

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7300394号  
(P7300394)

(45)発行日 令和5年6月29日(2023.6.29)

(24)登録日 令和5年6月21日(2023.6.21)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/437(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/444(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/501(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
請求項の数 8 (全98頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2019-559391(P2019-559391)	(73)特許権者	519258758 ヘパリジェニックス ゲーエムベーハー ドイツ連邦共和国, 7 2 0 7 2 テュー ピンゲン アイゼンバーンシュトラッセ 6 3
(86)(22)出願日	平成30年1月17日(2018.1.17)	(74)代理人	110001416 弁理士法人信栄事務所
(65)公表番号	特表2020-505452(P2020-505452 A)	(72)発明者	アルブレヒト, ヴォルフガング ドイツ連邦共和国, 8 9 0 7 5 ウルム , アルフレート - メンドラー - ヴェーク 2 5 / 1
(43)公表日	令和2年2月20日(2020.2.20)	(72)発明者	ロイファー, シュテファン ドイツ連邦共和国, 7 2 0 7 0 テュー ピンゲン, オットー - エルベ - ヴェーク 8 6
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/051110		
(87)国際公開番号	WO2018/134254		
(87)国際公開日	平成30年7月26日(2018.7.26)		
審査請求日	令和2年12月25日(2020.12.25)		
(31)優先権主張番号	17151787.3		
(32)優先日	平成29年1月17日(2017.1.17)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(31)優先権主張番号	17204638.5		
(32)優先日	平成29年11月30日(2017.11.30)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 肝再生の促進又は肝細胞死の低減もしくは予防のためのプロテインキナーゼ阻害

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下からなる群から選択される、化合物並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び光学異性体：

N - ( 3 - ( 5 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド；

N - ( 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ( 5 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド；

N - ( 3 - ( 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 - フルオロフェニル ) メタンズルホンアミド；

N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 5 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) フェニル ) メタンズルホンアミド；

N - ( 3 - ( 5 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド；

N - ( 3 - ( 5 - ( 7 - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシシ - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェ

ニル)プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 2 - フルオロ - 4 - メチル - 3 - ( 5 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ( 5 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) フェニル ) ブタン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 5 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) ブタン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ベンジルスルホンアミド ;

10

N - ( 3 - ( 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 5 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 - フルオロフェニル ) メタン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 5 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 - フルオロフェニル ) メタン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 5 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) フェニル ) ブタン - 1 - スルホンアミド ;

20

N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 5 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) フェニル ) ブタン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 5 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ブタン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキシン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 - フルオロフェニル ) ブタン - 1 - スルホンアミド ;

N - ( 3 - ( 5 - ( 5 - クロロ - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 - フルオロフェニル ) ブタン - 1 - スルホンアミド ;

30

N - ( 3 - ( 5 - ( 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ; 及び

N - ( 3 - ( 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( メトキシメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド。

【請求項 2】

医薬組成物であって、

40

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは光学異性体を含む医薬組成物。

【請求項 3】

プロテインキナーゼ JNK 1 や MKK 7 と比較してプロテインキナーゼ MKK 4 を選択的に阻害する際に使用する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは光学異性体。

【請求項 4】

肝再生の促進又は肝細胞死の予防に使用する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは光学異性体。

【請求項 5】

50

急性、慢性疾患が急性増悪した ( a c u t e - o n - c h r o n i c ) 又は慢性の肝疾患の治療に使用する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは光学異性体。

【請求項 6】

以下の治療に使用する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは光学異性体：

急性もしくは慢性又は慢性疾患が急性増悪した ( a c u t e - o n - c h r o n i c ) 肝疾患；

代謝性肝疾患；

あらゆる種類の肝硬変；

急性（劇症）又は慢性肝不全；

肝虚血灌流障害、肝移植後の過小グラフト症候群 ( s m a l l f o r s i z e s y n d r o m e ) 、 原 発 性 硬 化 性 胆 管 炎 又 は 肝 性 脳 症 。

【請求項 7】

前記急性又は慢性又は慢性疾患が急性増悪した ( a c u t e - o n - c h r o n i c ) 肝疾患は、急性または慢性ウイルス性肝炎；エプスタイン・パール ( E p s t e i n - B a r r ) ウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルスに起因する B 型、C 型、E 型肝炎；あらゆる種類の自己免疫性肝炎、原発性硬化性肝炎、またはアルコール性肝炎であり、

前記代謝性肝疾患は、メタボリック症候群、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝 ( N A F F L ) 、 非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) 、アルコール性脂肪性肝炎 ( A S H ) 、ウイルソン病 ( M o r b u s W i l s o n ) 、ヘモクロマトーシス、1 - アンチトリプシン欠乏症、またはグリコーゲン蓄積症であり、

前記肝硬変は、原発性胆汁性肝硬変、エチル毒性の肝硬変、原因不明肝硬変であり、

前記急性（劇症）又は慢性肝不全は、毒性肝不全、または、血管疾患による肝疾患もしくは肝不全である、

請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは光学異性体。

【請求項 8】

前記毒性肝不全は、アセトアミノフェン（パラセタモール）誘発肝不全；アマニチン誘発肝不全；薬物誘発肝毒性；抗生物質、非ステロイド性抗炎症薬、抗痙攣薬による肝不全、ハーブサプリメント（カバ、エフェドラ、スカルクアップ、ペニーロイヤル）により誘発される急性肝不全であり、

前記肝疾患および血管疾患は、バッド・キアリ ( B u d d - C h i a r i ) 症候群、原因不明の急性肝不全、右心不全による慢性肝疾患である、

請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは光学異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ 4 ( M K K 4 ) を阻害し、特にプロテインキナーゼ J N K 1 や M K K 7 と比較して M K K 4 を選択的に阻害するプロテインキナーゼ阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

肝臓病は、感染、損傷、アルコールや薬物などの有毒化合物への暴露、自己免疫プロセス、遺伝的欠陥、及びその他の要因によって引き起こされる場合がある。肝臓には顕著な再生能力があるが、病気の状態では正常に機能しない可能性があるため、肝細胞と臓器機能の損失を補うには不十分な場合がある。

【0003】

10

20

30

40

50

特許文献1には、プロテインキナーゼの異常な活性に関連する疾患及び状態の治療に有用なプロテインキナーゼ阻害剤である化合物が記載されている。これらの化合物は、Rafタンパク質キナーゼ、特にB-Raf及びc-Raf並びにそれらの突然変異体の阻害剤であり、したがって癌治療に有用である。さらに、それらは、c-Jun N末端キナーゼ(JNK)、特にJNK1など、多種多様な他のプロテインキナーゼを阻害すると言われている。特許文献2は同様の開示し、特許文献3及び特許文献4は、Rafタンパク質キナーゼ阻害活性を有する修飾された化合物を開示する。H. Vine et al.では、特許文献1の2つの化合物を、JNKシグナル伝達のオフターゲット阻害によりアポトーシスを抑制するB-Raf阻害剤と呼んでいる。特許文献5はいくつかの化合物を開示している。それらはミトジェン活性化プロテインキナーゼ4(MKK4)の阻害剤として記載され、肝不全の治療や、アポトーシスに対する肝細胞の保護及び肝細胞の再生に有用であると記載されている。非特許文献1には、肝細胞の再生能力を高めるために利用できる遺伝子標的的同定のための機能的遺伝的アプローチが記載されている。特に、非特許文献1は、プロテインキナーゼMKK4を肝再生の重要な調節因子として特定し、MKK4抑制がMKK7の補完的発現上昇とATF2やELK1のJNK1依存性活性化を介して肝細胞再生を増加させたことを報告する。従来技術の発見に基づいて、MKK4及びJNK1阻害剤はJNK1媒介疾患の治療に有用である可能性があると結論付けられた。しかし、臨床治療において、その化合物を用いた肝疾患の治療は失敗したと認識されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0004】

【文献】国際公開第2007/002433号

国際公開第2010/002325号

国際公開第2012/109075号

国際公開第2014/194127号

国際公開第2012/136859号

【非特許文献】

【0005】

【文献】Wuestefeld et al. (Cell 153:389-401, 2013)

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の根本的な課題は、有用なMKK4阻害剤、特にMKK7やJNK1と比較してMKK4を選択的に阻害するMKK4阻害剤を提供することであった。さらなる課題は、肝疾患の治療、特に肝再生の促進又は肝細胞死の軽減もしくは予防に有用なMKK4阻害剤、特にMKK7やJNK1と比較してMKK4を選択的に阻害するMKK4阻害剤を提供することであった。

【発明を解決するための手段】

【0007】

40

当該課題は、式(I)のMKK4阻害剤と式(Ia)の化合物の提供により解決された。

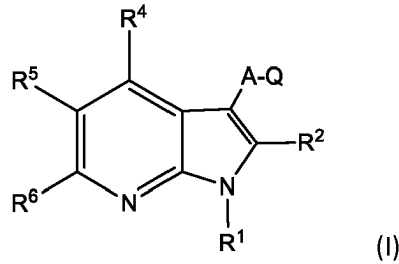
【0008】

すなわち本発明は、式(I)を有するMKK4阻害剤及びその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物学的に活性な代謝産物、溶媒和物及び立体異性体に関する：

【0009】

50

## 【化1】



## 【0010】

10

式中、式(I)の可変部の意味は以下の通りである：

R<sup>1</sup>は、H又はアルキルであり；

R<sup>2</sup>は、H、アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y、又はCH<sub>2</sub>X<sup>1</sup>であり；

Xは、-N(R<sup>10</sup>)-、-S-、又は-O-であり；

Yは、H、

任意にアルキル、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ及びSO<sub>2</sub>アルキルから独立して選択される1又は2個の基で置換されたフェニル、

アルコキシ、

フリル、

チエニル、又はピリジルであり、

20

- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基は任意にOHで置換されており；

nは、1、2又は3であり；

## 【0011】

X<sup>1</sup>は、NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>-フェニル(式中、フェニル基は、ハロゲン、-OCF<sub>3</sub>及びアルコキシ、又はピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルから選択されるヘテロ環基(アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシもしくはカルボキシルで置換されていてもよい)から独立して選択される1又は2個の基で任意に置換されている)であり；

## 【0012】

Aは、以下から選択される結合又は連結基であり：

30

-CO-

-CO-CO-

-S-

-SO-

-SO<sub>2</sub>-

-O-

-C(=N-NHR<sup>10</sup>)-

-CH=、-CONR<sup>10</sup>-

-NR<sup>10</sup>CO-

-NR<sup>10</sup>-SO<sub>2</sub>-

40

-O<sub>2</sub>S-NR<sup>10</sup>-

-CO-アルキレン-

-アルキレン-CO-

-アルキレン-NR<sup>10</sup>CO-

-OCNR<sup>10</sup>-アルキレン-

任意にOH及びアルコキシから独立して選択される1又は2個の基で置換されたアルキレン、

アルケニレン、

アルキニレン、

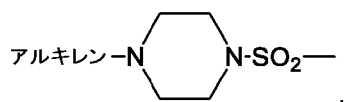
-NR<sup>10</sup>-

50

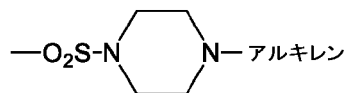
- アルキレン - NR<sup>10</sup> - アルキレン - ,
- アルキレン - NR<sup>10</sup> - ,
- NR<sup>10</sup> - アルキレン - ,
- アルキレン - NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub> - ,
- SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup> - アルキレン - ,
- アルキレン - NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub> - アルキレン - ,

【 0 0 1 3 】

【 化 2 】



10



【 0 0 1 4 】

- アルキレン - CONR<sup>10</sup> - アルキレン - ,
- アルキレン - NR<sup>10</sup>CO - アルキレン - ,
- アルキレン - NR<sup>10</sup>CONR<sup>10</sup> - アルキレン - ,
- アルキレン - NR<sup>10</sup>CSNR<sup>10</sup> - アルキレン - ,
- アルキレン - NR<sup>10</sup>CONR<sup>10</sup> - ,
- NR<sup>10</sup>CONR<sup>10</sup> - アルキレン - ,
- アルキレン - NR<sup>10</sup>CSNR<sup>10</sup> - ,
- NR<sup>10</sup>CSNR<sup>10</sup> - アルキレン - ,
- アルキレン - NR<sup>10</sup> - アルキレン - NR<sup>10</sup> - ,
- NR<sup>10</sup> - アルキレン - NR<sup>10</sup> - アルキレン - ,
- CO - アルキレン - O - ,
- O - アルキレン - CO - ,

20

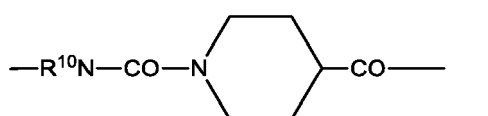
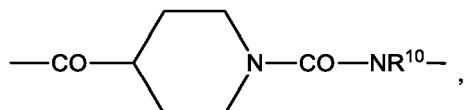
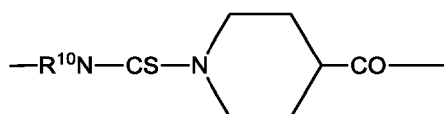
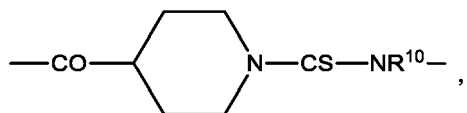
【 0 0 1 5 】

30

40

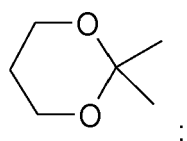
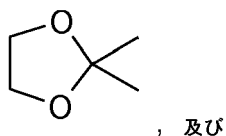
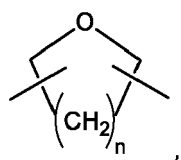
50

## 【化3】



10

20



30

## 【0016】

Qは、5員もしくは6員の芳香族もしくはヘテロ芳香族の単環式基、又は、9員もしくは10員の芳香族もしくはヘテロ芳香族の二環式基（ヘテロ芳香族基は、O、N及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有し、当該基は、フェニル、ハロゲン、置換フェニル、ハロゲン、OH、CN、-NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>、シクロアルキル、並びに、O、N及びSから独立して選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員のヘテロ芳香族の単環式基から独立して選択される1又は2個の置換基で任意に置換されたアルキルから独立して選択される1、2又は3個の基で任意に置換されている）；任意に-NO<sub>2</sub>で置換されたアルケニル；

40

ハロゲン；

ヒドロキシ；

-CHO；

-COOR<sup>22</sup>；-NO<sub>2</sub>；

アルコキシ；

ハロアルコキシ；

50

- シクロアルキルオキシ；  
 アルキルカルボニルオキシ；  
 アルキルチオ；  
 チエニルチオ；  
 アルキル，ヒドロキシアルキル，アルコキシ，ハロゲン，アルキルチオ及び $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ から独立して選択される1又は2個の基で任意に置換されたフェニル；  
 ハロゲンで任意に置換されたフェノキシ；  
 フェノキシで任意に置換された $-\text{CO}-$ アルキル；  
 ハロゲン又はアルコキシで任意に置換された $-\text{CO}-$ フェニル；  
 O、N及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有し、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、チオアルキル及びフェニルから独立して選択される1又は2個の基で任意に置換された、5員もしくは6員のヘテロ芳香族もしくは非芳香族ヘテロ環の単環式基；  
 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ；  
 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ；  
 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；  
 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{NHR}^{10}$ ；  
 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ ；  
 フェニル基が、アルキル，ハロアルキル，ハロゲン， $-\text{SO}_2$ アルキル，イミダゾリル，オキサジアゾリル及び $\text{CH}_2$ -ピペラジニルから選択される基で任意に置換された $-\text{O}-$ アルキレン-フェニル；  
 $-\text{O}-$ アルキレン- $\text{R}^{14}$ ；  
 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ （Qに隣接する部位で結合する）；  
 $-\text{OCF}_2\text{O}-$ （Qに隣接する部位で結合する）；  
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ （Qに隣接する部位で結合する）；  
 $-\text{O}-$ アルキレン- $\text{R}^{15}$ ；  
 $-\text{O}-$ アルキレン-フェニル（フェニルが、任意に、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、及び第2の窒素において任意にアルキルで置換された $-\text{CH}_2$ -ピペラジニルから独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されている）；  
 任意に、アルキル，アルケニル，アルキニル， $-\text{CH}_2-\text{O}-$ アルキレン-フェニル， $-\text{SO}_2$ -フェニル， $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{16}$ ，又は $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ で、窒素原子において置換されたインドリル；  
 $-\text{NR}^{10}\text{CONR}^{10}\text{R}^{17}$ ；  
 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{18}$ ；  
 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{10}$ ；  
 $-\text{CO}-\text{NR}^{10}\text{R}^{19}$ ；  
 アルキレン- $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{20}$ ；  
 $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ ；又は、  
 アルキレン- $\text{NR}^{10}\text{COR}^{23}$ であり；  
**【0017】**  
 $\text{R}^4$ は、H，  
 ハロゲン，  
 CN，  
 $\text{NO}_2$ ，  
 アルキル，  
 $\text{NR}^{26}\text{R}^{26}$ ， $-\text{COR}^{24}$ ，アルキル，アルコキシ，ハロアルキル，ヒドロキシアルキル，アルキルスルホニル，CN， $\text{NO}_2$ ，アルケニル，及びカルボキシル-置換アルケニルから独立して選択される1、2又は3個の基で任意に置換されたフェニル，  
 $-\text{アルキレン}-\text{NR}^{10}\text{SO}_2-\text{R}^{27}$ ，  
 O、N及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、5員もしくは

10

20

30

40

50



は6員のヘテロ芳香族もしくは非芳香族ヘテロ環の単環式基又は9員もしくは10員のヘテロ芳香族の二環式基(当該基は、以下から独立して選択される1又は2個の基で任意に置換されている:アルキル, アルコキシ, ハロゲン, シクロアルキル, -CHO, フェニルカルボニル, フェニル基がハロゲンもしくはヒドロキシで置換されたフェニルカルボニル, ハロアルキルカルボニル,  $NR^{10}R^{10}$ , O, N及びSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、場合によりアルキルで置換された5員もしくは6員のヘテロ芳香族又は非芳香族ヘテロ環の単環式基),

- アルキレンオキシフェニル,

- アルキレンチオフェニル(alkylenethiophenyl),

フェニル基が任意にアルキルもしくはアルコキシで置換されたフェニルアルキル,

- アルキレン-COOR<sup>10</sup>, 又は

任意にフェニルもしくはハロゲン-置換フェニルで置換されたアルケニルであり;

【0018】

R<sup>5</sup>は、H,

ハロゲン,

アルコキシ,  $NR^{10}R^{10}$ , -COOR<sup>10</sup>及びオキサジアゾリルから独立して選択される1

又は2個の基で任意に置換されたアルキル,

アルコキシ,

アルケニル,

アルキニル,

アルキル, ハロゲン, ハロアルキル, ヒドロキシ, ヒドロキシアルキル, アルキルチオ,

アルキルスルホニル, アルキルスルホニル-NR<sup>10</sup>-,  $NR^{10}R^{10}$ ,  $R^{10}R^{10}NSO_2$ -

, アルコキシ, ベンジルオキシ, ハロアルコキシ, -OCH<sub>2</sub>O-(フェニル環に隣接する

部位で結合するメチレンジオキシ), -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-(フェニル環に隣接する部位で

結合するエチレンジオキシ), NO<sub>2</sub>, -COOR<sup>10</sup>, -CONR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, CN, アルキ

ルカルボニル-NR<sup>10</sup>-, アルケニル, 及びカルボキシル-置換アルケニルから独立して

選択される1、2又は3個の基で任意に置換されたフェニル又はナフチル,

フェニル基が、OH, アルコキシ及び-CONR<sup>10</sup>R<sup>19</sup>から独立して選択される1、2又

は3個の基で任意に置換されたフェニルアルケニル,

$NR^{10}R^{28}$ ,

アルキル, アルコキシ, モルホリニル, ピペラジニル, オキサジアゾリル及びフェニルカ

ルボニル(フェニル基が任意にアルキル, ハロゲンもしくはアルコキシで置換されている

)から独立して選択される1又は2個の基で任意に置換された、O、N及びSから独立し

て選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する、5員もしくは6員のヘテロ芳香

族もしくは非芳香族ヘテロ環の単環式基又は9員もしくは10員のヘテロ芳香族の二環式

基であり;

【0019】

R<sup>6</sup>は、H, アルコキシ,  $NR^{10}R^{10}$ , 又は-NR<sup>10</sup>-フェニル(フェニル基は、任意に

$NR^{10}R^{10}$ , アルコキシ, モルホリニル, ハロゲンもしくは-SO<sub>2</sub>モルホリニルで置換

されている)であり;

R<sup>10</sup>は、各々について独立して、H, アルキル, フェニル(任意に、ヒドロキシルもしく

はアルコキシで置換されている)又はフェニルアルキル(フェニル基が、任意にハロゲン

で置換されている)であり;

【0020】

R<sup>11</sup>は、H,

フェニル, ピリジル及びシクロアルキルから独立して選択される1又は2個の基で任意に置換されたアルキル,

フェニル基が、任意にハロゲン, アルコキシもしくはハロアルキルで置換されたフェニルアルキル,

ベンジルオキシ, フリル, シクロアルキルアルキル, チエニル, -CO<sub>2</sub>アルキル, -CO

10

20

30

40

50

$R^2$ アルキルフェニルもしくは -COアルキルで任意に置換されたフェニルであり；

【0021】

$R^{12}$ は、アルキル、O、N及びSから独立して選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有するヘテロアルキル、又は、フェニル（ヘテロアルキルは、以下から独立して選択される1又は2個の基で任意に置換されている：アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、ハロアルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、アルキルカルボニルアミノ、オキサゾリル、-OCH<sub>2</sub>O-（フェニル環に隣接する部位で結合するメチレンジオキシ）、及び-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-（フェニル環に隣接する部位で結合するエチレンジオキシ））であり、

【0022】

$R^{13}$ は、O、N及びSから独立して選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員のヘテロ芳香族又は非芳香族ヘテロ環基（当該基は、アルキル、ピリジル、アルコシカルボニル、オキサゾリル及びアルキルもしくはアルコシカルボニルで置換されたオキサゾリルから独立して選択される1又は2個の基で任意に置換されている）であり；

【0023】

$R^{14}$ は、O、N及びSから独立して選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員のヘテロ芳香族もしくは非芳香族ヘテロ環の単環式基又は9員もしくは10員のヘテロ芳香族の二環式基（当該基は、アルキル、ハロアルキル、-NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>、モルホリニル、及び2-ピロリドンから独立して選択される1又は2個の基で任意に置換されている）であり；

【0024】

$R^{15}$ は、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコシアルコキシ、フェニルアルコキシ、ピラニルオキシ、NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>、モルホリニル、シクロアルキル、-CONR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>、-COOR<sup>10</sup>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、又は-CNであり、

$R^{16}$ は、フェニルもしくはピリジルで任意に置換されたアルキルであり、

【0025】

$R^{17}$ は、H、

アルキル、

ハロアルキル、

アルコシアルキル、

シクロアルキル、

O、N及びSから独立して選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員のヘテロ芳香族基（当該基は、アルキルもしくはアルコキシで任意に置換されている）、

モルホリノアルキル、

シクロアルキルアルキル、

N-ベンジルピロリジニル、

アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、-NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>もしくはハロゲンで任意に置換されたフェニル、又は、

フェニル基が、アルキル、ハロアルキルもしくはハロゲンで任意に置換されたフェニルアルキルであり、又は、

【0026】

$R^{17}$ と $R^{10}$ は、一緒になって、アセチルアミノで任意に置換されたシクロアルキル環を形成し、

$R^{18}$ は、アルキル、ハロアルキル、フェニル、

【0027】

10

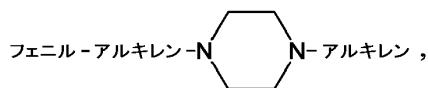
20

30

40

50

## 【化4】

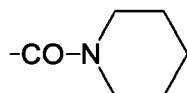


## 【0028】

-NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>で任意に置換されたモルホリニル又はピロリジニルであり；  
R<sup>19</sup>は、H，アルキル，フェニルアルキル，フェニル，アルコキシで置換されたフェニル  
又はアルキレン-SO<sub>2</sub>-アルキル又は、

## 【0029】

## 【化5】



10

## 【0030】

であり；

R<sup>20</sup>は、アルキル，フェニルで任意に置換されたフェニル、又はアルキルもしくはヒドロ  
キシアルキルで置換されたフェニルであり；

R<sup>21</sup>は、任意にハロゲンで置換されたNR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>，アルキル又はフェニルであり；

R<sup>22</sup>は、H，アルキル又はフェニルであり；

20

R<sup>23</sup>は、フェニル、又はピペラジニルもしくはアルキル置換ピペラジニルで任意に置換さ  
れたアルキルで置換されたフェニルであり；

R<sup>24</sup>は、アルキル，チエニル，アルキル置換チエニル又はNR<sup>25</sup>R<sup>25</sup>であり；

R<sup>25</sup>は、各々について独立して、Hもしくはアルキルであるか、又は、両方のR<sup>25</sup>基は、  
それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アルキレンもしくはオキサアルキレン基  
を形成し；

## 【0031】

R<sup>26</sup>は、各々について独立して、

H，

アルキル，

フェニルアルキル，

アルキルカルボニル，

アルキルスルホニル，又は、

O、N及びSから独立して選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する5員もし  
しくは6員のヘテロ芳香族の単環式基（当該基は、アルキルもしくはハロゲンで任意に置換  
されている），

NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>，ハロゲン，アルコキシ，O、N及びSから選択される1、2もしくは3個の  
ヘテロ原子を有する5員もしくは6員の非芳香族ヘテロ環の単環式基，アルキルスルホ  
ニル並びにヘテロアルキルスルホニルで任意に置換されたフェニルであり；

## 【0032】

R<sup>27</sup>は、ハロゲン，アルコキシ，ハロアルコキシ，アルキル及びハロアルキルから独立し  
て選択される1又は2個の基で任意に置換されたフェニルもしくはナフチル，

フェニルアルキル，

ハロゲン，アルキル，ハロアルキル並びにO、N及びSから独立して選択される1、2も  
しくは3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の芳香族ヘテロ環の単環式基から独立  
して選択される1又は2個の基で任意に置換されたチエニル，又は、

NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>であり；

## 【0033】

R<sup>28</sup>は、フェニル，キノリニル，アルキルスルホニル，又はハロゲン，アルキル，NR<sup>10</sup>  
R<sup>10</sup>，モルホリニルもしくはモルホリノスルホニルで置換されたフェニルである。

50

## 【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】図1は、ピヒクルと比較した本発明の化合物の生存率のカプラン・マイヤープロット (Kaplan-Meier plots) である。

【図2】図2は、培養初代マウス肝細胞中の実施例1及び2の化合物の共インキュベーション後のBrdU陽性細胞の割合を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0035】

1つの実施態様において、R<sup>5</sup>は、

H,

ハロゲン,

アルコキシ, NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, -COOR<sup>10</sup>及びオキサジアゾリルから独立して選択される1又は2個の基で任意に置換されたアルキル,

アルコキシ,

アルケニル,

アルキニル,

アルキル, ハロゲン, ハロアルキル, ヒドロキシアルキル, アルキルスルホニル, アルキルスルホニル-NR<sup>10</sup>-, NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, アルコキシ, ベンジルオキシ, ハロアルコキシ, NO<sub>2</sub>, -COOR<sup>10</sup>, -CONR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, CN, アルキルカルボニル-NR<sup>10</sup>-, アルケニル, 及びカルボキシル-置換アルケニルから独立して選択される1、2又は3個の基

NR<sup>10</sup>R<sup>28</sup>,

アルキル, アルコキシ, モルホリニル, ピペラジニル, オキサジアゾリル及びフェニルカルボニル(任意にアルキル, ハロゲン又はアルコキシで置換されている)から独立して選択される1又は2個の基で任意に置換された、O、N及びSから独立して選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する、5員もしくは6員のヘテロ芳香族もしくは非芳香族ヘテロ環の単環式基又は9員もしくは10員のヘテロ芳香族の二環式基である。

【0036】

さらなる実施態様において、R<sup>5</sup>は、

ハロゲン,

アルキル, ハロゲン, ハロアルキル, アルキルスルホニル, アルキルスルホニル-NR<sup>10</sup>-, NO<sub>2</sub>, -COOR<sup>10</sup>, 及び-CONR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>から独立して選択される1、2又は3個の基で任意に置換されたフェニル, 又は、

アルキル, アルコキシ, モルホリニル, ピペラジニル, オキサジアゾリル及びフェニルカルボニル(フェニル基が、任意にアルキル, ハロゲンもしくはアルコキシで置換されている)から独立して選択される1又は2個の基で任意に置換された、O、N及びSから独立して選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する、5員もしくは6員のヘテロ芳香族の単環式基である。

【0037】

またさらなる実施態様において、R<sup>5</sup>は、ハロゲン, O、N及びSから独立して選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を有する、5員もしくは6員のヘテロ芳香族の単環式基, 又は、ハロゲン, アルキル, NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, 及びアルコキシから独立して選択される1又は2個の基で任意に置換されたフェニルである。

【0038】

またさらなる実施態様において、R<sup>5</sup>は、アルキル, ハロゲン, ハロアルキル, ヒドロキシ, ヒドロキシアルキル, アルキルチオ, NH<sub>2</sub>, アルコキシ, ハロアルコキシ, -OCH<sub>2</sub>O-(フェニル環に隣接する部位で結合するメチレンジオキシ), -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-(フェニル環に隣接する部位で結合するエチレンジオキシ), 及びCNから独立して選択される1、2又は3個の基で置換されたフェニル, 又はナフチル, チエニル, フリルもしくはキノリニル(アルキル, ハロゲンもしくはアルコキシで任意に置換されている)であ

10

20

30

40

50

る。

【0039】

またさらなる実施態様において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、及び $R^6$ は、互いに独立して、H又はアルキル、特にHである。

【0040】

またさらなる実施態様において、 $R^{10}$ は、各々について独立して、H、アルキル又はフェニルアルキル（フェニル基が、任意にハロゲンで置換されている）であり、特に $R^{10}$ は、各々について独立して、H又はアルキルである。

【0041】

またさらなる実施態様において、Aは、 $-CO-$ 、 $-CO-CO-$ 、 $-CH(OH)-CH(OH)-$ 、又は $-CH=CH-$ である。

またさらなる実施態様において、Aは、 $-CO-$ である。

またさらなる実施態様において、Qは、上で定義した通りに置換されるフェニルである。

【0042】

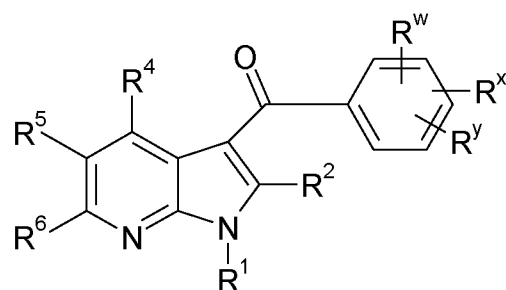
またさらなる実施態様において、本発明は、MKK4阻害剤並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び光学異性体に関し、MKK4阻害剤は式I（式中、 $R^1 \sim R^6$ 、 $R^{10}$ 、A及びQは、任意の組み合わせにおいて、上で定義した通りである）で示される。

【0043】

またさらなる実施態様において、本発明は、MKK4阻害剤並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び光学異性体に関し、MKK4阻害剤は式(Ia)で示される。

【0044】

【化6】



(Ia)

【0045】

式中、

$R^1$ は、H又はアルキルであり；

$R^2$ は、H又はアルキルであり；

$R^4$ は、H又はアルキルであり；

$R^6$ は、H又はアルキルであり；

$R^{10}$ は、H、アルキル、又はフェニルアルキルであり；

$R^{12}$ は、H、アルキル、又はフェニルアルキルであり；

$R^w$ は、 $-NR^{10}SO_2R^{12}$ 又は $-N=S(=O)R^{10}NR^{10}R^{10}$ であり；

$R^x$ は、H、ハロゲン、又はアルキルであり；

$R^y$ は、H、ハロゲン、又はアルキルであり；

$R^5$ は、

アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルチオ、 $NH_2$ 、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-OCH_2O-$ （フェニル環に隣接する部位で結合するメチレンジオキシ）、 $-OCH_2CH_2O-$ （フェニル環に隣接する部位で結合するエチレンジオキシ）、及びCNから独立して選択される1、2又は3個の基で置換されたフェニルであるか、又は、

$R^5$ は、ナフチル、チエニル、フリルもしくはキノリニル（アルキル、ハロゲンもしくはアルコキシで任意に置換されている）である。

10

20

30

40

50

## 【0046】

式(Ia)の実施態様において、 $R^x$ 又は $R^y$ の一方はアルキル又はハロゲンであり、 $R^x$ 及び $R^y$ の他方はH、ハロゲン又はアルキル、特にアルキル又はハロゲンである。ハロゲンはF又はClであることが好ましい。特に、 $R^x$ 及び $R^y$ は両者ともにフッ素であり、最も好ましくはカルボニル基に対してo-位にある。さらなる実施態様では、 $R^w$ はカルボニル基に対して3位にある。好ましくは、 $R^w$ は $-NR^{10}SO_2R^{12}$ である。

