C₁ ~ C₆ アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)
 NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)
 2、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHC(O)(C
 1 ~ C₆ アルキル)、-NHSO₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)
)SO₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)
)、-SO₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-OC(O)NH₂、-OC(O)NH(C
 1 ~ C₆ アルキル)、-OC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-OC(O)O(C₁

~ C₆ アルキル)、 - NHC(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、 - NHC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、 - N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、 - N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、 - NHC(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、 - NHC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、 - NHC(O)O(C₁ ~ C₆ アルキル)、及びN(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)O(C₁ ~ C₆ アルキル)から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており;

R^{1 4}及びR^{1 5}は、H、C₁ ~ C_{1 2} アルキル、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから独立して選択され;

m及びnは、0、1、2、3、4、5、又は6から独立して選択され;

pは、0、1、2、又は3であり;

qは、2又は3であり;

Yは独立して、O、NR^{1 1}、又はSであり;

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X¹、X²、R^{1 1}、R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4}、及びR^{1 5}の該アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールの各々は、

ハロ、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、オキソ、-Si(C₁ ~ C₆ アルキル)、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nC(=Y')R^{1 6}、

-(CR^{1 9}R^{2 0})_nC(=Y')OR^{1 6}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nC(=Y')NR^{1 6}R^{1 7}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nNR^{1 6}R^{1 7}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nOR^{1 6}、

-(CR^{1 9}R^{2 0})_nSR^{1 6}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nNR^{1 6}C(=Y')R^{1 7}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nNR^{1 6}C(=Y')OR^{1 7}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nNR^{1 8}C(=Y')NR^{1 6}R^{1 7}、

-(CR^{1 9}R^{2 0})_nNR^{1 7}SO₂R^{1 6}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nOC(=Y')R^{1 6}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nOC(=Y')OR^{1 6}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nOC(=Y')NR^{1 6}R^{1 7}、

-(CR^{1 9}R^{2 0})_nOS(O)₂(OR^{1 6})、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nOP(=Y')(OR^{1 6})(OR^{1 7})、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nOP(OR^{1 6})(OR^{1 7})、

-(CR^{1 9}R^{2 0})_nS(O)R^{1 6}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nS(O)₂R^{1 6}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nS(O)₂NR^{1 6}R^{1 7}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nS(O)(OR^{1 6})、

-(CR^{1 9}R^{2 0})_nS(O)₂(OR^{1 6})、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nSC(=Y')R^{1 6}、-(CR^{1 9}R^{2 0})_nSC(=Y')OR^{1 6}、

-(CR^{1 9}R^{2 0})_nSC(=Y')NR^{1 6}R^{1 7}、及びR^{2 1}から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて独立して置換されており;

各R^{1 6}、R^{1 7}及びR^{1 8}は、独立して、H、C₁ ~ C_{1 2} アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、該アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、

ハロ、CN、-OCF₃、CF₃、-NO₂、C₁ ~ C₆ アルキル、-OH、-SH、-O(C₁ ~ C₆ アルキル)、-S(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NH₂、-NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、

-SO₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、

-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHC(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NH₂SO₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)SO₂(C₁ ~ C₆ アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、

-SO₂N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-OC(O)NH₂、-OC(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-OC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-OC(O)O(C₁ ~ C₆ アルキル)、

-NHC(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、

-NHC(O)NH(C₁ ~ C₆ アルキル)、-NHC(O)N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、-NHC(O)O(C₁ ~ C₆ アルキル)、及びN(C₁ ~ C₆ アルキル)C(O)O(C₁ ~ C₆ アルキル)から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されているか;

10

20

30

40

50

あるいは R^{16} 及び R^{17} は、これらが結合している窒素と一緒に、3員～8員の飽和環、不飽和環又は芳香族環を形成し、該環は、O、S及びNから選択される0～2個のヘテロ原子を有し、該環は、ハロ、CN、 $-OCF_3$ 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-S(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $C(O)(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $SO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-OC(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $C(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)、及び $N(C_1\sim C_6$ アルキル) $C(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

R^{19} 及び R^{20} は、H、 $C_1\sim C_{12}$ アルキル、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n$ -カルボシクリル、 $-(CH_2)_n$ -ヘテロシクリル、及び $(CH_2)_n$ -ヘテロアリールから独立して選択され；

R^{21} は、 $C_1\sim C_{12}$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、 R^{21} の各メンバーは、ハロ、オキソ、CN、 $-OCF_3$ 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-S(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $C(O)(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $SO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-OC(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $C(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)、及び $N(C_1\sim C_6$ アルキル) $C(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；

各 Y' は、独立して、O、 NR^{22} 、又はSであり；

R^{22} は、H又は $C_1\sim C_{12}$ アルキルであり；そして

R^{23} 及び R^{24} は、独立して、H又は $C_1\sim C_6$ アルキルであり、該アルキルは、ハロ、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-S(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $C(O)(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-N(C_1\sim C_6$ アルキル) $SO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1\sim C_6$

10

20

30

40

50

アルキル)、 $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されている。

【0012】

本発明は、式Iの化合物(及び/又はその溶媒和物、水和物及び/又は塩)及び担体(薬学的に受容可能な担体)を含有する組成物(例えば、薬学的組成物)を包含する。本発明はまた、式Iの化合物(及び/又はその溶媒和物、水和物及び/又は塩)及び担体(薬学的に受容可能な担体)を含有し、さらに第二の化学療法剤及び/又は第二の抗炎症剤を含有する、組成物(例えば、薬学的組成物)を包含する。本発明の組成物は、哺乳動物(例えば、ヒト)において、異常な細胞増殖を阻害するため、又は過剰増殖障害を処置するために有用である。本発明の組成物はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)において炎症性疾患を処置するために有用である。

10

【0013】

本発明は、哺乳動物(例えば、ヒト)において、異常な細胞増殖を阻害するか又は過剰増殖障害を処置する方法を包含し、この方法は、この哺乳動物に、治療有効量の式Iの化合物(及び/又はその溶媒和物及び塩)あるいはその組成物を、単独でか又は第二の化学療法剤と組み合わせて投与する工程を包含する。

20

【0014】

本発明は、哺乳動物(例えば、ヒト)において炎症性疾患を処置する方法を包含し、この方法は、この哺乳動物に、治療有効量の式Iの化合物(及び/又はその溶媒和物及び塩)あるいはその組成物を、単独でか又は第二の抗炎症剤と組み合わせて投与する工程を包含する。

【0015】

本発明は、インピトロ、インサイツ、及びインピボで、哺乳動物細胞、生物、又は関連する病理学的状態を診断又は処置するために、本発明の化合物を使用する方法を包含する。

30

【発明を実施するための形態】

【0016】

ここで、本発明の特定の実施形態が詳細に参照される。本発明の特定の実施形態の例は、添付の構造及び式に図示されている。本発明は、列挙される実施形態に関連して記載されるが、本発明をこれらの実施形態に限定することは意図されないことが理解される。逆に、本発明は、特許請求の範囲により規定されるような本発明の範囲内に含まれ得る、全ての代替物、改変物、及び均等物を網羅することが意図される。当業者は、本明細書中に記載されるものと類似又は等価である多くの方法及び材料を認識し、これらの方法及び材料は、本発明の実施において使用され得る。本発明は、いかなる方法でも、記載される方法及び材料に限定されない。援用される文献、特許、及び類似の材料のうちの1つ以上が、本願(定義される用語、用語の使用法、記載される技術などが挙げられるが、これらに限定されない)と異なるか又は矛盾する場合、本願が支配する。

40

【0017】

(定義)

用語「アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個~12個の炭素原子の、飽和した直鎖もしくは分枝鎖の一価炭化水素基をいう。アルキル基の例としては、メチル(Me、 $-CH_3$)、エチル(Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチ

50

ル (s-Bu、s-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、t-ブチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-ペンチル (n-ペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-ヘキシル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-ヘプチル、1-オクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0018】

用語「アルケニル」とは、少なくとも1つの不飽和部位 (すなわち、炭素-炭素のsp²二重結合) を有する、2個~12個の炭素原子の、直鎖もしくは分枝鎖の一価炭化水素基をいい、ここでアルケニル基は、「シス」配向及び「トランス」配向、あるいは「E」配向及び「Z」配向を有する基を含む。例としては、エチレニル又はビニル ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0019】

用語「アルキニル」とは、少なくとも1つの不飽和部位 (すなわち、炭素-炭素のsp³三重結合) を有する、2個~12個の炭素原子の直鎖もしくは分枝鎖の一価炭化水素基をいう。例としては、エチニル ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、プロピニル (プロパルギル、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】

用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式環」及び「シクロアルキル」とは、単環式環としては3個~12個の炭素原子、又は二環式環としては7個~12個の炭素原子を有する、一価の非芳香族の飽和又は部分不飽和環をいう。7個~12個の原子を有する二環式炭素環は、例えば、ビシクロ[4,5]系、ビシクロ[5,5]系、ビシクロ[5,6]系又はビシクロ[6,6]系として配置され得、そして9個又は10個の環原子を有する二環式炭素環は、ビシクロ[5,6]系又はビシクロ[6,6]系として、あるいは橋架け系 (例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン及びビシクロ[3.2.2]ノナン) として配置され得る。単環式炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

「アリール」とは、親芳香族環系の1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することにより誘導される、6個~18個の炭素原子の一価の芳香族炭化水素基を意味する。いくつかのアリール基は、例示的な構造において、「Ar」と表わされる。アリールは、飽和環、部分不飽和環、又は芳香族の炭素環式環もしくは複素環式環に縮合した芳香族環を含む、二環式の基を含む。代表的なアリール基としては、ベンゼン (フェニル)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、インデニル、インダニル、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルなどから誘導される基が挙げられるが、これ

10

20

30

40

50

らに限定されない。

【0022】

用語「複素環」、「ヘテロシクリル」及び「複素環式環」は、本明細書中で交換可能に使用され、そして飽和又は部分不飽和（すなわち、環内に1つ以上の二重結合及び/又は三重結合を有する）の、3個～18個の環原子（このうちの少なくとも1つの環原子は、窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、Cであり、1つ以上の環原子は、以下に記載される1つ以上の置換基で必要に応じて独立して置換されている）の炭素環式基をいう。複素環は、3個～7個の環員（2個～6個の炭素原子、ならびにN、O、P、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子）を有する単環であっても、7個～10個の環員（4個～9個の炭素原子、ならびにN、O、P、及びSから選択される1個～6個のヘテロ原子）を有する二環（例えば、ピシクロ[4,5]系、ピシクロ[5,5]系、ピシクロ[5,6]系、又はピシクロ[6,6]系）であってもよい。複素環は、Paquette, Leo A.; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W.A. Benjamin, New York, 1968) (特に、第1章、第3章、第4章、第6章、第7章、及び第9章); 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950年～現在) (特に、第13巻、第14巻、第16巻、第19巻、及び第28巻); ならびにJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されている。「ヘテロシクリル」はまた、複素環基が、飽和環、部分不飽和環、又は芳香族の炭素環式環又は複素環式環に縮合している基を含む。複素環式環の例としては、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、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、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、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、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、及びアザピシクロ[2.2.2]ヘキサニルが挙げられるが、これらに限定されない。スピロ部分もまた、この定義の範囲内に含まれる。環原子がオキソ(=O)部分で置換されている複素環式基の例は、ピリミジノニル及び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルである。

【0023】

用語「ヘテロアリール」とは、5～18原子（窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含む）の、5員環又は6員環の一価の芳香族基をいい、そして縮合環系（これらの環のうちの少なくとも1つが芳香族である）を含む。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル（例えば、2-ヒドロキシピリジニルが挙げられる）、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル（例えば、4-ヒドロキシピリミジニルが挙げられる）、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、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、チアジニル、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、トリアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、インドリル、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、及びフロピリジニルである。

【0024】

複素環基又はヘテロアリール基は、可能である場合、炭素で結合（炭素結合）しても窒素で結合（窒素結合）してもよい。例えば、限定ではなく、炭素結合した複素環又はヘテ

10

20

30

40

50

ロアールは、ピリジンの2位、3位、4位、5位、又は6位、ピリダジンの3位、4位、5位、又は6位、ピリミジンの2位、4位、5位、又は6位、ピラジンの2位、3位、5位、又は6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール又はテトラヒドロピロールの2位、3位、4位、又は5位、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの2位、4位、又は5位、イソオキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾールの3位、4位、又は5位、アジリジンの2位又は3位、アゼチジンの2位、3位、又は4位、キノリンの2位、3位、4位、5位、6位、7位、又は8位、あるいはイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位、又は8位で結合する。

【0025】

例えば、限定ではなく、窒素結合した複素環又はヘテロアールは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2 - ピロリン、3 - ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2 - イミダゾリン、3 - イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2 - ピラゾリン、3 - ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H - インダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、モルホリンの4位、及びカルバゾール又は - カルボリンの9位で結合する。

【0026】

用語「ハロ」とは、F、Cl、Br又はIをいう。ヘテロアール又はヘテロシクリルに存在するヘテロ原子は、酸化形態（例えば、 N^+ 、 O^- 、 $S(O)$ 及び $S(O)_2$ ）を含む。

【0027】

用語「処置する」及び「処置」とは、治療処置と予防処置又は予防的処置との両方をいい、その目的は、望ましくない生理学的変化又は障害（例えば、癌の発生又は広がり）を予防するか又は遅くする（減らす）ことである。本発明の目的で、有利又は望ましい臨床結果としては、検出可能であれ検出不可能であれ、症状の軽減、疾患の程度の減少、疾患の安定化された（すなわち、悪化しない）状態、疾患の進行の遅延又は減速、疾患状態の軽減又は緩和、及び寛解（部分的であれ全体的であれ）が挙げられるが、これらに限定されない。「処置」はまた、処置を受けない場合に予測される生存と比較される場合に、生存を延長することを意味し得る。処置を必要とするものとしては、その状態又は障害をすでに有するもの、及びその状態又は障害を有しやすいもの、あるいはその状態又は障害が予防されるべきであるものが挙げられる。

【0028】

語句「治療有効量」とは、(i)本明細書中に記載される特定の疾患、状態、又は障害を処置又は予防するか、(ii)特定の疾患、状態又は障害の1つ以上の症状を減衰、軽減又は排除するか、あるいは(iii)特定の疾患、状態、又は障害の1つ以上の症状の発生を予防又は遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。癌の場合、薬物の治療有効量は、癌細胞の数を減少させ得；腫瘍のサイズを減少させ得；周辺器官への癌細胞の浸潤を阻害し得（すなわち、ある程度まで遅くし得、そして好ましくは停止させ得）；腫瘍の転移を阻害し得（すなわち、ある程度まで遅くし得、そして好ましくは停止させ得）；腫瘍の増殖をある程度まで阻害し得；そして/又は癌に関連する症状のうちの1つ以上をある程度まで緩和し得る。薬物が、存在する癌細胞の増殖を防止し得、そして/又は殺傷し得る場合、この薬物は、細胞増殖抑制性及び/又は細胞傷害性であり得る。癌治療のためには、効力は、例えば、疾患の無増悪期間（TTP）を評価すること、及び/又は奏効率（RR）を決定することによって測定され得る。

【0029】

用語「異常な細胞増殖」及び「過剰増殖性障害」は、本願において交換可能に使用される。「異常な細胞増殖」とは、本明細書中で使用される場合、他に示されない限り、正常な調節機構に無関係な細胞の増殖（例えば、接触阻止の損失）をいう。これには、例えば、(1)変異したチロシンキナーゼの発現、又はレセプターチロシンキナーゼの過剰発現により増殖する、腫瘍細胞（腫瘍）；(2)異常なチロシンキナーゼ活性化が起こる他の増殖性疾患の良性細胞及び悪性細胞；(3)レセプターチロシンキナーゼにより増殖する

10

20

30

40

50

任意の腫瘍；(4) 異常なセリン/スレオニンキナーゼ活性化により増殖する任意の腫瘍；ならびに(5) 異常なセリン/スレオニンキナーゼ活性化が起こる他の増殖性疾患の良性細胞及び悪性細胞の、異常な増殖が挙げられる。

【0030】

用語「癌」及び「癌性」とは、調節されない細胞増殖により代表的に特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態をいうか、又は記載する。「腫瘍」は、1つ以上の癌性細胞を含む。癌の例としては、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病又はリンパ悪性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。このような癌のより具体的な例としては、扁平上皮癌(例えば、上皮扁平細胞癌)、肺癌(小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺の腺癌及び肺の鱗状癌腫が挙げられる)、腹膜の癌、肝細胞癌、胃癌(胃腸癌を含む)、膵臓癌、神経膠芽細胞腫、頸部癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、ヘパトーマ、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜又は子宮の癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌又は腎性癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝性癌腫、肛門癌腫、陰茎癌腫、急性白血病、ならびに頭部/脳及び首の癌が挙げられる。

10

【0031】

「化学療法剤」とは、癌の処置において有用な化合物である。化学療法剤の例としては、エルロチニブ(Erlotinib)(TARCEVA(登録商標), Genentech/OSI Pharm.)、ボルテゾミブ(Bortezomib)(VELCADE(登録商標), Millennium Pharm.)、フルベストラント(Fulvestrant)(FASLODEX(登録商標), AstraZeneca)、ステント(Sutent)(SU11248, Pfizer)、レトロゾール(FEMARA(登録商標), Novartis)、メシル酸イマチニブ(GLEEVEC(登録商標), Novartis)、PTK787/ZK222584(Novartis)、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標), Sanofi)、5-FU(5-フルオロウラシル)、ロイコボリン、ラパマイシン(Rapamycin)(シロリムス(Sirinlimus)、RAPAMUNE(登録商標), Wyeth)、ラパチニブ(Lapatinib)(TYKERB(登録商標), GSK572016, Glaxo Smith Kline)、ロナファルニブ(Lonafarnib)(SCH66336)、ソラフェニブ(Sorafenib)(BAY43-9006, Bayer Labs)、及びゲフィチニブ(IRESSA(登録商標), AstraZeneca)、AG1478、AG1571(SU5271; Sugen)、アルキル化剤(例えば、チオテパ及びCYTOXAN(登録商標)シクロホスファミド); スルホン酸アルキル(例えば、ブスルファン、イムプロスルファン及びピボスルファン); アジリジン(例えば、ベンゾデパ(benzodopa)、カルボコン、メツレデパ(meturedopa)、及びウレデパ(uredopa)); エチレンイミン及びメチルメラミン(methylamine)(アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロメラミンが挙げられる); アセトゲニン(acetogenin)(特に、ブラタシン(bullatacin)及びブラタシノン(bullatacinone)); カンプトテシン(合成アナログのトポテカンが挙げられる); プリオスタチン(bryostatatin); カリスタチン(callystatin); CC-1065(そのアドゼレシン(adozelesin)、カルゼレシン(carzelesin)及びビゼレシン(bizelesin)合成アナログが挙げられる); クリプトフィシン(cryptophycin)(特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8); ドラスタチン(dolastatin); ドウオカルマイシン(duocarmycin)(合成アナログのKW-2189及びCB1-TM1が挙げられる); エレウセロピン(eleutherobin); パンクラチスタチン(pancratistatin); サルコジクチン(sarcodictyin); スポンジスタチン(spongistatin); ナイトロジェンマスタード(例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムピチン(nov

20

30

40

50

embichin)、フェネステリン(phenesterine)、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード);ニトロソウレア(例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン(ranimustine));抗生物質(例えば、エンジン抗生物質(例えば、カリケアマイシン(calicheamicin)であり、特に、カリケアマイシン 1I及びカリケアマイシン I1(Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186));ディネマイシン(dynemicin)(ディネマイシンAが挙げられる);ビスホスホネート(例えば、クロドロネート);エスペラマイシン(esperamicin);ならびにネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパクエンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン(authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン(carabycin)、カルミノマイシン(carminomycin)、カルチノフィリン、クロモマイシン(chromomycinis)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ADRIAMYCIN(登録商標)(ドキシソルピシン)、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン及びデオキシドキシソルピシン)、エビルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン(marcellomycin)、マイトマイシン(例えば、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ボルフィロマイシン、プロマイシン、ケラマイシン(quelamycin)、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルジジン(tubercidin)、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン);代謝拮抗物質(例えば、メトトレキサート及び5-フルオロウラシル(5-FU));葉酸アナログ(例えば、デノプテリン(denopterin)、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート);プリンアナログ(例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン);ピリミジンアナログ(例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン);アンドロゲン(例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン);抗副腎剤(anti-adrenal)(例えば、アミノグルテチミド、ミトーテン、トリロスタン);葉酸補充剤(例えば、葉酸);アセグラトン;

アルドホスファミド(aldophosphamide)グリコシド;アミノレブリン酸;エニルウラシル(eniluracil);アムサクリン;ベストラブシル(bestrabucil);ピサントレン;エダトレキサート(edatraxate);デフォファミン(defofamine);デメコルチン;ジアジコン(diaziquone);エルフォルニチン;酢酸エリプチニウム;エポチロン(epothilone);エトグルシド;硝酸ガリウム;ヒドロキシ尿素;レンチナン;ロニダミン(lonidainine);マイタンシノイド(maytansinoid)(例えば、マイタンシン(maytansine)及びアンサミトシン(ansamitocin));ミトグアゾン;ミトザントロン;モピダモール(mopidanmol);ニトラエリン(nitraerine);ペントスタチン;フェナメト(phenamet);ピラルピシン;ロソキサントロン(losoxantrone);ポドフィリン酸(podophyllinic acid);2-エチルヒドラジン;プロカルバジン;PSK(登録商標)多糖類複合体(JHS Natural Products, Eugene, OR);ラゾキサン;リゾキシシン(rhizoxin);シゾフィラン;スピロゲルマニウム;テヌアゾン酸;トリアジコン;2,2',2"-トリクロロトリエチルアミン;トリコテセン(trichothecene)(特に、T-2トキシシン、ベラクリンA(verracurin A)、ロリジンA(roridin A)及びアングイジン(anguidine));ウレタン;ピンデシン;ダカルバジン;マンノムスチン;ミトプロニトール;ミトラクトール;ピポプロマン;ガシトシン(gacytosine);アラビノシド(「Ara-C」);シクロホスファミド;チオテパ;タキソイド(taxoid)(例えば、

10

20

30

40

50

TAXOL (登録商標) (パクリタキセル; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANETM (Cremonophorを含まない)、パクリタキセルのアルブミン処理されたナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois)、及びTAXOTERE (登録商標) (ドセタキセル (doxetaxel); Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); クロラムブシル (chlorambucil); GEMZAR (登録商標) (ゲムシタピン); 6-チオグアニン; メルカプトプリン; メトトレキサート; 白金アナログ (例えば、シスプラチン及びカルボプラチン); ビンプラスチック; エトポシド (VP-16); イホスファミド; ミトザントロン; ピンクリスチン; NAVELBINE (登録商標) (ピノレルピン); ノバントロン; テニポシド; エダトレキサート; ダウノマイシン; アミノプテリン; カベシタピン (XELODA (登録商標)); イバンドロネート (ibandronate); CPT-11; トポイソメラーゼインヒビター RFS2000; ジフルオロメチルオルニチン (DMFO); レチノイド (例えば、レチン酸); ならびに上記の任意のものの薬学的に受容可能な塩、酸及び誘導体が挙げられる。

【0032】

「化学療法剤」の定義に含まれるものはまた、(i) 腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように働く抗ホルモン剤 (例えば、抗エストロゲン及び選択的エストロゲンレセプターモジュレーター (SERM) (例えば、タモキシフェン (NOLVADEX (登録商標); クエン酸タモキシフェン)、ラロキシフェン、ドロキシフェン (droloxifene)、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン (trioxifene)、ケオキシフェン (keoxifene)、LY117018、オナプリストン (onapristone)、及びFARESTON (登録商標) (クエン酸トレミフェン (toremifine citrate) が挙げられる)); (ii) 副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素であるアロマターゼを阻害する、アロマターゼインヒビター (例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE (登録商標) (酢酸メゲストロール)、AROMASIN (登録商標) (エキセメスタン; Pfizer)、フォルメスタニー (formestanie)、ファドロゾール、RIVISOR (登録商標) (ボロゾール (vorozole)、FEMARA (登録商標) (レトロゾール; Novartis)、及びARIMIDEX (登録商標) (アナストロゾール; AstraZeneca)); (iii) 抗男性ホルモン (例えば、フルタミド、ニルタミド (nilutamide)、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン; ならびにトロキサシタピン (troxacitabine) (1,3-ジオキサランスクレオシドシトシンアナログ)); (iv) プロテインキナーゼインヒビター; (v) 脂質キナーゼインヒビター; (vi) アンチセンスオリゴヌクレオチド (特に、異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するものであり、例えば、PKC-、Ralf及びH-Ras); (vii) リボザイム (例えば、VEGF発現インヒビター (例えば、ANGIOZYME (登録商標)) 及びHER2発現インヒビター); (viii) ワクチン (例えば、遺伝子治療ワクチンであり、例えば、ALLOVECTIN (登録商標)、LEUVECTIN (登録商標)、及びVAXID (登録商標)); (ix) 抗脈管形成剤 (例えば、ベバシツマブ (bevacizumab) (AVASTIN (登録商標)、Genentech)); ならびに(x) 上記のもののいずれかの薬学的に受容可能な塩、酸及び誘導体である。他の抗脈管形成剤としては、MMP-2 (マトリックスメタロプロテアーゼ2) インヒビター、MMP-9 (マトリックスメタロプロテアーゼ9) インヒビター、COX-II (シクロオキシゲナーゼII) インヒビター、及びVEGFレセプターチロシンキナーゼインヒビターが挙げられる。本発明の化合物/組成物と組み合わせて使用され得るような有用なマトリックスメタロプロテアーゼインヒビターの例は、WO96/33172、WO96/27583、EP818442、EP1

10

20

30

40

50

004578、WO98/07697、WO98/03516、WO98/34918、WO98/34915、WO98/33768、WO98/30566、EP606,046、EP931,788、WO90/05719、WO99/52910、WO99/52889、WO99/29667、WO99/07675、EP945864、米国特許第5,863,949号、米国特許第5,861,510号、及びEP780,386に記載されており、これらの全ては、その全体が本明細書中に参考として援用される。VEGFレセプターチロシナーゼインヒビターの例としては、4-(4-プロモ-2-フルオロアニリノ)-6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン(ZD6474;WO01/32651の実施例2)、4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロボキシ)-キナゾリン(AZD2171;WO00/47212の実施例240)、パタラニブ(vatalanib)(PTK787;WO98/35985)及びSU11248(スニチニブ(sunitinib);WO01/60814)、ならびにPCT公開番号WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856、及びWO98/13354に開示されるもののような化合物が挙げられる。

10

【0033】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る化学療法剤の他の例としては、PI3K(ホスホイノシチド-3キナーゼ)のインヒビター(例えば、Yaguchiら、(2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556;US7173029;US7037915;US6608056;US6608053;US6838457;US6770641;US6653320;US6403588;WO2006/046031;WO2006/046035;WO2006/046040;WO2007/042806;WO2007/042810;WO2004/017950;US2004/092561;WO2004/007491;WO2004/006916;WO2003/037886;US2003/149074;WO2003/035618;WO2003/034997;US2003/158212;EP1417976;US2004/053946;JP2001247477;JP08175990;JP08176070;US6703414;及びWO97/15658に報告されているものであり、これらの全ては、その全体が本明細書中に参考として援用される)が挙げられる。このようなPI3Kインヒビターの具体的な例としては、SF-1126(PI3Kインヒビター, Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235(PI3Kインヒビター, Novartis)、XL-147(PI3Kインヒビター, Exelixis, Inc.)が挙げられる。

20

30

【0034】

用語「炎症性疾患」とは、本願において使用される場合、慢性関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全、炎症性腸疾患(クローン病及び潰瘍性大腸炎が挙げられるが、これらに限定されない)、肺における慢性閉塞性肺疾患、肝臓及び腎臓における線維性疾患、クローン病、ループス、皮膚疾患(例えば、乾癬、湿疹及び強皮症)、変形性関節症、多発性硬化症、喘息、糖尿病合併症に関連する疾患及び障害、肺、肝臓、腎臓などの器官における線維症性器官不全、ならびに心血管系の炎症性合併症(例えば、急性冠状血管症候群)が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0035】

「抗炎症剤」とは、炎症の処置において有用な化合物である。抗炎症剤の例としては、注射可能なタンパク質治療剤(例えば、Enbrel(登録商標)、Remicade(登録商標)、Humira(登録商標)及びKineret(登録商標))が挙げられる。抗炎症剤の他の例としては、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)(例えば、イブプロフェン又はアスピリン(膨潤を減少させ、そして疼痛を軽減する));疾患修飾抗リウマチ薬(DMARD)(例えば、メトトレキサート);5-アミノサリチレート(スルファサラジン及び硫黄を含まない薬剤);コルチコステロイド;免疫調節剤(例えば、6-メルカプトプリン(「6-MP」)、アザチオプリン(「AZA」)、シクロスポリン、

50

ならびに生物学的応答調節剤（例えば、Remicade（登録商標）（インフリキシマブ）及びEnbrel（登録商標）（エタネルセプト））；線維芽細胞増殖因子；血小板由来増殖因子；酵素遮断薬（例えば、Arava（登録商標）（レフルノミド））；及び／又は軟骨保護薬剤（例えば、ヒアルロン酸、グルコサミン、及びコンドロイチン）が挙げられる。

【0036】

用語「プロドラッグ」とは、本願において使用される場合、酵素又は加水分解により、活性化し得るか又はより活性な親化合物の形態に変換され得る、本発明の化合物の前駆体又は誘導体の形態をいう。例えば、Wilman, 「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」Biochemical Society Transactions, 14, 375-382頁, 615th Meeting Belfast (1986) 及びStellaら, 「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery」, Directed Drug Delivery, Borchardtら（編）, 247-267頁, Humana Press (1985) を参照のこと。本発明のプロドラッグとしては、エステル含有プロドラッグ、ホスフェート含有プロドラッグ、チオホスフェート含有プロドラッグ、スルフェート含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、D-アミノ酸修飾プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、 β -ラクタム含有プロドラッグ、必要に応じて置換されたフェノキシアセトアミド含有プロドラッグ、必要に応じて置換されたフェニルアセトアミド含有プロドラッグ、より活性な細胞傷害性の遊離薬物に転換され得る5-フルオロシトシンプロドラッグ及び他の5-フルオロウリジンプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。本発明において使用するためのプロドラッグ形態に誘導体化され得る細胞傷害性薬物の例としては、本発明の化合物、及び上に記載されたような化学療法剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0037】

「代謝物」とは、身体内で代謝により生成される、特定の化合物又はその塩の生成物である。化合物の代謝産物は、当該分野において公知である慣用的な技術、及び本明細書中に記載されるもののような試験を使用して決定されたそれらの活性を使用して、同定され得る。このようなプロドラッグは、例えば、投与される化合物の、酸化、ヒドロキシル化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素切断などから生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物の代謝産物（本発明の化合物と哺乳動物との、この化合物の代謝産物を得るために十分な時間にわたる接触を包含するプロセスにより生成する化合物が挙げられる）を包含する。

【0038】

「リポソーム」とは、薬物（例えば、本明細書中に開示されるMEKインヒビター、及び必要に応じて、化学療法剤）を哺乳動物に送達するために有用な、種々の型の脂質、リン脂質及び／又は界面活性剤からなる小胞である。リポソームの成分は、生物学的膜の脂質配置と同様に、二重層の形成で通常配置される。

【0039】

用語「パッケージインサート」は、治療製品の指示、使用、投薬量、投与、禁忌及び／又は使用に関する警告についての情報を含む、このような治療製品の市販パッケージ内に慣例的に含まれる指示書をいうために使用される。

【0040】

用語「キラル」とは、その鏡像パートナーと重ならない特性を有する分子をいい、一方で、用語「アキラル」とは、その鏡像パートナーと重なる分子をいう。

【0041】

用語「立体異性体」とは、同一の化学構成及び結合を有するが、端結合の周りでの回転によっては相互に交換され得ない、空間中で異なる原子の配向を有する化合物をいう。

【0042】

「ジアステレオマー」とは、2つ以上の不斉中心を有し、そして分子が互いの鏡像では

10

20

30

40

50

ない、立体異性体をいう。ジアステレオマーは、異なる物理特性（例えば、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解分析手順（例えば、結晶化、電気泳動及びクロマトグラフィー）のもとで分離され得る。

【0043】

「エナンチオマー」とは、互いの鏡像と重ならない、化合物の2つの立体異性体をいう。

【0044】

本明細書中で使用される立体化学の定義及び規則は、一般に、S. P. Parker 編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York ; ならびに Elieil, E. 及び Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994 に従う。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含み得、従って、異なる立体異性体形態で存在し得る。本発明の化合物の全ての立体異性体形態（ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体を含むが、これらに限定されない）、ならびにこれらの混合物（例えば、ラセミ混合物）は、本発明の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物は、光学活性な形態で存在する。すなわち、これらの化合物は、面偏光された光の面を回転させる能力を有する。光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭語 D 及び L、又は R 及び S が使用されて、キラル中心の周りでのその分子の絶対配置を表す。接頭語 d 及び l、又は (+) 及び (-) は、面偏光された光の、その化合物による回転の符号を表すために使用され、(-) 又は l は、その化合物が左旋性であることを意味する。接頭語 (+) 又は d を有する化合物は、右旋性である。所定の化学構造に関して、これらの立体異性体は、互いに鏡像であることを除いて、同一である。特定の立体異性体はまた、エナンチオマーと称され得、そしてこのような異性体の混合物は、しばしば、エナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの 50 : 50 の混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、これは、キラル反応又はプロセスにおいて、立体選択も立体特異性も存在しない場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」とは、2つのエナンチオマー種の等モル混合物であり、光学活性がないものをいう。

【0045】

用語「互変異性体」又は「互変異性形態」とは、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能な、異なるエネルギーの構造異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体（プロトン移動互変異性体としてもまた公知）は、プロトンの移動を介する相互変換（例えば、ケト-エノール異性及びイミン-エナミン異性）を包含する。原子価互変異性体は、結合電子のうちのいくつかの再編成による相互変換を包含する。

【0046】

語句「薬学的に受容可能な塩」とは、本明細書中で使用される場合、本発明の化合物の薬学的に受容可能な有機塩又は無機塩をいう。例示的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、「メシレート」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム塩）、ならびにアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に受容可能な塩は、別の分子（例えば、酢酸イオン、コハク酸イオン又は他の対イオン）の包含を含み得る。この対イオンは、親化合物の電荷を安定化する、任意の有機部分又は無機部分であり得る。さらに、薬学的に受容可能な塩は、その構造中に1より多い荷電原子を有

し得る。多重に荷電した原子が薬学的に受容可能な塩の一部分である例は、複数の対イオンを有し得る。従って、薬学的に受容可能な塩は、1つ以上の荷電原子及び/又は1つ以上の対イオンを有し得る。

【0047】

本発明の化合物が塩基である場合、望ましい薬学的に受容可能な塩は、当該分野において利用可能である任意の適切な方法（例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸など）又は有機酸（例えば、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（例えば、グルクロン酸もしくはガラクツロン酸）、ヒドロキシ酸（例えば、クエン酸もしくは酒石酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸）、芳香族酸（例えば、安息香酸もしくはケイ皮酸）、スルホン酸（例えば、p-トルエンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸）などでの、遊離塩基の処理）によって調製され得る。

10

【0048】

本発明の化合物が酸である場合、望ましい薬学的に受容可能な塩は、任意の適切な方法（例えば、無機塩基又は有機塩基（例えば、アミン（第一級、第二級もしくは第三級）、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物など）での、遊離酸の処理）によって調製され得る。適切な塩の例示的な例としては、アミノ酸（例えば、グリシン及びアルギニン）、アンモニア、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、及び環状アミン（例えば、ピペリジン、モルホリン及びピペラジン）から誘導される有機塩、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0049】

語句「薬学的に受容可能な」とは、その物質又は組成物が、その製剤を構成する他の成分、及び/又はこの製剤で処置される哺乳動物と化学的及び/又は毒物学的に適合性でなければならないことを示す。

【0050】

「溶媒和物」とは、1つ以上の溶媒分子と、本発明の化合物との、会合体又は複合体をいう。溶媒和物を形成する溶媒の例としては、水、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。用語「水和物」とは、溶媒分子が水である複合体をいう。

30

【0051】

用語「保護基」とは、化合物上の他の官能基が反応している間に、この化合物の特定の官能基をブロック又は保護するために通常使用される置換基をいう。例えば、「アミノ保護基」とは、この化合物中のアミノ官能基をブロック又は保護する、アミノ基に結合した置換基である。適切なアミノ保護基としては、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル（BOC）、ベンジルオキシカルボニル（CBZ）及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Fmoc）が挙げられる。同様に、「ヒドロキシ保護基」とは、ヒドロキシ官能基をブロック又は保護する、ヒドロキシ基の置換基をいう。適切な保護基としては、アセチル及びトリアルキシルシリルが挙げられる。「カルボキシ保護基」とは、カルボキシ官能基をブロック又は保護する、カルボキシ基の置換基をいう。通常のカルボキシ保護基としては、フェニルスルホニルエチル、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、ニトロエチルなどが挙げられる。保護基及びこれらの使用の一般的な説明については、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照のこと。

40

【0052】

用語「この発明の化合物」及び「本発明の化合物」及び「式Iの化合物」は、他に示さ

50

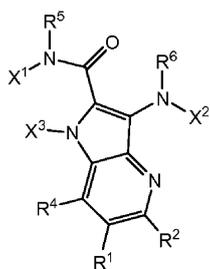
れない限り、式 I の化合物ならびにその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、塩（例えば、薬学的に受容可能な塩）及びプロドラッグを包含する。

【 0 0 5 3 】

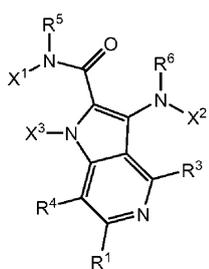
本発明は、キナーゼインヒビターとして有用な、特に、MEKキナーゼインヒビターとして有用な、上に記載されたような式 I のアザインドリル化合物を提供する。本発明は、式 I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、I - i、II - a、II - b、II - c、II - d、II - e、II - f、II - g、II - h、II - i、III - a、III - b、III - c、III - d、III - e、III - f、III - g、III - h、及び III - i の化合物を包含し、そして他の全ての可変物は、式 I において定義されたとおりである。

【 0 0 5 4 】

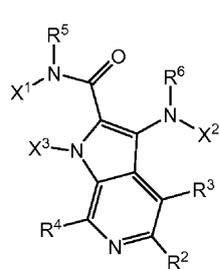
【化 3】



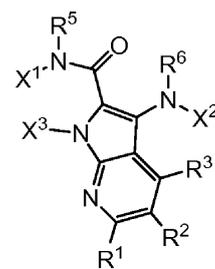
I-a



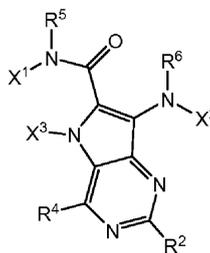
I-b



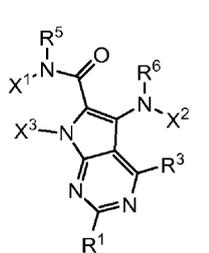
I-c



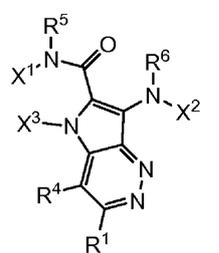
I-d



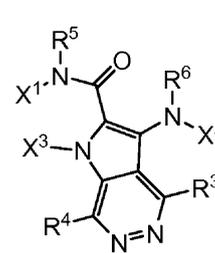
I-e



I-f

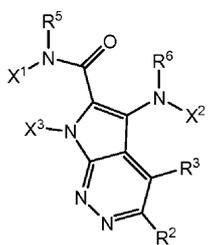


I-g

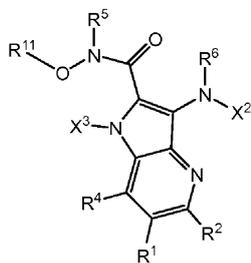


I-h

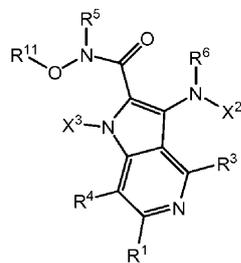
10



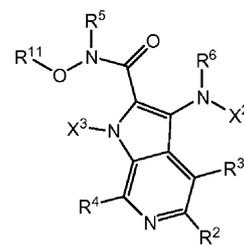
II-a



II-b

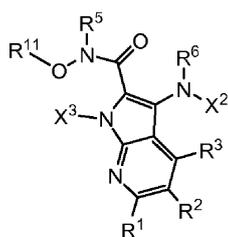


II-c

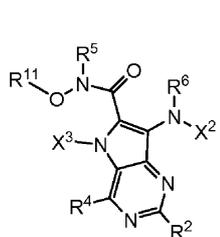


II-d

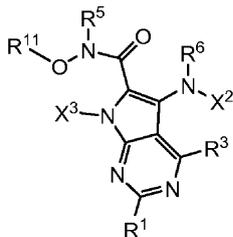
20



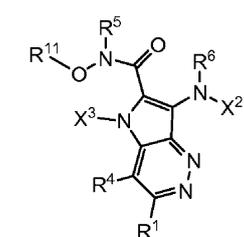
II-e



II-f

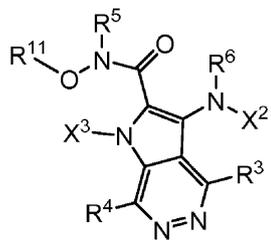


II-g

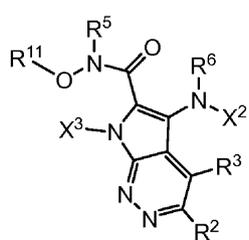


II-h

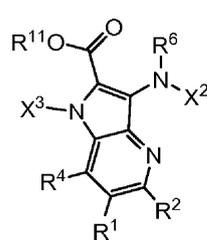
30



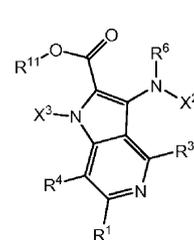
III-a



III-b

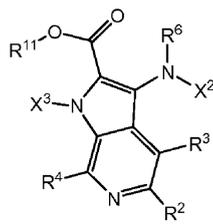


III-c

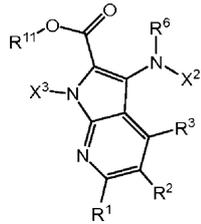


III-d

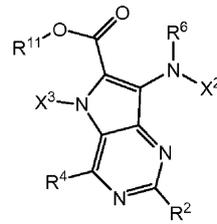
40



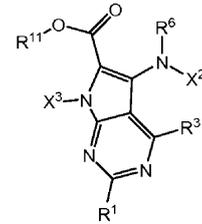
III-c



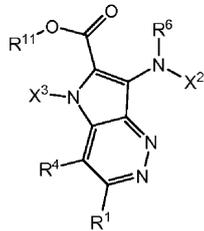
III-d



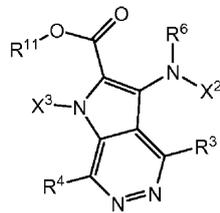
III-e



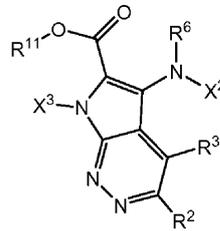
III-f



III-g



III-h



III-i

10

本発明の1つの実施形態において、化合物は、式 I - b、I - f、I - g、I - h、I I - b、I I - f、I I - g、I I - h、I I I - b、I I I - f、I I I - g 又は I I I - h のものであり、そして他の全ての可変物は、式 I において定義されたとおりである

