

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-514695  
(P2010-514695A)

(43) 公表日 平成22年5月6日(2010.5.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 104Z	4C065
<b>A61K 31/437 (2006.01)</b>	C07D 471/04 CSP	4C086
<b>A61K 31/444 (2006.01)</b>	A61K 31/437	
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A61K 31/444	
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61K 31/5377	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-543230 (P2009-543230)  
 (86) (22) 出願日 平成19年12月20日 (2007.12.20)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年8月19日 (2009.8.19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/088412  
 (87) 国際公開番号 W02008/080001  
 (87) 国際公開日 平成20年7月3日 (2008.7.3)  
 (31) 優先権主張番号 60/877,052  
 (32) 優先日 平成18年12月21日 (2006.12.21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

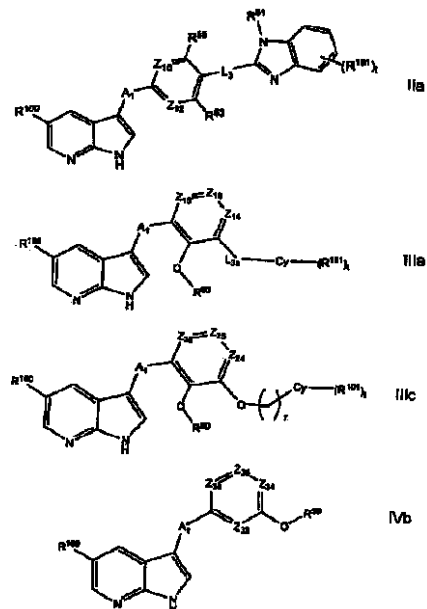
(71) 出願人 505324881  
 プレキシコン, インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国 94710 カリフォル  
 ニア州 パークレイ, ポリバー ドライブ  
 91, スイート エー  
 (74) 代理人 230104019  
 弁護士 大野 聖二  
 (74) 代理人 100106840  
 弁理士 森田 耕司  
 (74) 代理人 100105991  
 弁理士 田中 玲子  
 (74) 代理人 100119183  
 弁理士 松任谷 優子  
 (74) 代理人 100114465  
 弁理士 北野 健

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ調節のための化合物および方法およびそのための適応症

(57) 【要約】

蛋白質キナーゼに対して活性な化合物,ならびにそのよ  
 うな化合物を使用して蛋白質キナーゼの異常な活性に伴  
 う疾病および状態を治療する方法が記載される。

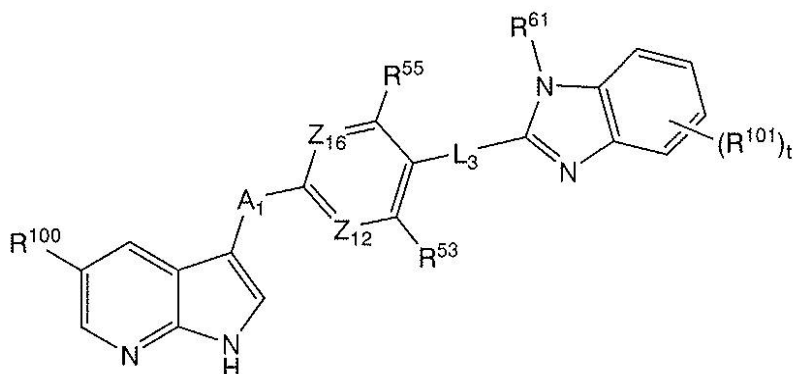


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I I a :

## 【化 6 3】



10

$A_1$  は、 $-O-$ 、 $-CR^{40}R^{41}-$ 、 $-C(O)-$  または  $-NR^{48}-$  であり；

$Z_{12}$  は、 $N$  または  $CR^{52}$  であり；

$Z_{16}$  は、 $N$  または  $CR^{56}$  であり；

$L_3$  は、 $-NR^{48}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{48}CH(R^{49})-$ 、 $-SCH(R^{49})-$ 、 $-OCH(R^{49})-$ 、 $-C(O)NR^{48}-$ 、 $-S(O)_2NR^{48}-$ 、 $-CH(R^{49})NR^{48}-$ 、 $-CH(R^{49})O-$ 、 $-CH(R^{49})S-$ 、 $-NR^{48}C(O)-$ 、および  $-NR^{48}S(O)_2-$  からなる群より選択され；

$R^{40}$  および  $R^{41}$  は、独立して、水素、フルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群より選択され；または

$R^{40}$  および  $R^{41}$  は、一緒になって、3 - 7 員の単環のシクロアルキルまたは 5 - 7 員の単環のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、ここで、単環のシクロアルキルまたは単環のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；

$R^{61}$  は、水素、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり；

$R^{100}$  は、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{57}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ 、 $-S(O)R^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、 $-C(O)R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され、ここで、低級アルキルは、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、 $R^{100}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールは、1 またはそれ以上の独立した置換基  $R^{101}$  で任意に置換されていてもよく；

$R^{101}$  は、それぞれの場合に独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{57}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ 、 $-S(O)R^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、 $-C(O)R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 、

20

30

40

50

$R^{5,7}$ ,  $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,7}$ , ハロゲン, 低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{5,7}$ ,  $-SR^{5,7}$ ,  $-NR^{4,8}R^{5,7}$ ,  $-C(O)OR^{5,7}$ ,  $-C(O)NR^{4,8}R^{5,7}$ , シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく,  $R^{1,0,1}$ としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールは,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{5,8}$ ,  $-SR^{5,8}$ ,  $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ,  $-NR^{4,8}C(O)R^{5,8}$ ,  $-NR^{4,8}S(O)_2R^{5,8}$ ,  $-S(O)R^{5,8}$ ,  $-S(O)_2R^{5,8}$ ,  $-C(O)R^{5,8}$ ,  $-C(O)OR^{5,8}$ ,  $-C(O)NR^{4,8}R^{5,8}$ ,  $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,8}$ , ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;

$R^{5,3}$ および $R^{5,5}$ は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルまたは低級アルコキシのアルキル鎖は, フルオロ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノで任意に置換されていてもよく, ただし, 低級アルコキシの $-O-$ に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり;

$R^{5,2}$ および $R^{5,6}$ は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシ, およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択され;  $R^{5,7}$ は, それぞれの場合に独立して, 低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく, ただし,  $-OR^{5,7}$ ,  $-SR^{5,7}$ ,  $-NR^{4,8}R^{5,7}$ ,  $-C(O)OR^{5,7}$ ,  $-C(O)NR^{4,8}R^{5,7}$ , または $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,7}$ の $O$ ,  $S$ , または $N$ に結合しているアルキル炭素上の任意の置換は, フルオロ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールまたはヘテロアリールであり,  $R^{5,7}$ としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールは,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{5,8}$ ,  $-SR^{5,8}$ ,  $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ,  $-NR^{4,8}C(O)R^{5,8}$ ,  $-NR^{4,8}S(O)_2R^{5,8}$ ,  $-S(O)_2R^{5,8}$ ,  $-C(O)R^{5,8}$ ,  $-C(O)OR^{5,8}$ ,  $-C(O)NR^{4,8}R^{5,8}$ ,  $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,8}$ , ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;

$R^{5,8}$ は, それぞれの場合に独立して, 低級アルキル, ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノ, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく, ただし,  $-OR^{5,8}$ ,  $-SR^{5,8}$ ,  $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ,  $-C(O)OR^{5,8}$ ,  $-C(O)NR^{4,8}R^{5,8}$ , または $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,8}$ の $O$ ,  $S$ , または $N$ に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり, ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは, ハロゲン,  $-CN$ , 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;

10

20

30

40

50

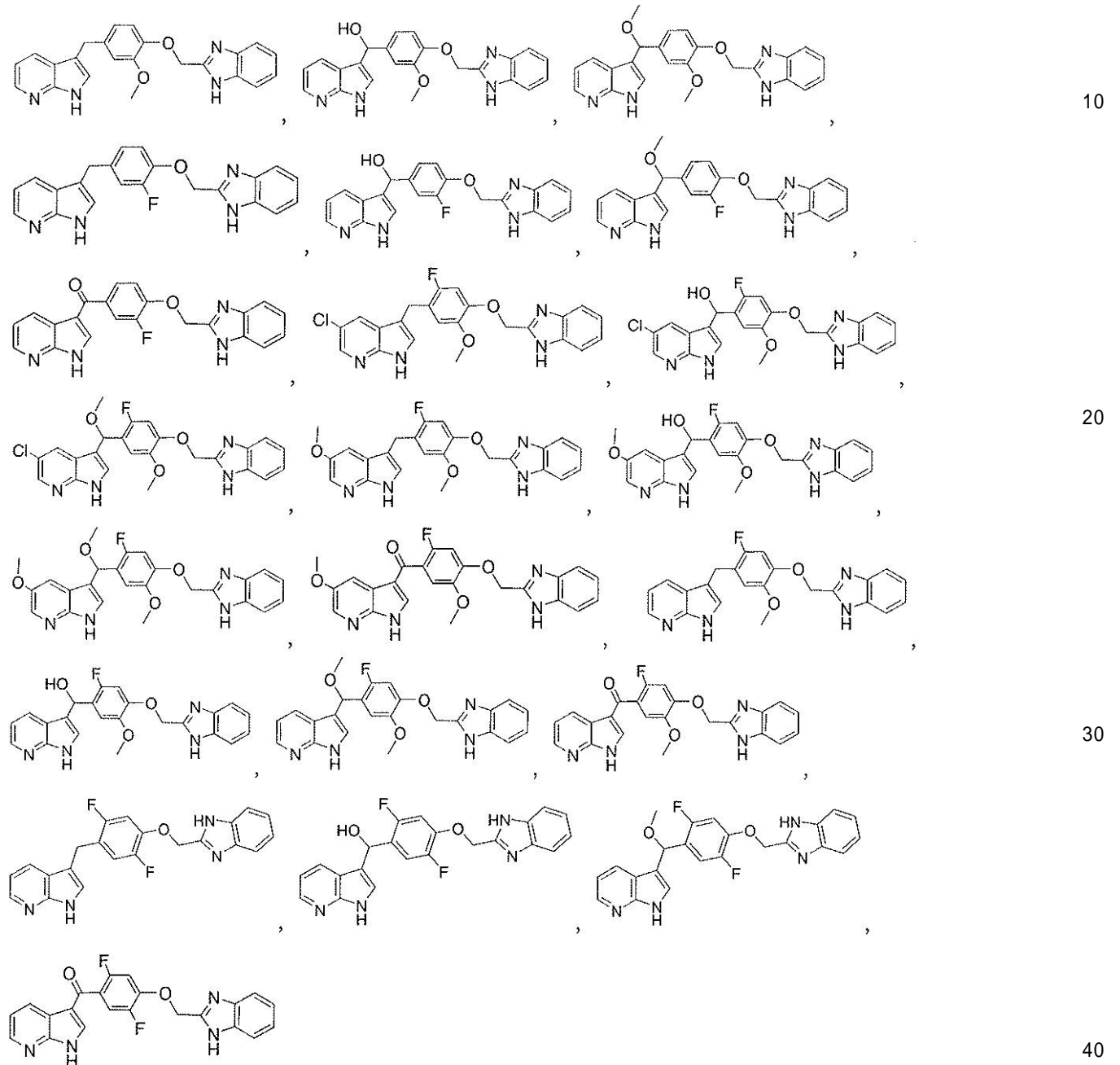
R<sup>4 8</sup> は、それぞれの場合に独立して、水素または低級アルキルであり；

R<sup>4 9</sup> は、水素、低級アルキル、およびフルオロ置換低級アルキルからなる群より選択され；および

t は、0、1、2、または3であり、

ただし、化合物は以下：

【化64】



のものではない]

の化学構造を有する化合物，そのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体，および異性体。

【請求項2】

A<sub>1</sub> は、-CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup>-または-C(O)-である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

L<sub>3</sub> は、-NR<sup>4 8</sup>CH(R<sup>4 9</sup>)-、-SCH(R<sup>4 9</sup>)-、または-OCH(R<sup>4 9</sup>)-である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>5 3</sup> および R<sup>5 5</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>1 0 0</sup> は、水素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>5 7</sup>、-SR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-S(O)R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-C(O)R<sup>5 7</sup>、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され、ここで、低級アルキルは、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、R<sup>1 0 0</sup> としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールは、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>5 8</sup>、-SR<sup>5 8</sup>、-NHR<sup>5 8</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 8</sup>、-NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-C(O)R<sup>5 8</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項 4 記載の化合物。

10

20

【請求項 6】

A<sub>1</sub> は -CH<sub>2</sub>- である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

L<sub>3</sub> は -OCH(R<sup>4 9</sup>)- である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

Z<sub>1 2</sub> は CR<sup>5 2</sup> であり；

Z<sub>1 6</sub> は CR<sup>5 6</sup> であり；

R<sup>1 0 0</sup> は、水素、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-OR<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、フルオロ、クロロ、ブromo、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-OR<sup>5 8</sup> および -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup> からなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；および

30

R<sup>1 0 1</sup> は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-OR<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-OR<sup>5 8</sup> および -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup> からなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項 7 記載の化合物。

40

【請求項 9】

化合物は、以下：

2 - [ 5 - クロロ - 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2 - フルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール、

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2

50

- , 5 - ジフルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン  
 - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - [ 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチ  
 ル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - [ 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イ  
 ルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - [ 5 - クロロ - 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル  
 メチル ) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 3  
 , 5 - ジフルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5  
 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾ  
 ール ,  
 2 - [ 4 - ( 5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2  
 , 5 - ジフルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - { 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) -  
 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノキシメチル } - 1 H -  
 ベンゾイミダゾール ,  
 2 - { 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ  
 ル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノキシメチル } -  
 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - { 1 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル  
 ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシ ] - エチル } - 1 H - ベンゾイミダゾ  
 ール ,  
 6 - クロロ - 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル  
 メチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾ  
 ール ,  
 6 - クロロ - 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピ  
 リジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 -  
 イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - [ 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピ  
 リジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - [ 5 - フルオロ - 4 - ( 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 -  
 イルメチル ) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - [ 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピ  
 リジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - { 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ  
 ル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノキシメチル } -  
 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 2 - { 4 - [ ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メトキ  
 シ - メチル ] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダ  
 ザール ,  
 [ 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ  
 - フェニル ] - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタ  
 ノン ,  
 2 - [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 5 - メタンシルホニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,  
 3 - [ 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メト

10

20

30

40

50

キシ - ベンジル] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ,  
5 , 6 - ジクロロ - 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3  
- イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミ  
ダゾール ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5  
- フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スル  
ホン酸ジメチルアミド ,

3 - [ 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メト  
キシ - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステ  
ル ,

3 - [ 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メト  
キシ - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ,

2 - { 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - [ 5 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 1 H - ピロロ [ 2  
 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダゾ  
ール ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5  
- フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾ  
ール ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5  
- フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベン  
ゾイミダゾール ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5  
- フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾ  
ール ,

2 - { 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル  
 ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシ ] - エチル } - 1 H - ベンゾイミダゾ  
ール ,

2 - [ 4 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5  
- フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5  
- フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 5 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾ  
ール ,

5 - クロロ - 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2  
 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾ  
ール ,

3 - [ 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 , 5 - ジフルオロ - ベ  
ンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ,

2 - [ 5 - フルオロ - 4 - ( 5 - メタンシルホニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジ  
ン - 3 - イルメチル ) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾ  
ール , および

それらのすべての塩 , プロドラッグ , 互変異性体 , および異性体  
からなる群より選択される , 請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

式 I I I a :

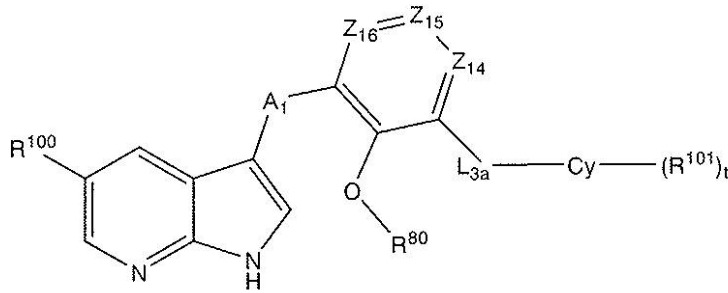
10

20

30

40

## 【化 6 5】



10

[ 式中 ,

$A_1$  は ,  $-O-$  ,  $-CR^{40}R^{41}-$  ,  $-C(O)-$  または  $-NR^{48}-$  であり ;

$Z_{14}$  は ,  $N$  または  $CR^{54}$  であり ;

$Z_{15}$  は ,  $N$  または  $CR^{55}$  であり ;

$Z_{16}$  は ,  $N$  または  $CR^{56}$  であり ;

$Cy$  は , アリール , ヘテロアリール , シクロアルキル , およびヘテロシクロアルキルからなる群より選択され ;

$L_{3a}$  は ,  $-NR^{48}-$  ,  $-S-$  ,  $-O-$  ,  $-NR^{48}CH(R^{49})-$  ,  $-SCH(R^{49})-$  ,  $-OCH(R^{49})-$  ,  $-C(O)NR^{48}-$  ,  $-S(O)_2NR^{48}-$  ,  $-CH(R^{49})NR^{48}-$  ,  $-CH(R^{49})O-$  ,  $-CH(R^{49})S-$  ,  $-NR^{48}C(O)-$  , および  $-NR^{48}S(O)_2-$  からなる群より選択され ;

20

$R^{80}$  は ,  $C_{1-3}$  アルキルまたは  $C_{3-5}$  シクロアルキルであり , ここで ,  $C_{1-3}$  アルキルは , フルオロおよび  $C_{3-5}$  シクロアルキルからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく ;

$R^{100}$  は , 水素 ,  $-OH$  ,  $-NH_2$  ,  $-CN$  ,  $-NO_2$  ,  $-C(O)OH$  ,  $-S(O)_2NH_2$  ,  $-C(O)NH_2$  ,  $-OR^{57}$  ,  $-SR^{57}$  ,  $-NR^{48}R^{57}$  ,  $-NR^{48}C(O)R^{57}$  ,  $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$  ,  $-S(O)R^{57}$  ,  $-S(O)_2R^{57}$  ,  $-C(O)R^{57}$  ,  $-C(O)OR^{57}$  ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$  ,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$  , ハロゲン , 低級アルキル , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され , ここで , 低級アルキルは , フルオロ ,  $-OH$  ,  $-NH_2$  ,  $C(O)OH$  ,  $-C(O)NH_2$  ,  $-OR^{57}$  ,  $-SR^{57}$  ,  $-NR^{48}R^{57}$  ,  $-C(O)OR^{57}$  ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$  , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリール , およびヘテロアリールからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく ,  $R^{100}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリール , およびヘテロアリールは , 1 またはそれ以上の独立した置換基  $R^{101}$  で任意に置換されていてもよく ;

30

$R^{101}$  は , それぞれの場合に独立して ,  $-OH$  ,  $-NH_2$  ,  $-CN$  ,  $-NO_2$  ,  $-C(O)OH$  ,  $-S(O)_2NH_2$  ,  $-C(O)NH_2$  ,  $-OR^{57}$  ,  $-SR^{57}$  ,  $-NR^{48}R^{57}$  ,  $-NR^{48}C(O)R^{57}$  ,  $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$  ,  $-S(O)R^{57}$  ,  $-S(O)_2R^{57}$  ,  $-C(O)R^{57}$  ,  $-C(O)OR^{57}$  ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$  ,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$  , ハロゲン , 低級アルキル , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され , ここで , 低級アルキルは , フルオロ ,  $-OH$  ,  $-NH_2$  ,  $C(O)OH$  ,  $-C(O)NH_2$  ,  $-OR^{57}$  ,  $-SR^{57}$  ,  $-NR^{48}R^{57}$  ,  $-C(O)OR^{57}$  ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$  , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリール , およびヘテロアリールからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく ,  $R^{101}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリール , およびヘテロアリールは ,  $-OH$  ,  $-NH_2$  ,  $-CN$  ,  $-NO_2$  ,  $-C(O)OH$  ,  $-S(O)_2NH_2$  ,  $-C(O)NH_2$  ,  $-OR^{58}$  ,  $-SR^{58}$  ,  $-NR^{48}R^{58}$  ,  $-NR^{48}C(O)R^{58}$  ,  $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$  ,  $-S(O)R^{58}$  ,  $-S(O)_2R^{58}$  ,

40

50



)<sub>2</sub> R<sup>5 8</sup>, -C(O)R<sup>5 8</sup>, -C(O)OR<sup>5 8</sup>, -C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;

R<sup>5 4</sup> および R<sup>5 5</sup> は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルまたは低級アルコキシのアルキル鎖は, フルオロ, -OH, -NH<sub>2</sub>, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノで任意に置換されていてもよく, ただし, 低級アルコキシの-O-に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり;

R<sup>5 6</sup> は, 水素, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシ, およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択され;

R<sup>5 7</sup> は, それぞれの場合に独立して, 低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく, ただし, -OR<sup>5 7</sup>, -SR<sup>5 7</sup>, -NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>, -C(O)OR<sup>5 7</sup>, -C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>, または -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>のO, S, またはNに結合しているアルキル炭素上の任意の置換は, フルオロ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールまたはヘテロアリールであり, R<sup>5 7</sup>としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールは, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>5 8</sup>, -SR<sup>5 8</sup>, -NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>, -NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 8</sup>, -NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>, -C(O)R<sup>5 8</sup>, -C(O)OR<sup>5 8</sup>, -C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;

R<sup>5 8</sup> は, それぞれの場合に独立して, 低級アルキル, ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノ, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく, ただし, -OR<sup>5 8</sup>, -SR<sup>5 8</sup>, -NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>, -C(O)OR<sup>5 8</sup>, -C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>, または -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>のO, S, またはNに結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり, ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは, ハロゲン, -CN, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;

R<sup>4 8</sup> は, それぞれの場合に独立して, 水素または低級アルキルであり;

R<sup>4 9</sup> は, 水素, 低級アルキル, およびフルオロ置換低級アルキルからなる群より選択され; および

t は, 0, 1, 2, または3であり,  
ただし, 化合物は以下:

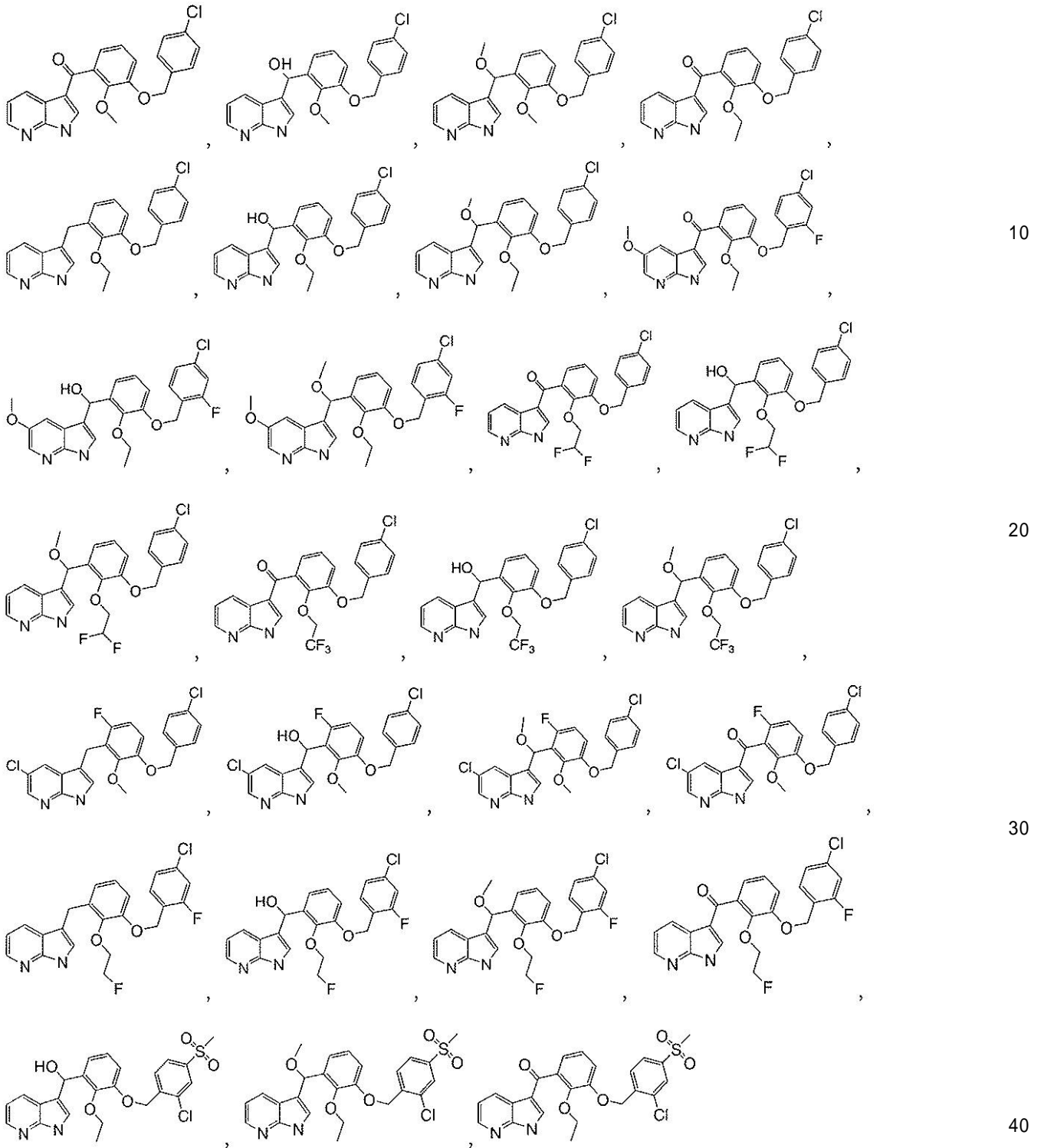
10

20

30

40

## 【化 6 6】



のものではない]

の化学構造を有する化合物，そのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体，および異性体。

## 【請求項 1 1】

$A_1$  は， $-CR^{40}R^{41}-$  または  $-C(O)-$  である，請求項 1 0 記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

$L_{3a}$  は， $-NR^{48}CH(R^{49})-$ ， $-SCH(R^{49})-$ ，または  $-OCH(R^{49})-$  である，請求項 1 1 記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

R<sup>5 4</sup> および R<sup>5 5</sup> は、独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】

R<sup>1 0 0</sup> は、水素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>5 7</sup>、-SR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-S(O)R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-C(O)R<sup>5 7</sup>、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され、ここで、低級アルキルは、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、R<sup>1 0 0</sup> としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールは、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>5 8</sup>、-SR<sup>5 8</sup>、-NHR<sup>5 8</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 8</sup>、-NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-C(O)R<sup>5 8</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項 1 3 記載の化合物。

10

20

【請求項 1 5】

A<sub>1</sub> は -C(O)- である、請求項 1 4 記載の化合物。

【請求項 1 6】

L<sub>3 a</sub> は -OCH(R<sup>4 9</sup>)- である、請求項 1 5 記載の化合物。

【請求項 1 7】

Z<sub>1 4</sub> は CR<sup>5 4</sup> であり；

Z<sub>1 5</sub> は CR<sup>5 5</sup> であり；

Z<sub>1 6</sub> は CR<sup>5 6</sup> であり；

R<sup>1 0 0</sup> は、水素、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-OR<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、フルオロ、クロロ、プロモ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-OR<sup>5 8</sup> および -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup> からなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；および

30

R<sup>1 0 1</sup> は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-OR<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-OR<sup>5 8</sup> および -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup> からなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項 1 6 記載の化合物。

40

【請求項 1 8】

化合物は、以下：

[ 3 - ( 4 - クロロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ]  
- ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、

50

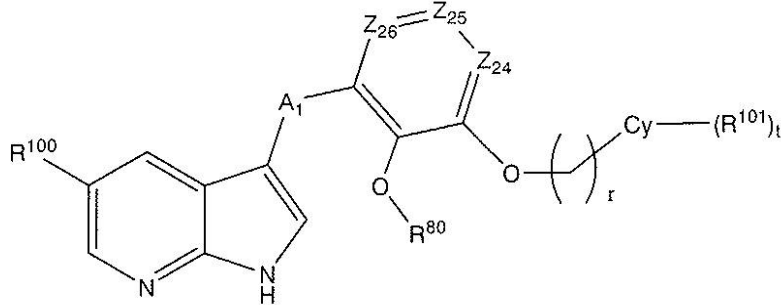
- [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - シクロプロピルメトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 2 - エトキシ - 3 - ( 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - ベンジルオキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 2 - エトキシ - 3 - ( 4 - イミダゾール - 1 - イル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- { 2 - エトキシ - 3 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 3 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 2 - エトキシ - 3 - ( 1 - ピリジン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 2 - エトキシ - 3 - ( ( R ) - 1 - ピリジン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 2 - エトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- { 3 - [ 1 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - エトキシ ] - 2 - エトキシ - フェニル } - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,
- ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノン ,
- ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - メタノン ,
- ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノン ,
- [ 3 - ( 6 - ジエチルアミノ - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル

] - (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) - メタノン,  
 [2-エトキシ-3-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イルメトキシ) - フェニル] - (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) - メタノン, および  
 それらのすべての塩, プロドラッグ, 互変異性体, および異性体  
 からなる群より選択される, 請求項10記載の化合物。

【請求項19】

式IIIC:

【化67】



10

[式中,

$A_1$  は,  $-O-$ ,  $-CR^{40}R^{41}-$ ,  $-C(O)-$  または  $-NR^{48}-$  であり;

$Z_{24}$  は, N または  $CR^{64}$  であり;

$Z_{25}$  は, N または  $CR^{65}$  であり;

$Z_{26}$  は, N または  $CR^{66}$  であり;

Cy は, アリール, ヘテロアリール, シクロアルキル, およびヘテロシクロアルキルからなる群より選択され;

$R^{80}$  は,  $C_{1-3}$  アルキルまたは  $C_{3-5}$  シクロアルキルであり, ここで,  $C_{1-3}$  アルキルは, フルオロおよび  $C_{3-5}$  シクロアルキルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;

$R^{100}$  は, 水素,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{57}$ ,  $-SR^{57}$ ,  $-NR^{48}R^{57}$ ,  $-NR^{48}C(O)R^{57}$ ,  $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ ,  $-S(O)R^{57}$ ,  $-S(O)_2R^{57}$ ,  $-C(O)R^{57}$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$ ,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ , ハロゲン, 低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ

,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{57}$ ,  $-SR^{57}$ ,  $-NR^{48}R^{57}$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$ , シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく,  $R^{100}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールは, 1またはそれ以上の独立した置換基  $R^{101}$  で任意に置換されていてもよく;

$R^{101}$  は, それぞれの場合に独立して,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{57}$ ,  $-SR^{57}$ ,  $-NR^{48}R^{57}$ ,  $-NR^{48}C(O)R^{57}$ ,  $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ ,  $-S(O)R^{57}$ ,  $-S(O)_2R^{57}$ ,  $-C(O)R^{57}$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$ ,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ , ハロゲン, 低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{57}$ ,  $-SR^{57}$ ,  $-NR^{48}R^{57}$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$ , シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく,  $R^{101}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール

20

30

40

50

ル，およびヘテロアリアルは， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-C(O)OH$ ， $-S(O)_2NH_2$ ， $-C(O)NH_2$ ， $-OR^{5,8}$ ， $-SR^{5,8}$ ， $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-NR^{4,8}C(O)R^{5,8}$ ， $-NR^{4,8}S(O)_2R^{5,8}$ ， $-S(O)R^{5,8}$ ， $-S(O)_2R^{5,8}$ ， $-C(O)R^{5,8}$ ， $-C(O)OR^{5,8}$ ， $-C(O)NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,8}$ ，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；

$R^{6,4}$ ， $R^{6,5}$ および $R^{6,6}$ は，独立して，水素，ハロゲン，低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より選択され，ここで，低級アルキルまたは低級アルコキシのアルキル鎖は，フルオロ， $-OH$ ， $-NH_2$ ，低級アルコキシ，フルオロ置換低級アルコキシ，低級アルキルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく，ただし，低級アルコキシの $-O-$ に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり；

$R^{5,7}$ は，それぞれの場合に独立して，低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリアルおよびヘテロアリアルからなる群より選択され，ここで，低級アルキルは，フルオロ，低級アルコキシ，フルオロ置換低級アルコキシ，低級アルキルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノ，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリアル，およびヘテロアリアルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく，ただし， $-OR^{5,7}$ ， $-SR^{5,7}$ ， $-NR^{4,8}R^{5,7}$ ， $-C(O)OR^{5,7}$ ， $-C(O)NR^{4,8}R^{5,7}$ ，または $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,7}$ の $O$ ， $S$ ，または $N$ に結合しているアルキル炭素上の任意の置換は，フルオロ，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリアルまたはヘテロアリアルであり， $R^{5,7}$ としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリアル，およびヘテロアリアルは， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-C(O)OH$ ， $-S(O)_2NH_2$ ， $-C(O)NH_2$ ， $-OR^{5,8}$ ， $-SR^{5,8}$ ， $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-NR^{4,8}C(O)R^{5,8}$ ， $-NR^{4,8}S(O)_2R^{5,8}$ ， $-S(O)_2R^{5,8}$ ， $-C(O)R^{5,8}$ ， $-C(O)OR^{5,8}$ ， $-C(O)NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,8}$ ，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；

$R^{5,8}$ は，それぞれの場合に独立して，低級アルキル，ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリアルからなる群より選択され，ここで，低級アルキルは，フルオロ，低級アルコキシ，フルオロ置換低級アルコキシ，低級アルキルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノ，およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく，ただし， $-OR^{5,8}$ ， $-SR^{5,8}$ ， $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-C(O)OR^{5,8}$ ， $-C(O)NR^{4,8}R^{5,8}$ ，または $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,8}$ の $O$ ， $S$ ，または $N$ に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり，ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリアルは，ハロゲン， $-CN$ ，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；

$R^{4,8}$ は，それぞれの場合に独立して，水素または低級アルキルであり；

$R^{4,9}$ は，水素，低級アルキル，およびフルオロ置換低級アルキルからなる群より選択され；

$r$ は，0，1または2であり；および

$t$ は，0，1，2，または3であり，

ただし，化合物は以下：

10

20

30

40

## 【化 6 8】



のものではない]

の化学構造を有する化合物，そのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体，および異性体。

## 【請求項 20】

A<sub>1</sub> は， - C R<sup>4 0</sup> R<sup>4 1</sup> - または - C ( O ) - である，請求項 19 記載の化合物。

## 【請求項 21】

R<sup>6 4</sup>，R<sup>6 5</sup> および R<sup>6 6</sup> は，独立して，水素，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，低級アルコキシ，およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される，請求項 20 記載の化合物。

## 【請求項 2 2】

R<sup>1 0 0</sup> は、水素、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>5 7</sup>、-SR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-C(O)R<sup>5 7</sup>、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され、ここで、低級アルキルは、フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、R<sup>1 0 0</sup> としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールは、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-OR<sup>5 8</sup>、-SR<sup>5 8</sup>、-NHR<sup>5 8</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 8</sup>、-NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-C(O)R<sup>5 8</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、

請求項 2 1 記載の化合物。

10

## 【請求項 2 3】

Z<sub>2 4</sub> は CR<sup>6 4</sup> であり；  
 Z<sub>2 5</sub> は CR<sup>6 5</sup> であり；  
 Z<sub>2 6</sub> は CR<sup>6 6</sup> であり；  
 R<sup>1 0 0</sup> は、水素、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-OR<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、フルオロ、クロロ、プロモ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-OR<sup>5 8</sup> および -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup> からなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；および

R<sup>1 0 1</sup> は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-OR<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-OR<sup>5 8</sup> および -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup> からなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、

請求項 2 2 記載の化合物。

20

30

## 【請求項 2 4】

化合物は、以下：

[ 3 - ( 4 - クロロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ]  
 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - シクロプロピルメトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、  
 [ 2 - エトキシ - 3 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、

40

50



[ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 3 - ( 2 , 5 - ジメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - ベンジルオキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 4 - イミダゾール - 1 - イル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

{ 2 - エトキシ - 3 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 3 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 1 - ピリジン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( ( R ) - 1 - ピリジン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

{ 3 - [ 1 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - エトキシ ] - 2 - エトキシ - フェニル } - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノン ,

( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - メタノン ,

( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノン ,

[ 3 - ( 6 - ジエチルアミノ - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン , およびそれらのすべての塩 , プロドラッグ , 互変異性体 , および異性体 , からなる群より選択される , 請求項 19 記載の化合物。

10

20

30

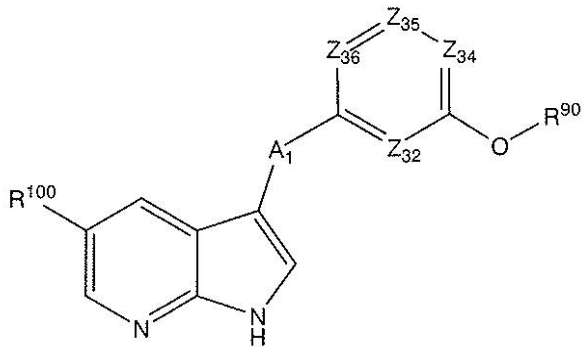
40

50

## 【請求項 25】

式 I V b :

【化 6 9】



10

[ 式中 ,

$A_1$  は ,  $-O-$  ,  $-CR^{40}R^{41}-$  ,  $-C(O)-$  または  $-NR^{48}-$  であり ;

$Z_{32}$  は , N または  $CR^{72}$  であり ;

$Z_{34}$  は , N または  $CR^{74}$  であり ;

$Z_{35}$  は , N または  $CR^{75}$  であり ;

$Z_{36}$  は , N または  $CR^{76}$  であり ;

$R^{100}$  は , 水素 ,  $-OH$  ,  $-NH_2$  ,  $-CN$  ,  $-NO_2$  ,  $-C(O)OH$  ,  $-S(O)_2NH_2$  ,  $-C(O)NH_2$  ,  $-OR^{57}$  ,  $-SR^{57}$  ,  $-NR^{48}R^{57}$  ,  $-NR^{48}C(O)R^{57}$  ,  $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$  ,  $-S(O)R^{57}$  ,  $-S(O)_2R^{57}$  ,  $-C(O)OR^{57}$  ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$  ,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$  , ハロゲン , 低級アルキル , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され , ここで , 低級アルキルは , フルオロ

20

$-OH$  ,  $-NH_2$  ,  $C(O)OH$  ,  $-C(O)NH_2$  ,  $-OR^{57}$  ,  $-SR^{57}$  ,  $-NR^{48}R^{57}$  ,  $-C(O)OR^{57}$  ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$  , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリール , およびヘテロアリールからなる群より選択される 1 または

それ以上の置換基で任意に置換されていてもよく ,  $R^{100}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリール , およびヘテロアリールは , 1 またはそれ以上の独立した置換基  $R^{101}$  で任意に置換されていてもよく ;

30

$R^{72}$  ,  $R^{74}$  ,  $R^{75}$  , および  $R^{76}$  は , 独立して , 水素 , ハロゲン , 低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より選択され , ここで , 低級アルキルまたは低級アルコキシのアルキル鎖は , フルオロ

$-OH$  ,  $-NH_2$  , 低級アルコキシ , フルオロ置換低級アルコキシ , 低級アルキルチオ , フルオロ置換低級アルキルチオ , モノ - アルキルアミノ , ジ - アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ

以上の置換基で任意に置換されていてもよく , ただし , 低級アルコキシの  $-O-$  に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり ;

$R^{90}$  は ,  $C_{2-4}$  アルキル , フルオロ置換  $C_{2-4}$  アルキル , または  $-(CH_2CH_2O)_mR^{91}$  であり ;

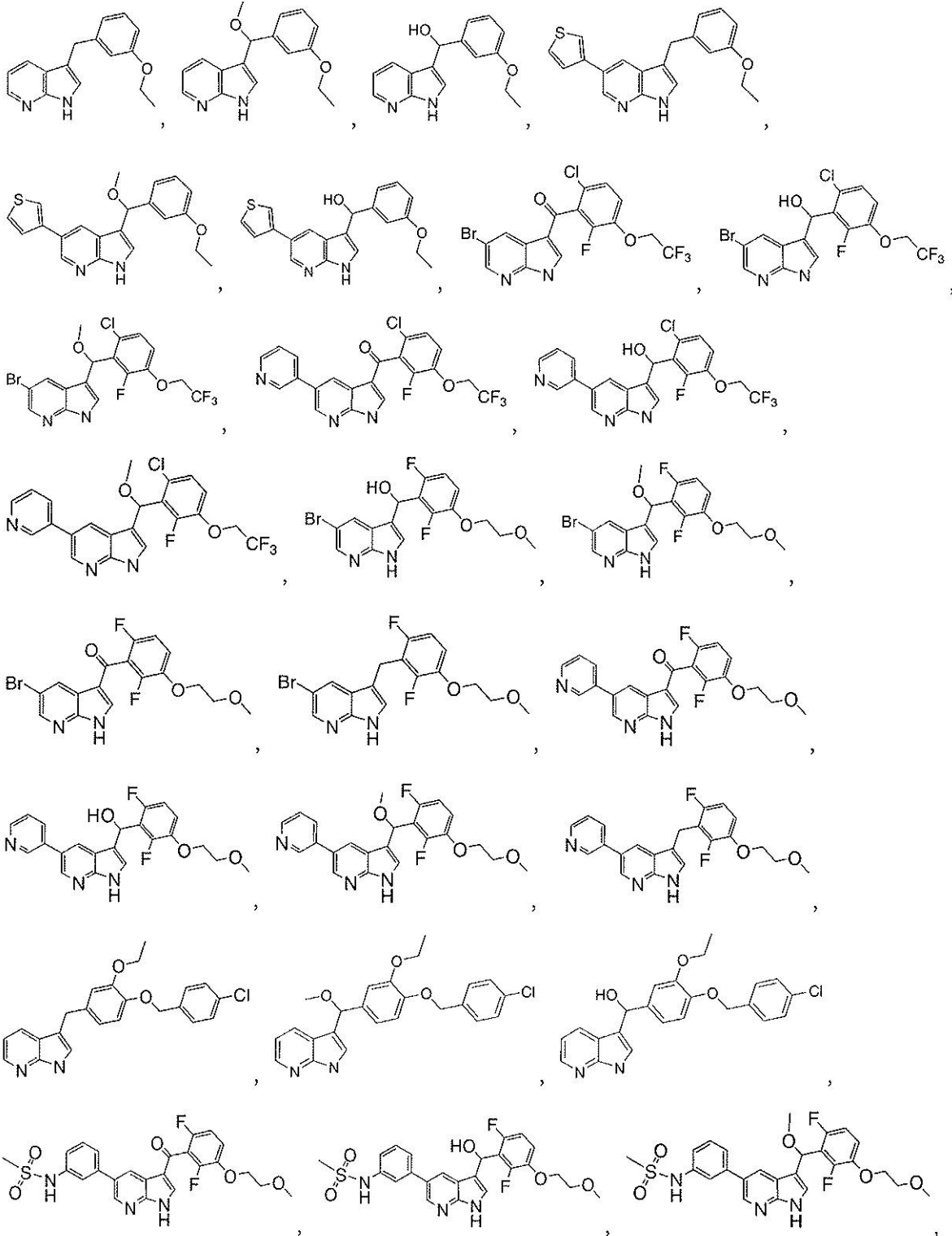
40

$m$  は , 1 , 2 , または 3 であり ; および

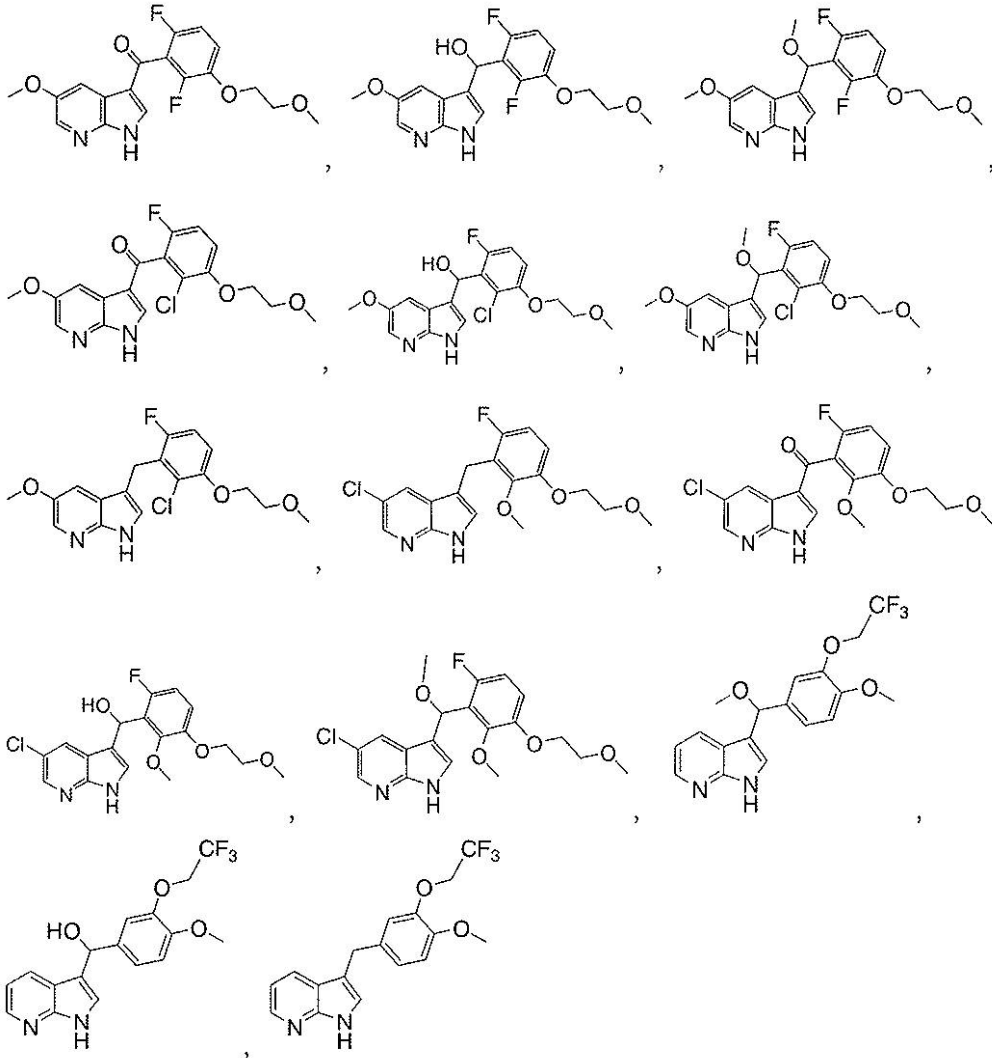
$R^{91}$  は ,  $C_{1-3}$  アルキルまたはフルオロ置換  $C_{1-3}$  アルキルであり ,

ただし化合物は以下

【化 7 0】



## 【化 7 1】



10

20

30

40

50

のものではない]

の化学構造を有する化合物，そのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体，および異性体。

## 【請求項 2 6】

A<sub>1</sub> は -CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup> - または -C(O)- である，請求項 2 5 記載の化合物。

## 【請求項 2 7】

R<sup>7 2</sup>，R<sup>7 4</sup>，R<sup>7 5</sup> および R<sup>7 6</sup> は，独立して，水素，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，低級アルコキシ，およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される，請求項 2 6 記載の化合物。

## 【請求項 2 8】

R<sup>1 0 0</sup> は，水素，-OH，-NH<sub>2</sub>，-CN，-NO<sub>2</sub>，-C(O)OH，-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>，-C(O)NH<sub>2</sub>，-OR<sup>5 7</sup>，-SR<sup>5 7</sup>，-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>，-NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 7</sup>，-NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>，-S(O)R<sup>5 7</sup>，-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>，-C(O)R<sup>5 7</sup>，-C(O)OR<sup>5 7</sup>，-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>，-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>，ハロゲン，低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され，ここで，低級アルキルは，フルオロ，低級アルコキシ，フルオロ置換低級アルコキシ，低級アルキルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノ，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリーール，およびヘテロアリーールからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく，R<sup>1 0 0</sup> としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリーール，またはヘテロアリーール

は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{5,8}$ 、 $-SR^{5,8}$ 、 $-NHR^{5,8}$ 、 $-NR^{4,8}R^{5,8}$ 、 $-NR^{4,8}C(O)R^{5,8}$ 、 $-NR^{4,8}S(O)_2R^{5,8}$ 、 $-S(O)_2R^{5,8}$ 、 $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,8}$ 、 $-C(O)R^{5,8}$ 、 $-C(O)NR^{4,8}R^{5,8}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項27記載の化合物。

【請求項29】

$Z_{3,2}$  は  $CR^{7,2}$  であり；

$Z_{3,4}$  は  $CR^{7,4}$  であり；

$Z_{3,5}$  は  $CR^{7,5}$  であり；

$Z_{3,6}$  は  $CR^{7,6}$  であり；および

$R^{1,0,0}$  は、水素、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{5,7}$ 、 $-NR^{4,8}R^{5,7}$ 、 $-OR^{5,7}$ 、 $-S(O)_2R^{5,7}$ 、フルオロ、クロロ、プロモ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NR^{4,8}R^{5,8}$ 、 $-OR^{5,8}$  および  $-S(O)_2R^{5,8}$  からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項28記載の化合物。

【請求項30】

化合物は以下：

3 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン、

[ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、

[ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、

[ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - メタノン、

3 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンジル ] - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン、

[ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、

5 - クロロ - 3 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン、

3 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン、

[ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、

[ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン、および

それらのすべての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体からなる群より選択される請求項25記載の化合物。

【請求項31】

薬学的に許容しうる担体；および請求項1 - 30のいずれかに記載の化合物を含む組成物。

【請求項32】

$c - fms$ 、 $c - Kit$ 、 $HGK$ 、 $TrkA$ 、および/または $TrkB$ 媒介性疾患または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者を治療する方法であって、被験者

10

20

30

40

50

に有効量の請求項 1 - 30 のいずれかに記載の化合物，または請求項 31 記載の組成物を投与することを含む方法。

【請求項 33】

疾病または状態は，マスト細胞腫瘍，小細胞肺癌，精巣癌，胃腸間質性腫瘍，神経膠芽細胞腫，神経膠星状細胞腫，神経芽細胞腫，女性生殖管の癌腫，神経外胚葉起源の肉腫，結腸直腸癌腫，上皮内癌，神経線維腫症に伴うシュワン細胞新形成，ウイルス腫瘍，急性骨髄性白血病，急性リンパ球性白血病，慢性骨髄性白血病，多発性骨髄腫，肥満細胞症，黒色腫，乳癌，卵巣癌，前立腺癌，膵臓癌，イヌマスト細胞腫瘍，骨髄線維症，骨または他の組織への癌の転移，肥大，喘息，慢性関節リウマチ，アレルギー性鼻炎，多発性硬化症，変形性関節症，炎症性腸症候群，移植拒絶，全身性エリテマトーデス，乾癬，潰瘍性大腸炎，クローン病，慢性閉塞性肺疾患，気腫，川崎病，血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群），多中心性細網組織球症，アテローム性動脈硬化症，I 型糖尿病，II 型糖尿病，インスリン耐性，肥満，糖尿病性網膜症，黄斑変性，高血糖症，肥満，リポリシス，過好酸球増加症，骨粗鬆症，骨折のリスクの増加，パジェット病，高カルシウム血症，感染媒介性骨融解（例えば，骨髄炎），人工関節周囲または摩耗破片媒介性骨融解，子宮内膜症，糸球体腎炎，間質性腎炎，ループス腎炎，尿細管壊死，糖尿病性ネフロパシー，卒中，アルツハイマー病，パーキンソン病，炎症性の痛み，神経障害性の痛み，慢性痛，および骨痛からなる群より選択される，請求項 32 記載の方法。