## 【0047】

式(Ia)のさらなる実施態様において、 $R^{10}$ は、H又はアルキルである。

式(Ia)のさらなる実施態様において、 $R^{12}$ は、アルキルである。

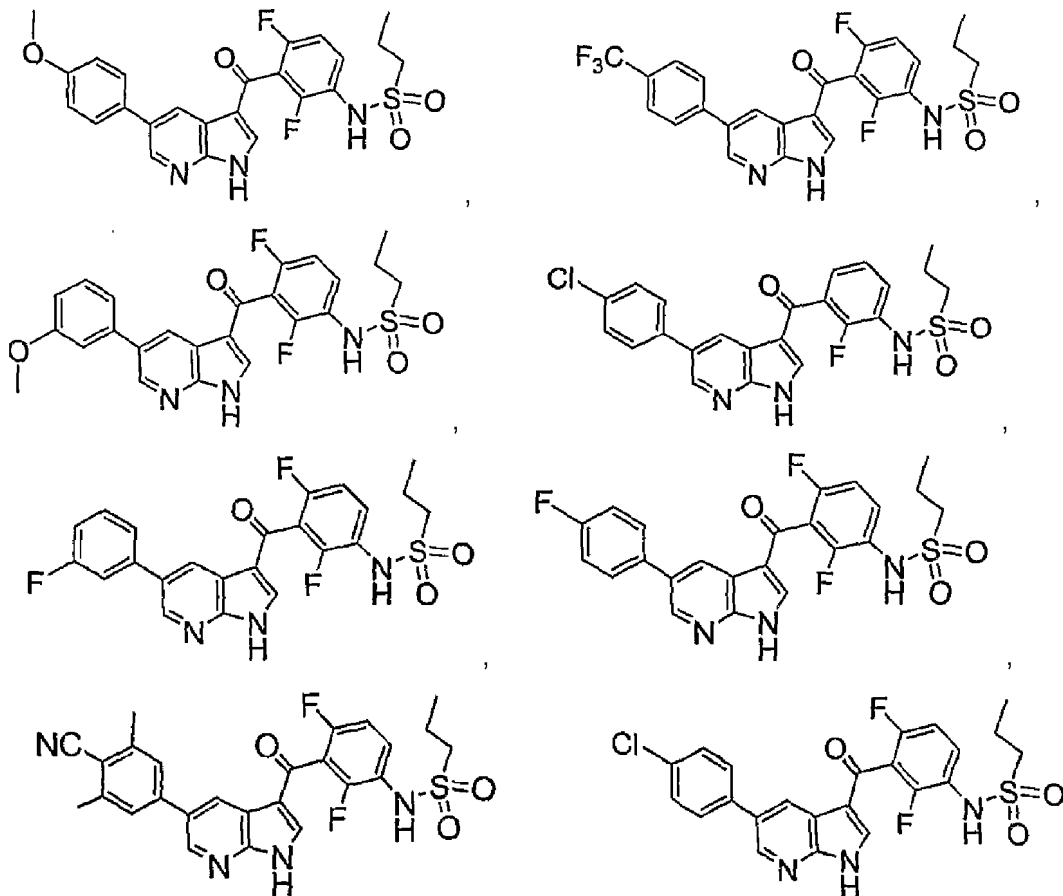
## 【0048】

さらに、本発明は、可変部が上で定義した通りである式(Ia)の化合物に関する。

1つの実施態様において、以下の化合物は、式(Ia)並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び光学異性体から除外される：

## 【0049】

## 【化7】



## 【0050】

10

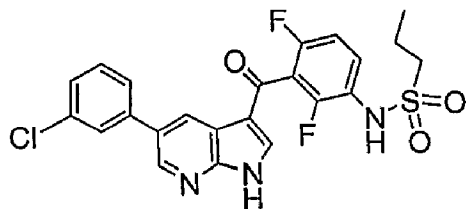
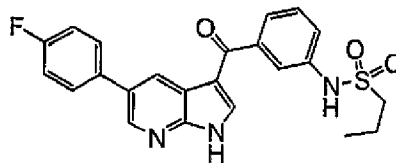
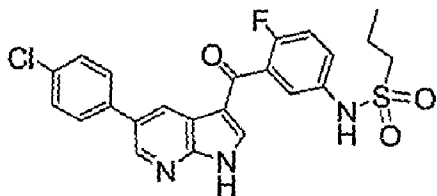
20

30

40

50

## 【化 8】



10

## 【 0 0 5 1】

1つの実施態様において、式(I)及び(Ia)のM K K 4阻害剤並びに式(Ia)の化合物並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び光学異性体は、プロテインキナーゼJ N K 1やM K K 7と比較してプロテインキナーゼM K K 4を選択的に阻害する。

## 【 0 0 5 2】

20

さらに、本発明はまた、肝再生の促進又は肝細胞死の低減もしくは予防、及び同時に肝細胞増殖の増大に使用する前記化合物に関する。

## 【 0 0 5 3】

1つの実施態様において、本発明は、以下から選択される、M K K 4阻害剤並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び光学異性体に関する：

プロパン-1-スルホン酸{3-[5-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル}アミド；

プロパン-1-スルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル}アミド；

プロパン-1-スルホン酸[3-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル}アミド；

30

プロパン-1-スルホン酸[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル}アミド；及び、

プロパン-1-スルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-N-メチルアミド。

## 【 0 0 5 4】

また本発明は、上記の化合物の薬学的に許容される塩も含む。薬学的に許容される塩は、特に薬学的に許容される酸又は塩基を用いた酸又は塩基付加塩である。薬学的に許容される有機酸及び無機酸の適切な例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、スルファミン酸、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、脂環式スルホン酸、例えば、S-(+)-10-カンファースルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びトルエンスルホン酸などの芳香族スルホン酸、2~10個の炭素原子を有するジカルボン酸及びトリカルボン酸及びヒドロキシカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、アジピン酸及び安息香酸である。他の利用可能な酸は、例えば、Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volume 10, pages 224 ff., Birkhaeuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966に記載されている。薬学的に許容される有機塩基及び無機塩基の適切な例は、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化カルシウム又は水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、水

40

50

酸化アンモニウム、有機窒素塩基、例えば、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、コリン、2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチルプロパン - 1 , 3 - ジオール、メグルミン、プロカインなど、L - アルギニン、L - リジン、エチレンジアミン、又はヒドロキシエチルピロリジンである。

【 0 0 5 5 】

本発明はまた、本発明の化合物及び塩の互変異性体、結晶及び多形形態並びにそれらの混合物を含む。

本発明は、水和物などの溶媒和物も含む。

本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を有することができ、鏡像異性体及びジアステレオマーなどの様々な光学活性形態で存在することができる。

10

【 0 0 5 6 】

本明細書で使用される用語「プロドラッグ」は、何らかの生理学的化学プロセスによって *in vivo* で親薬物に変換される薬剤をいう。プロドラッグの非限定的な例は、エステルの形態の本発明の化合物であろう。

【 0 0 5 7 】

プロドラッグは多くの有用な特性を有する。例えば、プロドラッグは最終的な薬物よりも水溶性が高い場合があり、それにより薬物の静脈内投与が促進される。プロドラッグはまた、最終的な薬物よりも高いレベルの経口バイオアベイラビリティを有する場合がある。投与後、プロドラッグは酵素的又は化学的に切断され、最終的な薬物を血液又は組織に送達する。プロドラッグの例としては、これらに限定されないが、遊離水素が以下のもので置換されるカルボン酸置換基を有する化合物が含まれる：(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>) アルカノイルオキシ - メチル、(C<sub>4</sub> - C<sub>9</sub>) 1 - (アルカノイルオキシ) エチル、5 ~ 10 個の炭素原子を有する 1 - メチル - 1 - (アルカノイルオキシ) - エチル、3 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4 ~ 7 個の炭素原子を有する 1 - (アルコキシカルボニル - オキシ) エチル、5 ~ 8 個の炭素原子を有する 1 - メチル - 1 - (アルコキシカルボニルオキシ) - エチル、3 ~ 9 個の炭素原子を有する N - (アルコキシカルボニル) アミノメチル、4 ~ 10 個の炭素原子を有する 1 - (N - (アルコキシカルボニル) アミノ) エチル、3 - フタリジル、4 - クロトノ - ラクトニル、- プチロラクトン - 4 - イル、ジ - N, N - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル (例えば、- ジメチルアミノエチル)、カルバモイル - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル、N, N - ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) - アルキルカルバモイル - (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル及びピペリジノ - , ピロリジノ - 又はモルホリノ (C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル。他のプロドラッグの例では、ヒドロキシル置換基 (例えば、R 基がヒドロキシルを含む) の遊離水素が以下のもので置換されている式 (I) のアルコールを放出する：(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカノイルオキシ - メチル、1 - ((C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカノイルオキシ) - エチル、1 - メチル - 1 - ((C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカノイルオキシ) エチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>) アルコキシ - カルボニルオキシ - メチル、N - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルコキシ - カルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカノイル、- アミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルカノイル、アリールアシル及び - アミノアシル、又は - アミノアシル - - アミノアシル。前記 - アミノアシル部分は独立して、タンパク質、P(O)(OH)<sub>2</sub>, - P(O)(O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル)<sub>2</sub> 又はグリコシル (炭水化物のヘミアセタールのヒドロキシルの脱離から生じる基) に見られる天然に存在する L - アミノ酸のいずれかである。

20

30

40

【 0 0 5 8 】

用語「M K K 4 阻害剤」は、投与したとき、M K K 4 のキナーゼ活性が、< 10 μmol / l、好ましくは < 1 μmol / l、特に < 0.5 μmol / l の IC<sub>50</sub> で阻害されるものを意味する。本明細書で使用する表現「プロテインキナーゼ J N K 1 や M K K 7 と比較してプロテインキナーゼ M K K 4 を選択的に阻害する」は、K I N O M E s c a n (商標) で測定した場合、対照もしくは K d のいずれかのパーセントとして表した M K K 4 阻害活性に対する M K K 7 阻害活性の比、又は M K K 4 阻害活性に対する J N K 1 阻害活性の比が、10 であることを意味する。

50



## 【 0 0 5 9 】

本明細書で使用される用語「肝再生の促進又は肝細胞死の減少もしくは予防」は、治療開始時の増殖細胞の数と比較した場合、増殖肝細胞の相対数が、少なくとも30%、好ましくは少なくとも50%増加したことを意味する。特に、治療開始時の増殖細胞の数と比較した場合、当該用語は、100%の増加を意味する。本明細書では、実験的測定と定量化は標準的な方法（例えば、細胞増殖に強く関連するタンパク質Ki67の定量化）を使用して実施される。組織スライドにおける増殖肝細胞の定量では、いくつかの免疫組織化学標準法が利用できる。該方法では、抗Ki67一次抗体を使用し、その後、例えば西洋ワサビペルオキシダーゼ結合二次抗体を使用して抗Ki67結合を視覚化する。発色基質の酵素変換によって視覚化されるペルオキシダーゼ活性の量は、Ki67タンパク質の量及び増殖細胞の数と相関する。

10

## 【 0 0 6 0 】

以下に説明する実験では、Abcamのポリクローナルウサギ抗Ki67一次抗体（受託番号：ab15580, Abcam, ケンブリッジ, USA）と、Invitrogenのフルオロフォアテトラメチルローダミン含有ポリクローナルヤギ二次抗体（受託番号：16101, Invitrogen/ThermoFisher）を用いて、肝細胞増殖をKi67染色によって定量化した。いくつかの前臨床マウスモデルから得られたデータに基づき、慢性のCCl<sub>4</sub>（四塩化炭素）関連肝臓損傷マウスモデルにおけるshRNA（低分子ヘアピンRNA）を介したMKK4の抑制は、肝細胞増殖を13%から27%に増加させたこと（対照shRNAとの比較）、肝障害（トランスアミナーゼ）の減少と肝線維化の減少に関連したことが分かった。前章の定義では、増殖細胞の相対的な増加は108%であった。アルコール誘発性脂肪性肝炎（ASH）のモデルでは、shRNAを介したMKK4のサイレンシングにより、対照shRNAを使用した場合（相対増加：100%）の2%と比較して、4%の肝細胞増殖率が得られた。

20

2倍の肝細胞増殖は、脂肪症（脂肪沈着）の減少とトランスアミナーゼで測定される肝臓損傷の減少に関連していた。同様に、shRNAを介したMKK4サイレンシングは、部分肝切除のモデルで肝細胞増殖を16%（対照shRNA）から33%（相対増加：106%）に増加させた（肝臓の3分の2の外科的切除後48時間）。さらに、増殖肝細胞の増加は、肝再生の改善と肝質量のより速い回復に関連していた。

## 【 0 0 6 1 】

上記可変部の定義で述べた有機部分は、ハロゲンなる用語と同様に、個々の基の員の個々の列挙の総称である。接頭のC<sub>n</sub>-C<sub>m</sub>は、各々の場合において、基中の炭素原子の可能な数を示す。

30

## 【 0 0 6 2 】

ハロゲンなる用語は、各々の場合において、フッ素、臭素、塩素又はヨウ素、特にフッ素又は塩素を示す。

## 【 0 0 6 3 】

アルキルは直鎖又は分岐アルキル基であり、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基、すなわち1~6個の炭素原子を有するアルキル基、より好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル基である。アルキル基の例は、メチル, エチル, n-プロピル, iso-プロピル, n-ブチル, 2-ブチル, iso-ブチル, tert-ブチル, ペンチル, 1-メチルブチル, 2-メチルブチル, 3-メチルブチル, 2, 2-ジメチルプロピル, 1-エチルプロピル, ヘキシル, 1, 1-ジメチルプロピル, 1, 2-ジメチルプロピル, 1-メチルペンチル, 2-メチルペンチル, 3-メチルペンチル, 4-メチルペンチル, 1, 1-ジメチルブチル, 1, 2-ジメチルブチル, 1, 3-ジメチルブチル, 2, 2-ジメチルブチル, 2, 3-ジメチルブチル, 3, 3-ジメチルブチル, 1-エチルブチル, 2-エチルブチル, 1, 1, 2-トリメチルプロピル, 1, 2, 2-トリメチルプロピル, 1-エチル-1-メチルプロピル及び1-エチル-2-メチルプロピルである。

40

アルキルの定義は、アルキル基を含むすべての基に同様に適用できる。

## 【 0 0 6 4 】

50

ハロアルキルは、上で定義したハロゲン化アルキル基であり、少なくとも1つ、例えば、1、2、3、4又はすべての水素原子が、1、2、3、4又は対応する数の同一又は異なるハロゲン原子で置き換えられている。例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、ジフルオロエチルなどである。特定の例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル又はジフルオロエチルなどの定義されたフッ素化C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基が含まれる。

**【0065】**

シクロアルキルは、好ましくはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、すなわち3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル基である脂環式基である。特に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルなどの3~6個の炭素原子が環状構造を形成する。環状構造は非置換であってもよいし、1、2、3もしくは4個のC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、好ましくは1又は複数のメチル基を有していてもよい。

10

**【0066】**

カルボニルは、>C=Oである。

アミノカルボニルは、NH<sub>2</sub>C(O)-である。

**【0067】**

アルケニルは単不飽和炭化水素基であり、好ましくは、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル基、すなわち、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するアルケニル基である。例えば、ビニル、アリル(2-プロペン-1-イル)、1-プロペン-1-イル、2-プロペン-2-イル、メタリル(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)などである。特に、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-アルケニルは、アリル、1-メチルプロパ-2-エン-1-イル、2-ブテン-1-イル、3-ブテン-1-イル、メタリル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、1-メチルブタ-2-エン-1-イル又は2-エチルプロパ-2-エン-1-イル、2-ヘキセン-1-イルである。

20

**【0068】**

アルキニルは単不飽和炭化水素基であり、好ましくは、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル基、すなわち、2、3、4、5又は6個の炭素原子を有するアルキニル基である。例えば、エチニル、2-プロピン-1-イル、1-プロピン-1-イル、2-プロピン-2-イルなどである。特に、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-アルキニルは、2-プロピン-1-イル、2-ブチン-1-イル、3-ブチン-1-イル、2-ペンチン-1-イル、3-ペンチン-1-イル、4-ペンチン-1-イルである。

30

**【0069】**

アルキレンは、直鎖又は分岐のアルキレン基であり、好ましくは、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-アルキレン基、すなわち、1~5個の炭素原子を有するアルキレン基である。例えば、メチレン、エチレン、及び1-メチルエチレンが含まれる。さらなる例はプロピレンである。別のさらなる例はブチレンである。アルキレンの定義は、アルキレン基を含むすべての基に同様に適用できる。

**【0070】**

ヘテロアルキレンは、酸素、窒素及び硫黄から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する直鎖又は分岐アルキル基である。ヘテロアルキレンの例は、アルキルオキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル又はアルキルチオアルキルである。任意のアルキル又はアルキレン基は上で定義した通りである。アルキルオキシアルキルが好ましい。

40

**【0071】**

アルケニレンは、直鎖又は分岐アルケニレン基であり、好ましくはC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニレン基、すなわち2~4個の炭素原子を有するアルケニレン基である。例としては、ビニルとプロベニルが含まれる。

**【0072】**

アルキニレンは、直鎖又は分岐アルキニレン基であり、好ましくは、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-アルキニレン基、すなわち、2~4個の炭素原子を有するアルキニレン基である。例としては、

50

プロピニレンが含まれる。

【0073】

アリール（又は芳香族基）は、6～12員、特に6～10員の芳香族環式基であり、例えばフェニルなどの単環式芳香環であってもよいし、又は、第1の単環式芳香環と飽和、部分不飽和もしくは芳香族である1又は複数の炭素環を含む縮合多環式芳香環、例えばナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、インダニルであってもよい。

【0074】

ヘテロ芳香族（又はヘテロアリール）基は、O、N及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の単環式又は9員もしくは10員の二環式芳香族基である。ヘテロアリール又はヘテロ芳香族基は、炭素原子（C結合）又は窒素ヘテロ原子（N結合）を介して隣接基に結合していてもよい。ヘテロ環式基は、炭素原子（C結合）又は窒素原子（N結合）を介して結合していてもよい。好ましいヘテロ芳香族基は、環員原子として1個の窒素原子を含み、任意に、O、S及びNから互いに独立して選択される環員として1又は2個のさらなるヘテロ原子を含む。以下に例示する：

【0075】

C結合、5員のヘテロ芳香環：

2 - フリル，3 - フリル，5 - フリル，2 - チエニル，3 - チエニル，5 - チエニル，ピロール - 2 - イル，ピロール - 3 - イル，ピロール - 5 - イル，ピラゾール - 3 - イル，ピラゾール - 4 - イル，ピラゾール - 5 - イル，イソオキサゾール - 3 - イル，イソオキサゾール - 4 - イル，イソオキサゾール - 5 - イル，イソチアゾール - 3 - イル，イソチアゾール - 4 - イル，イソチアゾール - 5 - イル，イミダゾール - 2 - イル，イミダゾール - 4 - イル，イミダゾール - 5 - イル，オキサゾール - 2 - イル，オキサゾール - 4 - イル，オキサゾール - 5 - イル，チアゾール - 2 - イル，チアゾール - 4 - イル，チアゾール - 5 - イル，1，2，3 - オキサジアゾール - イミダゾール - 4 - イル，4 - イル，1，2，3 - オキサジアゾール - 5 - イル，1，2，4 - オキサジアゾール - 3 - イル，1，2，4， - オキサジアゾール - 5 - イル，1，3，4 - オキサジアゾール - 2 - イル，1，2，3 - チアジアゾール - 4 - イル，1，2，3 - チアジアゾール - 5 - イル，1，2，4 - チアジアゾール - 3 - イル，1，2，4 - チアジアゾール - 5 - イル，1，3，4 - チアジアゾール - 2 - イル，1，2，3 - トリアゾール - 4 - イル，1，2，4 - トリアゾール - 3 - イル，テトラゾール - 5 - イル；

【0076】

C結合、6員のヘテロ芳香環：

ピリジン - 2 - イル，ピリジン - 3 - イル（3 - ピリジル），ピリジン - 4 - イル（4 - ピリジル），ピリジン - 5 - イル，ピリダジン - 3 - イル，ピリダジン - 4 - イル，ピリダジン - 6 - イル，ピリミジン - 2 - イル，ピリミジン - 4 - イル，ピリミジン - 5 - イル，ピラジン - 2 - イル，ピラジン - 5 - イル，1，3，5 - トリアジン - 2 - イル，1，2，4 - トリアジン - 3 - イル，1，2，4 - トリアジン - 5 - イル，1，2，4 - トリアジン - 6 - イル，1，2，4，5 - テトラジン - 3 - イル；

【0077】

N結合、5員のヘテロ芳香環：

ピロール - 1 - イル，ピラゾール - 1 - イル，イミダゾール - 1 - イル，1，2，3 - トリアゾール - 1 - イル，1，2，4 - トリアゾール - 1 - イル。

【0078】

二環式ヘテロ芳香族基には、記載の5員もしくは6員のヘテロ芳香環の1つと、さらに環縮合した（annealed）飽和もしくは不飽和の芳香族炭素環（例えば、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン又はシクロヘキサジエン環）が含まれる。例えば、キノリニル，イソキノリニル，インドリル，インドリジニル，イソインドリル，4 - ，5 - ，6 - もしくは7 - アザインドール，インダゾリル，ベンゾフリル，ベンズチエニル，ベンゾ [ b ] チアゾリル，ベンゾオキサゾリル，ベンズチアゾリル，ベンゾイミダゾリル，イミダゾ [ b ] チアゾリル，チエノ [ b ] ピリジル，イミダゾ [ a ] ピリジル，ピラゾ

10

20

30

40

50

[ a ]ピリジル及びピロール [ d ]ピリミジルである。環縮合したシクロアルケニル環を含む5員もしくは6員のヘテロ芳香族化合物の例としては、ジヒドロインドリル、ジヒドロインドリジニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンゾフリル、クロメニル、クロマニル、ジヒドロピロール [ a ]イミダゾリル及びテトラヒドロベンゾチアゾリルが含まれる。

【 0 0 7 9 】

非芳香族5又は6員基（ヘテロ環基）は、飽和又は部分的に不飽和であり、O、N及びSから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む。ヘテロ環基は、炭素原子（C - 結合）又は窒素原子（N - 結合）を介して結合していてもよい。好ましいヘテロ環基は、環員原子として1個の窒素原子と、任意にO、S及びNから互いに独立して選択される1又は2個のさらなるヘテロ原子を環員原子として含む。以下に例示する：

10

【 0 0 8 0 】

C結合、5員の飽和環、例えば、

テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロチエン - 2 - イル、テトラヒドロチエン - 3 - イル、テトラヒドロピロール - 2 - イル、テトラヒドロピロール - 3 - イル、テトラヒドロピラゾール - 3 - イル、テトラヒドロ - ピラゾール - 4 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 3 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 4 - イル、テトラヒドロイソオキサゾール - 5 - イル、1, 2 - オキサチオラン - 3 - イル、1, 2 - オキサチオラン - 4 - イル、1, 2 - オキサチオラン - 5 - イル、テトラヒドロイソチアゾール - 3 - イル、テトラヒドロイソチアゾール - 4 - イル、テトラヒドロ - イソチアゾール - 5 - イル、1, 2 - ジチオラン - 3 - イル、1, 2 - ジチオラン - 4 - イル、テトラヒドロイミダゾール - 2 - イル、テトラヒドロイミダゾール - 4 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 2 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 4 - イル、テトラヒドロオキサゾール - 5 - イル、テトラヒドロチアゾール - 2 - イル、テトラヒドロチアゾール - 4 - イル、テトラヒドロチアゾール - 5 - イル、1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル、1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル、1, 3 - オキサチオラン - 2 - イル、1, 3 - オキサチオラン - 4 - イル、1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル、1, 3 - ジチオラン - 2 - イル、1, 3 - ジチオラン - 4 - イル、1, 3, 2 - ジオキサチオラン - 4 - イル；

20

【 0 0 8 1 】

C結合、6員の飽和環、例えば、

テトラヒドロピラン - 2 - イル、テトラヒドロピラン - 3 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル、ピペリジン - 4 - イル、テトラヒドロチオピラン - 2 - イル、テトラヒドロチオピラン - 3 - イル、テトラヒドロチオピラン - 4 - イル、1, 3 - ジオキサン - 2 - イル、1, 3 - ジオキサン - 4 - イル、1, 3 - ジオキサン - 5 - イル、1, 4 - ジオキサン - 2 - イル、1, 3 - ジチアン - 2 - イル、1, 3 - ジチアン - 4 - イル、1, 3 - ジチアン - 5 - イル、1, 4 - ジチアン - 2 - イル、1, 3 - オキサチアン - 2 - イル、1, 3 - オキサチアン - 4 - イル、1, 3 - オキサチアン - 5 - イル、1, 3 - オキサチアン - 6 - イル、1, 4 - オキサチアン - 2 - イル、1, 4 - オキサチアン - 3 - イル、1, 2 - ジチアン - 3 - イル、1, 2 - ジチアン - 4 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 4 - イル、ヘキサヒドロピリミジン - 5 - イル、ヘキサヒドロピラジン - 2 - イル、ヘキサヒドロピリダジン - 3 - イル、ヘキサヒドロピリダジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 5 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 6 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - チアジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - チアジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - チアジン - 5 - イル、テトラヒドロ - 1, 3 - チアジン - 6 - イル、テトラヒドロ - 1, 4 - チアジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1, 4 - チアジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1, 4 - オキサジン - 2 - イル、テトラヒドロ - 1, 4 - オキサジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 3 - イル、テトラヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 4 - イル、テトラヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 5 - イル、テトラヒドロ

30

40

50

- 1, 2 - オキサジン - 6 - イル ;

【 0 0 8 2 】

N結合、5員の飽和環、例えば、

テトラヒドロピロール - 1 - イル (ピロリジン - 1 - イル) , テトラヒドロピラゾール - 1 - イル , テトラヒドロイソオキサゾール - 2 - イル , テトラヒドロイソチアゾール - 2 - イル , テトラヒドロイミダゾール - 1 - イル , テトラヒドロオキサゾール - 3 - イル , テトラヒドロチアゾール - 3 - イル ;

【 0 0 8 3 】

N結合、6員飽和環、例えば、

ピペリジン - 1 - イル , ヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル , ヘキサヒドロピラジン - 1 - イル (ピペラジン - 1 - イル) , ヘキサヒドロ - ピリダジン - 1 - イル , テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジン - 3 - イル , テトラヒドロ - 1, 3 - チアジン - 3 - イル , テトラヒドロ - 1, 4 - チアジン - 4 - イル , テトラヒドロ - 1, 4 - オキサジン - 4 - イル (モルホリン - 1 - イル) , テトラヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 2 - イル ;

【 0 0 8 4 】

C結合、5員部分不飽和環、例えば、

2, 3 - ジヒドロフラン - 2 - イル , 2, 3 - ジヒドロフラン - 3 - イル , 2, 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル , 2, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル , 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - イル , 4, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル , 2, 3 - ジヒドロ - チエン - 2 - イル , 2, 3 - ジヒドロチエン - 3 - イル , 2, 5 - ジヒドロチエン - 2 - イル , 2, 5 - ジヒドロチエン - 3 - イル , 4, 5 - ジヒドロチエン - 2 - イル , 4, 5 - ジヒドロチエン - 3 - イル , 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 2 - イル , 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル , 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 2 - イル , 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 2 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 3 - イル , 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロール - 2 - イル , 3, 4 - ジヒドロ - 5H - ピロール - 2 - イル , 3, 4 - ジヒドロ - 5H - ピロール - 3 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 4 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル , 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル , 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 4 - イル , 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル , 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル , 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 4 - イル , 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル , 2, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル , 2, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 4 - イル , 2, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル , 2, 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル , 2, 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 4 - イル , 2, 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル , 4, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 3 - イル , 4, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 4 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - イソチアゾール - 5 - イル , 2, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 3 - イル , 2, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 4 - イル , 2, 5 - ジヒドロイソチアゾール - 5 - イル , 2, 3 - ジヒドロイソチアゾール - 3 - イル , 2, 3 - ジヒドロイソチアゾール - 4 - イル , 2, 3 - ジヒドロイソチアゾール - 5 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 5 - イル , 2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル , 2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル , 2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 5 - イル , 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル , 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - イル , 4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル , 2, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル , 2, 5 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル , 2, 5 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル , 2, 3 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル , 2, 3 - ジヒドロオキサゾール - 4 - イル , 2, 3 - ジヒドロオキサゾール - 5 - イル , 4, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル , 4, 5 - ジヒドロ - チアゾール -

10

20

30

40

50

4 - イル, 4, 5 - ジヒドロチアゾール - 5 - イル, 2, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル, 2, 5 - ジヒドロ - チアゾール - 4 - イル, 2, 5 - ジヒドロチアゾール - 5 - イル, 2, 3 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル, 2, 3 - ジヒドロチアゾール - 4 - イル, 2, 3 - ジヒドロチアゾール - 5 - イル, 1, 3 - ジオキソール - 2 - イル, 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル, 1, 3 - ジチオール - 2 - イル, 1, 3 - ジチオール - 4 - イル, 1, 3 - オキサチオール - 2 - イル, 1, 3 - オキサチオール - 4 - イル, 1, 3 - オキサチオール - 5 - イル;

【0085】

C結合、6員部分不飽和環、例えば、

2H - 3, 4 - ジヒドロピラン - 6 - イル, 2H - 3, 4 - ジヒドロピラン - 5 - イル, 10  
 2H - 3, 4 - ジヒドロピラン - 4 - イル, 2H - 3, 4 - ジヒドロピラン - 3 - イル,  
 2H - 3, 4 - ジヒドロピラン - 2 - イル, 2H - 3, 4 - ジヒドロチオピラン - 6 - イル,  
 2H - 3, 4 - ジヒドロチオピラン - 5 - イル, 2H - 3, 4 - ジヒドロチオピラン  
 - 4 - イル, 2H - 3, 4 - ジヒドロチオピラン - 3 - イル, 2H - 3, 4 - ジヒドロチ  
 オピラン - 2 - イル, 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル, 1, 2, 3,  
 4 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル, 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル,  
 1, 2, 3, 4 - テトラ - ヒドロピリジン - 3 - イル, 1, 2, 3, 4 - テトラヒド  
 ロピリジン - 2 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒドロピラン - 2 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒ  
 ドロピラン - 3 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒドロピラン - 4 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒ  
 ドロピラン - 5 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒドロピラン - 6 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒ  
 ドロチオピラン - 2 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒドロチオピラン - 3 - イル, 2H - 5,  
 6 - ジヒドロチオピラン - 4 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒドロチオピラン - 5 - イル, 2  
 H - 5, 6 - ジヒドロチオピラン - 6 - イル, 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン -  
 2 - イル, 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル, 1, 2, 5, 6 - テトラ  
 ヒドロピリジン - 4 - イル, 1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル, 1, 2  
 , 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル, 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン -  
 2 - イル, 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル, 2, 3, 4, 5 - テトラ  
 ヒドロピリジン - 4 - イル, 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 5 - イル, 2, 3  
 , 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル, 4H - ピラン - 2 - イル, 4H - ピラン -  
 3 - イル - , 4H - ピラン - 4 - イル, 4H - チオピラン - 2 - イル, 4H - チオピラン  
 - 3 - イル, 4H - チオピラン - 4 - イル, 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - イル, 1,  
 4 - ジヒドロピリジン - 3 - イル, 1, 4 - ジヒドロピリジン - 4 - イル, 2H - ピラン  
 - 2 - イル, 2H - ピラン - 3 - イル, 2H - ピラン - 4 - イル, 2H - ピラン - 5 - イル,  
 2H - ピラン - 6 - イル, 2H - チオピラン - 2 - イル, 2H - チオピラン - 3 - イル,  
 2H - チオピラン - 4 - イル, 2H - チオピラン - 5 - イル, 2H - チオピラン - 6  
 - イル, 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - イル, 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル  
 , 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル, 1, 2 - ジヒドロピリジン - 5 - イル, 1, 2  
 - ジヒドロ - ピリジン - 6 - イル, 3, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - イル, 3, 4 - ジヒ  
 ドロピリジン - 3 - イル, 3, 4 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル, 3, 4 - ジヒドロ  
 ピリジン - 5 - イル, 3, 4 - ジヒドロピリジン - 6 - イル, 2, 5 - ジヒドロピリジン -  
 2 - イル, 2, 5 - ジヒドロピリジン - 3 - イル, 2, 5 - ジヒドロピリジン - 4 - イル  
 , 2, 5 - ジヒドロピリジン - 5 - イル, 2, 5 - ジヒドロピリジン - 6 - イル, 2, 3  
 - ジヒドロ - ピリジン - 2 - イル, 2, 3 - ジヒドロピリジン - 3 - イル, 2, 3 - ジヒ  
 ドロピリジン - 4 - イル, 2, 3 - ジヒドロ - ピリジン - 5 - イル, 2, 3 - ジヒドロ  
 ピリジン - 6 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 3 - イル, 2H - 5  
 , 6 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 4 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - オ  
 キサジン - 5 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサジン - 6 - イル, 2H -  
 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 3 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - チ  
 アジン - 4 - イル, 2H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 5 - イル, 2H - 5,  
 6 - ジヒドロ - 1, 2 - チアジン - 6 - イル, 4H - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2 - オキサ  
 50



2 H - 1 , 4 - チアジン - 5 - イル , 2 H - 1 , 4 - チアジン - 6 - イル , 4 H - 1 , 4 - オキサジン - 2 - イル , 4 H - 1 , 4 - オキサジン - 3 - イル , 4 H - 1 , 4 - チアジン - 2 - イル , 4 H - 1 , 4 - チアジン - 3 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピリダジン - 5 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピリダジン - 6 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - イル , 1 , 2 - ジヒドロピラジン - 2 - イル , 1 , 2 - ジヒドロピラジン - 3 - イル , 1 , 2 - ジヒドロピラジン - 5 - イル , 1 , 2 - ジヒドロピラジン - 6 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 6 - イル , 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル , 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル , 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル又は 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 6 - イル ;