20

【0055】

本発明の1つの実施形態において、 R^1 は、H、ハロ、CN、 CF_3 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、そして他の全ての可変物は、式 I、I - a、I - b、I - d、I - f、I - g、I I - a、I I - b、I I - d、I I - f、I I - g、I I I - a、I I I - b、I I I - d、I I I - f、又は I I I - g において定義されたとおりである。

【0056】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は、H、ハロ、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NR^{11}R^{12}$ (ここで R^{11} 及び R^{12} は独立して、H もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである)、 $-OR^{11}$ (ここで R^{11} は H もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである)、又は SR^{11} (ここで R^{11} は H もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである) であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a、I - b、I - d、I - f、I - g、I I - a、I I - b、I I - d、I I - f、I I - g、I I I - a、I I I - b、I I I - d、I I I - f、又は I I I - g において定義されたとおりである。

30

【0057】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は、H、Cl、CN、 CF_3 、メチル、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、又は OCH_3 であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a、I - b、I - d、I - f、I - g、I I - a、I I - b、I I - d、I I - f、I I - g、I I I - a、I I I - b、I I I - d、I I I - f、又は I I I - g において定義されたとおりである。

40

【0058】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は H ではなく；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a、I - b、I - d、I - f、I - g、I I - a、I I - b、I I - d、I I - f、I I - g、I I I - a、I I I - b、I I I - d、I I I - f、又は I I I - g において定義されたとおりである。

【0059】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は Cl、CN、 CF_3 、メチル、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、又は OCH_3 であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - 1 a、I - b、I - d、I - f、I - g、I I - a、I I - b、I I -

50

d、II-f、II-g、III-a、III-b、III-d、III-f、又はII I-gにおいて定義されたとおりである。

【0060】

本発明の1つの実施形態において、 R^2 は、H、ハロ、CN、 CF_3 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、そして他の全ての可変物は、式I、I-a、I-c、I-d、I-e、I-i、II-a、II-c、II-d、II-e、II-i、III-a、III-c、III-d、III-e、又はIII-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0061】

本発明の別の実施形態において、 R^2 は、H、ハロ、CN、 CF_3 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NR^{11}R^{12}$ （ここで R^{11} 及び R^{12} は独立して、Hもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである）、 $-OR^{11}$ （ここで R^{11} はHもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである）、又は SR^{11} （ここで R^{11} はHもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである）であり；そして他の全ての可変物は、式I、I-a、I-c、I-d、I-e、I-i、II-a、II-c、II-d、II-e、II-i、III-a、III-c、III-d、III-e、又はIII-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0062】

本発明の別の実施形態において、 R^2 は、H、Cl、CN、 CF_3 、メチル、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、OH、又は OCH_3 であり；そして他の全ての可変物は、式I、I-a、I-c、I-d、I-e、I-i、II-a、II-c、II-d、II-e、II-i、III-a、III-c、III-d、III-e、又はIII-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0063】

本発明の1つの実施形態において、 R^3 は、H、ハロ、CN、 CF_3 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、そして他の全ての可変物は、式I、I-a、I-c、I-d、I-e、I-i、II-a、II-c、II-d、II-e、II-i、III-a、III-c、III-d、III-e、又はIII-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0064】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、H、ハロ、 CF_3 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；そして他の全ての可変物は、式I、I-a、I-c、I-d、I-e、I-i、II-a、II-c、II-d、II-e、II-i、III-a、III-c、III-d、III-e、又はIII-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0065】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、H、F、 CF_3 、又はメチルであり；そして他の全ての可変物は、式I、I-a、I-c、I-d、I-e、I-i、II-a、II-c、II-d、II-e、II-i、III-a、III-c、III-d、III-e、又はIII-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0066】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、H、F、Cl、 CF_3 、メチル又はCNであり；そして他の全ての可変物は、式I、I-a、I-c、I-d、I-e、I-i、II-a、II-c、II-d、II-e、II-i、III-a、III-c、III-d、III-e、又はIII-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0067】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、Hであり、そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - c、I - d、I - e、I - i、II - a、II - c、II - d、II - e、II - i、III - a、III - c、III - d、III - e、又はIII - iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0068】

本発明の1つの実施形態において、 R^4 は、H、ハロ、CN、 CF_3 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - e、I - g、I - h、II - a、II - b、II - c、II - e、II - g、II - h、III - a、III - b、III - c、III - e、III - g、又はIII - hにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

10

【0069】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、H、ハロ、CN、 CF_3 、 $-NR^{11}R^{12}$ 又は $C(=O)NR^{11}R^{12}$ (ここで R^{11} 及び R^{12} は独立して、Hもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである)、 $-OR^{11}$ (ここで R^{11} はHもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである)、又は SR^{11} (ここで R^{11} はHもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルである)であり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - e、I - g、I - h、II - a、II - b、II - c、II - e、II - g、II - h、III - a、III - b、III - c、III - e、III - g、又はIII - hにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

20

【0070】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、H、Br、CN、 CF_3 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、又は OCH_3 であり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - e、I - g、I - h、II - a、II - b、II - c、II - e、II - g、II - h、III - a、III - b、III - c、III - e、III - g、又はIII - hにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0071】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、ハロ、又は必要に応じてハロにより置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - e、I - g、I - h、II - a、II - b、II - c、II - e、II - g、II - h、III - a、III - b、III - c、III - e、III - g、又はIII - hにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

30

【0072】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、独立して、H、Cl、Br、Me、Et、F、 CHF_2 、又は CF_3 であり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - e、I - g、I - h、II - a、II - b、II - c、II - e、II - g、II - h、III - a、III - b、III - c、III - e、III - g、又はIII - hにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

40

【0073】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、独立して、H、又はFであり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - e、I - g、I - h、II - a、II - b、II - c、II - e、II - g、II - h、III - a、III - b、III - c、III - e、III - g、又はIII - hにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0074】

本発明の1つの実施形態において、 R^5 は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a ~ I - i、又はII - a ~ II - iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

50

【0075】

本発明の別の実施形態において、 R^5 は、H又はメチルであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I - a \sim I - i$ 、又は $II - a \sim II - i$ において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0076】

本発明の別の実施形態において、 R^5 はHであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I - a \sim I - i$ 、又は $II - a \sim II - i$ において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0077】

本発明の別の実施形態において、 R^5 はメチルであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I - a \sim I - i$ 、又は $II - a \sim II - i$ において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

10

【0078】

本発明の1つの実施形態において、 R^6 は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I - a \sim I - i$ 、 $II - a \sim II - i$ 、又は $III - a \sim III - i$ において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0079】

本発明の別の実施形態において、 R^6 は、H又はメチルであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I - a \sim I - i$ 、 $II - a \sim II - i$ 、又は $III - a \sim III - i$ において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

20

【0080】

本発明の別の実施形態において、 R^6 はHであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I - a \sim I - i$ 、 $II - a \sim II - i$ 、又は $III - a \sim III - i$ において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0081】

本発明の別の実施形態において、 R^6 はメチルであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I - a \sim I - i$ 、 $II - a \sim II - i$ 、又は $III - a \sim III - i$ において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0082】

本発明の1つの実施形態において、 X^1 は OR^{11} であり（すなわち、式 $II - a \sim II - i$ ）；そして他の全ての可変物は、式I又は $I - a \sim I - i$ において定義されたとおりであるか；あるいは上で定義されたとおりである。

30

【0083】

本発明の1つの実施形態において、 X^1 は、 R^{11} がHである OR^{11} であり；そして他の全ての可変物は、式I又は $I - a \sim I - i$ において定義されたとおりであるか；あるいは上で定義されたとおりである。

【0084】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は OR^{11} であり、ここで R^{11} は、1個以上の基で置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）であり、この1個以上の基は、独立して、ハロ、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O$

40

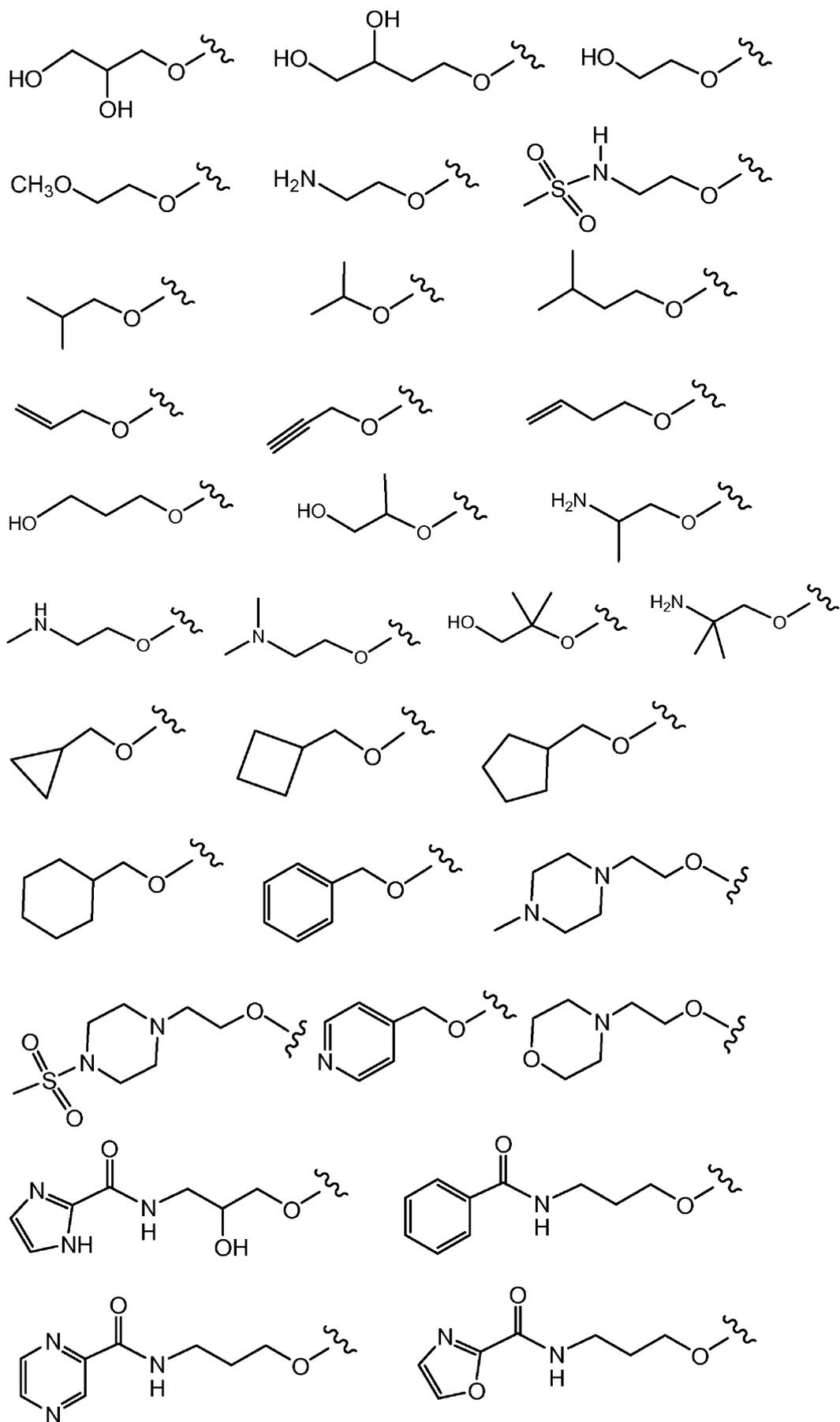
50

R^{16} 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2 R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2 NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2 (OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から選択され；そして他の全ての可変物は、式IもしくはI-a～I-iにおいて定義されたとおりであるか、又は上で定義されたとおりである。

【0085】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【化4】



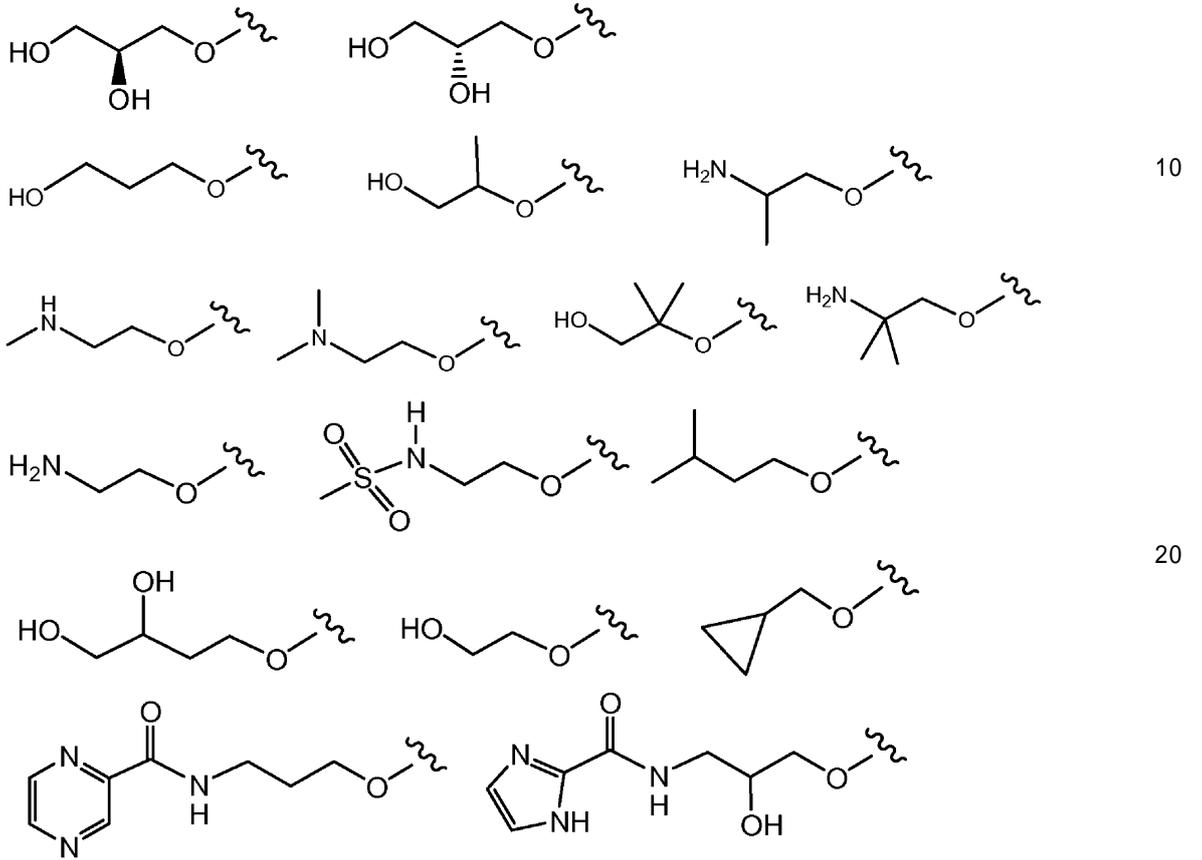
であり；そして他の全ての可変物は、式 I 又は I - a ~ I - i において定義されたとおり

であるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【 0 0 8 6 】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【 化 5 】

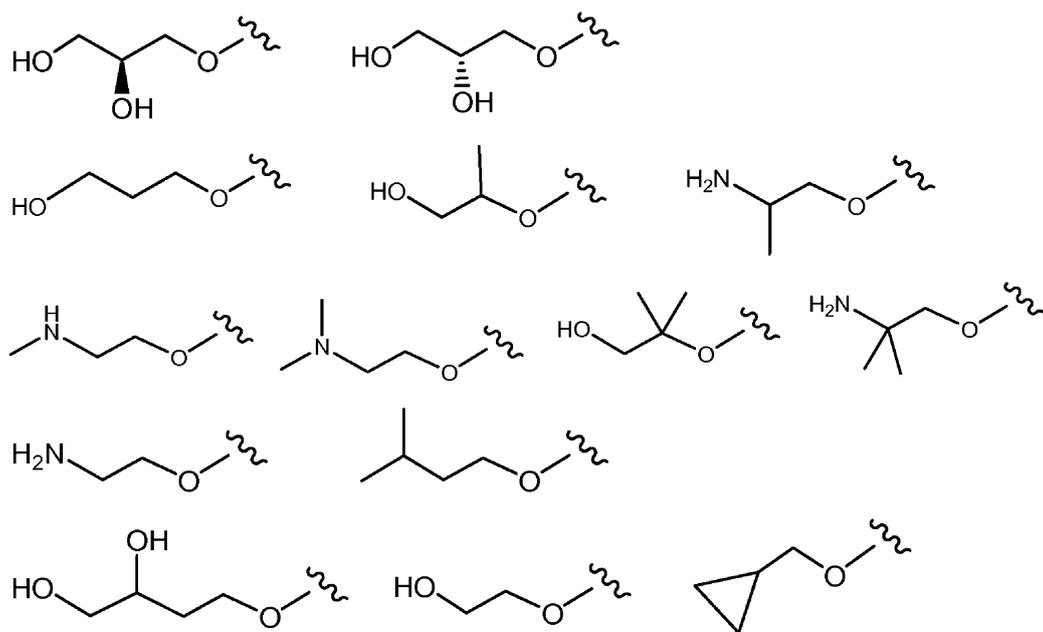


であり；そして他の全ての可変物は、式 I 又は I - a ~ I - i において定義されたとおり 30
 であるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【 0 0 8 7 】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【化6】



10

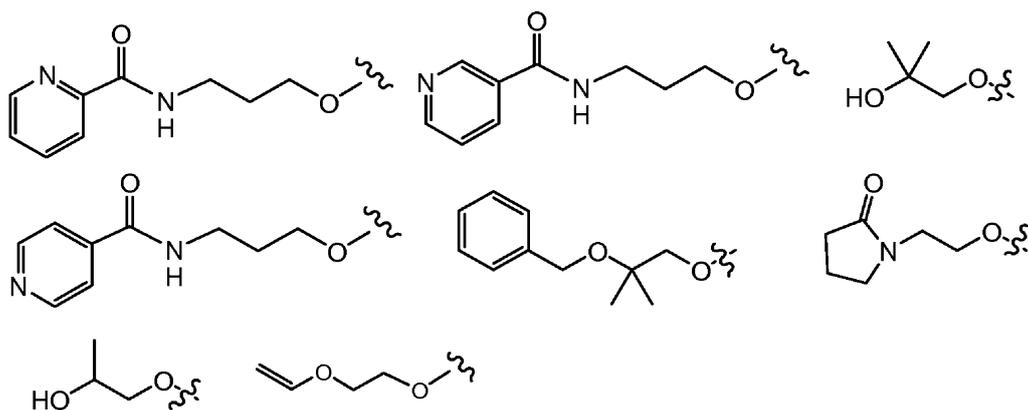
20

であり；そして他の全ての可変物は、式 I 又は I - a ~ I - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0088】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【化7】



30

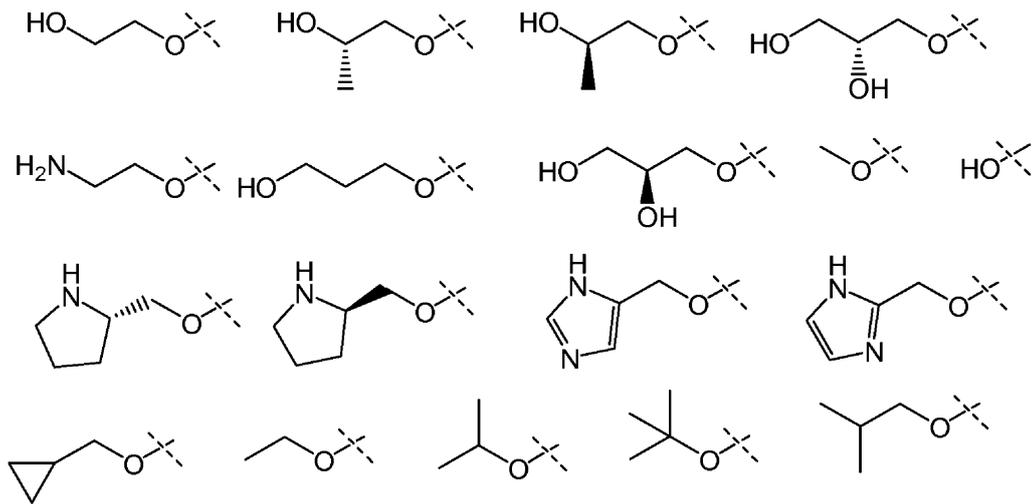
であり；そして他の全ての可変物は、式 I 又は I - a ~ I - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

40

【0089】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【化 8】



10

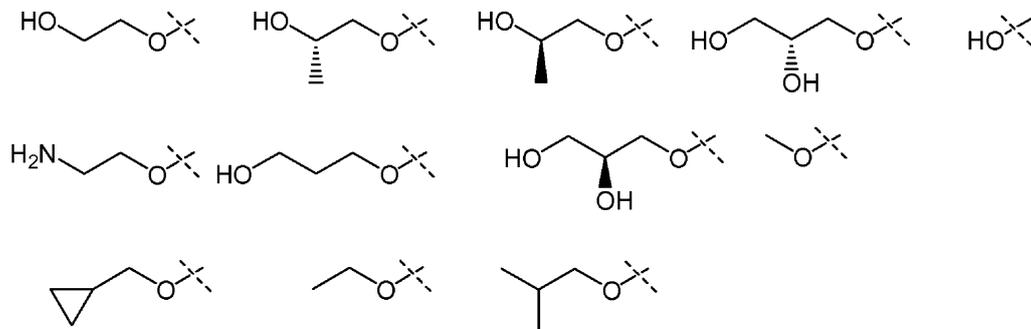
であり；そして他の全ての可変物は、式 I 又は I - a ~ I - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0090】

20

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【化 9】



30

であり；そして他の全ての可変物は、式 I 又は I - a ~ I - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0091】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は OR^{11} であり、ここで R^{11} は、1個以上の基で必要に応じて置換されたヘテロシクリル（例えば、4~6員のヘテロシクリル）であり、この1個以上の基は、独立して、ハロ、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n$

40

50

$S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から選択され；そして他の全ての可変物は、式IもしくはI - a ~ I - iにおいて定義されたとおりであるか、又は上で定義されたとおりである。

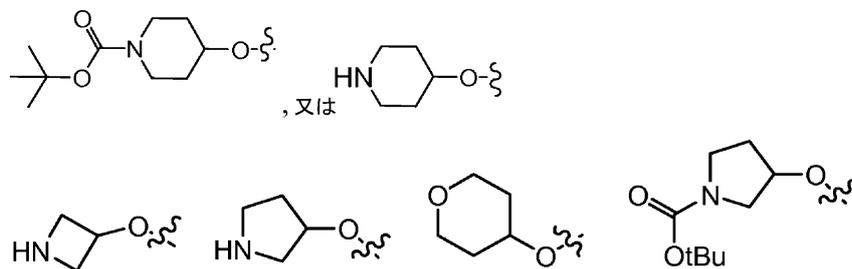
【0092】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は OR^{11} であり、ここで R^{11} は、1個の窒素環原子を有する4~6員のヘテロシクリル環であり、このヘテロシクリルは、八口、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして他の全ての可変物は、式IもしくはI - a ~ I - iにおいて定義されたとおりであるか、又は上で定義されたとおりである。

【0093】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【化10】



であり；そして他の全ての可変物は、式I又はI - a ~ I - iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0094】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

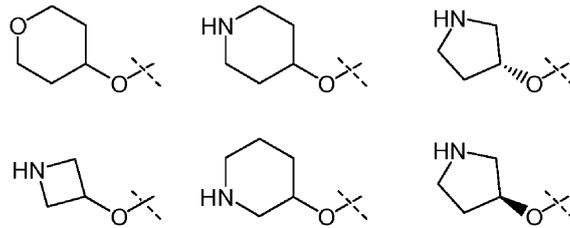
10

20

30

40

【化 1 1】



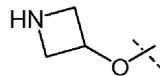
10

であり；そして他の全ての可変物は、式 I 又は I - a ~ I - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0095】

本発明の別の実施形態において、X¹は

【化 1 2】



20

であり；そして他の全ての可変物は、式 I 又は I - a ~ I - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0096】

本発明の1つの実施形態において、X¹はR^{1 1}であり、そしてX¹及びR⁵は、これらが結合している窒素原子と一緒に、O、S及びNから選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を有する、5~7員の飽和又は不飽和の環式環を形成し、この環式環は、八口、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、オキソ、-Si(C₁~C₆アルキル)、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nC(=Y')R^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nC(=Y')OR^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nC(=Y')NR^{1 6}R^{1 7}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nNR^{1 6}R^{1 7}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nOR^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_n-SR^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nNR^{1 6}C(=Y')R^{1 7}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nNR^{1 6}C(=Y')OR^{1 7}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nNR^{1 8}C(=Y')NR^{1 6}R^{1 7}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nNR^{1 7}SO₂R^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nOC(=Y')R^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nOC(=Y')OR^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nOC(=Y')NR^{1 6}R^{1 7}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nOS(O)₂(OR^{1 6})、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nOP(=Y')(OR^{1 6})(OR^{1 7})、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nOP(OR^{1 6})(OR^{1 7})、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nS(O)R^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nS(O)₂R^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nS(O)₂NR^{1 6}R^{1 7}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nS(O)(OR^{1 6})、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nS(O)₂(OR^{1 6})、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nSC(=Y')R^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nSC(=Y')OR^{1 6}、- (CR^{1 9}R^{2 0})_nSC(=Y')NR^{1 6}R^{1 7}、及びR^{2 1}から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；そして他の全ての可変物は、式 I 又は I - a ~ I - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

30

40

【0097】

本発明の別の実施形態において、X¹はR^{1 1}であり、そしてX¹及びR⁵は、これらが結合する窒素原子と一緒に、O、S及びNから選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を有する5~6員の飽和環式環を形成し、この環式環は、八口、CN、CF₃、-OCF₃、-NO₂、オキソ、-Si(C₁~C₆アルキル)、- (CR^{1 9}R^{2 0})

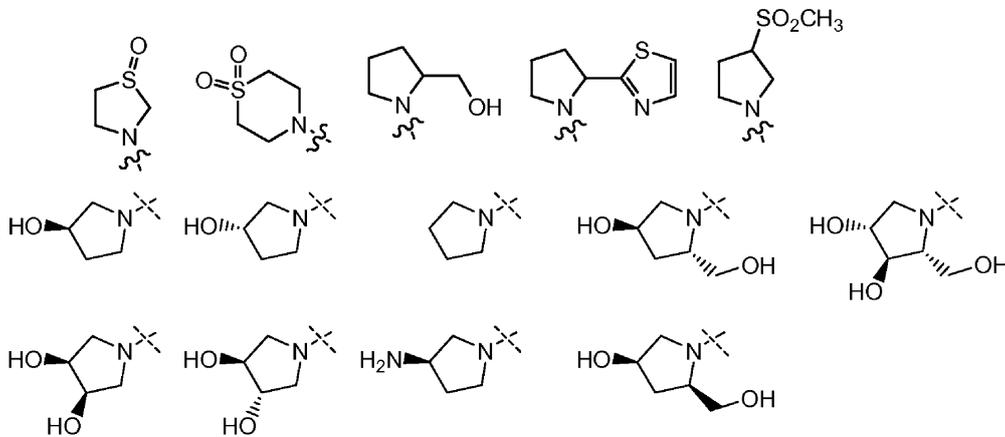
50

n C(=Y')R¹⁶、- (CR¹⁹R²⁰)_n C(=Y')OR¹⁶、- (CR¹⁹R²⁰)_n C(=Y')NR¹⁶R¹⁷、- (CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁶C(=Y')R¹⁷、- (CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁶C(=Y')OR¹⁷、- (CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁸C(=Y')NR¹⁶R¹⁷、- (CR¹⁹R²⁰)_n NR¹⁷SO₂R¹⁶、- (CR¹⁹R²⁰)_n OC(=Y')R¹⁶、- (CR¹⁹R²⁰)_n OC(=Y')OR¹⁶、- (CR¹⁹R²⁰)_n OC(=Y')NR¹⁶R¹⁷、- (CR¹⁹R²⁰)_n OS(O)₂(OR¹⁶)、- (CR¹⁹R²⁰)_n OP(=Y')(OR¹⁶)(OR¹⁷)、- (CR¹⁹R²⁰)_n OP(OR¹⁶)(OR¹⁷)、- (CR¹⁹R²⁰)_n S(O)R¹⁶、- (CR¹⁹R²⁰)_n S(O)₂R¹⁶、- (CR¹⁹R²⁰)_n S(O)₂NR¹⁶R¹⁷、- (CR¹⁹R²⁰)_n S(O)(OR¹⁶)、- (CR¹⁹R²⁰)_n S(O)₂(OR¹⁶)、- (CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')R¹⁶、- (CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')OR¹⁶、- (CR¹⁹R²⁰)_n SC(=Y')NR¹⁶R¹⁷、及びR²¹から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；そして他の全ての可変物は、式I又はI-a~I-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0098】

本発明の別の実施形態において、Wは

【化13】

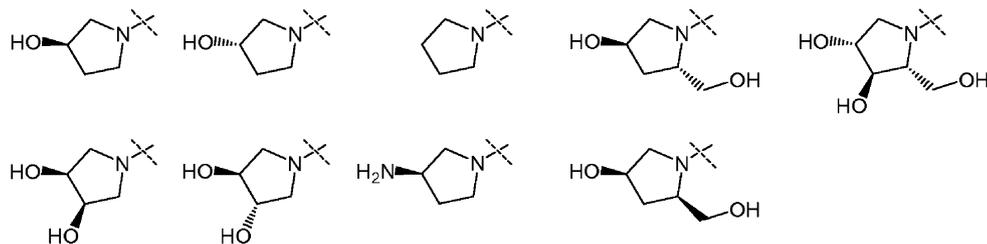


であり；そして他の全ての可変物は、式I又はI-a~I-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0099】

本発明の別の実施形態において、Wは

【化14】



であり；そして他の全ての可変物は、式I又はI-a~I-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0100】

本発明の1つの実施形態において、 X^1 は R^{11} であり、そして X^1 は、 W の $-N-R^5$ と一緒にあって、 O 、 S 及び N から選択される0~1個のさらなるヘテロ原子を有する4員の飽和又は不飽和の環式環を形成し、この環式環は、八口、 CN 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n -SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；そして他の全ての可変物は、式I又はI-a~I-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

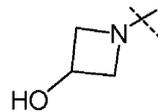
10

20

【0101】

本発明の別の実施形態において、 W は

【化15】



30

であり；そして他の全ての可変物は、式I又はI-a~I-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0102】

本発明の1つの実施形態において、 X^1 は $-OR^{11}$ であり、そして X^1 の $-OR^{11}$ 及び R^5 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、 O 、 S 及び N から選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を有する4員~7員の飽和又は不飽和の環式環を形成し、この環式環は、八口、 CN 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n -SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$ 、

40

50

$_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；そして他の全ての可変物は、式I又はI-a~I-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0103】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は $-OR^{11}$ であり、そして X^1 の $-OR^{11}$ 及び R^5 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、O、S及びNから選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を有する5~7員の飽和又は不飽和の環式環を形成し、この環式環は、八口、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；そして他の全ての可変物は、式I又はI-a~I-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

10

20

【0104】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は $-OR^{11}$ であり、そして X^1 の $-OR^{11}$ 及び R^5 は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、O、S及びNから選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を有する5~6員の飽和環式環を形成し、この環式環は、八口、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n-SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており；そして他の全ての可変物は、式I又はI-a~I-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

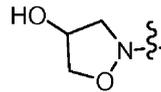
30

40

【0105】

50

本発明の別の実施形態において、Wは
【化16】



であり；そして他の全ての可変物は、式I又はI - a ~ I - iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0106】

本発明の1つの実施形態において、 X^1 は R^{11} であり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、又はI - iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0107】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は R^{11} であり、ここで R^{11} はHであり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、又はI - iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0108】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は R^{11} であり、ここで R^{11} は、1個以上の基で置換された $C_{1} \sim C_{12}$ アルキル（例えば、 $C_{1} \sim C_{6}$ アルキル）であり、この1個以上の基は、独立して、ハロ、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_{1} \sim C_{6} \text{アルキル})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から選択され；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、もしくはI - iにおいて定義されたとおりであるか、又は上で定義されたとおりである。

【0109】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

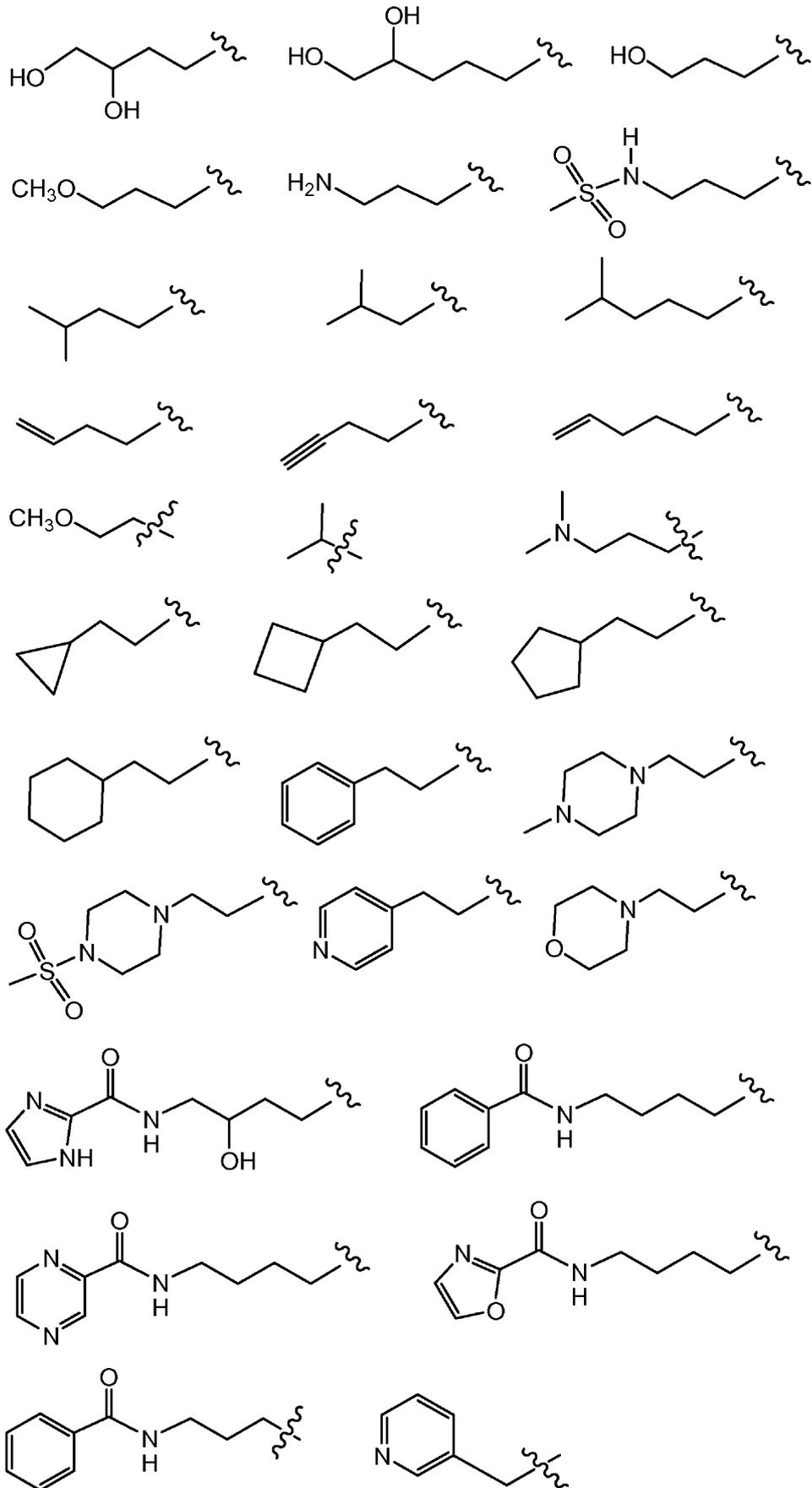
10

20

30

40

【化17】



10

20

30

40

であり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、又はI - iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で

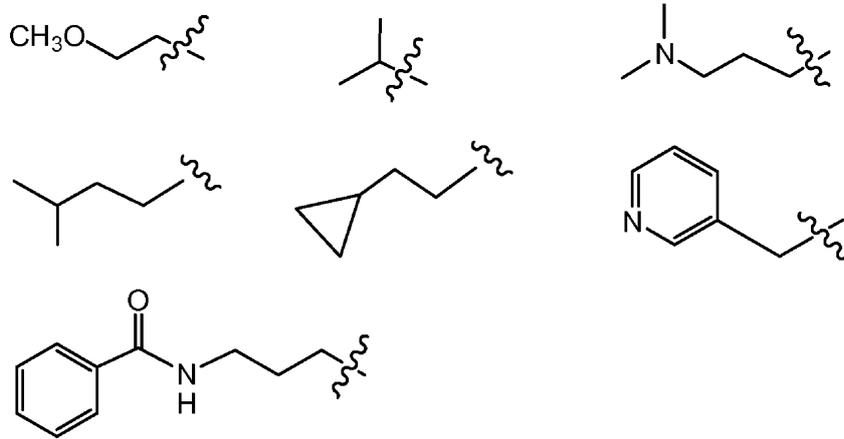
50

定義されたとおりである。

【0110】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【化18】



10

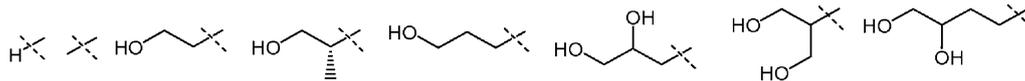
であり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、又はI - iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

20

【0111】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【化19】



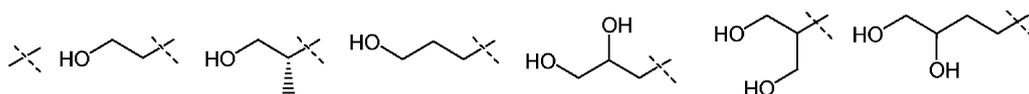
であり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、又はI - iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

30

【0112】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【化20】



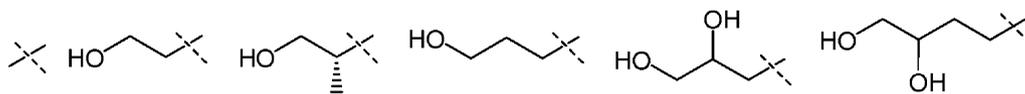
40

であり；そして他の全ての可変物は、式I、I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、又はI - iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0113】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は

【化21】



50

であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、又は I - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0114】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は $-S(O)_2R^{11}$ であり、そして他の全ての可変物は、式 I、I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、又は I - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0115】

本発明の別の実施形態において、 X^1 は $-S(O)_2R^{11}$ であり、ここで R^{11} は、H 又はメチルであり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a、I - b、I - c、I - d、I - e、I - f、I - g、I - h、又は I - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

10

【0116】

本発明の1つの実施形態において、W は $-OR^{11}$ であり（すなわち、式 III - a、III - b、III - c、III - d、III - e、III - f、III - g、III - h、又は III - i）、ここで W の R^{11} は、H 又は $C_1 \sim C_{12}$ アルキルであり；そして他の全ての可変物は、上で定義されたとおりである。

【0117】

本発明の別の実施形態において、W は $-OR^{11}$ であり（すなわち、式 III - a、III - b、III - c、III - d、III - e、III - f、III - g、III - h、又は III - i）、ここで W の R^{11} は H であり；そして他の全ての可変物は、上で定義されたとおりである。

20

【0118】

本発明の別の実施形態において、W は $-OR^{11}$ であり（すなわち、式 III - a、III - b、III - c、III - d、III - e、III - f、III - g、III - h、又は III - i）、ここで W の R^{11} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；そして他の全ての可変物は、上で定義されたとおりである。

【0119】

本発明の1つの実施形態において、 X^2 は、アリール（例えば、フェニル）であり、ここでこのアリールは、H、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n -SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から独立して選択される1個以上の基で置換されており；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、II - a ~ II - i、もしくは III - a ~ III - i において定義されたとおりであるか、又は上で定義されたとおりである。