10

【請求項 34】

請求項 1 - 30 のいずれかに記載の化合物または請求項 31 記載の組成物を含むキット。

20

【請求項 35】

化合物または組成物は，マスト細胞腫瘍，小細胞肺癌，精巣癌，胃腸間質性腫瘍，神経膠芽細胞腫，神経膠星状細胞腫，神経芽細胞腫，女性生殖管の癌腫，神経外胚葉起源の肉腫，結腸直腸癌腫，上皮内癌，神経線維腫症に伴うシュワン細胞新形成，ウイルス腫瘍，急性骨髄性白血病，急性リンパ球性白血病，慢性骨髄性白血病，多発性骨髄腫，肥満細胞症，黒色腫，乳癌，卵巣癌，前立腺癌，膵臓癌，イヌマスト細胞腫瘍，骨髄線維症，骨または他の組織への癌の転移，肥大，喘息，慢性関節リウマチ，アレルギー性鼻炎，多発性硬化症，変形性関節症，炎症性腸症候群，移植拒絶，全身性エリテマトーデス，乾癬，潰瘍性大腸炎，クローン病，慢性閉塞性肺疾患，気腫，川崎病，血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群），多中心性細網組織球症，アテローム性動脈硬化症，I 型糖尿病，II 型糖尿病，インスリン耐性，肥満，糖尿病性網膜症，黄斑変性，高血糖症，肥満，リポリシス，過好酸球増加症，骨粗鬆症，骨折のリスクの増加，パジェット病，高カルシウム血症，感染媒介性骨融解（例えば，骨髄炎），人工関節周囲または摩耗破片媒介性骨融解，子宮内膜症，糸球体腎炎，間質性腎炎，ループス腎炎，尿細管壊死，糖尿病性ネフロパシー，卒中，アルツハイマー病，パーキンソン病，炎症性の痛み，神経障害性の痛み，慢性痛，および骨痛からなる群より選択される医学適応症について認可されている，請求項 34 記載のキット。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

関連特許出願

本出願は，米国特許仮出願 60 / 877, 052（表題“Compounds and Methods for Kinase Modulation, and Indications Therefor”，2006年12月21日出願）に基づく優先権を主張し，米国特許出願 11 / 473, 347（表題“Compounds and Methods for Kinase Modulation, and Indications Therefor”，2006年6月21日出願）に関連する。これは，米国特許仮出願 60 / 731, 528（表題“Compounds and Methods for Kinase Modulation, and Indications The

50

refer", 2005年10月28日出願), および米国特許仮出願60/692, 960(表題"Compounds and Methods for Kinase Modulation, and Indications Therefor", 2005年6月22日出願)に基づく優先権を主張する。これらはすべてその全体をすべての目的のために参照として本明細書に組み込まれる。

#### 【0002】

##### 発明の分野

本発明は、キナーゼおよびキナーゼを調節する化合物およびその用途に関する。特定の態様は、本発明の化合物を用いてキナーゼ活性を調節することによる治療に適合した疾患を企図する。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

##### 発明の背景

本明細書に提供される情報は、読者の理解を助けることのみを意図したものである。提供される情報または引用される参考文献のいずれも、本発明に対する従来技術であると認めるものではない。本明細書に引用される参考文献のそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0004】

レセプター蛋白質キナーゼは、多くの生理学的機能、例えば、細胞の成長および増殖、細胞分化、細胞の発生、細胞分裂、細胞接着、ストレス応答、短距離接触媒介性軸索ガイダンス、転写制御、異常な有糸分裂誘発、血管新生、血管の発生中の異常な内皮細胞-細胞または細胞-マトリクス相互作用、炎症、リンパ造血系幹細胞活性、特定の細菌に対する保護免疫、アレルギー性ぜん息、JNKシグナル伝達経路の活性化に対する異常な組織特異的応答、細胞トランスフォーメーション、記憶、アポトーシス、神経筋シナプスにおける競合活性依存性シナプス修飾、疾患の免疫学的媒介、およびカルシウム制御を調節するかまたはこれに関与する鍵となるシグナル伝達カスケードを制御する。

#### 【0005】

蛋白質キナーゼの異常な制御に伴う特定の病的状態としては、例えば、限定されないが、I型尖頭合指症、急性骨髄性白血病、AIDS誘発性非ホジキンリンパ腫、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、関節炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎、自己免疫疾患、細菌感染、膀胱癌、乳癌、中枢神経系の癌、結腸の癌、子宮内膜の癌、ファローピウス管の癌、胃腸管の癌、卵巣の癌、心不全、慢性骨髄性白血病、結腸癌腫、結腸直腸癌、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、クルゾン症候群、糖尿病、糖尿病性ネフロパシー、気腫、子宮内膜症、類表皮癌、線維性疾患、胃腸間質性腫瘍(GIST)、糸球体腎炎、グレーブズ病、頭部損傷、肝細胞癌、ヒルシュスプルング病、ヒト神経膠腫、免疫不全疾患、炎症性疾患、虚血性脳卒中、ジャクソン・ヴァイス症候群、平滑筋肉腫、白血病、ループス腎炎、悪性黒色腫、悪性腎硬化症、肥満細胞症、マスト細胞腫瘍、結腸の黒色腫、MEN2症候群、代謝性疾患、片頭痛、多発性硬化症、骨髄性増殖性疾患、腎炎、神経変性性疾患、神経外傷性疾患、非小細胞肺癌、臓器移植拒絶、骨粗鬆症、痛み、パーキンソン病、プファイファー症候群、多発性嚢胞腎症、原発性リンパ浮腫、前立腺癌、乾癬、血管再狭窄、慢性関節リウマチ、皮膚および組織瘢痕症、選択的T細胞障害(STD)、重症複合型免疫不全(SCID)、小細胞肺癌、脊髄損傷、扁平上皮癌、全身性エリテマトーデス、精巣癌、血栓性細小血管症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症、X連鎖無ガンマグロブリン血症、ウイルス感染、糖尿病性網膜症、脱毛症、勃起障害、黄斑変性、慢性リンパ球性白血病(PLL)、脊髄形成異常症候群(MDS)、神経線維腫症、および結節硬化症が挙げられる。

#### 【0006】

本出願は、以下の公開特許出願に関連する：WO2004024895、US20040142864、WO2004078923、US20050170431、WO2005028624、US20050164300、およびWO2005062795。これ

10

20

30

40

50

らのそれぞれは、明細書、図面および表を含めて、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】WO2004024895

【特許文献2】US20040142864

【特許文献3】WO2004078923

【特許文献4】US20050170431

【特許文献5】WO2005028624

【特許文献6】US20050164300

【特許文献7】WO2005062795

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

#### 発明の概要

蛋白質キナーゼ、一般に、例えば、限定されないが、Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3, Gsk3, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKKbeta, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Kdr, Kit, LCK, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKCalpha, PKCbeta, PKCtheta, Plk1, Pyk2, Ret, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes, および/または Zap70, ならびにこれらのキナーゼの任意の変異体に対して活性化化合物が企図される。ある観点においては、化合物は、蛋白質キナーゼ、例えば、Fms, Kit, MAP4K4, TrkA, および/または TrkB, ならびにこれらの任意の変異体に対して活性である。ある観点においては、化合物は、下記に説明される式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b のものである。

【0009】

また、本発明により企図されるものは、上述の化合物を上述のキナーゼの活性の制御に関連する疾病および状態の治療に使用する方法である。すなわち、蛋白質キナーゼの調節に関連する治療方法における化合物の使用、ならびに蛋白質キナーゼの調節に関連する治療方法に用いることができる化合物が提供される。

【0010】

ある態様においては、化合物は下記の式 I I a :

10

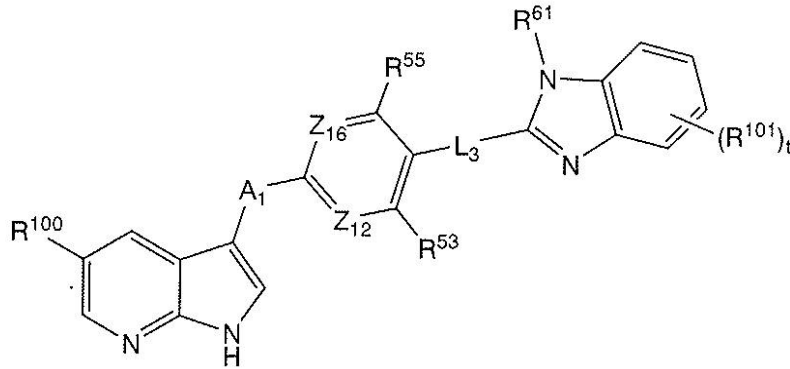
20

30

40



## 【化 1】



式 IIa

10

そのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体，および異性体，

[式中，

A<sub>1</sub> は，-O-，-CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-，-C(O)-または-NR<sup>48</sup>-であり；

Z<sub>12</sub> は，NまたはCR<sup>52</sup>であり；

Z<sub>16</sub> は，NまたはCR<sup>56</sup>であり；

L<sub>3</sub> は，-NR<sup>48</sup>-，-S-，-O-，-NR<sup>48</sup>CH(R<sup>49</sup>)-，-SCH(R<sup>49</sup>)-，-OCH(R<sup>49</sup>)-，-C(O)NR<sup>48</sup>-，-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>48</sup>-，-CH(R<sup>49</sup>)NR<sup>48</sup>-，-CH(R<sup>49</sup>)O-，-CH(R<sup>49</sup>)S-，-NR<sup>48</sup>C(O)-，および-NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>-からなる群より選択され；

R<sup>40</sup> および R<sup>41</sup> は，独立して，水素，フルオロ，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，低級アルコキシ，フルオロ置換低級アルコキシ，低級アルキルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノ，およびシクロアルキルアミノからなる群より選択され；または

R<sup>40</sup> および R<sup>41</sup> は一緒になって，3-7員の単環のシクロアルキルまたは5-7員の単環のヘテロシクロアルキルを形成し，ここで，単環のシクロアルキルまたは単環のヘテロシクロアルキルは，ハロゲン，-OH，-NH<sub>2</sub>，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，低級アルコキシ，フルオロ置換低級アルコキシ，低級アルキルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノ，およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；

R<sup>61</sup> は，水素，低級アルキル，またはフルオロ置換低級アルキルであり；

R<sup>100</sup> は，水素，-OH，-NH<sub>2</sub>，-CN，-NO<sub>2</sub>，-C(O)OH，-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>，-C(O)NH<sub>2</sub>，-OR<sup>57</sup>，-SR<sup>57</sup>，-NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>，-NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>57</sup>，-NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>，-S(O)R<sup>57</sup>，-S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>，-C(O)R<sup>57</sup>，-C(O)OR<sup>57</sup>，-C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>，-S(O)<sub>2</sub>N

R<sup>48</sup>R<sup>57</sup>，ハロゲン，低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリーールおよびヘテロアリーールからなる群より選択され，ここで，低級アルキルは，フルオロ，-OH，-NH<sub>2</sub>，C(O)OH，-C(O)NH<sub>2</sub>，-OR<sup>57</sup>，-SR<sup>57</sup>，-NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>，-C(O)OR<sup>57</sup>，-C(O)NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリーール，およびヘテロアリーールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく，R<sup>100</sup>としての，または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリーール，およびヘテロアリーールは，1またはそれ以上の独立した置換基R<sup>101</sup>で任意に置換されていてもよく；

R<sup>101</sup> は，それぞれの場合に独立して，-OH，-NH<sub>2</sub>，-CN，-NO<sub>2</sub>，-C(O)OH，-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>，-C(O)NH<sub>2</sub>，-OR<sup>57</sup>，-SR<sup>57</sup>，-NR<sup>48</sup>R<sup>57</sup>，-NR<sup>48</sup>C(O)R<sup>57</sup>，-NR<sup>48</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>，-S(O)R<sup>57</sup>，-S(O)<sub>2</sub>R<sup>57</sup>

20

30

40

50

, - S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) O R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , ハロゲン, 低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, - O H , - N H <sub>2</sub> , C ( O ) O H , - C ( O ) N H <sub>2</sub> , - O R <sup>5 7</sup> , - S R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) O R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく, R <sup>1 0 1</sup> としての, または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールは, - O H , - N H <sub>2</sub> , - C N , - N O <sub>2</sub> , - C ( O ) O H , - S ( O ) <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> , - C ( O ) N H <sub>2</sub> , - O R <sup>5 8</sup> , - S R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> C ( O ) R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 8</sup> , - S ( O ) R <sup>5 8</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) O R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;

R <sup>5 3</sup> および R <sup>5 5</sup> は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルまたは低級アルコキシのアルキル鎖は, フルオロ, - O H , - N H <sub>2</sub> , 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノで任意に置換されていてもよく, ただし, 低級アルコキシの - O - に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり;

R <sup>5 2</sup> および R <sup>5 6</sup> は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシ, およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択され;

R <sup>5 7</sup> は, それぞれの場合に独立して, 低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく, ただし - O R <sup>5 7</sup> , - S R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) O R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , または - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> の O , S , または N に結合しているアルキル炭素上の任意の置換は, フルオロ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールまたはヘテロアリールであり, および R <sup>5 7</sup> としての, または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールは, - O H , - N H <sub>2</sub> , - C N , - N O <sub>2</sub> , - C ( O ) O H , - S ( O ) <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> , - C ( O ) N H <sub>2</sub> , - O R <sup>5 8</sup> , - S R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> C ( O ) R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 8</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) O R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;

R <sup>5 8</sup> は, それぞれの場合に独立して, 低級アルキル, ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノ, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく, - O R <sup>5 8</sup> , - S R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) O R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , または - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> の O , S , または N に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり, およびヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは, ハロゲン, - C N , 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換され

ていてもよく；

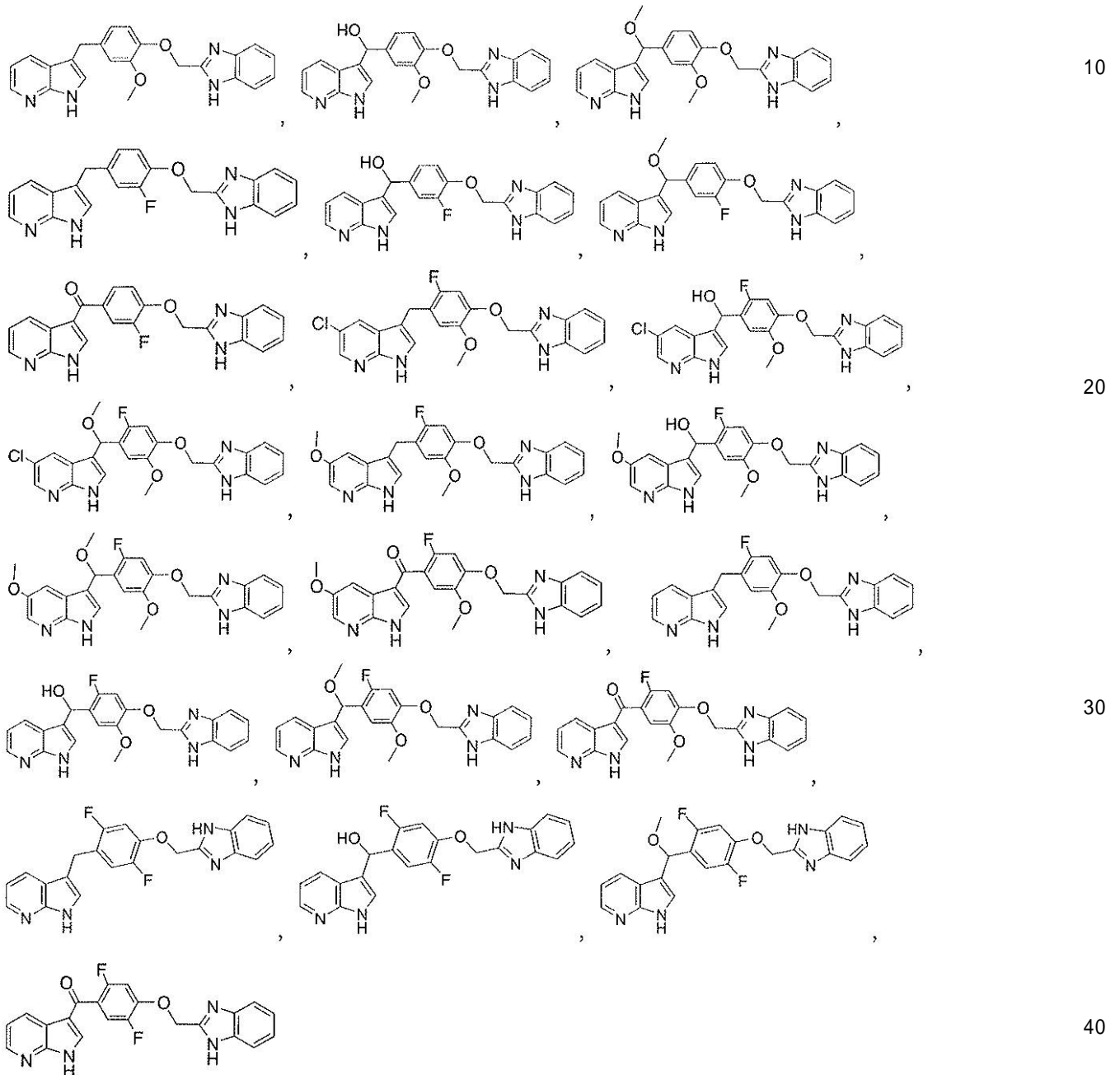
$R^{48}$  は、それぞれの場合に独立して、水素または低級アルキルであり；

$R^{49}$  は、水素、低級アルキル、およびフルオロ置換低級アルキルからなる群より選択され；および

$t$  は、0、1、2、または3であり、

ただし、化合物は以下：

【化2】



のものではない]

にしたがう構造を有する。

【0011】

式 I I a の化合物のある態様においては、 $R^{61}$  は、水素、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり、 $t$  は、0、1、2、3または4であり、ただし、 $t$  が0であるとき、 $R^{61}$  は低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

【0012】

式 I I a の化合物のある態様においては、 $R^{100}$  は、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C$  50

N, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>5 7</sup>,  
 -SR<sup>5 7</sup>, -NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>, -NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 7</sup>, -NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>,  
 -S(O)R<sup>5 7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>, -C(O)R<sup>5 7</sup>, -C(O)OR<sup>5 7</sup>,  
 -C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>, ハロゲン, 低級アルキル, シ  
 クロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選  
 択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコ  
 キシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-  
 アルキルアミノ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリ  
 ールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく  
 , R<sup>1 0 0</sup>としての, または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシク  
 ロアルキル, アリール, およびヘテロアリールは, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>  
 , -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OR<sup>5 8</sup>, -SR<sup>5 8</sup>, -NHR<sup>5 8</sup>, -  
 NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>, -NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 8</sup>, -NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>, -S(O)  
 2 R<sup>5 8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>, -C(O)R<sup>5 8</sup>, -C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>  
 , ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノか  
 らなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

10

## 【0013】

式 I I a の化合物のある態様においては, A<sub>1</sub> は, -CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup> - または -C(O)  
 ) - であり, 好ましくは -CH<sub>2</sub> - または -C(O) - であり, より好ましくは -CH<sub>2</sub>  
 - である。ある態様においては, A<sub>1</sub> は -CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup> - または -C(O) - であり,  
 好ましくは -CH<sub>2</sub> - または -C(O) - であり, より好ましくは -CH<sub>2</sub> - であり, お  
 よび R<sup>5 3</sup> および R<sup>5 5</sup> は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低  
 級アルキル, 低級アルコキシ, およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択さ  
 れる。ある態様においては, L<sub>3</sub> は, -NR<sup>4 8</sup>CH(R<sup>4 9</sup>) - , -SCH(R<sup>4 9</sup>)  
 - , または -OCH(R<sup>4 9</sup>) - であり, 好ましくは -OCH(R<sup>4 9</sup>) - である。ある  
 態様においては, A<sub>1</sub> は, -CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup> - または -C(O) - であり, 好ましくは -  
 CH<sub>2</sub> - または -C(O) - であり, より好ましくは -CH<sub>2</sub> - であり, および L<sub>3</sub> は,  
 -NR<sup>4 8</sup>CH(R<sup>4 9</sup>) - , -SCH(R<sup>4 9</sup>) - , または -OCH(R<sup>4 9</sup>) - であ  
 り, 好ましくは -OCH(R<sup>4 9</sup>) - である。

20

## 【0014】

式 I I a の化合物のある態様においては, R<sup>6 1</sup> は, 水素, 低級アルキル, またはフル  
 オロ置換低級アルキルであり, t は, 0, 1, 2, 3 または 4 であり, ただし, t が 0 で  
 あるとき, R<sup>6 1</sup> は, 低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり, A<sub>1</sub> は, -  
 CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup> - または -C(O) - であり, 好ましくは -CH<sub>2</sub> - または -C(O) -  
 であり, より好ましくは -CH<sub>2</sub> - である。ある態様においては, R<sup>6 1</sup> は, 水素, 低級  
 アルキル, またはフルオロ置換低級アルキルであり, t は, 0, 1, 2, 3 または 4 であ  
 り, ただし, t が 0 であるとき, R<sup>6 1</sup> は低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル  
 であり, A<sub>1</sub> は, -CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup> - または -C(O) - であり, 好ましくは -CH<sub>2</sub> -  
 または -C(O) - であり, より好ましくは -CH<sub>2</sub> - であり, および R<sup>5 3</sup> および R<sup>5 5</sup>  
 は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アル  
 コキシ, およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。ある態様におい  
 ては, R<sup>6 1</sup> は, 水素, 低級アルキル, またはフルオロ置換低級アルキルであり, t は,  
 0, 1, 2, 3 または 4 であり, ただし, t が 0 であるとき, R<sup>6 1</sup> は, 低級アルキルま  
 たはフルオロ置換低級アルキルであり, L<sub>3</sub> は, -NR<sup>4 8</sup>CH(R<sup>4 9</sup>) - , -SCH  
 (R<sup>4 9</sup>) - , または -OCH(R<sup>4 9</sup>) - であり, 好ましくは -OCH(R<sup>4 9</sup>) - だ  
 である。ある態様においては, R<sup>6 1</sup> は, 水素, 低級アルキル, またはフルオロ置換低級ア  
 ルキルであり, t は, 0, 1, 2, 3 または 4 であり, ただし, t が 0 であるとき, R<sup>6 1</sup>  
 は低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり, A<sub>1</sub> は, -CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup> -  
 または -C(O) - であり, 好ましくは -CH<sub>2</sub> - または -C(O) - であり, より好ま  
 しくは -CH<sub>2</sub> - であり, および L<sub>3</sub> は, -NR<sup>4 8</sup>CH(R<sup>4 9</sup>) - , -SCH(R<sup>4 9</sup>) -

30

40

50

<sup>9</sup>) - , または - O C H ( R <sup>4 9</sup> ) - であり , 好ましくは - O C H ( R <sup>4 9</sup> ) - である。

【 0 0 1 5 】

式 I I a の化合物のある態様においては , R <sup>1 0 0</sup> は , 水素 , - O H , - N H <sub>2</sub> , - C N , - N O <sub>2</sub> , - C ( O ) O H , - S ( O ) <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> , - C ( O ) N H <sub>2</sub> , - O R <sup>5 7</sup> , - S R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> C ( O ) R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 7</sup> , - S ( O ) R <sup>5 7</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) O R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , ハロゲン , 低級アルキル , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され , ここで , 低級アルキルは , フルオロ , 低級アルコキシ , フルオロ置換低級アルコキシ , 低級アルキルチオ , フルオロ置換低級アルキルチオ , モノ - アルキルアミノ , ジ - アルキルアミノ , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリール , およびヘテロアリールからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく , R <sup>1 0 0</sup> としての , または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリール , およびヘテロアリールは , - O H , - N H <sub>2</sub> , - C N , - N O <sub>2</sub> , - S ( O ) <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> , - C ( O ) N H <sub>2</sub> , - O R <sup>5 8</sup> , - S R <sup>5 8</sup> , - N H R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> C ( O ) R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 8</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 8</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , ハロゲン , 低級アルキル , フルオロ置換低級アルキル , およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく ; A <sub>1</sub> は - C R <sup>4 0</sup> R <sup>4 1</sup> - または - C ( O ) - であり , 好ましくは - C H <sub>2</sub> - または - C ( O ) - であり , より好ましくは - C H <sub>2</sub> - である。

10

20

【 0 0 1 6 】

式 I I a の化合物のある態様においては , R <sup>1 0 0</sup> は , 水素 , - O H , - N H <sub>2</sub> , - C N , - N O <sub>2</sub> , - C ( O ) O H , - S ( O ) <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> , - C ( O ) N H <sub>2</sub> , - O R <sup>5 7</sup> , - S R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> C ( O ) R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 7</sup> , - S ( O ) R <sup>5 7</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) O R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , ハロゲン , 低級アルキル , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され , ここで , 低級アルキルは , フルオロ , 低級アルコキシ , フルオロ置換低級アルコキシ , 低級アルキルチオ , フルオロ置換低級アルキルチオ , モノ - アルキルアミノ , ジ - アルキルアミノ , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリール , およびヘテロアリールからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく , R <sup>1 0 0</sup> としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリール , およびヘテロアリールは , - O H , - N H <sub>2</sub> , - C N , - N O <sub>2</sub> , - S ( O ) <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> , - C ( O ) N H <sub>2</sub> , - O R <sup>5 8</sup> , - S R <sup>5 8</sup> , - N H R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> C ( O ) R <sup>5 8</sup> , - N R <sup>4 8</sup> S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 8</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 8</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) R <sup>5 8</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 8</sup> , ハロゲン , 低級アルキル , フルオロ置換低級アルキル , およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく ; A <sub>1</sub> は , - C R <sup>4 0</sup> R <sup>4 1</sup> - または - C ( O ) - であり , 好ましくは - C H <sub>2</sub> - または - C ( O ) - であり , より好ましくは - C H <sub>2</sub> - であり ; および R <sup>5 3</sup> および R <sup>5 5</sup> は , 独立して , 水素 , ハロゲン , 低級アルキル , フルオロ置換低級アルキル , 低級アルコキシ , およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。

30

40

【 0 0 1 7 】

式 I I a の化合物のある態様においては , R <sup>1 0 0</sup> は , 水素 , - O H , - N H <sub>2</sub> , - C N , - N O <sub>2</sub> , - C ( O ) O H , - S ( O ) <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> , - C ( O ) N H <sub>2</sub> , - O R <sup>5 7</sup> , - S R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> C ( O ) R <sup>5 7</sup> , - N R <sup>4 8</sup> S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 7</sup> , - S ( O ) R <sup>5 7</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) O R <sup>5 7</sup> , - C ( O ) N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , - S ( O ) <sub>2</sub> N R <sup>4 8</sup> R <sup>5 7</sup> , ハロゲン , 低級アルキル , シクロアルキル , ヘテロシクロアルキル , アリールおよびヘテロアリールからなる群より選

50

択され、ここで、低級アルキルは、フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、 $R^{100}$ としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NHR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく； $L_3$ は、 $-NR^{48}CH(R^{49})-$ 、 $-SCH(R^{49})-$ 、または $-OCH(R^{49})-$ であり、好ましくは $-OCH(R^{49})-$ である。

10

## 【0018】

式 I I a の化合物のある態様においては、 $R^{100}$ は、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{57}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ 、 $-S(O)R^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、 $-C(O)R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、低級アルキルは、フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、 $R^{100}$ としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NHR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく； $A_1$ は、 $-CR^{40}R^{41}-$ または $-C(O)-$ であり、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり、より好ましくは $-CH_2-$ であり；および $L_3$ は、 $-NR^{48}CH(R^{49})-$ 、 $-SCH(R^{49})-$ 、または $-OCH(R^{49})-$ であり、好ましくは $-OCH(R^{49})-$ である。

20

30

## 【0019】

式 I I a の化合物のある態様においては、 $R^{100}$ は、水素、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、フルオロ、クロロ、ブromo、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-OR^{58}$ および $-S(O)_2R^{58}$ からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。ある態様においては、 $R^{100}$ は、水素、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、フルオロ、クロロ、ブromo、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-OR^{58}$ および $-S(O)_2R^{58}$ からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく； $R^{10}$

40

50

<sup>1</sup> は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-OR<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-OR<sup>5 8</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0020】

式 I I a の化合物のある態様においては、A<sub>1</sub> は -CH<sub>2</sub>- であり；L<sub>3</sub> は -OCH(R<sup>4 9</sup>)- であり；R<sup>1 0 0</sup> は、水素、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-OR<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、フルオロ、クロロ、ブromo、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-OR<sup>5 8</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；Z<sub>1 2</sub> はCR<sup>5 2</sup>であり；Z<sub>1 6</sub> はCR<sup>5 6</sup>であり；R<sup>1 0 1</sup> は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)NH<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>5 7</sup>、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-OR<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>、-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>、-OR<sup>5 8</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；およびR<sup>5 2</sup>、R<sup>5 3</sup>、R<sup>5 5</sup>およびR<sup>5 6</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。

【0021】

式 I I a の化合物の上述の態様のいずれかのうちのある態様においては、Z<sub>1 2</sub> およびZ<sub>1 6</sub> の両方はNであり、また、Z<sub>1 2</sub> またはZ<sub>1 6</sub> の一方はNであり、Z<sub>1 2</sub> またはZ<sub>1 6</sub> の他方はCR<sup>5 2</sup>またはCR<sup>5 6</sup>であり、好ましくはZ<sub>1 2</sub> はCR<sup>5 2</sup>であり、Z<sub>1 6</sub> はCR<sup>5 6</sup>である。

【0022】

式 I I a の化合物の1つの態様においては、化合物は、以下：

2 - [5 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - フルオロ - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2099) ,

2 - [4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2100) ,

2 - [2, 5 - ジフルオロ - 4 - (5 - メトキシ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2101) ,

2 - [3, 5 - ジフルオロ - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2102) ,

2 - [5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2103) ,

2 - [5 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2104) ,

10

20

30

40

50

- 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジフルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 5 ) ,
- 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 6 ) ,
- 2 - [ 4 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 7 ) ,
- 2 - { 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 8 ) ,
- 2 - { 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 9 ) ,
- 2 - { 1 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシ ] - エチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 1 0 ) ,
- 6 - クロロ - 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 1 1 ) ,
- 6 - クロロ - 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 1 2 ) ,
- 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 1 3 ) ,
- 2 - [ 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 1 4 ) ,
- 2 - [ 5 - フルオロ - 4 - ( 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 1 5 ) ,
- 2 - [ 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 1 6 ) ,
- 2 - { 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 1 7 ) ,
- 2 - { 4 - [ ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メトキシ - メチル ] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 6 8 ) ,
- [ 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル ] - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 6 9 ) ,
- 2 - [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 5 - メタンシルホニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 7 0 ) ,
- 3 - [ 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 2 1 7 1 ) ,
- 5 , 6 - ジクロロ - 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3

10

20

30

40

50



- イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 7 2 ) ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホン酸ジメチルアミド ( P - 2 1 7 3 ) ,

3 - [ 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( P - 2 1 7 4 ) ,

3 - [ 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( P - 2 1 7 5 ) ,

2 - { 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - [ 5 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 7 6 ) ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 7 7 ) ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 7 8 ) ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 7 9 ) ,

2 - { 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシ ] - エチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 8 0 ) ,

2 - [ 4 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 8 1 ) ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 5 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 8 2 ) ,

5 - クロロ - 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 8 4 ) ,

3 - [ 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( P - 2 1 8 5 )

,  
2 - [ 5 - フルオロ - 4 - ( 5 - メタンシルホニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 8 6 ) , および

それらのすべての塩, プロドラッグ, 互変異性体, および異性体, からなる群より選択される。

#### 【 0 0 2 3 】

ある態様においては, 式 I I a の化合物は, 下記の準一般構造式 I I b :

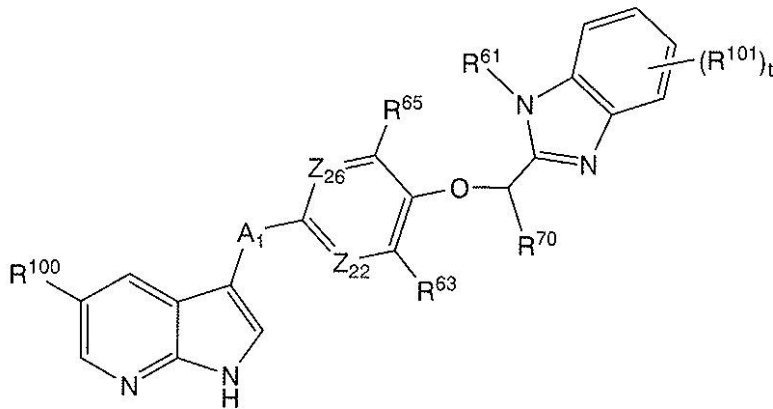
10

20

30

40

## 【化3】



式 IIb

10

そのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体，および異性体，

[ 式中，

$A_1$ ， $R^{100}$ ， $R^{101}$  および  $t$  は，式 I I a について定義したとおりであり；

$Z_{22}$  は N または  $CR^{62}$  であり；

$Z_{26}$  は N または  $CR^{66}$  であり；

$R^{62}$ ， $R^{63}$ ， $R^{65}$  および  $R^{66}$  は，独立して，水素，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，低級アルコキシ，およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択され；および

$R^{70}$  および  $R^{61}$  は，独立して，水素，低級アルキル，またはフルオロ置換低級アルキルである]

にしたがう構造を有する。

## 【0024】

式 I I b の化合物のある態様においては， $R^{61}$  は，水素，低級アルキル，またはフルオロ置換低級アルキルであり， $t$  は，0，1，2，3 または 4 であり，ただし， $t$  が 0 であるとき， $R^{61}$  は低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

30

## 【0025】

式 I I b の化合物のある態様においては， $R^{100}$  は，水素， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-C(O)OH$ ， $-S(O)_2NH_2$ ， $-C(O)NH_2$ ， $-OR^{57}$ ， $-SR^{57}$ ， $-NR^{48}R^{57}$ ， $-NR^{48}C(O)R^{57}$ ， $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ ， $-S(O)R^{57}$ ， $-S(O)_2R^{57}$ ， $-C(O)R^{57}$ ， $-C(O)OR^{57}$ ， $-C(O)NR^{48}R^{57}$ ， $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ ，ハロゲン，低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され，ここで，低級アルキルは，フルオロ，低級アルコキシ，フルオロ置換低級アルコキシ，低級アルキルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノ，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリール，およびヘテロアリールからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく， $R^{100}$  としての，または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリール，およびヘテロアリールは， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-S(O)_2NH_2$ ， $-C(O)NH_2$ ， $-OR^{58}$ ， $-SR^{58}$ ， $-NHR^{58}$ ， $-NR^{48}R^{58}$ ， $-NR^{48}C(O)R^{58}$ ， $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ ， $-S(O)_2R^{58}$ ， $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ ， $-C(O)R^{58}$ ， $-C(O)NR^{48}R^{58}$ ，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。ある態様においては， $R^{100}$  は，水素， $-CN$ ， $-C(O)OH$ ， $-C(O)OR^{57}$ ， $-NR^{48}R^{57}$ ， $-OR^{57}$ ， $-S(O)_2R^{57}$ ，フルオロ，クロロ，プロモ，低級ア

40

50

ルキル，フルオロ置換低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され，ここで，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリールまたはヘテロアリールは，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル， $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-OR^{5,8}$  および  $-S(O)_2R^{5,8}$  からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

## 【0026】

式 I I b の化合物のある態様においては， $A_1$  は  $-CR^{4,0}R^{4,1}$  - または  $-C(O)$  - であり，好ましくは  $-CH_2-$  または  $-C(O)-$  である。ある態様においては， $A_1$  は  $-CR^{4,0}R^{4,1}$  - または  $-C(O)-$  であり，好ましくは  $-CH_2-$  または  $-C(O)$  - であり， $Z_{2,2}$  は  $CR^{6,2}$  であり，および  $Z_{2,6}$  は  $CR^{6,6}$  である。

10

## 【0027】

式 I I b の化合物のある態様においては， $R^{6,1}$  は，水素，低級アルキル，またはフルオロ置換低級アルキルであり， $t$  は，0，1，2，3または4であり，ただし， $t$  が0であるとき， $R^{6,1}$  は，低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり， $A_1$  は  $-CR^{4,0}R^{4,1}$  - または  $-C(O)-$  であり，好ましくは  $-CH_2-$  または  $-C(O)-$  である。ある態様においては， $R^{6,1}$  は，水素，低級アルキル，またはフルオロ置換低級アルキルであり， $t$  は，0，1，2，3または4であり，ただし， $t$  が0であるとき， $R^{6,1}$  は，低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり， $A_1$  は  $-CR^{4,0}R^{4,1}$  - または  $-C(O)-$  であり，好ましくは  $-CH_2-$  または  $-C(O)-$  であり， $Z_{2,2}$  は  $CR^{6,2}$  であり， $Z_{2,6}$  は  $CR^{6,6}$  である。

20

## 【0028】

式 I I b の化合物のある態様においては， $R^{1,0,0}$  は，水素， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-C(O)OH$ ， $-S(O)_2NH_2$ ， $-C(O)NH_2$ ， $-OR^{5,7}$ ， $-SR^{5,7}$ ， $-NR^{4,8}R^{5,7}$ ， $-NR^{4,8}C(O)R^{5,7}$ ， $-NR^{4,8}S(O)_2R^{5,7}$ ， $-S(O)R^{5,7}$ ， $-S(O)_2R^{5,7}$ ， $-C(O)R^{5,7}$ ， $-C(O)OR^{5,7}$ ， $-C(O)NR^{4,8}R^{5,7}$ ， $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,7}$ ，ハロゲン，低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され，ここで，低級アルキルは，フルオロ，低級アルコキシ，フルオロ置換低級アルコキシ，低級アルキルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノ，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリール，およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく， $R^{1,0,0}$  としての，または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリール，およびヘテロアリールは， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-S(O)_2NH_2$ ， $-C(O)NH_2$ ， $-OR^{5,8}$ ， $-SR^{5,8}$ ， $-NHR^{5,8}$ ， $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-NR^{4,8}C(O)R^{5,8}$ ， $-NR^{4,8}S(O)_2R^{5,8}$ ， $-S(O)_2R^{5,8}$ ， $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-C(O)R^{5,8}$ ， $-C(O)NR^{4,8}R^{5,8}$ ，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく； $A_1$  は  $-CR^{4,0}R^{4,1}$  - または  $-C(O)-$  であり，好ましくは  $-CH_2-$  であり；および  $R^{1,0,1}$  は， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-C(O)OH$ ， $-C(O)NH_2$ ， $-S(O)_2NH_2$ ， $-C(O)OR^{5,7}$ ， $-NR^{4,8}R^{5,7}$ ， $-OR^{5,7}$ ， $-S(O)_2R^{5,7}$ ， $-C(O)NR^{4,8}R^{5,7}$ ， $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,7}$ ，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され，ここで，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリールまたはヘテロアリールは，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル， $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-OR^{5,8}$  および  $-S(O)_2R^{5,8}$  からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

30

40

## 【0029】

式 I I b の化合物のある態様においては， $R^{1,0,0}$  は，水素， $-CN$ ， $-C(O)OH$ ， $-C(O)OR^{5,7}$ ， $-NR^{4,8}R^{5,7}$ ， $-OR^{5,7}$ ， $-S(O)_2R^{5,7}$ ，フルオロ

50

、クロロ、プロモ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NR^{4,8}R^{5,8}$ 、 $-OR^{5,8}$ および $-S(O)_2R^{5,8}$ からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく； $A_1$ は $-CR^{4,0}R^{4,1}$ または $-C(O)-$ であり、好ましくは $-CH_2-$ であり； $R^{1,0,1}$ は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2-$ 、 $-C(O)OR^{5,7}$ 、 $-NR^{4,8}R^{5,7}$ 、 $-OR^{5,7}$ 、 $-S(O)_2R^{5,7}$ 、 $-C(O)NR^{4,8}R^{5,7}$ 、 $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,7}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NR^{4,8}R^{5,8}$ 、 $-OR^{5,8}$ および $-S(O)_2R^{5,8}$ からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく； $Z_{2,2}$ は $CR^{6,2}$ であり；および $Z_{2,6}$ は $CR^{6,6}$ である。

10

20

30

50

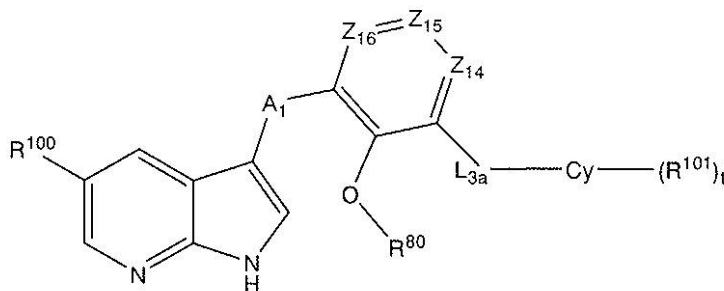
## 【0030】

式IIIbの化合物の上述の態様のいずれかのうちのある態様においては、 $Z_{2,2}$ および $Z_{2,6}$ の両方ともNであり、また、 $Z_{2,2}$ または $Z_{2,6}$ の一方はNであり、 $Z_{2,2}$ または $Z_{2,6}$ の他方は $CR^{6,2}$ または $CR^{6,6}$ であり、好ましくは $Z_{2,2}$ は $CR^{6,2}$ であり、 $Z_{2,6}$ は $CR^{6,6}$ である。

## 【0031】

ある態様においては、化合物は、下記の式IIIa：

## 【化4】



式 IIIa

そのすべての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体

[式中、

$Z_{1,4}$ はNまたは $CR^{5,4}$ であり；

$Z_{1,5}$ はNまたは $CR^{5,5}$ であり；

Cyは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルからなる群より選択され；

$L_{3,a}$ は、 $-NR^{4,8}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{4,8}CH(R^{4,9})-$ 、 $-SCH(R^{4,9})-$ 、 $-OCH(R^{4,9})-$ 、 $-C(O)NR^{4,8}-$ 、 $-S(O)_2NR^{4,8}-$ 、 $-CH(R^{4,9})NR^{4,8}-$ 、 $-CH(R^{4,9})O-$ 、 $-CH(R^{4,9})S-$ 、 $-NR^{4,8}C(O)-$ 、および $-NR^{4,8}S(O)_2-$ からなる群より選択され；

$R^{8,0}$ は $C_{1-3}$ アルキルまたは $C_{3-5}$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_{1-3}$ アルキルは、フルオロおよび $C_{3-5}$ シクロアルキルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；

$R^{5,4}$ および $R^{5,5}$ は、独立して、水素、ハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より選択され、ここで、低級アルキルまたは低級アルコキシのアルキル鎖は、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アル

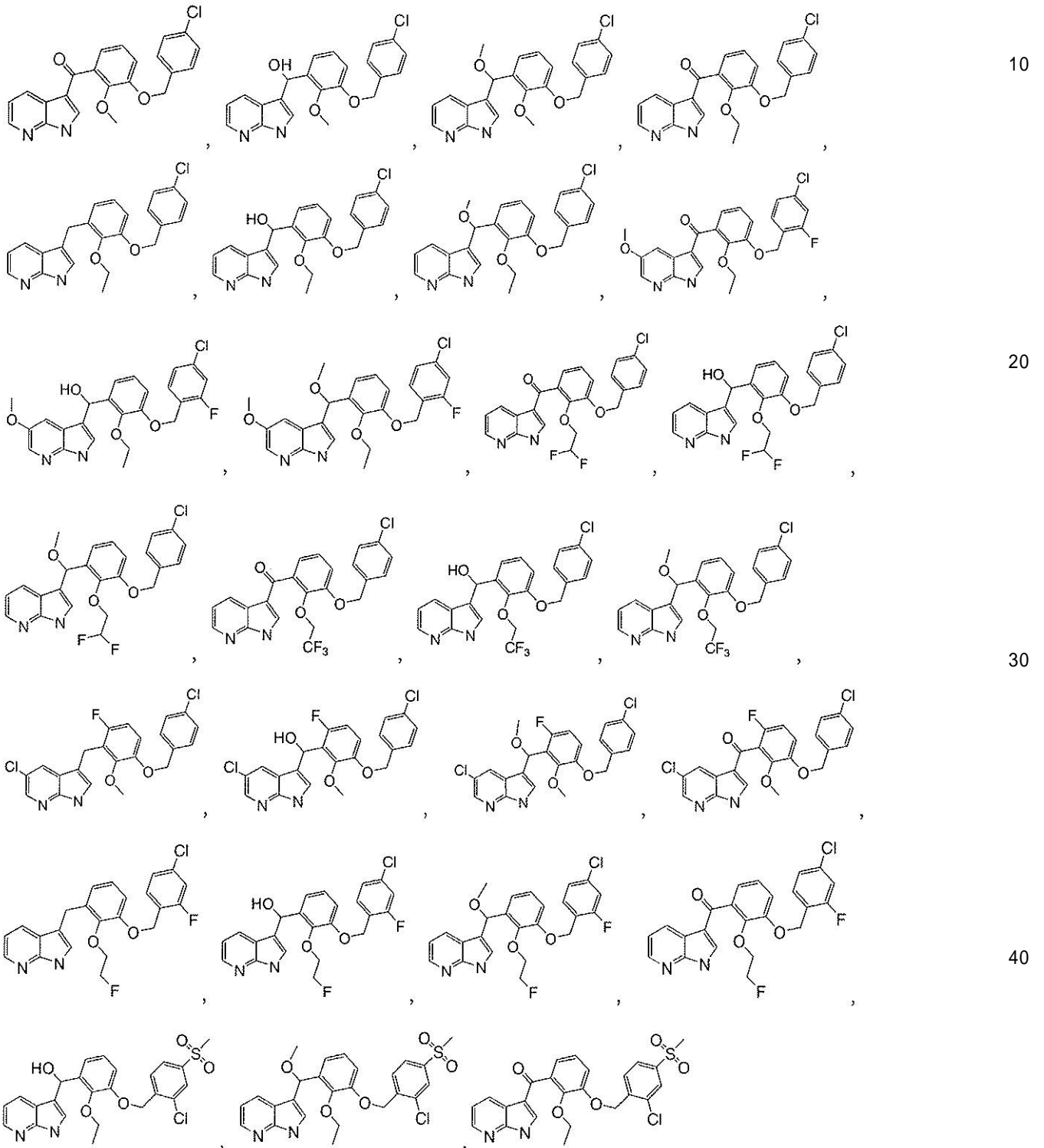
40

50

キルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ - アルキルアミノ，ジ - アルキルアミノ  
 またはシクロアルキルアミノで任意に置換されていてもよく，ただし，低級アルコキシの  
 - O - に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり；および  
 A<sub>1</sub>，Z<sub>16</sub>，R<sup>48</sup>，R<sup>49</sup>，R<sup>100</sup>，R<sup>101</sup>およびtは，式I Iaについて定義  
 したとおりであり，

ただし，化合物は以下：

【化5】



のものではない]  
 にしたがう構造を有する。

【0032】

式 I I I a の化合物のある態様においては，C y はヘテロアリアルである。

【0033】

式 I I I a の化合物のある態様においては，R<sup>1 0 0</sup> i は，水素，-OH，-NH<sub>2</sub>，  
-CN，-NO<sub>2</sub>，-C(O)OH，-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>，-C(O)NH<sub>2</sub>，-OR<sup>5 7</sup>  
7，-SR<sup>5 7</sup>，-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>，-NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 7</sup>，-NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>  
R<sup>5 7</sup>，-S(O)R<sup>5 7</sup>，-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>，-C(O)R<sup>5 7</sup>，-C(O)OR<sup>5 7</sup>  
7，-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>，-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>，ハロゲン，低級アルキル  
，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリアルおよびヘテロアリアルからなる群より  
選択され，ここで，低級アルキルは，フルオロ，低級アルコキシ，フルオロ置換低級アル  
コキシ，低級アルキルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ-アルキルアミノ，  
ジ-アルキルアミノ，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリアル，およびヘテロ  
アリアルからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていても  
よく，R<sup>1 0 0</sup>としての，または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル，ヘテロ  
シクロアルキル，アリアル，またはヘテロアリアルは，-OH，-NH<sub>2</sub>，-CN，-N  
O<sub>2</sub>，-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>，-C(O)NH<sub>2</sub>，-OR<sup>5 8</sup>，-SR<sup>5 8</sup>，-NHR<sup>5 8</sup>  
，-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>，-NR<sup>4 8</sup>C(O)R<sup>5 8</sup>，-NR<sup>4 8</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>，-S(O)  
2R<sup>5 8</sup>，-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>，-C(O)R<sup>5 8</sup>，-C(O)NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>  
5 8，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，およびシクロアルキルアミ  
ノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。  
ある態様においては，R<sup>1 0 0</sup>は，水素，-CN，-C(O)OH，-C(O)OR<sup>5 7</sup>  
7，-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 7</sup>，-OR<sup>5 7</sup>，-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 7</sup>，フルオロ，クロロ，プロモ，低  
級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリ  
ールおよびヘテロアリアルからなる群より選択され，ここで，シクロアルキル，ヘテロシ  
クロアルキル，アリアルまたはヘテロアリアルは，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置  
換低級アルキル，-NR<sup>4 8</sup>R<sup>5 8</sup>，-OR<sup>5 8</sup>および-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5 8</sup>からなる群より  
選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0034】

式 I I I a の化合物のある態様においては，A<sub>1</sub>は-CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup>-または-C(O)  
-であり，好ましくは-C(O)-。ある態様においては，A<sub>1</sub>は-CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup>-  
または-C(O)-であり，好ましくは-C(O)-であり，およびR<sup>5 4</sup>およびR<sup>5 5</sup>  
30 は，独立して，水素，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，低級アルコ  
キシ，およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。ある態様において  
は，L<sub>3</sub>は-NR<sup>4 8</sup>CH(R<sup>4 9</sup>)-，-SCH(R<sup>4 9</sup>)-，または-OCH(R<sup>4 9</sup>)  
9)-であり，好ましくは-OCH(R<sup>4 9</sup>)-である。ある態様においては，A<sub>1</sub>は-C  
R<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup>-または-C(O)-であり，好ましくは-C(O)-であり，およびL  
3は-NR<sup>4 8</sup>CH(R<sup>4 9</sup>)-，-SCH(R<sup>4 9</sup>)-であり，または-OCH(R<sup>4 9</sup>)  
9)-であり，好ましくは-OCH(R<sup>4 9</sup>)-である。

【0035】

式 I I I a の化合物のある態様においては，C y はヘテロアリアルであり，A<sub>1</sub>は-C  
R<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup>-または-C(O)-であり，好ましくは-C(O)-である。ある態様に  
40 においては，C y はヘテロアリアルであり，A<sub>1</sub>は-CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup>-または-C(O)-  
であり，好ましくは-C(O)-であり，およびR<sup>5 4</sup>およびR<sup>5 5</sup>は，独立して，水素  
，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，低級アルコキシ，およびフルオ  
ロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。ある態様においては，C y はヘテロア  
リアルであり，L<sub>3</sub>は，-NR<sup>4 8</sup>CH(R<sup>4 9</sup>)-，-SCH(R<sup>4 9</sup>)-，または-O  
CH(R<sup>4 9</sup>)-であり，好ましくは-OCH(R<sup>4 9</sup>)-である。ある態様において  
は，C y はヘテロアリアルであり，A<sub>1</sub>は-CR<sup>4 0</sup>R<sup>4 1</sup>-または-C(O)-であり  
，好ましくは-C(O)-であり，およびL<sub>3</sub>は-NR<sup>4 8</sup>CH(R<sup>4 9</sup>)-，-SCH  
(R<sup>4 9</sup>)-，または-OCH(R<sup>4 9</sup>)-であり，好ましくは-OCH(R<sup>4 9</sup>)-で  
ある。

10

20

30

40

50

## 【0036】

式 I I I a の化合物のある態様においては、 $R^{100}$  は、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{57}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ 、 $-S(O)R^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、 $-C(O)R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、低級アルキルは、フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、 $R^{100}$  としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NHR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく； $A_1$  は  $-CR^{40}R^{41}$  - または  $-C(O)-$  であり、好ましくは  $-C(O)-$  である。

10

20

## 【0037】

式 I I I a の化合物のある態様においては、 $R^{100}$  は、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{57}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ 、 $-S(O)R^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、 $-C(O)R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、低級アルキルは、フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、 $R^{100}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{58}$ 、 $-SR^{58}$ 、 $-NHR^{58}$ 、 $-NR^{48}R^{58}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{58}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2R^{58}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ 、 $-C(O)R^{58}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{58}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく； $A_1$  は、 $-CR^{40}R^{41}$  - または  $-C(O)-$  であり、好ましくは  $-C(O)-$  であり；および  $R^{54}$  および  $R^{55}$  は、独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。

30

40

## 【0038】

式 I I I a の化合物のある態様においては、 $R^{100}$  は、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{57}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ 、 $-S(O)R^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、 $-C(O)R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、低級アルキルは、フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-

50

- アルキルアミノ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく,  $R^{100}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, またはヘテロアリールは,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{58}$ ,  $-SR^{58}$ ,  $-NHR^{58}$ ,  $-NR^{48}R^{58}$ ,  $-NR^{48}C(O)R^{58}$ ,  $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ ,  $-S(O)_2R^{58}$ ,  $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ ,  $-C(O)R^{58}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{58}$ , ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;  $L_3$  は,  $-NR^{48}CH(R^{49})-$ ,  $-SCH(R^{49})-$ , または  $-OCH(R^{49})-$  であり, 好ましくは  $-OCH(R^{49})-$  である。

10

【0039】

式 I I I a の化合物のある態様においては,  $R^{100}$  は, 水素,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{57}$ ,  $-SR^{57}$ ,  $-NR^{48}R^{57}$ ,  $-NR^{48}C(O)R^{57}$ ,  $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ ,  $-S(O)R^{57}$ ,  $-S(O)_2R^{57}$ ,  $-C(O)R^{57}$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$ ,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ , ハロゲン, 低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, 1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択され,  $R^{100}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, またはヘテロアリールは,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{58}$ ,  $-SR^{58}$ ,  $-NHR^{58}$ ,  $-NR^{48}R^{58}$ ,  $-NR^{48}C(O)R^{58}$ ,  $-NR^{48}S(O)_2R^{58}$ ,  $-S(O)_2R^{58}$ ,  $-S(O)_2NR^{48}R^{58}$ ,  $-C(O)R^{58}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{58}$ , ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;  $A_1$  は,  $-CR^{40}R^{41}$  - または  $-C(O)-$  であり, 好ましくは  $-C(O)-$  であり; および  $L_3$  は,  $-NR^{48}CH(R^{49})-$ ,  $-SCH(R^{49})-$ , または  $-OCH(R^{49})-$  であり, 好ましくは  $-OCH(R^{49})-$  である。

20

30

【0040】

式 I I I a の化合物のある態様においては,  $R^{100}$  は, 水素,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-NR^{48}R^{57}$ ,  $-OR^{57}$ ,  $-S(O)_2R^{57}$ , フルオロ, クロロ, ブロモ, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールまたはヘテロアリールは, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル,  $-NR^{48}R^{58}$ ,  $-OR^{58}$  および  $-S(O)_2R^{58}$  からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。ある態様においては,  $R^{100}$  は, 水素,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-NR^{48}R^{57}$ ,  $-OR^{57}$ ,  $-S(O)_2R^{57}$ , フルオロ, クロロ, ブロモ, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールまたはヘテロアリールは, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル,  $-NR^{48}R^{58}$ ,  $-OR^{58}$  および  $-S(O)_2R^{58}$  からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく; および  $R^{101}$  は,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)OR^{57}$ ,  $-NR^{48}R^{57}$ ,  $-OR^{57}$ ,  $-S(O)_2R^{57}$ ,  $-C(O)NR^{48}R^{57}$ ,  $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ , ハロゲン, 低級

40

50



アルキル，フルオロ置換低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリー  
ルおよびヘテロアリールからなる群より選択され，ここで，シクロアルキル，ヘテロシク  
ロアルキル，アリールまたはヘテロアリールは，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換  
低級アルキル， $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-OR^{5,8}$  および  $-S(O)_2R^{5,8}$  からなる群より  
選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

【0041】

式 III a の化合物のある態様においては， $A_1$  は  $-C(O)-$  であり； $L_3$  は  $-OCH(R^{4,9})-$  であり； $R^{1,0,0}$  は，水素， $-CN$ ， $-C(O)OH$ ， $-C(O)OR^{5,7}$ ， $-NR^{4,8}R^{5,7}$ ， $-OR^{5,7}$ ， $-S(O)_2R^{5,7}$ ，フルオロ，クロロ，プロモ，  
低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，ア  
アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され，ここで，シクロアルキル，ヘテロ  
シクロアルキル，アリールまたはヘテロアリールは，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ  
置換低級アルキル， $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-OR^{5,8}$  および  $-S(O)_2R^{5,8}$  からなる群  
より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく； $Z_{1,4}$  は  $CR^{5,4}$   
 $Z_{1,5}$  は  $CR^{5,5}$  であり； $Z_{1,6}$  は  $CR^{5,6}$  であり； $R^{1,0,1}$  は， $-OH$ ，  
 $-NH_2$ ， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-C(O)OH$ ， $-C(O)NH_2$ ， $-S(O)_2NH_2$ ，  
 $-C(O)OR^{5,7}$ ， $-NR^{4,8}R^{5,7}$ ， $-OR^{5,7}$ ， $-S(O)_2R^{5,7}$ ， $-C(O)NR^{4,8}R^{5,7}$ ，  
 $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,7}$ ，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリールおよびヘテロアリー  
ルからなる群より選択され，ここで，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリー  
ルまたはヘテロアリールは，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル， $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ，  
 $-OR^{5,8}$  および  $-S(O)_2R^{5,8}$  からなる群より選択される 1 またはそ  
れ以上の置換基で任意に置換されていてもよく；および  $R^{5,4}$ ， $R^{5,5}$  および  $R^{5,6}$  は，  
独立して，水素，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，低級アルコキシ  
，およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。

10

20

30

40

50

【0042】

式 III a の化合物の上述の態様のいずれかのうちのある態様においては  $Z_{1,4}$ ， $Z_{1,5}$ ，  
または  $Z_{1,6}$  の 2 つは N であり， $Z_{1,4}$ ， $Z_{1,5}$ ，または  $Z_{1,6}$  の残りは  $CR^{5,4}$ ，  
 $CR^{5,5}$  または  $CR^{5,6}$  であり， $Z_{1,4}$ ， $Z_{1,5}$ ，または  $Z_{1,6}$  の 1 つは N であり， $Z_{1,4}$ ，  
 $Z_{1,5}$ ，または  $Z_{1,6}$  の残りは  $CR^{5,4}$ ， $CR^{5,5}$  または  $CR^{5,6}$  であり，好ましく  
は  $Z_{1,4}$  は  $CR^{5,4}$  であり， $Z_{1,5}$  は  $CR^{5,5}$  であり， $Z_{1,6}$  は  $CR^{5,6}$  である。

【0043】

式 III の化合物の 1 つの態様においては，化合物は，以下：

[3 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル]  
- (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2118)，  
[3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2,2 - ジフルオロ - エ  
トキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン  
(P - 2119)，  
[3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - 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 - イル) - メタノン (P - 21  
20)，  
[2 - エトキシ - 3 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - (1  
H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2122)，  
[3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - エトキシ - フェニル] - (1  
H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2123)，  
[3 - (2,4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 - エトキシ - フェニル]  
] - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2124)，  
[3 - (2,5 - ジメチル - 2H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ) - 2 - エトキシ - フ  
ェニル] - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 212  
5)，

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ  
[ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 2 7 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェ  
ニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 2  
8 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェ  
ニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 2 9  
 ) ,

[ 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - ベンジルオキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピ  
ロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 0 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 4 - イミダゾール - 1 - イル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] -  
( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 1 ) ,

[ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H -  
ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 2 ) ,

{ 2 - エトキシ - 3 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - ( 1  
H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 3 ) ,

[ 3 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェ  
ニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3  
4 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 1 - ピリジン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピ  
ロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 5 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( ( R ) - 1 - ピリジン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1  
H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 6 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1  
H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 7 ) ,

{ 3 - [ 1 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - エトキシ ] - 2 - エトキシ - フェニル }  
- ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 8 ) ,

[ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオ  
ロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メ  
タノン ( P - 2 1 3 9 ) ,

( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピ  
ルメトキシ - 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ ) - フェニル ] -  
メタノン ( P - 2 1 4 0 ) ,

( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピ  
ルメトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - メタノ  
ン ( P - 2 1 4 1 ) ,

( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピ  
ルメトキシ - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル  
] - メタノン ( P - 2 1 4 2 ) ,

[ 3 - ( 6 - ジエチルアミノ - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル  
] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 4 3 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェ  
ニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 4  
4 ) , および

それらのすべての塩 , プロドラッグ , 互変異性体 , および異性体 ,  
からなる群より選択される。

【 0 0 4 4 】

ある態様においては , 化合物は , 下記の式 I I I c :

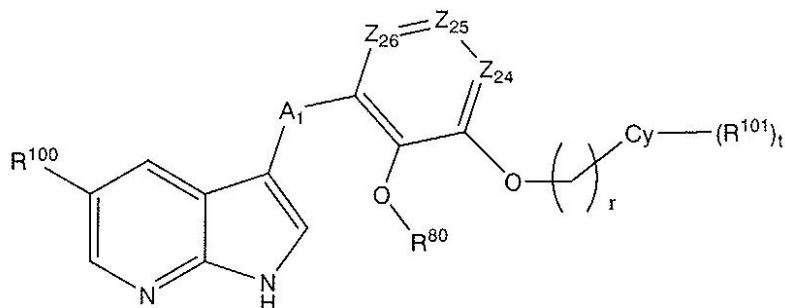
10

20

30

40

## 【化6】



式 IIIc

10

そのすべての塩，プロドラッグ，互変異性体，および異性体，

[式中，

$A_1$ ， $R^{100}$ ， $R^{101}$ ， $Cy$ および $t$ は，式IIaについて定義したとおりであり；

$R^{80}$ は，式IIIaについて定義したとおりであり；

$r$ は0，1または2であり；

$Z_{24}$ はNまたは $CR^{64}$ であり；

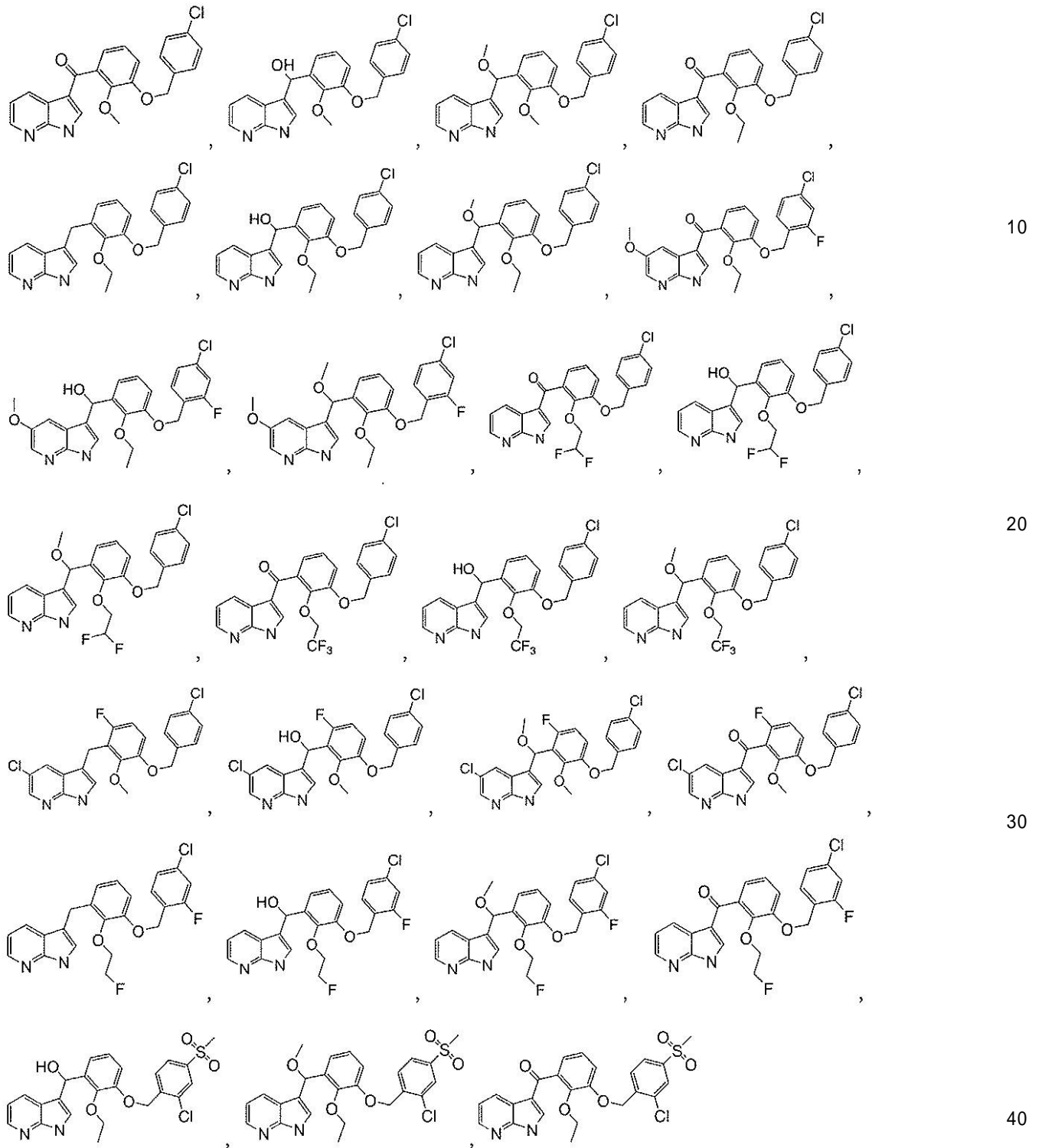
$Z_{25}$ はNまたは $CR^{65}$ であり；

$Z_{26}$ はNまたは $CR^{66}$ であり；および

$R^{64}$ ， $R^{65}$ および $R^{66}$ は，独立して，水素，ハロゲン，低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より選択され，ここで，低級アルキルまたは低級アルコキシのアルキル鎖は，フルオロ， $-OH$ ， $-NH_2$ ，低級アルコキシ，フルオロ置換低級アルコキシ，低級アルキルチオ，フルオロ置換低級アルキルチオ，モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく，ただし，低級アルコキシの $-O-$ に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり，化合物は以下：

20

【化 7】



のものではない ]  
 にしたがう構造を有する。

【 0 0 4 5 】

式 I I I c の化合物のある態様においては、C y はヘテロアリールである。

【 0 0 4 6 】

式 I I I c の化合物のある態様においては、R<sup>1 0 0</sup> は、水素、- O H、- N H<sub>2</sub>、- C N、- N O<sub>2</sub>、- C ( O ) O H、- S ( O )<sub>2</sub> N H<sub>2</sub>、- C ( O ) N H<sub>2</sub>、- O R<sup>5 7</sup>、- S R<sup>5 7</sup>、- N R<sup>4 8</sup> R<sup>5 7</sup>、- N R<sup>4 8</sup> C ( O ) R<sup>5 7</sup>、- N R<sup>4 8</sup> S ( O )<sub>2</sub> R

50

$R^{5,7}$ ,  $-S(O)R^{5,7}$ ,  $-S(O)_2R^{5,7}$ ,  $-C(O)R^{5,7}$ ,  $-C(O)OR^{5,7}$ ,  
 $-C(O)NR^{4,8}R^{5,7}$ ,  $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,7}$ , ハロゲン, 低級アルキル,  
シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より  
選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アル  
コキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ  
-アルキルアミノ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロア  
リールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよ  
く,  $R^{1,0,0}$ としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシク  
ロアルキル, アリール, またはヘテロアリールは,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$   
,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{5,8}$ ,  $-SR^{5,8}$ ,  $-NHR^{5,8}$ ,  
 $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ,  $-NR^{4,8}C(O)R^{5,8}$ ,  $-NR^{4,8}S(O)_2R^{5,8}$ ,  $-S(O)$   
 $_2R^{5,8}$ ,  $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,8}$ ,  $-C(O)R^{5,8}$ ,  $-C(O)NR^{4,8}R^{5,8}$   
, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノか  
らなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。ある  
態様においては,  $R^{1,0,0}$ は, 水素,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^{5,7}$ ,  
 $-NR^{4,8}R^{5,7}$ ,  $-OR^{5,7}$ ,  $-S(O)_2R^{5,7}$ , フルオロ, クロロ, ブロモ, 低級アル  
キル, フルオロ置換低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール  
およびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, シクロアルキル, ヘテロシク  
ロアルキル, アリールまたはヘテロアリールは, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低  
級アルキル,  $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ,  $-OR^{5,8}$  および  $-S(O)_2R^{5,8}$  からなる群より選  
択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。

## 【0047】

式 I I I c の化合物のある態様においては,  $A_1$  は,  $-CR^{4,0}R^{4,1}$  - または  $-C(O)$  -  
であり, 好ましくは  $-CH_2$  - または  $-C(O)$  - である。ある態様においては,  
 $A_1$  は,  $-CR^{4,0}R^{4,1}$  - または  $-C(O)$  - であり, 好ましくは  $-CH_2$  - または  $-C(O)$  -  
であり,  $R^{6,4}$ ,  $R^{6,5}$  および  $R^{6,6}$  は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アル  
キル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシ, およびフルオロ置換低級アルコ  
キシからなる群より選択される。

## 【0048】

式 I I I c の化合物のある態様においては,  $Cy$  はヘテロアリールであり,  $A_1$  は,  $-$   
 $CR^{4,0}R^{4,1}$  - または  $-C(O)$  - であり, 好ましくは  $-CH_2$  - または  $-C(O)$  -  
である。ある態様においては,  $Cy$  はヘテロアリールであり,  $A_1$  は,  $-CR^{4,0}R^{4,1}$   
- または  $-C(O)$  - であり, 好ましくは  $-CH_2$  - または  $-C(O)$  - であり, および  
 $R^{6,4}$ ,  $R^{6,5}$  および  $R^{6,6}$  は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置  
換低級アルキル, 低級アルコキシ, およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選  
択される。

## 【0049】

式 I I I c の化合物のある態様においては,  $R^{1,0,0}$  は, 水素,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-$   
 $CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{5,7}$   
,  $-SR^{5,7}$ ,  $-NR^{4,8}R^{5,7}$ ,  $-NR^{4,8}C(O)R^{5,7}$ ,  $-NR^{4,8}S(O)_2R$   
 $^{5,7}$ ,  $-S(O)R^{5,7}$ ,  $-S(O)_2R^{5,7}$ ,  $-C(O)R^{5,7}$ ,  $-C(O)OR^{5,7}$   
,  $-C(O)NR^{4,8}R^{5,7}$ ,  $-S(O)_2NR^{4,8}R^{5,7}$ , ハロゲン, 低級アルキル,  
シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より  
選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アル  
コキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ  
-アルキルアミノ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロア  
リールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよ  
く,  $R^{1,0,0}$ としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシク  
ロアルキル, アリール, またはヘテロアリールは,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$   
,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OR^{5,8}$ ,  $-SR^{5,8}$ ,  $-NHR^{5,8}$ ,  $-$

$\text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4 \text{R}^5$ , ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;  $\text{A}_1$  は,  $-\text{CR}^4 \text{R}^5$  - または  $-\text{C}(\text{O})-$  であり, 好ましくは  $-\text{CH}_2-$  または  $-\text{C}(\text{O})-$  である。

## 【0050】

式 I I I c の化合物のある態様においては,  $\text{R}^{10}$  は, 水素,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^4 \text{R}^5$ , ハロゲン, 低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく,  $\text{R}^{10}$  としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, またはヘテロアリールは,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4 \text{R}^5$ , ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;  $\text{A}_1$  は,  $-\text{CR}^4 \text{R}^5$  - または  $-\text{C}(\text{O})-$  であり, 好ましくは  $-\text{CH}_2-$  または  $-\text{C}(\text{O})-$  であり; および  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシ, およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。

## 【0051】

式 I I I c の化合物のある態様においては,  $\text{R}^{10}$  は, 水素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$ , フルオロ, クロロ, ブロモ, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールまたはヘテロアリールは, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル,  $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{OR}^5$  および  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$  からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。ある態様においては,  $\text{A}_1$  は,  $-\text{CH}_2-$  または  $-\text{C}(\text{O})-$  であり;  $\text{R}^{10}$  は, 水素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$ , フルオロ, クロロ, ブロモ, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールまたはヘテロアリールは, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル,  $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{OR}^5$  および  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$  からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく; および  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシ, およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。

## 【0052】

式 I I I c の化合物のある態様においては,  $\text{A}_1$  は,  $-\text{CH}_2-$  または  $-\text{C}(\text{O})-$  であり;  $\text{R}^{10}$  は, 水素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^5$ , フルオロ, クロロ, ブロモ, 低級アルキル, フ

10

20

30

40

50

ルオロ置換低級アルキル，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され，ここで，シクロアルキル，ヘテロシクロアルキル，アリールまたはヘテロアリールは，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル， $-NR^{4,8}R^{5,8}$ ， $-OR^{5,8}$  および  $-S(O)_2R^{5,8}$  からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく； $Z_{2,4}$  は  $CR^{6,4}$  であり； $Z_{2,5}$  は  $CR^{6,5}$  であり； $Z_{2,6}$  は  $CR^{6,6}$  であり；および  $R^{6,4}$ ， $R^{6,5}$  および  $R^{6,6}$  は，独立して，水素，ハロゲン，低級アルキル，フルオロ置換低級アルキル，低級アルコキシ，およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。

【0053】

式 I I I c の化合物の上述の態様のいずれかのうちのある態様においては， $Z_{2,4}$ ， $Z_{2,5}$ ，または  $Z_{2,6}$  の2つは N であり，および  $Z_{2,4}$ ， $Z_{2,5}$ ，または  $Z_{2,6}$  の残りは  $CR^{6,4}$ ， $CR^{6,5}$  または  $CR^{6,6}$  であり， $Z_{2,4}$ ， $Z_{2,5}$ ，または  $Z_{2,6}$  の1つは N であり， $Z_{2,4}$ ， $Z_{2,5}$ ，または  $Z_{2,6}$  の残りは  $CR^{6,4}$ ， $CR^{6,5}$  または  $CR^{6,6}$  であり，好ましくは  $Z_{2,4}$  は  $CR^{6,4}$  であり， $Z_{2,5}$  は  $CR^{6,5}$  であり， $Z_{2,6}$  は  $CR^{6,6}$  である。

10

【0054】

式 I I I c の化合物の1つの態様においては，化合物は以下：

[3 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2118)，

20

[3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2119)，

[3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - 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 - イル) - メタノン (P - 2120)，

[2 - エトキシ - 3 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2121)， [2 - エトキシ - 3 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2122)，

[3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - エトキシ - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2123)，

30

[3 - (2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 2 - エトキシ - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2124)，

[3 - (2, 5 - ジメチル - 2H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ) - 2 - エトキシ - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2125)，

[2 - エトキシ - 3 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2127)，

[2 - エトキシ - 3 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2128)，

40

[2 - エトキシ - 3 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2129)，

[3 - (2, 4 - ジクロロ - ベンジルオキシ) - 2 - エトキシ - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2130)，

[2 - エトキシ - 3 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - ベンジルオキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2131)，

[3 - (2, 4 - ジフルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - エトキシ - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2132)，

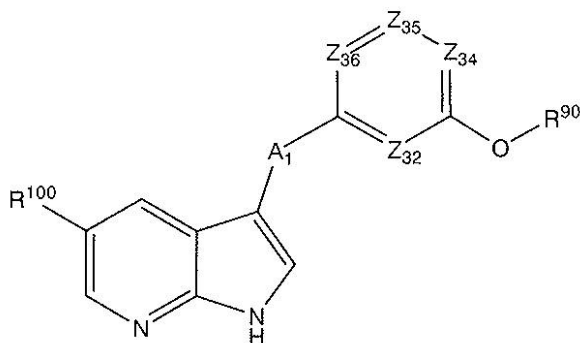
50

{ 2 - エトキシ - 3 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 3 ) ,  
 [ 3 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 4 ) ,  
 [ 2 - エトキシ - 3 - ( 1 - ピリジン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 5 ) ,  
 [ 2 - エトキシ - 3 - ( ( R ) - 1 - ピリジン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 6 ) ,  
 [ 2 - エトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 7 ) ,  
 { 3 - [ 1 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - エトキシ ] - 2 - エトキシ - フェニル } - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 8 ) ,  
 [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 9 ) ,  
 ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 2 , 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノン ( P - 2 1 4 0 ) ,  
 ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - メタノン ( P - 2 1 4 1 ) ,  
 ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノン ( P - 2 1 4 2 ) ,  
 [ 3 - ( 6 - ジエチルアミノ - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 4 3 ) ,  
 [ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 4 4 ) , および  
 それらのすべての塩 , プロドラッグ , 互変異性体 , および異性体 , からなる群より選択される。

【 0 0 5 5 】

ある態様においては , 化合物は , 下記の式 I V b :

【 化 8 】



式 IVb

そのすべての塩 , プロドラッグ , 互変異性体 , および異性体 ,  
 [ 式中 ,

A<sub>1</sub> および R<sup>100</sup> は , 式 I I a について定義したとおりであり ;



$Z_{32}$  は N または  $CR^{72}$  であり；

$Z_{34}$  は N または  $CR^{74}$  であり；

$Z_{35}$  は N または  $CR^{75}$  であり；

$Z_{36}$  は N または  $CR^{76}$  ；および

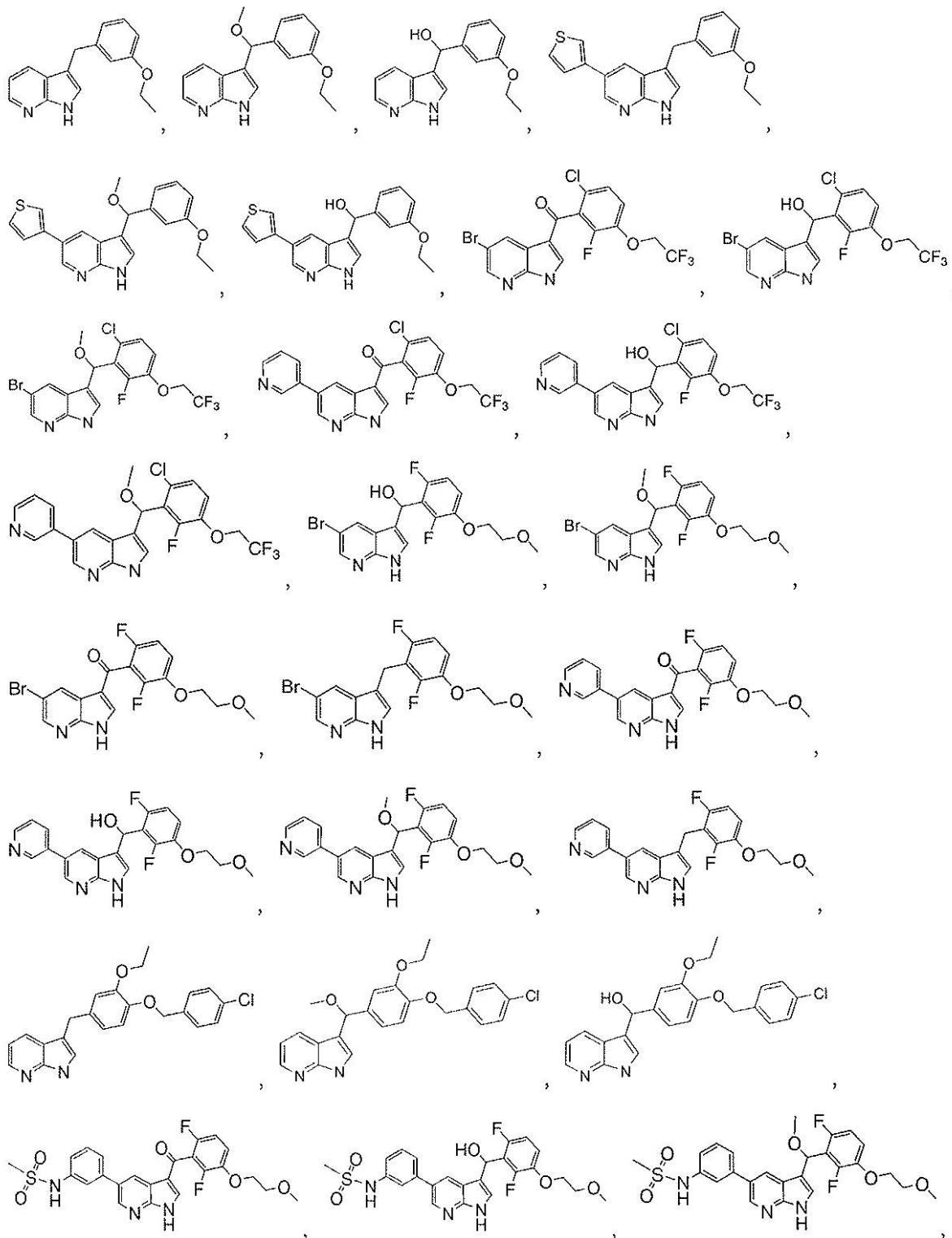
$R^{72}$  ,  $R^{74}$  ,  $R^{75}$  , および  $R^{76}$  は , 独立して , 水素 , ハロゲン , 低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より選択され , ここで , 低級アルキルまたは低級アルコキシのアルキル鎖は , フルオロ , -OH , -NH<sub>2</sub> , 低級アルコキシ , フルオロ置換低級アルコキシ , 低級アルキルチオ , フルオロ置換低級アルキルチオ , モノ - アルキルアミノ , ジ - アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく , ただし , 低級アルコキシの -O- に結合しているアルキル炭素上の任意の置換はフルオロであり；

$R^{90}$  は , C<sub>2-4</sub> アルキル , フルオロ置換 C<sub>2-4</sub> アルキル , または - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub> R<sup>91</sup> であり；

m は , 1 , 2 , または 3 であり；および

$R^{91}$  は , C<sub>1-3</sub> アルキルまたはフルオロ置換 C<sub>1-3</sub> アルキルであり ,  
ただし , 化合物は以下：

【化 9】



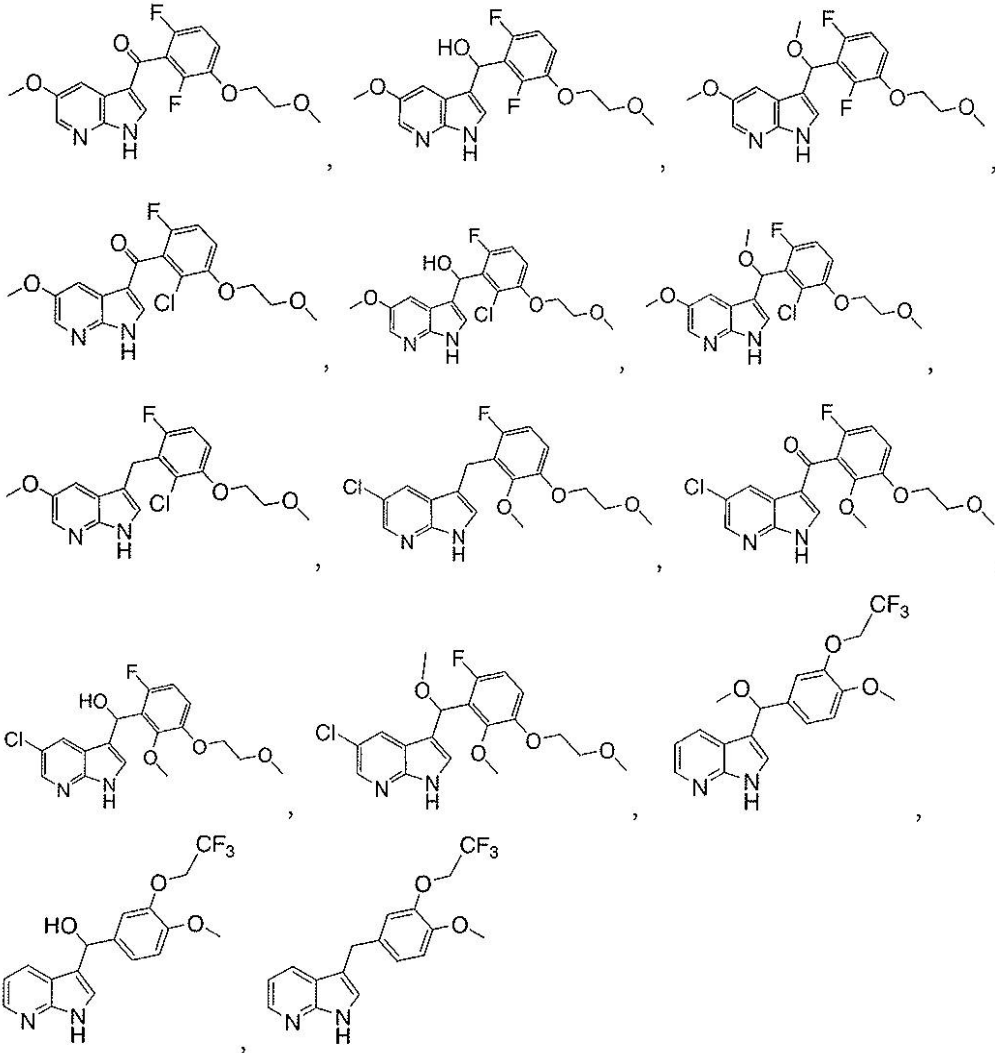
10

20

30

40

## 【化10】



10

20

30

40

50

のものではない]  
にしたがう構造を有する。

## 【0056】

式IVbの化合物のある態様においては、 $A_1$ は $-CR^{40}R^{41}-$ または $-C(O)-$ であり、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。ある態様においては、 $A_1$ は、 $-CR^{40}R^{41}-$ または $-C(O)-$ であり、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり、および $R^{72}$ 、 $R^{74}$ 、 $R^{75}$ および $R^{76}$ は、独立して、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。

## 【0057】

式IVbの化合物のある態様においては、 $R^{100}$ は、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{57}$ 、 $-SR^{57}$ 、 $-NR^{48}R^{57}$ 、 $-NR^{48}C(O)R^{57}$ 、 $-NR^{48}S(O)_2R^{57}$ 、 $-S(O)R^{57}$ 、 $-S(O)_2R^{57}$ 、 $-C(O)R^{57}$ 、 $-C(O)OR^{57}$ 、 $-C(O)NR^{48}R^{57}$ 、 $-S(O)_2NR^{48}R^{57}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、低級アルキルh、フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく、 $R^{100}$ としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロ



${}^2\text{NR}^4\text{R}^5$ , ハロゲン, 低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, 低級アルキルは, フルオロ, 低級アルコキシ, フルオロ置換低級アルコキシ, 低級アルキルチオ, フルオロ置換低級アルキルチオ, モノ-アルキルアミノ, ジ-アルキルアミノ, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, およびヘテロアリールからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく,  $\text{R}^{100}$ としてのまたは低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリール, またはヘテロアリールは,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{SR}^5$ ,  $-\text{NHR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ , ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, およびシクロアルキルアミノからなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;  $Z_{32}$ は $\text{CR}^7$ であり;  $Z_{34}$ は $\text{CR}^4$ であり;  $Z_{35}$ は $\text{CR}^5$ であり;  $Z_{36}$ は $\text{CR}^6$ であり; および $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシ, およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。

## 【0060】

式IVbの化合物のある態様においては,  $A_1$ は,  $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり;  $\text{R}^{100}$ は, 水素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{OR}^5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ , フルオロ, クロロ, ブロモ, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され, ここで, シクロアルキル, ヘテロシクロアルキル, アリールまたはヘテロアリールは, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{OR}^5$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ からなる群より選択される1またはそれ以上の置換基で任意に置換されていてもよく;  $Z_{32}$ は $\text{CR}^7$ であり;  $Z_{34}$ は $\text{CR}^4$ であり;  $Z_{35}$ は $\text{CR}^5$ であり;  $Z_{36}$ は $\text{CR}^6$ であり; および $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は, 独立して, 水素, ハロゲン, 低級アルキル, フルオロ置換低級アルキル, 低級アルコキシ, およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群より選択される。

## 【0061】

式IVbの化合物の上述の態様のいずれかのうちのある態様においては,  $Z_{32}$ ,  $Z_{34}$ ,  $Z_{35}$ , または $Z_{36}$ の2つはNであり,  $Z_{32}$ ,  $Z_{34}$ ,  $Z_{35}$ , または $Z_{36}$ の他のものは $\text{CR}^7$ ,  $\text{CR}^4$ ,  $\text{CR}^5$ または $\text{CR}^6$ であり, また,  $Z_{32}$ ,  $Z_{34}$ ,  $Z_{35}$ , または $Z_{36}$ の1つはNであり,  $Z_{32}$ ,  $Z_{34}$ ,  $Z_{35}$ , または $Z_{36}$ の他のものは $\text{CR}^7$ ,  $\text{CR}^4$ ,  $\text{CR}^5$ または $\text{CR}^6$ であり, 好ましくは $Z_2$ は $\text{CR}^7$ であり,  $Z_4$ は $\text{CR}^4$ であり,  $Z_5$ は $\text{CR}^5$ でありおよび $Z_6$ は $\text{CR}^6$ である。

## 【0062】

式IVbの化合物の1つの態様においては, 化合物は, 以下:

3-[2-クロロ-6-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ベンジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-2148),  
 [2-クロロ-6-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-  
 (5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(P-2149),  
 [2-クロロ-6-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-  
 (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(P-2150),  
 [2,6-ジクロロ-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-[5-  
 (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-  
 メタノン(P-2151),  
 3-[2,6-ジクロロ-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ベンジル]-  
 5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(P-2153),

[ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 5 4 ) ,  
 5 - クロロ - 3 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 5 7 ) ,  
 3 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 5 8 ) ,  
 [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 5 9 ) ,  
 [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 6 0 ) , および  
 それらのすべての塩 , プロドラッグ , 互変異性体 , および異性体 ,  
 からなる群より選択される。

10

## 【 0 0 6 3 】

上述の化合物のある態様においては , N ( N がヘテロアリアル環原子である場合を除く ) , O , または S が , N ( N がヘテロアリアル環原子である場合を除く ) , O , または S にも結合している炭素に結合している化合物 ( ただし炭素が複素原子の 1 つと二重結合を形成している場合 , 例えばアミド , カルボン酸等におけるものを除く ) , または N ( N がヘテロアリアル環原子である場合を除く ) , O , C ( S ) , C ( O ) , または S ( O )<sub>n</sub> ( n は 0 - 2 である ) がアルケニル基のアルケン炭素に結合しているかまたはアルキニル基のアルキン炭素に結合している化合物は除かれる。したがって , ある態様においては , 以下の結合を含む化合物は本発明から除かれる : - N R - C H<sub>2</sub> - N R - , - O - C H<sub>2</sub> - N R - , - S - C H<sub>2</sub> - N R - , - N R - C H<sub>2</sub> - O - , - O - C H<sub>2</sub> - O - , - S - C H<sub>2</sub> - O - , - N R - C H<sub>2</sub> - S - , - O - C H<sub>2</sub> - S - , - S - C H<sub>2</sub> - S - , - N R - C H = C H - , - C H = C H - N R - , - N R - C C - , - C C - N R - , - O - C H = C H - , - C H = C H - O - , - O - C C - , - C C - O - , - S ( O )<sub>0</sub> -<sub>2</sub> - C H = C H - , - C H = C H - S ( O )<sub>0</sub> -<sub>2</sub> - , - S ( O )<sub>0</sub> -<sub>2</sub> - C C - , - C C - S ( O )<sub>0</sub> -<sub>2</sub> - , - C ( O ) - C H = C H - , - C H = C H - C ( O ) - , - C C - C ( O ) - , または - C ( O ) - C C - , - C ( S ) - C H = C H - , - C H = C H - C ( S ) - , - C C - C ( S ) - , または - C ( S ) - C C - 。

20

30

## 【 0 0 6 4 】

本明細書に記載される化合物に関して , 化合物または化合物群の特定は , そうではないことが明確に示されていない限り , そのような化合物の薬学上許容しうる塩 , プロドラッグおよびすべての立体異性体が含まれる。本明細書に記載される式 I I a , I I b , I I I a , I I I c , または I V b の化合物の組成物 , キット , 使用方法等に関して , 特に記載しない限り , 式 I I a , I I b , I I I a , I I I c , または I V b の化合物はこれらのすべてのサブ態様を含むことが理解される。

## 【 0 0 6 5 】

1 つの観点においては , 本発明は , 動物被験者において蛋白質キナーゼ媒介性疾病または状態を治療する方法を提供し , 該方法は , 被験者に有効量の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の 1 またはそれ以上の化合物を投与することを含む。"治療" , "療法" および同様の用語は , 物質 , 例えば式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の 1 またはそれ以上の化合物を , 疾病または状態 , すなわち適応症の 1 またはそれ以上の症状を予防 , 軽減または改善するか , および / または治療中の被験者の生存を長くするのに有効な量で投与することを表す。"蛋白質キナーゼ媒介性疾病または状態" との用語は , 蛋白質キナーゼの生物学的機能が , 疾病または状態の発症 および / または経過に影響を与えるか , および / または , 蛋白質キナーゼの調節が疾病または状態の発症 , 経過 , および / または症状を変化させる疾病または状態を表す。蛋白質キナーゼ媒介性疾病または状態には , 調節が治療上の有益性を与える疾病または状態 , 例えば , 蛋白質キナーゼ阻害剤 , 例えば本明細書に記載される化合物を用いる治療が , 疾病

40

50

または状態に罹患しているかそのリスクを有する被験者に治療上の有益性を与える疾病または状態が含まれる。1つの観点においては、該方法は、被験者に有効量の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の 1 またはそれ以上の化合物を、疾病または状態の 1 またはそれ以上の他の治療法と組み合わせて投与することを含む。

【 0 0 6 6 】

1つの観点においては、動物被験者において蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態を治療する方法が提供され、該方法は、被験者に有効量の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b のいずれか 1 つまたはそれ以上の化合物を投与することを含む。

【 0 0 6 7 】

1つの観点においては、動物被験者において F m s 蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態を治療する方法が提供され、この方法は、被験者に有効量の 1 またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を投与することを含む。“ F m s 蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態 , ” “ F m s 媒介性疾患または状態 , ” および同様の用語は、F m s 蛋白質キナーゼ（その任意の変異体を含む）の生物学的機能が疾病または状態の発症、経過および/または症状に影響を与えるか、および/または F m s の調節が疾病または状態の発症、経過および/または症状を変化させる疾病または状態を表す。F m s 媒介性疾患または状態には、F m s 阻害が治療上の有益性を与える疾病または状態、例えば、F m s 阻害剤、例えば本明細書に記載される化合物による治療が疾病または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者に治療上の有益性を与える疾病または状態が含まれる。1つの観点においては、この方法は、被験者に有効量の 1 またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を、疾病または状態の 1 またはそれ以上の他の療法との組み合わせで投与することを含む。

【 0 0 6 8 】

1つの観点においては、動物被験者において K i t 蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態を治療する方法が提供され、この方法は、被験者に有効量の 1 またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を投与することを含む。“ K i t 媒介性疾患または状態 , ” “ K i t 蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態 , ” および同様の用語は、K i t 蛋白質キナーゼ（その任意の変異体を含む）の生物学的機能が疾病または状態の発症、経過および/または症状に影響を与えるか、および/または K i t の調節が疾病または状態の発症、経過および/または症状を変化させる疾病または状態を表す。K i t 媒介性疾患または状態には、K i t 阻害が治療上の有益性を与える疾病または状態、例えば、K i t 阻害剤、例えば本明細書に記載される化合物による治療が疾病または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者に治療上の有益性を与える疾病または状態が含まれる。1つの観点においては、この方法は、被験者に有効量の 1 またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を、疾病または状態の 1 またはそれ以上の他の療法との組み合わせで投与することを含む。

【 0 0 6 9 】

1つの観点においては、動物被験者において T r k A 蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態を治療する方法が提供され、この方法は、被験者に有効量の 1 またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を投与することを含む。“ T r k A 媒介性疾患または状態 , ” “ T r k A 蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態 , ” および同様の用語は、T r k A 蛋白質キナーゼ（その任意の変異体を含む）の生物学的機能が疾病または状態の発症、経過および/または症状に影響を与えるか、および/または T r k A の調節が疾病または状態の発症、経過および/または症状を変化させる疾病または状態を表す。T r k A 媒介性疾患または状態には、T r k A 阻害が治療上の有益性を与える疾病または状態、例えば、T r k A 阻害剤、例えば本明細書に記載される化合物による治療が疾病または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者に治療

10

20

30

40

50

上の有益性を与える疾病または状態が含まれる。1つの観点においては、この方法は、被験者に有効量の1またはそれ以上の式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b の化合物を、疾病または状態の1またはそれ以上の他の療法との組み合わせで投与することを含む。

【0070】

1つの観点においては、動物被験者において T r k B 蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態を治療する方法が提供され、この方法は、被験者に有効量の1またはそれ以上の式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b の化合物を投与することを含む。“ T r k B 媒介性疾患または状態,” “ T r k B 蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態,” および同様の用語は、T r k B 蛋白質キナーゼ(その任意の変異体を含む)の生物学的機能が疾病または状態の発症、経過および/または症状に影響を与えるか、および/または、T r k B の調節が疾病または状態の発症、経過および/または症状を変化させる疾病または状態を表す。T r k B 媒介性疾患または状態には、T r k B 阻害が治療上の有益性を与える疾病または状態、例えば、T r k B 阻害剤、例えば本明細書に記載される化合物による治療が疾病または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者に治療上の有益性を与える疾病または状態が含まれる。1つの観点においては、この方法は、被験者に有効量の1またはそれ以上の式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b の化合物を、疾病または状態の1またはそれ以上の他の療法との組み合わせで投与することを含む。

10

【0071】

ある態様においては、式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b の化合物は、F m s, K i t, M A P 4 K 4, T r k A, および T r k B, およびこれらの任意の変異体からなる群より選択される少なくとも1つのキナーゼに対して、500 nM未満, 100 nM未満, 50 nM未満, 20 nM未満, 10 nM未満, 5 nM未満, または1 nM未満の I C<sub>50</sub> を有する。ある態様においては、式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b のいずれかの化合物は、F m s, M A P 4 K 4, T r k A, および/または T r k B に対して、500 nM未満, 100 nM未満, 50 nM未満, 20 nM未満, 10 nM未満, 5 nM未満, または1 nM未満の I C<sub>50</sub> を有する。

20

【0072】

ある態様においては、式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b の化合物は F m s キナーゼの阻害剤であり、一般に受け入れられている F m s キナーゼ活性アッセイにより判定して、500 nM未満, 100 nM未満, 50 nM未満, 20 nM未満, 10 nM未満, 5 nM未満, または1 nM未満の I C<sub>50</sub> を有する。ある態様においては、式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b の化合物は、K i t キナーゼと比較して、F m s キナーゼを選択的に阻害する。

30

【0073】

ある態様においては、式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b の化合物は、F m s キナーゼ, M A P 4 K 4 キナーゼ, T r k A キナーゼ, および/または T r k B キナーゼの阻害剤であり、一般に受け入れられている F m s キナーゼ活性アッセイ, M A P 4 K 4 キナーゼ活性アッセイ, T r k A キナーゼ活性アッセイ, および/または T r k B キナーゼ活性アッセイにより判定して、500 nM未満, 100 nM未満, 50 nM未満, 20 nM未満, 10 nM未満, 5 nM未満, または1 nM未満の I C<sub>50</sub> を有する。ある態様においては、式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b の化合物は、K i t キナーゼと比較して、F m s キナーゼ, M A P 4 K 4 キナーゼ, T r k A キナーゼ, および/または T r k B キナーゼを選択的に阻害する。

40

【0074】

ある態様においては、式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c, または式 I V b の化合物は K i t キナーゼの阻害剤であり、一般に受け入れられている K i t キナーゼ活性アッセイにより判定して、500 nM未満, 100 nM未満, 50 nM未満, 20 nM未満, 10 nM未満, 5 nM未満, または1 nM未満の I C<sub>50</sub> を有する。

50



## 【0075】

上述の態様の任意のものに加えて、本発明の化合物は、1またはそれ以上の他のキナーゼと比較して、1つのキナーゼを選択的に阻害することができ、ここで、好ましくは、阻害は、他のいずれかのキナーゼ（本明細書に議論されているキナーゼまたは他のキナーゼ）の任意のものに対して選択的である。ある態様においては、化合物は、野生型キナーゼと比較してキナーゼの変異体の効果を、例えば、野生型 B - R a f と比較して B - R a f V 6 0 0 E を選択的に阻害することができる。ある態様においては、化合物は、K i t と比較して F m s を選択的に阻害することができる。他のキナーゼと比較して1つのキナーゼを選択的に阻害するとは、一般に認められるキナーゼ活性アッセイにより判定して、1つのキナーゼに対する I C <sub>50</sub> が、他のキナーゼのいずれに対する I C <sub>50</sub> より少なくとも約2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、または少なくとも約100倍低いことでありうる。

10

## 【0076】

上述の態様の任意のものに加えて、本発明の化合物は、1またはそれ以上の他のキナーゼと比較して、1またはそれ以上のキナーゼを選択的に阻害することができ、ここで、好ましくは、阻害は、他のキナーゼ（本明細書に議論されているキナーゼまたは他のキナーゼ）の任意のものに対して選択的である。ある態様においては、化合物は、F m s および1またはそれ以上のキナーゼを K i t と比較して選択的に、例えば、F m s および / または T r k A を K i t と比較して選択的に阻害することができる。他のキナーゼと比較して1つのキナーゼを選択的に阻害するとは、一般に認められるキナーゼ活性アッセイにより判定して、1つのキナーゼに対する I C <sub>50</sub> が、他のキナーゼのいずれに対する I C <sub>50</sub> より少なくとも約2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、または少なくとも約100倍低いことでありうる。

20

## 【0077】

別の観点においては、治療上有効量の1またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物（式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物の任意の2またはそれ以上の組み合わせを含む）および少なくとも1つの薬学的に許容しうる担体、賦形剤、および / または希釈剤を含む組成物が提供される。組成物はさらに、異なる複数の薬学的に活性な化合物を含むことができ、これは、1またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を含むことができる。別の観点においては、組成物は、1またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を、同じ適応症に対して治療上有効な1またはそれ以上の化合物とともに含むことができる。1つの観点においては、組成物は、1またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を、同じ適応症に対して治療上有効な1またはそれ以上の化合物とともに含み、ここで、これらの化合物はその適応症に対して相乗的な効果を有する。

30

## 【0078】

別の観点においては、動物被験者において蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態を治療する方法が提供され、この方法は、被験者に1またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を含む有効量の組成物を投与することを含む。

40

## 【0079】

1つの観点においては、本発明は、被験者に1またはそれ以上の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を含む有効量の組成物を投与することにより、F m s , K i t , M A P K 4 K , T r k A , および T r k B , およびこれらの任意の変異体からなる群より選択される蛋白質キナーゼにより媒介される疾病または状態を治療する方法を提供する。

## 【0080】

1つの観点においては、本発明は、被験者に有効量の式 I I a , 式 I I b , 式 I I I a , 式 I I I c , または式 I V b の化合物を含む組成物を、癌の治療に有効な1またはそれ

50

以上の他の療法または医療処置と組み合わせて投与することにより癌を治療する方法を提供する。他の療法または医療処置としては、適当な抗癌療法（例えば、薬剤療法、ワクチン療法、遺伝子療法、光療法）または医療処置（例えば、外科手術、放射線治療、温熱療法、骨髄または幹細胞移植）が挙げられる。1つの観点においては、1またはそれ以上の適当な抗癌療法または医療処置は、化学療法剤（例えば、化学療法薬剤）、放射線治療（例えば、x線、γ線、または電子、プロトン、中性子、または粒子ビーム）、温熱療法（例えば、マイクロ波、超音波、高周波アブレーション）、ワクチン療法（例えば、AFP遺伝子肝細胞癌ワクチン、AFPアデノウイルスベクターワクチン、AG-858、同種異系GM-CSF-分泌乳癌ワクチン、樹状細胞ペプチドワクチン）、遺伝子療法（例えば、Ad5CMV-p53ベクター、MDA7をコードするアデノベクター、アデノウイルス5-腫瘍壊死因子）、光療法（例えば、アミノレプリン酸、モテキサフィンルテチウム）、外科手術、および骨髄および幹細胞移植による治療から選択される。

【0081】

1つの観点においては、本発明は、被験者に有効量の式IIa、式IIb、式IIIa、式IIIc、または式IVbの1またはそれ以上の化合物を含む組成物を、1またはそれ以上の適当な化学療法剤と組み合わせて投与することにより癌を治療する方法を提供する。1つの観点においては、1またはそれ以上の適当な化学療法剤は、アルキル化剤、例えば、限定されないが、アドゼレシン、アルトレタミン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルボコン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、ホテムスチン、ヘブスファミド、イホスファミド、イムプロスルファン、イソフルベン、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、オキサリプラチン、ピボスルファン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロマイド、チオテパ、およびトレオスルファン；抗生物質、例えば、限定されないが、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エビルピシン、イダルピシン、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネオカルチノスタチン、ペントスタチン、およびプリカマイシン；代謝拮抗物質、例えば、限定されないが、アザシチジン、カペシタピン、クラドリピン、クロファラビン、シタラビン、デシタピン、フロキシウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、フトラフル、ゲムシタピン、ヒドロキシウレア、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、チオグアニン、およびトリメトレキサート；免疫療法、例えば、限定されないが、アレムツズマブ、ベバシツマブ、セツキシマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、および90Yイブリツモマブ、チウキセタン；ホルモンまたはホルモンアンタゴニスト、例えば、限定されないが、アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストール、エクセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、マゲストール、ラロキシフェン、タモキシフェンおよびトレミフェン；タキサン、例えば、限定されないが、DJ-927、ドセタキセル、TP1287、パクリタキセルおよびDHA-パクリタキセル；レチノイド、例えば、限定されないが、アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノインおよびトレチノイン；アルカロイド、例えば、限定されないが、エトポシド、ホモハリングトニン、テニポシド、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルピン；抗血管新生剤、例えば、限定されないが、AE-941（GW786034、ネオバスタット）、ABT-510、2-メトキシエストラジオール、レナリドマイドおよびサリドマイド。；トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、限定されないが、アムサクリン、エドテカリン、エキサテカン、イリノテカン（また活性代謝産物SN-38（7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトセシン））、ルビテカン、トポテカン、および9-アミノカンプトセシン；キナーゼ阻害剤、例えば、限定されないが、エルロチニブ、ゲフェニチブ、フラボピリドール、メシル酸イマチニブ、ラパティニブ、ソラフェニブ、リンゴ酸スニチニブ、AEE-788、AG-013736、AMG706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-01（7-ヒドロキシスタウロスポリン）、およ

10

20

30

40

50

びバタラニブ；標的化シグナル伝達阻害剤，例えば，限定されないが，ボルテゾミブ，ゲルダナマイシンおよびラパマイシン；生物反応修飾物質，例えば，限定されないが，イミキモッド，インターフェロン- $\alpha$ ，およびインターロイキン-2；および他の化学療法剤，例えば，限定されないが，3-AP（3-アミノ-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン），アミノグルテチミド，アスパラギナーゼ，プリオスタチン-1，シレンギチド，E7389，イクサベピロン，プロカルバジン，スリンダク，テムシロリムス，チピファルニブから選択される。好ましくは，癌を治療する方法は，被験者に有効量の式IIa，式IIb，式IIIa，式IIIc，または式IVbの1またはそれ以上を含む組成物を，5-フルオロウラシル，カルボプラチン，ダカルバジン，ゲフェニチブ，オキサリプラチン，パクリタキセル，SN-38，テモゾロマイド，ビンブラスチン，ペバシズマブ，セツキシマブまたはエルロチニブから選択される化学療法剤と組み合わせて投与することを含む。

10

## 【0082】

別の観点においては，本発明は，哺乳動物に，治療上有効量の式IIa，式IIb，式IIIa，式IIIc，または式IVbの1またはそれ以上の化合物，そのような化合物のプロドラッグ，またはそのような化合物またはプロドラッグの薬学的に許容しうる塩を投与することにより，哺乳動物において，疾病または状態を治療または予防する方法を提供する。化合物は単独であっても，組成物の一部であってもよい。

## 【0083】

関連する観点においては，本発明は，本明細書に記載される組成物を含むキットを提供する。ある態様においては，組成物は，例えば，バイアル，ボトル，フラスコ中にパッケージされ，それらはさらに，例えば，箱，封筒，または袋内にパッケージされてもよく；組成物は，米国食品医薬品局か，または類似の規制機関によって，哺乳動物，例えばヒトへの投与について承認されており；組成物は蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態について哺乳動物，例えばヒトへの投与について承認されており；本発明のキットは，使用について書かれた説明書および/または組成物が蛋白質キナーゼ媒介性疾患または状態についてヒト等の哺乳動物への投与に適しているかまたは承認されていることを示す文書を含み；組成物は，単位容量で，または単回の服用型，例えば単回服用のピル，またはカプセルとしてパッケージされている。

20

## 【0084】

式IIa，式IIb，式IIIa，式IIIc，または式IVbの1またはそれ以上の化合物を用いる疾病または状態の治療または予防に関連する観点においては，疾病または状態としては，限定されないが，以下のものが挙げられる：神経疾患，例えば，限定されないが，脳血管性虚血，多発脳梗塞性痴呆，頭部損傷，脊髄損傷，アルツハイマー病（AD），パーキンソン病，筋萎縮性側索硬化症，痴呆，老年舞踏病，およびハンチントン病；新生物疾病および付随する合併症，例えば，限定されないが，化学療法誘発性低酸素症，胃腸間質性腫瘍（GIST），前立腺腫瘍，マスト細胞腫瘍（例えば，イヌマスト細胞腫瘍），急性骨髄性白血病，急性リンパ球性白血病，慢性骨髄性白血病，慢性リンパ球性白血病，多発性骨髄腫，黒色腫，肥満細胞症，神経膠腫，神経膠芽細胞腫，神経膠星状細胞腫，神経芽細胞腫，肉腫（例えば，神経外胚葉起源の肉腫，平滑筋肉腫），癌腫（例えば，肺，乳，膵臓，結腸，肝細胞，腎臓，女性生殖管，扁平上皮癌，上皮内癌），リンパ腫（例えば，細網肉腫，非ホジキンリンパ腫），MEN2症候群，神経線維腫症（例えば，シュワン細胞新形成），脊髄形成異常症候群，白血病，腫瘍血管新生，甲状腺，肝臓，骨，皮膚，脳，中枢神経系，膵臓，肺（例えば，小細胞肺癌，非小細胞肺癌），乳，結腸，膀胱，前立腺，胃腸管，子宮内膜，ファローピウス管，精巣および卵巣の癌，および他の組織への腫瘍の転移；神経障害性または炎症性由来の痛み，例えば，限定されないが，急性の痛み，慢性痛，骨痛，癌性頭痛および片頭痛；心臓血管疾病，例えば，限定されないが，心不全，虚血性脳卒中，心肥大，血栓症（例えば，血栓性細小血管症候群），アテローム性動脈硬化症，再灌流障害および虚血（例えば，脳血管性虚血，肝臓虚血）；炎症，例えば，限定されないが，加齢性黄斑変性，慢性関節リウマチ，アレルギー性鼻炎，

30

40

50

炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症、乾癬、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーヴズ病、重症筋無力症、多発性硬化症、変形性関節症、子宮内膜症、瘢痕症（例えば、皮膚、組織）、血管再狭窄、線維性疾患、過好酸球増加症、CNS炎症、腭炎、腎炎、アトピー性皮膚炎、および肝炎；免疫不全疾患、例えば、限定されないが、重症複合型免疫不全（SCID）、臓器移植拒絶、および移植片対宿主疾患；腎臓または前立腺の疾患、例えば、限定されないが、糖尿病性ネフロパシー、多発性嚢胞腎症、腎硬化症、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、前立腺過形成、慢性腎不全、尿細管壊死、糖尿病に伴う腎臓合併症、および肥大；代謝性疾患、例えば、限定されないが、1型糖尿病、2型糖尿病、代謝性症候群、肥満、肝臓脂肪症、インスリン耐性、高血糖症、リポリーシスおよび肥満；感染、例えば、限定されないが、ヘリコバクターピロリ、肝炎およびインフルエンザウイルス、発熱、および敗血症；肺疾患、例えば、限定されないが、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、喘息、アレルギー、気管支炎、気腫、および肺線維症；遺伝的発達障害、例えば、限定されないが、ヌーナン症候群、クルゾン症候群、I型尖頭合指症、プファイファー症候群、ジャクソン・ヴァイス症候群、コストロ症候群、（顔面皮膚骨格症候群）、LEOPARD症候群、心顔面皮膚症候群（CFC）および神経堤症候群、心臓血管、骨格、腸、皮膚、毛髪および内分泌疾患を引き起こす異常；骨構造の疾患、鈣化作用および骨の再形成および再吸収、例えば、限定されないが、骨粗鬆症、骨折のリスクの増加、パジェット病、高カルシウム血症、および癌の骨への転移；グレーヴズ病；ヒルシュスブルグ病；リンパ浮腫；選択的T細胞障害（STD）；X連鎖無ガンマグロブリン血症；糖尿病性網膜症；脱毛症；勃起障害；結節硬化症、および筋肉の再生および変性に伴う疾患、例えば、限定されないが、サルコペニア、筋ジストロフィー（例えば、限定されないが、デュシェーヌ、ベッカー型、エメリー・ドライフス、肢帯筋、顔面肩甲上腕筋、筋緊張性、眼咽頭筋、遠位および先天性筋ジストロフィー）、運動ニューロン疾病（例えば、限定されないが、筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮、中間脊髄性筋萎縮、若年性脊髄性筋萎縮、らせん球筋萎縮、および成人脊髄性筋萎縮）、炎症性ミオパシー（例えば、限定されないが、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎）、神経筋接合部の疾患（例えば、限定されないが、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、および先天性筋無力症候群）、分泌異常に起因するミオパシー（例えば、限定されないが、甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー）末梢神経の疾患（例えば、限定されないが、シャルコー・マリー・トゥース病、ドウジュリーヌ・ソッタ病、およびフリートライヒ運動失調）、他のミオパシー（例えば、限定されないが、先天性ミオトニー、先天性パラミオトニア、中心コア病、ネマリンミオパシー、筋細管ミオパシー、および周期性麻痺）、および筋肉の代謝性疾患（例えば、限定されないが、ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリアミオパシー、カルニチン欠損症、カルニチンパルマチルトランスフェラーゼ欠損症、ホスホグリセレートキナーゼ欠損症、ホスホグリセレートムターゼ欠損症、乳酸脱水素酵素欠損症、およびミオアデニレートデアミナーゼ欠損症）。

#### 【0085】

さらに別の観点においては、本発明は、動物被験者（例えば、ヒト等の哺乳動物、他の霊長類、スポーツ動物、ウシ等の商業的に重要な動物、ウマ等の家畜、またはイヌおよびネコ等のペット）において、c-fms-媒介性疾患または状態、例えば、異常なc-fms活性（例えばキナーゼ活性）により特徴づけられる疾患または状態を治療する方法を提供する。本発明の方法は、c-fms-媒介性疾患または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者に、有効量の式IIa、式IIb、式IIIa、式IIIc、または式IVbの1またはそれ以上の化合物を投与することを含む。1つの態様においては、c-fms媒介性疾患は、免疫疾患、例えば、限定されないが、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（SLE）、および移植拒絶；炎症性疾患例えば、限定されないが、変形性関節症、炎症性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気腫、川崎病、血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群）、多中心性細

網組織球症，およびアテローム性動脈硬化症；代謝性疾患，例えば，限定されないが，I型糖尿病，II型糖尿病，インスリン耐性，高血糖症，肥満，およびリポリシス；骨構造の疾患，鈣化作用および骨形成および吸収，例えば，限定されないが，骨粗鬆症，骨折のリスクの増加，パジェット病，高カルシウム血症，感染媒介性骨融解（例えば，骨髄炎），人工関節周囲または摩耗破片媒介性骨融解，および癌の骨への転移；腎臓および生殖器疾患，例えば，限定されないが，子宮内膜症，腎炎（例えば，糸球体腎炎，間質性腎炎，ループス腎炎），尿細管壊死，糖尿病に伴う腎臓合併症（例えば，糖尿病性ネフロパシー），および腎臓肥大；中枢神経系の疾患，例えば，限定されないが，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病およびパーキンソン病；炎症性および慢性痛，例えば，限定されないが，骨痛；および癌，例えば，限定されないが，多発性骨髄腫，急性骨髄性白血病（AML），慢性骨髄性白血病（CML），前立腺癌，乳癌，卵巣癌，黒色腫，多形神経膠芽細胞腫，他の組織への腫瘍の転移，および他の慢性骨髄性増殖性疾患，例えば，骨髄線維症からなる群より選択される。1つの態様においては，c-fms媒介性疾患は，炎症性腸症候群，潰瘍性大腸炎，クローン病，I型糖尿病，II型糖尿病，パジェット病，糖尿病性ネフロパシー，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病およびパーキンソン病，炎症性の痛み，慢性痛，骨痛，前立腺癌，および腫瘍の骨以外への組織への転移からなる群より選択される。1つの態様においては，c-fms媒介性疾患は，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病，パーキンソン病，炎症性の痛み，慢性痛，および骨痛からなる群より選択される。1つの態様においては，c-fms媒介性疾患は，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病，およびパーキンソン病からなる群より選択される。1つの態様においては，c-fms媒介性疾患は，炎症性の痛み，慢性痛，および骨痛からなる群より選択される。

【0086】

関連する観点においては，本発明の方法は，c-fms-媒介性疾患または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者に，有効量の式IIa，式IIb，式IIIa，式IIIc，または式IVbの1またはそれ以上の化合物を投与することを含み，ここで，Fms-媒介性疾患または状態は，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病，パーキンソン病，炎症性の痛み，慢性痛，および骨痛からなる群より選択される。

【0087】

関連する観点においては，本発明の方法は，c-fms-媒介性疾患または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者に，有効量の式IIa，式IIb，式IIIa，式IIIc，または式IVbの1またはそれ以上の化合物を投与することを含み，ここで，Fms-媒介性疾患または状態は，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病，およびパーキンソン病からなる群より選択される。

【0088】

関連する観点においては，本発明の方法は，c-fms-媒介性疾患または状態に罹患しているかまたはそのリスクを有する被験者に，有効量の式IIa，式IIb，式IIIa，式IIIc，または式IVbの1またはそれ以上の化合物を投与することを含みここで，Fms-媒介性疾患または状態は，炎症性の痛み，慢性痛，および骨痛からなる群より選択される。

【0089】

関連する観点においては，式IIa，式IIb，式IIIa，式IIIc，または式IVbの化合物は，免疫疾患，例えば，限定されないが，慢性関節リウマチ，全身性エリテマトーデス（SLE），および移植拒絶；炎症性疾患例えば，限定されないが，変形性関節症，炎症性腸症候群，潰瘍性大腸炎，クローン病，慢性閉塞性肺疾患（COPD），気腫，川崎病，血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群），多中心性細網組織球症，およびアテローム性動脈硬化症；代謝性疾患，例えば，限定されないが，I型糖尿病，II型糖尿病，インスリン耐性，高血糖症，肥満，およびリポリシス；骨構造の疾患，鈣化作用および骨形成および吸収，例えば，限定されないが，骨粗鬆症，骨折のリスクの増加，パジェット病，高カルシウム血症，感染媒介性骨融解（例えば，骨髄炎），人工関節

10

20

30

40

50

周囲または摩耗破片媒介性骨融解，および癌の骨への転移；腎臓および生殖器疾病，例えば，限定されないが，子宮内膜症，腎炎（例えば，糸球体腎炎，間質性腎炎，ループス腎炎），尿細管壊死，糖尿病に伴う腎臓合併症（例えば，糖尿病性ネフロパシー），および腎臓肥大；中枢神経系の疾患，例えば，限定されないが，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病およびパーキンソン病；炎症性および慢性痛，例えば，限定されないが，骨痛；および癌，例えば，限定されないが，多発性骨髄腫，急性骨髄性白血病（AML），慢性骨髄性白血病（CML），前立腺癌，乳癌，卵巣癌，黒色腫，多形神経膠芽細胞腫，他の組織への腫瘍の転移，および他の慢性骨髄性増殖性疾病，例えば，骨髄線維症からなる群より選択される F m s - 媒介性疾患または状態の治療用の医薬品の製造において用いることができる。

10

## 【0090】

関連する観点においては，式 I I a ，式 I I b ，式 I I I a ，式 I I I c ，または式 I V b の化合物は，炎症性腸症候群，潰瘍性大腸炎，クローン病，I型糖尿病，II型糖尿病，パジェット病，糖尿病性ネフロパシー），多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病，パーキンソン病，炎症性の痛み，慢性痛，骨痛，前立腺癌，および他の組織への腫瘍の転移からなる群より選択される F m s - 媒介性疾患または状態の治療用の医薬品の製造において用いることができる。

## 【0091】

関連する観点においては，式 I I a ，式 I I b ，式 I I I a ，式 I I I c ，または式 I V b の化合物は，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病，パーキンソン病，炎症性の痛み，慢性痛，および骨痛からなる群より選択される F m s - 媒介性疾患または状態の治療用の医薬品の製造において用いることができる。

20

## 【0092】

関連する観点においては，式 I I a ，式 I I b ，式 I I I a ，式 I I I c ，または式 I V b の化合物は，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病，およびパーキンソン病からなる群より選択される F m s - 媒介性疾患または状態の治療用の医薬品の製造において用いることができる。

## 【0093】

関連する観点においては，式 I I a ，式 I I b ，式 I I I a ，式 I I I c ，または式 I V b の化合物は，炎症性の痛み，慢性痛，および骨痛からなる群より選択される F m s - 媒介性疾患または状態の治療用の医薬品の製造において用いることができる。

30

## 【0094】

関連する観点においては，式 I I a ，式 I I b ，式 I I I a ，式 I I I c ，または式 I V b の化合物は，悪性腫瘍，例えば，限定されないが，マスト細胞腫瘍，小細胞肺癌，精巣癌，胃腸間質性腫瘍（GIST），神経膠芽細胞腫，神経膠星状細胞腫，神経芽細胞腫，女性生殖管の癌腫，神経外胚葉起源の肉腫，結腸直腸癌腫，上皮内癌，神経線維腫症に伴うシュワン細胞新形成，急性骨髄性白血病，急性リンパ球性白血病，慢性骨髄性白血病，肥満細胞症，黒色腫，およびイヌマスト細胞腫瘍，および炎症性疾患，例えば，限定されないが，喘息，慢性関節リウマチ，アレルギー性鼻炎，多発性硬化症，炎症性腸症候群，移植拒絶，および過好酸球増加症からなる群より選択される K i t - 媒介性疾患または状態の治療用の医薬品の製造において用いることができる。

40

## 【0095】

本明細書に記載される標準的なアッセイにおいて判定して， $10\ \mu\text{M}$ 未満の  $\text{IC}_{50}$  のキナーゼ活性を有する式 I I a ，式 I I b ，式 I I I a ，式 I I I c ，または式 I V b の化合物を用いて，例えば，限定されないが，下記の蛋白質キナーゼに関連する蛋白質キナーゼ媒介性疾患および状態を治療することができる：

A b l は，慢性骨髄性白血病（CML），急性リンパ芽球性白血病（ALL）および急性骨髄性白血病（AML）に関連し；

A k t 1 は，胃腸，前立腺，結腸直腸，卵巣，膵臓および乳の癌，神経膠芽細胞腫および白血病，ならびに，精神分裂病および双極性障害に関連し，また他の化学療法剤と組み合

50

わせで用いられ；

A k t 2 は，末梢インスリン耐性に起因する高血糖症および不適当な代償性高インスリン血症を伴う非抑制性肝グルコース産生に関連し，また，膵臓，卵巣および乳の癌にも関連し；

A k t 3 は，黒色腫，前立腺および乳癌に関連し；

A L K は，非ホジキンリンパ腫，例えば，散在性大 B 細胞リンパ腫および未分化大細胞リンパ腫に関連し；

A l k 5 は，膵臓および胆嚢癌，皮膚 T 細胞リンパ腫に関連し；

A - R a f は，神経疾患，例えば，多発脳梗塞性痴呆，頭部損傷，脊髄損傷，アルツハイマー病（A D），パーキンソン病；新生物疾病，例えば，限定されないが，黒色腫，神経膠腫，肉腫，癌腫（例えば，結腸直腸，肺，乳，膵臓，甲状腺，腎臓，卵巣），リンパ腫（例えば，細網肉腫），神経線維腫症，脊髄形成異常症候群，白血病，腫瘍血管新生；神経障害性または炎症性由来の痛み，例えば，限定されないが，急性の痛み，慢性痛，癌性頭痛および片頭痛；および筋肉の再生および変性に伴う疾患，例えば，限定されないが，血管再狭窄，サルコペニア，筋ジストロフィー（例えば，限定されないが，デュシェーヌ，ベッカー型，エメリー・ドライフス，肢帯筋，顔面肩甲上腕筋，筋緊張性，眼咽頭筋，遠位および先天性筋ジストロフィー），運動ニューロン疾病（例えば，限定されないが，筋萎縮性側索硬化症，乳児進行性脊髄性筋萎縮，中間脊髄性筋萎縮，若年性脊髄性筋萎縮，らせん球筋萎縮，および成人脊髄性筋萎縮），炎症性ミオパシー（例えば，限定されないが，皮膚筋炎，多発性筋炎，および封入体筋炎），神経筋接合部の疾病（例えば，限定されないが，重症筋無力症，ランバート・イートン症候群，および先天性筋無力症候群），分泌異常に起因するミオパシー（例えば，限定されないが，甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー）末梢神経の疾病（例えば，限定されないが，シャルコー・マリー・トゥース病，ドゥジュリーヌ・ソッタ病，およびフリートライヒ運動失調），他のミオパシー（例えば，限定されないが，先天性ミオトニー，先天性パラミオトニア，中心コア病，ネマリンミオパシー，筋細管ミオパシー，および周期性麻痺），および筋肉の代謝性疾病（例えば，限定されないが，ホスホリラーゼ欠損症，酸性マルターゼ欠損症，ホスホフルクトキナーゼ欠損症，脱分枝酵素欠損症，ミトコンドリアミオパシー，カルニチン欠損症，カルニチンパルマチルトランスフェラーゼ欠損症，ホスホグリセレートキナーゼ欠損症，ホスホグリセレートムターゼ欠損症，乳酸脱水素酵素欠損症，およびミオアデニレートデアミナーゼ欠損症）に関連し；

B - R a f または c - R a f - 1 は，神経疾患，例えば，限定されないが，多発脳梗塞性痴呆，頭部損傷，脊髄損傷，アルツハイマー病（A D），パーキンソン病；新生物疾病，例えば，限定されないが，黒色腫，神経膠腫，肉腫，癌腫（例えば，結腸直腸，肺，乳，膵臓，甲状腺，腎臓，卵巣），リンパ腫（例えば，細網肉腫）神経線維腫症，急性骨髄性白血病，脊髄形成異常症候群，白血病，腫瘍血管新生，神経内分泌性腫瘍，例えば髄質甲状腺癌，カルチノイド，小細胞肺癌および褐色細胞腫；神経障害性または炎症性由来の痛み，例えば，限定されないが，急性の痛み，慢性痛，癌性頭痛，および片頭痛；心臓血管疾病，例えば，限定されないが，心不全，虚血性脳卒中，心肥大，血栓症（例えば，血栓性細小血管症候群），アテローム性動脈硬化症，再灌流障害；炎症，例えば，限定されないが，乾癬，関節炎および自己免疫疾患および状態，変形性関節症，子宮内膜症，瘢痕症，血管再狭窄，線維性疾患，慢性関節リウマチ，炎症性腸疾患（I B D）；免疫不全疾患，例えば，限定されないが，臓器移植拒絶，移植片対宿主疾患；腎臓または前立腺の疾患，例えば，限定されないが，糖尿病性ネフロパシー，多発性嚢胞腎症，腎硬化症，糸球体腎炎，前立腺過形成；代謝性疾患，例えば，限定されないが，肥満；感染，例えば，限定されないが，ヘリコクターピロリ，肝炎およびインフルエンザウイルス，発熱，および敗血症；肺疾病，例えば，限定されないが，慢性閉塞性肺疾患（C O P D）および急性呼吸窮迫症候群（A R D S）；遺伝的発達障害，例えば，限定されないが，ヌーナン症候群，コステロ症候群，（顔面皮膚骨格症候群），L E O P A R D 症候群，心顔面皮膚症候群（C F C），および神経堤症候群，心臓血管，骨格，腸，皮膚，毛髪および内分泌疾病

10

20

30

40

50

を引き起こす異常に関連し；

B r k は，乳および結腸癌，および頭頸部扁平上皮癌に関連し；

B t k は，X連鎖無ガンマグロブリン血症，急性リンパ球性白血病，自己免疫疾患，例えば，多発性硬化症，全身性エリテマトーデス，慢性関節リウマチ，およびグレーブズ病，臓器移植における免疫抑制，およびBリニアージ細胞の薬剤感受性に関連し；

C d k 2 は，前立腺，乳，結腸直腸および卵巣癌に関連し；

C d k 4 は，神経膠芽細胞腫（例えば，多形神経膠芽細胞腫），未分化神経膠星状細胞腫，および乳癌に関連し；

C d k 5 は，アルツハイマー病，筋萎縮性側索硬化症およびレヴィー小体病に関連し；

C d k 6 は，多形神経膠芽細胞腫，非ホジキンリンパ腫，脾性辺縁帯リンパ腫，T細胞リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）およびT細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）に関連し；

C H K 1 は，DNA損傷修復，細胞の化学療法剤に対する感受性に関連し；

C s k は，結腸および膵臓癌腫および自己免疫疾患，例えば，1型糖尿病，慢性関節リウマチおよび全身性エリテマトーデスに関連し；

E G F R は，乳，結腸直腸，膀胱，前立腺および非小細胞肺癌，頭頸部癌，口腔，および食道の扁平上皮癌，および多形神経膠芽細胞腫に関連し；

E p h A 1 は，頭頸部扁平上皮癌，肝癌および肺癌に関連し；

E p h A 2 は，異常な近距離接触媒介性軸索誘導，膀胱，乳，前立腺，結腸，皮膚，子宮頸部，卵巣，膵臓および肺の癌，および転移性黒色腫に関連し；

E p h B 2 は，血管新生疾患（例えば，眼血管新生疾患，例えば，網膜症），および癌（例えば，神経膠芽細胞腫，乳および肝臓癌）に関連し；

E p h B 4 は，結腸直腸癌（CRC），頭頸部扁平上皮癌，および前立腺，乳，子宮内膜，および膀胱の腫瘍に関連し；

E r k 2 は，異常な増殖，分化，転写制御および発達に関連し，炎症，例えば，ライム神経ボレリア症に伴う炎症の治療において，および癌，例えば胃癌の治療に有用であり；

F a k は，結腸および乳腫瘍に関連し，また，食道扁平上皮癌，黒色腫，未分化神経膠星状細胞腫，神経膠芽細胞腫，腺管上皮内癌，前立腺および肝細胞癌，および腫瘍転移にも関連し，また，他の化学療法剤とともに用いたときに相乗効果を与え；

F G F R 1 は，8 p 1 1 骨髄性増殖性症候群に関連し；

F G F R 2 は，クルゾン症候群，ジャクソン・ヴァイス症候群，アペール症候群，頭蓋骨癒合症，プファイファー症候群，V型尖頭性合指症，およびペーレ・スティーブソン脳回状頭皮症候群に関連し；

F G F R 3 は，血管新生，創傷治癒，軟骨無形成症，ミュンク頭蓋骨癒合症，クルゾン症候群，黒色表皮肥厚症，致死性異形成，膀胱癌腫，および多発性骨髄腫に関連し；

F G F R 4 は，乳，肺，結腸，髄質甲状腺，膵臓，卵巣，前立腺，子宮内膜，およびファローピウス管の癌，頭頸部扁平上皮癌および平滑筋肉腫に関連し；

F l t 1 は，非小細胞肺癌，前立腺癌腫，および結腸直腸癌に関連し；

F l t 3 は，急性骨髄性白血病，脊髄形成異常症候群，急性リンパ芽球性白血病に関連し；

F l t 4 は，原発性リンパ浮腫に関連し；

F m s は，免疫疾患，例えば，限定されないが，慢性関節リウマチ，全身性エリテマトーデス（SLE），および移植拒絶；炎症性疾患例えば，限定されないが，変形性関節症，炎症性腸症候群，潰瘍性大腸炎，クローン病，慢性閉塞性肺疾患（COPD），気腫，川崎病，血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群），多中心性細網組織球症，およびアテローム性動脈硬化症；代謝性疾患，例えば，限定されないが，I型糖尿病，II型糖尿病，インスリン耐性，高血糖症，肥満，およびリポリーシス；骨構造の疾患，鉍化作用および骨形成および吸収，例えば，限定されないが，骨粗鬆症，骨折のリスクの増加，パジェット病，高カルシウム血症，感染媒介性骨融解（例えば，骨髄炎），人工関節周囲または摩耗破片媒介性骨融解，および癌の骨への転移；腎臓および生殖器疾病，例えば，限

10

20

30

40

50



定されないが，子宮内膜症，腎炎（例えば，糸球体腎炎，間質性腎炎，ループス腎炎），尿細管壊死，糖尿病に伴う腎臓合併症（例えば，糖尿病性ネフロパシー），および腎臓肥大；中枢神経系の疾患，例えば，限定されないが，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病およびパーキンソン病；炎症性および慢性痛，例えば，限定されないが，骨痛；および癌，例えば，限定されないが，多発性骨髄腫，急性骨髄性白血病（AML），慢性骨髄性白血病（CML），前立腺癌，乳癌，卵巣癌，黒色腫，多形神経膠芽細胞腫，他の組織への腫瘍の転移，および他の慢性骨髄性増殖性疾患，例えば，骨髄線維症に関連し；

Frkは，急性骨髄性白血病および1型糖尿病に関連し；

Fynは，アルツハイマー病，精神分裂病，および黒色腫および扁平上皮癌における転移の予防に関連し；

GSK3（Gsk3 および/またはGs k 3）は，CNS疾患，例えば，アルツハイマー病，パーキンソン病，筋萎縮性側索硬化症，II型糖尿病，双極性疾患，卒中，癌，慢性炎症性疾患，白血球減少症，精神分裂病，慢性痛，神経障害性の痛み，および外傷性頭部損傷に関連し；

HCKは，慢性骨髄性白血病および急性リンパ球性白血病に関連し；

Her2/Erbb2は，前立腺および乳癌に関連し；

Her4/Erbb4は，小児髄芽細胞腫に関連し；

IGF1Rは，前立腺癌，肝細胞癌に関連し；

IKKベータは，T細胞の白血病，壊死，インスリン耐性，および悪性新生物に関連し；

Irk4は，細菌感染，免疫不全症候群，クローン病，潰瘍性大腸炎，喘息，慢性気管支炎，心肥大，および腎臓高血圧症に関連し；

Itkは，アレルギー性喘息に関連し；

Jak1は，C型肝炎ウイルス感染に関連し；

Jak2は，骨髄性増殖性疾患，例えば，真性赤血球増加症，骨髄線維症，本態性血小板減少症，骨髄様化生および白血病，例えば，限定されないが，急性リンパ芽球性白血病，慢性好中球性白血病，若年性骨髄単球性白血病，CMML，フィラデルフィア染色体陰性CML，巨核球性白血病，および急性赤血球白血病に関連し；

Jak3は，X連鎖重症複合型免疫不全，骨髄性増殖性疾患，移植拒絶および自己免疫疾患，例えば，慢性関節リウマチ，炎症性腸症候群，クローン病，全身性エリテマトーデス，潰瘍性大腸炎，乾癬および多発性硬化症に関連し；

Jnk（Jnk1，Jnk2，Jnk3）は，代謝性疾患，例えば，限定されないが，1型糖尿病，2型糖尿病，代謝性症候群，肥満，および肝臓脂肪症；心臓血管疾患，例えば，アテローム性動脈硬化症，虚血（例えば，脳血管性虚血，肝臓虚血），再灌流障害，心肥大；腎臓疾患，例えば，慢性腎不全；新生物疾患および関連する合併症，例えば，限定されないが，化学療法誘発性低酸素症，前立腺腫瘍，骨髄性白血病および肝臓，骨，皮膚，脳，膵臓，肺乳，結腸，前立腺および卵巣の癌；移植拒絶；神経障害性または炎症性由来の痛み例えば，限定されないが，急性および慢性痛；炎症性および自己免疫疾患例えば，限定されないが，加齢性黄斑変性，慢性関節リウマチ，炎症性腸疾患，潰瘍性大腸炎，クローン病，全身性エリテマトーデス，シェーグレン症候群，乾癬，強皮症，慢性甲状腺炎，グレーブズ病，重症筋無力症，および多発性硬化症，および他の臓器の炎症，例えば，限定されないが，CNS炎症，膵炎，腎炎，アトピー性皮膚炎，および肝炎；気道炎症性疾患，例えば，喘息，アレルギー，気管支炎，肺線維症，慢性閉塞性肺疾患；神経疾患，例えば，卒中，脳血管性虚血，神経変性性疾患，例えば，パーキンソン病，アルツハイマー病，筋萎縮性側索硬化症，痴呆，老年舞蹈病，頭部および脊髄外傷，およびハンチントン病に関連し，特に，Jnk1は，1型糖尿病，2型糖尿病，代謝性症候群，肥満および肝臓脂肪症に関連し，Jnk2は，アテローム性動脈硬化症に関連し，Jnk3は，炎症性疾患例えば，限定されないが，自己免疫疾患，例えば，慢性関節リウマチ，炎症性腸症候群，クローン病，全身性エリテマトーデス，シェーグレン症候群，乾癬および多発性硬化症，気道炎症性疾患，例えば，喘息，アレルギー，肺線維症，および慢性閉塞性肺疾患，および他の臓器の炎症，例えば，CNS炎症，膵炎，腎炎，および肝炎；神経疾患，

10

20

30

40

50

例えば，卒中，脳血管性虚血，および神経変性性疾患，例えば，パーキンソン病，アルツハイマー病，およびハンチントン病；および新生物疾患，例えば，前立腺腫瘍および骨髄性白血病に関連し；

K d r は，固体腫瘍成長（例えば，卵巣，肺，乳，膵臓，前立腺，結腸，胃腸間質性腫瘍，非小細胞肺癌，および類表皮癌），転移，乾癬，慢性関節リウマチ，糖尿病性網膜症および加齢性黄斑変性の治療のための抗血管新生作用に関連し；

K i t は，悪性腫瘍，例えば，限定されないが，マスト細胞腫瘍，小細胞肺癌，精巣癌，胃腸間質性腫瘍（G I S T），神経膠芽細胞腫，神経膠星状細胞腫，神経芽細胞腫，女性生殖管の癌腫，神経外胚葉起源の肉腫，結腸直腸癌腫，上皮内癌，神経線維腫症に伴うシュワン細胞新形成，急性骨髄性白血病，急性リンパ球性白血病，慢性骨髄性白血病，肥満細胞症，黒色腫，およびイヌマスト細胞腫瘍，および炎症性疾患，例えば，限定されないが，喘息，慢性関節リウマチ，アレルギー性鼻炎，多発性硬化症，炎症性腸症候群，移植拒絶，および過好酸球増加症に関連し；

L C K は，急性リンパ芽球性白血病，T細胞リンパ腫，リンパ球減少症，腎臓癌腫，結腸癌腫，重症複合型免疫不全，多発性硬化症，炎症性腸疾患およびI型糖尿病に関連し；

M A P 2 K 1 は，急性骨髄性白血病，乳，卵巣および肝臓癌に関連し；

M A P 2 K 2 は，癌および炎症に関連し；

M A P 4 K 4 は，代謝性適応症の治療，例えば，限定されないが，脂肪および筋肉のインスリンに対する再感作，脂肪細胞の病変の改善，代謝性症候群，およびII型糖尿病筋肉細胞の病変の改善；広範な腫瘍適応症，例えば，限定されないが，多くの様々な腫瘍タイプにおける移動，侵襲および転移の阻止；およびT細胞媒介性自己免疫疾患の治療に関連し；

M A P K A P K 2 は，癌（例えば，前立腺，乳），卒中，髄膜炎，および炎症性疾患に関連し；

M e t は，腎臓，乳，膀胱，非小細胞肺，結腸直腸，および膀胱癌，および肝細胞癌に関連し；

M n k 1 は，熱ショック，栄養不足，酸化的または浸透性ストレスに伴う状態，および哺乳動物細胞の感染（例えば，アデノウイルス（A d）またはインフルエンザウイルスなどのウイルスによるもの），および自己免疫疾患に関連し；

M L K 1 は，神経変性性疾患，例えば，アルツハイマー病およびパーキンソン病，および炎症性疾患に関連し；

p 3 8 は，急性冠動脈症候群，卒中，アテローム性動脈硬化症，および炎症性自己免疫疾患，例えば，慢性関節リウマチ，炎症性腸疾患，およびクローン病に関連し；

P D G F R（P D G F R A，P D G F R B）は，特発性好酸球増多症候群，慢性好酸球性白血病，神経膠腫，胃腸間質性腫瘍（G I S T），若年性骨髄単球性白血病，転移性髄芽細胞腫，アテローム発生および再狭窄に関連し，特に，P D G F R A は，特発性好酸球増多症候群，慢性好酸球性白血病，神経膠腫，胃腸間質性腫瘍（G I S T），若年性骨髄単球性白血病，転移性髄芽細胞腫，アテローム発生，および再狭窄に関連し，P D G F R B は，特発性好酸球増多症候群，慢性好酸球性白血病，若年性骨髄単球性白血病，および転移性髄芽細胞腫に関連し；

P D P K 1 は癌および糖尿病に関連し；

P i m 1 は，癌，例えば造血性（例えば，急性骨髄性および急性リンパ性白血病）および前立腺癌，および非ホジキンリンパ腫に関連し；

P i m 2 はリンパ腫に関連し；

P i m 3 は肝細胞癌に関連し；

P K C アルファは，下垂体腫瘍および前前頭皮質機能障害，例えば，転導性，判断障害，衝動性，および思考疾患に関連し，また，乳，結腸，および非小細胞肺癌において化学療法に対して敏感にするために用いることができ；

P K C ベータは，糖尿病性網膜症に関連し；

P K C シータは，インスリン耐性，T細胞リンパ腫に関連し；

10

20

30

40

50

P l k 1 は、癌（例えば、甲状腺のリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、結腸直腸癌、白血病および黒色腫）に関連し、また化学療法増感剤として有用であり；

P y k 2 は、炎症（例えば、骨粗鬆症、多発性嚢胞腎症、慢性関節リウマチおよび炎症性腸疾患）、CNS疾患（例えば、パーキンソン病およびアルツハイマー病）、卒中および癌（例えば、神経膠腫、乳癌、および膵臓癌）に関連し；

R e t は、甲状腺の癌、神経芽細胞腫、家族制髄質甲状腺癌腫（F M T C）、多発性内分泌新生物I I A型およびI I B型（M E N 2 A、M E N 2 B）、および神経変性性疾患（例えば、ヒルシュスプルング病、パーキンソン病、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症）に関連し；

R O C K（R O C K - 1、R O C K - 2）は、癌（例えば、卵巣癌、肝細胞癌、膵臓癌）、眼科疾患（例えば、緑内障）、心肥大、腎灌流改善、移植拒絶、および急性呼吸窮迫症候群に関連し；

R o n は、癌および炎症に関連し；

S r c は、癌および骨粗鬆症に関連し；

S t k 6 は、胃、膀胱、乳、肺、CNS、卵巣、腎臓、結腸、前立腺、膵臓、および子宮頸癌、黒色腫、白血病、および神経芽細胞腫に関連し；

S y k は、リンパ腫（例えば、外套細胞リンパ腫）に関連し；

T E C は、敗血症、肺血性ショック、炎症、慢性関節リウマチ、クローン病、過敏性腸疾患（I B D）、および潰瘍性大腸炎に関連し；

T i e 2（T E K）は、癌、関節炎（例えば、慢性関節リウマチ）、およびアテローム性動脈硬化症に関連し；

T r k A は、痛み（例えば、慢性痛、神経障害性の痛み）、癌（例えば、前立腺癌、肺癌、膵臓癌）、アレルギー性疾患（例えば、喘息）、関節炎、糖尿病性網膜症、黄斑変性および乾癬に関連し；

T r k B は、肥満、過食症、発達遅延、癌（例えば、前立腺癌、肺癌、ウイルムス腫瘍、神経芽細胞腫、膵臓癌）、種々の神経障害（例えば、卒中、多発性硬化症、横断脊髄炎、および脳炎）、および糖尿病に関連し；

Y e s は、種々の癌例えば、限定されないが、食道扁平上皮癌に関連し；

Z a p 7 0 は、A I D S、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、アテローム性動脈硬化症、移植された臓器または組織の拒絶、同種移植片拒絶、例えば、限定されないが、急性および慢性同種移植片拒絶、移植片対宿主疾患、慢性関節リウマチ、乾癬、全身性硬化症、アトピー性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脱毛症、およびすべての鼻炎を含む鼻粘膜の炎症に関連する。

【0096】

別の観点および態様は下記の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【発明を実施するための形態】

【0097】

好ましい態様の詳細な説明

本明細書において用いる場合、特に示さない限り以下の定義が適用される。

【0098】

"ハロゲン"とは、すべてのハロゲン、すなわち、クロロ（C l）、フルオロ（F）、ブロモ（B r）、またはヨード（I）を表す。

【0099】

"ヒドロキシル"または"ヒドロキシ"とは、- O H基を表す。

【0100】

"チオール"とは、- S H基を表す。

【0101】

"低級アルキル"とは、単独でも組み合わせでも、アルカンから誘導される、1 - 6個の炭素原子（特に記載しない限り）を含むラジカルを意味し、直鎖アルキルまたは分枝鎖のアルキルが含まれる。直鎖または分枝鎖のアルキル基は、任意の利用可能な点で結合して

10

20

30

40

50

安定な化合物を生ずる。多くの態様において、低級アルキルは、1 - 6 個、1 - 4 個、または 1 - 2 個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖のアルキル基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル等が挙げられる。"置換低級アルキル"とは、特に記載しない限り、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる 1 またはそれ以上の、好ましくは 1, 2, 3, 4 または 5 個の、あるいは 1, 2, または 3 個の置換基で置換された低級アルキルを表す。例えば、"フルオロ置換低級アルキル"とは、ペルフルオロアルキル等の 1 またはそれ以上のフルオロ原子で置換された低級アルキル基を表し、ここで、好ましくは、低級アルキルは、1, 2, 3, 4 または 5 個のフルオロ原子、あるいは 1, 2, または 3 個のフルオロ原子で置換されている。置換は任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずるようなものであり、任意に置換されていてもよいアルキルが -OR (例えばアルコキシ)、-SR (例えばチオアルキル)、-NHR (例えばアルキルアミノ)、-C(O)NHR - 等の成分の R 基である場合、アルキルの R 基の置換は、その成分の任意の -O-, -S-, または -N- (-N- がヘテロアリール環原子である場合を除く) に結合しているアルキル炭素の置換が、置換基の任意の -O-, -S-, または -N- (-N- がヘテロアリール環原子である場合を除く) がその成分の任意の -O-, -S-, または -N- に結合しているアルキル炭素に結合することとなる置換基を含まないようなものであることが理解される。"C<sub>2-6</sub>アルキル"とは、2 - 6 個の炭素原子を含む低級アルキルを表す。"置換 C<sub>2-6</sub>アルキル"とは、2 - 6 個の炭素原子を含む置換低級アルキルを表す。"置換メチル"とは、特に記載しない限り、独立して 1, 2, または 3 個の置換基で置換されているメチルである。

10

20

#### 【0102】

"低級アルケニル"とは、単独でまたは組み合わせて、2 - 6 個の炭素原子 (特に記載しない限り)、および少なくとも 1 つの、好ましくは 1 - 3 個の、より好ましくは 1 - 2 個の、最も好ましくは 1 個の炭素 - 炭素二重結合を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。炭素 - 炭素二重結合は、直鎖中に含まれていても分枝鎖中に含まれていてもよい。低級アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル等が挙げられる。"置換低級アルケニル"とは、特に記載しない限り、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる 1 またはそれ以上の、好ましくは 1, 2, 3, 4 または 5 個の、あるいは 1, 2, または 3 個の置換基で置換されている低級アルケニルを表す。例えば、"フルオロ置換低級アルケニル"とは、1 またはそれ以上のフルオロ原子で置換されている低級アルケニル基を表し、ここで、好ましくは低級アルケニルは 1, 2, 3, 4 または 5 個のフルオロ原子、あるいは 1, 2, または 3 フルオロ原子で置換されている。任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずるものであることが理解されるが、アルケニル基の置換は、-F, -C(O)-, -C(S)-, -C(NH)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O-, -S-, または N (N がヘテロアリールの環原子である場合を除く) がそのアルケン炭素に結合していないようなものである。さらに、アルケニルが、別の成分の置換基であるかまたは -OR, -NHR, -C(O)R 等の成分の R 基である場合、成分の置換は、その -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -O-, -S-, または N (N がヘテロアリールの環原子である場合を除く) がアルケニル置換基または R 基のアルケン炭素に結合していないようなものである。さらに、アルケニルが別の成分の置換基であるかまたは -OR, -NHR, -C(O)NHR 等の成分の R 基である場合、アルケニルの R 基の置換は、その成分の任意の O, S, または N (N がヘテロアリールの環原子である場合を除く) に結合しているアルケニル炭素の置換に、置換基の任意の O, S, または N (N がヘテロアリールの環原子である場合を除く) がその成分の任意の O, S, または N に結合しているアルケニル炭素に結合することとなる置換基が含まれないようなものである。"アルケニル炭素"とは、アルケニル基の中の任意の炭素を表し、飽和であっても炭素 - 炭素二重結合の一部であってもよい。"アルケン炭素"とは、アルケニル基の中の炭素 - 炭素二重結合の一部である炭素を表す。

30

40

50

## 【 0 1 0 3 】

“低級アルキニル”とは、単独でまたは組み合わせて、2 - 6 個の炭素原子（特に記載しない限り）を含み、少なくとも1つの、好ましくは1つの炭素 - 炭素三重結合を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。低級アルキニル基の例としては、エチニル、プロピル、ブチニル等が挙げられる。“置換低級アルキニル”とは、特に記載しない限り、独立して、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、あるいは1, 2, または3個の置換基で置換されている低級アルキニルを表す。例えば、“フルオロ置換低級アルキニル”とは、1またはそれ以上のフルオロ原子で置換されている低級アルキニル基を表し、ここで、好ましくは低級アルキニルは1, 2, 3, 4または5個のフルオロ原子、あるいは1, 2, または3フルオロ原子で置換されている。任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずるものであることが理解されるが、アルキニル基の置換は、 $-F$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(NH)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , またはN（Nがヘテロアリーの環原子である場合を除く）がそのアルキン炭素に結合していないようなものである。さらに、アルキニルが、別の成分の置換基であるかまたは $-OR$ ,  $-NHR$ ,  $-C(O)R$ 等の成分のR基である場合、成分の置換は、その $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , またはN（Nがヘテロアリーの環原子である場合を除く）がアルキニル置換基またはR基のアルキン炭素に結合していないようなものである。さらに、アルキニルが別の成分の置換基であるかまたは $-OR$ ,  $-NHR$ ,  $-C(O)NHR$ 等の成分のR基である場合、アルキニルのR基の置換は、その成分の任意のO, S, またはN（Nがヘテロアリーの環原子である場合を除く）に結合しているアルキニル炭素の置換に、置換基の任意のO, S, またはN（Nがヘテロアリーの環原子である場合を除く）がその成分の任意のO, S, またはNに結合しているアルキニル炭素に結合することとなる置換基が含まれないようなものである。“アルキニル炭素”とは、アルキニル基の中の任意の炭素を表し、飽和であっても炭素 - 炭素三重結合の一部であってもよい。“アルキン炭素”とは、アルキニル基の中の炭素 - 炭素三重結合の一部である炭素を表す。

10

20

## 【 0 1 0 4 】

“シクロアルキル”とは、1つの環につき3 - 10個、または3 - 8個、より好ましくは3 - 6個の環メンバーを有する、飽和または不飽和の、非芳香族性の、単環、二環または三環の炭素環系を表し、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル等が挙げられる。“置換シクロアルキル”は、特に記載しない限り、独立して、1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、あるいは1, 2, または3個の、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる置換基で置換されたシクロアルキルである。

30

## 【 0 1 0 5 】

“ヘテロシクロアルキル”とは、5 - 10個の原子を有し、環中の1 - 3個の炭素原子がO, SまたはNの複素原子で置き換えられている、飽和または不飽和の、非芳香族性シクロアルキル基を表し、任意にベンゾまたは5 - 6員環のヘテロアリールと縮合していてもよい。また、ヘテロシクロアルキルは、酸化されたSまたはN、例えばスルフィニル、スルホニルおよび三級環窒素のN - オキシドを含むことが意図される。また、ヘテロシクロアルキルは、環炭素がオキソ置換されていてもよい化合物、すなわち、環炭素がカルボニル基である化合物、例えばラクトンおよびラクタムを含むことが意図される。ヘテロシクロアルキル環の結合点は、安定な環が保持されるような炭素または窒素原子である。ヘテロシクロアルキル基の例としては、限定されないが、モルホリノ、テトラヒドロフラン、ジヒドロピリジニル、ペリジニル、ピロリジニル、ピロリジニル、ペラジニル、ジヒドロベンゾフリル、およびジヒドロインドリルが挙げられる。“置換ヘテロシクロアルキル”とは、特に記載しない限り、独立して、1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、あるいは1, 2, または3個の、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる置換基で置換されたヘテロシクロアルキルである。

40

50

## 【0106】

"アリール"とは、単独でも組み合わせでも、芳香族性炭化水素を含有する単環のまたは二環の環系を表し、例えば、フェニルまたはナフチルが挙げられ、これは任意に、好ましくは5 - 7、より好ましくは5 - 6員環のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルと縮合していてもよい。"置換アリール"は、特に記載しない限り、独立して、1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、または1, 2, または3個の、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる置換基で置換されたアリールである。

## 【0107】

"ヘテロアリール"とは、単独でも組み合わせでも、5または6個の環原子を含有する単環の芳香族性環構造、または8 - 10個の原子を有する二環の芳香族基を表し、独立してO, S, およびNからなる群より選択される、1またはそれ以上の、好ましくは1 - 4個、より好ましくは1 - 3個、さらにより好ましくは1 - 2個の複素原子を含有する。また、ヘテロアリールは、酸化されたSまたはN、例えば、スルフィニル、スルホニルおよび三級環窒素のN - オキシドを含むことが意図される。安定な化合物が生成するような炭素または窒素原子がヘテロアリール環構造の結合点である。ヘテロアリール基の例としては、限定されないが、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナオキサリル、インドリジニル、ベンゾ[b]チエニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フラニル、ベンゾフリル、およびインドリルが挙げられる。"窒素含有ヘテロアリール"とは、いずれかの複素原子がNであるヘテロアリールを表す。"置換ヘテロアリール"とは、特に記載しない限り、独立して、1またはそれ以上の、好ましくは1, 2, 3, 4または5個の、または1, 2, または3個の、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる置換基で置換されたヘテロアリールである。

## 【0108】

"低級アルコキシ"とは、 $-OR^2$ 基を表し、ここで $R^2$ は低級アルキルである。"置換低級アルコキシ"とは、 $R^2$ が任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる、本明細書(例えば、式IIa, 式IIb, 式IIIa, 式IIIc, または式IVbの化合物の説明、例えば、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの説明)に記載される1またはそれ以上の置換基で置換されている低級アルキルである低級アルコキシを表す。好ましくは、低級アルコキシの置換は、1, 2, 3, 4, または5個の置換基、あるいは1, 2, または3個の置換基による。例えば、"フルオロ置換低級アルコキシ"とは、低級アルキルが1またはそれ以上のフルオロ原子で置換されている低級アルコキシを表し、ここで、好ましくは、低級アルコキシは、1, 2, 3, 4または5個のフルオロ原子、あるいは1, 2, または3個のフルオロ原子で置換されている。アルコキシ上の置換は、任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずるようなものであり、アルコキシの置換は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N-$ (Nがヘテロアリール環原子である場合を除く)が、アルコキシの $-O-$ に結合しているアルキル炭素に結合しないようなものであることが理解される。さらに、アルコキシが別の成分の置換基として記述されている場合、アルコキシの酸素は、他の成分の $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N-$ (Nがヘテロアリール環原子である場合を除く)に、または他の成分のアルケンまたはアルキン炭素に結合している炭素原子には結合していない。

## 【0109】

"低級アルキルチオ"とは、基 $-SR^a$ を表し、ここで、 $R^a$ は低級アルキルである。"置換低級アルキルチオ"とは、 $R^a$ が任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずる、本明細書(例えば、式IIa, 式IIb, 式IIIa, 式IIIc, または式IVbの化合物の説明、例えば、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの説明)に記載される1またはそれ以上の置換基で置換されている低級アルキルである低級アルキルチオを表す。好ましくは、低級アルキルチオの置換は、1, 2, 3, 4, または5個の置換基、あるいは1, 2, または3個の置換基による。例

えば，"フルオロ置換低級アルキルチオ"とは，低級アルキルが1またはそれ以上のフルオロ原子で置換されている低級アルキルチオを表し，ここで，好ましくは，低級アルキルチオは，1，2，3，4または5個のフルオロ原子，あるいは1，2，または3個のフルオロ原子で置換されている。アルキルチオ上の置換は，任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずるようなものであり，アルキルチオの置換は，-O-，-S-，または-N-（Nがヘテロアリール環原子である場合を除く）が，低級アルキルチオの-S-に結合しているアルキル炭素に結合しないようなものであることが理解される。さらに，アルキルチオが別の成分の置換基として記述されている場合，アルキルチオのイオウは，他の成分の-O-，-S-，または-N-（Nがヘテロアリール環原子である場合を除く），または他の成分のアルケンまたはアルキン炭素に結合している炭素原子には結合していない。

10

#### 【0110】

"アミノ"または"アミン"とは，基-NH<sub>2</sub>を表す。"モノ-アルキルアミノ"とは，基-NHR<sup>b b</sup>を表し，ここで，R<sup>b b</sup>は低級アルキルである。"ジ-アルキルアミノ"とは，基-NR<sup>b b</sup>R<sup>c c</sup>を表し，ここで，R<sup>b b</sup>およびR<sup>c c</sup>は，独立して，低級アルキルである。"シクロアルキルアミノ"とは，基-NR<sup>d d</sup>R<sup>e e</sup>を表し，ここで，R<sup>d d</sup>およびR<sup>e e</sup>は，窒素と一緒にあって，5-7員のヘテロシクロアルキルを形成し，ここで，ヘテロシクロアルキルは，環中に追加の複素原子，例えばO，N，またはSを含んでいてもよく，さらに低級アルキルで置換されていてもよい。5-7員のヘテロシクロアルキルの例としては，限定されないが，ピペリジン，ペペラジン，4-メチルペペラジン，モルホリン，およびチオモルホリンが挙げられる。モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノ，またはシクロアルキルアミノが他の成分の置換基である場合には，任意の利用可能な原子に結合して安定な化合物を生ずることが理解されるが，モノ-アルキルアミノ，ジ-アルキルアミノ，またはシクロアルキルアミノの置換基としての窒素は，他の成分のO，S，またはNに結合している炭素原子には結合しない。

20

#### 【0111】

本明細書において用いる場合，"組成物"との用語は，意図される動物被験者に治療目的で投与するのに適した，少なくとも1つの薬学的に活性な化合物および少なくとも1つの薬学的に許容しうる担体または賦形剤を含む製剤を表す。

#### 【0112】

"薬学的に許容しうる"との用語は，示される物質が，合理的に慎重な医師が治療すべき疾病または状態およびそれぞれの投与の経路を考慮して，その物質を患者に投与することを避けるような特性を有しないことを示す。例えば，そのような物質は例えば注射剤用には本質的に無菌であることが一般に要求される。

30

#### 【0113】

本発明の文脈においては，"治療上有効量"または"有効量"との用語は，疾病または医学的状态の1またはそれ以上の症状を予防，緩和，または改善するか，および/または治療中の被験者の生存を長くするのに有効な物質または物質の量を示す。

#### 【0114】

本発明の文脈においては，"相乗的に有効"または"相乗的効果"との用語は，2種類またはそれ以上の治療上有効な化合物が組み合わせて用いられるときに，それぞれの化合物がそれ自体で用いられた場合の効果に基づいて期待される相加効果より高い改良された治療効果を与えることを示す。

40

#### 【0115】

本明細書において用いる場合，"リガンド"および"調節剤"との用語は，標的生物分子，例えば，キナーゼ等の酵素の活性を変化（すなわち増加または減少）させる化合物を表すために同等に用いられる。一般に，リガンドまたは調節剤は小分子であり，ここで，小分子とは，分子量が1500ダルトン以下，好ましくは1000ダルトン以下，800ダルトン以下，または600ダルトン以下の化合物を表す。すなわち，"改良されたりガンド"とは，参照化合物より優れた薬理学的および/または薬物動態学的特性を有するも

50

のであり、ここで、“優れた”とは、特定の生物学的システムまたは治療用途について関連する技術分野の当業者が定義することができる。

【0116】

標的に結合する化合物の文脈において、“より高い親和性”および“選択的”との用語は、化合物が参照化合物より、または参照条件下の同じ化合物より強く、すなわちより低い解離定数で結合することを示す。ある態様においては、より高い親和性は、少なくとも2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000, または10,000倍高い親和性である。

【0117】

本明細書において本発明の化合物に関連して用いる場合、“合成する”との用語および同様の用語は、1またはそれ以上の前駆体物質から化学合成することを意味する。

10

【0118】

“アッセイする”とは、実験条件を構築し、その実験条件の特定の結果についてのデータを集めることを意味する。例えば、酵素は、検出可能な基質に対して作用するその能力に基づいてアッセイすることができる。化合物またはリガンドは、特定の標的分子（単数または複数）に結合するその能力に基づいてアッセイすることができる。

【0119】

本明細書において用いる場合、“調節”または“調節する”との用語は、生物学的活性、特に蛋白質キナーゼ等の特定の生物分子に関連する生物学的活性を変化させる効果を表す。例えば、特定の生物分子のアゴニストまたはアンタゴニストは、酵素などの生物分子の活性を増加（例えば、アゴニスト、アクチベータ）、または減少（例えば、アンタゴニスト、阻害剤）させることにより、その生物分子、例えば酵素の活性を調節する。このような活性は、典型的には、例えば酵素の阻害剤またはアクチベータに対する化合物の、それぞれ阻害濃度（ $IC_{50}$ ）または効果濃度（ $EC_{50}$ ）として表される。

20

【0120】

キナーゼ標的および本発明の適応症

蛋白質キナーゼは、生化学的シグナルを様々な生物学的経路に伝播する上で鍵となる役割を果たす。500種を超えるキナーゼが記述されており、特定のキナーゼは広範な疾病または状態（すなわち適応症）、例えば、限定されないが、癌、心臓血管疾患、炎症性疾患、神経学的疾患、および他の疾病に關与することが示唆されている。このように、キナーゼは小分子による治療介入のための重要な制御ポイントである。本発明により企図される特定の標的蛋白質キナーゼについては、以下の説明に加えて、例えば、米国特許出願11/473,347（PCT公開WO2007002433、その開示の全体が参照として本明細書に組み込まれる）に見いだすことができる。

30

【0121】

c - K i tに関連する例示的疾病

本明細書に記載される化合物は、c - K i tに関連する疾患、例えば、制御されないキナーゼシグナル伝達に関連する疾患、とりわけ、細胞増殖性疾患、線維性疾患および代謝性疾患の治療に有用である。下記に、およびLipsonらの米国特許公開20040002534（米国特許出願10/600,868、2003年6月23日出願、その全体は参照として本明細書に組み込まれる）により詳細に説明されるように、本発明により治療することができる細胞増殖性疾患としては、癌およびマスト細胞増殖性疾患が挙げられる。

40

【0122】

c - K i tの存在はまた、多くの異なるタイプの癌に関連づけられている。さらに、c - K i tの異常と疾患の関連性は癌に限定されない。すなわち、c - K i tは、悪性腫瘍、例えば、限定されないが、マスト細胞腫瘍、小細胞肺癌、精巣癌、胃腸間質性腫瘍（GIST）、神経膠芽細胞腫、神経膠星状細胞腫、神経芽細胞腫、女性生殖管の癌腫、神経外胚葉起源の肉腫、結腸直腸癌腫、上皮内癌、神経線維腫症に伴うシュワン細胞新形成、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、肥満細胞症、黒色腫、お

50



よびイヌマスト細胞腫瘍，および炎症性疾患，例えば，限定されないが，喘息，慢性関節リウマチ，アレルギー性鼻炎，多発性硬化症，炎症性腸症候群，移植拒絶，および過好酸球増加症に関連づけられている。

【0123】

c - f m s に関連する例示的疾患

c - f m s の存在は，多くの異なるタイプの疾患に関連づけられている。すなわち，c - f m s は，免疫疾患，例えば，限定されないが，慢性関節リウマチ，全身性エリテマトーデス（SLE），および移植拒絶；炎症性疾患例えば，限定されないが，変形性関節症，炎症性腸症候群，潰瘍性大腸炎，クローン病，慢性閉塞性肺疾患（COPD），気腫，川崎病，血球貪食症候群（マクロファージ活性化症候群），多中心性細網組織球症，およびアテローム性動脈硬化症；代謝性疾患，例えば，限定されないが，I型糖尿病，II型糖尿病，インスリン耐性，高血糖症，肥満，およびリポリシス；骨構造の疾患，鈣化作用および骨形成および吸収，例えば，限定されないが，骨粗鬆症，骨折のリスクの増加，パジェット病，高カルシウム血症，感染媒介性骨融解（例えば骨髄炎），人工関節周囲または摩耗破片媒介性骨融解，および癌の骨への転移；腎臓および生殖器疾患，例えば，限定されないが，子宮内膜症，腎炎（例えば糸球体腎炎，間質性腎炎，ループス腎炎），尿管細管壊死，糖尿病に伴う腎臓合併症（例えば糖尿病性ネフロパシー），および腎臓肥大；中枢神経系の疾患，例えば，限定されないが，多発性硬化症，卒中，アルツハイマー病およびパーキンソン病；炎症性および慢性痛，例えば，限定されないが，骨痛；および癌，例えば，限定されないが，多発性骨髄腫，急性骨髄性白血病（AML），慢性骨髄性白血病（CML），前立腺癌，乳癌，卵巣癌，黒色腫，多形神経膠芽細胞腫，他の組織への腫瘍の転移，および他の慢性骨髄性増殖性疾患，例えば骨髄線維症に関連づけられている。

10

20

【0124】

TrkA および TrkB に関連する例示的疾患

TrkA：標的キナーゼ TrkA（すなわち，神経栄養チロシンキナーゼ，レセプター，タイプ1）は，染色体1q21 - q22によりコードされる140kDaのチロシンキナーゼである（記号：NTRK1）。TrkA阻害剤は，痛み（例えば，限定されないが，慢性痛，神経障害性の痛み），癌（例えば，限定されないが，前立腺癌，肺癌，膵臓癌），関節炎，アレルギー性疾患（例えば，限定されないが，喘息），糖尿病性網膜症，黄斑変性および乾癬の治療に有用でありうる。

30

【0125】

TrkB：標的キナーゼ TrkB（すなわち，神経栄養チロシンキナーゼ，レセプター，タイプ2）は，染色体9q22.1によりコードされる145kDaのチロシンキナーゼである（記号：NTRK2）。TrkB阻害剤は，種々の癌およびその転移（例えば，限定されないが，前立腺癌，肺癌，ウィルムス腫瘍，神経芽細胞腫，および膵臓癌），および種々の神経障害（例えば，限定されないが，卒中，多発性硬化症，横断脊髄炎，および脳炎）の治療に有用でありうる。

【0126】

MAPK4K に関連する例示的疾患

MAPK4K：標的キナーゼ MAPK4K（すなわち，有糸分裂活性化蛋白質キナーゼキナーゼキナーゼ4）は，染色体2q11.2 - q12（記号：MAP4K4）によりコードされる130kDaのセリン/トレオニンキナーゼであり，HGKとしても知られる。MAPK4K阻害剤は，代謝性の適応症の治療，例えば，限定されないが，脂肪および筋肉のインスリンに対する再感作，脂肪細胞の病変の改善，筋肉細胞の病変およびII型糖尿病の改善；広範な腫瘍適応症，例えば，限定されないが，多くの様々な腫瘍タイプにおける移動，侵襲および転移の阻止；およびT細胞媒介性自己免疫疾患の治療に有用である。

40

【0127】

キナーゼ活性アッセイ

活性化調節剤をアッセイするために，および/または特定のキナーゼまたはキナーゼ群

50

に対する調節剤の特異性を判定するために、多くの異なるキナーゼ活性のアッセイを用いることができる。以下の実施例に記載されるアッセイに加えて、当業者は、利用可能な他のアッセイを知っており、かつ、特定の用途に対してアッセイを改変することができる。例えば、キナーゼに関する非常に多くの論文が、使用可能なアッセイを記述している。

#### 【0128】

さらに別のアッセイは結合の測定を利用することができる。例えば、この種のアッセイは、蛍光共鳴エネルギー転移 (FRET) フォーマットで、或いは、アルファスクリーン (AlphaScreen) (増幅型ルミネッセンス・プロキシミティ・ホモジニアス・アッセイ) フォーマットを用いて、ストレプトアビジンまたはリン特異抗体へ結合された、ドナーおよびアクセプター試薬を変えることにより、フォーマットすることが可能である。

10

#### 【0129】

##### 有機合成技術

当該技術分野には、潜在的な調節剤の構築を容易にする広範な範囲の有機合成法が存在する。これらの有機合成法の多くは、当業者が用いる標準的な参考書に詳細に記載されている。そのような参考書の一例は、March, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hillである。すなわち、キナーゼ機能の潜在的調節剤を合成するのに有用な手法は、有機化学合成の当業者には容易に利用可能である。

20

#### 【0130】

##### さらに別の形の化合物または誘導体

本明細書において企図される化合物は、一般式および特定の化合物の両方を参照して記載される。さらに、本発明の化合物は、多くの異なる形または誘導体の形で存在することができる、これらはすべて本発明の範囲内に含まれる。別の形または誘導体、例えば、(a) 異性体、プロドラッグ、および活性な代謝産物、(b) 互変異性体、立体異性体、位置異性体、および溶媒和物形、(c) プロドラッグおよび代謝産物、(d) 薬学的に許容しうる塩、および(e) 多型は、例えば、米国特許出願 11/473,347 (PCT公開WO2007002433も参照) (その開示の全体が参照として本明細書に組み込まれる)に記載されている。

30

#### 【0131】

##### 投与

本発明の方法および化合物は、典型的には、ヒト被験者の治療に用いられる。しかしながら、これらは他の動物被験者において、類似のまたは同一の適応症を治療するためにも用いることができる。この文脈において、"被験者"、"動物被験者"および同様の用語は、ヒトおよび非ヒト脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、スポーツおよび商用動物、例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、齧歯類、およびペット、例えばイヌおよびネコ等の哺乳動物を表す。可能な方法および投与の経路の説明は、例えば、米国特許出願 11/473,347 (PCT公開WO2007002433も参照) (その開示の全体が参照として本明細書に組み込まれる)に記載されている。

40

#### 【実施例】

#### 【0132】

本発明に関連する実施例を以下に記載する。ほとんどの場合、代替手法を用いることができる。実施例は例示を意図したものであり、本発明の範囲を限定ないし制限するものではない。いくつかの実施例においては、化合物の質量分析の結果は、分子、例えば、プロモまたはクロロ置換基を有する化合物中の原子の同位体分布のため2以上の値を有しうる。

#### 【0133】

そうではないと特に示さないかぎり、下記の実施例で用いられる式の列挙およびR基の列挙は、本明細書の別の項におけるそのような列挙とは関連していない。これらの実施例

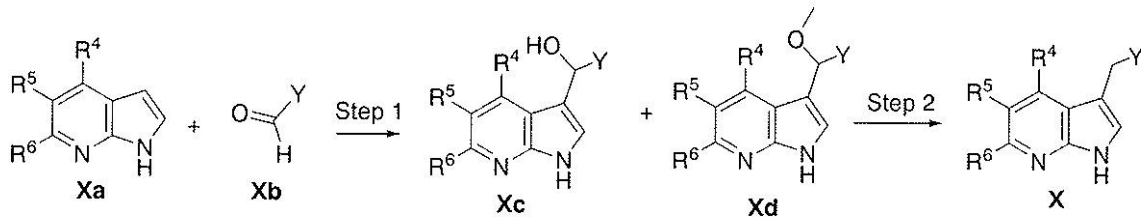
50

において用いられる試薬および溶媒は、当該技術分野において知られるように、適当な代替物で容易に置き換えることができ、生成物の単離は、当該技術分野において知られる方法、例えば、限定されないが、抽出、結晶化、およびクロマトグラフィー法により容易に行うことができる。下記の実施例に加えて、本発明の化合物を合成する例示的方法は、米国特許出願 11/473,347 (PCT 公開 WO 2007/002433 も参照、その開示は参照として本明細書に組み込まれる) に見いだすことができる。実施例に記載される 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンコア化合物は、実施例において 7-アザインドールとも称される。

【0134】

実施例 1. 式 X の化合物の合成

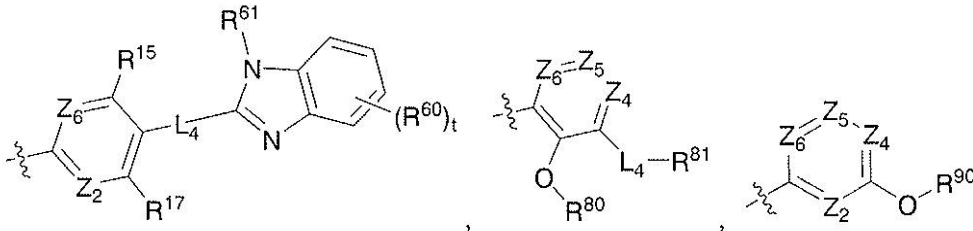
【化 1 1】



工程 1 - 式 X c および X d の化合物の製造

式 X a の化合物 (R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, および R<sup>6</sup> は、発明の概要で定義したとおりである) および式 X b の化合物 (Y は式 I I, 式 I I I, または式 I V の化合物と一致し、例えば、Y は:

【化 1 2】



式中、Z<sub>2</sub>, Z<sub>4</sub>, Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub>, R<sup>15</sup> および R<sup>17</sup> は発明の概要で定義したとおりであり、L<sub>4</sub>, R<sup>60</sup> および R<sup>61</sup> は発明の概要で定義したとおりであり、R<sup>80</sup> および R<sup>81</sup> は発明の概要で定義したとおりであり、および R<sup>90</sup> は発明の概要で定義したとおりであり、ここで、

【化 1 3】



はカルボニル炭素への結合点を示す)

に、適当な溶媒 (例えばメタノール) を加え、次に適当な塩基 (例えば、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド) を加える。反応液を典型的には室温で一晩攪拌する。慣用の方法 (例えば、抽出、洗浄および濾過) により式 X c および X d の化合物の混合物を単離する。所望の場合にはこれをシリカゲルクロマトグラフィーにより分離することができる。

【0135】

工程 2 - 式 X の化合物の製造

適当な溶媒 (例えばアセトニトリル) 中の式 X c または X d の化合物に、還元剤 (例えば、トリフルオロ酢酸およびトリエチルシラン) を加える。典型的には、反応液を室温で一晩攪拌する。慣用の方法 (例えば、抽出およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー) により精製して、式 X の化合物を得る。

【0136】

10

20

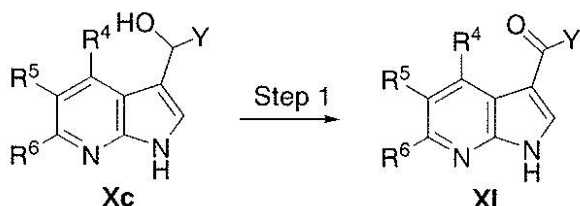
30

40

50

## 実施例 2 . 式 X I の化合物の合成

## 【化 1 4】



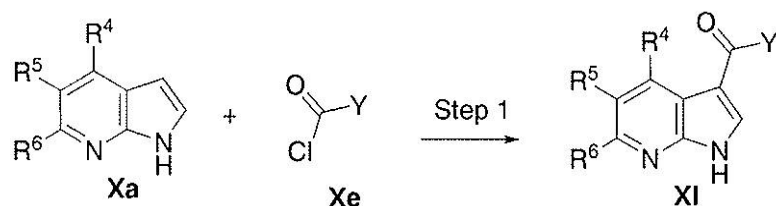
## 工程 1 - 式 X I の化合物の製造

適当な溶媒（例えばテトラヒドロフラン）中の式 X c の化合物（実施例 1 を参照）に，酸化剤（例えば，デスマーチンペルヨージナン，TEMPO，DDQ）を加える。典型的には，反応液を室温で 20 分間攪拌する。慣用の方法（例えば，抽出およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー）により単離して，式 X I の化合物を得る。

## 【0137】

## 実施例 3 . : 式 X I の化合物の合成

## 【化 1 5】



## 工程 - 1 - 式 X I の化合物の合成

式 X I の化合物は，式 X a の化合物（実施例 1 を参照）を，式 X e の化合物（Y は実施例 1 で定義したとおりである），例えば塩化ベンゾイルと，ルイス酸（例えば，三塩化アルミニウム）の存在下で，不活性溶媒（例えばジクロロメタン）中で不活性雰囲気下で（例えばアルゴン），室温でまたは還流温度まで加熱して 1 - 18 時間反応させることにより合成する。所望の化合物 X I は，抽出およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離する。

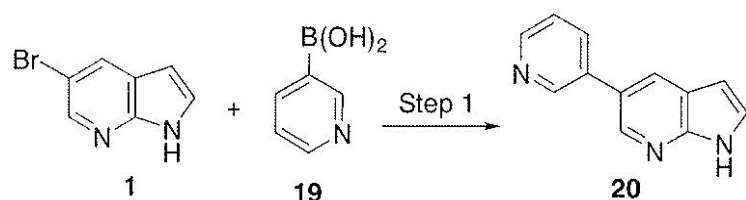
## 【0138】

## 実施例 4 : 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 2 0 および関連する化合物の合成

5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 2 0 は，スキーム 6 に記載されるようにして，5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 1 から 1 工程で合成した。

## スキーム 6

## 【化 1 6】



## 【0139】

## 工程 1 - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 2 0 ) の製造

:

水 ( 1 3 . 0 m L ) およびアセトニトリル ( 3 6 m L ) 中の 5 - プロモ - 7 - アザインドル ( 1 , 1 . 0 0 g , 5 . 0 8 m m o l ) に，ピリジン - 3 - ボロン酸 ( 1 9 , 1 . 0 g , 8 . 1 m m o l ) ，炭酸カリウム ( 1 . 7 9 g , 0 . 0 1 3 0 m o l ) およびテト

10

20

30

40

50

ラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50.0mg, 0.043mmol)を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を170℃で一晩加熱した。反応混合物を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中25%酢酸エチルで溶出して、淡黄色固体(20.820mg, 82%)を得た。MS(ESI)[M+H]<sup>+</sup>=196.1

## 【0140】

さらに別の化合物は、スキーム6のプロトコルにしたがって、5-プロモ-7-アザインドールの代わりに5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを用いて、適当なハロゲン化アリールまたはヘテロアリールと反応させることにより製造した(すなわち、アザインドール上のボロン酸エステルと、アザインドールの5位にカップリングさせるべき基のハロゲン化物とのカップリング)。この方法により以下の化合物を製造した：

5-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、

5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、および

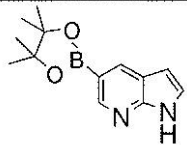
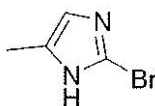
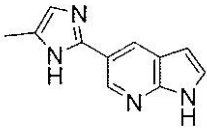
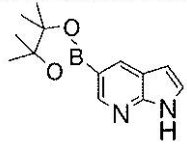
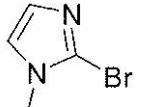
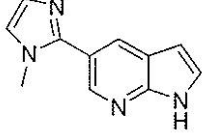
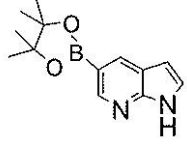
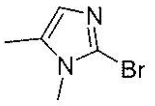
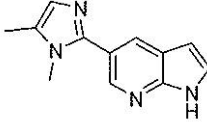
5-(1,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン。

## 【0141】

下記の表は、5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン出発物質(カラム1)および適当なハロゲン化ヘテロアリール(カラム2)、および得られた化合物(カラム3)を示し、質量の実測値はカラム4に示される。

## 【0142】

## 【表1】

出発アザインドール	ハロゲン化ヘテロアリール	化合物	MS(ESI) [M+H] <sup>+</sup> 測定値
			199.2
			199.2
			213.2

## 【0143】

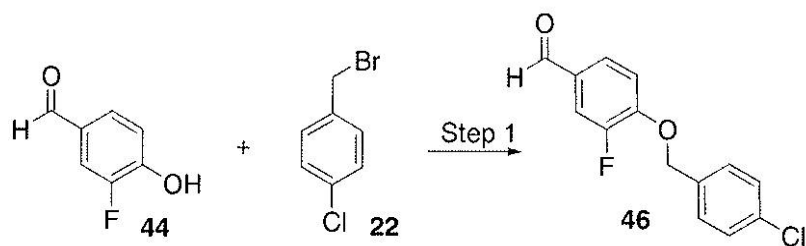
実施例5：7-アザインドールにカップリングすべきアルデヒド試薬の合成

4-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-3-フルオロ-ベンズアルデヒド46は、スキーム14に示されるようにして、3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド44

から 1 工程で合成した。

スキーム 1 4

【化 1 7】



10

【0 1 4 4】

工程 1 - 4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 3 - フルオロ - ベンズアルデヒド (4 6) の合成 :

N, N - ジメチルホルムアミド (50.0 mL) 中の 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド (44, 0.800 g, 5.71 mmol) に, 水素化ナトリウム (260.0 mg, ミネラルオイル中 60%, 6.50 mmol) を加えた。15 分後, 臭化 4 - クロロベンジル (22, 1.29 g, 6.28 mmol) を反応混合物に加えた。反応液を 80 で 5 時間攪拌した。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中 30% 酢酸エチルで溶出して, 化合物 (46, 1.3 g, 86.0%) を得た。

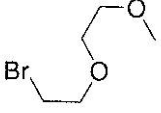
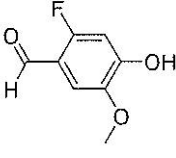
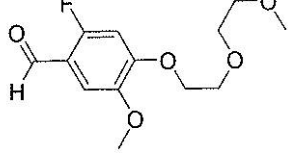
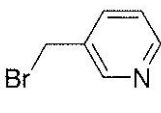
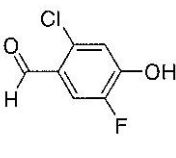
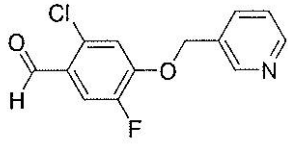
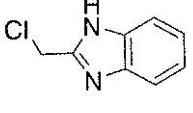
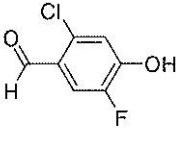
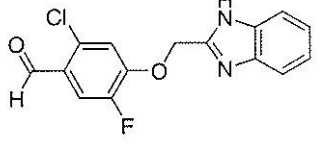
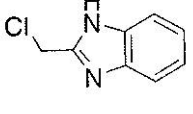
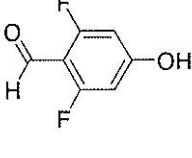
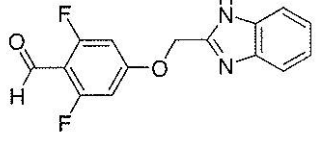
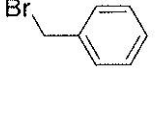
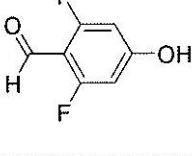
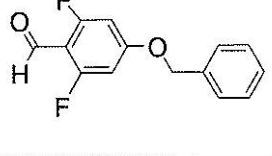
20

【0 1 4 5】

さらに別のアルデヒドは, スキーム 1 4 のプロトコルを用いて, 臭化 4 - クロロベンジル 22 の代わりに適当なアルキル化剤を用い, 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド 44 の代わりに適当なアルデヒドを用いて製造した。下記の表は, 用いたアルキル化剤 (カラム 1) および出発アルデヒド (カラム 2) およびこのプロトコルにしたがって合成したアルデヒド (カラム 3) を示す。

【0 1 4 6】

【表 2】

アルキル化剤	アルデヒド	化合物
		
		
		
		
		

10

20

30

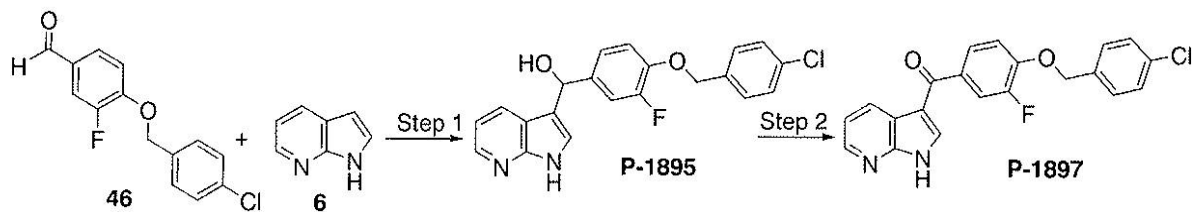
## 【0147】

実施例 6：[4-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン P-1897 および関連する化合物の合成

化合物 P-1897 は、スキーム 15 に示されるようにして、4-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-3-フルオロ-ベンズアルデヒド 46 から 2 工程で合成した。

スキーム 15

## 【化 18】



40

## 【0148】

工程 1 - [4-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-3-フルオロ-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノール (P-1895) の合成：

メタノール (50.0 mL) 中の 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (6, 1.00 .

50

0 mg, 0.85 mmol) に, 4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 3 - フルオロ - ベンズアルデヒド (46, 250.0 mg, 0.94 mmol, 実施例 5 に記載されるようにして製造) および水酸化カリウム (1.00 g, 17.82 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中 30% 酢酸エチルで溶出して, 化合物 (P - 1895, 55 mg, 17.0%) を得た。MS (ESI) [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 383.3【0149】

工程 2 - [4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 1897) の合成:

テトラヒドロフラン (10.0 mL) 中の [4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - メタノール (P - 1895, 17.7 mg, 0.046 mmol) に, デスマーチンペルヨージナン (23.5 mg, 0.056 mmol) を加えた。反応液を室温で 15 分間攪拌した。反応液を濃縮した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中 50% 酢酸エチルで溶出して, 白色固体 (P - 1897, 6.4 mg, 36.3%) を得た。MS (ESI) [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 381.3

【0150】

さらに別の化合物は, スキーム 15 のプロトコルを用いて, 工程 1 において, 4 - 4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 3 - フルオロ - ベンズアルデヒド 46 の代わりに適当なアルデヒド (実施例 34 に記載されるようにして製造) を用い, 任意に 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 6 の代わりに適当な置換 7 - アザインドールを用いて製造した。この方法により以下の化合物を製造した:

2 - [2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (5 - メトキシ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2116),

2 - {2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル] - フェノキシメチル} - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2117),

2 - [2, 5 - ジフルオロ - 4 - (5 - メタンスルホニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2170),

3 - [4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P - 2171),

3 - [4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (P - 2174),

2 - {2, 5 - ジフルオロ - 4 - [5 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル] - フェノキシメチル} - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2176),

2 - [4 - (5 - プロモ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2181),

3 - [4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2, 5 - ジフルオロ - ベンジル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (P - 2185), および

2 - [5 - フルオロ - 4 - (5 - メタンスルホニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2186)

10

20

30

40

50



## 【 0 1 5 1 】

下記の表は、標的化合物（カラム 4）を得るために用いたアルデヒド（カラム 2）およびアザインドール（カラム 3）を示す。カラム 1 は化合物番号を、カラム 5 は質量の実測値を示す。

## 【 0 1 5 2 】

## 【 表 3 】

	アルデヒド	アザインドール	化合物	MS(ESI) [M+H] <sup>+</sup> 測定値
P-2116				
P-2117				
P-2170				469.1
P-2171				428.2
P-2174				461.2
P-2176				464.9
P-2181				479, 481

10

20

30

40

## 【 0 1 5 3 】

【表 4】

P-2185				416.0
P-2186				481.2

10

## 【0154】

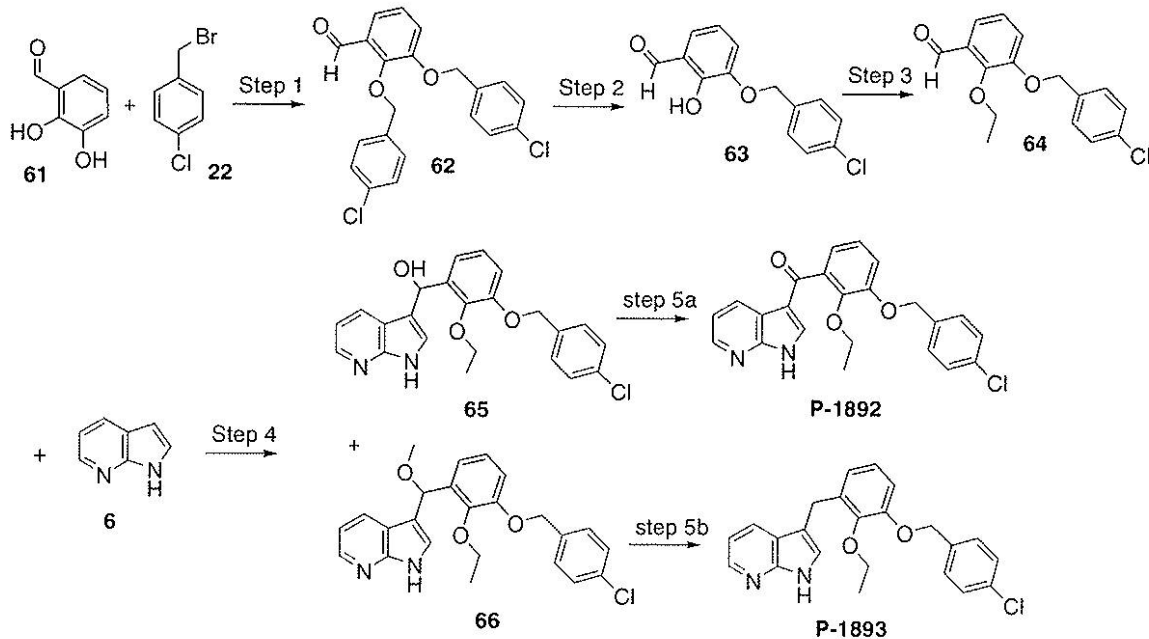
実施例 7：[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-エトキシ-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン P-1892 および 3-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-エトキシ-ベンジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン P-1893 の合成

化合物 P-1892 および P-1893 は、スキーム 20 に示されるようにして、化合物 61, 22 および 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 6 から 5 工程で合成した。

20

スキーム 20

## 【化 19】



30

40

## 【0155】

工程 1-2, 3-ビス-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンズアルデヒド(62)の製造:

テトラヒドロフラン(100 mL)中の2,3-ジヒドロキシベンズアルデヒド(61, 2.0 g, 14.5 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(0.52 g, 13.0 mmol)を0で窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を室温まで暖め、室温で30分間攪拌した。次に反応混合物に臭化4-クロロベンジル(22, 2.7 g, 13.0 mmol)を加えた。反応混合物を室温で窒素雰囲気下で一晩攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)を反応混合物に加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム

50

で乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中酢酸エチルで溶出して、化合物を灰白色固体(62, 2.3 gm, 46%)として得た。

## 【0156】

工程2-3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(63)の製造:

無水エーテル(20 mL)およびベンゼン(20 mL)の混合物中のマグネシウム(0.098 g, 削りくず, 4.0 mmol)に, 0 で, 臭素(0.10 mL, 2.0 mmol)を滴加した。反応が始まったときに撹拌を開始し, 完了するまで臭素の添加を続けた。氷浴を除き, 反応混合物を溶液がほぼ無色となるまで加熱した。冷却した後, 反応混合物を, ベンゼン(60 mL)中の2, 3-ビス-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンズアルデヒド(62, 0.78 g, 2.0 mmol)の溶液に室温で激しく撹拌しながらゆっくり加えた。添加が完了した後, 反応混合物を室温で一晩撹拌し, 次に36時間還流した。反応混合物を室温に冷却した後, 固体を濾過により回収し, ベンゼンで洗浄し, 塩酸(100 mL, 1.0 M)中で30分間煮沸した。冷却した後, 溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後, 灰白色固体(63, 0.32 mg, 60%)を得た。MS(ESI)[M-H<sup>-</sup>]<sup>-</sup> = 261.25

10

## 【0157】

工程3-3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-エトキシ-ベンズアルデヒド(64)の製造:

アセトニトリル(8 mL)中の3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(63, 110 mg, 0.42 mmol), 炭酸カリウム(150 mg, 1.1 mmol)の混合物に, 室温でヨードエタン(0.2 mL, 2.5 mmol)を加えた。混合物を98 で18時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウムの溶液に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し, ブラインで洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後, 淡黄色固体(64, 116 mg, 95%)を得た。

20

## 【0158】

工程4-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-エトキシ-フェニル]-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-メタノール(65)および3-{[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-エトキシ-フェニル]-メトキシ-メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(66)の製造:

30

メタノール(5 mL)中の1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(6, 26 mg, 0.22 mmol), 3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-エトキシ-ベンズアルデヒド(64, 54 mg, 0.19 mmol), および水酸化カリウム(30 mg, 0.46 mmol)の混合物を室温で4日間撹拌した。反応混合物を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し, ブラインで洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中酢酸エチルで溶出して, 化合物65を灰白色固体(20 mg, 26%, MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 409.32)として, 化合物66を灰白色固体(44 mg, 56%, MS(ESI)[M+H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 423.33)として得た。

40

## 【0159】

工程5a-[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-エトキシ-フェニル]-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(P-1892)の製造:

テトラヒドロフラン(8 mL)中の[3-(4-クロロ-ベンジルオキシ)-2-エトキシ-フェニル]-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-メタノール(65, 20 mg, 0.05 mmol)の溶液に, デスマーチンペルヨージナン(52 mg, 0.12 mmol)を0 で加えた。反応混合物を0 で50分間撹拌した。チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液で反応をクエンチし, 酢酸エチルで抽出し, 炭酸水素ナトリウム, ブラインで洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後, 残渣をエチルエー

50

テルとヘキサンの混合物 (1 : 1) で洗浄して、化合物を黄色固体 (P - 1892, 15 mg, 75%) として得た。MS (ESI) [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 407.38

【0160】

工程 5b-3 - [3 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - エトキシ - ベンジル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (P - 1893) の製造 :

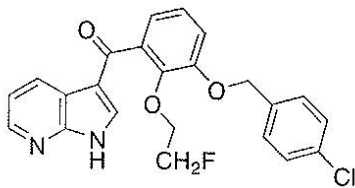
アセトニトリル (10 mL) 中の 3 - { [3 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - エトキシ - フェニル] - メトキシ - メチル } - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (66, 44 mg, 0.1 mmol), トリフルオロ酢酸 (1 mL, 1.3 mmol), およびトリエチルシラン (2 mL, 12.5 mmol) の混合物を 4 時間還流した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をエチルエーテルとヘキサンの混合物 (1 : 1) で洗浄して、化合物を黄色固体 (P - 1893, 40 mg, 98%) として得た。MS (ESI) [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 393.39

10

【0161】

3 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2118)

【化20】



20

スキーム 20 のプロトコルにしたがって、工程 3 においてヨードエタンの代わりに 2 - ヨード - 1 - フルオロエタンを用いて、P - 2118 を得た。MS (ESI) [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 425.17

【0162】

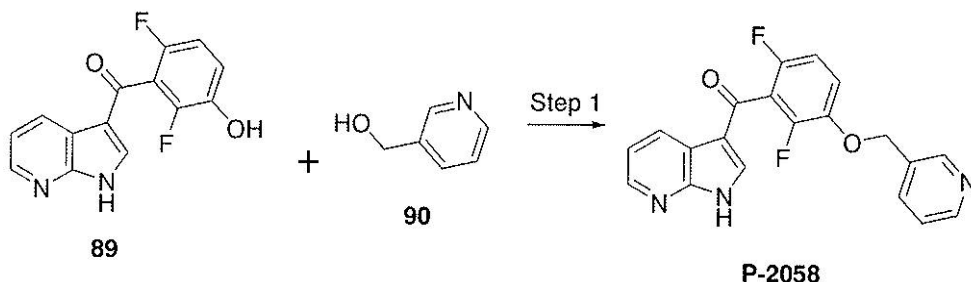
実施例 8 : [2, 6 - ジフルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - メタノン P - 2058 および関連する化合物の合成

30

化合物 P - 2058 は、スキーム 28 に示されるようにして、(2, 6 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - メタノン 89 およびピリジン - 3 - イル - メタノール 90 から 1 工程で合成した。

スキーム 28

【化21】



40

【0163】

工程 1 - [2, 6 - ジフルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2058) の製造 :

4 mL パイアル中で、(2, 6 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル) - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - メタノン (89, 10 mg, 0.037 mmol) をピリジン - 3 - イル - メタノール (90, 4.9 mg, 0.044 mmol) と混合した。固体を乾燥テトラヒドロフラン (200 μl) に溶解し、トリフェニルホス

50

フィン ( 11.5 mg, 0.044 mmol ) を加えた。溶液が均一になったら, 混合物を液体窒素浴で 0 以下に冷却し, ジイソプロピルアゾジカルボキシレート溶液 ( 50  $\mu$  l, 20 mg / 50  $\mu$  l THF ) を加えた。反応混合物を室温まで暖め, 反応を 2 時間続けた。溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を 200  $\mu$  l の DMSO で希釈し, 混合物を YMC - Pack ODS - AC - 18 カラム ( 50 mm  $\times$  10 mm ID ) を用いて逆相 HPLC により精製し, 0.1% TFA を含む水および 0.1% TFA を含む 15% - 80% アセトニトリルの勾配 ( 8 分間 ) で流速 6 mL / 分で溶出して, P - 2058 ( 5.9 mg, 44% ) を得た。MS ( ESI ) [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 365.9

【 0164 】

さらに別の化合物は, スキーム 28 のプロトコルにしたがって, ピリジン - 3 - イル - メタノール 90 の代わりに適当なアルコールを用い, 任意に ( 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - ( 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン 89 の代わりに ( 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノンを用いて製造した。この方法により以下の化合物を製造した:

( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 3 - ( 2, 4 - ジメチル - チアゾール - 5 - イルメトキシ ) - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル ] - メタノン ( P - 2162 ),

( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノン ( P - 2163 ),

( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 3 - ( 2, 5 - ジメチル - オキサゾール - 4 - イルメトキシ ) - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル ] - メタノン ( P - 2164 ), および

( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ( 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノン ( P - 2165 )。

【 0165 】

下記の表は, 用いたアルコール ( カラム 2 ) および得られた化合物 ( カラム 3 ) を示す。P - 2162, P - 2163, P - 2164 および P - 2165 は, ( 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( 表に示さず ) から出発して製造した。カラム 1 は化合物番号を, カラム 4 は質量の実測値を示す。

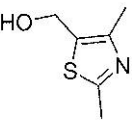
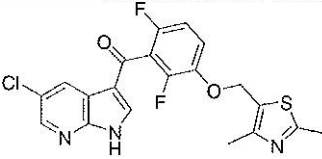
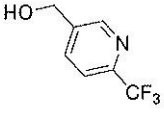
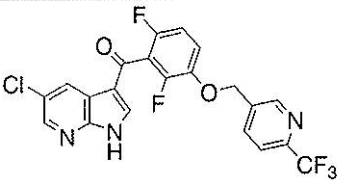
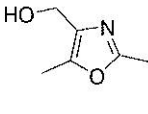
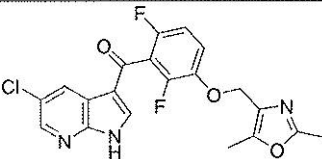
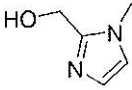
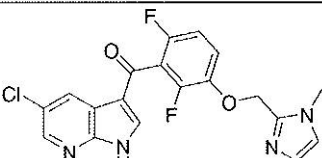
【 0166 】

10

20

30

【表 5】

	アルコール	化合物	MS(ESI) [M+H] <sup>+</sup> 測定値
P-2162			432.06 [M-H] <sup>+</sup>
P-2163			466.06 [M-H] <sup>+</sup>
P-2164			416.0 [M-H] <sup>+</sup>
P-2165			403.18

10

20

## 【 0 1 6 7 】

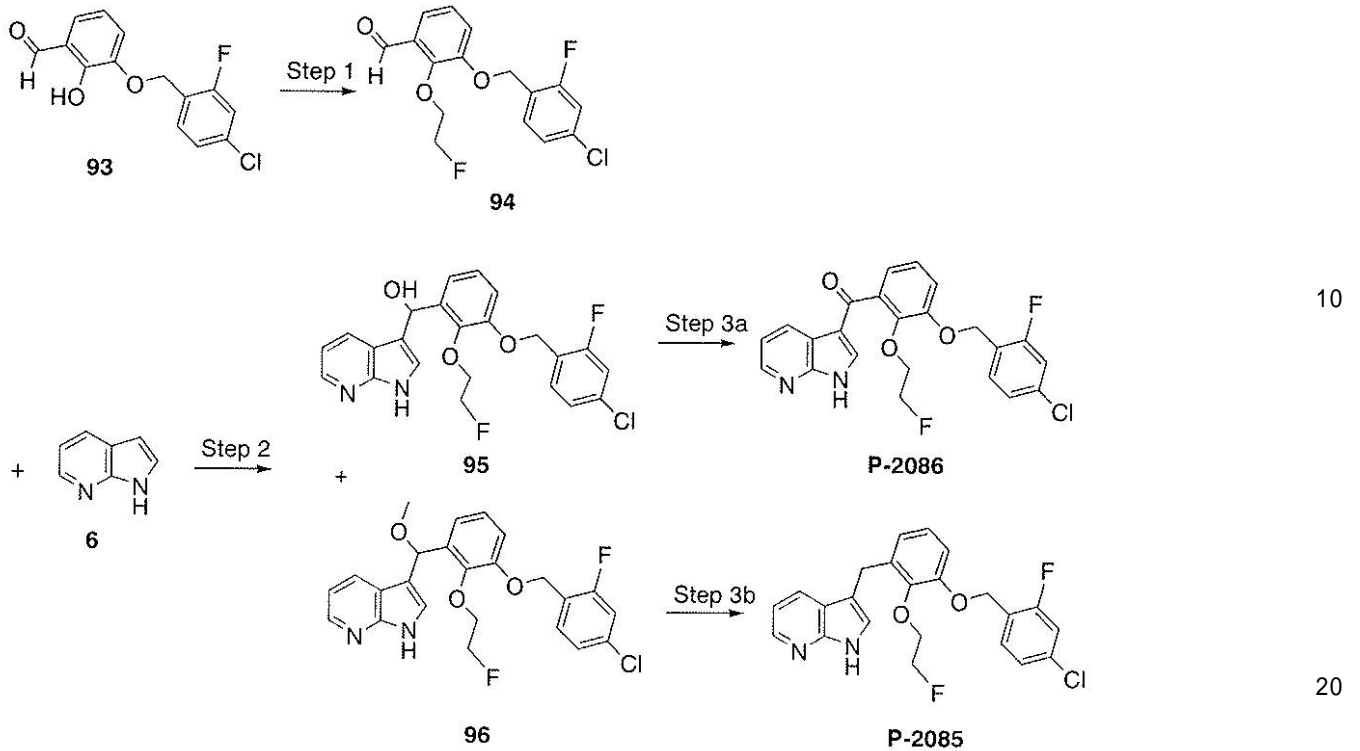
実施例 9 : [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン P - 2 0 8 6 および 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン P - 2 0 8 5 の合成

30

化合物 P - 2 0 8 6 および P - 2 0 8 5 は , スキーム 3 0 に示されるようにして , 化合物 9 3 および 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 6 から 3 工程で合成した。

スキーム 3 0

## 【化 2 2】



## 【 0 1 6 8 】

工程 1 - 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - ベンズアルデヒド ( 9 4 ) の製造 :

テトラヒドロフラン ( 8 mL ) 中の 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド ( 9 3 , 1 4 0 mg , 0 . 5 mmol , スキーム 2 0 の実施例 7 , 工程 1 および 2 のプロトコルにより , 工程 1 において臭化 4 - クロロ - ベンジルの代わりに臭化 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルを用いて製造 ) の溶液に , テトラヒドロフラン ( 5 mL ) 中の 2 - フルオロ - エタノール ( 6 4 mg , 1 . 0 mmol ) , トリフェニルホスフィン ( 1 8 0 mg , 0 . 7 mmol ) , およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 1 2 0 mg , 0 . 6 mmol ) の混合物を 0 °C で滴加した。反応混合物を 0 °C で 1 0 分間 , 次に 4 0 °C で 3 日間攪拌した。反応混合物を水および酢酸エチルに溶解した。有機層を回収し , ブラインで洗浄し , 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後 , 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中酢酸エチルで溶出して , 化合物を白色固体 ( 9 4 , 8 8 mg , 5 4 % ) として得た。MS ( ESI ) [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 3 2 7 . 1 2

30

## 【 0 1 6 9 】

工程 2 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノール ( 9 5 ) および 3 - { [ 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - メトキシ - メチル } - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 9 6 ) の製造 :

40

メタノール ( 5 mL ) 中の 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - ( 2 - フルオロ - エトキシ ) - ベンズアルデヒド ( 9 4 , 8 8 mg , 0 . 2 7 mmol ) , 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 6 , 3 8 mg , 0 . 3 2 mmol ) , および水酸化カリウム ( 4 5 mg , 0 . 8 1 mmol ) の溶液を室温で 2 4 時間攪拌した。反応混合物を水に注加し , 酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し , ブラインで洗浄し , 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後 , 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中酢酸エチルで溶出して , 化合物 9 5 を白色固体 ( 6 7 mg , 5 6 %

50

), MS (ESI)  $[M + H]^+ = 445.13$  として, および化合物 96 を白色固体 (36 mg, 29%), MS (ESI)  $[M + H]^+ = 459.15$  として得た。

【0170】

工程 3 a - [3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2086) の製造:

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の [3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノール (95, 60 mg, 0.1 mmol) の溶液に, デスマーチンペルヨージナン (69 mg, 0.16 mmol) を 0 で加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液で反応をクエンチし, 酢酸エチルで抽出し, 炭酸水素ナトリウム, ブラインで洗浄し, 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中酢酸エチルで溶出して, 化合物を白色固体 (P - 2086, 15 mg, 20%) として得た。MS (ESI)  $[M + H]^+ = 441.06$

10

【0171】

工程 3 b - 3 - [3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - ベンジル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (P - 2085) の製造:

アセトニトリル (20 mL) 中の 3 - { [3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - エトキシ) - フェニル] - メトキシ - メチル } - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (96, 36 mg, 0.078 mmol), トリエチルシラン (0.5 mL, 3 mmol), およびトリフルオロ酢酸 (0.2 mL, 2 mmol) の混合物を 80 で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し, 残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム, ブラインで洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中酢酸エチルで溶出して, 化合物を黄色固体 (P - 2085, 24 mg, 71%) として得た。MS (ESI)  $[M + H]^+ = 429.15$

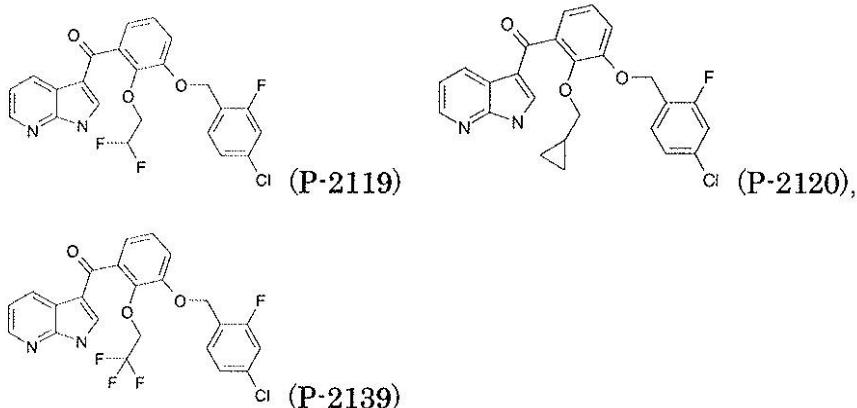
20

【0172】

[3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2119), [3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - 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 - イル) - メタノン (P - 2120), および [3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - メタノン (P - 2139)

30

【化 23】



40

は, スキーム 30 のプロトコルにしたがって, 工程 1 において 2 - フルオロ - エタノール

50



の代わりに2,2-ジフルオロ-エタノールを用いてP-2119 (MS (ESI) [M + H]<sup>+</sup> = 461.15) を製造し、または工程1において2-フルオロ-エタノールの代わりにシクロプロピル-メタノールを用いてP-2120 (MS (ESI) [M + H]<sup>+</sup> = 451.18) を製造し、または工程1において2-フルオロ-エタノールの代わりに2,2,2-トリフルオロ-エタノールを用いてP-2139 (MS (ESI) [M + H]<sup>+</sup> = 479.11) を製造した。

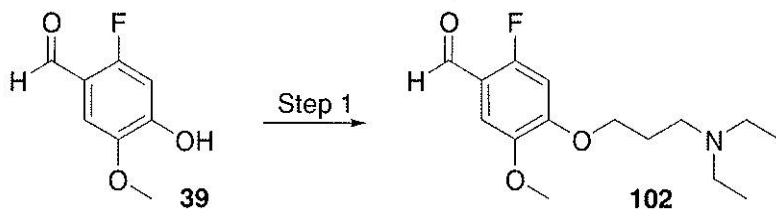
## 【0173】

実施例10: 4-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-2-フルオロ-5-メトキシ-ベンズアルデヒド102の合成

4-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-2-フルオロ-5-メトキシ-ベンズアルデヒド102は、スキーム32に示されるようにして、2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンズアルデヒド39から1工程で合成した。

スキーム32

## 【化24】



## 【0174】

工程1-4-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-2-フルオロ-5-メトキシ-ベンズアルデヒド(102)の合成:

テトラヒドロフラン(60.0 mL)中の2-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンズアルデヒド(39, 1.20 g, 7.05 mmol, 実施例5のスキーム12に記載されるようにして製造)に、トリフェニルホスフィン(1.93 g, 7.35 mmol)および3-(ジエチルアミノ)-プロパン-1-オール(0.96 g, 7.30 mmol)を加えた。反応液を0℃に冷却した後、ジエチルアゾジカルボキシレート(1.28 g, 7.35 mmol)をゆっくり加えた。反応液を一晩かけて室温まで暖めた。反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中10%メタノールで溶出して、無色油状物(102, 0.90 g, 45.0%)を得た。

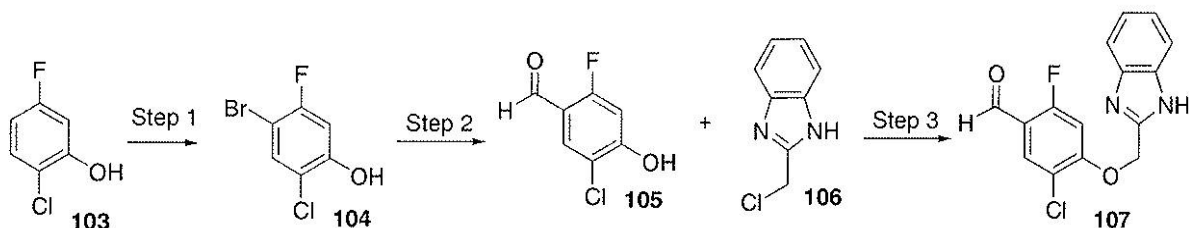
## 【0175】

実施例11: 4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド106の合成

4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド106は、スキーム33に示されるようにして、2-クロロ-5-フルオロ-フェノール103から3工程で合成した。

スキーム33

## 【化25】



## 【0176】

工程 1 - 4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロ - フェノール ( 1 0 4 ) の製造 :

クロホルム ( 1 1 0 . 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - フェノール ( 1 0 3 , 6 . 2 0 g , 0 . 0 4 2 3 m o l ) に , 臭素 ( 2 . 1 8 m L , 0 . 0 4 2 3 m o l ) をゆっくり加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウムの溶液に注加し , 酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し , 濃縮し , シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中 2 0 % 酢酸エチルで溶出して , 所望の化合物を無色油状物 ( 1 0 4 , 4 . 5 0 g , 4 7 . 2 % ) として得た。

【 0 1 7 7 】

工程 2 - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド ( 1 0 5 ) の製造 :

- 7 8 に冷却したテトラヒドロフラン ( 5 0 m L ) 中の 4 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロ - フェノール ( 1 0 4 , 2 . 2 5 g , 9 . 9 8 m m o l ) に , 窒素雰囲気下で , n - ブチルリチウム ( ヘキサン中 2 . 5 0 M , 4 . 2 1 m L ) および 1 , 2 - ビス - ( クロロ - ジメチル - シラニル ) - エタン ( 1 . 0 8 g , 5 . 0 1 m m o l ) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応液を - 7 8 に冷却した後 , t e r t - ブチルリチウム ( ヘキサン中 1 . 7 0 M , 1 2 . 4 m L ) を加えた。3 0 分後 , N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 9 7 m L , 0 . 0 1 2 5 m o l ) を反応液に加えた。3 0 分後 , 反応液を 1 0 分間かけて室温まで暖めた。5 N H C l ( 2 0 m L ) を反応液に加えた。3 0 分後 , 反応液を水に注加し , 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濾過した。濾液を濃縮し , シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中 2 0 % - 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出して , 所望の化合物 ( 1 0 5 , 0 . 5 0 g , 2 8 . 7 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R により構造と一致した。

【 0 1 7 8 】

工程 3 - 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒド ( 1 0 7 ) の製造 :

N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 . 0 m L , 0 . 3 8 7 m o l ) 中の 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド ( 1 0 5 , 0 . 5 0 0 g , 2 . 8 6 m m o l ) に , 水素化ナトリウム ( 1 3 0 . 0 m g , 3 . 2 5 m m o l , ミネラルオイル中 6 0 % ) を加えた。2 0 分後 , 2 - クロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 1 0 6 , 4 3 6 . 0 m g , 2 . 6 2 m m o l ) を反応液に加えた。反応液を 3 0 で 1 5 時間攪拌した。反応液を水に注加し , 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濾過した。濾液を濃縮し , シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中 2 0 % - 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出して , 白色固体 ( 1 0 7 , 0 . 3 5 g , 4 3 . 9 % ) を得た。M S ( E S I ) [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 3 0 5 . 1

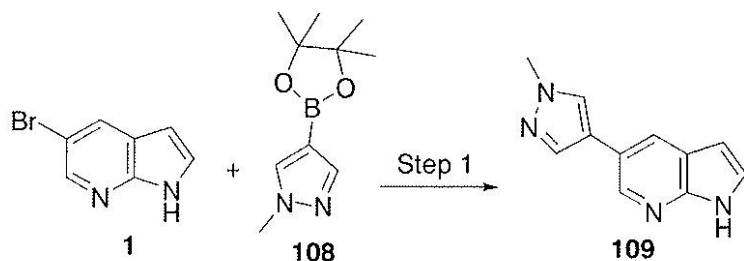
【 0 1 7 9 】

実施例 1 2 : 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 1 0 9 の合成

5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 1 0 9 は , スキーム 3 4 に示されるようにして , 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 1 から 1 工程で合成した。

スキーム 3 4

【 化 2 6 】



10

20

30

40

50

## 【0180】

工程 1 - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン(109)の製造:

水中 1.00 M 炭酸カリウム(15.8 mL)およびテトラヒドロフラン(50.0 mL)中の 5 - ブロモ - 7 - アザインドール(1, 1.04 g, 5.28 mmol)に, 1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール(108, 1.65 g, 7.92 mmol), テトラキス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム(0)(0.305 mg, 0.26 mmol)およびヨウ化テトラ - n - ブチルアンモニウム(0.20 g, 0.53 mmol)を加えた。反応混合物を 70 で一晩撹拌した。反応混合物を水に注加し, 有機層をブラインで洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中 25% 酢酸エチルで溶出して, 淡黄色固体(109, 670 mg, 64.0%)を得た。MS (ESI) [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 199.4

10

## 【0181】

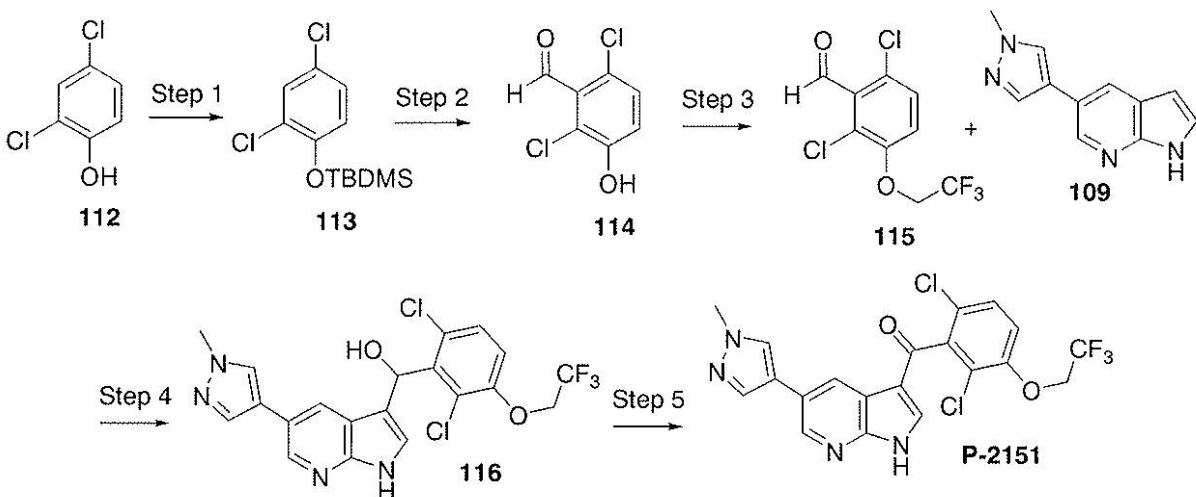
実施例 13: [2, 6 - ジクロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル] - メタノン P - 2151 の合成

[2, 6 - ジクロロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル] - メタノン P - 2151 は, スキーム 35 に示されるようにして 5 工程で合成した。

20

スキーム 35

## 【化 27】



30

## 【0182】

工程 1 - tert - ブチル - (2, 4 - ジクロロ - フェノキシ) - ジメチル - シラン(113)の製造:

40

N, N - ジメチルホルムアミド(100.0 mL)中の 2, 4 - ジクロロ - フェノール(112, 4.80 g, 0.0294 mol)に, 1 H - イミダゾール(5.21 g, 0.0766 mol)および塩化 tert - ブチルジメチルシリル(5.33 g, 0.0353 mol)を加えた。反応液を室温で一晩撹拌した。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製しヘキサン中 15% - 50% 酢酸エチルで溶出して, 無色油状物(113, 7.10 g, 87.0%)を得た。

## 【0183】

工程 2 - 2, 6 - ジクロロ - 3 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド(114)の製造:

テトラヒドロフラン(50.0 mL)中の tert - ブチル - (2, 4 - ジクロロ - フ

50

エノキシ) - ジメチル - シラン ( 1 1 3 , 4 . 0 0 g , 0 . 0 1 4 4 m o l ) に , 窒素雰囲気下で - 7 8 ° で , n - ブチルリチウム ( 2 . 5 0 M , ヘキサン中 , 6 . 0 6 m L ) をゆっくり加えた。30分後, N, N - ジメチルホルムアミド ( 1 . 3 4 m L , 0 . 0 1 7 3 m o l ) を反応液に加えた。1時間後, 反応液を室温まで暖めた。1 N H C l ( 4 0 m L ) を反応液に加えた。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中20%酢酸エチルで溶出して, 黄色固体 ( 1 1 4 , 2 . 0 g , 7 2 . 6 % ) を得た。

【 0 1 8 4 】

工程 3 - 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンズアルデヒド ( 1 1 5 ) の製造 :

N - メチルピロリジノン ( 2 5 . 0 m L ) 中の 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド ( 1 1 4 , 2 . 0 6 g , 0 . 0 1 0 8 m o l ) に , 炭酸セシウム ( 7 . 0 2 g , 0 . 0 2 1 5 m o l ) およびトリフルオロ - メタンスルホン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルエステル ( 2 . 5 0 g , 0 . 0 1 0 8 m o l ) を窒素雰囲気下に加えた。反応液を室温で90時間攪拌した。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中15% - 100%酢酸エチルで溶出して, 無色油状物 ( 1 1 5 , 1 . 0 0 g , 3 4 . 0 % ) を得た。

【 0 1 8 5 】

工程 4 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - メタノール ( 1 1 6 ) の製造 :

メタノール ( 3 0 m L ) 中の 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 0 9 , 1 0 0 . 0 m g , 0 . 5 1 m m o l , 実施例 1 2 に記載されるようにして製造 ) に , 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンズアルデヒド ( 1 1 5 , 1 5 4 m g , 0 . 5 6 m m o l ) および水酸化カリウム ( 5 9 6 . 0 m g , 1 0 . 6 2 m m o l ) を窒素雰囲気下に加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ジクロロメタン中2% - 25%メタノールで溶出して, 所望の化合物 ( 1 1 6 , 0 . 1 8 g , 7 5 . 7 % ) を得た。

【 0 1 8 6 】

工程 5 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - メタノン ( P - 2 1 5 1 ) の製造 :

ジクロロメタン ( 1 0 . 0 m L ) 中の [ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - メタノール ( 1 1 6 , 1 0 0 . 0 m g , 0 . 2 1 m m o l ) に , デスマーチンペルヨージナン ( 1 0 8 m g , 0 . 2 6 m m o l ) を加えた。反応液を室温で10分間攪拌した。反応混合物を水性炭酸カリウムに注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中20% - 100%酢酸エチルで溶出して, 白色固体 ( P - 2 1 5 1 , 1 9 . 4 m g , 1 9 . 5 % ) を得た。MS ( E S I ) [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 4 6 9 . 1

【 0 1 8 7 】

2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド 1 1 7

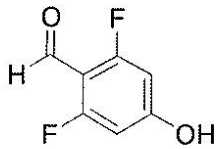
10

20

30

40

## 【化 2 8】



は、スキーム 3 5，工程 1 および 2，のプロトコルにしたがって、工程 1 において 2，4 - ジクロロ - フェノールの代わりに 3，5 - ジフルオロ - フェノールを用いて製造した。

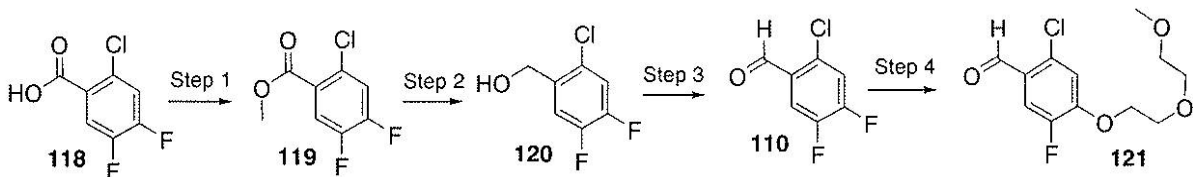
## 【 0 1 8 8】

実施例 1 4：2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - エトキシ ] - ベンズアルデヒド 1 2 1 の合成

2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - エトキシ ] - ベンズアルデヒド 1 2 1 は、スキーム 3 6 に示されるようにして 4 工程で合成した。

スキーム 3 6

## 【化 2 9】



## 【 0 1 8 9】

工程 1 - 2 - クロロ - 4，5 - ジフルオロ - 安息香酸メチルエステル ( 1 1 9 ) の製造：

メタノール ( 1 0 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 4，5 - ジフルオロ - 安息香酸 ( 1 1 8，1 4 . 0 g，0 . 0 7 2 7 m o l ) に、硫酸 ( 濃，9 8 %，2 . 0 0 m L，0 . 0 3 7 5 m o l ) を加えた。反応液を 6 0 で 4 8 時間攪拌した。反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中 2 0 % 酢酸エチルで溶出して、無色油状物 ( 1 1 9，1 3 . 0 g，8 6 . 6 % ) を得た。

## 【 0 1 9 0】

工程 2 - ( 2 - クロロ - 4，5 - ジフルオロ - フェニル ) - メタノール ( 1 2 0 ) の製造：

テトラヒドロフラン ( 1 2 0 . 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 4，5 - ジフルオロ - 安息香酸メチルエステル ( 1 1 9，5 . 7 0 g，0 . 0 2 7 6 m o l ) に、テトラヒドロフラン ( 3 0 . 0 m L ) 中の 1 . 0 0 M リチウムテトラヒドロアルミン酸を窒素雰囲気下でゆっくり加えた。反応液を室温で 4 時間攪拌した後、硫酸ナトリウム 1 0 水和物を加えた。3 0 分後、反応混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中 8 % メタノールで溶出して、白色固体 ( 1 2 0，4 . 2 0 g，8 5 . 2 % ) を得た。

## 【 0 1 9 1】

工程 3 - 2 - クロロ - 4，5 - ジフルオロ - ベンズアルデヒド ( 1 1 0 ) の製造：

ジクロロメタン ( 4 0 . 0 m L ) 中の ( 2 - クロロ - 4，5 - ジフルオロ - フェニル ) - メタノール ( 1 2 0，2 . 4 0 g，0 . 0 1 3 4 m o l ) に、デスマーチンペルヨージナン ( 6 . 8 4 g，0 . 0 1 6 1 m o l ) を加えた。反応液を室温で 1 0 分間攪拌した。反応液を水性炭酸カリウムに注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中 3 0 % 酢酸エチルで溶出して、白色固体 ( 1 1 0，1 . 7 g，7 1 . 6 % ) を得た。

10

20

30

40

50

## 【0192】

工程4-2-クロロ-5-フルオロ-4-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-ベンズアルデヒド(121)の製造:

N,N-ジメチルホルムアミド(10.0 mL)中の2-クロロ-4,5-ジフルオロ-ベンズアルデヒド(110, 0.40 g, 0.0023 mol)に, 2-(2-メトキシエトキシ)-エタノール(0.327 g, 2.72 mmol)および炭酸セシウム(0.886 g, 2.72 mmol)を加えた。反応液を90 で一晩攪拌した。反応液を水に注加し, 酸性にしてpH約5とし, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中30%酢酸エチルで溶出して, 白色固体(121, 0.15 g, 24.0%)を得た。

10

## 【0193】

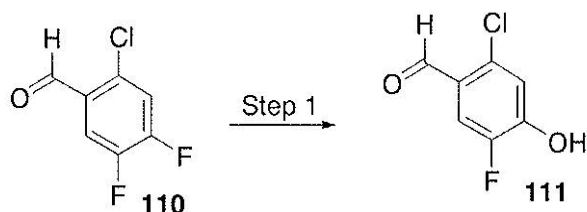
実施例15: 2-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド111の合成

2-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド111は, スキーム37に示されるようにして, 2-クロロ-4,5-ジフルオロ-ベンズアルデヒド110から1工程で合成した。

スキーム37

## 【化30】

20



## 【0194】

工程1-2-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(111)の製造:

30

N,N-ジメチルホルムアミド(10.0 mL)中の2-クロロ-4,5-ジフルオロ-ベンズアルデヒド(110, 0.40 g, 2.30 mmol, 実施例14に記載されるようにして製造)に, 2-(2-メトキシエトキシ)-エタノール, (0.327 g, 2.72 mmol)および炭酸セシウム(0.886 g, 2.72 mmol)を加えた。反応液を90 で一晩攪拌した。反応液を水に注加し, 酸性にしてpH約5とし, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中30%酢酸エチルで溶出して, 白色固体(111, 0.24 g, 61.0%)を得た。MS(ESI)[M-H<sup>+</sup>]<sup>-</sup> = 173.1

## 【0195】

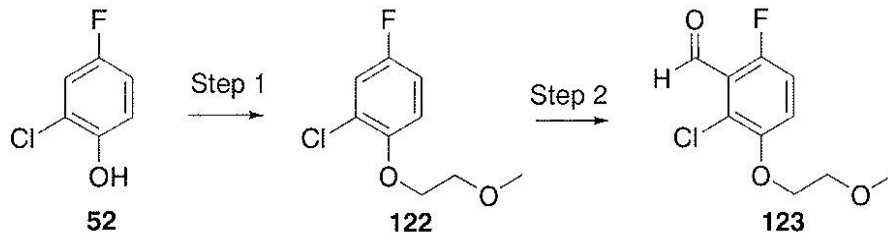
40

実施例16: 2-クロロ-6-フルオロ-3-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンズアルデヒド123の合成

2-クロロ-6-フルオロ-3-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンズアルデヒド123は, スキーム38に示されるようにして, 2-クロロ-4-フルオロフェノール52から2工程で合成した。

スキーム38

## 【化 3 1】



## 【 0 1 9 6 】

10

工程 1 - 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンゼン ( 1 2 2 ) の製造 :

N, N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 . 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノール ( 5 2 , 2 . 4 0 m L , 0 . 0 2 1 3 m o l ) に , 1 - ブロモ - 2 - メトキシ - エタン ( 2 . 0 0 m L , 0 . 0 2 1 3 m o l ) および炭酸カリウム ( 3 . 0 0 g , 0 . 0 2 1 7 m o l ) を窒素雰囲気下で加えた。反応液を 8 0 で 2 時間攪拌した。反応液を水に注加し , 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濾過した。濾液を濃縮し , シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中 2 0 % 酢酸エチルで溶出して , 無色油状物 ( 1 2 2 , 1 . 5 0 g , 3 4 . 4 % ) を得た。

## 【 0 1 9 7 】

20

工程 2 - 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンズアルデヒド ( 1 2 3 ) の製造 :

テトラヒドロフラン ( 4 4 . 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンゼン ( 1 2 2 , 1 . 5 0 g , 7 . 3 3 m m o l ) に , 窒素雰囲気下で - 7 8 で , n - ブチルリチウム ( 2 . 5 0 M , ヘキサン中 , 3 . 0 8 m L ) をゆっくり加えた。15分後 , N, N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 6 8 1 m L , 8 . 8 0 m m o l ) を反応液に加えた。30分後 , 反応液を室温まで暖めた。反応液を水に注加し , 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濾過した。濾液を濃縮し , シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中 3 0 % 酢酸エチルで溶出して , 淡黄色固体 ( 1 2 3 , 1 . 2 0 g , 7 0 . 4 % ) を得た。

30

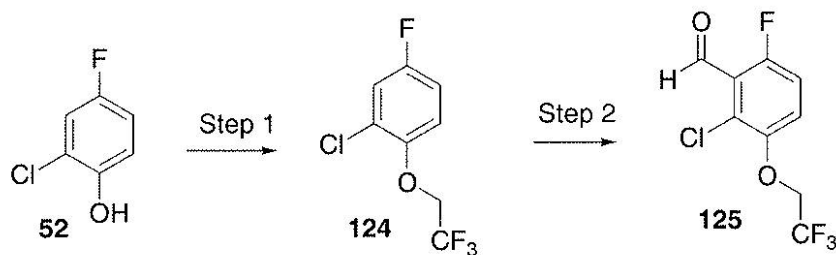
## 【 0 1 9 8 】

実施例 1 7 : 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンズアルデヒド 1 2 5 の合成

2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンズアルデヒド 1 2 5 は , スキーム 3 9 に示されるようにして , 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノール 5 2 から 2 工程で合成した。

スキーム 3 9

## 【化 3 2】



40

## 【 0 1 9 9 】

工程 1 - 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンゼン ( 1 2 4 ) の製造 :

N - メチルピロリジノン ( 2 5 . 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノール (

50

52, 1.58 g, 0.0108 mol) に, 炭酸セシウム (7.02 g, 0.0215 mol) およびトリフルオロ - メタンスルホン酸 2, 2, 2 - トリフルオロ - エチルエステル (2.50 g, 0.0108 mol) を窒素雰囲気下で加えた。反応液を室温で90時間攪拌した。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中15% - 100%酢酸エチルで溶出して, 無色油状物 (124, 2.10 g, 85.3%) を得た。

【0200】

工程2 - 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ベンズアルデヒド (125) の製造:

2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ベンゼン (124, 2.10 g, 9.19 mmol) に, 窒素雰囲気下で -78 で, n - ブチルリチウム (2.50 M, ヘキサン中, 3.86 mL) をゆっくり加えた。60分後, N, N - ジメチルホルムアミド (0.782 mL, 0.0101 mol) を反応液に加えた。30分後, 反応液を10分間かけて室温まで暖めた。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中20%酢酸エチルで溶出して, 所望の化合物 (125, 450 mg, 19.0%) を得た。

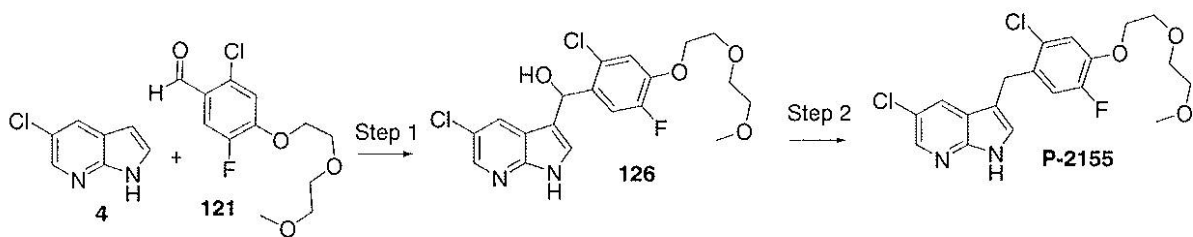
【0201】

実施例18: 5 - クロロ - 3 - 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - ベンジル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン P - 2155 の合成

5 - クロロ - 3 - 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - ベンジル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン P - 2155 は, スキーム40に示されるようにして, 5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン4から2工程で合成した。

スキーム40

【化33】



【0202】

工程1 - 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - フェニル - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - メタノール (126) の製造:

メタノール (30.0 mL) 中の 5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (4, 74.1 mg, 0.49 mmol) に, 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - ベンズアルデヒド (121, 150.0 mg, 0.54 mmol, 実施例14に記載されるようにして製造) および水酸化カリウム (574.0 mg, 10.23 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中20%酢酸エチルで溶出して, 所望の化合物 (126, 0.11 g, 52.7%) を得た。

【0203】

10

20

30

40

50



工程 2 - 5 - クロロ - 3 - 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - エトキシ ] - ベンジル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 5 5 ) の製造 :

アセトニトリル ( 1 0 . 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - エトキシ ] - フェニル - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノール ( 1 2 6 , 6 5 . 0 m g , 0 . 1 5 m m o l ) に , トリエチルシラン ( 1 . 0 0 m L , 6 . 2 6 m m o l ) およびトリフルオロ酢酸 ( 0 . 5 0 m L , 6 . 5 0 m m o l ) を加えた。反応液を 2 時間加熱還流した。反応液を水性炭酸カリウムに注加し , 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濾過した。濾液を濃縮し , ヘキサン中酢酸エチルで洗浄して , 白色固体 ( P - 2 1 5 5 , 2 1 . 3 m g , 3 4 . 0 % ) を得た。MS ( ESI ) [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 4 1 3 . 2

【 0 2 0 4 】

さらに別の化合物は , スキーム 4 0 のプロトコルを用いて , 工程 1 において , 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - エトキシ ] - ベンズアルデヒド 1 2 1 の代わりに適当なアルデヒド ( 実施例 5 , 1 3 , 1 6 , または 1 7 に記載されるようにして製造 ) を用い , 任意に 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 4 の代わりに適当な置換 7 - アザインドール ( 実施例 1 2 における 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 7 - アザインドール ) を用いて製造した。この方法により以下の化合物を製造した :

5 - クロロ - 3 - [ 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 5 6 ) ,

2 - [ 5 - クロロ - 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2 - フルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 0 9 9 ) ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 0 ) ,

2 - [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 1 )

,

2 - [ 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 2 ) ,

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 3 , 5 - ジフルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 5 ) ,

2 - [ 4 - ( 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 7 ) ,

2 - { 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 8 ) ,

2 - { 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 9 ) ,

5 - クロロ - 3 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 5 7 ) ,

3 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 5 8 ) ,

3 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンジル ] - 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 4 6 ) ,

3 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンジル ] - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 4 7 ) ,

10

20

30

40

50

2 - [ 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 1 4 ) ,

3 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 4 8 ) ,

3 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンジル ] - 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 5 2 ) , および

3 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - ベンジル ] - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 5 3 ) 。

10

【 0 2 0 5 】

下記の表は、用いたアルデヒド ( カラム 2 ) およびアザインドール ( カラム 3 ) , および目的化合物 ( カラム 4 ) を示す。カラム 1 は化合物番号を、カラム 5 は質量の実測値を示す。

【 0 2 0 6 】

【表6】

	アルデヒド	アザインドール	化合物	MS(ESI) [M+H <sup>+</sup> ] 測定値
P-2156				402.1
P-2099				441.2
P-2100				425.1
P-2101				421.2
P-2102				391.1
P-2105				423.0 [M·H <sup>+</sup> ]
P-2107				469.1 471.1
P-2108				471.2

10

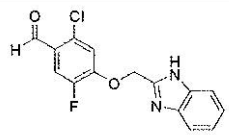
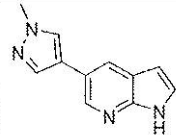
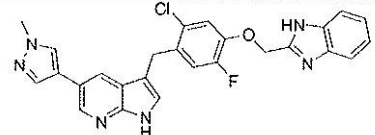
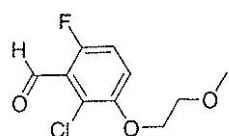
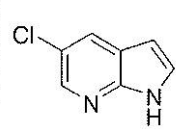

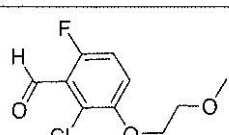
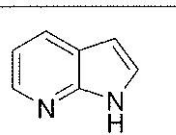
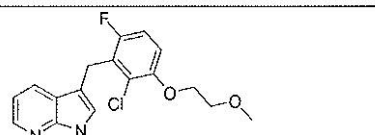
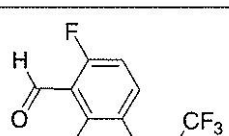
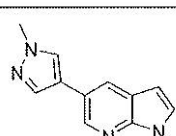
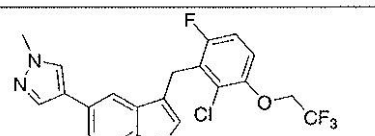
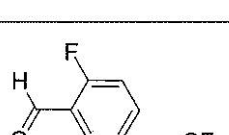
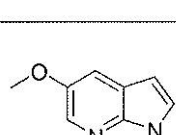
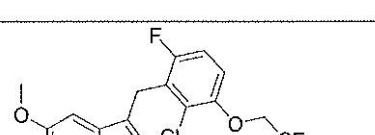
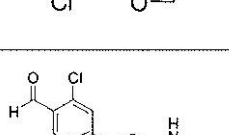
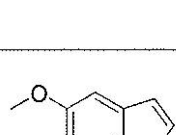
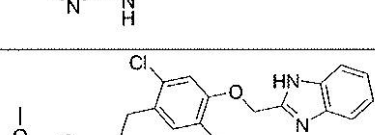
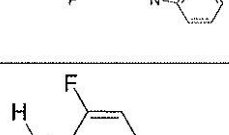
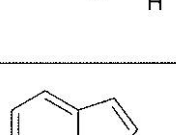
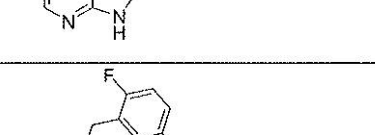
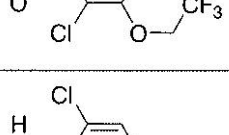
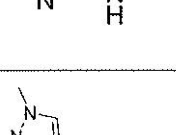
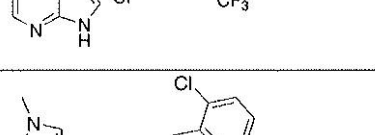
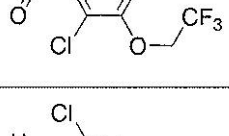
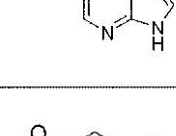
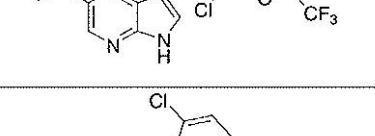
20

30

40

【0207】

【表 7】

P-2109				487.2
P-2157				467.1 [M·H <sup>+</sup> ]
P-2158				335.2 [M·H <sup>+</sup> ]
P-2146				439.1
P-2147				389.1
P-2114				437.1
P-2148				357.1 [M·H <sup>+</sup> ]
P-2152				455.2
P-2153				403.1

10

20

30

40

## 【 0 2 0 8 】

実施例 19 : [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン P - 2 1 5 9 の合成

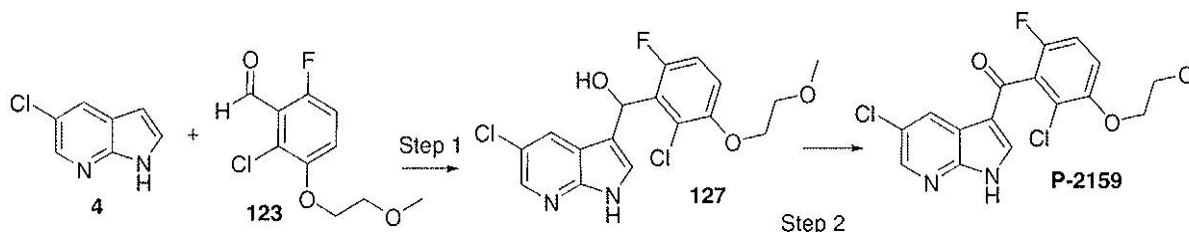
[ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン P - 2 1 5 9 は

50

、スキーム 4 1 に示されるようにして、5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 4 から 2 工程で合成した。

スキーム 4 1

【化 3 4】



10

【 0 2 0 9 】

工程 1 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノール ( 1 2 7 ) の製造 :

メタノール ( 1 5 . 0 m L ) 中の 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 4 , 2 7 0 . 0 m g , 1 . 7 7 m m o l ) に , 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンズアルデヒド ( 1 2 3 , 4 7 4 . 0 m g , 2 . 0 4 m m o l , 実施例 1 6 に記載されるようにして製造 ) および水酸化カリウム ( 1 . 2 0 g , 0 . 0 2 1 4 m o l ) を窒素雰囲気下で加えた。反応液を室温で 4 時間攪拌した。反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中 4 0 % 酢酸エチルで溶出して、無色油状物 ( 1 2 7 , 0 . 2 6 g , 3 8 . 1 % ) を得た。MS ( E S I ) [ M - H <sup>+</sup> ] <sup>-</sup> = 3 8 3 . 1

20

【 0 2 1 0 】

工程 2 - [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 5 9 ) の製造 :

テトラヒドロフラン ( 2 0 . 0 m L ) 中の [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノール ( 1 2 7 , 2 1 0 . 0 m g , 0 . 5 . 4 5 m m o l ) に , デスマーチンペルヨージナン ( 2 7 7 m g , 0 . 6 5 m m o l ) を加えた。反応液を室温で 1 0 分間攪拌した。反応液を水性炭酸カリウムに注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中 5 0 % 酢酸エチルで溶出して、白色固体 ( P - 2 1 5 9 , 8 8 . 1 m g , 4 2 . 2 % ) を得た。MS ( E S I ) [ M - H <sup>+</sup> ] <sup>-</sup> = 3 8 1 . 1

30

【 0 2 1 1 】

さらに別の化合物は、スキーム 4 1 のプロトコルを用いて、工程 1 において、任意に 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンズアルデヒド 1 2 3 の代わりに適当なアルデヒド ( 実施例 1 3 , 1 6 または 1 7 に記載されるようにして製造 ) を用い、および / または、任意に 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 4 の代わりに適当な置換 7 - アザインドール ( 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 7 - アザインドール , 実施例 1 2 にしたがう ) を用いて製造した。この方法により以下の化合物を製造した :

40

[ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 6 0 ) ,  
 [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - メタノン ( P - 2 1 4 5 ) ,  
 [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル

50

] - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 4 9 ) ,  
 [ 2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 5 0 ) ,  
 [ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - メタノン ( P - 2 1 5 1 ) , および  
 [ 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ ) - フェニル ] - ( 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 5 4 ) 。

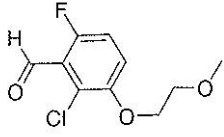
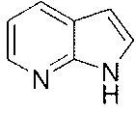
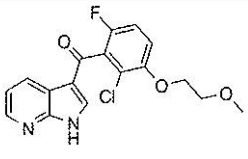
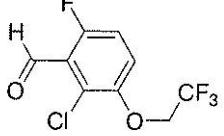
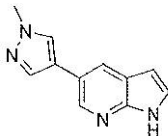
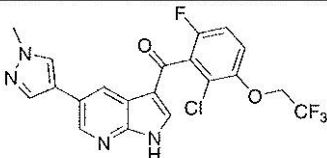
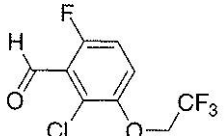
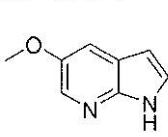
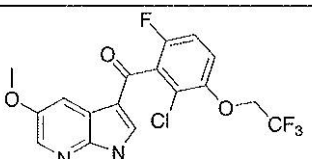
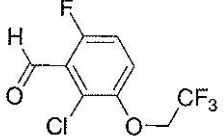
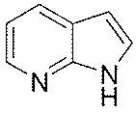
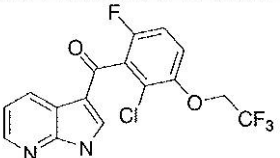
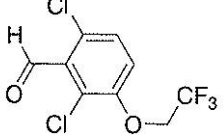
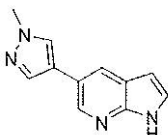
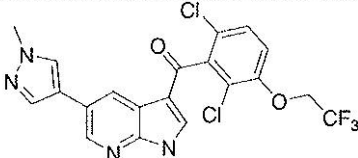
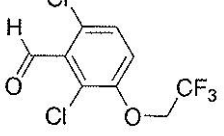
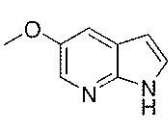
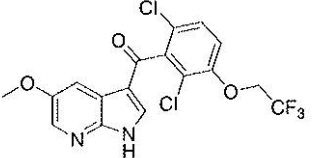
10

## 【 0 2 1 2 】

下記の表は、用いたアルデヒド ( カラム 2 ) およびアザインドール ( カラム 3 ) および得られた目的化合物 ( カラム 4 ) を示す。カラム 1 は化合物番号を、カラム 5 は質量の実測値を示す。

## 【 0 2 1 3 】

【表 8】

	アルデヒド	アザインドール	化合物	MS(ESI) [M+H] <sup>+</sup> 測定値
P-2160				347.1 [M-H] <sup>+</sup>
P-2145				453.1
P-2149				403.0
P-2150				373.0
P-2151				469.1
P-2154				417.1 [M-H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

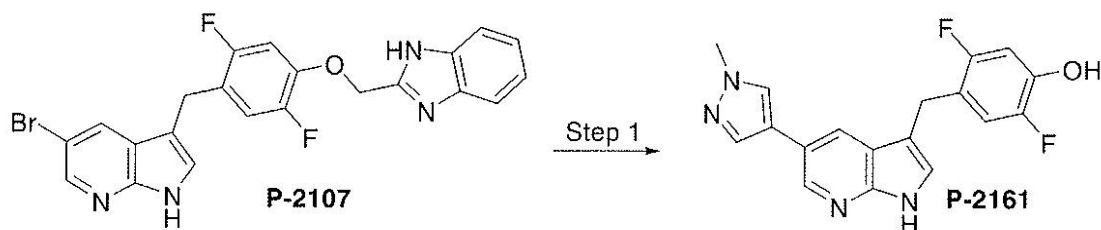
## 【0214】

実施例 20 : 2,5-ジフルオロ-4-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル]-フェノール P-2161 の合成

2,5-ジフルオロ-4-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル]-フェノール P-2161 は、スキーム 42 に示されるようにして、2-[4-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-2,5-ジフルオロ-フェノキシメチル]-1H-ベンゾイミダゾール P-2107 から 1 工程で合成した。

スキーム 42

## 【化35】



## 【0215】

10

工程 1 - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - フェノール ( P - 2 1 6 1 ) の製造 :

アセトニトリル ( 4 . 0 0 m L ) および水中 1 M 炭酸カリウム ( 2 . 0 0 m L ) 中の 2 - [ 4 - ( 5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2, 5 - ジフルオロ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2 1 0 7, 2 5 . 0 m g, 0 . 0 5 3 m m o l, 実施例 1 8 に記載されるようにして製造 ) に, 1 - メチル - 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール ( 1 3 . 3 m g, 0 . 0 6 4 m m o l ) およびテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) - パラジウム ( 0 ) ( 1 0 . 0 m g, 8 . 6 5 E - 3 m m o l ) を加えた。反応液を C E M D i s c o v e r 電子レンジ装置で 1 6 0 ° で 2 0 分間加熱した。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中 2 0 % - 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出して, 白色固体 ( P - 2 1 6 1, 5 . 4 m g, 2 9 . 8 % ) を得た。MS ( E S I ) [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 3 4 1 . 2

20

## 【0216】

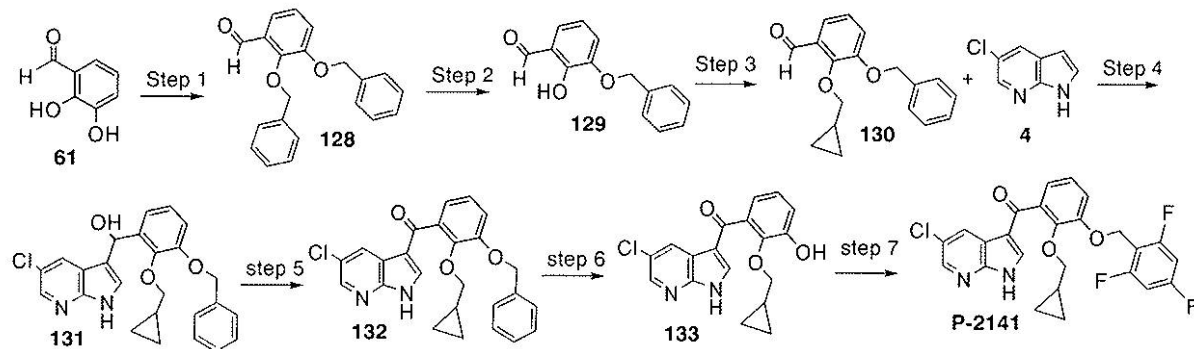
実施例 2 1 : ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 2, 4, 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - メタノン P - 2 1 4 1 の合成

( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - シクロプロピルメトキシ - 3 - ( 2, 4, 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - メタノン P - 2 1 4 1 は, スキーム 4 3 に示されるようにして 7 工程で合成した。

30

スキーム 4 3

## 【化36】



40

## 【0217】

工程 1 - 2, 3 - ビス - ベンジルオキシ - ベンズアルデヒド ( 1 2 8 ) の製造 :

N, N - ジメチルホルムアミド ( 1 5 0 m L ) 中の 2, 3 - ジヒドロキシベンズアルデヒド ( 6 1, 2 5 g, 0 . 1 8 m o l ) の溶液に, テトラヒドロフラン ( 2 5 0 m L ), 水素化ナトリウム ( 7 . 2 4 g, 0 . 1 8 m o l ) を 0 ° で窒素雰囲気下に加えた。反応

50



混合物を室温まで暖め、室温で10分間攪拌した。次に反応混合物に臭化ベンジル(54 mL, 0.45 mol)を加えた。反応混合物を室温で窒素雰囲気下で3時間攪拌した後、0℃に冷却した。水素化ナトリウム(8 g, 0.2 mol)を反応混合物に加えた。反応混合物を室温まで暖め、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中酢酸エチルで溶出して、化合物を灰白色固体(128, 46.2 g, 80%)として得た。

【0218】

工程2-3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(129)の製造:

無水エーテル(85 mL)およびベンゼン(85 mL)の混合物中のマグネシウム(2.9 g, 削りくず, 0.12 mol)に、0℃で臭素(3.4 mL, 0.066 mol)を滴加した。反応が開始したとき、攪拌を開始し、完了まで臭素の添加を続けた。氷浴を除き、反応混合物を溶液がほぼ無色となるまで加熱した。冷却した後、反応混合物をベンゼン(415 mL)中の2,3-ビス-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒド(128, 20 g, 0.063 mol)の溶液に、室温で激しく攪拌しながらゆっくり加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に36時間還流した。反応混合物を室温に冷却した後、固体を濾過により回収し、ベンゼンで洗浄し、次に塩酸(100 mL, 1.0 M)中で30分間煮沸した。冷却した後、溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後に淡褐色固体を得た(129, 12.5 g, 87%)。

10

20

【0219】

工程3-3-ベンジルオキシ-2-シクロプロピルメトキシ-ベンズアルデヒド(130)の製造:

N,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)中の3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(129, 1.0 g, 4.38 mmol)および炭酸セシウム(2.14 g, 6.57 mmol)の混合物に、臭化シクロプロピルメチル(1.77 g, 13.1 mmol)を室温に加えた。混合物を40℃で3日間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウムの溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後、粘稠な液体(130, 1.21 g, 98%)を得た。

30

【0220】

工程4-[3-ベンジルオキシ-2-シクロプロピルメトキシ-フェニル]-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノール(131)の製造:

メタノール(50 mL)中の5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(4, 0.68 g, 4.46 mmol), 3-ベンジルオキシ-2-シクロプロピルメトキシ-ベンズアルデヒド(130, 1.2 g, 4.25 mmol), および水酸化カリウム(0.68 g, 11 mmol)の混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中酢酸エチルで溶出して、化合物を白色固体(131, 0.99 g, 54%)として得た。MS(ESI)[M+H]<sup>+</sup>=435.21

40

【0221】

工程5-[3-ベンジルオキシ-2-シクロプロピルメトキシ-フェニル]-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(132)の製造:

テトラヒドロフラン(120 mL)中の[3-ベンジルオキシ-2-シクロプロピルメトキシ-フェニル]-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノール(131, 0.99 g, 2.28 mmol)の溶液に、デスマーチンペルヨージナン(2.4 g, 5.69 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で50分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液で反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後

50

、残渣を真空下で乾燥して、化合物を黄色固体（132, 0.92 g, 93%）として得た。

【0222】

工程6 - (5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) - (2-シクロプロピルメトキシ-3-ヒドロキシ-フェニル) - メタノン(133)の製造:

メタノール(60 mL)およびテトラヒドロフラン(60 mL)中の[3-ベンジルオキシ-2-シクロプロピルメトキシ-フェニル] - (5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) - メタノン(132, 0.92 g, 2.13 mmol)およびパラジウム担持炭素(100 mg, 10%, 0.5 mmol)の混合物を、水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒を濾別し、溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中酢酸エチルで溶出して、化合物を白色固体(133, 236 mg, 32%)として得た。

【0223】

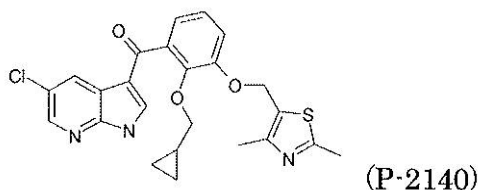
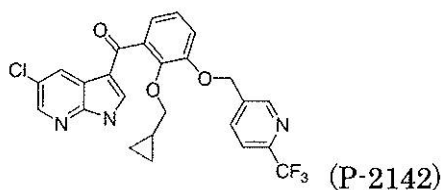
工程7 - (5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) - [2-シクロプロピルメトキシ-3-(2,4,6-トリフルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル] - メタノン(P-2141)の製造:

テトラヒドロフラン(3.0 mL)中の(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) - (2-シクロプロピルメトキシ-3-ヒドロキシ-フェニル) - メタノン(133, 50 mg, 0.15 mmol)の溶液に、テトラヒドロフラン(2.0 mL)中の(2,4,6-トリフルオロ-フェニル) - メタノール(47.3 mg, 0.29 mmol), トリフェニルホスフィン(53.6 mg, 0.20 mmol), およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート(35.4 mg, 0.18 mmol)の混合物を0 で加えた。反応混合物を65 で一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中酢酸エチルで溶出して、化合物を白色固体(P-2141, 19.3 mg, 27%)として得た。MS(ESI)[M+H]<sup>+</sup> = 487.22

【0224】

[(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) - [2-シクロプロピルメトキシ-3-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル] - メタノン(P-2142)および(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) - [2-シクロプロピルメトキシ-3-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル] - メタノン(P-2140)

【化37】



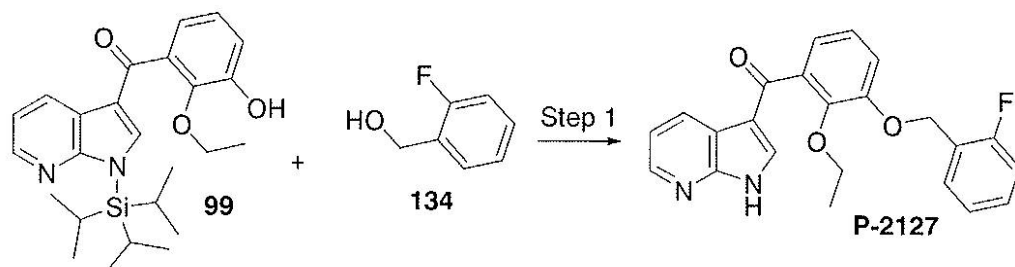
は、スキーム43のプロトコルにしたがって、工程7において、(2,4,6-トリフルオロ-フェニル) - メタノールの代わりに(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル) - メタノールを用いて、P-2142 (MS(ESI)[M+H]<sup>+</sup> = 502.23)を、または工程7において(2,4,6-トリフルオロ-フェニル) - メタノールの代わりに(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル) - メタノールを用いて P-2140 (MS(ESI)[M+H]<sup>+</sup> = 468.19)を得ることにより製造した。

【0225】

実施例22: [2-エトキシ-3-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル] - (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル) - メタノン P-2127および関連する化合物の合成

[2-エトキシ-3-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン P-2127は、スキーム44に示されるようにして、(2-エトキシ-3-ヒドロキシ-フェニル)-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン99から工程で合成した。

スキーム44  
【化38】



10

【0226】

工程1-[2-エトキシ-3-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(P-2127)の製造:

4 mLのバイアル中で、(2-エトキシ-3-ヒドロキシ-フェニル)-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(99, 10 mg, 0.022 mmol)を(2-フルオロ-フェニル)-メタノール(134, 3.5 mg, 0.027 mmol)と混合した。固体を乾燥テトラヒドロフラン(200 μl)に溶解し、トリフェニルホスフィン(7.0 mg, 0.022 mmol)を加えた。溶液が均一になったら、混合物を液体窒素浴で0℃以下に冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート溶液(20 mg, 100 μlテトラヒドロフラン中)を加えた。反応混合物を室温まで暖め、反応を2時間続けた。溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を200 μlのジメチルスルホキシドに溶解し、フッ化カリウム(10 mg)を加えた。溶液を一晚反応させてTiPS基を除去した。上清をPhenomenex C-18カラム(50 mm x 10 mm ID)を用いて逆相HPLCにより精製し、0.1%トリフルオロ酢酸を含む水および0.1%トリフルオロ酢酸を含む20%-100%アセトニトリルの勾配(16分間)、流速6 mL/分で溶出して、P-2127(1.2 mg, 14%)を得た。MS(ESI)[M+H]<sup>+</sup>=391.1

20

30

【0227】

さらに別の化合物は、スキーム44のプロトコルにしたがって、(2-フルオロ-フェニル)-メタノール134の代わりに適当なアルコールを用いて製造した。この方法により以下の化合物を製造した:

[2-エトキシ-3-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(P-2121),

[2-エトキシ-3-(6-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(P-2122),

[3-(4-クロロ-2-フルオロ-ベンジルオキシ)-2-エトキシ-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(P-2123),

[3-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イルメトキシ)-2-エトキシ-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(P-2124),

[3-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イルメトキシ)-2-エトキシ-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(P-2125),

[2-エトキシ-3-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-フェニル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(P-2126),

40

50

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 2 8 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 2 9 ) ,

[ 3 - ( 2 , 4 - ジクロロ - ベンジルオキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 0 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 4 - イミダゾール - 1 - イル - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 1 ) ,

10

[ 3 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - ベンジルオキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 2 ) ,

{ 2 - エトキシ - 3 - [ 1 - ( 2 - フルオロ - フェニル ) - エトキシ ] - フェニル } - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 3 ) ,

[ 3 - ( 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 4 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 1 - ピリジン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 5 ) ,

[ 2 - エトキシ - 3 - ( ( R ) - 1 - ピリジン - 4 - イル - エトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 6 ) ,

20

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 7 ) ,

{ 3 - [ 1 - ( 2 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - エトキシ ] - 2 - エトキシ - フェニル } - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 3 8 ) ,

[ 3 - ( 6 - ジエチルアミノ - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - 2 - エトキシ - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 4 3 ) ,

および

[ 2 - エトキシ - 3 - ( 6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イルメトキシ ) - フェニル ] - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノン ( P - 2 1 4 4 ) 。

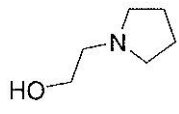
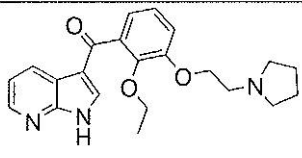
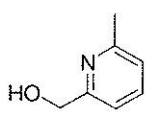
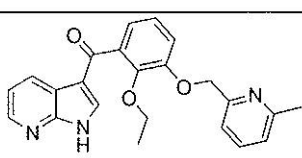
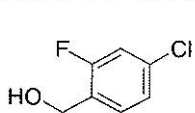
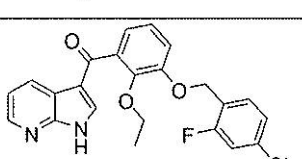
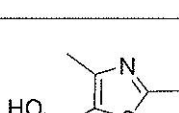
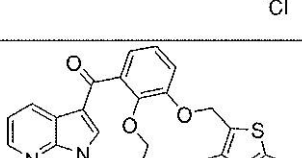
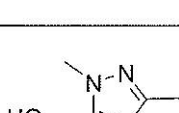
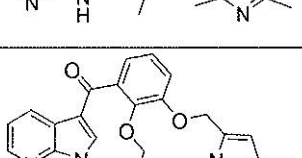

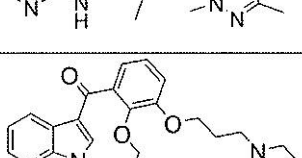
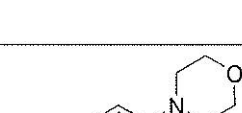
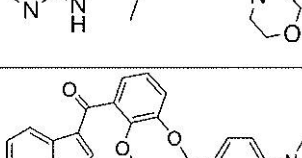
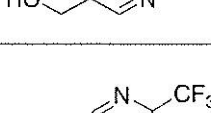
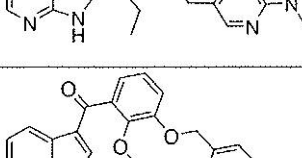
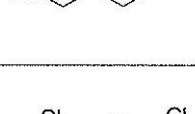
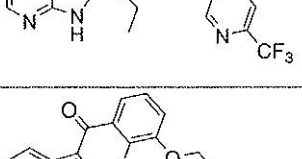
30

【 0 2 2 8 】

下記の表は、用いたアルコールをカラム 2 に、得られた化合物の構造をカラム 3 に示す。カラム 1 は化合物番号を、カラム 4 は質量分析結果を示す。

【 0 2 2 9 】

【表 9】

	アルコール	化合物	MS(ESI) [M+H] <sup>+</sup> 測定値
P-2121			380.3
P-2122			388.3
P-2123			425.1
P-2124			408.3
P-2125			391.1
P-2126			410.3
P-2128			459.1
P-2129			442.3
P-2130			441.1

10

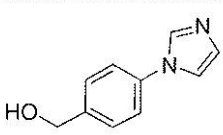
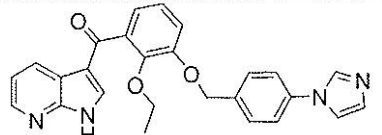

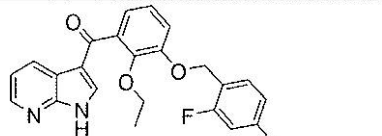
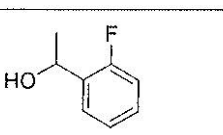
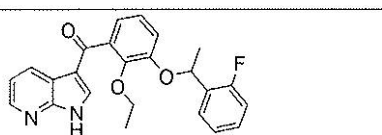
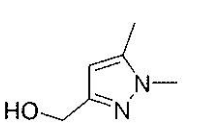
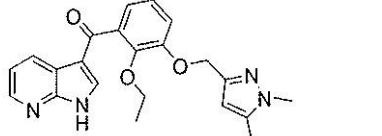
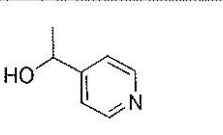
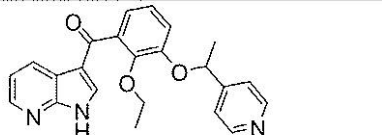
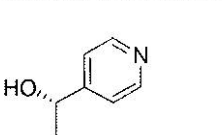
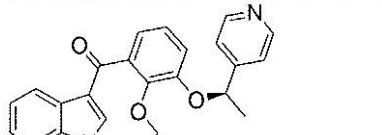
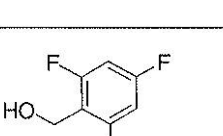
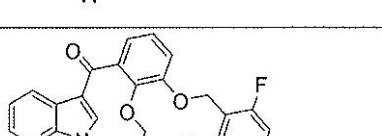
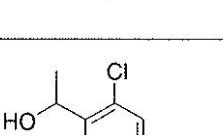
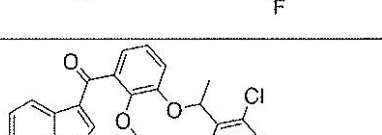
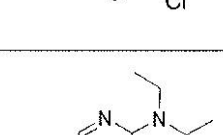
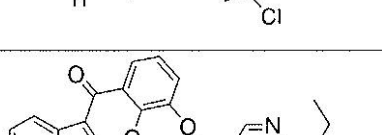
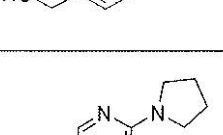
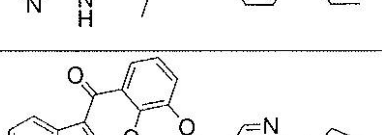
20

30

40

【 0 2 3 0 】

【表 10】

P-2131			439.1
P-2132			409.1
P-2133			405.1
P-2134			391.1
P-2135			388.3
P-2136			388.3
P-2137			427.1
P-2138			455.1
P-2143			445.1
P-2144			443.1

10

20

30

40

【0231】

実施例 23 : 2 - [ 5 - クロロ - 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジ

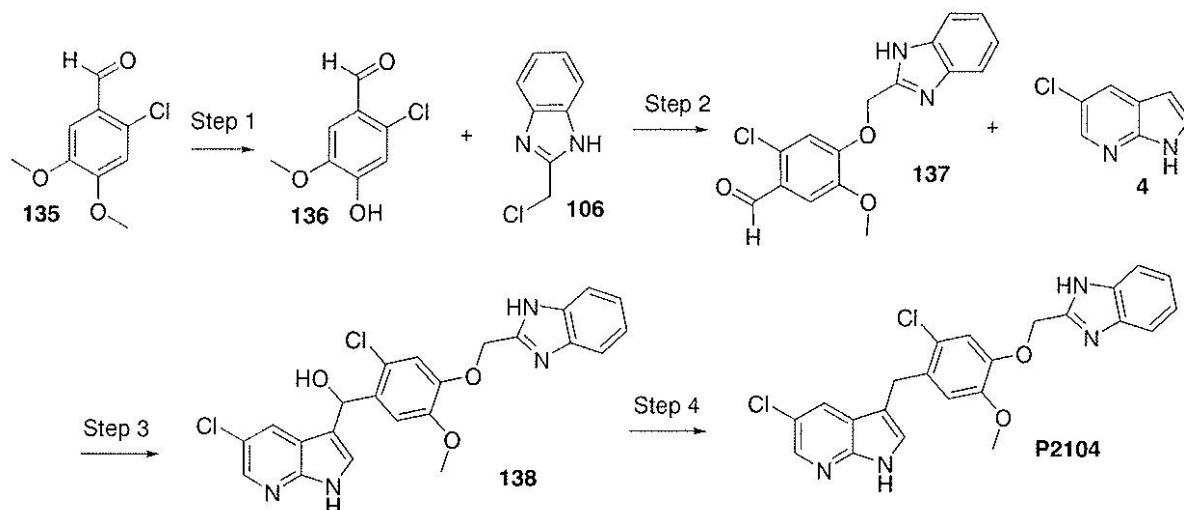
50

ン - 3 - イルメチル) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール  
P - 2104 の合成

2 - [5 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1 H - ベンゾイミダゾール P - 2104 は, スキーム 45 に示されるようにして, 2 - クロロ - 4, 5 - ジメトキシ - ベンズアルデヒド 135 から 4 工程で合成した。

スキーム 45

【化 39】



10

20

【0232】

工程 1 - 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド (136) の製造:

2 - クロロ - 4, 5 - ジメトキシ - ベンズアルデヒド (135, 2.00 g, 0.00997 mol), ジクロロメタン (73.44 mL) および三塩化アルミニウム (2.50 g, 0.0187 mol) を窒素雰囲気下で混合した。反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, ヘキサン中 5% 酢酸エチルで洗浄して, 灰白色固体 (136, 757 mg, 41%) を得た。MS (ESI)  $[M - H]^+ = 185.0, 187.0$

30

【0233】

工程 2 - 4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド (137) の製造:

2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド (136, 2.30 g, 0.0123 mol) を N, N - ジメチルホルムアミド (89.5 mL, 1.16 mol) に溶解し, 水素化ナトリウム (ミネラルオイル中 60% 分散物, 541 mg, 0.0135 mol) を加えた。20 分後, 2 - クロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール (106, 2.05 g, 0.0123 mol) を反応液に加えた。反応液を 80 で一晩攪拌した。反応液を真空下で濃縮して油状物を得た。酢酸エチルを加え, 飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中 30 - 70% 酢酸エチル (30 分間) で溶出して, 白色固体 (137, 1.79 g, 46%) を得た。MS (ESI)  $[M + H]^+ = 317.1, 319.1$

40

【0234】

工程 3 - [4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル] - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - メタノール (138) の製造:

5 - クロロ - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン (4, 783.9 mg, 0.005

50

138 mol) および 4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド (137, 1.79 g, 0.00565 mol) を, メタノール (100 mL, 2 mol) 中で混合し, 水酸化カリウム (2.88 g, 0.0514 mol) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。反応液をシリカに吸着させ, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, 1 - 15% メタノール : ジクロロメタンで溶出して, 所望の化合物を黄色油状物として取得し, これを 200 mL の 25% 酢酸エチル : ヘキサンに溶解し, 濃縮して, 黄色固体 (138, 1.2 g, 50%) を得た。MS (ESI) [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 469.1, 471.1

【0235】

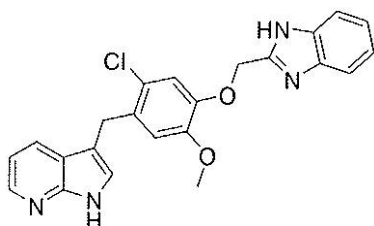
工程 4 - 2 - [5 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール (P - 2104) の製造:

[4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - 5 - メトキシ - フェニル] - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - メタノール (138, 1.25 g, 0.00266 mol) をアセトニトリル (100 mL, 2 mol) に溶解し, トリフルオロ酢酸 (5.65 mL, 0.0734 mol) およびトリエチルシラン (11.3 mL, 0.0708 mol) を加えた。反応液を 70 で 2.5 時間加熱した。反応液を濃縮し, 酢酸エチルおよび 1 M 水性炭酸カリウムを加えた。有機層をブラインで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濃縮した。濾液をシリカに吸着させ, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, 0 - 8% メタノール : ジクロロメタンで溶出して, 所望の化合物を固体として取得し, これを最少量の酢酸エチルおよびヘキサンで洗浄し, 濾過した。回収した固体を乾燥して, P - 2104 (232 mg, 19%) を得た。MS (ESI) [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 453.1, 455.1

【0236】

2 - [5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール P - 2103

【化40】



は, スキーム 45 のプロトコルにしたがって, 工程 3 において, 5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 4 の代わりに 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジンを用いて製造した。MS (ESI) [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 419.2, 421.2

【0237】

実施例 24 : 3 - [2 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 5 - メトキシ - ベンジル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン P - 2166 の合成  
3 - [2 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - 5 - メトキシ - ベンジル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン P - 2166 は, スキーム 46 に示されるようにして, 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド 136 から 3 工程で合成した。

スキーム 46

10

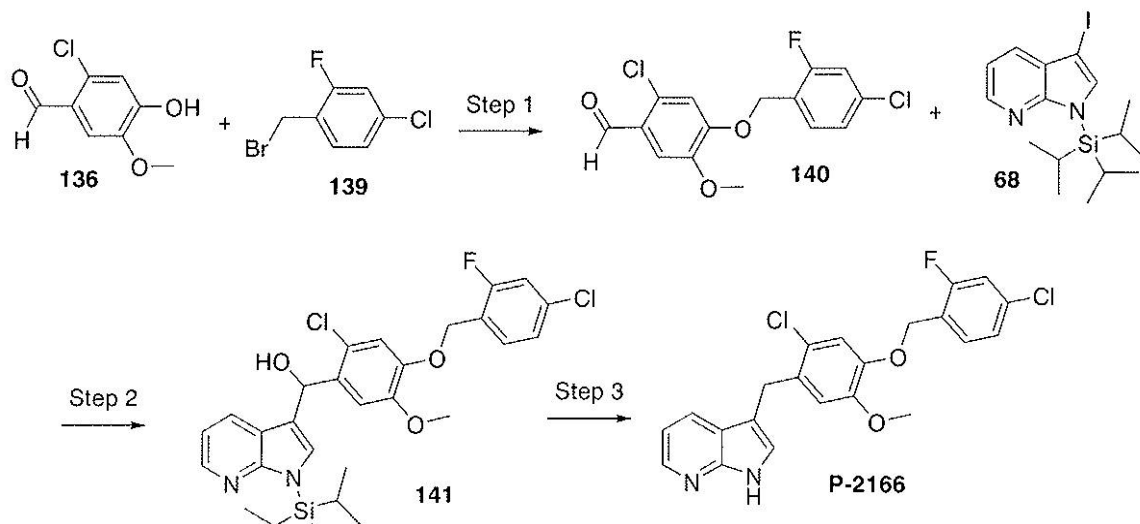
20

30

40



## 【化 4 1】



10

## 【 0 2 3 8】

工程 1 - 2 - クロロ - 4 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 1 4 0 ) の製造 :

2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 1 3 6 , 0 . 5 4 8 g , 2 . 9 4 m m o l , 実施例 2 3 , スキーム 4 5 , 工程 1 に記載されるようにして製造 ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 4 0 m L ) に溶解し , 水素化ナトリウム ( ミネラルオイル中 6 0 % 分散物 , 0 . 2 0 0 g , 5 . 0 0 m m o l ) を加えた。2 0 分後 , 1 - ブロモメチル - 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンゼン ( 1 3 9 , 6 8 5  $\mu$  L , 5 . 0 0 m m o l ) を反応混合物に加えた。反応液を室温で窒素雰囲気下で 5 . 5 時間攪拌した。反応液を真空下で濃縮乾固した。反応液を水 / 飽和炭酸水素ナトリウムに再懸濁し , 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濾過した。濾液を濃縮し , シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中 5 - 3 5 % 酢酸エチルで溶出して , 白色固体 ( 1 4 0 , 0 . 9 4 2 g , 9 7 % ) を取得し , これは  $^1$  H - NMR により所望の化合物と一致した。

20

## 【 0 2 3 9】

工程 2 - [ 2 - クロロ - 4 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - メトキシ - フェニル ] - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノール ( 1 4 1 ) の製造 :

3 - ヨード - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 6 8 , 5 8 2 . 0 m g , 1 . 4 5 m m o l ) を , - 2 0  $^{\circ}$  C で窒素雰囲気下でテトラヒドロフラン ( 1 0 . 0 m L ) に溶解した。テトラヒドロフラン中の塩化イソプロピルマグネシウム ( 2 . 0 M , 0 . 7 9 m L ) を反応液に加えた。反応液を 1 時間攪拌し , その間に温度は 0  $^{\circ}$  C に上昇した。反応液を - 2 0  $^{\circ}$  C に冷却し , テトラヒドロフラン ( 7 . 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 4 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 1 4 0 , 2 0 0 m g , 0 . 6 1 m m o l ) を加えた。反応液を 1 . 5 時間攪拌し , その間に温度は 0  $^{\circ}$  C に上昇した。反応をメタノールでクエンチし , シリカに吸着させた後 , シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し , 0 - 2 0 % 酢酸エチル : ヘキサンで溶出して , 所望の化合物 ( 1 4 1 , 3 1 8 m g , 8 7 % ) を得た。MS ( ESI ) : [ M + H  $^{+}$  ]  $^{+}$  = 6 0 3 . 3 , 6 0 5 . 3

30

40

## 【 0 2 4 0】

工程 3 - 3 - 4 - [ 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - エトキシ ] - 3 - メトキシ - ベンジル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( P - 2 1 6 6 ) の製造 :

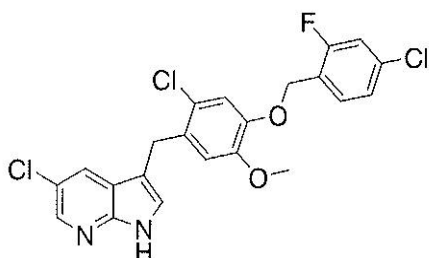
[ 2 - クロロ - 4 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - メトキシ - フェニル ] - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノール ( 1 4 1 , 0 . 1 6 0 g , 0 . 2 7 m m o l ) をアセトニトリル

50

(10.0 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (0.150 mL) およびトリエチルシラン (0.250 mL) を加え、反応液を 80 で 1.5 時間加熱した。反応液をシリカに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、20 - 65 % 酢酸エチル：ヘキサンで溶出して、所望の化合物 (P-2166, 83.4 mg, 74 %) を得た。MS (ESI):  $[M+H]^+ = 431.2, 433.2$

【0241】

5 - クロロ - 3 - [ 2 - クロロ - 4 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルオキシ ) - 5 - メトキシ - ベンジル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン P - 2 1 6 7  
【化 4 2】



10

は、スキーム 46 のプロトコルにしたがって、工程 2 において 3 - ヨード - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン 68 の代わりに 5 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン (実施例 26 に記載されるようにして製造) を使い、工程 3 においてヘキサン中 30 - 95 % 酢酸エチルで抽出することにより製造した。MS (ESI)  $[M+H]^+ = 465.1, 467.1$

20

【0242】

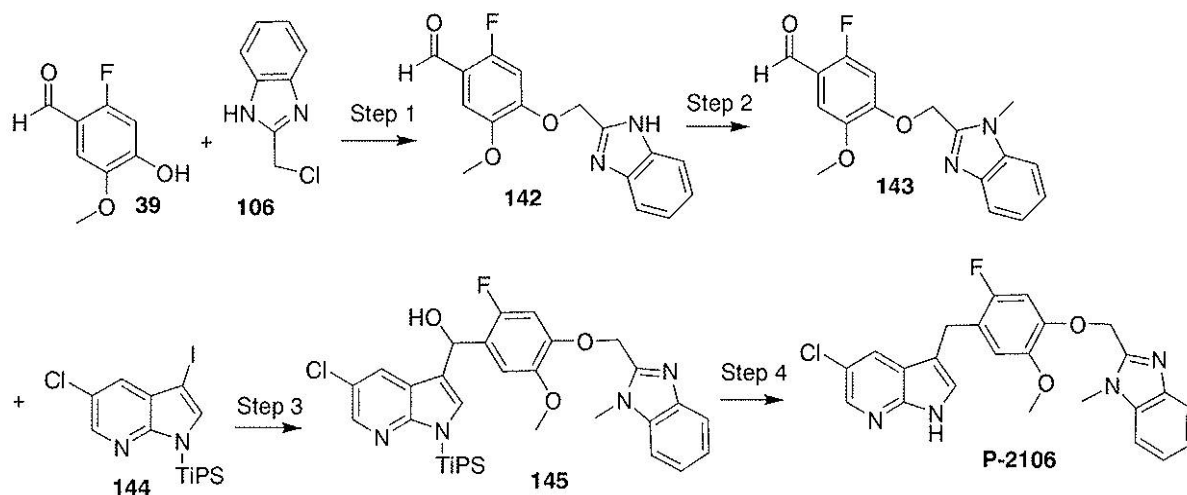
実施例 25 : 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール P - 2 1 0 6 の合成

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール P - 2 1 0 6 は、スキーム 47 に示されるようにして、2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒドから 4 工程で合成した。

30

スキーム 47

【化 4 3】



40

【0243】

工程 1 - 4 - ( 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 1 4 2 ) の製造 :

50

2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 39 , 0 . 290 g , 1 . 7 mmol , 実施例 5 のスキーム 12 に記載されるようにして製造 ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 20 mL , 200 mmol ) に溶解した。水素化ナトリウム ( 油中 60 % 分散物 , 0 . 852 g , 2 . 13 mmol ) を溶液に加え , 混合物を室温で 20 分間攪拌した後 , 2 - クロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 106 , 0 . 28 g , 1 . 7 mmol ) を反応液に加えた。得られた混合物を 80 に加熱し , 一晚攪拌した。室温に冷却した後 , 反応液を水に注加し , 酢酸エチルで抽出した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濾過した。濾液を濃縮し , シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中酢酸エチル ( 40 - 100 % ) の勾配で溶出して , 所望の化合物 ( 142 , 0 . 233 g , 45 % ) を得た。

10

## 【 0244 】

工程 2 - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - ベンズアルデヒド ( 143 ) の製造 :

4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 142 ) ( 0 . 600 g , 2 . 0 mmol ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 15 mL , 190 mmol ) に溶解した。水素化ナトリウム ( 油中 60 % 分散物 , 0 . 072 g , 3 . 0 mmol ) を加えた後 , 反応液を室温で 15 分間攪拌した。ヨウ化メチル ( 140  $\mu$ L , 2 . 2 mmol ) を混合物に滴加した。反応液を室温で窒素雰囲気下で一晚攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発乾固させた。酢酸エチルを加え , 有機部分を水で洗浄し , 無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーでヘキサン中酢酸エチルの勾配により精製して , 所望の化合物を白色粉体 ( 143 , 0 . 345 g , 55 % ) として得た。MS ( ESI ) [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 315 . 2

20

## 【 0245 】

工程 3 - ( 5 - クロロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノール ( 145 ) の製造 :

5 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 144 , 0 . 235 g , 0 . 541 mmol , 実施例 26 に記載されるようにして製造 ) をテトラヒドロフラン ( 5 mL , 60 mmol ) に溶解した。溶液を - 25 に冷却した。テトラヒドロフラン ( 400  $\mu$ L ) 中の 2 M イソプロピル塩化マグネシウムを加えた後 , 反応液を攪拌しながら - 10 に暖めた。反応液を - 30 に冷却し , 4 mL テトラヒドロフラン中の 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - ベンズアルデヒド ( 143 , 0 . 170 g , 0 . 541 mmol ) を混合物に一度に加えた。反応液を - 10 に暖めた後 , 蒸発乾固させた。酢酸エチルを加え , 有機部分を飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し , 無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中酢酸エチル ( 5 to 80 % ) の勾配で溶出して , 所望の化合物 145 を得た。

30

## 【 0246 】

工程 4 - 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2106 ) の製造 :

( 5 - クロロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノール ( 145 ) ( 0 . 140 g , 0 . 225 mmol ) をアセトニトリル ( 5 mL , 100 mmol ) に懸濁した。トリエチルシラン ( 1 . 0 mL , 6 . 3 mmol ) を加え , 次にトリフルオロ酢酸 ( 0 . 500 mL , 6 . 4 mmol ) を加えた。反応液を 60 - 80 で 1 . 5 時間攪拌した後 , 溶媒を蒸発乾固させた。酢酸エチルを加え , 有機部分を飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し , 無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグ

40

50

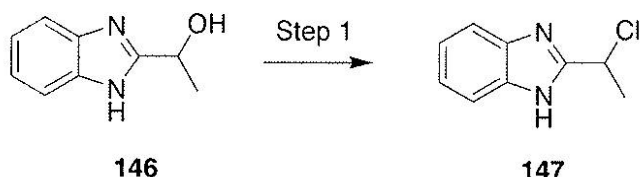
ラフィーにより精製し，ヘキサン中酢酸エチル（20 - 100%）の勾配で溶出して，所望の化合物を白色粉体として得た（P - 2106，0.034g，34%）。MS（ESI） $[M+H]^+ = 451.2$

【0247】

2 - (1 - クロロ - エチル) - 1H - ベンゾイミダゾール147は，スキーム48に示されるようにして1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - エタノール146から1工程で製造した。

スキーム48

【化44】



10

【0248】

工程I - 2 - (1 - クロロ - エチル) - 1H - ベンゾイミダゾール（147）の製造：

1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - エタノール（146）（1.00g，6.16mmol）をジクロロメタン（50mL，800mmol）に懸濁した。塩化チオニル（4.00mL，54.8mmol）を滴加し，反応液を室温で攪拌した後，60で6時間加熱した。室温に冷却した後，反応液を減圧下で蒸発乾固させた。得られた固体を酢酸エチルで洗浄した。粉体を酢酸エチルに懸濁し，飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し，濃縮した。得られた灰白色固体をさらに精製することなく用いた（147，0.864g，76%）。MS（ESI） $[M+H]^+ = 181.2$

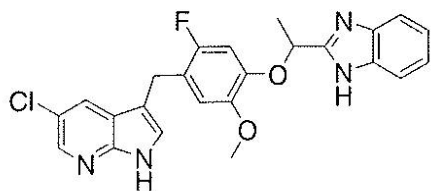
20

【0249】

2 - 1 - [4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシ] - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール  
P - 2110

30

【化45】



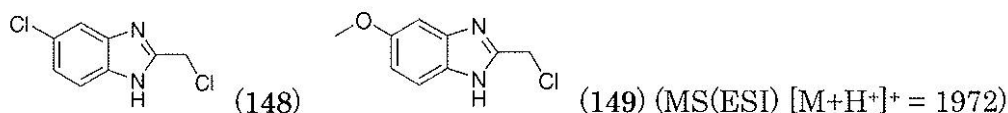
は，スキーム47のプロトコルにしたがって，2 - クロロメチル - 1H - ベンゾイミダゾール106の代わりに2 - (1 - クロロ - エチル) - 1H - ベンゾイミダゾール147を用いて製造した。MS（ESI） $[M+H]^+ = 451.2$ ， $453.2$

40

【0250】

5 - クロロ - 2 - クロロメチル - 1H - ベンゾイミダゾール148および2 - クロロメチル - 5 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール149

【化46】



50

は、スキーム 48 のプロトコルにしたがって、1 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - エタノール 146 の代わりに、それぞれ (5 - クロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - メタノールおよび (5 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - メタノールを用いて製造した。

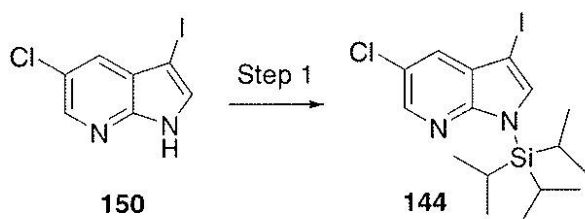
【0251】

実施例 26 : 5 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 144 の合成

5 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 144 は、スキーム 49 に示されるようにして、5 - クロロ - 3 - ヨード - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 150 から 1 工程で合成した。

スキーム 49

【化 47】



【0252】

工程 1 - 5 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (144) の製造 :

5 - クロロ - 3 - ヨード - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (150, 31.2 g, 0.112 mol) を N - メチルピロリジノン (800 mL) に溶解し、NaH (60% 分散物, 4.93 g, 0.123 mol) を室温で加えた。得られた混合物を 30 分間攪拌した。次に、この混合物に塩化トリイソプロピルシリル (24.0 mL, 0.112 mol) を加え、得られた混合物を 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに供し、ヘプタンから 5% 酢酸エチル / ヘプタンにより溶出して、所望の化合物 (43 g, 88%) を淡黄色固体として得た。

【0253】

実施例 27 : 6 - クロロ - 2 - [5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - フェノキシメチル] - 1H - ベンズイミダゾール P - 2112 の合成

6 - クロロ - 2 - [5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - フェノキシメチル] - 1H - ベンズイミダゾール P - 2112 は、スキーム 50 に示されるようにして、2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド 39 から 4 工程で合成した。

スキーム 50



イミダゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 152, 0.2 g, 0.46 mmol ) の溶液を一度に混合物に加えた。反応液を - 5 に暖めた後, 減圧下で蒸発乾燥させた。酢酸エチルを加えた。有機部分を飽和炭酸水素ナトリウム溶液, ブラインで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中酢酸エチル ( 5 - 80% ) の勾配で溶出して, 所望の化合物 ( 153, 0.142 g, 44% ) を得た。MS ( ESI ) [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 709.4  
【 0257 】

工程 4 - 6 - クロロ - 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1H - ベンズイミダゾール ( P - 2112 ) の製造:

6 - クロロ - 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1H - ベンズイミダゾール ( P - 2112 ) は, スキーム 47, 工程 4 に記載されるものと同じプロトコルを用いて, ( 5 - クロロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノール 145 の代わりに ( 5 - クロロ - 2 - { 5 - フルオロ - 4 - [ ヒドロキシ - ( 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メチル ] - 2 - メトキシ - フェノキシメチル } - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 153 を用いて製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し, ジクロロメタン中メタノール ( 2 to 25% ) の勾配で溶出して, 所望の化合物 ( P - 2112, 0.052 g, 59% ) を得た。MS ( ESI ) [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 437.1, 439.1  
【 0258 】

さらに別の化合物は, スキーム 50 のプロトコルにしたがって, 工程 1 において 5 - クロロ - 2 - クロロメチル - 1H - ベンゾイミダゾール 148 の代わりに適当なベンゾイミダゾールを用い, 工程 3 において 3 - ヨード - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン 68 の代わりに適当な置換 7 - アザインドールを用いて製造した。化合物 P - 1976 は, この方法により製造し, シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより, ヘキサン中酢酸エチル ( 60 - 100% ) の勾配で溶出することにより単離し, 次に最終の固体をさらにアセトニトリルで洗浄した。化合物 P - 2113 は, シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製し, ヘキサン中酢酸エチル ( 20 - 100% ) の勾配で溶出した。また, この方法により以下の化合物を製造した:

5 - クロロ - 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1H - ベンズイミダゾール ( P - 2111 ),

2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 5 - メトキシ - 1H - ベンズイミダゾール ( P - 2113 ),

2 - [ 5 - フルオロ - 4 - ( 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1H - ベンズイミダゾール ( P - 2115 )。

【 0259 】

下記の表は, 用いたベンゾイミダゾールをカラム 2 に, 用いた 7 - アザインドールをカラム 3 に, 得られた化合物の構造をカラム 4 に示す。カラム 1 は化合物番号を, カラム 5 は質量分析結果を示す。

【 0260 】

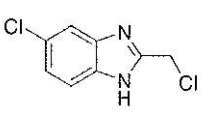
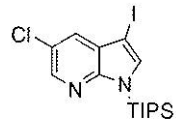
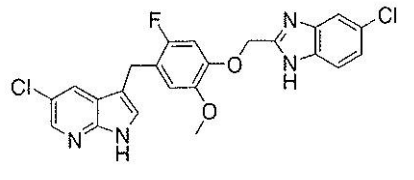
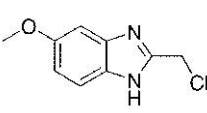
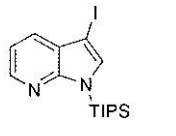
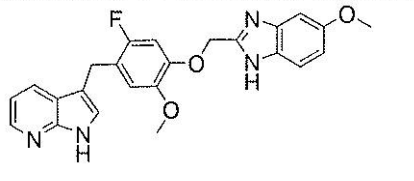
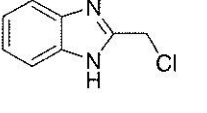
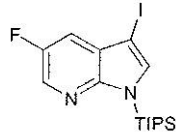
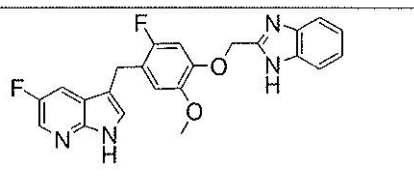
10

20

30

40

【表 1 1】

	ベンゾイミダゾール	7-アザインドール	化合物	MS(ESI) [M+H] <sup>+</sup> 測定値
P-2111				471.1 473.1
P-2113				433.2
P-2115				421.2

10

20

## 【0261】

実施例 28：5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン207の合成

5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン207は、スキーム52に示されるようにして、5-ブロモ-7-アザインドール1から1工程で合成した。

スキーム52

## 【化49】



30

## 【0262】

ジメチルスルホキシド(15.0 mL)中の5-ブロモ-7-アザインドール(1, 1.00 g, 5.08 mmol)に、メタンスルフィン酸ナトリウム(0.622 g, 6.09 mmol), L-プロリン(0.117 g, 1.02 mmol), ヨウ化銅(I)(0.200 g, 1.05 mmol), および水酸化ナトリウム(0.0406 g, 1.02 mmol)を加えた。反応液を120 で一晩攪拌した。反応液を水性アンモニアに注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中20% - 100%酢酸エチルで溶出して、所望の化合物を白色固体(207, 0.50 g, 50.2%)として得た。MS(ESI) [M-H]<sup>+</sup> = 195.1

40

## 【0263】

実施例 29：3-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-フルオロ-5-メトキシ-ベンジル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 P-2175の合成

3-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-2-フルオロ-5-メ

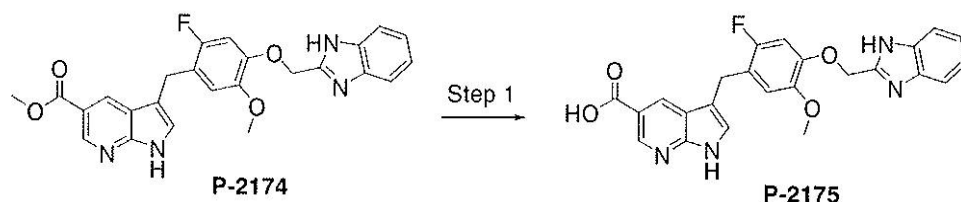
50



トキシ - ベンジル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルボン酸 P - 2175 は, スキーム 53 に示されるようにして, 3 - [4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル P - 2174 から 1 工程で合成した。

スキーム 53

【化 50】



10

【0264】

テトラヒドロフラン (9.0 mL) 中の 3 - [4 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル] - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (P - 2174, 0.030 g, 0.065 mmol, 実施例 6 に記載されるようにして製造) に, 水 (3.0 mL) および水酸化リチウム (20.0 mg, 0.84 mmol) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を水に注加し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を廃棄した。水性層を 5 N HCl で酸性にして pH 約 3 とした後, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, 酢酸エチルおよびヘキサンで洗浄して, 白色固体 (P - 2175, 21.3 mg, 73%) を得た。MS (ESI)  $[M + H]^+ = 447.0$

20

【0265】

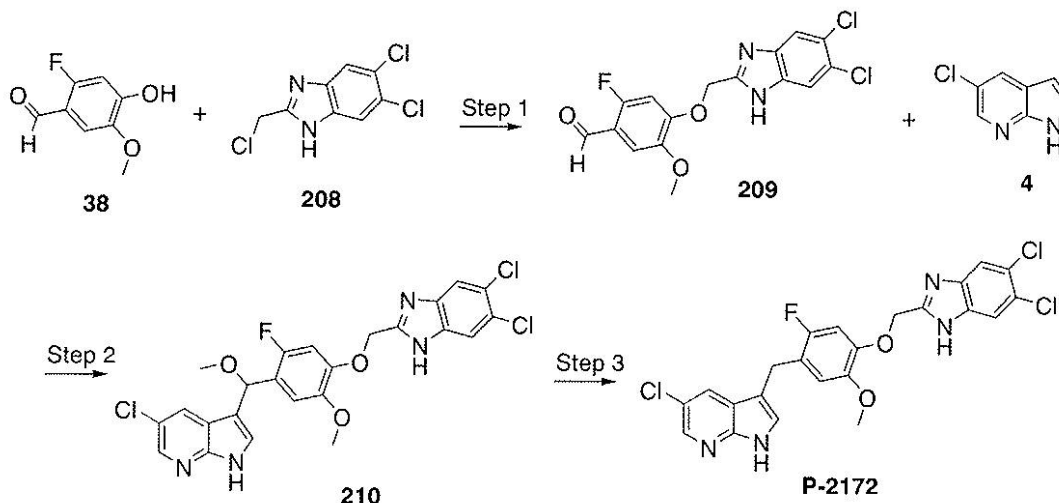
実施例 30 : 5, 6 - ジクロロ - 2 - [4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール P - 2172 の合成

5, 6 - ジクロロ - 2 - [4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール P - 2172 は, スキーム 54 に示されるようにして, 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド 38 から 3 工程で合成した。

30

スキーム 54

【化 51】



40

【0266】

工程 1 - 4 - (5, 6 - ジクロロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド (209) の製造 :

50

2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 38 , 0 . 364 g , 2 . 14 mmol ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 10 . 0 mL ) に溶解し , 水素化ナトリウム ( ミネラルオイル中 60 % 分散物 , 100 mg , 2 . 50 mmol ) を加えた。20 分後 , 5 , 6 - ジクロロ - 2 - クロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 208 , 0 . 420 g , 1 . 78 mmol ) を加えた。反応液を 80 で一晩攪拌した。反応液を濃縮した後 , 酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濾過し , 濾液をシリカに吸着させた。混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し , メタノール / ジクロロメタンで溶出して ,  $^1\text{H-NMR}$  により一致する所望の化合物を得た ( 209 , 140 mg , 21 % )。

## 【 0267 】

工程 2 - 5 , 6 - ジクロロ - 2 - 4 - [ ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メトキシ - メチル ] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 210 ) の製造 :

5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 4 , 52 . 6 mg , 0 . 345 mmol ) および 4 - ( 5 , 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 209 , 0 . 140 g , 0 . 379 mmol ) をメタノール ( 7 mL ) に溶解し , 水酸化カリウム ( 0 . 193 g , 3 . 45 mmol ) を加えた。反応液を室温で 72 時間攪拌した。反応液をシリカに吸着させ , シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し , メタノール / ジクロロメタンで溶出して ,  $^1\text{H-NMR}$  および MS ( ESI ) [ M + H  $^+$  ]  $^+$  = 535 . 1 により一致する所望の化合物を得た ( 210 , 60 mg , 33 % )。

## 【 0268 】

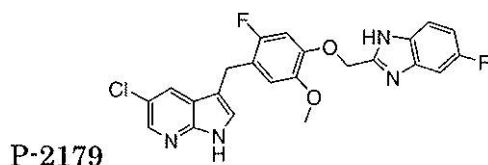
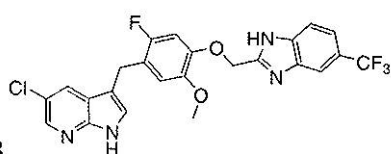
工程 3 - 5 , 6 - ジクロロ - 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2172 ) の製造 :

5 , 6 - ジクロロ - 2 - 4 - [ ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メトキシ - メチル ] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 210 , 0 . 041 g , 0 . 077 mmol ) をアセトニトリル ( 10 mL ) に溶解し , トリフルオロ酢酸 ( 0 . 3 mL , 4 . 0 mmol ) およびトリエチルシラン ( 0 . 6 mL , 4 . 0 mmol ) を加えた。反応液を 2 時間加熱還流した。混合物をシリカゲルに吸着させ , シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し , メタノール / ジクロロメタンで溶出して ,  $^1\text{H-NMR}$  および MS ( ESI ) : [ M + H  $^+$  ]  $^+$  = 505 . 0 , 507 . 0 により一致する所望の化合物を得た ( P - 2172 , 8 . 1 mg , 21 % )。

## 【 0269 】

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール P - 2178 および 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾイミダゾール P - 2179

## 【 化 5 2 】



は , スキーム 54 のプロトコルにしたがって , 工程 1 において 5 , 6 - ジクロロ - 2 - クロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール 208 の代わりに , それぞれ 2 - クロロメチル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾールまたは 2 - クロロメチル - 5 - フル

10

20

30

40

50

オロ - 1 H - ベンゾイミダゾールを用いて合成した。MS (ESI) : [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 505.1, 507.1 (P-2178) および 455.0, 456.5 (P-2179)

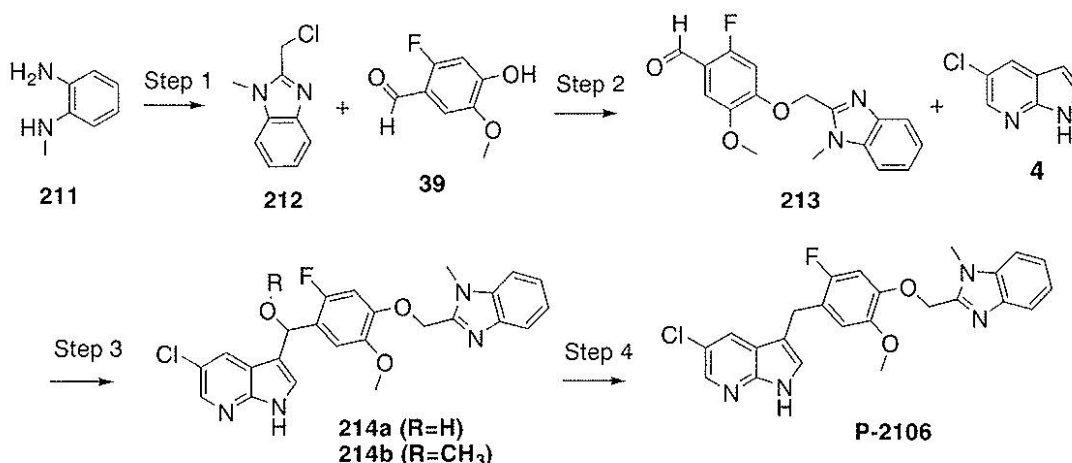
【0270】

実施例 31 : 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール P-2106 の合成

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール P-2106 は、スキーム 55 に示されるようにして、N-メチル-フェニレンジアミン 211 から 4 工程で合成した。

スキーム 55

【化 53】



【0271】

工程 1 - 2 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 2 1 2 ) の製造 :

N-メチル-フェニレンジアミン ( 1 g , 8 . 2 m m o l ) およびクロロ酢酸 ( 0 . 9 g , 9 . 4 m o l ) を 5 N 水性塩酸 ( 1 0 m L ) に溶解し、55 で一晩撹拌した。次に反応混合物を水で希釈し、固体炭酸水素ナトリウムで塩基性にして、沈殿物を生じさせ、これを濾過し、水で洗浄し、乾燥して、所望の化合物 ( 1 . 3 g , 8 7 % ) を得た。

【0272】

工程 2 - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - ベンズアルデヒド ( 2 1 3 ) の製造 :

N, N - ジメチルアセトアミド ( 1 2 0 m L ) 中の 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 3 9 , 3 . 0 g , 1 8 m m o l ) の溶液に、水素化ナトリウム ( ミネラルオイル中 6 0 % 分散物 , 0 . 8 g , 1 9 m m o l ) を少しずつ加えた。添加が完了した後、反応液を 3 0 分間撹拌し、2 - クロロメチル - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 2 1 2 , 2 . 9 g , 1 6 m m o l ) を加え、80 で一晩加熱した。反応混合物を撹拌しながら水 ( 1 L ) に注加し、沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、所望の化合物 ( 2 1 3 , 4 . 2 g , 8 4 % 収率 ) を得た。

【0273】

工程 3 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - [ 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - フェニル ] - メタノール ( 2 1 4 a ) および 2 - { 4 - [ ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メトキシ - メチル ] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル } - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 2 1 4 b ) の製造 :

:

10

20

30

40

50

メタノール (140 mL) およびテトラヒドロフラン (140 mL) 中の 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - ベンズアルデヒド (213, 4 g, 13 mmol) および 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (4, 2 g, 13 mmol) の溶液に, 水酸化カリウム (5 g, 89 mmol) を加えた。反応液を室温で 5 日間攪拌した。溶液を水で希釈し, 酢酸エチルで抽出した。層を分離し, 水性層を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 真空下で蒸発させて, 粗化合物を黄色半固体として取得し, これを直接次の工程で用いた。

【0274】

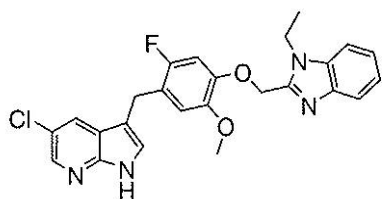
工程 4 - 2 - [4 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール (P - 2106) の製造:

アセトニトリル (300 mL) 中の上記のアルドール化合物 214 a および 214 b の粗混合物 (13 mmol, 理論収率) の溶液に, トリフルオロ酢酸 (5.7 mL, 77 mmol) およびトリエチルシラン (54 mL, 339 mmol) を加えた。得られた混合物を 2 時間還流攪拌した。溶媒を真空下で除去し, 残渣を酢酸エチル (1 L) 中に加え, 飽和水性炭酸カリウムで洗浄した。層を分離し, 水性層を酢酸エチル (1 L) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 真空下で蒸発させて, 粗油状固体を取得し, これを Boc 保護 (20 倍容量のテトラヒドロフラン, 2.0 当量の Boc - 無水物, 0.10 当量の DMA P) 処理した後, シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) に供した。次に単離した物質をジクロロメタン中 20% トリフルオロ酢酸 (10 倍容量) を用いて脱保護し, 飽和水性炭酸カリウムを用いて中和して遊離塩基とした。ジクロロメタンを真空下で除去し, 得られた生成物を濾過し, 水で洗浄し, 固体を酢酸エチルでスラリー化し, 濾過し, 乾燥して, P - 2106 (1.3 g, 2 工程で 23%) を得た。MS (ESI):  $[M + H^+]^+ = 451.2, 453.0$

【0275】

2 - [4 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール P - 2177

【化 54】



は, スキーム 55, 工程 3 および 4 のプロトコルにしたがって, 工程 3 において, 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - ベンズアルデヒド 213 の代わりに 4 - (1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド 216 (実施例 32 を参照) を用いて製造した。MS (ESI):  $[M + H^+]^+ = 465.3, 467.1$

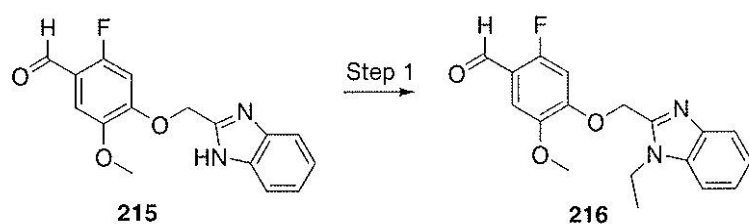
【0276】

実施例 32: 4 - (1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド 216 の合成

4 - (1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド 216 は, スキーム 56 に示されるようにして, 4 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド 215 から 1 工程で合成した。

## スキーム 5 6

## 【化 5 5】



## 【 0 2 7 7】

10

工程 1 - 4 - ( 1 - エチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 2 2 ) の製造 :

N, N - ジメチルアセトアミド ( 8 0 m L ) 中の 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 2 1 5 , 4 . 0 g , 1 3 m m o l ) の溶液に, 水素化ナトリウム ( 6 0 % 分散物, ミネラルオイル中, 0 . 6 5 g , 1 6 m m o l ) を少しずつ加えた。添加が完了した後, 反応液を 3 0 分間攪拌し, 次にプロモエタン ( 1 . 2 m L , 1 6 m m o l ) を加え, 数時間攪拌した。反応混合物を水 ( 1 L ) に攪拌しながら注加し, 沈殿した固体を濾過し, 水で洗浄し, 乾燥して, 所望の化合物 ( 2 1 6 , 3 . 8 g , 8 7 % 収率 ) を得た。

## 【 0 2 7 8】

20

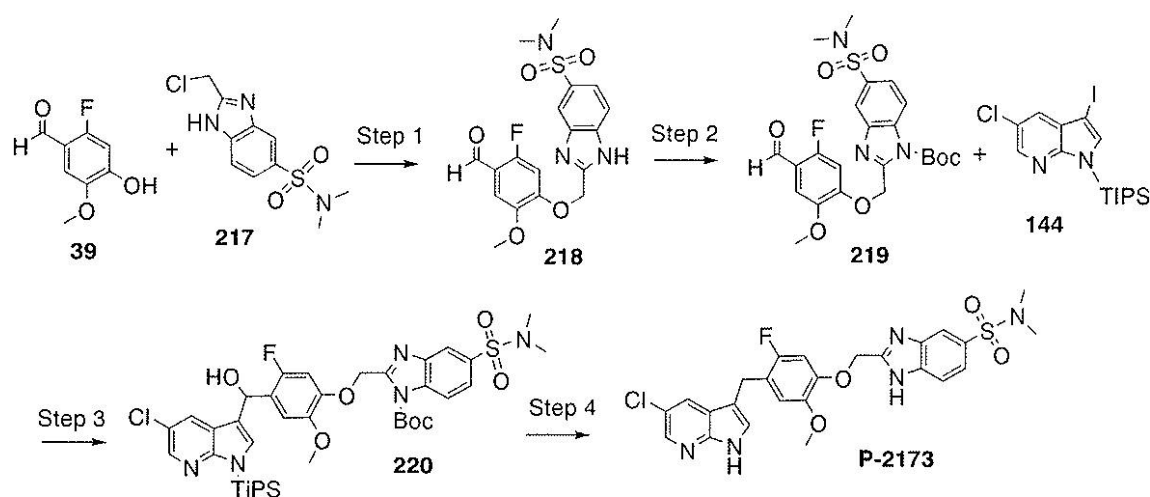
実施例 3 3 : 2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホン酸ジメチルアミド P - 2 1 7 3 の合成

2 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホン酸ジメチルアミド P - 2 1 7 3 は, スキーム 5 7 に示されるようにして, 2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド 3 9 から 4 工程で合成した。

## スキーム 5 7

## 【化 5 6】

30



40

## 【 0 2 7 9】

工程 1 - 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - ホルミル - 2 - メトキシ - フェノキシメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホン酸ジメチルアミド ( 2 1 8 ) の製造 :

2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 3 9 , 0 . 3 8 g , 2 . 2 m m o l ) を N, N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 m L ) に溶解し, ミネラルオイル中水素化ナトリウムの 6 0 % 分散物 ( 1 2 0 m g ) を加えた。20分後, 2 - クロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホン酸ジメチルアミド塩酸塩 ( 2 1 7 , 0

50

559 g, 1.80 mmol) を混合物に加えた。反応液を 60 で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチルを加え, 有機層を水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濾過した。濾液を濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中酢酸エチル (20 - 100%) の勾配で溶出して所望の化合物 (218, 0.122 g, 17%) を得た。

#### 【0280】

工程 2 - 5 - ジメチルスルファモイル - 2 - (5 - フルオロ - 4 - ホルミル - 2 - メトキシ - フェノキシメチル) - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (219) の製造:

2 - (5 - フルオロ - 4 - ホルミル - 2 - メトキシ - フェノキシメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホン酸ジメチルアミド (218, 0.122 g, 0.299 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解した。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL, 0.60 mmol) およびポリマー結合 4 - ジメチルアミノピリジン (0.007 g, 0.06 mmol) を加え, 次にジ - tert - ブチルジカルボネート (0.072 g, 0.33 mmol) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチルを加え, 水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濃縮した。得られた化合物はさらに精製することなく用いた (219, 0.133 g, 87%)

#### 【0281】

工程 3 - 2 - 4 - [(5 - クロロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル - 5 - ジメチルスルファモイル - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (220) の製造:

5 - クロロ - 3 - ヨード - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (144, 0.17 g, 0.39 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解した。反応液を -20 に冷却した。テトラヒドロフラン (0.2 mL) 中の 2 M イソプロピル塩化マグネシウムを混合物に滴加した。反応液を -5 となるまで攪拌した。テトラヒドロフラン (3 mL) 中の 5 - ジメチルスルファモイル - 2 - (5 - フルオロ - 4 - ホルミル - 2 - メトキシ - フェノキシメチル) - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (219, 0.133 g, 0.262 mmol) を -20 で混合物に一度に加えた。反応液を -5 となるまで攪拌し, 濃縮した。酢酸エチルを加え, 炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ヘキサン中酢酸エチル (5 - 80%) の勾配で溶出して, 所望の化合物 (220, 0.083 g, 39%) を単離した。

#### 【0282】

工程 4 - 2 - [4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホン酸ジメチルアミド (P - 2173) の製造

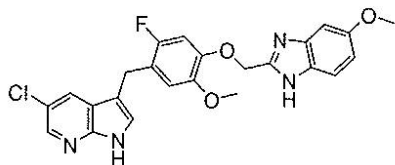
2 - 4 - [(5 - クロロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - ヒドロキシ - メチル] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル - 5 - ジメチルスルファモイル - ベンゾイミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (220, 0.083 g, 0.10 mmol) をアセトニトリル (4 mL) と混合した。トリエチルシラン (0.6 mL) を加え, 次にトリフルオロ酢酸 (0.3 mL) を加えた。反応液を 60 で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチルを加え, 炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を蒸発乾固させた。ヘキサン中酢酸エチルの混合物中で破碎して精製して, 所望の化合物を得た。残留物質をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ジクロロメタン中メタノール (5 - 35%) の勾配で溶出して, 所望の化合物 (P - 2173, 0.022 g, 41%) を得た。MS (ESI): [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup>

= 544.1, [M - H<sup>+</sup>]<sup>-</sup> = 542.1

【0283】

2 - [4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシメチル] - 5 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール P - 2182

【化57】



10

は、スキーム57のプロトコルにしたがって、工程1において、2 - クロロメチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホン酸ジメチルアミド塩酸塩217の代わりに2 - クロロメチル - 5 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール222（実施例34を参照）を用いて製造した。MS (ESI): [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 467.2

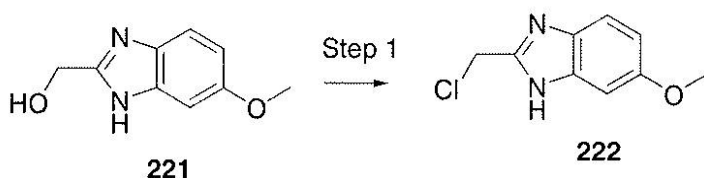
【0284】

実施例34: 2 - クロロメチル - 5 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール222の合成  
2 - クロロメチル - 5 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール222は、スキーム58に示されるようにして、(5 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - メタノール221から1工程で合成した。

20

スキーム58

【化58】



30

【0285】

工程1 - 2 - クロロメチル - 5 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール(222)の製造:

(5 - メトキシ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - メタノール(221, 0.5 g, 3 mmol)を30 mLのジクロロメタンと混合した。塩化チオニル(0.51 mL, 7 mmol)を加え、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮した。酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトを通して濾過し、蒸発乾固させた。得られた所望の化合物はさらに精製することなく用いた。MS (ESI): [M + H<sup>+</sup>]<sup>+</sup> = 197.2

【0286】

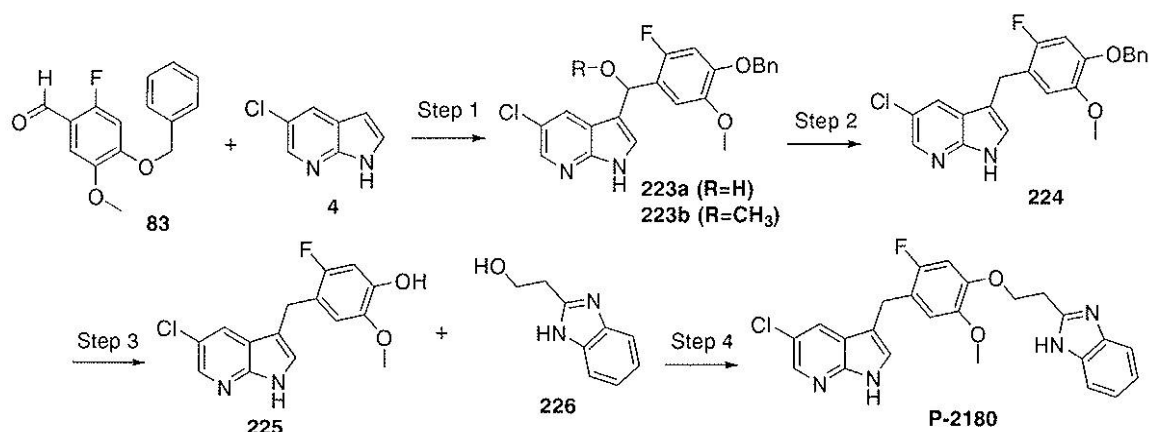
実施例35: 2 - 2 - [4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシ] - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール P - 2180の合成

40

2 - 2 - [4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシ] - エチル - 1H - ベンゾイミダゾール P - 2180は、スキーム59に示されるようにして、4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド83から4工程で合成した。

スキーム59

## 【化59】



10

## 【0287】

工程1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - メタノール (223a) および 3 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - メトキシ - メチル] - 5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン (223b) の製造

4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド (83, 12.4 g, 48 mmol) を, 5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン (4, 7.3 g, 48 mmol), メタノール (500 mL) および水酸化カリウム (22 g, 335 mmol) と混合した。反応液を一晚室温で撹拌した。溶液を水で希釈し, 酢酸エチルで抽出した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下で蒸発させて, 所望の化合物 223a および 223b を取得し, これをさらに精製することなく用いた。

20

## 【0288】

工程2 - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル) - 5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン (224) の製造

(4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - メタノール 223a および 3 - [(4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - メトキシ - メチル] - 5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン 223b (48 mmol) を, アセトニトリル (1.4 L), トリフルオロ酢酸 (21 mL, 288 mmol) およびトリエチルシラン (31 mL, 192 mmol) と混合した。得られた混合物を還流しながら2時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチル (6 L) を加え, 有機層を水性炭酸カリウム飽和溶液で洗浄した。層を分離し, 水性層を酢酸エチル (2 L) で逆抽出した。合わせた有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下で蒸発させて, 所望の化合物 224 を取得し, これをさらに精製することなく用いた。

30

## 【0289】

工程3 - 4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノール (225) の製造

3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンジル) - 5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン (224, 48 mmol) をテトラヒドロフラン (300 mL) に溶解し, 20%パラジウム担持炭素 (50%水, 湿重量 2.3 g) を加えた。混合物を水素雰囲気下で 50 psi で酢酸 (100 mL) の存在下で撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し, 蒸発乾固されて所望の化合物 225 を得た。MS (ESI):  $[M + H]^+ = 307.1$

40

## 【0290】

工程4 - 2 - 2 - [4 - (5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシ] - エチル - 1H - ベンズイミダゾ

50



ール ( P - 2 1 8 0 ) の製造

4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノール ( 2 2 5 , 0 . 2 0 0 g , 0 . 6 5 2 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( 5 m L ) に溶解した。トリフェニルホスフィン ( 0 . 1 9 0 g , 0 . 7 2 m m o l ) および 2 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) - エタノール ( 2 2 6 , 0 . 1 1 0 g , 0 . 6 8 m m o l ) を加え , 次にジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 0 . 1 4 0 m L , 0 . 7 2 m m o l ) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した。混合物を水に加え , 酢酸エチルで抽出した。有機部分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中酢酸エチル ( 2 0 - 1 0 0 % ) の勾配で溶出して , 所望の化合物 ( P - 2 1 8 0 , 0 . 0 1 8 9 g , 6 % ) を単離した。MS ( E S I ) : [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 4 5 1 . 0 , [ M - H <sup>+</sup> ] <sup>-</sup> = 4 4 9 . 1

10

【 0 2 9 1 】

実施例 3 6 : 5 - クロロ - 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベン

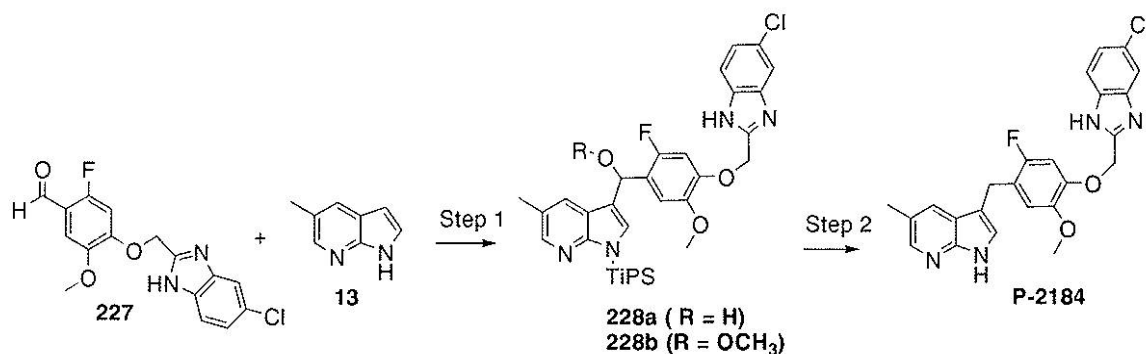
【 0 2 9 2 】

5 - クロロ - 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール P - 2 1 8 4 は , スキーム 6 0 に示されるようにして , 4 - ( 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド 2 2 7 から 2 工程で合成した。

20

スキーム 6 0

【 化 6 0 】



30

【 0 2 9 3 】

工程 1 - [ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル ] - ( 5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノール ( 2 2 8 a ) および 5 - クロロ - 2 - { 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - [ メトキシ - ( 5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メチル ] - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 2 2 8 b ) の製造 :

40

5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 1 3 ) を , メタノールおよび水酸化カリウムと混合した。混合物を 4 5 分間攪拌した後 , 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド ( 2 2 7 , 実施例 3 3 の工程 1 にしたがい , 2 - クロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホン酸ジメチルアミド 2 1 7 の代わりに 5 - クロロ - 2 - クロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾールを用いて製造 ) を加え , 反応液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチルを加え , 炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄し , 無水硫酸ナトリウムで乾燥し , 濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し , ヘキサン中酢酸エチル ( 1 0 - 1 0 0 % ) の勾配で溶出して , 所望の化合物 2 2 8 a お

50

よび 228b を混合物として得た。

【0294】

工程 2 - 5 - クロロ - 2 - [ 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( 5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ) - フェノキシメチル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール ( P - 2184 ) の製造 :

[ 4 - ( 5 - クロロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメトキシ ) - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル ] - ( 5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メタノール ( 228a ) および 5 - クロロ - 2 - { 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - [ メトキシ - ( 5 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - メチル ] - フェノキシメチル } - 1 H - ベンゾイミダゾール ( 228b ) をアセトニトリルに溶解した。トリエチルシランを加え、次にトリフルオロ酢酸を加えた。反応液を 60 で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチルを加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン中メタノール ( 2 - 25% ) の勾配で溶出して、所望の化合物 P - 2184 を得た。MS ( ESI ) : [ M + H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> = 451.0 , [ M - H <sup>+</sup> ] <sup>-</sup> = 449.1

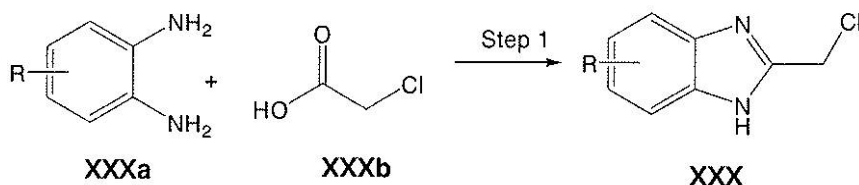
10

【0295】

実施例 37 : 式 XXX のベンゾイミダゾール化合物の合成

【化 6 1】

20



工程 1 - 式 XXXb の化合物の製造

式 XXXa のフェニルジアミン化合物 ( R はベンゾイミダゾールの任意の置換基 k である ) およびクロロ酢酸を、典型的には 4 N 塩酸中で 1 から数時間還流した後、冷却し、中和した。慣用の手段 ( 例えば、抽出、洗浄および濾過 ) により単離して、式 XXXb の化合物を含む混合物を取得し、これは、所望ならばシリカゲルクロマトグラフィーにより単離することができる。Bloom and Day, J. Org. Chem. 1939, 14, 17

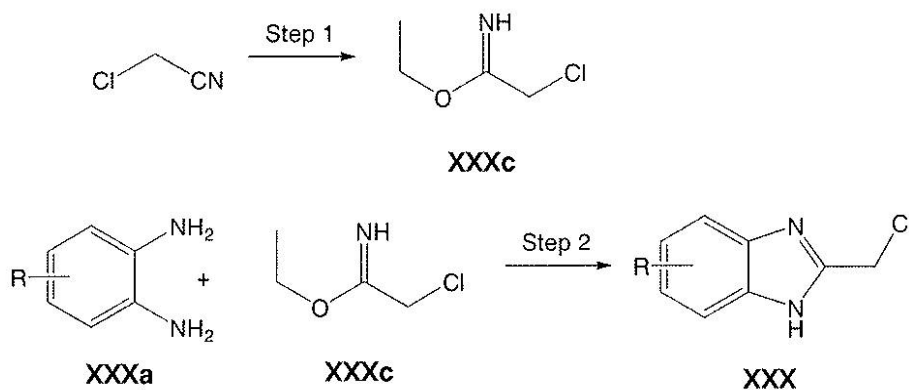
30

【0296】

実施例 38 . 式 XXX の化合物の合成

【化 6 2】

40



工程 1 - 2 - クロロ - アセトイミド酸エチルエステルの製造

2 - クロロ - アセトイミド酸エチルエステルは、クロロアセトニトリルをエタノールとともに適当な溶媒 ( 例えば、エーテル、THF ) に溶解し、冷却しながら塩化水素ガスを

50

バブリングすることにより製造することができる。塩化水素溶液を閉鎖系で1から数時間攪拌し、室温まで暖める。慣用の方法（例えば、抽出、蒸留、洗浄および濾過）により単離して、式XXXcの化合物を含む混合物を取得し、これは所望ならばシリカゲルクロマトグラフィーにより単離することができる。

【0297】

工程2 - 式XXXの化合物の製造

式XXXaのフェニルジアミン化合物（実施例37を参照）および2-クロロ-アセトイミド酸エチルエステルXXXcを、典型的には適当な溶媒（例えば、エタノール）中で室温で1から数時間一緒に攪拌する。慣用の方法（例えば、抽出、洗浄および濾過）により精製して、式Xの化合物を含む混合物を取得し、これは所望ならばシリカゲルクロマトグラフィーにより精製することができる（Komoyira, et al., Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 2099）。

【0298】

実施例39：キナーゼ活性アッセイ

c-Kitまたはc-Fmsの活性のアッセイは当該技術分野において知られており、例えば、米国特許公開2007/0032519（その開示の全体は本明細書に参照として組み込まれる）に記載されている。同様のアッセイを用いて、TrkA, TrkB, およびHGKの活性を測定することができる。

【0299】

さらに別の細胞に基づくアッセイを本発明の化合物のFms活性に相関させることができる。例えば、破骨細胞前駆体細胞（Lonzaから市販）が、化合物の存在下でM-CSFおよびRANKLによる刺激により分化して成熟破骨細胞となる能力を、先に報告されている方法（Hudson et al., Journal of Urology, 1947, 58: 89-92）と同様の方法を用いて測定することができる。この方法では、上清中の酸ホスファターゼ（すなわち、成熟破骨細胞により分泌されるTRAP5b）の量は、存在する成熟破骨細胞の数に比例する。別の例においてはM-CSF依存性ネズミマクロファージ細胞（BAC1.2F5）が化合物の存在下で増殖する能力を、先に記載されているようにして細胞を培養し（Morgan et al., Journal of Cellular Physiology, 1987, 130: 420-427）、そして細胞培養物中のATPレベルを分析して細胞の生存を判定する（Crouch et al., Journal of Immunological Methods, 1993, 160: 81-8）ことにより測定することができる。

【0300】

化合物P-2100, P-2101, P-2105, P-2106, P-2107, P-2108, P-2109, P-2110, P-2111, P-2112, P-2114, P-2117, P-2120, P-2130, P-2137, P-2139, P-2140, P-2145, P-2146, P-2148, P-2149, P-2151, P-2156, P-2157, P-2158, P-2159, P-2160, P-2161, P-2162, P-2163, P-2164, P-2165, P-2167, P-2172, P-2173, P-2174, P-2176, P-2178, P-2180, P-2184, P-2185は、米国特許公開US2007/0032519（その開示の全体は本明細書に参照として組み込まれる）に記載されるc-Kitアッセイの少なくとも1つにおいて、または類似のアッセイを用いて、10μM未満のIC<sub>50</sub>を示した。

【0301】

化合物P-2099, P-2100, P-2101, P-2102, P-2103, P-2104, P-2105, P-2106, P-2107, P-2108, P-2109, P-2110, P-2111, P-2112, P-2113, P-2114, P-2115, P-2116, P-2117, P-2118, P-2119, P-2120, P-2122, P-2123, P-2124, P-2125, P-2126, P-2127, P-2128, P-2129, P-2130, P-2131, P-2132, P-213

10

20

30

40

50

3, P - 2 1 3 4, P - 2 1 3 5, P - 2 1 3 7, P - 2 1 3 8, P - 2 1 3 9, P - 2 1 4 0, P - 2 1 4 1, P - 2 1 4 3, P - 2 1 4 4, P - 2 1 4 5, P - 2 1 4 6, P - 2 1 4 7, P - 2 1 4 8, P - 2 1 4 9, P - 2 1 5 0, P - 2 1 5 1, P - 2 1 5 2, P - 2 1 5 3, P - 2 1 5 4, P - 2 1 5 5, P - 2 1 5 6, P - 2 1 5 7, P - 2 1 5 8, P - 2 1 5 9, P - 2 1 6 0, P - 2 1 6 1, P - 2 1 6 2, P - 2 1 6 3, P - 2 1 6 4, P - 2 1 6 5, P - 2 1 6 6, P - 2 1 6 7, P - 2 1 7 0, P - 2 1 7 1, P - 2 1 7 2, P - 2 1 7 3, P - 2 1 7 4, P - 2 1 7 5, P - 2 1 7 6, P - 2 1 7 8, P - 2 1 7 9, P - 2 1 8 0, P - 2 1 8 1, P - 2 1 8 2, P - 2 1 8 4, P - 2 1 8 5, P - 2 1 8 6 は, 米国特許公開 US 2 0 0 7 / 0 0 3 2 5 1 9 (その開示の全体は本明細書に参照として組み込まれる) に記載される F m s アッセイの少なくとも一つにおいて, または類似のアッセイを用いて, 1 0  $\mu$  M 未満の I C <sub>50</sub> を示した。

#### 【0302】

化合物は, 同様にアッセイして, T r k A キナーゼ活性の阻害についての I C <sub>50</sub> を測定した。このうち, 化合物 P - 2 0 9 9, P - 2 1 0 0, P - 2 1 0 1, P - 2 1 0 3, P - 2 1 0 4, P - 2 1 0 6, P - 2 1 0 7, P - 2 1 0 8, P - 2 1 0 9, P - 2 1 1 0, P - 2 1 1 1, P - 2 1 1 2, P - 2 1 1 4, P - 2 1 1 5, P - 2 1 1 6, P - 2 1 1 7, P - 2 1 4 5, P - 2 1 4 6, P - 2 1 7 0, P - 2 1 7 1, P - 2 1 7 2, P - 2 1 7 3, P - 2 1 7 4, P - 2 1 7 5, P - 2 1 7 6, P - 2 1 7 8, P - 2 1 7 9, P - 2 1 8 0, P - 2 1 8 1, P - 2 1 8 2, P - 2 1 8 5, P - 2 1 8 6 は, この T r k A アッセイにおいて, 1 0  $\mu$  M 未満の I C <sub>50</sub> を有していた。化合物は, 同様にアッセイして, H G K キナーゼ活性の阻害についての I C <sub>50</sub> を測定した。このうち, 化合物 P - 2 0 9 9, P - 2 1 0 0, P - 2 1 0 1, P - 2 1 0 2, P - 2 1 0 3, P - 2 1 0 4, P - 2 1 0 5, P - 2 1 0 6, P - 2 1 0 7, P - 2 1 0 9, P - 2 1 1 0, P - 2 1 1 1, P - 2 1 1 2, P - 2 1 1 3, P - 2 1 1 4, P - 2 1 1 5, P - 2 1 1 6, P - 2 1 4 6, P - 2 1 4 9, P - 2 1 7 0, P - 2 1 7 1, P - 2 1 7 2, P - 2 1 7 3, P - 2 1 7 4, P - 2 1 7 5, P - 2 1 7 6, P - 2 1 7 8, P - 2 1 8 0, P - 2 1 8 1, P - 2 1 8 2, P - 2 1 8 4, P - 2 1 8 5, P - 2 1 8 6 は, 1 0  $\mu$  M 未満の I C <sub>50</sub> を有していた。

#### 【0303】

実施例 4 0 : 4 つのヒト癌細胞株における標準治療化学療法剤との組み合わせでの化合物の有効性

本発明の化合物, 例えば, 式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c または式 I V b の化合物を, 標準的化学療法剤, 例えば, 5 - フルオロウラシル, カルボプラチン, ダカルバジン, ゲフィチニブ, オキサリプラチン, パクリタキセル, S N - 3 8, テモゾロミド, またはビンブラスチンと組み合わせで, ヒト腫瘍細胞を殺す有効性について調べることができる。ヒト腫瘍細胞株, 例えば, A - 3 7 5 (悪性黒色腫), S K - M E L - 2 (悪性黒色腫, 皮膚転移), C O L O 2 0 5 (結腸直腸腺癌, 腹水転移) または S W - 6 2 0 (結腸直腸腺癌, リンパ節転移) を式 I I a, 式 I I b, 式 I I I a, 式 I I I c または式 I V b の 1 またはそれ以上の化合物単独で, または上述の化学療法剤の 1 つとの組み合わせで処理することができる。

#### 【0304】

腫瘍細胞は, 湿潤雰囲気 (5 % C O <sub>2</sub>, 9 5 % 空気) 下で 3 7 °C で単層に成長させた。細胞は適切な培地, 例えば, 2 m M L - グルタミンを含み 1 0 % ウシ胎児血清 (R e f D E 1 4 - 8 0 1 E, C a m b r e x) を補充した R P M I 1 6 4 0 (R e f B E 1 2 - 7 0 2 F, C a m b r e x, V e r v i e r s, B e l g i u m) で成長させた。実験に用いるために, カルシウムまたはマグネシウムを含まないハクス培地 (R e f B E 1 0 - 5 4 3 F, C a m b r e x) に希釈したトリプシン - ベルセン (R e f 0 2 - 0 0 7 E, C a m b r e x) で 5 分間処理することにより腫瘍細胞を培養フラスコからはがした。培養液を加えることによりトリプシン処理を中和した。細胞は血球計算盤で計数し, 生存率は 0 . 2 5 % トリパンブルー - 排除により評価した。

## 【0305】

細胞株は、Mycotectアッセイキット(Ref 15672-017, Invitrogen, Cergy-Pontoise, France)を用いて、製造元の指針にしたがってマイコプラズマ汚染について調べた。マイコプラズマ試験は、細胞株の培養上清からアッセイして、陰性対照および陽性対照と比較した。

## 【0306】

腫瘍細胞(10,000/ウエル)を96ウエル平底マイクロタイタープレート(Ref 055260, Nunc, Dutscher, Brumath, France)に播種し、37で24時間インキュベーションした後、10%FBSを補充した100 $\mu$ lの薬剤非含有培地で処理した。各細胞株について用いるべき各化合物のIC<sub>50</sub>を評価するためには、腫瘍細胞を、10%FBSを補充し、式IIa, 式IIb, 式IIa, 式IIcまたは式IVbの化合物、または5-フルオロウラシル、カルボプラチン、ダカルバジン、ゲフィチニブ、オキザリプラチン、パクリタキセル、SN-38、テモゾロミドまたはピンブラスチンのいずれか1つを含む最終容量200 $\mu$ lのRPMI1640中でインキュベーションした。化合物は、適当な濃度範囲で、例えば、式IIa, 式IIb, 式IIa, 式IIcまたは式IVbの化合物、5-フルオロウラシル、ダカルバジンまたはゲフィチニブについては10<sup>-8</sup>~10<sup>-3</sup>Mで、カルボプラチン、オキザリプラチン、またはテモゾロミドについては10<sup>-9</sup>~10<sup>-4</sup>Mで、パクリタキセルまたはSN-38については10<sup>-11</sup>~10<sup>-6</sup>Mで、ピンブラスチンについては10<sup>-15</sup>~10<sup>-10</sup>Mで試験した。式IIa, 式IIb, 式IIa, 式IIcまたは式IVbの化合物をDMSOに溶解し、培養液で所望の濃度に希釈した。5-フルオロウラシル(50mg/ml, Dakota Pharm, Le Plessis Robinson, France), カルボプラチン(10mg/ml, Aguettant, Lyon, France)およびパクリタキセル(6mg/ml, Bristol-Myers Squibb SpA, Rueil Malmaison, France)は培養液で所望の濃度に希釈した。ダカルバジン(Sigma, Saint Quentin Fallavier, France)およびピンブラスチン(Lilly France S.A., Saint Cloud, France)はNaCl0.9%に溶解し、培養液で所望の濃度に希釈した。ゲフィチニブはRPMI1640とDMSOの混合溶液に溶解し、培養液で所望の濃度に希釈した(最大最終DMSO濃度0.1%v/v)。SN-38(LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota)はDMSOに溶解し、培養液で所望の濃度に希釈した(最大最終DMSO濃度0.1%v/v)。テモゾロミド(LKT Laboratories, Inc., St. Paul, Minnesota)は注射用水に溶解し、培養液で所望の濃度に希釈した。細胞を試験物質の存在下で、37で5%CO<sub>2</sub>で96時間インキュベーションした。処理の終わりに、MTTアッセイにより細胞障害活性を測定した。

## 【0307】

MTTアッセイのためには、細胞処理の最後に、0.22 $\mu$ m濾過済みテトラゾリウム試薬(MTT, Ref M2128, Sigma)のリン酸緩衝化食塩水(PBS, Ref BE17-517Q, Cambrex)中5mg/ml溶液を各ウエルに20 $\mu$ l加えた。培養プレートを37で2時間インキュベーションした。得られた上清を除去し、各ウエルに200 $\mu$ lのDMSOに溶解したホルマザン結晶を加えた。VICTOR<sup>3</sup>(登録商標)1420マルチラベルカウンター(Wallac, Perkin Elmer, Courtaboeuf, France)を用いて各ウエルの吸光度(OD)を570nmで測定した。

## 【0308】

それぞれの細胞株に対する各化合物のIC<sub>50</sub>は、各サンプルのOD測定値から決定した。細胞増殖の用量応答阻害は下記のように表される。

$$IC = (\text{薬剤に暴露した細胞のOD} / \text{薬剤なしのウエルのOD}) \times 100$$

各濃度について複数回の測定の平均を薬剤濃度に対してプロットした。用量応答曲線は、

10

20

30

40

50

X L F i t 3 ( I D B S , U n i t e d K i n g d o m ) を用いてプロットした。I C<sub>50</sub> (細胞増殖の50%阻害を与える薬剤濃度)の測定値は、半対数曲線からX L F i t 3を用いて計算した。各細胞株において各化合物について決定されたI C<sub>50</sub>値を用いて、式I I a、式I I b、式I I I a、式I I I cまたは式I V bの化合物の濃度および組み合わせで用いるべき標準的薬理剤の濃度を求めた。

【0309】

I C<sub>50</sub>の結果に基づいて、細胞を5種の濃度の式I I a、式I I b、式I I I a、式I I I cまたは式I V bの化合物と、5種の濃度の5-フルオロウラシル、カルボプラチン、ダカルバジン、ゲフィチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、S N - 3 8、テモゾロミド、またはビンブラスチンの1つとの組み合わせで処理した。化合物および細胞は上述したI C<sub>50</sub>の判定ごとに処理し、M T Tアッセイによりアッセイした。

10

【0310】

結果を評価して、組み合わせが相乗的であるかまたは拮抗的であるかを判定した。化合物の相互作用は、複数量剤有効分析により計算し、C h o u およびT a l a l a y ( A d v . E n z y m e R e g u l . 1 9 8 4 , 2 2 : 2 7 - 5 5 ) に記載される方法論にしたがう半等式原理によって行った。

【0311】

組み合わせ指数(C I)は、効力(D<sub>m</sub>またはI C<sub>50</sub>)と用量効果曲線の形状(m値)との両方を考慮したC h o u らの式( A d v . E n z y m e R e g u l . 1 9 8 4 , 2 2 : 2 7 - 5 5 ; E n c y c l o p a e d i a o f h u m a n b i o l o g y , A c a d e m i c P r e s s , 1 9 9 1 , 2 : 3 7 1 - 9 ; S y n e r g i s m a n d A n t a g o n i s m i n C h e m o t h e r a p y , A c a d e m i c P r e s s , 1 9 9 1 , 6 1 - 1 0 2 ) により計算することができる。2つの化合物のC Iの一般等式は次のとおりである：

20

【数1】

$$C I = \frac{(D)_1}{(D_x)_1} + \frac{(D)_2}{(D_x)_2} + \frac{(D)_1(D)_2}{(D_x)_1(D_x)_2}$$

式中、分母の(D<sub>x</sub>)<sub>1</sub>および(D<sub>x</sub>)<sub>2</sub>は、x%の阻害を示す化合物1および化合物2単独の用量(または濃度)であり、分子の(D)<sub>1</sub>および(D)<sub>2</sub>はx%を阻害する(同じ効力の)両方の化合物(1および2)の組み合わせの用量である。C I < 1、= 1、および> 1は、それぞれ相乗的効果、相加的効果および拮抗作用を示す。

30

【0312】

(D<sub>x</sub>)<sub>1</sub>および(D<sub>x</sub>)<sub>2</sub>は、C h o u らの半有効等式( J . N a t l . C a n c e r I n s t . 1 9 9 4 , 8 6 : 1 5 1 7 - 2 4 ) から計算することができる：

【数2】

$$D_x = D_m \left( \frac{f_a}{(1-f_a)} \right)^{1/m}$$

40

式中、D<sub>m</sub>は半有効プロットのx切片の逆対数から得られる半有効用量であり(x = l o g ( D ) 対 y = l o g { f<sub>a</sub> / ( 1 - f<sub>a</sub> ) } , または D<sub>m</sub> = 1 0 - ( y - i n t e r c e p t ) / m ) , mは半有効プロットの傾きであり、f<sub>a</sub>は処理により影響を受けた細胞の割合である。各C Iは、各薬剤比濃度における平均影響割合からC a l c u S y n ソフトウェア( B i o s o f t , U K ) により計算することができる。

【0313】

本発明により企図されるある種の方法の追加の例は、以下の出願に見いだすことができる：米国特許公開2006/058339、出願番号11/154,287；米国特許公開2006/058340、出願番号11/154,988；米国特許仮出願60/68

50

2, 076, 2005年5月17日出願; 米国特許仮出願60/682, 058, 2005年5月17日出願; 米国特許仮出願60/682, 063, 2005年5月17日出願; 米国特許仮出願60/682, 051, 2005年5月17日出願; 米国特許仮出願60/682, 042, 2005年5月17日出願; 米国特許仮出願60/692, 750, 2005年6月22日出願; および米国特許仮出願60/692, 960, 2005年6月22日出願; 米国特許仮出願60/731, 528, 2005年10月28日出願, 米国特許出願11/435, 381, 2006年5月16日出願および米国特許出願11/473, 347, 2006年6月21日出願(これらのそれぞれは, すべての目的のために, すべての明細書, 図面および表を含めその全体が本明細書に参照により組み込まれる)。

10

**【0314】**

本明細書において引用されるすべての特許および他の参考文献は, 本発明の属する技術分野の技術者のレベルを示しており, 表および図面を含めその全体を, それぞれの参考文献の全体が個々に本明細書の一部としてここに引用されることと同じ程度に, 本明細書の一部として引用される。

**【0315】**

当業者は, 本発明は, 記載される結果および利点, ならびに本明細書に固有のものを得るのによく適合していることを容易に理解するであろう。本明細書に好ましい態様の代表的なものとして記載される方法, 変種および組成物は, 例示的なものであって, 本発明の範囲を限定することを意図するものではない。当業者は, その改変および他の用途をなすであろう。これらの改変は本発明の精神の中に包含され, 特許請求の範囲により定義される。

20

**【0316】**

当業者は, 本発明の範囲および精神から逸脱することなく, 本明細書に開示される本発明に対して種々の置換および改変をなすことができることを容易に理解するであろう。

**【0317】**

本明細書に例示的に記載されている発明は, 本明細書に特定的に開示されていない任意の要素または限定なしでも適切に実施することができる。したがって, 例えば, 本明細書のそれぞれの場合について, "・・・を含む", "本質的に・・・からなる"および"・・・からなる"との用語は, 互いに他の2つの用語のいずれかと置き換えることができる。すなわち, これらの用語の1つを用いる本発明のある態様について, 本発明にはまた, これらの用語の1つが別の用語で置き換えられている別の態様も含まれる。それぞれの態様において, 用語はその確立された意味を有する。すなわち, 例えば, 1つの態様は一連の工程を含む方法を包含してもよく, 別の態様は本質的に同じ工程からなる方法を包含し, 第3の態様は同じ工程からなる方法を包含する。本明細書において用いた用語および表現は, 説明の用語として用いるものであり, 限定ではなく, そのような用語および表現の使用においては, 示されかつ記載されている特徴またはその一部の同等物を排除することを意図するものではなく, 特許請求の範囲に記載される本発明の範囲中で種々の変更が可能であることが理解される。すなわち, 好ましい態様および任意の特徴により本発明を特定的に開示してきたが, 当業者には本明細書に記載される概念の変更および変種が可能であり, そのような変更および変種も特許請求の範囲に定義される本発明の範囲内であると考えられることが理解されるべきである。

30

40

**【0318】**

さらに, 発明の特徴および局面がマーカッシュグループの用語または他の代替物のグループの用語で記載されている場合, 当業者は, 本発明が, マーカッシュグループまたは他のグループのすべての個々のメンバーまたはメンバーのサブグループに関してもまた記載されていることを認識するであろう。

**【0319】**

また, 特に断らない限り, ある態様について種々の数値が与えられている場合, 追加の態様は, 任意の2つの異なる数値を範囲の終点としてとることにより記述される。そのよ

50

うな範囲もまた本明細書に記載される発明の範囲内である。

【0320】

すなわち、追加の態様は本発明の範囲内であり、特許請求の範囲内である。



【 国際調査報告 】

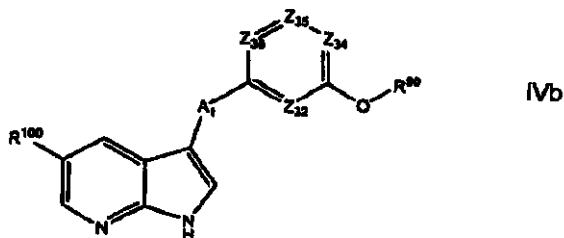
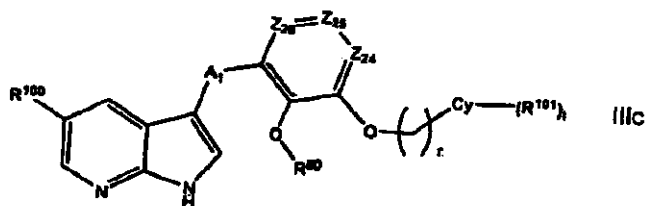
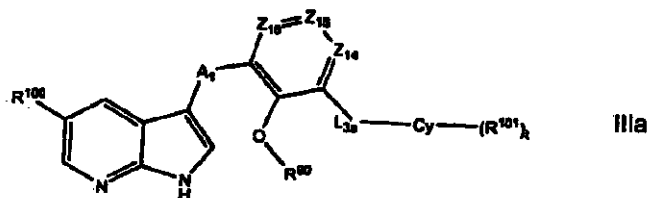
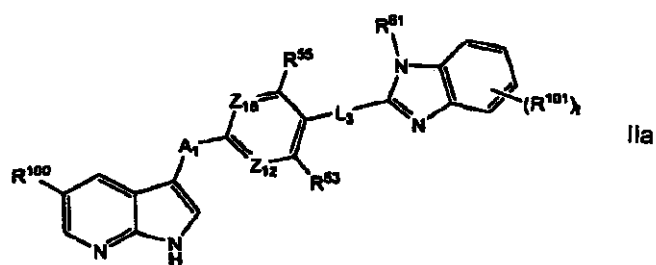
## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2007/088412

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of Item 5 of the first sheet)

Compounds according to formulae IIa, IIIa, IIIc and IVb active on protein kinases are described, as well as methods of using such compounds to treat diseases and conditions associated with aberrant activity of protein kinases.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/US2007/088412

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. C07D471/04	A61K31/437	A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/015123 A (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; ARNOLD WILLIAM D [US]; BOUNAUD PIERRE [U] 9 February 2006 (2006-02-09) pages 131,135; claim 1	1-9, 31-35
X	WO 2005/062795 A (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRABHA [US]) 14 July 2005 (2005-07-14) examples 2,4	1-9, 31-35
X	WO 2006/009797 A (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRABHA N [US]; HURT CLARENCE R [US]; ZHANG) 26 January 2006 (2006-01-26) claim 1; example 3	1-9, 31-35
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 August 2008		17/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Baston, Eckhard

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/088412

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/114180 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; HEINRICH TIMO [DE]; BLAUKAT ANDREE [DE]; STAEH) 2 November 2006 (2006-11-02) claim 1	1-9, 31-35
P,X	WO 2007/002325 A (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRAHBHA N [US]; ARTIS DEAN R [US]; BREMER) 4 January 2007 (2007-01-04) * Examples *claim 1	1-9, 31-35
P,X	WO 2007/002433 A (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRABHA N [US]; ARTIS DEAN R [US]; BREMER R) 4 January 2007 (2007-01-04) * Examples *claim 1	1-9, 31-35
P,X	WO 2007/106236 A (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; ARNOLD WILLIAM D [US]; BOUNAUD PIERRE [U]) 20 September 2007 (2007-09-20) claim 1	1-9, 31-35
P,X	WO 2007/013896 A (PLEXXIKON INC [US]; ZHANG CHAO [CN]; ZHANG JIAZHONG [CN]; IBRAHIM PRAB) 1 February 2007 (2007-02-01) claim 1	1-9, 31-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2007/088412

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
- 3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-9, 31-35 (part)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007/088412

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

## 1. claims: 1-9, 31-35(part)

Azaindoles according to formula (IIa) with a phenyl(pyridyl) group para-substituted by a benzimidazole moiety

## 2. claims: 10-18, 31-35(part)

Azaindoles according to formula (IIIa) with a phenyl(pyridyl) group ortho-substituted by O-R80 and meta-substituted by L3a-Cy-(R101)t

## 3. claims: 19-24,31-35(part)

Azaindoles according to formula IIIc with a phenyl(pyridyl) group ortho-substituted by O-R80 and meta-substituted by O-(CH2)r-Cy-(R101)t

## 4. claims: 25-30, 31-35(part)

Azaindoles according to formula IVb with a phenyl(pyridyl) group meta substituted by O-R90

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/088412

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006015123 A	09-02-2006	AU 2005269386 A1	09-02-2006
		BR PI0513916 A	20-05-2008
		CA 2573362 A1	09-02-2006
		EP 1781654 A1	09-05-2007
		JP 2008508303 T	21-03-2008
		KR 20070053237 A	23-05-2007
WO 2005062795 A	14-07-2005	AU 2004308299 A1	14-07-2005
		CA 2550361 A1	14-07-2005
		EP 1696920 A2	06-09-2006
		JP 2007521334 T	02-08-2007
WO 2006009797 A	26-01-2006	AU 2005265017 A1	26-01-2006
		CA 2570817 A1	26-01-2006
		EP 1755597 A2	28-02-2007
		JP 2008503473 T	07-02-2008
		US 2006058339 A1	16-03-2006
		WO 2006009755 A2	26-01-2006
WO 2006114180 A	02-11-2006	AR 056986 A1	07-11-2007
		AU 2006239632 A1	02-11-2006
		CA 2605738 A1	02-11-2006
		EP 1874769 A1	09-01-2008
		US 2008176892 A1	24-07-2008
WO 2007002325 A	04-01-2007	AR 054624 A1	04-07-2007
		AU 2006261993 A1	04-01-2007
		CA 2613015 A1	04-01-2007
		EP 1893612 A1	05-03-2008
		KR 20080030619 A	04-04-2008
		WO 2007002433 A1	04-01-2007
WO 2007002433 A	04-01-2007	AR 054624 A1	04-07-2007
		AU 2006261993 A1	04-01-2007
		CA 2613015 A1	04-01-2007
		EP 1893612 A1	05-03-2008
		KR 20080030619 A	04-04-2008
		WO 2007002325 A1	04-01-2007
WO 2007106236 A	20-09-2007	AR 059620 A1	16-04-2008
WO 2007013896 A	01-02-2007	AU 2006272951 A1	01-02-2007
		CA 2608733 A1	01-02-2007
		EP 1885723 A2	13-02-2008
		KR 20080027775 A	28-03-2008
		NO 20075992 B	13-02-2008
		US 2007032519 A1	08-02-2007

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/14	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
	A 6 1 P 29/00	1 0 1
	A 6 1 P 1/04	
	A 6 1 P 11/08	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100156915

弁理士 伊藤 奈月

(72)発明者 イブラヒム, プラプハ エヌ.

アメリカ合衆国 9 4 0 4 0 カリフォルニア州 マウンテン ビュー, ルービック ドライブ  
3 3 8 0

(72)発明者 ブレーマー, ライアン

アメリカ合衆国 9 4 6 1 0 カリフォルニア州 オークランド, ウェルドン アヴェニュー 4  
7 6, アパートメント 3

(72)発明者 ジャン, チャオ

アメリカ合衆国 9 4 5 5 6 カリフォルニア州 モラガ, スプリングフィールド プラザ 3 9  
7

(72)発明者 ジャン, ジャーチョン

アメリカ合衆国 9 4 0 1 0 カリフォルニア州 パーリンガム, ベルヴュー アヴェニュー 1

469, アパートメント 211

(72)発明者 ハース, クラウス - ペーター  
 アメリカ合衆国 94114 カリフォルニア州 サン フランシスコ, コリンウッド ストリー  
 ト 334

(72)発明者 ウー, グオシェン  
 アメリカ合衆国 94306 カリフォルニア州 パロ アルト, ヴェンチュラ アベニュー 2  
 40

(72)発明者 ジュー, ホンヤオ  
 アメリカ合衆国 94710 カリフォルニア州 パークレイ, ボリバー ドライブ 91, スイ  
 ート エー

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 HH05 HH08 JJ01 JJ02  
 JJ03 JJ09 KK04 LL01 PP02 PP03 PP09 PP10 PP12 PP16  
 PP17 PP18  
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZA33  
 ZA34 ZA36 ZA45 ZA59 ZA61 ZA66 ZA68 ZA70 ZA81 ZA89  
 ZA96 ZA97 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC03 ZC19  
 ZC20 ZC21 ZC35 ZC41 ZC42