10

## 【 0 0 8 6 】

N結合、5員部分不飽和環、例えば、

2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル , 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル , 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル , 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル , 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル , 2 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 2 - イル , 2 , 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 2 - イル , 2 , 5 - ジヒドロイソチアゾール - 2 - イル , 2 , 3 - ジヒドロイソオキサゾール - 2 - イル , 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル , 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル , 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 1 - イル , 2 , 3 - ジヒドロオキサゾール - 3 - イル , 2 , 3 - ジヒドロチアゾール - 3 - イル ;

20

## 【 0 0 8 7 】

N結合、6員部分不飽和環、例えば、

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル , 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル , 1 , 4 - ジヒドロ - ピリジン - 1 - イル , 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル , 2 H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 2 - イル , 2 H - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - チアジン - 2 - イル , 2 H - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 2 - イル , 2 H - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 , 2 - チアジン - 2 - イル , 2 H - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 - オキサジン - 2 - イル , 2 H - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 - チアジン - 2 - イル , 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 2 - イル , 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリダジン - 1 - イル , 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリダジン - 2 - イル , 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリダジン - 1 - イル , 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 3 - イル , 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピラジン - 1 - イル , 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 1 - イル , 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 3 - イル , 2 , 3 - ジードロ - 1 , 4 - チアジン - 4 - イル , 2 H - 1 , 2 - オキサジン - 2 - イル , 2 H - 1 , 2 - チアジン - 2 - イル , 4 H - 1 , 4 - オキサジン - 4 - イル , 4 H - 1 , 4 - チアジン - 4 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピリダジン - 1 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピラジン - 1 - イル , 1 , 2 - ジヒドロ - ピラジン - 1 - イル , 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル又は 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 3 - イル。

30

## 【 0 0 8 8 】

ヘテロ原子を含む任意の基は、同一でも異なってもよい1、2又は3個のヘテロ原子を含むことができる。

40

## 【 0 0 8 9 】

本明細書において本発明の化合物はM K K 4 阻害剤を意味し、また、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物活性代謝物、溶媒和物及び立体異性体を含む化合物を意味する。それらは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるW O 2 0 0 7 / 0 0 2 4 3 3 に開示されている通りに、又は類似の手順により調製することができる。酸又は塩基付加塩は、遊離塩基を対応する酸と混合するか、遊離酸を所望の塩基と混合することにより、通常の方法で調製される。反応は、任意に、有機溶媒、例えば、メタノール、エタノールもしくはプロパノールなどの低級アルコール、メチル t e r t - ブチルエーテルもし

50



くはジイソプロピルエーテルなどのエーテル、アセトンもしくはメチルエチルケトンなどのケトン、又は酢酸エチルなどのエステルの溶液中で実施される。

【0090】

本発明の化合物は、肝再生の促進又は肝細胞死の低減もしくは予防、及び同時に肝細胞増殖の増大に有用である。したがって、当該化合物は、感染、傷害、有毒化合物への暴露、血液中の正常な物質の異常な蓄積、自己免疫プロセス、遺伝的欠陥又は未知の原因によって引き起こされうる肝臓の急性もしくは慢性損傷を伴う疾患の治療、調節、改善又は予防に有用である。

【0091】

そのような肝疾患には、肝再生の増加や肝細胞死の低減又は予防が潜在的治療効果の達成（すなわち肝機能の部分的又は完全な回復）に役立つであろう全ての疾患が含まれる。そのような疾患には以下が含まれる：

【0092】

急性及び慢性又は慢性疾患が急性増悪した（acute-on-chronic）肝疾患、例えば、エプスタイン・パール（Epstein-Barr）ウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス及び他のウイルスに起因するB型、C型、E型肝炎などの急性及び慢性ウイルス性肝炎、あらゆる種類の自己免疫性肝炎、原発性硬化性肝炎、アルコール性肝炎；

【0093】

代謝性肝疾患、例えば、メタボリック症候群、非アルコール性脂肪肝（NAFL）などの脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性脂肪性肝炎（ASH）、ウィルソン病（Morbus Wilson）、ヘモクロマトーシス、 $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠乏症、グリコーゲン蓄積症；

【0094】

原発性胆汁性肝硬変、エチル毒性の肝硬変、原因不明肝硬変など、あらゆる種類の肝硬変；

【0095】

急性（劇症）又は慢性肝不全、例えば毒性肝不全、例えばアセトアミノフェン（パラセタモール）誘発肝不全、アマニチン誘発肝不全、薬物誘発肝毒性、例えば抗生物質、非ステロイド性抗炎症薬、及び抗痙攣薬による肝不全、ハーブサプリメント（カバ、エフェドラ、スカルキャップ、ペニーロイヤルなど）により誘発される急性肝不全、バッド・キアリ（Budd-Chiari）症候群などの血管疾患による肝疾患と肝不全、原因不明の急性肝不全、右心不全による慢性肝疾患；

【0096】

ガラクトース血症、嚢胞性線維症、ポルフィリン症、肝虚血灌流障害、肝移植後の過小グラフト症候群（small for size syndrome）、原発性硬化性胆管炎又は肝性脳症。

【0097】

肝再生の促進又は肝細胞死の低減もしくは予防のために、本発明の化合物は、治療的有効量でそれを必要とする患者に投与される。肝疾患の存在は、血中の酵素レベルの上昇によって検出できる。臨床的に許容できる正常範囲を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の血中濃度は、進行中の肝障害を示すことが知られている。血中ビリルビン濃度又は他の肝臓酵素は、検出又は診断の基準として使用することができる。ALTとASTの血中濃度についての肝疾患患者の日常的モニタリングは、治療中の肝疾患の進行の判断に使用される。上昇したALTとASTレベルの許容範囲内への低下は、患者の肝障害の重症度の低下を反映した臨床的証拠とされる。

【0098】

本発明の化合物は、通常、少なくとも1つの本発明の化合物を、任意に不活性担体（例えば、薬学的に許容される賦形剤）と、必要に応じて他の薬物を共に含む医薬組成物の形

10

20

30

40

50

態で投与される。これらの組成物は、例えば、経口、直腸内、経皮、皮下、腹腔内、静脈内、筋肉内又は鼻腔内投与することができる。

【0099】

好適な医薬組成物の例は、固体医薬形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、特にフィルム錠剤、トローチ、薬包、オブラートの薬包、糖衣錠、カプセル、例えば硬ゼラチンカプセルや軟ゼラチンカプセル、又は坐剤；半固体医薬形態、例えば軟膏、クリーム、ハイドロゲル、ペースト、又はパッチ；並びに液体医薬形態、例えば溶液、エマルジョン、特に水中油エマルジョン、懸濁液、例えばローション、注射製剤、及び輸液製剤である。また、リボソーム又はマイクロソフェアを使用することもできる。

【0100】

該組成物を製造する際、本発明の化合物は、任意に1つ以上の担体（賦形剤）を用いて混合又は希釈される。担体（賦形剤）は、活性化化合物のビヒクル、担体又は媒質として機能する固体、半固体又は液体の物質とすることができる。

【0101】

適切な担体（賦形剤）は、専門の医薬の学術論文に列挙されている。さらに、製剤は薬学的に許容される助剤を含むことができる。例えば、湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；保存剤；抗酸化剤；抗刺激剤；キレート剤；コーティング助剤；エマルジョン安定剤；フィルム形成剤；ゲル形成剤；臭気マスキング剤；矯味剤；樹脂；親水コロイド；溶媒；可溶化剤；中和剤；拡散促進剤；顔料；第4級アンモニウム化合物；再脂肪剤及び過脂肪剤；軟膏、クリーム、若しくは油の原材料；シリコン誘導體；塗布助剤；安定剤；滅菌剤；坐剤基剤；錠剤補助剤、例えば結合剤、充填剤、滑剤、崩壊剤、若しくはコーティング；推進剤；乾燥剤；乳白剤；増粘剤；ワックス；可塑剤；並びに白色鉱油である。この点に関する製剤は、例えば「Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields] 第4版、Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996年」に記載されている専門知識に基づく。

【0102】

本発明の化合物は、他の治療薬との組み合わせに適する場合もある。したがって、本発明はさらに、本発明の化合物と1又は複数のさらなる治療薬とを含む、特に肝再生の促進又は肝細胞死の低減もしくは予防に使用するための組み合わせに関する。本発明の併用療法は、補助的に投与することができる。補助的投与とは、別個の医薬組成物又は装置の形態で、各成分を同時に又は重複して投与することを意味する。2つ以上の治療薬の治療的投与の当該処方は、一般的に当業者により、また本明細書において、補助療法的投与と呼ばれ、アドオン療法的投与としても知られる。患者が本発明の化合物と少なくとも1つのさらなる治療薬を、別個ではあるが同時に又は重複して治療投与を受けるという任意の及び全ての治療処方、本発明の範囲内に含まれる。本明細書に記載の補助療法的投与の1つの実施態様では、患者は通常、1つ以上の成分の治療的投与において一定期間安定にされ、その後、別の成分の投与を受ける。

【0103】

本発明の併用療法は、同時投与することもできる。同時投与とは、両方の成分を含むもしくは含有する単一の医薬組成物もしくは装置の形態で、又はそれぞれが同時投与される成分の1つを含む別個の組成物もしくは装置として、個々の成分を一緒に投与する治療処方を含む。同時組み合わせのための別個の個々の成分のそのような組み合わせは、パーツキット (kit-of-parts) の形態で提供することができる。

【0104】

本発明の化合物と組み合わせでの使用に好適な薬剤として、例えば以下が含まれる：TOFA (5-(テトラデシルオキシ)-2-フロ酸)、GS 0976などのACC阻害剤、及びWO2016/112305に開示されたACC阻害剤；

10

20

30

40

50

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬；  
 エナラプリルなどのアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬；  
 エムリカサン（emricasan）などのカスパーゼ阻害剤；  
 混合型カテプシン B / C 型肝炎ウイルス NS3 プロテアーゼ阻害剤などのカテプシン B 阻害剤（VBY-376 など）；  
 混合型CCR2 / CCR5 ケモカイン拮抗薬などのCCR2 ケモカイン拮抗薬（セニクリビロク（Cenicriviroc）など）；  
 CCR5 ケモカイン拮抗薬；  
 コピプロストンなどの塩素チャネル刺激薬；  
 コレステロール可溶化剤； 10  
 LCQ908 などのジアシルグリセロール 0 - アシルトランスフェラーゼ 1（DGAT1）阻害剤；  
 リナグリプチン（linagliptin）などのジペプチジルペプチダーゼ IV（DPP-IV）阻害剤；  
 INT-747（オベチコール酸）又はGS-9674（PX-102）などのファルネソイドX受容体（FXR）作動薬；  
 INT-767 などのFXR / TGR5 デュアルアゴニスト；  
 GR-MD-02 などのガレクチン-3 阻害剤；  
 リラグルチド又はエキセナチドなどのグルカゴン様ペプチド 1（GLP1）作動薬；  
 グルタチオン前駆体； 20  
 混合型カテプシン B / C 型肝炎ウイルス NS3 プロテアーゼ阻害剤などのC型肝炎ウイルス NS3 プロテアーゼ阻害剤（VBY-376 など）；  
 アトルバスタチンなどのHMG CoA 還元酵素阻害剤；  
 R05093151 などの11β - ヒドロキシステロイド脱水素酵素（11β-HSD1）阻害剤；  
 IL-1 拮抗薬；  
 混合型IL-6 / IL-1 / TNF リガンド阻害剤などのIL-6 拮抗薬（BLX-1002 など）；  
 ペグ・イロデカキン（peg-ilodecakin）などのIL-10 作動薬；  
 KD-025 などのIL-17 拮抗薬； 30  
 SHP-626 などの回腸ナトリウム胆汁酸共輸送阻害剤；  
 メトレレプチンなどのレプチン類似体；  
 混合型5 - リポキシゲナーゼ / PDE3 / PDE4 / PLC 阻害剤などの5 - リポキシゲナーゼ阻害剤（タイペルカスト（tipelukast）など）；  
 アリポジーン・チパルボベック（alipogene tiparvovec）などのLPL 遺伝子刺激剤；  
 抗LOXL2 抗体などのリジルオキシダーゼ相同体2（LOXL2）阻害剤（GS-6624 など）；  
 混合型5 - リポキシゲナーゼ / PDE3 / PDE4 / PLC 阻害剤などのPDE3 阻害剤（タイペルカスト（tipelukast）など）； 40  
 ASP-9831 又は混合型5 - リポキシゲナーゼ / PDE3 / PDE4 / PLC 阻害剤などのPDE4 阻害剤（タイペルカスト（tipelukast）など）；  
 混合型5 - リポキシゲナーゼ / PDE3 / PDE4 / PLC 阻害剤などのホスホリパーゼ C（PLC）阻害剤（タイペルカスト（tipelukast）など）；  
 混合型PPAR $\alpha$  /  $\gamma$  作動薬などのPPAR $\alpha$  作動薬（GFT505 など）；  
 ピオグリタゾンなどのPPAR $\gamma$  作動薬；  
 PPAR $\delta$  作動薬；  
 KD-025 などのRho 関連プロテインキナーゼ2（ROCK2）阻害剤；  
 エタボン酸レモグリフロジンなどのナトリウムグルコース輸送 - 2（SGLT2）阻害剤；  
 アラムコール又はCVT-12805 などのステアロイルCoA デサチュラーゼ - 1 阻害 50

剤；

MGL - 3196などの甲状腺ホルモン受容体 作動薬；

腫瘍壊死因子（TNF）リガンド阻害剤；

メルカプタミンなどのトランスグルタミナーゼ阻害剤及びトランスグルタミナーゼ阻害剤前駆体；

A119505、A220435、A321842、CPT633、ISIS - 404173、JTT - 551、MX - 7014、MX - 7091、MX - 7102、NNC - 521246、OTX - 001、OTX - 002又はTTP814などのPTPLb阻害剤；並びに、

GS4977などのASK1阻害剤。

【0105】

いくつかの実施態様では、1又は複数のさらなる治療薬は、アセチルサリチル酸、アリポジーン・チバルボベック、アラムコール、アトルバスタチン、BLX - 1002、セニクリピロック、コピプロストン、コレセベラム、エムリカサン、エナラプリル、GFT - 505、GR - MD - 02、ヒドロクロロチアジド、イコサペントエチルエステル（エチルエイコサペンタエン酸）、IMM - 124E、KD - 025、リナグリプチン、リラゲルチド、メルカプタミン、MGL - 3196、オベチコール酸、オレソキシム、ペグ・イロデカキン、ピオグリタゾン、GS - 9674、レモグリフロジンエタボネート、SHP - 626、ソリスロマイシン、タイペルカスト、TRX - 318、ウルソデオキシコール酸、及びVBY - 376から選択される。

【0106】

いくつかの実施態様では、1又は複数のさらなる治療薬の1つは、アセチルサリチル酸、アリポジーン・チバルボベック、アラムコール、アトルバスタチン、BLX - 1002及びセニクリピロックから選択される。

【0107】

また本発明は、プロテインキナーゼJNK1やMKK7と比較してプロテインキナーゼMKK4を選択的に阻害し、肝再生を促進もしくは肝細胞死を予防し、急性、慢性疾患が急性増悪した（acute-on-chronic）もしくは慢性の肝疾患を治療する、又は、以下の疾患を治療するための方法に関する：

急性、慢性もしくは慢性疾患が急性増悪した肝疾患、例えば、エプスタイン・パール（Epstein-Barr）ウイルス、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス及び他のウイルスに起因するB型、C型、E型肝炎などの急性及び慢性ウイルス性肝炎、あらゆる種類の自己免疫性肝炎、原発性硬化性肝炎、アルコール性肝炎；

【0108】

代謝性肝疾患、例えば、メタボリック症候群、非アルコール性脂肪肝（NAFL）などの脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性脂肪性肝炎（ASH）、ウィルソン病（Morbus Wilson）、ヘモクロマトーシス、1 - アンチトリプシン欠乏症、グリコーゲン蓄積症；

【0109】

原発性胆汁性肝硬変、エチル毒性の肝硬変、原因不明肝硬変など、あらゆる種類の肝硬変；

【0110】

急性（劇症）又は慢性肝不全、例えば毒性肝不全、例えばアセトアミノフェン（パラセタモール）誘発肝不全、アマニチン誘発肝不全、薬物誘発肝毒性、及び、例えば抗生物質、非ステロイド性抗炎症薬、抗痙攣薬による肝不全、ハーブサプリメント（カバ、エフェドラ、スカルキャップ、ペニーロイヤルなど）により誘発される急性肝不全、バッド・キアリ（Budd-Chiari）症候群などの血管疾患による肝疾患と肝不全、原因不明の急性肝不全、右心不全による慢性肝疾患；

【0111】

ガラクトース血症、嚢胞性線維症、ポルフィリン症、肝虚血灌流障害、肝移植後の過小

10

20

30

40

50

グラフト症候群、原発性硬化性胆管炎又は肝性脳症。

該方法は、上で定義したMKK4阻害剤又は化合物もしくは組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0112】

1つの実施態様において、本発明の化合物は、0.2~15mg/kg又は0.5~12mg/kgの投与量で治療対象に投与される。該化合物は1日1回又は数回投与することができる。化合物は4~12週間にわたって投与される。

【0113】

以下の実施例は、本発明を限定することなく説明する。

【実施例】

【0114】

略語：

ATP： アデノシン三リン酸

Boc<sub>2</sub>O： ジ-tert-ブチルオキシ炭酸

CDE： 1,2-ジメチル-プロピルアミン

CPME： シクロペンチルメチルエーテル

DCE： ジクロロエタン

DCM： ジクロロメタン

DIPEA： ジイソプロピルエチルアミン

(4-)DMAp： (4-)ジメチルアミノピリジン

DME： ジメチルエーテル

DMF： ジメチルホルムアミド

DMSO： ジメチルスルホキシド

DPPA： アジ化ジフェニルホスホリル

DTT： ジチオトレイトール

EtOAc： 酢酸エチル

HEPES： 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-エタンスルホン酸

HOBT： ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC： 高速液体クロマトグラフィー

IPA： イソプロピルアルコール

LAH： 水素化アルミニウムリチウム

LDA： リチウム ジイソプロピルアミド

mCPBA： m-ペルクロロ安息香酸

MeCN： アセトニトリル

MeOH： メタノール

NIS： N-ヨードスクシンイミド

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>： トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>： [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)二塩化物

PE： ペトロ-ルエーテル

PMBCl： 塩化p-メトキシベンジル

Rt又はRT： 室温

Sol.： 溶液

TEA： トリエタノールアミン

TfOH： トリフル酸

THF： テトラヒドロフラン

TLC： 薄層クロマトグラフィー

Xantphos： 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

10

20

30

40

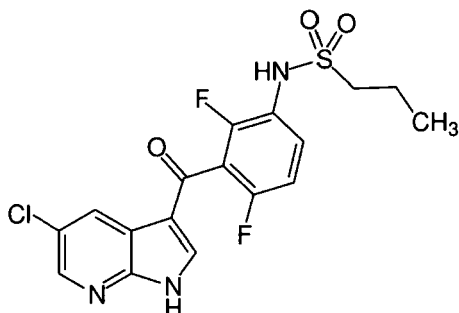
50

## 【0115】

実施例1：WO2007/002433の開示と同様に製造したプロパン-1-スルホン酸[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]アミド

## 【0116】

## 【化9】



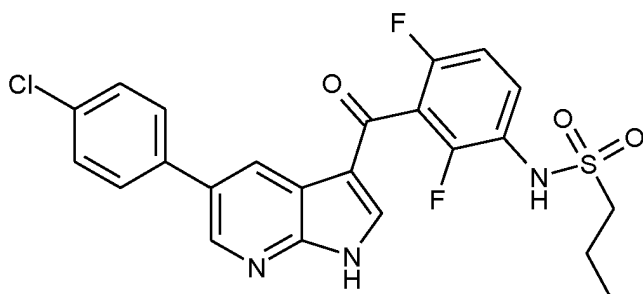
10

## 【0117】

実施例2：WO2007/002433の開示と同様に製造したプロパン-1-スルホン酸{3-[5-(4-クロロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル}-アミド

## 【0118】

## 【化10】



30

## 【0119】

本発明の化合物の調製のために、一般的手順 a a ~ a e を使用した：

## 【0120】

## 一般的手順 a a：

塩化オキサリル(1.1 eq.)を乾燥DCM(0.5 m)中のカルボン酸(1.0 eq.)の懸濁液に加えた。数滴のDMFを添加し、得られた混合物を室温でガス形成が完了するまで攪拌した。過剰のMeOHを溶液に加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を真空で乾燥させ、生成物をさらに精製することなく使用した。

## 【0121】

## 一般的手順 a b：

Pd/C(0.1 eq.)をニトロベンゼン(1.0 eq.)のEtOH(0.2 m)溶液に加えた。懸濁液をH<sub>2</sub>で脱気し、出発物質を完全に消費して反応物を室温で攪拌した。次に、混合物をセライトパッドに通し、濾液を真空で濃縮した。生成物をさらに精製することなく使用した。

## 【0122】

## 一般的手順 a c：

乾燥DCM(0.25 m)中のアニリン(1.0 eq.)及びEt<sub>3</sub>N(2.2 eq.)の溶液を0 に冷却し、対応する塩化スルホニルを滴下した。添加完了後、氷浴を取り外し、溶液を室温で約1時間攪拌した。次に、溶液を水で希釈し、EtOAcで抽出し、合

40

50

わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、 $n\text{Hex}/\text{EtOAc}$  9/1) により精製した。

エステル/ジスルホンアミドを  $\text{THF}/\text{MeOH}$  (1m、4:1) に溶解し、0 に冷却し、 $\text{NaOH}$  水溶液 (2M、2-3 eq.) で処理した。10分後、氷浴を取り外し、反応物を完全に加水分解するまで室温で撹拌した。真空で  $\text{THF}/\text{MeOH}$  を除去し、残留物を  $\text{HCl}$  (2m) で処理し、生成物を沈殿させた。沈殿物を濾過し、乾燥し、さらに精製することなく使用した。

【0123】

一般的手順 a d :

臭化アリール (1 eq.)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 eq.) 及びボロン酸/ピナコールエステル (1.2 eq.) を  $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$  (0.15m、4:1) に懸濁し、アルゴンで10分間脱気した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.05 eq.) を加え、次いで懸濁液を  $130^\circ\text{C}$  で30分間照射 ( $\mu\text{w}$ ) した。得られた混合物をセライトパッドに通し、溶媒を減圧下で除去した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、 $\text{DCM}/\text{MeOH}$  ( $\text{MeOH}$  の含有量が0.5%ステップで0から5% (v/v) に増加する)) により精製し、標題化合物を得た。

【0124】

一般的手順 a e :

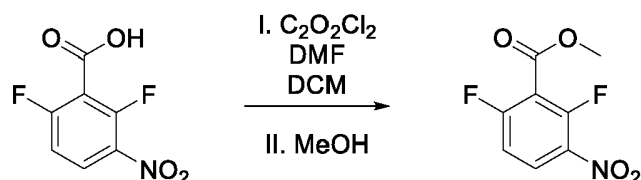
カルボン酸 (1.1 eq.) を乾燥  $\text{DCM}$  (0.5m) に懸濁し、塩化オキサリル (1.05 eq.) 及び数滴の  $\text{DMF}$  を連続して加えた。ガス形成が停止した後、得られた溶液を、アザインドール (1 eq.) 及び  $\text{AlCl}_3$  (5 eq.) の乾燥  $\text{DCM}$  (0.5m) 懸濁液に滴下した。混合物を室温で0.5~3時間撹拌した。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を加えて反応をクエンチ (停止) した。水相を  $\text{EtOAc}$  (3x) で抽出し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、 $n\text{Hex}/\text{EtOAc}$  1:1 又は  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  ( $\text{MeOH}$  の含有量が0.5%ステップで0から3% (v/v) に増加する)) により精製し、標題化合物を得た。

【0125】

2,6-ジフルオロ-3-ニトロ安息香酸メチル

【0126】

【化11】



【0127】

手順: GPaa に従って、標題化合物を得た。

収量: 2.1g, 9.4mmol, 96% (白色固体)

TLC:  $\text{PE}/\text{EtOAc}$  3/1

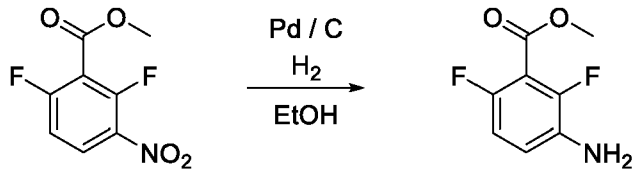
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz, ppm): 8.45 (td,  $J=9.0, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (td,  $J=9.4, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 50Hz, ppm): 162.1 (dd,  $J=263.5, 5.7\text{Hz}$ ), 159.7, 153.6 (dd,  $J=271.1, 7.6\text{Hz}$ ), 134.4 (dd,  $J=7.5, 4.1\text{Hz}$ ), 130.6 (dd,  $J=12.0, 1.5\text{Hz}$ ), 113.4 (dd,  $J=23.8, 4.4\text{Hz}$ ), 112.2 (dd,  $J=20.3, 18.0\text{Hz}$ ), 53.6.

【0128】

3-アミノ-2,6-ジフルオロ安息香酸メチル

【 0 1 2 9 】

【 化 1 2 】



【 0 1 3 0 】

手順：G P a bに従って、標題化合物を得た。

10

収量：1.8 g, 9.7 mmol, 98%

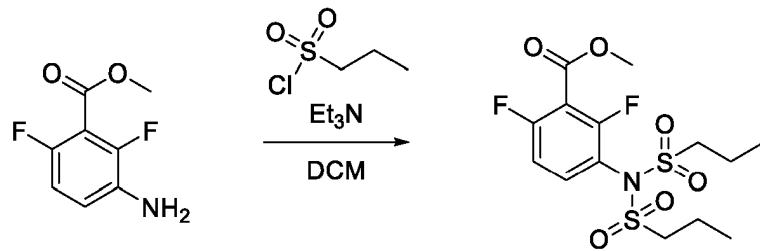
TLC：PE/EtOAc 3:1

【 0 1 3 1 】

2,6-ジフルオロ-3-(N-(プロピルスルホニル)プロピルスルホンアミド)安息香酸メチル

【 0 1 3 2 】

【 化 1 3 】



20

【 0 1 3 3 】

手順：G P a cの第1部分に従って、標題化合物を得た。

収量：8.86 g, 22.2 mmol, 90%

TLC：PE/EtOAc 25%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz, ppm) : 7.95 (td, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (td, J = 7.3, 4.2 Hz, 4H), 1.92 - 1.70 (m, 4H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 50 Hz, ppm) : 161.42 (dd, J = 143.7, 6.7 Hz), 160.25 (t, J = 1.3 Hz), 156.25 (dd, J = 145.2, 6.7 Hz), 137.45 (d, J = 11.1 Hz), 118.81 (dd, J = 14.0, 4.1 Hz), 113.20 (dd, J = 23.1, 4.0 Hz), 111.17 (dd, J = 19.8, 17.9 Hz), 57.0, 53.3, 16.4, 12.4. TLC-MS : <sup>m/z</sup>理論値 C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> ([M-H]<sup>-</sup>) : 398.4, 実測値 : 398.3.

30

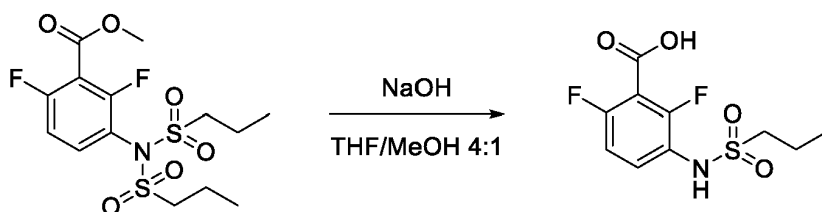
【 0 1 3 4 】

2,6-ジフルオロ-3-(プロピルスルホンアミド)安息香酸

40

【 0 1 3 5 】

【 化 1 4 】



50



## 【0136】

手順：G P a cの第2部分に従って、標題化合物を得た。

収量：1.2 g, 4.2 mmol, 55%

TLC：PE/EtOAc 25%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz, ppm) : 14.01 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.54 (dd,  $J = 14.8, 8.7$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 1.85 - 1.63 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 Hz, ppm) : 161.8, 157.3 (dd,  $J = 174.8, 6.9$  Hz), 152.3 (dd,  $J = 178.1, 6.9$  Hz), 129.8 (dd,  $J = 10.2, 2.2$  Hz), 122.0 (dd,  $J = 13.5, 3.8$  Hz), 112.8 (dd,  $J = 21.3, 19.3$  Hz), 112.3 (dd,  $J = 22.6, 4.1$  Hz), 53.8, 16.9, 12.6. TLC-MS :  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ) : 278.0, 実測値 : 278.0.

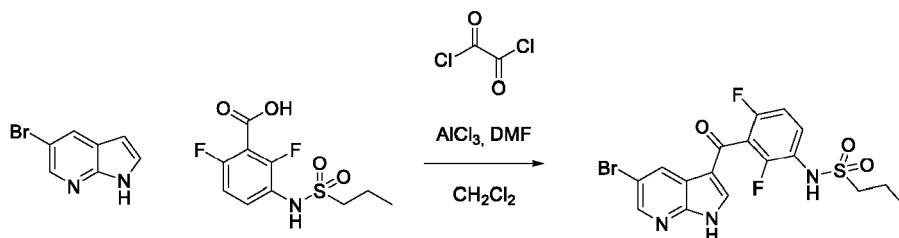
10

## 【0137】

N - ( 3 - ( 5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

## 【0138】

## 【化15】



20

## 【0139】

手順：G P a eに従って、標題化合物を得た。

収量：1.8 g, 3.9 mmol, 77%

TLC：PE/EtOAc 50%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz, ppm) : 13.14 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.59 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.59 (td,  $J = 9.0, 6.4$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 1.86 - 1.62 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 Hz, ppm) : 180.6, 156.6 (dd,  $J = 184.1, 7.6$  Hz), 151.7 (dd,  $J = 187.1, 7.7$  Hz), 147.8, 145.3, 139.3, 131.1, 128.9 (dd,  $J = 10.1, 2.1$  Hz), 122.0 (dd,  $J = 13.6, 3.8$  Hz), 119.0, 117.8 (dd,  $J = 24.3, 22.1$  Hz), 114.9, 114.3, 112.4 (dd,  $J = 22.8, 3.8$  Hz), 53.5, 16.8, 12.6. TLC-MS :  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ) : 456.0, 実測値 : 456.1.

30

40

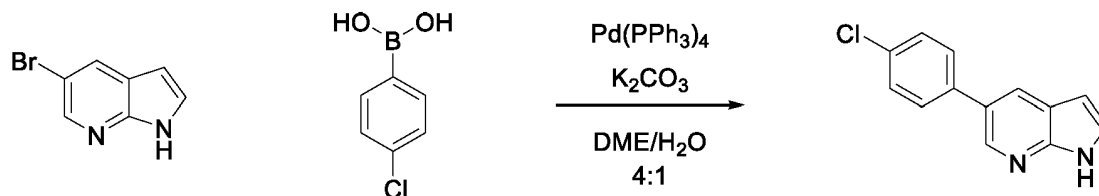
## 【0140】

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン

## 【0141】

50

## 【化16】



## 【0142】

手順：5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 2 g、10 . 2 mmol、1 . 0 eq . )、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 . 8 g、20 . 3 mmol、2 eq . ) 及び ( 4 - クロロフェニル ) ボロン酸 ( 1 . 8 g、11 . 2 mmol、1 . 1 eq . ) を DME / H<sub>2</sub>O ( 30 ml、4 : 1 ) に懸濁し、アルゴンで脱気した。Pd ( P Ph<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 587 mg、508 μmol、0 . 05 eq . ) を加え、反応混合物を出発物質が完全に消費されるまで還流下で加熱した。得られた溶液をセライトパッドに通し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、nHex / EtOAc 6 : 4 ) により精製した。

10

## 【0143】

収量：2 . 23 g、9 . 4 mmol、92% ( 白色固体 )

TLC：PE / EtOAc 1 : 1

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>、200 MHz、ppm ) : 11 . 76 ( s、1 H )、8 . 51 ( d、J = 2 . 1 Hz、1 H )、8 . 20 ( d、J = 1 . 9 Hz、1 H )、7 . 72 ( d、J = 8 . 5 Hz、2 H )、7 . 57 - 7 . 43 ( m、3 H )、6 . 50 ( dd、J = 3 . 2、1 . 7 Hz、1 H ) ; <sup>13</sup>C NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>、50 Hz、ppm ) : 148 . 2、141 . 4、138 . 0、131 . 7、128 . 9、128 . 6、127 . 1、126 . 9、126 . 1、119 . 7、100 . 2 .