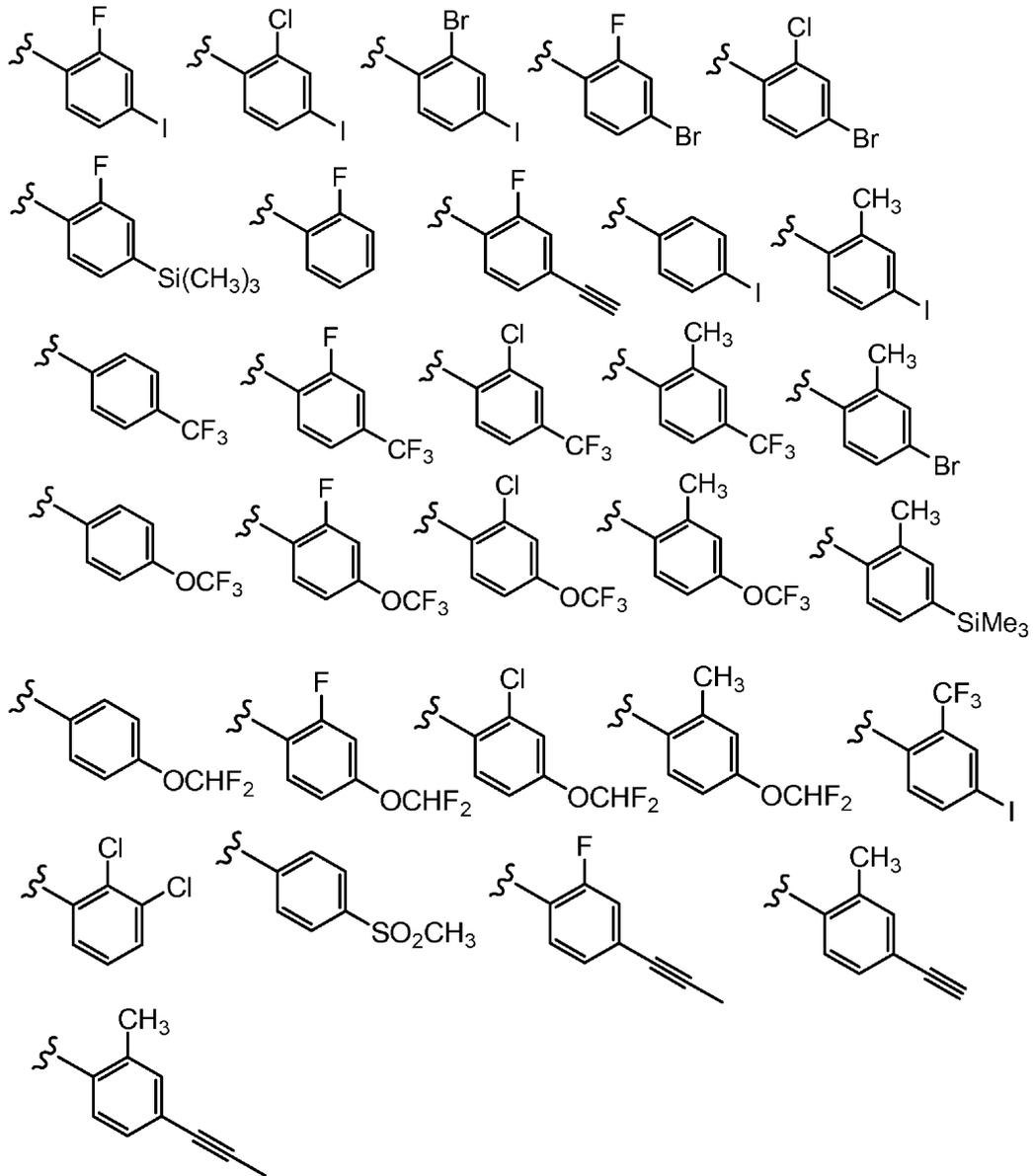
30

40

【0120】

本発明の別の実施形態において、 X^2 は

【化 2 2】

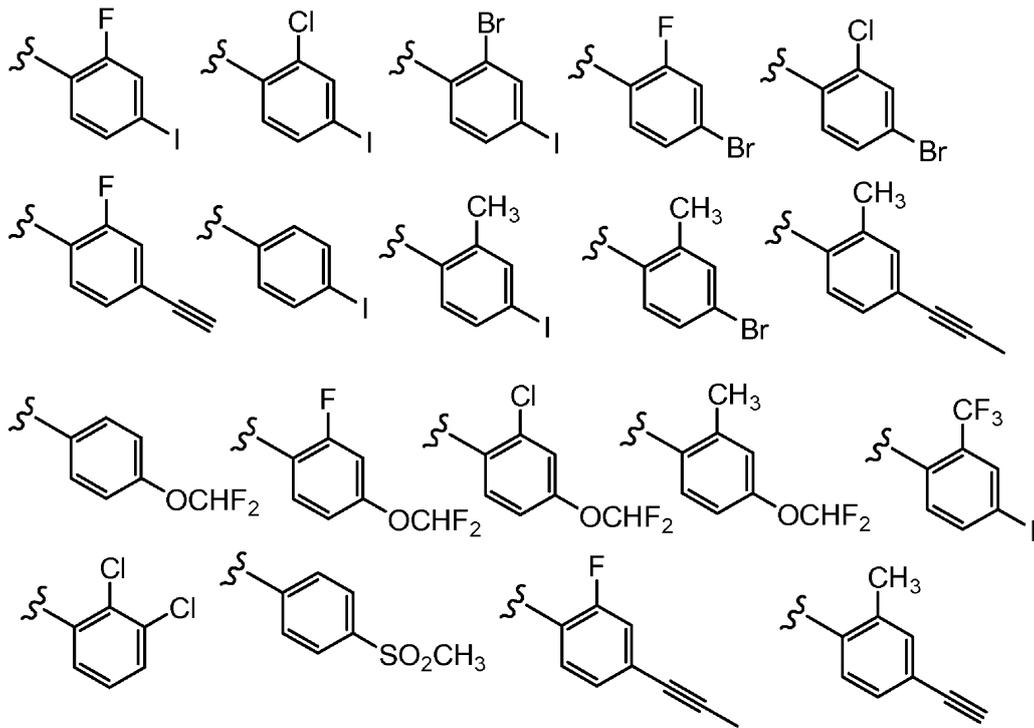


であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、II - a ~ II - i、又は III - a ~ III - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【 0 1 2 1】

本発明の別の実施形態において、X²は

【化23】



10

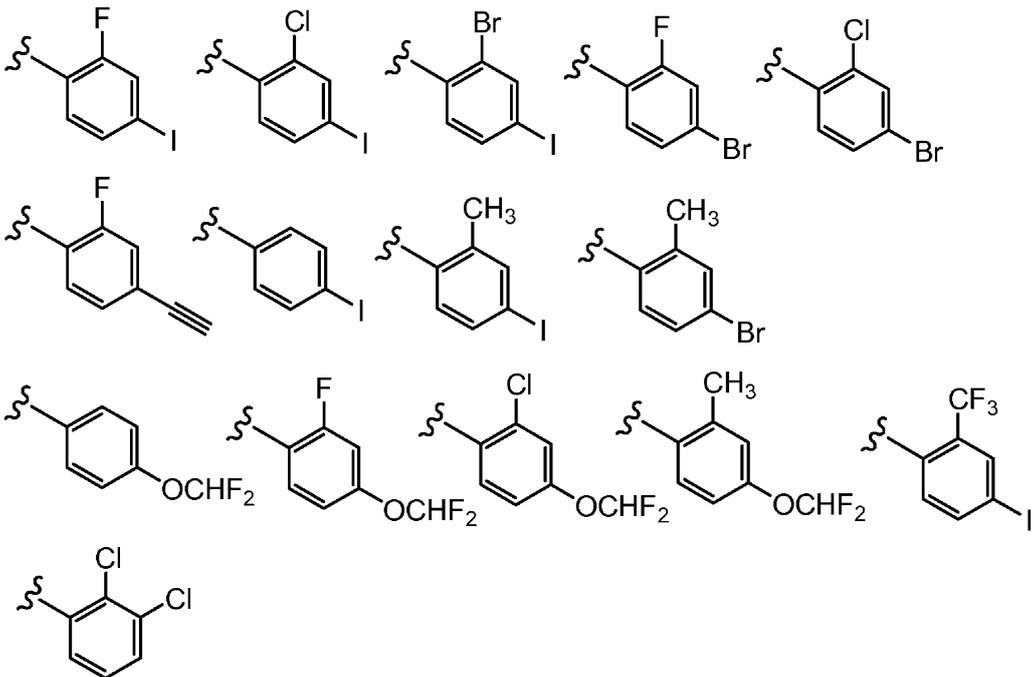
20

であり、そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、II - a ~ II - i、又は III - a ~ III - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0122】

本発明の別の実施形態において、X²は

【化24】



30

40

であり、そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、II - a ~ II - i、又は III - a ~ III - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

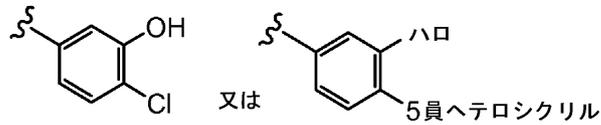
【0123】

50

本発明の別の実施形態において、 X^2 は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、II - a ~ II - i、又は III - a ~ III - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0124】

本発明の別の実施形態において、 X^2 は
【化25】

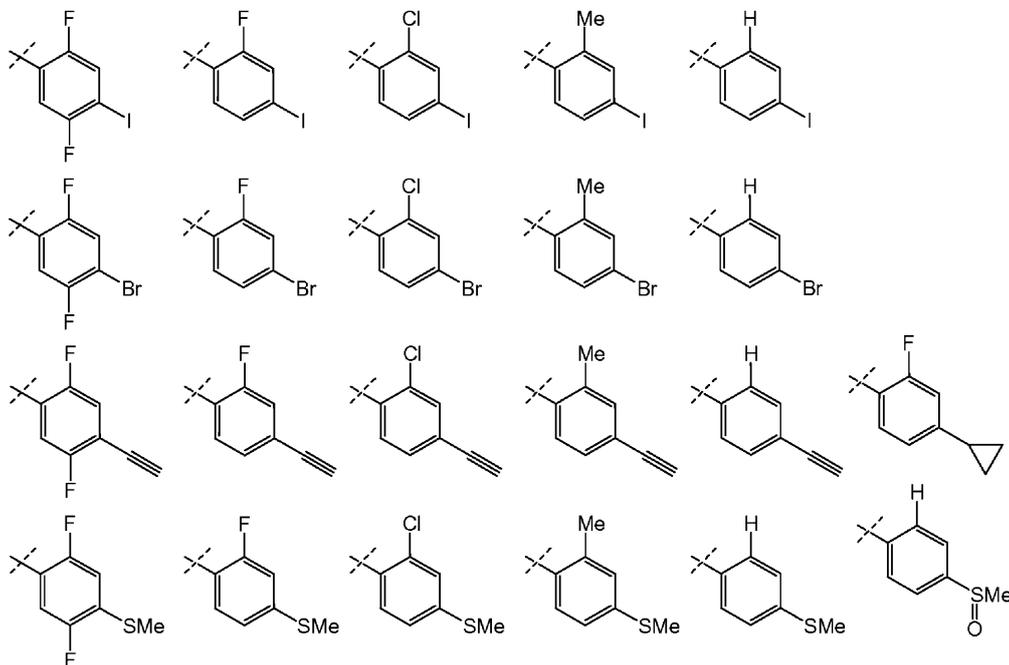


10

であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、II - a ~ II - i、又は III - a ~ III - i において定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0125】

本発明の別の実施形態において、 X^2 は
【化26】



20

30

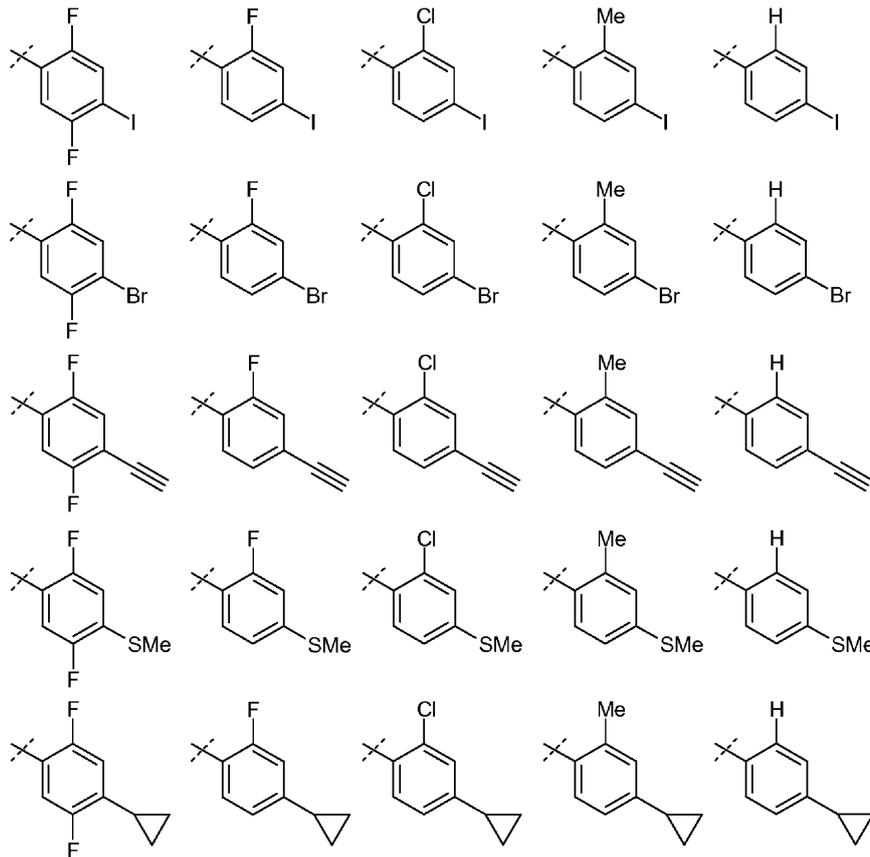
であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、II - a ~ II - i、又は III - a ~ III - i において定義されたとおりであるか、又は上で定義されたとおりである。

40

【0126】

本発明の別の実施形態において、 X^2 は

【化 27】



10

20

であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、II - a ~ II - i、又は III - a ~ III - i において定義されたとおりであるか、又は上で定義されたとおりである。

【0127】

本発明の別の実施形態において、 X^2 は、カルボシクリル（例えば、 $C_4 - C_6$ カルボシクリル）又はヘテロシクリル（例えば、4 ~ 6 員のヘテロシクリル）であり、ここで、このカルボシクリル又はヘテロシクリルは、必要に応じて、 H 、 CN 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n -SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から独立して選択される 1 個以上の基で置換されており；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、II - a ~ II - i、もしくは III - a ~ III - i において定義されたとおりであるか、又は上で定義されたとおりである。

30

40

50

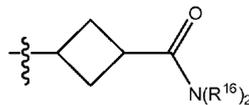
【0128】

本発明の別の実施形態において、 X^2 は $C_4 \sim C_6$ カルボシクリルであり、このカルボシクリルは、 $-C(=Y')R^{16}$ で置換されており；そして他の全ての可変物は、式I、I-a~I-i、II-a~II-i、又はIII-a~III-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上で定義されたとおりである。

【0129】

本発明の別の実施形態において、 X^2 は

【化28】



10

であり；そして他の全ての可変物は、式I、I-a~I-i、II-a~II-i、又はIII-a~III-iにおいて定義されたとおりであるか、あるいは上記実施形態のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

【0130】

本発明の一実施形態において、 X^3 はH、 $(CR^{23}R^{24})_pR^{12}$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_qOR^{12}$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_pC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}C(O)R^{12}$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_pS(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、及び $-(CR^{23}R^{24})_qNR^{11}S(O)_2R^{12}$ であり；qは2であり；pは0、1又は2であり； R^{23} 及び R^{24} は、独立して、H又は $C_1 - C_3$ アルキルであり； X^3 の R^{11} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル又はアリールであり； X^3 の R^{12} はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、カルボサイクリル、ヘテロサイクリル、又はヘテロアリールであり；ここで、 R^{11} 及び R^{12} の該アルキル、アリール、カルボサイクリル、ヘテロサイクリル、又はヘテロアリールは、必要に応じて、ハロ、CN、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-Si(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nNR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び R^{21} から独立して選択される1個以上の基で置換されており；そして他の全ての可変物は、式I、I-a~I-i、II-a~II-i、もしくはIII-a~III-iにおいて定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

20

30

40

【0131】

本発明の別の実施形態において、 X^3 は、H、 $-(CH_2)_pR^{12}$ 、又は $-(CH_2)_qNR^{11}S(O)_2R^{12}$ であり；qは2であり；pは0又は1であり； X^3 の R^{12} は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル又はアリールであり；そして X^3 の R^{11} は $C_1 - C_6$ ア

50

ルキルであり；ここで、 R^{11} 及び R^{12} の該アルキル又はアールは、必要に応じて且つ独立して、1個以上の $-OR^{16}$ 基で置換されており、各 R^{16} は、独立して、H又はメチルであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I-a \sim I-i$ 、 $II-a \sim II-i$ 、もしくは $III-a \sim III-i$ において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

【0132】

本発明の別の実施形態において、 X^3 は $-(CH_2)_p R^{12}$ であり、ここで、 p は0又は1であり、 X^3 の R^{12} はカルボサイクリル（例えば、 C_3 カルボサイクリル）であり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I-a \sim I-i$ 、 $II-a \sim II-i$ 、もしくは $III-a \sim III-i$ において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

10

【0133】

本発明の別の実施形態において、 X^3 は、H、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、ベンジル、 $-(CH_2)_p$ -メトキシフェニル、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_2CH(OH)CH_2OH$ 、又は $-(CH_2)N(CH_2OH)SO_2CH_3$ であり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I-a \sim I-i$ 、 $II-a \sim II-i$ 、もしくは $III-a \sim III-i$ において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

【0134】

本発明の別の実施形態において、 X^3 はHであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I-a \sim I-i$ 、 $II-a \sim II-i$ 、もしくは $III-a \sim III-i$ において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

20

【0135】

本発明の別の実施形態において、 X^3 はメチルであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I-a \sim I-i$ 、 $II-a \sim II-i$ 、もしくは $III-a \sim III-i$ において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

【0136】

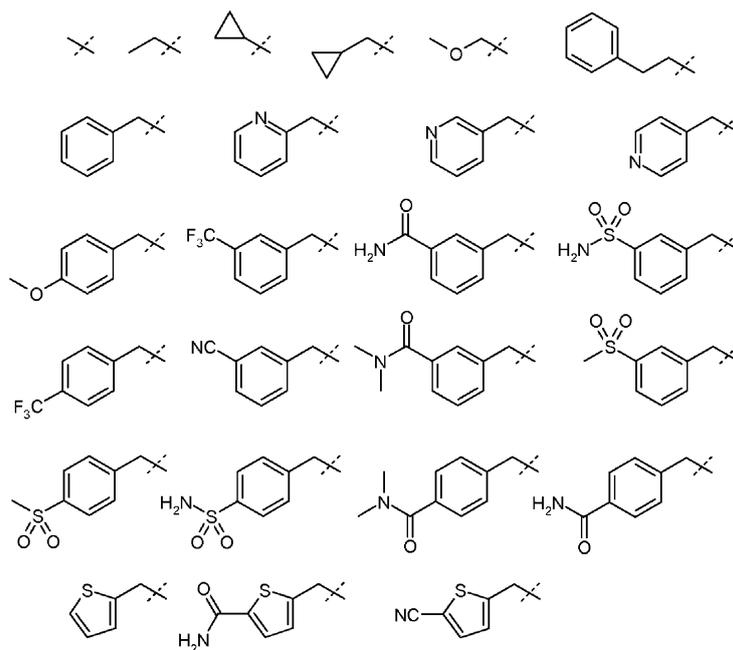
本発明の別の実施形態において、 X^3 はエチル又はシクロプロピルであり；そして他の全ての可変物は、式I、 $I-a \sim I-i$ 、 $II-a \sim II-i$ 、もしくは $III-a \sim III-i$ において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

30

【0137】

本発明の別の実施形態において、 X^3 は

【化 29】



10

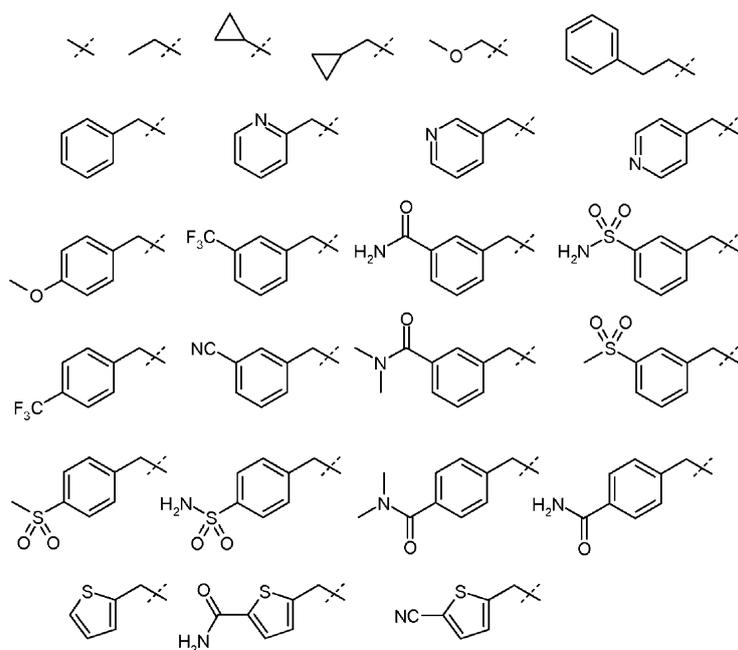
20

であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、II - a ~ II - i、もしくは III - a ~ III - i において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。

【0138】

本発明の別の実施形態において、 X^3 は

【化 30】

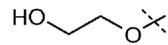


30

40

であり； $X^1 =$

【化 3 1】



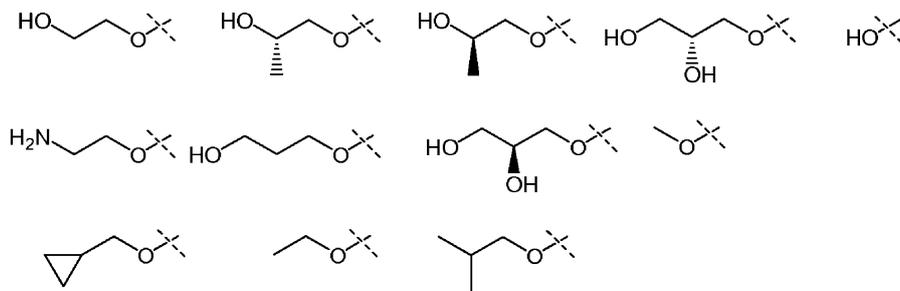
であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、もしくは II - a ~ II - i において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。

【0 1 3 9】

本発明の別の実施形態において、 X^3 は H 以外であり； X^1 は

10

【化 3 2】



20

であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、もしくは II - a ~ II - i において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。

【0 1 4 0】

本発明の別の実施形態において、 X^3 は H 以外であり； X^1 は

【化 3 3】



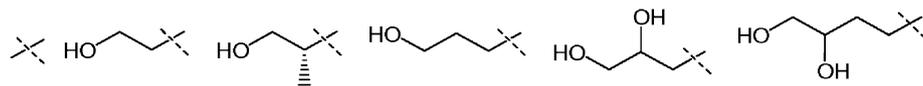
30

であり；そして他の全ての可変物は、式 I、I - a ~ I - i、もしくは II - a ~ II - i において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。

【0 1 4 1】

本発明の別の実施形態において、 X^3 は H 以外であり； X^1 は

【化 3 4】



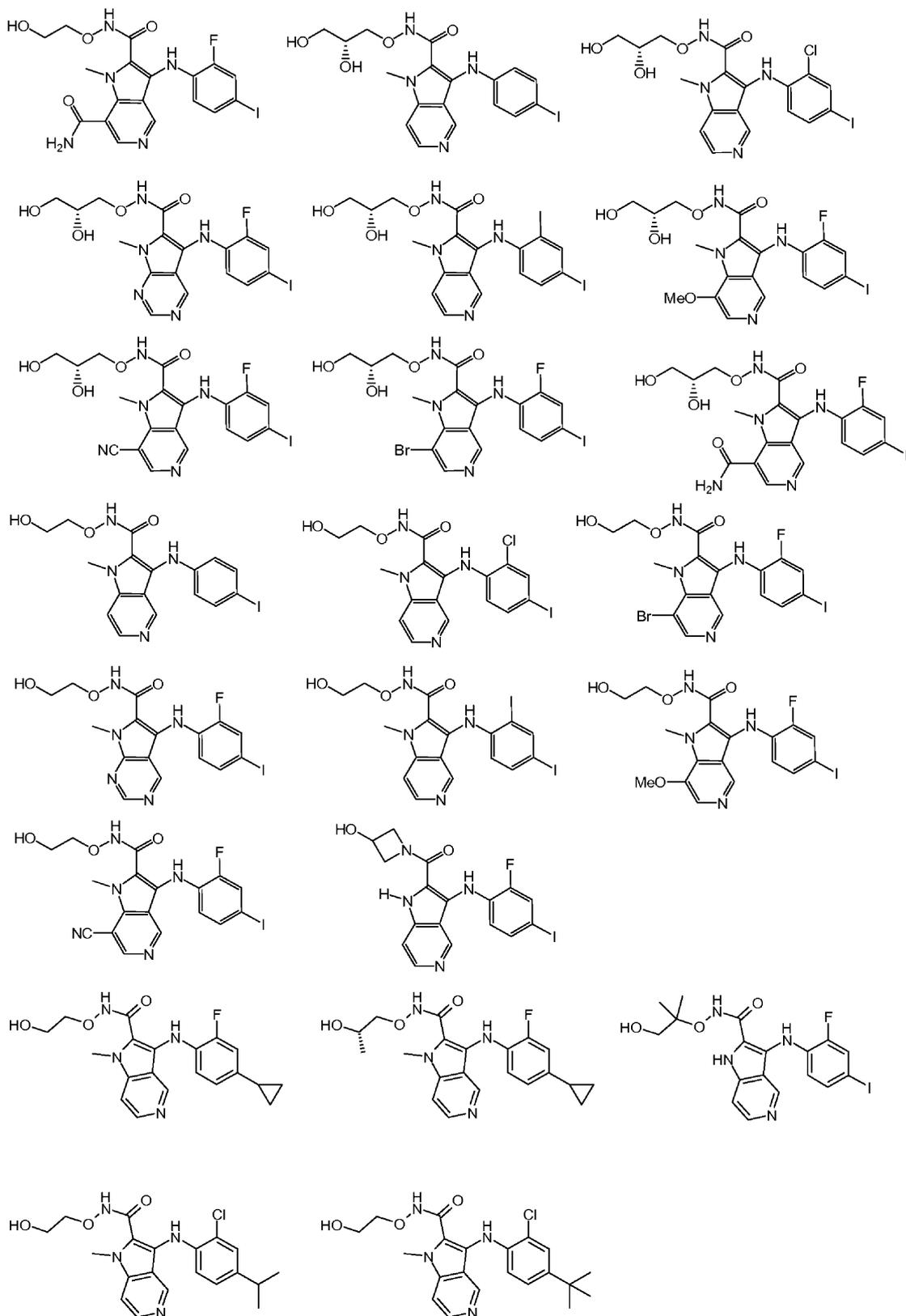
40

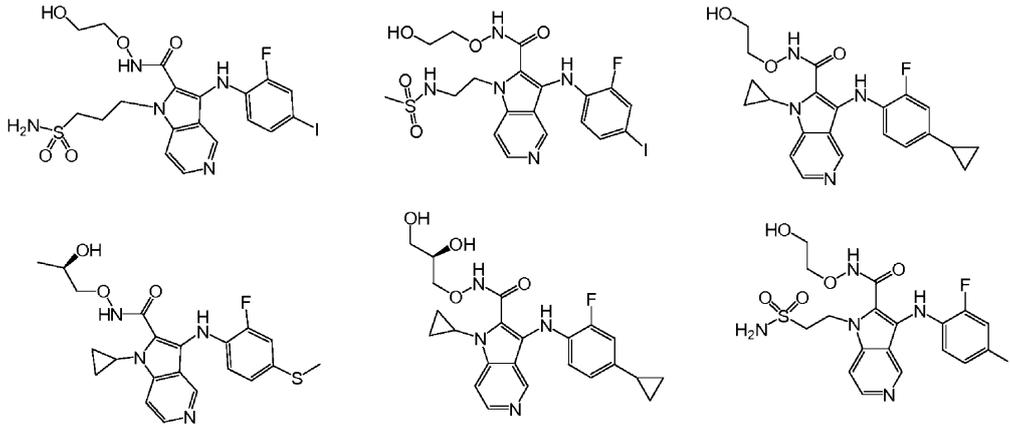
であり、そして他の全ての可変物は、式 I、もしくは I - a ~ I - i において定義されたとおりであるか、又は上記実施形態のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。

【0 1 4 2】

本発明の別の実施形態は、実施例 5 ~ 1 9 に記載される化合物、及び以下の化合物：

【化 3 5】





10

を包含する。

【0143】

式Iの化合物の調製

式Iのアザインドリル化合物は、スキーム及び実施例において以下に記載される手順に従って、又は当該分野において公知である方法によって、調製される。出発物質及び種々の中間体は、市販供給源から得られ得るか、市販の化合物から調製され得るか、又は周知の合成方法（例えば、WO02/06213、WO03/077855及びWO03/077914に記載される方法）を使用して調製され得る。

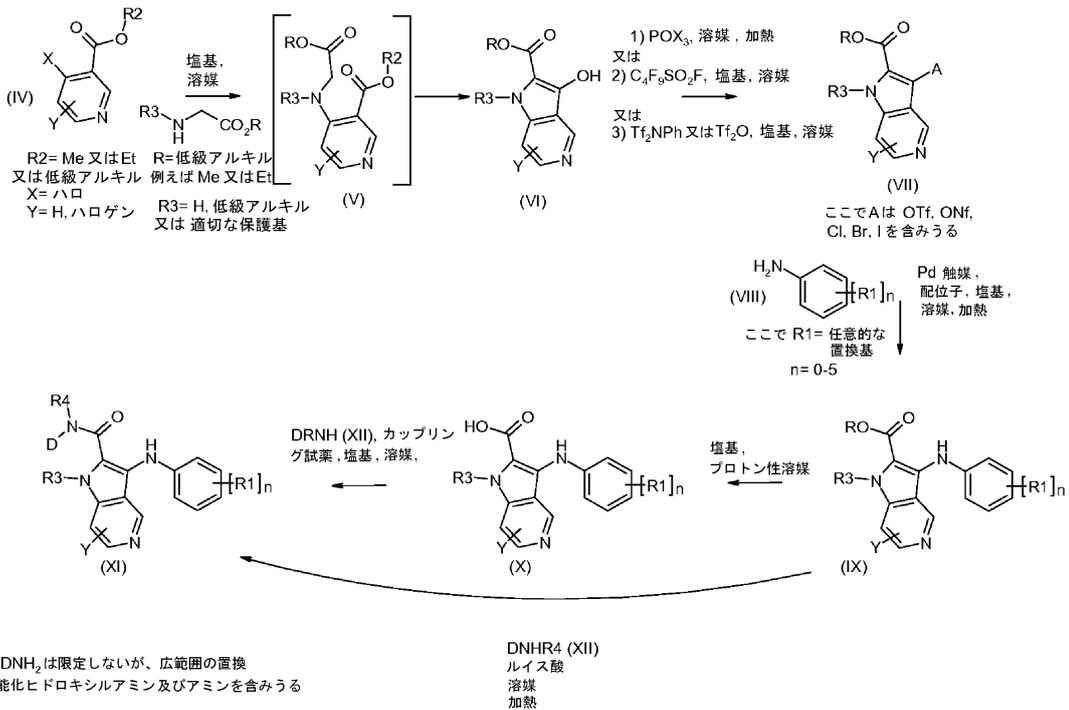
20

【0144】

例えば、式(I-b)、(II-b)又は(III-b)の5-アザインドールは、スキーム1に概説される合成経路を使用して調製され得る。

【化36】

スキーム1



30

40

【0145】

式(IV)の化合物は、文献中に記載される公開された方法を使用して調製され得る。これらの化合物を、グリシン又はグリシン誘導体（例えば、N-メチルグリシンメチル又

50

はエチルエステル)と、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下で、適切な溶媒(例えば、N, N - ジメチルホルムアミド又は1, 2 - ジメトキシエタン)中で、- 50 ~ 室温の温度で反応させることにより、式(VI)の化合物を得ることができる。別法では、一般式(IV)の化合物は、グリシン又はグリシン誘導体(例えば、グリシンメチル又はエチルエステル)と、塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム)の存在下で、適切な溶媒(例えば、エタノール)中で、- 20 ~ 120 の温度で反応させ、それにより式(V)の中間体を得ることができる。次いで式(V)の中間体を、塩基(例えばナトリウムエトキシド)の存在下で、溶媒(例えば、エタノール)中で、- 40 ~ 120 の温度で環化させ、式(VI)の化合物を得ることができる。

【0146】

式(VI)の化合物は、ハロゲン化剤(例えば、オキシ臭化リン)との、ニートでか又は適切な溶媒(例えば、トルエン)中で、室温~140 の温度での反応によって、式(VII)の化合物に変換され得る。あるいは、式(VI)の化合物は、ノナフルオロブタンスルホニルフルオリドと、塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)及び触媒(例えば、N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン)の存在下で、溶媒(例えば、ジクロロメタン)中で、室温で反応し得、N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドと、塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)の存在下で、適切な溶媒(例えば、1, 2 - ジメトキシエタン)中で、室温~その溶媒の還流温度の温度で反応し得る。さらに、式(VI)の化合物は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物で、塩基(例えば、ピリジン)の存在下で、溶媒(例えば、ジクロロメタン)中で、- 20 ~ 周囲温度までの温度で処理され得る。

【0147】

式(IX)の化合物は、式(VII)の化合物から、式(VIII)のアニン(適切な置換基R1を組み込む)との、触媒(例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)又は酢酸パラジウム)、塩基(例えば、リン酸カリウム、ナトリウムtert - ブトキシド、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.1]ウンデカ - 7 - エン又は炭酸セシウム)、配位子(例えば、9, 9' - ジメチル - 4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン、2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ピナフチル、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ)ピフェニル、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - (ジメトキシ)ピフェニル又はトリ - ブチル - ホスフィン)の存在下において、適切な溶媒(例えば、トルエン、1, 2 - ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン又はジオキサン)中で、室温~その溶媒の還流温度の温度、又は70 ~ 150 の温度でのマイクロ波照射下での反応により、得ることができる。式(X)の化合物は、式(IX)の化合物から、塩基(例えば、水酸化ナトリウム)との、プロトン性溶媒(例えば、エタノール又はメタノール)中での、室温~還流温度までの温度での反応により、得ることができる。

【0148】

式(X)の化合物は、式(XII)の官能基化ヒドロキシルアミン(市販されているか、又はスキーム5に従って調製される)又はアミン、及び適切なカップリング剤(例えば、O - (7 - アザ - ベンゾ - トリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラ - メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩又はN, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド)と、N - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾールの存在下で、適切な塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン)の存在下で、不活性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、又はジクロロメタン)中で、およそ室温である温度で反応させられて、式(XI)の化合物を与え得る。あるいは、式(XI)の化合物は、式(VIII)の化合物から、アミン又はヒドロキシルアミンDNHRとの、ルイス酸(例えば、トリメチルアルミニウム)の存在下での、溶媒(例えば、DCM)中での、室温~還流温度までの温度での反応により、直接得られ得る。

【0149】

10

20

30

40

50

一般式 (X I) の化合物又は中間体 (V I) (V I I) (I X) (X) のいずれかの置換基 R 3 は、合成のいずれの段階でも操作できる。例えば、R 3 = H である一般式 (I X) の化合物は、ハロゲン化アルキル (例えば、ヨードメタン) により、塩基 (例えば、炭酸カリウム) を用いて、溶媒 (例えば、DMF) 中で、0 ~ 120 の温度でアルキル化することができる。さらなる実施例では、R 3 が H である一般式 (V I I) の化合物は、保護基 (例えば、SEM) (トリメチルシリルエトキシ) により、アルキル化剤 (例えば、SEM-クロライド) を用いて、溶媒 (例えば、DMF) 中で、塩基 (例えば、水素化ナトリウム) の存在下で、付加することができる。加えて、R 3 が保護基 (例えば、SEM) である一般式 (X I) の化合物を、試薬 (例えば、フッ化テトラブチルアンモニウム) を用いて、溶媒 (例えば、THF) 中で、-20 ~ 50 の温度で脱保護することにより、R 3 が H である式 (X I) の化合物を得ることができる。

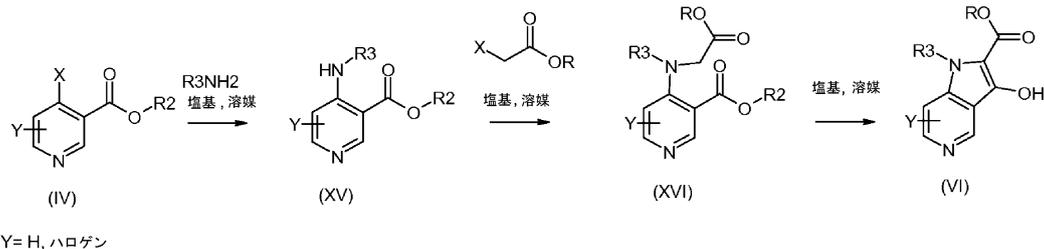
10

【0150】

一般式 (V I) の化合物は、スキーム 2 に示される手順に従っても調製され得る。

【化37】

スキーム 2



20

【0151】

式 (I V) の化合物は、文献中に記載される公開された方法を使用して調製され得る。式 (I V) の化合物は、アミン (例えば、メチルアミン) と、溶媒 (例えば、エタノール) 中で、0 ~ 還流温度で反応させられて、一般式 (X V) の中間体を与え得る。式 (X V) の化合物は、酢酸アルキル (例えば、プロモターシャルブチルアセテート) により、塩基 (例えば、水素化ナトリウム) の存在下で、溶媒 (例えば、DMF) 中でアルキル化されて、一般式 (X V I) の化合物を与え得る。一般式 (V I) の化合物を与える一般式 (X V I) の化合物の環化は、塩基 (例えば、ナトリウムターシャルブトキシド) を、溶媒 (例えば、THF) 中で、-40 ~ 還流温度で用いることにより達成される。別法では、一般式 (V I) の化合物は、一般式 (X V) の化合物から直接的に、複数の塩基等価物を用いて、反応時間を延長するか又は温度を上げることにより、調製することができる。

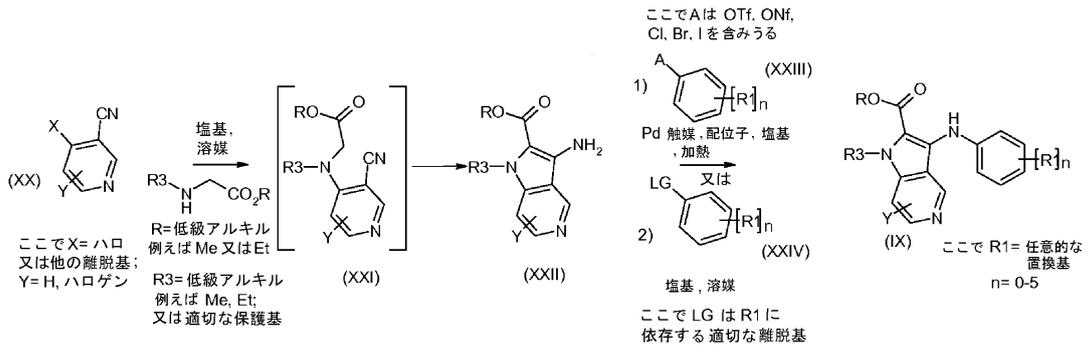
30

【0152】

別法では、式 (I X) の化合物は、スキーム 3 に従って調製され得る。

【化 3 8】

スキーム 3



10

【 0 1 5 3】

式 (X X) の化合物は、文献中に記載される公開された方法を使用して調製され得る。式 (X X I I) の化合物は、式 (X X) の化合物から、スキーム 1 の式 (I V) の化合物からの式 (V I) の化合物の調製について記載される方法を用いて、得ることができる。式 (I X) の化合物は、式 (X X I I) の化合物から、式 (X X I I I) の化合物（適切な値換基 R 1 を含む）との反応により、スキーム 1 の式 (V I I) の化合物からの式 (I X) の化合物の調製について記載される方法を用いて、得ることができる。別法では、式 (I X) の化合物は、式 (X X I I) の化合物から、式 (X X I V) （適切な値換基 R 1 を含む）の化合物との反応により、塩基（例えば、水素化ナトリウム又はリチウムヘキサメチルジシラザン）の存在下で、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン又は N , N -ジメチルホルムアミド）中で、室温 ~ 1 5 0 の温度で、得ることができる。

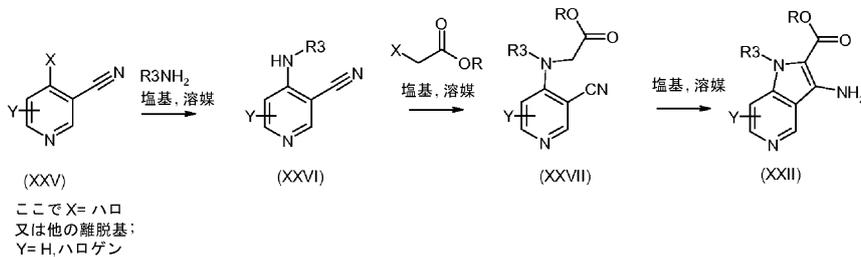
20

【 0 1 5 4】

式 (X X I I) の化合物は、スキーム 4 に従っても調製され得る。

【化 3 9】

スキーム 4



30

【 0 1 5 5】

一般式 (X X V) の化合物は、文献中に記載される公開された方法を使用して調製され得る。式 (X X V) の化合物は、アミン（例えば、メチルアミン）と、溶媒（例えば、エタノール）中で、0 ~ 還流温度で反応させられて、一般式 (X X V I) の中間体を与え得る。式 (X X V I) の化合物は、酢酸アルキル（例えば、プロモターシャルブチルアセテート）により、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下で、溶媒（例えば、DMF）中でアルキル化されて、一般式 (X X V I I) の化合物を与え得る。式 (X X V I I) の化合物は、溶媒（例えば、THF）中で、- 4 0 ~ 還流温度で、塩基（例えば、ナトリウムターシャルブトキシド）を用いて環化され、一般式 (X X I I) の化合物を与え得る。別法では、一般式 (X X I I) の化合物は、一般式 (X X V I) の化合物から直接的に、複数の塩基等価物を用いて、反応時間を延長するか又は温度を上げることにより、調