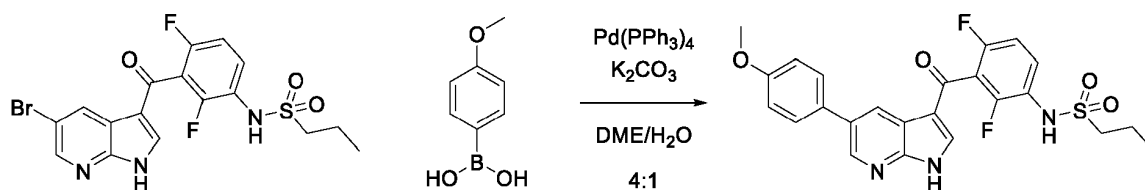
20

## 【0144】

実施例3：N - ( 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

## 【0145】

## 【化17】



30

## 【0146】

手順：G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量：22 . 7 mg、47 μmol、36% ( 白色固体 )

TLC：DCM / MeOH 5%

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>、400 MHz、ppm ) : 12 . 96 ( s、1 H )、9 . 78 ( s、1 H )、8 . 67 ( d、J = 1 . 7 Hz、1 H )、8 . 57 ( s、1 H )、8 . 21 ( s、1 H )、7 . 68 ( d、J = 8 . 5 Hz、2 H )、7 . 59 ( dd、J = 14 . 8、8 . 9 Hz、1 H )、7 . 28 ( t、J = 8 . 5 Hz、1 H )、7 . 08 ( d、J = 8 . 6 Hz、2 H )、3 . 82 ( s、3 H )、3 . 19 - 3 . 06 ( m、2 H )、1 . 74 ( dq、J = 14 . 7、7 . 2 Hz、2 H )、0 . 96 ( t、J = 7 . 4 Hz、3 H ) ; <sup>13</sup>C NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>、101 Hz、ppm ) : 180 . 5、159 . 0、156 . 0 ( dd、J = 246 . 6、6 . 9 Hz )、152 . 4 ( dd、J = 258 . 5、8 . 9 Hz )、148 . 5、143 . 7、138 . 4、131 . 3、130 . 4、128 . 7 ( d、J = 8 . 7 Hz )、128 . 2、126 . 4、121 . 9 ( dd、J

40

50

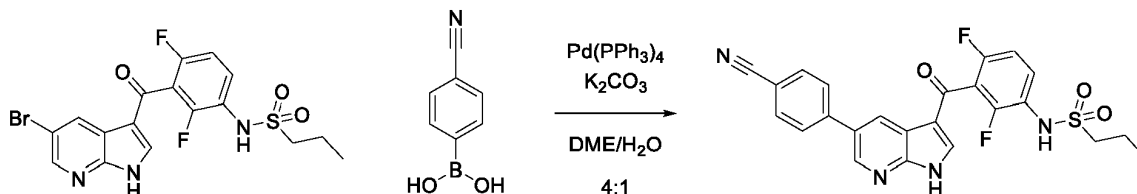
= 13.1, 3.6 Hz), 118.2 (dd, J = 25.0, 23.0 Hz), 117.5, 115.6, 114.6, 112.2 (dd, J = 22.5, 3.3 Hz), 55.2, 53.5, 16.74, 12.5. TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{24}H_{21}F_2N_3O_4S$  ( $[M-H]^-$ ): 484.1, 実測値: 484.2.

【0147】

実施例4: N-(3-(5-(4-シアノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0148】

【化18】



10

【0149】

手順: G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量: 31 mg, 65  $\mu$ mol, 49% (白色固体)

TLC: DCM / MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 13.10 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 14.8, 8.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 Hz, ppm): 180.6, 156.0 (dd, J = 246.8, 6.7 Hz), 152.4 (dd, J = 249.8, 8.7 Hz), 149.4, 144.2, 142.8, 139.0, 132.9, 131.4 (d, J = 9.6 Hz), 129.7, 128.7 (t, J = 11.5 Hz), 128.0, 127.6, 121.9 (dd, J = 13.2, 2.7 Hz), 118.8, 118.1 (dd, J = 24.9, 22.1 Hz), 117.5, 115.8, 112.3 (dd, J = 22.7, 3.6 Hz), 110.1, 53.6, 16.8, 12.5. TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{24}H_{18}F_2N_4O_3S$  ( $[M-H]^-$ ): 479.1, 実測値: 479.2.

20

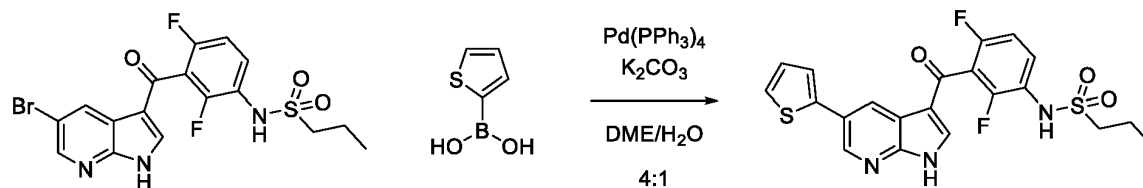
30

【0150】

実施例5: N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(チオフェン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0151】

【化19】



40

【0152】

手順: G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量: 48 mg, 104  $\mu$ mol, 79% (白色固体)

TLC: DCM / MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 13.04 (s, 1H), 9

50

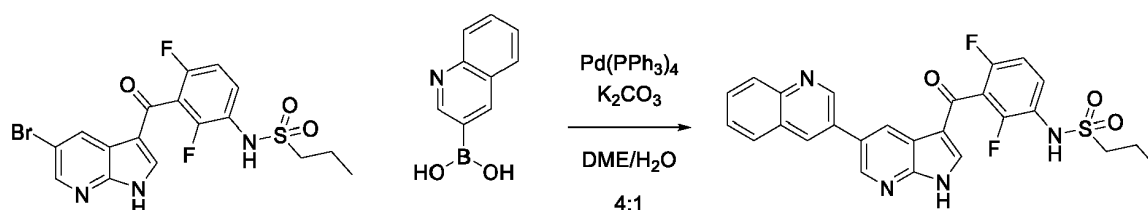
. 79 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.29 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 Hz, ppm): 180.6, 156.0 (dd, J = 246.4, 7.1 Hz), 152.3 (dd, J = 249.6, 8.4 Hz), 148.7, 142.7, 140.7, 138.7, 128.8 (d, J = 10.2 Hz), 128.7, 126.0, 125.5, 124.1, 121.9 (dd, J = 13.8, 4.0 Hz), 117.5, 115.5, 112.3 (dd, J = 22.6, 3.0 Hz), 53.5, 16.8, 12.5. TLC-MS: <sup>m/z</sup>理論値 C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> ([M-H]<sup>-</sup>): 461.1, 実測値: 461.2.

【0153】

実施例6: N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(キノリン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0154】

【化20】



【0155】

手順: G Padに従って、標題化合物を得た。

収量: 42 mg, 84 μmol, 64% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, ppm): 13.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 13.0, 8.1 Hz, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 Hz, ppm): 180.7, 156.1 (dd, J = 247.4, 6.2 Hz), 152.4 (dd, J = 249.7, 8.4 Hz), 149.6, 149.2, 146.8, 144.4, 139.1, 133.5, 131.1, 129.7, 128.8 (d, J = 9.7 Hz), 128.7, 128.5, 128.4, 127.7, 127.1, 122.0 (dd, J = 13.8, 3.8 Hz), 118.2 (dd, J = 25.6, 20.8 Hz), 117.6, 115.8, 112.4 (dd, J = 22.8, 3.4 Hz), 53.5, 16.8, 12.6. TLC-MS: <sup>m/z</sup>理論値 C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S ([M-H]<sup>-</sup>): 505.1, 実測値: 505.1.

【0156】

実施例7: N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(4-イソプロピルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0157】

10

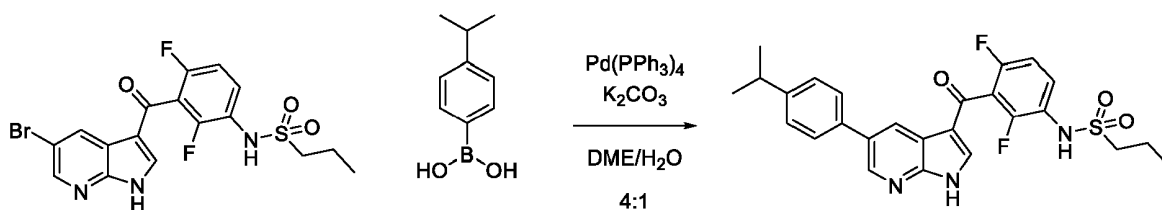
20

30

40

50

## 【化21】



## 【0158】

手順：G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量：39 mg, 78  $\mu\text{mol}$ , 60% (白色固体)

TLC：DCM/MeOH 5%

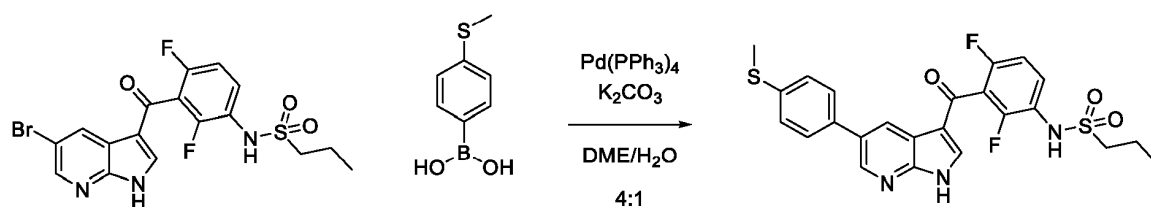
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm) : 12.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.69 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.59 (td,  $J = 9.0, 6.0$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.29 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.95 (sept, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.25 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 Hz, ppm) : 180.6, 156.0 (dd,  $J = 246.7, 6.9$  Hz), 152.3 (dd,  $J = 250.0, 8.0$  Hz), 148.7, 147.8, 143.9, 138.5, 135.6, 131.5, 128.73 (d,  $J = 9.5$  Hz), 127.1, 127.0, 126.7, 121.9 (dd,  $J = 13.7, 3.3$  Hz), 118.2 (dd,  $J = 24.5, 22.9$  Hz), 117.5, 115.6, 112.3 (dd,  $J = 22.5, 3.1$  Hz), 53.5, 33.1, 23.8, 16.8, 12.6. TLC-MS :  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ) : 496.2, 実測値 : 496.1.

## 【0159】

実施例8：N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(4-(メチルチオ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

## 【0160】

## 【化22】



## 【0161】

手順：G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量：47 mg, 93  $\mu\text{mol}$ , 71% (白色固体)

TLC：DCM/MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm) : 13.00 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.29 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,

10

20

30

40

50

101 MHz, ppm): 180.6, 156.0 (dd, J = 246.7, 7.0 Hz), 152.3 (dd, J = 249.8, 8.8 Hz), 148.8, 143.8, 138.6, 137.7, 134.6, 131.4 (d, J = 9.8 Hz), 130.9, 128.7 (dd, J = 10.9, 4.2 Hz), 127.5, 126.6, 121.9 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 118.2 (dd, J = 24.5, 22.8 Hz), 117.5, 115.7, 112.3 (dd, J = 22.5, 3.2 Hz), 53.5, 16.8, 14.7, 12.6. TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{24}H_{21}F_2N_3O_3S_2$  ( $[M-H]^-$ ): 500.1, 実測値: 500.0.

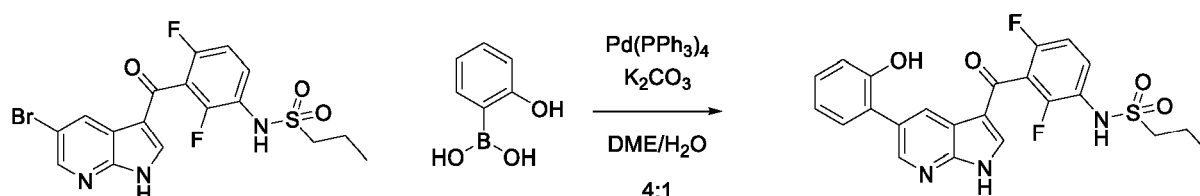
【0162】

実施例9: N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

10

【0163】

【化23】



20

【0164】

手順: G Padに従って、標題化合物を得た。

収量: 30 mg, 64  $\mu$ mol, 49% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 12.91 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ;  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 Hz, ppm): 180.5, 156.0 (dd, J = 246.5, 6.9 Hz), 154.4, 152.27 (dd, J = 249.5, 8.8 Hz), 148.1, 145.7, 138.1, 130.6, 129.5, 129.5, 128.8, 128.69 - 128.44 (m), 125.3, 121.9 (dd, J = 13.2, 3.5 Hz), 119.6, 118.2 (t, J = 23.8 Hz), 116.9, 116.0, 115.6, 112.2 (dd, J = 23.1, 3.9 Hz), 53.5, 16.7, 12.5. TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{23}H_{19}F_2N_3O_4S$  ( $[M-H]^-$ ): 470.1, 実測値: 470.4.

30

【0165】

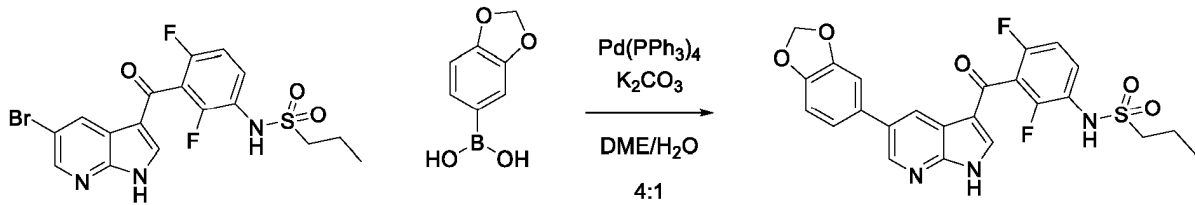
実施例10: N-(3-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

40

【0166】

50

## 【化24】



## 【0167】

手順：G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量：59 mg, 119 μmol, 91% (白色固体)

TLC：DCM/MeOH 5%

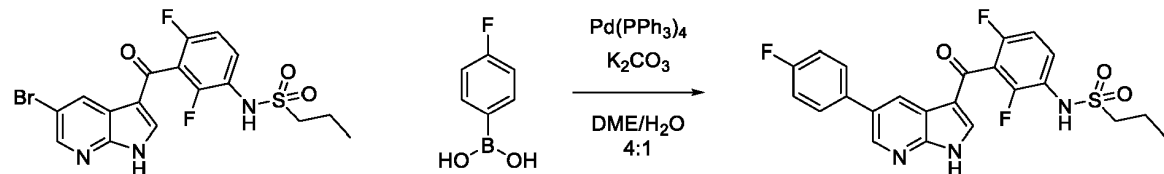
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm) : 12.96 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.64 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 Hz, ppm) : 180.5, 156.0 (dd,  $J = 246.7, 7.3$  Hz), 152.3 (dd,  $J = 249.7, 8.6$  Hz), 148.6, 148.1, 147.0, 143.9, 138.4, 132.4, 131.5, 128.6 (d,  $J = 11.8$  Hz), 126.8, 122.0 (dd,  $J = 13.8, 3.4$  Hz), 120.8, 118.2 (dd,  $J = 24.5, 22.7$  Hz), 117.4, 115.7, 112.2 (dd,  $J = 22.8, 3.4$  Hz), 108.8, 107.5, 101.2, 53.6, 16.8, 12.5. TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 498.1, 実測値: 498.3.

## 【0168】

実施例11：N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

## 【0169】

## 【化25】



## 【0170】

手順：G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量：55 mg, 115 μmol, 88% (白色固体)

TLC：DCM/MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm) : 12.99 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.69 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.6, 5.4$  Hz, 2H), 7.59 (td,  $J = 9.0, 5.9$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.29 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 Hz, ppm) : 180.6, 161.9 (d,  $J = 244.6$  Hz), 156.0 (dd,  $J = 246.4, 6.9$  Hz), 152.3 (dd,  $J = 249.6,$

8.6 Hz), 148.8, 143.9, 138.6, 134.6 (d, J = 3.0 Hz), 130.6, 129.1 (d, J = 8.2 Hz), 128.7 (dd, J = 10.8, 4.2 Hz), 127.0, 121.9 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz), 118.1 (dd, J = 24.4, 22.6 Hz), 117.4, 115.9 (d, J = 21.4 Hz), 115.6, 112.2 (dd, J = 22.9, 3.2 Hz), 53.5, 16.8, 12.5. TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{23}H_{18}F_3N_3O_3S$  ( $[M-H]^-$ ): 472.1, 実測値: 472.3.

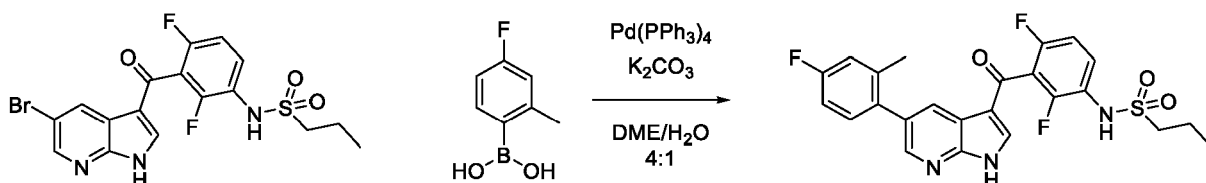
【0171】

実施例12: N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド)

10

【0172】

【化26】



【0173】

20

手順: G Padに従って、標題化合物を得た。

収量: 47 mg, 96  $\mu$ mol, 73% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 13.02 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.58 (td, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 6.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 Hz, ppm): 180.6, 161.6 (d, J = 244.0 Hz), 156.0 (dd, J = 246.4, 6.9 Hz), 152.3 (dd, J = 249.5, 8.5 Hz), 148.4, 45.4, 138.5, 138.2 (d, J = 8.1 Hz), 134.9 (d, J = 2.9 Hz), 132.0 (d, J = 8.5 Hz), 131.2, 129.3, 128.7 (d, J = 9.8 Hz), 121.9 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz), 118.1 (dd, J = 24.6, 22.3 Hz), 117.0, 116.73 (d, J = 21.1 Hz), 115.5, 112.7 (d, J = 20.9 Hz), 112.2 (dd, J = 22.7, 3.5 Hz), 53.5, 20.2, 16.8, 12.5. TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{24}H_{20}F_3N_3O_3S$  ( $[M-H]^-$ ): 486.1, 実測値: 486.3.

30

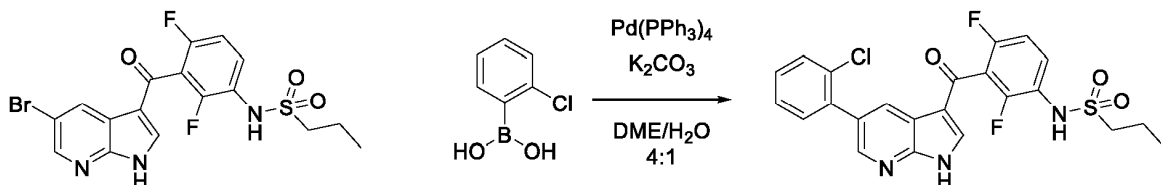
40

【0174】

実施例13: N-(3-(5-(2-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド)

【0175】

【化27】



50



## 【0176】

手順：G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量：42 mg，86  $\mu\text{mol}$ ，66%（白色固体）

TLC：DCM / MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm) : 13.07 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.28 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 MHz, ppm) : 180.6, 156.0 (dd,  $J = 246.6, 7.1$  Hz), 152.3 (dd,  $J = 249.6, 8.5$  Hz), 148.6, 145.4, 138.7, 137.3, 132.0, 131.8, 129.8, 129.8, 129.7, 129.6, 128.7 (d,  $J = 8.4$  Hz), 127.6, 121.9 (dd,  $J = 13.6, 3.6$  Hz), 118.1 (dd,  $J = 24.3, 22.6$  Hz), 116.8, 115.6, 112.27 (dd,  $J = 22.7, 3.6$  Hz), 53.5, 16.8, 12.5. TLC-MS :  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ([M-H]<sup>-</sup>) : 488.1, 実測値 : 488.3.

10

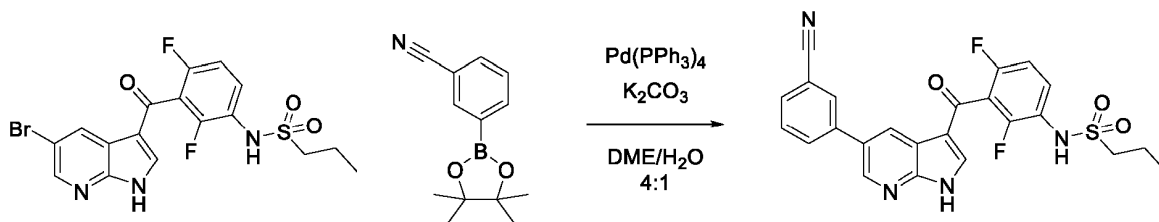
## 【0177】

実施例14：N-(3-(5-(3-シアノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

20

## 【0178】

## 【化28】



## 【0179】

手順：G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量：42 mg，87  $\mu\text{mol}$ ，67%（白色固体）

TLC：DCM / MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm) : 13.06 (br. s., 1H), 9.79 (br. s., 1H), 8.78 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 8.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.72 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.59 (td,  $J = 9.0, 6.0$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 MHz, ppm) : 180.6, 156.0 (dd,  $J = 246.6, 6.9$  Hz), 152.4 (dd,  $J = 249.6, 8.2$  Hz), 149.2, 144.2, 139.4, 138.9, 132.0, 131.1, 130.7, 130.2, 129.5, 128.8 (d,  $J = 8.7$  Hz), 127.6, 121.9 (dd,  $J = 13.6, 3.4$  Hz), 118.7, 118.1 (dd,  $J = 24.6, 22.6$  Hz), 117.4, 115.8, 112.3 (dd,  $J = 22.7, 3.7$  Hz), 112.2, 53.6, 16.8, 12.6. TLC-MS :  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  ([M-H]<sup>-</sup>) : 479.1, 実測値 : 479.4.

30

40

## 【0180】

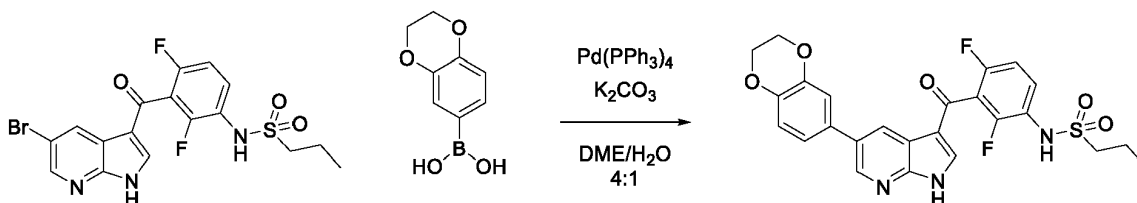
実施例15：N-(3-(5-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-

50

6 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフル  
オロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【 0 1 8 1 】

【 化 2 9 】



10

【 0 1 8 2 】

手順：G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量：60 mg , 117 μmol , 89 % (白色固体)

T L C : D C M / M e O H 5 %

<sup>1</sup>H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> , 400 M H z , p p m ) : 12.97 ( s , 1 H ) , 9.79 ( s , 1 H ) , 8.64 ( d , J = 2.0 H z , 1 H ) , 8.55 ( s , 1 H ) , 8.21 ( s , 1 H ) , 7.65 - 7.51 ( m , 2 H ) , 7.28 ( t , J = 8.5 H z , 1 H ) , 7.24 - 7.16 ( m , 2 H ) , 6.99 ( d , J = 8.3 H z , 1 H ) , 4.29 ( s , 4 H ) , 3.17 - 3.07 ( m , 2 H ) , 1.74 ( d q , J = 14.9 , 7.4 H z , 2 H ) , 0.96 ( t , J = 7.4 H z , 3 H ) . <sup>13</sup>C N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> , 101 M H z , p p m ) : 180.6 , 156.0 ( d d , J = 246.4 , 7.1 H z ) , 152.4 ( d d , J = 249.6 , 8.3 H z ) , 148.6 , 143.9 , 143.8 , 143.3 , 138.5 , 131.4 , 131.2 , 128.7 ( d , J = 11.8 H z ) , 126.6 , 122.0 ( d d , J = 13.7 , 3.4 H z ) , 120.0 , 118.24 ( d d , J = 24.2 , 22.1 H z ) , 117.8 , 117.5 , 115.7 , 115.6 , 112.3 ( d d , J = 23.0 , 3.6 H z ) , 64.2 , 64.2 , 53.6 , 16.8 , 12.6 . T L C - M S : m / z 理論値 C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S ( [ M - H ]<sup>-</sup> ) : 512.1 , 実測値 : 512.4 .

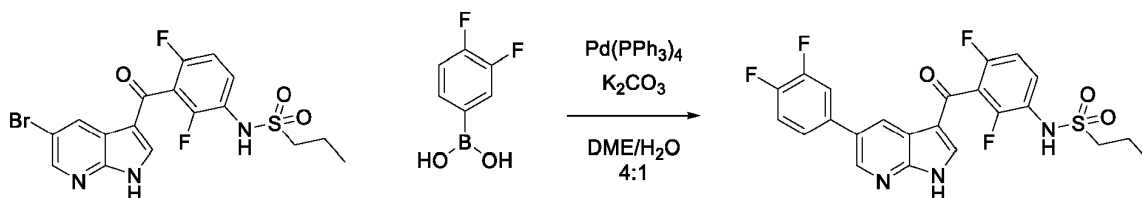
20

【 0 1 8 3 】

実施例 16 : N - ( 3 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スル  
ホンアミド

【 0 1 8 4 】

【 化 3 0 】



40

【 0 1 8 5 】

手順：G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量：51 mg , 104 μmol , 80 % (白色固体)

T L C : D C M / M e O H 5 %

<sup>1</sup>H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> , 400 M H z , p p m ) : 13.04 ( s , 1 H ) , 9.79 ( s , 1 H ) , 8.72 ( d , J = 2.1 H z , 1 H ) , 8.65 ( s , 1 H ) , 8.26 ( s , 1 H ) , 7.89 ( d d d , J = 9.7 , 7.7 , 1.5 H z , 1 H ) , 7.65 - 7.50 ( m , 3 H ) , 7.29 ( t , J = 8.4 H z , 1 H ) , 3.16 -

50

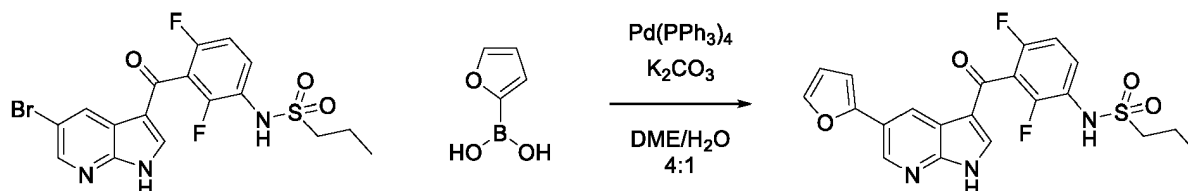
3.09 (m, 2H), 1.74 (dq, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{23}H_{17}F_4N_3O_3S$  ([M-H]<sup>-</sup>): 490.1, 実測値: 490.1.

【0186】

実施例 17: N-(3-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0187】

【化31】



10

【0188】

手順: G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量: 35 mg, 79  $\mu$ mol, 60% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, ppm): 13.02 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 1.74 (dq, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz, ppm): 180.6, 156.0 (dd, J = 246.6, 6.7 Hz), 152.3 (dd, J = 249.4, 8.1 Hz), 151.3, 148.5, 143.2, 141.5, 138.6, 128.8 (d, J = 9.8 Hz), 123.5, 122.3, 121.9 (dd, J = 13.3, 3.8 Hz), 118.5 - 117.8 (m), 117.3, 115.7, 112.5 - 112.2 (m), 112.2, 105.9, 53.5, 16.8, 12.6. TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{21}H_{17}F_2N_3O_4S$  ([M-H]<sup>-</sup>): 444.1, 実測値: 444.1.

20

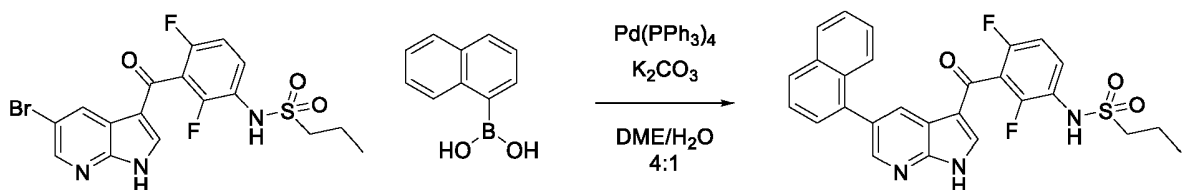
30

【0189】

実施例 18: N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0190】

【化32】



40

【0191】

手順: G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量: 50 mg, 98  $\mu$ mol, 75% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, ppm): 13.11 (s, 1H), 9

50

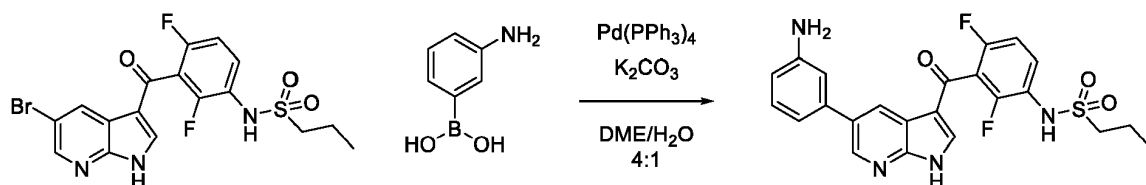
. 80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 5H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz, ppm): 180.7, 156.1 (dd, J = 246.4, 6.8 Hz), 152.4 (dd, J = 249.5, 8.5 Hz), 148.8, 145.9, 138.8, 136.6, 133.5, 131.3, 131.0, 130.1, 128.8 (d, J = 8.6 Hz), 128.5, 128.1, 127.9, 126.8, 126.1, 125.7, 125.0, 122.0 (dd, J = 13.7, 3.4 Hz), 118.6 - 117.7 (m), 117.2, 115.7, 112.35 (dd, J = 23.1, 3.3 Hz), 53.6, 16.8, 12.6. TLC - MS: m/z理論値 C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ([M - H]<sup>-</sup>): 504.1, 実測値: 504.2.

【0192】

実施例 19: N-(3-(5-(3-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0193】

【化33】



【0194】

手順: G Padに従って、標題化合物を得た。

収量: 33 mg, 69 μmol, 53% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, ppm): 12.97 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (td, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz, ppm): 180.6, 156.0 (dd, J = 246.5, 7.2 Hz), 152.4 (dd, J = 250.2, 8.1 Hz), 149.3, 148.8, 143.8, 138.7, 138.5, 132.3, 129.7, 129.0 - 128.5 (m), 126.7, 122.0 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz), 118.7 - 117.8 (m), 117.5, 115.7, 114.6, 113.3, 112.4, 112.2 (d, J = 3.8 Hz), 53.6, 16.8, 12.6. TLC - MS: m/z理論値 C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S ([M - H]<sup>-</sup>): 469.1, 実測値: 469.2.

【0195】

実施例 20

N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)エタンスルホンアミド

【0196】

10

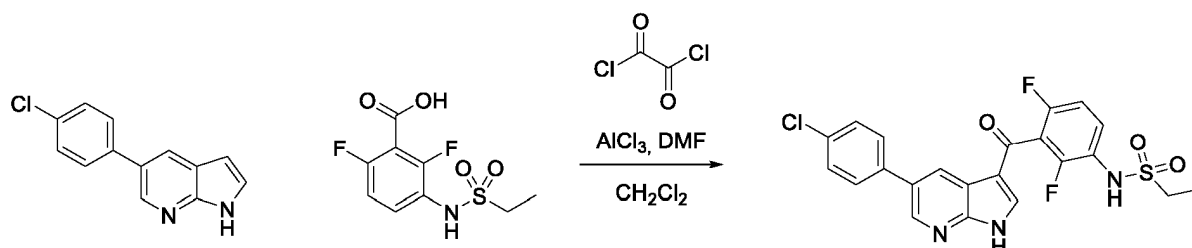
20

30

40

50

## 【化34】



## 【0197】

手順：GPafに従って、標題化合物を得た。

収量：40 mg, 85  $\mu$ mol, 29% (白色固体)

TLC: DCM / MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz, ppm): 13.03 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.71 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.28 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.15 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 474.1, 実測値: 474.1.

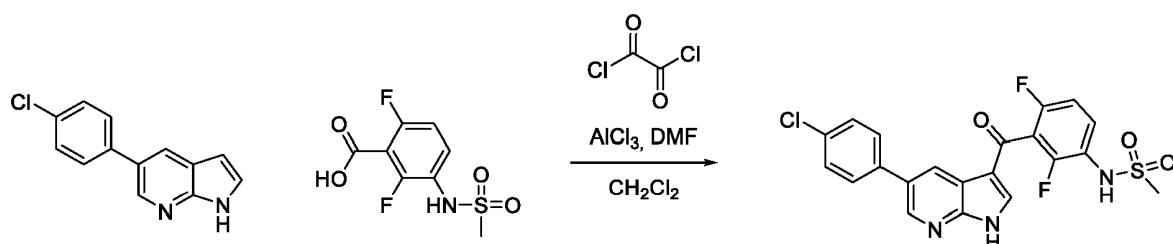
## 【0198】

## 実施例21

N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)メタンсульホンアミド

## 【0199】

## 【化35】



## 【0200】

手順：GPaeに従って、標題化合物を得た。

収量：41 mg, 89  $\mu$ mol, 30% (白色固体)

TLC: DCM / MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 13.03 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.71 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.30 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.08 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 Hz, ppm): 180.6, 156.1 (dd,  $J = 247.3, 6.8$  Hz), 152.6 (dd,  $J = 249.8, 8.7$  Hz), 149.0, 144.0, 138.9, 137.0, 132.5, 130.2, 129.0, 128.9, 127.5 (dd,  $J = 35.1, 2.0$  Hz), 127.1, 121.9 (dd,  $J = 13.4, 3.8$  Hz), 118.2 (dd,  $J = 24.9, 22.5$  Hz), 117.5, 115.7, 112.3 (dd,  $J = 23.3, 4.0$  Hz). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 460.0, 実測値: 460.0.