40

50

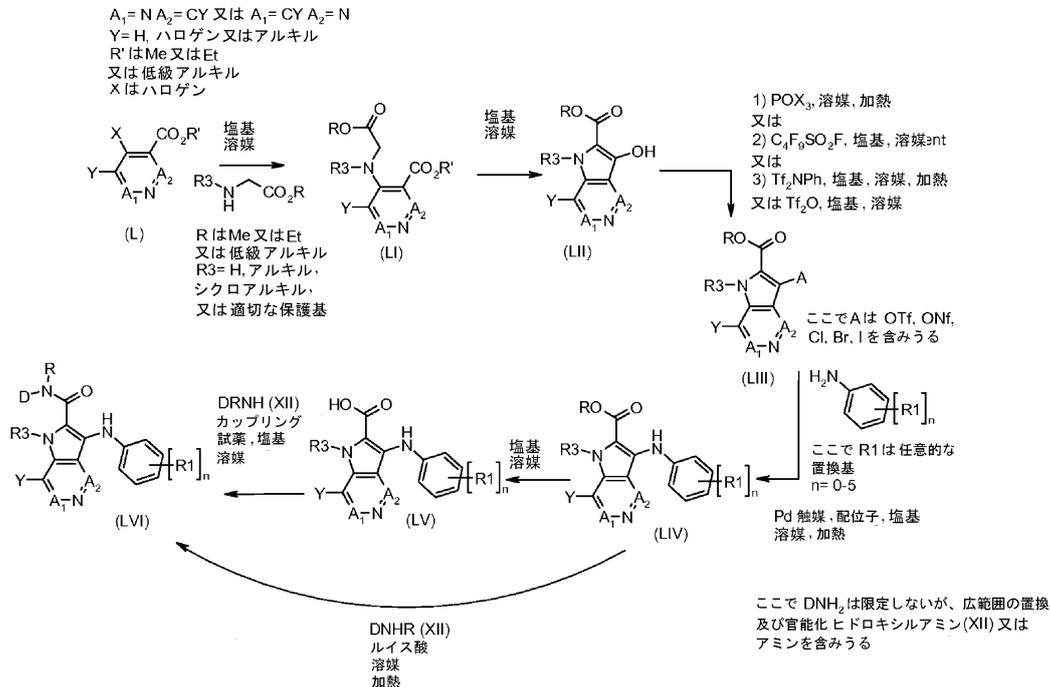
製することができる。

【0156】

式 I - h、II - h 及び III - h のピロロ[2,3-d]ピリダジン、並びに式 I - g、II - g、及び III - g のピロロ[3,2-c]ピリダジンは、スキーム 5 にまとめられる合成経路を用いて調製される。

【化40】

スキーム 5



10

20

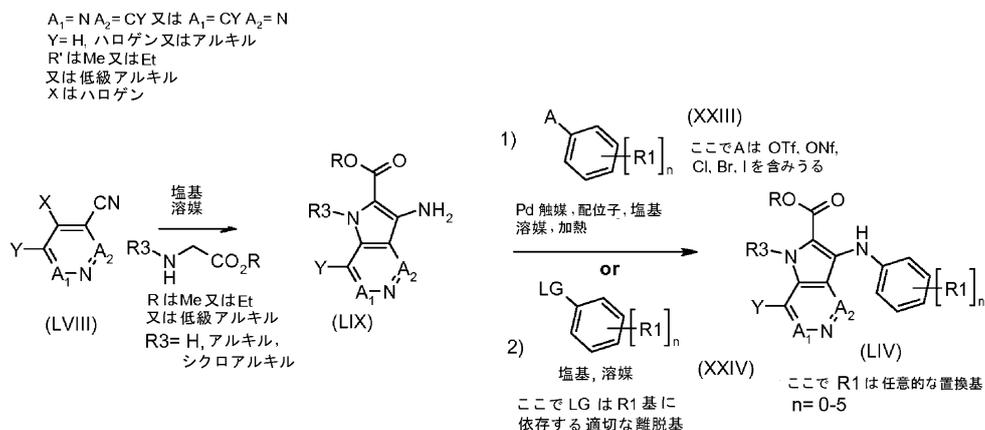
【0157】

式 (L) の化合物は、文献中に記載される公開された方法を使用して調製され得る。式 (LV1) の化合物は、式 (L) の化合物から、式 (IV) の化合物からの式 (XI) の化合物の調製について記載される方法と同様の方法を用いて得ることができる。別法では、式 (LIV) の化合物は、スキーム 6 に従って調製される。

30

【化41】

スキーム 6



40

【0158】

式 (LVIII) の化合物は、文献中に記載される公開された方法を使用して調製され得る。一般式 (LIV) の化合物は、式 (LIX) の化合物から、スキーム 3 の式 (XX

50

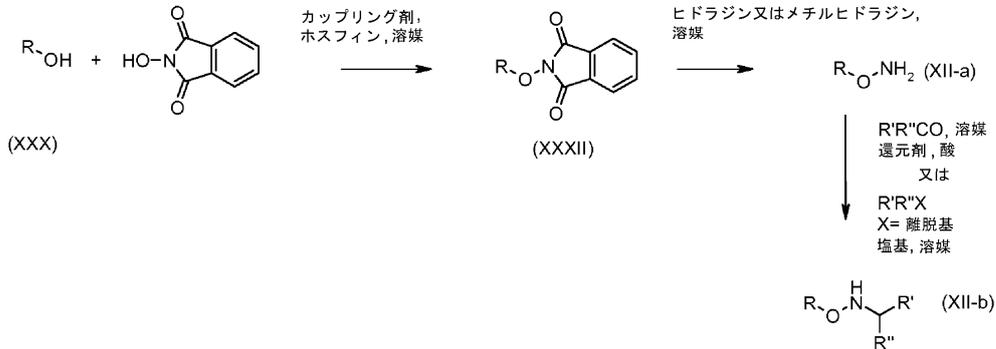
)の化合物からの式(I X)の化合物の調製について上記に記載される方法を使用して調製することができる。

【0159】

式(XII)のヒドロキシルアミンは、文献中に記載される公開された方法を使用して、又はスキーム7にまとめられる合成経路を使用して、調製され得る。

【化42】

スキーム7



【0160】

一般式(XXX)の第一級又は第二級アルコールは、文献中に記載される公開された方法を使用して調製され得る。それらは、ホスフィン(例えば、トリフェニルホスフィン)及びカップリング試薬(例えば、ジエチルアゾジカルボン酸)を用いて、N-ヒドロキシフタルイミドと反応されて、一般式(XXXII)の化合物を与え得る。

【0161】

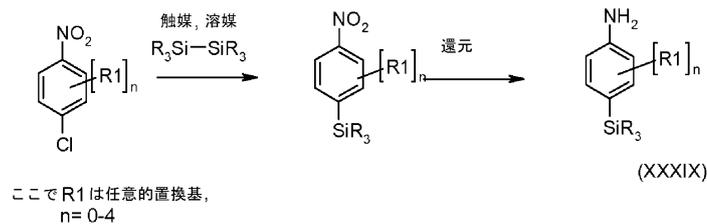
一般式(XXXII)の化合物は、ヒドラジン又はメチルヒドラジンをを用いて脱保護されて、一般式(XII-a)のヒドロキシルアミンを与え得る。式(XII-a)の化合物は、さらに、還元剤(例えば、トリアセトキシ水酸化ホウ素ナトリウム、シアノ水酸化ホウ素ナトリウム、又はボラン-ピリジン)を用いて、溶媒(ジクロロエタン)中で、外気温~還流温度で、アルデヒド又はケトンによる還元的アミノ化により修飾される。加えて、式(XII-a)の化合物は、さらに、塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下で、溶媒(例えば、ジクロロメタン)中で、アルキルハライドによるアルキル化により修飾されて、一般式(XII-b)のヒドロキシルアミンを提供し得る。

【0162】

上記クロスカップリング反応において使用される、一般式(XXXIX)のアニリンは、文献に記載される方法を使用することによってか、又はスキーム8に従って、調製され得る。

【化43】

スキーム8



【0163】

置換された4-クロロ-ニトロベンゼンを、ヘキサメチルジシランと、溶媒(例えば、キシレン)中で、触媒(例えば、トリフェニルホスフィンパラジウム)を用いて、室温か

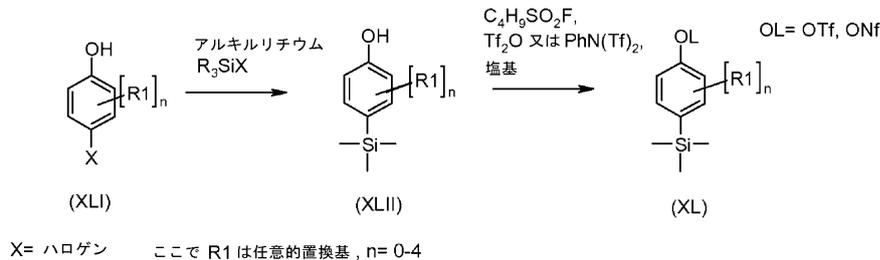
ら還流温度で、反応させることができる。ニトロ基は、文献に記載される方法（例えば、水素雰囲気下での反応）を使用して、1～5 雰囲気圧で、触媒（例えば、炭素上のパラジウム）の存在下で、溶媒（例えば、エタノール又は酢酸エチル）中で、室温で還元することができる。

【0164】

上記クロスカップリング反応において使用される、一般式（XL）のトリフルオロメタンスルホンルエステルは、文献に記載される方法を使用することによってか、又はスキーム9に従って、調製され得る。

【化44】

スキーム9



10

【0165】

一般構造（XLI）のハロフェノールは、2当量のアルキルリチウム試薬（例えば、n-ブチルリチウム）と、溶媒（例えば、THF）中で反応し、続いてトリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルクロリド）でクエンチされて、トリアルキルシリルフェノール（XLII）を与え得る。トリアルキルシリルフェノールは、文献の手順を使用してさらに反応し、一般構造（XL）のトリフルオロメタンスルホンレート又はノナフレート（nonaflate）を与え得る。

20

【0166】

適切な官能基が存在する場合、式（I）、（II）、（III）の化合物、又はこれらの調製において使用される任意の中間体は、置換反応、酸化反応、還元反応、又は切断反応を使用して、1以上の標準的な合成方法によってさらに誘導体化されることが理解される。特定の置換アプローチとしては、従来のアルキル化、アリール化、ヘテロアリール化、アシル化、スルホン化、ハロゲン化、ニトロ化、ホルミル化及びカップリングの手順が挙げられる。

30

【0167】

例えば、アリールブロミド基又はアリールクロリド基は、ヨウ素供給源（例えば、ヨウ化ナトリウム）、触媒（例えば、ヨウ化銅）及び配位子（例えば、トランス-N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサジアン）を用いて、溶媒（例えば、1,4-ジオキサン）中で、この反応混合物を還流温度で加熱するFinkelstein反応を使用して、アリールヨードに変換され得る。アリールトリアルキルシランは、このシランを、ヨウ素供給源（例えば、一塩化ヨウ素）で、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で、ルイス酸（例えば、テトラフルオロホウ酸銀）を用いてか又は用いずに、-40～還流までの温度で処理することによって、アリールヨードに変換され得る。

40

【0168】

さらなる例において、インドールNH基は、ハロゲン化アルキル（例えば、臭化ベンジル）、塩基（例えば、炭酸カリウム）及び溶媒（例えば、DMF）を用いて、室温～80の温度でアルキル化することができる。

【0169】

さらなる例において、第一級アミン（-NH₂）基は、アルデヒド又はケトン、及びボロヒドリド（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムもしくはシアノホウ素化水素ナトリウム）を使用して、溶媒（例えば、ハロゲン化炭化水素（例えば、1,2-ジク

50

ロロエタン)又はアルコール(例えば、エタノール)中で、必要であれば酸(例えば、酢酸)の存在下で、およそ周囲温度で還元的アルキル化プロセスを使用して、アルキル化され得る。第二級アミン(-NH-)基は、アルデヒドを使用して、同様にアルキル化され得る。

【0170】

さらなる例において、第一級アミン基又は第二級アミン基は、アシル化により、アミド基(-NHCO R'又はNRCOR')に変換され得る。アシル化は、適切な酸塩化物との、塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下での、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)中での反応によってか、又は適切なカルボン酸との、適切なカップリング剤(例えば、HATU(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)の存在下での、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)中での反応によって、達成され得る。同様に、アミン基は、適切な塩化スルホニルとの、適切な塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下での、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)中での反応により、スルホンアミド(-NH SO₂ R'又はNR" SO₂ R')基に変換され得る。第一級アミン基又は第二級アミン基は、適切なイソシアネートとの、適切な塩基(例えば、トリエチルアミンの存在下での、適切な溶媒(例えば、ジクロロメタン)中での反応によって、ウレア基(-NHCONR'R"又はNRCONR'R")に変換され得る。

10

【0171】

アミン(-NH₂)は、ニトロ(-NO₂)基の還元(例えば、金属触媒(例えば、担体(例えば、炭素)上のパラジウム)の存在下で水素を使用する、溶媒(例えば、酢酸エチル又はアルコール(例えば、メタノール)中での触媒的水素化による)によって、得られ得る。あるいは、この変換は、例えば、金属(例えば、スズ又は鉄)を使用する、酸(例えば、塩酸)の存在下での化学的還元によって、行われ得る。

20

【0172】

さらなる例において、アミン(-CH₂NH₂)基は、ニトリル(-CN)の還元(例えば、金属触媒(例えば、担体(例えば、炭素)上のパラジウム又はラネーニッケル)の存在下で水素を使用する、溶媒(例えば、エーテル(例えば、テトラヒドロフランなどの環状エーテル)中での、-78 ~ その溶媒の還流温度までの温度での触媒的水素化)によって得られ得る。

30

【0173】

さらなる例において、アミン(-NH₂)基は、カルボン酸基(-CO₂H)から、対応するアシルアジド(-CON₃)への変換、クルティウス転位、及び得られるイソシアネート(-N=C=O)の加水分解により、得られ得る。

【0174】

アルデヒド基(-CHO)は、アミン及びボロヒドリド(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウム)を使用する、溶媒(例えば、ハロゲン化炭化水素(例えば、ジクロロメタン)又はアルコール(例えば、エタノール)中での、必要であれば酸(例えば、酢酸)の存在下での、およそ周囲温度での還元的アミノ化によって、アミン基(-CH₂NR'R")に変換され得る。

40

【0175】

さらなる例において、アルデヒド基は、適切なホスホラン又はホスホネートを使用して、当業者に公知である標準的な条件下での、Wittig反応又はWadsworth-Emmons反応の使用によって、アルケニル基(-CH=CHR')に変換され得る。

【0176】

アルデヒド基は、水素化ジイソブチルアルミニウムを使用する、適切な溶媒(例えば、トルエン)中でのエステル基(例えば、-CO₂Et)又はニトリル(-CN)の還元によって、得られ得る。あるいは、アルデヒド基は、当業者に公知である任意の適切な還元剤を使用する、アルコール基の酸化によって得られ得る。

【0177】

50

エステル基 ($-CO_2R'$) は、R の性質に依存して酸又は塩基により触媒される加水分解によって、対応する酸基 ($-CO_2H$) に変換され得る。R が *t*-ブチルである場合、酸により触媒される加水分解は、例えば、有機酸 (例えば、トリフルオロ酢酸) での、水性溶媒中での処理によってか、又は無機酸 (例えば、塩酸) での、水性溶媒中での処理によって、達成され得る。

【0178】

カルボン酸基 ($-CO_2H$) は、適切なアミンとの、適切なカップリング剤 (例えば、HATU) の存在下での、適切な溶媒 (例えば、ジクロロメタン) 中での反応によって、アミド ($CONHR'$ 又は $CONR'R''$) に変換され得る。

【0179】

さらなる例において、カルボン酸は、対応する酸塩化物 ($-COCl$) への変換、引き続く Arndt-Eistert 合成によって、1 炭素だけ (すなわち、 $-CO_2H$ から $-CH_2CO_2H$) 同族体化され得る。

【0180】

さらなる例において、 $-OH$ 基は、対応するエステル (例えば、 $-CO_2R'$) 又はアルデヒド ($-CHO$) から、例えば、ジエチルエーテル中もしくはテトラヒドロフラン中で複合金属水素化物 (例えば、水素化アルミニウムリチウムを使用する還元、又はメタノールなどの溶媒中で水素化ホウ素ナトリウムを使用する還元によって生成され得る。あるいは、アルコールは、対応する酸 ($-CO_2H$) の、例えば、テトラヒドロフランなどの溶媒中で水素化アルミニウムリチウムを使用する還元、又はテトラヒドロフランなどの溶媒中でボランを使用する還元によって、調製され得る。

【0181】

アルコール基は、当業者に公知である条件を使用して、脱離基 (例えば、ハロゲン原子又はスルホニルオキシ基 (例えば、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基) 又はアリールスルホニルオキシ基 (例えば、*p*-トルエンスルホニルオキシ基)) に変換され得る。例えば、アルコールは、ハロゲン化炭化水素 (例えば、ジクロロメタン) 中で塩化チオニルと反応して、対応する塩化物を与え得る。塩基 (例えば、トリエチルアミン) がまた、この反応において使用され得る。

【0182】

別の例において、アルコール基、フェノール基又はアミド基は、フェノール又はアミドを、アルコールと、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中で、ホスフィン (例えば、トリフェニルホスフィン) 及び活性化剤 (例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、又はアゾジカルボン酸ジメチル) の存在下でカップリングすることによって、アルキル化され得る。あるいは、アルキル化は、適切な塩基 (例えば、水素化ナトリウム) を使用する脱保護、引き続くアルキル化剤 (例えば、ハロゲン化アルキル) の添加によって、達成され得る。

【0183】

化合物中の芳香族ハロゲン置換基は、塩基 (例えば、リチウム塩基 (例えば、*n*-ブチルリチウム又は *t*-ブチルリチウム)) を用いて、必要に応じて低温 (例えば、約 -78) で、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン) 中で処理することによるハロゲン-金属交換に供され、次いで求電子試薬でクエンチされて、所望の置換基を導入され得る。従って、例えば、ホルミル基は、*N,N*-ジメチルホルムアミドを求電子試薬として使用することによって、導入され得る。あるいは、芳香族ハロゲン置換基は、金属 (例えば、パラジウム又は銅) により触媒される反応に供されて、例えば、酸置換基、エステル置換基、シアノ置換基、アミド置換基、アリール置換基、ヘテロアリール置換基、アルケニル置換基、アルキニル置換基、チオ置換基、又はアミノ置換基を導入され得る。使用され得る適切な手順としては、Heck、Suzuki、Stille、Buchwald 又は Hartwig により記載された手順が挙げられる。

【0184】

芳香族ハロゲン置換基はまた、適切な求核試薬 (例えば、アミン又はアルコール) との

10

20

30

40

50

反応後に、求核置換を受け得る。有利には、このような反応は、高温で、マイクロ波照射の存在下で行われ得る。

【0185】

本発明の化合物は、これらの化合物がMEKの活性及び活性化を阻害する能力について（一次アッセイ）、ならびに増殖する細胞に対するこれらの化合物の生物学的効果について（二次アッセイ）、以下に記載されるように試験される。実施例1a又は1bのMEK活性アッセイにおいて10 μ M未満（より好ましくは5 μ M未満、なおより好ましくは1 μ M未満、最も好ましくは0.5 μ M未満）のIC₅₀を有する化合物、実施例2のMEK活性化アッセイにおいて5 μ M未満（より好ましくは0.1 μ M未満、最も好ましくは0.01 μ M未満）のIC₅₀を有する化合物、実施例3の細胞増殖アッセイにおいて10 μ M未満（より好ましくは5 μ M未満、最も好ましくは0.5 μ M未満）のEC₅₀を有する化合物及び/又は実施例4のERKリン酸化アッセイにおいて10 μ M未満（より好ましくは1 μ M未満、最も好ましくは0.1 μ M未満）のEC₅₀を有する化合物は、MEKインヒビターとして有用である。

10

【0186】

本発明は、式Iの化合物（及び/又はその溶媒和物及び/又は塩）及び担体（薬学的に受容可能な担体）を含有する、組成物（例えば、薬学的組成物）を包含する。本発明はまた、式Iの化合物（及び/又はその溶媒和物及び/又は塩）及び担体（薬学的に受容可能な担体）を含有し、さらに第二の化学療法剤及び/又は第二の抗炎症剤（例えば、本明細書中に記載されるもの）を含有する、組成物（例えば、薬学的組成物）を包含する。本発明の組成物は、哺乳動物（例えば、ヒト）において、異常な細胞増殖を阻害するため、又は過剰増殖障害を処置するために有用である。本発明の組成物はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）において炎症性疾患を処置するために有用である。

20

【0187】

本発明の化合物及び組成物はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）において、自己免疫疾患、破壊的骨障害、増殖性障害、感染症、ウイルス性疾患、線維性疾患又は神経変性疾患を処置するために有用である。このような疾患/障害の例としては、糖尿病及び糖尿病合併症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性、血管腫、突発性肺線維症、鼻炎及びアトピー性皮膚炎、腎臓疾患及び腎不全、多発性嚢胞腎疾患、うっ血性心不全、神経線維腫症、器官移植拒絶、悪質液、脳卒中、敗血症性ショック、心不全、器官移植拒絶、アルツハイマー病、慢性疼痛又はニューロパシー性疼痛、ならびにウイルス感染（例えば、HIV、B型肝炎ウイルス（HBV）、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）、及びエプスタイン-バーウイルス（EBV））が挙げられるが、これらに限定されない。慢性疼痛としては、本発明の目的で、突発性の疼痛、及び慢性アルコール症、ビタミン欠損、尿毒症、甲状腺機能低下症、炎症、関節炎に関連する疼痛、ならびに手術後疼痛が挙げられるが、これらに限定されない。ニューロパシー性疼痛は、炎症、手術後疼痛、幻想肢痛、火傷の疼痛、通風、三叉神経痛、急性のヘルペス性疼痛及びヘルペス後疼痛、カウザルギー、糖尿病性ニューロパシー、叢捻除、神経腫、脈管炎、ウイルス感染、挫傷損傷、絞窄損傷、組織損傷、肢切断、関節炎疼痛、ならびに末梢神経系と中枢神経系との間の神経損傷が挙げられるがこれらに限定されない多数の状態に関連する。

30

40

【0188】

本発明の化合物及び組成物はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）において、膵臓炎又は腎臓疾患（増殖性糸球体腎炎及び糖尿病により誘導される腎疾患が挙げられる）を処置するために有用である。

【0189】

本発明の化合物及び組成物はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）における未分化胚芽細胞の着床の予防のために有用である。

【0190】

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）において、異常な細胞増殖を阻害するか又は過剰

50

増殖障害を処置する方法を包含し、この方法は、この哺乳動物に、治療有効量の式 I の化合物（及び / 又はその溶媒和物及び塩）又はその組成物を投与する工程を包含する。本発明にはまた、哺乳動物（例えば、ヒト）において炎症性疾患を処置する方法が包含され、この方法は、この哺乳動物に、治療有効量の式 I の化合物（ならびに / あるいはその溶媒和物及び / 又は塩）又はその組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 9 1 】

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）において、異常な細胞増殖を阻害するか又は過剰増殖障害を処置する方法を包含し、この方法は、この哺乳動物に、治療有効量の式 I の化合物（及び / 又はその溶媒和物及び塩）又はその組成物を、第二の化学療法剤（例えば、本明細書中に記載されるもの）と組み合わせて投与する工程を包含する。本発明はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）において炎症性疾患を処置する方法を包含し、この方法は、この哺乳動物に、治療有効量の式 I の化合物（ならびに / あるいはその溶媒和物及び / 又は塩）又はその組成物を、第二の抗炎症剤（例えば、本明細書中に記載されるもの）と組み合わせて投与する工程を包含する。

10

【 0 1 9 2 】

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）において自己免疫疾患、破壊的骨障害、増殖性障害、感染症、ウイルス性疾患、線維性疾患又は神経変性疾患を処置する方法を包含し、この方法は、この哺乳動物に、治療有効量の式 I の化合物（及び / 又はその溶媒和物及び塩）又はその組成物（必要に応じて、第二の治療剤をさらに含有する）を投与する工程を包含する。このような疾患 / 障害の例としては、糖尿病及び糖尿病合併症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性、血管腫、突発性肺線維症、鼻炎及びアトピー性皮膚炎、腎臓疾患及び腎不全、多発性嚢胞腎疾患、うっ血性心不全、神経線維腫症、器官移植拒絶、悪質液、脳卒中、敗血症性ショック、心不全、器官移植拒絶、アルツハイマー病、慢性疼痛又はニューロパシー性疼痛ならびにウイルス感染（例えば、HIV、B型肝炎ウイルス（HBV）、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）、及びエプスタイン - バーウイルス（EBV））が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 1 9 3 】

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）において膵臓炎又は腎臓疾患（増殖性糸球体腎炎及び糖尿病により誘導される腎疾患が挙げられる）を処置する方法を包含し、この方法は、この哺乳動物に、治療有効量の式 I の化合物（及び / 又はその溶媒和物及び塩）又はその組成物（必要に応じて、第二の治療剤をさらに含有する）を投与する工程を包含する。

30

【 0 1 9 4 】

本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）において未分化胚芽細胞の着床を予防する方法を包含し、この方法は、この哺乳動物に、治療有効量の式 I の化合物（及び / 又はその溶媒和物及び塩）又はその組成物（必要に応じて、第二の治療剤をさらに含有する）を投与する工程を包含する。

【 0 1 9 5 】

本発明は、本発明の化合物を、哺乳動物細胞、生物、又は関連する病理学的状態の、インビトロ、インサイツ、及びインビボでの診断又は処置のために使用する方法を包含する。

40

【 0 1 9 6 】

本発明の化合物は、異常な細胞を、このような細胞の殺傷及び / 又は増殖の阻害の目的で、放射線を用いる処置に対してより感受性にし得ることがまた考えられる。従って、本発明はさらに、哺乳動物（例えば、ヒト）において、放射線を用いる処置に対して異常な細胞を感作するための方法に関し、この方法は、この哺乳動物に、ある量の式 I の化合物（及び / 又はその溶媒和物及び塩）又はその組成物を投与する工程を包含し、この量は、放射線を用いる処置に対して異常な細胞を感作する際に効果的である。

【 0 1 9 7 】

本発明の化合物（本明細書中以下で、「活性化化合物」）の投与は、作用の部位への化合物の送達を可能にする、任意の方法によって行われ得る。これらの方法としては、経口経

50

路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、脈管内又は注入が挙げられる）、局所投与、吸入投与及び直腸投与が挙げられる。

【0198】

投与される活性化合物の量は、処置される被験体、障害又は状態の重篤度、投与の割合、化合物の性質、及び処方する医師の判断に依存する。しかし、有効な投薬量は、単回用量又は分割用量で、1日あたり体重1kgあたり約0.001mg～約100mg、好ましくは約1mg/kg/日～約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトについては、この量は、約0.05g/日～7g/日、好ましくは約0.05g/日～約2.5g/日の量である。いくつかの例において、上記範囲の下限より低い投薬レベルが充分であり得、一方で、他の場合においては、いかなる危険な副作用も引き起こすことなく、さら

10

【0199】

活性化合物は、単独の治療剤として、又は1種以上の化学療法剤又は抗炎症剤（例えば、本明細書中に記載されるもの）と組み合わせて、適用され得る。このような組み合わせの処置は、処置の個々の成分の同時の投薬、連続的な投薬又は別々の投薬によって、達成され得る。

【0200】

薬学的組成物は、例えば、経口投与のために適切な形態（例えば、錠剤、カプセル、丸剤、散剤、徐放製剤、溶液、懸濁物）、非経口注射のために適切な形態（例えば、滅菌された溶液、懸濁液又はエマルジョン）、局所投与のために適切な形態（例えば、軟膏又はクリーム）、あるいは直腸投与のために適切な形態（例えば、坐剤）であり得る。薬学的組成物は、正確な投薬量の1回の投与のために適切な、単位投薬形態であり得る。薬学的組成物は、従来の薬学的担体又は賦形剤、及び活性成分として本発明による化合物を含有する。さらに、この組成物は、他の医薬品又は薬学的薬剤、担体、アジュバントなどを含有し得る。

20

【0201】

例示的な非経口投与形態としては、滅菌水溶液（例えば、プロピレングリコール又はブドウ糖の水溶液）中の、活性化合物の溶液又は懸濁物が挙げられる。このような投薬形態は、所望であれば、適切に緩衝され得る。

30

【0202】

適切な薬学的担体としては、不活性な希釈剤又は充填剤、水及び種々の有機溶媒が挙げられる。薬学的組成物は、所望であれば、さらなる成分（例えば、矯味矯臭剤、結合剤、賦形剤など）を含有し得る。従って、経口投与のために、種々の賦形剤（例えば、クエン酸）を含有する錠剤は、種々の崩壊剤（例えば、デンプン、アルギン酸及び特定の複合シリケート）、ならびに結合剤（例えば、スクロース、ゼラチン及びアカシア）と一緒に使用され得る。さらに、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及び滑石）が、しばしば、打錠プロセスのために有用である。類似の型の固体組成物はまた、軟質又は硬質の充填ゼラチンカプセルにおいて使用され得る。従って、好ましい材料としては、ラクトース又は乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。経口投与のために水性の懸濁物又はエリキシルが望ましい場合、その中の活性化合物は、希釈剤（例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、又はこれらの組み合わせ）と一緒に、種々の甘味剤又は矯味矯臭剤、着色物質又は色素、及び所望であれば、乳化剤又は懸濁剤と組み合わせられ得る。

40

【0203】

特定の量の活性化合物をもちいて種々の薬学的組成物を調製する方法は、当業者に公知であるか、又は明らかになる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 第15版(1975)を参照のこと。

【実施例】

50

【0204】

(略語)

DBU	1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4 - ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
EDCI	1 - エチル - 3 - (3 ' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド	
HCl	塩酸	
HOBT	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	10
HM - N	Isolute (登録商標) HM - N は、水性サンプルを効率的に吸収し得る、ケイ藻土の改変形態である	
IMS	工業用メチル化酒精	
MeOH	メタノール	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NH ₃	アンモニア	
Pd (PPh ₃) ₄	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
Si - PPC	予め充填されたシリカフラッシュクロマトグラフィーカートリッジ	
: Isolute (登録商標) SPE、Biotage SNAP (登録商標) 又は ISCO Redisep (登録商標)		20
Si - SPE	予め充填された Isolute (登録商標) シリカフラッシュクロマトグラフィーカートリッジ	
THF	テトラヒドロフラン	
Xantphos	9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン	

【0205】

(一般的な実験条件)

¹H NMR スペクトルを、周囲温度で、三重共鳴 5 mm プローブを備える Varian Unity Inova (400 MHz) 分光計を使用して記録した。化学シフトは、テトラメチルシランに対する ppm で表される。以下の略語が使用されている: br = 幅広信号、s = 一重線、d = 二重線、dd = 二重二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線。

【0206】

保持時間 (R_T) 及び関連する質量イオンを決定するための高圧液体クロマトグラフィー - 質量分析 (LCMS) 実験を、以下の方法を使用して実施した。

【0207】

方法 A : ダイオードアレイ検出器を備える Hewlett Packard HP 1100 LC システムに接続された Waters Micromass ZQ 四重極質量分析計で実施された実験。Higgins Clipseus 5 ミクロン C18 100 x 3.0 mm カラム及び 1 ml / 分の流量を使用する。最初の溶媒系は、最初の 1 分間については 0.1 % のギ酸を含む 95 % の水 (溶媒 A) 及び 0.1 % のギ酸を含む 5 % のアセトニトリル (溶媒 B) であり、続いて次の 14 分間にわたって 5 % の溶媒 A 及び 95 % の溶媒 B までの勾配であった。最終溶媒系を、さらに 5 分間にわたって一定に維持した。

【0208】

方法 B : ダイオードアレイ検出器及び 100 位置オートサンプラーを備える Hewlett Packard HP 1100 LC システムに接続された Waters Platform LC 四重極質量分析計で、Phenomenex Luna C18 (2) 30 x 4.6 mm カラム及び 2 ml / 分の流量を使用して実施された実験。溶媒系は、最初の 0.50 分間については 95 % の溶媒 A 及び 5 % の溶媒 B であり、続いて次の 4 分

間にわたって5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまでの勾配であった。最終溶媒系を、さらに0.50分間にわたって一定に維持した。

【0209】

方法C：ダイオードアレイ検出器を備えるAgilent Technologies Series 1200 LCシステムに接続されたAgilent Technologies液体クロマトグラフィー質量分析計で、Zorbax 1.8ミクロンSB-C18 30×2.1mmカラム及び1.5ml/分の流量を使用して実施された実験。最初の溶媒系は、0.05%のトリフルオロ酢酸を含む95%の水(溶媒A)及び0.05%のトリフルオロ酢酸を含む5%のアセトニトリル(溶媒B)であり、続いて次の1.5分間にわたって5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまでの勾配であった。最終溶媒系を、さら

10

【0210】

方法D：ダイオードアレイ検出器及び225位置オートサンプラーを備えるShimadzu LC-10AD LCシステムに接続されたPE Sciex API 150 EX四重極質量分析計で、Kromasil C18 50×4.6mmカラム及び3ml/分の流量を使用して実施された実験。溶媒系は、0.05%のTFAを含む100%の水(溶媒A)及び0.0375%のTFAを含む0%のアセトニトリル(溶媒B)から始まり、次の4分間にわたって10%の溶媒A及び90%の溶媒Bに上昇する勾配であった。最終溶媒系を、さらに0.50分間にわたって一定に維持した。

【0211】

マイクロ波実験を、Personal Chemistry Emrys InitiatorTM又はOptimizerTMを使用して実施した。これは、単一モードの共振子及び動的磁場調整を使用し、これらの両方が、再現性及び制御を与える。40~250の温度が達成され得、そして20barまでの圧力が達成され得る。

20

【0212】

方法E：ダイオードアレイ検出器を備えるAgilent Technologies Series 1200 LCシステムに接続されたAgilent Technologies液体クロマトグラフィー質量分析計で、Zorbax 1.8ミクロンSB-C18 30×2.1mmカラム及び0.6ml/分の流量を使用して実施された実験。最初の溶媒系は、0.05%のトリフルオロ酢酸を含む95%の水(溶媒A)及び0.05%のトリフルオロ酢酸を含む5%のアセトニトリル(溶媒B)であり、続いて次の9.0分間にわたって5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまでの勾配であった。最終溶媒系を、さら

30

【0213】

(実施例1a MEKアッセイ(MEK活性アッセイ))

昆虫細胞中で発現した、構成的に活性化したヒト変異体MEK1を、酵素活性の供給源として、キナーゼアッセイにおける、62.5nMの最終濃度で使用する。

【0214】

このアッセイを、50µMのATPの存在下で、基質としてE. coli中で産生された組換えGST-ERK1を使用して、30分間実施する。この基質のリン酸化を検出し、そしてCisbioにより供給されるHTRF試薬を使用して定量する。これらは、アロフィコシアニン(XL665)に結合した抗GST抗体及びユーロピウムクリプテートに結合した抗ホスホ(Thr202/Tyr204)ERK抗体からなる。抗ホスホ抗体は、Thr202及びTyr204で二重にリン酸化されたERK1を認識する。両方の抗体がERK1に結合する場合(すなわち、基質がリン酸化される場合)、クリプテートからアロフィコシアニンへのエネルギー移動が起こり、続いて340nmで励起し、その結果、蛍光が発し、この蛍光は、産生したリン酸化基質の量に比例する。蛍光を、マルチウェル蛍光計を使用して検出する。

40

【0215】

化合物をDMSOで希釈し、その後、アッセイ緩衝液に添加し、このアッセイにおける

50

最終DMSO濃度は、1%になる。

【0216】

IC₅₀は、所定の化合物がコントロールの50%阻害を達成する濃度として定義される。IC₅₀値は、XLFITソフトウェアパッケージ(バージョン2.0.5)を使用して計算される。

【0217】

(実施例1b MEKアッセイ(MEK活性化アッセイ))

昆虫細胞中で発現した、構成的に活性化したヒト変異体MEK1を、酵素活性の供給源として、キナーゼアッセイにおける、15nMの最終濃度で使用する。

【0218】

このアッセイを、50μMのATPの存在下で、基質としてE. coli中で産生された組換えGST-ERK1を使用して、30分間実施する。この基質のリン酸化を検出し、そしてCisbioにより供給されるHTRF試薬を使用して定量する。これらは、アロフィコシアニン(XL665)に結合した抗GST抗体及びユーロピウムクリプテートに結合した抗ホスホ(Thr202/Tyr204)ERK抗体からなる。これらを、それぞれ4μg/ml及び0.84μg/mlの最終濃度で使用する。抗ホスホ抗体は、Thr202及びTyr204で二重にリン酸化されたERK1を認識する。両方の抗体がERK1に結合する場合(すなわち、基質がリン酸化される場合)、クリプテートからアロフィコシアニンへのエネルギー移動が起こり、続いて340nmで励起し、その結果、蛍光が発し、この蛍光は、産生したリン酸化基質の量に比例する。蛍光を、マルチウェル蛍光計を使用して検出する。

【0219】

化合物をDMSOで希釈し、その後、アッセイ緩衝液に添加し、このアッセイにおける最終DMSO濃度は、1%になる。

【0220】

IC₅₀は、所定の化合物がコントロールの50%阻害を達成する濃度として定義される。IC₅₀値は、XLFITソフトウェアパッケージ(バージョン2.0.5)を使用して計算される。

【0221】

実施例5~19、23~34、36~65及び68~71の化合物は、実施例1a又は1bのいずれかに記載されるアッセイにおいて、5μM未満のIC₅₀を示した。

【0222】

(実施例2 bRafアッセイ(MEK活性化アッセイ))

昆虫細胞中で発現した、構成的に活性化したbRaf変異体を、酵素活性の供給源として使用する。

【0223】

このアッセイを、200μMのATPの存在下で、E. coli中で発現した組換えGST-MEK1を基質として使用して、30分間実施する。基質のリン酸化を検出し、そしてHTRF(試薬は、Cisbioにより供給される)を使用して定量する。これらは、アロフィコシアニン(XL665)に結合した抗GST抗体及びユーロピウムクリプテートに結合した抗ホスホ(Ser217/Ser221)MEK抗体からなる。抗ホスホ抗体は、Ser217及びSer221において二重にリン酸化されたMEK、又はSer217で1箇所リン酸化されたMEKを認識する。両方の抗体がMEKに結合する場合(すなわち、基質がリン酸化される場合)、クリプテートからアロフィコシアニンへのエネルギー移動が起こり、続いて340nmで励起し、その結果、蛍光が発し、この蛍光は、産生したリン酸化基質の量に比例する。蛍光を、マルチウェル蛍光計を使用して検出する。

【0224】

化合物をDMSOで希釈し、その後、アッセイ緩衝液に添加し、このアッセイにおける最終DMSO濃度は、1%になる。

10

20

30

40

50

【0225】

IC₅₀は、所定の化合物がコントロールの50%阻害を達成する濃度として定義される。IC₅₀値は、XLFITソフトウェアパッケージ(バージョン2.0.5)を使用して計算される。

【0226】

このアッセイにおいて、実施例5~6の化合物は、5μM未満のIC₅₀を示した。

【0227】

(実施例3 細胞増殖アッセイ)

化合物を、以下の細胞株を使用して、細胞増殖アッセイにおいて試験する：

HCT116 ヒト結腸直腸癌腫(ATCC)

A375 ヒト悪性黒色腫(ATCC)。

10

【0228】

両方の細胞株を、10% FCSを補充したDMEM/F12(1:1)培地(Gibco)中に、37°Cの5% CO₂加湿インキュベーター内で維持する。

【0229】

細胞を、96ウェルプレートに2,000細胞/ウェルで播種し、そして24時間後、これらの細胞を、0.83% DMSO中の様々な濃度の化合物に曝露する。細胞をさらに72時間増殖させ、そして等体積のCellTiter-Glo試薬(Promega)を各ウェルに添加する。これにより細胞を溶解し、そして放出されたATPの量に比例する(従って、ウェル内の細胞の数に比例する)発光信号を生成する。この発光信号を、マルチウェル発光計を使用して検出し得る。

20

【0230】

EC₅₀は、所定の化合物がコントロールの50%阻害を達成する濃度として定義される。EC₅₀値は、XLFITソフトウェアパッケージ(バージョン2.0.5)を使用して計算される。

【0231】

このアッセイにおいて、実施例5~8、10~11、13、15~16、23~27、31、33、36~49、54、56~59、61及び63~65の化合物は、いずれの細胞株においても10μM未満のEC₅₀を示した。

【0232】

(実施例4 ホスホ-Erk細胞ベースアッセイ)

化合物を、細胞ベースのホスホ-Erk ELISAにおいて、以下の細胞株を使用して試験する：

HCT116 ヒト結腸直腸癌腫(ATCC)

A375 ヒト悪性黒色腫(ATCC)。

30

【0233】

両方の細胞株を、10% FCSを補充したDMEM/F12(1:1)培地(Gibco)中に、37°Cの5% CO₂加湿インキュベーター内で維持する。

【0234】

細胞を、96ウェルプレートに2,000細胞/ウェルで播種し、そして24時間後、これらの細胞を、0.83% DMSO中の様々な濃度の化合物に曝露する。細胞をさらに2時間又は24時間増殖させ、ホルムアルデヒド(最終2%)で固定し、そしてメタノールを用いて透過化する。TBST-3% BSAでブロックした後に、固定した細胞を一次抗体(ウサギ由来の抗ホスホErk)と一緒に4°Cで一晩インキュベートする。細胞をヨウ化プロピジウム(DNA蛍光色素)と一緒にインキュベートし、そして細胞p-Erkの検出を、蛍光性Alexa Fluor 488色素(Molecular probes)に結合した抗ウサギ二次抗体を使用して実施する。蛍光を、Acumen Explorer(TTP Labtech)(レーザー走査マイクロプレートサイトメーター)を使用して分析し、そしてAlexa Fluor 488信号をPI信号(細胞数に比例する)に対して標準化する。

40

50

【0235】

EC₅₀は、所定の化合物がベースラインと最大応答との間の半分の信号を達成する濃度として定義される。EC₅₀値は、X L f i tソフトウェアパッケージ(バージョン2.0.5)を使用して計算される。

【0236】

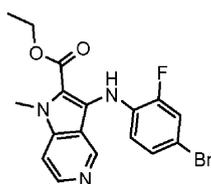
このアッセイにおいて、実施例5~8、10~11、13、15~17、23~31、33、34、36~50、54、56~59及び61~65の化合物は、これらの細胞株のいずれかにおいても10 μM未満のEC₅₀を示した。

【0237】

アザインドリルコアの合成

3-(4-プロモ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

【化45】



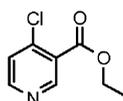
10

20

【0238】

(工程1: 4-クロロ-ニコチン酸エチル)

【化46】



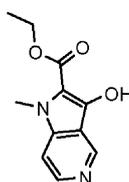
4-クロロ-ニコチン酸(3.0g, 19.0mmol)の塩化チオニル(50ml)中の懸濁物を、90分間加熱還流した。周囲温度まで冷却した後に、この溶液を濃縮乾固させ、次いでトルエン(2x50ml)と共沸して、固体を得た。得られた固体をエタノール(25ml)及びDIPEA(15ml)の冷(0℃)溶液に少しずつ添加した。この反応物を室温で4時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮した後に、水(75ml)を添加した。この溶液を酢酸エチル(2x75ml)で抽出し、次いで合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濃縮して、表題化合物を褐色油状物として得た(3.3g, 94%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) 9.03(s, 1H), 7.58(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41(dd, J = 5.4 Hz, 0.5 Hz, 1H), 4.45(q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.43(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