## 【0201】

10

20

30

40

50

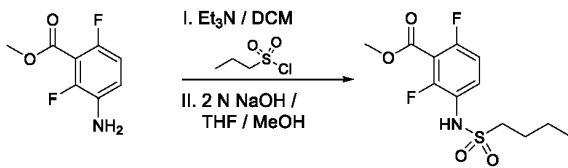
## 実施例 2 2 :

N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ブタン - 1 - スルホンアミド

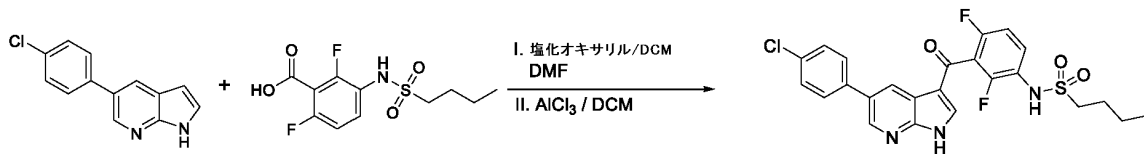
【 0 2 0 2 】

【 化 3 6 】

## 工程 1



## 工程 2



【 0 2 0 3 】

工程 1 : 3 - ( ブチルスルホンアミド ) - 2 , 6 - ジフルオロ安息香酸

手順 : G P a c に従って、標題化合物を得た。

収量 : 2 工程後、2 1 1 m g , 7 2 0 μ m o l , 7 2 % ( オフホワイトの固体 )

T L C : P E / E t O A c 2 5 %

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 2 0 0 M H z , p p m ) : 1 4 . 0 5 ( s , 1 H ) , 9 . 7 5 ( s , 1 H ) , 7 . 5 4 ( t d , J = 9 . 1 , 6 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 2 0 ( t , J = 9 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 1 6 - 3 . 0 4 ( m , 2 H ) , 1 . 8 0 - 1 . 5 8 ( m , 2 H ) , 1 . 5 1 - 1 . 2 6 ( m , 2 H ) , 0 . 8 6 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) . <sup>1</sup>

$^{13}\text{C}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 5 0 H z , p p m ) : 1 6 1 . 8 , 1 5 7 . 3 ( d d , J = 1 7 5 . 0 , 6 . 8 H z ) , 1 5 2 . 3 ( d d , J = 1 7 8 . 3 , 6 . 9 H z ) , 1 2 9 . 8 ( d d , J = 1 0 . 1 , 2 . 2 H z ) , 1 2 2 . 0 ( d d , J = 1 3 . 5 , 3 . 8 H z ) , 1 1 2 . 8 ( d d , J = 2 1 . 3 , 1 9 . 3 H z ) , 1 1 2 . 3 ( d d , J = 2 2 . 6 , 4 . 1 H z ) , 5 1 . 8 , 2 5 . 2 , 2 0 . 8 , 1 3 . 5 . T L C - M S :  $m/z$  理論値  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$  ( [ M - H ]  $^-$  ) : 2 9 2 . 1 , 実測値 : 2 9 2 . 1 .

【 0 2 0 4 】

工程 2 : N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ブタン - 1 - スルホンアミド

手順 : G P a e に従って、標題化合物を得た。

収量 : 4 9 m g , 9 7 μ m o l , 3 7 % ( 白色固体 )

T L C : D C M / M e O H 5 %

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 4 0 0 M H z , p p m ) : 1 3 . 0 3 ( s , 1 H ) , 9 . 7 8 ( s , 1 H ) , 8 . 7 1 ( d , J = 2 . 1 H z , 1 H ) , 8 . 6 4 ( s , 1 H ) , 8 . 2 6 ( s , 1 H ) , 7 . 7 9 ( d , J = 8 . 5 H z , 2 H ) , 7 . 6 4 - 7 . 5 1 ( m , 3 H ) , 7 . 2 9 ( t , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 1 7 - 3 . 0 7 ( m , 2 H ) , 1 . 7 0 ( d t , J = 1 5 . 2 , 7 . 6 H z , 2 H ) , 1 . 4 3 - 1 . 3 0 ( m , 2 H ) , 0 . 8 5 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) .  $^{13}\text{C}$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 1 0 1 M H z , p p m ) : 1 8 0 . 6 , 1 5 6 . 0 ( d d , J = 2 4 6 . 6 , 7 . 1 H z ) , 1 5 2 . 3 ( d d , J = 2 4 9 . 7 , 8 . 5 H z ) , 1 4 9 . 0 , 1 4 3 . 9 , 1 3 8 . 8 , 1 3 7 . 0 , 1 3 2 . 5 , 1 3 0 . 2 , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 9 , 1 2 8 . 7 ( m ) , 1 2 7 . 0 , 1 2 1 . 9 ( d d , J = 1 3 . 8 , 3 . 4 H z ) , 1 1 8 . 5 1 - 1 1 7 . 7 4 ( m ) , 1 1 7 . 4 , 1 1 5 . 7 , 1 1 2 . 3 ( d d , J = 2 3 . 1 , 3 . 5 H z ) , 5 1 . 6 , 2 5 . 0 , 2 0 . 7 , 1 3 . 4 ) . T L C - M S :  $m/z$  理論値  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClF}_2$

10

20

30

40

50

$\text{N}_3\text{O}_3\text{S} ([\text{M}-\text{H}]^-)$  : 502.1, 実測値 : 502.0.

【0205】

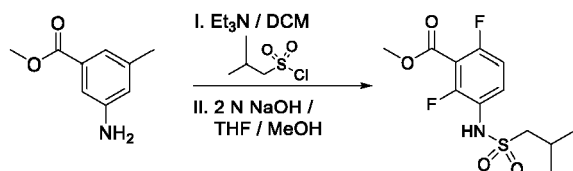
実施例 23 :

N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 -  
カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - メチルプロパン - 1 - スルホンアミド

【0206】

【化37】

工程 1



10

工程 2



20

【0207】

工程 1 : 3 - ( ブチルスルホンアミド ) - 2 , 6 - ジフルオロ安息香酸

手順 : G P a c に従って、標題化合物を得た。

収量 : 2 工程後、192 mg, 655  $\mu\text{mol}$ , 6.6% ( オフホワイトの固体 )

TLC : PE / EtOAc 25%

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$ , 200 MHz, ppm ) : 14.10 ( s, 1 H ), 9.76 ( s, 1 H ), 7.54 ( td,  $J = 9.0, 5.9$  Hz, 1 H ), 7.20 ( td,  $J = 9.1, 1.5$  Hz, 1 H ), 3.01 ( d,  $J = 6.5$  Hz, 2 H ), 2.28 - 2.04 ( m, 1 H ), 1.02 ( d,  $J = 6.7$  Hz, 6 H ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( DMSO -  $d_6$ , 50 Hz, ppm ) : 161.8, 157.3 ( dd,  $J = 177.4, 6.9$  Hz ), 152.2 ( dd,  $J = 180.7, 6.9$  Hz ), 129.7 ( dd,  $J = 10.1, 2.1$  Hz ), 122.0 ( dd,  $J = 13.4, 3.8$  Hz ), 112.8 ( dd,  $J = 21.3, 19.2$  Hz ), 112.3 ( dd,  $J = 22.6, 4.1$  Hz ), 59.6, 24.4, 22.1. TLC - MS :  $m/z$  理論値  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S} ([\text{M}-\text{H}]^-)$  : 292.1, 実測値 : 292.0.

30

【0208】

工程 2 : N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 -  
カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - メチルプロパン - 1 - スル  
ホンアミド

手順 : G P a f に従って、標題化合物を得た。

収量 : 77 mg, 153  $\mu\text{mol}$ , 5.8% ( 白色固体 )

TLC : DCM / MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO -  $d_6$ , 400 MHz, ppm ) : 13.03 ( s, 1 H ), 9.79 ( s, 1 H ), 8.71 ( d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H ), 8.65 ( s, 1 H ), 8.26 ( d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H ), 7.79 ( d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H ), 7.64 - 7.53 ( m, 1 H ), 7.29 ( t,  $J = 8.6$  Hz, 1 H ), 3.05 ( d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H ), 2.26 - 2.09 ( m, 1 H ), 1.02 ( d,  $J = 6.7$  Hz, 1 H ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( DMSO -  $d_6$ , 101 Hz, ppm ) : 180.6, 156.0 ( dd,  $J = 246.7, 6.9$  Hz ), 152.2 ( dd,  $J = 249.5, 8.8$  Hz ), 149.0, 143.9, 138.7, 137.0, 132.5, 130

40

50

. 2 , 1 2 9 . 0 , 1 2 8 . 9 , 1 2 8 . 6 ( d , J = 8 . 8 H z ) , 1 2 7 . 0 , 1 2 1 . 9 ( d d , J = 1 3 . 5 , 2 . 9 H z ) , 1 1 8 . 1 ( d d , J = 2 4 . 3 , 2 2 . 0 H z ) , 1 1 7 . 4 , 1 1 5 . 7 , 1 1 2 . 3 ( d d , J = 2 3 . 2 , 3 . 1 H z ) , 5 9 . 4 , 2 4 . 3 , 2 2 . 0 . T L C - M S :  $m/m$ 理論値  $C_{24}H_{20}ClF_2N_3O_3S$  ( $[M - H]^-$ ) : 5 0 2 . 1 , 実測値 : 5 0 1 . 9 .

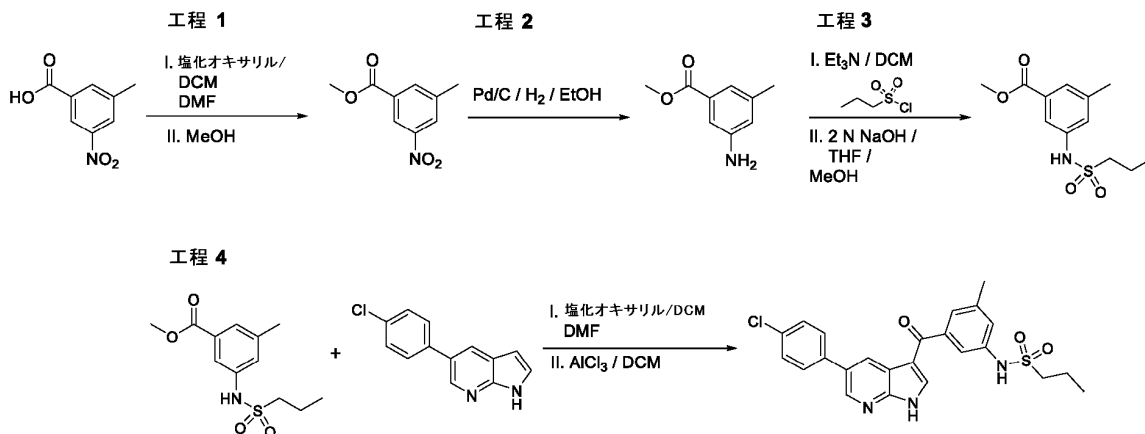
【 0 2 0 9 】

実施例 2 4 :

N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 5 - メチルフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

【 0 2 1 0 】

【 化 3 8 】



10

20

【 0 2 1 1 】

工程 1 : 3 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸メチル

手順 : G P a a に従って、標題化合物を得た。

収量 : 5 3 5 m g , 2 . 7 m m o l , 9 9 % ( ベージュ色の固体 )

T L C : P E / E t O A c 2 5 %

$^1H$  N M R ( D M S O -  $d_6$  , 2 0 0 M H z , p p m ) : 8 . 4 0 - 8 . 3 6 ( m , 1 H ) , 8 . 3 0 ( m , 1 H ) , 8 . 1 7 - 8 . 1 3 ( m , 1 H ) , 3 . 9 0 ( s , 3 H ) , 2 . 4 9 ( s , 3 H ) .  $^{13}C$  N M R ( D M S O -  $d_6$  , 5 0 H z , p p m ) : 1 6 4 . 6 , 1 4 7 . 8 , 1 4 1 . 1 , 1 3 5 . 6 , 1 3 0 . 9 , 1 2 7 . 8 , 1 2 0 . 8 , 5 2 . 7 , 2 0 . 4 .

30

【 0 2 1 2 】

工程 2 : 3 - アミノ - 5 - メチル安息香酸メチル

手順 : G P a b に従って、標題化合物を得た。

収量 : 4 4 6 m g , 2 . 7 m m o l , 9 9 % ( 暗黄色油 )

T L C : P E / E t O A c 2 5 %

【 0 2 1 3 】

工程 3 : 3 - メチル - 5 - ( プロピルスルホンアミド ) 安息香酸

手順 : G P a c に従って、標題化合物を得た。ダイバージェント ( D i v e r g e n t ) 法、第 1 段階で反応混合物を少なくとも 8 時間加熱還流し、その後通常の処理を行った。

収量 : 4 6 1 m g , 1 . 8 m m o l , 6 5 % ( オフホワイトの固体 ) .

T L C : P E / E t O A c 2 5 %

【 0 2 1 4 】

$^1H$  N M R ( D M S O -  $d_6$  , 2 0 0 M H z , p p m ) : 1 2 . 9 9 ( s , 1 H ) , 9 . 9 3 ( s , 1 H ) , 7 . 6 2 ( s , 1 H ) , 7 . 4 8 ( s , 1 H ) , 7 . 2 5 ( s , 1 H ) , 3 . 1 4 - 2 . 9 9 ( m , 2 H ) , 2 . 3 3 ( s , 3 H ) , 1 . 8 1 - 1 . 5 2 ( m , 2 H ) , 0 . 9 3 ( t , J = 7 . 5 H z , 3 H ) .  $^{13}C$  N M R ( D M S O -  $d_6$  , 5

50



0 Hz, ppm) : 167.02, 139.20, 138.69, 131.80, 125.10, 123.82, 117.14, 52.42, 21.00, 16.86, 12.54. TLC - MS :  $m/z$ 理論値  $C_{11}H_{15}NO_4S$  ( $[M - H]^-$ ) : 256.1, 実測値 : 256.0.

【0215】

工程4 : N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 5 - メチルフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

手順 : G P a e に従って、標題化合物を得た。

収量 : 61 mg, 131  $\mu$ mol, 50% (白色固体) .

TLC : DCM / MeOH 5%

10

【0216】

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm) : 12.82 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.72 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.68 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.71 (dq,  $J = 14.9, 7.4$  Hz, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 Hz, ppm) : 189.2, 148.7, 143.4, 140.4, 139.2, 138.5, 137.3, 136.5, 132.3, 129.6, 129.0, 128.8, 127.6, 124.2, 122.6, 118.7, 116.7, 113.8, 52.6, 21.1, 16.8, 12.5. TLC - MS :  $m/z$ 理論値  $C_{24}H_{22}ClN_3O_3S$  ( $[M - H]^-$ ) : 466.1, 実測値 : 466.0.

20

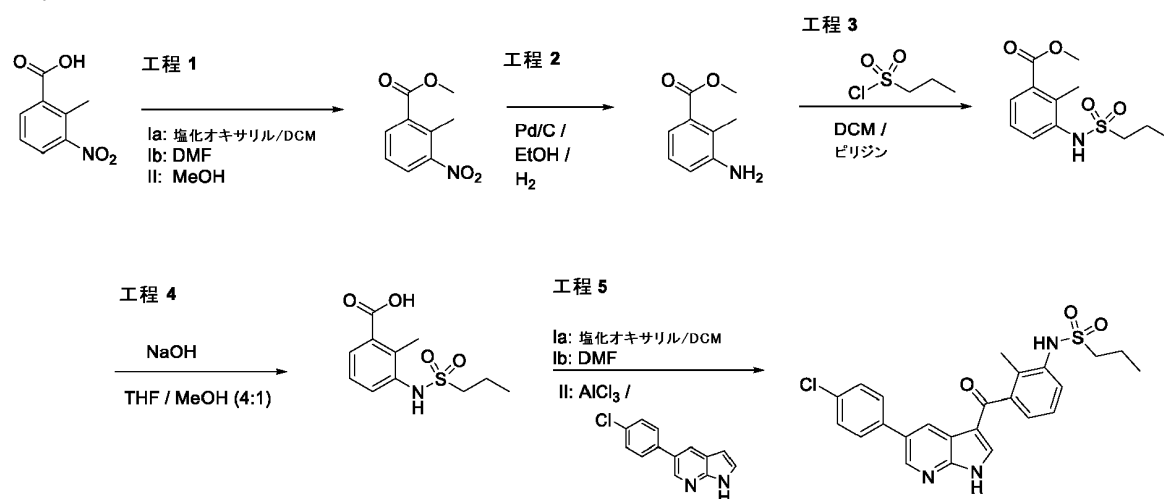
【0217】

実施例 25 :

N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 - メチルフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

【0218】

【化39】



30

40

【0219】

工程1 : 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸メチル

手順 : G P a a に従って、標題化合物を得た。

収量 : 1.1 g, 5.5 mmol, 99% (淡黄色固体) .

TLC : PE / EtOAc 25%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz, ppm) : 8.03 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.56 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.49

50

(s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 Hz, ppm): 166.5, 151.5, 133.3, 133.1, 131.2, 127.3, 126.7, 52.7, 15.5.

【0220】

工程2: 3-アミノ-2-メチル安息香酸メチル

手順: G P a bに従って、標題化合物を得た。

収量: 0.9 g, 5.3 mmol, 99% (褐色油)。

TLC: PE/EtOAc 25%

【0221】

工程3: 2-メチル-3-(プロピルスルホンアミド)安息香酸メチル

3-アミノ-2-メチル安息香酸メチル (914 mg, 5.5 mmol, 1 eq.) を DCM (0.25 m) に溶解し、ピリジン (980  $\mu\text{l}$ , 12.2 mmol, 2.2 eq.) を加え、溶液を塩化プロパン-1-スルホニル (1.4 ml, 12.2 mmol, 2.2 eq.) で処理した。得られた溶液をオーバーナイトで還流した後、室温まで冷却した。水を加えて反応をクエンチ (停止) し、混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した ( $\text{SiO}_2$ , nHex/EtOAc 20%)。

【0222】

収量: 1.4 g, 5.2 mmol, 94% (淡黄色油)。

TLC: PE/EtOAc 25%

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm): 7.66 (dd,  $J = 7.9, 2.4$  Hz, 2H), 7.26 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 Hz, ppm): 168.2, 136.1, 132.4, 131.5, 127.8, 126.7, 126.4, 54.4, 52.4, 17.4, 15.0, 13.1. TLC-MS:  $m/z$  理論値  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 270.1, 実測値: 269.9.

【0223】

工程4: 2-メチル-3-(プロピルスルホンアミド)安息香酸

手順: G P a cの第2部分に従って、NaOH (2 eq.) を用いて、生成物を得た。

収量: 1.2 g, 4.5 mmol, 86% (白色固体)。

TLC: PE/EtOAc 50%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz, ppm): 12.99 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.27 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.87 - 1.62 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 Hz, ppm): 169.0, 136.5, 134.82 (s), 133.4, 129.6, 127.5, 126.0, 53.8, 16.9, 15.6, 12.7. TLC-MS:  $m/z$  理論値  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 256.1, 実測値: 225.9.

【0224】

工程5: N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-メチルフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

手順: G P a fに従って、標題化合物を得た。

収量: 65 mg, 140  $\mu\text{mol}$ , 53% (白色固体)。

TLC: DCM/MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 12.81 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.

5.5 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.76 (dq, J = 15.4, 7.7 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 Hz, ppm): 191.6, 168.9, 148.8, 143.4, 141.9, 137.2, 136.4, 132.4, 131.2, 129.7, 129.0, 128.8, 127.2, 127.2, 126.0, 124.9, 118.0, 115.4, 53.8, 16.9, 15.1, 12.6. TLC - MS: m/z 理論値 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ([M-H]<sup>-</sup>): 466.1, 実測値: 466.1.

【0225】

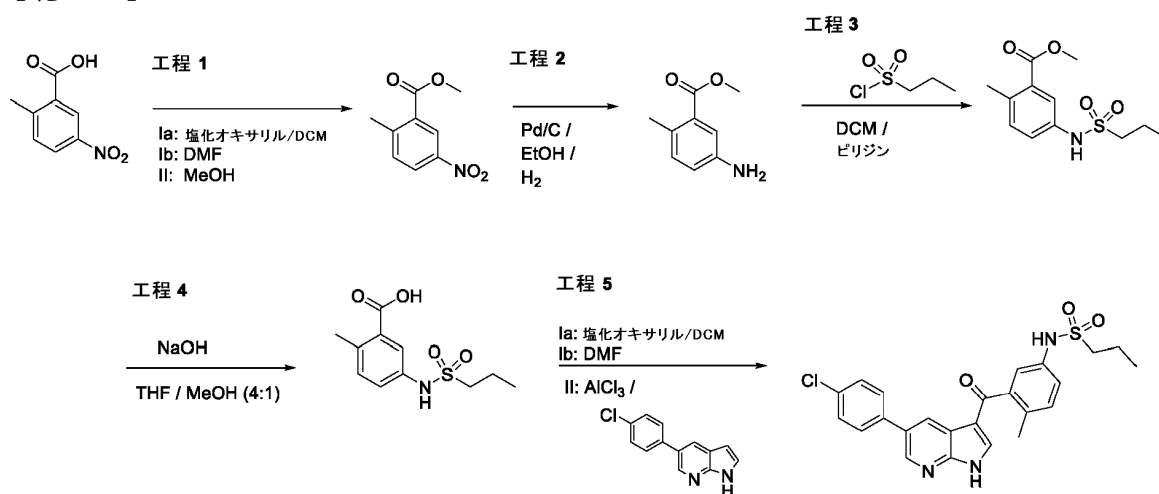
10

実施例 26:

N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-メチルフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0226】

【化40】



20

【0227】

30

工程 1: 2-メチル-5-ニトロ安息香酸メチル

手順: G P a a に従って、標題化合物を得た。

収量: 1.0 g, 5.4 mmol, 97% (白色固体)。

TLC: PE / EtOAc 25%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz, ppm): 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 50 Hz, ppm): 165.5, 147.2, 145.5, 133.2, 130.3, 126.3, 124.7, 52.5, 21.1.

【0228】

40

工程 2: 5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル

手順: G P a b に従って、標題化合物を得た。

収量: 0.9 g, 5.3 mmol, 99% (ベージュ色の油)。

TLC: PE / EtOAc 25%

【0229】

工程 3: 2-メチル-5-(プロピルスルホンアミド)安息香酸メチル

手順: 5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル (914 mg, 5.5 mmol, 1 eq.) を DCM (0.25 ml) に溶解し、ピリジン (980 μl, 12.2 mmol, 2.2 eq.) を加え、溶液を塩化プロパン-1-スルホニル (1.4 ml, 12.2 mmol, 2.2 eq.) を用いて処理した。得られた溶液をオーバーナイトで還流した後、室温

50

まで冷却した。水を加えて反応をクエンチ（停止）し、混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した（SiO<sub>2</sub>, nHex/EtOAc 20%）。

【0230】

収量：1.4 g, 5.1 mmol, 93%（無色油）。

TLC：PE/EtOAc 25%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm) : 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.96 - 1.74 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 Hz, ppm) : 167.5, 137.2, 134.8, 133.1, 130.7, 124.5, 122.9, 53.4, 52.3, 21.2, 17.3, 13.0. TLC-MS : m/z理論値 C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S ([M-H]<sup>-</sup>) : 270.1, 実測値 : 269.8.

10

【0231】

工程4：2-メチル-5-(プロピルスルホンアミド)安息香酸

手順：GPacの第2部分に従って、NaOH (2 eq.)を用いて、生成物を得た。

収量：1.0 g, 4.0 mmol, 79%（白色固体）。

TLC：PE/EtOAc 50%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz, ppm) : 12.92 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.12 (m, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.78 - 1.54 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 50 Hz, ppm) : 168.2, 136.2, 134.3, 132.5, 131.2, 122.9, 121.3, 52.3, 20.6, 16.8, 12.5. TLC-MS : m/z理論値 C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S ([M-H]<sup>-</sup>) : 256.1, 実測値 : 225.9.

20

【0232】

工程5：N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-メチルフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

手順：GPafに従って、標題化合物を得た。

収量：99 mg, 211 μmol, 80%（白色固体）。

TLC：DCM/MeOH 5%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, ppm) : 12.83 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 Hz, ppm) : 191.2, 148.8, 143.5, 140.4, 137.2, 135.7, 132.4, 131.7, 130.6, 129.8, 129.0, 128.8, 127.4, 121.0, 119.1, 118.1, 115.1, 52.4, 18.46, 16.8, 12.5. TLC-MS : m/z理論値 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ([M-H]<sup>-</sup>) : 466.1, 実測値 : 466.1.

30

40

【0233】

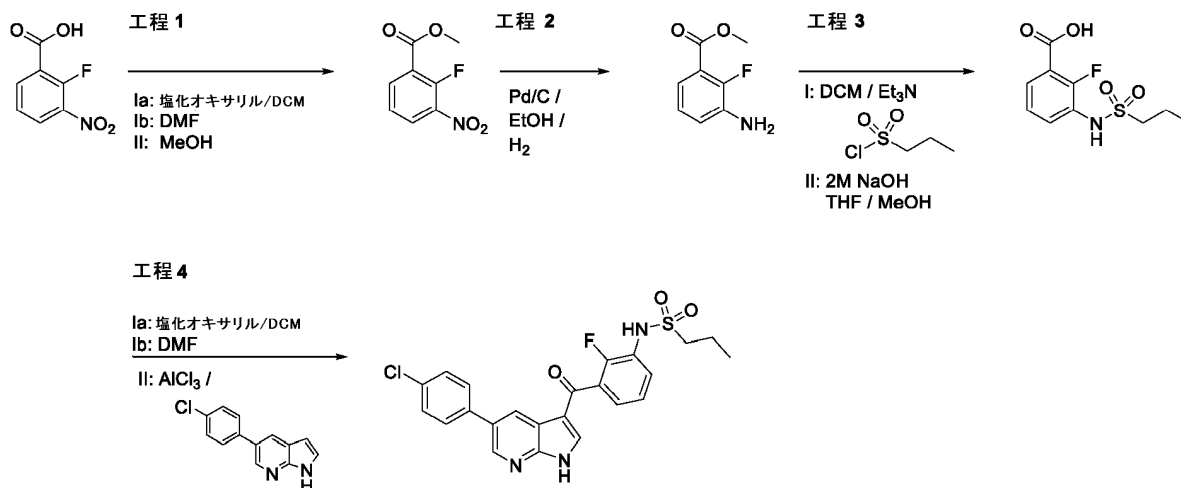
実施例27：

N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0234】

50

## 【化41】



10

## 【0235】

## 工程 1: 2-フルオロ-3-ニトロ安息香酸メチル

手順: G P a a に従って、標題化合物を得た。

収量: 1.1 g, 5.4 mmol, 99% (淡黄色固体)。

TLC: PE / EtOAc 25%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz, ppm): 8.37 (ddd, J = 8.7, 7.0, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 8.2, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).  
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 50 Hz, ppm): 162.6 (d, J = 3.2 Hz), 153.7 (d, J = 274.1 Hz), 138.3 (d, J = 8.9 Hz), 137.1 (d, J = 1.8 Hz), 130.4 (d, J = 2.0 Hz), 125.0 (d, J = 5.4 Hz), 120.7 (d, J = 9.7 Hz), 52.9.

20

## 【0236】

## 工程 2: 3-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル

手順: G P a b に従って、標題化合物を得た。

収量: 0.9 g, 5.3 mmol, 99% (褐色油)。

TLC: PE / EtOAc 25%

## 【0237】

## 工程 3: 2-フルオロ-3-(プロピルスルホンアミド)安息香酸

手順: G P a c に従って、標題化合物を得た。

収量: 2工程後、754 mg, 2.9 mmol, 55% (白色固体)。

TLC: PE / EtOAc 25%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz, ppm): 13.39 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 1.86 - 1.62 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).  
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 50 Hz, ppm): 164.8 (d, J = 2.9 Hz), 154.5 (d, J = 258.9 Hz), 130.3 (d, J = 1.8 Hz), 128.3, 126.3 (d, J = 13.4 Hz), 124.3 (d, J = 4.9 Hz), 120.3 (d, J = 9.6 Hz), 53.8, 16.9, 12.6. TLC-MS: m/z 理論値 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>4</sub>S ([M-H]<sup>-</sup>): 260.5, 実測値: 260.5.

40

## 【0238】

## 工程 4: N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

手順: G P a f に従って、標題化合物を得た。

50

収量：84 mg, 178  $\mu\text{mol}$ , 68% (白色固体)。

TLC: DCM / MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 12.88 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.69 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.66 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.60 (td,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 8.6, 6.7$  Hz, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 Hz, ppm): 185.5, 152.0 (d,  $J = 249.8$  Hz), 148.8, 143.6, 137.8, 137.1, 132.4, 129.9, 129.0, 128.9, 128.8, 127.8, 127.2, 126.1 (d,  $J = 2.0$  Hz), 125.8 (d,  $J = 13.1$  Hz), 124.6 (d,  $J = 4.0$  Hz), 117.9, 114.9, 53.8, 16.8, 12.5. TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$  ([M-H] $^-$ ): 470.1, 実測値: 470.1.

10

【0239】

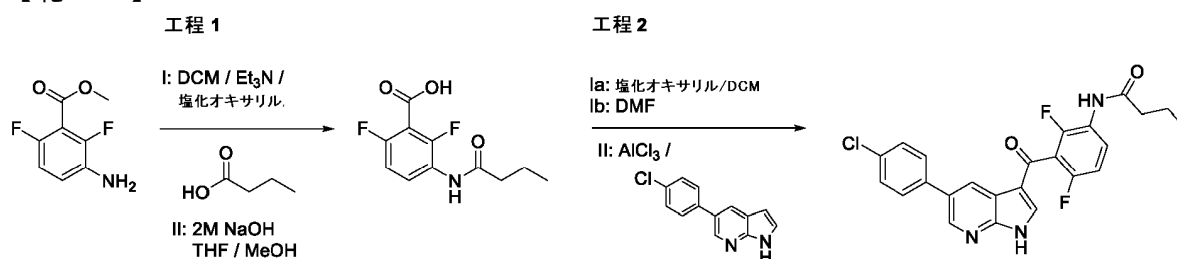
実施例 28:

N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 4 - フルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

【0240】

20

【化42】



【0241】

30

工程 1: 3 - ブチルアミド - 2 , 6 - ジフルオロ安息香酸

手順: G P a cに従って、酪酸 (1.1 eq.)、塩化オキサリル (1.05 eq.) 及び DMF (cat.) を用いて *in situ* で塩化ブチリルを合成し、標題化合物を得た。

収量: 2工程後、646 mg, 2.7 mmol, 85% (ベージュ色の固体)。

TLC: PE / EtOAc 25%

【0242】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz, ppm): 13.87 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.87 (td,  $J = 8.9, 6.1$  Hz, 1H), 7.15 (td,  $J = 9.2, 1.6$  Hz, 1H), 2.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.72 - 1.49 (m, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 Hz, ppm): 172.1, 162.4, 156.0 (dd,  $J = 203.4, 6.6$  Hz), 151.0 (dd,  $J = 207.5, 6.6$  Hz), 127.7 (dd,  $J = 10.2, 3.2$  Hz), 123.5 (dd,  $J = 12.4, 3.8$  Hz), 112.7 (dd,  $J = 21.3, 18.9$  Hz), 111.9 (dd,  $J = 22.3, 3.9$  Hz), 37.9, 18.9, 13.9.

40

【0243】

工程 2: N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ブチルアミド

手順: G P a eに従って、標題化合物を得た。

50

収量：46 mg, 100 μmol, 38% (白色固体)。

TLC：DCM / MeOH 5%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz, ppm)：13.01 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 14.8, 8.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 Hz, ppm)：180.9, 171.6, 154.61 (dd, J = 244.8, 5.5 Hz), 150.4 (dd, J = 249.4, 6.5 Hz), 148.9, 143.8, 138.6, 137.0, 132.5, 130.2, 129.0, 128.9, 127.1, 126.1 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz), 123.2 (dd, J = 12.4, 3.4 Hz), 117.7 (dd, J = 19.8, 17.6 Hz), 117.5, 115.7, 111.5 (dd, J = 22.1, 2.6 Hz), 37.5, 18.5, 13.5。 TLC-MS：<sup>m/z</sup>理論値 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ([M-H]<sup>-</sup>)：452.1, 実測値：452.1。

10

【0244】

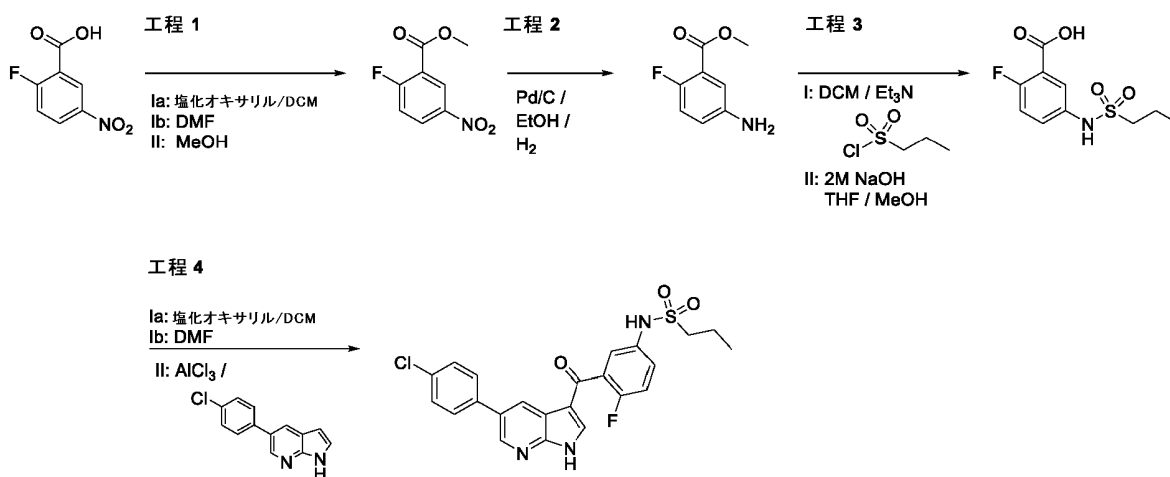
実施例 29：

N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

20

【0245】

【化43】



30

【0246】

工程 1：2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチル

手順：G P a aに従って、標題化合物を得た。

収量：1.1 g, 5.4 mmol, 99% (淡黄色固体)

TLC：PE / EtOAc 25%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz, ppm)：8.63 - 8.57 (m, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)。 <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 50 Hz, ppm)：164.2 (d, J = 267.8 Hz), 162.2 (d, J = 4.0 Hz), 143.7 (d, J = 3.3 Hz), 130.3 (d, J = 11.6 Hz), 127.4 (d, J = 3.2 Hz), 119.2 (d, J = 12.5 Hz), 119.1 (d, J = 25.0 Hz), 53.0。

40

【0247】

工程 2：5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル

手順：G P a bに従って、標題化合物を得た。

収量：0.9 g, 5.3 mmol, 99% (褐色油)

50

TLC: PE/EtOAc 25%

【0248】

工程3: 2-フルオロ-5-(プロピルスルホンアミド)安息香酸

手順: GPacに従って、標題化合物を得た。

収量: 2工程後、777mg, 3.4mmol, 55% (白色固体)

TLC: PE/EtOAc 25%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz, ppm): 13.38 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.70 (dd, J=6.2, 2.5Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 1H), 7.28 (t, J=9.5Hz, 1H), 3.12-2.96 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.3Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 50Hz, ppm): 164.7 (d, J=3.4Hz), 157.7 (d, J=253.8Hz), 134.5 (d, J=3.1Hz), 125.9 (d, J=9.0Hz), 122.6, 119.8 (d, J=11.6Hz), 118.0 (d, J=24.1Hz), 52.4, 16.8, 12.5. TLC-MS: m/z理論値 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>4</sub>S ([M-H]<sup>-</sup>): 260.1, 実測値: 260.1.

10

【0249】

工程4: N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

手順: GPafに従って、標題化合物を得た。

収量: 88mg, 186μmol, 71% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz, ppm): 12.92 (d, J=1.5Hz, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.46-7.33 (m, 3H), 3.15-3.07 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 101Hz, ppm): 185.5, 155.3 (d, J=245.2Hz), 148.8, 143.6, 137.9, 137.1, 134.6, 132.4, 130.0, 129.0, 128.8, 128.5 (d, J=17.4Hz), 127.3, 123.7 (d, J=8.1Hz), 121.0 (d, J=3.1Hz), 118.0, 117.3 (d, J=23.4Hz), 114.8, 52.5, 16.8, 12.5. TLC-MS: m/z理論値 C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ([M-H]<sup>-</sup>): 470.1, 実測値: 470.0.

20

30

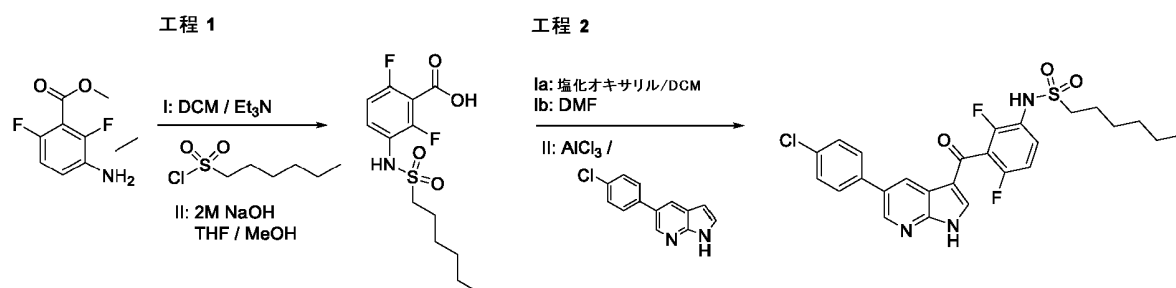
【0250】

実施例30:

N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ヘキサン-1-スルホンアミド

【0251】

【化44】



40

【0252】

工程1: 2,6-ジフルオロ-3-(ヘキシルスルホンアミド)安息香酸

50



手順：G P a cに従って、標題化合物を得た。

収量：2工程後、237mg, 738μmol, 70% (オフホワイトの固体)

TLC：PE/EtOAc 25%

TLC-MS： $m/z$ 理論値  $C_{12}H_{16}F_2NO_2S$  ( $[M-CHO_2]^-$ )：276.1, 実測値：275.9.

【0253】

工程2：N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ヘキサン-1-スルホンアミド

手順：G P a eに従って、標題化合物を得た。

収量：88mg, 165μmol, 63% (白色固体)

TLC：DCM/MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz, ppm)：13.04 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.71 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.66-7.50 (m, 3H), 7.29 (t,  $J=8.7$  Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 4H), 0.79 (t,  $J=6.7$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101Hz, ppm)：180.6, 156.0 (dd,  $J=247.0, 6.9$  Hz), 152.3 (dd,  $J=249.9, 8.3$  Hz), 149.0, 143.9, 138.7, 137.0, 132.5, 130.2, 129.1, 128.9, 128.7 (m), 127.0, 121.9 (dd,  $J=13.8, 3.5$  Hz), 118.1 (dd,  $J=36.3, 12.7$  Hz), 117.5, 115.7, 112.3 (dd,  $J=22.8, 3.5$  Hz), 51.9, 30.6, 27.0, 23.0, 21.7, 13.7. TLC-MS： $m/z$ 理論値  $C_{26}H_{24}ClF_2N_3O_3S$  ( $[M-H]^-$ )：530.1, 実測値：530.0.

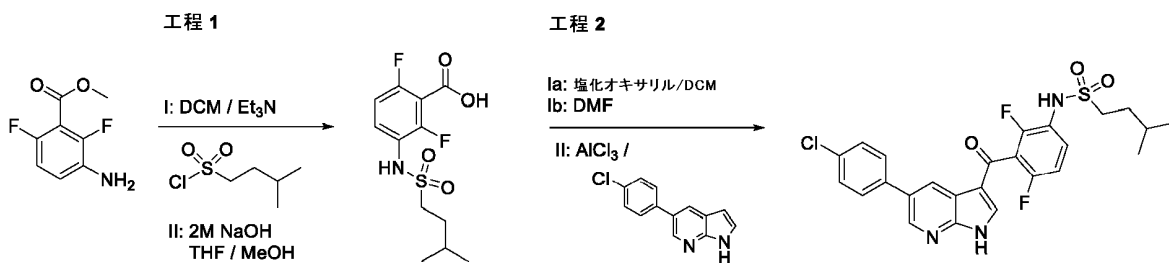
【0254】

実施例31：

N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチルブタン-1-スルホンアミド

【0255】

【化45】



【0256】

工程1：2,6-ジフルオロ-3-((3-メチルブチル)スルホンアミド)安息香酸

手順：G P a cに従って、標題化合物を得た。

収量：2工程後、171mg, 556μmol, 53% (オフホワイトの固体)

TLC：PE/EtOAc 25%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz, ppm)：9.76 (s, 1H), 7.54 (td,  $J=8.9, 5.9$  Hz, 1H), 7.20 (td,  $J=9.0, 0.9$  Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 3H), 0.86 (d,  $J=6.2$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101Hz, ppm)：161.7, 156.5 (dd,  $J=250.9, 6.1$  Hz), 153.0 (dd,  $J=254.2, 7.5$  Hz), 129.7 (d,  $J=10.1$  Hz), 121.9

10

20

30

40

50

( dd , J = 13.4 , 3.6 Hz ) , 113.0 - 112.5 ( m ) , 112.2 ( dd , J = 22.7 , 3.8 Hz ) , 50.4 , 31.7 , 26.4 , 21.9 . TLC - MS :  $m/z$ 理論値  $C_{12}H_{15}F_2NO_4S$  ( [ M - H ]  $^-$  ) : 306.1 , 実測値 : 306.0 .

【 0257 】

工程 2 : N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - メチルプタン - 1 - スルホンアミド

手順 : G P a eに従って、標題化合物を得た。

収量 : 77 mg , 149  $\mu$ mol , 57% ( 白色固体 )

TLC : DCM / MeOH 5%

$^1H$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 400 MHz , ppm ) : 13.03 ( s , 1 H ) , 9.79 ( s , 1 H ) , 8.71 ( d , J = 1.9 Hz , 1 H ) , 8.64 ( s , 1 H ) , 8.26 ( s , 1 H ) , 7.79 ( d , J = 8.4 Hz , 2 H ) , 7.67 - 7.47 ( m , 3 H ) , 7.29 ( t , J = 8.6 Hz , 1 H ) , 3.23 - 3.02 ( m , 2 H ) , 1.69 - 1.51 ( m , 3 H ) , 0.83 ( d , J = 5.7 Hz , 6 H ) .  $^{13}C$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 101 Hz , ppm ) : 180.6 , 156.0 ( dd , J = 246.6 , 6.9 Hz ) , 152.3 ( dd , J = 249.2 , 8.6 Hz ) , 149.0 , 143.9 , 138.8 , 137.0 , 132.5 , 130.2 , 129.0 , 128.9 , 128.7 ( d , J = 11.9 Hz ) , 127.0 , 121.9 ( dd , J = 12.9 , 3.1 Hz ) , 118.1 ( dd , J = 24.8 , 23.0 Hz ) , 117.4 , 115.7 , 112.3 ( dd , J = 23.0 , 3.1 Hz ) , 50.2 , 31.6 , 26.4 , 21.9 . TLC - MS :  $m/z$ 理論値  $C_{25}H_{22}ClF_2N_3O_3S$  ( [ M - H ]  $^-$  ) : 516.1 , 実測値 : 516.0 .

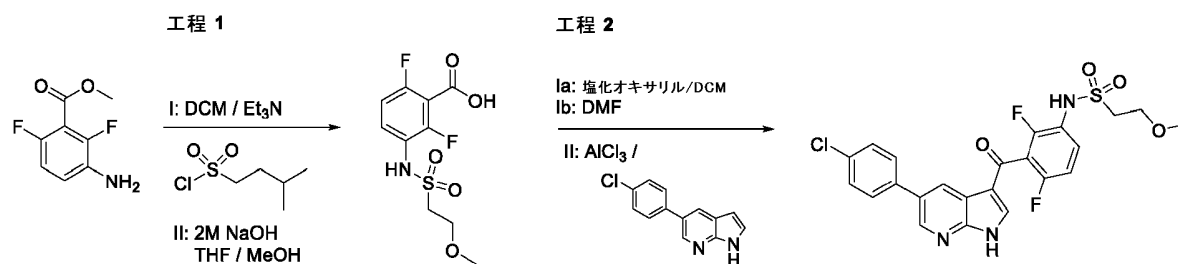
【 0258 】

実施例 32 :

N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - メトキシエタン - 1 - スルホンアミド

【 0259 】

【 化 46 】



【 0260 】

工程 1 : 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ( ( 2 - メトキシエチル ) スルホンアミド ) 安息香酸

手順 : G P a cに従って、標題化合物を得た。

収量 : 2工程後、79 mg , 268  $\mu$ mol , 25% ( 白色固体 )

TLC : PE / EtOAc 25%

$^1H$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 400 MHz , ppm ) : 9.78 ( s , 1 H ) , 7.55 ( td , J = 8.8 , 6.0 Hz , 1 H ) , 7.20 ( t , J = 9.0 Hz , 1 H ) , 3.68 ( t , J = 6.0 Hz , 2 H ) , 3.40 ( t , J = 6.0 Hz , 2 H ) , 3.19 ( s , 3 H ) .  $^{13}C$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 101 Hz , ppm ) : 161.8 , 156.4 ( dd , J = 251.0 , 6.2 Hz ) , 152.9 ( dd , J = 254.4 , 7.5 Hz ) , 129.3 ( dd , J = 10.1 , 1.8 Hz ) , 121.9 ( dd , J = 13.3 , 3.7 Hz ) , 112.7 ( dd , J = 21.3 , 19.4 Hz ) ,

1 1 2 . 1 ( d d , J = 2 2 . 5 , 3 . 9 H z ) , 6 5 . 7 , 5 7 . 9 , 5 2 . 1 . T L C - M S :  $m/z$ 理論値  $C_{10}H_{11}F_2NO_5S$  ( $[M-H]^-$ ) : 295.0 , 実測値 : 295.0 .

【0261】

工程2 : N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ[ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - メトキシエタン - 1 - スルホンアミド

手順 : G P a eに従って、標題化合物を得た。

収量 : 59 mg , 117  $\mu$ mol , 67% (白色固体) .

TLC : DCM / MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm) : 13.03 (s, 1H) , 9.83 (s, 1H) , 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H) , 8.65 (s, 1H) , 8.24 (s, 1H) , 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H) , 7.65 - 7.52 (m, 3H) , 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H) , 3.70 (t, J = 6.1 Hz, 2H) , 3.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H) , 3.20 (s, 3H) .  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 Hz, ppm) : 180.6 , 155.9 (dd, J = 246.3, 7.1 Hz) , 152.2 (dd, J = 249.0, 7.7 Hz) , 149.0 , 144.0 , 138.7 , 137.0 , 132.5 , 130.2 , 129.0 , 128.9 , 128.3 (d, J = 8.7 Hz) , 127.0 , 121.9 (dd, J = 13.5, 3.5 Hz) , 118.1 (dd, J = 24.2, 22.3 Hz) , 117.5 , 115.7 , 112.2 (dd, J = 22.6, 3.5 Hz) , 65.7 , 57.9 , 51.8 . TLC - MS :  $m/z$ 理論値  $C_{23}H_{18}ClF_2N_3O_4S$  ( $[M-H]^-$ ) : 504.1 , 実測値 : 503.9 .

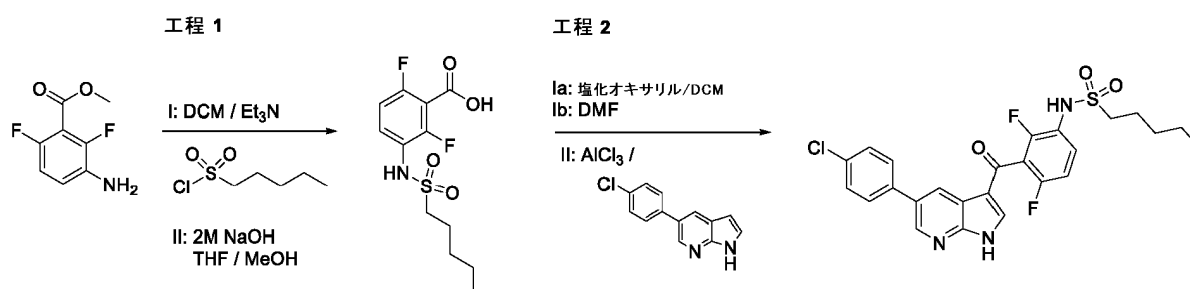
【0262】

実施例33 :

N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ[ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ペンタン - 1 - スルホンアミド

【0263】

【化47】



【0264】

工程1 : 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ( ペンチルスルホンアミド ) 安息香酸

手順 : G P a cに従って、標題化合物を得た。

収量 : 2工程後、236 mg , 768  $\mu$ mol , 73% (白色固体)

TLC : PE / EtOAc 25%

TLC - MS :  $m/z$ 理論値  $C_{12}H_{15}F_2NO_4S$  ( $[M-H]^-$ ) : 306.1 , 実測値 : 306.0 .

【0265】

工程2 : N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ[ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ペンタン - 1 - スルホンアミド

手順 : G P a fに従って、標題化合物を得た。

収量 : 73 mg , 141  $\mu$ mol , 54% (白色固体) .

TLC : DCM / MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm) : 13.03 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.71 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.29 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 1.71 (dt,  $J = 15.1, 7.5$  Hz, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 4H), 0.81 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 101 MHz, ppm) : 180.6, 156.0 (dd,  $J = 246.6, 6.8$  Hz), 152.3 (dd,  $J = 249.6, 8.4$  Hz), 149.0, 143.9, 138.7, 137.0, 132.5, 130.2, 129.0, 128.9, 128.9 - 128.5 (m), 127.0, 121.9 (dd,  $J = 13.6, 3.4$  Hz), 118.5 - 117.8 (m), 117.5, 115.7, 112.3 (dd,  $J = 22.9, 3.5$  Hz), 51.8, 29.5, 22.7, 21.5, 13.5. TLC-MS :  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ) : 516.1, 実測値 : 516.2.

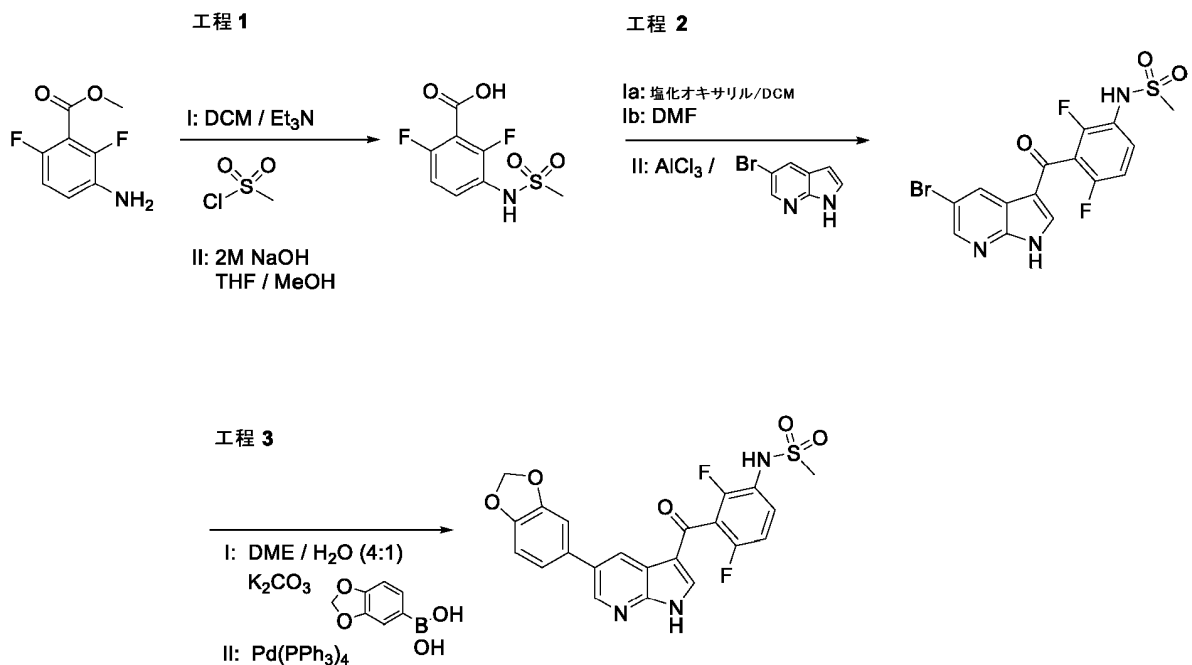
【0266】

実施例34 :

N-(3-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)メタンスルホンアミド

【0267】

【化48】



【0268】

工程1 : 2-フルオロ-3-(メチルスルホンアミド)安息香酸

手順 : G P a cに従って、標題化合物を得た。

収量 : 2工程後、1.82 g, 7.8 mmol, 72% (白色固体)。

TLC : PE / EtOAc 25%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz, ppm) : 13.36 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.65 (ddd,  $J = 15.0, 8.2, 1.2$  Hz, 2H), 7.27 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.05 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 MHz, ppm) : 164.8 (d,  $J = 2.8$  Hz), 154.7 (d,  $J = 259.4$  Hz), 130.5, 128.6, 126.3 (d,  $J = 13.4$  Hz), 124.4 (d,  $J = 4.8$  Hz), 120.4 (d,  $J = 9.5$  Hz), 40.5 (

10

20

30

40

50

d, J = 1.0 Hz). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_8H_8FNO_4S$  ( $[M-H]^-$ ): 232.0, 実測値: 231.9.

【0269】

工程2: N-(3-(5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロフェニル)メタン-スルホンアミド

手順: GPaeに従って、標題化合物を得た。

収量: 1.19 g, 2.9 mmol, 82% (白色固体).

TLC: DCM/MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 200 MHz, ppm): 12.98 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.25 (m, 2H), 3.10 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ , 50 Hz, ppm): 185.5, 152.2 (d, J = 250.5 Hz), 147.6, 145.0, 138.5 (d, J = 1.5 Hz), 131.3, 128.7 (d, J = 15.1 Hz), 128.1, 126.4 (d, J = 2.7 Hz), 125.8 (d, J = 13.4 Hz), 124.7 (d, J = 4.3 Hz), 119.6, 114.2, 114.0. TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{15}H_{11}BrFN_3O_3S$  ( $[M-H]^-$ ): 410.0, 実測値: 409.9.

10

【0270】

工程3: N-(3-(5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロフェニル)メタン-スルホンアミド

手順: GPadに従って、標題化合物を得た。

収量: 42 mg, 93  $\mu$ mol, 45% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 12.81 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.09 (s, 3H). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{22}H_{16}FN_3O_5S$  ( $[M-H]^-$ ): 452.1, 実測値: 452.1.

30

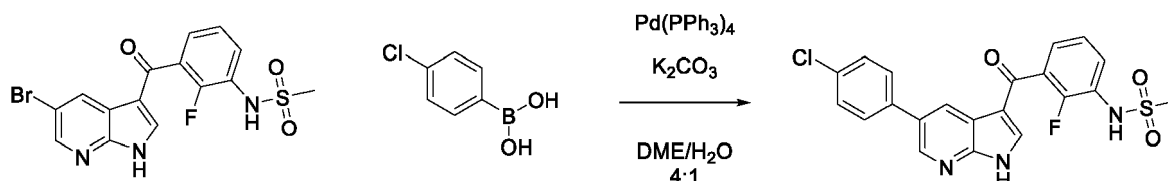
【0271】

実施例35:

N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロフェニル)メタン-スルホンアミド

【0272】

【化49】



40

【0273】

手順: GPadに従って、標題化合物を得た。

収量: 27 mg, 61  $\mu$ mol, 31% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 12.88 (s, 1H), 9

50

. 79 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H). TLC - MS:  $m/z$ 理論値  $C_{21}H_{15}ClFN_3O_3S$  ( $[M - H]^-$ ): 442.1, 実測値: 442.0.

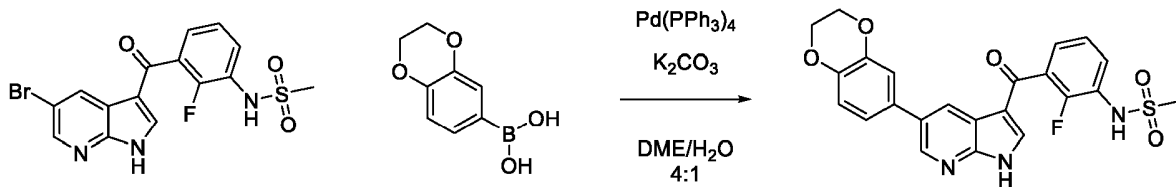
【0274】

実施例 36:

N - ( 3 - ( 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 - フルオロフェニル ) メタン  
スルホンアミド

【0275】

【化50】



【0276】

手順: G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量: 39 mg, 83  $\mu$ mol, 43% (白色固体).

TLC: DCM / MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 12.80 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.09 (s, 3H). TLC - MS:  $m/z$ 理論値  $C_{23}H_{18}FN_3O_5S$  ( $[M - H]^-$ ): 466.1, 実測値: 466.1.

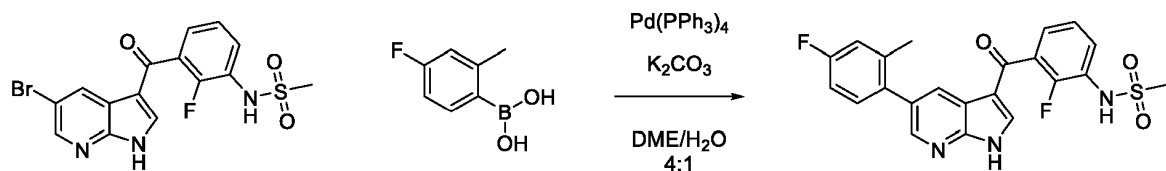
【0277】

実施例 37:

N - ( 2 - フルオロ - 3 - ( 5 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) フェニル ) メタン  
スルホンアミド

【0278】

【化51】



【0279】

手順: G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量: 41 mg, 93  $\mu$ mol, 48% (白色固体)

TLC: DCM / MeOH 5%

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 12.87 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.13

10

20

30

40

50

(td,  $J = 8.5, 2.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 440.1, 実測値: 440.1.

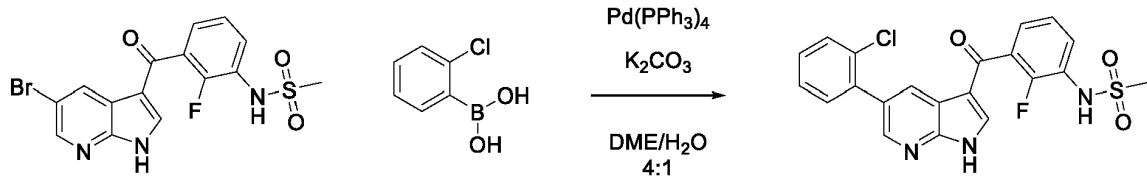
【0280】

実施例 38:

N-(3-(5-(2-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド

【0281】

【化52】



10

【0282】

手順: G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量: 32 mg, 72  $\mu\text{mol}$ , 46% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, ppm): 12.93 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 8.44 (d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 - 7.42 (m, 6H), 7.34 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.09 (s, 3H). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 442.1, 実測値: 442.1.

20

【0283】

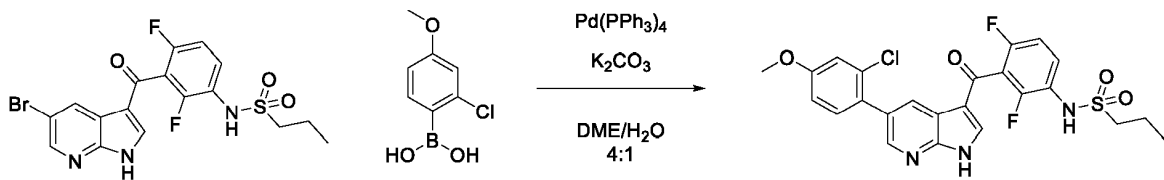
実施例 39:

N-(3-(5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

ミド

【0284】

【化53】



30

【0285】

手順: G P a dに従って、標題化合物を得た。

収量: 53 mg, 102  $\mu\text{mol}$ , 59% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm): 13.03 (d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ , 1H), 9.77 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 8.25 (d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.58 (td,  $J = 9.0, 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.28 (t,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.6, 2.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.85 (s, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 518.1, 実測値: 518.1.

40

50

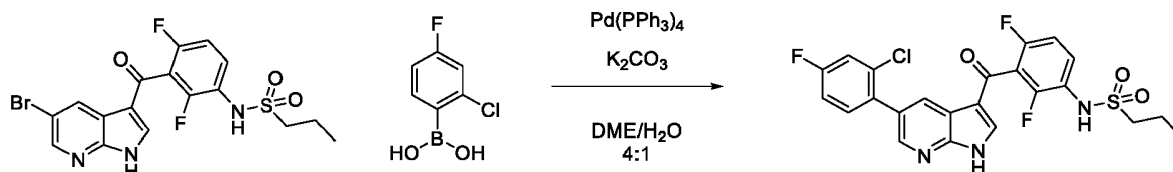
【0286】

実施例40:

N - ( 3 - ( 5 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンア  
ミド

【0287】

【化54】



10

【0288】

手順: G P a dに従って、標題化合物を得た。収量: 36 mg, 71  $\mu\text{mol}$ , 41% (白色固体)

TLC: DCM / MeOH 5%

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm): 13.07 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 7.37 (td,  $J = 8.5$ , 2.6 Hz, 1H), 7.28 (td,  $J = 8.9$ , 1.3 Hz, 1H), 3.18 - 2.93 (m, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 506.1, 実測値: 505.9.

20

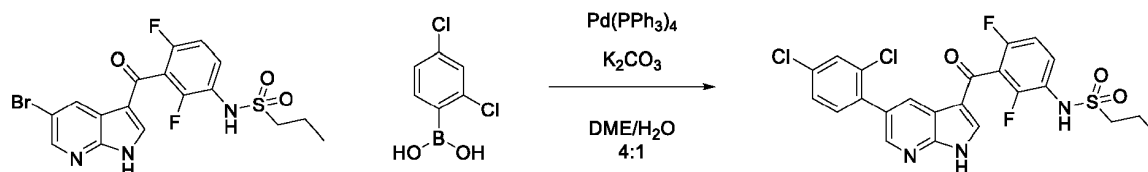
【0289】

実施例41:

N - ( 3 - ( 5 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

【0290】

【化55】



30

【0291】

手順: G P a dに従って、標題化合物を得た。収量: 25 mg, 48  $\mu\text{mol}$ , 27% (白色固体)

TLC: DCM / MeOH 5%

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, ppm): 13.08 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.28 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ): 522.0, 実測値: 521.9.

40

【0292】

実施例42:

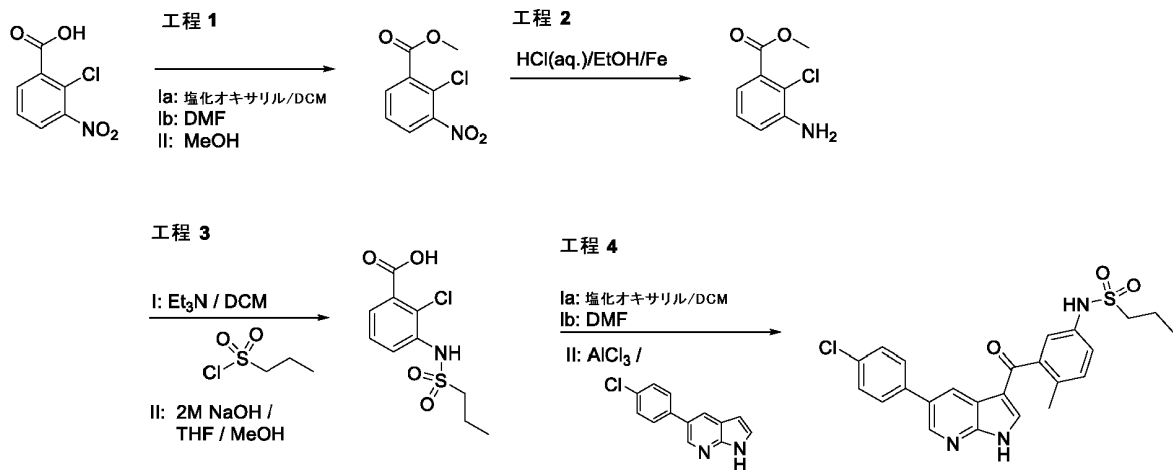
N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
ピリジン - 3 -  
カルボニル ) - 4 - メチルフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

50



【 0 2 9 3 】

【 化 5 6 】



10

【 0 2 9 4 】

工程 1 : 2 - クロロ - 3 - ニトロ安息香酸メチル

手順 : G P a a に従って、標題化合物を得た。

収量 : 1 . 0 6 g , 4 . 9 m m o l 量 ( 淡黄色固体 )

T L C : P E / E t O A c 2 5 %

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 200 MHz , ppm ) : 8 . 2 1 ( d d , J = 8 . 0 , 1 . 5 Hz , 1 H ) , 8 . 0 6 ( d d , J = 7 . 8 , 1 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 7 1 ( t , J = 7 . 9 Hz , 1 H ) , 3 . 9 1 ( s , 3 H ) . <sup>13</sup>C NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 50 Hz , ppm ) : 164 . 4 , 149 . 4 , 133 . 7 , 132 . 7 , 128 . 9 , 127 . 6 , 123 . 0 , 53 . 1 .

20

【 0 2 9 5 】

工程 2 : 3 - アミノ - 2 - クロロ安息香酸メチル

手順 : エステル ( 1 . 0 6 g , 4 . 9 m m o l , 1 e q . ) 及び HCl 水溶液 ( 1 m , 4 . 9 m L , 1 e q . ) を EtOH ( 0 . 2 5 m ) に溶解し、加熱還流した。微細鉄粉 ( 302 mg , 5 . 4 m m o l , 1 . 1 e q . ) を熱溶液に少しずつ加え、得られた混合物を出発物質が完全に消費されるまで還流した。粗混合物をセライトパッドに通し、EtOAc で希釈し、有機層を水と塩水 ( b r i n e ) で洗浄した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、生成物をさらに精製することなく使用した。

収量 : 1 . 0 6 g , 4 . 8 m m o l , 9 8 % ( 褐色油 ) .