30

【0239】

(工程2: 3-ヒドロキシ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル)

【化47】



無水DMF(40ml)中のエチル4-クロロ-ニコチン酸エチル(2.05g, 11.0mmol)及びサルコシンエチルエステル塩酸塩(4.75g, 30.9mmol)

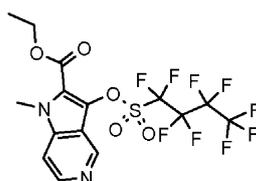
50

の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で、水素化ナトリウム (59.6 mmol, 油中60%分散物, 2.39 g) を、20分間にわたって少しずつ添加した。添加完了後、この混合物を1.5時間にわたって80 に加熱した。次いで炭酸カリウム (1.52 g, 11.0 mmol) を添加し、混合物をさらに2時間加熱した。次いで、この反応混合物を、水 (5 ml) の添加によりクエンチし、その後濃縮して残渣を得た。その残渣を酢酸エチル (100 ml) と水 (100 ml) との間で分配した。これらの層を分離し、そしてその水相を0 まで冷却し、濃縮HClの添加によりpHを7に調節した。この水相を一晩熟成させ、その結果得られた沈降物をろ過し、水で洗浄し、そして60 の真空下で乾燥させ、白色固体 (700 mg, 15%) を得た。LCMS (方法B) : $R_T = 1.82$ 分, $M + H^+ = 221$ 。

10

【0240】

(工程3: 1-メチル-3-(ノナフルオロブタン-1-スルホニルオキシ)-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル)
【化48】



20

DCM (10 ml) 中の3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (695 mg, 3.16 mmol) 及びDMA P (19 mg, 0.16 mmol) の攪拌溶液に、0 で、DIPEA (1.35 mL, 7.58 mmol) 及びノナフルオロブチルスルホニルフルオリド (0.74 mL, 4.10 mmol) を添加した。10分後、この反応物を室温まで温め、そしてさらに4.5時間攪拌した。この反応混合物をDCM (50 ml) で希釈し、そして水 (30 ml) で洗浄した。その有機相を単離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして、黄色油状物を得た。この油状物をフラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC, ペンタン: 酢酸エチル, 100:0から60:40までの勾配) により精製して、表題化合物を無色油状物として得、これは、静置すると結晶化した (1.43 g, 90%)。LCMS (方法B) : $R_T = 3.28$ 分, $M + H^+ = 505$ 。

30

【0241】

(工程4: 3-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル)

1-メチル-3-(ノナフルオロブタン-1-スルホニルオキシ)-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (800 mg, 1.58 mmol)、4-ブromo-2-フルオロアニリン (360 mg, 1.89 mmol)、Pd₂dba₃ (144 mg, 0.16 mmol)、Xantphos (182 mg, 0.32 mmol) 及びDBU (538 µl, 3.79 mmol) の、トルエン (8 ml) 中の脱気溶液を、120 で5分間のマイクロ波照射に供した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いで酢酸エチル (100 ml) で希釈した。得られた溶液を水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、固体残渣を得た。その固体残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC, ペンタン: ジエチルエーテル, 100:0から60:40までの勾配) により精製して、表題化合物を黄色固体として得た (210 mg, 34%)。LCMS (方法B) : $R_T = 2.33$ 分, $M + H^+ = 392 / 394$ 。

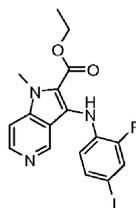
40

【0242】

3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

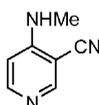
50

【化49】



工程1： 4 - メチルアミノ - ニコチノニトリル
【化50】

10



4 - クロロニコチノニトリル (45.0 g, 324 mmol) を水 (250 mL) 及び 41% のメチルアミン水溶液 (250 mL) 中に懸濁させた。得られた混合物を 90 °C で 1 時間攪拌しながら加熱した後、混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (×2) で抽出した。組み合わせた有機層を水と続いてブラインで洗浄し、ついで乾燥 (MgSO₄) させ、蒸発させて残留物を得た。ジエチルエーテルでの残留物の粉碎により、表題化合物 (40.4 g, 93%) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 2.98 (3H, d, J = 5.1 Hz), 5.20 (1H, br s), 6.53 (1H, d, J = 6.13 Hz), 8.35 (1H, d, J = 6.13 Hz), 8.43 (1H, s)。

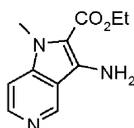
20

【0243】

工程2： 3 - アミノ - 1 - メチル - 1H - ピロロ[3, 2-c]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化51】

30



水素化ナトリウム (9.0 g, 60% 分散体, 225 mmol) を DMF (150 mL) に懸濁させ、0 - 5 °C まで冷却した。DMF (100 mL) 中の 4 - メチルアミノ - ニコチノニトリル (20.0 g, 150 mmol) の溶液を約 20 分かけて滴下して加え、得られた混合物を 30 分攪拌して冷却し、ついで DMF (50 mL) 中のプロモ酢酸エチル (34.0 g, 225 mmol) で処理した。該溶液を 1 時間かけて室温まで温めた。混合物を酢酸エチルと水の間で分配し、水成分を酢酸エチルで更に抽出した。組み合わせた有機層を水 (×2)、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、蒸発させた。得られた残留物を酢酸エチルで粉碎して、表題化合物 (12.2 g, 37%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.09 (2H, br s), 7.10 (1H, dd, 1H, J = 6.1, 1.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.88 (1H, d, J = 1.0 Hz)。

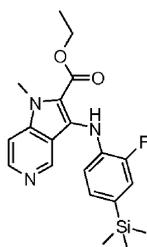
40

【0244】

工程3： 3 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ) - 1 - メチル

50

- 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル
【化 5 2】



10

3 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 5 g , 1 1 4 m m o l) , トリフルオロメタンスルホン酸 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルエステル (4 7 . 0 g , 1 4 9 m m o l) , $Pd_2(dba)_3$ (5 . 0 g , 5 . 5 m m o l) , Xantphos (6 . 5 g , 1 1 . 3 m m o l) 及び炭酸セシウム (7 4 . 5 g , 2 2 8 m m o l) をトルエン (5 0 0 m L) に懸濁させ、フラスコから気体を抜きアルゴンをパージした。反応混合物を還流しながら 1 8 時間加熱した。混合物を冷却し、セライト (登録商標) で濾過し、トルエンで洗浄した。濾液を真空蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 勾配 DCM 中 0 - 1 0 % MeOH) にかけて表題化合物 (3 7 . 4 g , 8 5 %) を黄色固形物として得た。¹H NMR ($CDCl_3$) 8 . 7 9 (1 H , d , $J = 1 . 1$ Hz) , 8 . 3 9 (1 H , d , $J = 6 . 1$ Hz) , 7 . 6 0 (1 H , s , br) , 7 . 2 5 (0 . 5 H , s) , 7 . 2 2 (1 H , s) , 7 . 2 1 (0 . 5 H , d , $J = 1 . 0$ Hz) , 7 . 1 4 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 4 . 4 2 (2 H , q , $J = 7 . 0$ Hz) , 3 . 9 7 (3 H , s) , 1 . 4 4 (3 H , t , $J = 7 . 0$ Hz) , 0 . 2 6 (9 H , s) 。

20

【 0 2 4 5 】

工程 4 : 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

CH_2Cl_2 (5 0 0 m L) 中の 3 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (3 7 . 0 g , 9 6 . 0 m m o l) の溶液を 0 - 5 まで冷却し、一塩化ヨード溶液 (2 1 1 m L , CH_2Cl_2 中に 1 M) を滴下して処理した。混合物を放置して温め、攪拌を 1 時間続けた。溶液をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空蒸発させた。得られた残留物を酢酸エチルで粉碎して、表題化合物 (2 1 . 8 g , 5 2 %) を黄色固形物として得た。LCMS (B 法) : $R_T = 2 . 4 8$ 分 , $M + H^+ = 4 4 0$ 。

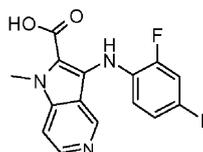
30

【 0 2 4 6 】

3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸

【化 5 3】

40



3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (8 8 m g , 0 . 2 0 m m o l) 、 1 M の水酸化ナトリウム水溶液 (2 2 0 μ l) 及び IMS (3 m l) の混合物を 6 5 度

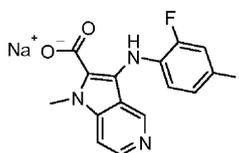
50

2時間加熱した。雰囲気温度まで冷却した後、溶媒を蒸発させ、得られた残留物を水に溶解させ、溶液のpHを、1NのHCl溶液を添加して7に調節した。沈殿した固形物を濾過によって集め、水(2mL)とついでジエチルエーテル(2mL)で洗浄し、空気乾燥させて、表題化合物を黄色固形物として得た(80mg, 92%)。LCMS(B法): $R_T = 2.11$ 分, $M + H^+ = 412$ 。

【0247】

3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩

【化54】



10

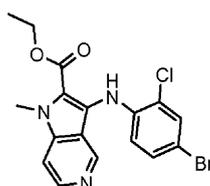
水酸化ナトリウム(39mg, 1.0mmol)を、IMS(6ml)中の3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(400mg, 0.91mmol)の懸濁液に加え、反応物を60で5時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、表題化合物を黄色固形物として得た(439mg, 100%)。LCMS(B法): $R_T = 2.19$ 分, $M - Na + H^+ = 412$ 。

20

【0248】

3-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

【化55】



30

トルエン(8ml)中の1-メチル-3-(ノナフルオロブタン-1-スルホニルオキシ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(500mg, 0.99mmol), 4-ブromo-2-クロロaniline(246mg, 1.19mmol), Pd_2dba_3 (91mg, 0.10mmol), Xantphos(114mg, 0.20mmol)及びDBU(352μl, 2.48mmol)の脱ガス溶液を120で5分間のマイクロ波照射にかけた。反応混合物を雰囲気温度まで冷却した後、酢酸エチル(100ml)で希釈した。得られた溶液を水(30ml)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、真空濃縮して油を得た。油をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, シクロヘキサン:酢酸エチル, 勾配90:10から0:100)により精製して、表題化合物を黄色固形物として得た(140mg, 35%)。 $^1H NMR$ ($CDCl_3$, 400MHz) 8.75(d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.41(d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.54(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.19-7.27(m, 2H), 6.94(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.44(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 1.44(t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

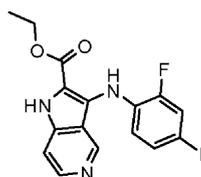
40

【0249】

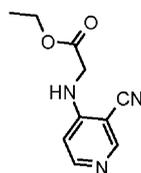
3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリ

50

ジン - 2 - カルボン酸エチルエステル
【化 5 6】



工程 1 : エチル - (4 - (3 - シアノピリジン) グリシネート
【化 5 7】

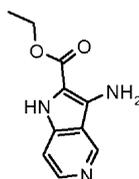


エチルグリシネート塩酸塩 (60 . 5 g , 432 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム (25 . 5 g , 302 mmol) を 95 % EtOH に懸濁させ、混合物を 1 時間還流して加熱した。ついで、4 - クロロニコチノニトリル (6 . 0 g , 43 . 2 mmol) を加え、混合物を還流して更に 5 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、得られた残留物を水 (60 mL) で希釈し、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。有機相を組み合わせた後、水 (20 mL) と続いてブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、蒸発させて褐色の油を得た。該油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Si - PPC , DCM : MeOH , 勾配 100 : 1 から 95 : 5) で精製した。適切な画分を集め、濃縮乾固して、残留物を再結晶化 (EtOAc / シクロヘキサン) して、表題化合物を白色固形物として得た (3 . 99 g , 45 %) 。²⁰ ³⁰ ¹H NMR (CDCl₃ , 400 MHz) 8 . 50 (s , 1 H) , 8 . 38 (dd , J = 6 . 0 Hz , 0 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 44 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 5 . 62 (br t , 1 H) , 4 . 30 (q , J = 7 . 1 Hz , 2 H) , 4 . 02 (d , J = 5 . 3 Hz , 2 H) , 1 . 33 (t , J = 7 . 1 Hz , 3 H) 。

【 0 2 5 0 】

工程 2 : 3 - アミノ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

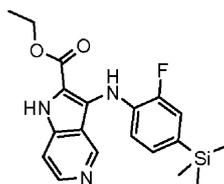
【化 5 8】



EtOH (60 mL) 中のエチル - 4 - (3 - シアノピリジン) グリシネート (2 . 47 g , 12 . 1 mmol) の溶液に窒素下でナトリウムエトキシド (0 . 90 g , 13 . 3 mmol) を加え、混合物を 1 時間還流して加熱した。混合物を放置して室温まで冷却した後、水 (3 mL) 及び飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) を添加して反応を停止させた。溶媒を真空濃縮して残留物を得、これを水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、蒸発させて、表題化合物を褐色固形物として得た (1 . 35 g , 55 %) 。 LCMS (B 法) : R_T = 0 . 61 分 , M + H⁺ = 206 。⁴⁰ ⁵⁰

【0251】

工程3：3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル
【化59】



10

トルエン(6ml)中の3-アミノ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(200mg, 0.98mmol), トリフルオロメタンスルホン酸2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルエステル(324mg, 1.02mmol), Pd₂dba₃(44mg, 0.048mmol), Xantphos(56mg, 0.098mmol)及びCs₂CO₃(636mg, 1.95mmol)の脱ガス溶液を150℃で20分間のマイクロ波照射にかけた。反応混合物を雰囲気温度まで冷却した後、EtOAc(100ml)で希釈した。得られた溶液を水(60ml)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空濃縮して黒色の油を得た。該油をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, シクロヘキサン:EtOAc, 勾配90:10から20:80)によって精製して、表題化合物を褐色固形物として得た(152mg, 42%)。LCMS(B法): R_T = 2.65分, M+H⁺ = 372。

20

【0252】

工程4：3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

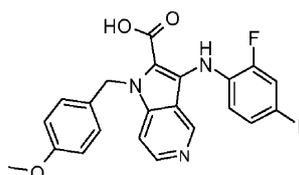
DCM(5mL)中の3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(140mg, 0.343mmol)の冷却された(-10℃)溶液に、一塩化ヨード(DCM中に1M, 0.90mL)を10分かけて滴下して加えた。添加完了時に、混合物を雰囲気温度で20分間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(3mL)を添加して反応を停止させた。溶液をDCM(50mL)と水(10mL)の間で分配させた。有機層を分離し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、蒸発させて黄色固形物を得た。固形物をジエチルエーテルで粉碎し、濾過し、空気乾燥させて、表題化合物を黄色固形物として得た(148mg, 85%)。LCMS(B法): R_T = 2.37分, M+H⁺ = 426。

30

【0253】

3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸

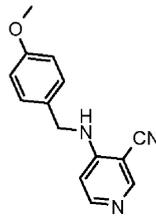
【化60】



40

工程1：4-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-ニコチノニトリル

【化61】



プロパン - 2 - オール (20 mL) 中の 4 - クロロニコチノニトリル (1.00 g , 7.22 mmol) , 4 - メトキシベンジルアミン (1.03 mL , 7.94 mmol) 及び炭酸カリウム (1.20 g , 8.66 mmol) の溶液を還流下で 18 時間加熱した。溶媒を真空濃縮して、残留物を EtOAc (150 mL) と水 (50 mL) の間で分配した。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、蒸発させて褐色の油を得た。その油を H - MN に前もって吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Si - PPC , シクロヘキサン : EtOAc , 勾配 80 : 20 から 0 : 100) によって精製して、表題化合物を白色固形物として得た (1.61 g , 93%) 。¹H NMR (CDCl₃ , 300 MHz) 8.46 (d , J = 0.7 Hz , 1H) , 8.30 (dd , J = 6.1 Hz , 0.7 Hz , 1H) , 7.24 (dd , J = 8.6 Hz , 2.1 Hz , 2H) , 6.92 (dd , J = 8.6 Hz , 2.1 Hz , 2H) , 6.55 (d , J = 6.1 Hz , 1H) , 5.35 (br t , 1H) , 4.40 (d , J = 5.6 Hz , 2H) , 3.82 (s , 3H) 。

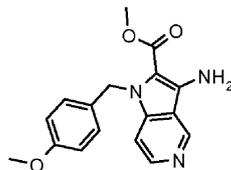
10

20

【0254】

工程 2 : 3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化62】



DMF 中の 4 - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 3 - シアノピリジン (800 mg , 3.34 mmol) 及びブromo酢酸メチル (0.37 mL , 4.02 mmol) の冷却 (0) 溶液を、15 分かけて水素化ナトリウム (油中に 60% w/w , 161 mg , 4.02 mmol) を少しずつ用いて処理した。混合物を雰囲気温度まで温めて 15 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) を添加して反応を停止させ、溶媒を蒸発させた。得られた残留物を EtOAc (100 mL) 、水 (50 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 溶液 (5 mL) の間で分配した。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、蒸発させて褐色の油を得た。該油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Si - PPC , DCM : MeOH , 勾配 100 : 0 から 85 : 15) によって精製して、表題化合物をオフホワイトの固形物として得た (401 mg , 39%) 。LCMS (B 法) : R_T = 1.33 分 , M + H⁺ = 312 。

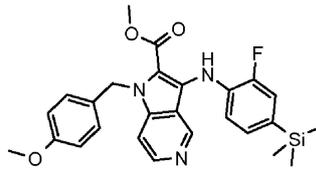
30

40

【0255】

工程 3 : 3 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ) - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化63】



3 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン
 - 2 - カルボン酸メチルエステル (200 mg , 0.64 mmol) トルエン (6 mL)
 に溶解させ、それに Cs_2CO_3 (417 mg , 1.28 mmol) とトリフルオロメタ
 ンスルホン酸 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルエステル (263 mg ,
 0.83 mmol) を加え、混合物を窒素で脱ガスした後、 Pd_2dba_3 (29 mg ,
 0.032 mmol) と Xantphos (37 mg , 0.064 mmol) を添加した
 。混合物を 18 時間の間、105 に加熱し、雰囲気温度まで冷却した後、 EtOAc (50 mL) と水 (30 mL) の間で分配した。有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) さ
 せ、濾過し、蒸発させて、黒色油を得た。その油をフラッシュシリカカラムクロマトグラ
 フィー (Si-PPC , シクロヘキサン : EtOAc , 勾配 90 : 10 から 40 : 60)
 によって精製して、表題化合物を淡い褐色の固形物として得た (269 mg , 88%) 。
 LCMS (B法) : $R_T = 2.81$ 分 , $M + H^+ = 478$ 。

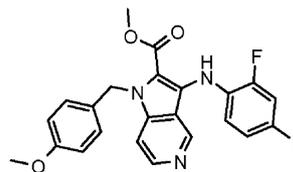
10

20

【0256】

工程 4 : 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - (4 - メトキシ - ベ
 ンジル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化64】



DCM (5 mL) 中の 3 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ)
) - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カル
 ボン酸メチルエステル (269 mg , 0.56 mmol) の冷却 (- 10) 溶液に一塩
 化ヨード (DCM 中に 1 M , 1.13 mL) を 10 分かけて滴下して加えた。混合物を雰
 囲気温度まで温め、20 分攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (1 mL) を添加し
 て反応を停止させた。その溶液を DCM (30 mL) と水 (20 mL) の間で分配し、有
 機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、蒸発させて、オレンジ色の油を得た
 。該油をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー (Si-PPC , シクロヘキサン :
 EtOAc , 勾配 90 : 10 から 40 : 60) で精製して、表題化合物を黄色固形物とし
 て得た (240 mg , 80%) 。LCMS (B法) : $R_T = 2.59$ 分 , $M + H^+ = 532$ 。

30

40

【0257】

工程 5 : 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - (4 - メトキシ - ベ
 ンジル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸

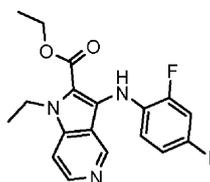
3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル)
) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (196 mg
 , 0.37 mmol) 、 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (443 μl) 及び IMS (4 mL)
) の混合物を 2.5 時間かけて 65 で加熱した。雰囲気温度まで冷却した後、溶媒を蒸
 発させ、残留物を水に溶解させ、溶液の pH を、1 N の HCl 溶液の添加によって 7 に調

50

節した。沈殿した固形物を濾過によって集め、水 (5 m L) , 酢酸エチル (2 m L) 及びペンタン (2 m L) で洗浄し、ついで空気乾燥させて、表題化合物を黄色固形物として得た (170 m g , 89 %)。LCMS (A 法) : $R_T = 7.22$ 分, $M + H^+ = 518$ 。

【0258】

1 - エチル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル
【化65】



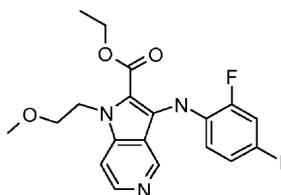
10

DMF中の3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (210 m g , 0.49 m m o l) , 炭酸カリウム (82 m g , 0.59 m m o l) 及びヨウ化エチル (44 μ l , 0.54 m m o l) の混合物を55 で2時間加熱した。混合物を雰囲気温度まで冷却した後、蒸発させた。残留物をEtOAc (50 m L) と水 (15 m L) の間で分配した。有機相を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、蒸発させて油を得た。該油をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー (Si - PPC , ペンタン : EtOAc , 勾配100 : 0 から40 : 60) で精製して、表題化合物を黄色固形物として得た (80 m g , 36 %)。LCMS (B 法) : $R_T = 2.52$ 分, $M + H^+ = 454$ 。

20

【0259】

3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル
【化66】



30

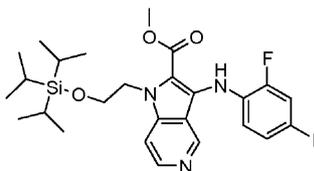
DMF (5 m L) 中の3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル (234 m g , 0.55 m m o l) , 炭酸カリウム (91 m g , 0.66 m m o l) , ヨウ化ナトリウム (103 m g , 0.69 m m o l) 及び1-プロモ-2-メトキシ-エタン (0.057 m L , 0.61 m m o l) の混合物を90 で2日間攪拌した。これを室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。有機層を分離した後、水と続いてブラインで洗浄し、ついで乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮して残留物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (Si - PPC , エーテル : ペンタン , 勾配20 : 80 から50 : 50) によって精製して表題化合物を黄色油として得た (44 m g , 16 %)。LCMS (B 法) : $R_T = 2.56$ 分, $M + H^+ = 483$ 。

40

【0260】

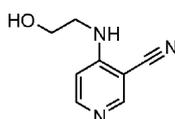
3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(2-トリイソプロピルシリルオキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

【化67】



工程1：4 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - ニコチノニトリル

【化68】



10

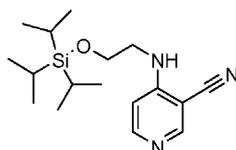
イソプロパノール中のエタノールアミン (0 . 6 0 m L , 1 0 . 0 m m o l) , 4 - クロロニコチノニトリル (1 . 3 8 g , 1 0 . 0 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 7 4 m L , 1 0 . 0 m m o l) の混合物を 2 . 5 時間還流下で加熱した。これを室温まで冷却し、メタノールで前もって調整した 5 0 g の S C X - 2 カートリッジに充填した。該カートリッジをメタノールと、ついでメタノール中に 2 M のアンモニア溶液で溶出させた。適切な画分を集めた後、溶媒を蒸発させて、表題化合物をベージュ色の固形物として得た (1 . 2 0 g , 7 4 %) 。 ¹ H N M R (d₆ - D M S O , 4 0 0 M H z) 8 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 6 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (b s , 1 H) , 6 . 7 7 (d , J = 6 . 3 H z , 1 H) , 4 . 8 4 (b s , 1 H) , 3 . 5 5 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 3 . 3 1 (d t , J = 6 . 0 H z , 6 . 0 H z , 2 H) 。

20

【0261】

工程2：4 - (2 - トリイソプロピルシラニルオキシ - エチルアミノ) - ニコチノニトリル

【化69】



30

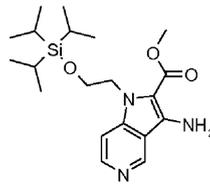
D M F (1 5 m L) 中の 4 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - ニコチノニトリル (5 0 0 m g , 3 . 0 7 m m o l) 及びイミダゾール (2 5 0 m g , 3 . 6 8 m m o l) の溶液に塩化トリイソプロピルシリル (0 . 7 2 3 m L , 3 . 3 7 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。ついで、混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を分離し、プラインで洗浄し、乾燥 (N a₂ S O₄) させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i - P P C , ペンタン : エーテル , 勾配 5 0 : 5 0 から 3 0 : 7 0) によって精製して、表題化合物を白色固形物として得た (7 5 3 m g , 7 7 %) 。 L C M S (B 法) : R_T = 2 . 9 2 分 , M + H⁺ = 3 2 0 。

40

【0262】

工程3：3 - アミノ - 1 - (2 - トリイソプロピルシラニルオキシ - エチル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化70】



0 で不活性雰囲気下でDMF中の4-(2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチルアミノ)-ニコチノニトリル(6.4g, 20mmol)の溶液に45分の時間をかけて段階的に水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散体, 880mg, 22mmol)を加えた。温度を10以下に維持し、反応混合物を15分間攪拌した。プロモ酢酸メチル(2.0mL, 22mmol)を反応混合物に加え、これを室温にして18時間攪拌した。水性塩化アンモニウム(1M溶液, 約100mL)を反応混合物に加え、これを酢酸エチル中に抽出させた。有機層を分離し、水とついでブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、濃縮して残留物を得た。該残留物をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, EtOAc:MeOH, 勾配100:0から90:10)で精製して、表題化合物を褐色固形物として得た(1.19g, 15%)。LCMS(B法):R_T=2.79分, M+H⁺=392。

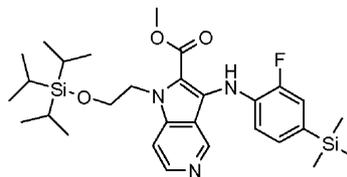
10

【0263】

工程4:3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-1-(2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

20

【化71】



トルエン(30mL)中の3-アミノ-1-(2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(1.41g, 3.61mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルエステル(1.48g, 4.69mmol)、Pd₂dba₃(165mg, 0.18mmol)、Xantphos(208mg, 0.36mmol)及びCs₂CO₃(2.35g, 7.21mmol)の脱ガス溶液を還流まで加熱した後、16時間攪拌した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却した後、EtOAcで希釈し、セライトパッドを通して濾過した。得られた溶液を真空濃縮して黒色の油を得た。該油をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, ペンタン:エーテル, 勾配100:0から0:100)で精製して、表題化合物を黄色油として得た(1.78g, 88%)。LCMS(B法):R_T=3.76分, M+H⁺=558。

30

40

【0264】

工程5:3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

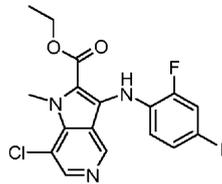
DCM(35mL)中の3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-1-(2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(1.78g, 3.20mmol)の冷却(0)溶液に10分かけて一塩化ヨード(DCM中に1M, 6.40mL)を滴下して加えた。混合物を1時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を添加して反応を停止させた。その溶液を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウムの飽和溶液との間で分配した。有機

50

層を分離し、水とついでブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) をさせ、濾過し、蒸発させて残留物を得た。該残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC, シクロヘキサン: 酢酸エチル, 勾配 100:0 から 0:100) によって精製して表題化合物を黄色油として得た (1.52 g, 79%)。LCMS (B法): $R_T = 3.47$ 分, $M+H^+ = 612$ 。

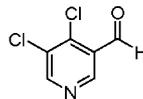
【0265】

7-クロロ-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル
【化72】



10

工程1: 4,5-ジクロロピリジン-3-カルバルデヒド
【化73】



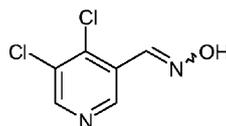
20

-40にてTHF (60 ml) 中のジイソプロピルアミン (10.73 ml, 75.9 mmol) の溶液に n-ブチルリチウム (47.45 ml, 75.9 mmol, ヘキサン中 1.6 M) を加え、溶液を -40 で 15 分間攪拌した後、-70 に冷却した。THF (30 ml) 中の 3,4-ジクロロピリジン (10.7 g, 72.3 mmol) の溶液を滴下して加えて温度を -65 以下に維持した。反応物を -70 で 2 時間攪拌した後、DMF (6.74 ml, 86.8 mmol) を添加した。ついで、反応物を -40 で 1 時間攪拌し、ついで -5 まで温めた後、3 分かけてすばやく攪拌しながら飽和塩化アンモニウム溶液 (50 ml) を注意して添加した。ついで、混合物を飽和塩化アンモニウム (150 ml) とジクロロメタン (150 ml) の間で分配し、層を分離させた。水性層をジクロロメタン (2 x 100 ml) で抽出し、組み合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、真空濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC, ジクロロメタン: 酢酸エチル 勾配 100:0 から 94:6) によって精製して、表題化合物を白色の蠟状固形物として得た (8.01 g, 63%)。

30

【0266】

工程2: 4,5-ジクロロピリジン-3-カルバルデヒドオキシム
【化74】



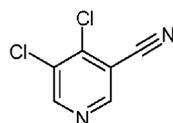
40

エタノール (50 ml) 中の 4,5-ジクロロピリジン-3-カルバルデヒド (8.01 g, 45.51 mmol) の溶液を水 (50 ml) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.48 g, 50.06 mmol) の迅速に攪拌した溶液に添加した。反応物を室温で 45 分攪拌した後、酢酸エチル (100 ml) と水 (100 ml) との間で分配した。水性層を酢酸エチル (2 x 50 ml) で抽出し、組み合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、真空濃縮して、表題化合物を白色固形物として得た (8.3 g, 96%)。

【0267】

50

工程 3 : 4, 5 - ジクロロニコチノニトリル
【化 7 5】

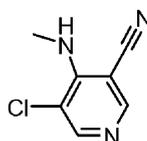


ジクロロメタン (1 5 0 m l) 中の 4, 5 - ジクロロピリジン - 3 - カルバルデヒドオキシム (7 . 8 4 g , 4 1 . 0 5 m m o l) の懸濁液にカルボニルジイミダゾール (7 . 9 9 g , 4 9 . 2 6 m m o l) を加えた。ついで、混合物を還流まで 1 . 5 時間加熱した後、冷却し、飽和水性重炭酸ナトリウム (7 0 m l) 及び水 (7 0 m l) を用いて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i - P P C , シクロヘキサン : ジクロロメタン 勾配 2 0 : 8 0 から 0 : 1 0 0) によって精製して、表題化合物を白色固形物として得た (0 . 5 3 g , 7 2 %) 。 L C M S (B 法) : R_T = 2 . 8 6 分 , イオンは存在せず。

10

【 0 2 6 8 】

工程 4 : 5 - クロロ - 4 - メチルアミノ - ニコチノニトリル
【化 7 6】



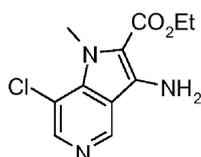
20

4, 5 - ジクロロニコチノニトリル (5 0 0 m g , 2 . 8 9 m m o l) を 4 1 % のメチルアミン水溶液 (5 m l) に懸濁させた。得られた混合物を約 3 0 分かけて攪拌しながら 6 0 °C まで加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と続いてブラインで洗浄した後、乾燥 (M g S O₄) させ蒸発させて、表題化合物 (3 4 0 m g , 7 0 %) を白色固形物として得た。¹H NMR (C D C l₃) 8 . 3 9 (1 H , s) , 8 . 2 9 (1 H , s) , 5 . 5 0 (1 H , s , b r) , 3 . 4 3 (3 H , d , J = 5 . 5 H z) 。

30

【 0 2 6 9 】

工程 5 : 3 - アミノ - 7 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル
【化 7 7】



40

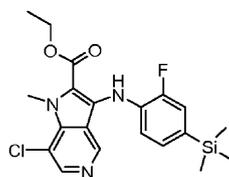
5 - クロロ - 4 - メチルアミノ - ニコチノニトリル (3 4 0 m g , 2 . 0 2 m m o l) を D M F (5 m l) に溶解させ、溶液を氷浴で冷却した。この溶液を水素化ナトリウム (1 2 0 m g , 油中 6 0 % , 3 . 0 3 m m o l) で少しずつ処理した。氷浴を取り除き、室温で 1 5 分間攪拌を継続した後、混合物をブromo酢酸エチル (5 0 8 m g , 3 . 0 3 m m o l) で処理した。ついで、反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を分離し、水と続いてブラインで洗浄した後、乾燥 (M g S O₄) させ、蒸発させて固形物を得た。得られた固形物をジエチルエーテルで粉砕して表題化合物 (3 0 8 m g , 6 0 %) をクリーム状固形物として得た。¹H NMR (C D C l₃) 8 . 9 0 (1 H , s) , 8 . 2

50

6 (1H, s), 8.26 (1H, s, br), 4.43 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.28 (3H, s), 1.44 (3H, t, J = 7.0 Hz)。

【0270】

工程6：7-クロロ-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル
【化78】



10

トルエン(10ml)中の3-アミノ-7-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(300mg, 1.18mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルエステル(486mg, 1.53mmol)、Pd₂dba₃(54mg, 0.06mmol)、Xantphos(68mg, 0.118mmol)及びCs₂CO₃(770mg, 2.36mmol)の脱ガス溶液を還流まで加熱した後、16時間攪拌した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却した後、セライト(登録商標)パッドを通して濾過し、トルエンで洗淨した。得られた溶液を真空濃縮して油を得た。該油をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, シクロヘキサン:酢酸エチル, 勾配95:5から90:10)によって精製して、表題化合物をガム状物として得た(370mg, 74%)。¹H NMR(CDCl₃) 8.64(1H, s), 8.31(1H, s), 7.47(1H, s, br), 7.23(1H, dd, J = 1.5, 11.0 Hz), 7.10(1H, dd, J = 1.0, 8.0 Hz), 6.97(1H, t, J = 8.0 Hz), 4.42(2H, q, J = 7.0 Hz), 4.35(3H, s), 1.43(3H, t, J = 7.0 Hz), 0.29(s, 9H)。

20

【0271】

工程7：7-クロロ-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

30

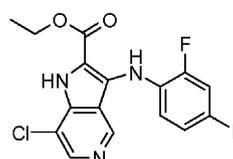
DCM(50mL)中の7-クロロ-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(3.25g, 7.74mmol)の冷却(0℃)溶液に15分かけて一塩化ヨード(DCM中1M, 17.0mL)を滴下して加えた。混合物を雰囲気温度まで温めた後、酢酸エチルとチオ硫酸ナトリウムの飽和溶液との間で分配した。有機層を分離し、水と続いてブラインで洗淨し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、蒸発させて残留物を得た。該残留物をジエチルエーテルで粉砕して、表題化合物を黄色固形物として得た(2.62g, 73%)。LCMS(B法): R_T = 3.95分, M + H⁺ = 474。

【0272】

40

7-クロロ-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

【化79】

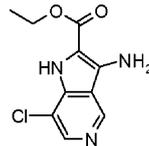


工程1：3-アミノ-7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン

50

酸エチルエステル

【化80】



I M S (5 0 m l) 中の 4 , 5 - ジクロロニコチノニトリル (3 . 0 g , 1 7 . 3 m m o l)、グリシンエチルエステル塩酸塩 (7 . 2 g , 5 2 . 0 m m o l) 及び炭酸水素ナトリウム (9 . 0 6 g , 1 0 4 m m o l) の混合物を還流させて16時間加熱した。ついで、冷却した反応混合物を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水と続くブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、真空濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで粉碎して表題化合物を淡黄色の固形物として得た (3 . 5 8 g , 8 6 %)。¹ H N M R (C D C l ₃) 8 . 8 0 (1 H , s) , 8 . 3 6 (1 H , s) , 4 . 9 7 (2 H , s , b r) , 4 . 4 4 (2 H , q , J = 7 . 0 H z) , 1 . 4 4 (3 H , t , J = 7 . 0 H z) 。

10

【0273】

工程2：7 - クロロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル
【化81】

20



トルエン (1 8 m l) 中の 3 - アミノ - 7 - クロロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1 . 0 g , 4 . 1 8 m m o l) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルエステル (1 . 4 5 g , 4 . 5 9 m m o l) の溶液に炭酸セシウム (1 . 9 0 g , 5 . 8 5 m m o l) を加えた後、混合物からガスを抜いた。P d ₂ d b a ₃ (3 8 2 m g , 0 . 4 1 8 m m o l) と X a n t p h o s (4 8 2 m g , 0 . 8 3 5 m m o l) を次に添加し、容器にアルゴンを一気に流した。得られた反応混合物を31分マイクロ波照射下で150 に加熱し、冷却し、H y f l o で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、有機層を乾燥 (M g S O ₄) し、真空濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i - P P C , ジクロロメタン：酢酸エチル勾配 1 : 0 から 5 : 1) によって精製して、表題化合物を淡い黄色固形物として得た (0 . 8 4 g , 5 0 %)。L C M S (B 法) : R _T = 3 . 7 5 分 , M + H ⁺ = 4 0 6 。

30

【0274】

工程3：7 - クロロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

- 1 0 にてジクロロメタン (2 0 m l) 中の 7 - クロロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (0 . 9 1 g , 2 . 2 5 m m o l) の溶液に一塩化ヨード (4 . 9 5 m l , 4 . 9 5 m m o l , ジクロロメタン中の 1 M 溶液) を加え、得られた混合物を - 1 0 から 0 で 2 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液 (2 5 m l) を添加し、混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム (4 0 m l) に注いだ。水性層を酢酸エチル (3 × 3 5 m l) で抽出し、組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥

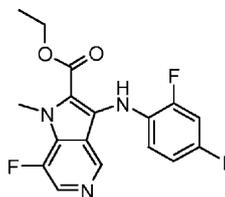
40

50

させ、真空濃縮した。得られた残留物をジクロロメタン：シクロヘキサン 1：4 で粉砕して表題化合物を黄色固形物として得た (0.87 g, 84%)。LCMS (B法)：R_T = 3.17分, M + H⁺ = 460。

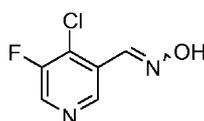
【0275】

7 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル
【化82】



10

工程 1：4 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルバルデヒドオキシム
【化83】



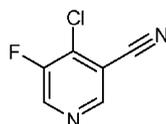
20

THF中の3 - フルオロ - 4 - クロロ - ピリジン (11.0 g, 84 mmol) の冷却 (-78) 溶液に窒素下でリチウムジイソプロピルアミド (1.8 M 溶液, 47 mL, 84 mmol) を滴下して加え、得られた溶液を -70 から -80 で18時間攪拌した。DMF (7.68 g, 1.25 当量) を滴下して加え、攪拌を -78 で30分継続した後、反応混合物を氷 / 2 M HCl に添加した。その溶液をジエチルエーテルで抽出し、有機層を 2 M の HCl で逆抽出し、二つの水溶液を別個に保持した。水性抽出物をそれぞれヒドロキシルアミン塩酸塩 (8.76 g, 126 mmol) で処理し、炭酸カリウムを用いて pH 5 に調節した。1時間攪拌した後、混合物を酢酸エチル (x 2) で抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、真空濃縮して、表題化合物を黄褐色固形物として得た (11.07 g, 76%)。LCMS (B法)：R_T = 2.49分, M + H⁺ 175。

30

【0276】

工程 2：4 - クロロ - 5 - フルオロニコチノニトリル
【化84】



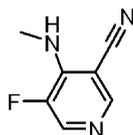
40

ジクロロメタン (150 mL) 中の 4 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルバルデヒドオキシム (6.8 g, 39.0 mmol) の懸濁液にカルボニルジイミダゾール (9.5 g, 58.5 mmol) を加えた。ついで、混合物を還流下で30分加熱した後、室温まで冷却し、ついで飽和重炭酸ナトリウム水と続いて水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテル / シクロヘキサン中で粉砕して、表題化合物を淡黄色固形物として得た (4.05 g, 79%)。¹H NMR (CDCl₃) 8.71 (1H, d, J = 0.4 Hz), 8.70 (1H, s)。

【0277】

工程 3：5 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - ニコチノニトリル

【化 8 5】



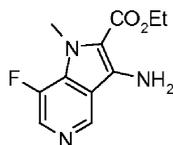
4 - クロロ - 5 - フルオロ - ニコチノニトリル (3 . 5 g , 2 2 . 4 m m o l) を 4 1 % のメチルアミン水溶液 (3 5 m L) に懸濁させた。得られた混合物を 3 0 分 8 0 に攪拌しながら加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルで粉碎して、表題化合物 (2 . 3 5 g , 7 0 %) を白色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8 . 2 9 (1 \text{H} , \text{s}) , 8 . 1 8 (1 \text{H} , \text{d} , \text{J} = 4 . 0 \text{Hz}) , 5 . 0 4 (1 \text{H} , \text{s} , \text{br}) , 3 . 3 4 (3 \text{H} , \text{dd} , \text{J} = 2 . 2 , 5 . 5 \text{Hz}) 。

10

【 0 2 7 8 】

工程 4 : 3 - アミノ - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化 8 6】



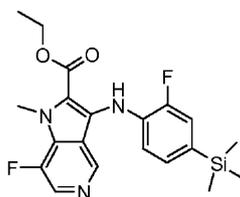
20

5 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - ニコチノニトリル (2 . 3 5 g , 1 5 m m o l) を DMF (5 0 m L) に溶解させ、溶液を氷浴で冷却した。この溶液を少しずつ水素化ナトリウム (9 0 0 m g , 油中 6 0 % , 2 2 . 5 m m o l) で処理した。混合物を室温まで温めて攪拌を室温で 1 5 分継続した。プロモ酢酸エチル (2 . 4 9 m l , 2 2 . 5 m m o l) を加え、混合物を室温で 3 0 分攪拌した。反応混合物を水で急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) し蒸発させて固形物を得た。得られた固形物をメタノールで粉碎して、表題化合物 (1 . 8 5 g , 5 2 %) を黄色固形物として得た。 LCMS (B 法) : $R_T = 2 . 0 9$ 分 , $M + H^+ 238$ 。

30

【 0 2 7 9 】

工程 5 : 7 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル
【化 8 7】



40

トルエン (1 0 m l) 中の 3 - アミノ - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (9 0 0 m g , 3 . 8 m m o l) 、トリフルオロメタンスルホン酸 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルエステル (1 . 4 4 m g , 4 . 5 6 m m o l) 、 Pd_2dba_3 (1 7 4 m g , 0 . 1 9 m m o l) 、 Xantphos (2 2 0 m g , 0 . 3 8 m m o l) 及び Cs_2CO_3 (2 . 4 8 g , 7 . 6 m m o l) の脱ガス溶液を、マイクロ波照射を使用して 1 5 0 で 2 0 分間加熱した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却後、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC , 勾配シクロヘキサン中 0 - 3 0 % 酢酸エチル) にかけて、表題化合物を黄色 / オレンジ色固形物として得た (2 . 1 2 g , 6 9 %) 。 LCMS (B 法)

50

: $R_T = 4.15$ 分, $M + H^+ 404$.