T L C : P E / E t O A c 2 5 %

30

【 0 2 9 6 】

工程 3 : 2 - クロロ - 3 - ( プロピルスルホンアミド ) 安息香酸

手順 : G P a c に従って、標題化合物を得た。

収量 : 2 工程後、402 mg , 1 . 5 m m o l , 6 1 % ( オフホワイトの固体 ) .

T L C : P E / E t O A c 2 5 %

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 200 MHz , ppm ) : 13 . 5 0 ( s , 1 H ) , 9 . 5 8 ( s , 1 H ) , 7 . 6 4 - 7 . 5 2 ( m , 2 H ) , 7 . 4 0 ( t , J = 7 . 8 Hz , 1 H ) , 3 . 2 0 - 3 . 0 3 ( m , 2 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 6 3 ( m , 2 H ) , 0 . 9 7 ( t , J = 7 . 4 Hz , 3 H ) . <sup>13</sup>C NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 50 Hz , ppm ) : 166 . 9 , 135 . 3 , 133 . 7 , 129 . 3 , 127 . 5 , 127 . 2 , 126 . 5 , 54 . 7 , 16 . 9 , 12 . 7 . T L C - M S : m / z 理論値 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>4</sub>S ( [ M - H ]<sup>-</sup> ) : 276 . 0 , 実測値 : 275 . 9 .

40

【 0 2 9 7 】

工程 4 : N - ( 2 - クロロ - 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) フェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

50

手順：G P a fに従って、標題化合物を得た。

収量：59 mg, 121 μmol, 46% (白色固体)

TLC：DCM / MeOH 5%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) : 12.88 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 8.7, 6.6 Hz, 2H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). TLC-MS : <sup>m/z</sup>理論値 C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ([M-H]<sup>-</sup>) : 486.1, 実測値 : 486.1.

10

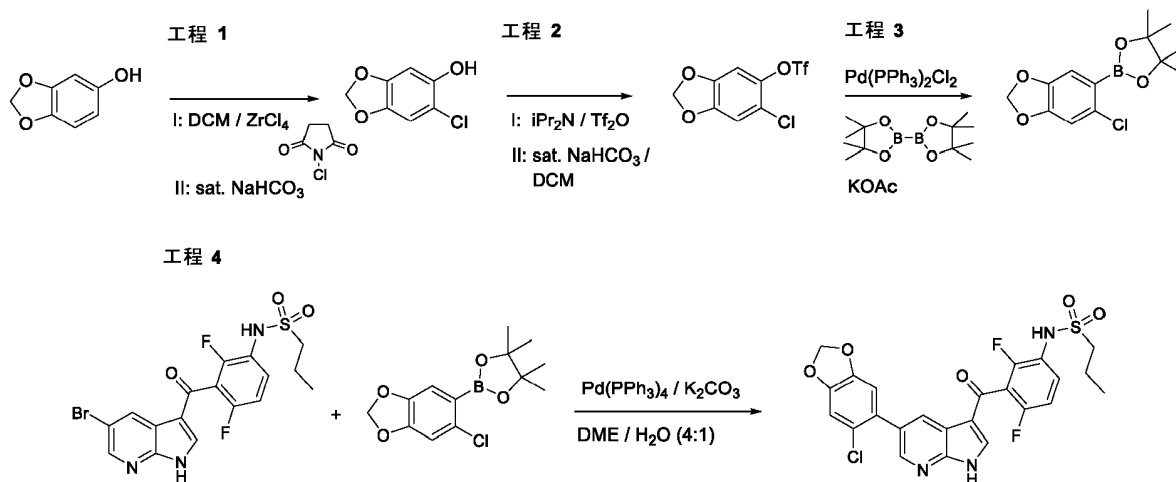
【0298】

実施例43:

N-(3-(5-(6-クロロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0299】

【化57】



20

30

【0300】

工程1: 6-クロロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-オール

手順：N-クロロスクシンイミド(967 mg、7.2 mmol、1 eq.)のDCM(0.125 m)の-78℃冷却溶液に、ZrCl<sub>4</sub>(337 mg、1.5 mmol、0.2 eq.)及びセサモール(1.0 g、7.2 mmol、1 eq.)を連続的に加えた。反応混合物を室温で130分間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチした。粗生成物をDCMで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。次に、溶媒を減圧下で除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、nHex/EtOAc 10%)により精製した。

40

【0301】

収量：998 mg, 5.8 mmol, 80% (白色固体)

TLC：PE/EtOAc 25%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm) : 6.77 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.22 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 Hz, ppm) : 147.6, 146.5, 141.7, 110.3, 108.4, 101.8, 98.3. TLC-MS : <sup>m/z</sup>理論値 C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>3</sub> ([M-H]<sup>-</sup>) : 171.0, 実測値 : 171.0.

【0302】

50

工程 2 : トリフルオロメタンスルホン酸 6 - クロロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル

手順 : 6 - クロロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - オール ( 960 mg , 5 . 6 mmol , 1 eq . ) の DCM ( 0 . 57 m ) 溶液を 0 に冷却し、続いて  $iPr_2NH$  ( 782  $\mu$ l , 5 . 6 mmol , 1 eq . ) 及び  $Tf_2O$  ( 1 . 0 ml , 6 . 1 mmol , 1 . 1 eq . ) を添加した。出発物質の完全な消費が観察されるまで、混合物を室温で撹拌した。 $NaHCO_3$  水溶液 ( 5 % ) を使用して反応をクエンチ ( 停止 ) し、得られた相を分離し、水相を DCM で抽出した。合わせた有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (  $SiO_2$  ,  $nHex/EtOAc$  5 % ) で精製した生成物を得た。

10

【 0303 】

収量 : 1 . 1 g , 3 . 7 mmol , 67 % ( 淡黄色油 ) .

TLC :  $PE/EtOAc$  10 %

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 200 MHz , ppm ) : 6 . 92 ( s , 1 H ) , 6 . 82 ( s , 1 H ) , 6 . 07 ( s , 2 H ) .

【 0304 】

工程 3 : 2 - ( 6 - クロロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

手順 :  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  ( 127 mg , 181  $\mu$ mol , 0 . 05 eq . ) ,  $B_2Pin_2$  ( 1 . 4 g , 5 . 42 mmol , 1 . 5 eq . ) ,  $KOAc$  ( 1 . 1 g , 10 . 8 mmol , 3 eq . ) 及びトリフルオロメタン - スルホン酸 6 - クロロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ( 1 . 1 g , 3 . 6 mmol , 1 eq . ) をアルゴン雰囲気下でオープン乾燥したフラスコに入れた。乾燥 1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 5 m ) を加え、混合物をアルゴンで脱気した。反応混合物をオーバーナイトで 100 に加熱した後、セライトパッドを通過させ、 $EtOAc$  で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー (  $SiO_2$  ,  $nHex/EtOAc$  5 % ) で精製した生成物を得た。

20

【 0305 】

収量 : 887 mg , 3 . 1 mmol , 87 % ( 白色固体 ) .

TLC :  $PE/EtOAc$  10 %

$^1H$  NMR (  $CDCl_3$  , 200 MHz , ppm ) : 7 . 11 ( s , 1 H ) , 6 . 81 ( s , 1 H ) , 5 . 95 ( s , 2 H ) , 1 . 33 ( s , 12 H ) .  $^{13}C$  (  $CDCl_3$  , 50 Hz , ppm ) : 150 . 5 , 146 . 3 , 133 . 1 , 114 . 9 , 110 . 6 , 101 . 8 , 84 . 1 , 83 . 6 , 24 . 9 .

30

【 0306 】

工程 4 : N - ( 3 - ( 5 - ( 6 - クロロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

手順 :  $GPad$  に従って、標題化合物を得た。

収量 : 58 mg , 109  $\mu$ mol , 50 % ( 白色固体 )

TLC :  $DCM/MeOH$  5 %

$^1H$  NMR (  $DMSO-d_6$  , 300 MHz , ppm ) : 13 . 03 ( s , 1 H ) , 9 . 77 ( s , 1 H ) , 8 . 43 ( s , 1 H ) , 8 . 39 ( d ,  $J = 2 . 1$  Hz , 1 H ) , 8 . 25 ( d ,  $J = 1 . 5$  Hz , 1 H ) , 7 . 59 ( td ,  $J = 9 . 0$  , 5 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 31 - 7 . 24 ( m , 1 H ) , 7 . 24 ( s , 1 H ) , 7 . 14 ( s , 1 H ) , 6 . 15 ( s , 2 H ) , 3 . 18 - 3 . 06 ( m , 2 H ) , 1 . 82 - 1 . 65 ( m , 2 H ) , 0 . 96 ( t ,  $J = 7 . 4$  Hz , 3 H ) . TLC - MS :  $m/z$  理論値  $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O_5S$  (  $[M-H]^-$  ) : 532 . 1 , 実測値 : 532 . 2 .

40

【 0307 】

実施例 44 :

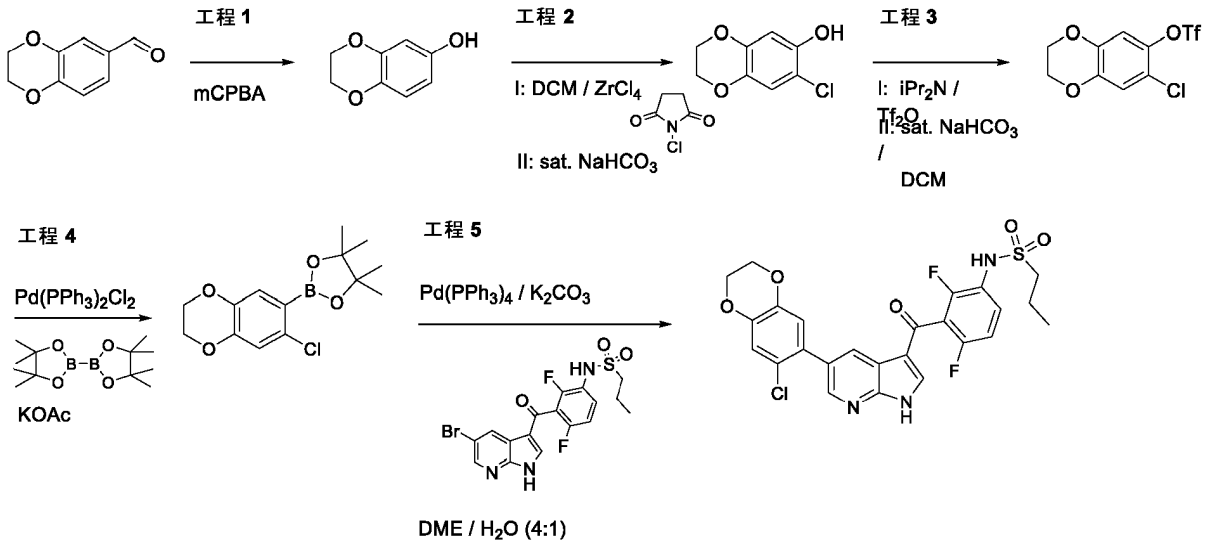
N - ( 3 - ( 5 - ( 6 - クロロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 H

50

- ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【0308】

【化58】



10

20

【0309】

工程1: 2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-オール

手順: 2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-カルバルデヒド (2 g, 12.2 mmol, 1 eq.) を乳鉢に入れ、mCPBA (4.5 g, 18.3 mmol, 1.5 eq.) を添加し、乳棒を用いて固形物を混合した。得られたペーストを室温で5分間放置し、NaOH (H<sub>2</sub>O中10%) で希釈した。溶液をEt<sub>2</sub>Oで洗浄し、HCl (2m) でpH7に調整し、DCMで抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、溶媒を蒸発させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (SiO<sub>2</sub>, nHex/EtOAc/AcOH 79/20/1)。

【0310】

収量: 1.7 g, 11.2 mmol, 92% (オフホワイトの固体)

TLC: PE/EtOAc/AcOH 74/25/1

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm): 6.72 (dd, J = 8.6, 0.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.9, 0.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.14 (m, 4H), 4.00 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 Hz, ppm): 150.1, 144.0, 137.7, 117.7, 108.5, 104.4, 64.7, 64.2.

【0311】

工程2: 7-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-オール

手順: -78 に冷却したDCM (0.125 m) 中のN-クロロスクシンイミド溶液 (1.9 g, 14.0 mmol, 1.05 eq.) に、ZrCl<sub>4</sub> (619 mg, 2.7 mmol, 0.2 eq.) 及び2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-オール (2.0 g, 13.3 mmol, 1 eq.) を連続して添加した。反応混合物を室温で180分間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチした。粗生成物をDCMで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。次に、溶媒を減圧下で除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (SiO<sub>2</sub>, nHex/EtOAc 10%)。

40

【0312】

収量: 1.4 g, 7.3 mmol, 55% (淡緑色油)

TLC: PE/EtOAc 25%

50

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, ppm): 6.83 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 Hz, ppm): 145.9, 143.4, 137.8, 116.8, 111.5, 104.8, 64.6, 64.2.

【0313】

工程3：トリフルオロメタン - スルホン酸 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 6 - イル

手順：DCM (0.57 mL) 中の 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 6 - オールの溶液 (1.3 mg, 7.1  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) を 0 に冷却した。その後、 $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (994  $\mu\text{l}$ , 7.1  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) 及び  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1.3 mL, 7.8  $\mu\text{mol}$ , 1.1 eq.) を添加した。出発物質の完全な消費が観察されるまで、混合物を室温で撹拌した。 $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5%) を使用して反応をクエンチ (停止) し、得られた相を分離し、水相を DCM で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、溶媒を真空で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ,  $n\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5%) で精製した生成物を得た。

10

【0314】

収量：1.5 g, 4.6  $\mu\text{mol}$ , 64% (無色油)

TLC: PE/EtOAc 10%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, ppm): 7.00 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.27 (s, 4H).

20

【0315】

工程4：2 - ( 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン

手順： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (156 mg, 223  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.)、 $\text{B}_2\text{Pin}_2$  (1.7 g, 6.7  $\mu\text{mol}$ , 1.5 eq.)、 $\text{KOAc}$  (1.3 g, 13.4  $\mu\text{mol}$ , 3 eq.) 及び 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート (1.4 g, 4.5  $\mu\text{mol}$ , 1 eq.) をアルゴン雰囲気下のオープン乾燥したフラスコに入れた。乾燥 1, 4 - ジオキサ (0.5 mL) を加え、混合物をアルゴンで脱気した。反応混合物をオーバーナイトで 100 に加熱した後、セライトパッドを通過させ、EtOAc で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ,  $n\text{Hex}/\text{EtOAc}$  5%) で精製した生成物を得た。

30

【0316】

収量：1.2 mg, 4.2  $\mu\text{mol}$ , 94% (白色固体)

TLC: PE/EtOAc 10%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, ppm): 7.21 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.22 (s, 4H), 1.33 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 Hz, ppm): 146.2, 142.0, 131.8, 125.2, 118.3, 84.0, 64.7, 64.2, 24.9.

【0317】

工程5：N - ( 3 - ( 5 - ( 7 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2, 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド

40

手順： $\text{GPad}$  に従って、標題化合物を得た。

収量：36 mg, 71  $\mu\text{mol}$ , 41% (白色固体)

TLC: DCM/MeOH 5%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz, ppm): 13.02 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.58 (td,  $J = 9.0, 5.9$  Hz, 1H), 7.27 (td,  $J = 9.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m,

50

2 H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). TLC-MS:  $m/z$ 理論値  $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O_5S$  ( $[M-H]^-$ ): 546.1, 実測値: 546.6.

【0318】

上で概説した一般的手順に従って、表2及び3に示す化合物を調製した:

【0319】

【表1-1】

【表2】

Ex.	化学構造式	MW
45		451.52
46		473.90
47		487.89
48		501.91
49		507.91
50		485.96

【0320】

10

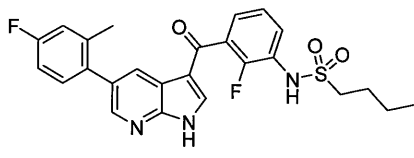
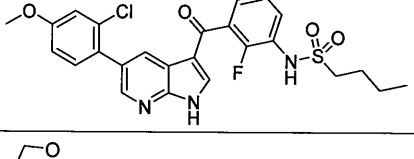
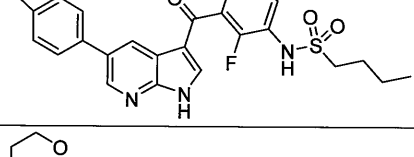
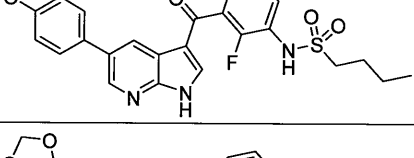
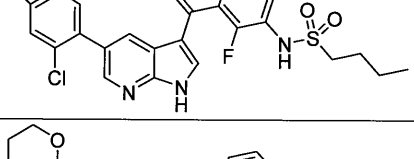
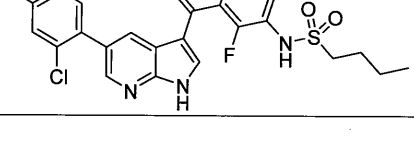
20

30

40

50

【表 1 - 2】

51		483.53
52		515.98
53		495.53
54		509.55
55		529.97
56		543.99

10

20

30

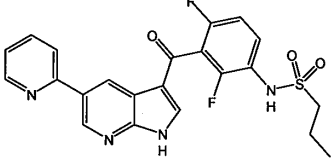
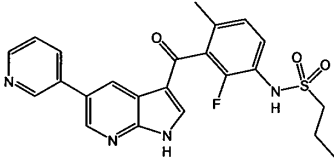
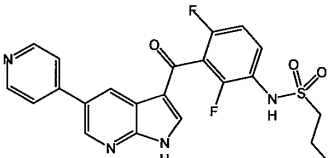
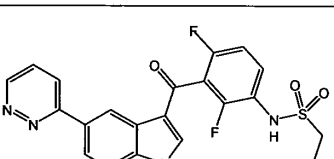
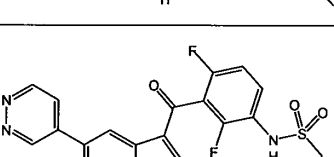
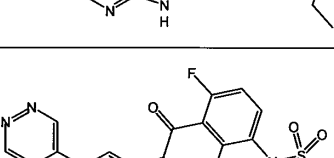
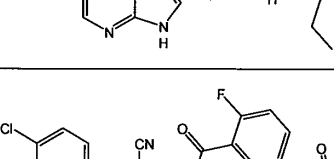
【 0 3 2 1 】

40

50

【表 2 - 1】

【表 3】

Ex.	化学構造式	MW	化学名
57		456, 47	N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
58		452, 50	N-(2-フルオロ-4-メチル-3-(5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
59		456, 47	N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
60		457, 46	N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(ピリダジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
61		457, 46	N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
62		457, 46	N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(ピリダジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
63		514, 93	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 3 2 2 】

50



【表 2 - 2】

64		524, 36	N-(3-(4-クロロ-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
65		479, 50	N-(3-(5-(4-エチニルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
66		501, 52	N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)ブタン-1-スルホンアミド
67		562, 03	N-(3-(5-(4-tert-ブトキシ-2-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
68		531, 98	N-(3-(5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ブタン-1-スルホンアミド
69		523, 94	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)(フェニル)メタンスルホンアミド
70		537, 97	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)シクロヘキサンスルホンアミド

10

20

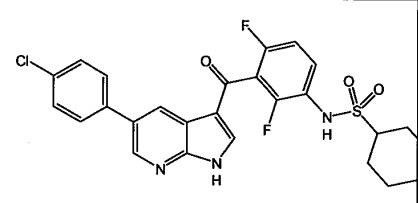
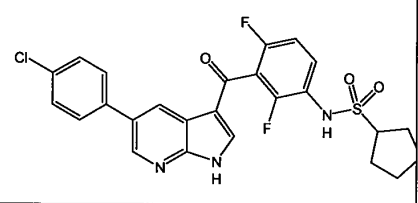
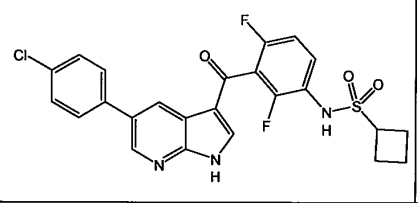
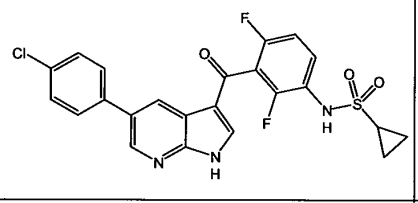
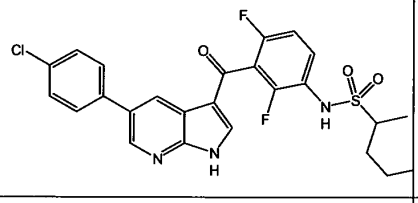
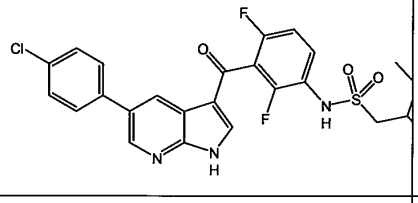
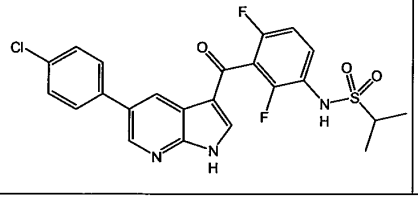
30

40

【 0 3 2 3 】

50

【表 2 - 3】

71		529, 99	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)シクロペンタンスルホンアミド
72		515, 96	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロパンスルホンアミド
73		501, 93	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ペンタン-2-スルホンアミド
74		487, 91	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルブタン-1-スルホンアミド
75		517, 98	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ペンタン-2-スルホンアミド
76		517, 98	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルブタン-1-スルホンアミド
77		489, 92	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-2-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 3 2 4 】

50

【表 2 - 4】

78		521, 94	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-1-フルオロプロパン-1-スルホンアミド
79		521, 94	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルオロプロパン-1-スルホンアミド
80		507, 91	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロプロパン-1-スルホンアミド
81		543, 89	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド
82		489, 92	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,5-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
83		503, 96	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジシアノフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
84		496, 94	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-シアノ-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 3 2 5 】

50

【表 2 - 5】

85		478, 95	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-シアノフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
86		506, 37	N-(2-クロロ-3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-4-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
87		506, 37	N-(5-クロロ-3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
88		506, 37	N-(6-クロロ-3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
89		483, 97	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
90			N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
91		485, 94	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジヒドロキシフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
92		487, 93	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 3 2 6 】

50

【表 2 - 6】

93		487, 93	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
94		505, 92	N-(3-(5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
95		533, 97	N-(3-(5-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
96		548, 00	N-(3-(5-(2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
97		548, 00	N-(3-(5-(2-クロロ-4-プロポキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
98		564, 00	N-(3-(5-(2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
99		574, 04	N-(3-(5-(2-クロロ-4-(シクロペンチル-オキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 3 2 7 】

50

【表 2 - 7】

100		560, 01	N-(3-(5-(2-クロロ-4-(シクロプロピル-メトキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
101		455, 48	N-(2,4-ジフルオロ-3-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
102		549, 97	N-(3-(5-(2-クロロ-4-(メトキシメトキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
103		551, 99	N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-フェニルエタン-1-スルホンアミド

## 【0328】

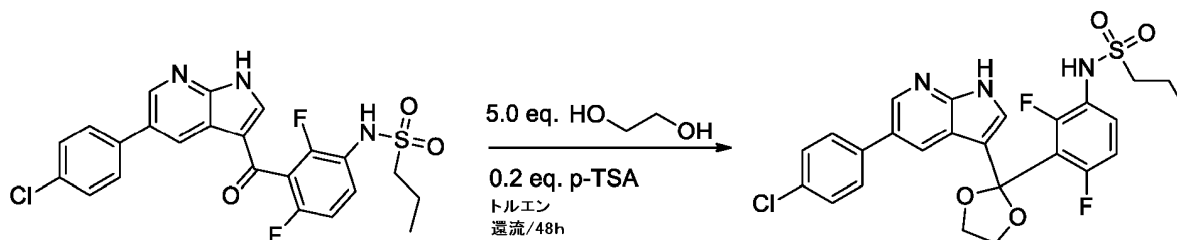
従来の方法を使用して、以下に示される反応シーケンスに従って以下の化合物を調製した：

## 【0329】

実施例104：N-(3-(2-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1,3-ジオキサラン-2-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミドの合成

## 【0330】

## 【化59】



## 【0331】

実施例105：N-(3-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミドの合成

## 【0332】

10

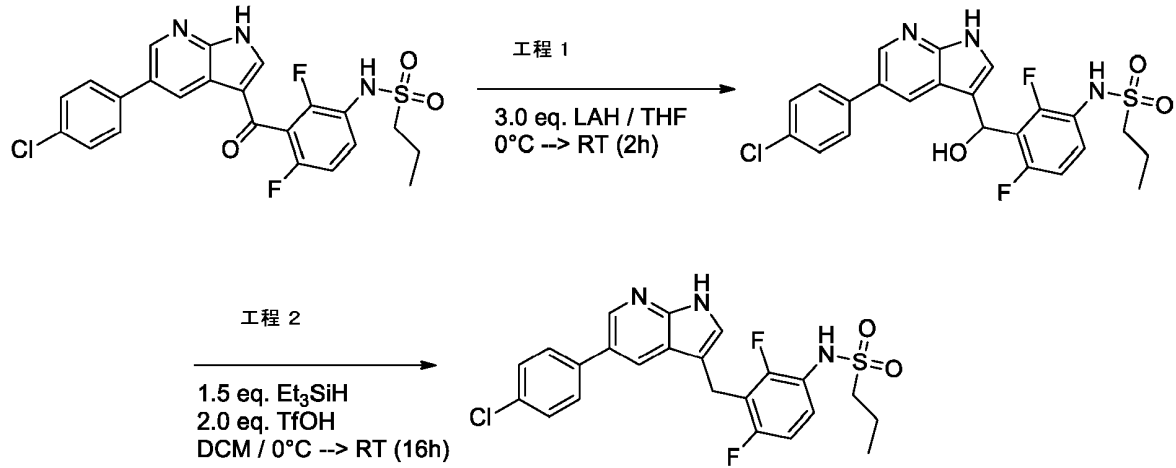
20

30

40

50

## 【化60】



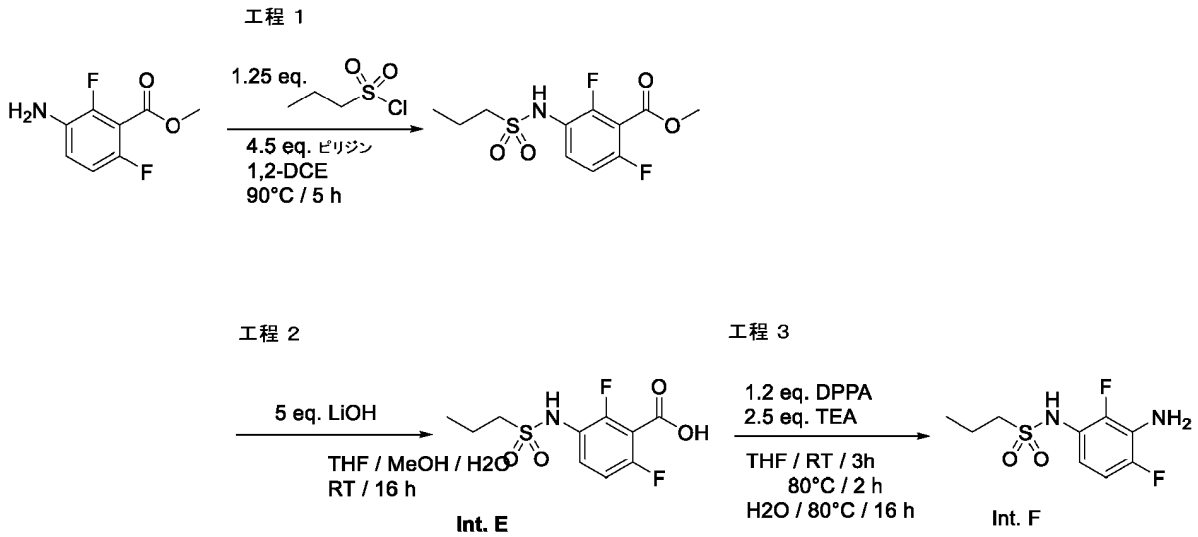
## 【0333】

実施例 106 : N - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ( プロピルスルホンアミド ) ベンズアミドの合成

中間体 E ( 実施例 106 に使用 ) 及び F ( 実施例 107 に使用 ) の合成

## 【0334】

## 【化61】



## 【0335】

10

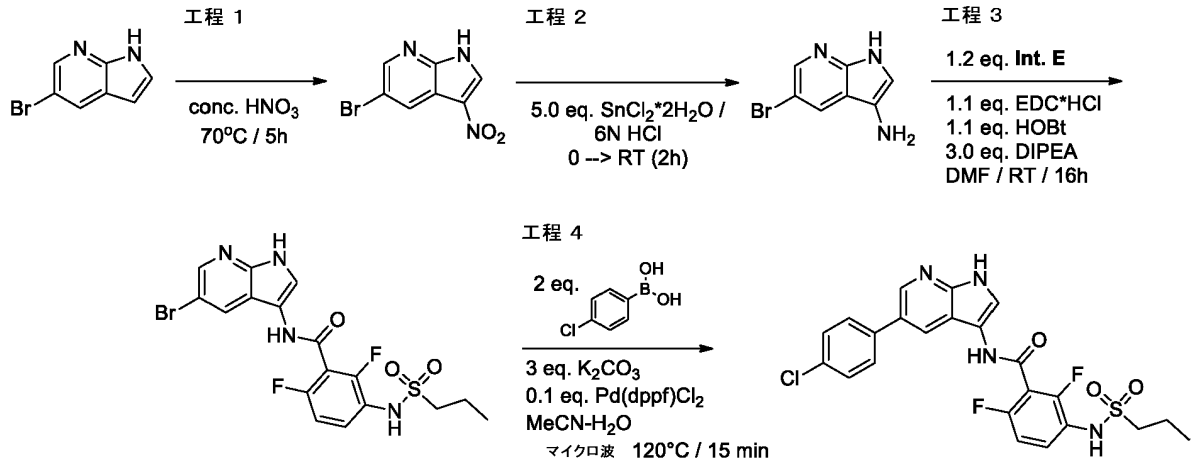
20

30

40

50

【化62】



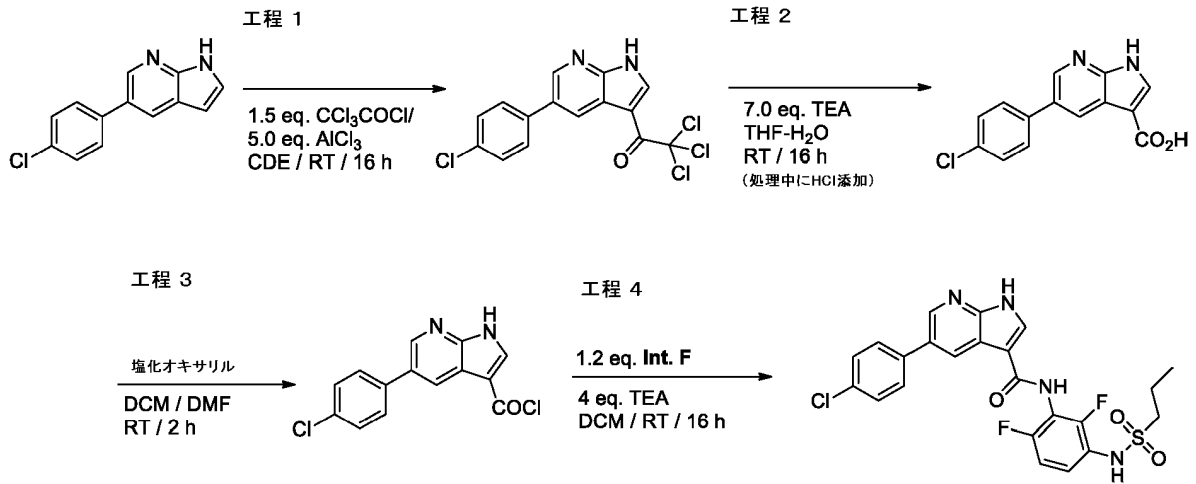
10

【0336】

実施例 107 : 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - N - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ( プロピルスルホンアミド ) フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボキサミドの合成

【0337】

【化63】



20

30

【0338】

実施例 108 - 110

中間体 C の合成 :