【0280】

工程6: 7-フルオロ-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

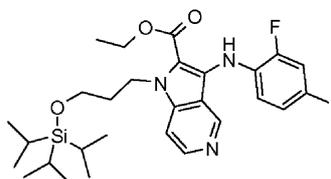
DCM(25 mL)中の7-フルオロ-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(1.0 g, 2.48 mmol)の冷却(0)溶液に一塩化ヨード(DCM中1 M, 4.96 mmol, 4.96 mL)を滴下して加えた。混合物を30分攪拌して冷却した後、チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液を添加して反応を停止させた。有機層を分離し、チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄した後、乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過し、蒸発させて残留物を得た。該残留物をジエチルエーテルで粉砕して、表題化合物をベージュ色の固形物として得た(805 mg, 71%)。LCMS(B法): $R_T = 3.52$ 分, $M + H^+ 458$ 。

10

【0281】

3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(3-トリイソプロピルシラニルオキシ-プロピル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

【化88】



20

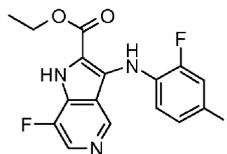
(3-プロモ-プロポキシ)-トリイソプロピル-シラン(209 mg, 0.71 mmol)をDMF(5 mL)に溶解させ、3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(250 mg, 0.59 mmol)と、ついで炭酸セシウム(250 mg, 0.77 mmol)を加えた。混合物を窒素下で3時間80で加熱した後、冷却し、水で希釈し、ジクロロメタン($\times 2$)で抽出した。組み合わせた有機層を20%の塩化リチウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、真空濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, ジクロロメタン:メタノール勾配1:0から99:1)で精製して、表題化合物を黄色油として得た(109 mg, 44%)。LCMS(B法): $R_T 3.41$, $M + H^+ 640$ 。

30

【0282】

7-フルオロ-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

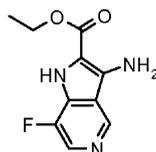
【化89】



40

工程1: 3-アミノ-7-フルオロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

【化90】



I M S (6 0 m L) 中の 4 - クロロ - 5 - フルオロ - ニコチノニトリル (3 . 5 g , 2 2 . 4 m m o l) 、 グリシンエチルエステル塩酸塩 (9 . 4 g , 6 7 . 1 m m o l) 及びヒドロゲノ炭酸ナトリウム (1 1 . 3 g , 1 3 4 . 2 m m o l) の混合物を還流下で 1 8 時間攪拌した。ついで、反応物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルの間で分配した。有機層を分離し、水とブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して固形物を得、これをジエチルエーテル中で粉碎した。混合物を室温で 1 8 時間熟成し、沈殿物を濾過し、6 0 で真空下で乾燥させ、表題化合物をベージュ色の固形物として得た (2 . 2 9 g , 4 6 %) 。 L C M S (B 法) : R _T = 1 . 5 0 分 , M + H ⁺ = 2 2 4 。

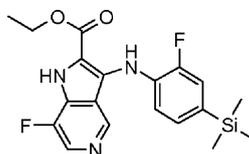
10

【0283】

工程 2 : 7 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化91】

20



トルエン (2 0 m l) 中の 3 - アミノ - 7 - フルオロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1 . 0 g , 4 . 4 8 m m o l) 、 トリフルオロメタンスルホン酸 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルエステル (1 . 6 g , 4 . 9 3 m m o l) 、 P d ₂ d b a ₃ (2 0 5 m g , 0 . 2 2 m m o l) 、 X a n t p h o s (2 5 8 m g , 0 . 4 5 m m o l) 及び炭酸セシウム (2 . 0 g , 6 . 2 8 m m o l) の脱ガス溶液を 1 5 0 でのマイクロ波照射に 2 0 分かけた。反応混合物を雰囲気温度まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (S i - P P C , ペンタン : ジエチルエーテル , 勾配 1 0 0 : 0 から 0 : 1 0 0) によって精製して、表題化合物を黄色固形物として得た (5 0 5 m g , 2 9 %) 。 L C M S (B 法) : R _T = 3 . 3 9 分 , M + H ⁺ = 3 9 0 。

30

【0284】

工程 3 : 7 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

40

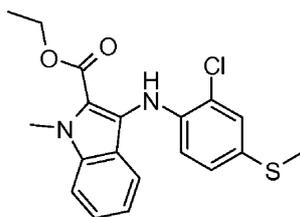
C H ₂ C l ₂ (1 5 m L) 中の 7 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (5 0 0 m g , 1 . 2 8 m m o l) の溶液を 0 - 5 まで冷却し、一塩化ヨード溶液 (2 . 6 m L , C H ₂ C l ₂ 中の 1 M) を滴下して処理した。混合物を 0 - 5 で 1 時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (1 0 m L) を添加して反応を停止させた。混合物を水とジクロロメタンで希釈した。形成された沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、5 0 で真空下で乾燥させて、表題化合物を黄色固形物として得た (2 1 8 m g , 3 8 %) 。 L C M S (B 法) : R _T = 2 . 8 7 分 , M + H ⁺ = 4 4 4 。

【0285】

3 - (2 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - イ

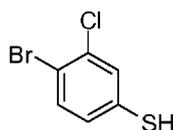
50

インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル
【化 9 2】



10

工程 1 : 4 - ブロモ - 3 - クロロ - ベンゼンチオール
【化 9 3】



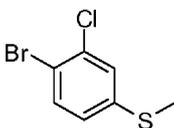
塩化 4 - ブロモ - 3 - クロロ - ベンゼンスルホニル (3 . 7 8 g , 1 3 . 0 m m o l) をジクロロメタン (4 0 m l) に溶解させ、DMF (1 . 0 m l) を加えた。混合物をアルゴン下で 0 まで冷却し、トリフェニルホスフィン (1 0 . 2 6 g , 3 9 . 0 m m o l) をゆっくり加え、ついで混合物を 1 6 時間かけて攪拌しながら室温まで戻した。塩酸 (1 M , 7 5 m l) を添加し、層を分離させた。有機層を濃縮し、残留物を 1 M の水性水酸化ナトリウム (7 5 m l) に懸濁させ、濾過した。濾液を Et₂O (× 2) で抽出した後、中和させた (1 M HCl , 7 5 m l) 。ついで、混合物を抽出 (Et₂O × 3) し、組み合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濃縮して、表題化合物を無色の油として得た (0 . 9 4 g , 3 2 %) 。¹H NMR (CDCl₃ 4 0 0 M H z) 3 . 4 9 (1 H , s) , 7 . 0 2 (1 H , d d , J = 8 . 3 5 , 2 . 2 4 H z) , 7 . 3 8 (1 H , d , J = 2 . 1 8 H z) , 7 . 4 5 (1 H , d , J = 8 . 3 5 H z) 。

20

【 0 2 8 6 】

30

工程 2 : 1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - ベンゼン
【化 9 4】



4 - ブロモ - 3 - クロロ - ベンゼンチオール (0 . 9 4 g , 4 . 2 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 0 m l) に溶解させアルゴン下で 0 に冷却した。水素化ナトリウム (0 . 1 9 g , 4 . 6 3 m m o l) を加え、混合物を 5 分間攪拌した後、ヨードメタン (0 . 2 8 m l , 4 . 4 2 m m o l) を添加した。混合物を放置して温め、3 0 分攪拌した後、反応を飽和塩化アンモニウム水で停止させた。混合物をジクロロメタン (× 2) で抽出し、組み合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si - PCC , ペンタン) で精製して、表題化合物を無色の油として得た (0 . 6 5 g , 6 5 %) 。¹H NMR (CDCl₃ 4 0 0 M H z) 2 . 4 7 (3 H , s) , 6 . 9 9 (1 H , d d , J = 8 . 4 5 , 2 . 2 6 H z) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 2 . 2 5 H z) , 7 . 4 8 (1 H , d , J = 8 . 4 5 H z) 。

40

【 0 2 8 7 】

工程 3 : 3 - (2 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

50

3 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 0 0 mg , 0 . 9 1 mmol) 及び 1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - ベンゼン (3 0 4 mg , 1 . 2 8 mmol) をトルエン (5 ml) に溶解させ、Pd₂(dba)₃ (4 2 mg , 0 . 0 5 mmol) を加え、ついで Xantphos (5 3 mg , 0 . 0 9 mmol) とリン酸カリウム三塩基 (3 8 6 mg , 1 . 8 2 mmol) を加えた。混合物からガスを抜き、アルゴンをパージした後、アルゴン下で 1 2 0 ° で 1 6 時間攪拌した。冷却後、混合物をセライトで濾過した後、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si - PCC , エーテル : ペンタン勾配 1 : 4 から 1 : 0) によって精製して、表題化合物を黄色油として得た (3 0 0 mg , 8 8 %) 。 LCMS (B 法) : R_T = 2 . 6 4 , M + H⁺ 3 7 6 / 3 7 8 。

10

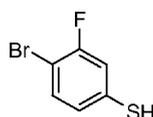
【 0 2 8 8 】

3 - (2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニル - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル
【化 9 5】



20

工程 1 : 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - ベンゼンチオール
【化 9 6】



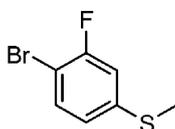
ジメチルホルムアミド (1 2 5 μl) 及びジクロロメタン (5 ml) の混合物中のトリフェニルホスフィン (1 . 7 3 g , 6 . 5 8 mmol) の溶液に塩化 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホニル (3 2 4 μl , 2 . 1 9 mmol) を滴下して加えた。その溶液を室温で 1 6 時間攪拌した後、1 M の塩酸水 (5 ml) を加え、層を分離した。有機層を真空濃縮し、得られた残留物を 1 M の水性水酸化ナトリウム (1 0 ml) に取り上げた。得られた懸濁液をセライト (登録商標) で濾過し、濾液をエーテル (1 0 ml × 3) で洗浄し、ついで 1 M の塩酸水 (1 0 ml) を添加して中和させた。その溶液をエーテル (1 0 ml × 3) で抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) させた後、真空濃縮して表題化合物を無色の油として得た (2 2 5 mg , 5 0 %) 。 ¹H NMR (CDCl₃ , 3 0 0 MHz) 7 . 4 7 (1 H , dd , J = 8 . 4 , 7 . 5 Hz) , 7 . 0 6 (1 H , dd , J = 8 . 9 , 2 . 2 Hz) , 6 . 9 3 (1 H , ddd , J = 8 . 4 , 2 . 1 , 0 . 7 Hz) , 3 . 5 4 (1 H , brs) 。

30

40

【 0 2 8 9 】

工程 2 : 1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニル - ベンゼン
【化 9 7】



テトラヒドロフラン (3 ml) 中の 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - ベンゼンチオール (2 2 5 mg , 1 . 0 9 mmol) の溶液を 0 ° まで冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中の

50

60%分散体, 52 mg, 1.31 mmol)を加え、混合物を5分間攪拌した。ついで、ヨードメタン(78 μl, 1.25 mmol)を加え、混合物を20分かけて攪拌しながら室温まで戻した。ジクロロメタン(10 ml)を添加し、反応を1Mの塩酸水で停止させた。層を分離し、有機層を水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させた後、真空濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, ペンタン:ジエチルエーテル, 勾配100:0から90:10)によって精製して、表題化合物を明黄色の油として得た(208 mg, 86%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) 7.43(1H, dd, J = 8.4, 7.2), 7.00(1H, dd, J = 9.4, 2.3), 6.91(1H, ddd, J = 8.4, 2.1, 0.7), 2.48(3H, s)。

【0290】

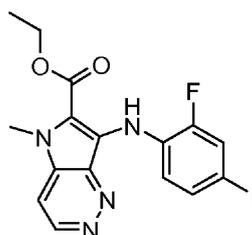
工程3: 3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

トルエン(20 ml)中の3-アミノ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(0.610 g, 3 mmol)、1-ブromo-2-フルオロ-4-メチルスルファニル-ベンゼン(1.13 g, 5.1 mmol)、Pd₂dba₃(0.14 g, 0.15 mmol)、Xantphos(0.17 g, 0.3 mmol)及び炭酸セシウム(1.94 g, 6.0 mmol)の脱ガス溶液を150 のマイクロ波照射に2時間かけた。反応混合物を雰囲気温度まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、セライト(登録商標)パッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残留物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, 酢酸エチル:DCM, 勾配0:100から40:100)によって精製して、表題化合物を黄色固形物として得た(0.25 g, 24%)。LCMS(B法): R_T = 2.45分, M + H⁺ = 346。

【0291】

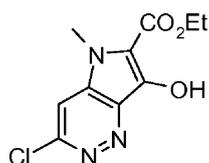
7-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-メチル-5H-ピロロ[3, 2-c]ピリダジン-6-カルボン酸エチルエステル

【化98】



工程1: 3-クロロ-7-ヒドロキシ-5-メチル-5H-ピロロ[3, 2-c]ピリダジン-6-カルボン酸エチルエステル

【化99】



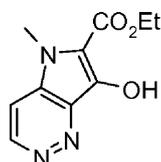
アセトニトリル(75 ml)中の4,6-ジクロロピリダジン-3-カルボン酸メチルエステル(2.9 g, 14 mmol)及びサルコシンエチルエステル塩酸塩(2.15 g, 14 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(4.9 ml, 35 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した後、トリエチルアミン(4.9 ml, 35 mmol)を更に添加し、反応混合物を80 で18時間過熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を真空濃縮し、得られた残留物を水で処理し、酢酸エチル(x3)で抽出

し、組み合わせた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、真空濃縮して固形物を得た。該固形物を熱いメタノール中で粉碎して、表題化合物を黄色固形物として得た (1.6 g , 45%)。LCMS (B法) : $R_T = 2.64$ 分, $M + H^+ = 256$ 。

【0292】

工程2 : 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

【化100】



10

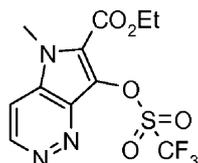
エタノール中の10重量%のカーボン担持パラジウム (150 mg) 懸濁液を、エタノール (150 mL) 中の3 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (1.6 g , 6.26 mmol) の脱ガス懸濁液に添加し、雰囲気ガスを抜き、窒素を逆充填し、再びガス抜きをし、水素を逆充填し、混合物を室温で3日間、水素 (1 気圧) 下で攪拌した。得られた混合物をセライト (登録商標) で濾過し、DCM/メタノールで洗浄して、濾液を真空濃縮して、表題化合物を黄色固形物として得た (1.4 g , 定量的)。LCMS (B法) : $R_T = 1.53 / 1.65$ 分, $M + H^+ = 222$ 。

20

【0293】

工程3 : 7 - トリフルオロメタンシルホニルオキシ - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

【化101】



30

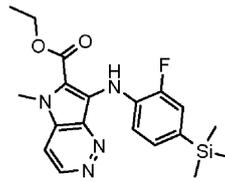
エチレングリコールジメチルエーテル (15 mL) 中の7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (360 mg , 1.63 mmol)、 $\text{PhN}(\text{Tf})_2$ (873 mg , 2.45 mmol)、DIPEA (1.14 mL , 6.5 mmol) の懸濁液を 90°C で3時間加熱した。冷却した反応混合物を真空濃縮し、残留物を酢酸エチルと水との間で分配し、水性層を分離し酢酸エチルで更に抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、真空濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si - PPC 勾配 $0 : 100$ から $50 : 50$ 酢酸エチル : DCM) にかけて、表題化合物を黄褐色の固形物として得た (248 mg , 43%)。LCMS (B法) : $R_T = 3.26$ 分, $M + H^+ = 354$ 。

40

【0294】

工程4 : 7 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ) - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

【化102】



トルエン (15 mL) 中の 7 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (495 mg , 1 . 4 mmol)、2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルアニリン (333 mg , 1 . 82 mmol)、Pd₂dba₃ (64 mg , 5 mol %)、Xantphos (81 mg , 10 mol %) 及び炭酸セシウム (912 mg , 2 . 8 mmol) の脱ガス溶液を 120 で 2 時間加熱した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過し、溶液を真空濃縮して固形残留物を得た。該固形残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si - PPC , シクロヘキサン : 酢酸エチル , 勾配 100 : 0 から 40 : 60) によって精製して、表題化合物を油状残留物として得た (242 mg , 45 %)。LCMS (B 法) : R_T = 3 . 60 分 , M + H⁺ = 387。

【0295】

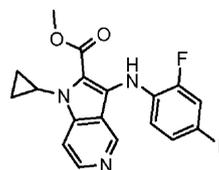
工程 5 : 7 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル 20

DCM (6 mL) 中の 7 - (2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリル - フェニルアミノ) - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (242 mg , 0 . 626 mmol) の冷却 (0) 溶液に 1 分かけて一塩化ヨード (1 . 25 mL DCM 17 . 0 mL 中 1 M) を滴下して加えた。混合物を雰囲気温度まで温め、1 時間攪拌し、ついで酢酸エチルとチオ硫酸ナトリウムの飽和溶液との間で分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、蒸発させて残留物を得た。該残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si - PPC , 1 : 1 DCM : 酢酸エチル溶離剤) にかけて、表題化合物をオレンジ色の固形物として得た (242 g , 88 %)。LCMS (B 法) : R_T = 3 . 03 分 , M + H⁺ = 441。

【0296】

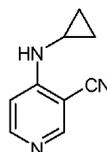
1 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化103】



工程 1 : 4 - シクロプロピルアミノ - ニコチノニトリル

【化104】



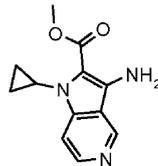
イソプロピルアルコール (130 mL) 中の 4 - クロロ - 3 - シアノピリジン (5 . 0 g , 36 . 1 mmol)、シクロプロピルアミン (5 . 0 mL , 72 . 2 mmol , 2 . 50

0当量)及び炭酸カリウム(5.2g, 37.9mmol, 1.05当量)の混合物をN₂下で20時間60にて攪拌した。反応物を室温まで冷却し、溶媒を真空除去した。残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ, ISCO, 45mL/分, 10-100%ヘキサン中酢酸エチル)によって精製した。ヘキサンからの粉碎により、表題化合物をオフホワイト色の固形物として得た(4.55g, 79.3%)。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆) ppm 8.43(d, J=0.55Hz, 1H), 8.29(dd, J=6.10Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.00-6.88(m, 1H), 2.54-2.40(m, 1H), 0.89-0.69(m, 2H), 0.68-0.48(m, 2H); LC-MS(C法): [M+H]⁺ = 160.2, R_T = 0.28分。

【0297】

工程2: 3-アミノ-1-シクロプロピル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

【化105】

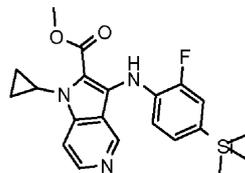


0での4-シクロプロピルアミノ-ニコチノニトリル(2.15g, 13.51mmol)及びプロモ酢酸メチル(1.53mL, 16.21mmol, 1.2当量)の攪拌溶液に15分かけて少しずつ水素化ナトリウム(鉱油中60%: 1.35g, 33.78mmol, 2.5当量)を加えた。水素の発生が弱まった後に、反応混合物を雰囲気温度まで温めてN₂下で16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液(10mL)で急冷し、EtOAcに注いだ。二相の層を分離し、有機層を50%の水溶性ブライン、飽和NaHCO₃溶液、及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗残留物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ, ISCO, 45mL/分, EtOAc中の0から25%MeOH)によって精製して、所望の生成物をオレンジ色の固形物として得た(1.57g, 50.3%)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 9.01(d, J=1.0Hz, 1H), 8.24(t, J=5.1Hz, 1H), 7.29(dd, J=6.0Hz, J=1.0Hz, 1H), 6.34-6.09(brs, 2H), 3.85(s, 3H), 3.35(m, 1H), 1.14-1.03(m, 2H), 0.80-0.70(m, 2H); LC-MS(D法): [M+H]⁺ = 232.0, R_T = 1.31分。

【0298】

工程3: 1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシリニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

【化106】



無水トルエン(6.2mL)中の3-アミノ-1-シクロプロピル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(215.0mg, 0.93mmol)、及びトリフルオロメタンスルホン酸2-フルオロ-4-トリメチルシリニル-フェニルエステル(323.5mg, 1.02mmol, 1.1当量)の脱ガス懸濁液にPd

10

20

30

40

50

2 dba_3 (85.2 mg, 0.09 mmol, 0.1 当量)、Xantphos (107.6 mg, 0.186 mmol, 0.2 当量) 及び Cs_2CO_3 (606.0 mg, 1.86 mmol, 2.0 当量) を加えた。反応混合物を10分間窒素をバブリングして脱ガスし、 N_2 下で17時間、105 で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (150 mL) で希釈した。ついで、混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過した。セライトパッドを EtOAc (2 × 50 mL) ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮した。ついで、粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ, ISCO, 45 mL/分, ヘキサン中25から100% EtOAc) によって精製して、表題化合物を黄色発泡体として得た (265 mg, 71.7%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 11.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 1.27 - 1.03 (m, 2H), 0.96 - 0.71 (m, 2H), 0.23 (s, 9H); LC-MS (D法): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 398.2$, $R_T = 2.69$ 分。

10

【0299】

工程4: 1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

-10 での無水DCM中の1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (265.0 mg, 0.67 mmol) の攪拌溶液に一塩化ヨード (DCM中1.0 M, 0.80 mL, 0.80 mmol, 1.2 当量) を加えた。ついで、反応混合物を15分間雰囲気温度で攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL) で反応停止させた。反応混合物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液、水、及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ, ISCO, 45 mL/分, ヘキサン中の25から100%酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物を黄色固形物として得た (159.0 mg, 52.9%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.53 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 6.0 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 13.20 \text{ Hz}$, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 3H), 3.61 - 3.41 (m, 1H), 1.22 - 1.10 (m, 2H), 0.90 - 0.79 (m, 2H); LC-MS (C法): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 452.0$, $R_T = 0.79$ 分。

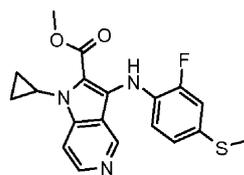
20

30

【0300】

1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

【化107】



40

脱ガスした無水トルエン (21 mL) 中の3-アミノ-1-シクロプロピル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (307.6 mg, 1.33 mmol)、2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミン (500.0 mg, 2.26 mmol, 1.7 当量)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (115.5 mg, 0.20 mmol, 1.5 当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジ-パラジウム(0) (91.4 mg, 0.10 mmol, 0.

50

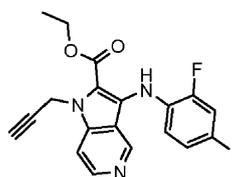
75当量)、及びリン酸カリウム(564.7mg, 2.6mmol, 2.0当量)を高圧管中に配した。該管をきつくシールし、反応混合物を100℃まで17時間加熱し、室温まで冷却した。反応混合物を酢酸エチル(100ml)で希釈した後、セライト(登録商標)パッドを通して濾過した。セライトパッドをEtOAc(2×50ml)ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ, ISCO, 45ml/分, ヘキサン中25から100%EtOAc)で精製して、表題化合物をオレンジ色のガラス状固形物として得た(339.6mg, 68.7%)。¹H-NMR(500MHz, MeOD) ppm 8.36(s, 1H), 8.24(d, J = 6.13Hz, 1H), 7.59(d, J = 6.14Hz, 1H), 7.14(d, J = 11.72Hz, 1H), 7.08-6.93(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.59-3.47(m, 1H), 2.47(s, 3H), 1.25-1.21(m, 2H), 0.92-0.89(m, 2H); LC-MS(C法): [M+H]⁺ = 371.8, R_T = 0.80分。

10

【0301】

3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-プロパ-2-イニル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

【化108】



20

3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(70.0mg, 0.164mmol)、臭化プロパルギル(キシレン中80%, 45.5μL, 0.41mmol, 2.5当量)、DBU(3.2mL)、及び無水THF(3.2mL)の混合物をN₂下で1時間50℃で攪拌し、雰囲気温度で17時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、得られた残留物を酢酸エチル(75mL)で希釈した。有機層を水(20mL)と津図いてブライン(20mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、蒸発させて褐色の油を得た。該油をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ, ISCO, 45ml/分, ヘキサン:EtOAc, 勾配100:1から1:100)によって精製した。EtOAc-ヘキサンからの結晶化によって所望の化合物を黄色固形物として得た(34.5mg, 45.3%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 8.74(s, 1H), 8.44(d, J = 5.87Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.45(dd, J = 10.26Hz, 2.0Hz, 1H), 7.37-7.27(m, 2H), 6.87(t, J = 9.20Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.46(q, J = 7.14Hz, 2H), 2.29(t, J = 2.47Hz, 1H), 1.49-1.40(t, J = 7.20Hz, 3H); LC-MS(D法): [M+H]⁺ = 464.0, R_T = 2.40分。

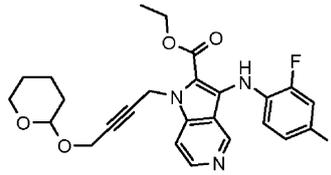
30

40

【0302】

3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-[4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ブタ-2-イニル]-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

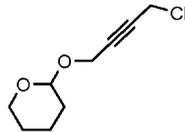
【化109】



工程1：2 - (4 - クロロ - ブタ - 2 - イニルオキシ) - テトラヒドロ - ピラン

【化110】

10



無水ジクロロメタン (50 mL) 中の4 - クロロ - ブタ - 2 - イン - 1 - オール (2 . 16 g , 20 . 66 mmol) , 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (2 . 83 mL , 30 . 99 mmol , 1 . 5 当量) 、及び p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (528 . 0 mg , 0 . 21 mmol , 0 . 10 当量) の溶液を N₂ 下で17時間室温で攪拌した。応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 150 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) , させ、濾過し、真空蒸発させて、3 . 80 g (97 . 4 %) の所望の生成物を透明な油として得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ ppm 4 . 80 (t , J = 4 . 0 Hz , 1H) , 4 . 39 - 4 . 22 (m , 2H) , 4 . 19 (t , J = 2 . 0 Hz , 2H) , 3 . 88 - 3 . 80 (m , 1H) , 3 . 57 - 3 . 51 (m , 1H) , 1 . 89 - 1 . 70 (m , 2H) , 1 . 68 - 1 . 50 (m , 4H) 。

20

【0303】

工程2：3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - [4 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - ブタ - 2 - イニル] - 1 - H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

30

無水DMF (4 . 7 mL) 中の3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (200 . 0 mg , 0 . 47 mmol) 、2 - (4 - クロロ - ブタ - 2 - イニルオキシ) - テトラヒドロ - ピラン (133 . 0 mg , 0 . 70 mmol , 1 . 5 当量) 、及び炭酸カリウム (78 . 0 mg , 0 . 56 mmol , 1 . 2 当量) の混合物を20時間の間、N₂ 下で75 °C で攪拌した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機層を50%のブライン (20 mL) 、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、蒸発させて褐色油を得た。該油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ , ISCO , 45 mL / 分 , ヘキサン : EtOAc , 勾配75 : 25 から1 : 100) によって精製した。適切な画分を集めて、所望の化合物をオレンジ色の固形物として得た (99 . 1 mg , 36 . 5 %) 。

¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ ppm 8 . 58 (d , J = 0 . 89 Hz , 1H) , 8 . 34 (d , J = 6 . 16 Hz , 1H) , 7 . 62 (dd , J = 6 . 19 , 1 . 20 Hz , 1H) , 7 . 52 (dd , J = 10 . 60 , 6 . 0 Hz , 1H) , 7 . 36 (ddd , J = 8 . 49 , 1 . 60 , 1 . 20 Hz , 1H) , 6 . 80 (t , J = 8 . 71 Hz , 1H) , 5 . 44 (t , J = 1 . 84 Hz , 2H) , 4 . 67 (t , J = 3 . 59 Hz , 1H) , 4 . 41 (q , J = 7 . 13 Hz , 2H) , 4 . 19 (t , J = 1 . 57 Hz , 2H) , 3 . 78 - 3 . 68 (m , 1H) , 3 . 43 - 3 . 34 (m , 1H) , 1 . 75 (d , J = 9 . 12 Hz , 1H) , 1

40

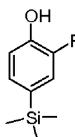
50

. 68 - 1.41 (m, 5H), 1.37 (t, J = 7.13 Hz, 3H); LC-MS (C法): [M+H]⁺ = 578.0, RT = 0.926分。

【0304】

2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェノール

【化111】



10

THF (750 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロ-フェノール (75 g, 0.39 mol) の溶液を -78 °C まで冷却し、1時間かけて n-ブチルリチウム (471 mL, 2.5 M 溶液) を滴下して処理し、内部温度を -60 °C に維持した。更に 30分攪拌した後、混合物を、THF (150 mL) 中のクロロトリメチルシラン (128 g, 1.18 mol) で 30分処理し、内部温度を -60 °C 以下に維持した。添加後、混合物を 40分かけて 0 °C まで温めた。混合物を 1 M の塩酸に注ぎ、層を分離させた。水性層をジエチルエーテル (x2) で抽出し、組み合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空濃縮して無色の液体を得た。該液体を THF (750 mL) に溶解させ、フッ化テトラブチルアンモニウム (393 mL, THF 中 1 M 溶液) で処理した。5分後、溶液を水に注ぎ、層を分離させた。水性層をジエチルエーテル (x2) で抽出し、組み合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、蒸発させて無色の油を得た。該油を DCM/シクロヘキサン (1:1, 500 mL) に溶解させ、シリカ (15 g) と攪拌し、濾過した。濾液を蒸発させて、表題化合物を、放置すると固化した油として得た (72 g, 収率 100%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.04 - 6.92 (2H, m), 6.92 - 6.76 (1H, m), 及び 0.077 (9H, s)。

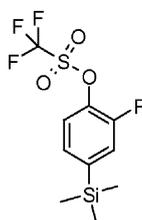
20

【0305】

トリフルオロメタンスルホン酸 2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルエステル

【化112】

30



2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェノール (78.5 g, 0.43 mol) を CH₂Cl₂ (500 mL) に溶解させ、ピリジン (101 g, 1.28 mmol) を加えた。その溶液を 0 - 5 °C まで冷却し、30分かけて CH₂Cl₂ (100 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (126.3 g, 0.45 mol) を滴下して処理し、得られた混合物を更に 15分間攪拌して冷却した。その黄色溶液を 2 M の塩酸に注ぎ、層を分離させた。有機層を水、NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空蒸発させた。得られた残留物をシクロヘキサンに溶解させ、フラッシュシリカと共に攪拌し濾過した。濾液を真空濃縮して表題化合物を無色液体として得た (123 g, 収率 91%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.35 (1H, m), 7.30 - 7.27 (2H, m), 及び 0.29 (9H, s)。

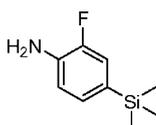
40

【0306】

2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミン

50

【化 1 1 3】



4 - クロロ - 2 - フルオロニトロベンゼン (6 . 0 g , 3 4 . 2 m m o l) を 1 0 0 m L の丸底フラスコに加え、ついでヘキサメチルジシラン (1 8 . 9 g , 1 2 9 . 0 m m o l , 2 6 . 4 m L) とキシレン (1 3 m L) を加えた。ガラスピペットを介して10分間溶液中に窒素をバブリングしながら又は固形物全体が溶解するまで、混合物を磁氣的に攪拌した。

10

【0307】

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1 . 0 g , 0 . 9 m m o l) を加え、フラスコに還流冷却器を備え、冷却部上部に配したゴム隔膜を通して遅い窒素流を通過させながら、反応物を24 - 48時間還流下で加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をエチルエーテル(40mL)で希釈し、シリカゲルの栓を通して濾過した(30mLのSiO₂/エチルエーテルスラリーを60mLのフリットガラス製漏斗中に充填した)。濾過ケーキをエチルエーテル(60mL)で洗浄し、組み合わせた有機物をオレンジ色の油まで真空濃縮し、これをフラッシュクロマトグラフィー(250mLシリカゲル, 98:1:1ヘキサン - CH₂Cl₂ - エチルエーテル)によって精製して、2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルニトロベンゼン(5.45g, 75%)を黄オレンジ色の油として得た。

20

【0308】

ついで、2 - フルオロ - 4 - トリメチルシリルニトロベンゼン(5.45g, 25.6mmol)をエタノール(100mL)に溶解させ、Parrシェーカーボトルに移し、窒素を流した後、10%Pd-C(0.4g)を充填した。反応混合物をParr装置(45psiH₂)で1時間水素化した後、セライト栓を通過させて濾過した。濾過ケーキをエタノールで洗浄し、組み合わせた濾液を濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(250mLシリカゲル, 95:5ヘキサン - エチルエーテル)によって精製して、表題化合物を黄褐色の油として得た(4.31g, 92%)。

30

【0309】

一般方法によって調製された化合物

ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 1 - NHアルキル化一般法

DMF中の3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル、炭酸カリウム(1.2当量)及び適切なヨウ化アルキル、臭化アルキル又は塩化ベンジル(1.2当量)を55℃で加熱した。反応が完了したところで、混合物を雰囲気温度まで冷却した後、蒸発させた。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した後、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、真空濃縮した。得られた残留物をついで精製にかけた。

40

【0310】

精製一般法

A法: Si - PPC, 酢酸エチル/シクロヘキサン勾配

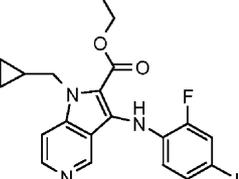
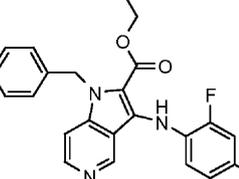
B法: Si - PPC, 酢酸エチル/DCM勾配

C法: Si - PPC, メタノール/DCM勾配

D法: Si - PPC, エーテル/ペンタン勾配、次にメタノール/エーテル勾配

【0311】

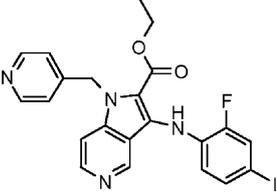
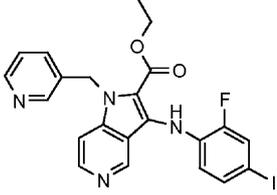
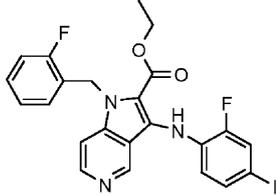
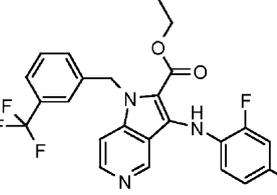
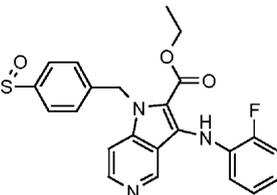
【表 1】

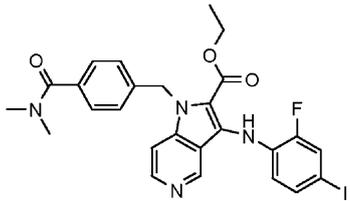
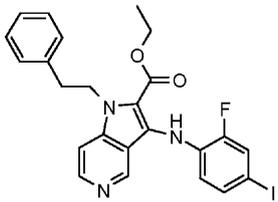
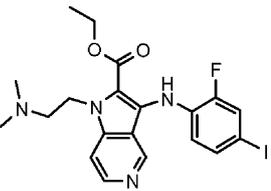
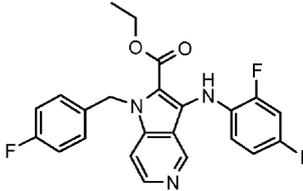
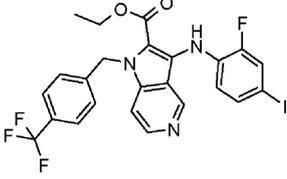
構造 / 化合物名	精製方法	LCMS# R _T /M+	¹ H NMR
 <p>1-エチル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル</p>	A	2.52, 454	-
 <p>1-シクロプロピルメチル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル</p>	A	2.61, 480	-
 <p>1-ベンジル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル</p>	B	2.83, 516	-

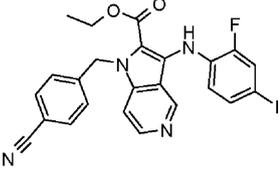
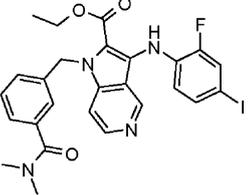
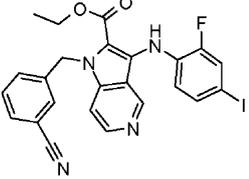
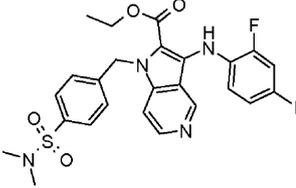
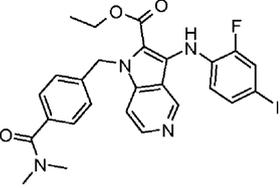
10

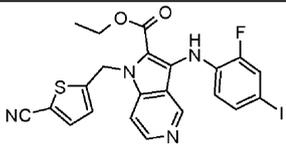
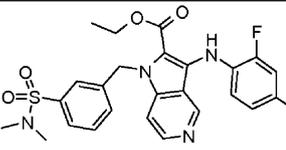
20

30

 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) -1-ピリジン-4-イルメチル-1H -ピロロ [3,2-c]ピリジン-2 -カルボン酸エチルエステル</p>	C	-	(CDCl ₃) 1.28 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.33 (2H, t, J = 7.1Hz), 5.71 (2H, s), 6.93 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4), 7.49 (1H, dd, J = 10.1, 1.9Hz), 7.66 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.54 (2H, d, J = 5.1Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.0Hz)	
 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) -1-ピリジン-3-イルメチル-1H -ピロロ [3,2-c]ピリジン-2 -カルボン酸エチルエステル</p>	C	2.24, 517	-	10
 <p>1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) -1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2 -カルボン酸エチルエステル</p>	A	-	(CDCl ₃) 1.28 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.35 (2H, t, J = 7.1Hz), 5.77 (2H, s), 6.63 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.00 (3H, m), 7.26 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.2, 1.9Hz), 7.72 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.0Hz)	20
 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) -1-(3-トリフルオロメチル-ベンジル) -1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2 -カルボン酸エチルエステル</p>	A	-	(CDCl ₃) 1.28 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.34 (2H, t, J = 7.1Hz), 5.74 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.20 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 7.37 (4H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.2, 1.9Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.65 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.0Hz)	30
 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) -1-(4-メタンサルホニル-ベンジル) -1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2 -カルボン酸エチルエステル</p>	A	-	(CDCl ₃) 1.30 (3H, t, J = 7.1Hz), 4.34 (2H, t, J = 7.1Hz), 5.79 (2H, s), 6.93 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.21 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.4), 7.48 (1H, dd, J = 10.1, 1.9Hz), 7.61 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.41 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.0Hz)	40

 <p>1-(4-ジメチルアルパモイル-ベンジル) -3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) -1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸エチルエステル</p>	C	2.57, 587	-	10
 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) -1-フェネチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸エチルエステル</p>	A	-	(CDCl ₃) 1.44 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.2Hz), 4.43 (2H, t, J = 7.1Hz), 4.68 (2H, t, J = 7.2Hz), 6.83 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.03 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 7.08 (2H, m), 7.26 (4H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.2, 1.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.72 (1H, d, J = 1.0Hz).	20
 <p>1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-(2- フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル</p>	J	1.85, 497	-	30
 <p>1-(4-フルオロ-ベンジル)-3-(2-フルオロ -4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピリジン -2-カルボン酸エチルエステル</p>	A	2.87, 534	-	40
 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1 -(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-1 -H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸エチルエステル</p>	B	3.06, 584	-	

 <p>1-(4-シアノベンジル)-3-(2-フルオロ -4-ヨードフェニルアミノ)-1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル</p>	B	2.76, 541	-	
 <p>1-(3-ジメチルカルバモイルベンジル)-3- (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸エチルエステル</p>	C	2.71, 587	-	10
 <p>1-(3-シアノベンジル)-3-(2-フルオロ-4-ヨード -フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c] ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル</p>	B	2.75, 541	-	20
 <p>1-(4-ジメチルスルファモイルベンジル) -3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル</p>	C	2.77, 623	-	30
 <p>1-(4-ジメチルカルバモイルベンジル) -3-(2-フルオロ-4-ヨード フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン -2-カルボン酸エチルエステル</p>	A	2.56, 587	-	40

 <p>1-(5-シアノ-チオフェン-2-イルメチル)- 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸エチルエステル</p>	A	2.88, 547	-
 <p>1-(3-ジメチルスルファモイル-ベンジル)-3- (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H- ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸エチルエステル</p>	A	2.33, 623	-

10

表中データに対する脚注、 # L C M S B 法

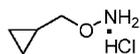
【 0 3 1 2 】

選択されたヒドロキシルアミンの合成

20

シクロプロピルメチルヒドロキシルアミン塩酸塩

【 化 1 1 4 】



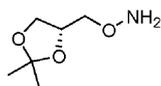
Marquez 等 (2 0 0 5) Synth . Comm . 3 5 (1 7) : 2 2 6 5 - 2 2 6 9 に従って調製した。

【 0 3 1 3 】

O - ((R) - 2 , 2 - ジメチル [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル) ヒドロキシルアミン

30

【 化 1 1 5 】



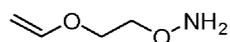
Bailey 等 (1 9 9 1) J . Med . Chem . 3 4 (1) : 5 7 - 6 5 に従って調製した。

【 0 3 1 4 】

O - (2 - ビニルオキシ - エチル) - ヒドロキシルアミン

40

【 化 1 1 6 】

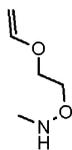


W O 0 2 0 6 2 1 3 に従って調製した。

【 0 3 1 5 】

N - メチル - O - (2 - ビニルオキシ - エチル) - ヒドロキシルアミン

【化 1 1 7】



ホルムアルデヒド（水中 37% w/w, 80 μ L, 1.0 mmol）を、エタノール（1 mL）中の O - （2 - ビニルオキシ - エチル） - ヒドロキシルアミン（105 mg, 1.0 mmol）の冷却（0）溶液に加えた。混合物を 30 分攪拌した後、パラ - トルエンスルホン酸ピリジニウム（250 mg, 1.0 mmol）及びシアノホウ化水素ナトリウム（70 mg, 1.1 mmol）を添加した。得られた懸濁液を雰囲気温度まで温めて 20 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル（25 mL）に溶解させた後、ブライン（20 mL）で洗浄した。有機抽出物を乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、蒸発させて、所望の生成物を油として得た（84 mg, 71%）。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）6.44 - 6.55（m, 1H）, 4.98（s, 1H）, 4.16 - 4.24（m, 1H）, 3.98 - 4.06（m, 1H）, 3.82 - 3.96（m, 4H）, 2.59（s, 3H）。

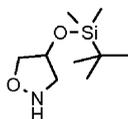
10

【0316】

4 - （tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシ） - イソキサゾリジン

20

【化 1 1 8】



tert - ブチル - ジメチルクロロシラン（0.5 g, 3.21 mmol）を DMF（3 mL）中のイソキサゾリジン - 4 - オール塩酸塩（0.40 g, 3.18 mmol）の攪拌溶液に添加した。混合物を雰囲気温度で 2.5 時間攪拌したままにした後、溶媒を蒸発させ、得られた残留物を酢酸エチル（50 mL）と水（20 mL）との間で分配した。有機相を分離し、水（3 × 20 mL）とついでブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、蒸発させて、所望の生成物を無色の油として得た（0.62 g, 96%）。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）5.52（s, 1H）, 4.60 - 4.65（m, 1H）, 3.45 - 3.62（m, 1H）, 3.80 - 4.05（m, 1H）, 2.80 - 3.05（m, 2H）, 0.80（s, 9H）, 0.08（s, 6H）。

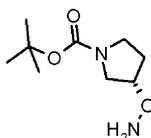
30

【0317】

（S） - 3 - アミノオキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

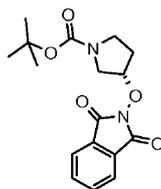
【化 1 1 9】

40



工程 1：（S） - 3 - （1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イルオキシ） - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 1 2 0】



(R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.37 g, 7.31 mmol) を THF (20 mL) に溶解させた後、2-ヒドロキシ-イソインドール-1,3-ジオン (1.19 g, 7.31 mmol) とトリフェニルホスフィン (1.92 g, 7.31 mmol) を添加した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.33 mL, 8.04 mmol) を 10 分かけて滴下して加えた。反応混合物を雰囲気温度で 18 時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Si-PPC, DCM:EtOAc, 勾配 100:0 から 80:20) によって精製して表題化合物を無色の油として得た (1.43 g, 59%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.86 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 4.94 - 5.02 (m, 1H), 3.66 - 3.84 (m, 2H), 3.50 - 3.65 (m, 2H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

10

20

【0318】

工程 2: (S)-3-アミノオキシ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

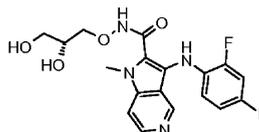
DCM (12 mL) 中の (S)-3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.43 g, 4.3 mmol) の溶液にメチルヒドラジン (0.23 mL, 4.40 mmol) を 5 分かけて滴下して加えた。混合物を雰囲気温度で 1 時間攪拌した後、蒸発させた。得られた残留物をジエチルエーテル (10 mL) に懸濁させ、固形物を濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物を無色の油として得た (0.86 g, 99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 4.24 - 4.26 (m, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.30 - 3.42 (m, 2H), 2.03 - 2.12 (m, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

30

【0319】

実施例 5: 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 ((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-アミド

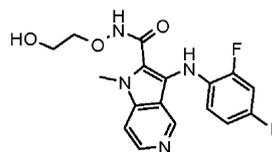
【化 1 2 1】



40

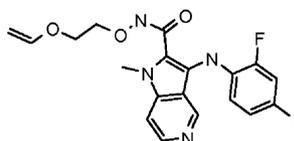
工程 1: 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 ((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-アミド

【化123】



工程1：3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロ
ロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド
【化124】

10



エチル3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロ
ロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(100mg, 0.23mm
ol)、1Nの水性水酸化ナトリウム(0.25ml)及びMeOH(3.0ml)の混
合物を65で1.5時間加熱した。反応混合物を濃縮し、トルエン(2×2ml)と共
沸混合して固形残留物を得た。固形残留物を無水THF(4ml)に溶解し、O-(2-
ビニルオキシ-エチル)-ヒドロキシルアミン(47mg, 0.46mmol)、EDC
I(55mg, 0.29mmol)、HOBt(43mg, 0.32mmol)及びDI
PEA(119μl, 0.68mmol)を添加した。雰囲気温度で72時間攪拌した後
、混合物を蒸発させ、残留物を酢酸エチル(30ml)と水(20ml)との間で分配し
た。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、蒸発させて黄色の油を得
た。該油をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, ジクロロメタン：メタノール
、勾配100：0から90：10)によって精製して、表題化合物を黄色固形物として得
た(64mg, 57%)。LCMS(B法)：R_T = 2.20分, M + H⁺ = 497。

20

【0322】

工程2：3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロ
ロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

30

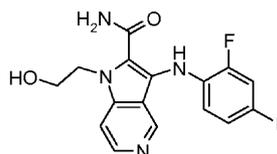
3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,
2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド(64m
g, 0.13mmol)、1Nの水性HCl(0.39mL)及びMeOH(4.0ml
)の混合物を室温で20時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム(32mg, 0.39mm
ol)を添加し、攪拌を10分間継続した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をH
M-Nに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, ジクロロメタン：M
eOH, 勾配100：0から85：15)と続いて逆相HPLC(Phenomenex
Luna 5フェニル/ヘキシル, 水中0.1%TFA、アセトニトリル95：5から5
0：50の勾配)によって精製して、表題化合物を黄色固形物として得た(16mg, 2
7%)。LCMS(A法)：R_T = 5.75分, M + H⁺ = 471. ¹H NMR(d₄-
MeOH, 400MHz) 8.55(s, 1H), 8.24(d, J = 6.2Hz, 1H),
7.52(d, J = 6.2Hz, 1H), 7.39(dd, J = 10.8Hz, 1.8Hz, 1H),
7.14-7.19(m, 1H), 6.35(dd, J = 8.7Hz, 8.7Hz, 1H),
3.94(s, 3H), 3.88(t, J = 4.5Hz, 2H),
3.64(t, J = 4.5Hz, 2H)。

40

【0323】

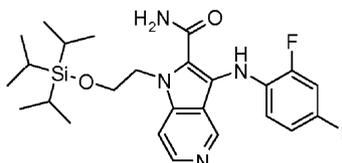
実施例18：3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(2-ヒドロキ
シ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸アミド

【化125】



工程1：3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸アミド

【化126】



エタノール(3 mL)中の3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(132 mg, 0.22 mmol)の懸濁液に1 Mの水酸化ナトリウム水溶液(0.23 mL, 0.23 mmol)を加えた。反応混合物を65 で加熱し、1時間攪拌し、室温まで冷却し、濃縮し、トルエンと共に共沸混合させた。残留物をDMFに懸濁させ、塩化アンモニウム(24 mg, 0.44 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.15 mL, 0.88 mmol)とついでHATU(167 mg, 0.44 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、酢酸エチルと水の間で分配した。有機層を分離し、水とついで炭酸水素ナトリウムの飽和溶液とついでブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、させ、濾過し、蒸発させて、表題化合物を黄色固形物として得た(105 mg, 80%)。LCMS(B法): R_T = 3.03分, M + H⁺ = 597。

【0324】

工程2：3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸アミド

メタノール中の3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(2-トリイソプロピルシラニルオキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸アミド(100 mg, 0.17 mmol)の懸濁液に1 MのHCl(0.34 mL, 0.34 mmol)溶液を添加した。反応混合物を還流下で加熱し1時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を5 gのSCX-2カートリッジに通し、MeOHとついでMeOH中の2 Mアンモニア溶液で溶離させた。適切な画分を組み合わせ、濃縮して残留物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, MeOH:DCM, 勾配0:100から20:80)によって精製して、表題化合物をオフホワイト色の固形物として得た(40 mg, 53%)。LCMS(A法): R_T = 5.78分, M + H⁺ = 441。¹H NMR(DMSO-d₆) 3.70(2H, q, J = 5.3 Hz), 4.53(2H, t, J = 5.3 Hz), 4.94(1H, t, J = 5.3 Hz), 6.19(1H, t, J = 8.9 Hz), 7.20(1H, m), 7.53(1H, dd, J = 11.0, 2.0 Hz), 7.60(1H, dd, J = 6.0, 1.0 Hz), 7.72(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.81(2H, s, br), 8.28(1H, d, J = 6.0 Hz), 8.52(1H, d, J = 1.0 Hz)。

【0325】

実施例19：3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ

10

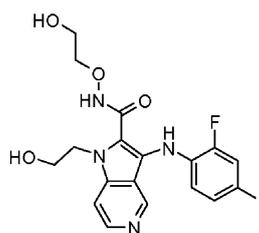
20

30

40

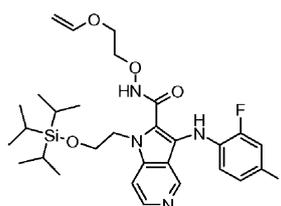
50

- エトキシ) - アミド
【化 1 2 7】



10

工程 1 : 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - (2 - トリイソプロピルシラニルオキシ - エチル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ - エトキシ) - アミド
【化 1 2 8】



20

エタノール (2 mL) 中の 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - (2 - トリイソプロピルシラニルオキシ - エチル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (90 mg , 0.15 mmol) の懸濁液に、水酸化ナトリウム (0.15 mL , 0.15 mmol) の 1 M 水溶液を添加した。反応混合物を 65 で加熱し、1 時間攪拌し、室温まで冷却し、濃縮し、トルエンと共に共沸混合した。得られた残留物を THF に懸濁させ、それに、O - (2 - ビニルオキシ - エチル) - ヒドロキシルアミン (31 mg , 0.30 mmol)、EDCI (37 mg , 0.19 mmol)、HOBT (30 mg , 0.22 mmol) 及び DIPEA (105 μ l , 0.60 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、濃縮して残留物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (Si - PPC , シクロヘキサン : EtOAc , 勾配 100 : 0 から 0 : 100) によって精製した。表題化合物を黄色固形物として得た (58 mg , 57 %)。LCMS (B 法) : $R_T = 3.24$ 分 , $M + H^+ = 683$ 。

30

【 0 3 2 6 】

工程 2 : 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミド

THF (2 ML) 中の 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - (2 - トリイソプロピルシラニルオキシ - エチル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ - エトキシ) - アミド (58 mg , 0.085 mmol) の溶液に THF (0.1 mL , 0.1 mmol) 中のフッ化 tert - ブチルアンモニウムの 1 M 溶液を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、5 g の SCX - 2 カートリッジを通過させ、MeOH とついで MeOH 中の 2 M アンモニア溶液で溶離させた。適切な画分を組み合わせ、濃縮して残留物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (Si - PPC , MeOH : DCM , 勾配 0 : 100 から 30 : 70) によって精製した。表題化合物が黄色固形物として得られた (16 mg , 38 %)。LCMS (A 法) : $R_T = 5.13$ 分 , $M + H^+ = 501$ ¹H NMR (CDOD) 3.70 (2 H , m) , 3.90 (2 H , t , J = 5.3 Hz) , 3.94 (2 H , m) , 4.60 (2 H , t , J = 5.3 Hz) , 6.42 (1 H , t , J = 8.9 Hz) , 7.2 (1 H , m) , 7.43 (1 H , dd , J = 10.9 , 1.9 Hz) , 7.60 (1 H , dd , J = 6.2 , 0.9

40

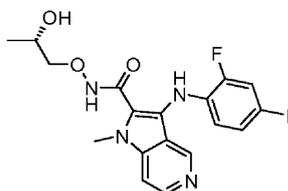
50

H z) , 8 . 2 6 (1 H , d , J = 6 . 2 H z) , 8 . 5 8 (1 H , d , J = 0 . 9 H z) 。

【 0 3 2 7 】

実施例 20 : 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - アミド

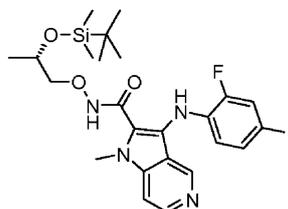
【 化 1 2 9 】



10

工程 1 : 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 [(S) - 2 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) - プロポキシ] - アミド

【 化 1 3 0 】



20

3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩 (0 . 2 0 g , 0 . 4 6 m m o l) 、 O - [(S) - 2 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) - プロピル] - ヒドロキシルアミン (9 5 m g , 0 . 4 6 m m o l) 、 H O B T (6 9 m g , 0 . 5 1 m m o l) 、 E D C I (9 7 m g , 0 . 5 1 m m o l) 及び D I P E A (0 . 0 8 m l , 0 . 4 6 m m o l) を、 T H F (3 m l) 及び D M F (1 m l) の混合物中に懸濁させた。反応物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を酢酸エチル (2 0 m l) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 0 m l) で洗浄した。水性層を分離し、酢酸エチル (2 × 1 0 m l) で抽出し、組み合わせた有機層を乾燥させ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、真空濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si O ₂ , 勾配ジクロロメタン中 1 - 3 %) によって精製して、表題化合物をオフホワイト色の固形物として得た (1 7 1 m g , 6 2 %) 。 L C M S (B 法) : R _T = 3 . 0 0 分 , M + H ⁺ = 5 9 9 。

30

【 0 3 2 8 】

工程 2 : 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - アミド

40

T B A F (1 . 7 1 m l , T H F 中の 1 N 溶液 , 1 . 7 1 m m o l) を、 T H F (3 m l) 中の 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 [(S) - 2 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ) - プロポキシ] - アミド (1 7 1 m g , 0 . 2 9 m m o l) の溶液に加え、反応を 4 5 °C で 4 . 5 時間加熱した。反応物を真空濃縮して、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si O ₂ , 勾配ジクロロメタン中 0 - 1 0 % メタノール) によって精製して、表題化合物を黄色固形物として得た (3 5 m g , 2 5 %) 。 ¹H NMR (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) 8 . 5 4 (1 H , s) , 8 . 2 7 (1 H , d , J = 5

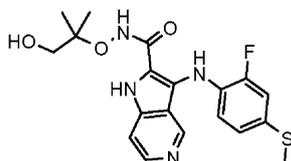
50

. 7 Hz), 7.56 - 7.50 (2 H, m), 7.48 (1 H, dd, J = 11.0, 2.1 Hz), 7.16 - 7.13 (1 H, m), 6.18 (1 H, t, J = 8.9 Hz), 3.81 (3 H, s), 3.74 - 3.67 (1 H, m), 3.57 - 3.55 (2 H, m), 0.95 (3 H, d, J = 5.99 Hz). LCMS (A法): RT = 5.82分, M + H⁺ = 485.

【0329】

実施例59: 3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエトキシ)-アミドセミギ酸塩

【化131】

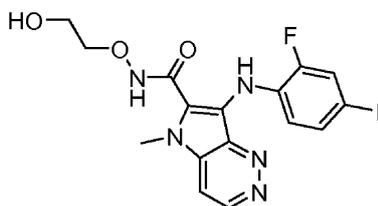


3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(0.13g, 0.38mmol)をIMS(5ml)に溶解させた後、1MのNaOH(0.45ml, 0.45mmol)を添加し、混合物を60℃で2時間加熱した。反応混合物を真空濃縮して、残留物をTHF(3ml)に再溶解させた。2-アミノオキシ-2-メチル-プロパン-1-オール(100mg, 0.56mmol)、DIPEA(0.20ml, 1.1mmol)及びHATU(210mg, 0.56mmol)を添加し、混合物を室温で攪拌した。反応が完了したところで、溶媒を真空除去し、残留物を酢酸エチルと水の間で分配した。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、真空濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, DCM:MeOH, 勾配99:1から90:10)によって精製してオレンジ色の固形物を得た。ついで、該オレンジ色の固形物を逆相HPLC(Phenomenex Luna 5フェニルノヘキシル0.1%HCO₂H水、アセトニトリルの勾配)によって精製して、表題化合物(セミギ酸塩)を黄色固形物として得た(7mg, 5%)。LCMS(A法): RT = 5.87分, M + H⁺ = 405.1

【0330】

実施例60: 7-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-メチル-5H-ピロロ[3,2-c]ピリダジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

【化132】



工程1: 7-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-5-メチル-5H-ピロロ[3,2-c]ピリダジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド

10

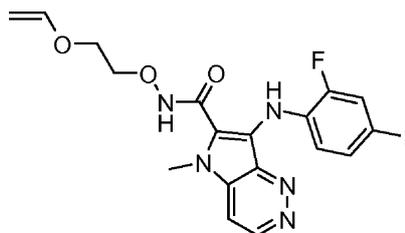
20

30

40

50

【化 1 3 3】



水酸化ナトリウム (0.9 mL, 1 M) を、IMS (10 mL) 中の 7 - (2 - フルオ
ロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリダジ
ン - 6 - カルボン酸エチルエステル (242 mg, 0.55 mmol) の懸濁液に添加し
、反応物を 70 で 2 時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をトルエン (x 3
) と共に共沸混合して固形物を得た。得られた粗固形物を THF に懸濁させ、HOBT (103 mg, 0.77 mmol)、EDCI (136 mg, 0.69 mmol)、DIP
EA (0.144 mL, 0.83 mmol) 及び O - (2 - ビニルオキシ - エチル) - ヒ
ドロキシルアミン (85 mg, 0.825 mmol) をついで添加し、反応物を室温で 7
2 時間攪拌した。ついで、混合物を真空濃縮し、得られた残留物を酢酸エチル (20 mL
) に溶解させ、水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過した後
、真空濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si - PPC, 勾配シクロ
ヘキサン中 0 - 90% 酢酸エチル、ついで酢酸エチル中 20% メタノール) によって精製
して、表題化合物をオレンジ色の固形物として得た (148 mg, 54%)。LCMS (B 法) : R_T = 2.64 分, M + H⁺ = 498。

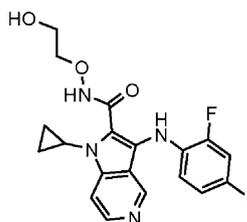
【0331】

工程 2 : 7 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 5 - メチル - 5 H - ピロ
ロ [3, 2 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミド
メタノール (5 mL) 中の 7 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 5 -
メチル - 5 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリダジン - 6 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ -
エトキシ) - アミド (148 mg, 0.3 mmol) の溶液に濃塩酸 (3 滴) を加え、反
応混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた残留物をアセト
ニトリル / 水に溶解させ、トリエチルアミンで中和し、逆相 HPLC (Phenomen
ex Luna 5 フェニル / ヘキシル, 0.1% HCO₂H 水、アセトニトリル 90 : 1
0 から 15 : 85 の勾配) で精製して、表題化合物をオレンジ色の固形物として得た (8
2 mg, 52%)。LCMS (A 法) : R_T = 5.89 分, M + H⁺ = 471.1 HNM
R (d₆ - DMSO, 400 MHz) 3.58 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3
.95 (3H, s), 6.44 (1H, t, J = 8.85 Hz), 7.18 (1H, d,
J = 8.56 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 11.02, 1.92 Hz), 7.9
4 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 6.27 Hz), 9.31 (1H, d, J =
6.52 Hz), 12.09 (1H, s)。

【0332】

実施例 61 : 1 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ)
- 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ)
- アミド

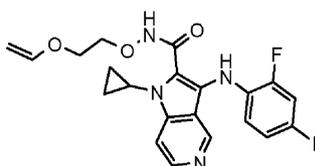
【化134】



工程1：1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド

10

【化135】



N_2 下での無水メタノール(1.0 mL)及び水性THF(3.5 mL)中の1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(150.0 mg, 0.33 mmol)の攪拌溶液に、新たに調製した1Nの水酸化ナトリウム水(0.66 mL, 2.0当量)を加えた。反応混合物を65で1時間攪拌した。得られた反応混合物を真空で蒸発させ、トルエン(3×5 mL)と共沸混合して黄色固形物を得た。該黄色固形物を無水THF(6.6 mL)に再溶解させた。EDCI(127.0 mg, 0.66 mmol, 2.0当量)及びHOBT(89.7 mg, 0.66 mmol, 2.0当量)を添加した。反応混合物を室温で攪拌した。5分後、O-(2-ビニルオキシ-エチル)-ヒドロキシルアミン(68.5 mg, 0.66 mmol, 2.0当量)及びDIPEA(0.12 mL, 0.66 mmol, 2.0当量)を添加し、反応混合物を N_2 下で16時間雰囲気温度で攪拌した。反応混合物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ, ISCO, 45 mL/分, DCM中0から20% EtOH)によって精製して、所望の生成物を淡黄色の固形物として得た(57.5 mg, 33.1%)。 1H -NMR(400 MHz, CD_3OD) ppm 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 2H), 7.21 (ddd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.61 - 6.39 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 2H), 0.94 - 0.78 (m, 2H); LC-MS(D法): $[M+H]^+ = 523.2$, $R_T = 2.21$ 分。

20

30

【0333】

40

工程2：1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

N_2 下での無水THF(2.7 mL)及び無水MeOH(5.5 mL)中の1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド(57.0 mg, 0.109 mmol)の攪拌溶液に、ジオキサン中の4M HCl(817 μ L, 0.327 mmol, 3.0当量)を加え、反応混合物を室温で攪拌した。1時間後、溶媒を真空除去し、残留物をアセトニトリル(2.0 mL)に再溶解させ、Phenomenex Strata-Xカートリッジ(5 g)に充填した。該カートリッジを水(10 mL

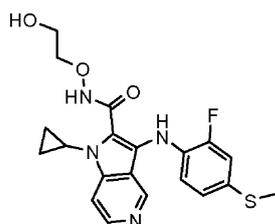
50

)とメタノール(15 ml)で洗浄した。ついで、所望の生成物を、MeOH中の2Mのアンモニアを用いて溶離させた。DCM-ヘキサンからの粉碎により、表題化合物を黄褐色の固形物として得た(32.9 mg, 60.8%)。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.41 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 8.50 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 3.87 (dd, J = 6.31 Hz, 2H), 3.70 - 3.39 (m, 3H), 1.27 (brs, 1H), 1.18 - 1.03 (m, 2H), 0.90 - 0.67 (m, 2H); LC-MS (C法): [M+H]⁺ = 497.0, R_T = 0.57分。

【0334】

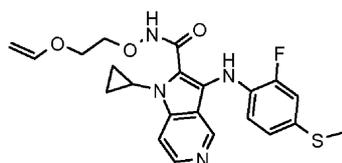
実施例62: 1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

【化136】



工程1: 1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド

【化137】



この化合物は、出発材料として1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルを使用して、1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミドに類似した方法で調製した。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) ppm 9.50 (brs, 1H), 8.60 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.97 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.98 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.45 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.41 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 8.67 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 14.33 Hz, 1H), 6.33 (brs, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 14.33 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 6.82 Hz, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 1.01 - 0.96 (m, 2H); LC-MS (D法): [M+H]⁺ = 443.3, R_T = 2.17分。

【0335】

工程2: 1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

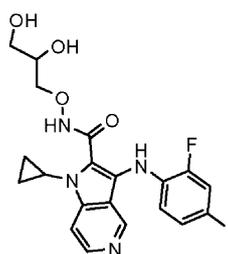
この化合物は、出発材料として1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミドを使用して、1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミドに類似した方法で調製した。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.54(s, 1H), 8.32(d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.70-7.41(m, 3H), 7.20(dd, J = 8.50 Hz, 1H), 6.26(t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.78(brs, 1H), 3.87(dd, J = 6.31 Hz, 2H), 3.70-3.39(m, 3H), 1.27(brs, 1H), 1.18-1.03(m, 2H), 0.90-0.67(m, 2H); LC-MS(D法): [M+H]⁺ = 417.0, R_T = 1.61分。

10

【0336】

実施例63: 1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-アミド

【化138】



20

工程1: 1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸

【化139】



30

N₂下での無水メタノール(1.0mL)及び無水THF(3.5mL)の1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(150.0mg, 0.33mmol)の攪拌溶液に、新たに調製した1Nの水性水酸化ナトリウム(0.66mL, 2.0当量)を添加した。反応混合物を65℃で1時間攪拌した。得られた反応混合物を真空で蒸発させ、トルエン(3×5mL)と共沸混合させて黄色固形物を得た。該黄色固形物を水(5mL)に再溶解させ、濃縮した。酢酸(2滴)を加えた。黄色固形物が沈殿し、固形物を濾過し、水でよくすすぎ、高真空ポンプで乾燥させて、243.6mg(77.4%)の生成物を得た。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.54(s, 1H), 8.32(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.95(brs, 1H), 7.65-7.52(m, 2H), 7.33(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67(t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.53-3.28(m, 1H), 1.20-1.07(m, 2H), 0.85(m, 2H); LC-MS(C法): [M+H]⁺ = 438.0, R_T = 0.67分。

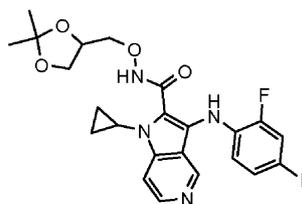
40

【0337】

工程2: 1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1

50

H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 , 2 - ジメチル [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - アミド
【化 1 4 0】



10

無水N, N - ジメチルホルムアミド (5 . 7 m L) 中の 1 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (1 6 0 . 0 m g , 0 . 3 7 m m o l) 及び O - (2 , 2 - ジメチル [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル) - ヒドロキシルアミン (1 1 3 . 1 m g , 0 . 7 7 m m o l , 2 . 1 当量) の不均一混合物に、N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (2 7 8 . 3 m g , 0 . 7 4 m m o l , 2 . 0 当量) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 5 m L , 1 . 4 6 m m o l , 4 . 0 当量) を加え、得られた均一反応混合物を室温で N₂ 下で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を MeOH (2 m L) で急冷し、粗物質をシリカに吸着させた。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ, I S C O , 4 5 m L / 分, ヘキサン中 2 5 から 1 0 0 % E t O A c) によって精製して。生成物をオレンジ色の蠟状固形物として得た (7 5 . 4 m g ; 3 6 . 4 %) 。 L C - M S (C 法) : [M + H] ⁺ = 5 6 7 . 2 , R_T = 0 . 7 3 分。

20

【 0 3 3 8 】

工程 3 : 1 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - アミド

無水メタノール (1 . 8 m L) 中の 1 - シクロプロピル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] - ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 , 2 - ジメチル [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - アミド (6 5 . 0 m g , 0 . 1 2 m m o l) に 1 , 4 - ジオキサン (1 . 0 m L) 中の 4 M の塩化水素を加え、反応混合物を雰囲気温度で 1 7 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物をアセトニトリル (2 . 0 m L) に再溶解させ、Phenomenex Strata-X カートリッジ (5 g) に充填した。該カートリッジを水 (1 0 m L) とメタノール (1 5 m l) で洗浄した。ついで、所望の生成物を、MeOH 中 2 M のアンモニアを使用して溶離させた。メタノールを真空除去して褐色の油を得、これを HPLC によって精製して、3 . 3 m g (5 . 5 %) の所望の生成物を TFA 塩として得た。¹H - NMR (5 0 0 M H z , MeOD) p p m 8 . 9 6 (s , 1 H) , 8 . 4 5 (d , J = 6 . 8 1 H z , 1 H) , 8 . 1 8 (d , J = 6 . 7 7 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (d d , J = 1 0 . 7 6 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (d , J = 8 . 5 0 H z , 1 H) , 6 . 5 6 (t , J = 9 . 6 , 1 H) , 4 . 0 1 - 3 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 8 5 - 3 . 7 5 (m , 2 H) , 3 . 7 5 - 3 . 6 4 (m , 1 H) , 3 . 6 3 - 3 . 4 7 (m , 2 H) , 1 . 3 4 - 1 . 2 9 (m , 2 H) , 1 . 0 9 - 1 . 0 4 (m , 2 H) ; L C - M S (D 法) : [M + H] ⁺ = 5 2 7 . 0 , R_T = 3 . 3 3 分。

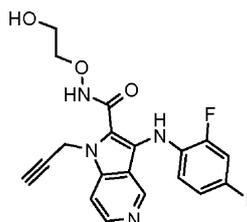
30

40

【 0 3 3 9 】

実施例 6 4 : 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - プロパ - 2 - イニル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミド

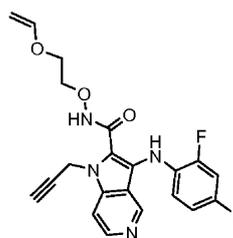
【化141】



工程1：3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-プロパ-2-イニル-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド

10

【化142】



20

N_2 下でのMeOH(0.5 mL)及び無水THF(1.0 mL)中の3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-プロパ-2-イニル-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(55.0 mg, 0.12 mmol)の攪拌溶液に、新たに調製した1Nの水性水酸化ナトリウム(0.24 mL, 2.0当量)を加えた。反応混合物を65℃で1時間攪拌した。得られた反応混合物を真空蒸発させ、トルエン(3×5 mL)と共沸混合させて、淡褐色の固形物を得た。該淡褐色の固形物を無水THF(2.4 mL)に再溶解させた。EDCI(45.2 mg, 0.24 mmol, 2.0当量)及びHOBT(35.0 mg, 0.26 mmol, 2.2当量)を加えた。反応混合物を室温で攪拌した。5分後、O-(2-ビニルオキシ-エチル)-ヒドロキシルアミン(14.6 mg, 0.14 mmol, 1.2当量)及びDIPEA(82.2 μ L, 0.47 mmol, 4.0当量)を添加し、反応混合物を N_2 下で雰囲気温度にて24時間攪拌した。反応混合物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ, ISCO, 45 mL/分, EtOAc:MeOH, 勾配100:1から50:50)によって精製して、所望の生成物を黄色固形物として得た(34.4 mg, 56.0%)。 1H -NMR(400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.72(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.37(d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.79-7.47(m, 3H), 7.24(d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.50(dd, J = 14.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.35-6.15(m, 1H), 5.31(s, 2H), 4.27-4.11(m, 1H), 4.11-3.90(m, 4H), 3.92-3.70(m, 2H); LC-MS(D法): $[M+H]^+$ = 521.0, R_T = 2.18分。

30

40

【0340】

工程2：3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-プロパ-2-イニル-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

N_2 下での無水THF(3.4 mL)及び無水MeOH(6.7 mL)中の3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-プロパ-2-イニル-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド(35.0 mg, 0.067 mmol)の攪拌溶液にジオキサン中の4MのHCl(50 μ L, 0.20 mmol, 3.0当量)を加え、反応混合物を室温で攪拌した。3時間後、溶媒

50

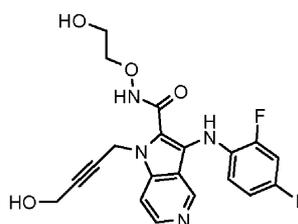
を真空除去し、残留物をアセトニトリル(2.0 mL)に再溶解させ、Phenomenex Strata-Xカートリッジ(5 g)に充填した。該カートリッジを水(10 mL)とMeOH(15 mL)で洗浄した。ついで、所望の生成物を、MeOH中2 Mのアンモニアを使用して溶離させた。DCM-ヘキサンからの粉砕によって表題化合物を、黄色固形物として得た(32.7 mg, 98.5%)。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.58 (d, J = 0.82 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.93 Hz, 1H), 7.79 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 1H), 6.34 - 6.15 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.77 (br, 1H), 3.84 (t, J = 4.54 Hz, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H); LC-MS(E法): [M+H]⁺ = 495.1, R_T = 3.54分。

10

【0341】

実施例65: 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(4-ヒドロキシ-ブタ-2-イニル)-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

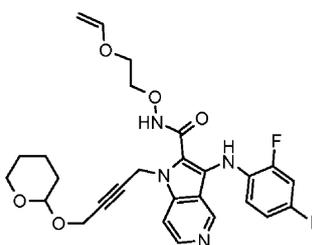
【化143】



20

工程1: 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-[4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ブタ-2-イニル]-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド

【化144】



30

N₂下のMeOD(3.0 mL)及び無水THF(1.0 mL)中の3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-[4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ブタ-2-イニル]-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(147.0 mg, 0.25 mmol)の攪拌溶液に、新たに調製した1 Nの水性水酸化ナトリウム(0.51 mL, 2.0当量)を加えた。反応混合物を65で1時間攪拌した。得られた反応混合物を真空蒸発させ、トルエン(3×5 mL)と共沸混合させて黄色発泡体を得た。該黄色発泡体を無水THF(7.9 mL)に再溶解させた。EDCI(103.3 mg, 0.54 mmol, 2.2当量)及びHOBT(72.8 mg, 0.54 mmol, 2.2当量)を添加した。反応混合物を室温で攪拌した。5分後、O-(2-ビニルオキシ-エチル)-ヒドロキシルアミン(50.5 mg, 0.49 mmol, 2.0当量)及びDIPEA(0.19 mL, 1.10 mmol, 4.5当量)を加え、反応混合物をN₂下で雰囲気温度にて17時間攪拌した。反応混合物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ, ISCO, 45 mL/分, へ

40

50

キサンのEtOAc, 勾配100:1から1:100)によって精製して、所望の生成物を黄色固形物として得た(47.2mg, 30.3%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 8.60(s, 1H), 8.40(d, J = 5.95 Hz, 1H), 7.54-7.36(m, 2H), 7.21(d, J = 8.48 Hz, 1H), 6.43-6.34(m, 2H), 6.20(br, 1H), 5.49(s, 2H), 4.71(m, 1H), 4.26-4.11(m, 4H), 4.03(dd, J = 6.80, 2.4 Hz, 1H), 3.93-3.86(m, 2H), 3.80-3.72(m, 1H), 3.48(m, 3H), 1.82-1.64(m, 2H), 1.62-1.44(m, 4H); LC-MS(C法): [M+H]⁺ = 635.1, R_T = 0.839分。

【0342】

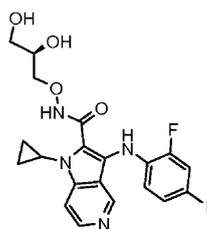
工程2: 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(4-ヒドロキシ-ブタ-2-イニル)-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

N₂下での無水MeOH(3.0mL)中の3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-[4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-ブタ-2-イニル]-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド(47.0mg, 0.075mmol)の攪拌溶液にジオキサン中の4MのHCl(0.10mL, 0.40mmol, 5.5当量)を加え、反応混合物を室温で攪拌した。3時間後、溶媒を真空除去し、残留物をアセトニトリル(2.0mL)に再溶解させ、Phenomenex Strata-Xカートリッジ(5g)に充填した。該カートリッジを水(10mL)とメタノール(15mL)で洗浄した。ついで、所望の生成物を、MeOH中2Mのアンモニアを用いて溶離させた。DCM-ヘキサンからの粉砕により、表題化合物を黄色固形物として得た(14.1mg, 36.3%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 11.66(br, 1H), 8.58(s, 1H), 8.36(d, J = 5.86 Hz, 1H), 7.70(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.63(m, 1H), 7.55(dd, J = 11.03, 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.17(m, 1H), 6.23(t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 5.18(t, J = 5.96 Hz, 1H), 4.80-4.74(m, 1H), 4.02(d, J = 4.25 Hz, 2H), 3.85(t, J = 4.76 Hz, 2H), 3.60-3.48(m, 2H); LC-MS(D法): [M+H]⁺ = 525.1, R_T = 1.59分。

【0343】

実施例66: 1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-アミド

【化145】



該表題化合物は、O-(2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-ヒドロキシルアミンをO-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-ヒドロキシルアミンで置き換えて、1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-アミドと類似した方法で調製した。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 11.60(s, 1H), 8.53

10

20

30

40

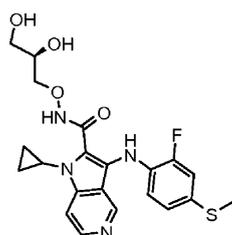
50

(s, 1H), 8.32 (d, J = 5.86 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.69 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 8.81 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 4.05 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 5.43 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 9.88, 2.80 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (br, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 0.88 - 0.83 (m, 2H); LC-MS (E法): [M+H]⁺ = 527.1, R_T = 7.31分。

【0344】

実施例67: 1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-アミド

【化146】

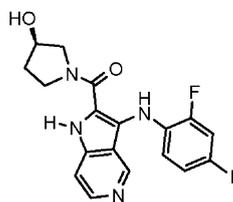


該表題化合物は、O-(2-ビニルオキシ-エチル)-ヒドロキシルアミンをO-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-ヒドロキシルアミンで置き換えて、1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミドと類似した方法で調製した。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 11.58 (br, 1H), 8.51 (d, J = 0.83 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.87 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.88, 1.20 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 12.13, 2.50 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.46, 2.50 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 8.99 Hz, 1H), 4.94 - 4.78 (m, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 9.91 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 9.85, 7.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 2H), 0.87 - 0.83 (m, 2H); LC-MS (C法): [M+H]⁺ = 447.2, R_T = 0.479分。

【0345】

実施例68: [3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノン

【化147】



3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピ

10

20

30

40

50

リジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1 0 0 m g , 0 . 2 3 m m o l)、1 N の水性水酸化ナトリウム (0 . 5 0 m L , 2 . 2 当量)、T H F (1 . 5 0 m L) 及び M e O H (0 . 5 m L) の混合物を 7 5 ° C で 1 . 0 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、トルエン (3 × 2 m l) と共沸混合してナトリウム塩中間体を発泡体として得た。粗残留物を無水 T H F (4 . 7 m l) に溶解させた。(R) - ピロリジン - 3 - オール塩酸塩 (5 8 . 1 m g , 0 . 4 m m o l)、E D C I (9 4 . 6 m g , 0 . 4 8 m m o l , 2 . 1 当量)、H O B t (6 6 . 7 m g , 0 . 4 8 m m o l , 2 . 1 当量) 及び D I P E A (1 6 4 μ L , 0 . 9 4 m m o l , 4 . 0 当量) をついで加えた。雰囲気温度で 1 6 時間攪拌した後、反応混合物をシリカに吸着させた。表題化合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ , I S C O , 4 5 m L / 分 , E t O A c : M e O H , 勾配 1 0 0 : 0 から 6 0 : 4 0) によって精製した。ジクロロメタン : ヘキサンからの結晶化により、表題化合物を黄色固形物として得た (9 3 . 1 m g , 8 5 %)。¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) p p m 8 . 6 2 (s , 1 H) , 8 . 2 3 (d , J = 5 . 9 9 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (m , 2 H) , 7 . 2 3 (d d d , J = 8 . 5 4 , 2 . 0 , 1 . 1 1 H z , 1 H) , 6 . 5 5 (t , J = 8 . 8 4 H z , 1 H) , 4 . 5 4 - 4 . 2 8 (m , 1 H) , 3 . 7 3 (b r , 2 H) , 3 . 5 8 - 3 . 3 7 (m , 2 H) , 1 . 9 3 (m , 2 H) ; L C - M S (E 法) : [M + H] ⁺ = 4 6 7 . 1 , R _T = 3 . 6 0 分。

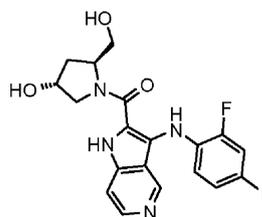
10

【 0 3 4 6 】

実施例 6 9 : [3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン

20

【 化 1 4 8 】



表題化合物は、(R) - ピロリジン - 3 - オール塩酸塩を (3 R , 5 S) - 5 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 3 - オール塩酸塩で置き換えて、[3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンと類似した方法で調製した。¹ H - N M R (4 0 0 M H z , M e O D) p p m 8 . 6 2 (d , J = 1 . 0 2 H z , 1 H) , 8 . 2 3 (d , J = 5 . 9 9 H z , 1 H) , 7 . 5 2 - 7 . 3 5 (m , 2 H) , 7 . 3 4 - 7 . 1 6 (m , 1 H) , 6 . 6 0 (t , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 4 . 5 9 - 4 . 4 2 (m , 1 H) , 4 . 3 5 - 4 . 1 7 (m , 1 H) , 3 . 7 1 - 3 . 4 4 (m , 4 H) , 2 . 1 9 - 1 . 9 0 (m , 2 H) ; L C - M S (E 法) : [M + H] ⁺ = 4 9 7 . 1 , R _T = 3 . 3 7 分。

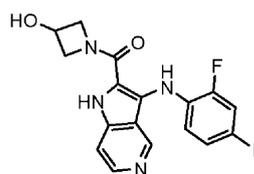
30

【 0 3 4 7 】

実施例 7 0 : [3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - イル) - メタノン

40

【化149】



表題化合物は、(R)-ピロリジン-3-オール塩酸塩をアゼチジン-3-オール塩酸塩で置き換えて、[3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタンと類似した方法で調製した。¹H-NMR(400MHz, MeOD) ppm 8.84(s, 1H), 8.34(d, J=6.55 Hz, 1H), 7.77(d, J=6.58 Hz, 1H), 7.50(dd, J=10.88 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.54 Hz, 1H), 6.62(t, J=8.83 Hz, 1H), 4.60-4.52(m, 1H), 4.50-4.31(m, 2H), 4.19-3.82(m, 2H); LC-MS(E法): [M+H]⁺ = 453.1, R_T = 3.55分。

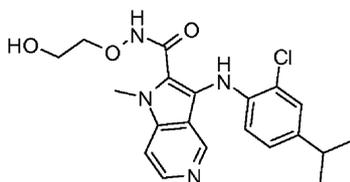
10

【0348】

実施例71: 3-(2-クロロ-4-イソプロピルフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

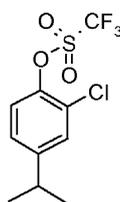
20

【化150】



工程1: トリフルオロメタンスルホン酸2-クロロ-4-イソプロピルフェニルエステル
【化151】

30



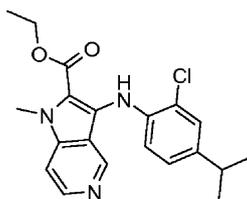
トリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.14g, 7.6mmol)をDCM(5ml)に溶解させ、5℃に冷却した。これに、10mlのDCM及び1.75mlのピリジン中の2-クロロ-4-イソプロピルフェノール(1.23g, 7.2mmol)を滴下して加えた。反応混合物を10℃で2時間攪拌した。得られた暗色の溶液を1MのHCl(20ml)、水(20ml)及び飽和水性NaHCO₃(20ml)で洗浄した。DCM抽出物を乾燥させ、真空濃縮して、表題化合物を暗オレンジ色の油として得た(1.71g, 78%)。¹H-NMR(CDCl₃) 1.22-1.29(6H, d, J=6.87 Hz), 2.88-3.00(1H, sept, J=6.89 Hz), 7.15-7.20(1H, m), 7.24(1H, d, J=8.36 Hz), 7.36(1H, d, J=2.17 Hz)。

40

【0349】

50

工程 2 : 3 - (2 - クロロ - 4 - イソプロピルフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル
【化 1 5 2】



10

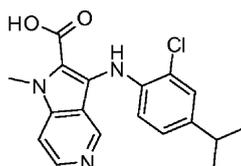
トルエン (1 0 m l) 中の 3 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (3 0 0 m g , 1 . 4 m m o l)、トリフルオロメタンスルホン酸 2 - クロロ - 4 - イソプロピルフェニルエステル (7 0 0 m g , 2 . 3 m m o l)、 Pd_2dba_3 (6 3 m g , 0 . 0 6 8 m m o l)、Xantphos (7 9 m g , 0 . 1 4 m m o l) 及び K_3PO_4 (0 . 5 8 g , 2 . 7 m m o l) の脱ガス溶液を 1 2 0 で 1 8 時間加熱した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却後、セライト (登録商標) パッドを通して濾過した。濾液を真空濃縮して褐色のガム状物を得た。該ガム状物をフラッシュクロマトグラフィー (Si - SPE , DCM : EtOAc , 9 0 : 1 0) によって精製して、表題化合物を黄色ガム状物として得た (1 2 0 m g , 2 4 %)。LCMS (B 法) : $R_T = 2 . 8 2$ 分 , $M + H^+ = 3 7 2$ 。

20

【 0 3 5 0 】

工程 3 : 3 - (2 - クロロ - 4 - イソプロピルフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸

【化 1 5 3】



30

I MS (5 m l) 中の 3 - (2 - クロロ - 4 - イソプロピルフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 3 0 m g , 0 . 6 2 m m o l) 及び 1 M の NaOH (0 . 7 4 m l , 7 . 4 m m o l) の溶液を 6 0 で 3 時間加熱した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却した後、1 M の HCl を用いて pH 5 に酸性化した。微細な黄色懸濁液を濾過して、表題化合物を黄色固形物として得た (2 2 0 m g , 1 0 0 %)。LCMS (B 法) : $R_T = 2 . 5 3$ 分 , $M + H^+ = 3 4 4$ 。

【 0 3 5 1 】

工程 4 : 3 - (2 - クロロ - 4 - イソプロピルフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - アミド

40

THF (2 m l) 中の 3 - (2 - クロロ - 4 - イソプロピルフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (0 . 2 2 g , 0 . 6 5 m m o l)、O - (2 - ビニルオキシ - エチル) - ヒドロキシルアミン (0 . 1 0 g , 0 . 9 8 m m o l)、HATU (0 . 3 7 g , 0 . 9 8 m m o l) 及び DIPEA (0 . 3 3 m l , 1 . 9 m m o l) の懸濁液を雰囲気温度で 1 8 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si - PPE , DCM : MeOH , 勾配 9 9 : 1 から 9 0 : 1 0) で精製して、オレンジ色のガム状物を得た (3 3 7 m g)。この物質を I MS (5 m l) に溶解し、1 M の水性塩酸 (5 m l) を加えた。混合物を 1 時間攪拌した後、粗生成物を、SCX - 2 カートリッジ (勾配 MeOH : MeOH 中 0

50

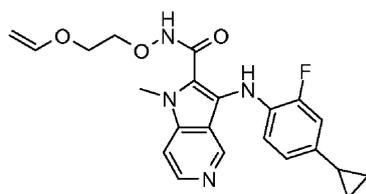
: 100、ついで100:0の2MのNH₃)を使用して分離し、適当な画分を組み合わせ、真空濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, ジクロロメタン:メタノール勾配100:0から92:8)によって精製して、表題化合物をガラス質の黄色油を得た(21mg, 2工程で8%)。LCMS(A法):R_T6.14, M+H⁺403.1HNMR(CDCl₃)8.58(1H, s), 8.41-8.36(1H, m), 7.30(1H, d, J=6.08Hz), 7.26(1H, d, J=1.99Hz), 6.87(1H, dd, J=8.33, 2.02Hz), 6.47(1H, dd, J=8.34, 3.82Hz), 5.85(1H, s), 4.11(3H, s), 3.97-3.90(2H, m), 3.71(2H, dd, J=5.23, 3.41Hz), 2.78(1H, m), 1.22-1.13(6H, m)。

10

【0352】

実施例72:3-(4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニルアミノ)1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド

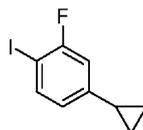
【化154】



20

工程1:4-シクロプロピル-2-フルオロ-1-ヨード-ベンゼン

【化155】



30

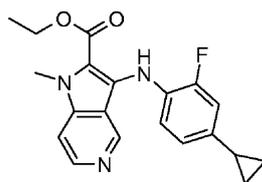
4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニルアミン(400mg, 2.65mmol)を水(5ml)に溶解させ、0℃まで冷却した。濃硫酸(1.6ml)をゆっくり滴下して加え、ついで水(1ml)中の硝酸ナトリウム(0.18ml, 2.65mmol)溶液を加えた。得られた混合物を水(1ml)中のヨウ化カリウム(0.43g, 5.30mmol)溶液に加えた。混合物を60℃で2時間加熱した後、冷却し、ジクロロメタン(x2)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)させ、真空濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC, ペンタン)によって精製して、表題化合物を淡黄色の油として得た(490mg, 71%)。1HNMR(CDCl₃)0.60-0.77(2H, m), 0.94-1.06(2H, m), 1.81-1.90(1H, m), 6.64(1H, dd, J=8.17, 2.01Hz), 6.74-6.96(1H, m), 7.53-7.64(1H, m)。

40

【0353】

工程2:3-(4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル

【化156】



トルエン (5 ml) 中の 3 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (521 mg , 2.4 mmol)、4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - 1 - ヨード - ベンゼン (810 mg , 3.09 mmol)、Pd₂d
b a₃ (154 mg , 0.168 mmol)、Xantphos (194 mg , 0.33
6 mmol) 及び炭酸セシウム (1.95 g , 6.0 mmol) の脱ガス溶液を 110
で 18 時間加熱した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却後、セライト (登録商標) パッド
を通して濾過した。濾液を水とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃
縮して褐色のガム状物を得た。該ガム状物をフラッシュクロマトグラフィー (Si - P P
C , D C M : M e O H , 90 : 10) によって精製して、表題化合物をオレンジ色の油と
して得た (197 mg , 23%)。L C M S (B 法) : R_T = 2.65 分 , M + H⁺ = 3
54。

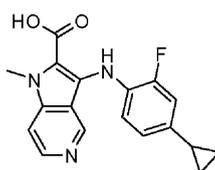
10

【0354】

20

工程 3 : 3 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1
H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸

【化157】



I M S (3 m l) 中の 3 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) -
1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル (1
97 mg , 0.50 mmol) 及び 1 M の N a O H (1.02 ml , 1.02 mmol)
の溶液を 60 で 2 時間加熱した。反応混合物を雰囲気温度まで冷却した後、酢酸を使用
して pH 4 まで酸性化した。褐色の固形物を濾過し、残留物を乾燥させて、表題化合物を
得た (161 mg , 97%)。L C M S (B 法) : R_T = 2.18 分 , M + H⁺ = 326
。

30

【0355】

工程 4 : 3 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) 1 - メチル - 1 H
- ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ビニルオキシ - エトキシ) - ア
ミド

40

T H F (3 m l) 中の 3 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) -
1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (88 mg , 0.2
5 mmol)、O - (2 - ビニルオキシ - エチル) - ヒドロキシルアミン (028 mg ,
0.28 mmol)、H A T U (114 mg , 0.30 mmol) 及び D I P E A (0.
052 ml , 0.30 mmol) の懸濁液を雰囲気温度で 18 時間攪拌した。反応が完了
したところで、混合物を真空濃縮した後、D C M に再溶解させた。該溶液を飽和水性 N a
H C O₃ 及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、真空濃縮した。得ら
れた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (Si - P P C , D C M : M e O H , 勾配 9
9 : 1 から 90 : 10) によって精製して、黄色固形物を得た (34 mg , 33%)。L

50

CMS (B法) : $R_T = 2.46$ 分, $M + H^+ = 411.1$ HNMR (CDCl₃) : 8.58 (1H, s), 8.41 - 8.36 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J = 6.08$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 1.99$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.33, 2.02$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 8.34, 3.82$ Hz), 5.85 (1H, s), 4.11 (3H, s), 3.97 - 3.90 (2H, m), 3.71 (2H, dd, $J = 5.23, 3.41$ Hz), 2.78 (1H, m), 1.22 - 1.13 (6H, m)。

【0356】

一般的方法により調製した化合物

アミド及びヒドロキサメートは、以下に記載するカップリング一般法によって適当な酸から調製した。ある場合には、中間体の酸は分離せず、カップリング反応は、次の鹼化一般法によって製造される粗カルボン酸塩で実施した。

【0357】

鹼化一般法

カルボン酸エステル、1Nの水溶性NaOH (1 - 2当量) 及びEtOHの混合物を70で1 - 4時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、トルエンと共沸混合して粗カルボン酸塩を得た。

【0358】

カップリング一般法

A法: 適切なカルボン酸又はカルボン酸塩を無水THFに懸濁させた後、適切なヒドロキシルアミン又はアミン (1 - 4当量), EDCI (1 - 1.5当量), HOBt (1 - 1.5当量) 及びDIPEA (2 - 4当量) を添加した。反応が完了するまで (LCMS / TLC) 雰囲気温度で攪拌した後、反応混合物を真空濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解させ、水で洗浄した後、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ついで真空濃縮した。得られた残留物を精製にかけた。

B法: 適切なカルボン酸又はカルボン酸塩をDMFに溶解させた後、適切なヒドロキシルアミン又はアミン (2 - 4当量), DIPEA (2 - 4当量) 及びHATU (1 - 2当量) を添加した。反応が完了したところで、溶液を水で希釈し、得られた固形沈殿物を濾過し又は酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物は水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空濃縮した。得られた残留物を精製にかけた。

【0359】

脱保護の一般的方法

A法: 雰囲気温度で適切な溶媒中の保護基質混合物に水性HClを添加した。混合物を、分析 (TLC / LCMS) により出発物質の完全な消費が示されるまで攪拌した。反応混合物を中和し、真空濃縮して、精製した。

B法: メタノール中の基質の溶液をIsolute (登録商標) SCX - 2カートリッジに充填した。ついで、カートリッジをメタノールで洗浄した後、MeOH中の2Mのアンモニアを用いて所望の生成物を溶出させ、溶出物を集めて濃縮して残留物を得た。残留物を精製にかけた。

C法: THF中のTBAFをシリルエーテル溶液に加え、分析 (TLC / LCMS) により出発物質の完全な消費が示されるまで混合物を雰囲気温度で攪拌した。反応混合物を真空濃縮して精製にかけた。

D法: そのままか又はDCM中の溶液としての基質にTFAを加えた。分析 (TLC / LCMS) により出発物質の完全な消費が示されるまで反応混合物を雰囲気温度で攪拌した。反応混合物を真空濃縮して精製にかけた。

E法: E: メタノール溶液中の新たに調製したHCl [メタノール (25ml) 中の濃HCl (0.14ml)] のアリコート (3モル当量) を雰囲気温度でカップリングした基質に加えた。分析 (TLC / LCMS) により出発物質の完全な消費が示されるまで混合物を攪拌した。内容物を蒸発乾固させ、残留物をジクロロメタンに溶解させ、室温で10分間、トリエチルアミン (3モル当量) で処理した。ついで、混合物を真空濃縮し、残

10

20

30

40

50

留物を精製にかけた。

【0360】

一般精製法

A法：Si-PPC，酢酸エチル/シクロヘキサン勾配

B法：Si-PPC，酢酸エチル/DCM勾配

C法：Si-PPC，メタノール/DCM勾配

D法：Si-PPC，エーテル/ペンタン勾配、ついでメタノール/エーテル勾配

E法：逆相HPLC・Phenomenex Luna 5 フェニル/ヘキシル，メタノール勾配で水中0.1% TFA

F法：逆相HPLC・Phenomenex Luna 5 フェニル/ヘキシル，アセトニトリル勾配で水中0.1% TFA

G法：逆相HPLC・Phenomenex Luna 5 フェニル/ヘキシル，メタノール勾配で水中0.1%

0.1% HCO₂H

H法：逆相HPLC・Phenomenex Luna 5 フェニル/ヘキシル，アセトニトリル勾配で水中0.1%

0.1% HCO₂H

I法：メタノール中の基質溶液をIsolute(登録商標)SCX-2カートリッジに充填した。ついで、カートリッジをメタノールで洗浄した後、MeOH中の2Mのアンモニアを使用して所望の生成物を溶出させた。

J法：NH₂-PPC，メタノール/エーテル又はメタノール/DCM勾配

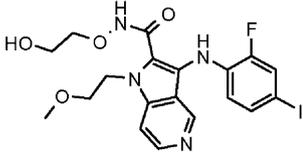
【0361】

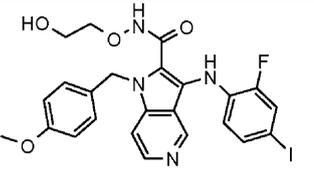
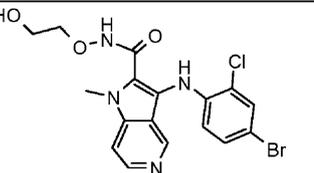
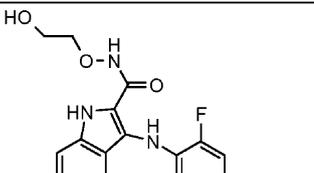
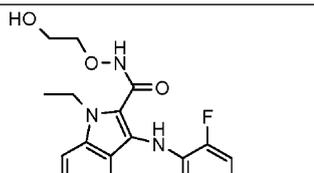
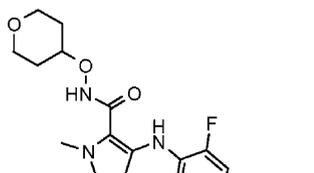
表中のデータに対する脚注、一般的方法とは異なる部分：

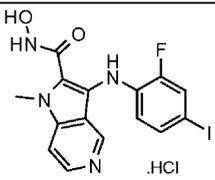
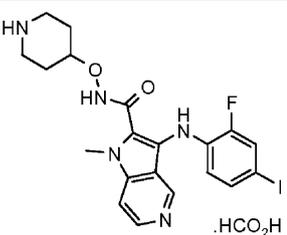
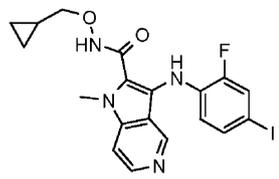
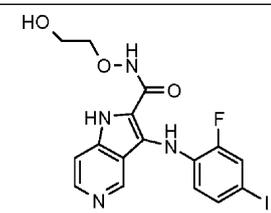
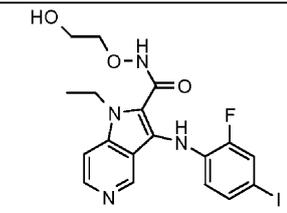
* LCMS A法；¹メタノール/酢酸エチル中で粉碎；²メタノール/水から再結晶化した後、酢酸エチル中で粉碎；³酢酸エチル中で粉碎；⁴DCM中の5%メタノールで粉碎；⁵メタノール中で粉碎し、クロロホルム/メタノールから再結晶化；⁶メタノール中で粉碎；⁷反応温度45℃；⁸C18逆相カラムを使用；⁹アセトニトリル中で粉碎；¹⁰脱保護反応を50℃で実施；¹¹酢酸エチル/DCM中で粉碎；¹²反応をTHF中で実施。

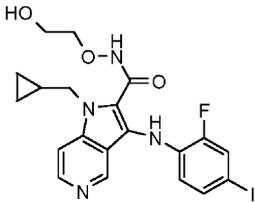
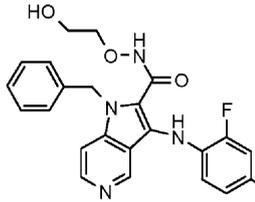
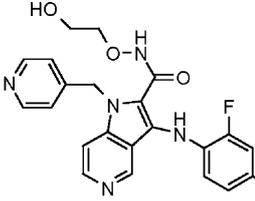
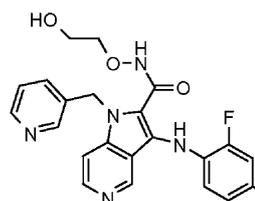
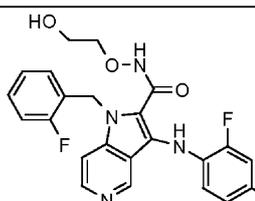
【0362】

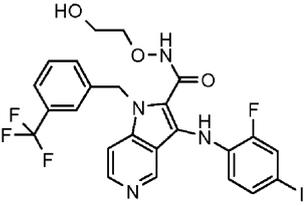
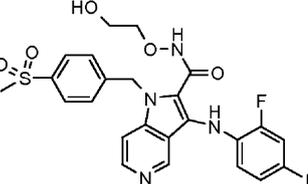
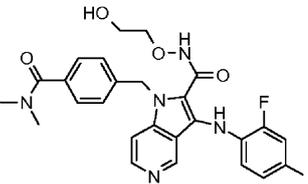
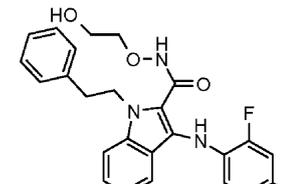
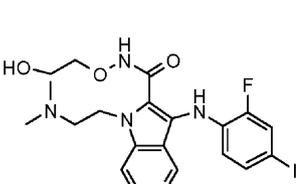
表1：カップリングA法により調製したアナログ

実施例番号	構造 / 化合物名	中間体精製法	脱保護法	精製法	LCMS* R _T /M+	¹ H NMR (ppm)
7	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド</p>	C	B	C	5.78, 515	(DMSO-D ₆) 1.73 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.01 (1H, m), 6.22 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.20 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 11.1, 1.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 5.9, 1.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.61 (1H, d, J = 1Hz), 9.2 (2H, s, br)

8	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	A	A, IMS	I, C	6.08, 577	(CD ₃ OD) 3.56 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.78 (2H, m), 5.61 (2H, s), 6.38 (1H, t, J = 8.8Hz), 6.82 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.9, 1.9Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 8.28 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.0Hz)	10
9	 <p>3-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	1	A, IMS 40°C	2	5.36, 439/441	(CD ₃ OD) 3.66 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.42 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.8, 2.3Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.3Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.2, 1.0Hz), 8.31 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.58 (1H, s)	20
10	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C	B	4	5.49, 457	(CD ₃ OD) 3.71 (2H, t, J = 4.5Hz), 3.99 (2H, t, J = 4.5Hz), 6.45 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.26 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.8, 1.9Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.56 (1H, s)	30
11	 <p>1-エチル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C ⁵	B	-	5.76, 485	(CD ₃ OD) 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.66 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.36 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 8.7, 1.9, 1.0Hz), 7.44 (1H, dd, J = 10.8, 1.9Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 8.29 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.0Hz)	40
12	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-アミド</p>	-	-	I, D	5.84, 511	(DMSO-D ₆) 1.44 (2H, m), 1.73 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.78 (2H, dt, J = 11.8, 4.2Hz), 3.86 (3H, s), δ 3.87 (1H, m), 6.21 (1H, t, J = 9.0Hz), 7.19 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 11.1, 1.9Hz), 7.56 (1H, s, br), 7.59 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 8.32 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.0Hz), 11.39 (1H, s, br)	

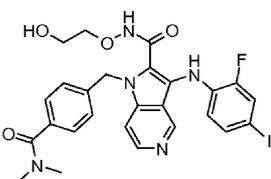
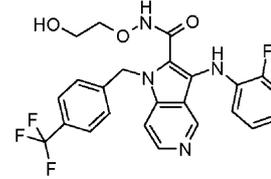
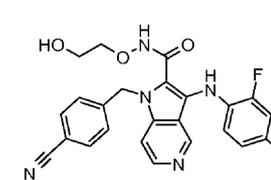
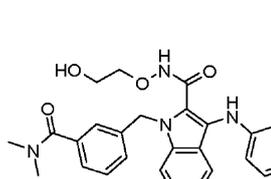
13	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) -1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン -2-カルボン酸ヒドロキシアミド-塩酸塩</p>	D	A, IMS	⁶	5.31, 427	(DMSO-D ₆) 3.99 (3H, s), 6.32 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.56 (1H, dd, J = 11.0, 1.9Hz), 7.82 (1H, s), 8.21 (1H, dd, J = 6.8, 1.4Hz), 8.54 (1H, d, J = 6.8Hz), 9.03 (1H, s), 9.61 (1H, s), 11.41 (1H, s), 15.00 (1H, s, br)	10
14	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) -1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン -2-カルボン酸(ピペリジン-4-イルオキシ) -アミド-ギ酸塩</p>	D	A, MeO H	H	3.96, 510	(DMSO-D ₆) 1.73 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.01 (1H, m), 6.22 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.20 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 11.1, 1.9Hz), 7.61 (1H, dd, J = 5.9, 1.0Hz), 7.63 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.61 (1H, d, J = 1Hz), 9.2 (2H, s, br)	20
15	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) -1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン -2-カルボン酸シクロプロピルメチルアミド</p>	-	-	C	5.80, 411	(DMSO-D ₆) 0.19 (2H, m), 0.48 (2H, m), 1.00 (1H, m), 3.55 (2H, d, J = 7.2Hz), 3.91 (3H, s), 6.31 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.21 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 11.1, 1.9Hz), 7.74 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 6.3Hz), 8.42 (1H, d, J = 6.3Hz), 8.83 (1H, s), 11.66 (1H, s)	30
21	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C	B	4	5.49, 457	(CD ₃ OD) 3.71 (2H, t, J = 4.5Hz), 3.99 (2H, t, J = 4.5Hz), 6.45 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.26 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.8, 1.9Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.56 (1H, s)	40
22	 <p>1-エチル-3-(2-フルオロ-4-ヨード -フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c] ピリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C ⁶	B	-	5.76, 485	(CD ₃ OD) 1.41 (3H, t, J = 7.1Hz), 3.66 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.1Hz), 6.36 (1H, t, J = 8.7Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 8.7, 1.9, 1.0Hz), 7.44 (1H, dd, J = 10.8, 1.9Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 8.29 (1H, d, J = 6.1Hz),	40

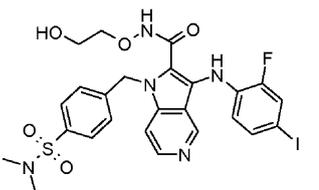
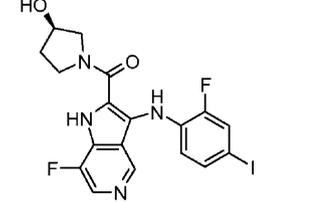
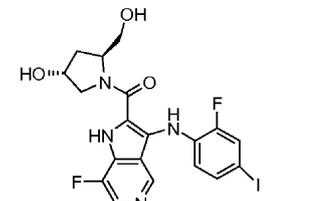
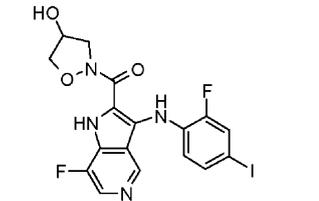
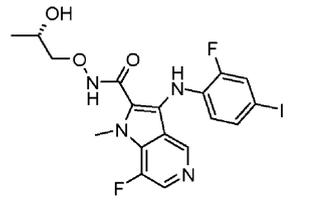
						8.61 (1H, d, J = 1.0Hz)	
23	 <p>1-シクロプロピルメチル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C	B	I, C	6.16, 511	(CD ₃ OD) 0.41 (2H, m), 0.51 (2H, m), 1.26 (1H, m), 3.66 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.42 (2H, d, J = 7.0Hz), 6.36 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.20 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 10.9, 2.0Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.2, 1.0Hz), 8.27 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.0Hz)	10
24	 <p>1-ベンジル-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	B	A	H	6.49, 547	(DMSO-D ₆) 3.44 (2H, t, J = 4.7Hz), 3.71 (2H, t, J = 4.7Hz), 5.67 (2H, s), 6.27 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.10 (2H, m), 7.26 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J = 11.1, 2.0Hz), 7.57 (1H, s, br), 7.68 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.30 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.58 (1H, s)	20
25	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-ピリジン-4-イルメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C	A	I	4.26, 548	(CD ₃ OD) 3.55 (2H, m), 3.77 (2H, m), 5.84 (2H, s), 6.46 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.11 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10.9, 2.0Hz), 7.57 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.31 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.45 (2H, m), 8.68 (1H, s)	30
26	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-ピリジン-3-イルメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C	A	H	4.95, 548	(CD ₃ OD) 3.57 (2H, m), 3.79 (2H, m), 5.83 (2H, s), 6.43 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.24 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.0, 4.8Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.8, 2.0Hz), 7.61 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 6.0Hz), 8.33 (1H, d, J = 6Hz), 8.39 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.68 (1H, s)	40
27	 <p>1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	A	B	I, C	6.62, 565	(CD ₃ OD) 3.57 (2H, m), 3.78 (2H, m), 5.83 (2H, s), 6.40 (1H, t, J = 8.8Hz), 6.95 (1H, m), 7.08 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 10.8, 2.0Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.29 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.64 (1H, s)	

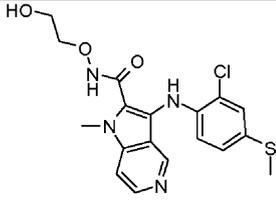
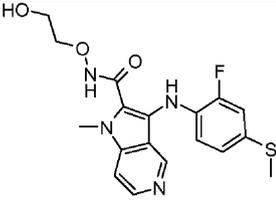
28	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- 1-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)- 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C	B	I, C	7.06, 615	(CD ₃ OD) 3.56 (2H, m), 3.78 (2H, m), 5.85 (2H, s), 6.41 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.23 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.44 (1H, dd, J = 11.1, 2.0Hz), 7.47 (1H, s), 7.49 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.62 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.30 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.66 (1H, s)	10
29	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- 1-(4-メタンсульホニル-ベンジル)- 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C	B	I, C	6.10, 625	(CD ₃ OD) 3.07 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.77 (2H, m), 5.88 (2H, s), 6.45 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.24 (1H, m), 7.34 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 10.9, 2.0Hz), 7.59 (1H, dd, J = 6.1, 1.0Hz), 7.88 (2H, m), 8.29 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.0Hz)	20
30	 <p>1-(4-ジメチルカルバモイル-ベンジル)- 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C	B	I, C	6.07, 618	(CD ₃ OD) 3.27 (6H, s), 3.52 (2H, m), 3.74 (2H, m), 5.82 (2H, s), 6.38 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.19 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10.9, 2.0Hz), 7.46 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.27 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.0Hz)	30
31	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- 1-フェニル-1H-ピロロ[3,2-c] ピリジン-2-カルボン酸(2- ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	A	B	I, C	6.90, 561	(CDCl ₃) 3.12 (2H, t, J = 7.2Hz), 3.73 (2H, m), 3.97 (2H, m), 4.85 (2H, t, J = 7.2Hz), 5.71 (1H, d, J = 3Hz), 6.23 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.08 (2H, m), 7.21 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J = 10.3, 1.9Hz), 8.35 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.0Hz), 10.20 (1H, s, br)	40
32	 <p>1-(2-ジメチルアミノ-エチル)- 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	J	B	J	4.03, 528	(CDCl ₃) 8.70 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.8Hz), 7.64 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 10.2, 2.0Hz), 7.25-7.20 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 6.2Hz), 6.70 (1H, t, J = 9.0Hz), 4.35 (2H, t, J = 5.0Hz), 4.04 (2H, t, J = 4.5Hz), 3.76 (2H, t, J = 4.5Hz), 2.93 (2H, t, J = 5.0Hz), 2.32 (6H, s).	

33	<p>1-(4-フルオロベンジル)- 3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2- カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド</p>	C	B	C	6.76, 565	(CD ₃ OD) 8.61 (1H, d, J=0.9Hz), 8.26 (1H, d, J=6.1Hz), 7.60 (1H, dd, J=6.1, 1.2Hz), 7.41 (1H, dd, J=11.0, 2.1Hz), 7.20 (1H, ddd, J=8.4, 1.8, 1.0Hz), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.37 (1H, t, J=8.9Hz), 5.69 (2H, s), 3.75 (2H, t, J=4.5Hz), 3.53 (2H, t, J=4.5Hz)	10
34	<p>7-クロロ-3-(2-フルオロ-4- ヨードフェニルアミノ)-1H- ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミド</p>	B	E	B/D	6.36, 491	(CD ₃ OD) 3.79 (2H, t, J=4.7Hz), 4.03 (2H, t, J=4.6Hz), 6.57 (1H, t, J=8.7Hz), 7.27 (1H, d, J=8.2Hz), 7.45 (1H, t, J=11.0Hz), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, s)	20
35	<p>3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)- 1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c] ピリジン-2-カルボン酸((R)- 2-ヒドロキシプロポキシ)-アミド</p>	C	C ⁷	C	5.87, 485	(DMSO-D ₆) 8.54 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=5.5Hz), 7.56-7.50 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=11.0, 2.0Hz), 7.16-7.13 (1H, m), 6.18 (1H, t, J=9.0Hz), 3.81 (3H, s), 3.74-3.67 (1H, m), 3.57-3.55 (2H, m), 0.95 (3H, d, J=6.0Hz)	20
36	<p>3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)- 1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン- 2-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミド</p>	-	-	C ⁶	6.92, 481	(DMSO-D ₆) 0.19 (2H, m), 0.47 (2H, m), 0.99 (1H, m), 3.54 (2H, d, J=7.0Hz), 3.91 (3H, s), 6.31 (1H, t, J=8.8Hz), 7.20 (1H, dd, J=7.4, 1.3Hz), 7.54 (1H, dd, J=11.0, 1.7Hz), 7.74 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=6.4Hz), 8.42 (1H, d, J=6.5Hz), 8.82 (1H, s), 11.66 (1H, s)	30

37	<p>7-フルオロ-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	A	B	6	5.95, 489	(DMSO-D ₆) 8.45 (1H, d, J= 2.5Hz), 8.17 (1H, d, J= 6.3Hz), 7.44 (1H, dd, J= 2.6, 14.5Hz), 7.21 (1H, ddd, J= 1.5, 2.7, 11.2Hz), 6.37 (1H, t, J= 11.6Hz), 4.14 (3H, d, J= 1.4Hz), 3.89 (2H, m), 3.66 (2H, m)	10
38	<p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸シクロプロピルメチルアミド-ギ酸塩</p>	-	-	H	6.53, 467	(CD ₃ OD) 8.56 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, d, J= 6.5Hz), 7.48 (1H, d, J= 6.0Hz), 7.22 (1H, m), 6.39 (1H, t, J= 8.0Hz), 3.67 (2H, d, J= 8.0Hz), 1.04 (1H, m), 0.48 (2H, m), 0.21 (2H, m)	20
39	<p>7-クロロ-3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	6	D	A	6.44 505	(DMSO-D ₆) 11.63 (1H, s, br), 8.47 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.55 (1H, s, br), 7.47 (1H, dd, J= 2.0, 10.0Hz), 7.14 (1H, dd, J= 2.0, 8.0Hz), 6.18 (1H, t, J= 9.0Hz), 4.70 (1H, s, br), 4.06 (3H, s), 3.78 (2H, t, J= 4.0Hz), 3.48 (2H, t, J= 4.0Hz)	30
40	<p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸tert-ブトキシアミド-ギ酸塩</p>	-	-	H	7.05, 469	(DMSO-D ₆) 11.95 (1H, s, br), 10.49 (1H, s, br), 8.53 (1H, d, J= 1.0Hz), 8.21 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.10 (1H, s), 7.71 (1H, s, br), 7.50 (1H, dd, J= 1.5, 9.0Hz), 7.34 (1H, dd, J= 6.0, 10.0Hz), 7.18 (1H, d, J= 8.0Hz), 6.23 (1H, t, J= 9.0Hz), 1.08 (9H, s)	40
41	<p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	-	-	I, C	5.14, 515	(DMSO-D ₆) 1.84 (2H, quin, J = 6.7Hz), 3.54 (2H, s, br), 3.83 (2H, t, J = 4.7Hz), 4.44 (2H, t, J = 7.0Hz), 4.65 (1H, s, br), 4.75 (1H, s, br), 6.23 (1H, t, J = 8.9Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.4Hz), 7.52 (1H, dd, J = 11.2, 2.0Hz), 7.56 (1H, s, br), 7.59 (1H, dd, J = 5.9Hz), 8.30 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.55 (1H, d, J =	40

						0.9Hz), 11.54 (1H, s, br)	
42	 <p>1-(4-ジメチルカルバモイル-ベンジル)- 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	A	A	C	6.07, 618	(CH ₃ OH-D ₄) 2.94 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.53-3.58 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 4.58Hz), 5.80 (2H, s), 6.42 (1H, t, J = 8.80Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.03Hz), 7.18- 7.25 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.21Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 6.13, 1.03Hz), 8.24-8.30 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 0.98 Hz).	10
43	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- 1-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)- 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	B	A	H ⁸	7.40, 615	(DMSO-D ₆) 3.40 (2H, t, J = 4.73Hz), 3.67 (2H, t, J = 4.68Hz), 5.75 (2H, s), 6.29 (1H, t, J = 8.88Hz), 7.18- 7.25 (1H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.05Hz), 7.52 (1H, dd, J = 11.01, 1.94Hz), 7.61 (1H, s), 7.60-7.71 (3H, m), 8.30 (1H, t, J = 5.95Hz), 8.59 (1H, d, J = 0.97Hz).	20
44	 <p>1-(4-シアノ-ベンジル)- 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	B	A	H ⁸	6.47, 572	(DMSO-D ₆) 3.56 (2H, d, J = 4.95Hz), 5.87 (2H, s), 6.49 (1H, t, J = 8.84Hz), 7.26 (3H, dd, J = 13.43, 8.07 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 10.97, 1.95Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.33Hz), 7.95-8.04 (1H, m), 8.23 (1H, t, J = 6.75 Hz), 8.51-8.57 (1H, m), 9.15 (1H, s), 11.94 (1H, s).	30
45	 <p>1-(3-ジメチルカルバモイル-ベンジル)- 3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- 1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド</p>	C	A	H ⁸	6.12, 618	(DMSO-D ₆) 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 4.72Hz), 3.70 (2H, t, J = 4.63Hz), 5.70 (2H, s), 6.27 (1H, t, J = 8.84Hz), 7.08 (1H, s), 7.14-7.24 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 7.58Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.63Hz), 7.52 (1H, dd, J = 11.00, 1.93Hz), 7.60-7.72 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 5.90Hz), 8.57 (1H, s).	40

50	 <p>1-(4-(ジメチルスルファモイル)ベンジル)-3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)アミド</p>	C	A	H ⁸	6.67, 654	(DMSO-D ₆) 2.57 (6H, d, J = 1.91Hz), 3.40 (2H, t, J = 4.91Hz), 3.67 (2H, t, J = 4.66Hz), 5.80 (2H, s), 6.34 (1H, t, J = 8.77Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.18Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.99, 1.96Hz), 7.63 (1H, d, J = 6.19Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.20 Hz), 8.29 (1H, d, J = 5.90Hz), 8.58 (1H, s).	10
51	 <p>[7-フルオロ-3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタンン</p>	-	-	B, C	5.76, 485	(CH ₃ OH-D ₄) 1.90-2.01 (2H, m), 3.40-3.80 (3H, m), 4.37 (1H, s), 6.54 (1H, t, J = 8.82Hz), 7.23 (1H, ddd, J = 8.52, 1.94, 1.09Hz), 7.42 (1H, dd, J = 10.90, 1.94Hz), 8.15 (1H, d, J = 3.33Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.94Hz).	20
52	 <p>[7-フルオロ-3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)メタンン</p>	-	-	B, C ⁹	5.15, 515	(CH ₃ OH-D ₄) 1.99-2.07 (2H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 4.29 (1H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 6.57 (1H, t, J = 8.81Hz), 7.25 (1H, ddd, J = 8.51, 1.94, 1.08Hz), 7.42 (1H, dd, J = 10.91, 1.94Hz), 8.15 (1H, d, J = 3.33Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.94Hz).	20
53	 <p>[7-フルオロ-3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]-(4-ヒドロキシ-イソオキサリジン-2-イル)メタンン</p>	-	-	C, B	6.11, 487	(DMSO-D ₆) 3.60 (1H, d, J = 11.51Hz), 3.82-3.96 (3H, m), 4.65 (1H, s), 5.46 (1H, s), 6.55 (1H, t, J = 8.87Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.56Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.97, 1.93Hz), 7.97 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 3.04Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.23Hz), 12.33 (1H, s).	30
54	 <p>7-フルオロ-3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシプロポキシ)アミド</p>	A	C ¹⁰	A, C	6.50, 503	(CH ₃ OH-D ₄) 1.06 (3H, d, J = 6.46Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.70, 8.13Hz), 3.68 (1H, dd, J = 10.69, 3.27Hz), 3.82-3.88 (1H, m), 4.14 (3H, d, J = 1.01Hz), 6.36 (1H, t, J = 8.81Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 8.51, 1.92, 1.09Hz), 7.43 (1H, dd, J = 10.87,	40

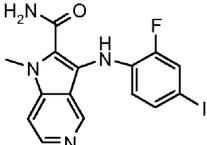
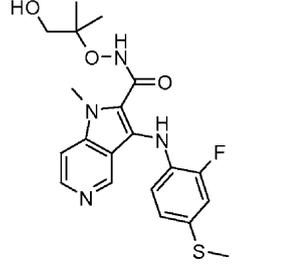
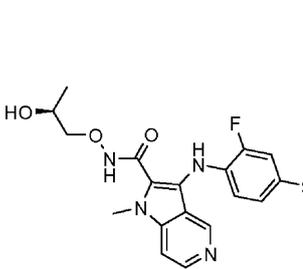
						1.93Hz), 8.16 (1H, d, J = 4.65Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.73Hz).
55	 <p>3-(2-クロロ-4-メチルスルファニルフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド</p>	C	A	I, C ¹¹	5.49, 407	(DMSO-D ₆) 2.39 (3H, s), 3.54 (2H, t, J = 4.76Hz), 3.82-3.88 (5H, m), 6.31 (1H, d, J = 8.56Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.56, 2.19Hz), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 2.17Hz), 7.60 (1H, d, J = 5.98Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.93Hz), 8.49 (1H, s).
56	 <p>3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニルフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド</p>	B	A	H ⁸	5.01, 391	(CHCl ₃ -D ₃) 2.45 (3H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 3.98-4.02 (2H, m), 4.14 (3H, s), 5.68 (1H, s), 6.50 (1H, t, J = 8.66Hz), 6.85-6.88 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 11.47, 2.05Hz), 7.36 (1H, d, J = 6.11Hz), 8.43 (1H, d, J = 6.09Hz), 8.63 (1H, s).

10

20

【 0 3 6 3 】

表 2 : カップリング B 法により調製したアナログ

実施例番号	構造/化合物名	中間体精製法	脱保護法	精製法	LCMS R _T /M ⁺	¹ H NMR
16	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- -1-メチル-1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸アミド</p>	-	-	C ³	5.45, 411	(CDCl ₃) 4.15 (3H, s), 5.91 (1H, s), 6.33 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.21 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 6.1Hz), 7.45 (1H, dd, J = 10.3, 1.9Hz), 8.42 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.67 (1H, s)
17	 <p>3-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)- -1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸アミド</p>	-	-	I	6.96, 517	(DMSO-D ₆) 3.69 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.18 (1H, t, J = 8.7Hz), 6.84 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 8.7, 1.9Hz), 7.53 (1H, dd, J = 11.1, 1.9Hz), 7.68 (2H, m), 7.81 (2H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.9Hz), 8.54 (1H, d, J = 0.8Hz)
57	 <p>3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル -フェニルアミノ)- -1-メチル-1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸アミド (2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エトキシ)-アミド</p>	-	-	C, H	5.79, 419	(DMSO-D ₆) 1.09 (6H, s), 2.39 (3H, s), 3.16 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.35 (1H, t, J = 8.88Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.43, 2.05Hz), 7.18 (1H, dd, J = 12.16, 2.10Hz), 7.39 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 5.99, 1.04Hz), 8.13 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 5.95Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.00Hz).
58	 <p>3-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル -フェニルアミノ)- -1-メチル-1H-ピロロ [3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 ((S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-アミド</p>	C ¹²	A	H	5.34, 405	(DMSO-D ₆) 0.96-1.02 (3H, m), 2.39 (3H, s), 3.58 (2H, dd, J = 19.89, 5.64Hz), 3.70-3.79 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.38 (1H, t, J = 8.82Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.43, 2.06Hz), 7.18 (1H, dd, J = 12.15, 2.10Hz), 7.42 (1H, s), 7.56-7.60 (1H, m), 8.26-8.32 (1H, m), 8.55 (1H, s).

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01) A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/4545

(31)優先権主張番号 60/944,743

(32)優先日 平成19年6月18日(2007.6.18)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ウィリアムズ, カレン
 イギリス国 シーエム19 5ティーアール ハーロー エセックス, フレックス メドウ,
 スパイア グリーン センター 8/9, アルジェンタ ディスカバリー リミテッド 気付

(72)発明者 プライス, スティーブン
 イギリス国 シーエム19 5ティーアール ハーロー エセックス, フレックス メドウ,
 スパイア グリーン センター 8/9, アルジェンタ ディスカバリー リミテッド 気付

(72)発明者 ダイク, ヘイゼル ジョーン
 イギリス国 シーエム19 5ティーアール ハーロー エセックス, フレックス メドウ,
 スパイア グリーン センター 8/9, アルジェンタ ディスカバリー リミテッド 気付

(72)発明者 モンタナ, ジョン ゲアリー
 イギリス国 シーエム19 5ティーアール ハーロー エセックス, フレックス メドウ,
 スパイア グリーン センター 8/9, アルジェンタ ディスカバリー リミテッド 気付

(72)発明者 スタンリー, マーク エス.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94044, パシフィカ, ローレン アベニュー 284

(72)発明者 バオ, リアン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94015, ダリー シティー, ボンセッタ ドライブ
 25, ナンバー225

(72)発明者 リー, ウェンディ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94583, サン ラモン, シャドーヒル サークル 1
 21

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2005/023251(WO, A1)
 国際公開第2005/121141(WO, A1)
 特表2005-529135(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D471/00 - 471/22
 A61K 31/33 - 33/44
 A61P 1/00 - 43/00
 Caplus/REGISTRY(STN)