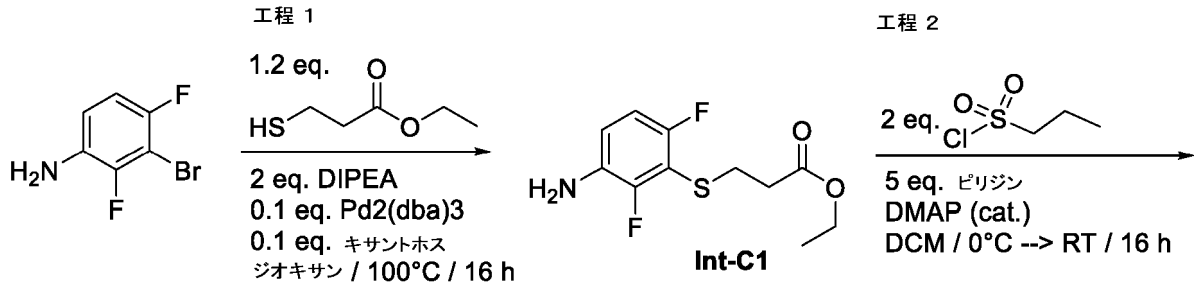
【0339】

40

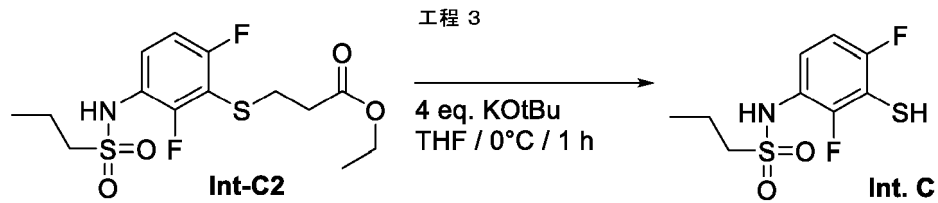
50



## 【化64】

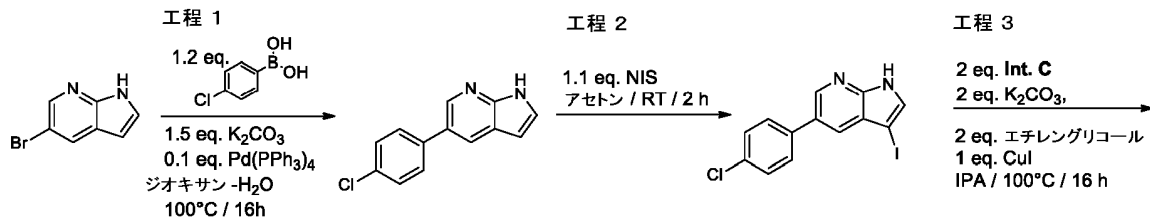


10

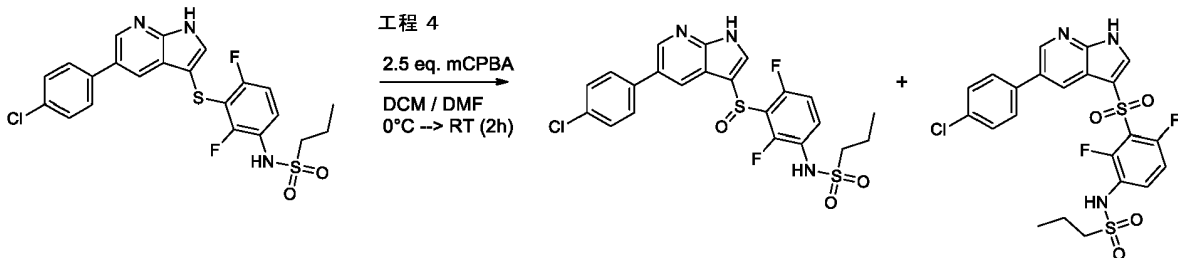


## 【0340】

## 【化65】



20



30

## 【0341】

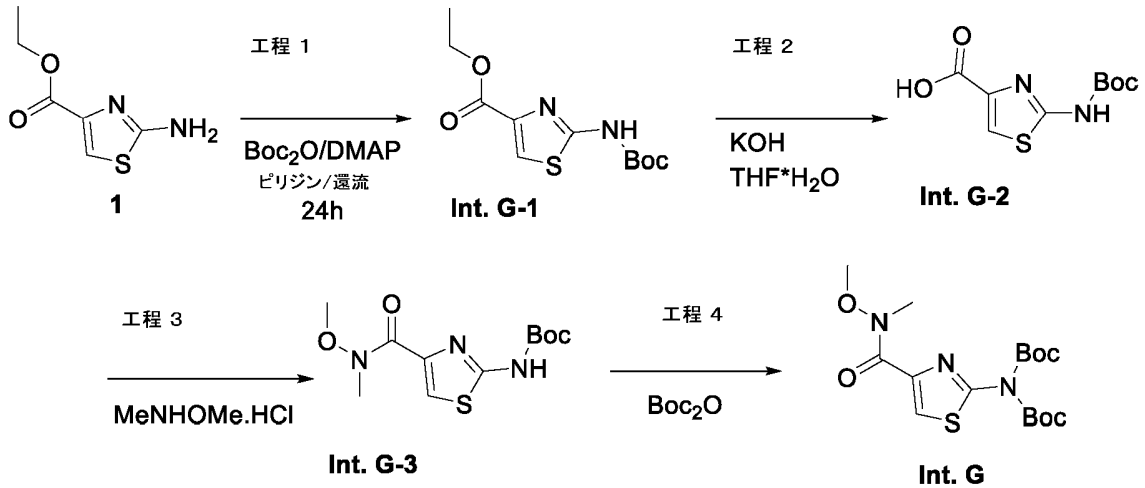
実施例 111 : N - ( 4 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
ピリジン - 3 - カルボニル ) チアゾール - 2 - イル ) プロパン - 1 - スルホンアミドの合成  
中間体 G の合成 :

## 【0342】

40

50

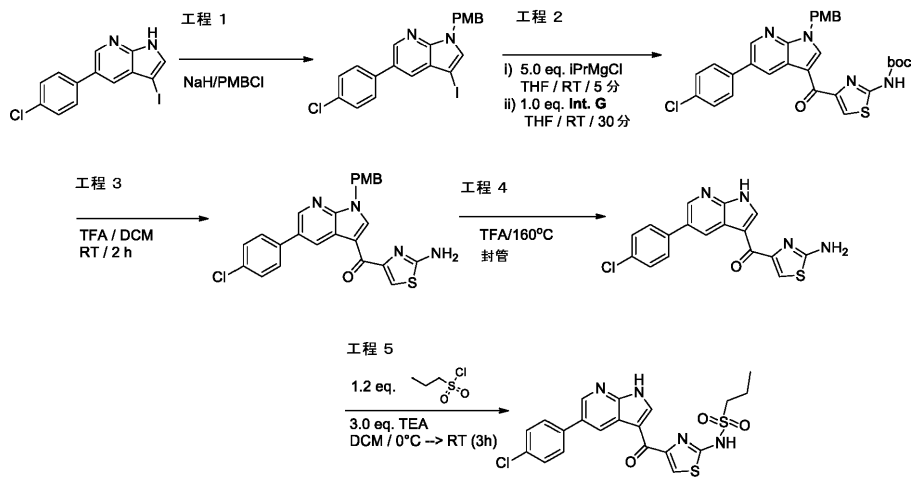
## 【化66】



10

## 【0343】

## 【化67】



20

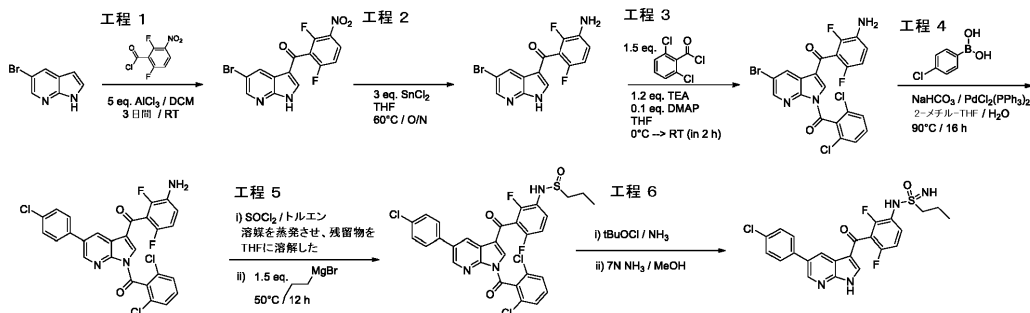
30

## 【0344】

実施例 112 : N - ( 3 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンイ  
 ミドアミドの合成

## 【0345】

## 【化68】



40

## 【0346】

実施例 113 : 生物活性

実施例 113 - 1 : 結合アッセイ

50

本発明の化合物のキナーゼ活性は、KINOMEscan (商標) プロファイリングサービス [ Discover X 社 ( 4 2 5 0 1 Albrae St. Fremont, CA 9 4 5 3 8 , USA ) ] を使用して測定した。これは、固定化された活性部位指向型リガンドと競合する化合物の能力を定量的に測定する競合結合アッセイに基づく。アッセイは、3つのコンポーネント ( DNA タグ付キナーゼ、固定化リガンド、及び試験化合物 ) を結合することにより実施した。固定化リガンドと競合する試験化合物の能力は、DNA タグの定量的 PCR によって測定した。当該技術は、詳細に、Fabian, M. A. et al. A small molecule - kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. Nat. Biotechnol., 23, 329 - 336 ( 2005 ) and in Karaman, M. W. et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat. Biotechnol., 26, 127 - 132 ( 2008 ) において説明されている。

#### 【 0 3 4 7 】

MKK4、MKK7及びJNK1への親和性を調べるために、キナーゼをHEK-293細胞で生成し、次いで、qPCR検出のためにDNAでタグ付けした。ストレプトアビジンでコートされた磁気ビーズを、ビオチン化小分子リガンドで30分間室温にて処理し、キナーゼアッセイ用の親和性樹脂を生成した。リガンド化したビーズを、過剰のビオチンでブロックしてブロッキング緩衝液 [ SEABLOCK (商標) ( Pierce )、1% BSA、0.05% Tween (商標) 20、1mM DTT ] で洗浄し、結合していないリガンドを除去し、非特異的結合を減少させた。

結合反応は、1×結合緩衝液 ( 20% SeaBlock、0.17×PBS、0.05% Tween 20、6mM DTT ) 中でキナーゼ、リガンド化した親和性ビーズ、及び試験化合物を結合させることにより構築した。全ての反応は、ポリスチレン96-ウェルプレートにおいて0.135mlの最終体積で行った。アッセイプレートを、振動させながら室温で1時間インキュベートし、親和性ビーズを洗浄緩衝液 ( 1×PBS、0.05% Tween 20 ) で洗浄した。次にビーズを、溶出緩衝液 ( 1×PBS、0.05% Tween 20、0.5 11 非ビオチン化親和性リガンド ) 中に再懸濁し、振動させながら室温で30分間インキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度を、qPCRによって測定した。

#### 【 0 3 4 8 】

16か月の期間にわたる135以上の独立した実験において、実験ごとに14のコントロールウェルに基づいて、各キナーゼについて平均Z'値と標準偏差を算出した。平均Z' = 0.71。

#### 【 0 3 4 9 】

試験化合物の効力：

示された濃度で化合物をスクリーニングし、結合相互作用の結果を[コントロールの%]として報告した。数字が小さいほど結合が強いこと、つまり効力が高いことを示す。

#### 【 0 3 5 0 】

試験したキナーゼに関する詳細は、以下の表4に示す。試験化合物は10 mMストック溶液として準備した。示された最終濃度の試験溶液は、Discover Xで調製した。結果を以下の表5~7に示す。

#### 【 0 3 5 1 】

10

20

30

40

50

## 【表 3】

【表 4】

	MKK4	MKK7 7	JNK1
グループ	STE	STE	CMCG
キナーゼの構成	一部分	全体	全体
受託番号	NP_003001.1	NP_660186.1	NP_002741.1
種	ヒト	ヒト	ヒト
キナーゼの形態	野生型	野生型	野生型
発現系	哺乳類	哺乳類	哺乳類
アミノ酸開始/停止	S84/D399	M1/R419	M1/Q384
平均 Z' パネル	0.67	0.78	0.79

10

## 【 0 3 5 2】

【表 4 - 1】

20

【表 5】 MKK 4 効力

実施例	試験濃度 [ $\mu$ M]	効力* MKK 4
1	1.0	+
2	1.0	++
3	0, 1	+
4	0, 1	+
5	0, 1	+
6	0, 1	0
7	0, 1	0
8	0, 1	0
9	0, 1	0

実施例	試験濃度 [ $\mu$ M]	効力* MKK 4
41	0.1	0
42	0.1	+
43	0.1	N/D
44	0.1	++
45	0.1	0
46	0.1	++
47	0.1	++
48	0.1	+
49	0.1	++

30

40

## 【 0 3 5 3】

50

【表 4 - 2】

10	0, 1	++
11	0, 1	+
12	0, 1	+
13	0, 1	+
14	0, 1	+
15	0, 1	+
16	0, 1	0
17	0, 1	+
18	0, 1	0
19	0, 1	+
20	0. 1	+
21	0. 1	+
22	0. 1	+
23	0. 1	+
24	0. 1	0
25	0. 1	0
26	0. 1	0
27	0. 1	+
28	0. 1	0
29	0. 1	0

50	0. 1	+
51	0. 1	++
52	0. 1	++
53	0. 1	++
54	0. 1	++
55	0. 1	++
56	0. 1	++
69	0. 1	++
70	0. 1	++
71	0. 1	+
74	0. 1	0
81	0. 1	++
94	0. 1	++
95	0. 1	++
96	0. 1	+
97	0. 1	+
98	0. 1	++
99	0. 1	0
100	0. 1	0
101	0. 1	++

10

20

30

40

【 0 3 5 4 】

【表 4 - 3】

30	0.1	0
31	0.1	0
32	0.1	0
33	0.1	+
34	0.1	++
35	0.1	+
36	0.1	++
37	0.1	++
38	0.1	+
39	0.1	++
40	0.1	+

102	0.1	++
103	0.1	+
104	1	0
105	1	0
106	1	0
107	1	0
108	1	0
109	1	0
110	1	0
111	1	0
112	0.1	+

10

20

【 0 3 5 5】

\* : 以下の類別規則に従った [ コントロールの% ] 値 ( P o C ) から得られる効力 :

【 0 3 5 6】

【表 5】

試験濃度	PoC			
	< 1%	>1 - 10%	>10 - 30%	>30%
10 μM	+	+	o	o
1 μM	++	+	o	o
0.1 μM	++	++	+	o

30

【 0 3 5 7】

40

50

【表 6 - 1】

【表 6】 J N K 1 に対する選択性

実施例	試験濃度 [μM]	選択性 JNK1/MKK4
1	10	N/D
2	10	>50
3	10	> 400
4	10	> 400
5	10	> 100
6	10	> 100
7	10	> 100
8	10	> 100
9	10	> 10
10	10	> 100
11	10	> 100
12	10	> 100
13	10	> 100
14	10	23
15	10	> 100
16	10	> 100
17	10	8
18	10	40
19	10	1
20	0.1	N/E*
21	0.1	N/E*
22	0.1	N/E*

実施例	試験濃度 [μM]	選択性 JNK1/MKK4
41	0.1	N/E*
42	0.1	N/E*
43	0.1	N/E*
44	0.1	N/E*
45	0.1	N/E*
46	0.1	N/E*
47	0.1	10
48	0.1	8.4
49	0.1	7.1
50	0.1	N/E*
51	0.1	N/E*
52	0.1	17
53	0.1	N/E*
54	0.1	55
55	0.1	14
56	0.1	24
69	0.1	N/E*
70	0.1	N/E*
71	0.1	N/E*
74	0.1	N/E*
81	0.1	N/E*
94	0.1	25

10

20

30

40

【 0 3 5 8 】

50

【表 6 - 2】

23	0.1	N/E*
24	0.1	N/E*
25	0.1	N/E*
26	0.1	N/E*
27	0.1	N/E*
28	0.1	N/E*
29	0.1	N/E*
30	0.1	N/E*
31	0.1	N/E*
32	0.1	N/E*
33	0.1	N/E*
34	0.1	N/E*
35	0.1	N/E*
36	0.1	N/E*
37	0.1	N/E*
38	0.1	N/E*
39	0.1	N/E*
40	0.1	N/E*

95	0.1	8.6
96	0.1	8.7
97	0.1	8.6
98	0.1	16
99	0.1	2.0
100	0.1	2.2
101	0.1	28
102	0.1	N/E*
103	0.1	N/E*
104	0.1	N/E*
105	0.1	N/E*
106	0.1	N/E*
107	0.1	N/E*
108	0.1	<1
109	0.1	N/E*
110	0.1	N/E*
111	0.1	N/E*
112	0.1	3.5

10

20

30

【0359】

N/E\* : JNK1のPoC = 100 ;

【0360】

JNK1のPoCの値 = 100であるので、本発明の化合物20~43は、JNK1よりも高い選択性でMKK4を阻害することが明らかである。

【0361】

40

50



## 【表 7 - 1】

【表 7】 MKK 4 の効力と MKK 7 に対する選択性

実施例	試験濃度 [ $\mu$ M]	選択性 MKK7/MKK4	実施例	試験濃度 [ $\mu$ M]	選択性 MKK7/MKK4
1	10	86	41	0.1	3, 3
2	10	>500	42	0.1	1, 3
3	0, 1	10	43	0.1	9, 1
4	0, 1	25	44	0.1	18
5	0, 1	22	45	0.1	N/E*
6	0, 1	5.6	46	0.1	10
7	0, 1	3.0	47	0.1	9.7
8	0, 1	7.6	48	0.1	8.7
9	0, 1	6.7	49	0.1	N/E*
10	0, 1	270	50	0.1	N/E*
11	0, 1	25	51	0.1	N/E*
12	0, 1	10	52	0.1	N/E*
13	0, 1	10	53	0.1	N/E*
14	0, 1	10	54	0.1	61
15	0, 1	30	55	0.1	N/E*
16	0, 1	8	56	0.1	N/E*
17	0, 1	13	69	0.1	25
18	0, 1	3	70	0.1	N/E*
19	0, 1	60	71	0.1	N/E*
20	0.1	4, 3	74	0.1	N/E*
21	0.1	5, 4	81	0.1	N/E*
22	0.1	8, 3	94	0.1	22
23	0.1	4, 3	95	0.1	N/E*
24	0.1	1, 0	96	0.1	N/E*
25	0.1	1, 0	97	0.1	N/E*
26	0.1	1, 4	98	0.1	20
27	0.1	5, 8	99	0.1	2.0
28	0.1	0, 9	100	0.1	N/E*

## 【 0 3 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

29	0.1	2,0
30	0.1	1,8
31	0.1	3,2
32	0.1	1,6
33	0.1	3,1
34	0.1	28,4
35	0.1	2,9
36	0.1	19,6
37	0.1	14,1
38	0.1	5,3
39	0.1	37,0
40	0.1	5,6

101	0.1	N/E*
102	0.1	N/E*
103	0.1	4.0
104	0.1	<1
105	0.1	<1
106	0.1	<1
107	0.1	<1
108	0.1	N/E*
109	0.1	N/E*
110	0.1	N/E*
111	0.1	<1
112	0.1	3.8

10

20

【 0 3 6 3 】

N / E \* : J N K 1 の P o C = 1 0 0 ;

【 0 3 6 4 】

30

40

50

【表 8 - 1】

【表 8】 MKK 4 の効力と B R a f に対する選択性

実施例	試験濃度 [ $\mu$ M]	選択性 BRaf/MKK4
1	10	
2	10	
3	0, 1	1, 0
4	0, 1	2, 8
5	0, 1	2, 9
6	0, 1	0, 1
7	0, 1	0, 9
8	0, 1	0, 5
9	0, 1	4, 2
10	0, 1	4, 2
11	0, 1	6, 3
12	0, 1	7, 8

実施例	試験濃度 [ $\mu$ M]	選択性 BRaf/MKK4
41	0. 1	3, 3
42	0. 1	0, 4
43	0. 1	7, 7
44	0. 1	14
45	0. 1	N/E*
46	0. 1	N/E*
47	0. 1	N/E*
48	0. 1	N/E*
49	0. 1	8, 9
50	0. 1	7. 0
51	0. 1	N/E*
52	0. 1	N/E*

10

20

【 0 3 6 5 】

30

40

50

【表 8 - 2】

13	0, 1	10, 5
14	0, 1	1, 5
15	0, 1	2, 0
16	0, 1	2, 5
17	0, 1	1, 2
18	0, 1	1, 6
19	0, 1	3, 4
20	0. 1	4, 5
21	0. 1	5, 8
22	0. 1	5, 5
23	0. 1	2, 4
24	0. 1	0, 9
25	0. 1	1, 0
26	0. 1	1, 1
27	0. 1	1, 9
28	0. 1	0, 8
29	0. 1	1, 8
30	0. 1	2, 1
31	0. 1	3, 1
32	0. 1	1, 9
33	0. 1	3, 3
34	0. 1	34, 8
35	0. 1	3, 3
36	0. 1	18, 8
37	0. 1	13, 2
38	0. 1	5, 3
39	0. 1	25, 9
40	0. 1	4, 7

53	0. 1	56
54	0. 1	36
55	0. 1	N/E*
56	0. 1	N/E*
69	0. 1	6. 7
70	0. 1	N/E*
71	0. 1	4. 5
74	0. 1	1. 9
81	0. 1	11
94	0. 1	20
95	0. 1	6. 5
96	0. 1	8. 0
97	0. 1	6. 5
98	0. 1	8. 4
99	0. 1	1. 9
100	0. 1	17
101	0. 1	7. 2
102	0. 1	17
103	0. 1	4. 1
104	0. 1	1
105	0. 1	N/E*
106	0. 1	<1
107	0. 1	N/E*
108	0. 1	N/E*
109	0. 1	N/E*
110	0. 1	N/E*
111	0. 1	N/E*
112	0. 1	1. 4

10

20

30

40

## 【 0 3 6 6 】

N / E \* : J N K 1 の P o C = 1 0 0 ;

## 【 0 3 6 7 】

実施例 1 1 3 - 2 : 酵素機能アッセイ

( a ) 材料

組換えキナーゼタンパク質 ( 市販品 )

M E K K 2 , 組換え , 活性化 : P r o Q i n a s e 製品番号 0 5 8 3 - 0 0 0 0 - 1

M K K 4 , 組換え , 活性化 : P r o Q i n a s e 製品番号 0 9 4 8 - 0 0 0 0 - 1

M K K 4 , 組換え , 不活性化 : P r o Q i n a s e 製品番号 0 9 4 8 - 0 0 0 0 - 2

50

## 基質タンパク質

カゼイン (Sigma C-4765)

JNK1 K55R / K56R, 組換え, 不活性化: ProQinase 製品番号 0524-0000-1

【0368】

(b) 方法

(b-1) MEKK2 依存的 MKK4 活性化

化合物又はピヒクルと、20  $\mu$ M の ATP の存在下で、MKK4 (非活性化) を、20 : 1 のモル比に対応する 10 : 1 (w/w) の比率で、MEKK2 (活性化) と共に、30 分間、30  $^{\circ}$ C でインキュベートする。活性化工程は、50 mM HEPES pH 7.5, 50 mM NaCl, 3.8 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.5 mM DTT, 10% (v/v) グリセロールの中で実施する。最終的な DMSO 濃度は 1% である。以下の順序で、活性化混合物をピペットで移す。

- ・化合物の 4% DMSO 溶液 2.5  $\mu$ l
- ・2.5  $\mu$ l の ATP / MgCl<sub>2</sub> 混合物
- ・5  $\mu$ l の予混合キナーゼ溶液 MKK4 : MEKK2 10 : 1 (w/w)

【0369】

(b-1) プロテインキナーゼアッセイ

各々のプロテインキナーゼのキナーゼ活性を測定するために、放射プロテインキナーゼアッセイを用いた。全てのキナーゼアッセイは、96 ウェルのポリプロピレンプレートで実施した。反応が停止した後、アッセイ混合物を 96 ウェル MSFC フィルタープレート (Millipore) に移した。反応混合物を吸引によりフィルター膜に通過させ、該膜を 150 mM H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> で 3 回、エタノールで 1 回洗浄し、乾燥させ、液体シンチレーションカクテルを加えた。Microbeta マルチウェルシンチレーションカウンター (Wallac) でサンプルをカウントすることにより、放射能活性を測定した。以下の順序で、反応物をピペットで移した。

【0370】

a) MEKK2 - MKK4 活性化混合物

- ・20  $\mu$ l の標準アッセイ緩衝液
- ・10  $\mu$ l の MEKK2 - MKK4 活性化混合物
- ・5  $\mu$ l の放射性 <sup>33</sup>P - ATP 溶液 (通常、10<sup>6</sup> cpm / ウェル)
- ・10  $\mu$ l の基質溶液

【0371】

b) キナーゼ単独

- ・20  $\mu$ l の標準アッセイ緩衝液
- ・化合物の 10% DMSO 溶液 5  $\mu$ l
- ・20  $\mu$ l の酵素基質混合物
- ・10  $\mu$ l の基質溶液

【0372】

該アッセイには、70 mM HEPES - NaOH pH 7.5, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 3 mM MnCl<sub>2</sub>, 3  $\mu$ M Na-オルトバナジン酸, 1.2 mM DTT, ATP (可変量, 各キナーゼの見かけの ATP - K<sub>m</sub> に対応する, 表 1 参照), [<sup>33</sup>P - ATP (約 8 × 10<sup>5</sup> cpm / ウェル), プロテインキナーゼ (可変量; 表 1 参照), 及び基質 (可変量; 下記表参照) が含まれる。

【0373】

10

20

30

40

50

## 【表 9】

【表】 酵素、基質及びアッセイ条件 (量/ウェル)

#	キナーゼ	キナーゼ 濃度	キナーゼ 濃度	ATP 濃度	基質		
	名称	ng/50 $\mu$ l	nM	$\mu$ M	名称	$\mu$ g/50 $\mu$ l	nM
1	MKK4-MEKK2 混合物	25	10	0.2	JNK1 KRRR	1	430
2	活性化MKK4	25	10	0.2	JNK1 KRRR	1	430
3	MEKK2	150	30	0.2	カゼイ ン	1	870

10

## 【0374】

反応混合物を30 で30分間インキュベートした。

## 【0375】

## 【表10】

試験化合物の効力:

Expl	カスケード*	MKK4	MEKK2
7	+	++	0
10	0	0	0
12	+	++	0
13	+	+++	+
19	+	+++	+
22	0	0	0
27	0	+	0
34	+	+++	0
36	+	0	0
37	+	++	0
39	+	+++	+
32	+	+++	0
38	+	+++	+
40	+	+++	+
43	+	+++	+
44	++	+++	+
45	+	+	0

Expl	カスケード*	MKK4	MEKK2
46	+	+++	+
47	+	+++	+
48	+	+	0
50	+	+++	0
52	+	+++	0
53	++	+++	+
54	+	+++	+
55	++	+++	0
56	+++	+++	0
86	+	+	0
103	+++	+++	+++
104	+	+	0
105	+	+	0
106	0	+	0
107	+	+++	+
110	++	++	0
112	+	+	0

20

30

40

## 【0376】

\* : 以下の類別規則に従った I C<sub>50</sub>値 ( P o C ) から得られる効力 :

## 【0377】

50

【表 1 1】

$IC_{50} \geq 10 \mu M$	$10 > IC_{50} \geq 1 \mu M$	$1 > IC_{50} \geq 0.5 \mu M$	$IC_{50} < 0.5 \mu M$
0	+	++	+++

## 【0378】

実施例 113 - 3 : *in vivo* 研究

動物

Charles River Laboratories, Research Models and Services, Germany GmbH (Sulzfeld) から購入した 6 ~ 9 週齢の C57BL/6N 雌マウスを、ドイツのテュービンゲン大学の施設ガイドラインに従って飼育した。全ての動物実験は、ドイツの法律当局によって承認された。

## 【0379】

動物実験及び生存研究

1 群あたり  $n = 3$ 、 $n = 4$  及び  $n = 6$  の動物を用いた 3 つの実験を実施した。  $t = -1$  h の時点で、マウスに  $30 \text{ mg/kg}$  の化合物 (2% ヒドロキシメチルセルロースを混合、 $\text{pH} 4.0$ ) 又はピヒクルのみのいずれかを強制経口投与した。1 時間後 ( $t = 0$  h)、全ての動物に 0.9% NaCl で希釈した  $0.8 \mu\text{g}$  / マウス体重 g の Jo2 抗体 (BD Pharmingen、サンディエゴ、CA) を腹腔内 (i.p.) 注射した。

継続的にマウスを観察し、15 分間ごとに生存をモニターした。24 時間後、生存している動物は全て 殺した。

## 【0380】

結果:

Kaplan-Meier plots) は、 $30 \text{ mg/kg}$  の実施例 2 の化合物又はピヒクルのみを投与された動物について、 $0.8 \mu\text{g/g}$  の Jo2 抗体の腹腔内 (i.p.) 注射後の生存率を示す。実施例 2 の化合物を投与された動物の生存率は、ピヒクルのみを投与された動物よりも著しく高い。結果を図 1 に示す。

## 【0381】

実施例 113 - 4 : 細胞表現型アッセイ

肝細胞の分離と培養

マウスに麻酔をかけ、肝臓内大静脈を通して、最初に肝臓灌流培地 (Invitrogen, ダルムシュタット, ドイツ) で 15 分間、次にコラゲナーゼ (Serva) と  $\text{Ca}^{2+}$  添加培地 Williams E 培地 (PAN Biotech, アイデンバッハ, ドイツ) ( $400 - 480 \text{ mg/L}$  のコラゲナーゼ (Serva Collagenase NB 4 G Proved Grades (Serva Electrophoresis GmbH, ハイデルベルク, ドイツ) を含む) で約 15 分間、肝臓を灌流した。

肝臓を摘出し、肝細胞懸濁液を  $50 \text{ g}$  で 5 分間遠心分離した。上清を廃棄し、実質細胞を含むペレットを収集し、コラゲナーゼを含まない Williams' E 培地 (PAN Biotech) で 1 回洗浄した。肝臓実質細胞懸濁液を、2 段階パーコール勾配 (24% + 50%) を使用してさらに遠心分離し、98% 純度の生存肝細胞をペレットから収集し、1 回洗浄し、コラーゲン (Roche) 上に塗布した 5% FCS、グルタミン及び抗生物質を添加した HCM 培地 (Lonza; ドイツ) 中  $2 \times 10^6$  細胞/ウェルの濃度で、12 ウェルプレートを被覆した。

## 【0382】

単離した初代肝細胞を化合物添加培地とともにインキュベートした。培地は 24 時間で全て新しくした。化合物を濃度  $1 \mu\text{M}$  で培地に添加し、DMSO を同等の体積で添加した。

$10 \mu\text{g/ml}$  の BrdU を用いてオーバーナイトで標識した (5 - プロモ - 2' - デオキシウリジン Sigma B9285 - 250 mg)。

10

20

30

40

50

BrdU抗体 (Abcam cat 番号 AB6326)

統計的有意性は、スチューデントのt検定 (Student t-test) で評価した。 $*P < 0.05$ 、 $**P < 0.005$  及び  $***P < 0.0005$ 。

カウントは、ImageJソフトウェア 1.0 hpf / ウエル (高出力フィールド) で行った。

【0383】

結果：

図2は、培養初代マウス肝細胞中の実施例1及び2の化合物の共インキュベーション後のBrdU陽性細胞の割合を示す。

10

20

30

40

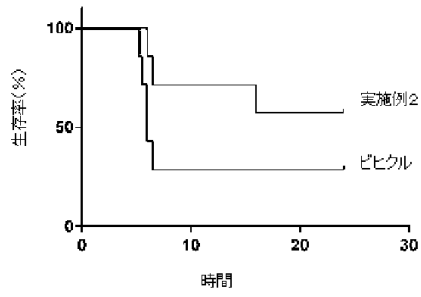
50



【図面】

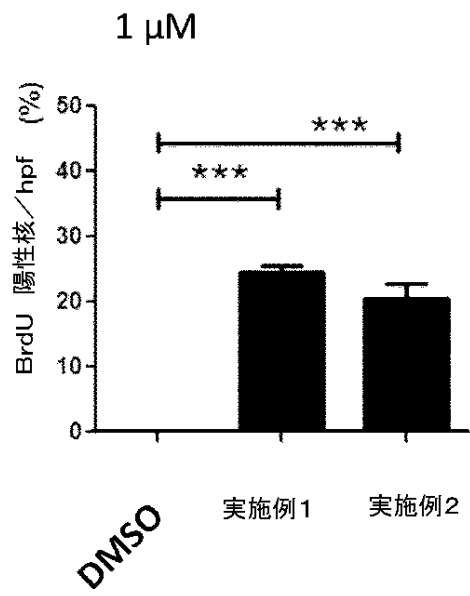
【図 1】

Fig. 1



【図 2】

Fig. 2



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

		F I		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
		A 6 1 P	43/00	1 0 5
		C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z

## (33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

## 前置審査

(72)発明者 ゼーリヒ, ローランド

ドイツ連邦共和国, 8 9 0 7 7 ウルム, マギルショフ 5 1

(72)発明者 クレーベコルン, フィリップ

ドイツ連邦共和国, 7 2 1 2 4 プリーツハウゼン, クヴェレンシュトラッセ 5

(72)発明者 プレフケ, ベント

ドイツ連邦共和国, 7 2 0 7 0 テュービンゲン, クリーニクムスガッセ 6

審査官 井上 能宏

## (56)参考文献

特許第 5 0 0 7 3 0 4 ( J P , B 2 )

特表 2 0 1 4 - 5 1 1 6 9 0 ( J P , A )

特表 2 0 1 4 - 5 0 4 6 4 0 ( J P , A )

特許第 5 8 1 5 5 5 8 ( J P , B 2 )

国際公開第 2 0 1 0 / 1 1 1 5 2 7 ( W O , A 1 )

H. Willenbring et al., Cell, 2013年, vol.153, p. 283-284

T. Wuestefeld et al., Cell, 2013年, vol. 153, p. 389-401

浅岡洋一, 比較生理生化学, 日本, 2013年, vol. 30, no.2, p. 59-67

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K、C 0 7 D

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )