

(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2010-505961

(P2010-505961A)

(43) 公表日 平成22年2月25日(2010.2.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 104Z	4C050
C07D 471/14 (2006.01)	C07D 471/14 101	4C065
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 140	4C086
A61K 31/437 (2006.01)	A61K 31/437	4H050
A61K 31/4375 (2006.01)	A61K 31/4375	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 371 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-532518 (P2009-532518)
 (86) (22) 出願日 平成19年10月8日 (2007.10.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年6月8日 (2009.6.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/080710
 (87) 国際公開番号 W02008/045834
 (87) 国際公開日 平成20年4月17日 (2008.4.17)
 (31) 優先権主張番号 11/539,857
 (32) 優先日 平成18年10月9日 (2006.10.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 PCT/US2006/039667
 (32) 優先日 平成18年10月10日 (2006.10.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/912,625
 (32) 優先日 平成19年4月18日 (2007.4.18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

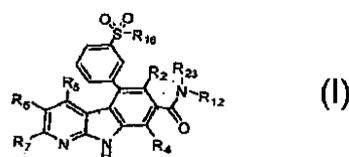
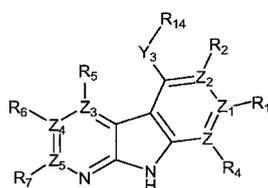
(71) 出願人 504344266
 タケダ サン ディエゴ インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 121 サン ディエゴ サイエンス セ
 ンター ドライヴ 10410
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 ブラウン、ジェイソン ダヴリュ、
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
 107、サン ディエゴ、ディクソン プ
 レイス 3826

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

式 (I) :



(式中、記号は本明細書中に定義した通りである) からなる群から選択される化合物を含む、キナーゼに用いるための化合物を提供する。また、そのような化合物を含む医薬組成物、キットおよび製品；該化合物を製造するために有用な方法および中間体；および上記化合物の使用方法を提供する。

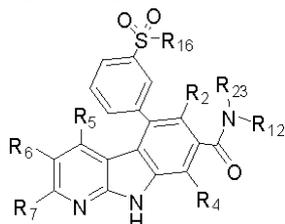
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

[式中、

R_2 は、 $-Y_2-R_{13}$ であり；

Y_2 は、存在しないか、又は、 R_{13} と Y_2 が結合している環との間の 1 若しくは 2 原子分離を提供するリンカー（式中、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル及びヘテロ (C_{3-6}) シクロアルキルからなる群から選択され；

20

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

R_7 は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され；

R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、

40

50

(C₉₋₁₂)ピシクロアリアル及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリアルからなる群から選択されるか、或いは、R₁₂及びR₁₃が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₁₆は、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

10

R₂₃は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₂₃及びR₁₂が一緒になって置換又は非置換の環を形成する]

20

を含む化合物、若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬理的に許容される塩又はプロドラッグ。

【請求項2】

N - (2 - (メチルアミノ)エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド；

N - (2 - (メトキシ)エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド；

N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - N - メチル - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド；

30

N, N - ジメチル - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - メチルカルボキサミド；

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メタノン；

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (2 - ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド；

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド；

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - イル) (モルホリノ)メタノン；

40

アゼチジン - 1 - イル) (5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - イル)メタノン；

(5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - イル) (サイアゾリジン - 3 - イル)メタノン；

(R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド；

(S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド；

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 8 -

50

- ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) -
 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 メチルプロピル) -
 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 -
 イル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミ
 ド ;
 N - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル)
 - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ; 10
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - チアゾール - 2 -
 イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (2 - (2 , 2 ,
 2 - トリフルオロエトキシ) エチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カル
 ボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (ピペリジン - 3
 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (ピペリジン - 4
 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (ピペリジン - 3 20
 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エ
 チル - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド
 ;
 5 - (3 - (シクロプロパンカルボキサミド) フェニル) - N - (2 - (ジメチルアミノ
) エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) -
 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - ((1 - メチルピ
 ペリジン - 4 - イル) メチル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキ 30
 サミド ;
 N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル)
 - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (2 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) エチル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド
 ;
 (S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メ
 チルピペリジン - 3 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサ 40
 ミド ;
 (R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メ
 チルピペリジン - 3 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサ
 ミド ;
 5 - (3 - (シクロプロパンカルボキサミド) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1
 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カル
 ボキサミド ;
 5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - N - (2 - (ジメチルアミノ)
 エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサ
 ミド ;
 5 - (3 - エタンズルホニルフェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] イン 50

- ドール - 7 - カルボン酸アミド ;
 [5 - (3 - エタンスルホニルフェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] イ
 ンドール - 7 - イル] - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン ;
 5 - (3 - エタンスルホニルフェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] イン
 ドール - 7 - カルボン酸 (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミド ;
 5 - (3 - エタンスルホニルフェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] イン
 ドール - 7 - カルボン酸 (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - アミド ;
 (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - [5 - (3 - エタンスルホニルフェニ
 ル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル] - メタノン ;
 N - エチル - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [10
 2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (ベンジルチオ) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 9 H - ピ
 リド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (N - エチルスルファモイル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - N -
 (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カ
 ルボキサミド ;
 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メ
 チルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサ
 ミド ;
 5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 -
 メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 N - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) -
 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (3 - モルフォリ
 ノプロピル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 -
 メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メチル - N - (1 - メチルピペリジン
 - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 8 - メチル - N - (1 - メチルピ
 ペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - フルオロ - 8 - メチル - N -
 (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カ
 ルボキサミド ;
 3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 8 - メチル - N - (1 -
 メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カル
 ボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペ
 リジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 -
 カルボキサミド ;
 2 - (4 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピ
 リド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - イル) エチルジ
 ハイドロゲンホスフェート ;
 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (1 - (2 - ヒドロキシ
 エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール
 - 7 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メチル - 9
 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - イル) エ 50

チルジハイドロゲンホスフェート；

5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - (4 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - イル) エチルジハイドロゲンホスフェート；

3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - (4 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - イル) エチルジハイドロゲンホスフェート；

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - ((2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート；

3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - ((2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート；

5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - ((2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート；

3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - ((2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート；

N - (3 - (エチル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) プロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - (エチル (3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) プロピル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート；

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) プロピル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) プロピル) (メチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート；

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシ

10

20

30

40

50

- クロヘキシル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - ((1 s, 4 s) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) シクロヘキシル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ; 10
- (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル) (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
- (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル) (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
- (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル) (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
- (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル) (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ; 20
- (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル) (2 - (ヒドロキシメチル) モルホノ) メタノン ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ヒドロキシブチル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ヒドロキシブチル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ; 30
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (エチル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) プロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ; 40
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) プロピル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (2 - (エチル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ; 及び
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド 50

からなる群から選択される化合物。

【請求項 3】

化合物が、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、硫酸塩、リン酸塩、安息香酸塩、二塩化水素塩、ニトリフルオロ酢酸塩、トシレート塩、ヘミフマレート塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、馬尿酸塩及び臭化水素酸塩からなる群から選択される塩の形態である、請求項 1 及び 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

有効成分として請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物；及び
該化合物が投与されるべき病状の指示、該化合物の保管情報、服用情報及び該化合物の投与方法に関する指示からなる群から選択される、一又はそれ以上の情報形態を含む使用説明書；

を含むキット。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物；及び

包装材料；

を含む製品。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を対象に投与すること；

を含む治療方法。

【請求項 8】

キナーゼと請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物とを接触させること；

を含むキナーゼを阻害する方法。

【請求項 9】

キナーゼがオーロラキナーゼである、請求項 7 記載の方法。

【請求項 10】

オーロラキナーゼがオーロラ - B キナーゼである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を、インピボでキナーゼを阻害するために、対象内に存在させること；

を含むキナーゼを阻害する方法。

【請求項 12】

第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物がインピボで第二の化合物に変換され、該第二の化合物がインピボでキナーゼを阻害し、該第二の化合物が請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物であること；

を含むキナーゼを阻害する方法。

【請求項 13】

キナーゼが病状の病理及び / 又は症候に寄与する活性を有する病状を、予防又は治療する方法であって、

該方法が、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を、対象内に病状への治療有効量で存在させること；を含む方法。

【請求項 14】

キナーゼが病状の病理及び / 又は症候に寄与する活性を有する病状を、予防又は治療する方法であって、

該方法が、第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物がインピボで請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の第二の化合物に変換され、該第二の化合物が対象内に病状への治療有効量で存在すること；を含む方法。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

キナーゼが病状の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する病状を、予防又は治療する方法であって、
 該方法が、請求項 1 記載の化合物を投与し、該化合物が対象内に病状への治療有効量で存在することを含む方法。

【請求項 16】

治療有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする哺乳類種に投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 17】

癌が、扁平上皮癌、星状細胞腫、カポジ肉腫、膠芽細胞腫、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、黒色腫、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、神経膠腫、結腸直腸癌、尿生殖器癌、消化管癌、甲状腺癌及び皮膚癌からなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 18】

治療有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする哺乳類種に投与することを含む、炎症、炎症性腸疾患、乾癬又は移植片拒絶反応を治療する方法。

【請求項 19】

治療有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を、そのような予防及び/又は治療を必要とする哺乳類種に投与することを含む、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、ダウン症、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、脳炎後パーキンソン症候群、進行性核上麻痺、ピック病、ニーマン・ピック病、脳卒中、頭部外傷及び他の慢性神経変性疾患、双極性疾患、情動障害、うつ病、統合失調症、認知障害、脱毛及び薬剤による避妊を予防又は治療する方法。

20

【請求項 20】

治療有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を、そのような予防及び/又は治療を必要とする、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、軽度認知障害、加齢による記憶障害、加齢による認知機能低下、非認知症性認識機能障害、軽度認知機能低下、軽度神経認知機能低下、老年期健忘症、記憶障害及び認識機能障害及び男性型脱毛症を予防又は治療する方法。

【請求項 21】

治療有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を、そのような予防及び/又は治療を必要とする、ヒトを含む哺乳動物に投与することを含む、認知症関連疾患、アルツハイマー病及びキナーゼが関連する状態を予防又は治療する方法。

30

【請求項 22】

認知症関連疾患が、パーキンソン型前頭側頭型認知症、グアム島パーキンソン認知症複合、HIV 認知症、神経原線維変化の病理に関連する疾患、前認知症状態、血管性認知症、レヴィー小体認知症、前頭側頭型認知症及びボクサー認知症からなる群から選択される、請求項 20 記載の方法。

【請求項 23】

治療有効量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物を、それを必要とする哺乳類種に投与することを含む、関節炎を治療する方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キナーゼの阻害に用いられ得る化合物ならびにこれらの化合物を含む組成物、キット及び製品に関する。本発明はまた、本発明の化合物を用いてキナーゼを阻害する方法及び治療方法にも関する。さらに、本発明は、本発明の化合物を製造する方法、及びその方法に有用な中間体にも関する。特に、本発明は、オーロラ (Aurora) キナーゼ阻害剤；これらの化合物を含む組成物、キット及び製品；オーロラキナーゼの阻害方法

50

；ならびにオーロラキナーゼ阻害剤を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、リン酸転移を触媒し、及び/又はATP/GTPヌクレオチドに結合する酵素の阻害剤、該阻害剤を含む組成物、阻害剤及び組成物を含むキット及び製品、該阻害剤及び組成物の製造方法、ならびに該阻害剤及び阻害剤組成物の使用方法に関する。該阻害剤及びそれらを含む組成物は、キナーゼのようなホスホリルトランスフェラーゼが関与する可能性がある疾患、そのような疾患を含む症状、又はキナーゼのようなホスホリルトランスフェラーゼによって介される他の生理的事象の影響への治療若しくは調節に有用である。本発明はまた、該阻害剤化合物の製造方法、及び1つ以上のホスホリルトランスフェラーゼ活性（キナーゼを含む）が関与する疾患の治療方法を提供する。

10

【0003】

ホスホリルトランスフェラーゼは、1つの基質から他の基質へリン含有基を転移する酵素の巨大なファミリーである。国際生化学分子生物学連合（International Union of Biochemistry and Molecular Biology（IUBMB））の命名法委員会（Nomenclature Committee）によって定義された規定によると、この型式の酵素は2.7.-.-で始まる酵素番号（Enzyme Commission（EC）番号）を有している（Bairoch A., The ENZYME data base in Nucleic Acids Res. 28:204-305 (2000)を参照）。キナーゼは、リン酸転移の触媒に機能する酵素の一種である。プロテインキナーゼは、構造的に関連したホスホリルトランスフェラーゼの最も大きなサブファミリーを構成し、細胞内における幅広い種類のシグナル伝達経路の調節に関与している（Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CAを参照）。プロテインキナーゼは、それらの構造や触媒機能の保存のために、共通の先祖遺伝子から進化してきたと考えられている。ほとんど全てのキナーゼは、類似した250-300アミノ酸の触媒ドメインを含んでいる。該プロテインキナーゼは、それらがリン酸化する基質によってファミリーに分類されることができる（例えば、プロテイン-チロシン、プロテイン-セリン/スレオニン、ヒスチジン等）。プロテインキナーゼの配列モチーフは、これらのキナーゼファミリーのそれぞれに一般的に対応するように同定されている（例えば、Hanks, S.K.; Hunter, T., FASEB J. 9:576-596 (1995); Kinghton et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles et al., Cell 70:419-429 (1992); Kunz et al., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)を参照）。脂質キナーゼ（例えば、PI3K）は、プロテインキナーゼに構造的に類似したキナーゼの別のグループを構成する。

20

30

【0004】

プロテインキナーゼ及び脂質キナーゼは、これらに限定されないが、増殖、成長、分化、代謝、細胞周期事象、アポトーシス、運動、転写、翻訳及びその他のシグナル伝達プロセスを含む多くの異なる細胞プロセスを、タンパク質や脂質のような標的にリン酸基を付加することによって制御する。キナーゼによって触媒されるリン酸化事象は、標的タンパク質の生物学的機能を調節又は制御し得る分子のオン/オフスイッチとして作用する。標的タンパク質のリン酸化は、様々な細胞外シグナル（ホルモン、神経伝達物質、成長因子及び分化因子等）、細胞周期事象、環境又は栄養ストレス等に反応して起きる。プロテインキナーゼ及び脂質キナーゼは、シグナル伝達経路において、該標的を活性化又は不活性化し、或いは当該標的の活性を（直接的又は間接的に）調節する機能を果たすことができる。これらの標的としては、例えば、代謝酵素、調節タンパク質、レセプター、細胞骨格タンパク質、イオンチャネル若しくはイオンポンプ、又は転写因子を挙げることができる。タンパク質リン酸化の調節が欠損しているためにシグナル伝達が制御できないことは、例えば、炎症、癌、アレルギー/喘息、免疫系の疾患及び病態、中枢神経系（CNS）の疾患及び病態、心臓血管疾患、皮膚科学（dermatology）、及び血管形成のような多くの疾患及び病態に関係があるとされている。

40

【0005】

50

プロテインキナーゼの薬理的標的としての最初の関心は、構成的酵素活性を伴う構造的に修飾された細胞プロテインキナーゼを多くのウイルスの癌遺伝子がコードしているという発見によって刺激された。これらの発見は、癌遺伝子に関連するプロテインキナーゼがヒトの増殖性疾患に関与している可能性を指摘した。その後、種々のより繊細なメカニズムにより生じる無秩序なプロテインキナーゼ活性が、例えば、癌、CNSの病態、及び免疫関連疾患のような、多くの重要なヒト疾患の病態生理学に関係があるとされている。それゆえ、異常なプロテインキナーゼ活性により生じる疾患の病理及び/又は症候を妨げることのできる選択的なプロテインキナーゼ阻害剤の開発が大きな関心を生んでいる。

【0006】

癌は、細胞分裂、分化、及びアポトーシス性細胞死を調節する通常のプロセスの不制御により生じる。プロテインキナーゼはこの制御プロセスに重要な役割を果たす。そのようなキナーゼの一部を限定せずに羅列すれば、ab1、オーロラA (Aurora-A)、オーロラB (Aurora-B)、オーロラC (Aurora-C)、ATK、bcr-ab1、Blk、Brk、Btk、c-Kit、c-Met、c-Src、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、ERK、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、FLK-4、Flt-1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、INS-R、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、Ros、Tie1、Tie2、Trk、Yes及びZap70が挙げられる。哺乳動物の生物学においては、そのようなプロテインキナーゼはマイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)シグナル伝達経路を含む。MAPKシグナル伝達経路は、ras遺伝子の変異や成長因子レセプターの不制御のような様々な共通の疾患関連メカニズムによって不適切に活性化される(Magnuson et al., Seminars in Cancer Biology 5:247-252 (1994))。それゆえ、プロテインキナーゼの阻害は本発明の1つの目的である。

【0007】

オーロラキナーゼ(オーロラA、オーロラB、オーロラC)は、結腸癌、乳癌及び他の固形腫瘍のようなヒトの癌に関係があるとされているセリン/スレオニンプロテインキナーゼである。オーロラA(AIKと称することもある)は、細胞周期を制御するタンパク質リン酸化事象に関与すると考えられている。特に、オーロラAは、有糸分裂の間の染色体の正確な分離を調節するのに役割を果たす可能性がある。細胞周期の誤制御は、細胞増殖及び他の異常な状態につながり得る。ヒトの結腸癌においては、オーロラA、オーロラB及びオーロラCが過剰発現していることが見つけられている(Bischoff et al., EMBO J., 17:3052-3065 (1998); Schumacher et al., J. Cell Biol. 143:1635-1646 (1998); Kimura et al., J. Biol. Chem., 272:13766-13771 (1997)を参照)。

【0008】

ヒトの疾患を処置するために新規な治療薬を継続的に見つけ出す必要がある。プロテインキナーゼ(限定されないが、特にオーロラA、オーロラB及びオーロラC)は、癌、糖尿病、アルツハイマー病及びその他の疾患において重要な役割を果たすため、新規な治療薬の発見のために特に魅力的な標的である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、キナーゼの阻害活性を有する化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物を含む組成物、製品、及びキットを提供する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

1つの実施態様においては、活性成分として本発明のキナーゼ阻害剤を含む医薬組成物が提供される。本発明の医薬組成物は、0.001% - 100%の本発明に係る1つ以上のキナーゼ阻害剤を任意に含むことができる。これらの医薬組成物は、例えば、経口、非

10

20

30

40

50

経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉注射、直腸内、口腔内 (transbuccally)、鼻腔内、リポソーム、吸入剤輸送、腔内、眼内 (intraocularly)、(例えばカテーテルやステントによる) 局所輸送、皮下、脂肪内 (intraadiposally)、関節内 (intraarticularly) 又はくも膜下腔内のような幅広い種類の経路によって投与又は同時投与されることができる。当該組成物はまた、徐放性の剤形で投与又は同時投与されることができる。

【0011】

また、本発明は、キナーゼに関連する病態を治療するためのキット及び他の製品にも向けられる。

【0012】

1つの実施態様においては、少なくとも1つの本発明のキナーゼ阻害剤を含有する組成物を使用説明書と組み合わせて含むキットを提供する。該使用説明書は、該組成物が投与されるべき病態、保存情報、服用情報及び/又は該組成物を投与する方法に関する指示を示すことができる。該キットはまた、包装材料も含むことができる。該包装材料は、該組成物を収容するための容器を含むことができる。該キットはまた、該組成物を投与するためのシリンジのような付加的な要素も任意に含むことができる。該キットは、該組成物を単回投与又は複数回投与の形態で含むことができる。

【0013】

他の実施態様においては、少なくとも1つの本発明のキナーゼ阻害剤を含有する組成物を包装材料と組み合わせて含む製品を提供する。該包装材料は、該組成物を収容するための容器を含むことができる。該容器は、該組成物が投与されるべき病態、保存情報、服用情報及び/又は該組成物を投与する方法に関する指示を示すラベルを任意に含むことができる。該キットはまた、該組成物を投与するためのシリンジのような付加的な要素も任意に含むことができる。該キットは、該組成物を単回投与又は複数回投与の形態で含むことができる。

【0014】

また、本発明の化合物、組成物及びキットの製造方法を提供する。例えば、本明細書において、幾つかの合成スキーム (scheme) が、本発明による化合物を合成するために提供される。

【0015】

また、本発明の化合物、組成物、キット及び製品の使用方法を提供する。

【0016】

1つの実施態様においては、該化合物、該組成物、該キット及び該製品はキナーゼの阻害に使用される。特に、該化合物、該組成物、該キット及び該製品はオーロラキナーゼの阻害に使用される。

【0017】

他の実施態様においては、該化合物、該組成物、該キット及び該製品は、キナーゼが病態の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する病態の治療に使用される。

【0018】

他の実施態様においては、化合物が対象に投与され、該対象内のキナーゼ活性を変化、好ましくは低減させる。

【0019】

他の実施態様においては、化合物のプロドラッグが対象に投与され、インビボでキナーゼを阻害する化合物に変換される。

【0020】

他の実施態様においては、キナーゼと本発明の化合物を接触させることを含む、キナーゼの阻害方法を提供する。

【0021】

他の実施態様においては、インビボでキナーゼを阻害するために、本発明の化合物を対象内に存在させることを含む、キナーゼの阻害方法を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 2 】

他の実施態様においては、第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物が第二の化合物に変換され、該第二の化合物がインピボでキナーゼを阻害することを含む、キナーゼの阻害方法を提供する。本発明の化合物は、該第一又は第二の化合物であり得ることに留意すべきである。

【 0 0 2 3 】

他の実施態様においては、本発明の化合物を投与することを含む治療方法を提供する。

【 0 0 2 4 】

他の実施態様においては、細胞を有効量の本発明の化合物と接触させることを含む、細胞増殖を阻害する方法を提供する。

10

【 0 0 2 5 】

他の実施態様においては、治療有効量の本発明の化合物を患者に投与することを含む、該患者における細胞増殖阻害方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

他の実施態様においては、キナーゼによって介されることが知られている、又はキナーゼ阻害剤によって治療されることが知られている患者の状態を治療する方法であって、治療有効量の本発明の化合物を該患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 2 7 】

他の実施態様においては、キナーゼによって介されることが知られている、又はキナーゼ阻害剤によって治療されることが知られている病態の治療に使用される薬剤を製造するために、本発明の化合物を使用する方法を提供する。

20

【 0 0 2 8 】

他の実施態様においては、キナーゼが病態の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する病態を治療する方法であって、該方法が本発明の化合物を対象内に該病態への治療有効量で存在させることを含む、方法を提供する。

【 0 0 2 9 】

他の実施態様においては、キナーゼが病態の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する病態を治療する方法であって、該方法が、第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物がインピボで第二の化合物に変換され、該第二の化合物が該対象内に該病態の治療有効量で存在することを含む、方法を提供する。本発明の化合物は、該第一又は第二の化合物

30

【 0 0 3 0 】

他の実施態様においては、キナーゼが病態の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する病態を治療する方法であって、該方法が、本発明の化合物が該病態への治療有効量で対象内に存在するように、該化合物を該対象に投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 3 1 】

前記実施態様の全てに関して、本発明は、該化合物の薬学的に許容され得る全てのイオン化型（例えば、塩）及び溶媒和物（例えば、水和物）を包含することを意図することに留意すべきである。医薬品をイオン化型又は溶媒和型で投与することは、当該技術分野で周知であるので、そのようなイオン化型及び溶媒和物が特定されるかどうかには関わらない。また、特有の立体化学が特定されていないとしても、化合物が個々の異性体として、又は異性体の混合物として存在するかどうかとは無関係に、化合物の詳細は、全ての可能な立体異性体（例えば、キラル中心の数に依存するエナンチオマー又はジアステレオマー）を包含することを意図することに留意すべきである。さらに、特別の定めのない限り、化合物の詳細は、全ての可能な共鳴構造及び互変異性体を包含することを意図する。特許請求の範囲（claims）に関しては、「式を含む化合物（compound comprising the formula）」という用語は、特定の請求項（claim）に特段のことが特定されていなくとも、該化合物及び薬学的に許容され得る全てのイオン化型及び溶媒和物、全ての可能性な立体異性体、ならびに全ての可能な共鳴構造及び互変異性体を包含することを意図する。

40

【 0 0 3 2 】

50

さらに、インビボで変化して本発明の化合物となるプロドラッグも投与され得ることに留意すべきである。本発明の化合物の種々の使用法は、プロドラッグ輸送が特定されているかどうかに関わらず、インビボで本発明の化合物に変換されるプロドラッグの投与を包含することを意図している。また、本発明の特定の化合物が、キナーゼを阻害する前にインビボで変換され、それ自身が他の化合物のプロドラッグとなり得ることも留意すべきである。そのような他の化合物のプロドラッグは、それ自身が独立してキナーゼ阻害活性を有してもよく、又は有さなくてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】図1は、化合物88の非晶質型の特徴的なXRPDスペクトルである。

10

【発明を実施するための形態】

【0034】

(定義)

特に指定のない限り、本明細書及び特許請求の範囲で用いられる以下の用語は、本出願のために以下の意味を有するものとする。

【0035】

「脂環式」とは、非芳香環構造を含む部分を意味する。脂環式部分は、飽和又は1、2以上の二重結合若しくは三重結合を有する部分不飽和であってよい。また、脂環式部分は、窒素、酸素及び硫黄のようなヘテロ原子を任意に含んでもよい。該窒素原子は任意に四級化又は酸化されていてもよく、また該硫黄原子は任意に酸化されていてもよい。脂環式部分の例としては、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクタン、シクロオクテン及びシクロオクタジエンのような、(C₃ - 8)環を有する部分が挙げられる。

20

【0036】

「脂肪族」とは、構成要素である炭素原子の直鎖又は分岐鎖の配列によって特徴づけられる部分を意味し、飽和又は1、2以上の二重結合若しくは三重結合を有する部分不飽和であってよい。

【0037】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合[-CR = CR' - 又は -CR = CR' R'' (式中、R、R' 及びR'' は、それぞれ独立して水素又は更なる置換基を示す)]を含む、直鎖又は分岐鎖状の炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「アルケニル」は、(C₂ - 20)アルケニル、(C₂ - 15)アルケニル、(C₂ - 10)アルケニル、(C₂ - 5)アルケニル又は(C₂ - 3)アルケニルとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「アルケニル」は、(C₂)アルケニル、(C₃)アルケニル又は(C₄)アルケニルとすることができる。

30

40

【0038】

「アルケニレン」とは、1つ以上の炭素-炭素二重結合[-CR = CR' - (式中、R 及びR' は、それぞれ独立して水素又は更なる置換基を示す)]を有する、直鎖又は分岐鎖状の二価の炭素鎖を意味する。アルケニレンの例としては、エチレン-1, 2-ジイル、プロペン-1, 3-ジイル、メチレン-1, 1-ジイル等が挙げられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「アルケニレン」は、(C₂ - 20)アルケニレン、(C₂ - 15)アルケニレン、(C₂ - 10)アルケニレン、(C₂ - 5)アルケニレン又は(C₂ - 3)アルケニレンとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「アルケニレン」は、(C₂)アルケニレン、(C₃)アルケニレン又は(C₄)アルケニレンとすることができる。

50

【0039】

「アルコキシ」とは、更なるアルキル置換基を有する酸素部分を意味する。本発明のアルコキシ基は、任意に置換されていてもよい。

【0040】

それ自体で表される「アルキル」は、直鎖又は分岐鎖であって、飽和又は不飽和の、炭素原子の鎖を有する脂肪族の基であって、1つ以上の炭素原子が、酸素（「オキサアルキル」を参照）、カルボニル基（「オキソアルキル」を参照）、硫黄（「チオアルキル」を参照）又は窒素（「アザアルキル」を参照）で任意に置換されているものを意味する。（ C_x ）アルキル及び（ C_{x-y} ）アルキルは、 x 及び y が鎖の中における炭素原子の数を示すものとして通常用いられる。例えば、 C_{1-6} アルキルとしては、1ないし6個の炭素鎖を有するアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルアリル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等）が挙げられる。他の基と共に表されるアルキル（例えば、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等におけるような）は、直鎖又は分岐鎖であって、示された原子数を有する飽和又は不飽和の脂肪族の二価の基を意味し、あるいは原子が示されない場合は結合を意味する（例えば、（ C_{6-10} ）アリール（ C_{1-3} ）アルキルとしては、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-チエニルメチル、2-ピリジニルメチル等が挙げられる）。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「アルキル」は、（ C_{1-20} ）アルキル、（ C_{1-15} ）アルキル、（ C_{1-10} ）アルキル、（ C_{1-5} ）アルキル又は（ C_{1-3} ）アルキルとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「アルキル」は、（ C_1 ）アルキル、（ C_2 ）アルキル又は（ C_3 ）アルキルとすることができる。

10

20

【0041】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合[$-C \equiv C-$ 又は $-C \equiv CR$ （式中、 R は水素又は更なる置換基を示す）]を含む、直鎖又は分岐鎖状の炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル等が挙げられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「アルキニル」は、（ C_{2-20} ）アルキニル、（ C_{2-15} ）アルキニル、（ C_{2-10} ）アルキニル、（ C_{2-5} ）アルキニル又は（ C_{2-3} ）アルキニルとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「アルキニル」は、（ C_2 ）アルキニル、（ C_3 ）アルキニル又は（ C_4 ）アルキニルとすることができる。

30

【0042】

「アルキレン」は、特に指示がない場合は、直鎖又は分岐鎖であって、飽和又は不飽和の脂肪族の二価の基を意味する。（ C_x ）アルキレン及び（ C_{x-y} ）アルキレンは、 x 及び y が鎖の中における炭素原子の数を示すものとして通常用いられる。例えば、（ C_{1-6} ）アルキレンとしては、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、トリメチレン（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、テトラメチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、2-ブテニレン（ $-CH_2CH=CHCH_2-$ ）、2-メチルテトラメチレン（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ）、ペンタメチレン（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）等が挙げられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「アルキレン」は、（ C_{1-20} ）アルキレン、（ C_{1-15} ）アルキレン、（ C_{1-10} ）アルキレン、（ C_{1-5} ）アルキレン又は（ C_{1-3} ）アルキレンとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「アルキレン」は、（ C_1 ）アルキレン、（ C_2 ）アルキレン又は（ C_3 ）アルキレンとすることができる。

40

【0043】

「アルキニレン」は、直鎖又は分岐鎖であって、1つ以上の炭素-炭素三重結合[$-C \equiv CR-CR'-$ （式中、 R 及び R' は、それぞれ独立して水素又は更なる置換基を意味する）]を有する二価の炭素鎖を意味する。アルキニレンの例としては、エチン-1,2-

50

ジイル、プロピン - 1, 3 - ジイル等が挙げられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「アルキニレン」は、(C₂₋₂₀)アルキニレン、(C₂₋₁₅)アルキニレン、(C₂₋₁₀)アルキニレン、(C₂₋₅)アルキニレン又は(C₂₋₃)アルキニレンとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「アルケニレン」は、(C₂)アルキニレン、(C₃)アルキニレン又は(C₄)アルキニレンとすることができる。

【0044】

「アルキリデン」とは、直鎖又は分岐鎖であって、飽和又は不飽和の、二重結合によって親分子に結合された脂肪族の基を意味する。(C_x)アルキリデン及び(C_{x-y})アルキリデンは、X及びYが鎖の中における炭素原子の数を示すものとして通常用いられる。例えば、C₁₋₆アルキリデンとしては、メチレン(=CH₂)、エチリデン(=CHCH₃)、イソプロピリデン(=C(CH₃)₂)、プロピリデン(=CHCH₂CH₃)、アリリデン(=CH-CH=CH₂)等が挙げられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「アルキリデン」は、(C₁₋₂₀)アルキリデン、(C₁₋₁₅)アルキリデン、(C₁₋₁₀)アルキリデン、(C₁₋₅)アルキリデン又は(C₁₋₃)アルキリデンとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「アルキリデン」は、(C₁)アルキリデン、(C₂)アルキリデン又は(C₃)アルキリデンとすることができる。

10

【0045】

「アミノ」とは、二つの更なる置換基を有する窒素部分であって、例えば、水素又は炭素原子が該窒素に結合したものを意味する。例えば、代表的なアミノ基としては、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH(C₁₋₁₀アルキル)、-N(C₁₋₁₀アルキル)₂、-NH(アリール)、-NH(ヘテロアリール)、-N(アリール)₂、-N(ヘテロアリール)₂等が挙げられる。また、任意に、二つの置換基は窒素と共に環を形成してもよい。特に指示がない限り、アミノ部分を含む本発明の化合物はその保護誘導体を含んでもよい。アミノ部分の適切な保護基としては、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。

20

【0046】

「アザアルキル」とは、アルキル鎖を形成する1つ以上の炭素原子が、置換又は非置換の窒素原子[-NR-又は-NRR'- (式中、R及びR'は、それぞれ独立して水素又は更なる置換基を示す)]で置換されている以外は、前記に定義したアルキルを意味する。例えば、(C₁₋₁₀)アザアルキルは、1ないし10個の炭素原子と1つ以上の窒素原子を含む鎖をいう。

30

【0047】

「動物」としては、ヒト、非ヒト哺乳動物(例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等)及び非哺乳動物(例えば、トリ等)が挙げられる。

【0048】

「芳香族」とは、構成原子が不飽和の環系を形成する部分であって、該環系における全ての原子がsp²混成であり、電子の全数が4n+2に等しいものを意味する。芳香族環は、環原子が炭素原子のみのようなものとすることができ、或いは炭素及び炭素以外の原子を含むこともできる(「ヘテロアリール」を参照)。

40

【0049】

「アリール」とは、単環式又は多環式の環集合であって、それぞれの環は芳香族であるか、或いは1つ以上の環と縮合して芳香族の環集合を形成するものを意味する。1つ以上の環の原子が炭素でない(例えば、N、S)場合、該アリールはヘテロアリールである。(C_x)アリール及び(C_{x-y})アリールは、X及びYが環の中における炭素原子の数を示すものとして通常用いられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「アリール」は、(C₃₋₁₄)アリール、(C₃₋₁₀)アリール、(C₃₋₇)アリール、(C₈₋₁₀)アリール又は(C₅₋₇)アリールとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「アリール」は、(C₅)アリール、(C₆

50

) アリール、(C₇) アリール、(C₈) アリール、(C₉) アリール又は(C₁₀) アリールとすることができる。

【0050】

「ビシクロアルキル」とは、飽和又は部分不飽和の、縮合、スピロ又は架橋した二環式の環集合を意味する。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「ビシクロアルキル」は、(C₄₋₁₅) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₀) ビシクロアルキル、(C₆₋₁₀) ビシクロアルキル又は(C₈₋₁₀) ビシクロアルキルとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「ビシクロアルキル」は、(C₈) ビシクロアルキル、(C₉) ビシクロアルキル又は(C₁₀) ビシクロアルキルとすることができる。

10

【0051】

「ビシクロアリール」とは、縮合、スピロ又は架橋した二環式の環集合であって、該集合体を含む少なくとも1つの環が芳香族であるものを意味する。(C_x) ビシクロアリール及び(C_{x-y}) ビシクロアリールは、X及びYが二環式の環集合の中で該環に直接結合された炭素原子の数を示すものとして通常用いられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「ビシクロアリール」は、(C₄₋₁₅) ビシクロアリール、(C₄₋₁₀) ビシクロアリール、(C₆₋₁₀) ビシクロアリール又は(C₈₋₁₀) ビシクロアリールとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「ビシクロアリール」は、(C₈) ビシクロアリール、(C₉) ビシクロアリール又は(C₁₀) ビシクロアリールとすることができる。

20

【0052】

本明細書中で用いられる「架橋環」(bridging ring及びbridged ring)は、二環式又は多環式の構造を有する化合物を形成するために他の環に結合した環であって、両方の環に共通の二つの環原子が互いに直接結合していないものをいう。架橋環を有する共通の化合物の非限定的な例としては、ボルネオール、ノルボルナン、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。また、該二環式系の一方又は両方の環は、ヘテロ原子を含んでもよい。

【0053】

「カルバモイル」とは、-OC(O)NRR'基(式中、R及びR'は、それぞれ独立して水素又は更なる置換基を示す)を意味する。

30

【0054】

「炭素環」とは、炭素原子からなる環を意味する。

【0055】

「炭素環式ケトン誘導体」とは、該環が-CO-部分を含む炭素環式の誘導体を意味する。

【0056】

「カルボニル」とは、-C(=O)-基及び/又は-C(=O)R基(式中、Rは水素又は更なる置換基を示す)を意味する。該カルボニル基は、様々な置換基でさらに置換されて、酸、酸ハロゲン化物、アルデヒド、アミド、エステル及びケトンを含む異なるカルボニル基を形成してもよいことに留意すべきである。

40

【0057】

「カルボキシ」とは、-C(=O)-O-基及び/又は-C(=O)-OR基(式中、Rは水素又は更なる置換基を示す)を意味する。カルボキシ部分を含む本発明の化合物は、その保護誘導体を含む、つまり、該酸素は保護基で置換されていてもよいことに留意すべきである。カルボキシ部分の適切な保護基としては、ベンジル、tert-ブチル等が挙げられる。

【0058】

「シアノ」とは、-CN基を意味する。

【0059】

「シクロアルキル」とは、非芳香族であって、飽和又は部分不飽和の、単環式、二環式

50

又は多環式の環集合を意味する。 (C_X) シクロアルキル及び (C_{X-Y}) シクロアルキルは、 X 及び Y が環の中における炭素原子の数を示すものとして通常用いられる。例えば、 (C_{3-10}) シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2, 5-シクロヘキサジエニル、ピシクロ[2.2.2]オクチル、アダマンタン-1-イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシル、ジオキソシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、2-オキソピシクロ[2.2.1]ヘプト-1-イル等が挙げられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「シクロアルキル」は、 (C_{3-14}) シクロアルキル、 (C_{3-10}) シクロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{8-10}) シクロアルキル又は (C_{5-7}) シクロアルキルとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「シクロアルキル」は、 (C_5) シクロアルキル、 (C_6) シクロアルキル、 (C_7) シクロアルキル、 (C_8) シクロアルキル、 (C_9) シクロアルキル又は (C_{10}) シクロアルキルとすることができる。

10

【0060】

「シクロアルキレン」とは、二価の、飽和又は部分不飽和の、単環式、二環式又は多環式の環集合を意味する。 (C_X) シクロアルキレン及び (C_{X-Y}) シクロアルキレンは、 X 及び Y が環集合の中における炭素原子の数を示すものとして通常用いられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「シクロアルキレン」は、 (C_{3-14}) シクロアルキレン、 (C_{3-10}) シクロアルキレン、 (C_{3-7}) シクロアルキレン、 (C_{8-10}) シクロアルキレン又は (C_{5-7}) シクロアルキレンとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「シクロアルキレン」は、 (C_5) シクロアルキレン、 (C_6) シクロアルキレン、 (C_7) シクロアルキレン、 (C_8) シクロアルキレン、 (C_9) シクロアルキレン又は (C_{10}) シクロアルキレンとすることができる。

20

【0061】

「疾患」とは、特に、動物又はその部位のいかなる不健康な状態をも含み、また、当該動物に適用した医学又は獣医学治療によって、或いは当該治療に伴って、引き起こされるおそれのある不健康な状態、つまりそのような治療の「副作用」、を含む。

【0062】

本明細書中で用いられる「縮合環」とは、二環式の構造を有する化合物を形成するために他の環に結合する環であって、両方の環に共通の環原子が互いに直接的に結合しているものをいう。共通の縮合環の非限定的な例としては、デカリン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、インドール、フラン、ベンゾフラン、キノリン等が挙げられる。縮合環の系を有する化合物は、飽和、部分的な不飽和、炭素環式、複素環式、芳香族、複素環式芳香族等であってよい。

30

【0063】

「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味する。

【0064】

単離された基又は巨大な基の一部としての「ハロ置換アルキル」とは、1つ以上の「ハロ」原子(該用語は、本出願において定義される)によって置換された「アルキル」を意味する。ハロ置換アルキルとしては、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ペルハロアルキル等(例えば、ハロ置換 (C_{1-3}) アルキルとしては、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペルフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジクロロエチル等が挙げられる)が挙げられる。

40

【0065】

「ヘテロ原子」とは、炭素原子でない原子をいう。ヘテロ原子の特定の例としては、これら限定されないが、窒素、酸素及び硫黄が挙げられる。

【0066】

「ヘテロ原子部分」とは、該部分が結合する原子が炭素ではない部分を含む。ヘテロ原

50

子部分の例としては、 $-N=$ 、 $-NR-$ 、 $-N^+(O)^-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-S(O)_2-$ （式中、Rは水素又は更なる置換基を示す）が挙げられる。

【0067】

「ヘテロアルキル」とは、本出願で定義されたアルキルであって、但しアルキル鎖内の1つ以上の原子がヘテロ原子であるものを意味する。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ(C₁₋₂₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₃)アルキル又はヘテロ(C₁₋₂)アルキルとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ(C₁)アルキル、ヘテロ(C₂)アルキル又はヘテロ(C₃)アルキルとすることができる。

10

【0068】

「ヘテロビシクロアルキル」とは、本出願で定義されたビシクロアルキルであって、但し環内の1つ以上の原子がヘテロ原子であるものを意味する。本出願に用いられるヘテロ(C₉₋₁₂)ビシクロアルキルの例としては、これらに限定されないが、3-アザ-ビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-イル、2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル等が挙げられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロビシクロアルキル」は、ヘテロ(C₁₋₁₄)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₄₋₁₄)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₄₋₉)ビシクロアルキル又はヘテロ(C₅₋₉)ビシクロアルキルとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロビシクロアルキル」は、ヘテロ(C₅)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₆)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₇)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₈)ビシクロアルキル又はヘテロ(C₉)ビシクロアルキルとすることができる。

20

【0069】

「ヘテロシクロアルキレン」とは、本出願で定義されたシクロアルキレンであって、但し1つ以上の環員炭素原子がヘテロ原子で置換されているものを意味する。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ(C₁₋₁₃)シクロアルキレン、ヘテロ(C₁₋₉)シクロアルキレン、ヘテロ(C₁₋₆)シクロアルキレン、ヘテロ(C₅₋₉)シクロアルキレン又はヘテロ(C₂₋₆)シクロアルキレンとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ(C₂)シクロアルキレン、ヘテロ(C₃)シクロアルキレン、ヘテロ(C₄)シクロアルキレン、ヘテロ(C₅)シクロアルキレン、ヘテロ(C₆)シクロアルキレン、(C₇)シクロアルキレン、ヘテロ(C₈)シクロアルキレン又はヘテロ(C₉)シクロアルキレンとすることができる。

30

【0070】

「ヘテロアリアル」とは、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である、単環式、二環式又は多環式の芳香族基を意味する。単環式のヘテロアリアル基は、これらに限定されないが、5又は6の環原子を有する環式の芳香族基であって、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素であるものが挙げられる。窒素原子は任意に四級化されていてもよく、硫黄原子は任意に酸化されていてもよい。本発明のヘテロアリアル基としては、これらに限定されないが、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、1,2,3-オキサジアゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリン、チアゾール、1,3,4-チアジアゾール、トリアゾール及びテトラゾールから誘導されるものが挙げられる。また、「ヘテロアリアル」は、これらに限定されないが、二環式又は三環式の環であって、該ヘテロアリアル環が、アリアル環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、及び他の単環式ヘテロアリアル又はヘテロシクロアルキル環からなる群から独立して選択される1又は2つの環に縮合されるものを含む。これらの二環式又は三環式のヘテロアリアルとしては、これらに限定されないが、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[4,5-c]ピリジン、キナゾリ

40

50

ン、チエノ[2, 3 - c]ピリジン、チエノ[3, 2 - b]ピリジン、チエノ[2, 3 - b]ピリジン、インドリジン、イミダゾ[1, 2 a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、ナフチリジン、キノリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリン、ベンゾキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン、ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン、イミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン、イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン、イミダゾ[1, 5 - a]ピリミジン、イミダゾ[1, 5 - c]ピリミジン、ピロロ[2, 3 - b]ピリジン、ピロロ[2, 3 - c]ピリジン、ピロロ[3, 2 - c]ピリジン、ピロロ[3, 2 - b]ピリジン、ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン、ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン、ピロロ[2, 3 - b]ピラジン、ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン、ピロロ[1, 2 - b]ピリダジン、ピロロ[1, 2 - c]ピリミジン、ピロロ[1, 2 - a]ピリミジン、ピロロ[1, 2 - a]ピラジン、トリアゾ[1, 5 - a]ピリジン、プテリジン、プリン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアゼン、フェノキサジン、1, 2 - ジヒドロピロロ[3, 2, 1 - hi]インドール、インドリジン、ピリド[1, 2 - a]インドール及び2(1H) - ピリジノンから誘導されるものが挙げられる。当該二環式又は三環式のヘテロアリアル環は、当該ヘテロアリアルそれ自体、又は当該ヘテロアリアルが縮合する、アリアル、シクロアルキル、シクロアルケニル、若しくはヘテロシクロアルキル基を通して親分子に結合することができる。本発明のヘテロアリアルは、置換又は非置換とすることができる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロアリアル」は、ヘテロ(C₁ - 1₃)アリアル、ヘテロ(C₂ - 1₃)アリアル、ヘテロ(C₂ - 6)アリアル、ヘテロ(C₃ - 9)アリアル又はヘテロ(C₅ - 9)アリアルとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロアリアル」は、ヘテロ(C₃)アリアル、ヘテロ(C₄)アリアル、ヘテロ(C₅)アリアル、ヘテロ(C₆)アリアル、(C₇)アリアル、ヘテロ(C₈)アリアル又はヘテロ(C₉)アリアルとすることができる。

【0071】

「ヘテロピシクロアリアル」とは、本出願で定義されたピシクロアリアルであって、但し環の中の1つ以上の原子がヘテロ原子であるものを意味する。例えば、本出願で用いられるヘテロ(C₄ - 1₂)ピシクロアリアルとしては、これらに限定されないが、2 - アミノ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル、テトラヒドロイソキノリニル等が挙げられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロピシクロアリアル」は、ヘテロ(C₁ - 1₄)ピシクロアリアル、ヘテロ(C₄ - 1₄)ピシクロアリアル、ヘテロ(C₄ - 9)ピシクロアリアル又はヘテロ(C₅ - 9)ピシクロアリアルとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロピシクロアリアル」は、ヘテロ(C₅)ピシクロアリアル、ヘテロ(C₆)ピシクロアリアル、ヘテロ(C₇)ピシクロアリアル、ヘテロ(C₈)ピシクロアリアル又はヘテロ(C₉)ピシクロアリアルとすることができる。

【0072】

「ヘテロシクロアルキル」とは、本出願で定義されたシクロアルキルであって、但し環を形成する1つ以上の原子が、独立してN、OまたはSから選択されるヘテロ原子であるものを意味する。ヘテロシクロアルキルの非限定的な例としては、ペペリジル、4 - モルホルル、4 - ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1, 4 - ジアザペルヒドロエピニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジオキサニル、テトラゾリル等が挙げられる。特定の態様においては、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ(C₁ - 1₃)シクロアルキル、ヘテロ(C₁ - 9)シクロアルキル、ヘテロ(C₁ - 6)シクロアルキル、ヘテロ(C₅ - 9)シクロアルキル又はヘテロ(C₂ - 6)シクロアルキルとすることができる。またあるいは、単独で又は他の基と共に表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ(C₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃)シクロアルキル、ヘテロ(C₄)シクロアルキル、ヘテロ(C₅)シクロアルキル、ヘテロ(C₆)シクロアルキル、(C₇)シクロアルキル、ヘテロ(C₈)シクロアルキル又は

ヘテロ(C₉)シクロアルキルとすることができる。

【0073】

「ヒドロキシ」とは、-OH基を意味する。

【0074】

「IC₅₀」とは、標的酵素の50%阻害を引き起こす阻害剤のモル濃度を意味する。

【0075】

「イミノ」とは、-CR(=NR')基及び/又は-C(=NR')-基(式中、R及びR'は、それぞれ独立して、水素又は更なる置換基を示す)を意味する。

【0076】

「イミノケトン誘導体」とは、-C(NR)-部分(式中、Rは水素又は更なる置換基を示す)を含む誘導体を意味する。

10

【0077】

「異性体」とは、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の特質若しくは配列、又はそれらの原子の空間における配置が異なっている化合物を意味する。それらの原子の空間における配置が異なっている異性体は「立体異性体」と称される。互いの鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と称され、重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と称され、或いは時に「光学異性体」と称される。四つの同一でない置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と称される。1つのキラル中心を有する化合物は、反対のキラリティーとなる二つのエナンチオマー型を有する。該二つのエナンチオマー型の混合物は「ラセミ混合物」と称される。1つより多くのキラル中心を有する化合物は、 2^{n-1} (式中、nはキラル中心の数を示す)のエナンチオマー対を有する。1つより多くのキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、又は「ジアステレオマー混合物」と称されるジアステレオマーの混合物として存在し得る。1つのキラル中心が存在する場合は、立体異性体は該キラル中心の絶対配置によって特徴付けられ得る。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間における配置をいう。エナンチオマーは、それらのキラル中心の絶対配置によって特徴付けられ、カーン(Cahn)、インゴルド(Ingold)及びプレローグ(Prelog)のR-及びS-順位則(R- and S-sequencing rules)によって表される。立体化学の命名法の規定、立体化学の決定方法及び立体異性体の分離方法は、当該技術分野において周知である(「Advanced Organic Chemistry」, 4th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992を参照)。

20

30

【0078】

2つの他の部分の間における「X原子分離を提供するリンカー」及び「X原子分離を提供する部分」とは、該2つの他の部分に直接結合する原子鎖が原子数Xの長さであることを意味する。Xが範囲として示される場合(例えば、X₁-X₂)、該原子鎖は、原子数が少なくともX₁であって、X₂以下の長さである。該原子鎖は、例えば、炭素、窒素、硫黄及び酸素原子等の原子の組み合わせから形成され得ると解される。さらに、各原子は、価数に応じて1つ以上の置換基と任意に結合することができる。また、該原子鎖は環の一部を形成し得る。従って、1つの実施態様においては、2つの他の部分(R及びR')の間におけるX原子分離を提供する部分は、R-(L)_X-R'(式中、Lは、それぞれ独立して、CR''R''', NR''R''', O、S、CO、CS、C=NR''R''', SO、SO₂等からなる群から選択され、R'', R''', R''R''', R''R''R'''及びR''R''R''R''R'''の任意の2つ以上は、一緒になって置換又は非置換の環を形成してもよい。)によって表されることができる。

40

【0079】

「ニトロ」とは、-NO₂基を意味する。

【0080】

「オキサアルキル」とは、アルキル鎖を形成する1つ以上の炭素原子が酸素原子[-O-又は-OR(式中、Rは水素又は更なる置換基を示す)]で置換されている以外は、前記で定義されたアルキルを意味する。例えば、オキサ(C₁₋₁₀)アルキルとは、1ないし10個の炭素原子及び1つ以上の酸素原子を含む鎖をいう。

50

【0081】

「オキソアルキル」とは、アルキル鎖を形成する1つ以上の炭素原子がカルボニル基〔 $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)-R$ （式中、 R は水素又は更なる置換基を示す）〕で置換されている以外は、前記で定義されたアルキルを意味する。該カルボニル基は、アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、酸又は酸ハロゲン化物であり得る。例えば、オキソ(C_{1-10})アルキルとは、1ないし10個の炭素原子及び1つ以上のカルボニル基を含む鎖をいう。

【0082】

「オキシ」とは、 $-O-$ 基又は $-OR$ 基（式中、 R は水素又は更なる置換基を示す）を意味する。従って、オキシ基は、さらに種々の置換基で置換されて、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ又はカルボニルオキシ等の異なるオキシ基を形成してもよいことに留意すべきである。

10

【0083】

「薬学的に許容され得る」とは、一般的に安全で毒性がなく、生物学的にもその他においても好ましい医薬組成物の調製に有用であることを意味し、ヒトへの医薬的な使用と同様に獣医学的な使用に許容され得るものも含む。

【0084】

「薬学的に許容され得る塩」とは、前記で定義した通りに「薬学的に許容され」、また望ましい薬理学的活性を有する本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸；又は、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、 o -（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p -クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ〔2.2.2〕オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス（3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸）、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、*tert*-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の有機酸と形成される酸付加塩が挙げられる。

20

30

【0085】

また、薬学的に許容され得る塩は、存在する酸性プロトンが無機塩基又は有機塩基と反応し得る場合に形成され得る、塩基付加酸も含み得る。許容され得る無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム及び水酸化カルシウムが挙げられる。許容され得る有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、 N -メチルグルカミン等が挙げられる。

【0086】

「多環式の環」は、二環式及び複数の環式の環を含む。多環式の環を包含する個々の環は、縮合環、スピロ環又は架橋環であり得る。

40

【0087】

「プロドラッグ」とは、インビボで代謝的に本発明の阻害剤に変換され得る化合物を意味する。また、プロドラッグ自体は、キナーゼ阻害活性を有していてもよいし、有していてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む阻害剤は、エステルとして投与され、インビボでの加水分解により、ヒドロキシ化合物に変換され得る。インビボでヒドロキシ化合物に変換される適切なエステルとしては、アセテート、シトレート、ラクテート、タータレート、マロネート、オキサレート、サリシレート、プロピオネート、サクシネート、フマレート、マレエート、メチレン-ビス- b -ヒドロキシナフトエート、ゲンチセート、イセチオネート、 j - p -トルオイルタータレート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、 p -トルエンスルホネート、シクロヘキシルスルファマー

50

ト、キネート、アミノ酸のエステル等が挙げられる。同様に、アミン基を含む阻害剤は、アミドとして投与され、インピボでの加水分解によりアミン化合物に変換され得る。

【0088】

「保護誘導体」とは、1つ又は複数の反応部位が保護基によってブロックされている阻害剤の誘導体を意味する。保護誘導体は阻害剤の調製に用いることができ、或いはそれ自体が阻害剤としての活性を有することもできる。適切な保護基の総合リストは、T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999にて見つけることができる。

【0089】

「環」及び「環集合」とは、炭素環式系又は複素環式系を意味し、芳香族系及び非芳香族を含む。該系は、単環式、二環式又は多環式であり得る。また、二環式及び多環式の系では、多環式の環を含む個々の環は縮合環、スピロ環又は架橋環であり得る。

10

【0090】

「対象」とは、ヒト、非ヒト哺乳動物（例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等）及び非哺乳動物（例えば、トリ等）を含む。

【0091】

「インピボで水素に変換され得る置換基」とは、これらに限定されないが、加水分解及び水素化分解のような酵素学的又は化学的手段によって水素原子に変換され得る任意の基を意味する。例としては、アシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、*o*-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロ-ピラニル、ジフェニルホスフィニル等の加水分解可能な基が挙げられる。アシル基の例としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル等が挙げられる。オキシカルボニル基を有する基の例としては、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル [(CH₃)₃C-O-CO-]、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、 α - (*p*-トルエンシルホニル) エトキシカルボニル等が挙げられる。適切なアミノ酸残基の例としては、アミノ酸残基それ自体、及び保護基で保護されたアミノ酸残基が挙げられる。適切なアミノ酸残基としては、これらに限定されないが、Gly (グリシン)、Ala (アラニン; CH₃CH(NH₂)CO-)、Arg (アルギニン)、Asn (アスパラギン)、Asp (アスパラギン酸)、Cys (システイン)、Glu (グルタミン酸)、His (ヒスチジン)、Ile (イソロイシン)、Leu (ロイシン); (CH₃)₂CHCH₂CH(NH₂)CO-)、Lys (リシン)、Met (メチオニン)、Phe (フェニルアラニン)、Pro (プロリン)、Ser (セリン)、Thr (スレオニン)、Trp (トリプトファン)、Tyr (チロシン)、Val (バリン)、Nva (ノルバリン)、Hse (ホモセリン)、4-Hyp (4-ヒドロキシプロリン)、5-Hyl (5-ヒドロキシリシン)、Orn (オルニチン) 及び α -Ala が挙げられる。適切な保護基の例としては、ペプチド合成において通常採用されるものが挙げられ、アシル基 (ホルミル及びアセチル等)、アリールメチルオキシカルボニル基 (ベンジルオキシカルボニル及び *p*-ニトロベンジルオキシカルボニル等)、*t*-ブトキシカルボニル基 [(CH₃)₃C-O-CO-] 等が挙げられる。適切なペプチド残基としては、2~5の、また任意には2~3の前記アミノ酸残基を含むペプチド残基が挙げられる。そのようなペプチド残基の例としては、これらに限定されないが、Ala-Ala [CH₃CH(NH₂)CO-NHCH(CH₃)CO-]、Gly-Phe、Nva-Nva、Ala-Phe、Gly-Gly、Gly-Gly-Gly、Ala-Met、Met-Met、Leu-Met 及び Ala-Leu のようなペプチドの残基が挙げられる。これらのアミノ酸又はペプチドの残基は、D体、L体又はそれらの混合物の立体化学的な構造で存在し得る。また、該アミノ酸又はペプチドの残基は不斉炭素原子を有し得る。不斉炭素原子を有する適切なアミノ酸残基の例としては、Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr 及び Tyr の残基が挙げられる。不斉炭素原子を有するペプチドとしては、不斉炭素原子を有する1つ以上の構成アミノ酸残基を有するペプチド残基が挙げられる。適切なアミノ酸保護基の例としては、ペプチ

20

30

40

50

ド合成において通常採用されるものが挙げられ、アシル基（ホルミル及びアセチル等）、アリアルメチルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及びp-ニトロベンジルオキシカルボニル等）、t-ブトキシカルボニル基〔(CH₃)₃C-O-CO-〕等が挙げられる。「体内で水素に変換され得る」置換基の他の例としては、還元的に除去可能な水素化分解され得る基が挙げられる。還元的に除去可能な水素化分解され得る基の適切な例としては、これらに限定されないが、アリアルスルホニル基（o-トルエンスルホニル等）；フェニル又はベンジルオキシで置換されたメチル基（ベンジル、トリチル及びベンジルオキシメチル等）；アリアルメトキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及びo-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル等）；ならびにハロゲノエトキシカルボニル基（、-トリクロロエトキシカルボニル及び-イオドエトキシカルボニル等）が

10

【0092】

「置換又は非置換」とは、所定の部分が、利用可能な原子価を介して水素置換基のみで構成されていてもよく（非置換）、又は、利用可能な原子価を介して1つ以上の非水素置換基をさらに含んでいてもよく（置換）、所定の部分の名称によってはその他に特定されないことを意味する。例えば、イソプロピルは、-CH₃によって置換されたエチレン部分の一例である。一般に、非水素置換基は、置換されたと特定される所定の部分の原子に結合し得る任意の置換基であってよい。置換基の例としては、これらに限定されないが、アルデヒド、脂環式、脂肪族、(C₁₋₁₀)アルキル、アルキレン、アルキリデン、アミド、アミノ、アミノアルキル、芳香族、アリアル、ビシクロアルキル、ビシクロアリアル、カルバモイル、カルボシクリル、カルボキシル、カルボニル基、シクロアルキル、シクロアルキレン、エステル、ハロ、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリアル、ヘテロビシクロアリアル、ヘテロシクロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、イミノケトン、ケトン、ニトロ、オキサアルキル、及びオキソアルキル部分が挙げられ、それぞれ任意に置換又は非置換であってよい。1つの特定の態様においては、置換基の例としては、これらに限定されないが、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリアルオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリアル(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアル(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリアル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリアル及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリアルが挙げられる。また、置換基はそれ自体が任意に更なる置換基によって置換される。1つの特定の態様においては、更なる置換基の例としては、これらに限定されないが、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリアルオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロア

20

30

40

50

ルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀)
)アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキ
 ル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シク
 ロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、
 ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀)
)アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリー
 ルが挙げられる。

【0093】

「スルフィニル」とは、-SO-基及び/又は-SO-R基(式中、Rは水素又は更なる置換基を示す)を意味する。スルフィニル基は、様々な置換基でさらに置換されて、スルフィン酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステル及びスルホキシドのような異なるスルフィニル基を形成してもよいことに留意すべきである。

10

【0094】

「スルホニル」とは、-SO₂-基及び/又は-SO₂-R基(式中、Rは水素又は更なる置換基を示す)を意味する。スルホニル基は、様々な置換基でさらに置換されて、スルホン酸、スルホンアミド、スルホネートエステル及びスルホンのような異なるスルホニル基を形成してもよいことに留意すべきである。

【0095】

「治療有効量」とは、疾患の治療のために動物に投与した場合に、該疾患の治療の効果に十分な量を意味する。

20

【0096】

「チオ」とは、硫黄による酸素の置換を意味し、これらに限定されないが、-SR、-S-及び=Sを含む基が挙げられる。

【0097】

「チオアルキル」とは、アルキル鎖を形成する1つ以上の炭素原子が硫黄原子[-S-及び/又は-S-R(式中、Rは水素又は更なる置換基を示す)]で置換されていることを除いては、前記に定義されたアルキルを意味する。例えば、チオ(C₁₋₁₀)アルキルは、1ないし10個の炭素原子及び1つ以上の硫黄原子を含む鎖をいう。

【0098】

「チオカルボニル」とは、-C(=S)-基及び/又は-C(=S)-R基(式中、Rは水素又は更なる置換基を示す)を意味する。チオカルボニル基は、様々な置換基でさらに置換されて、チオ酸、チオアミド、チオエステル及びチオケトンのような異なるチオカルボニル基を形成してもよいことに注意すべきである。

30

【0099】

「治療」又は「治療する」とは、本発明の化合物のあらゆる投与を意味し、以下のことを含む：

(1) 疾患にかかりやすい可能性があるが、該疾患の病理又は症候を未だ経験していない又は示していない動物において、該疾患が発生するのを防ぐこと、

(2) 疾患の病理又は症候を経験している又は示している動物において、該疾患を阻害すること(即ち、該病理及び/又は症候の更なる進行を止めること)、又は、

40

(3) 疾患の病理又は症候を経験している又は示している動物において、該疾患を改善すること(即ち、該病理及び/又は症候を逆転させること)。

【0100】

本明細書中で提供された全ての定義に関しては、該定義は、特定されたものを超えた更なる置換基を含み得るという意味において、制約がないものとして解釈すべきであることに留意すべきである。従って、C₁アルキルは1つの炭素原子があることを示すが、該炭素原子上の置換基が何であるかは示さない。従って、(C₁)アルキルは、メチル(即ち、-CH₃)、ならびに-CRR'R(式中、R、R'及びR''は、それぞれ独立して、水素、又は該炭素に結合する原子がヘテロ原子若しくはシアノである更なる置換基を示す)を含む。従って、例えば、CF₃、CH₂OH及びCH₂CNは全て、(C₁)ア

50

ルキルである。同様に、アルキルアミノ等のような用語は、ジアルキルアミノ等を含む。

【0101】

本明細書中で用いられる用語として、「結晶性」とは、水和及び/又は溶媒和されていてもよい特定の化合物を含み、XRPD又は他の回折技術によって識別可能な回折パターンを示すのに十分な結晶性成分を有する物質をいう。多くの場合、溶液中に溶解された化合物の直接的な結晶化、又は異なる結晶化条件下で得られる結晶の相互変換によって得られる結晶物質は、結晶化において用いられる溶媒（結晶溶媒（crystalline solvate）と称される）を含む結晶を有することがある。また、結晶化が行われる特定の溶媒系及び物理的な実施態様（総称して、結晶化条件と称される）は、一般的に、結晶内、及び/又は結晶性物質中の化合物の特定の優勢な多形型内での互いに関する化合物の化学的部分の配向によって、該結晶化条件に固有の物理的及び化学的性質を有する結晶性物質をもたらし得る。

10

【0102】

組成物中に存在する化合物の多形型に依存して、様々な量の非晶質性固体状態の化合物もまた、最初の結晶化の副産物として、及び/又は結晶性物質を含有する結晶の分解産物として存在し得る。従って、本明細書中で用いられる用語としての結晶性は、該組成物が非晶質成分を含み得ること；非晶質物質の間の結晶性物質の存在は、識別可能な回折パターンを有する組成物により、他の方法の間で検出可能であることを意図する。

【0103】

結晶性物質の非晶質成分は、該物質を研磨又は粉砕することによって増加することができ、それは、研磨前の結晶性物質に対する回折及び他のスペクトル線の広がりによって証明される。十分な研磨及び/又は粉砕により、XRPD又は他の結晶特異的スペクトルが識別し得なくなる程度まで、研磨前の結晶物質に対して該線を広げることができ、該物質を実質的に非晶質又は準非晶質とする。

20

【0104】

連続研磨は、非晶質成分を増加させ、さらにXRPDパターンを、もはやノイズがひどくて識別できないXRPDパターンの限界まで広げると予期される。XRPDパターンが識別できない限界まで広げられた場合は、該物質はもはや結晶性物質ではなく、代わりに完全に非晶質であると考えられ得る。非晶質成分が増加した物質及び完全な非晶質性物質においては、研磨によって他の構造が産生することを示すピークは見られないはずである。

30

【0105】

本明細書中で用いられる用語としての「非晶質」とは、化合物中の結晶成分が少なすぎためにXRPD又は他の回折技術による識別可能なパターンを生じさせることができない該化合物を含む組成物をいう。ガラス状物質は一種の非晶質性物質である。非晶質性物質は真の結晶格子を有しておらず、結果的に真の固体というよりはむしろガラス状となり、厳密に言えば非常に粘性のある非結晶性の液体のようである。真の固体というよりは、ガラスは準固体状の非晶質性物質と表現した方がよいかもしい。このように、非晶質性物質とは、準固体のガラス状物質をいう。

【0106】

「広い」又は「広がった」とは、XRPD、NMR及び赤外（IR）分光法のようなスペクトル線ならびにラマン分光法のスペクトル線を表現するのに本明細書中で用いられる用語としては、基線スペクトルの線幅に関する相対的な用語である。該基線スペクトルは、多くの場合、温度及び圧力のような溶媒の組成及び性質を含む所定の一連の物理及び化学的条件から直接的に得られるような特定の化合物の未処理の結晶型のものである。例えば、「広がった」は、研磨又は粉砕された結晶性化合物含有物質の、研磨前の該物質に対するXRPDスペクトルのスペクトル線を表現するのに用いられ得る。構成要素である分子、イオン又は原子が溶媒和又は水和されたように高速で動き回らない物質においては、スペクトル線の広がり該化合物の化学的部分の配向におけるランダム性の増大の指標となり、従って、非晶質成分の増加の指標となる。異なる結晶化条件を通じて得られた結晶

40

50

性物質の間で比較が行われる場合、より広いスペクトル線は、相対的により広いスペクトル線を発出する物質がより高いレベルの非晶質性物質を有するというを示す。

【0107】

本明細書中で用いられる用語としての「約」とは、実際の値は言及された値の±5%の範囲内に入るとい推量をいう。

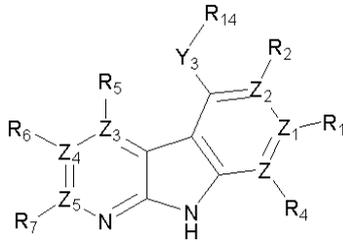
【0108】

(キナーゼ阻害剤)

1つの実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0109】

【化1】



10

【0110】

[式中、

Z、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は、それぞれ独立して、C及びNからなる群から選択され；

20

R₁は-Y₁-R₁₂であるか、又は、Z₁がNの場合にはR₁は存在せず；

R₂は-Y₂-R₁₃であるか、又は、Z₂がNの場合にはR₂は存在せず、或いは、R₁及びR₂が一緒になって環を形成し；

Y₁、Y₂及びY₃は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₂、R₁₃若しくはR₁₄とY₁、Y₂若しくはY₃が結合する環との間の1又は2原子分離を提供するリンカー（該分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₄は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₅)アルキルアミノ、(C₁₋₅)アルキル、ハロ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル及びヘテロ(C₃₋₆)シクロアルキルからなる群から選択され（但し、R₄は、結合している原子がNの場合は存在しない）；

30

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され（但し、R₅及びR₆は、それぞれ、結合している原子がNの場合は存在しない）；

40

50

R₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び(C₁₋₅)アルキルからなる群から選択され(但し、R₇は、結合している原子がNの場合は存在しない)；

R₁₂ 及びR₁₃ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され、或いは、R₁₂ 及びR₁₃ が一緒になって環を形成し；及び

R₁₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択される。]

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0111】

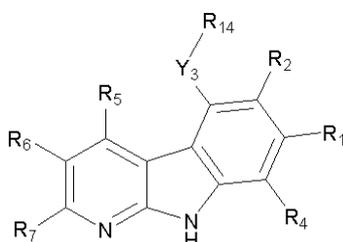
前記実施態様の1つの変形においては、Z、Z₁、Z₂、Z₃ 及びZ₅ が全てCであり；R₅ が置換されたアミノ基であり；かつR₂ がメトキシであるか、又はR₇ がメチル若しくはアミノである場合、-Y₃-R₁₄ はHではない。前記の実施態様及び変形の他の変形においては、R₁、R₅、R₆ 及びR₇ がそれぞれHであり；Z及びZ₂ がそれぞれNであり；R₂ 及びR₄ が存在せず；Z₁、Z₃、Z₄ 及びZ₅ が全てCであり；かつY₃ がNHである場合、R₁₄ は3-クロロフェニルではない。

【0112】

他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0113】

【化2】



10

20

30

40

50

【 0 1 1 4 】

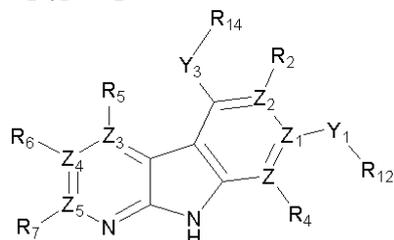
を含む。

【 0 1 1 5 】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【 0 1 1 6 】

【 化 3 】



10

【 0 1 1 7 】

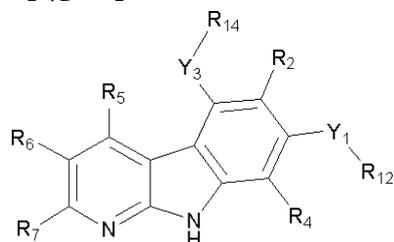
を含む。

【 0 1 1 8 】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【 0 1 1 9 】

【 化 4 】



20

【 0 1 2 0 】

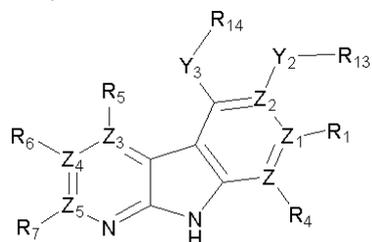
を含む。

【 0 1 2 1 】

更なる他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【 0 1 2 2 】

【 化 5 】



30

【 0 1 2 3 】

を含む。

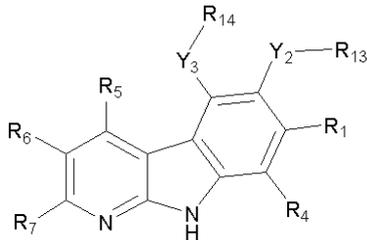
【 0 1 2 4 】

さらに更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【 0 1 2 5 】

40

【化6】



【0126】

を含む。

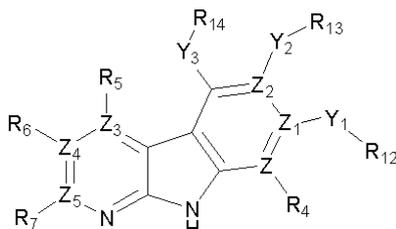
10

【0127】

さらに更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0128】

【化7】



20

【0129】

を含む。

【0130】

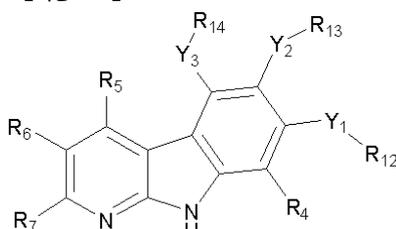
前記実施態様の1つの変形においては、Z₁がNの場合は - Y₁ - R₁₂ が存在せず、Z₂がNの場合は - Y₂ - R₁₃ は存在しない。

【0131】

他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0132】

【化8】



30

【0133】

を含む。

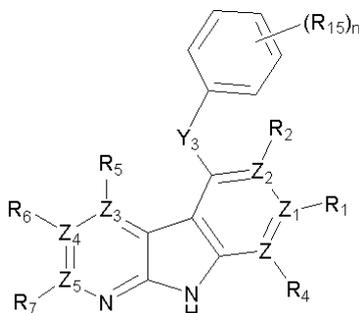
【0134】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0135】

40

【化9】



50

【0136】

(式中、

nは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；及び

R₁₋₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つのR₁₋₅が一緒になって環を形成する。)

10

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0137】

前記実施態様の1つの変形においては、nが1であり；R₁、R₅、R₆及びR₇がそれぞれHであり；Z及びZ₂がそれぞれNであり；R₂及びR₄が存在せず；Z₁、Z₃、Z₄及びZ₅が全てCであり；かつY₃がNHである場合、R₁₋₅は3-クロロではない。

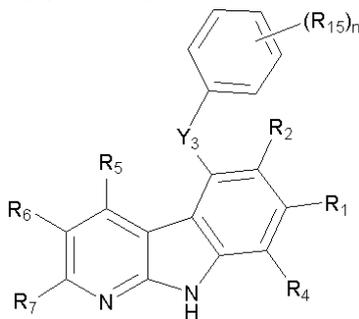
20

【0138】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0139】

【化10】



30

【0140】

(式中、

nは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；そして、

R₁₋₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリー

40

50

ル及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリアルからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つの R_{15} が一緒になって環を形成する。))

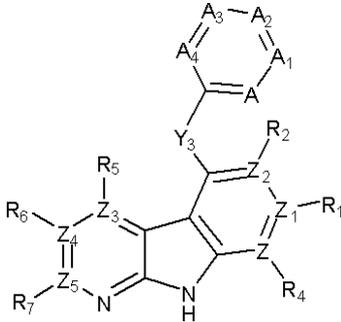
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0141】

更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0142】

【化11】



10

【0143】

(式中、

A、 A_1 、 A_2 、 A_3 及び A_4 は、それぞれ独立して、 $C_{R_{25}}$ 及び N からなる群から選択され；及び

20

R_{25} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリアル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリアル (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、(C_{9-12}) ビシクロアリアル及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリアルからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つの R_{25} が一緒になって環を形成する。))

30

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0144】

前記実施態様の1つの変形においては、A、 A_2 、 A_3 及び A_4 がそれぞれ CH であり； R_1 、 R_5 、 R_6 及び R_7 がそれぞれ H であり；Z 及び Z_2 がそれぞれ N であり； R_2 及び R_4 が存在せず； Z_1 、 Z_3 、 Z_4 及び Z_5 が全て C であり；かつ Y_3 が NH である場合、 A_1 は CCl ではない。

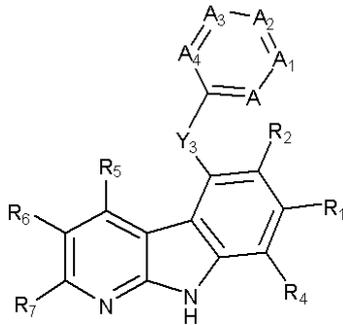
40

【0145】

さらに、更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0146】

【化12】



10

【0147】

(式中、

A、A₁、A₂、A₃及びA₄は、それぞれ独立して、C_{R25}及びNからなる群から選択され；及び

R₂₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つのR₂₅が一緒になって環を形成する。) 20

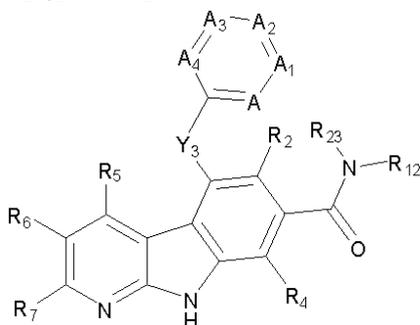
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。 30

【0148】

さらに、更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0149】

【化13】



40

【0150】

(式中、

A、A₁、A₂、A₃及びA₄は、それぞれ独立して、C_{R25}及びNからなる群から選択され；

R₂₃は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル 50

、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか、或いは、 R_{23} 及び R_{12} が一緒になって環を形成し；及び

R_{25} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つの R_{25} が一緒になって環を形成する。) 10

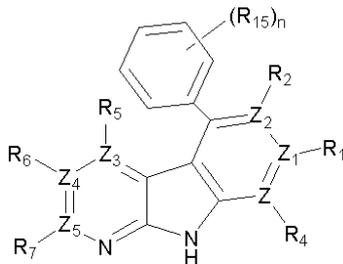
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。 20

【0151】

他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は以下の式：

【0152】

【化14】



【0153】

(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；及び

R_{15} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つの R_{15} が一緒になって環を形成する。) 40

10

20

30

40

50

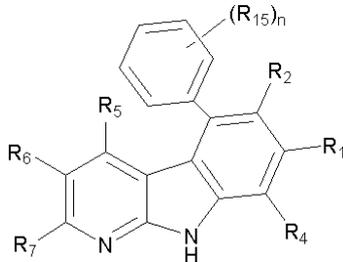
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0154】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0155】

【化15】



10

【0156】

(式中、

nは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；及び

R₁₋₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つのR₁₋₅が一緒になって環を形成する。)

20

30

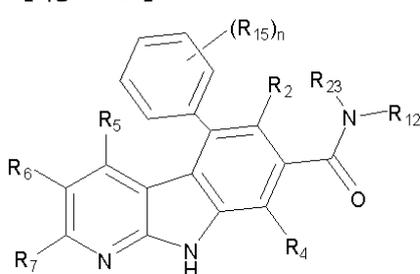
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0157】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0158】

【化16】



40

【0159】

(式中、

nは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；

R₁₋₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アル

50

キル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つの R₁₅ が一緒になって環を形成し；及び

10

R₂₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₂₃ 及び R₁₂ が一緒になって環を形成する。))

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

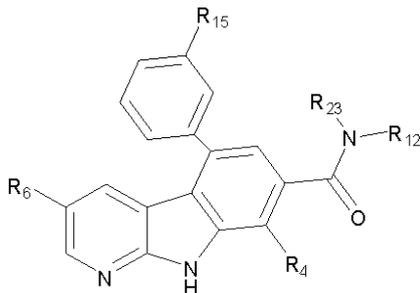
20

【0160】

更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0161】

【化17】



30

【0162】

(式中、

R₁₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；及び

40

R₂₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁

50

3) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₂₃ 及び R₁₂ が一緒になって環を形成する。))

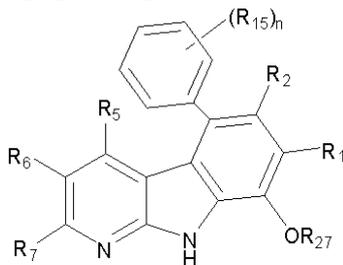
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0163】

さらに、更なる他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0164】

【化18】



【0165】

(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

R₁₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の 2 つの R₁₅ が一緒になって環を形成し；及び

R₂₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アザアルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル

10

20

30

40

50

ル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。))

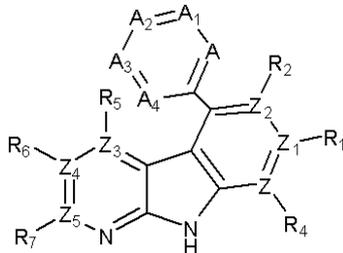
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0166】

さらに、更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0167】

【化19】



10

【0168】

(式中、

A、A₁、A₂、A₃及びA₄は、それぞれ独立して、CR₂₅及びNからなる群から選択され；及び

20

R₂₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、アミノ(C_{1-10})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})ビシクロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12})ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つのR₂₅が一緒になって環を形成する。))

30

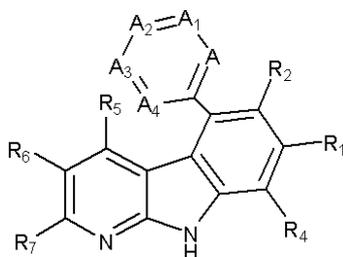
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0169】

他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0170】

【化20】



40

【0171】

(式中、

50

A、A₁、A₂、A₃及びA₄は、それぞれ独立して、CR₂₅及びNからなる群から選択され；及び

R₂₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つのR₂₅が一緒になって環を形成する。) 10

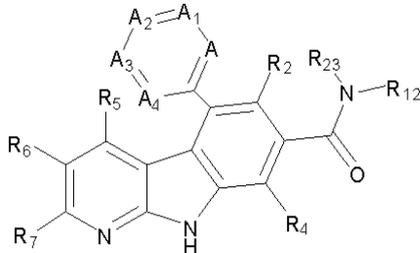
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0172】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式： 20

【0173】

【化21】



【0174】 30

(式中、

A、A₁、A₂、A₃及びA₄は、それぞれ独立して、CR₂₅及びNからなる群から選択され；

R₂₃は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₂₃及びR₁₂が一緒になって環を形成し；及び 40

R₂₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(50

C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つのR₂₅が一緒になって環を形成する。)

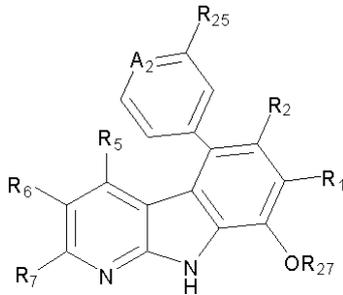
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0175】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0176】

【化22】



【0177】

(式中、

A₂ は、C R₂₅ 及び N からなる群から選択され；

R₂₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つのR₂₅が一緒になって環を形成し；及び

R₂₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリーロキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アザアルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。))

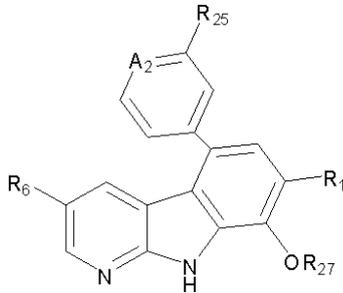
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0178】

更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0179】

【化23】



【0180】

(式中、

A_2 は、 CR_{25} 及びNからなる群から選択され；

R_{25} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つの R_{25} が一緒になって環を形成し；及び

R_{27} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール

10

20

30

40

50

ル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリアル及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリアルからなる群から選択される。)

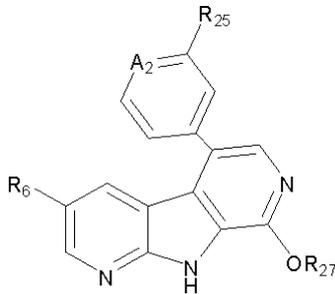
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0181】

さらに、更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0182】

【化24】



10

【0183】

(式中、

A₂は、CR₂₅及びNからなる群から選択され；

R₂₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリアル(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリアル(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリアル及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリアルからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つのR₂₅が一緒になって環を形成し；及び

20

30

R₂₇は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリアルオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリアル(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアル(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリアル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリアル及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリアルからなる群から選択される。)

40

50

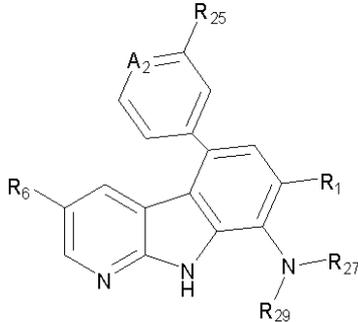
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0184】

さらに、更なる他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0185】

【化25】



【0186】

(式中、

A_2 は、 CR_{25} 及び N からなる群から選択され；

R_{25} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つの R_{25} が一緒になって環を形成し；及び

R_{27} 及び R_{29} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリーロキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、 R_{27} 及び R_{29} が一緒になって置換又は非置換の環を形成する。)

10

20

30

40

50

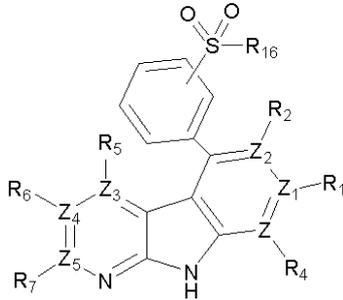
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0187】

他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0188】

【化26】



10

【0189】

(式中、

R₁₆は、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される。)

20

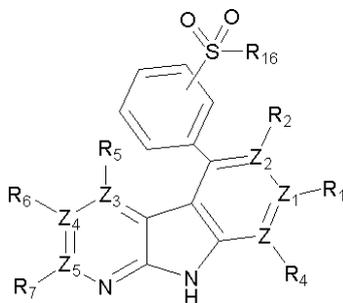
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0190】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0191】

【化27】



30

【0192】

(式中、

R₁₆は、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される。)

40

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

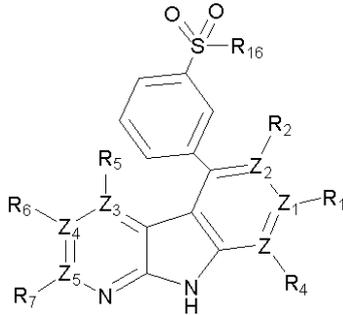
50

【0193】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0194】

【化28】



10

【0195】

(式中、

R₁₆は、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される。)

20

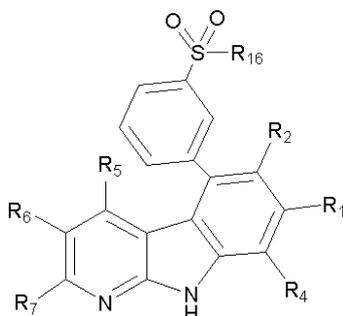
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0196】

更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0197】

【化29】



30

【0198】

(式中、

R₁₆は、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される。)

40

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

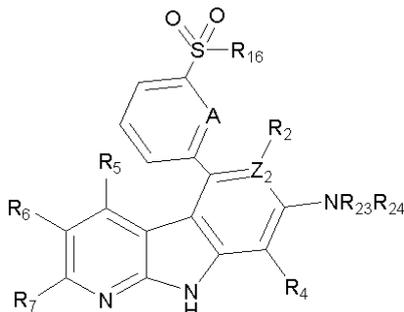
【0199】

さらに、更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

50

【0200】

【化30】



【0201】

(式中、

Aは、C R₂₅及びNからなる群から選択され；

R₁₆は、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

R₂₃及びR₂₄は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₂₃及びR₂₄が一緒になって環を形成し；及び

R₂₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択される。)

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0202】

さらに、更なる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は式：

【0203】

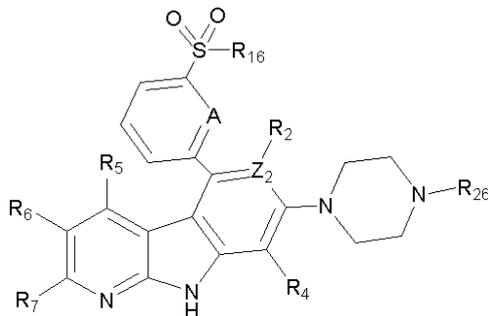
10

20

30

40

【化 3 1】



【 0 2 0 4】

(式中、

A は、C R_{2 5} 及び N からなる群から選択され；

R_{1 6} は、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、(C_{1 - 1 0}) アルキルアミノ、(C_{1 - 1 0}) アルキル、ハロ(C_{1 - 1 0}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1 - 5}) アルキル、カルボニル(C_{1 - 3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1 - 3}) アルキル、スルホニル(C_{1 - 3}) アルキル、スルフィニル(C_{1 - 3}) アルキル、アミノ(C_{1 - 1 0}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル(C_{1 - 5}) アルキル、ヘテロ(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル(C_{1 - 5}) アルキル、アリール(C_{1 - 1 0}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1 - 5}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

R_{2 5} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1 - 1 0}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1 - 1 0}) アルキル、ハロ(C_{1 - 1 0}) アルキル、カルボニル(C_{1 - 3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1 - 3}) アルキル、スルホニル(C_{1 - 3}) アルキル、スルフィニル(C_{1 - 3}) アルキル、アミノ(C_{1 - 1 0}) アルキル、イミノ(C_{1 - 3}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル(C_{1 - 5}) アルキル、ヘテロ(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル(C_{1 - 5}) アルキル、アリール(C_{1 - 1 0}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1 - 5}) アルキル、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアリール(C_{1 - 5}) アルキル、ヘテロ(C_{8 - 1 2}) ビシクロアリール(C_{1 - 5}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3 - 1 2}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4 - 1 2}) ビシクロアリールからなる群から選択され；及び

R_{2 6} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C_{1 - 1 0}) アルキル、ハロ(C_{1 - 1 0}) アルキル、カルボニル(C_{1 - 3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1 - 3}) アルキル、スルホニル(C_{1 - 3}) アルキル、スルフィニル(C_{1 - 3}) アルキル、アミノ(C_{1 - 1 0}) アルキル、イミノ(C_{1 - 3}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル(C_{1 - 5}) アルキル、ヘテロ(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル(C_{1 - 5}) アルキル、アリール(C_{1 - 1 0}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1 - 5}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される。)

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【 0 2 0 5】

他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式：

【 0 2 0 6】

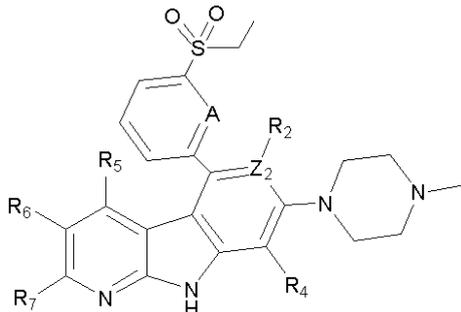
10

20

30

40

【化32】



【0207】

(式中、

Aは、CR₂₅及びNからなる群から選択され；及び

R₂₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択される。)

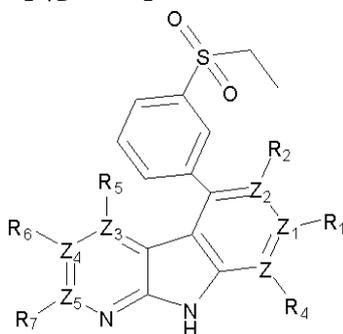
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0208】

さらに他の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式：

【0209】

【化33】



【0210】

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0211】

また別の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式：

【0212】

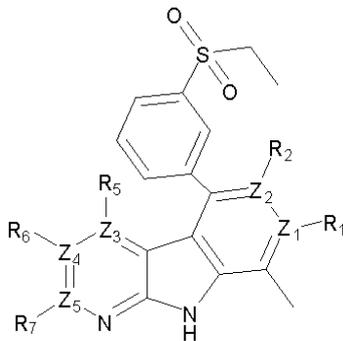
10

20

30

40

【化34】



10

【0213】

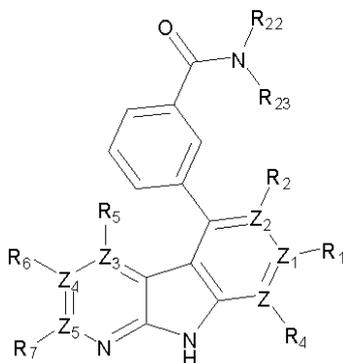
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0214】

さらなる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式：

【0215】

【化35】



20

【0216】

(式中、

R_{22} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉-12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から選択され；及び

30

40

R_{23} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリール、或いは、 R_{23} 及び R_{22} が一緒になって環を形成する。)

50

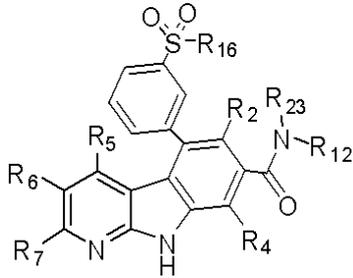
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0217】

またさらなる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式：

【0218】

【化36】



10

【0219】

[式中、

R_2 は、 $-Y_2-R_{13}$ であり；

Y_2 は、存在しないか、又は、 R_{13} と Y_2 が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

20

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル及びヘテロ (C_{3-6}) シクロアルキルからなる群から選択され；

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

40

R_7 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され；

R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10})

50

) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₁₂ 及び R₁₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し;

R₁₆ は、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され; 及び

R₂₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₂₃ 及び R₁₂ が一緒になって置換又は非置換の環を形成する。]

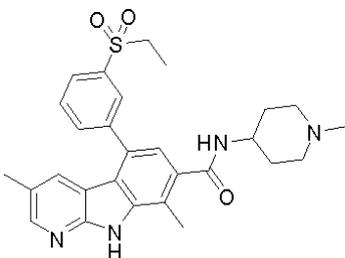
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0220】

さらに別の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式:

【0221】

【化37】



【0222】

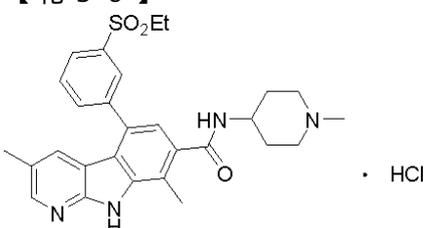
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0223】

さらなる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式:

【0224】

【化38】



10

20

30

40

50

【0225】

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む

(ここで、該化合物の少なくとも一部分は、以下の1つ以上を含む物理的特性により特徴付けられる非晶質型として存在する：

(a) 化合物88のACN及び水溶液を凍結乾燥することにより形成され得る；

(b) 識別可能なピークがない分散ハロにより特徴付けられるXRPDスペクトルを有する；及び/又は

(c) イオンクロマトグラフィーを使用すると、7.6重量%のCl⁻の存在を示す)。

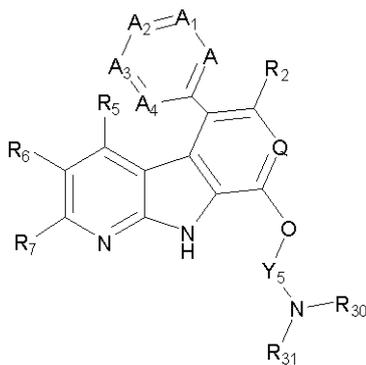
10

【0226】

また別の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式：

【0227】

【化39】



20

【0228】

[式中、

Qは、CR₁及びNからなる群から選択され；

A、A₁、A₂、A₃及びA₄は、それぞれ独立して、CR₂₋₅及びNからなる群から選択され；

R₁は、-Y₁-R₁₂であり；

30

R₂は、-Y₂-R₁₃であり；

Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₂若しくはR₁₃とY₁若しくはY₂が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー(ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される)であり；

Y₅は、存在しないか、又は、OとY₅が結合しているNとの間の1、2、3、4、5、6、7若しくは8原子分離を提供するリンカー(ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される)であり；

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C

40

50

9 - 1 2) ビシクロアリアル及びヘテロ (C 4 - 1 2) ビシクロアリアルからなる群から選択され；

R 7 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C 1 - 5) アルキルからなる群から選択され；

R 1 2 及び R 1 3 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、アミノ、(C 1 - 1 0) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C 1 - 1 0) アルキル、ハロ (C 1 - 1 0) アルキル、カルボニル (C 1 - 3) アルキル、チオカルボニル (C 1 - 3) アルキル、スルホニル (C 1 - 3) アルキル、スルフィニル (C 1 - 3) アルキル、アミノ (C 1 - 1 0) アルキル、イミノ (C 1 - 3) アルキル、(C 3 - 1 2) シクロアルキル (C 1 - 5) アルキル、ヘテロ (C 3 - 1 2) シクロアルキル (C 1 - 5) アルキル、アリアル (C 1 - 1 0) アルキル、ヘテロアリアル (C 1 - 5) アルキル、(C 9 - 1 2) ビシクロアリアル (C 1 - 5) アルキル、ヘテロ (C 8 - 1 2) ビシクロアリアル (C 1 - 5) アルキル、(C 3 - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C 3 - 1 2) シクロアルキル、(C 9 - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C 3 - 1 2) ビシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、(C 9 - 1 2) ビシクロアリアル及びヘテロ (C 4 - 1 2) ビシクロアリアルからなる群から選択されるか、或いは、R 1 2 及び R 1 3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R 2 5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、アミノ、(C 1 - 1 0) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C 1 - 1 0) アルキル、ハロ (C 1 - 1 0) アルキル、カルボニル (C 1 - 3) アルキル、チオカルボニル (C 1 - 3) アルキル、スルホニル (C 1 - 3) アルキル、スルフィニル (C 1 - 3) アルキル、アミノ (C 1 - 1 0) アルキル、イミノ (C 1 - 3) アルキル、(C 3 - 1 2) シクロアルキル (C 1 - 5) アルキル、ヘテロ (C 3 - 1 2) シクロアルキル (C 1 - 5) アルキル、アリアル (C 1 - 1 0) アルキル、ヘテロアリアル (C 1 - 5) アルキル、(C 9 - 1 2) ビシクロアリアル (C 1 - 5) アルキル、ヘテロ (C 8 - 1 2) ビシクロアリアル (C 1 - 5) アルキル、(C 3 - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C 3 - 1 2) シクロアルキル、(C 9 - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C 3 - 1 2) ビシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、(C 9 - 1 2) ビシクロアリアル及びヘテロ (C 4 - 1 2) ビシクロアリアルからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つの R 2 5 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；及び

R 3 0 及び R 3 1 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C 1 - 1 0) アルコキシ、(C 4 - 1 2) アリアルオキシ、ヘテロ (C 1 - 1 0) アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C 1 - 1 0) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C 1 - 1 0) アルキル、ハロ (C 1 - 1 0) アルキル、ヒドロキシ (C 1 - 1 0) アルキル、カルボニル (C 1 - 1 0) アルキル、チオカルボニル (C 1 - 1 0) アルキル、スルホニル (C 1 - 1 0) アルキル、スルフィニル (C 1 - 1 0) アルキル、アザ (C 1 - 1 0) アルキル、イミノ (C 1 - 1 0) アルキル、(C 3 - 1 2) シクロアルキル (C 1 - 5) アルキル、ヘテロ (C 3 - 1 2) シクロアルキル (C 1 - 1 0) アルキル、アリアル (C 1 - 1 0) アルキル、ヘテロ (C 1 - 1 0) アリアル (C 1 - 5) アルキル、(C 9 - 1 2) ビシクロアリアル (C 1 - 5) アルキル、ヘテロ (C 8 - 1 2) ビシクロアリアル (C 1 - 5) アルキル、ヘテロ (C 1 - 1 0) アルキル、(C 3 - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C 3 - 1 2) シクロアルキル、(C 9 - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C 3 - 1 2) ビシクロアルキル、(C 4 - 1 2) アリアル、ヘテロ (C 1 - 1 0) アリアル、(C 9 - 1 2) ビシクロアリアル及びヘテロ (C 4 - 1 2) ビシクロアリアルからなる群から選択されるか、或いは、R 3 0 及び R 3 1 が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成するか、又は R 3 0 及び Y 5 が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成す

10

20

30

40

50

る。]

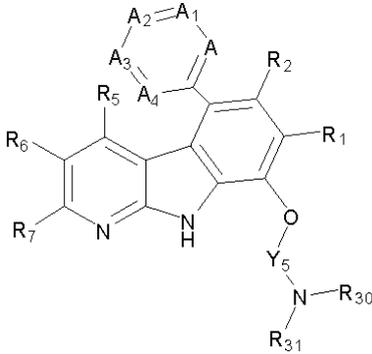
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0229】

さらなる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式：

【0230】

【化40】



【0231】

[式中、

A、A₁、A₂、A₃及びA₄は、それぞれ独立して、C、R₂、R₅及びNからなる群から選択され；

R₁は、-Y₁-R₁₂であり；

R₂は、-Y₂-R₁₃であり；

Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₂若しくはR₁₃と、Y₁若しくはY₂が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

Y₅は、存在しないか、又は、OとY₅が結合しているNとの間の1、2、3、4、5、6、7若しくは8原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉-12)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄-12)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₇は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び(C₁-5)アルキルからなる群から選択され；

R₁₂及びR₁₃は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル

10

20

30

40

50

(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₁₂及びR₁₃が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₂₅は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つのR₂₅が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；及び

R₃₀及びR₃₁は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₃₀及びR₃₁が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成するか、又はR₃₀及びY₅が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成する。]

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【0232】

さらにさらなる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式：

【0233】

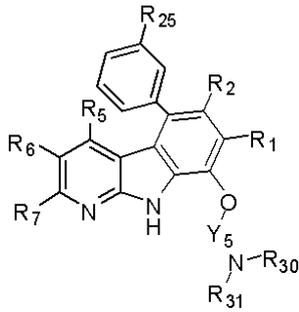
10

20

30

40

【化 4 1】



【 0 2 3 4】

10

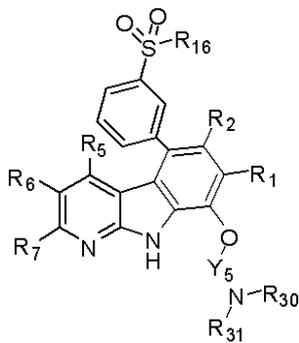
若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【 0 2 3 5】

またさらなる実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式：

【 0 2 3 6】

【化 4 2】



20

【 0 2 3 7】

(式中、

R_{16} は、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される。)

30

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

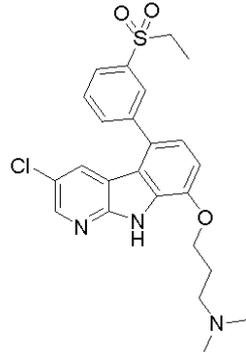
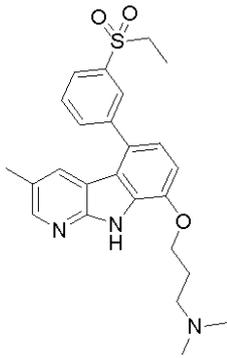
【 0 2 3 8】

別の実施態様においては、本発明のキナーゼ阻害剤は、式：

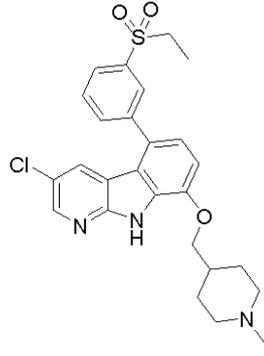
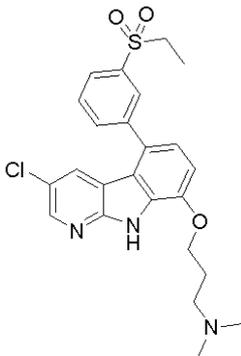
【 0 2 3 9】

40

【化 4 3】

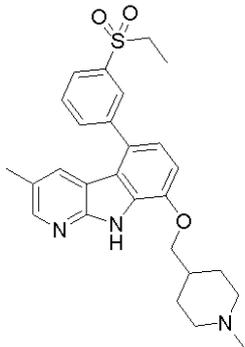


10



及び

20



30

【 0 2 4 0】

若しくは、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグを含む。

【 0 2 4 1】

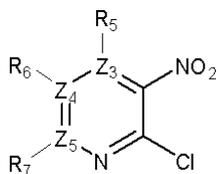
別の局面において、本発明は、本発明の化合物の製造プロセスに関する。一実施態様において、該プロセスは以下を含む：

式：

【 0 2 4 2】

40

【化 4 4】

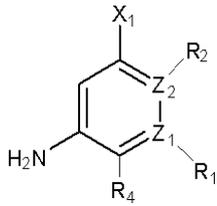


【 0 2 4 3】

を含む化合物を、式：

【 0 2 4 4】

【化 4 5】

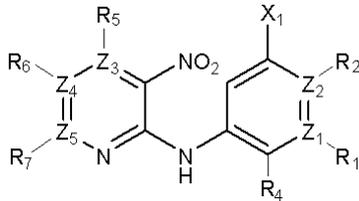


【 0 2 4 5】

を含む化合物と、式：

【 0 2 4 6】

【化 4 6】



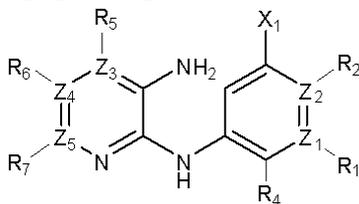
【 0 2 4 7】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第一の反応生成物を、式：

【 0 2 4 8】

【化 4 7】



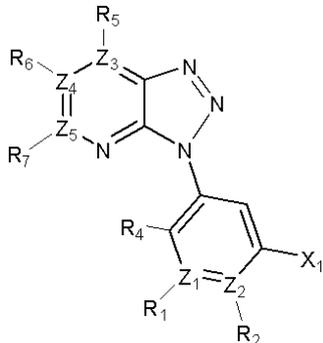
【 0 2 4 9】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第二の反応生成物を、式：

【 0 2 5 0】

【化 4 8】



【 0 2 5 1】

を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第三の反応生成物を、式：

【 0 2 5 2】

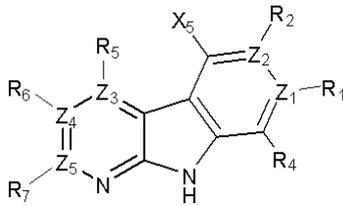
10

20

30

40

【化49】



【0253】

を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程

[式中、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は、それぞれ独立して、C及びNからなる群から選択され；

R₁は-Y₁-R₁₂であるか、又は、Z₁がNの場合にはR₁は存在せず；

R₂は-Y₂-R₁₃であるか、又は、Z₂がNの場合にはR₂は存在せず、或いは、R₁及びR₂が一緒になって環を形成し；

Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₂若しくはR₁₃とY₁若しくはY₂が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₄は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₅)アルキルアミノ、(C₁₋₅)アルキル、ハロ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル及びヘテロ(C₃₋₆)シクロアルキルからなる群から選択され（但し、R₄は、結合している原子がNの場合は存在しない）；

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択され（但し、R₅及びR₆は、それぞれ、結合している原子がNの場合は存在しない）；

R₇は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び(C₁₋₅)アルキルからなる群から選択され（但し、R₇は、結合している原子がNの場合は存在しない）；

R₁₂及びR₁₃は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アル

10

20

30

40

50

キル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₁₂ 及び R₁₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；及び

X₁ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アザアルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択される。]

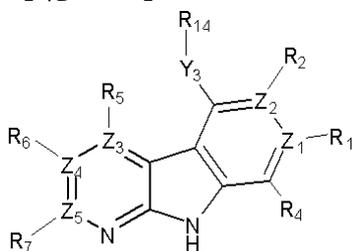
【0254】

上記の実施態様の1つの変形において、該プロセスはさらに以下を含む：

該第四の反応生成物を、式：

【0255】

【化50】



【0256】

[式中、

Y₃ は、存在しないか、又は、R₁₄ と Y₃ が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；及び

R₁₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シク

10

20

30

40

50

ロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択される。] を含む化合物を形成する条件下で処理する工程。

【0257】

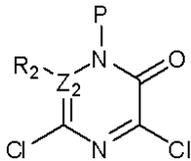
別の実施態様において、該プロセスは以下を含む：

式：

10

【0258】

【化51】



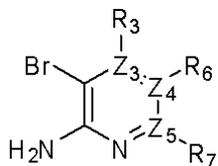
【0259】

を含む化合物を、式：

【0260】

【化52】

20



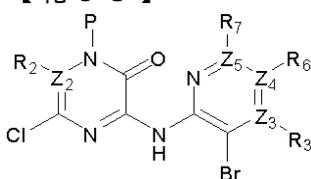
【0261】

を含む化合物と、式：

【0262】

【化53】

30



【0263】

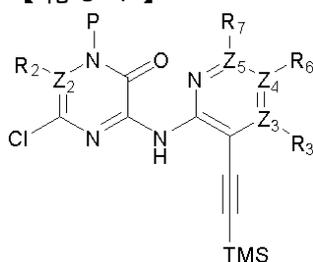
を含む第一の反応生成物を形成する条件下で反応する工程；

該第一の反応生成物を、式：

【0264】

【化54】

40



【0265】

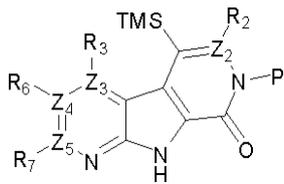
を含む第二の反応生成物を形成する条件下で、エチニルトリメチルシランと反応させる工程；

該第二の反応生成物を、式：

50

【 0 2 6 6 】

【 化 5 5 】



【 0 2 6 7 】

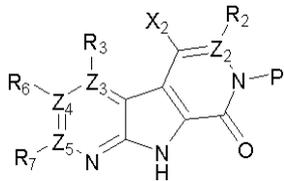
を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第三の反応生成物を、式：

10

【 0 2 6 8 】

【 化 5 6 】



【 0 2 6 9 】

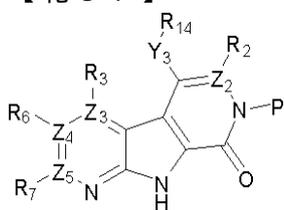
を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第四の反応生成物を、式：

20

【 0 2 7 0 】

【 化 5 7 】



【 0 2 7 1 】

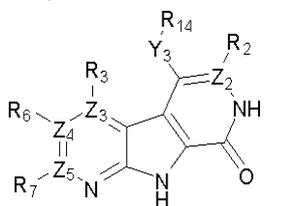
を含む第五の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第五の反応生成物を、式：

30

【 0 2 7 2 】

【 化 5 8 】



【 0 2 7 3 】

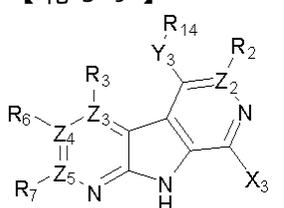
を含む第六の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第六の反応生成物を、式：

40

【 0 2 7 4 】

【 化 5 9 】



50

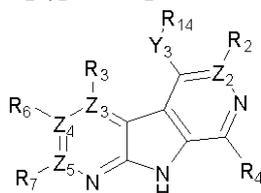
【0275】

を含む第七の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；及び

該第七の反応生成物を、式：

【0276】

【化60】



10

【0277】

を含む化合物を形成する条件下で処理する工程

[式中、

Z_2 、 Z_3 、 Z_4 及び Z_5 は、それぞれ独立して、C 及び N からなる群から選択され；

R_2 は $-Y_2 - R_{13}$ であるか、又は、 Z_2 が N の場合には R_2 は存在せず；

Y_2 及び Y_3 は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、 R_{13} 若しくは R_{14} と Y_2 若しくは Y_3 が結合している環との間の 1 若しくは 2 原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル及びヘテロ (C_{3-6}) シクロアルキルからなる群から選択され（但し、 R_4 は、結合している原子が N の場合は存在しない）；

20

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され（但し、 R_5 及び R_6 は、それぞれ、結合している原子が N の場合は存在しない）；

30

40

R_{13} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ $($

50

C₈₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリアルからなる群から選択され；

R₁₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリアル (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリアルからなる群から選択され；

P は、保護基であり；及び

X₂ 及び X₃ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリアルオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アザアルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリアル (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリアル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリアル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリアルからなる群から選択される。]。

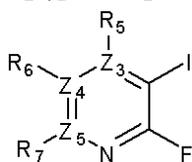
【0278】

さらに別の実施態様において、該プロセスは以下を含む：

式：

【0279】

【化61】



【0280】

を含む化合物を、式：

【0281】

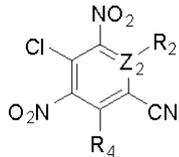
10

20

30

40

【化 6 2】

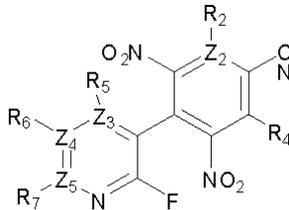


【 0 2 8 2】

を含む化合物と、式：

【 0 2 8 3】

【化 6 3】



10

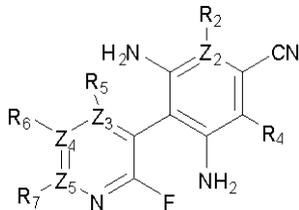
【 0 2 8 4】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で反応する工程；

該第一の反応生成物を、式：

【 0 2 8 5】

【化 6 4】



20

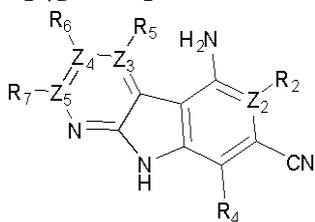
【 0 2 8 6】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第二の反応生成物を、式：

【 0 2 8 7】

【化 6 5】



30

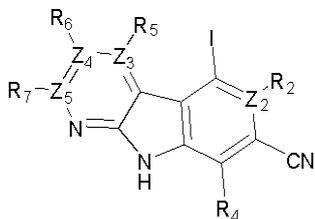
【 0 2 8 8】

を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第三の反応生成物を、式：

【 0 2 8 9】

【化 6 6】



40

【 0 2 9 0】

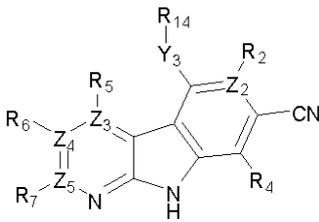
を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

50

該第四の反応生成物を、式：

【0291】

【化67】



【0292】

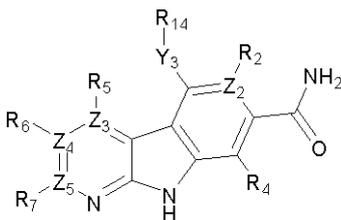
10

を含む第五の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；及び

該第五の反応生成物を、式：

【0293】

【化68】



20

【0294】

を含む化合物を形成する条件下で処理する工程

[式中、

Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は、それぞれ独立して、C及びNからなる群から選択され；

R₂は-Y₂-R₁₃であるか、又は、Z₂がNの場合にはR₂は存在せず；

Y₂及びY₃は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₃若しくはR₁₄とY₂若しくはY₃が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

30

R₄は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₅)アルキルアミノ、(C₁₋₅)アルキル、ハロ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル及びヘテロ(C₃₋₆)シクロアルキルからなる群から選択され（但し、R₄は、結合している原子がNの場合は存在しない）；

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択され（但し、R₅及びR₆は、それぞれ、結合している原子がNの場合は存在しない

40

50

) ;

R₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択され (但し、R₇ は、結合している原子がNの場合は存在しない) ;

R₁₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され ; 及び

R₁₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択される。]

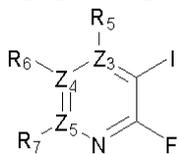
【0295】

また別の実施態様において、該プロセスは以下を含む :

式 :

【0296】

【化69】

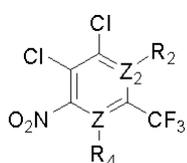


【0297】

を含む化合物を、式 :

【0298】

【化70】



【0299】

を含む化合物と、式 :

【0300】

10

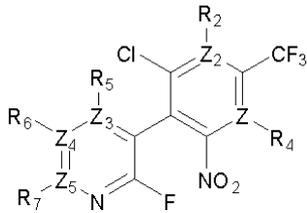
20

30

40

50

【化 7 1】



【 0 3 0 1】

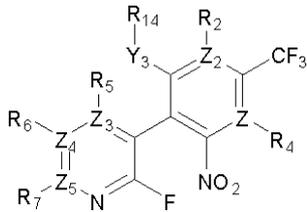
を含む第一の反応生成物を形成する条件下で反応する工程；

該第一の反応生成物を、式：

10

【 0 3 0 2】

【化 7 2】



【 0 3 0 3】

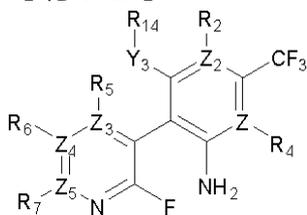
を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第二の反応生成物を、式：

20

【 0 3 0 4】

【化 7 3】



【 0 3 0 5】

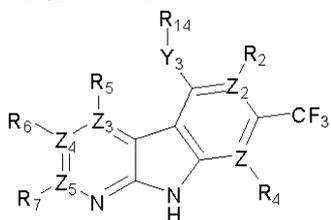
を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第三の反応生成物を、式：

30

【 0 3 0 6】

【化 7 4】



【 0 3 0 7】

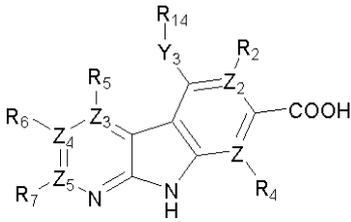
を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第四の反応生成物を、式：

40

【 0 3 0 8】

【化75】



【0309】

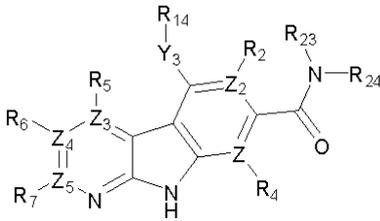
を含む第五の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；及び

該第五の反応生成物を、式： $\text{HN R}_2 \text{ R}_3 \text{ R}_4$ を含む化合物と、式：

10

【0310】

【化76】



【0311】

を含む化合物を形成する条件下で反応させる工程

20

[式中、

Z_2 、 Z_3 、 Z_4 及び Z_5 は、それぞれ独立して、C及びNからなる群から選択され；

R_2 は $-Y_2-R_3$ であるか、又は、 Z_2 がNの場合には R_2 は存在せず；

Y_2 及び Y_3 は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、 R_3 若しくは R_4 と R_2 若しくは Y_3 が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル及びヘテロ (C_{3-6}) シクロアルキルからなる群から選択され（但し、 R_4 は、結合している原子がNの場合は存在しない）；

30

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ピシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ピシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ピシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ピシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ピシクロアリールからなる群から選択され（但し、 R_5 及び R_6 は、それぞれ、結合している原子がNの場合は存在しない）；

40

R_7 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及

50

び (C₁₋₅) アルキルからなる群から選択され (但し、R₇ は、結合している原子が N の場合は存在しない) ;

R₁₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され ;

10

R₁₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され ; 及び

20

R₂₃ 及び R₂₄ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₂₃ 及び R₂₄ が一緒になって環を形成する。]。

30

【0312】

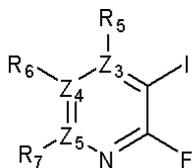
別の実施態様において、該プロセスは以下を含む :

式 :

40

【0313】

【化77】



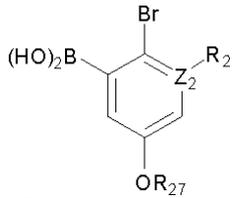
【0314】

を含む化合物を、式 :

【0315】

50

【化78】

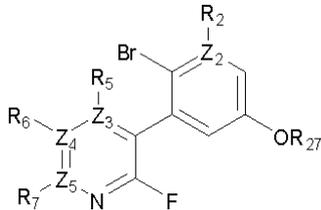


【0316】

を含む化合物と、式：

【0317】

【化79】



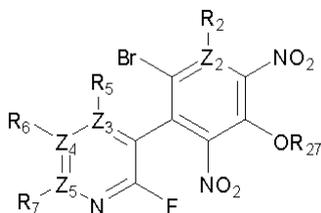
【0318】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で反応する工程；

該第一の反応生成物を、式：

【0319】

【化80】



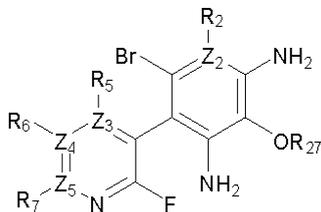
【0320】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第二の反応生成物を、式：

【0321】

【化81】



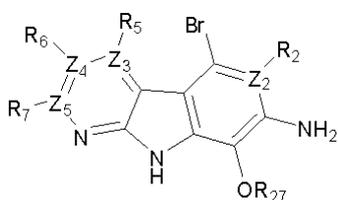
【0322】

を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第三の反応生成物を、式：

【0323】

【化82】



【0324】

を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；及び

10

20

30

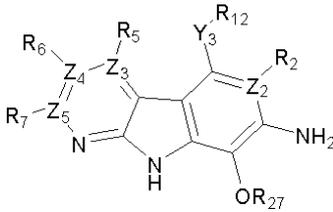
40

50

該第四の反応生成物を、式：

【0325】

【化83】



【0326】

10

を含む第五の反応生成物を形成する条件下で処理する工程

[式中、

Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は、それぞれ独立して、C及びNからなる群から選択され；

R₂は-Y₂-R₁₃であるか、又は、Z₂がNの場合にはR₂は存在せず；

Y₂及びY₃は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₃若しくはR₁₄とY₂若しくはY₃が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され、(但し、R₅及びR₆は、それぞれ、結合している原子がNの場合には存在しない)；

20

30

R₇は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び(C₁₋₅)アルキルからなる群から選択され、(但し、R₇は、結合している原子がNの場合には存在しない)；

R₁₃は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され；及び

40

R₂₇は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、

50

ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリーロキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリーロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーロ(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリーロ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーロ、(C₉₋₁₂)ピシクロアリーロ及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリーロからなる群から選択される。]

10

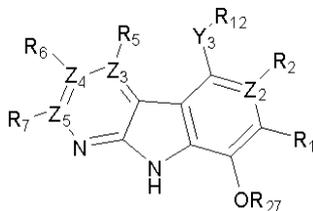
【0327】

上記の実施態様の1つの変形において、該プロセスはさらに、該第五の反応生成物を、式：

【0328】

20

【化84】



【0329】

[式中、

R₁は、-Y₁-R₁₂であり；

30

Y₁は、存在しないか、又は、R₁₂とY₁が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；及び

R₁₂は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリーロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、アリーロ、ヘテロアリーロ、(C₉₋₁₂)ピシクロアリーロ及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリーロからなる群から選択される。]

40

を含む化合物を形成する条件下で処理する工程を含む。

【0330】

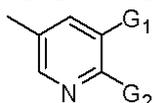
さらに別の実施態様において、該プロセスは以下を含む：

式：

50

【 0 3 3 1 】

【 化 8 5 】

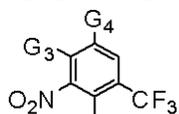


【 0 3 3 2 】

を含む化合物を、式：

【 0 3 3 3 】

【 化 8 6 】



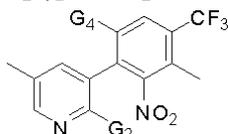
10

【 0 3 3 4 】

を含む化合物と、式：

【 0 3 3 5 】

【 化 8 7 】



20

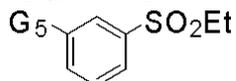
【 0 3 3 6 】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で反応する工程；

該第一の反応生成物を、式：

【 0 3 3 7 】

【 化 8 8 】



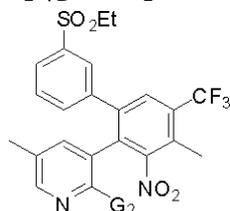
【 0 3 3 8 】

を含む化合物と、式：

【 0 3 3 9 】

30

【 化 8 9 】



【 0 3 4 0 】

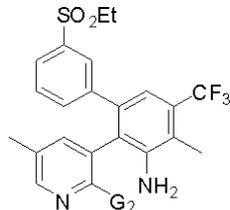
を含む第二の反応生成物を形成する条件下で反応する工程；

該第二の反応生成物を、式：

40

【 0 3 4 1 】

【 化 9 0 】



【 0 3 4 2 】

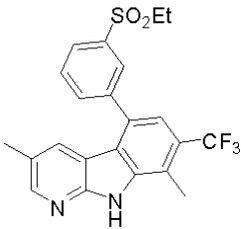
を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

50

該第三の反応生成物を、式：

【0343】

【化91】



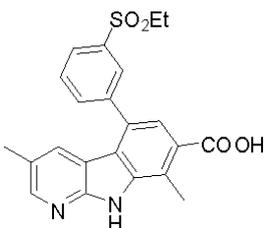
【0344】

を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第四の反応生成物を、式：

【0345】

【化92】



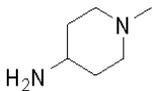
【0346】

を含む第五の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；及び

該第五の反応生成物を、式：

【0347】

【化93】

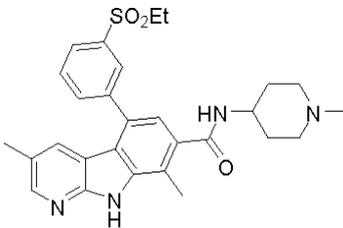


【0348】

を含む化合物と、式：

【0349】

【化94】



【0350】

を含む第六の反応生成物を形成する条件下で反応する工程

(式中、

G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 及び G_5 は、それぞれ独立して、脱離基である。)。

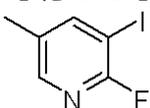
【0351】

また別の実施態様において、該プロセスは以下を含む：

式：

【0352】

【化95】



10

20

30

40

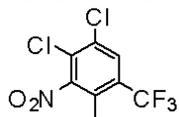
50

【 0 3 5 3 】

を含む化合物を、式：

【 0 3 5 4 】

【 化 9 6 】

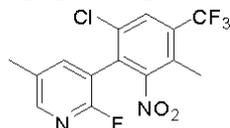


【 0 3 5 5 】

を含む化合物と、式：

【 0 3 5 6 】

【 化 9 7 】



10

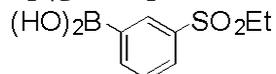
【 0 3 5 7 】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で反応する工程；

該第一の反応生成物を、式：

【 0 3 5 8 】

【 化 9 8 】



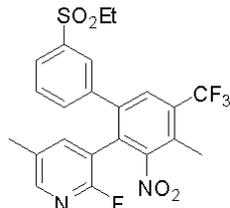
20

【 0 3 5 9 】

を含む化合物と、式：

【 0 3 6 0 】

【 化 9 9 】



30

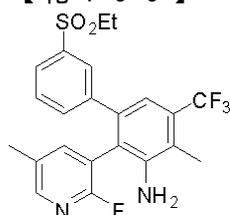
【 0 3 6 1 】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で反応する工程；

該第二の反応生成物を、式：

【 0 3 6 2 】

【 化 1 0 0 】



40

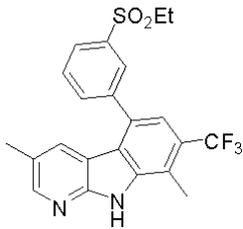
【 0 3 6 3 】

を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第三の反応生成物を、式：

【 0 3 6 4 】

【化 1 0 1】



【 0 3 6 5 】

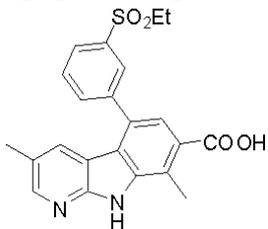
を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第四の反応生成物を、式：

10

【 0 3 6 6 】

【化 1 0 2】



【 0 3 6 7 】

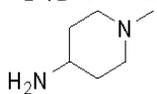
を含む第五の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；及び

該第五の反応生成物を、式：

20

【 0 3 6 8 】

【化 1 0 3】

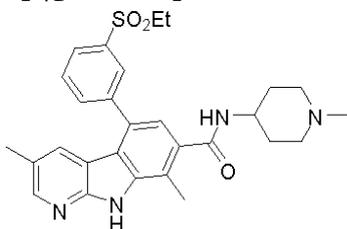


【 0 3 6 9 】

を含む化合物と、式：

【 0 3 7 0 】

【化 1 0 4】



【 0 3 7 1 】

を含む第六の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程。

【 0 3 7 2 】

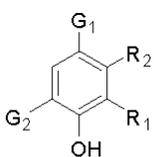
さらなる実施態様において、該プロセスは以下を含む：

式：

40

【 0 3 7 3 】

【化 1 0 5】



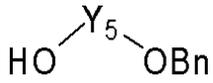
【 0 3 7 4 】

を含む化合物を、式：

【 0 3 7 5 】

50

【化 1 0 6】



【 0 3 7 6】

を含む化合物と、式：

【 0 3 7 7】

【化 1 0 7】



10

【 0 3 7 8】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第一の反応生成物を、式：

【 0 3 7 9】

【化 1 0 8】



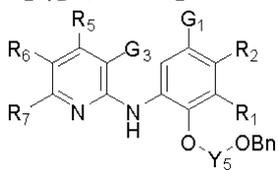
20

【 0 3 8 0】

を含む化合物と、式：

【 0 3 8 1】

【化 1 0 9】



30

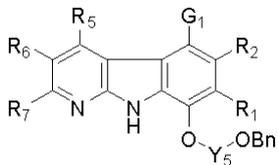
【 0 3 8 2】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第二の反応生成物を、式：

【 0 3 8 3】

【化 1 1 0】



40

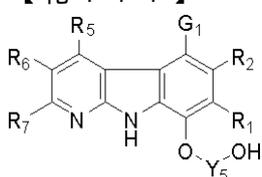
【 0 3 8 4】

を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第三の反応生成物を、式：

【 0 3 8 5】

【化 1 1 1】



50

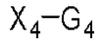
【 0 3 8 6】

を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第四の反応生成物を、式：

【0387】

【化112】

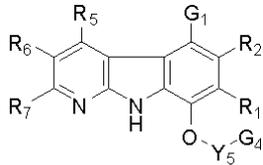


【0388】

を含む化合物と、式：

【0389】

【化113】



10

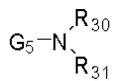
【0390】

を含む第五の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第五の反応生成物を、式：

【0391】

【化114】



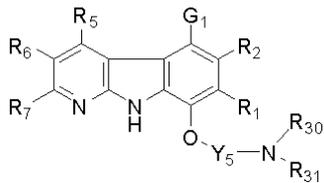
20

【0392】

を含む化合物と、式：

【0393】

【化115】



30

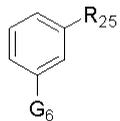
【0394】

を含む第六の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；及び

該第六の反応生成物を、式：

【0395】

【化116】

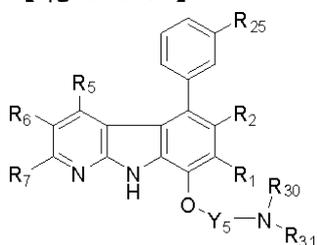


【0396】

を含む化合物と、式：

【0397】

【化117】



40

【0398】

50

を含む第七の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程

[式中、

Y_5 は、存在しないか、又は、Oと Y_5 が結合しているNとの間の1、2、3、4、5、6、7若しくは8原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R_1 は、 $-Y_1-R_{12}$ であり；

R_2 は、 $-Y_2-R_{13}$ であり；

Y_1 及び Y_2 は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、 R_{12} 若しくは R_{13} と Y_1 若しくは Y_2 が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

10

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリーロ (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーロ (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ピシクロアリーロ (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ピシクロアリーロ (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ピシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ピシクロアルキル、アリーロ、ヘテロアリーロ、 (C_{9-12}) ピシクロアリーロ及びヘテロ (C_{4-12}) ピシクロアリーロからなる群から選択され；

20

R_7 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され；

R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリーロ (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーロ (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ピシクロアリーロ (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ピシクロアリーロ (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ピシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ピシクロアルキル、アリーロ、ヘテロアリーロ、 (C_{9-12}) ピシクロアリーロ及びヘテロ (C_{4-12}) ピシクロアリーロからなる群から選択されるか、或いは、 R_{12} 及び R_{13} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

30

40

R_{25} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリーロ (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーロ (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ピシクロアリーロ (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ピシクロアリーロ (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ピシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ピシクロアルキル、アリーロ、ヘテロアリーロ、 (C_{9-12}) ピシクロアリーロ及びヘテロ (C_{4-12}) ピシクロアリーロからなる群から選択されるか、或いは、 R_{12} 及び R_{13} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

50

C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、任意の2つのR₂₅が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₃₀及びR₃₁は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₃₀及びR₃₁が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成するか、又はR₃₀及びY₅が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成し；及び

X₄、G₁、G₂、G₃、G₄、G₅及びG₆は、それぞれ独立して、脱離基である。]

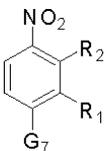
【0399】

さらにさらなる実施態様において、該プロセスは以下を含む：

式：

【0400】

【化118】

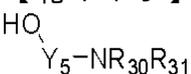


【0401】

を含む化合物を、式：

【0402】

【化119】

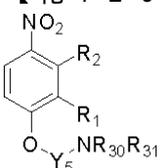


【0403】

を含む化合物と、式：

【0404】

【化120】



10

20

30

40

50

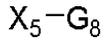
【 0 4 0 5 】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で反応する工程；

該第一の反応生成物を、式：

【 0 4 0 6 】

【 化 1 2 1 】

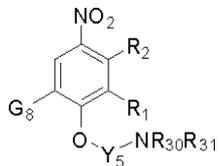


【 0 4 0 7 】

を含む化合物と、式：

【 0 4 0 8 】

【 化 1 2 2 】



10

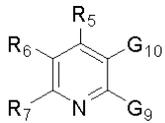
【 0 4 0 9 】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第二の反応生成物を、式：

【 0 4 1 0 】

【 化 1 2 3 】



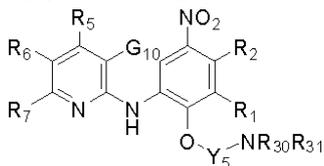
20

【 0 4 1 1 】

を含む化合物と、式：

【 0 4 1 2 】

【 化 1 2 4 】



30

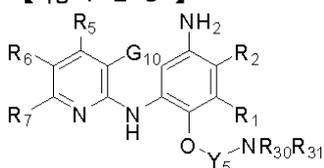
【 0 4 1 3 】

を含む第三の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第三の反応生成物を、式：

【 0 4 1 4 】

【 化 1 2 5 】



40

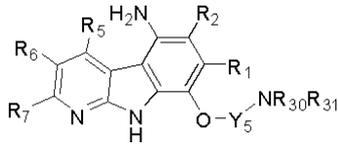
【 0 4 1 5 】

を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第四の反応生成物を、式：

【 0 4 1 6 】

【化 1 2 6】



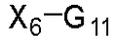
【0 4 1 7】

を含む第五の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第五の反応生成物を、式：

【0 4 1 8】

【化 1 2 7】

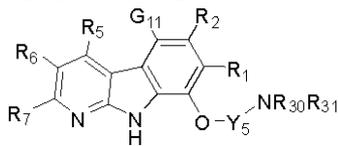


【0 4 1 9】

を含む化合物と、式：

【0 4 2 0】

【化 1 2 8】



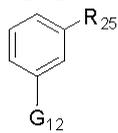
【0 4 2 1】

を含む第六の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；及び

該第六の反応生成物を、式：

【0 4 2 2】

【化 1 2 9】

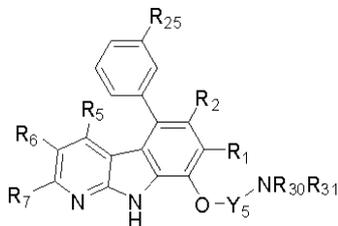


【0 4 2 3】

を含む化合物と、式：

【0 4 2 4】

【化 1 3 0】



【0 4 2 5】

を含む第七の反応生成物を形成する条件下で反応させる工程

[式中、

Y₅ は、存在しないか、又は、OとY₅が結合しているNとの間の1、2、3、4、5、6、7若しくは8原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₁ は、-Y₁-R₁₂であり；

R₂ は、-Y₂-R₁₃であり；

Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₂若しくはR₁₃とY₁若しくはY₂が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

10

20

30

40

50

R₅ 及び R₆ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリーロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリーロ、ヘテロアリーロ、(C₉₋₁₂)ビシクロアリーロ及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリーロからなる群から選択され；

10

R₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び(C₁₋₅)アルキルからなる群から選択され；

R₁₂ 及び R₁₃ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリーロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリーロ、ヘテロアリーロ、(C₉₋₁₂)ビシクロアリーロ及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリーロからなる群から選択されるか、或いは、R₁₂ 及び R₁₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

20

30

R₂₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリーロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリーロ(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリーロ、ヘテロアリーロ、(C₉₋₁₂)ビシクロアリーロ及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリーロからなる群から選択され；

40

R₃₀ 及び R₃₁ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリーロキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、ス

50

ルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリー (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリー (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリー (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリー及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリーからなる群から選択されるか、或いは、R₃₀ 及び R₃₁ が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成し、又は R₃₀ 及び Y₅ が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成し；及び

10

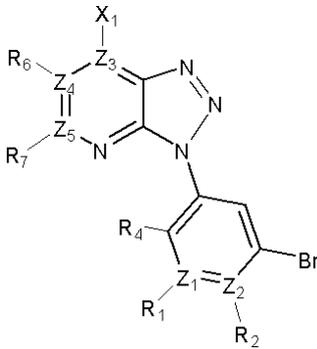
X₅、X₆、G₇、G₈、G₉、G₁₀、G₁₁ 及び G₁₂ は、それぞれ独立して、脱離基である。]

【0426】

さらに別の局面において、本発明は、本発明の化合物を調製するのに有用な化合物に関する。1つの実施態様において、このような化合物は式：

【0427】

【化131】



20

【0428】

[式中、

30

X₁ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アザアルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリー (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリー (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリー (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリー及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリーからなる群から選択され；

40

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄ 及び Z₅ は、それぞれ独立して、C 及び N からなる群から選択され；

R₁ は -Y₁-R₁₂ であるか、又は、Z₁ が N の場合には R₁ は存在せず；

50

R_2 は $-Y_2-R_{13}$ であるか、又は、 Z_2 が N の場合には R_2 は存在せず、或いは、 R_1 及び R_2 が一緒になって環を形成し；

Y_1 及び Y_2 は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、 R_{12} 若しくは R_{13} と Y_1 若しくは Y_2 が結合している環との間の 1 若しくは 2 原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-5}) アルキル、アリー (C_{1-5}) アルキル、ヘテロアリー (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル及びヘテロ (C_{3-6}) シクロアルキルからなる群から選択され（但し、 R_4 は、結合している原子が N の場合は存在しない）；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリー (C_{1-10}) オキシ、ヘテロアリー (C_{1-10}) オキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリー (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリー (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリー (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリー (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリー、ヘテロアリー、 (C_{9-12}) ビシクロアリー及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーからなる群から選択され（但し、 R_6 は、結合している原子が N の場合は存在しない）；

R_7 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され（但し、 R_7 は、結合している原子が N の場合は存在しない）；及び

R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリー (C_{1-10}) オキシ、ヘテロアリー (C_{1-10}) オキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリー (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリー (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリー (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリー (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリー、ヘテロアリー、 (C_{9-12}) ビシクロアリー及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーからなる群から選択されるか、或いは、 R_{12} 及び R_{13} が一緒になって置換又は非置換の環を形成する。]

を含む。

【0429】

別の実施態様において、このような化合物は式：

【0430】

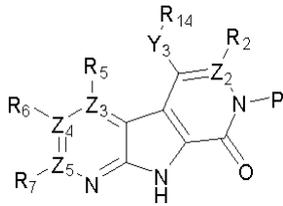
10

20

30

40

【化 1 3 2】



【 0 4 3 1】

[式 中、

Z₂、Z₃、Z₄ 及び Z₅ は、それぞれ独立して、C 及び N からなる群から選択され；

R₂ は - Y₂ - R₁₃ であるか、又は、Z₂ が N の場合には R₂ は存在せず；

Y₂ 及び Y₃ は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₃ 若しくは R₁₄ と Y₂ 若しくは Y₃ が結合している環との間の 1 若しくは 2 原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₅ 及び R₆ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され（但し、R₅ 及び R₆ は、それぞれ、結合している原子が N の場合は存在しない）；

R₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C₁₋₅) アルキルからなる群から選択され（但し、R₇ は、結合している原子が N の場合は存在しない）；

R₁₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₁₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アル

10

20

30

40

50

キル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；及び

P は、保護基である。]

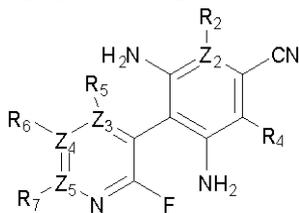
を含む。

【0432】

さらに別の実施態様において、このような化合物は式：

【0433】

【化133】



【0434】

[式中、

Z₂、Z₃、Z₄ 及び Z₅ は、それぞれ独立して、C 及び N からなる群から選択され；

R₂ は -Y₂-R₁₃ であるか、又は、Z₂ が N の場合には R₂ は存在せず；

Y₂ は、存在しないか、又は、R₁₃ と Y₂ が結合している環との間の 1 若しくは 2 原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₅) アルキルアミノ、(C₁₋₅) アルキル、ハロ (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₆) シクロアルキル及びヘテロ (C₃₋₆) シクロアルキルからなる群から選択され、(但し、R₄ は、結合している原子が N の場合は存在しない)；

R₅ 及び R₆ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され (但し、R₅ 及び R₆ は、それぞれ、結合している原子が N の場合は存在しない)；

10

20

30

40

50

R₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び(C₁₋₅)アルキルからなる群から選択され(但し、R₇は、結合している原子がNの場合は存在しない)；及び

R₁₋₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択される。]を含む。

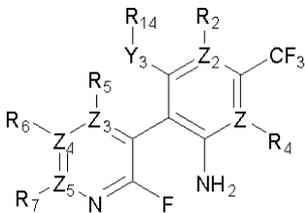
10

【0435】

また別の実施態様において、このような化合物は式：

【0436】

【化134】



【0437】

[式中、

Z、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は、それぞれ独立して、C及びNからなる群から選択され；

30

R₂は-Y₂-R₁₋₃であるか、又は、Z₂がNの場合にはR₂は存在せず；

Y₂及びY₃は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₋₃若しくはR₁₋₄とY₂若しくはY₃が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー(ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される)であり；

R₄は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₅)アルキルアミノ、(C₁₋₅)アルキル、ハロ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル及びヘテロ(C₃₋₆)シクロアルキルからなる群から選択され(但し、R₄は、結合している原子がNの場合は存在しない)；

40

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、

50

ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され (但し、R₅ 及び R₆ は、それぞれ、結合している原子が N の場合は存在しない) ;

R₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C₁₋₅) アルキルからなる群から選択され (但し、R₇ は、結合している原子が N の場合は存在しない) ;

R₁₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され ; 及び

R₁₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択される。]

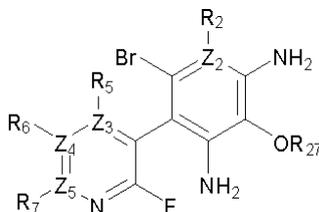
を含む。

【0438】

別の実施態様において、このような化合物は式 :

【0439】

【化135】



【0440】

[式中、

10

20

30

40

50

Z_2 、 Z_3 、 Z_4 及び Z_5 は、それぞれ独立して、C 及び N からなる群から選択され；

R_2 は - Y_2 - R_{13} であるか、又は、 Z_2 が N の場合には R_2 は存在せず；

Y_2 は、存在しないか、又は、 R_{13} と Y_2 が結合している環との間の 1 若しくは 2 原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され（但し、 R_5 及び R_6 は、それぞれ、結合している原子が N の場合は存在しない）；

R_7 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され（但し、 R_7 は、結合している原子が N の場合は存在しない）；

R_{13} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；及び

R_{27} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリーロキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アザアルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、

10

20

30

40

50

C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択される。]

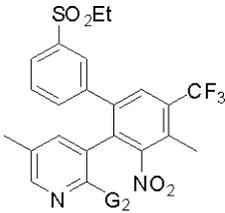
を含む。

【0441】

さらに別の実施態様において、このような化合物は式：

【0442】

【化136】



10

【0443】

(式中、

G₂ は、脱離基である。)

を含む。

【0444】

また別の実施態様において、このような化合物は式：

20

【0445】

【化137】



【0446】

(式中、

G₂ は、脱離基である。)

を含む。

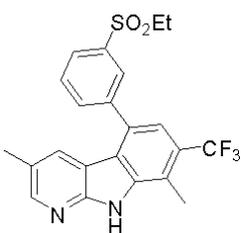
30

【0447】

さらなる実施態様において、このような化合物は式：

【0448】

【化138】



40

【0449】

を含む。

【0450】

さらにさらなる実施態様において、このような化合物は式：

【0451】

【化 1 3 9】



【 0 4 5 2 】

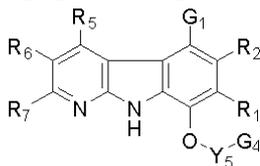
を含む。

【 0 4 5 3 】

またさらなる実施態様において、このような化合物は式：

【 0 4 5 4 】

【化 1 4 0】



【 0 4 5 5 】

[式中、

Y₅ は、存在しないか、又は、OとY₅ が結合しているNとの間の1、2、3、4、5、6、7若しくは8原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₁ は、-Y₁-R₁₂ であり；

R₂ は、-Y₂-R₁₃ であり；

Y₁ 及びY₂ は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₂ 若しくはR₁₃ とY₁ 若しくはY₂ が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₅ 及びR₆ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び(C₁₋₅)アルキルからなる群から選択され；

R₁₂ 及びR₁₃ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル

10

20

30

40

50

(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₁₂及びR₁₃が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；及び

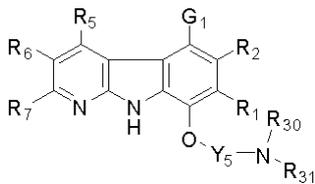
G₁及びG₄は、各々独立して遊離基である。]

【0456】

別の実施態様において、このような化合物は式：

【0457】

【化141】



【0458】

[式中、

Y₅は、存在しないか、又は、OとY₅が結合しているNとの間の1、2、3、4、5、6、7若しくは8原子分離を提供するリンカー(ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される)であり；

R₁は、-Y₁-R₁₂であり；

R₂は、-Y₂-R₁₃であり；

Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₂若しくはR₁₃とY₁若しくはY₂が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー(ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される)であり；

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₇は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び(C₁₋₅)アルキルからなる群から選択され；

R₁₂及びR₁₃は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ルオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₁₂及びR₁₃が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₃₀及びR₃₁は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₃₀及びR₃₁が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成し、又はR₃₀及びY₅が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成し；及び

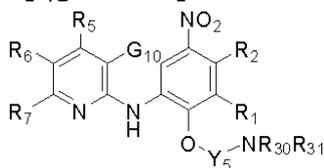
G₁は、脱離基である。]
を含む。

【0459】

さらに別の実施態様において、このような化合物は式：

【0460】

【化142】



【0461】

[式中、

Y₅は、存在しないか、又は、OとY₅が結合しているNとの間の1、2、3、4、5、6、7若しくは8原子の分離を提供するリンカー(ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される)であり；

R₁は、-Y₁-R₁₂であり；

R₂は、-Y₂-R₁₃であり；

Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₂若しくはR₁₃とY

10

20

30

40

50

₁ 若しくは Y₂ が結合している環との間の 1 若しくは 2 原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₅ 及び R₆ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリーロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリーロキシ (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーロキシ (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリーロキシ (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーロキシ及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリーロキシからなる群から選択され；

R₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C₁₋₅) アルキルからなる群から選択され；

R₁₂ 及び R₁₃ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリーロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリーロキシ (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーロキシ (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリーロキシ (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーロキシ及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリーロキシからなる群から選択されるか、或いは、R₁₂ 及び R₁₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₃₀ 及び R₃₁ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリーロキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリーロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリーロキシ (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーロキシ (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリーロキシ (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリーロキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリーロキシ、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーロキシ及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリーロキシからなる群から選択されるか、或いは、R₃₀ 及び R₃₁ が一緒になって置換若しくは非置換

10

20

30

40

50

の環を形成するか、又は R_{30} 及び Y_5 が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成し
 ; 及び

G_{10} は、脱離基である。]

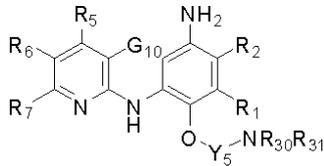
を含む。

【0462】

また別の実施態様において、このような化合物は式：

【0463】

【化143】



10

【0464】

[式中、

Y_5 は、存在しないか、又は、 O と Y_5 が結合している N との間の 1、2、3、4、5、6、7 若しくは 8 原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R_1 は、 $-Y_1-R_{12}$ であり；

R_2 は、 $-Y_2-R_{13}$ であり；

20

Y_1 及び Y_2 は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、 R_{12} 若しくは R_{13} と Y_1 若しくは Y_2 が結合している環との間の 1 若しくは 2 原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

R_7 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され；

40

R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、

50

(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビスシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₁₂及びR₁₃が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₃₀及びR₃₁は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビスシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビスシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビスシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₃₀及びR₃₁が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成し、又はR₃₀及びY₅が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成し；及び

10

20

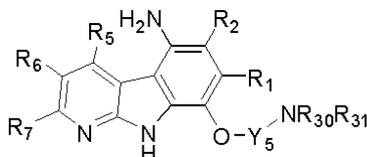
G₁₀は、脱離基である。]
を含む。

【0465】

さらなる実施態様において、このような化合物は式：

【0466】

【化144】



30

【0467】

[式中、

Y₅は、存在しないか、又は、OとY₅が結合しているNとの間の1、2、3、4、5、6、7若しくは8原子分離を提供するリンカー(ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される)であり；

R₁は、-Y₁-R₁₂であり；

R₂は、-Y₂-R₁₃であり；

40

Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₂若しくはR₁₃とY₁若しくはY₂が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー(ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される)であり；

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル

50

、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_7 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され；

R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、 R_{12} 及び R_{13} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_{30} 及び R_{31} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、 R_{30} 及び R_{31} が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成するか、又は R_{30} 及び Y_5 が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成する。]

を含む。

【0468】

さらにさらなる実施態様において、このような化合物は式：

【0469】

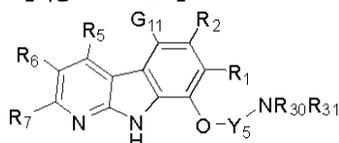
10

20

30

40

【化 1 4 5】



【 0 4 7 0】

[式中、

Y₅ は、存在しないか、又は、OとY₅が結合しているNとの間の1、2、3、4、5、6、7若しくは8原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₁ は、-Y₁-R₁₂であり；

R₂ は、-Y₂-R₁₃であり；

Y₁及びY₂は、それぞれ独立して、存在しないか、又は、R₁₂若しくはR₁₃とY₁若しくはY₂が結合している環との間の1若しくは2原子分離を提供するリンカー（ここで、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）であり；

R₅及びR₆は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₇は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ及び(C₁₋₅)アルキルからなる群から選択され；

R₁₂及びR₁₃は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₁₂及びR₁₃が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₃₀及びR₃₁は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、

(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₃₀及びR₃₁が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成し、又はR₃₀及びY₅が一緒になって置換若しくは非置換の環を形成し；及び

G₁₁は、脱離基である。]
を含む。

【0471】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の一変形において、AはCR₂₅である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、A₁はCR₂₅である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、A₂はCR₂₅である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、A₃はCR₂₅である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、A₄はCR₂₅である。

【0472】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、Y₁は、-CH₂-、-NH-、-O-及び-S-からなる群から選択される。

【0473】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、Y₁は、-O-、-(CR₁₉R₂₀)_m-、-NR₂₁-、-S-及び-S-CH₂-からなる群から選択され；mは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；R₁₉及びR₂₀は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₁₉及びR₁₂が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；かつ、R₂₁は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スル

10

20

30

40

50

フィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₂₁ 及び R₁₂ が一緒になって置換又は非置換の環を形成する。

【0474】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の变形において、Y₁ は、-C(O)-NR₂₃- であり；かつ、R₂₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₂₃ 及び R₁₂ が一緒になって置換又は非置換の環を形成する。

【0475】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる变形において、Y₁ は、-C(O)-O- である。

【0476】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる变形において、Y₁ は、-NR₂₃-C(O)- であり；かつ、R₂₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか、或いは、R₂₃ 及び R₁₂ が一緒になって環を形成する。

【0477】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまたさらなる变形において、Y₂ は、-CH₂-、-NH-、-O- 及び -S- からなる群から選択される。

【0478】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の变形において、Y₂ は、-O-、-(CR₁₉R₂₀)_m-、-NR₂₁-、-S- 及び -S-CH₂- からなる群から選択され；mは、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；R₁₉ 及び R₂₀ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロア

10

20

30

40

50

リール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリアル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリアルからなる群から選択されるか、或いは、R₁₉ 及び R₁₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；かつ、R₂₁ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリアル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリアルからなる群から選択されるか、或いは、R₂₁ 及び R₁₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成する。

10

20

【0479】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、Y₃ は、-CH₂-、-NH-、-O- 及び -S- からなる群から選択される。

【0480】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、Y₃ は、-O-、-(CR₁₉R₂₀)_m-、-NR₂₁-、-S- 及び -S-CH₂- からなる群から選択され；mは、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；R₁₉ 及び R₂₀ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリアル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリアルからなる群から選択され；かつ、R₂₁ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリアル (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘ

30

40

50

テロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

【0481】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 Y_3 は存在しない。

【0482】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる変形において、 $-Y_3-R_{14}$ は、それぞれ置換又は非置換の、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

【0483】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまたさらなる変形において、 Z は N である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 Z_1 は N である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 Z_2 は N である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、 Z_3 は N である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 Z_4 は N である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる変形において、 Z_5 は N である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまたさらなる変形において、 Z 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 及び Z_5 は、それぞれ C である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 Z 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 及び Z_5 は、それぞれ C である。

10

20

【0484】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、アミノ、アルコキシ、カルボニルオキシ、アミノカルボニル、スルホニル、カルボニルアミノ、スルホニルアミノ、(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル及びアリールからなる群から選択される。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、 R_1 は、置換又は非置換のピペラジニルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 R_1 は、置換又は非置換の 1-メチル (ピペラジン-4-イル) である。

【0485】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる変形において、 R_2 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、アミノ、アルコキシ、(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル及びアリールからなる群から選択される。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまたさらなる変形において、 R_2 は水素である。

30

【0486】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 R_4 は、水素、ハロ及び置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 R_4 はメチルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、 R_4 はトリフルオロメチルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 R_4 は、置換又は非置換のオキサアルキルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる変形において、 R_4 は、置換又は非置換のアルコキシである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまたさらなる変形において、 R_4 は、置換又は非置換のアリールオキシである。

40

【0487】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 R_4 は、 $-Y_4-R_{27}$ であり； Y_4 は、存在しないか、又は、 R_{27} と Y_4 が結合している環との間の 1 若しくは 2 原子分離を提供するリンカーであり；かつ、 R_{27} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリー

50

ルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択される。一変形において、Y₄は、-CH₂-、-NH-、-O-及び-S-からなる群から選択される。別の変形において、Y₄は存在しない。

10

【0488】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、R₄は、-OR₂₇であり、かつ、R₂₇は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択される。

20

30

【0489】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、R₄は、-SR₂₇であり、かつ、R₂₇は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択される。

40

50

C_{1-2} シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

【0490】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 R_4 は、 $-N$ 、 R_{28} - R_{27} であり； R_{27} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アザアルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ、 R_{28} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。一変形において、 R_{28} は、水素、及び置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0491】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる変形において、 R_5 は、水素、ハロ、及び置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまたさらなる変形において、 R_5 は水素である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 R_5 はハロである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 R_5 は置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルである。

【0492】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、アミノ、カルボニル、アルコキシ及び (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらな

10

20

30

40

50

る変形において、 R_6 は、置換又は非置換の(C_{1-5})アルキルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 R_6 はハロである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、 R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、メチル、エチル、イソプロピル及びシクロプロピルからなる群から選択される。

【0493】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 R_7 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヒドロキシ、アミノ及び(C_{1-5})アルキルからなる群から選択される。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる変形において、 R_7 は水素である。

10

【0494】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまたさらなる変形において、 R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、アミノ、アルコキシ、カルボニルオキシ、アミノカルボニル、スルホニル、カルボニルアミノ、スルホニルアミノ、(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル及びアリールからなる群から選択される。

【0495】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 R_{13} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、アミノ、アルコキシ、カルボニルオキシ、アミノカルボニル、スルホニル、カルボニルアミノ、スルホニルアミノ、(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル及びアリールからなる群から選択される。

20

【0496】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 R_{14} は、それぞれ置換又は非置換の、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、アミノ(C_{1-10})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ピシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})ピシクロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ピシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ピシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12})ピシクロアリールからなる群から選択される。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、 R_{14} は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ピシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ピシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12})ピシクロアリールからなる群から選択される。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 R_{14} は、それぞれ置換又は非置換の、ハロ、カルボニル、(C_{1-5})アルキル、アルコキシ、アミノカルボニル、アミノ及びスルホニルからなる群から選択された置換基でそれぞれ置換された、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択される。

30

40

【0497】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる変形において、 R_{15} は、(C_{1-10})アルキル、 $-OR_{22}$ 、 $-C(O)-R_{22}$ 、 $-NR_{23}-C(O)-R_{22}$ 、 $-C(O)-NR_{23}-R_{22}$ 、 $-SO_2-R_{22}$ 、 $-NR_{23}-SO_2-R_{22}$ 及び $-SO_2-NR_{23}-R_{24}$ からなる群から選択され； R_{22} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、ス

50

ルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ、R₂₃及びR₂₄は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択されるか；或いは、R₂₃及びR₂₄が一緒になって環を形成する。

10

20

【0498】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまたさらなる変形において、R₁₆は、-NR₂₃-C(O)-R₂₂であり；R₂₂は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ、R₂₃は、それぞれ置換又は非置換の、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；或いは、R₂₃及びR₂₄が一緒になって環を形成する。

30

40

【0499】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、R₂₂は、置換又は非置換の(C₃₋₆)シクロアルキルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、R₂₂は、置換又は非置換のシクロプロピルである。

【0500】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、R₂₃及びR₂₄は一緒になって、炭素環式又は複素環式の(C₅₋₁₀)環を形成する。上記の各実

50

施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 R_{23} 及び R_{24} は一緒になって、置換又は非置換のピペラジンを形成する。

【0501】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる変形において、 R_{23} は水素である。

【0502】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまたさらなる変形において、 R_{25} は水素である。

【0503】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 R_{27} は置換又は非置換のヘテロシクロアルキル(C_{1-3})アルキルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 R_{27} は置換又は非置換のピペラジニル(C_{1-3})アルキルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、 R_{27} は置換又は非置換の1-メチル(ピペラジン-4-イル)(C_{1-3})アルキルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 R_{27} は置換又は非置換の1-メチル(ピペラジン-4-イル)メチルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる変形において、 R_{27} は置換又は非置換のアミノ(C_{1-5})アルキルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまたさらなる変形において、 R_{27} は置換又は非置換のジメチルアミノプロピルである。

10

20

【0504】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 R_{30} は置換又は非置換の(C_{1-5})アルキルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 R_{30} はメチルである。

【0505】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 R_{31} は置換又は非置換の(C_{1-5})アルキルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 R_{31} はメチルである。

【0506】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程の別の変形において、 P はベンジル及び

-メトキシベンジルからなる群から選択される。

30

【0507】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 G_1 はハ口である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、 G_2 はハ口である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらに別の変形において、 G_3 はハ口である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、 G_4 はハ口である。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 G_5 は-B(OH)₂である。

【0508】

上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のまた別の変形において、 Y_5 は置換又は非置換の(C_{1-5})アルキレンである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらなる変形において、 Y_5 はエチルである。上記の各実施態様及び変形の、化合物及び工程のさらにさらなる変形において、 Y_5 はプロピルである。

40

【0509】

本発明の化合物の特定の例としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：

- 5-プロモ-9H-ピリド[2,3-b]インドール；
- 5-プロモ-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール；
- 5-プロモ-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール；
- 5-フェニル-9H-ピリド[2,3-b]インドール；
- 5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

50

- ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

;

N - (3 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) エタンスルホンアミド ;

5 - m - トリル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

N - シクロプロピル - 3 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - (3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - 2 - 10

メトキシ - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;

3 - (3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - N -

メチルベンゼンスルホンアミド ;

3 - (3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - N ,

N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b

] インドール ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 ,

3 - b] インドール ;

N - (3 - (3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) 20

フェニル) プロピオンアミド ;

N - シクロプロピル - 3 - (3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドー

ル - 5 - イル) ベンズアミド ;

N - (4 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イルチオ) フェニル) アセ

トアミド ;

5 - (ベンジルチオ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - (フェニルチオ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - (ベンジルチオ) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - (ベンジルチオ) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

7 - ベンジル - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7 , 9 - ジヒ 30

ドロ - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - オン ;

8 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド

[2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

N ' - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2

, 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - N , N - ジメチル - ロパン (r o p

a n e) - 1 , 3 - ジアミン ;

N ' - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2

, 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - N , N - ジメチル - エタン - 1 , 2

- ジアミン ;

[5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - 40

b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル)

- アミン ;

[5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 -

b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) -

アミン ;

2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 ,

3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルアミノ] - エタノール ;

[5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 -

b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチ

ル) - アミン ; 50

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - エチル - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - カルボニトリル ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - カルボン酸アミド ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - エトキシ - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

{ 3 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロピル } - ジメチル - アミン ;

2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - エタノール ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 8 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

3 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 1 - オール ;

(R) - 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシメチル] - プロパン - 1 , 3 - ジオール ;

(S) - 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシメチル] - プロパン - 1 , 3 - ジオール ;

1 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 8 - フェノキシ - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 8 - (チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

(S) - 1 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール ;

(R) - 1 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール ;

L - パリン - 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - エチル エステル ;

L - アラニン - (R) - 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - 1 - メチル - エチル エステル ;

3 - (3 - プロモ - 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 5 - クロロ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラジン - 2 - オン ;

3 , 8 - ジクロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

10

20

30

40

50

- 3 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;
 (R) - 1 - [3 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール ;
- 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] メチル アミン ;
- 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] メタンチオール ;
- 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] エタンチオール ;
- 8 - クロロ - 5 - [3 - (シクロプロピルカルボキサミド) フェニル] - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;
- 2 - [5 - (3 - シクロプロピルカルボニルアミノ - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] エタンチオール ;
- 9 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 5 H - ピラジノ [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール アセテート ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 ;
- N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (2 - (メチルアミノ) エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (2 - (メトキシ) エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - N - メチル - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- N , N - ジメチル - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - メチルカルボキサミド ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (2 - ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) (モルホリノ) メタノン ;
- アゼチジン - 1 - イル (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) メタノン ;
- (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) (サイアゾリジン (thiazolidin) - 3 - イル) メタノン ;
- (R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- (S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル

-) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 8
 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル)
 - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2 メチルプロピ
 ル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド
 ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (1 - イソプロピルピペリジン - 4
 - イル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサ
 ミド ; 10
 N - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル
) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - チアゾール - 2
 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (2 - (2, 2
 , 2 - トリフルオロエトキシ) エチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カ
 ルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (ピペリジン -
 3 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ; 20
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (ピペリジン -
 4 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (ピペリジン -
 3 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)
 エチル - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミ
 ド ;
 5 - (3 - (シクロプロパンカルボキサミド) フェニル) - N - (2 - (ジメチルアミ
 ノ) エチル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボ
 キキサミド ; 30
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピ
 ペリジン - 4 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - ((1 - メチル
 ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボ
 キキサミド ;
 N - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル
) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (2 - (ピロリ
 ジン - 1 - イル) エチル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミ
 ド ; 40
 (S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 -
 メチルピペリジン - 3 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 (R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 -
 メチルピペリジン - 3 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキ
 サミド ;
 5 - クロロ - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9H - ピ
 リド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (シクロプロパンカルボキサミド) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1
 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カ 50

ルボキサミド；

5 - クロロ - N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル)フェニル) - N - (2 - (ジメチルアミノ)
エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキ
キサミド；

5 - アミノ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボニトリ
ル；

5 - ヨード - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボニトリ
ル；

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - カルボニトリル；

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - カルボン酸アミド；

5 - アミノ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸
メチル エステル；

5 - ヨード - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸
メチル エステル；

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - カルボン酸 メチル エステル；

[5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - イル] - メタノール；

[5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - イルメチル] - ジメチル - アミン；

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7 - モルホリン - 4 - イルメ
チル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール；

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7 - (4 - メチル - ピペラジ
ン - 1 - イルメチル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール；

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7 - ピロリジン - 1 - イルメ
チル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール；

[5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - イルメチル] - エチル - アミン；

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - カルボン酸；

[5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - イル] - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン；

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - カルボン酸 (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミド；

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - カルボン酸 (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - アミド；

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7 - (2 H - テトラゾール -
5 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール；

(3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - [5 - (3 - エタンスルホニル - フ
ェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル] - メタノン
；

N - エチル - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド
[2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

6 - プロモ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 7 - カルボン酸 メチル エステル；

8 - プロモ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [50

10

20

30

40

50

- 2, 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 メチル エステル ;
 6 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 メチル エステル ;
 8 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 メチル エステル ;
 5 - (ベンジルチオ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 ;
 5 - (ベンジルチオ) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (N - エチルスルファモイル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - クロロ (c h o l o r o) - 8 - メトキシ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - オール ;
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール ;
 (R) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 5 - (3 - (ピロリジン - 3 - イルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール ;
 N - シクロプロピル - 4 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) ピコリンアミド ;
 N - (3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) アセトアミド ;
 N - (3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 N - シクロプロピル - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;
 N, N - ジエチル - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;
 5 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール ;
 6 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;
 (3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 N - エチル - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 8 - エトキシ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール ;
 8 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - (2, 2, 2 - トリフ

- ルオロエトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- N - シクロプロピル - 3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;
- 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- N - メチル - 3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N , N - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N - (3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
- 5 - (3 - (エチルチオ) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - エトキシフェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - (ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- (S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- (R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- (S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- (S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - (ピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- (R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - (ピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 3 - (5 - クロロ - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- N - (3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
- N - シクロプロピル - 3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;
- 3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
- 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 3 - カルボニトリル ;

- 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルエタンアミン ;
- 3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 7 - フルオロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルエタンアミン ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (2 - メトキシエトキシ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) アセトニトリル ;
- 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパンニトリル ;
- (R) - 8 - (1 - t e r t - ブチルジフェニルシリルオキシ) プロパン - 2 - イルオキシ) - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- (R) - 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール ;
- (S) - 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール ;
- 1 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール ;
- (S) - 4 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 2 - メチルペンタン - 2 - オール ;
- 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エタノール ;
- 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール ;
- 3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - オール ;
- (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - オール ;
- 3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- 2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジエチルエタンアミン ;
- 2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルエタンアミン ;
- 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エタノール ;
- 3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール ;
- (S) - 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ

- ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル 2 - アミノプロパノアート ;
 (S) - 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
- ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル 2 - アミノプロパノアート ;
 (S) - 3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリ
- ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル 2 - アミノプロパノアート ;
 (R) - 8 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ - 5
 - (3 - エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] イン
 ドール ;
 (S) - 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
- ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ; 10
 (R) - 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
- ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;
 (R) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル)
 - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 2
 - オール ;
 (R) - 1 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
- ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール ;
 (S) - 1 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
- ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール ;
 5 - ブロモ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 20
 - アミン ;
 (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピ
- リド [2 , 3 - b] インドール - 7 - アミン ;
 N - (3 - (7 - アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] イ
 ンドール - 5 - イル) フェニル) - シクロプロパンカルボキサミド ;
 3 - (ジメチルアミノ) - N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メ
 トキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) プロパンアミ
 ド ;
- N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H
 - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - シクロプロパンカルボキサミド ; 30
- 1 - アセチル - N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3
 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピペリジン - 4 - カルボ
 キキサミド ;
 3 - (7 - アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] イン
 ドール - 5 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド ;
- 3 - (7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピ
 リド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド ;
- 7 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル
 - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 7 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド 40
 [2 , 3 - b] インドール - 8 - オール ;
 3 - (7 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H -
- ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール ;
 N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H
 - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - N - メチルシクロプロパンカルボキサ
 ミド ;
 3 - (ジメチルアミノ) - N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メ
 トキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - N - メチル
 プロパンアミド ;
- 5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 50

-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

4-(2-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)モルホリン;

3-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパンニトリル;

3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール;

3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン;

(3-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン;

N-メトキシ-3-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンズアミド;

5-(3-エタンサルホニル-フェニル)-8-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール;

N-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;及び

5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(3-モルホリノプロピル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド。

【0510】

また、本発明の化合物の特定の例には以下が挙げられるが、これらに限定されない:

5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド塩酸塩;

5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-8-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール塩酸塩;

3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール塩酸塩;

3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩;

3-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン塩酸塩;及び

N-シクロプロピル-3-(3-メチル-8-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンズアミド塩酸塩。

【0511】

さらに、本発明の化合物の特定の例には以下が挙げられるが、これらに限定されない:

N-(2-(メチルアミノ)エチル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

N-(2-(メトキシ)エチル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチル-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

N,N-ジメチル-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-メチルカルボキサミド;

10

20

30

40

50

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メタノン;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (2 - ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル) (モルホリノ)メタノン;

10

アゼチジン - 1 - イル (5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル)メタノン;

(5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル) (チアゾリジン (thiazolidin) - 3 - イル)メタノン;

(R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

(S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

20

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 2メチルプロピル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

N - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

30

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - チアゾール - 2 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (2 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ)エチル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (ピペリジン - 4 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

40

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エチル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

5 - (3 - (シクロプロパンカルボキサミド)フェニル) - N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド;

50

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

N - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

(R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (シクロプロパンカルボキサミド)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル)フェニル) - N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸アミド ;

[5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル] - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - メタノン ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミド ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - アミド ;

(3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イル) - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - イル] - メタノン ;

N - エチル - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (ベンジルチオ) - N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (N - エチルスルファモイル)フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

N - (2 - (ジエチルアミノ)エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (3 - モルホリノプロピル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボ

10

20

30

40

50

キサミド；

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 8 - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 8 - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 3 - フルオロ - 8 - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 8 - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - (4 - (5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド)ピペリジン - 1 - イル)エチルジハイドロゲンホスフェート；

3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - (4 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド)ピペリジン - 1 - イル)エチルジハイドロゲンホスフェート；

5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - (4 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド)ピペリジン - 1 - イル)エチルジハイドロゲンホスフェート；

3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - N - (1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - (4 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド)ピペリジン - 1 - イル)エチルジハイドロゲンホスフェート；

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - ((2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド)エチル)(メチル)アミノ)エチルジハイドロゲンホスフェート；

3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - N - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド；

2 - ((2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド)エチル)(メチル)アミノ)エチルジハイドロゲンホスフェート；

5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - N - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b]

10

20

30

40

50

インドール - 7 - カルボキサミド ;

2 - ((2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

2 - ((2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) エチル) (メチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

N - (3 - (エチル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) プロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

2 - (エチル (3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) プロピル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) プロピル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) プロピル) (メチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - ((1 s , 4 s) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) シクロヘキシル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

(5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;

(5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;

(5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) メタノン ;

(5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;

(5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) (2 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) メタノン ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

(R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ヒドロキシブチル)

10

20

30

40

50

- 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 (S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ヒドロキシブチル)
 - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

N - (3 - (エチル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) プロピル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (3 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) プロピル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

N - (2 - (エチル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ; 及び

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド。

【 0 5 1 2 】

さらに、本発明の化合物の特定の例には以下が挙げられるが、これらに限定されない :

5 - フェニル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール ;

3 - (3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ; 5

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール ;

8 - クロロ - 5 - [3 - (エチルスルホニル) フェニル] - 3 - メチル - 9 H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン ;

N' - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2, 3 - b ; 4', 3' - d] ピロール - 8 - イル] - N, N - ジメチル - プロパン - 1, 3 - ジアミン ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - エトキシ - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2, 3 - b ; 4', 3' - d] ピロール ;

3 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2, 3 - b ; 4', 3' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 1 - オール ;

(S) - 1 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2, 3 - b ; 4', 3' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - オール ;

N - (3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5

10

20

30

40

50

-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド;
 N-エチル-3-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 8-エトキシ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール;
 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-8-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール;
 3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-1-オール;及び
 (R)-3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-1,2-ジオール。

【0513】

さらに、本発明の化合物の特定の例には以下が挙げられるが、これらに限定されない:

5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

N-(2-(メトキシ)エチル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

(S)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

5-(3-(シクロプロパンカルボキサミド)フェニル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

(S)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

5-(3-(シクロプロパンカルボキサミド)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;

5-(3-エタンサルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸アミド;

5-(3-エタンサルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド;

5-(3-(N-エチルスルファモイル)フェニル)-8-メトキシ-3-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド;及び

5-(3-(シクロプロピルサルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド。

10

20

30

40

50

【 0 5 1 4 】

さらに、本発明の化合物の特定の例には以下が挙げられるが、これらに限定されない：

{ 3 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロピル } - ジメチル - アミン ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 8 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

L - バリン - 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - エチル エステル ;

L - アラニン - (R) - 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - 1 - メチル - エチル エステル ;

3 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

N - シクロプロピル - 3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;

5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

N - メチル - 3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N , N - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

5 - (3 - (エチルチオ) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - (3 - エトキシフェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

(S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

(R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

(S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

(S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

(R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;

10

20

30

40

50

- N - (3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
- 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 3 - カルボニトリル ;
- 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルエタンアミン ;
- 3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 7 - フルオロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルエタンアミン ;
- 3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- 2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジエチルエタンアミン ;
- 2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルエタンアミン ;
- 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- (S) - 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル 2 - アミノプロパノアート ;
- (S) - 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル 2 - アミノプロパノアート ;
- (R) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール ;
- 4 - (2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) モルホリン ;
- 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
- 2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (エチル) アミノ) エタノール ;
- ジ - t e r t - ブチル - 2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピ

ル) (エチル)アミノ)エチルホスフェート;

2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル) (エチル)アミノ)エチルジハイドロゲンホスフェート;

N - シクロプロピル - 3 - (8 - (3 - (エチル(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル)ベンズアミド;

ジ - tert - ブチル - 2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル)フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル) (エチル)アミノ)エチルホスフェート;

2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル)フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル) (エチル)アミノ)エチルジハイドロゲンホスフェート;

2 - ((3 - (4 - クロロ - 6 - メチル - 9 H - カルバゾール - 1 - イルオキシ)プロピル) (エチル)アミノ) - エタノール;

ジ - tert - ブチル 2 - (エチル(3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル)アミノ)エチルホスフェート;

2 - (エチル(3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル)アミノ)エチルジハイドロゲンホスフェート;

3 - (3 - クロロ - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メトキシ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド;

3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メトキシ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール;

5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - フルオロ - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メトキシ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル) (エチル)アミノ)エタノール;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル) (エチル)アミノ)エチルジハイドロゲンホスフェート;

3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - エチルベンゼンスルホンアミド;

3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル 2 - アミノプロパノアート;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル) (エチル)アミノ)エタノール;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル) (エチル)アミノ)エチルジハイドロゲンホスフェート;

1 - (3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ)プロピル)ピペリジン - 4 - オール;

8 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロポキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール;

10

20

30

40

50

2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (メチル) アミノ) エタノール ;

ジ - t e r t - ブチル 2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (メチル) アミノ) エチルホスフェート ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (メチル) アミノ) エチルジ
ハイドロゲンホスフェート , 二塩酸塩 ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (メチル) アミノ) エチルジ
ハイドロゲンホスフェート ;

(S) - 1 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 - (ジメチルアミノ) プロ
パン - 2 - オール ;

(S) - 1 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 - (ジメチルアミノ) プロ
パン - 2 - イルジハイドロゲンホスフェート ;

(R) - 1 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 - (ジメチルアミノ) プロ
パン - 2 - イルジハイドロゲンホスフェート ;

3 - クロロ - N - (3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル)
- 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 5 - アミン ;

5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 8 - ((1 - メチルピペリジン
- 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

2 - ((2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) (エチル) アミノ) エ
タノール ;

2 - ((2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) (メチル) アミノ) エ
タノール ;

2 - ((2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 8 - イルオキシ) エチル) (メチル) アミノ) エタノール ;

2 - ((2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) (メチル) アミノ) エ
タノール ;

1 - (2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H
- ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 4 - オール
;

2 - ((2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) (エチル) アミノ) エ
タノール ;

2 - ((2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 8 - イルオキシ) エチル) (エチル) アミノ) エタノール ;

1 - (2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H
- ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 4 - オール
;

1 - (2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 4 - オール ;

10

20

30

40

50

1 - (2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 4 - オール ;

1 - (2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 4 - オール ;

1 - (2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 4 - オール ;

N - シクロプロピル - 3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;

3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;

8 - (2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

8 - (2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

(1 - (3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メタノール ;

(1 - (3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチルジハイドロゲンホスフェート ;

8 - (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) プロポキシ) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

8 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロポキシ) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

(1 - (3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メタノール ;

(1 - (3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチルジハイドロゲンホスフェート ;

8 - (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) プロポキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

8 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロポキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

(1 - (3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メタノール ;

(1 - (3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチルジハイドロゲンホスフェート ;

8 - (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) プロポキシ) - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

8 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロポキシ) - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

10

20

30

40

50

(1 - (3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メタノール ;

(1 - (3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチルジハイドロゲンホスフェート ;

8 - (3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) プロボキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

8 - (3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロボキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

2 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) (3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) アミノ) エタノール ;

2 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) (3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エタノール ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エタノール ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エタノール ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エタノール ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エタノール ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 , 2 - トリ

10

20

30

40

50

H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 1 , 1 - ジフルオロプロピル) (エチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9

H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 1 , 1 - ジフルオロプロピル) (エチル) アミノ) エタノール ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9

H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 1 , 1 - ジフルオロプロピル) (エチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - (エチル (3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H

- ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 , 3 - ジフルオロプロピル) アミノ) エタノール ;

2 - (エチル (3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H

- ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 , 3 - ジフルオロプロピル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリ

ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 , 3 - ジフルオロプロピル) (エチル) アミノ) エタノール ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリ

ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 , 3 - ジフルオロプロピル) (エチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9

H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 , 3 - ジフルオロプロピル) (エチル) アミノ) エタノール ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9

H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 , 3 - ジフルオロプロピル) (エチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9

H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 , 3 - ジフルオロプロピル) (エチル) アミノ) エタノール ; 及び

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9

H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 , 3 - ジフルオロプロピル) (エチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート。

【 0 5 1 5 】

さらに、本発明の化合物の特定の例には以下が挙げられるが、これらに限定されない：

{ 3 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロピル } - ジメチル - アミン ;

5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 8 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

3 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

N - シクロプロピル - 3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;

5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

N - (3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - (ピペリジン - 4 - イ
ルメトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミ
ン ;

N - (3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド
[2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド ;

3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - ((1 - メチルピペリ
ジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (ピペリジン - 4 - イ
ルメトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 ,
3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;

3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 ,
3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (ジメチルアミノ) - 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル)
- 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 2
- オール ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (エチル) アミノ)
エタノール ;

ジ - t e r t - ブチル - 2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェ
ニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピ
ル) (エチル) アミノ) エチルホスフェート ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (エチル) アミノ)
エチルジハイドロゲンホスフェート ;

3 - (3 - クロロ - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピ
リド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド ;

3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 8 - ((1 - メチ
ルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

3 - (8 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 ,
3 - b] インドール - 5 - イル) - N - エチルベンゼンスルホンアミド ;

2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (エチル) アミノ)
エチルジハイドロゲンホスフェート ;

2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (メチル) アミノ) エチルジ
ハイドロゲンホスフェート ;

(S) - 1 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 - (ジメチルアミノ) プロ
パン - 2 - オール ;

(S) - 1 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 - (ジメチルアミノ) プロ
パン - 2 - イルジハイドロゲンホスフェート ; 及び

(R) - 1 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9
H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 3 - (ジメチルアミノ) プロ
パン - 2 - イルジハイドロゲンホスフェート。

【 0 5 1 6 】

さらに、本発明の化合物の特定の例には以下が挙げられるが、これらに限定されない：

	10
	20
	30
	40
	50

3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 9 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] インドール ; 及び

3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b
] インドール - 8 - オール。

【 0 5 1 7 】

本発明の化合物のさらなる特定の例には以下が挙げられるが、これらに限定されない :

5 - プロモ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - フェニル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - プロモ - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - プロモ - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

10

5 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

;

N - (3 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) エタンス
ルホンアミド ;

5 - m - トリル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

N - シクロプロピル - 3 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベン
ゼンスルホンアミド ;

5 - (3 - メトキシフェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

20

5 - (3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - 2 -
メトキシ - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;

3 - (3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - N -
メチルベンゼンスルホンアミド ;

3 - (3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - N ,
N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b
] インドール ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 ,
3 - b] インドール ;

30

N - (3 - (3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル)
フェニル) プロピオンアミド ;

N - シクロプロピル - 3 - (3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インド
ール - 5 - イル) ベンズアミド ;

N - (4 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イルチオ) フェニル) アセ
トアミド ;

5 - (ベンジルチオ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - (フェニルチオ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - (ベンジルチオ) - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - (ベンジルチオ) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

40

8 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド
[2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;

8 - クロロ - 5 - [3 - (エチルスルホニル) フェニル] - 3 - メチル - 9 H - ピリド
[4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン ;

N ' - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2
, 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - N , N - ジメチル - プロパン - 1 ,
3 - ジアミン ;

N ' - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2
, 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - N , N - ジメチル - エタン - 1 , 2
- ジアミン ;

50

- [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - アミン ;
- [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
- 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルアミノ] - エタノール ;
- [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - アミン ; 10
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - エチル - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - カルボニトリル ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - カルボン酸アミド ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - エトキシ - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ; 20
- 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - エタノール ;
- 3 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 1 - オール ;
- (R) - 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシメチル] - プロパン - 1 , 3 - ジオール ;
- (S) - 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシメチル] - プロパン - 1 , 3 - ジオール ; 30
- 1 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 8 - フェノキシ - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 8 - (チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;
- (S) - 1 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール ; 40
- (R) - 1 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール ;
- 3 - (3 - プロモ - 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 5 - クロロ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラジン - 2 - オン ;
- 5 - クロロ - 3 - (5 - クロロ - 3 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 1 H - ピラジン - 2 - オン ;
- 3 , 8 - ジクロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ; 50

- (R) - 1 - [3 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール ;
- 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] メチル アミン ;
- 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] メタンチオール ;
- 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] エタンチオール ;
- 5 - [3 - (シクロプロピルカルボキサミド) フェニル] - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 8 - オン ;
- 8 - クロロ - 5 - [3 - (シクロプロピルカルボキサミド) フェニル] - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;
- 2 - [5 - (3 - シクロプロピルカルボニルアミノ - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] エタンチオール ;
- 9 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 5 H - ピラジノ [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール アセテート ;
- 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 ;
- 5 - (3 - (シクロプロパンカルボキサミド) フェニル) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 5 - クロロ - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 5 - (3 - (シクロプロパンカルボキサミド) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 5 - クロロ - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボニトリル ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 メチル エステル ;
- [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル] - メタノール ;
- [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イルメチル] - ジメチル - アミン ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7 - モルホリン - 4 - イルメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7 - ピロリジン - 1 - イルメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]

-] インドール - 7 - イルメチル] - エチル - アミン ;
 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
 インドール - 7 - カルボン酸 ;
 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7 - (2 H - テトラゾール -
 5 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
 6 - ブロモ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 メチル エステル ;
 8 - ブロモ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 メチル エステル ;
 6 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 メチル エステル ;
 8 - クロロ - 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 メチル エステル ;
 5 - (ベンジルチオ) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カ
 ルボン酸 ;
 5 - (ベンジルチオ) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - メチル - 9 H -
 ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド
 [2 , 3 - b] インドール ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
] インドール - 8 - オール ;
 8 - メトキシ - 3 - メチル - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル
) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
 (R) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 5 - (3 - (ピロリジン - 3 - イルスルホニル)
 フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
 N - シクロプロピル - 4 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
 インドール - 5 - イル) ピコリンアミド ;
 N - (3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5
 - イル) フェニル) アセトアミド ;
 N - (3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5
 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド ;
 N - シクロプロピル - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]
 インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;
 N , N - ジエチル - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] イ
 ンドール - 5 - イル) ベンズアミド ;
 5 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル
 - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
 6 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル
) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2
 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド ;
 (3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イ
 ル) フェニル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 N - エチル - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドー
 ル - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
 8 - エトキシ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリ
 ド [2 , 3 - b] インドール ;
 8 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチ
 ル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフ

10

20

30

40

50

ルオロエトキシ) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (2 - メトキシエトキシ) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) アセトニトリル ;

3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパンニトリル ;

(R) - 8 - (1 - tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) プロパン - 2 - イルオキシ) - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

(R) - 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール ;

(S) - 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール ;

1 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール ;

(S) - 4 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - 2 - メチルペンタン - 2 - オール ;

2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エタノール ;

3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール ;

3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - オール ;

(3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - オール ;

2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エタノール ;

5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ;

(R) - 8 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ - 5 - (3 - エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

(S) - 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

(R) - 3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 , 2 - ジオール ;

(R) - 1 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール ;

(S) - 1 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール ;

(5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - アミン ;

3 - (ジメチルアミノ) - N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) プロパンアミド ;

N - (3 - (7 - アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) - シクロプロパンカルボキサミド ;

N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9H

10

20

30

40

50

- ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - シクロプロパンカルボキサミド ;
1 - アセチル - N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 -
- メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) ピペリジン - 4 - カルボ
キサミド ;
3 - (7 - アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドー
ル - 5 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド ;
3 - (7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピ
リド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド ;
7 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル
- 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
7 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド
[2 , 3 - b] インドール - 8 - オール ;
3 - (7 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H -
ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール ;
tert - ブチル 7 - (tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 ,
3 - b] インドール - 9 - カルボキシレート ;
5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - N , 3 - ジメチル - 9 H
- ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - アミン ;
N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H
- ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - N - メチルシクロプロパンカルボキサ
ミド ;
3 - (ジメチルアミノ) - N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メ
トキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - N - メチル
プロパンアミド ;
3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 ,
3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパンニトリル ;
(3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イ
ル) フェニル) (モルホリノ) メタノン ;
N - メトキシ - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インド
ール - 5 - イル) ベンズアミド ;
5 - (3 - エタンシルホニル - フェニル) - 8 - (シクロプロピルメトキシ) - 3 - メ
チル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール ;
8 - (3 - (ベンジルオキシ) プロポキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホ
ニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 ,
3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール ;
3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (3 - ヨードプロポキ
シ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
8 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 -
(エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ; 及び
5 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1
- メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボ
キサミド。

【 0 5 1 8 】

本発明の化合物は、薬学的に許容され得る塩、生物学的に加水分解可能なエステル、生物学的に加水分解可能なアミド、生物学的に加水分解可能なカルバマート、溶媒和物、水和物又はそれらのプロドラッグの形態であってもよいことに留意する。例えば、該化合物は、インピボで水素などの異なる置換基に変換可能な置換基を含んでいてもよい。

【 0 5 1 9 】

10

20

30

40

50

特定の一変形において、該化合物は、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、硫酸塩、リン酸塩、安息香酸塩、二塩化水素塩、二トリフルオロ酢酸塩、トシレート塩、ヘミフマレート塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、馬尿酸塩及び臭化水素酸塩からなる群から選択される塩の形態である。

【0520】

別の特定の変形において、該化合物は、塩酸塩、トルエンスルホン酸塩、ヘミフマレート塩及び馬尿酸塩からなる群から選択される塩の形態である。さらに別の特定の変形において、該化合物は、塩酸塩の形態である。特定の一変形において、該塩酸塩は、アセトニトリル中で形成される。また別の特定の変形において、該化合物は、ヘミフマレート塩の形態である。特定の一変形において、該ヘミフマレート塩は、メタノール中で形成される。

10

【0521】

本発明の化合物は、その活性状態において、もっぱら又は大部分がエノール互変異性体であってもよいことにさらに留意する。該化合物は、立体異性体の混合物で存在するか、あるいは単一の立体異性体を含んでもよいことに、さらに留意する。

【0522】

本発明はまた、上記の実施態様及び変形のいずれか1つの化合物を有効成分として含む医薬組成物を提供する。さらに、該組成物は経口投与に適した固体又は液体の製剤であり得る。さらなる変形において、該医薬組成物は錠剤であり得る。また別の変形において、該医薬組成物は非経口投与に適した液体製剤であり得る。

20

【0523】

一実施態様において、上記の実施態様及び変形のいずれか1つの化合物を含む医薬組成物であって、該組成物が、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内、リポソーム、吸入、腔内、眼内、局所送達（例えば、カテーテル又はステントによる）、皮下、脂肪内、関節内及びくも膜下腔内からなる群より選択される経路による投与に適した医薬組成物が提供される。

【0524】

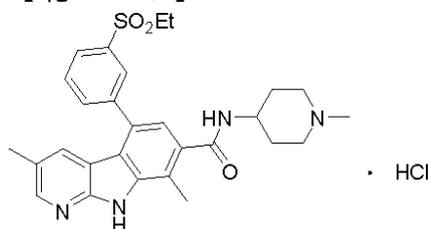
別の実施態様において、以下を含む医薬組成物が提供される：

式：

30

【0525】

【化146】



【0526】

を有する化合物

40

（ここで、該化合物の少なくとも一部分は、以下の1つ以上を含む物理的特性により特徴付けられる非晶質型として存在する：

- (a) 化合物88のACN及び水溶液を凍結乾燥することにより形成され得る；
- (b) 識別可能なピークがない分散八口により特徴付けられるXRPDスペクトルを有する；及び/又は
- (c) イオンクロマトグラフィーを使用すると、7.6重量%のCl⁻の存在を示す。

【0527】

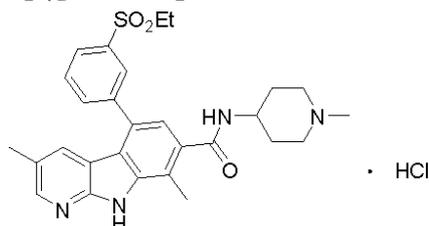
さらに別の実施態様において、以下を含む医薬組成物が提供される：

式：

50

【 0 5 2 8 】

【 化 1 4 7 】



【 0 5 2 9 】

を有する化合物

10

(ここで、該化合物の少なくとも一部分は、以下の1つ以上を含む物理的特性により特徴付けられる非晶質型として存在する：

(a) 化合物88のACN及び水溶液を凍結乾燥することにより形成され得る；

(b) 識別可能なピークがない分散ハロにより特徴付けられるXRPDスペクトルを有する；及び/又は

(c) イオンクロマトグラフィーを使用すると、7.6重量%のCl⁻の存在を示す。

); 及び

1つ以上の薬学的担体。

【 0 5 3 0 】

20

上記実施態様の一変形において、該化合物の0.1(重量)%から100(重量)%が、アモルファス形態として該組成物中に存在する。上記実施態様のさらなる変形において、該化合物の0.1(重量)%から99(重量)%が、アモルファス形態として該組成物中に存在する。上記実施態様のさらに別の変形において、該化合物の0.1(重量)%より多くが、アモルファス形態として該組成物中に存在する。上記実施態様のまた別の変形において、該化合物の1(重量)%より多くが、アモルファス形態として該組成物中に存在する。上記実施態様の別の変形において、該化合物の5(重量)%より多くが、アモルファス形態として該組成物中に存在する。上記実施態様のさらに別の変形において、該化合物の10(重量)%より多くが、アモルファス形態として該組成物中に存在する。上記実施態様のまた別の変形において、該化合物の50(重量)%より多くが、アモルファス形態として該組成物中に存在する。上記実施態様のさらなる変形において、該化合物の75(重量)%より多くが、アモルファス形態として該組成物中に存在する。上記実施態様のさらにさらなる変形において、該化合物の90(重量)%より多くが、アモルファス形態として該組成物中に存在する。上記実施態様のまたさらなる変形において、該化合物の99(重量)%より多くが、アモルファス形態として該組成物中に存在する。上記実施態様の別の変形において、該化合物の99(重量)%より多くが、アモルファス形態として該組成物中に存在する。

30

【 0 5 3 1 】

上記の実施態様及び変形のさらなる変形において、組成物は、経口投与に適された丸剤又はカプセル剤である。上記実施態様及び変形のさらにさらなる変形において、該組成物は、丸剤、錠剤、カプセル剤、エマルジョン、懸濁剤、マイクロ懸濁剤、ウェハー剤、スプリングル剤(sprinkle)、チューイングガム、粉末剤、凍結乾燥粉末剤、顆粒剤及びトローチ剤からなる群から選択される経口投薬形態である。上記の実施態様及び変形のまたさらなる変形において、該組成物は、懸濁剤、マイクロ懸濁剤、エマルジョン、注入前の懸濁化又は乳化に適した固体型、及び埋め込み式デバイスからなる群から選択される非経口投薬形態である。上記の実施態様及び変形の別の変形において、該組成物は、局所又は経皮投与に適している。上記の実施態様及び変形のさらに別の変形において、該組成物は、懸濁剤、マイクロ懸濁剤、エマルジョン、クリーム剤、ゲル剤、軟膏、ローション剤、チンキ剤、ペースト、粉末剤、フォーム剤、エアゾール剤、灌注剤、スプレー剤、坐薬、包帯、及び皮膚パッチからなる群から選択される、局所又は経皮投薬形態である。上記の実施態様及び変形のさらに別の変形において、該組成物は、粉末剤、エアゾール剤、懸濁

40

50

剤、マイクロ懸濁剤及びエマルジョンからなる群から選択される肺投薬形態である。

【0532】

上記の実施態様及び変形のまた別の変形において、化合物の多形体は、投与後しばらくは少なくとも部分的に保存される。

【0533】

本発明はまた、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物又は組成物、ならびに、該化合物が投与されるべき病態、該化合物の保存情報、服用情報、及び該化合物の投与方法に関する指示からなる群より選択される、1つ以上の情報形態を含む使用説明書を含む、キットを提供する。一変形において、該キットは、該化合物又は組成物を複数回投与の形態で含む。

10

【0534】

他の実施態様において、本発明は、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物又は組成物、及び包装材料を含有する製品を提供する。一変形において、該包装材料は、該化合物又は組成物を収容するための容器を包含する。該容器は、該化合物若しくは組成物が投与されるべき病態、保存情報、服用情報及び/又は該化合物若しくは組成物の投与方法に関する指示を示すラベルを含んでもよい。上記実施態様及び変形に関して、該製品は、該化合物又は組成物を複数回投与の形態で含んでもよい。

【0535】

他の実施態様において、本発明は、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物又は組成物を対象に投与することを含む、治療方法を提供する。

20

【0536】

また他の実施態様において、本発明は、キナーゼを、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物又は組成物と接触させることを含む、キナーゼの阻害方法を提供する。

【0537】

さらに他の実施態様において、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物又は組成物を、インビボでキナーゼを阻害するために、対象内に存在させることを含む、キナーゼの阻害方法を提供する。

【0538】

また他の側面において、キナーゼが病態の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する病態を治療する方法であって、該方法が、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物を対象に投与し、該化合物が該対象内に該病態への治療有効量で存在することを含む、方法を提供する。

30

【0539】

本発明はまた、第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物がインビボで第二の化合物に変換され、該第二の化合物がインビボでキナーゼを阻害し、該第二の化合物が上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物であることを含む、キナーゼの阻害方法を提供する。

【0540】

また他の実施態様において、キナーゼが病態の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する病態を予防または治療する方法であって、該方法が、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物または組成物を、対象内に該病態への治療有効量で存在することを含む、方法を提供する。

40

【0541】

本発明はまた、キナーゼが病態の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する病態を予防または治療する方法であって、該方法が、第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物がインビボで上記実施態様及び変形のいずれか1つの第二の化合物に変換され、該第二の化合物が対象内に該病態への治療有効量で存在することを含む、方法を提供する。

【0542】

加えて、キナーゼが病態の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する病態を予防または治療する方法であって、該方法が、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物また

50

は組成物を投与し、該化合物又は組成物が対象内に該病態への治療有効量で存在することを含み、方法を提供する。

【0543】

それぞれの上記実施態様及び変形において、該キナーゼは、オーロラキナーゼであってよい。それぞれの上記実施態様及び変形の特定の変形において、該キナーゼは、オーロラBキナーゼである。

【0544】

他の実施態様において、治療有効量の本発明の化合物又は組成物を、それを必要とする哺乳動物種に投与することを含む、癌の治療方法が提供される。一つの実施態様において、癌は、扁平上皮細胞癌、星状細胞腫、カボジ肉腫、膠芽細胞腫、非小細胞肺癌、膀胱癌 (bladder cancer)、頭頸部癌、黒色腫、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、神経膠腫、結腸直腸癌、尿生殖器癌、消化管癌、甲状腺癌、皮膚癌、腎臓癌、直腸癌、結腸癌、子宮頸癌、中皮腫、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、脳腫瘍、膀胱癌 (urinary bladder cancer) 及び多発性骨髄腫を含む血液癌からなる群より選択される。特定の実施態様において、該化合物または方法は、癌の成長阻害、癌の転移抑制、アポトーシス抑制などに有用である。

10

【0545】

他の実施態様において、炎症、炎症性腸疾患、乾癬又は移植片拒絶反応を治療する方法であった、該方法が、それを必要とする哺乳動物種に、治療有効量の本発明の化合物または組成物を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0546】

他の実施態様において、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、ダウン症、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、脳炎後パーキンソン症候群 (postencephalatic parkinsonism)、進行性核上麻痺、ピック病、ニーマン・ピック病、脳卒中、頭部外傷及び他の慢性神経変性疾患、双極性疾患、情動障害、うつ病、統合失調症、認知障害、脱毛及び薬剤による避妊を予防又は治療する方法であって、該方法が、そのような予防及び/又は治療を必要とする、ヒトを含む哺乳動物に、治療有効量の上記実施態様のいずれか1つの化合物または組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0547】

また他の実施態様において、軽度認知障害、加齢による記憶障害、加齢による認知機能低下、非認知症性認識機能障害、軽度認知機能低下、軽度神経認知機能低下、老年期健忘症、記憶障害及び認識機能障害、並びに男性型脱毛症を予防又は治療する方法であって、該方法が、そのような予防及び/又は治療を必要とする、ヒトを含む哺乳動物に、治療有効量の上記実施態様のいずれか1つの化合物または組成物を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0548】

更なる実施態様において、認知症関連疾患、アルツハイマー病及びキナーゼが関連する状態を予防又は治療する方法であって、該方法が、それを必要とする哺乳動物に、治療有効量の上記実施態様のいずれか1つの化合物又は組成物を投与することを含む、方法を提供する。一つの変形において、該認知症関連疾患は、パーキンソン型前頭側頭型認知症、グアム島パーキンソン認知症複合、HIV認知症、神経原線維変化の病理に関連する疾患、前認知症状態、血管性認知症、レヴィー小体認知症、前頭側頭型認知症及びボクサー認知症からなる群より選択される。

40

【0549】

他の実施態様において、関節炎の治療方法であった、該方法が、それを必要とする哺乳動物に、治療有効量の上記実施態様のいずれか1つの化合物または組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0550】

さらに他の実施態様において、薬剤としての使用のための、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物を提供する。

50

【0551】

また他の実施態様において、キナーゼを阻害するための薬剤の製造における使用のための、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物を提供する。

【0552】

更なる実施態様において、キナーゼが病態の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する病態を治療する薬剤の製造における使用のための上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物を提供する。

【0553】

なお更なる実施態様において、癌、炎症、炎症性腸疾患、乾癬、移植片拒絶反応、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、ダウン症、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、脳炎後パーキンソン症候群 (postencephalic parkinsonism)、進行性核上麻痺、ピック病、ニーマン・ピック病、脳卒中、頭部外傷及び他の慢性神経変性疾患、双極性疾患、情動障害、うつ病、統合失調症、認知障害、脱毛、避妊、軽度認知障害、加齢による記憶障害、加齢による認知機能低下、非認知症性認知機能障害、軽度認知機能低下、軽度神経認知機能低下、老年期健忘症、記憶障害、認知機能障害、男性型脱毛症、認知症関連疾患、並びにアルツハイマー病を治療する薬剤の製造における使用のための、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物を提供する。

10

【0554】

(キナーゼ阻害剤の塩、水和物及びプロドラッグ)

本発明の化合物は、塩、水和物及びプロドラッグの形態で存在してもよく、任意に投与されて、インビボで本発明の化合物に変換され得ると認識されるべきである。例えば、本発明の化合物を、当該技術分野で公知の方法に従って、種々の有機及び無機酸ならびに塩基から誘導される、薬学的に許容され得るそれらの塩の形態に変換し、使用することは、本発明の範囲内に含まれる。

20

【0555】

本発明の化合物が遊離の塩基型を有する場合、該化合物の遊離塩基型を薬学的に許容され得る無機もしくは有機酸(例、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸; 硫酸、硝酸、リン酸等の他の鉱酸及びそれらの対応する塩; ならびにエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸等のアルキル及びモノアールスルホン酸; 酢酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸及びアスコルビン酸等の他の有機酸及びそれらの対応する塩)と反応させることにより、薬理的に許容され得る酸付加塩として調製することができる。本発明のさらなる酸付加塩としては、以下が挙げられるがこれらに限定されるわけではない: アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン塩、アスパラギン酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、フマル酸塩、ガラクテレート (galacterate) (ムチン酸由来)、ガラクトツロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクチオン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、及びフタル酸塩。遊離塩基の形態は、通常、極性溶媒中での溶解性等の物理的性質において対応する塩の形態といくらか異なるが、該塩は、本発明の目的では、対応する遊離塩基の形態と等しいことを認識するべきである。

30

40

【0556】

本発明の化合物が遊離の酸の形態を有する場合、薬学的に許容され得る塩基付加塩は、該化合物の遊離酸型を薬学的に許容され得る無機もしくは有機塩基と反応させることによ

50

り、調製することができる。該塩基の例は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム及び水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物；水酸化バリウム及び水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；アルカリ金属アルコキシド（例、カリウムエタノラート及びナトリウムプロパノラート）；ならびに、水酸化アンモニウム、ピペリジン、ジエタノールアミン及びN - メチルグルタミン等の種々の有機塩基である。また、本発明の化合物のアルミニウム塩も含まれる。本発明のさらなる塩基塩としては、以下の物が挙げられるがこれらに限定されるわけではない：銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガ、カリウム、ナトリウム及び亜鉛塩。有機塩基塩としては、以下のものが挙げられるがこれらに限定されるわけではない：第1級アミン類、第2級アミン類及び第3級アミン類、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン類、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂（例、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノメタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リジン、メグルミン、N - メチル - D - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン及びトリス - （ヒドロキシメチル） - メチルアミン（トロメタミン）。遊離酸の形態は、通常、極性溶媒中での溶解性等の物理的性質において対応する塩の形態といくらか異なるが、該塩は、本発明の目的では対応する遊離酸型と等しいことを認識するべきである。

10

20

【0557】

本発明の化合物で塩基性窒素含有基を有するものは、(C₁₋₄)アルキルハライド（例、メチル、エチル、イソプロピル及びtert - ブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物）；硫酸ジ(C₁₋₄)アルキル（例、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル及び硫酸ジアミル）；(C₁₀₋₁₈)アルキルハライド（例、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリの塩化物、臭化物及びヨウ化物）；ならびにアリール(C₁₋₄)アルキルハライド（例、塩化ベンジル、臭化フェネチル）のような試薬により4級化され得る。このような塩は、本発明の水溶性及び油溶性の両化合物の調製を可能とする。

【0558】

本発明の化合物のN - オキシドは、当業者に公知の方法により調製することができる。例えば、N - オキシドは、化合物の未酸化型を酸化剤（例、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタ - クロロパーオキシ安息香酸など）で適切な不活性有機溶媒（例、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素）中でほぼ0 で処理することにより調製することができる。あるいは、該化合物のN - オキシドは、適切な出発物質のN - オキシドから調製することができる。

30

【0559】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、本発明の化合物の置換基を、その後インビボで異なる置換基に変換するように修飾することによって調製することができる。多くの場合において、プロドラッグ自体も本発明の化合物の範囲内に含まれることに留意する。例えば、プロドラッグは、化合物をカルバミル化剤（例、1, 1 - アシルオキシアルキルカルボノクロリダート、p - ニトロフェニルカルボナートなど）又はアシル化剤と反応させることにより調製することができる。プロドラッグの調製方法のさらなる例は、Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol.4, p.1985に記載されている。

40

【0560】

本発明の化合物の保護誘導体も作成することができる。適切な保護基の生成及び除去法の例は、T.W.Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見受けられ得る。

【0561】

50

本発明の化合物はまた、本発明の工程の間に、溶媒和物（例、水和物）として都合よく調製され又は生成され得る。本発明の化合物の水和物は、ダイオキシン、テトラヒドロフラン又はメタノール等の有機溶媒を用いて、水性/有機溶媒混合物からの再結晶により都合よく調製することができる。

【0562】

本明細書中で用いる「薬理的に許容され得る塩」とは、塩型（特に、該塩が、化合物の遊離型又は異なる塩型に比べて優れた薬物速度論的性質を与える塩型）で用いられる任意の本発明の化合物を包含することを意図する。薬理的に許容され得る塩の形態はまた、初めに、化合物が以前は有しなかった好ましい薬物速度論的性質を付与することができ、生体内における治療活性の点で該化合物の薬物力学にプラスの影響さえ与え得る。好ましい影響を与えられ得る薬物速度論的性質の例としては、該化合物が細胞膜を透過する手段が挙げられ、次に、該化合物の吸収、分布、生物変換及び排泄に直接的及びプラスに影響を与え得る。医薬組成物の投与経路は重要であり、種々の解剖学的、生理学的及び病理学的因子がバイオアベイラビリティに非常に影響し得るが、化合物の溶解性は通常、使用されるその特定の塩型の性質に依存する。当業者であれば、化合物の水溶液が対象の体内に最も早く吸収され、一方、脂質溶液及び懸濁液、ならびに固体剤形は、化合物の吸収をより遅くすることを理解するであろう。

10

【0563】

（キナーゼ阻害剤の調製）

本発明の化合物を合成する種々の方法が開発され得る。これらの化合物を合成する代表的な方法を実施例に示す。しかしながら、本発明の化合物は、他者が案出するであろう他の合成経路によっても合成し得ることに留意すべきである。

20

【0564】

一部の本発明の化合物が、該化合物に特定の立体化学を付与する他の原子と結合した原子（例、キラル中心）を有することは容易に認識されよう。本発明の化合物の合成により、異なる立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）の混合物が生成され得ることが認識される。特に立体化学が特定されていない限り、化合物の列挙は、異なる可能な全ての立体異性体を包含することを意図する。

【0565】

異なる立体異性体の混合物を分離する様々な方法が、当該技術分野において公知である。例えば、化合物のラセミ混合物は、光学的に活性な分割剤と反応させて、一对のジアステレオマー化合物を形成することができる。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーを回収するために該ジアステレオマーを分離することができる。解離性の錯体もまた、エナンチオマーの分割に用いることができる（例、結晶性のジアステレオマー塩）。ジアステレオマーは、通常、十分に異なる物性（例、融点、沸点、溶解度、反応性等）を有するので、これらの非類似性を利用することにより、容易に分離され得る。例えば、ジアステレオマーは、通常、クロマトグラフィーによって、又は溶解度の違いに基づく分離/分割技術により分離され得る。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するのに利用できる技術のより詳細な説明は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見受けられ得る。

30

40

【0566】

（キナーゼ阻害剤を含有する組成物）

本発明のキナーゼ阻害剤と組み合わせて、多種多様な組成物及び投与方法が用いられ得る。係る組成物は、本発明のキナーゼ阻害剤に加えて、従来の薬学的賦形剤及び他の従来の薬学的に不活性な薬剤を包含することができる。さらに、該組成物は、本発明のキナーゼ阻害剤に加えて、活性な薬剤を含み得る。これらの付加的な活性薬剤は、他の本発明の化合物、及び/又は1種以上の他の薬学的に活性な薬剤を含み得る。

【0567】

該組成物は、気体状、液状、半液状又は固体状の形態であり得、使用する投与経路に適した方法で処方され得る。経口投与では、通常、カプセル剤及び錠剤が用いられる。非経

50

口投与では、通常、本明細書に記載のように調製した凍結乾燥粉末の再構成が用いられる。

【0568】

本発明のキナーゼ阻害剤を含む組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内、リボソーム、吸入経由、膻、眼内、局所送達経由（例えば、カテーテル又はステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、又はくも膜下腔内で、投与又は同時投与され得る。本発明化合物及び/又は組成物はまた、徐放性の剤形で投与又は同時投与され得る。

【0569】

該キナーゼ阻害剤及びこれらを含む組成物は、任意の従来剤形で投与又は同時投与され得る。本発明の文脈における同時投与とは、改善された臨床的結果を達成するための協調治療の過程で、1つより多い治療剤（該治療剤の1つはキナーゼ阻害剤を含む）を投与することを意味する意図である。係る同時投与はまた、同延（coextensive）、即ち重複する時間中に行われてもよい。

10

【0570】

非経口、皮内、皮下又は局所使用に用いる溶液又は懸濁液は、任意に1種以上の以下の成分を含んでいてもよい：注射用の水、生理食塩溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒等の無菌希釈剤；ベンジルアルコール及びメチルパラベン等の抗菌剤；アスコルビン酸及び重亜硫酸ナトリウム等の抗酸化物質；エチレンジアミン四酢酸（EDTA）等のキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩及びリン酸塩等の緩衝液；塩化ナトリウム又はデキストロース等の張力調節剤、並びに、アルカリ若しくは酸性化剤、又は炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、塩酸、並びに酢酸及びクエン酸などの有機酸のような緩衝液等の、組成物の酸性度又はアルカリ性を調整するための薬剤。非経口製剤は、任意に、ガラス、プラスチック若しくは他の適切な材料製の、アンプル、使い捨てシリンジ又は単回若しくは複数回投与バイアルに封入し得る。

20

【0571】

本発明のキナーゼ阻害剤が不十分な溶解度を示す場合には、該化合物を可溶化する方法が用いられ得る。係る方法は、当業者に公知であり、ジメチルスルホキシド（DMSO）等の共溶媒の使用、TWEEN等の界面活性剤の使用又は重炭酸ナトリウム水中での溶解が挙げられるが、これらに限定されない。該化合物の誘導体（例、該化合物のプロドラッグ）もまた、有効な医薬組成物の処方に使用することが可能である。

30

【0572】

本発明のキナーゼ阻害剤を、組成物に混合又は添加する際には、溶液、懸濁液、エマルション等が形成され得る。得られた組成物の形態は、意図した投与様式及び選択した担体又はビヒクルにおける該化合物の溶解度を包含する多数の要素に依存するであろう。治療される疾患を改善するために必要な有効濃度は、経験的に決定され得る。

【0573】

本発明の組成物は、任意に、ヒト及び動物への投与用に、適量の該化合物（特にその薬学的に許容され得る塩、好ましくはそのナトリウム塩）を含む単位投与型（例、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、吸入器用の乾燥粉末剤、顆粒剤、無菌非経口溶液又は懸濁液及び経口溶液又は懸濁液、並びに油-水エマルション）で提供される。医薬的に治療上活性な化合物及びその誘導体は、通常、単位投与型又は複数回投与型で処方、及び投与される。本明細書で使用する場合、単位投与型は、ヒト及び動物対象に適し、かつ当該技術分野で公知であるように個別に包装された、物理的に別個の単位をいう。各単位用量は、必要な医薬上の担体、ビヒクル又は希釈剤と関連して、望ましい治療効果を得るのに十分な、所定量の治療上活性な化合物を含む。単位投与型の例としては、アンプル及びシリンジ個別に包装された錠剤又はカプセル剤が挙げられる。単位投与型は、分割して又はその複数回投与型は、分離された単位投与型で投与されるべき単一の容器内で収容された、複数の同等な単位投与製剤である。複数回投与型の例としては、バイアル、錠剤若しくはカプセル剤のボトル、又はポイントボトル若しくはガロンボトルが挙げら

40

50

れる。従って、複数回投与型は、包装によって分離されていない、単位用量の複数である。

【0574】

1以上の本発明のキナーゼ阻害剤に加えて、該組成物は、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム又はカルボキシメチルセルロース等の希釈剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びタルク等の滑沢剤；並びに、デンプン、天然ゴム（例、ゴム アカシアゼラチン（gum acaciagelatin））、グルコース、糖蜜、ポリビニルピロリジン（polyvinylpyrrolidone）、セルロース及びその誘導体、ポビドン、クロスポビドン及び当業者に公知の他のそのような結合剤等の結合剤を含有し得る。液体の医薬的に投与可能な組成物は、例えば上記で定義した活性化合物及び任意の医薬的アジュバントを、担体（例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなど）の中に、溶解、分散又は他の方法で混合して、溶液又は懸濁液を形成することにより調製することができる。投与すべき医薬組成物はまた、必要に応じ、湿潤剤、乳化剤又は可溶化剤、pH緩衝剤等の少量の補助的な物質（例えば、アセテート、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンナトリウムアセテート、トリエタノールアミンオレエート及び他のこのような薬剤）を含み得る。このような投与製剤を製造する実際の方法は、当該技術分野で公知であるか、又は当業者に明らかとなろう；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975を参照のこと。投与される組成物又は製剤は、何れにしても、インビボでキナーゼ活性を低下させるのに十分な量の本発明のキナーゼ阻害剤を含み、それにより対象の疾患状態を治療するであろう。

10

20

【0575】

投与製剤又は組成物は、本明細書において上述したような付加的な物質を含むバランスで、任意に、0.005%～100%（重量/重量）の範囲で、1つ以上の本発明のキナーゼ阻害剤を含有し得る。経口投与では、薬学的に許容され得る組成物は、任意の1つ以上の一般に使用される賦形剤（例えば、医薬グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルカム、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム等）を任意に含有し得る。係る組成物としては、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル剤、粉末剤、吸入器用の乾燥粉末剤及び徐放性製剤（例えば、限定されないが、インプラント及びマイクロカプセル化送達系）、並びに生分解性の生体適合性ポリマー（例、コラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸等）が挙げられる。これらの製剤の製法は、当業者には公知である。該組成物は、任意に、0.01%～100%（重量/重量）（任意に0.1～95%、任意に1～95%）の1つ以上のキナーゼ阻害剤を含有し得る。

30

【0576】

一つの変形において、該組成物は、少なくとも0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%または99%（重量で）の一つ以上の本発明のキナーゼ阻害剤を包含する。特定の変形において、0.1%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%または99%（重量で）より多い一つ以上の本発明のキナーゼ阻害剤が、単結晶またはアモルファス型として該組成物中に存在する。該組成物は、任意に医薬組成物であり得る。該医薬組成物は、任意に、さらに一つ以上の医薬担体を含み得る。

40

【0577】

キナーゼ阻害剤の塩（好ましくは、ナトリウム塩）は、持続放出型の製剤又はコーティング剤のように、該化合物が本体から迅速に放出されないように保護する担体を用いて調製され得る。該製剤は、所望の特性の組合せを得るために、他の活性化合物をさらに包含し得る。

【0578】

50

(経口投与用製剤)

経口医薬剤形は、固体、ゲル又は液体であり得る。固体剤形の例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒、及びバルク粉末剤が挙げられるが、これらに限定されない。経口錠剤のより具体的な例としては、圧縮成型したチュワブルロゼンジ及び錠剤が挙げられ、これらは腸溶性コーティング、糖衣コーティング又はフィルムコーティングされ得る。カプセル剤の例としては、硬質又は軟質ゼラチンカプセル剤が挙げられる。顆粒及び粉末剤は、非発泡型又は発泡型で提供され得る。各々は、当業者に公知の他の成分と併用され得る。

【0579】

ある実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は、固体剤形（好ましくは、カプセル剤又は錠剤）として提供される。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチなどは、1つ以上の以下の成分又は同様の性質を持つ化合物を任意に含有し得る：結合剤；希釈剤；崩壊剤；滑沢剤；流動促進剤；甘味剤；及び香料添加剤。

10

【0580】

用いられ得る結合剤の例としては、微結晶性セルロース、トラガカントゴム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、スクロース及びスターチペーストが挙げられるが、これらに限定されない。

【0581】

用いられ得る滑沢剤の例としては、タルク、スターチ、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム、石松子及びステアリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0582】

用いられ得る希釈剤の例としては、ラクトース、スクロース、スターチ、カオリン、塩、マンニトール及びリン酸二カルシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0583】

用いられ得る流動促進剤の例としては、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これらに限定されない。

【0584】

用いられ得る崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、アルギン酸、コーンスターチ、ポテトスターチ、ベントナイト、メチルセルロース、寒天及びカルボキシメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0585】

用いられ得る着色剤の例としては、任意の承認認可された水溶性FD及びC色素、それらの混合物；並びにアルミナ水和物に懸濁した水不溶性FD及びC色素が挙げられるが、これらに限定されない。

【0586】

用いられ得る甘味剤の例としては、スクロース、ラクトース、マンニトール及びシクラミン酸ナトリウム及びサッカリンなどの人工甘味剤、並びに任意の数の噴霧乾燥 (spray-dried) 香味料が挙げられるが、これらに限定されない。

【0587】

用いられ得る香料添加剤の例としては、果実などの植物から抽出した天然香料及び快い感覚を生じさせる化合物の合成ブレンド（例えば、限定されないがペパーミント及びサリチル酸メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0588】

用いられ得る湿潤剤の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート及びポリオキシエチレンラウリエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0589】

用いられ得る制吐コーティングの例としては、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、アンモニア処理セラック及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されな

50

い。

【0590】

用いられ得るフィルムコーティングの例としては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0591】

経口投与が所望される場合、該化合物の塩は、任意に、胃の酸性の環境からそれを保護する組成物中で提供され得る。例えば、該組成物は、胃においてその完全性を維持し腸において活性化化合物を放出する腸溶性コーティングで処方することができる。該組成物はまた、制酸剤又は他のそのような成分と組み合わせて処方され得る。

10

【0592】

投与単位製剤がカプセル剤の場合、任意に、脂肪油などの液体担体をさらに含み得る。加えて、投与単位製剤は、任意に、投与単位の物理的形状を修飾する多様な他の物質（例えば、糖及び他の腸溶性薬剤のコーティング）をさらに含有し得る。

【0593】

本発明の化合物はまた、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハー剤、スプリンクル剤（sprinkle）、チューイングガムなどの成分として投与され得る。シロップは、活性化化合物に加えて、任意に甘味剤としてのスクロース、並びに特定の防腐剤、色素及び着色剤及び香料を含有し得る。

20

【0594】

本発明のキナーゼ阻害剤はまた、所望の作用を損なわない他の活性物質、又は制酸剤、H₂ブロッカー及び利尿剤などの所望の作用を補足する物質と混合し得る。例えば、化合物が喘息又は高血圧の治療に用いられる場合、それぞれ他の気管支拡張剤及び降圧剤とともに用いられ得る。

【0595】

本発明のキナーゼ阻害剤を含む錠剤に含まれ得る、薬学的に許容され得る担体の例としては、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香料添加剤及び湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。腸溶性コーティング錠剤は、その腸溶性コーティングのため、胃酸の作用に侵されず、中性又はアルカリ性の腸内で溶解又は崩壊する。糖衣コーティング錠剤は、様々な層の薬学的に許容され得る物質が適用された圧縮成型錠剤であり得る。フィルムコーティング錠剤は、ポリマー又は他の適切なコーティングで覆われた圧縮成型錠剤であり得る。多重圧縮成型錠剤は、上述の薬学的に許容され得る物質を用いて、1回より多い圧縮サイクルにより製造した圧縮成型錠剤であり得る。着色剤もまた、錠剤に使用され得る。香料添加剤及び甘味剤は、錠剤に用いられ得、チュワブル錠剤及びロゼンジの形成において特に有用である。

30

【0596】

用いられ得る液体の経口剤形の例としては、水溶液、エマルション、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成した溶液及び/又は懸濁液、並びに発泡性顆粒から再構成した発泡性の製剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0597】

用いられ得る水溶液の例としては、エリキシル剤及びシロップが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で用いる場合、エリキシル剤とは、透明で、甘味のある、水性アルコール製剤を言う。エリキシル剤において使用可能な薬学的に許容され得る担体の例としては、溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。使用可能な溶媒の特定の例としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール及びシロップが挙げられる。本明細書中で用いる場合、シロップとは、糖（例えば、スクロース）の濃水溶液を言う。シロップは、任意にさらに防腐剤を含み得る。

40

【0598】

エマルションとは、一方の液体が、他方の液体全体に、小さな球の形態で分散されている二相系を言う。エマルションは、任意に水中油型又は油中水型エマルションであり得る

50

。エマルションにおいて使用可能な薬学的に許容され得る担体の例としては、非水性の液体、乳化剤及び防腐剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0599】

液体の経口剤形中に再構成される非発泡性顆粒において用いられ得る薬学的に許容され得る物質の例としては、希釈剤、甘味料及び湿潤剤が挙げられる。

【0600】

液体の経口剤形中に再構成される発泡性顆粒において用いられ得る薬学的に許容され得る物質の例としては、有機酸及び二酸化炭素源が挙げられる。

【0601】

着色剤及び香料添加剤は、前述の剤形の全てにおいて任意に使用され得る。

10

【0602】

用いられ得る防腐剤の特定の例としては、グリセリン、メチルパラベン及びプロピルパラベン、安息香酸 (benzoic acid)、安息香酸ナトリウム並びにアルコールが挙げられる。

【0603】

エマルション中で用いられ得る非水性液体の特定の例としては、鉱物油及び綿実油が挙げられる。

【0604】

用いられ得る乳化剤の特定の例としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートのような界面活性剤が挙げられる。

20

【0605】

用いられ得る懸濁化剤の特定の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム及びアカシアが挙げられる。希釈剤としては、ラクトース及びスクロースが挙げられる。甘味剤としては、スクロース、シロップ、グリセリン並びにシクラミン酸ナトリウム及びサッカリンのような人工甘味剤が挙げられる。

【0606】

用いられ得る湿潤剤の特定の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレート及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。

30

【0607】

用いられ得る有機酸の特定の例としては、クエン酸及び酒石酸が挙げられる。

【0608】

発泡性組成物において使用可能な二酸化炭素源としては、重炭酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、任意の承認認可された、水溶性FD及びC色素、並びにそれらの混合物が挙げられる。

【0609】

用いられ得る香料添加剤の特定の例としては、果実などの植物から抽出した天然香料、及び快い味覚を生じさせる化合物の合成ブレンドが挙げられる。

【0610】

固体剤形では、例えばプロピレンカーボネート、植物油又はトリグリセリド中の溶液又は懸濁液は、好ましくはゼラチンカプセル中に封入される。このような溶液、並びにその製造及び封入は、米国特許第4,328,245号；同第4,409,239号；及び同第4,410,545号に開示されている。液体剤形では、溶液（例、例えばポリエチレングリコール中）は十分量の薬学的に許容され得る液体担体（例、水）で希釈され、投与のために容易に秤量され得る。

40

【0611】

或いは、液体又は半固体の経口製剤は、活性化合物又は塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、プロピレンカーボネート）及び他のそのような担体中に溶解又は分散させ、これらの溶液又は懸濁液を、硬質又は軟質ゼ

50

ラチンカプセルシェル内に封入することにより調製され得る。他の有用な製剤としては、米国再発行特許第 28,819 号及び米国特許第 4,358,603 号に記載のものが挙げられる。

【0612】

(注射剤、溶液、及びエマルジョン)

本発明はまた、一般に皮下、筋肉内又は静脈内のいずれかへの注射を特徴とする非経口投与によって、本発明のキナーゼ阻害剤を投与するように設計された組成物を対象とする。注射剤は、任意の従来形態(例えば、液体の溶液若しくは懸濁液、注射前に液体中に溶解若しくは懸濁するのに適した固体形態、又はエマルジョンとして調製され得る。

【0613】

本発明の注射剤と組合せて使用可能な賦形剤の例としては、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール又はエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。注射可能な組成物はまた、少量の無毒性の補助物質(例えば、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、安定剤、溶解度増進剤、並びに他のそのような薬剤(例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレート及びシクロデキストリン等))を任意に包含し得る。一定レベルの用量を維持するような、遅延放出性又は徐放性の系の移植(例えば、米国特許第 3,710,795 号を参照のこと)もまた、本発明において意図するものである。このような非経口組成物に含まれる活性化化合物の割合は、その特定の性質並びに化合物の活性及び対象の必要性に大きく依存する。

【0614】

製剤の非経口投与としては、静脈内、皮下及び筋肉内投与が挙げられる。非経口投与用の製剤としては、そのまま注射できる無菌溶液、使用直前に即時に溶媒と組み合わせられる無菌の乾燥した可溶性製品(例、本明細書中に記載の凍結乾燥された粉末)(皮下錠剤を含む)、そのまま注射できる無菌懸濁液、使用直前に即時にビヒクルと組み合わせられる無菌の乾燥した不溶性製品及び無菌エマルジョンが挙げられる。溶液は、水性又は非水性であり得る。

【0615】

静脈内投与の場合、適切な担体の例としては、生理食塩水又はリン酸緩衝化生理食塩水(PBS)、並びにグルコース、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールなどの増粘剤及び可溶化剤を含む溶液、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0616】

非経口製剤において任意に用いられ得る薬学的に許容され得る担体の例としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝液、抗酸化物質、局所麻酔薬、懸濁液剤及び分散剤、乳化剤、捕捉剤又はキレート剤、並びに他の薬学的に許容され得る物質が挙げられるが、これらに限定されない。

【0617】

任意に用いられる得る水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液(Ringers Injection)、等張デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース及び乳酸化リンゲル注射液が挙げられる。

【0618】

任意に用いられる得る非水性の非経口ビヒクルの例としては、植物性起源の固定油、綿実油、コーン油、ゴマ油及びピーナッツ油が挙げられる。

【0619】

特に、製剤が複数回投与用容器に包装され、従って、保存され、多数回の分割量を取り出されるように設計されている場合には、静菌性又は静真菌性濃度の抗菌剤を、非経口製剤に添加し得る。用いられ得る抗菌剤の例としては、フェノール又はクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル及びp-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトニウムが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0620】

用いられ得る等張剤の例としては、塩化ナトリウム及びデキストロースが挙げられる。用いられ得る緩衝液の例としては、リン酸塩及びクエン酸塩が挙げられる。用いられ得る抗酸化物質の例としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。用いられ得る局所麻酔薬の例としては、塩酸プロカインが挙げられる。用いられ得る懸濁化剤及び分散剤の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンが挙げられる。用いられ得る乳化剤の例としては、ポリソルベート80 (TWEEN 80) が挙げられる。金属イオンの捕捉剤又はキレート剤としては、EDTAが挙げられる。

【0621】

医薬担体はまた、水混和性ビヒクルのためにエチルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールを、そしてpH調整のために水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸又は乳酸を任意に含み得る。

10

【0622】

非経口製剤中のキナーゼ阻害剤の濃度は、注射により、所望の薬理学的効果を生じるのに十分な、医薬的に有効な量が投与されるように調節され得る。キナーゼ阻害剤の正確な濃度及び/又は使用すべき用量は、最終的に、当該技術分野で公知のように患者又は動物の年齢、体重及び状態に依存するであろう。

【0623】

単位用量の非経口製剤は、アンプル、バイアル又は注射針を備えたシリンジに包装され得る。当該技術分野で公知でありかつ実施されているように、全ての非経口投与用製剤は無菌であるべきである。

20

【0624】

注射剤は、局所投与及び全身投与用に設計され得る。通常、治療有効用量は、少なくとも約0.1% w/wから約90% w/w以上、好ましくは1% w/wを超える濃度のキナーゼ阻害剤が、治療組織に含まれるように処方される。キナーゼ阻害剤は、一回で投与され得、又は多数のより少ない用量に分割して、時間間隔で投与され得る。正確な用量及び治療期間は、組成物が非経口投与される部位、担体、及び、公知のテストプロトコルを用いて、又はインビボ若しくはインビトロにおけるテストデータから外挿することで経験的に決定できる他の変数の関数であろうことが理解される。濃度及び用量の値はまた、治療される個体の年齢により変動し得ることに注意すべきである。任意の特定の対象に対しては、具体的な用量レジメンは、各個体の必要性及び製剤を投与し又はその投与を監督する人間の専門的な判断に従って、時間の経過に伴って調節する必要があることにも更に認識すべきである。従って、本明細書中に示された濃度範囲は例示的なものであり、特許請求された製剤の範囲又はその実施を限定することを意図してはいない。

30

【0625】

該キナーゼ阻害剤は、微細化された形態、若しくは他の適切な形態で任意に懸濁され得、又はより可溶性の活性生成物を製造するか若しくはプロドラッグを製造するために誘導体化され得る。得られた混合物の形態は、意図した投与様式及び選択された担体又はビヒクルにおける化合物の溶解度を含む、多くの要素に依存する。有効な濃度は、疾患状態の症候を改善するのに十分なものであり、経験的に決定され得る。

40

【0626】

(凍結乾燥粉末)

本発明のキナーゼ阻害剤はまた、凍結乾燥粉末として調製することができ、これは、溶液、エマルジョン、及び他の混合物として投与するために再構成することができる。凍結乾燥粉末はまた、固体又はゲルとして処方され得る。

【0627】

無菌の凍結乾燥粉末は、化合物を、デキストロース又は他の適切な賦形剤を含むリン酸ナトリウム緩衝溶液に溶解することで調製され得る。次いで溶液の滅菌濾過及びこれに続く当業者に公知の標準的条件下での凍結乾燥により、所望の製剤が提供される。簡潔には

50

、凍結乾燥粉末は、通常はほぼ中性 pH の適切な緩衝液（例えば、クエン酸塩、リン酸ナトリウム若しくはリン酸カリウム又は当業者に公知の他のこのような緩衝液）中に、約 1 ~ 20 %、好ましくは約 5 ~ 15 % で、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース又は他の適切な薬剤を溶解することにより任意に調製され得る。次いで、キナーゼ阻害剤を、好ましくは室温より上、より好ましくは約 30 ~ 35 °C にて、得られた混合物に添加し、それが溶解するまで攪拌する。得られた混合物は、更に緩衝液を添加して所望の濃度まで希釈する。得られた混合物を滅菌濾過又は処理し、粒状物質を除去して無菌性を保証し、凍結乾燥のためにバイアルに分配する。各バイアルは、キナーゼ阻害剤の単回用量又は複数回用量を含み得る。

10

【0628】

(局所投与)

本発明のキナーゼ阻害剤は、局所混合物としても投与され得る。局所混合物は、局所及び全身投与用に使用され得る。得られた混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得、またクリーム、ゲル、軟膏、エマルジョン、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、フォーム、エアロゾル、灌注剤 (irrigation)、スプレー、坐剤、絆創膏、皮膚パッチ又は局所投与に適した任意の他の製剤として処方される。

【0629】

キナーゼ阻害剤は、吸入などによる局所適用のためのエアロゾルとして処方され得る (米国特許第 4,044,126 号、同第 4,414,209 号、及び同第 4,364,923 号参照のこと、これらは、炎症性疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドを送達するためのエアロゾルを記載する)。気道への投与用のこれらの製剤は、単独又はラクトースなどの不活性担体との組合せで、噴霧器用のエアロゾル若しくは溶液の形態、又は吸入用の微細な粉末としてであり得る。このような場合、製剤の粒子は、通常 50 ミクロン未満、好ましくは 10 ミクロン未満の直径を有するであろう。

20

【0630】

キナーゼ阻害剤はまた、局部又は局所適用、例えば皮膚及び粘膜など (例、目の中など) への局所適用のために、ゲル、クリーム及びローションの形態で、並びに、目に適用するために、又は嚢内若しくは脊髄内適用のために、処方し得る。局所投与は、経皮的送達、及び、目若しくは粘膜への投与、又は吸入療法をも意図している。キナーゼ阻害剤単独又は他の薬学的に許容され得る賦形剤と組合せての経鼻溶液もまた、投与することができる。

30

【0631】

(他の投与経路用の製剤)

治療される疾患状態に依存して、局所適用、経皮パッチ及び直腸投与などの他の投与経路もまた、用いられ得る。例えば、直腸投与用の医薬剤形は、全身的效果を得るための直腸坐剤、カプセル剤及び錠剤である。本明細書において使用する直腸坐剤とは、体温で溶解又は軟化して、1 個以上の薬理的又は治療的に活性な成分を放出する、直腸に挿入するための固体本体を意味する。直腸坐剤において使用される薬学的に許容され得る物質は、基剤又はビヒクル、及び融点を上げるための薬剤である。基剤の例としては、カカオバター (カカオ脂)、グリセリン - ゼラチン、カーボワックス、(ポリオキシエチレングリコール)、並びに脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド及びトリグリセリドの適切な混合物が挙げられる。多様な基剤の組合せが使用され得る。坐剤の融点を上げるための薬剤としては、鯨蝟及びワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮法又は成型法のいずれかによって調製され得る。直腸坐剤の典型的な重量は約 2 ~ 3 gm である。直腸投与用の錠剤及びカプセル剤は、経口投与用の製剤と同じ薬学的に許容され得る物質を用いて、同じ方法により製造され得る。

40

【0632】

(製剤例)

以下は、本発明の化合物とともに任意に使用可能な経口、静脈内及び錠剤製剤の特定の

50

例である。これらの製剤は、使用する特定の化合物及び製剤を使用しようとする適応症により変化し得ることを特に言及する。

(経口製剤)

本発明の化合物	10 ~ 100 mg
クエン酸一水和物	105 mg
水酸化ナトリウム	18 mg
香料	
水	全体が100 mLとなるよう適量

(静脈内製剤)

本発明の化合物	0.1 ~ 10 mg
デキストロース一水和物	等張となるよう適量
クエン酸一水和物	1.05 mg
水酸化ナトリウム	0.18 mg
注射用水	全体が1.0 mLとなるよう適量

10

(錠剤製剤)

本発明の化合物	1 %
微結晶性セルロース	73 %
ステアリン酸	25 %
コロイド状シリカ	1 %

20

【0633】

(キナーゼ阻害剤を含むキット)

本発明はまた、キナーゼに関連する疾患を治療するための、キット及び他の製品を対象とする。疾患とは、キナーゼが状態の病理及び/又は症候に寄与する活性を有する全ての状態に及ぶことを意図していることを特に言及する。

【0634】

1つの実施態様において、少なくとも1つの本発明のキナーゼ阻害剤を含む組成物を使用説明書と共に含むキットが提供される。該説明書は、該組成物が投与されるべき病態、保存情報、服用情報及び/又は該組成物の投与方法に関する指示を示し得る。キットはまた、包装材料を含み得る。包装材料は、該組成物を収容するための容器を含み得る。キットはまた、組成物の投与のためのシリンジなどの付加的な構成要素を任意に包含し得る。キットは、組成物を単回投与又は複数回投与形態で包含し得る。

30

【0635】

本発明はまた、一つ以上の本発明の化合物を包含する組成物を包含するキット及び他の製品を提供し、該一つ以上の本発明の化合物は、単結晶または非晶質型として存在する。一つの変形において、該組成物は、少なくとも0.1%、0.25%、0.5%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%または99%の一つ以上の本発明の化合物を包含し、0.1%、1%、5%、10%、25%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%または99%より多い一つ以上の本発明の化合物(重量で)が単結晶または非晶質型として該組成物中に存在する。キット及び製品中の組成物は、任意に医薬組成物であり得る。該医薬組成物は、任意にさらに一つ以上の医薬担体を含み得る。医薬組成物を含む前記のそれぞれの実施態様に関して、医薬組成物は、任意に、一つ以上の本発明の化合物の一部がヒトへの医薬製剤の投与後一定期間、単結晶または非晶質型として存在するように処方され得る。

40

【0636】

他の実施態様において、少なくとも1つの本発明のキナーゼ阻害剤を含む組成物を包装材料と組合せて包含する製品が提供される。該包装材料は、該組成物を収容するための容器を包含し得る。該容器は、該組成物を投与すべき病態、保存情報、服用情報及び/又は該組成物の投与方法に関する指示を示すラベルを任意に包含し得る。該キットはまた、該組成物の投与用のシリンジなどの付加的な構成要素を任意に包含し得る。該キットは、該組成物を単回投与又は複数回投与形態で包含し得る。

50

【0637】

本発明のキット及び製品において使用する包装材料は、分割されたボトル又は分割されたホイルパッケージのような複数の分割された容器を形成し得ることを特に言及する。該容器は、当業者に公知の任意の従来の形状又は形態であり得、これは薬学的に許容され得る材料（例えば、紙若しくはボール箱、ガラス若しくはプラスチックのボトル若しくはジャー、再封入可能なバッグ（例えば、異なる容器に移すための錠剤の「詰め換え」を保持するための）、又は治療スケジュールに従ってパックから押し出すための個々の用量を含むプリスターパック）で作られている。用いられる容器は、収容される正確な剤形に依存し、例えば従来のボール箱は、一般的に液体の懸濁液を保持するためには使用されないであろう。単回剤形を市販するために、2以上の容器を単一の包装内で同時に使用することが可能である。例えば、錠剤をボトルに収容し、このボトルを次いで箱に収納することができる。通常、キットは別々の成分を投与するための指示を含む。該キット形態は、別々の成分が、好ましくは異なる投与形態（例えば、経口、局所、経皮及び非経口）で投与され、異なる投与間隔で投与される場合、又は組合せの個々の成分の滴定（titration）が処方医師により望まれる場合に、特に都合がよい。

10

【0638】

本発明のキットの一つの具体例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装産業において周知であり、医薬的な単位剤形（錠剤、カプセル剤など）の包装のために広く利用されている。プリスターパックは一般的に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで被覆された、比較的堅い物質のシートからなる。包装工程中に、プラスチックホイルに窪みが形成される。該窪みは、包装される個々の錠剤又はカプセル剤のサイズ及び形状を有するか、又は包装される複数の錠剤及び/又はカプセル剤を収容するサイズ及び形状を有し得る。次に、錠剤又はカプセル剤を該窪みに然るべく配置し、比較的堅い材料のシートを、プラスチックホイルの、窪みが形成された方向と逆の面に対して封入する。結果として、錠剤又はカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間の窪み中に、所望により個々に封入されるか、集合的に封入される。シートの強度は、好ましくは、窪みに手で圧をかけることによりその窪み部分におけるシートに開口が形成されて、プリスターパックから錠剤又はカプセル剤が取り出せるような強度である。錠剤又はカプセル剤は次いで、該開口を介して取り出すことができる。

20

【0639】

キットの他の特定の実施態様は、意図した使用の順に1回に1つずつ日用量を分配するように設計されたディスペンサーである。好ましくは、該ディスペンサーは、更に該投薬計画に従いやすくするために、メモリーエイドを備えている。このようなメモリーエイドの例は、分配された日用量の数を示す機械的な計数器である。このようなメモリーエイドの他の例は、例えば、最後に日用量を取り出した日付を読み出し、及び/若しくは次の用量を摂取すべき時期を思い出させる液晶読み出し装置又は音声合図信号と組み合わせられた電池駆動式のマイクロチップメモリーである。

30

【0640】

（投与量、宿主及び安全性）

本発明の化合物は、安定であり、かつ安全に使用することができる。特に、本発明の化合物は、種々の対象（例えば、ヒト、非ヒト哺乳動物及び非哺乳動物）に対し、キナーゼ阻害剤として有用である。最適投与量は、例えば対象の種類、対象の体重、投与経路、及び、使用される具体的な化合物の特性などの条件によって変化し得る。一般的には、成人（体重約60kg）に対する一日あたりの経口投与量は、約1~1000mg、約3~300mg、約10~200mg、約100~500mg、約150~450mg、約200~400mg、又は、約200~300mgである。当然のことながら、該日用量は、一日当たり単回投与又は複数回（例、2回又は3回）投与で与えられる。

40

【0641】

（併用療法）

本発明のキナーゼ阻害剤に対し、多様な治療薬が、治療上の相加効果又は相乗効果を有

50

し得る。例えば：1) 1つ以上の本発明の化合物及び/若しくは1つ以上の他の治療薬の治療効果を増強させ；2) 1つ以上の本発明の化合物及び/若しくは1つ以上の他の治療薬によって示される副作用を減少させ；並びに/又は3) 1つ以上の本発明の化合物及び/若しくは1つ以上の他の治療薬の有効投与量を減少させるために、1つ以上の他の治療薬と共に1つ以上の本発明の化合物を包含する併用療法を用いることができる。例えば、係る治療薬は、不適切な細胞増殖による望ましくない良性症状又は腫瘍の増殖などの、望ましくない細胞増殖を阻害するために、キナーゼ阻害剤と相加的又は相乗的に組み合わせ得る。

【0642】

一つの実施態様において、本発明の化合物を抗増殖剤と組み合わせて細胞を処理することを含む、細胞増殖性病態を治療するための方法であって、該細胞を抗増殖剤で処理する前に、と同時に、及び/又は後に、該細胞を本発明の化合物により処理する方法（本明細書中で併用療法と呼ぶ）を提供する。一つの薬剤による治療を別の薬剤での治療前に行うのは、例え、これらの薬剤が同時に投与されたとしても、本明細書中では逐次的治療と呼ぶことに留意する。併用療法は、薬剤を互いに前または後に投与する場合（逐次的治療）のみならず、薬剤を同時に投与する場合を含むことを意図することに留意する。

10

【0643】

キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用可能な治療薬の例としては、抗癌剤、アルキル化剤、抗生剤、抗代謝剤、ホルモン剤、植物由来剤及び生物剤（biologic agents）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0644】

アルキル化剤は、水素イオンをアルキル基に置換する能力を有する多官能化合物である。アルキル化剤の例としては、ビスクロロエチルアミン（ナイトロジェンマスタード（例、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスタード）、アジリジン（例、チオテパ）、アルキルアルコン（alkyl alkone）スルホナート（例、ブスルファン）、ニトロソウレア（例、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン）、非古典的アルキル化剤（アルトレタミン、ダカルバジン、及びプロカルバジン）、白金化合物（カルボプラスチン及びシスプラチン）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物は、リン酸、アミノ、ヒドロキシル、スルフヒドリル（sulfhydryl）、カルボキシル、及びイミダゾール基と反応する。生理条件下で、これらの薬剤はイオン化し、感受性核酸及び蛋白質に結合する正電イオンを生み出して、細胞周期停止及び/又は細胞死を導く。キナーゼ阻害剤及びアルキル化剤を含む併用療法は、癌に関して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

30

【0645】

抗生剤は、天然物の修飾としての抗生物質に類似する方法で製造される薬剤の群である。抗生剤の例としては、アントラサイクリン（例、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシン、イダルピシン及びアントラセンジオン）、マイトマイシンC、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカトマイシン（plicatomycin）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの抗生剤は、種々の細胞成分を標的とすることによって細胞増殖を妨げる。例えば、アントラサイクリンは、転写活性のあるDNAの領域においてDNAトポイソメラーゼIIの作用を妨げ、DNA鎖切断を導くと一般的に信じられている。プレオマイシンは、鉄をキレートし活性複合体を形成し、これが次いでDNAの塩基に結合して、鎖切断及び細胞死を引き起こすと信じられている。キナーゼ阻害剤及び抗生剤を含む併用療法は、癌に関して治療的な相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

40

【0646】

代謝拮抗剤は、癌細胞の生理機能及び増殖に不可欠である代謝過程を妨げる薬剤の群である。活発な増殖型癌細胞は、多量の核酸、蛋白質、脂質、及び他の重要な細胞成分の継続的合成を必要とする。多くの代謝拮抗物質は、プリン又はピリミジンヌクレオシドの合

50

成を阻害するか、或いはDNAの複製酵素を阻害する。いくつかの代謝拮抗物質はまた、リボヌクレオシドの合成、並びにRNA及び/又はアミノ酸代謝、及び蛋白質合成も妨げる。重要な細胞成分の合成を妨げることにより、代謝拮抗物質は、癌細胞の成長を遅らせるか停止することができる。代謝拮抗剤の例としては、フルオロウラシル(5-FU)、フロクスウリジン(5-FUdR)、メトトレキサート、ロイコボリン、ヒドロキシウレア、チオグアニン(6-TG)、メルカプトプリン(6-MP)、シタラビン、ペントスタチン、リン酸フルダリン、クラドリビン(2-CD4)、アスパラギナーゼ、及びゲムシタピンが挙げられるが、これらに限定されない。キナーゼ阻害剤及び代謝拮抗剤を含む併用療法は、癌に関して治療的な相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

10

【0647】

ホルモン剤は、それらの標的器官の成長及び発達を制御する薬剤の群である。ホルモン剤の大部分は、性ステロイド並びにそれらの誘導体及び類縁体(例えば、エストロゲン、アンドロゲン、及びプロゲステイン)である。これらのホルモン剤は、性ステロイドの受容体のアンタゴニストとして働き、受容体発現及び重要な遺伝子の転写を下方制御し得る。そのようなホルモン剤の例は、合成エストロゲン(例、ジエチルスチベストロール(diethylstilbestrol))、抗エストロゲン(例、タモキシフェン、トレミフェン、フルオキシメステロール(flouxymesterol)及びラロキシフェン)、抗アンドロゲン(ビカルタミド、ニルタミド、フルタミド)、アロマターゼ阻害剤(例、アミノグルテチミド、アナストロゾール及びテトラゾール)、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロール及びミフェプリストンである。キナーゼ阻害剤及びホルモン剤を含む併用療法は、癌に関して治療的な相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

20

【0648】

植物由来剤は、植物から誘導されるか、又は薬剤の分子構造に基づいて修飾された薬剤の群である。植物由来剤の例としては、ピンカアルカロイド(例、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ピンゾリジン及びピノレルピン)、ポドフィロトキシシン(例、エトポシド(VP-16)及びテニポシド(VM-26))、タキサン(例、パクリタキセル及びドセタキセル)が挙げられるが、これらに限定されない。これらの植物由来剤は、一般的に、チューブリンに結合する抗分裂剤として作用して、有糸分裂を阻害する。ポドフィロトキシシン(例えば、エトポシド)は、トポイソメラーゼIIと相互作用することによりDNA合成を妨げ、DNA鎖切断を導くと信じられている。キナーゼ阻害剤及び植物由来剤を含む併用療法は、癌に関して治療的な相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

30

【0649】

生物剤は、単独又は化学療法及び/若しくは放射線療法と組み合わせて用いられる場合、癌/腫瘍の退行を引き出す生体分子の群である。生物剤の例としては、免疫調節蛋白質(例えば、サイトカイン)、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、腫瘍抑制遺伝子、及び癌ワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。キナーゼ阻害剤及び生物剤を含む併用療法は、癌に関して治療的な相乗効果を有し、腫瘍形成シグナルに対する患者の免疫反応を高め、この化学療法剤と関連した潜在的副作用を減少させ得る。

40

【0650】

サイトカインは、著しい免疫調節活性を有する。いくつかのサイトカイン(例えば、インターロイキン-2(IL-2)、アルデスロイキン)及びインターフェロン)は、抗腫瘍活性を示し、転移性腎細胞癌及び転移性悪性黒色腫の患者の治療に認可されている。IL-2は、T細胞を介した免疫応答の中核をなすT細胞増殖因子である。いくらかの患者におけるIL-2の選択的抗腫瘍効果は、自己及び非自己の間を識別する細胞媒介免疫応答の結果であると信じられている。キナーゼ阻害剤と併用され得るインターロイキンの例としては、インターロイキン2(IL-2)、及びインターロイキン4(IL-4)、インターロイキン12(IL-12)が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0651】

インターフェロンは、重複した活性を有する23より多くの関連したサブタイプ、本発明の範囲内の全てのIFNサブタイプを含む。IFNは、多くの固形及び血液悪性腫瘍に対する活性を示し、後者は、特に鋭敏であるように思われる。

【0652】

キナーゼ阻害剤と併用され得る他のサイトカインとしては、造血及び免疫機能に著しい効果を発揮するサイトカインが挙げられる。係るサイトカインの例としては、エリスロポエチン、顆粒球-CSF（フィルグラスチン（filgrastin））、及び顆粒球、マクロファージ-CSF（サルグラモスチム）が挙げられるが、これらに限定されない。これらのサイトカインは、キナーゼ阻害剤と併用され、化学療法が引き起こす骨髄造血毒性を減少させ得る。

10

【0653】

サイトカイン以外の他の免疫調節剤もまた、異常細胞増殖を阻害するために、キナーゼ阻害剤と併用され得る。係る免疫調節剤の例としては、カルメット・ゲラン菌、レバミゾール、及び天然に存在するホルモンソマトスタチンの効果を模倣する長時間作用型オクタペプチドであるオクトレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0654】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体は、腫瘍によって発現された抗原、好ましくは、腫瘍特異的抗原に対して誘発された抗体である。例えば、モノクローナル抗体ハーセプチン（HERCEPTIN（登録商標））（トラスツズマブ（Trastuzumab））は、転移性乳癌を含むいくつかの乳房腫瘍において過剰発現するヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）に対して産生される。HER2蛋白質の過剰発現は、より侵攻性の疾患及び臨床におけるより悪い予後と関係がある。ハーセプチン（HERCEPTIN（登録商標））は、腫瘍がHER2蛋白質を過剰発現する転移性乳癌の患者の治療に単一剤として用いられる。キナーゼ阻害剤及びハーセプチン（HERCEPTIN（登録商標））を含む併用療法は、腫瘍、特に、転移性癌に関して治療的な相乗効果を有し得る。

20

【0655】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体の他の例は、リンパ腫細胞のCD20に対して産生され、正常の若しくは転移性のCD20⁺プレB（pre-B）細胞及び成熟B細胞を選択的に消耗するリツキサン（RITUXAN（登録商標））（リツキシマブ（Rituximab））である。リツキサン（RITUXAN（登録商標））は、再発性又は難治性の、低悪性度又は濾胞性の、CD20⁺、B細胞非ホジキンリンパ腫の患者の治療に単一剤として用いられる。キナーゼ阻害剤及びリツキサン（RITUXAN（登録商標））を含む併用療法は、リンパ腫のみならず他の形式又は型の悪性腫瘍にも治療的な相乗効果を有し得る。

30

【0656】

腫瘍抑制遺伝子は、細胞増殖及び分裂周期を阻害する機能の遺伝子であり、従って、新生組織形成の発達を妨げる。腫瘍抑制遺伝子における突然変異により、該細胞が阻害シグナルのネットワークの1つ以上の成分を無視し、細胞周期チェックポイントを克服することになり、より高速に制御された細胞増殖-癌をもたらす。腫瘍抑制遺伝子の例としては、DPC-4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1及びBRCA2が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0657】

DPC-4は、膵臓癌に関与し、細胞分裂を阻害する細胞質経路に加わる。NF-1は、細胞質の阻害蛋白質である、ラス（Ras）を阻害する蛋白質をコードする。NF-1は、神経系の神経線維腫及び褐色細胞腫、並びに骨髄性白血病に関与する。NF-2は、神経系の髄膜腫、神経鞘腫（schwannoma）、及び上衣腫に関係する核蛋白質をコードする。RBは、細胞周期の主要な阻害剤である核蛋白質であるpRB蛋白質をコードする。RBは、網膜芽細胞腫、並びに骨癌、膀胱癌、小細胞肺癌及び乳癌に関与する。P53は、細胞分裂を制御し、アポトーシスを誘導し得るp53蛋白質をコードする。p53の突然変

50

異及び/又は不活動は、広範囲の癌で見受けられる。WT1は、腎臓のウィルムス腫瘍に
関与する。BRCA1は、乳癌及び卵巣癌に関与し、BRCA2は、乳癌に関与する。腫
瘍抑制遺伝子は、腫瘍細胞に移ることができ、そこでその腫瘍抑制機能を発揮する。キナ
ーゼ阻害剤及び腫瘍抑制因子を含む併用療法は、様々な形式の癌を患った患者に治療的な
相乗効果を有し得る。

【0658】

癌ワクチンは、腫瘍に対する生体の特異的免疫反応を誘導する薬剤の群である。研究開
発、並びに臨床試験下のほとんどの癌ワクチンは、腫瘍関連抗原(TAA)である。TAAは、腫瘍細胞に存在し、相対的に正常細胞には存在しないか、又は少ない構造体(即ち
、蛋白質、酵素若しくは炭化水素)である。腫瘍細胞に極めて特有であるため、TAAは
、認識する免疫系に標的を提供し、それらの破壊をもたらす。TAAの例としては、ガン
グリオシド(GM2)、前立腺特異抗原(PSA)、フェトプロテイン(AFP)、癌
胎児性抗原(CEA)(結腸癌及び他の腺癌(例えば、乳癌、肺癌、胃癌、及び膵臓癌)
により作られる)、黒色腫関連抗原(MART-1、gp100、MAGE1,3チロ
シナーゼ)、パピローマウイルスE6及びE7フラグメント、自己(antologous)腫瘍細
胞及び同種異系腫瘍細胞の全細胞又は一部/溶解物が挙げられるが、これらに限定されな
い。

10

【0659】

アジュバントは、TAAに対する免疫反応を増大するために用いられ得る。アジュバン
トの例としては、カルメット・ゲラン菌(BCG)、エンドキシリンリポ多糖体、キーホ
ールリンペットヘモシアニン(GKLH)、インターロイキン-2(IL-2)、顆粒球
・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、及び低用量で投与すると腫瘍誘導
の抑制を減少すると信じられている化学療法剤であるシトキサンが挙げられるが、これら
に限定されない。

20

【0660】

1. キナーゼ阻害剤の調製

様々な方法が、本発明の化合物を合成するために開発されうる。これらの化合物を合成
するためのそれぞれの方法を実施例で示す。しかしながら、本発明の化合物がまた、他者
が考え出しうる他の合成経路によっても合成できる点に留意する。

【0661】

本発明の特定の化合物が、特定の立体化学を当該化合物に与える他の原子への結合を持
つ原子(例えば、キラル中心)を有することは、容易に理解されるだろう。本発明の化合
物の合成が、異なる立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー)の混合物の創作を
結果として生じることが理解される。特定の立体化学が明記されない限り、化合物の列
挙は、異なる可能性のある立体異性体のすべてを包含するように意図される。

30

【0662】

異なる立体異性体の混合物を分離するための様々な方法が、当該分野で公知である。例
えば、化合物のラセミ混合物は、ジアステレオ異性体化合物のペアを形成するために、光
学活性な分割剤と反応されうる。次いで、ジアステレオマーは、光学的に純粋なエナンチ
オマーを回収するために、分離されうる。分離可能な複合体はまた、エナンチオマー(例
えば、結晶性のジアステレオ異性体塩)を分割するために使用されうる。ジアステレオマ
ーは、十分に異なる物理特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など)を典型的に有
しており、したがってこれらの非類似性を利用することによって、容易に分離することが
できる。例えば、ジアステレオマーは、典型的には、クロマトグラフィーによるか又は溶
解度における差異に基づく分離/分割技術によって、分離することができる。そのラセミ
混合物からの化合物の立体異性体の分割に使用されうる技術のさらに詳細な説明は、J
e
a
n
J
a
c
q
u
e
s
A
n
d
r
e
C
o
l
l
e
t
,
S
a
m
u
e
l
H
.
W
i
l
e
n
,
E
n
a
n
t
i
o
m
e
r
s
,
R
a
c
e
m
a
t
e
s
a
n
d
R
e
s
o
l
u
t
i
o
n
s
,
J
o
h
n
W
i
l
e
y
&
S
o
n
s
,
I
n
c
.
(1981)に見出すことが
できる。

40

50

【0663】

本発明の化合物はまた、当該化合物の遊離塩基形態を医薬上許容される無機又は有機の酸と反応させることによって、医薬上許容される酸付加塩として調製されうる。あるいは、化合物の医薬上許容される塩基付加塩は、当該化合物の遊離酸形態を医薬上許容される無機又は有機塩基と反応させることによって、調製されうる。化合物の医薬上許容される塩の調製に適した無機及び有機の酸並びに塩基は、本願の定義の項に記載されている。あるいは、化合物の塩形態は、出発物質又は中間体の塩を用いて調製されうる。

【0664】

当該化合物の遊離酸又は遊離塩基の形態は、対応する塩基付加塩または酸付加塩の形態から調製することができる。例えば、酸付加塩形態の化合物は、適切な塩基（例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど）で処理することによって、対応する遊離塩基形態へと変換することができる。塩基付加塩形態の化合物は、適切な酸（例えば、塩酸など）で処理することによって、対応する遊離酸へと変換することができる。

10

【0665】

本発明の化合物のN-オキシドは、当業者に公知の方法によって調製することができる。例えば、N-オキシドは、適切な不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素）中、およそ0 で、非酸化形態の化合物を、酸化剤（例えば、トリフルオロ酢酸、過マレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタ-クロロペルオキシ安息香酸など）で処理することによって、調製することができる。あるいは、化合物のN-オキシドは、適切な出発物質のN-オキシドから調製することができる。

20

【0666】

非酸化形態の化合物は、適切な不活性有機溶媒（例えば、アセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなど）中、0 ~ 80 で、還元剤（例えば、イオウ、二酸化イオウ、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、リンの三塩化物、三臭化物など）で処理することによって、化合物のN-オキシドから調製することができる。

【0667】

化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に公知の方法によって調製することができる（例えば、さらなる詳細については、Saulnier et al. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985を参照）。例えば、適切なプロドラッグは、誘導体化されていない化合物を、適切なカルバミル化剤（例えば、1,1-アシルオキシアルキルカルボクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネートなど）と反応させることによって、調製することができる。

30

【0668】

化合物の保護された誘導体は、当業者に公知の方法によって製造することができる。保護基の作製及びその除去に適用可能な技術の詳細な説明は、T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出すことができる。

40

【0669】

本発明の化合物は、溶媒和物（例えば、水和物）として、都合よく調製されうるか、又は、本発明のプロセスの間に形成されうる。本発明の化合物の水和物は、ダイオキシン、テトラヒドロフラン又はメタノールなどの有機溶媒を用いて、水性/有機性溶媒の混合物からの再結晶により都合よく調製されうる。

【0670】

本発明の化合物はまた、当該化合物のラセミ混合物を、ジアステレオ異性体化合物のペアを形成するための光学活性な分割剤と反応させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、その個々の立体異性体として調製することができる。エナンチオマーの分割は、化合物の共有結合ジアステレオマー誘導体を用い

50

て行うことができるが、分離可能な複合体が好ましい（例えば、結晶性のジアステレオ異性体塩）。ジアステレオマーは、異なる物理特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を持ち、これらの非類似性を利用することによって、容易に分離することができる。ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって、又は好ましくは、溶解度における差異に基づく分離/分割技術によって、分離されうる。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーが、分割剤とともに、ラセミ化を生じないであろう任意の実用的手段によって、回収される。そのラセミ混合物からの化合物の立体異性体の分割に適用可能な技術のさらに詳細な説明は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見出すことができる。

10

【0671】

本明細書中で使用される場合、これらのプロセス、スキーム及び例で使用される記号及び慣習は、現代の科学文献、例えば、the Journal of the American Chemical Society又はthe Journal of Biological Chemistryで使用されているものと一致する。標準的な一文字又は三文字略記を、アミノ酸残基を指定するために一般的に使用し、これらは、違うように記載されていなければ、L-配置であると仮定される。違うように記載されていなければ、すべての出発物質は、商業的供給者から入手し、さらに精製することなく使用した。具体的には、以下の略記が、実施例において及び明細書全体にわたって使用されうる：

20

【0672】

g (グラム) ;	mg (ミリグラム) ;	
L (リットル) ;	mL (ミリリットル) ;	
μ L (マイクロリットル) ;	psi (平方インチあたりのポンド) ;	
M (モル濃度) ;	mM (ミリモル濃度) ;	
i.v. (静脈注射) ;	Hz (ヘルツ) ;	
MHz (メガヘルツ) ;	mol (モル) ;	
mmol (ミリモル) ;	RT (周囲温度) ;	
min (分) ;	h (時間) ;	
mp (融点) ;	TLC (薄層クロマトグラフィー) ;	30
Tr (保持時間) ;	RP (逆相) ;	
MeOH (メタノール) ;	i-PrOH (イソプロパノール) ;	
TEA (トリエチルアミン) ;	TFA (トリフルオロ酢酸) ;	
TFAA (無水トリフルオロ酢酸) ;	THF (テトラヒドロフラン) ;	
DMSO (ジメチルスルホキシド) ;	EtOAc (酢酸エチル) ;	
DME (1,2-ジメトキシエタン) ;	DCM (ジクロロメタン) ;	
DCE (ジクロロメタン) ;		
DMF (N,N-ジメチルホルムアミド) ;		
DMPU (N,N'-ジメチルプロピレンウレア) ;		
CDI (1,1-カルボニルジイミダゾール) ;		40
IBCF (クロロギ酸イソブチル) ;		
HOAc (酢酸) ;		
HOSu (N-ヒドロキシスクシンイミド) ;		
HOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) ;		
Et ₂ O (ジエチルエーテル) ;		
EDCI (エチルカルボジイミド塩酸塩) ;		
BOC (tert-ブチルオキシカルボニル) ;	FMOC (9-フルオレニルメトキシカルボニル) ;	
DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) ;	CBZ (ベンジルオキシカルボニル) ;	
Ac (アセチル) ;		50

atm (気圧) ;
 TMS (2 - (トリメチルシリル)エチル) ; TMS (トリメチルシリル) ;
 TIPS (トリスプロピルシリル) ;
 TBS (t - ブチルジメチルシリル) ;
 DMAP (4 - ジメチルアミノピリジン) ;
 Me (メチル) ;
 OMe (メトキシ) ;
 Et (エチル) ;
 Et (エチル) ;
 tBu (tert - ブチル) ;
 HPLC (高圧液体クロマトグラフィー) ;
 BOP (塩化ビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル)ホスフィン酸) ;
 TBAF (フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム) ;
 mCPBA (メタ - クロロ過安息香酸。

10

【0673】

エーテル又はEt₂Oに対するすべての参照は、ジエチルエーテルに対するものであり
 ; ブラインは、NaClの飽和水溶液のことをいう。違うように示されていないならば、す
 べての温度は (摂氏温度) で表されている。違うように記載されていないならば、すべ
 の反応は、RTで不活性雰囲気で行った。

20

【0674】

¹H NMRスペクトルは、Bruker Avance 400で記録した。化学シ
 フトは、パー・パー・ミリオン(ppm)で表されている。カップリング定数は、ヘル
 ツ(Hz)単位である。分裂パターンは、見かけ上の多重度を記載し、s (シングレット
)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、m (マルチプレット)
 、br (ブロード)として表される。

【0675】

低分解能マススペクトル(MS)及び化合物純度データは、エレクトロスプレーイオン
 化(ESI)源、UV検出器(220及び254nm)、及び蒸発光散乱検出器(ELSD)
)を取り付けたWaters ZQ LC/MSシングル四重極型システムで得た。薄
 層クロマトグラフィーは、0.25mm E. Merckシリカゲルプレート(60F -
 254)で行い、UV光、5%エタノール性リンモリブデン酸、ニンヒドリン又はp - ア
 ニスアルデヒド溶液で可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル
 (230~400メッシュ、Merck)で行った。

30

【0676】

これらの化合物の調製に使用される出発物質及び試薬は、商業的供給者(例えば、Al
 drich Chemical Company (Milwaukee, WI)、B
 achem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, M
 O))から入手可能であるか、又は、Fieser and Fieser's Rea
 gents for Organic Synthesis, vols. 1 - 17,
 John Wiley and Sons, New York, NY, 1991
 ; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,
 vols. 1 - 5 and supps., Elsevier Science P
 ublishers, 1989; Organic Reactions, vols
 . 1 - 40, John Wiley and Sons, New York, N
 Y, 1991; March J.: Advanced Organic Chem
 istry, 4th ed., John Wiley and Sons, New
 York, NY;及びLarock: Comprehensive Organi
 c Transformations, VCH Publishers, New Y
 ork, 1989のような標準的参考文献に記載される手順に従って、当業者に周知の
 方法によって調製される。

40

50

【0677】

本願全体にわたり引用されるすべての文献の全開示は、参照により本明細書に援用される。

【0678】

2. 本発明のキナーゼ阻害剤のための合成スキーム

本発明のキナーゼ阻害剤は、以下に示される反応スキームに従って合成されうる。他の反応スキームは当業者により容易に考え出されうるだろう。種々の異なる溶媒、温度及び反応条件が反応の収率を最適化するために変更できることも理解されるべきである。

【0679】

以下に記載する反応において、反応においてそれらの不要な関与を避けるために、反応性官能基（例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基）（ここで、これらは、最終生成物で望まれる）を保護することが必要でありうる。慣用の保護基が、標準的な慣習に従って使用されうる（例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in 「Protective Groups in Organic Chemistry」 John Wiley and Sons, 1991を参照）。

10

【0680】

実験方法

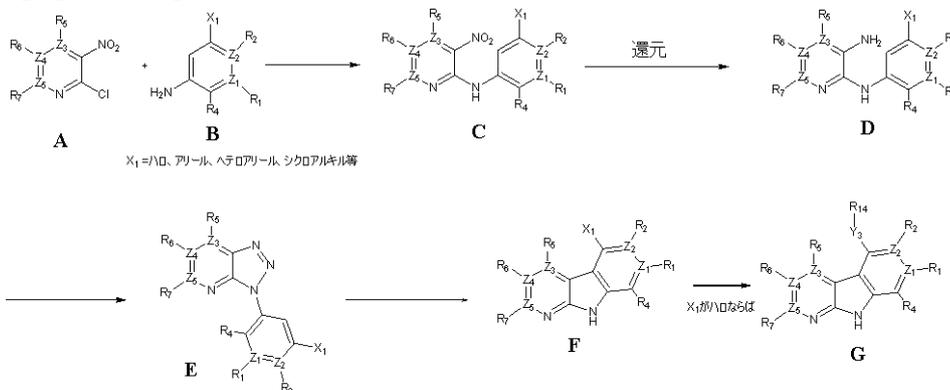
本発明の化合物を調製するための一般的合成経路をスキーム1-8に示す。

【0681】

スキーム1:

【0682】

【化148】



20

30

【0683】

スキーム1によれば、化合物Aおよび化合物Bを混合し、種々の条件下で処理して化合物Cを形成する。例えば、化合物Aおよび化合物Bの混合物を、80 ~ 200 の範囲の温度で、ニートまたは適切な溶媒中のいずれかで、マイクロ波照射反応に付することができる。化合物Cにおけるニトロ基を、例えば、触媒的水素化または金属還元（例、SnCl₂による）により還元して化合物Dを形成する。化合物Dを適切な条件下（例、AcOH中）でNaNO₂を用いて化合物Eに変換する。化合物Eを酸（例、o-リン酸）または急速真空下、150 ~ 350 で処理して、化合物Fを得る。化合物FにおけるX₁がハロであるならば、化合物Fを、アルコール、アミン、チオールによる処理、或いは鈴木型カップリングのいずれかによって、さらに化合物Gへ変換することができる。

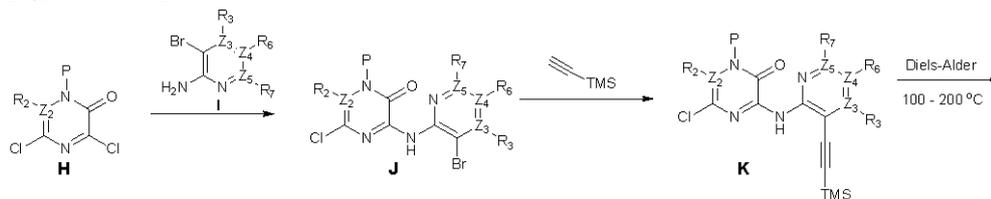
40

【0684】

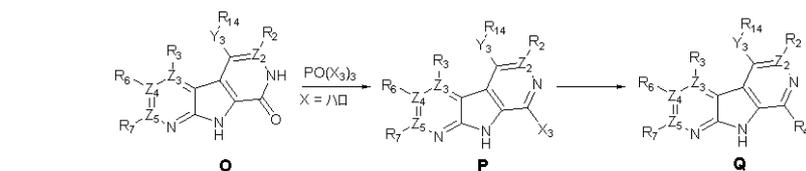
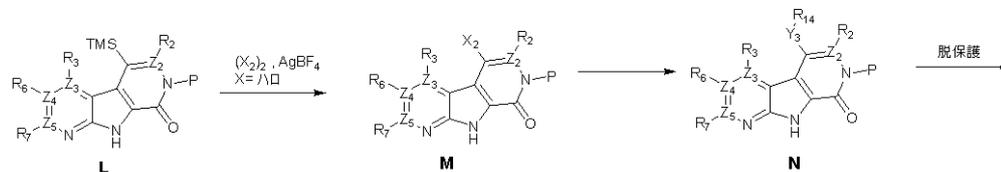
スキーム2:

【0685】

【化 1 4 9】



P = ベンジル、PMB 等のような保護基



R₄ = アルキル、アルコキシ、アミノ、チオアルキル、
アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ等

【0 6 8 6】

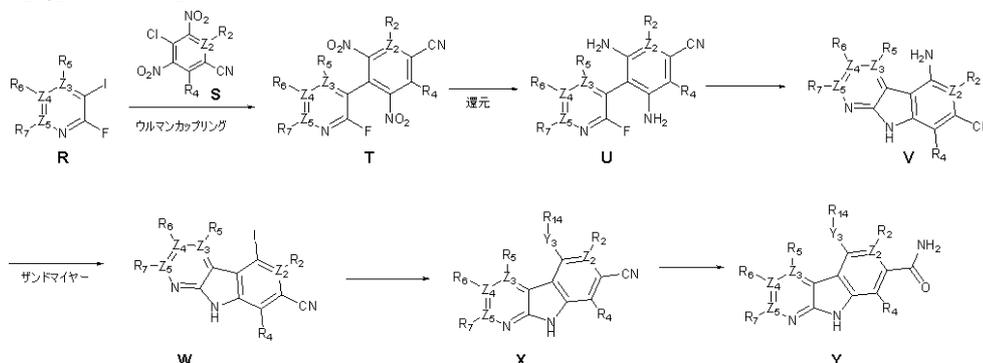
スキーム 2 によれば、菌頭型カップリングを用いて、化合物 H を化合物 I と反応させて化合物 J を得る。適切な条件下（例えば、塩基存在下または非存在下での Pd 介在）にて、化合物 J をエチニルトリメチルシランと反応させて化合物 K を得る。Diels - Alder 反応条件下（例えば、100 ~ 200 の温度に加熱して）、化合物 K を化合物 L に変換する。化合物 L の TMS 基をハロ基に変換して、化合物 M を得る。化合物 M をアルコール、アミンまたはチオールでの処理、或いは鈴木型カップリングのいずれかにより、さらに化合物 N へ変換する。化合物 N の脱保護により化合物 O を得る。化合物 O を POX₃ で処理して、化合物 P を得る。化合物 P をアルコール、アミンまたはチオールでの処理、或いは鈴木型カップリングのいずれかにより、さらに化合物 Q へ変換する。

【0 6 8 7】

スキーム 3 :

【0 6 8 8】

【化 1 5 0】



【0 6 8 9】

スキーム 3 によれば、化合物 R の化合物 S とのウルマンカップリングにより化合物 T を得る。化合物 T のニトロ基を還元して（例えば、触媒的水素化または Fe によるなどの金属還元による）、化合物 U を形成する。化合物 U を環化して化合物 V を形成する。化合物 V をザンドマイヤー反応条件に付し、化合物 W を得る。化合物 W をアルコール、アミンまたはチオールでの処理、或いは鈴木型カップリングのいずれかにより、さらに化合物 X へ

10

20

30

40

50

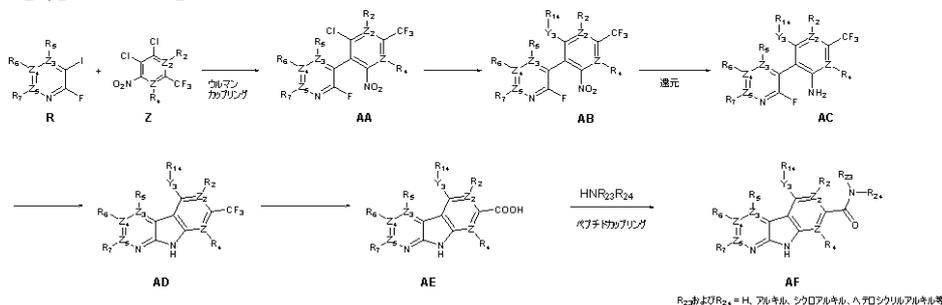
変換する。化合物 X を塩基（例、KOH）で処理することにより化合物 X のシアノ基を加水分解して、化合物 Y を得る。

【0690】

スキーム 4 :

【0691】

【化151】



10

【0692】

スキーム 4 によれば、化合物 R の化合物 Z とのウルマンカップリングにより化合物 A A を得る。化合物 A A をアルコール、アミンまたはチオールでの処理、或いは鈴木型カップリングのいずれかにより、さらに化合物 A B へ変換する。化合物 A B のニトロ基を還元して（例えば、触媒的水素化または F e によるなどの金属還元による）、化合物 A C を形成する。化合物 A C を環化して化合物 A D を形成する。化合物 A D を酸で処理して化合物 A E を得る。化合物 A E の適切なアミンとのペプチドカップリングにより化合物 A F を得る。

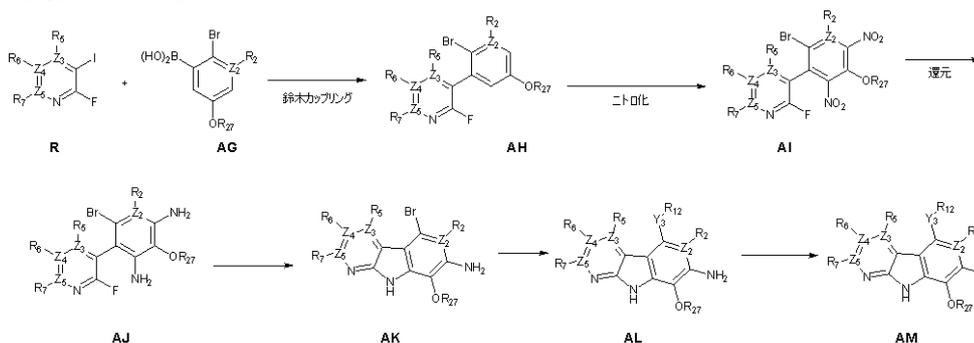
20

【0693】

スキーム 5 :

【0694】

【化152】



30

【0695】

スキーム 5 によれば、Pd 介在条件（例えば、50 ~ 200 の温度で Na₂CO₃ のような塩基存在下、適切な溶媒中での Pd (PPh₃)₄ 下における、化合物 R のボロン酸（化合物 AG）との鈴木型カップリングにより、化合物 AH を得る。化合物 A をニトロ化条件に付して（例、HNO₃ / H₂SO₄）、化合物 AI を得る。化合物 AI のニトロ基を還元して（例えば、触媒的水素化または F e のような金属還元による）、化合物 A J を形成する。化合物 A J を環化して化合物 A K を形成する。化合物 A K をアルコール、アミンまたはチオールでの処理、或いは鈴木型カップリングのいずれかにより、さらに化合物 A L へ変換する。化合物 A l をザンドマイヤー反応により対応する八口誘導体（R₁ = 八口の化合物 A M）または適切な酸とのペプチドカップリングにより対応するアミド（R₁ = NHCO R₂, 8 の化合物 A M）へ変換することができる。

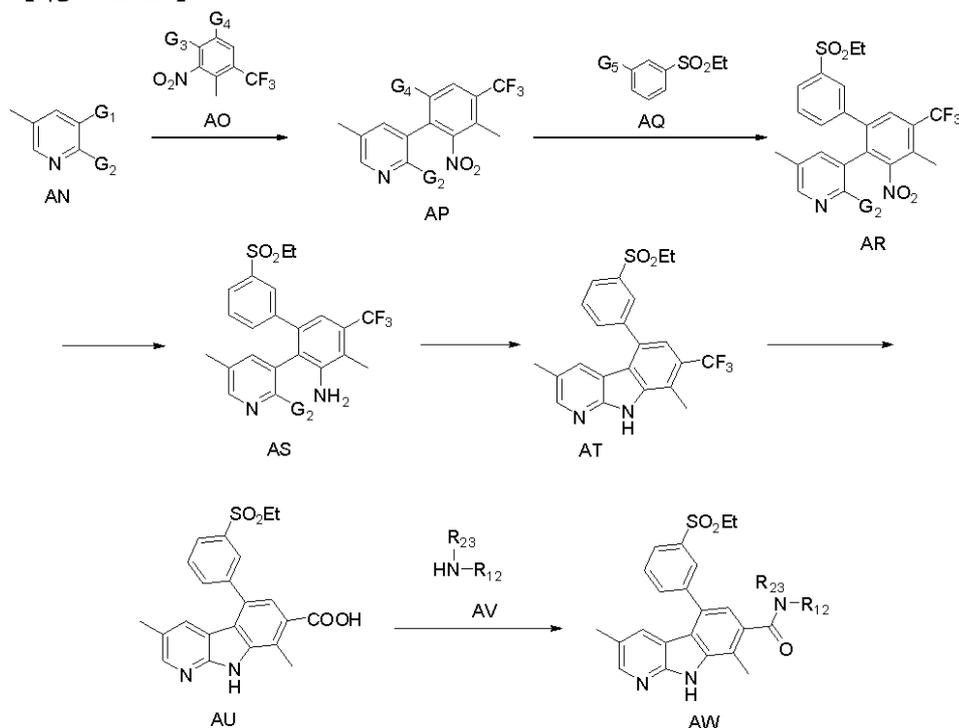
40

【0696】

スキーム 6 :

【0697】

【化153】



10

20

【0698】

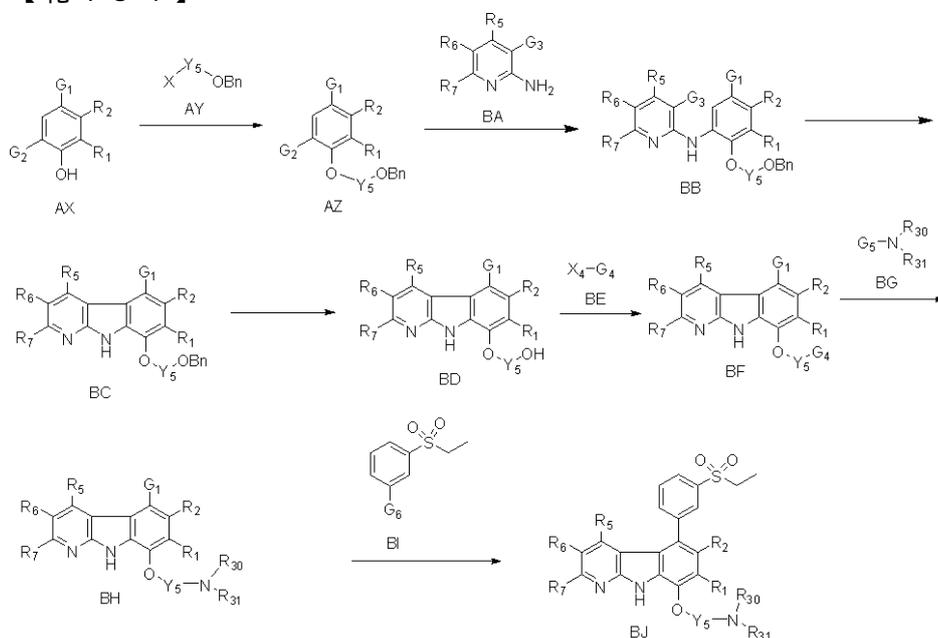
スキーム6によれば、化合物ANの化合物AOとのウルマンカップリングにより化合物APを得る。さらに鈴木型カップリングにより、化合物APを化合物ARに変換する。化合物ARのニトロ基を還元して（例えば、触媒的水素化またはFeのような金属還元による）、化合物ASを形成する。化合物ASを環化して化合物ATを得る。化合物ATを酸で加水分解して、化合物AUを得る。化合物AUのAVのような適切なアミンとのペプチドカップリングにより化合物AWを得る。

【0699】

スキーム7：

【0700】

【化154】



40

【0701】

スキーム7によれば、光延反応か、あるいは異なるアルキルハライドとの塩基介在求核

50

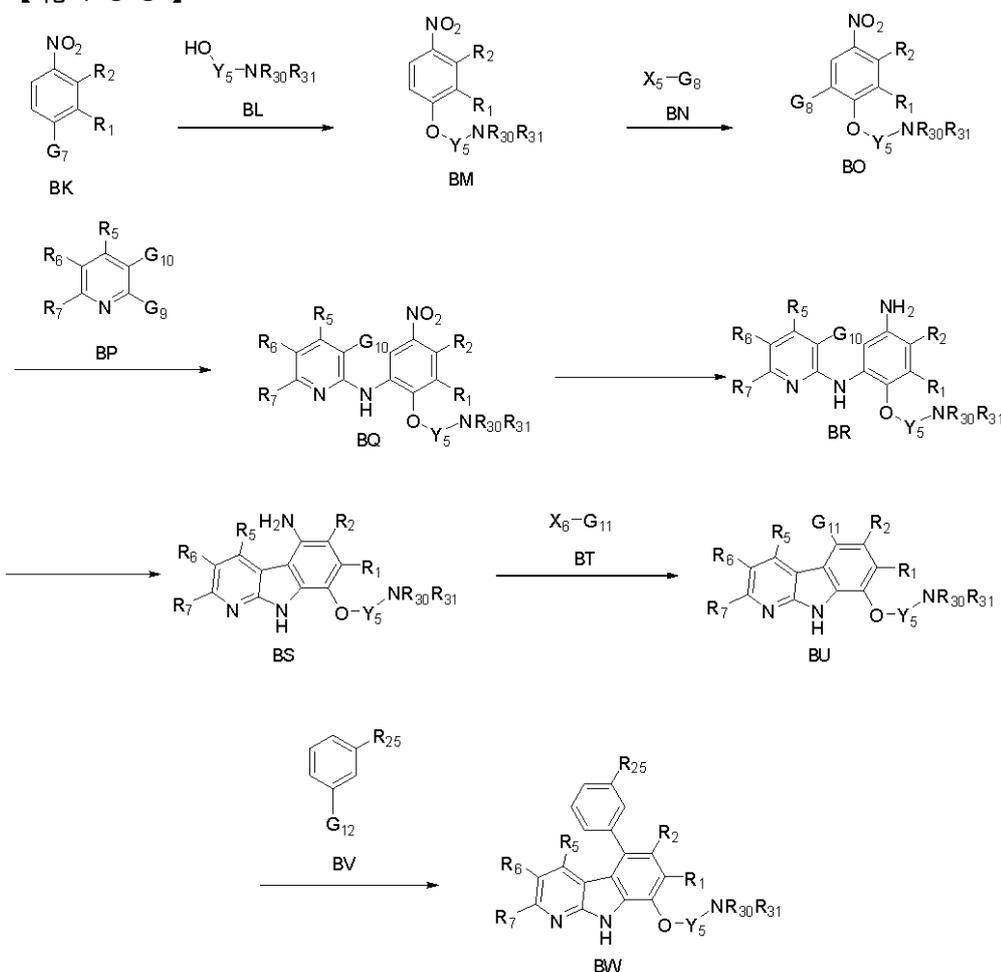
置換反応のいずれかにより、化合物 A X をアルキル化して化合物 A Z を得る。芳香族アミン B A の化合物 A Z とのブッフバルト反応により化合物 B B を得る。分子内ヘック反応を化合物 B B に行って、化合物 B C を得る。化合物 B C での官能基操作により、保護されたヒドロキシル基を化合物 B D を経て化合物 B F における適切な脱離基に変換する。適切なアミン B G による化合物 B F の脱離基の直接置換により化合物 B H を得る。化合物 B H および化合物 B I 間の鈴木型カップリング反応により化合物 B J を形成できる。

【 0 7 0 2 】

スキーム 8 :

【 0 7 0 3 】

【 化 1 5 5 】



【 0 7 0 4 】

スキーム 8 によれば、化合物 B K の B L との芳香族求核置換により、化合物 B M を得る。芳香族求核置換反応を経て芳香環は適切にハロゲン化されて、化合物 B O が得られる。化合物 B O の化合物 B P とのブッフバルト反応により、化合物 B Q を得る。化合物 B Q におけるニトロ基を還元して（例えば、触媒的水素化または F e によるなどの金属還元による）、化合物 B R を形成する。化合物 B R を環化して化合物 B S を形成する。化合物 B S をザンドマイヤー反応によって対応するハロ誘導体（ G_{11} = ハロの化合物 B U ）に変換できる。化合物 B U をアルコール、アミンまたはチオールでの処理、或いは化合物 B V との鈴木型カップリングのいずれかによって、さらに化合物 B W へ変換する。

【 0 7 0 5 】

上述の反応手順又はスキームにおいて、種々の置換基は本明細書中に述べた以外の置換基の中からも選ばれ得る。

【 0 7 0 6 】

前述の反応スキームに基づいて、本発明の特定の化合物の合成が、本明細書中に記載される。

10

20

30

40

50

【0707】

3. キナーゼ阻害剤の例

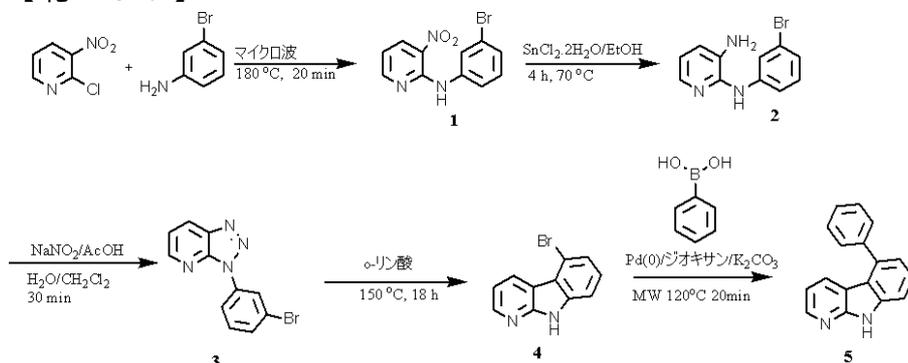
本発明は、本発明に係る特定の化合物の合成を記載する下記の実施例によりさらに例示されるが、これらに限定されるものではない。

【0708】

化合物1：N-(3-ブロモフェニル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【0709】

【化156】



10

【0710】

2-クロロ-3-ニトロピリジン(2.0g, 12.6mmol, 1eq)をマイクロ波反応装置中20分間180で5-プロモアニリン(4.12ml, 37.8mmol, 3eq)と反応させた。生成物をカラムクロマトグラフィーで単離して、表題化合物を赤色固体(4.9g)として得た。[M+H] C₁₁H₈BrN₃O₂における計算値、293;実測値、293。

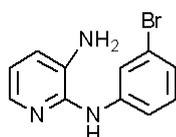
20

【0711】

化合物2：N₂-(3-ブロモフェニル)ピリジン-2,3-ジアミン

【0712】

【化157】



30

【0713】

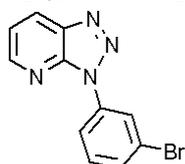
化合物1(4.9g, 16.6mmol)をエタノール(20ml)中に溶解した。塩化スズ(II)二水和物(7.5g, 33.3mmol)を加え、溶液を70で4時間攪拌して、表題化合物を得た。生成物をLC-MSにて確認した。過剰のトリメチルアミンを加えて固体とした。固体を濾過し、溶液をエバポレートしてオフホワイトの固体を得た。固体をエタノールから再結晶して、表題化合物(3.8g, 86%)を得た。[M+H] C₁₁H₁₀BrN₃における計算値、265;実測値、265。

【0714】

化合物3：3-(3-ブロモフェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン

【0715】

【化158】



【0716】

50

化合物 2 (3 . 8 g , 1 4 . 4 m m o l) を酢酸 (4 m L) 、水 (4 m L) および塩化メチレン (4 m L) の混合物中に溶解した。混合物を 0 に冷却し、次いで硝酸ナトリウム (1 . 2 9 g , 1 8 . 7 m m o l) をゆっくり加えた。硝酸ナトリウムの添加終了後、混合物を室温とし 2 0 分間攪拌した。所望の生成物を LC - MS で確認した。反応混合物を塩化メチレン (3 0 m L) で希釈して、水 (3 × 3 0 m L) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いでエバポレートして、表題化合物 (2 . 9 g , 7 3 %) を得た。[M + H] C ₁₁ H ₇ B r N ₄ における計算値、2 7 4 ; 実測値、2 7 4 .

【 0 7 1 7 】

化合物 4 : 5 - ブロモ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

【 0 7 1 8 】

【 化 1 5 9 】



【 0 7 1 9 】

化合物 3 (2 . 8 g , 1 0 . 2 m m o l) をオルト - リン酸 (4 0 m L) 中に溶解した。混合物を 1 8 時間 1 5 0 で加熱して、所望の生成物を LC - MS で確認した。混合物を 0 に冷却して、NaOH 水溶液で中和した。粗生成物を塩化メチレンで抽出し、分取 HPLC で精製して、化合物 4 (1 8 0 m g , 9 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 9 . 1 6 (d , J = 7 . 8 H z 1 H) 8 . 4 8 (s , 1 H) 7 . 6 2 (d , J = 7 . 8 H z 1 H) 7 . 5 2 (d , J = 6 . 8 H z 1 H) 7 . 4 4 (m , 2 H) . [M + H] C ₁₇ H ₁₂ N ₂ における計算値、2 4 5 ; 実測値、2 4 5 .

10

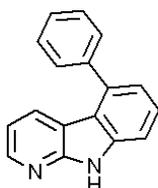
20

【 0 7 2 0 】

化合物 5 : 5 - フェニル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

【 0 7 2 1 】

【 化 1 6 0 】



【 0 7 2 2 】

化合物 4 (2 0 m g , 0 . 0 8 1 m m o l) をジオキサン (3 m L) および飽和 K ₂ C O ₃ 溶液 (1 m L) を含む溶液中でフェニルボロン酸 (2 0 m g , 0 . 1 6 m m o l) および Pd (P P h ₃) ₄ (1 9 m g , 0 . 0 1 6 m m o l) と混合した。混合物を 1 5 0 で 2 0 分間マイクロ波反応装置中で加熱した。HPLC で精製することにより、表題化合物を黄褐色固体 (4 m g , 2 2 %) として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 8 . 3 9 (s , 1 H) 8 . 1 0 (d , J = 7 . 8 4 H z , 1 H) 7 . 6 7 (m , 2 H) 7 . 6 0 (m , 5 H) 7 . 2 7 (m , 2 H) . [M + H] C ₁₇ H ₁₂ N ₂ における計算値、2 4 5 ; 実測値、2 4 5 .

30

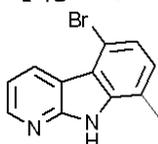
40

【 0 7 2 3 】

化合物 6 : 5 - ブロモ - 8 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

【 0 7 2 4 】

【 化 1 6 1 】



50

【0725】

5 - プロモ - 2 - メチルアニリンを出発物質として用いる以外は、化合物4の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 8.48 (s, 1H) 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H) 7.44 (m, 2H) 2.27 (s, 3H). [M+H]⁺ C₁₇H₁₂N₂における計算値、257; 実測値、257.

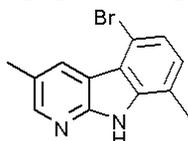
【0726】

化合物7: 5 - プロモ - 3, 8 - ジメチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール

【0727】

10

【化162】



【0728】

化合物4の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.48 (s, 3H) 2.52 (s, 3H) 7.18 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 7.31 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 8.37 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 8.65 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 12.01 (s, 1H). [M+H]⁺ C₁₃H₁₁BrN₂における計算値、275, 277; 実測値、275.2, 277.2.

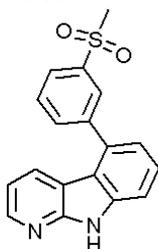
20

【0729】

化合物8: 5 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール

【0730】

【化163】



30

【0731】

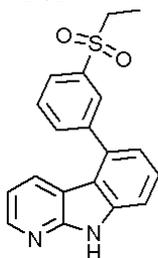
3 - メチルスルホニルフェニルボロン酸を用いて、化合物5の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。収率 = 27%。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.40 (d, J = 0.076 Hz, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.08 (d, J = 8.56 Hz, 1H) 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.87 (t, 1H) 7.68 (d, J = 6.04, 1H) 7.59 (m, 2H) 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 7.03 (m, 1H) 3.32 (s, 3H). [M+H]⁺ C₁₈H₁₄N₂O₂Sにおける計算値、323; 実測値、323.

40

【0732】

化合物9: 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール

【化 1 6 4】



【0 7 3 3】

3 - エチルスルホニルフェニルボロン酸を用いて、化合物 5 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。収率 = 48%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.09 (t, 2H) 8.02 (d, J = 7.84 Hz, 1H) 7.88 (t, 1H) 7.74 (m, 2H) 7.35 (m, 2H) 3.30 (s, 2H) 1.28 (m, 3H) .

10

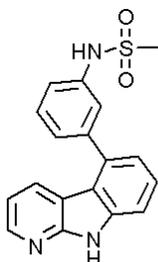
[M + H] C₁₉H₁₆N₂O₂S における計算値、337 ; 実測値、337 .

【0 7 3 4】

化合物 10 : N - (3 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) エタンスルホンアミド

【0 7 3 5】

【化 1 6 5】



20

【0 7 3 6】

3 - (メタンスルホニルアミノ)フェニルボロン酸を用いて、化合物 5 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。収率 = 63%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.42 (s, 1H) 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.70 (d, J = 4.04 Hz, 2H) 7.57 (t, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.41 (m, 1H) 7.32 (d, J = 7.32 Hz, 1H) 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 7.31 (t, 1H) 2.93 (s, 3H) .

30

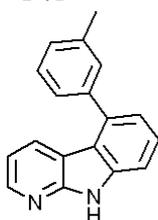
[M + H] C₁₈H₁₅N₃O₂S における計算値、338 ; 実測値、338 .

【0 7 3 7】

化合物 11 : 5 - m - トリル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

【0 7 3 8】

【化 1 6 6】



40

【0 7 3 9】

m - トリルボロン酸を用いて、化合物 5 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。収率 = 18%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

8.35 (s, 1H) 8.01 (d, J = 7.84 Hz, 1H) 7.62 (d,

50

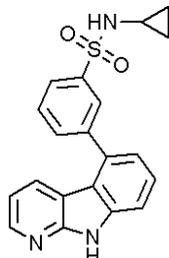
$J = 4.8 \text{ Hz}$ (2H) 7.45 (t, 1H) 7.39 (m, 3H) 7.21 (t, 1H) 7.16 (m, 1H) 3.30 (m, 3H). [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$ における計算値、259;実測値、259.

【0740】

化合物12: N-シクロプロピル-3-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0741】

【化167】



10

【0742】

3-(N-シクロプロピルスルファモイル)フェニルボロン酸を用いて、化合物5の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。収率 = 19%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.38 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.06 (d, $J = 7.84 \text{ Hz}$, 1H) 7.97 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H) 7.90 (m, 1H) 7.81 (t, 1H) 7.68 (m, 2H) 7.28 (d, $J = 6.32 \text{ Hz}$, 1H) 7.18 (t, 1H) 2.26 (m, 1H) 1.28 (s, 2H) 0.53 (m, 2H). [M+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ における計算値、364;実測値、364.

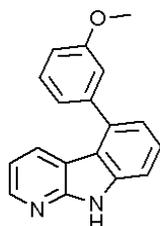
20

【0743】

化合物13: 5-(3-メトキシフェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【0744】

【化168】



30

【0745】

3-メトキシフェニルボロン酸を用いて、化合物5の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。収率 = 42%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.02 (d, $J = 7.08$, 1H) 7.60 (m, 2H) 7.48 (t, 1H) 7.22 (m, 1H) 7.17 (d, $J = 8.08 \text{ Hz}$, 2H) 7.12 (m, 1H) 7.10 (d, $J = 9.08 \text{ Hz}$, 1H) 3.85 (s, 3H). [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ における計算値、275;実測値、275.

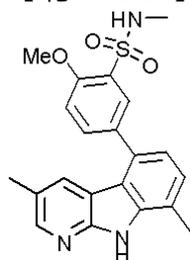
40

【0746】

化合物14: 5-(3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)-2-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【0747】

【化169】



【0748】

化合物5の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.27 (s, 3H) 2.53 (d, J = 5.05 Hz, 3H) 2.59 (s, 3H) 4.01 (s, 3H) 7.00 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.18 (q, J = 5.05 Hz, 1H) 7.32 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.43 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.58 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 7.82 (dd, J = 8.34, 2.27 Hz, 1H) 7.92 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 8.27 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 11.91 (s, 1H). [M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₃O₃Sにおける計算値、396; 実測値、396.3.

10

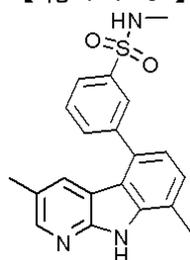
【0749】

化合物15: 3-(3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

20

【0750】

【化170】



30

【0751】

化合物5の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.26 (s, 3H) 2.48 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 7.06 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.36 (d, J = 6.82 Hz, 1H) 7.51 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 7.60 (q, J = 5.05 Hz, 1H) 7.82 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.86 - 7.93 (m, 2H) 8.00 (t, J = 1.52 Hz, 1H) 8.27 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 11.96 (s, 1H). [M+H]⁺ C₂₀H₁₉N₃O₂Sにおける計算値、366; 実測値、366.3.

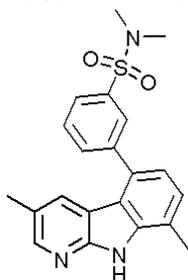
40

【0752】

化合物16: 3-(3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【0753】

【化 171】



【0754】

10

化合物5の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.27 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 2.70 (s, 6H) 7.08 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.38 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.86 - 7.96 (m, 4H) 8.31 (br. s., 1H) 12.11 (s, 1H). [M + H]⁺ C₂₁H₂₁N₃O₂Sにおける計算値、380; 実測値、380.3.

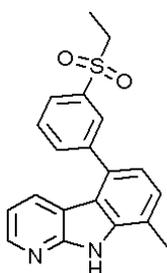
【0755】

化合物17: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【0756】

20

【化 172】



【0757】

30

化合物5の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。収率 = 51%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.41 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 8.08 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.99 (t, 2H) 7.86 (t, 1H) 7.52 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.23 (m, 2H) 2.70 (s, 3H) 1.28 (m, 3H). [M + H]⁺ C₂₀H₁₈N₂O₂Sにおける計算値、351; 実測値、351.

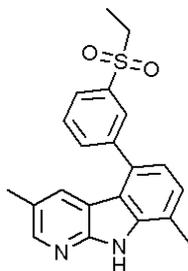
【0758】

化合物18: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【0759】

【化 173】

40



【0760】

化合物5の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.27 (s, 1H) 8.17 (t, J

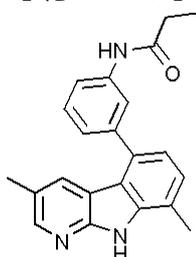
50

= 3.83 Hz, 1H) 8.07 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 7.98 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.86 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.51 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.23 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 2.68 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 1.28 (t, J = 7.33 Hz, 3H). [M+H] C₂₁H₂₀N₂O₂Sにおける計算値、;実測値、364. 【0761】

化合物19: N-(3-(3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)フェニル)プロピオンアミド

【0762】

【化174】



10

【0763】

化合物5の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 1.20 (t, J = 7.58 Hz, 3H) 1.93 (s, 2H) 2.41 (s, 3H) 2.68 (s, 3H) 7.21 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.31 (dt, J = 7.07, 1.64 Hz, 1H) 7.50 (d, J = 8.84 Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.54 (dd, J = 3.41, 1.64 Hz, 2H) 7.97 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.29 (br. s., 1H) [M+H] C₂₂H₂₁N₃Oにおける計算値、344;実測値、344.

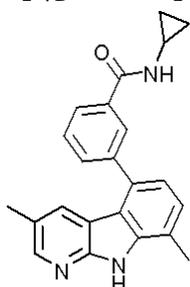
20

【0764】

化合物20: N-シクロプロピル-3-(3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンズアミド

【0765】

【化175】



30

【0766】

化合物5の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 0.65 (dd, J = 3.79, 2.02 Hz, 2H) 0.82 (dd, J = 7.20, 2.15 Hz, 2H) 1.93 (s, 1H) 2.37 (s, 3H) 2.68 (s, 3H) 2.88 (td, J = 7.20, 4.04 Hz, 1H) 7.22 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.50 (dd, J = 7.58, 0.76 Hz, 1H) 7.53-7.59 (m, 1H) 7.66 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.77 (dt, J = 7.64, 1.48 Hz, 1H) 7.91 (d, J = 0.76 Hz, 1H) 7.95 (dt, J = 7.64, 0.98 Hz, 1H) 8.05 (t, J = 1.77 Hz, 1H) 8.24 (br. s., 1H) [M+H] C₂₃H₂₁N₃Oにおける計算値、355;実測

40

50

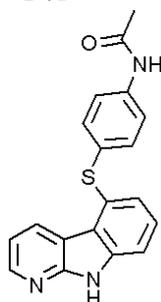
値、355.

【0767】

化合物21: N-(4-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イルチオ)フェニル)アセトアミド

【0768】

【化176】



10

【0769】

DMF中で化合物4(25mg, 0.10mmol)、4-メルカプト-N-メチルベンズアミド(21 μ l, 0.20mmol)、CS₂CO₃(33mg, 0.10mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスホノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(7mg, 0.01mmol)を混合し、マイクロ波反応装置中、170℃で20分間加熱することにより、表題化合物を合成した。生成物をHPLCで精製した(収率=42%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 8.97(d, J=7.84 Hz, 1H) 8.41(d, J=5.56 Hz, 1H) 7.55(m, 3H) 7.50(t, 1H) 7.40(q, 1H) 7.36(d, J=8.84 Hz, 2H) 7.12(d, J=7.36 Hz, 1H) 2.11(s, 3H)。[M+H]⁺ C₁₉H₁₅N₃O₂Sにおける計算値、334;実測値、334。

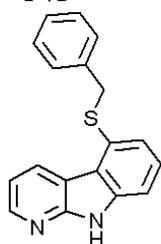
20

【0770】

化合物22: 5-(ベンジルチオ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【0771】

【化177】



30

【0772】

化合物21の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。収率=39%。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 8.40(s, 1H) 8.15(s, 1H) 8.10(d, J=7.84 Hz, 1H) 8.01(d, J=8.56 Hz, 2H) 7.87(t, 1H) 7.71(t, 2H) 7.32(d, J=8.36 Hz, 1H) 7.24(q, 1H) 1.28(t, 2H)。[M+H]⁺ C₁₈H₁₄N₂Sにおける計算値、291;実測値、291。

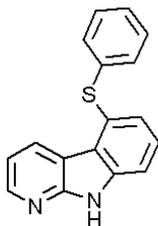
40

【0773】

化合物23: 5-(フェニルチオ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【0774】

【化178】



【0775】

化合物21の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。収率 = 18%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.66 (d, J = 7.84 Hz, 1H) 8.33 (s, 1H) 7.56 (d, J = 8.32 Hz, 1H) 7.45 (t, 1H) 7.25 (m, 3H) 7.21 (d, J = 7.93 Hz, 2H) 7.14 (q, 1H) 1.30 (t, 2H). [M+H]⁺ C₁₇H₁₂N₂Sにおける計算値、277; 実測値、277.

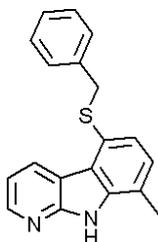
10

【0776】

化合物24: 5-(ベンジルチオ)-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【0777】

【化179】



20

【0778】

化合物21の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。収率 = 14%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.88 (d, J = 7.84 Hz, 1H) 8.34 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.19 (m, 6H) 7.11 (d, J = 7.56 Hz, 1H) 6.89 (s, 1H) 2.28 (s, 3H). [M+H]⁺ C₁₉H₁₆N₂Sにおける計算値、305; 実測値、305.

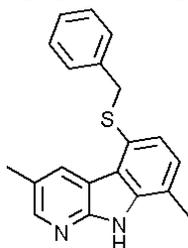
30

【0779】

化合物25: 5-(ベンジルチオ)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【0780】

【化180】



40

【0781】

化合物21の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 2.54 (s, 4H) 2.59 (s, 3H) 4.27 (s, 2H) 7.18 (dd, J = 7.45, 1.39 Hz, 1H) 7.16 - 7.19 (m, 1H) 7.21 (dd, J = 6.19, 1.3

50

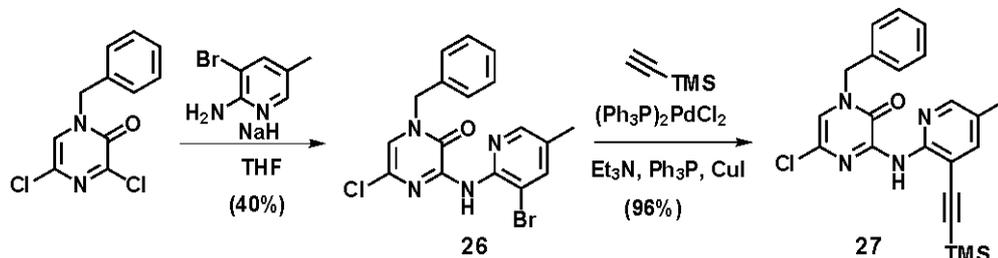
9 Hz, 2 H) 7.25 (d, J = 9.09 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.22 (br. s., 1 H) 8.91 (d, J = 1.52 Hz, 1 H). [M + H] C₂₀H₁₈N₂Sにおける計算値、319; 実測値、319

【0782】

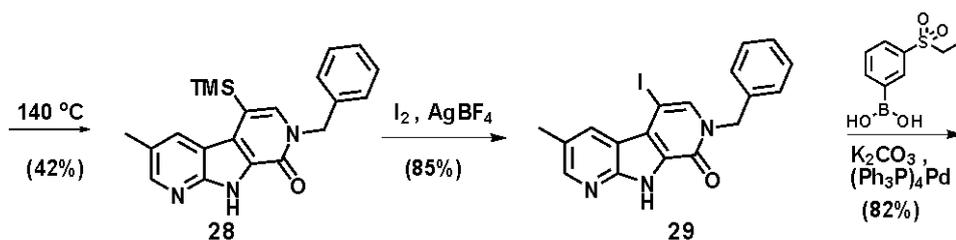
化合物26: 1-ベンジル-3-(3-プロモ-5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-5-クロロ-1H-ピラジン-2-オン

【0783】

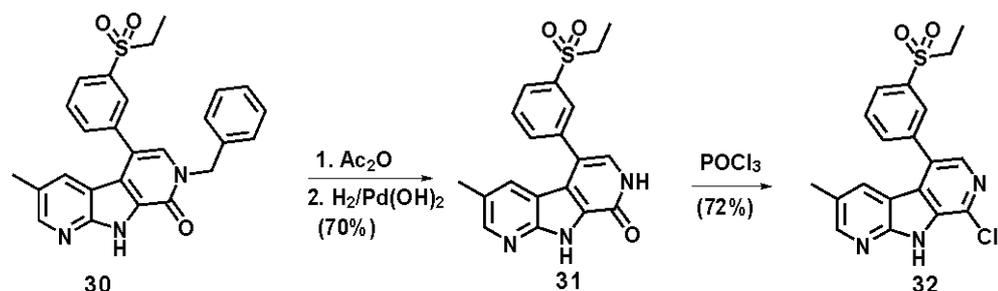
【化181】



10



20



30

【0784】

2-アミノ-3-プロモ-5-メチル-ピリジン(1.0 g, 5.35 mmol)を室温で窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(60%, 321 mg, 8.0 mmol)の乾燥THF溶液(20 mL)に加えた。30分後、1-ベンジル-3,5-ジクロロ-2(1H)-ピラジノン(Vekemans, et al., J. Heterocyclic Chem., 20, (1983), 919-923参照)(1.36 g, 5.35 mmol)を加え、反応物を72で4時間撹拌した。該溶液を真空で濃縮して、残渣をCH₂Cl₂中に溶解した。有機物をH₂Oおよびブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製(2:1:1ヘキサン/EtOAc/CH₂Cl₂)して、表題化合物を淡黄色固体(860 mg, 40%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 9.51(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.29-7.39(m, 5H), 5.07(s, 2H), 2.29(s, 3H)。MS(ES) [m + H] C₁₇H₁₄BrClN₄Oにおける計算値、405, 407; 実測値、405, 407。

40

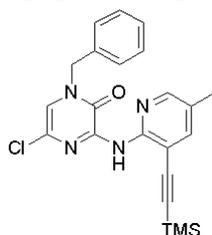
【0785】

化合物27: 1-ベンジル-5-クロロ-3-(5-メチル-3-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-ピラジン-2-オン

50

【0786】

【化182】



【0787】

化合物26 (2.0 g, 4.9 mmol)、トリフェニルホスフィン (52 mg, 0.2 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (173 mg, 0.25 mmol)、トリメチルアミン (1.03 mL, 7.4 mmol) および TMS-アセチレン (1.05 mL, 7.4 mmol) を、THF (20 mL) 中、室温で、窒素雰囲気下にて混合した。10分撹拌した後、ヨウ化銅 (40 mg) を加え、反応物を8時間撹拌した。反応物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥して(MgSO₄)、真空で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製(2:1:2 ヘキサン/EtOAc/CH₂Cl₂)して、表題化合物を淡黄色固体(2.0 g, 96%)として得た。MS(ES) [m+H] C₂₁H₂₃ClN₄O Siにおける計算値、423, 425; 実測値、423, 425.

10

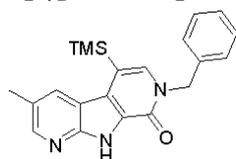
【0788】

化合物28: 7-ベンジル-3-メチル-5-トリメチルシラニル-7,9-ジヒドロ-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-オン

20

【0789】

【化183】



【0790】

化合物27 (3.5 g, 8.29 mmol) をプロモベンゼン (150 mL) 中に溶解した。該溶液を、N₂ 雰囲気下、140 °C で7時間加熱した。溶液をエバポレートし、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製(3% MeOH/CH₂Cl₂)して、表題化合物を黄褐色固体(2.5 g, 83%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.22 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 6H), 5.40 (s, 2H), 2.57 (s, 3H). MS(ES) [m+H] C₂₁H₂₃N₃O Siにおける計算値、362; 実測値、362.

30

【0791】

化合物29: 7-ベンジル-5-ヨード-3-メチル-7,9-ジヒドロ-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-オン

【0792】

【化184】



【0793】

化合物28 (2.5 g, 6.93 mmol) を、乾燥エタノール (200 mL) 中に溶解し、窒素雰囲気下、0 °C で撹拌した。テトラフルオロホウ酸銀 (1.45 g, 7.45 mmol) を加え、溶液を10分間撹拌した。ヨウ素 (1.85 g, 7.3 mmol) を加え、沈殿物が形成されるように反応物を1時間撹拌した。溶媒をエバポレーションした

40

50

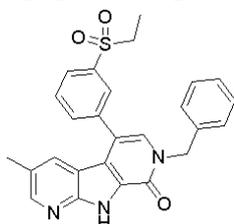
後、固体を CH_2Cl_2 中に入れ、水で洗浄し、不溶沈殿物を得た。固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、表題化合物 (2.5 g, 87%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 2.46 (s, 3H). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ における計算値、416; 実測値、416.

【0794】

化合物 30: 7 - ベンジル - 5 - (3 - エタンサルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7, 9 - ジヒドロ - ジピリド [2, 3 - b; 4', 3' - d] ピロール - 8 - オン

【0795】

【化185】



【0796】

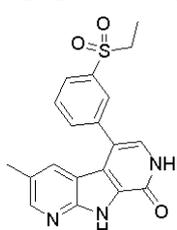
ジオキサン (8 mL) 中、化合物 29 (2.82 g, 6.79 mmol)、3 - エタンサルホニルボロン酸 (1.59 g, 7.46 mmol) および飽和炭酸カリウム溶液 (2 mL) を窒素でパージしたフラスコ内で混合した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.57 g, 1.36 mmol) を加え、マイクロ波反応装置中、150 で20分間反応物を撹拌した。溶液を濾過し、固体を水、次いでDCMで洗浄して、表題化合物をオフホワイト固体 (1.7 g, 55%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 2H), 7.83 (t, 1H, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.23 - 7.40 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 3.39 (q, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 2.27 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, $J = 7.2\text{ Hz}$). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、458; 実測値、458.

【0797】

化合物 31: 5 - (3 - エタンサルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7, 9 - ジヒドロ - ジピリド [2, 3 - b; 4', 3' - d] ピロール - 8 - オン

【0798】

【化186】



【0799】

無水酢酸 (2 mL) 中、化合物 30 (24 mg, 0.053 mmol) を還流しながら終夜撹拌した。溶液を真空で除去し、残渣を酢酸 (5 mL) 中、水素雰囲気下 36 で4時間、炭素に担持させた20%水酸化パラジウム (25 mg) で水素化に付した。反応物をセライトを通して濾過して、真空で濃縮した。分取HPLCで精製して、表題化合物を白色固体 (4.6 mg, 24%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4/\text{CDCl}_3$): 8.41 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7

10

20

30

40

50

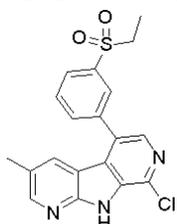
. 80 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.30 (brs, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.25 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₁₉H₁₇N₃O₃Sにおける計算値、368; 実測値、368.

【0800】

化合物32: 8-クロロ-5-(3-エタンシルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール

【0801】

【化187】



10

【0802】

化合物31 (50 mg, 0.136 mmol) を、窒素雰囲気下、108 で16時間、ジメチルアニリン (0.1 mL) と共に POCl₃ (2 mL) 中で撹拌した。溶液を濃縮して、残渣を CH₂Cl₂ 中に溶解した。氷および飽和 NaHCO₃ 溶液を加え、有機物を CH₂Cl₂ で2回抽出し、乾燥し (MgSO₄)、真空で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (3% MeOH / CH₂Cl₂) して、表題化合物を淡黄色固体 (36 mg, 69%) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄ / CDCl₃): 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.89 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.28 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.38 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₁₉H₁₆ClN₃O₂Sにおける計算値、386, 388; 実測値、386, 388.

20

【0803】

或いは、化合物32は化合物33から以下のように合成した。

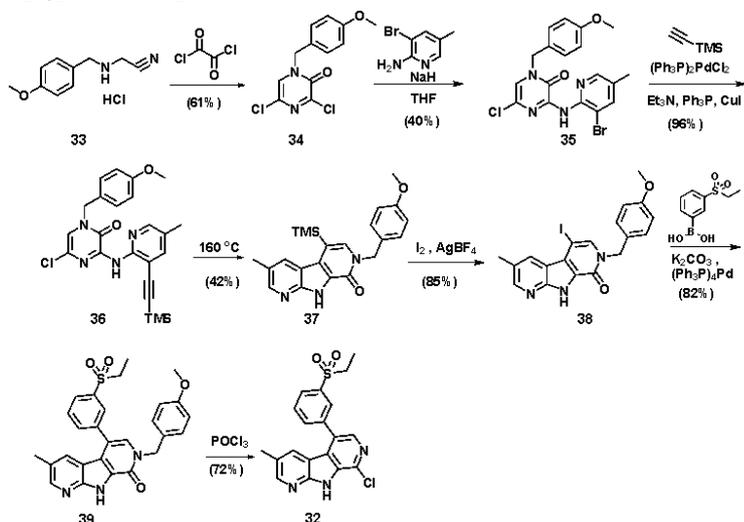
30

【0804】

化合物33: 2-(4-メトキシベンジルアミノ)アセトニトリル-HCl.

【0805】

【化188】



40

【0806】

第一に、適切な丸底フラスコ中、4-メトキシベンジルアミン (4-methoxy y

50

benzylamine) (50.57 g, 368.66 mmol) を無水 THF (800 mL) で懸濁し、トリメチルアミン (39.05 g, 385.89 mmol) で処理して、氷/水浴中で冷却した。N₂ 雰囲気下、プロモアセトニトリル (41.33 g, 344.54 mmol) を最後に加え、反応混合物をゆっくり周囲温度に温めた。3 時間後、反応物を真空中で濃縮し、酢酸エチル (500 mL) で希釈して、400 mL の水を含む 1 L 分液漏斗に移した。二相に分離後、水相を追加の酢酸エチル (2 × 100 mL) で洗浄した。合わせた有機相をブライン (2 × 300 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、白濁色の固体を得た。酢酸エチル/ヘキサン (2/3) を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより、無色油状物 (46.4 g, 76%) を得た。得られた化合物は、¹H-NMR および分析 LCMS で確認した。無色油状物をジエチルエーテル中で懸濁した後、1.4 当量の 4N HCl/ジオキサン (92.1 mL, 368.63 mmol) を加え、混合物を真空中で濃縮して、白色固体を得た。得られた固体はさらに精製することなく用いた。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

10

ppm 2.94 (t, J = 6.06 Hz, 1H) 3.54 (d, J = 7.07 Hz, 2H) 3.67 (d, J = 5.56 Hz, 2H) 3.73 (s, 3H) 6.88 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.23 (d, J = 8.59 Hz, 2H). ESI-MS: m/z 177.3 (M+H)⁺.

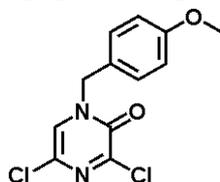
【0807】

化合物 34: 3, 5 - ジクロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) ピラジン - 2 (1H) - オン.

20

【0808】

【化189】



【0809】

2 - (4 - メトキシベンジルアミノ) アセトニトリル - HCl (55.6 g, 261.43 mmol) を含む 1 L 丸底スラスコに、N₂ 雰囲気下、クロロベンゼン (414 mL) を加え、次いで塩化オキサリル (99.54 g, 784.27 mmol) を加えた。周囲温度で 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン - HCl (179.9 g, 1307.13 mmol) を加えて、混合物を周囲温度で終夜攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗製物を DCM (700 mL) に入れて、2 L 分液漏斗に移した。次いで有機相を水 (2 × 600 mL) およびブライン (2 × 500 mL) で洗浄した。乾燥 (MgSO₄) した後、有機相を濾過し、透明な褐色油状物に濃縮した。酢酸エチル/DCM (3/97) を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより、明るい黄色結晶固体 (63.1 g, 84.6%) を得た。所望の生成物であることを、¹H-NMR および分析 LCMS で確認した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

30

40

ppm 3.73 (s, 3H)

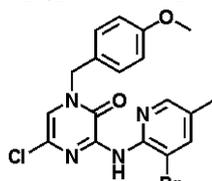
5.02 (s, 2H) 6.92 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.36 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.24 (s, 1H). ESI-MS: m/z 307.2 (M+Na)⁺.

【0810】

化合物 35: 3 - (3 - ブロモ - 5 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) - 5 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) ピラジン - 2 (1H) - オン.

【0811】

【化190】



【0812】

オーブンで乾燥した2 L三頸丸底スラスコにNaH(60%油中分散, 11.9 g, 298.11 mmol)を入れ、無水テトラヒドロフラン(500 mL)中に懸濁し、氷浴して冷却した。冷却した混合物に2-アミノ-3-プロモ-5-メチルピリジン溶液(39.4 g, 210.433 mmol, 150 mLの無水THF)を加えた。氷浴を除き、反応物を1時間かけて室温に温めた。3,5-ジクロロ-1-(4-メトキシベンジル)ピラジン-2(1H)-オン溶液(50.0 g, 175.36 mmol, 150 mL無水テトラヒドロフラン)を滴下漏斗を介して速やかに滴下し、還流コンデンサーを取り付けて、油浴中、72 で加熱した(加熱により発熱反応が起こる)。3時間後、フラスコを油浴から除き、室温まで冷却し、イソプロパノール(15 mL)およびBHT(0.075 g)でクエンチし、真空で濃縮して、暗色粗製物を得た。酢酸エチル/DCM(3/97)充填したシリカゲルクロマトグラフィーにより、明るい黄褐色固体として所望の生成物を得た。混合した分画を合わせ、濃縮し、酢酸エチル/ジエチルエーテル中で再結晶して精製し、吸引濾過することにより、所望の生成物を単離した。2つの固体プールを混合し(43 g, 56%収率)、¹H-NMRおよび分析LCMSで確認した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.30(s, 3H) 3.74(s, 3H) 5.00(s, 2H) 6.93(d, J=8.84 Hz, 2H) 7.39(s, 2H) 7.42(s, 1H) 8.01(s, 1H) 8.28(s, 1H) 9.50(s, 1H)。ESI-MS: m/z 437.2(M+H)⁺。

10

20

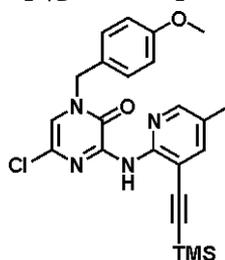
【0813】

化合物36: 5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(5-メチル-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イルアミノ)ピラジン-2(1H)-オン

【0814】

30

【化191】



【0815】

1 L丸底中で、3-(3-プロモ-5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)ピラジン-2(1H)-オン(51.90 g, 119.12 mmol)、トリフェニルホスフィン(1.56 g, 5.96 mmol)、(Ph₃P)PdCl₂(4.18 g, 5.96 mmol)を混合し、無水THF(450 mL)中で懸濁した。次いでトリメチルアミン(18.08 g, 178.68 mmol)およびトリメチルシリルアセチレン(35.10 g, 357.36 mmol)を加え、N₂雰囲気下、周囲温度にて混合物を10分間攪拌した。ヨウ化銅(触媒)を最後に加え、反応物を周囲温度で攪拌した。反応物を分析LCMSで1時間ごとにモニターし、反応が完結するまでCuIを加えた。反応終了物を真空で濃縮し、酢酸エチル(700 mL)およびブライン(300 mL)を加え、抽出する前に、不溶固体を濾別した。有機相を更なるブライン(4 x 300 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過して、真空で濃縮した。

40

50

酢酸エチル/ヘキサン(1/9)充填したシリカゲルクロマトグラフィーを2回試行して、所望の生成物(43.36g, 81%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 0.11(s, 9H) 2.26(s, 3H) 3.73(s, 3H) 5.00(s, 2H) 6.91(d, J=8.59Hz, 2H) 7.38(d, J=8.59Hz, 2H) 7.45(s, 1H) 7.74(d, J=2.27Hz, 1H) 8.25(d, J=2.27Hz, 1H) 9.51(s, 1H).
ESI-MS: m/z 453.3 (M+H)⁺.

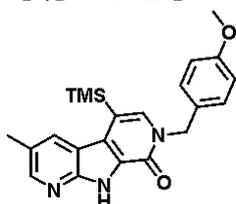
【0816】

化合物37: 7-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-トリメチルシリル-7,9-ジヒドロ-8H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-8-オン.

10

【0817】

【化192】



【0818】

2L丸底スラスコ中、5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-3-(5-メチル-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イルアミノ)ピラジン-2(1H)-オン(35.2g, 77.85mmol)に無水トルエン(880mL)を加え、還流コンデンサーを装着し、油浴に移して130°Cに加熱した。反応物を油浴中で94時間攪拌し、真空で濃縮して、褐色固体を得た。該粗製物を酢酸エチル(200mL)中に懸濁し、緩やかに沸騰するよう加熱した。固体を濾取し、酢酸エチル、ジエチルエーテルで洗浄し、真空で乾燥させて、表題化合物を淡黄色粉末(27.4g, 89%)として得た。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.43(s, 9H) 2.56(s, 3H) 3.80(s, 3H) 5.30(s, 2H) 6.89(d, J=8.59Hz, 2H) 7.11(s, 1H) 7.35(d, J=8.84Hz, 2H) 8.22(s, 1H) 8.52(d, J=1.52Hz, 1H).
ESI-MS: m/z 392.4 (M+H)⁺.

20

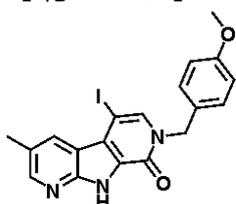
30

【0819】

化合物38: 5-ヨード-7-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-8-オン.

【0820】

【化193】



40

【0821】

2L丸底スラスコ中、7-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-5-トリメチルシリル-7,9-ジヒドロ-8H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-8-オン(18.6g, 47.505mmol)をエタノール(1L)およびDCM(150mL)に懸濁し、次いで氷浴で冷却した。冷却した混合物にテトラフルオロホウ酸銀(AgBF₄, 10.17g, 52.3mmol)を加え、15分攪拌した後、ヨウ素(18.08g, 71.3mmol)を加えた。反応物を0で1時間攪拌し、次

50

いで周囲温度で5時間撹拌した。粗製の黄色固体を濾取し、10%wtの $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (700mL)に懸濁し、1時間撹拌した。固体を濾取し、再度10%wtの $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗浄した。生成物(明るい黄色の固体)を濾取し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。該物質はさらに精製することなく次の反応に用いた。 ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.59 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 5.26 (s, 2H) 6.90 (d, J = 8.84 Hz, 2H) 7.34 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.44 (s, 1H) 8.51 (s, 1H) 8.92 (s, 1H). ESI-MS: m/z 446.2 (M+H)⁺.

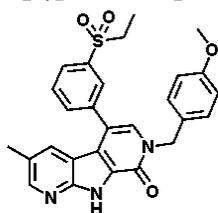
【0822】

10

化合物39: 5-[3-(エチルスルホニル)フェニル]-7-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-8-オン.

【0823】

【化194】



20

【0824】

適切なマイクロ波反応容器中、5-ヨード-7-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7,9-ジヒドロ-8H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン-8-オン(8.0g, 17.967mmol)、3-(エチルスルホニル)フェニルボロン酸(4.62g, 21.6mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd(0)(6.23g, 5.4mmol)を入れた。次いで固体をジオキサン/飽和 K_2CO_3 溶液(40.0mL, 4/1)に懸濁し、大型のCEMマイクロ波反応装置中、150°Cで20分間混合物を加熱した。反応混合物をDCM(400mL)で希釈し、次いで不溶固体を濾別した。有機相をブライン(300mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、橙色の固体を得た。粗製の固体を熱酢酸熱エチル/ヘキサン(400mL, 1/1)で洗浄し、次いで熱エタノール/DCM溶液(400mL, 4/1)で洗浄した。生成物を濾過して単離しエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイト固体を得た。(6.83g, 78%) ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.36 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 2.44 (s, 3H) 3.20 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.80 (s, 3H) 5.37 (s, 2H) 6.90 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.16 (s, 1H) 7.37 (d, J = 8.59 Hz, 3H) 7.75 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.78 - 7.87 (m, 2H) 8.03 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.43 (s, 1H). ESI-MS: m/z 488.3 (M+H)⁺.

30

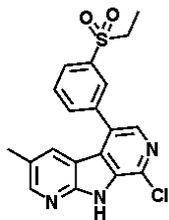
40

【0825】

化合物40: 8-クロロ-5-[3-(エチルスルホニル)フェニル]-3-メチル-9H-ピリド[4',3':4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【0826】

【化195】



【0827】

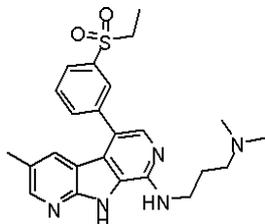
N₂ 吸気口と還流コンデンサーとを備えた 500 mL 丸底スラスコに、室温で、5 - [3 - (エチルスルホニル)フェニル] - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - ピリド [4 ' , 3 ' : 4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] プリジン - 8 - オン (19 . 3 g , 39 . 6 mmol)、塩化テトラメチルアンモニウム (4 . 77 g , 43 . 542 mmol) および POC l₃ (249 . 5 g , 1626 . 9 mmol) を加え、油浴に移して 100 に加熱した。反応物を HPLC でモニターし、2 時間経過後に終了させた。混合物を周囲温度まで冷却した。分かれた三頸の 3 L フラスコには、冷却温度計と、2 つの追加の滴下漏斗とを取り付けた。このフラスコ 33 重量 % の K₃PO₄ (1500 mL) 水溶液を加え、ドライアイス / アセトン浴中で冷却して、次いで塩化アリール懸濁液を滴下した。内部温度を 5 乃至 20 の間に保ち、pH を注意深くモニターし、必要に応じて 10 M KOH をゆっくり加えてクエンチして、pH 11 . 5 を維持した。懸濁液を添加終了後 10 分間 5 で、さらに周囲温度で 2 時間攪拌した。粗生成物を DCM (5 × 500 mL) を用いて水相から抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過して、全体積が約 500 mL になるまで真空で濃縮した。周囲温度で溶液を終夜静置した。沈殿物を濾取し、追加の DCM で洗浄し、乾燥して、明るい灰色の固体 (9 . 79 g) を得た。得られた固体は遊離塩基として分析 LCMS および ¹H - NMR で確認した。DCM 母液を濃縮し、メタノール / DCM 混合物 (300 mL , 15 / 85) を加えた。明るい緑色の溶液に、ジオキサン中、30 mL の 4 N HCl をゆっくり加え、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。1200 mL の MTBE をゆっくり加え、得られた懸濁液を濾過した。メタノール / DCM (3 / 97) を充填したシリカゲルクロマトグラフィーにより、黄色固体を得た。固体を温メタノール (30 mL) で洗浄し、得られた生成物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、追加の 1 . 7 g の生成物を遊離塩基として得た。 (9 . 79 + 1 . 7 = 11 . 49 g , 75 % 収率) 。 ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 1 . 18 (t , J = 7 . 33 Hz , 3 H) 2 . 32 (s , 3 H) 3 . 44 (q , J = 7 . 33 Hz , 2 H) 7 . 70 (d , J = 1 . 26 Hz , 1 H) 7 . 93 (t , J = 7 . 71 Hz , 1 H) 8 . 04 - 8 . 15 (m , 2 H) 8 . 21 (d , J = 10 . 61 Hz , 2 H) 8 . 53 (d , J = 1 . 52 Hz , 1 H) 12 . 78 (br . s . , 1 H) . ESI - MS : m / z 386 . 3 (M + H)⁺ .

【0828】

化合物 41 : N' - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] - N , N - ジメチル - プロパン - 1 , 3 - ジアミン

【0829】

【化196】



【0830】

化合物 40 (16 mg , 0 . 041 mmol) を 3 - ジメチルアミノ - 1 - プロピルア

10

20

30

40

50

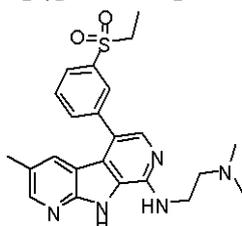
ミン (1 m L) と共に、マイクロ波反応装置中、206 で30分間加熱した。分取HPLCで精製して、表題化合物を淡黄色固体 (10.2 mg , 55%) として得た。¹H NMR (400 MHz , MeOD - d₄) : 8.65 (brs , 1H) , 8.17 (s , 1H) , 8.12 (d , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.98 (d , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.91 (t , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.67 (s , 1H) , 7.66 (s , 1H) , 3.80 (t , 2H , J = 6.8 Hz) , 3.28 - 3.43 (m , 4H) , 2.96 (s , 6H) , 2.29 - 2.38 (m , 5H) , 1.28 (t , 3H , J = 7.2 Hz) . MS (ES) [m + H] C₂₄H₂₉N₅O₂Sにおける計算値、452 ; 実測値、452 .

【0831】

化合物42 : N' - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4' , 3' - d] ピロール - 8 - イル] - N , N - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン

【0832】

【化197】



【0833】

化合物41の調製で概説した手順で、N,N-ジメチルエチレンジアミンを用いて、表題化合物を収率77%で調製した。¹H NMR (400 MHz , MeOD - d₄) :

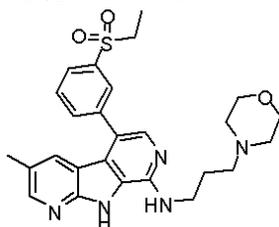
8.53 (brs , 1H) , 8.15 (s , 1H) , 8.12 (d , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.97 (d , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.88 (t , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.73 (s , 1H) , 7.72 (s , 1H) , 4.11 (t , 2H , J = 5.6 Hz) , 3.66 (t , 2H , J = 5.6 Hz) , 3.32 (q , 2H , J = 7.2 Hz) , 3.06 (s , 6H) , 2.37 (s , 3H) , 1.29 (t , 3H , J = 7.6 Hz) . MS (ES) [m + H] C₂₃H₂₇N₅O₂Sにおける計算値、438 ; 実測値、438 .

【0834】

化合物43 : [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4' , 3' - d] ピロール - 8 - イル] - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - アミン

【0835】

【化198】



【0836】

化合物41の調製で概説した手順で、1-(3-アミノプロピル)-モルホリンを用いて、表題化合物を収率81%で調製した。¹H NMR (400 MHz , MeOD - d₄) :

8.52 (s , 1H) , 8.18 (s , 1H) , 8.14 (d , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.99 (d , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.90 (t , 1H , J = 7.6 Hz) , 7.66 (s , 1H) , 7.65 (s , 1H) , 3.82 - 4.03 (m , 4H) , 3.81 (t , 2H , J = 6.4 Hz) , 3.20 - 3.55 (

10

20

30

40

50

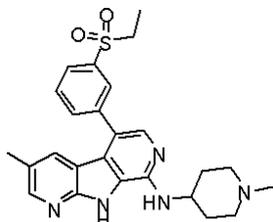
m, 8 H), 2.32 - 2.40 (m, 5 H), 1.29 (t, 3 H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₆H₃₁N₅O₃Sにおける計算値、494; 実測値、494.

【0837】

化合物44: [5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イル]-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン

【0838】

【化199】



10

【0839】

化合物41の調製で概説した手順で、4-アミノ-1-メチル-ピペリジンを用いて、表題化合物を収率31%で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.53 (brs, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 8.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.72 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 4.23 - 4.31 (m, 1 H), 3.69 - 3.77 (m, 2 H), 3.20 - 3.38 (m, 4 H), 2.97 (s, 3 H), 2.46 - 2.54 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 1.29 (t, 3 H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₅H₂₉N₅O₂Sにおける計算値、464; 実測値、464.

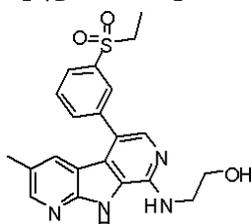
20

【0840】

化合物45: 2-[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イルアミノ]-エタノール

【0841】

【化200】



30

【0842】

化合物41の調製で概説した手順で、エタノールアミンを用いて、表題化合物を収率8%で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.51 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 8.00 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.64 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 3.99 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.82 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.33 (q, 2 H, J = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3 H), 1.29 (t, 3 H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₁H₂₂N₄O₃Sにおける計算値、411; 実測値、411.

40

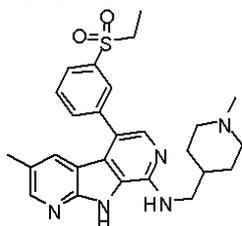
【0843】

化合物46: [5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イル]-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミン

50

【0844】

【化201】



【0845】

化合物41の調製で概説した手順で、4-アミノメチル-1-メチル-ピペリジンを用いて、表題化合物を収率55%で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.94 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.60 - 3.70 (m, 4H), 3.33 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.03 - 3.12 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 - 2.30 (m, 3H), 1.69 - 1.79 (m, 2H), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₆H₃₁N₅O₂Sにおける計算値、478; 実測値、478.

10

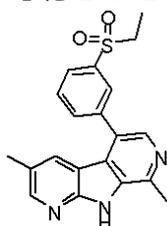
【0846】

化合物47: 5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール

20

【0847】

【化202】



30

【0848】

封管中、窒素雰囲気下で、ジオキサン(1 mL)中の化合物40(9.0 mg, 0.023 mmol)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)(13.3 mg, 0.012 mmol)の溶液に、トリメチルアルミニウム(2.0 M, 70 μL, 0.14 mmol)を加えた。マイクロ波反応装置中、反応物を120 で20分間加熱して、次いで真空で濃縮した。分取HPLCで精製して、表題化合物を淡黄色固体(8.2 mg, 96%)として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.97 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.81 (s, 1H), 3.34 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.14 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₀H₁₉N₃O₂Sにおける計算値、366; 実測値、366.

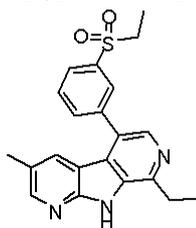
40

【0849】

化合物48: 5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-8-エチル-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール

【0850】

【化203】



【0851】

化合物47の調製で概説した手順で、トリエチルアルミニウムを用いて、表題化合物を収率68%で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.98 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.80 (s, 1H), 3.51 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 3.33 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.39 (s, 3H), 1.57 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₁H₂₁N₃O₂Sにおける計算値、380; 実測値、380.

10

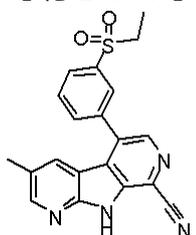
【0852】

化合物49: 5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-カルボニトリル

20

【0853】

【化204】



【0854】

封管中、窒素雰囲気下で、化合物40 (12.0 mg, 0.031 mmol) 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) (11 mg, 0.009 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、シアン化亜鉛 (5.0 mg, 0.037 mmol) を加えた。マイクロ波反応装置中、反応物を160 で30分間加熱して、次いで真空中で濃縮した。分取HPLCで精製して、表題化合物を淡黄色固体 (10 mg, 86%) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.76 (brs, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.91 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.81 (s, 1H), 3.29 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₀H₁₆N₄O₂Sにおける計算値、377; 実測値、377.

30

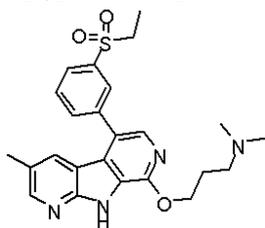
40

【0855】

化合物50: 5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-カルボン酸アミド

【0856】

【化207】



【0863】

3-ジメチルアミノ-1-プロパノール(100 mL, 0.84 mmol)を、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(60%, 34 mg, 0.84 mmol)の乾燥ジオキサン(1 mL)溶液に加えた。20分間攪拌した後、化合物40(30 mg, 0.11 mmol)を加え、マイクロ波反応装置中、反応物を180 で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、分取HPLCで精製して、表題化合物を淡黄色固体(30 mg, 69%)として得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): 8.42 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.75 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.46 - 3.54 (m, 2H), 3.34 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.01 (s, 6H), 2.38 - 2.46 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (t, 3H, J = 7.6 Hz). MS(ES) [m + H] C₂₄H₂₈N₄O₃Sにおける計算値、453;実測値、453.

10

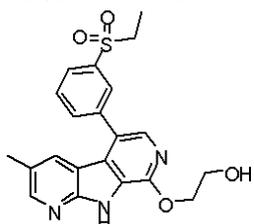
20

【0864】

化合物53: 2-[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イルオキシ]-エタノール

【0865】

【化208】



【0866】

化合物52の調製で概説した手順で、エチレングリコールを用いて、表題化合物を収率18%で調製した。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): 8.47 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.88 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.68 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 4.05 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.31 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.41 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.6 Hz). MS(ES) [m + H] C₂₁H₂₁N₃O₄Sにおける計算値、412;実測値、412.

30

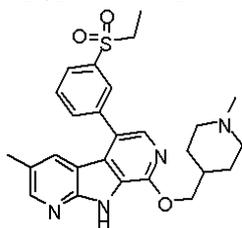
40

【0867】

化合物54: 5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-8-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール

【0868】

【化209】



【0869】

化合物52の調製で概説した手順で、1-メチル-ピペリジン-3-メタノールを用いて、表題化合物を収率78%で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.42 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.81 - 7.89 (m, 3H), 4.51 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 3.57 - 3.63 (m, 2H), 3.32 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.02 - 3.13 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 - 2.32 (m, 3H), 1.61 - 1.73 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

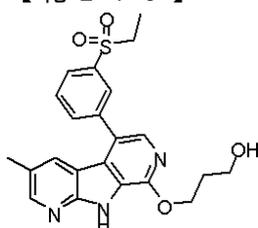
MS (ES) [m + H] C₂₆H₃₀N₄O₃Sにおける計算値、479; 実測値、479.

【0870】

化合物55: 3-[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イルオキシ]-プロパン-1-オール

【0871】

【化210】



【0872】

化合物52の調製で概説した手順で、1,3-プロパンジオールを用いて、表題化合物を収率30%で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.52 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.96 - 8.03 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.75 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.88 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.34 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.16 - 2.22 (m, 2H), 1.32 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

MS (ES) [m + H] C₂₂H₂₃N₃O₄Sにおける計算値、426; 実測値、426.

【0873】

化合物56: (R)-2-[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イルオキシメチル]-プロパン-1,3-ジオール

【0874】

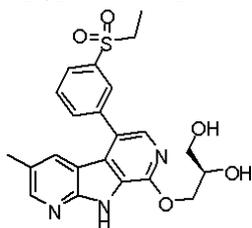
10

20

30

40

【化211】



【0875】

化合物52の調製で概説した手順で、(S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-メタノールを用い、次いでTFA/H₂O/THF(1:1:5)中で3時間脱保護して、表題化合物を収率68%で調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.37(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.96-8.04(m, 2H), 7.80-7.88(m, 2H), 7.69(s, 1H), 4.40-4.90(m, 4H), 3.91-3.99(m, 1H), 3.52-3.60(m, 2H), 3.55(q, 2H, J=7.2Hz), 2.29(s, 3H), 1.18(t, 3H, J=7.2Hz). MS(ES) [m+H] C₂₂H₂₃N₃O₅Sにおける計算値、442;実測値、442.

10

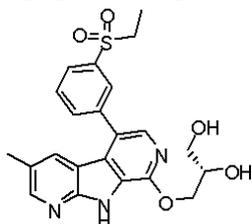
【0876】

化合物57: (S)-2-[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イルオキシメチル]-プロパン-1,3-ジオール

20

【0877】

【化212】



【0878】

化合物52の調製で概説した手順で、(R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-メタノールを用い、次いでTFA/H₂O/THF(1:1:5)中で3時間脱保護して、表題化合物を収率65%で調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.37(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.96-8.04(m, 2H), 7.80-7.88(m, 2H), 7.69(s, 1H), 4.40-4.90(m, 4H), 3.91-3.99(m, 1H), 3.52-3.60(m, 2H), 3.55(q, 2H, J=7.2Hz), 2.29(s, 3H), 1.18(t, 3H, J=7.2Hz). MS(ES) [m+H] C₂₂H₂₃N₃O₅Sにおける計算値、442;実測値、442.

30

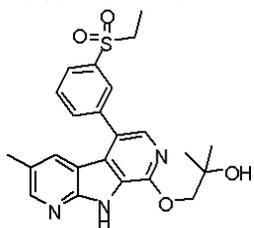
【0879】

化合物58: 1-[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イルオキシ]-2-メチル-プロパン-2-オール

40

【0880】

【化 2 1 3】



【0881】

化合物 52 の調製で概説した手順で、2 - ベンジルオキシ - 2 - メチル - 1 - プロパノール (Fleming, et. al., Can. J. Chem., 52, (1974), 888 - 892 参照) を用い、次いで MeOH 中、10% Pd/C を用いて、1 気圧で 1 時間水素化してベンジル脱保護することにより、表題化合物を収率 16% で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 2H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.40 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₃H₂₅N₃O₄S における計算値、440; 実測値、440.

10

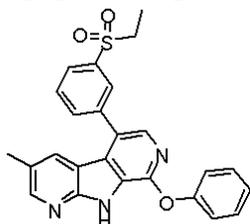
【0882】

化合物 59: 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 8 - フェノキシ - 9H - ジピリド [2, 3 - b; 4', 3' - d] ピロール

20

【0883】

【化 2 1 4】



【0884】

化合物 52 の調製で概説した手順で、フェノールを用いて、表題化合物を収率 30% で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.40 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.77 - 7.85 (m, 3H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 3H), 3.21 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.38 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₅H₂₁N₃O₃S における計算値、444; 実測値、444.

30

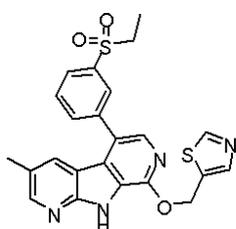
【0885】

化合物 60: 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 8 - (チアゾール - 5 - イルメトキシ) - 9H - ジピリド [2, 3 - b; 4', 3' - d] ピロール

40

【0886】

【化 2 1 5】



【0887】

50

化合物 52 の調製で概説した手順で、チアゾール - 5 - メタノールを用いて、表題化合物を収率 20% で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD - d₄) : 8.98 (brs, 1H), 8.34 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 - 8.07 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.26 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.32 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₃H₂₀N₄O₃S₂ における計算値、465; 実測値、465.

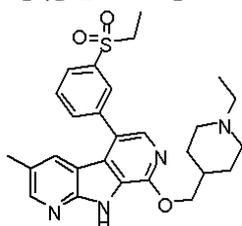
【0888】

化合物 61 : 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 8 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 3 - メチル - 9H - ジピリド [2, 3 - b; 4', 3' - d] ピロール

10

【0889】

【化216】



【0890】

20

化合物 52 の調製で概説した手順で、1 - エチル - ピペリジン - 3 - メタノールを用いて、表題化合物を収率 24% で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD - d₄) : 8.49 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 2H), 7.99 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.89 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.56 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 3.65 - 3.73 (m, 2H), 3.21 - 3.36 (m, 4H), 3.02 - 3.12 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24 - 2.40 (m, 3H), 1.80 - 1.90 (m, 2H), 1.43 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₇H₃₂N₄O₃S における計算値、493; 実測値、493.

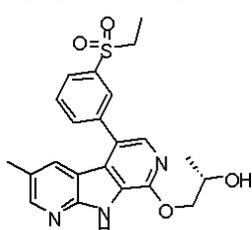
30

【0891】

化合物 62 : (S) - 1 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9H - ジピリド [2, 3 - b; 4', 3' - d] ピロール - 8 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール

【0892】

【化217】



40

【0893】

化合物 52 の調製で概説した手順で、(S) - 2 - ベンジルオキシ - 1 - プロパノール (Mislow, et al., J. Am. Chem. Soc., 82, (1960), 5512 - 5513 参照) を用い、次いで MeOH 中、10% Pd/C を用いて、1 気圧で 1 時間水素化してベンジル脱保護することにより、表題化合物を収率 13% で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD - d₄) : 8.43 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.82 - 7.90 (m, 3H), 4.29 - 4.59 (

50

m, 3 H), 3.36 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 2.39 (s, 3 H), 1.38 (d, 3 H, J = 6.4 Hz), 1.30 (t, 3 H, J = 7.6 Hz).

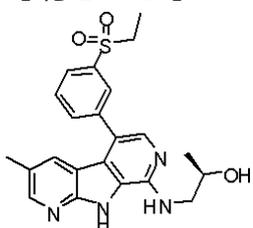
MS (ES) [m + H] C₂₂H₂₃N₃O₄Sにおける計算値、426; 実測値、426.

【0894】

化合物63: (R)-1-[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イルオキシ]-プロパン-2-オール

【0895】

【化218】



【0896】

化合物52の調製で概説した手順で、(S)-2-ベンジルオキシ-1-プロパノール (Mulzer, et al., Tetrahedron Lett., 24, (1983), 2843-2846 参照) を用い、次いでMeOH中、10% Pd/Cを用いて、1気圧で1時間水素化してベンジル脱保護することにより、表題化合物を収率56%で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

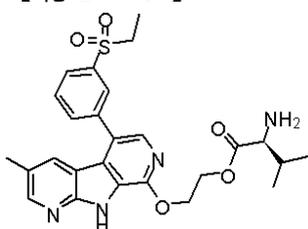
12.40 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.00-8.07 (m, 2 H), 7.85-7.92 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 4.30-4.40 (m, 2 H), 4.08-4.15 (m, 1 H), 3.43 (q, 2 H, J = 7.2 Hz), 2.31 (s, 3 H), 1.26 (d, 3 H, J = 6.4 Hz), 1.18 (t, 3 H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₂H₂₃N₃O₄Sにおける計算値、426; 実測値、426.

【0897】

化合物64: L-バリン-2-[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イルオキシ]-エチルエステル

【0898】

【化219】



【0899】

BOC-L-バリン (51 mg, 0.23 mmol) および化合物53 (80 mg, 0.19 mmol) を、CH₂Cl₂ (6 mL) 中、室温で撹拌した。DIEA (51 μL, 0.29 mmol) およびHATU (110 mg, 0.29 mmol) を加え、反応物を6時間撹拌した。有機物を0.1 N HClおよびブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空で濃縮した。残渣を33% TFA/CH₂Cl₂ (3 mL) 中で1時間撹拌し、濃縮し、分取HPLCで精製して、表題化合物を淡黄色粉末 (68 mg, 68%) として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄):

8.40 (br s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.97 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.81-7.88 (m, 3 H), 4.69 -

10

20

30

40

50

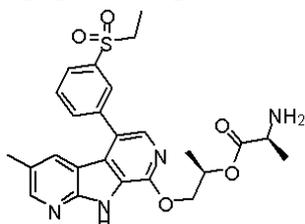
4.96 (m, 4H), 3.97 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 3.33 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.20 - 2.30 (m, 1H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.93 - 1.02 (m, 6H). MS (ES) [m + H] C₂₆H₃₀N₄O₅Sにおける計算値、511; 実測値、511.

【0900】

化合物65: L-アラニン-(R)-2-[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イルオキシ]-1-メチル-エチル エステル

【0901】

【化220】



【0902】

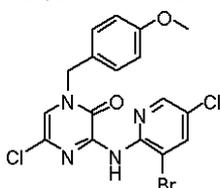
化合物64の調製で概説した手順で、BOC-L-アラニンおよび化合物63を用いて、表題化合物を収率79%で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.46 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.79 - 7.88 (m, 3H), 5.51 - 5.59 (m, 1H), 4.60 - 4.85 (m, 2H), 4.12 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 3.33 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.34 (s, 3H), 1.55 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 1.51 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₅H₂₈N₄O₅Sにおける計算値、497; 実測値、497.

【0903】

化合物66: 3-(3-ブromo-5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-5-クロロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピラジン-2-オン

【0904】

【化221】



【0905】

化合物26の調製の方法と同様の方法で、2-アミノ-3-ブromo-5-クロロピリジンおよび3,5-ジクロロ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピラジン-2-オンから、表題化合物を収率58%で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.58 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.40 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.92 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). MS (ES) [m + H] C₁₇H₁₃BrCl₂N₄O₂における計算値、455, 457, 459; 実測値、455, 457, 459.

【0906】

化合物67: 5-クロロ-3-(5-クロロ-3-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-2-イルアミノ)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピラジン-2-オン

10

20

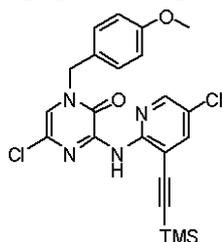
30

40

50

【0907】

【化222】



【0908】

10

化合物27の調製で概説した手順に従って、化合物66から表題化合物を収率89%で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.68 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.00 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 0.16 (s, 9H). MS (ES) [m+H] C₂₂H₂₂Cl₂N₄O₂Siにおける計算値、473, 475; 実測値、473, 475.

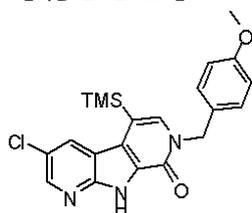
【0909】

化合物68: 3-クロロ-7-(4-メトキシ-ベンジル)-5-トリメチルシリニル-7,9-ジヒドロ-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-オン

20

【0910】

【化223】



【0911】

30

化合物67 (5.8 g, 12.3 mmol) および DIEA (3.2 mL, 18.4 mmol) をトルエン (600 mL) に溶解し、N₂ 雰囲気下、該溶液を4日間加熱還流した。該溶液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (30% EtOAc / CH₂Cl₂) で精製して、表題化合物を黄褐色固体 (4.4 g, 87%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.98 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.25 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 0.39 (s, 9H). MS (ES) [m+H] C₂₁H₂₂ClN₃O₂Siにおける計算値、412, 414; 実測値、412, 414.

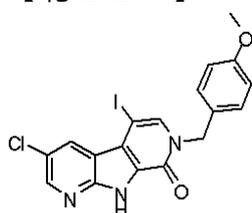
【0912】

40

化合物69: 3-クロロ-5-ヨード-7-(4-メトキシ-ベンジル)-7,9-ジヒドロ-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-オン

【0913】

【化224】



50

【0914】

化合物29の調製で概説した手順に従って、化合物68から定量的収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.12 (s, 1H), 8.84 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.19 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

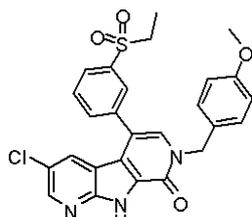
MS (ES) [m+H] C₁₈H₁₃ClIN₃O₂における計算値、466, 468; 実測値、466, 468.

【0915】

化合物70: 3-クロロ-5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-7-(4-メトキシ-ベンジル)-7,9-ジヒドロ-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-オン

【0916】

【化225】



【0917】

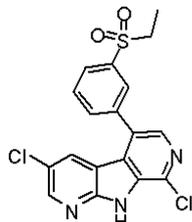
化合物30の調製で概説した手順に従って、化合物69から表題化合物を収率48%で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.12 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.80-7.99 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.27 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] C₂₆H₂₂ClN₃O₄Sにおける計算値、508, 510; 実測値、508, 510.

【0918】

化合物71: 3,8-ジクロロ-5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール

【0919】

【化226】



【0920】

オキシ塩化リン(8 mL)を化合物70(1.05 g, 2.07 mmol)および塩化アンモニウム(380 mg, 2.28 mmol)の混合物に加え、反応物を108で4時間加熱した。反応物を真空で濃縮して、氷でクエンチした。沈殿物を濾取し、H₂Oおよび冷MeOHで洗浄して、表題化合物を淡黄色固体(660 mg, 79%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 13.12 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.04-8.10 (m, 2H), 7.93 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.80 (s, 1H), 3.42 (q, 2H, J = 7.2 Hz),

10

20

30

40

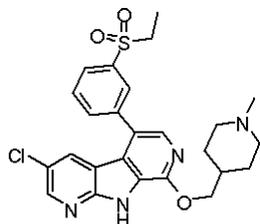
50

1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₁₈H₁₃Cl₂N₃O₂Sにおける計算値、406, 408; 実測値、406, 408.
【0921】

化合物72: 3-クロロ-5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-8-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール

【0922】

【化227】



10

【0923】

化合物52の調製で概説した手順で、化合物71および1-メチル-ピペリジン-3-メタノールを用いて、表題化合物を収率14%で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.82 - 7.90 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.56 - 3.62 (m, 2H), 3.33 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.02 - 3.11 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.25 - 2.33 (m, 3H), 1.60 - 1.72 (m, 2H), 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₅H₂₇ClN₄O₃Sにおける計算値、499, 501; 実測値、499, 501.

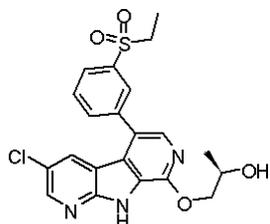
20

【0924】

化合物73: (R)-1-[3-クロロ-5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-9H-ジピリド[2,3-b;4',3'-d]ピロール-8-イルオキシ]-プロパン-2-オール

【0925】

【化228】



30

【0926】

化合物52の調製で概説した手順で、(S)-2-ベンジルオキシ-1-プロパノール (Muller, et al., Tetrahedron Lett., 24, (1983), 2843 - 2846 参照) および化合物71を用い、次いでMeOH中、10% Pd/Cを用いて、1気圧で1時間水素化してベンジル脱保護することにより、表題化合物を収率15%で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.80 - 7.89 (m, 3H), 4.30 - 4.59 (m, 3H), 3.32 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.32 - 1.40 (m, 6H). MS (ES) [m + H] C₂₁H₂₀ClN₃O₄Sにおける計算値、446, 448; 実測値、446, 448.

40

【0927】

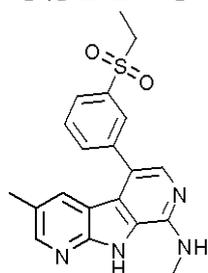
化合物74: 2-[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ジピ

50

リド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] メチル アミン

【 0 9 2 8 】

【 化 2 2 9 】



10

【 0 9 2 9 】

化合物 4 1 の調製で概説した手順で、メチルアミンを用いて、表題化合物を調製した。

^1H NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) ppm 1 . 3 0 (s , 3 H) 2 . 3 7 (s , 3 H) 7 . 6 4 (s , 1 H) 7 . 6 6 (dd , $J = 2 . 0 2 , 0 . 7 6$ Hz , 1 H) 7 . 9 1 (t , $J = 7 . 7 1$ Hz , 1 H) 8 . 0 1 - 8 . 0 4 (m , $J = 7 . 7 1 , 1 . 1 4 , 0 . 8 8 , 0 . 8 8$ Hz , 1 H) 8 . 1 5 (ddd , $J = 7 . 8 9 , 1 . 8 3 , 1 . 1 4$ Hz , 1 H) 8 . 2 2 (t , $J = 1 . 6 4$ Hz , 1 H) 8 . 5 3 (s , 1 H) [M + H] $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ における計算値、381 ; 実測値、381 .

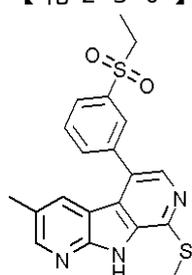
【 0 9 3 0 】

20

化合物 7 5 : 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] メタンチオール .

【 0 9 3 1 】

【 化 2 3 0 】



30

【 0 9 3 2 】

化合物 4 1 の調製で概説した手順で、メタンチオールを用いて、表題化合物を調製した。
 ^1H NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) ppm 1 . 2 8 - 1 . 3 1 (m , 3 H) 2 . 3 8 (s , 3 H) 2 . 8 5 (s , 3 H) 7 . 8 2 (s , 1 H) 7 . 9 2 (t , $J = 7 . 4 5$ Hz , 1 H) 8 . 0 5 - 8 . 0 8 (m , $J = 7 . 7 1 , 1 . 1 4 , 0 . 8 8 , 0 . 8 8$ Hz , 1 H) 8 . 1 4 (ddd , $J = 7 . 6 4 , 1 . 2 0 , 1 . 0 1$ Hz , 1 H) 8 . 2 7 (dd , $J = 3 . 6 6 , 0 . 6 3$ Hz , 1 H) 8 . 3 0 (s , 1 H) 8 . 4 9 (s , 1 H) [M + H] $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ における計算値、398 ; 実測値、398 .

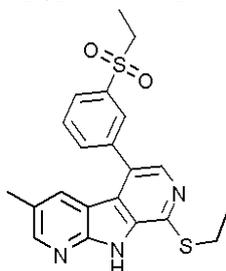
40

【 0 9 3 3 】

化合物 7 6 : 2 - [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] エタンチオール

【 0 9 3 4 】

【化 2 3 1】



【0935】

化合物 41 の調製で概説した手順で、エタチオールを用いて、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 1.45 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.93 (s, 3H) 2.37 (s, 2H) 3.44 (d, $J = 7.33$ Hz, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.92 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 8.07 (dt, $J = 7.77$, 1.42 Hz, 1H) 8.13 (dt, $J = 7.83$, 1.52 Hz, 1H) 8.27 (t, $J = 1.77$ Hz, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.50 (br. s., 1H) [M+H] $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ における計算値、412; 実測値、412.

10

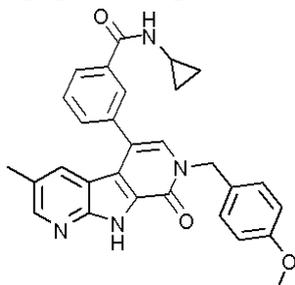
【0936】

化合物 77: 5 - [3 - (シクロプロピルカルボキサミド)フェニル] - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 7, 9 - ジヒドロ - 8H - ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 8 - オン

20

【0937】

【化 2 3 2】



30

【0938】

化合物 39 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.63 (dd, $J = 3.79$, 1.77, 1.52 Hz, 2H) 0.81 (dd, $J = 7.33$, 2.02 Hz, 2H) 2.31 (s, 2H) 2.66 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 5.34 (s, 2H) 6.89 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H) 7.35 (d, $J = 8.84$ Hz, 2H) 7.40 (s, 1H) 7.64 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H) 7.60 (t, $J = 2.02$ Hz, 1H) 7.75 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H) 7.92 (dd, $J = 7.96$, 1.14 Hz, 1H) 8.00 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H) 8.34 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) [M+H] $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ における計算値、479; 実測値、479.

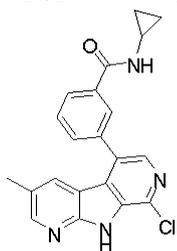
40

【0939】

化合物 78: 8 - クロロ - 5 - [3 - (シクロプロピルカルボキサミド)フェニル] - 3 - メチル - 9H - ジピリド [2, 3 - b; 4', 3' - d] ピロール

【0940】

【化 2 3 3】



【0 9 4 1】

化合物 40 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 77 から表題化合物を調製した。[M + H] C₂₁H₁₇ClN₄O における計算値、377.1 ; 実測値、377.2 .

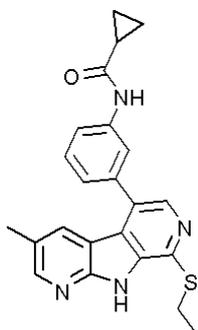
10

【0 9 4 2】

化合物 79 : 2 - [5 - (3 - シクロプロピルカルボニルアミノ - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ジピリド [2 , 3 - b ; 4 ' , 3 ' - d] ピロール - 8 - イル] エタンチオール

【0 9 4 3】

【化 2 3 4】



20

【0 9 4 4】

化合物 41 の調製で概説した手順で、エタンチオールを用いて、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) ppm 0.88 (d , J = 7.8 3 Hz , 2 H) 0.97 (t , J = 2.40 Hz , 2 H) 1.44 (t , J = 7.3 3 Hz , 3 H) 2.38 (s , 3 H) 3.41 (d , J = 7.33 Hz , 2 H) 7.39 (d , J = 7.83 Hz , 1 H) 7.56 (t , J = 7.83 Hz , 1 H) 7.66 (d , J = 8.84 Hz , 1 H) 7.85 (s , 1 H) 8.26 (s , 1 H) 8.48 (br . s . , 1 H) 10.26 (s , 1 H) [M + H] C₂₃H₂₂N₄O₅ における計算値、403 ; 実測値、403 .

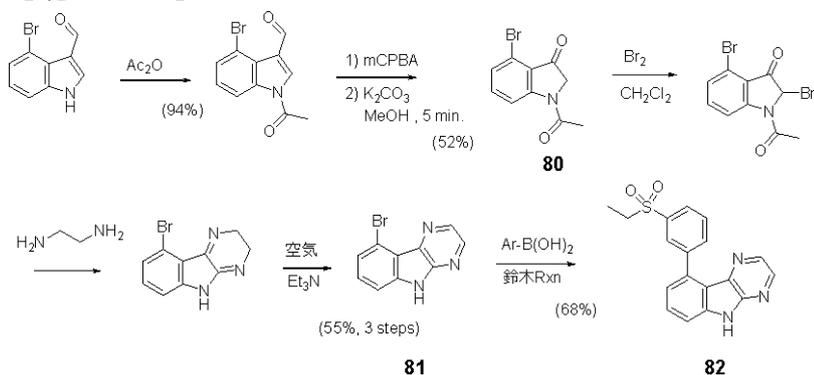
30

【0 9 4 5】

化合物 80 : 1 - アセチル - 4 - ブロモ - 1 , 2 - ジヒドロ - インドール - 3 - オン

【0 9 4 6】

【化 2 3 5】



40

50

【0947】

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド (4 . 0 g , 1 7 . 8 m m o l) を無水酢酸 (2 0 m L) 中で4時間還流しながら撹拌した。反応物を冷却して、真空で濃縮した。冷 Me OH を加えて白色固体を沈殿させ、これを濾過して回収して、表題化合物 (3 . 5 g , 7 4 %) を得た。MS (ES) [m + H] C ₁₁ H ₈ Br N O ₂ における計算値、266 , 268 ; 実測値、266 , 268 .

【0948】

1 - アセチル - 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - カルバルデヒド (3 . 5 g , 1 3 . 2 m m o l) を CH ₂ Cl ₂ (5 0 m L) 中に溶解した。3 - クロロ過安息香酸 (3 . 9 g , 1 5 . 8 m m o l) を加え、反応物を16時間室温で撹拌した。該溶液を飽和 Na H C O ₃ およびブラインで洗浄し、乾燥し (Mg S O ₄) 、濃縮した。残渣を Me OH (5 0 m L) 中の K ₂ C O ₃ (1 0 0 m g) と共に2分間撹拌した。溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 0 0 % CH ₂ Cl ₂) で精製して、表題化合物を淡青色の固体 (8 8 0 m g , 2 6 %) として得た。MS (ES) [m + H] C ₁₀ H ₈ B r N O ₂ における計算値、254 , 256 ; 実測値、254 , 256 .

10

【0949】

化合物 8 1 : 9 - ブロモ - 5 H - ピラジノ [2 , 3 - b] インドール

【0950】

【化236】



20

【0951】

1 - アセチル - 4 - ブロモ - 1 , 2 - ジヒドロ - インドール - 3 - オン (4 6 0 m g , 1 . 8 1 m m o l) を CH ₂ Cl ₂ (8 m L) 中に溶解した。臭素 (1 1 1 μ L , 2 . 2 m m o l) をゆっくり加え、反応物を20分間撹拌し、次いで真空で濃縮した。残渣を T H F (8 m L) 中に溶解した。エチレンジアミン (2 4 4 μ L , 3 . 6 m m o l) を加え、反応物を室温で16時間撹拌した。トリメチルアミン (2 m L) および Me OH (4 m L) を加え、反応物を空気中に開放して24時間撹拌した。溶液を真空で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 % Me OH / CH ₂ Cl ₂) で精製して、表題化合物を赤色固体 (2 4 8 m g , 5 5 %) として得た。MS (ES) [m + H] C ₁₀ H ₆ B r N ₃ における計算値、248 , 250 ; 実測値、248 , 250 .

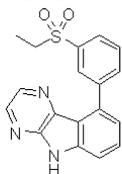
30

【0952】

化合物 8 2 : 9 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 5 H - ピラジノ [2 , 3 - b] インドール

【0953】

【化237】



40

【0954】

封管中、窒素雰囲気下で、化合物 8 1 (5 0 m g , 0 . 2 m m o l) 、 3 - エタンスルホニル - フェニル硼酸 (6 5 m g , 0 . 3 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 1 6 m g , 0 . 1 m m o l) および炭酸カリウム (8 3 m g , 0 . 6 m m o l) を、ジオキサン (2 m L) および H ₂ O (0 . 2 m L) 中で混合した。マイクロ波反応装置中、反応物を150 で20分間加熱し、次いで真空で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (5 % Me OH / CH ₂ Cl ₂) して、表題化

50

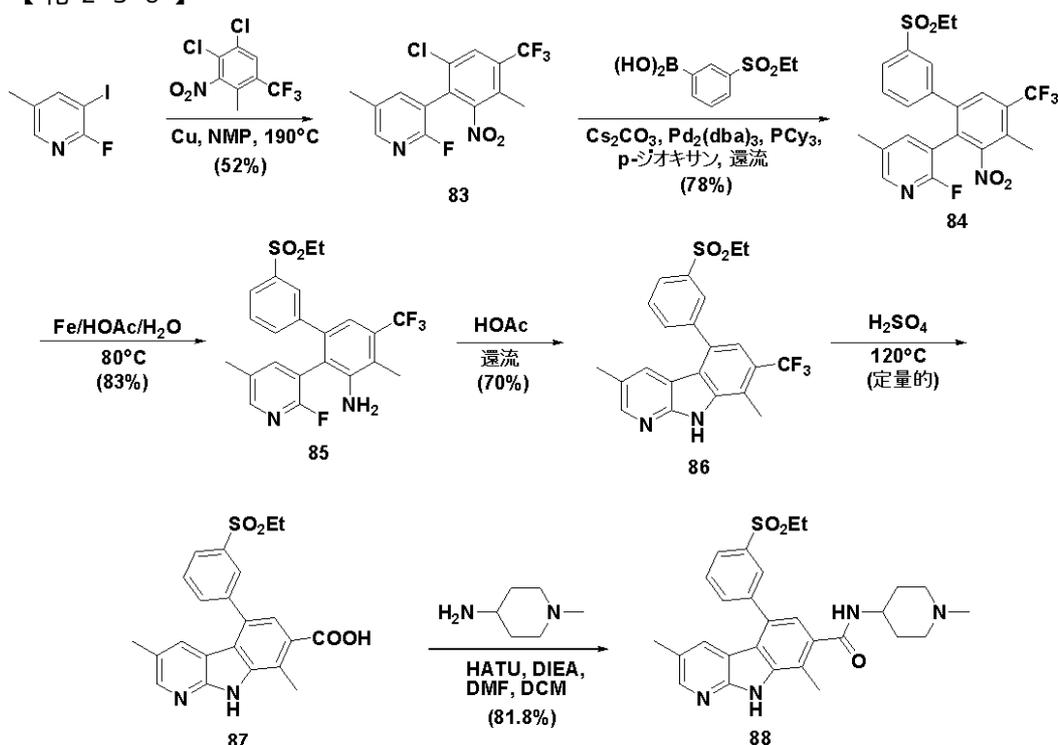
化合物を明るい橙色固体 (46 mg, 68%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.42 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.60 - 7.75 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H, J = 7.2, 1.2 Hz), 3.33 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₁₈H₁₅N₃O₂S における計算値、338; 実測値、338.

【0955】

化合物 83: 3-(6-クロロ-3-メチル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-フルオロ-5-メチルピリジン

【0956】

【化238】



【0957】

攪拌した、3,4-ジクロロ-2-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)-トルエン (52.1 g, 190 mmol) および銅 (12.1 g, 190 mmol) の NMP (115 mL) 懸濁液に、NMP (20 mL) 溶液として 2-フルオロ-3-ヨード-5-ピコリン (15.0 g, 63 mmol) を 190 で 2 時間かけて滴下した。反応が完了した後 (2.5 h)、混合物を室温まで冷却し、濾過し、NMP (3 × 5 mL) 次いで EtOAc (1 × 100 mL) でリンスした。濾液を EtOAc (400 mL) で希釈し、混濁液を得た。有機相を飽和 NaHCO₃ (150 mL) で分液して、懸濁液/エマルジョンを得た。溶解を補助するため H₂O (50 mL) および MeOH (50 mL) を加えた。水相を EtOAc (5 × 150 mL) で洗浄した。有機相を合わせ、乾燥し (MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (98:2 トルエン: EtOAc) で精製して、表題化合物を黄褐色固体 (11.4 g, 52%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). MS (ES) [m + H] C₁₄H₉ClF₄N₂O₂ における計算値、349; 実測値、349.2.

【0958】

化合物 84: 3-(3'-(エチルスルホニル)-4-メチル-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ピフェニル-2-イル)-2-フルオロ-5-メチルピリジン

10

20

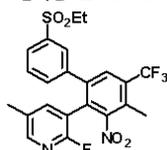
30

40

50

【0959】

【化239】



【0960】

化合物83 (6.0 g, 17.2 mmol)、3-エチルスルホニルフェニルボロン酸 (4.79 g, 22.4 mmol)、ビス(ジベンジリジンアセトン)Pd(0) (1.48 g, 2.6 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (1.45 g, 5.2 mmol)、Cs₂CO₃ (14.0 g, 43 mmol)、およびジオキサン (60 mL)の混合物を4.5時間加熱還流した。反応終了後、反応物を室温まで冷却し、濾過し、ジオキサンの混合物を4.5時間加熱還流した。反応終了後、反応物を室温まで冷却し、濾過し、ジオキサンでリンスし、真空で濃縮した。得られた油状物をEtOAc (75 mL)中で再構成し、H₂O (1×30 mL)およびブライン (1×30 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4:1ヘキサン/EtOAc)で精製して、表題化合物を黄褐色固体(6.5 g, 78%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 0.85 (t, 3H). MS (ES) [m+H] C₂₂H₁₈F₄N₂O₄Sにおける計算値、483; 実測値、483.3.

10

20

【0961】

化合物85: 3'-(エチルスルホニル)-2-(2-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-アミン

【0962】

【化240】



【0963】

化合物84 (6.4 g, 13.3 mmol)、鉄 (3.7 g, 66.3 mmol)、HOAc (32 mL)およびH₂O (11 mL)の混合物を80°Cで2時間加熱した。反応終了後、反応物を真空で濃縮した。残渣をジクロロメタン (100 mL)中で再構築し、濾過し、ジクロロメタン (3×30 mL)でリンスした。有機相を飽和NaHCO₃ (1×100 mL)およびブライン (1×50 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過して、真空で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1ヘキサン/EtOAc)で精製して、表題化合物を黄褐色固体(5.0 g, 83%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.93 (s, 1H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.11 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.85 (t, 3H). MS (ES) [m+H] C₂₂H₂₀F₄N₂O₂Sにおける計算値、453; 実測値、453.3.

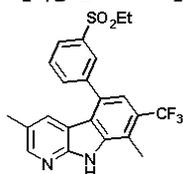
40

【0964】

化合物86: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール 酢酸塩

【0965】

【化241】



【0966】

化合物85(4.9g, 10.8mmol)をHOAc(35mL)に溶解して、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却して、結晶生成物を得た。得られた懸濁液を濾過し、HOAc(3×5mL)に次いでH₂O(3×10mL)でリンスし、固体を真空で乾燥させて、表題化合物を白色固体(3.73g, 70%)として得た。NMR分析により生成物が一酢酸塩として単離されていることを確認した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.35(s, 1H), 12.0(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.04-8.09(m, 2H), 7.90(t, 1H), 7.51(s, 1H), 7.42(s, 1H), 3.43(q, 2H), 2.76(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.18(t, 3H)。MS(ES) [m+H] C₂₂H₁₉F₃N₂O₂Sにおける計算値、433;実測値、433.3。

10

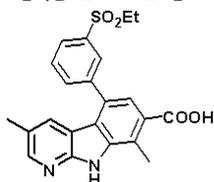
【0967】

化合物87: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸

20

【0968】

【化242】



【0969】

化合物86(3.6g, 7.3mmol)を濃H₂SO₄(30mL)中に溶解して、120で30分間加熱した。反応物を室温まで冷却し、氷上に注いで、白色沈殿物を得た。得られた懸濁液を濾過し、H₂O(3×30mL)次いでIPA(3×10mL)でリンスし、真空で乾燥させて、表題化合物を白色固体(3.2g, 定量的)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.20(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.02-8.07(m, 2H), 7.89(t, 1H), 7.61(s, 1H), 7.54(s, 1H), 3.43(q, 2H), 2.85(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.18(t, 3H)。MS(ES) [m+H] C₂₂H₂₀N₂O₄Sにおける計算値、409;実測値、409.3。

30

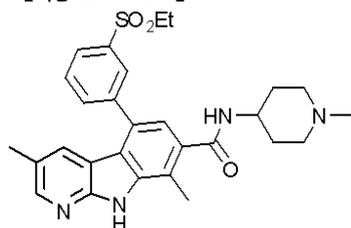
【0970】

化合物88: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

40

【0971】

【化 2 4 3】



【0972】

化合物 87 (11.3 g, 27.6 mmol)、1-メチルピペリジン-4-アミン (9.47 g, 82.9 mmol)、HATU (13.66 g, 35.9 mmol)、DIEA (17.88 g, 138 mmol)、DMF (250 mL) および DCM (250 mL) の混合物を室温で 30 分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、DMF (10 mL × 4) でリンスし、真空で濃縮した。残渣を DMSO (77 mL) 中に溶解し、濾過し、濾液を分取 HPLC で精製した (TFA と共の ACN / H₂O)。HPLC 精製に次いで、純粋な画分を合わせ、重炭酸ナトリウムで塩基性とし、半分の容量まで真空で濃縮した。得られた懸濁液を濾過し、H₂O (200 mL × 5) でリンスし、真空で乾燥させて、化合物 88 を白色固体 (11.41 g, 81.8%) として得た。

10

【0973】

化合物 88 の塩酸塩は、次のように調製した。ACN (175 mL) および H₂O (175 mL) 中の化合物 88 (8.7 g) の攪拌懸濁液に 1 N HCl (18.1 mL, 1.05 eq) を加えて、黄色の溶液を得た。15 分後、溶液をドライアイス/アセトンで凍結し、凍結乾燥させて、5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド 塩酸塩を黄色固体 (9.02 g, 96.7%) として得た。前述の工程により 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド 塩酸塩をアモルファス物質 (「アモルファス形態」) として得た。これは、以下で示される物理的特性の一つ以上を有することにより特徴付けられうる (組成物は、アモルファス形態の存在を示すために、それらすべての特徴を必ずしも必要としないことに注意する) :

20

(a) 化合物 88 の、ACN、水および HCl との溶液を凍結乾燥することにより形成され得る ;

(b) 識別可能なピークがない核酸ハローで特徴付けられる XRPD スペクトルを有する ; および / または

(c) イオンクロマトグラフィーにより 7.6 重量%の Cl⁻ の存在が示される。

30

【0974】

化合物 88 の塩酸塩結晶は、次のように調製した。攪拌した、化合物 88 (0.55 g) の IPA (2.5 mL) および H₂O (2.5 mL) との懸濁液に、12.1 N HCl (1.05 - 1.10 eq) を加えて、黄色の溶液を得た。45 分間攪拌した後、結晶化が生じ、追加の IPA (15 mL) を室温で加えた。得られた懸濁液を終夜攪拌した。固体を濾過して単離し、真空中、60 °C で乾燥させて、5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド 塩酸塩を、黄褐色から金色の固体 (0.51 g, 87%) として得た。

40

【0975】

化合物 88 の二塩酸塩は、次のように調製した。攪拌した、化合物 88 (101 mg) の、ACN (2.5 mL) および H₂O (2.5 mL) との懸濁液に、12.1 N HCl (0.42 mL, 2.1 eq) を加えて、黄色の溶液を得た。5 分後、溶液をドライアイス/アセトンで凍らせ、凍結乾燥させて、5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3

50

- b] インドール - 7 - カルボキサミド 二塩酸塩を黄色固体 (0 . 1 0 8 g) とし
て得た。

【 0 9 7 6 】

化合物 8 8 のベンゼンスルホン酸塩は、次のように調製した。攪拌した、化合物 8 8 (9 8 m g) の、ACN (2 . 5 m L) および H₂O (2 . 5 m L) との懸濁液に、ベンゼンスルホン酸 (3 2 m g , 1 . 0 5 e q) を加えて、わずかに濁った (s l i g h t l y c l o u d y) 溶液を得、溶解を助けるためにこれを温めた。5 分後、溶液をドライアイス / アセトンで凍らせ、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ベンゼンスルホン酸塩 (1 1 8 m g) を得た。

10

【 0 9 7 7 】

化合物 8 8 のメタンスルホン酸塩は、次のように調製した。攪拌した、化合物 8 8 (1 0 1 m g) の ACN (2 . 5 m L) および H₂O (2 . 5 m L) との懸濁液に、メタンスルホン酸 (0 . 0 1 4 m L , 1 . 0 5 e q) を加えて、透明な溶液を得た。5 分後、溶液をドライアイス / アセトンで凍らせ、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩 (1 1 6 m g) を得た。

【 0 9 7 8 】

化合物 8 8 のコハク酸塩は、次のように調製した。攪拌した、化合物 8 8 (1 0 0 m g) の ACN (2 . 5 m L) および H₂O (2 . 5 m L) との懸濁液に、コハク酸 (2 5 m g , 1 . 0 5 e q) を加えて、透明な溶液を得た。5 分後、溶液をドライアイス / アセトンで凍らせ、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド コハク酸塩 (1 1 9 m g) を得た。

20

【 0 9 7 9 】

化合物 8 8 の酒石酸塩は、次のように調製した。攪拌した、化合物 8 8 (1 0 8 m g) の ACN (2 . 5 m L) および H₂O (2 . 5 m L) との懸濁液に、L - 酒石酸 (3 4 m g , 1 . 0 5 e q) を加えて、透明な溶液を得た。5 分後、溶液をドライアイス / アセトンで凍らせ、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド 酒石酸塩 (1 3 7 m g) を得た。

30

【 0 9 8 0 】

化合物 8 8 のクエン酸塩は、次のとおりである。攪拌した、化合物 8 8 (1 0 4 m g) の ACN (2 . 5 m L) および H₂O (2 . 5 m L) との懸濁液に、クエン酸 (4 2 m g , 1 . 0 5 e q) を加えて、透明な溶液を得た。5 分後、溶液をドライアイス / アセトンで凍らせ、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド クエン酸塩 (1 4 2 m g) を得た。

【 0 9 8 1 】

化合物 8 8 のフマル酸塩は、次のように調製した。攪拌した、化合物 8 8 (1 0 4 m g) の ACN (2 . 5 m L) および H₂O (2 . 5 m L) との懸濁液に、フマル酸 (2 5 m g , 1 . 0 5 e q) を加えて、ごくわずかに濁った溶液を得た。5 分後、溶液をドライアイス / アセトンで凍らせ、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド フマル酸塩 (1 2 3 m g) を得た。

40

【 0 9 8 2 】

化合物 8 8 の硫酸塩は、次のように調製した。攪拌した、化合物 8 8 (1 0 7 m g) の ACN (2 . 5 m L) および H₂O (2 . 5 m L) との懸濁液に、硫酸 (0 . 0 1 2 m L , 1 . 0 5 e q) を加えて、黄色の溶液を得た。5 分後、溶液をドライアイス / アセトン

50

で凍らせ、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド 硫酸塩 (125 mg) を得た。

【0983】

化合物88のリン酸塩は、次のように調製した。攪拌した、化合物88 (104 mg) のACN (2.5 mL) およびH₂O (2.5 mL) との懸濁液に、リン酸 (0.015 mL, 1.05 eq) を加えて、わずかに濁った溶液を得、溶解を助けるためにこれを温めた。5分後、溶液をドライアイス/アセトンで凍らせ、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド リン酸塩 (122 mg) を得た。

10

【0984】

化合物88の安息香酸塩は、次のように調製した。攪拌した、化合物88 (100 mg) のACN (2.5 mL) およびH₂O (2.5 mL) との懸濁液に、安息香酸 (25 mg, 1.05 eq) を加えて、ごく少量の懸濁された安息香酸結晶を含む透明な溶液を得た。5分後、溶液をドライアイス/アセトンで凍らせ、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド 安息香酸塩 (118 mg) を得た。

20

【0985】

化合物88のビス - トリフルオロ酢酸塩は、次のように調製した。粗製の化合物88をHPLC (TFAと共のACN/H₂O) で精製し、次いで純粋な分画を混合し、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ビス (2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩) を黄色固体として得た。

【0986】

化合物88のトシル酸塩は、次のように調製した。攪拌した、化合物88 (103 mg) のACN (2.5 mL) およびH₂O (2.5 mL) との懸濁液に、p - トルエンスルホン酸 (39 mg, 1.05 eq) を加えて、透明な溶液を得た。5分後、溶液をドライアイス/アセトンで凍らせ、凍結乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド トシル酸塩 (130 mg) を得た。

30

【0987】

化合物88のヘミ - フマル酸塩は、次のように調製した。化合物88 (360 mg) のMeOH懸濁溶液に、58 で0.5 Mフマル酸塩のMeOH溶液 (0.53 eq) を加えた。15分後に結晶化が生じ、得られた懸濁液を室温まで冷却して、さらに2時間攪拌した。固体を濾過して単離し、真空中で乾燥させて、5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド ヘミフマル酸塩を白色結晶性粉末 (219.24 mg, 50%) として得た。

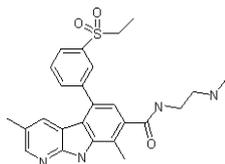
40

【0988】

化合物89: N - (2 - (メチルアミノ)エチル) - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド

【0989】

【化 2 4 4】



【0 9 9 0】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (t, J = 5.31 Hz, 3H) 2.67 (s, 3H) 3.12 (ddd, J = 11.87, 6.32, 6.06 Hz, 2H) 3.42 (q, J = 7.41 Hz, 2H) 3.56 (q, J = 6.15 Hz, 2H) 7.28 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.91 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 8.04 (ddd, J = 16.36, 7.77, 1.14 Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.43 (br. s., 1H) 8.57 (t, J = 5.68 Hz, 1H) 12.09 (s, 1H) ESI-MS: m/z 465 (M + H)⁺

10

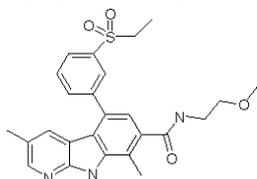
【0 9 9 1】

化合物 90: N-(2-(メトキシ)エチル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

20

【0 9 9 2】

【化 2 4 5】



【0 9 9 3】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.29 (s, 3H) 3.37 - 3.51 (m, 6H) 7.12 (s, 1H) 7.53 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 7.89 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.99 - 8.06 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.43 (t, J = 5.31 Hz, 1H) 12.05 (s, 1H) ESI-MS: m/z 466 (M + H)⁺

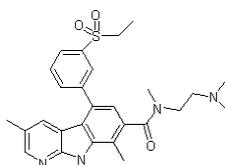
30

【0 9 9 4】

化合物 91: N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチル-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【0 9 9 5】

【化 2 4 6】



【0 9 9 6】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.20 Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.64 (br. s., 3H) 2.86 (s

40

50

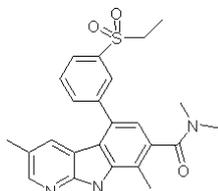
, 3 H) 2.91 (s, 3 H) 3.35 - 3.45 (m, 6 H) 7.06 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.89 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 8.00 - 8.09 (m, 3 H) 8.31 (s, 1 H) 9.49 (br. s., 1 H) 12.11 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 493 (M + H)⁺

【0997】

化合物92: N, N - ジメチル - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - メチルカルボキサミド

【0998】

【化247】



【0999】

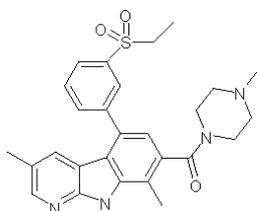
化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.46 (br. s., 3 H) 2.84 (s, 3 H) 3.05 (br. s., 3 H) 3.33 - 3.50 (m, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 7.52 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 7.87 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 8.02 (t, J = 7.33 Hz, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.30 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 12.08 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 436 (M + H)⁺

【1000】

化合物93: 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - 9 H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メタノン

【1001】

【化248】



【1002】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.18 (t, J = 7.33 Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.57 (br. s., 3 H) 2.82 - 2.85 (br, 3 H) 3.10 - 3.68 (m, 9 H) 4.77 (m, 1 H) 7.10 (br. d., 1 H) 7.51 (br. d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.90 (t, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.99 - 8.13 (m, 3 H) 8.32 (s, 1 H) 9.96 (br. s., 1 H) 12.15 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 491 (M + H)⁺

【1003】

化合物94: 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (2 - ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 9 H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド

【1004】

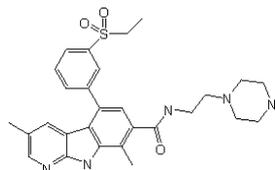
10

20

30

40

【化 2 4 9】



【 1 0 0 5】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) 3.17 - 3.45 (m, 12H) 3.59 (q, J = 5.64 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.90 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.04 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.33 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 8.56 (t, J = 5.68 Hz, 1H) 8.99 (br. s., 1H) 12.10 (s, 1H). ESI-MS: m/z 520 (M+H)⁺

10

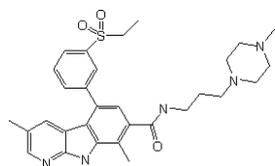
【 1 0 0 6】

化合物 95: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

20

【 1 0 0 7】

【化 2 5 0】



【 1 0 0 8】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.8 Hz, 3H) 1.87 (br. s., 2H) 2.27 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 2.82 (br. s., 3H) 3.03 (br. s., 4H) 3.31 - 3.49 (m, 8H) 7.15 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.90 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.00 - 8.07 (m, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.32 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 8.49 - 8.53 (m, 1H) 12.08 (s, 1H) ESI-MS: m/z 548 (M+H)⁺

30

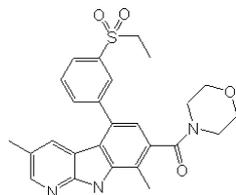
【 1 0 0 9】

化合物 96: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)(モルホリノ)メタノン

40

【 1 0 1 0】

【化 2 5 1】



【 1 0 1 1】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 2.37 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 3.23 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.39 (m, 2H) 3.64 (d, J = 13.14 Hz, 1H)

50

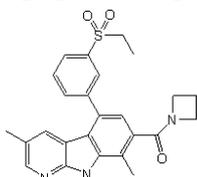
) 3.64 (d, J = 5.05 Hz, 1H) 3.80 - 4.01 (m, 4H) 7.04 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 7.78 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.93 (dt, J = 7.77, 1.42 Hz, 1H) 8.07 (ddd, J = 7.71, 1.64, 1.52 Hz, 1H) 8.24 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.34 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 10.97 (br.s., 1H) ESI-MS: m/z 478 (M+H)⁺

【1012】

化合物97: アゼチジン-1-イル(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)メタノン

【1013】

【化252】



【1014】

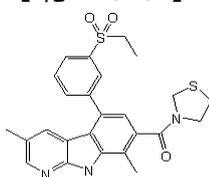
化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.37 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 2.28 - 2.41 (m, 5H) 2.75 (s, 3H) 3.23 (q, J = 7.58 Hz, 2H) 4.03 (t, J = 7.58 Hz, 2H) 4.30 (t, J = 7.96 Hz, 2H) 7.12 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.77 (t, J = 7.96 Hz, 1H) 7.94 (ddd, J = 7.89, 1.45, 1.26 Hz, 1H) 8.06 (dd, J = 8.21, 1.39 Hz, 1H) 8.22 (t, J = 1.52 Hz, 1H) 8.33 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 10.25 (br.s., 1H). ESI-MS: m/z 448 (M+H)⁺

【1015】

化合物98: (5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)(チアゾリジン(thiazolidin)-3-イル)メタノン

【1016】

【化253】



【1017】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.56 (s, 3H) 2.99 (m, 1H) 3.12 (m, 1H) 3.43 - 3.51 (m, 3H) 3.89 (m, 1H) 4.32 (s, 1H) 4.71 (s, 1H) 7.06 (d, J = 3.03 Hz, 1H) 7.52 (br.s., 1H) 7.88 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.98 - 8.07 (m, 2H) 8.12 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 8.32 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 12.11 (br.s., 1H). ESI-MS: m/z 480 (M+H)⁺

【1018】

化合物99: (R)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボ

10

20

30

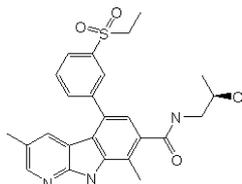
40

50

キサミド

【1019】

【化254】



【1020】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。 10

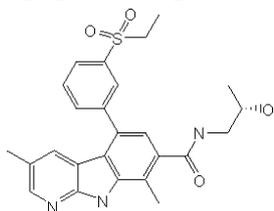
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.62 (s, 3H) 3.30 - 3.45 (m, 2H) 3.41 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 4.00 - 4.06 (m, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.51 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 7.89 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.99 - 8.05 (m, 2H) 8.11 (m, 2H) 8.30 (s, 1H) 12.04 (s, 1H) ESI-MS: m/z 466 (M+H)⁺

【1021】

化合物100: (S)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド 20

【1022】

【化255】



【1023】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。 30

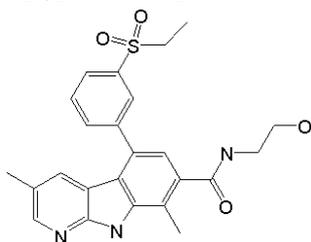
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H) 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 3.22 (t, J = 6.06 Hz, 2H) 3.42 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.72 - 3.88 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.55 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 7.89 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.03 (m, 2H) 8.13 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.31 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 8.34 (t, J = 5.94 Hz, 1H) 12.09 (s, 1H). ESI-MS: m/z 466 (M+H)⁺

【1024】

化合物101: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド 40

【1025】

【化256】



【1026】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.34 (q, J = 6.23 Hz, 2H) 3.42 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.53 (t, J = 6.19 Hz, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.53 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.89 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.03 (m, 2H) 8.13 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.34 (t, J = 5.68 Hz, 1H) 8.31 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 12.05 (s, 1H). ESI-MS: m/z 452 (M + H)⁺

10

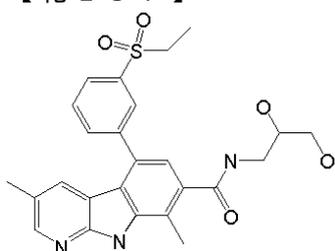
【1027】

化合物102: N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

20

【1028】

【化257】



30

【1029】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 3.22 (ddd, J = 13.14, 6.44, 6.19 Hz, 1H) 3.35 - 3.45 (m, 5H) 3.66 (qd, J = 5.60, 5.43 Hz, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.89 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 8.03 (m, 2H) 8.13 (s, 1H) 8.29 - 8.35 (m, 2H) 12.09 (s, 1H). ESI-MS: m/z 482 (M + H)⁺

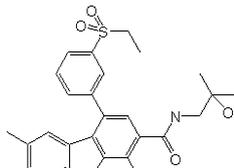
40

【1030】

化合物103: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1031】

【化258】



【1032】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 - 1.14 (m, 9H) 2.27 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 3.26 (d, J = 6.32 Hz, 2H) 3.41 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 7.16 (s, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.89 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.04 (d, J = 7.58 Hz, 2H) 8.13 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.25 (t, J = 5.94 Hz, 1H) 8.31 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 12.07 (s, 1H).

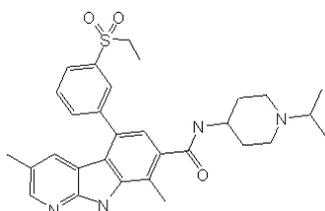
ESI-MS: m/z 480 (M+H)⁺

【1033】

化合物104: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-N-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1034】

【化259】



【1035】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.13 - 1.27 (m, 9H) 1.72 - 1.84 (m, 2H) 2.05 - 2.17 (m, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.13 (m, 3H) 3.42 (m, 4H) 4.08 (m, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.53 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.89 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.04 (m, 2H) 8.09 - 8.14 (s, 1H) 8.32 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 8.55 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 9.11 (br. s., 1H) 12.11 (s, 1H).

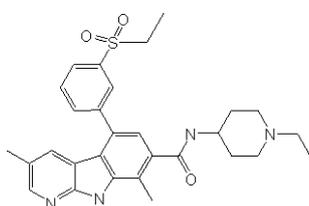
ESI-MS: m/z 533 (M+H)⁺

【1036】

化合物105: N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1037】

【化260】



【1038】

10

20

30

40

50

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14 - 1.25 (m, 6H) 1.73 (m, 2H) 2.00 - 2.12 (m, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.00 - 3.17 (m, 4H) 3.42 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.53 (m, 2H) 7.12 (s, 1H) 7.52 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 7.89 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.99 - 8.07 (m, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.53 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 9.17 (br. s., 1H) 12.08 (s, 1H). ESI-MS: m/z 519 (M+H)⁺

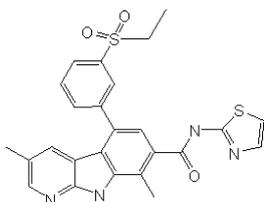
【1039】

10

化合物 106 : 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - チアゾール - 2 - イル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド

【1040】

【化261】



20

【1041】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 3.42 (q, J = 7.41 Hz, 2H) 7.30 (d, J = 3.54 Hz, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.56 (d, J = 3.79 Hz, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.90 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 8.04 (d, J = 7.59 Hz, 1H) 8.12 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 12.25 (s, 1H) 12.66 (br. s., 1H). ESI-MS: m/z 491 (M+H)⁺

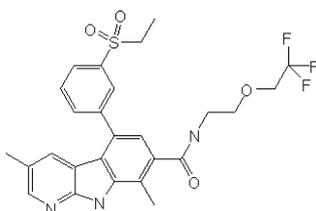
30

【1042】

化合物 107 : 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)エチル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド

【1043】

【化262】



40

【1044】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.41 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.47 (q, J = 5.56 Hz, 2H) 3.75 (t, J = 5.68 Hz, 2H) 4.11 (q, J = 9.52 Hz, 2H) 7.14 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.91 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.99 - 8.06 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.49 (t, J = 5

50

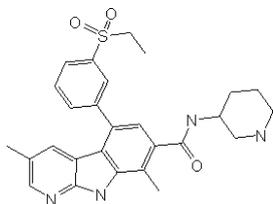
. 68 Hz, 1 H) 12.10 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 534 (M + H)⁺

【1045】

化合物108: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(ピペリジン-3-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1046】

【化263】



10

【1047】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) 1.56 - 1.69 (m, 2 H) 1.96 - 1.88 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.82 (m, 2 H) 3.22 (m, 1 H) 3.42 (m, 3 H) 4.16 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.90 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 7.99 - 8.08 (m, 2 H) 8.11 (t, J = 1.64 Hz, 1 H) 8.32 (d, J = 2.02 Hz, 1 H) 8.51 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 8.58 - 8.74 (m, 2 H) 12.09 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 491 (M + H)⁺

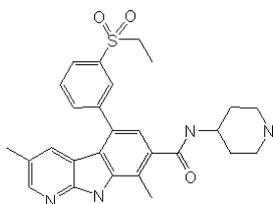
20

【1048】

化合物109: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(ピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1049】

【化264】



30

【1050】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) 1.60 - 1.77 (m, 2 H) 2.05 - 2.03 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 3.04 (q, J = 9.85 Hz, 2 H) 3.33 - 3.29 (m, 2 H) 3.42 (q, J = 7.49 Hz, 2 H) 4.10 (m, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.51 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 7.89 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 7.99 - 8.08 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.32 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 8.34 - 8.42 (m, 1 H) 8.51 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 8.60 - 8.66 (m, 1 H) 12.08 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 491 (M + H)⁺

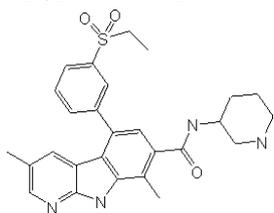
40

【1051】

化合物110: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(ピペリジン-3-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1052】

【化 2 6 5】



【 1 0 5 3】

化合物 8 8 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H) 1.57 - 1.69 (m, 2H) 1.83 - 2.01 (m, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 2.74 - 2.90 (m, 2H) 3.21 (m, 1H) 3.42 (m, 3H) 4.17 (m, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.90 (t, J = 7.58 Hz, 1H) 8.03 (m, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.50 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 8.58 - 8.71 (m, 2H) 12.09 (s, 1H). ESI-MS: m/z 491 (M+H)⁺

10

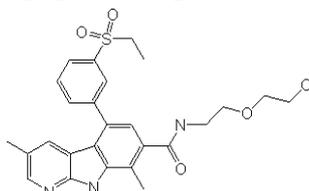
【 1 0 5 4】

化合物 1 1 1 : 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - N - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド

20

【 1 0 5 5】

【化 2 6 6】



【 1 0 5 6】

化合物 8 8 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.37 - 3.58 (m, 11H) 7.14 (s, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.88 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 8.04 - 8.03 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.41 (t, J = 5.68 Hz, 1H) 12.08 (s, 1H). ESI-MS: m/z 496 (M+H)⁺

30

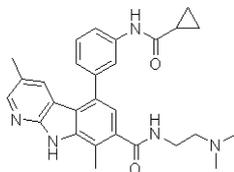
【 1 0 5 7】

化合物 1 1 2 : 5 - (3 - (シクロプロパンカルボキサミド) フェニル) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド

40

【 1 0 5 8】

【化 2 6 7】



【 1 0 5 9】

化合物 8 8 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.75 - 0.84 (m,

50

4 H) 1.80 (t, J = 4.93 Hz, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.87 (d, J = 4.55 Hz, 6 H) 3.29 (q, J = 5.56 Hz, 2 H) 3.61 (q, J = 5.64 Hz, 2 H) 7.16 (s, 1 H) 7.27 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.50 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 7.63 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.58 (t, J = 5.43 Hz, 1 H) 9.39 (br. s., 1 H) 10.38 (s, 1 H) 11.99 (s, 1 H); ESI-MS: m/z C₂₈H₃₁N₅O₂ における計算値、469.25; 実測値、470.4 (M + H)⁺

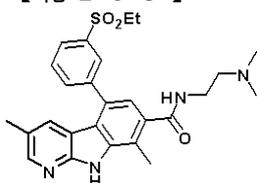
【1060】

10

化合物113: N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1061】

【化268】



20

【1062】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.04 (s, 1 H), 8.28 - 8.31 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.01 - 8.05 (m, 2 H), 7.89 (t, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 3.43 (q, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.20 (s, 6 H), 1.17 (t, 3 H). MS (ES) [m + H] C₂₆H₃₀N₄O₃S における計算値、479; 実測値、479.4.

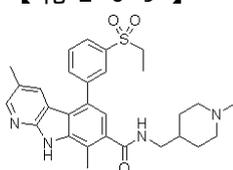
【1063】

化合物114: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

30

【1064】

【化269】



40

【1065】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18 (t, J = 7.33 Hz, 3 H) 1.38 (d, J = 10.86 Hz, 2 H) 1.78 (br. s., 1 H) 1.91 (d, J = 13.39 Hz, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.75 (d, J = 4.80 Hz, 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 2 H) 3.20 (t, J = 6.19 Hz, 2 H) 3.42 (q, J = 7.33 Hz, 4 H) 7.14 (s, 1 H) 7.51 (d, J = 1.26 Hz, 1 H) 7.89 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J = 10.61, 8.59 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 8.32 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 8.50 (q, J = 6.06 Hz, 1 H) 9.18 (br. s., 1 H) 12.08 (s, 1 H);

50

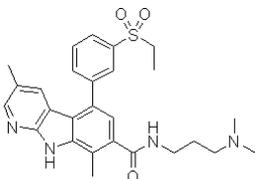
ESI-MS: m/z $C_{29}H_{34}N_4O_3S$ における計算値、518.24; 実測値、519.4 ($M+H$)⁺

【1066】

化合物115: N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1067】

【化270】



10

【1068】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.85 - 1.95 (m, 1H) 1.91 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 2.27 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 2.80 (d, J = 4.80 Hz, 6H) 3.13 (dt, J = 10.36, 5.18 Hz, 2H) 3.34 (q, J = 6.32 Hz, 2H) 3.42 (q, J = 7.41 Hz, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.90 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.04 (t, J = 9.09 Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.32 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 8.53 (t, J = 5.81 Hz, 1H) 9.35 (br. s., 1H) 12.08 (s, 1H); ESI-MS: m/z $C_{27}H_{32}N_4O_3S$ における計算値、492.22; 実測値、493.4 ($M+H$)⁺

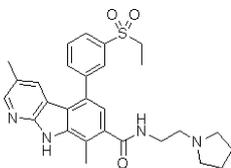
20

【1069】

化合物116: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1070】

【化271】



30

【1071】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.87 (dd, J = 7.20, 4.93 Hz, 2H) 2.03 (t, J = 6.82 Hz, 2H) 2.27 (s, 3H) 3.08 (dd, J = 10.48, 7.45 Hz, 2H) 3.36 (q, J = 5.89 Hz, 2H) 3.42 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.63 (td, J = 12.88, 5.56 Hz, 4H) 7.24 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.90 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.04 (dd, J = 14.27, 7.71 Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.33 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 8.62 (t, J = 5.68 Hz, 1H) 9.53 (br. s., 1H) 12.10 (s, 1H); ESI-MS: m/z $C_{28}H_{32}N_4O_3S$ における計算値、504.22; 実測値、505.4 ($M+H$)⁺

40

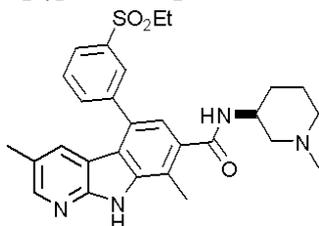
【1072】

50

化合物 117 : (S) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド

【 1073 】

【 化 272 】



10

【 1074 】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。 ¹

H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 1.18 (t , J = 7.4 Hz , 3 H) 1.20 - 2.0 (m , 6 H) 2.27 (s , 3 H) 2.62 (s , 3 H) 2.70 - 4.4 (m , 8 H) 7.12 (s , 1 H) 7.52 (s , 1 H) 7.91 (d , J = 7.58 Hz , 1 H) 8.01 (d , J = 8.84 Hz , 1 H) 8.06 (d , J = 8.84 Hz , 1 H) 8.11 (d , J = 1.52 Hz , 1 H) 8.33 (s , 1 H) 8.62 (d , J = 7.83 Hz , 1 H) . [M + H]

C₂₈H₃₂N₂O₂S における計算値、505 ; 実測値、505.4 .

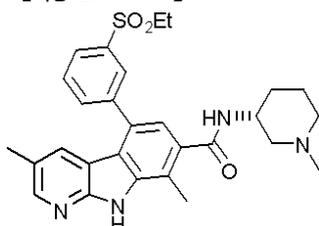
20

【 1075 】

化合物 118 : (R) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド

【 1076 】

【 化 273 】



30

【 1077 】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。 ¹

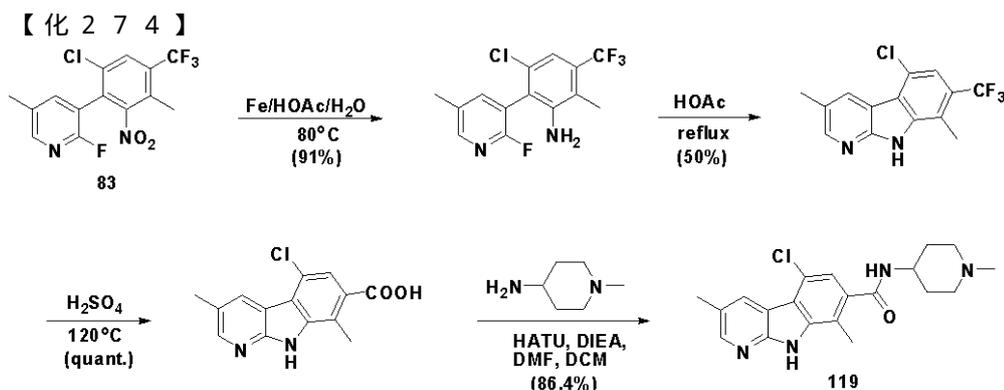
H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 1.18 (t , J = 7.4 Hz , 3 H) 1.20 - 2.0 (m , 6 H) 2.27 (s , 3 H) 2.62 (s , 3 H) 2.70 - 4.40 (m , 8 H) 7.13 (s , 1 H) 7.53 (d , J = 1.01 Hz , 1 H) 7.90 (t , J = 7.83 Hz , 1 H) 8.04 (dd , J = 17.43 , 8.34 Hz , 2 H) 8.11 (d , J = 1.52 Hz , 1 H) 8.33 (s , 1 H) 8.62 (d , J = 7.83 Hz , 1 H) 12.11 (s , 1 H) . [M + H] C₂₈H₃₂N₂O₂S における計算値、505 ; 実測値、505.4 .

40

【 1078 】

化合物 119 : 5 - クロロ - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド

【 1079 】



10

【 1 0 8 0 】

化合物 8 8 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、5 - クロロ - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸および 1 - メチルピペリジン - 4 - アミンから、表題化合物を合成した。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆ with TFD) ppm 1 . 7 0 - 2 . 2 (m , 4 H) 2 . 5 3 (b r . s . , 3 H) 2 . 5 8 (s , 3 H) 2 . 7 4 - 2 . 8 2 (m , 3 H) 2 . 8 0 - 4 . 1 0 (m , 5 H) 7 . 2 9 (s , 1 H) 8 . 4 7 (s , 1 H) 8 . 7 0 (s , 1 H) . [M + H] C₂₀H₁₈N₂O₂S における計算値、371 ; 実測値、371 . 4 .

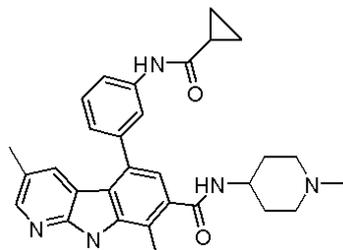
20

【 1 0 8 1 】

化合物 1 2 0 : 5 - (3 - (シクロプロパンカルボキサミド) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド

【 1 0 8 2 】

【 化 2 7 5 】



30

【 1 0 8 3 】

化合物 8 4 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、化合物 1 1 9 および 3 - (シクロプロパンカルボキサミド) フェニルボロン酸から、表題化合物を合成した。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) ppm 0 . 7 7 - 0 . 8 2 (m , 4 H) 1 . 5 3 (q d , J = 1 1 . 6 6 , 3 . 4 1 H z , 2 H) 1 . 7 9 - 1 . 8 2 (m , 3 H) 1 . 9 5 (t , J = 1 0 . 8 6 H z , 2 H) 2 . 1 5 (s , 3 H) 2 . 2 7 (s , 3 H) 2 . 5 9 (s , 3 H) 2 . 7 4 (d , J = 1 1 . 1 2 H z , 2 H) 3 . 7 5 (m , 1 H) 6 . 9 8 (s , 1 H) 7 . 2 7 (d , J = 7 . 5 8 H z , 1 H) 7 . 4 9 (t , J = 7 . 9 6 H z , 1 H) 7 . 6 9 (d , J = 2 . 0 2 H z , 2 H) 7 . 9 1 (s , 1 H) 8 . 2 5 - 8 . 3 0 (m , 2 H) 1 0 . 3 7 (s , 1 H) 1 1 . 9 2 (b r . s . , 1 H) ; [M + H] C₃₀H₃₄N₅O₂ における計算値、496 . 3 ; 実測値、496 . 4 .

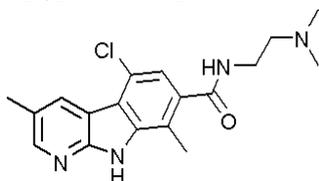
40

【 1 0 8 4 】

化合物 1 2 1 : 5 - クロロ - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド

【 1 0 8 5 】

【化276】



【1086】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、5-クロロ-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸およびN,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミンから、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.20 (s, 6H) 2.42 (t, J = 6.69 Hz, 2H) 2.49 (br. s., 3H) 2.55 (s, 3H) 3.35 (d, J = 6.57 Hz, 2H) 7.18 (s, 1H) 8.31 (t, J = 5.56 Hz, 1H) 8.40 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 8.53 (s, 1H) 12.14 (s, 1H). [M+H]⁺ C₁₈H₂₁ClN₄O における計算値、345; 実測値、345.4.

10

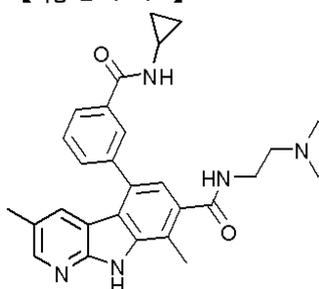
【1087】

化合物122: 5-(3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

20

【1088】

【化277】



30

【1089】

化合物84の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、5-クロロ-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミドおよび3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル硼酸から、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.57 (dd, J = 3.92, 2.40 Hz, 2H) 0.71 (dd, J = 6.95, 2.40 Hz, 2H) 1.23 (s, 1H) 2.26 (s, 3H) 2.65 (s, 3H) 2.87 (d, J = 5.05 Hz, 6H) 3.29 (q, J = 5.98 Hz, 2H) 3.61 (q, J = 6.15 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.66 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.77 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 7.98 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.31 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 8.57 - 8.61 (m, 1H) 8.59 (d, J = 4.55 Hz, 1H) 12.05 (s, 1H). [M+H]⁺ C₂₈H₃₁N₅O₂ における計算値、470; 実測値、470.4.

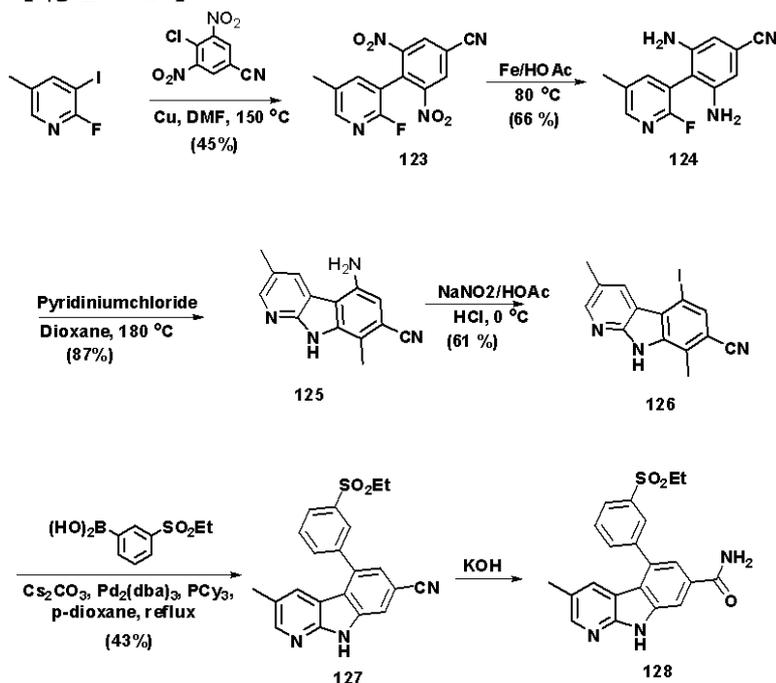
40

【1090】

化合物123: 4-(2-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-3,5-ジニトロ-ベンゾニトリル

【1091】

【化278】



10

【1092】

20

4 - クロロ - 3 , 5 - ジニトロ - ベンゾニトリル (200 mg , 0 . 88 mmol) 、
2 - フルオロ - 3 - ヨード - 5 - ピコリオン (208 mg , 0 . 88 mmol) および銅
(45 μm 粉 , 168 mg , 2 . 6 mmol) を、DMF (2 mL) 中、窒素でパージし
た封管内で混合した。マイクロ波反応装置中、反応物を 150 で 30 分間加熱した。反
応物をアセトンで希釈して、固体を濾過して除去した。該溶液を真空で濃縮した。粗生成
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 % CH₂Cl₂ / ヘキサン) で精製し
て、表題化合物を淡黄色固体 (119 mg , 45 %) として得た。これをゆっくりと結晶
化した。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 8 . 50 (s , 2 H) ,
8 . 16 (d , 1 H , J = 1 . 2 Hz) , 7 . 42 (dd , 1 H , J = 8 . 8 , 2
. 0 Hz) , 2 . 38 (s , 3 H) . MS (ES) [m + H] C₁₃H₇FN
4O₄における計算値、303 ; 実測値、303 .

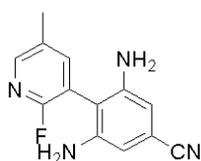
30

【1093】

化合物 124 : 3 , 5 - ジアミノ - 4 - (2 - フルオロ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イ
ル) - ベンゾニトリル

【1094】

【化279】



40

【1095】

HOAc (3 mL) 中の化合物 123 (119 mg , 0 . 39 mmol) を、H₂O (0 . 5 mL) と共に 76 で攪拌した。鉄粉 (~ 325 メッシュ , 88 mg , 1 . 56 mmol) を加え、反応物を 4 時間攪拌した。溶液を真空で濃縮し、EtOAc (30 mL) で希釈して、飽和 NaHCO₃ で塩基性とした。次いで当該物質をセライトを通して濾過し、有機物を分離し、乾燥し (MgSO₄) 、真空で濃縮して、表題化合物を褐色油状物 (148 mg , 66 %) として得た。MS (ES) [m + H] C₁₃H₁₁FN₄における計算値、243 ; 実測値、243 .

【1096】

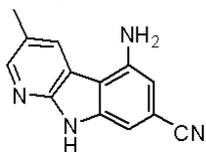
化合物 125 : 5 - アミノ - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 -

50

カルボニトリル

【1097】

【化280】



【1098】

化合物124 (148 mg, 0.61 mmol) をジオキサン (2 mL) および塩化ピリジニウム (80 mg) 中に溶解し、マイクロ波反応装置中、溶液を180 °C で15分間加熱した。溶液を真空で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (20% アセトン / CH₂Cl₂) で精製して、表題化合物をオフホワイト固体 (118 mg, 87%) として得た。MS (ES) [m + H] C₁₃H₁₀N₄ における計算値、223; 実測値、223.

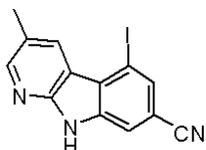
10

【1099】

化合物126: 5-ヨード-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボニトリル

【1100】

【化281】



20

【1101】

化合物125 (118 mg, 0.53 mmol) をHOAc (2 mL) およびH₂O (1 mL) 中に溶解し、溶液を0 °C で撹拌した。H₂O (120 mL) 中の濃HCl (120 μL) を加え、反応物を5分間撹拌した。H₂O (120 μL) 中の亜硝酸ナトリウム (54 mg, 0.78 mmol) を滴下し、赤色溶液を10分間撹拌した。ヨウ素 (10 mg) およびヨウ化カリウム (129 mg, 0.78 mmol) の水溶液 (300 μL) を滴下し、褐色の泡状溶液を0 °C で30分間撹拌し、次いで30分かけて室温に温めた。反応物をH₂O (5 mL) で希釈しCHCl₃ で抽出した。有機物を乾燥し (MgSO₄)、真空で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を淡黄色固体 (108 mg, 61%) として得た。MS (ES) [m + H] C₁₃H₈IN₃ における計算値、334; 実測値、334.

30

【1102】

化合物127: 5-(3-エタンサルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボニトリル

【1103】

【化282】



40

【1104】

化合物84の調製で概説した手順に従って、化合物126から、表題化合物を収率43%で調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.00 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.89 - 7.98 (m, 2H), 7.59 (s, 1H)

50

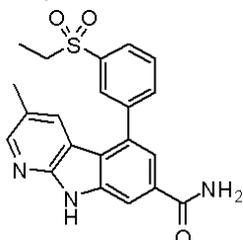
), 7.49 (s, 1H), 3.35 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.33 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₁H₁₇N₃O₂Sにおける計算値、376;実測値、376.

【1105】

化合物128: 5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸アミド

【1106】

【化283】



10

【1107】

化合物127 (30 mg, 0.08 mmol) をジオキサン (2 mL) に溶解し、室温で撹拌した。水酸化カリウム (25 mg, 0.44 mmol) の30% H₂O₂ 溶液 (1 mL) 溶液を加え、反応物を18時間撹拌した。溶液を1N HClで中和し、真空で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (5乃至8% MeOH / CH₂Cl₂ gして、表題化合物を白色固体 (14.8 mg, 47%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.88 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.34 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₁H₁₉N₃O₃Sにおける計算値、394;実測値、394.

20

【1108】

化合物129: 4-(2-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-3,5-ジニトロ-安息香酸メチルエステル

30

【1109】

【化284】



【1110】

化合物123の調製で概説した手順に従って、4-クロロ-3,5-ジニトロ-安息香酸メチルエステルから、表題化合物を収率94%で調製した。MS (ES) [m + H] C₁₄H₁₀FN₃O₆における計算値、336;実測値、336.

40

【1111】

化合物130: 3,5-ジアミノ-4-(2-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-安息香酸メチルエステル

【1112】

【化 2 8 5】



【1 1 1 3】

MeOH (150 mL) 中、化合物 129 (2.02, 6.03 mmol) を 10% Pd/C (200 mg) と共に水素雰囲気下で 1.5 時間撹拌した。反応物をセライトを通して濾過し、濃縮して、表題化合物を褐色固体 (1.64 g, 99%) として得た。MS (ES) [m+H] C₁₄H₁₄N₃O₂ における計算値、276; 実測値、276.

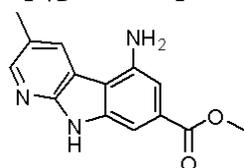
10

【1 1 1 4】

化合物 131: 5-アミノ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸 メチル エステル

【1 1 1 5】

【化 2 8 6】



20

【1 1 1 6】

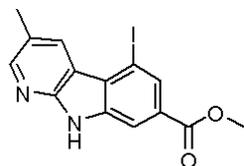
化合物 125 の調製で概説した手順に従って、実施例化合物 130 から、表題化合物を収率 88% で調製した。MS (ES) [m+H] C₁₄H₁₃N₃O₂ における計算値、256; 実測値、256.

【1 1 1 7】

化合物 132: 5-ヨード-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸 メチル エステル

【1 1 1 8】

【化 2 8 7】



30

【1 1 1 9】

化合物 126 の調製で概説した手順に従って、化合物 131 から、表題化合物を収率 69% で調製した。MS (ES) [m+H] C₁₄H₁₁I N₂O₂ における計算値、367; 実測値、367.

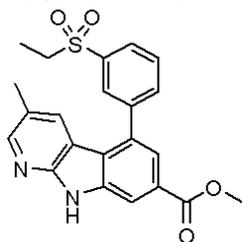
40

【1 1 2 0】

化合物 133: 5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸 メチル エステル

【1 1 2 1】

【化288】



【1122】

化合物84の調製で概説した手順に従って、化合物132から、表題化合物を収率65%で調製した。MS (ES) [m+H] C₂₂H₂₀N₂O₄Sにおける計算値、409；実測値、409。

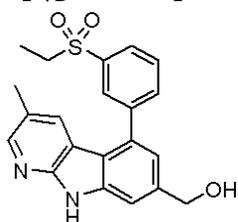
10

【1123】

化合物134：[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル]-メタノール

【1124】

【化289】



20

【1125】

化合物133のLAH還元により表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.29 (t, J = 7.45 Hz, 5 H) 2.40 (s, 4 H) 7.34 (s, 1 H) 7.74 (d, J = 0.51 Hz, 1 H) 7.90 (t, J = 7.83 Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 8.03 (ddd, J = 7.71, 1.39, 1.26 Hz, 2 H) 8.11 (d, J = 7.07 Hz, 1 H) 8.22 (t, J = 1.52 Hz, 1 H) 8.27 (br. s., 1 H) [M+H] C₂₁H₂₀N₂O₃Sにおける計算値、381；実測値、381。

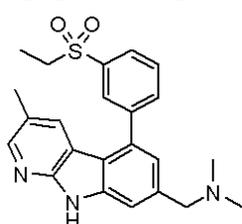
30

【1126】

化合物135：[5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イルメチル]-ジメチル-アミン

【1127】

【化290】



40

【1128】

塩化メタンスルホニル (18 μL, 0.24 mmol) を、化合物134 (46 mg, 0.12 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (43 μL, 0.25 mmol) のTHF (1 mL) 溶液に0 で加えた。3時間攪拌した後、ジメチルアミン (2 M, 1 mL, 2 mmol) を加え、反応物を16時間攪拌した。溶液を真空で濃縮し、分取HPLCで精製して、表題化合物を淡黄色の油状物 (32 mg, 65%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.36 (brs, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 8.05 (d, 1 H, J = 7.

50

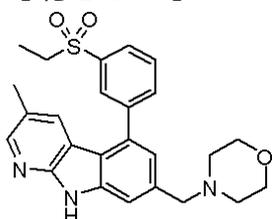
6 Hz), 7.88 - 7.94 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.33 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.94 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₃H₂₅N₃O₂Sにおける計算値、408; 実測値、408.

【1129】

化合物136: 5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-7-モルホリン-4-イルメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1130】

【化291】



10

【1131】

化合物135の調製で概説した手順に従って、化合物134およびモルホリンから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.42 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.90 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.00 - 4.09 (m, 2H), 3.71 - 3.80 (m, 2H), 3.41 - 3.50 (m, 2H), 3.27 - 3.32 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₅H₂₇N₃O₃Sにおける計算値、450; 実測値、450.

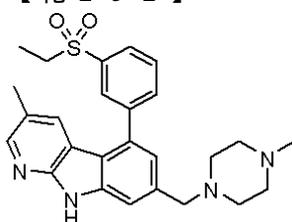
20

【1132】

化合物137: 5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-7-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1133】

【化292】



30

【1134】

化合物135の調製で概説した手順に従って、化合物134および1-メチルピペラジンから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.39 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.48 - 3.56 (m, 2H), 3.26 - 3.40 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₆H₃₀N₄O₂Sにおける計算値、463; 実測値、463.

40

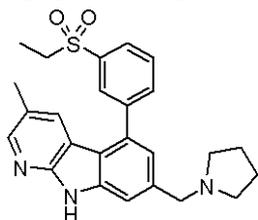
【1135】

化合物138: 5-(3-エタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-7-ピロリジン-1-イルメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

50

【 1 1 3 6 】

【 化 2 9 3 】



【 1 1 3 7 】

化合物 1 3 5 の調製で概説した手順に従って、化合物 1 3 4 およびピロリジンから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.36 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.91 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.51 - 3.60 (m, 2H), 3.20 - 3.36 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.15 - 2.23 (m, 2H), 1.99 - 2.07 (m, 2H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₅H₂₇N₃O₂S における計算値、434; 実測値、434.

10

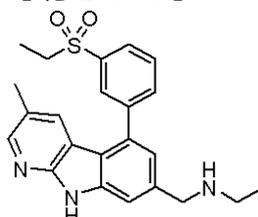
【 1 1 3 8 】

化合物 1 3 9 : [5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イルメチル] - エチル - アミン

20

【 1 1 3 9 】

【 化 2 9 4 】



【 1 1 4 0 】

化合物 1 3 5 の調製で概説した手順に従って、化合物 1 3 4 およびエチルアミンから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.84 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.34 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.99 - 3.07 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.20 - 1.29 (m, 6H). MS (ES) [m + H] C₂₃H₂₅N₃O₂S における計算値、408; 実測値、408.

30

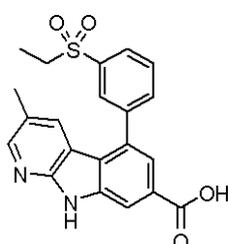
【 1 1 4 1 】

化合物 1 4 0 : 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸

40

【 1 1 4 2 】

【 化 2 9 5 】



50

【1143】

化合物133 (260 mg, 0.64 mmol) を、1 N NaOH (1 mL) および MeOH (2 mL) に、60 で2時間かけて溶解した。反応物を冷却し1 N HCl で酸性として、CHCl₃ で抽出した。有機物を乾燥し (MgSO₄)、濃縮して、表題化合物を白色固体 (228 mg, 90%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.34 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.31 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₁H₁₈N₂O₄S における計算値、395; 実測値、395.

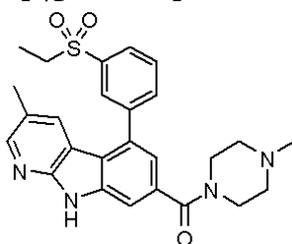
10

【1144】

化合物141: [5-(3-エタンシルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル]-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【1145】

【化296】



20

【1146】

化合物140 (40 mg, 0.1 mmol) およびHOBT (17 mg, 0.11 mmol) を室温でCH₂Cl₂ (2 mL) に溶解した。EDC (29 mg, 0.15 mmol) および1-メチルピペラジン (45 mL, 0.4 mmol) を加え、反応物を3時間撹拌した。有機物をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、真空で濃縮した。分取HPLCで精製して、表題化合物を淡黄色固体 (32 mg, 67%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.87 - 7.95 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.39 - 3.62 (m, 4H), 3.31 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.16 - 3.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₆H₂₈N₄O₃S における計算値、477; 実測値、477.

30

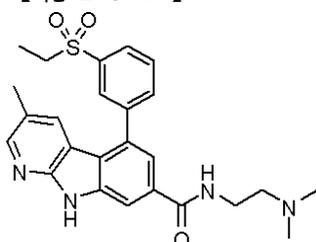
【1147】

化合物142: 5-(3-エタンシルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド

40

【1148】

【化297】



【1149】

50

化合物 141 の調製で概説した手順に従って、表題化合物を収率 65% で調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.38 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.91 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 3.42 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.34 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.01 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₅H₂₈N₄O₃S における計算値、465; 実測値、465.

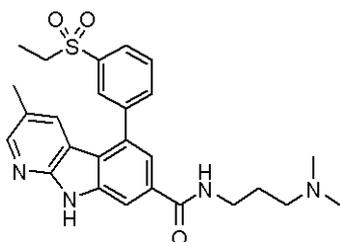
【1150】

10

化合物 143 : 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 7 - カルボン酸 (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - アミド

【1151】

【化298】



20

【1152】

化合物 141 の調製で概説した手順に従って、表題化合物を収率 63% で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.39 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.88 - 7.96 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 3.56 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.20 - 3.35 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.02 - 2.11 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₆H₃₀N₄O₃S における計算値、478; 実測値、478.

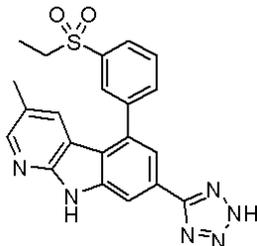
30

【1153】

化合物 144 : 5 - (3 - エタンスルホニル - フェニル) - 3 - メチル - 7 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール

【1154】

【化299】



40

【1155】

化合物 127 (14 mg, 0.037 mmol)、アジ化ナトリウム (9.7 mg, 0.15 mmol) および塩化アンモニウム (8.0 mg, 0.15 mmol) を DMF (1 mL) 中に溶解し、マイクロ波反応装置中、158 で 1 時間加熱した。分取 HPLC で精製して、表題化合物を白色固体 (12 mg, 77%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.35 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 - 8.11 (m, 2H), 7.94 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.54

50

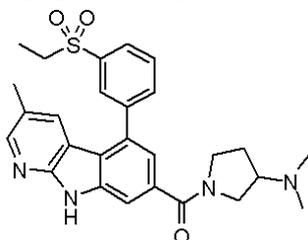
(s, 1H), 3.44 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] C₂₁H₁₈N₆O₂Sにおける計算値、419;実測値、419.

【1156】

化合物145: (3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル) - [5-(3-エタンシルホニル-フェニル) - 3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル] - メタノン

【1157】

【化300】



10

【1158】

化合物141の調製で概説した手順に従って、表題化合物を収率71%で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.33 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.90 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.71 - 4.16 (m, 5H), 3.32 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.85 - 3.05 (m, 6H), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m + H] における計算値、C₂₇H₃₀N₄O₃S, 491;実測値、491.

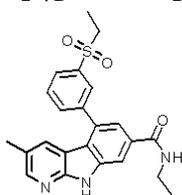
20

【1159】

化合物146: N-エチル-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル) - 3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1160】

【化301】



30

【1161】

化合物141の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.28 (dt, J = 10.29, 7.23 Hz, 7H) 2.37 (s, 3H) 3.32 - 3.36 (m, 2H) 3.48 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 7.71 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.91 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 8.06 (ddd, J = 7.70, 1.39, 1.26 Hz, 1H) 8.11 - 8.14 (m, 1H) 8.12 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 8.24 (t, J = 1.77 Hz, 1H) 8.33 (s, 1H) [M + H] C₂₃H₂₃N₃O₃Sにおける計算値、422;実測値、422.

40

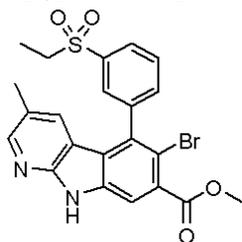
【1162】

化合物147: 6-ブロモ-5-(3-エタンシルホニル-フェニル) - 3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸メチルエステル

【1163】

50

【化302】



【1164】

N-プロモスクシンイミド (59 mg, 0.33 mmol) を室温で化合物133 (128 mg, 0.31 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に加えた。反応物を30で18時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。分取HPLCで精製して、表題化合物を白色固体 (36 mg, 24%) として得た。

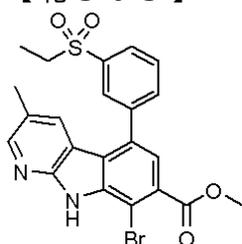
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 12.28 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 - 8.19 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.08 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.22 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.34 (s, 3H), 1.33 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、487, 489; 実測値、487, 489.

【1165】

化合物148: 8-プロモ-5-(3-エタンサルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸メチルエステル

【1166】

【化303】



【1167】

化合物147の調製の際に、表題化合物を収率8%で単離した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 13.32 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 - 8.20 (m, 3H), 7.94 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.79 - 7.88 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.22 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.49 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、487, 489; 実測値、487, 489.

【1168】

化合物149: 6-クロロ-5-(3-エタンサルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸メチルエステル

【1169】

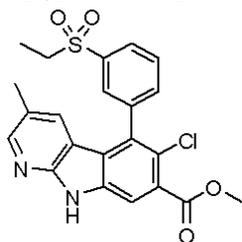
10

20

30

40

【化304】



【1170】

N-クロロスクシンイミド (79 mg, 0.59 mmol) を室温で化合物133 (220 mg, 0.54 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) / HOAc (1 mL) 溶液に加えた。反応物を32で18時間攪拌し、次いで真空で濃縮した。分取HPLCで精製して、表題化合物を白色固体 (88 mg, 37%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 14.20 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 - 8.19 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.28 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.23 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.37 (s, 3H), 1.34 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、443, 445; 実測値、443, 445

10

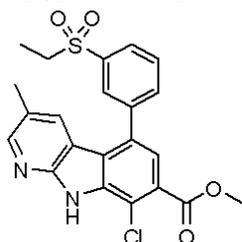
20

【1171】

化合物150: 8-クロロ-5-(3-エタンサルホニル-フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸メチルエステル

【1172】

【化305】



30

【1173】

化合物149の調製の際に、表題化合物を収率5%で単離した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 13.70 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 - 8.26 (m, 3H), 7.94 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.80 - 7.88 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.23 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.50 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、443, 445; 実測値、443, 445.

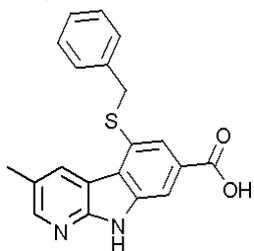
40

【1174】

化合物151: 5-(ベンジルチオ)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸

【1175】

【化306】



【1176】

化合物21の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

10

^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 2.52 (s, 3H) 4.39 (s, 2H) 7.15 - 7.29 (m, 3H) 7.34 (d, $J = 7.83$ Hz, 2H) 7.87 (s, 2H) 7.92 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.75 (br. s., 1H) [M+H] $^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ における計算値、349;実測値、349.

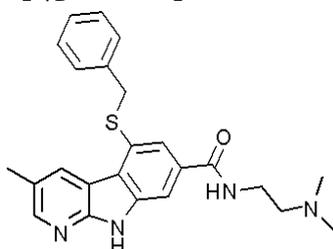
【1177】

化合物152: 5-(ベンジルチオ)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1178】

【化307】

20



【1179】

化合物141の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、化合物151から表題化合物を合成した。

30

^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 2.53 (s, 3H) 3.02 (s, 6H) 3.43 (t, $J = 5.81$ Hz, 2H) 3.82 (t, $J = 5.81$ Hz, 2H) 4.42 (s, 2H) 7.16 - 7.26 (m, 3H) 7.31 (d, $J = 7.83$ Hz, 2H) 7.82 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 7.96 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.80 (s, 1H) [M+H] $^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ における計算値、419;実測値、419.

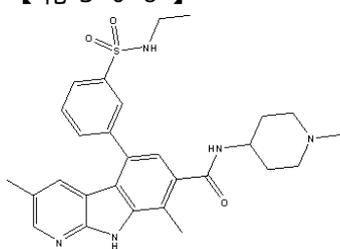
【1180】

化合物153: 5-(3-(N-エチルスルファモイル)フェニル)-8-メトキシ-3-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1181】

40

【化308】



【1182】

化合物84の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、化合物119および3-(

50

N - エチルスルファモイル) フェニルボロン酸から表題化合物を合成した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) 8.28 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 8.04 (m, 1H) 7.88 (m, 1H) 7.75 (m, 1H) 7.81 (t, $J = 7.84\text{ Hz}$, 1H) 7.24 (s, 1H) 4.22 (m, 1H) 3.62 (m, br, 2H) 3.22 (m, 2H) 3.01 (q, $J = 7.32\text{ Hz}$, 2H) 2.92 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 2.36 (m, 5H) 1.93 (m, 2H) 1.11 (t, $J = 7.32\text{ Hz}$, 3H). [M+H] $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ における計算値、520; 実測値、520.

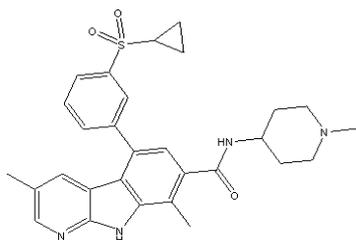
【1183】

化合物: 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3, 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 7 - カルボキサミド

10

【1184】

【化309】



20

【1185】

化合物 84 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、化合物 119 および 3 - (N - シクロプロピルスルホニル) フェニルボロン酸から表題化合物を合成した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) 8.32 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.11 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.89 (m, 2H) 7.3 (s, 1H) 4.22 (m, 1H) 3.74 (m, 1H) 3.65 (m, 2H) 3.22 (m, 2H) 2.93 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 2.36 (m, 5H) 1.93 (m, 2H) 1.28 (m, 2H) 1.14 (m, 2H). [M+H] $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ における計算値、517; 実測値、517.

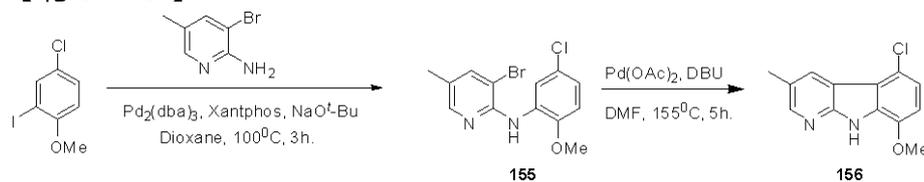
30

【1186】

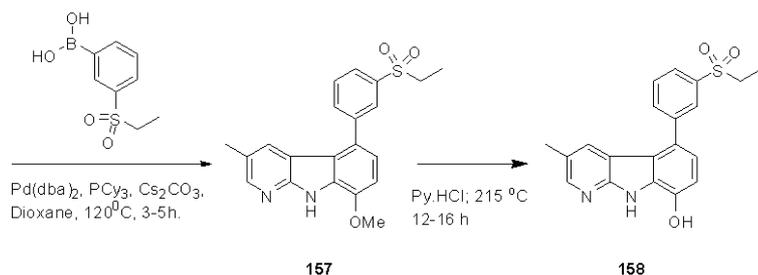
化合物 155: 3 - ブロモ - N - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピペリジン - アミン

【1187】

【化310】



40



【1188】

オーブンで乾燥した 50 mL 丸底フラスコ中に、4 - クロロ - 2 - ヨード - 1 - メトキシベンゼン (1.13 g, 4.2 mmol)、3 - ブロモ - 5 - メチルピペリジン - 2 - ア

50

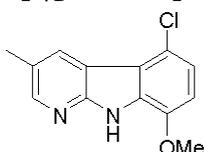
ミン (9 4 5 m g , 5 . 0 5 m m o l) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (1 9 2 m g , 0 . 2 1 m m o l) 、 キサントホス (1 4 6 m g , 0 . 2 5 m m o l) および N a ^t B u O (6 0 5 m g , 6 . 3 m m o l) を、室温で順に加えた。固体の物質を5分間真空下に維持し、次いで窒素を補充した。乾燥、脱気したジオキサン (1 0 m L) を加える前に、このプロセスを3回繰り返した。不均質な混合物を室温で15分間、次いで100 で1時間撹拌した。最後に反応が終了した際、反応物をエーテルで希釈し、数回洗浄しながらシリカゲルの小パッドを通して濾過した。洗浄液および濾液はすべて真空中で濃縮し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製し、表題化合物 (1 . 1 6 g , 8 4 %) を得た。
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C H L O R O F O R M - d) p p m 2 . 2 6 (s , 3 H) 3 . 9 4 (s , 3 H) 6 . 8 1 (d , J = 8 . 5 9 H z , 1 H) 6 . 9 3 (d d , J = 8 . 7 2 , 2 . 6 5 H z , 1 H) 7 . 6 5 (d , J = 2 . 0 2 H z , 1 H) 7 . 7 7 (b r . s , 1 H) 8 . 0 7 (d , J = 1 . 2 6 H z , 1 H) 8 . 5 8 (d , J = 2 . 2 7 H z , 1 H) . [M + H] C ₁₃ H ₁₃ C l N ₂ O における計算値、326.98 ; 実測値、327.2 .

【 1 1 8 9 】

化合物 1 5 6 : 5 - クロロ - 8 - メトキシ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

【 1 1 9 0 】

【 化 3 1 1 】



【 1 1 9 1 】

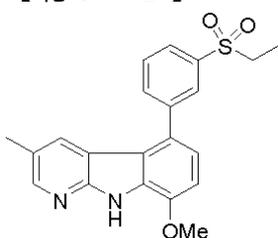
P d (O A c) ₂ (6 9 m g , 0 . 3 1 m m o l) および D B U (1 . 3 7 m L , 9 . 1 5 m m o l) を、窒素雰囲気下、撹拌した、化合物 1 5 5 (1 . 0 g , 3 . 0 5 m m o l) の脱気無水 D M F (1 0 m L) 溶液に加えた。155 で6時間撹拌した後、水 (2 0 m L) を加えて反応物をクエンチした。固体沈殿物を濾過し、水で十分に洗浄した。残渣を真空下で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (4 8 8 m g , 6 5 %) を提供した。

【 1 1 9 2 】

化合物 1 5 7 : 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

【 1 1 9 3 】

【 化 3 1 2 】



【 1 1 9 4 】

P d (d b a) ₂ (1 4 0 m g , 0 . 2 4 m m o l) 、 P C y ₃ (0 . 6 8 m L , 2 0 % w t トルエン溶液 , 0 . 4 9 m m o l) および C s ₂ C O ₃ (1 . 3 2 g , 4 . 0 5 m m o l) を、窒素雰囲気下、撹拌した、化合物 1 5 6 (4 0 0 m g , 1 . 6 2 m m o l) および 3 - (エチルスルホニル) フェニル硼酸 (6 9 4 m g , 3 . 2 4 m m o l) の、脱気無水ジオキサン (8 m L) 溶液に加えた。6時間還流しながら撹拌した後 (油浴の温度 1 2 5) 、反応物を E t O A c で希釈し、セライトの小パッドを通して濾過した。残渣を E t O A c および C H ₂ C l ₂ 中の 1 0 % M e O H で十分に洗浄した。洗浄液および濾液はすべて真空中で濃縮し、粗製残渣をエーテル、次いで M e O H により粉末化した。粗製の塊を真空下で乾燥し、表題化合物 (4 9 3 m g , 8 0 %) を得た。これはさらに

10

20

30

40

50

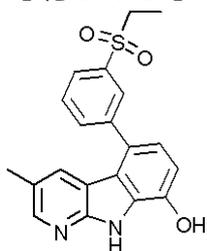
精製することなく直接次の工程に用いた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H) 2.26 (s, 3H) 3.41 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 4.02 (s, 3H) 7.06 - 7.18 (m, 2H) 7.53 (br. s, 1H) 7.85 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.98 (t, $J = 6.95$ Hz, 1H) 8.05 - 8.10 (m, 1H) 8.26 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 12.03 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ における計算値、381.12; 実測値、381.3.

【1195】

化合物158: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-オール

【1196】

【化313】



【1197】

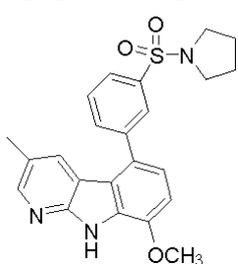
化合物157 (450 mg, 1.18 mmol) およびピリジン塩酸塩 (2.73 g, 23.6 mmol) を封管中に取り、215 で12時間加熱した。黒色の塊を水中に溶解し、 CH_2Cl_2 中5% EtOHで2回抽出した。混合した有機抽出物を濃縮し、残渣の塊をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (259 mg, 60%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 2.25 (s, 3H) 3.40 (q, $J = 7.49$ Hz, 2H) 6.97 (s, 2H) 7.54 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 7.83 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.94 - 7.98 (m, 2H) 8.06 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H) 8.24 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 10.08 (s, 1H) 11.73 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ における計算値、367; 実測値、367.1.

【1198】

化合物159: 8-メトキシ-3-メチル-5-(3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1199】

【化314】



【1200】

化合物157の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物156から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.72 - 1.68 (m, 4H) 2.25 (s, 3H) 3.23 - 3.19 (m, 4H) 4.02 (s, 3H) 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.47 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 7.83 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H) 7.90 - 7.94 (m, 3H) 8.26 (d, $J = 1.77$ Hz

10

20

30

40

50

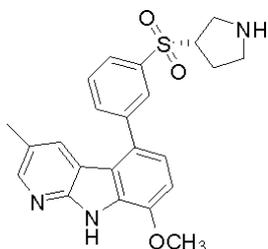
z, 1H) 12.03 (s, 1H); [M+H] C₂₃H₂₄N₃O₃Sにおける計算値、422.2; 実測値、422.3.

【1201】

化合物160: (R)-8-メトキシ-3-メチル-5-(3-(ピロリジン-3-イルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1202】

【化315】



10

【1203】

化合物157の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物156から表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.92-2.02 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 2.74-2.87 (m, 2H) 3.03 (dd, J = 8.0, 8.1, Hz, 1H) 3.11 (dd, J = 5.31, 8.0 Hz, 1H) 3.17 (d, J = 5.31 Hz, 1H) 4.02 (s, 3H) 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H) 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.51 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 7.85 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.97 (d, J = 7.96 Hz, 1H) 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 8.07 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 8.26 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 12.04 (s, 1H); [M+H] C₂₃H₂₃N₃O₃Sにおける計算値、422.2; 実測値、422.3.

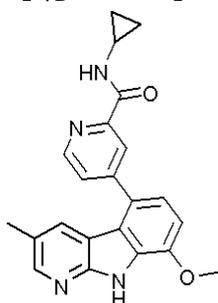
20

【1204】

化合物161: N-シクロプロピル-4-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ピコリンアミド

【1205】

【化316】



30

【1206】

化合物157の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物156から表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 0.74 (br. s., 2H) 0.88 (d, J = 9.35 Hz, 2H) 2.37 (s, 3H) 4.11 (s, 3H) 7.22 (s, 2H) 7.82 (br. s., 1H) 7.94 (s, 1H) 8.26 (br. s., 1H) 8.36 (br. s., 1H) 8.76 (br. s., 1H) [M+H] C₂₂H₂₀N₄O₂における計算値、373; 実測値、373.

40

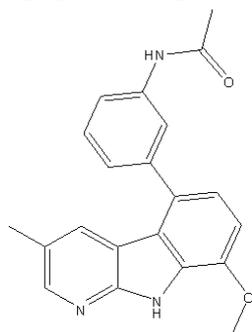
【1207】

化合物162: N-(3-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)フェニル)アセトアミド

50

【 1 2 0 8 】

【 化 3 1 7 】



10

【 1 2 0 9 】

化合物 1 5 7 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 1 5 6 から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.24 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.56 (m, 1H) 7.52 (t, $J = 7.56$ Hz, 1H) 7.34 (m, 1H) 7.22 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.18 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 4.11 (s, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.17 (s, 3H). [M+H] $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ における計算値、346; 実測値、346.

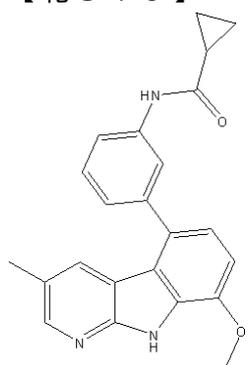
【 1 2 1 0 】

20

化合物 1 6 3 : N - (3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

【 1 2 1 1 】

【 化 3 1 8 】



30

【 1 2 1 2 】

化合物 1 5 7 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 1 5 6 から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.44 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.52 (m, 2H) 7.27 (m, 3H) 4.11 (s, 3H) 2.43 (s, 3H) 1.80 (m, 1H) 0.95 (m, 2H) 0.88 (m, 2H). [M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ における計算値、372; 実測値、372.

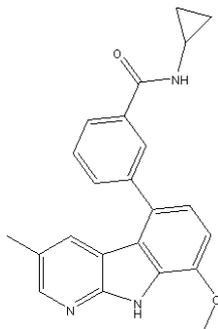
40

【 1 2 1 3 】

化合物 1 6 4 : N - シクロプロピル - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド

【 1 2 1 4 】

【化 3 1 9】



10

【1 2 1 5】

化合物 1 5 7 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 1 5 6 から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.26 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.91 (m, 2H) 7.77 (m, 1H) 7.66 (t, $J = 7.56$ Hz, 1H) 7.24 (m, 2H) 4.12 (s, 3H) 2.80 (m, 1H) 2.38 (s, 3H) 0.82 (m, 2H) 0.66 (m, 2H). [M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ における計算値、372; 実測値、372.

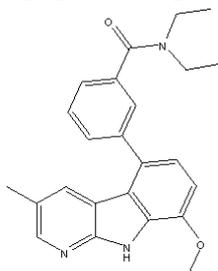
【1 2 1 6】

化合物 1 6 5 : N, N - ジエチル - 3 - (8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル) ベンズアミド

20

【1 2 1 7】

【化 3 2 0】



30

【1 2 1 8】

化合物 1 5 7 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 1 5 6 から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.26 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.91 (m, 2H) 7.77 (m, 1H) 7.66 (t, $J = 7.56$ Hz, 1H) 7.24 (m, 2H) 4.12 (s, 3H) 3.99 (q, $J = 7.52$ Hz, 4H) 2.38 (s, 3H) 1.35 (t, $J = 7.52$ Hz, 6H). [M+H] $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ における計算値、387; 実測値、387.2

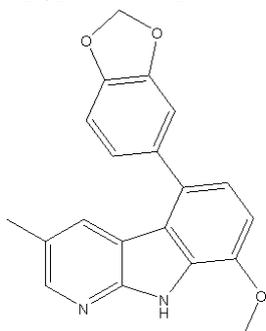
【1 2 1 9】

化合物 1 6 6 : 5 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソ - 5 - イル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

40

【1 2 2 0】

【化 3 2 1】



10

【1 2 2 1】

化合物 1 5 7 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 1 5 6 から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.14 (s, 1H) 7.20 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H) 7.18 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H) 7.04 (m, 4H) 6.10 (s, 2H) 4.11 (s, 3H) 2.42 (s, 3H). [M+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ における計算値、333; 実測値、333.

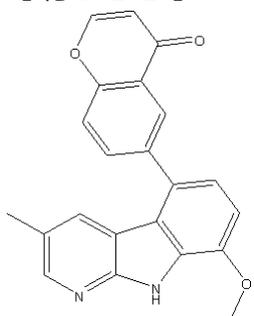
【1 2 2 2】

化合物 1 6 7 : 6-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)-4H-クロメン-4-オン

20

【1 2 2 3】

【化 3 2 2】



30

【1 2 2 4】

化合物 1 5 7 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 1 5 6 から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.37 (s, 1H) 8.29 (m, 2H) 8.07 (m, 2H) 7.84 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H) 7.31 (m, 2H) 6.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H) 4.15 (s, 3H) 2.40 (s, 3H). [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ における計算値、357; 実測値、357.

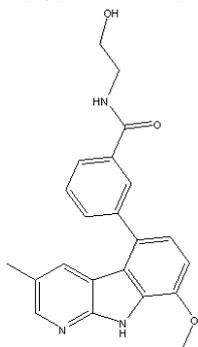
【1 2 2 5】

化合物 1 6 8 : N-(2-ヒドロキシエチル)-3-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンズアミド

40

【1 2 2 6】

【化 3 2 3】



10

【 1 2 2 7】

化合物 1 5 7 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 1 5 6 から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.30 (s, 1H) 8.12 (m, 2H) 8.00 (m, 1H) 7.72 (m, 1H) 7.70 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H) 7.34 (m, 2H) 4.14 (s, 3H) 3.75 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H) 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H) 2.43 (s, 3H). [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ における計算値、376; 実測値、376.

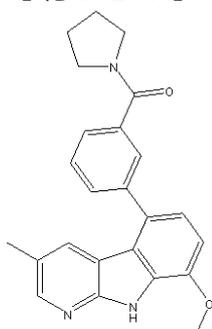
【 1 2 2 8】

化合物 1 6 9 : (3-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン

20

【 1 2 2 9】

【化 3 2 4】



30

【 1 2 3 0】

化合物 1 5 7 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 1 5 6 から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.27 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.70 (m, 4H) 7.26 (d, $J = 8.32$ Hz, 1H) 7.21 (d, $J = 8.32$ Hz, 1H) 4.12 (s, 3H) 3.64 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H) 3.58 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H) 2.41 (s, 3H) 1.95 (m, 4H). [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ における計算値、376; 実測値、376.

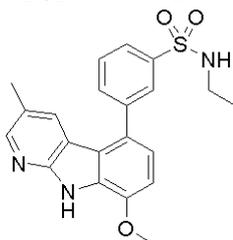
40

【 1 2 3 1】

化合物 1 7 0 : N-エチル-3-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 1 2 3 2】

【化325】



【1233】

化合物157の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物156から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.00 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.86 (dd, $J = 7.33$, 5.81 Hz, 2H) 4.02 (s, 3H) 7.07 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.12 - 7.18 (m, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.69 (t, $J = 5.81$ Hz, 1H) 7.79 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H) 7.84 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H) 7.89 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H) 8.00 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 8.26 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 12.06 (s, 1H); ESI-MS: m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、395.13; 実測値、396.3 ($M+H$)⁺

10

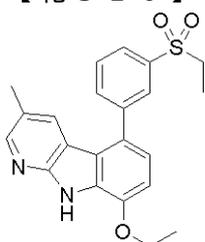
【1234】

化合物171: 8-エトキシ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

20

【1235】

【化326】



30

【1236】

化合物157の調製において概説した合成順序に類似の合成順序を用いて表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.48 (t, $J = 6.95$ Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 3.41 (q, $J = 7.49$ Hz, 2H) 4.31 (q, $J = 7.24$ Hz, 2H) 7.07 - 7.11 (m, 1H) 7.09 (d, $J = 6.32$ Hz, 1H) 7.12 - 7.17 (m, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.85 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 8.00 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 7.97 (dd, $J = 3.41$, 1.64 Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.28 (br. s., 1H) 12.03 (br. s., 1H); ESI-MS: m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ における計算値、394.14; 実測値、395.3 ($M+H$)⁺

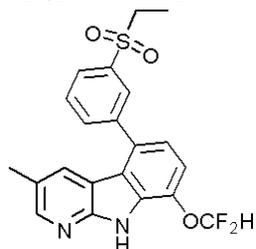
40

【1237】

化合物172: 8-(ジフルオロメトキシ)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1238】

【化 3 2 7】



【 1 2 3 9】

化合物 1 5 7 の調製において概説した合成順序に類似の合成順序を用いて表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.42 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 7.17 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.40 (t, $J = 7.36$ Hz, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.89 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 8.0 - 8.1 (m, 2H) 8.11 (t, $J = 1.77$ Hz, 1H) 8.33 (br. s., 1H) 12.36 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ における計算値、417; 実測値、417.3.

10

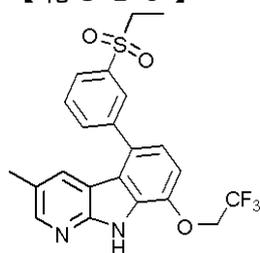
【 1 2 4 0】

化合物 1 7 3 : 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 8 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

20

【 1 2 4 1】

【化 3 2 8】



【 1 2 4 2】

化合物 1 5 7 の調製において概説した合成順序に類似の合成順序を用いて表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.45$ Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.42 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 5.03 (q, $J = 9.01$ Hz, 2H) 7.13 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H) 7.32 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 7.87 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 8.00 (td, $J = 8.72$, 1.26 Hz, 2H) 8.09 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H) 8.31 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 12.23 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ における計算値、449; 実測値、449.3.

30

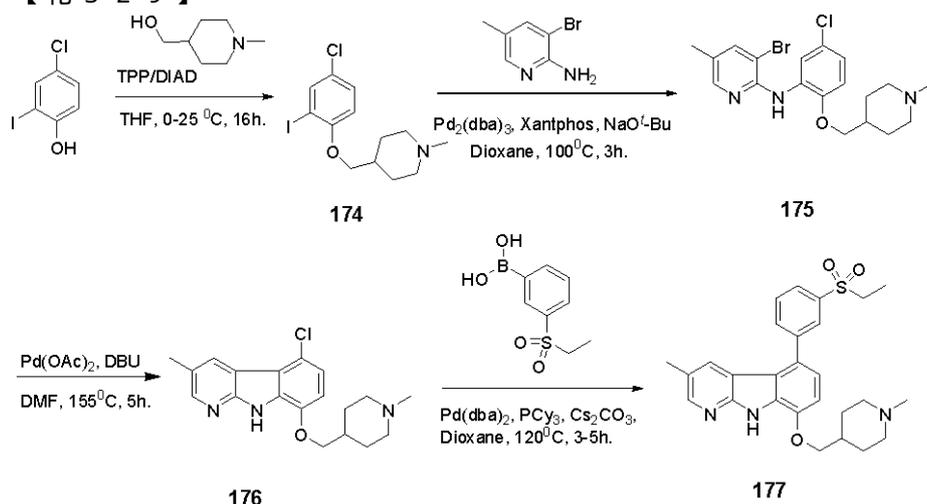
【 1 2 4 3】

化合物 1 7 4 : 4 - ((4 - クロロ - 2 - ヨードフェノキシ) メチル) - 1 - メチルピペリジン

40

【 1 2 4 4】

【化329】



10

【1245】

攪拌した、4-クロロ-2-ヨードフェノール(1.72g, 6.75mmol)の無水THF(10.0mL)溶液に、(1-メチルピペリジン-4-イル)メタノール(1.31g, 10.14mmol)およびトリフェニルホスフィン(2.66g, 10.14mmol)を順に加えた。反応混合物を0に冷却し、それにジイソプロピル-アゾジカルボキシレート(1.96mL, 10.14mmol)を1滴ずつ加えた。添加終了後、0でさらに0.5時間、次いで室温で12時間継続して攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物172(1.85g, 75%)を得た。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d)

20

ppm 1.60-1.63(m, 2H) 1.63(br.s., 1H) 1.93-2.00(m, 3H) 2.19(t, J=11.24Hz, 2H) 2.42(s, 3H) 3.07(br.d, J=11.62Hz, 2H) 3.84(d, J=6.32Hz, 2H) 6.69(d, J=8.59Hz, 1H) 7.25(dd, J=8.0, 3.6Hz, 1H) 7.73(d, J=2.53Hz, 1H). [M+H]
C₁₃H₁₈ClINOにおける計算値、366.0;実測値、366.2.

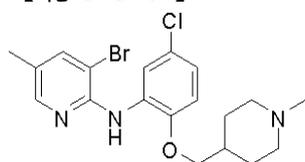
30

【1246】

化合物175: 3-プロモ-N-(5-クロロ-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-5-メチルピリジン-2-アミン

【1247】

【化330】



【1248】

オープンで乾燥した50mL丸底フラスコ中に、化合物174(620mg, 1.69mmol)、3-プロモ-5-メチルピリジン-2-アミン(381mg, 2.03mmol)、Pd₂(dba)₃(77mg, 0.08mmol)、キサントホス(59mg, 0.10mmol)およびNa^tBuO(244mg, 2.53mmol)を、室温で順に加えた。該固体の物質を5分間真空下に維持し、次いで窒素を補充した。乾燥、脱気したジオキサン(8mL)を加える前に、このプロセスを3回繰り返した。不均質な混合物を室温で15分間、次いで100で2時間攪拌した。反応が終了した際、最後にEtOAcで希釈し、数回洗浄しながらシリカゲルの小パッドを通して濾過した。洗浄液および濾液はすべて真空中で濃縮し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製し、純粋な化合物175(574mg, 80%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

40

50

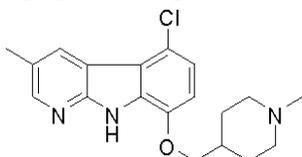
3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.77 (s, 3 H) 3.00 (br. m, 2 H)
 3.48 (br. d, J = 12.8 Hz, 2 H) 4.03 (br. s., 2 H) 6.
 94 - 7.01 (m, 1 H) 7.08 (d, J = 8.84 Hz, 1 H) 7.86 (s
 , 1 H) 7.93 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.61
 (d, J = 2.53 Hz, 1 H) 9.07 (br. s., 1 H). [M + H]⁺ C₁₉
 H₂₄BrClN₃Oにおける計算値、424.07; 実測値、424.2.

【1249】

化合物176: 5-クロロ-3-メチル-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メ
 トキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1250】

【化331】



【1251】

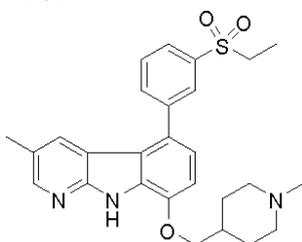
Pd(OAc)₂ (59 mg, 0.26 mmol) および DBU (0.48 mL, 3.
 18 mmol) を、窒素雰囲気下、撹拌した化合物175 (450 mg, 1.06 mmol)
 の脱気無水DMF (3 mL) 溶液に加えた。155 で6時間撹拌した後、水 (5 mL)
 を加えて反応物をクエンチした。該固体の沈殿を濾過し、水で十分に洗浄した。残渣
 を真空下で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、化合物176 (237 mg,
 65%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.44 (br. m., 2 H) 1.85 - 1.98 (m, 5 H) 2.33 (br
 . d, J = 2.02 Hz, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 4.
 02 (d, J = 6.57 Hz, 2 H) 7.02 (d, J = 8.59 Hz, 1 H) 7.
 14 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H)
 . [M + H]⁺ における計算値、C₁₉H₂₃ClN₃O, 344.15; 実測値、
 344.2.

【1252】

化合物177: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-8-((1-
 メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1253】

【化332】



【1254】

Pd(dba)₂ (70 mg, 0.12 mmol)、PCy₃ (0.34 mL, 20%
 w/v トルエン溶液, 0.24 mmol) および Cs₂CO₃ (479 mg, 1.47 mmol)
 を、窒素雰囲気下、撹拌した、化合物176 (170 mg, 0.49 mmol) および 3-(エチルスルホニル)フェニルボロン酸 (265 mg, 1.24 mmol) の脱
 気無水ジオキサン (5 mL) 溶液に加えた。6時間還流しながら撹拌した後 (油浴の温度
 125)、反応物を EtOAc で希釈し、セライトの小パッドを通して濾過した。残渣
 を EtOAc および CH₂Cl₂ 中の 10% MeOH で十分に洗浄した。洗浄液および濾
 液はすべて真空下で濃縮し、粗製残渣をエーテル、次いで MeOH により粉末化し、次い
 で分取 HPLC を通して精製して、化合物177 を黄色固体 (176 mg, 75%) とし

10

20

30

40

50

て得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.20 (t, $J = 7.34$ Hz, 3H) 1.50 - 1.61 (m, 2H) 2.13 - 2.20 (m, 1H) 2.23 - 2.31 (m, 5H) 2.82 (s, 3H) 2.98 - 3.09 (m, 2H) 3.39 (q, $J = 7.34$ Hz, 2H) 3.54 (d, $J = 10.60$ Hz, 2H) 4.12 (d, $J = 6.52$ Hz, 2H) 7.06 - 7.17 (m, 2H) 7.53 (s, 1H) 7.85 (t, $J = 7.74$ Hz, 1H) 7.96 (d, $J = 7.66$ Hz, 1H) 8.00 (d, $J = 7.66$ Hz, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.28 (d, $J = 1.47$ Hz, 1H) 11.83 (br. s., 1H), [M+H] $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、478.2; 実測値、478.4; [M+H+TFA] $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3\text{S}$ における計算値、592.2; 実測値、592.4.

【1255】

化合物88のHCl塩の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物177の塩酸塩を調製した。

【1256】

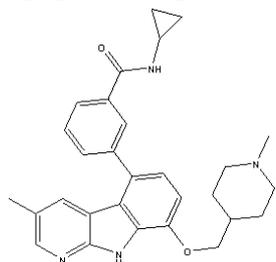
化合物88のTFA塩の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物177のビス-トリフルオロ酢酸塩を調製した。

【1257】

化合物178: N-シクロプロピル-3-(3-メチル-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンズアミド

【1258】

【化333】



【1259】

化合物177の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.28 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.92 (m, 3H) 7.79 (m, 1H) 7.67 (t, $J = 7.56$ Hz, 1H) 7.25 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H) 7.21 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H) 4.24 (d, $J = 6.08$ Hz, 2H) 3.65 (br, m, 2H) 3.14 (m, 2H) 2.94 (m, 4H) 2.38 (m, 6H) 1.75 (m, 2H) 0.83 (m, 2H) 0.66 (m, 2H). [M+H] $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ における計算値、469; 実測値、469.

【1260】

化合物179: 5-(3-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-メチル-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1261】

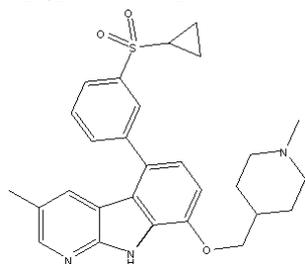
10

20

30

40

【化 3 3 4】



【1 2 6 2】

化合物 177 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

10

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.28 (s, 1H)
 8.18 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 7.93 (m, 1H) 7.85 (t, $J = 7.56$ Hz, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.21 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H) 3.65 (br, m, 2H) 3.14 (m, 2H) 2.94 (s, 3H) 2.85 (m, 1H) 2.40 (m, 6H) 1.75 (m, 2H) 1.29 (m, 2H) 1.14 (m, 2H). [M+H] $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、490; 実測値、490.

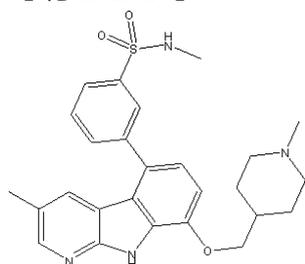
【1 2 6 3】

化合物 180: N-メチル-3-(3-メチル-8-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

20

【1 2 6 4】

【化 3 3 5】



30

【1 2 6 5】

化合物 177 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.28 (s, 1H)
 8.18 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 7.93 (m, 1H) 7.85 (t, $J = 7.56$ Hz, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.21 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H) 3.65 (br, m, 2H) 3.14 (m, 2H) 2.94 (s, 3H) 2.85 (m, 1H) 2.47 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) 1.75 (m, 2H) 1.29 (m, 2H) 1.14 (m, 2H). [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ における計算値、479; 実測値、479.2

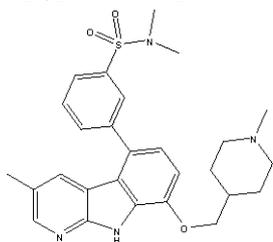
【1 2 6 6】

化合物 181: N,N-ジメチル-3-(3-メチル-8-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

40

【1 2 6 7】

【化 3 3 6】



【 1 2 6 8】

化合物 177 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

10

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.28 (s, 1H)
 8.18 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 7.93 (m, 1H) 7.85 (t,
 $J = 7.56$ Hz, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.21 (d, $J = 5.8$ Hz,
 2H) 3.65 (br m, 2H) 3.14 (m, 2H) 2.94 (s, 3H)
 2.85 (m, 1H) 2.66 (s, 3H) 1.75 (m, 2H) 1.29 (m,
 2H) 1.14 (m, 2H). [M+H] $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ における計算値、
 493; 実測値、493.2

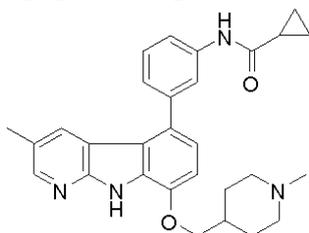
【 1 2 6 9】

化合物 182: N-(3-(3-メチル-8-(1-メチルピペリジン-4-イル)メ
 トキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)フェニル)シクロプルパ
 ンカルボキサミド

20

【 1 2 7 0】

【化 3 3 7】



【 1 2 7 1】

化合物 177 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.78 - 0.80 (m, 4H)
 1.45 - 1.55 (m, 2H) 1.75 - 1.84 (m, 1H) 2.09 - 2.18 (m, 1H)
 2.27 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 2.80 (d, $J = 4.80$ Hz, 2H)
 2.96 - 3.08 (m, 2H) 3.53 (d, $J = 11.37$ Hz, 2H)
 4.08 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H) 6.98 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H)
 7.09 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H) 7.22 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H)
 7.46 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H) 7.61 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H)
 7.72 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.25 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H)
 9.23 (br. s., 1H) 10.33 (s, 1H) 11.89 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ における計算値、
 469.3; 実測値、469.5; [M+H+TFA] $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3$ における計算値、
 583.3; 実測値、583.5.

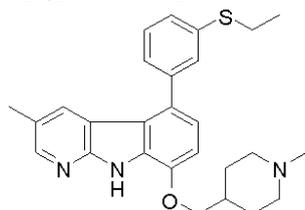
40

【 1 2 7 2】

化合物 183: 5-(3-(エチルチオ)フェニル)-3-メチル-8-(1-メチル
 ピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【 1 2 7 3】

【化 3 3 8】



【1 2 7 4】

化合物 1 7 7 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.28 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H) 1.48 - 1.56 (m, 2H) 2.09 - 2.20 (m, 1H) 2.25 (br. s., 2H) 2.27 (s, 3H) 2.80 (d, $J = 4.55$ Hz, 3H) 3.03 (q, $J = 7.16$ Hz, 4H) 3.53 (d, $J = 11.37$ Hz, 2H) 4.08 (d, $J = 6.82$ Hz, 2H) 7.00 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.10 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H) 7.36 - 7.52 (m, 4H) 7.59 (s, 1H) 8.27 (s, 1H) 9.41 (br. s., 1H) 11.95 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ における計算値、446.2; 実測値、446.4; [M+H+TFA] $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ における計算値、560.2; 実測値、560.4.

10

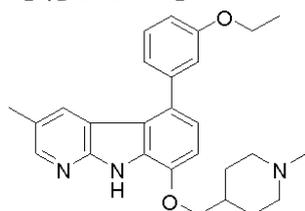
【1 2 7 5】

化合物 1 8 4 : 5 - (3 - エトキシフェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メトキシ) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール

20

【1 2 7 6】

【化 3 3 9】



30

【1 2 7 7】

化合物 1 7 7 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.35 (t, $J = 6.95$ Hz, 3H) 1.44 - 1.56 (m, 2H) 2.10 - 2.18 (m, 1H) 2.25 (br. s., 5H) 2.80 (d, $J = 4.80$ Hz, 3H) 2.97 - 3.07 (m, 2H) 3.52 (d, $J = 11.62$ Hz, 2H) 4.06 - 4.09 (m, 4H) 6.98 - 7.14 (m, 5H) 7.44 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.64 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 9.28 (br. s., 1H) 11.87 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ における計算値、430.2; 実測値、430.5; [M+H+TFA] $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3$ における計算値、544.2; 実測値、544.4.

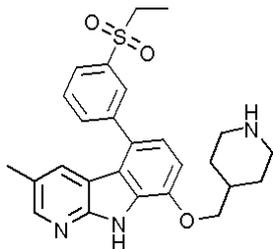
40

【1 2 7 8】

化合物 1 8 5 : 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 8 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール

【1 2 7 9】

【化340】



【1280】

化合物177の調製において概説した合成順序に類似の合成順序を用い、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.29 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.71 (d, $J = 11.37$ Hz, 2H) 2.27 - 2.40 (m, 6H) 3.11 (t, $J = 12.25$ Hz, 2H) 3.51 (d, $J = 12.88$ Hz, 2H) 4.20 (br. s., 2H) 7.28 (br. s., 2H) 7.86 (t, $J = 7.70$ Hz, 1H) 7.92 - 8.00 (m, 1H) 8.00 - 8.08 (m, 2H) 8.18 (br. s., 1H) 8.29 (br. s., 1H) [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、464;実測値、464.

10

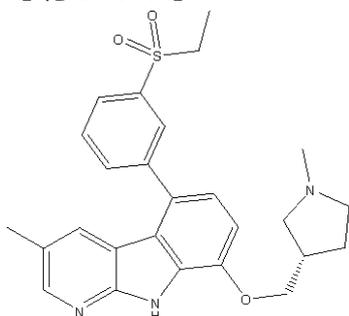
【1281】

化合物186: (S)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-8-((1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

20

【1282】

【化341】



30

【1283】

化合物177の調製において概説した合成順序に類似の合成順序を用い、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.31 (s, br, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.89 (m, 2H) 7.27 (m, 2H) 4.38 (m, 2H) 3.91 (m, 2H) 3.50 (m, 1H) 3.35 (t, $J = 7.32$ Hz, 2H) 3.19 (m, 1H) 3.07 (s, 3H) 2.6 - 2.25 (m, 6H) 1.31 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H). [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、464;実測値、464.

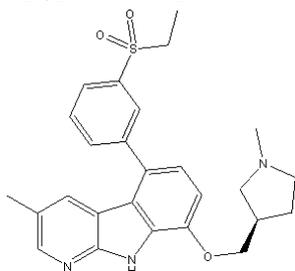
40

【1284】

化合物187: (R)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-8-((1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1285】

【化342】



【1286】

化合物177の調製において概説した合成順序に類似の合成順序を用い、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.31 (s, br, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.89 (m, 2H) 7.27 (m, 2H) 4.38 (m, 2H) 3.91 (m, 2H) 3.50 (m, 1H) 3.35 (t, $J = 7.32$ Hz, 2H) 3.19 (m, 1H) 3.07 (s, 3H) 2.6 - 2.25 (m, 6H) 1.31 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H). [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、464; 実測値、464.

10

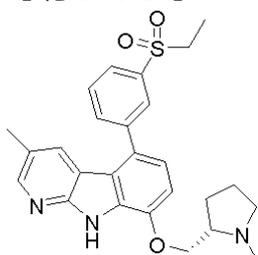
【1287】

化合物188: (S)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-8-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

20

【1288】

【化343】



30

【1289】

化合物177の調製において概説した合成順序に類似の合成順序を用い、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.71 - 1.77 (m, 4H) 2.12 (m, 1H) 2.26 (s, 3H) 2.45 (s, 3H) 2.78 (br. s., 1H) 3.03 (m, 1H) 3.41 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 4.07 (dd, $J = 9.60, 6.32$ Hz, 1H) 4.28 (dd, $J = 9.85, 5.05$ Hz, 1H) 7.06 (d, $J = 8.01$ Hz, 1H) 7.16 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.84 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.98 (t, $J = 7.58$ Hz, 2H) 8.08 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 12.06 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、464.2; 実測値、464.4.

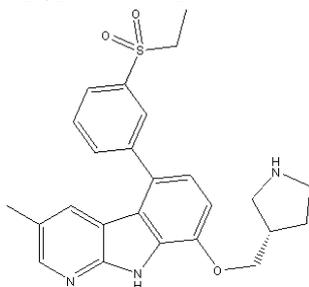
40

【1290】

化合物189: (S)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-8-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1291】

【化344】



【1292】

10

化合物177の調製において概説した合成順序に類似の合成順序を用い、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.29 - 8.21 (m, 2H) 8.07 (m, 1H) 8.00 - 7.92 (m, 2H) 7.86 (m, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.50 - 4.12 (m, 4H) 3.70 - 3.48 (m, 1H) 3.35 (t, $J = 7.32$ Hz, 2H) 3.19 (m, 1H) 2.58 (m, 3H) 2.37 (s, 3H) 1.31 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H). [M+H] $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、450; 実測値、450.

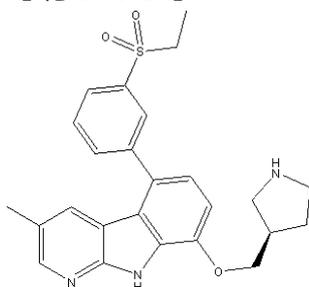
【1293】

化合物190: (R)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-8-(ピロリジン-3-イルメトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

20

【1294】

【化345】



30

【1295】

化合物177の調製において概説した合成順序に類似の合成順序を用い、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.29 - 8.21 (m, 2H) 8.07 (m, 1H) 8.00 - 7.92 (m, 2H) 7.86 (m, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.50 - 4.12 (m, 4H) 3.70 - 3.48 (m, 1H) 3.35 (t, $J = 7.32$ Hz, 2H) 3.19 (m, 1H) 2.58 (m, 3H) 2.37 (s, 3H) 1.31 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H). [M+H] $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、450; 実測値、450.

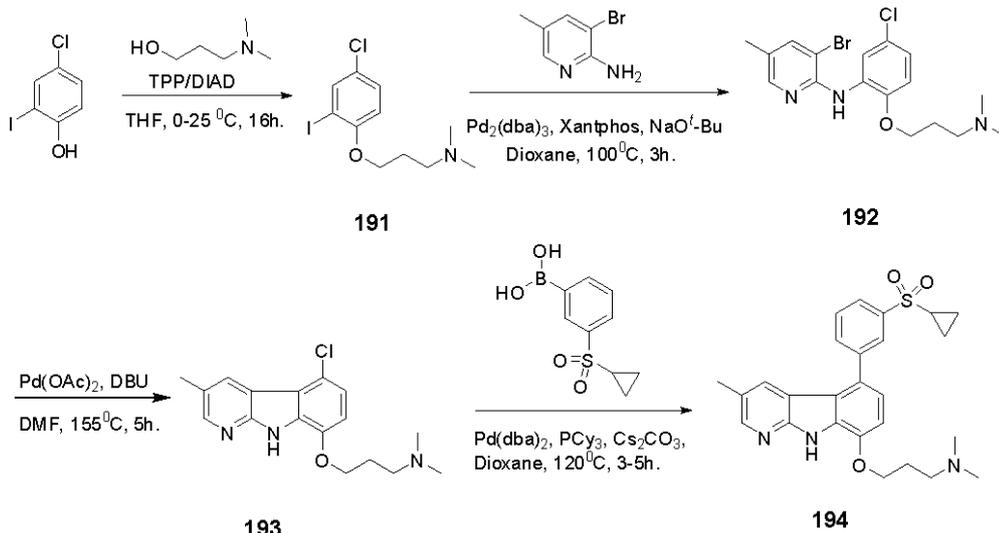
40

【1296】

化合物191: 3-(4-クロロ-2-ヨードフェノキシ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン

【1297】

【化346】



10

【1298】

化合物174の調製において概説した手順に類似の手順で、4-クロロ-2-ヨードフェノールおよび3-(ジメチルアミノ)プロパン-1-オールを用いて表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.99 - 2.15 (m, 2H) 2.38 (s, 6H) 2.67 (t, J = 7.33 Hz, 2H) 4.07 (t, J = 6.06 Hz, 2H) 6.73 (d, J = 8.84 Hz, 1H) 7.25 (d, J = 2.53 Hz, 1H) 7.74 (d, J = 2.53 Hz, 1H). [M + H]⁺ C₁₁H₁₆ClINOにおける計算値、339.99; 実測値、340.2

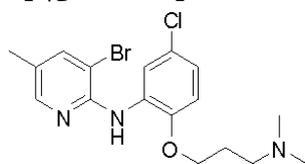
20

【1299】

化合物192: 3-ブromo-N-(5-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)フェニル)-5-メチルピリジン-2-アミン

【1300】

【化347】



30

【1301】

化合物175の調製で概説した合成方法と同様の合成方法を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.18 (m, 2H) 2.23 (s, 3H) 2.80 (s, 6H) 3.19 - 3.28 (m, 2H) 4.18 (t, J = 5.81 Hz, 2H) 6.96 - 7.02 (m, 1H) 7.04 - 7.09 (m, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.93 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 8.13 (s, 1H) 8.56 (d, J = 2.78 Hz, 1H). [M + H]⁺ C₁₇H₂₂BrClN₃Oにおける計算値、398.06; 実測値、398.2

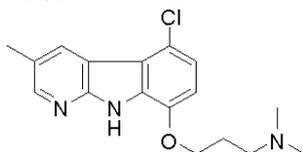
40

【1302】

化合物193: 3-(5-クロロ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン

【1303】

【化348】



【1304】

化合物176の調製で概説した合成順序と同様の合成順序を適用して、表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.91 - 1.99 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.52 - 2.56 (m, 2H), 4.19 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.84$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 12.25 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}$ における計算値、318.13; 実測値、318.2

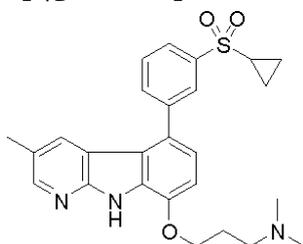
10

【1305】

化合物194: 3-(5-(3-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン

【1306】

【化349】



20

【1307】

化合物177の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物191から表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.28 (m, 4H) 2.21 - 2.24 (m, 2H) 2.26 (m, 5H) 2.47 (s, 3H) 3.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H) 3.47 - 3.52 (m, 2H) 4.29 (t, $J = 5.43$ Hz, 2H) 7.05 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.13 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.62 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.72 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H) 7.93 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.55 (d, $J = 4.04$ Hz, 1H) 9.60 (br. s., 1H) 11.93 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、464.6; 実測値、464.6.

30

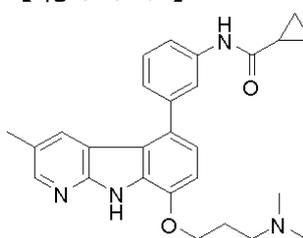
【1308】

化合物195: N-(3-(8-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

40

【1309】

【化350】



50

【 1 3 1 0 】

化合物 177 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 193 から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.75 - 0.81 (m, 4H) 1.80 (m, 1H) 2.22 (dd, $J = 9.98$, 5.43 Hz, 2H) 2.27 (s, 3H) 2.88 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.46 - 3.51 (m, 2H) 4.28 (t, $J = 5.56$ Hz, 2H) 6.99 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.10 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.23 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H) 7.46 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H) 7.61 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H) 7.74 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.27 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H) 9.63 (br. s., 1H) 10.34 (s, 1H) 11.90 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ における計算値、443.2; 実測値、443.3.

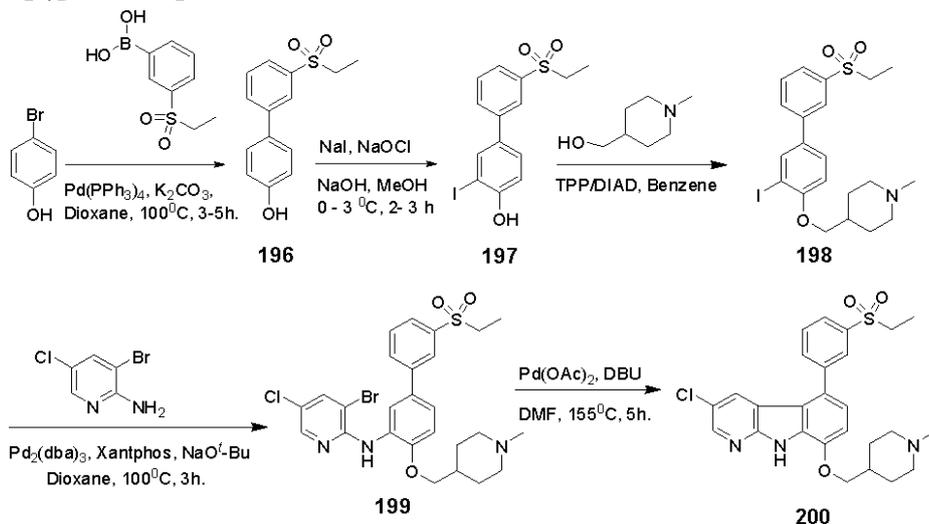
10

【 1 3 1 1 】

化合物 196 : 3' - (エチルスルホニル) ピフェニル - 4 - オール

【 1 3 1 2 】

【 化 3 5 1 】



20

30

【 1 3 1 3 】

4 - プロモフェノール (10.0 g, 57.8 mmol)、3 - (エチルスルホニル) フェニルボロン酸 (13.6 g, 63.6 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.3 g, 0.05 mmol) を、ジオキサンおよび炭酸カリウム飽和水溶液の混合物 (3 : 1, 280 mL) 中に取り、100 で5時間加熱した。出発物質の消失 (TLCで追跡) 後、真空中でジオキサンを除去し、有機物を EtOAc で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、化合物 196 (12.8 g, 85%) を得た。

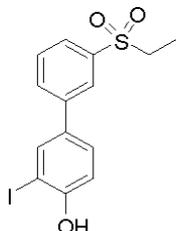
【 1 3 1 4 】

化合物 197 : 3' - (エチルスルホニル) - 3 - ヨードピフェニル - 4 - オール

40

【 1 3 1 5 】

【 化 3 5 2 】



【 1 3 1 6 】

化合物 196 (11.1 g, 42.3 mmol) を MeOH (150 mL) に溶解し、

50

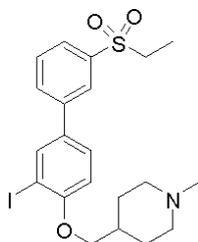
そこにNaI (6.98 g, 46.5 mmol) およびNaOH (1.95 g, 48.6 mmol) を順に加えた。該混合物を0 に冷却し、NaOCl水溶液(23.2 mL, 13%水溶液; 使用前に23.2 mLを100 mLに希釈)を0 ~ 5 で2.5時間にわたって1滴ずつ加えた。生じたスラリーをさらに1時間攪拌し、最後に10% Na₂SO₃水溶液でクエンチした。溶液のpHを5% HCl水溶液で7に調整した。真空中MeOHを一部除去し、残存する水相をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濃縮し、固体をエーテルにより粉末化した。白色の残渣を乾燥して、化合物197 (11.4 g, 70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.12 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 6.99 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.62 (dd, J = 8.59, 2.27 Hz, 1H) 7.69 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.80 (br. d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.97 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 8.01 - 8.03 (m, 1H) 8.07 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.65 (s, 1H). [M+H]⁺ C₁₄H₁₅IO₃Sにおける計算値、388.96; 実測値、389.0.

【1317】

化合物198: 4 - ((3' - (エチルスルホニル) - 3 - ヨードピフェニル - 4 - イルオキシ)メチル) - 1 - メチルピペリジン

【1318】

【化353】



【1319】

攪拌した、化合物197 (1.06 g, 2.73 mmol) の無水ベンゼン (8.0 mL) 溶液に、(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メタノール (529 mg, 4.09 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.07 g, 4.09 mmol) を順に加えた。反応混合物を0 に冷却し、そこにジイソプロピル - アゾジカルボキシレート (0.79 mL, 4.09 mmol) を1滴ずつ加えた。加え終わった後、さらに0 で0.5時間、次いで室温で12時間継続して攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物198 (982 mg, 72%) を得た。

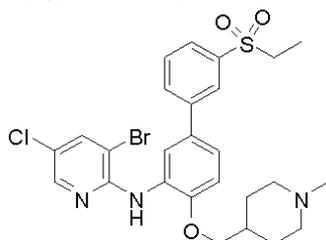
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.13 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.42 (qd, J = 11.87, 3.54 Hz, 1H) 1.77 - 1.90 (m, 4H) 2.17 (s, 2H) 2.81 (d, J = 11.12 Hz, 2H) 3.40 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.96 (d, J = 5.81 Hz, 2H) 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.71 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.75 (dd, J = 8.59, 2.27 Hz, 1H) 7.82 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 8.01 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 8.05 (br. m, 1H) 8.16 (d, J = 3.9 Hz, 1H). [M+H]⁺ C₂₁H₂₇INO₃Sにおける計算値、500.07; 実測値、500.2.

【1320】

化合物199: 3 - プロモ - 5 - クロロ - N - ((3' - (エチルスルホニル) - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メトキシ)ピフェニル - 3 - イル)ピリジン - 2 - アミン

【1321】

【化354】



【1322】

オーブンで乾燥した50 mL丸底フラスコ中に、化合物198 (1.18 g, 2.36 mmol)、化合物3-プロモ-5-クロロピリジン-2-アミン (589 mg, 2.83 mmol)、Pd₂(dba)₃ (108 mg, 0.12 mmol)、キサントホス (208 mg, 0.36 mmol) および Na^tBuO (340 mg, 3.51 mmol) を、室温で順に加えた。該固体の物質を5分間真空下に維持し、次いで窒素を補充した。乾燥、脱気したジオキサン (10 mL) を加える前に、このプロセスを3回繰り返した。不均質な混合物を、室温で15分間、次いで100 で2時間攪拌した。反応が終了した際、最後に EtOAc で希釈し、数回洗浄しながらシリカゲルの小パッドを通して濾過した。洗浄液および濾液はすべて真空中で濃縮し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製して、純粋な化合物199 (956 mg, 70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.42 - 1.57 (m, 2H) 1.92 (d, J = 13.89 Hz, 2H) 1.98 (br. m, 3H) 2.60 (s., 3H) 2.67 (br. m, 2H) 3.38 (q, J = 7.58 Hz, 2H) 4.06 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 7.22 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.43 (dd, J = 8.59, 2.27 Hz, 1H) 7.74 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.84 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 7.99 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 8.04 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.05 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 8.63 (d, J = 2.53 Hz, 1H). [M+H]⁺ C₂₆H₃₀BrClN₃O₃S における計算値、578.08; 実測値、578.2.

10

20

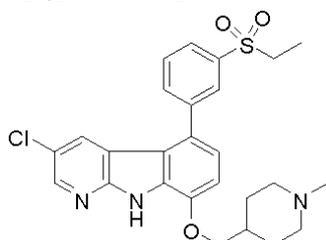
30

【1323】

化合物200: 3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1324】

【化355】



40

【1325】

Pd(OAc)₂ (44 mg, 0.19 mmol) および DBU (0.88 mL, 5.86 mmol) を、窒素雰囲気下、攪拌した、化合物199 (1.13 g, 1.95 mmol) の脱気無水DMF (8 mL) 溶液に加えた。155 で6時間攪拌した後、水 (10 mL) を加えて反応物をクエンチした。固体の沈殿を濾過し、水で十分に洗浄した。残渣を真空下で乾燥し、分取HPLCで精製して、化合物200 (388 mg, 40%) を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.41 (qd, J = 11.62, 3.03 Hz, 2H) 1.86 - 1.96 (m, 5H) 2.19 (s, 3H) 2.84 (br. d, J

50

= 10.86 Hz, 2H) 3.41 (q, J = 7.49 Hz, 2H) 4.09 (d, J = 6.32 Hz, 2H) 7.11 - 7.21 (m, 2H) 7.62 (d, J = 2.53 Hz, 1H) 7.87 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.00 (t, J = 7.83 Hz, 2H) 8.05 (s, 1H) 8.45 (d, J = 2.53 Hz, 1H) 12.45 (s, 1H); [M+H]⁺ C₂₆H₂₉ClN₃O₃Sにおける計算値、498.2; 実測値、498.2; [M+H+TFA]⁺ C₂₈H₃₀ClN₃O₅F₃Sにおける計算値、612.2; 実測値、612.1.

【1326】

化合物88のHCl塩の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物200の塩酸塩を調製した。

10

【1327】

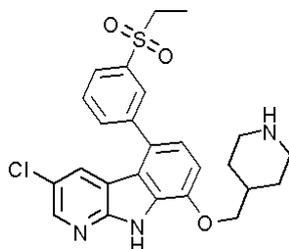
化合物88のTFA塩の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物200のビス-トリフルオロ酢酸塩を調製した。

【1328】

化合物201: 3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1329】

【化356】



20

【1330】

化合物200の調製で概説した合成順序と同様の合成順序を適用することによって、表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.32 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.60 - 1.72 (m, 5H) 2.31 (d, J = 13.89 Hz, 2H) 3.11 (td, J = 12.82, 2.40 Hz, 2H) 3.51 (d, J = 12.63 Hz, 2H) 4.19 (d, J = 6.57 Hz, 2H) 7.11 - 7.15 (m, 1H) 7.16 - 7.20 (m, 1H) 7.64 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.85 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.95 (ddd, J = 7.71, 1.39, 1.26 Hz, 1H) 8.05 (ddd, J = 8.08, 1.52, 1.26 Hz, 1H) 8.13 (t, J = 1.52 Hz, 1H) 8.31 (s, 1H)

30

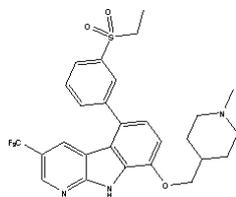
【1331】

化合物202: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

40

【1332】

【化357】



【1333】

化合物200の調製で概説した合成順序と同様の合成順序を適用することによって、表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄)

50

8.72 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.10 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H) 7.28 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.23 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 4.24 (d, J = 6.32 Hz, 2H) 3.65 (br, m, 2H) 3.43 (q, J = 7.32 Hz, 2H) 3.14 (br, m, 2H) 2.95 (s, 3H) 2.38 (br, m, 3H) 1.68 (m, br, 2H) 1.31 (t, J = 7.32 Hz, 3H). [M+H] C₂₇H₂₉F₃N₃O₃Sにおける計算値、532; 実測値、532.

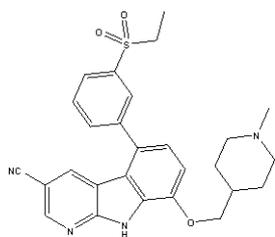
【1334】

化合物203: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-カルボニトリル

10

【1335】

【化358】



20

【1336】

化合物200の調製で概説した合成順序と同様の合成順序を適用することによって、表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄)

8.63 (s, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.09 (m, 1H) 7.98 (m, 1H) 7.94 (m, 2H) 7.89 (t, J = 7.84 Hz, 1H) 7.26 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.23 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 4.24 (d, J = 6.28 Hz, 2H) 3.65 (m, br, 2H) 3.38 (q, J = 7.32 Hz, 2H) 3.15 (br, m, 2H) 2.95 (s, 3H) 2.42 (br, m, 3H) 1.72 (br, m, 2H) 1.31 (t, J = 7.32 Hz, 3H). [M+H] C₂₇H₂₉N₄O₃Sにおける計算値、489; 実測値、489.

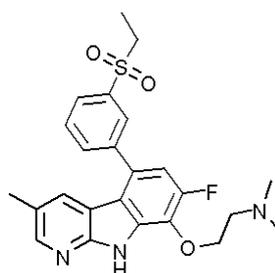
30

【1337】

化合物204: 2-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-7-フルオロ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン

【1338】

【化359】



40

【1339】

化合物200の調製で概説した合成順序と同様の合成順序を適用することによって、表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm

1.29 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 3.13 (s, 6H) 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 2H) 4.64 (t, J = 4.80 Hz, 2H) 7.11 (d, J = 12.63 Hz, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.88 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.98 (dd, J = 6.82, 2.02 Hz, 1H) 8.1

50

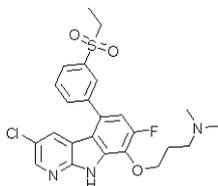
0 (dd, J = 7.45, 1.64 Hz, 1H) 8.16 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.26 (s, 1H) [M + H] C₂₄H₂₆FN₃O₃Sにおける計算値、456;実測値、456.

【1340】

化合物205: 3-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-7-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン

【1341】

【化360】



10

【1342】

化合物200の調製で概説した合成順序と同様の合成順序を適用することによって、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.31 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 2.34 (br. s., 2H) 3.00 (s, 6H) 3.54 (d, J = 8.08 Hz, 2H) 4.46 (t, J = 6.19 Hz, 2H) 7.09 (d, J = 12.63 Hz, 1H) 7.57 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.89 (d, J = 7.07 Hz, 1H) 7.97 (d, J = 9.35 Hz, 1H) 8.09 - 8.14 (m, 2H) 8.35 (s, 1H) [M + H] C₂₄H₂₅ClFN₃O₃Sにおける計算値、490;実測値、490.

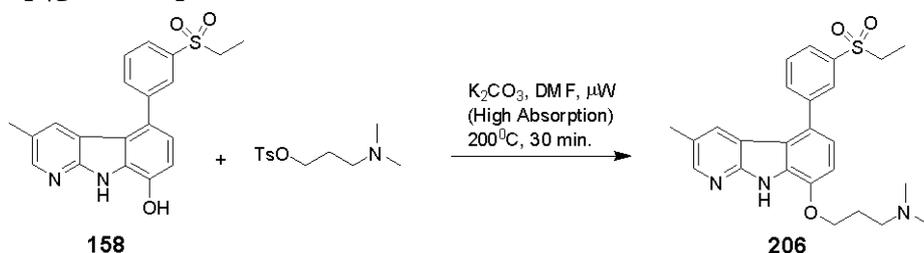
20

【1343】

化合物206: 3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン

【1344】

【化361】



30

【1345】

5 mLのマイクロウェーブバイアルに、窒素雰囲気下、化合物158 (290 mg, 0.79 mmol)、3-(ジメチルアミノ)プロピル-4-メチルベンゼンスルホン酸塩 (224 mg, 0.87 mmol)、炭酸カリウム (218 mg, 1.58 mmol) および2 mLの無水DMFを充填した。高吸収のマイクロ波反応装置中、200度で30分間、反応混合物を加熱した。水を加えて反応物をクエンチし、固体の沈殿を濾過して回収し、分取HPLCを通して精製して、表題化合物を淡黄色固体 (143 mg, 40%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.99 (qd, J = 6.61, 6.44 Hz, 2H) 2.20 (s, 6H) 2.26 (s, 3H) 2.53 - 2.56 (m, 2H) 3.41 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 4.25 (t, J = 6.19 Hz, 2H) 7.05 - 7.09 (m, 1H) 7.11 - 7.14 (m, 1H) 7.54 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 7.85 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.98 (t, J = 6.95 Hz, 2H) 8.06 - 8.08 (m, 1H) 8.27 (d, J = 1.7

40

50

7 Hz, 1H) 12.13 (s, 1H); [M+H] C₂₅H₃₀N₃O₃Sにおける計算値、452.2; 実測値、452.4.

【1346】

化合物88のHCl塩の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物206の塩酸塩を調製した。

【1347】

化合物88のTFA塩の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物206のビス-トリフルオロ酢酸塩を調製した。

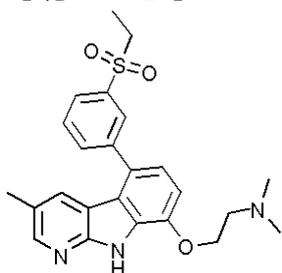
【1348】

化合物207: 2-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン

10

【1349】

【化362】



20

【1350】

化合物206の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、2-ブロモ-N,N-ジメチルエタンアミンを用いて化合物158から表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.29 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.91 (t, J = 5.31 Hz, 2H) 4.34 (t, J = 5.43 Hz, 2H) 7.07 - 7.14 (m, 2H) 7.65 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 7.82 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.94 - 7.98 (m, 1H) 8.02 (dd, J = 7.33, 1.52 Hz, 1H) 8.15 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.20 (d, J = 2.02 Hz, 1H) [M+H] C₂₄H₂₇N₃O₃Sにおける計算値、438; 実測値、438.

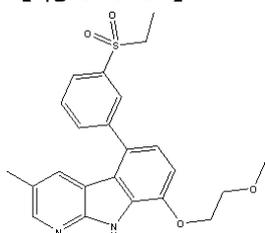
30

【1351】

化合物208: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-(2-メトキシエトキシ)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1352】

【化363】



40

【1353】

化合物206の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、2-ブロモエチルメチルエーテルを用いて化合物158から表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.22 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.14 (m, 1H) 8.06 (m, 1H) 7.91 (m, 1H) 7.81 (m, 1H) 7.28 (d, J = 8.32 Hz, 1H) 7.22 (d, J = 8.32 Hz, 1H) 4.44 (m, 2H) 3.95 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.23 (q, J = 7.32 Hz, 2H) 2.49 (s, 3H) 1.37 (t, J = 7.32 Hz, 3H) [M+H] C₂₃H₂₅N₂O₄Sにおける計算値、425; 実測値、425.

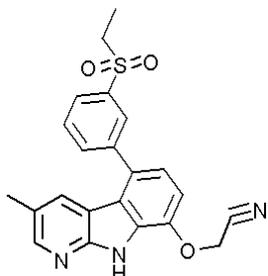
50

【1354】

化合物209：2-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)アセトニトリル

【1355】

【化364】



10

【1356】

化合物206の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物158および2-プロモアセトニトリルから表題化合物を合成した。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.36(t, J=7.33Hz, 3H) 2.32(s, 3H) 3.22(q, J=7.33Hz, 2H) 5.14(s, 2H) 7.31-7.37(m, 2H) 7.82(t, J=7.71Hz, 1H) 7.91(d, J=7.83Hz, 1H) 8.09(d, J=7.83Hz, 1H) 8.11-8.15(m, 2H) 8.22(s, 1H) 14.04(br.s., 1H) [M+H] C₂₂H₁₉N₃O₃Sにおける計算値、406;実測値、406.

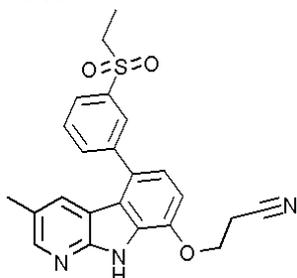
20

【1357】

化合物210：3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパンニトリル

【1358】

【化365】



30

【1359】

化合物206の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物158および3-プロモプロピオニトリルから表題化合物を合成した。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.28(t, J=7.33Hz, 3H) 2.30(s, 3H) 3.10(t, J=6.69Hz, 2H) 5.12(t, J=6.82Hz, 2H) 7.00-7.05(m, 2H) 7.53(dd, J=2.02, 0.76Hz, 1H) 7.81(t, J=7.45Hz, 1H) 7.92(ddd, J=7.89, 1.45, 1.26Hz, 1H) 8.02(dt, J=7.83, 1.52Hz, 1H) 8.10(t, J=1.89Hz, 1H) 8.26(d, J=2.02Hz, 1H) [M+H] C₂₃H₂₁N₃O₃Sにおける計算値、421;実測値、421.

40

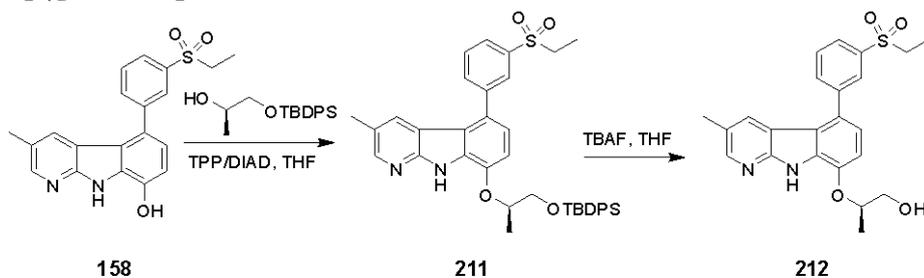
【1360】

化合物211：(R)-8-(1-tert-ブチルジフェニルシリロキシ)プロパン-2-イルオキシ)-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

50

【 1 3 6 1 】

【 化 3 6 6 】



【 1 3 6 2 】

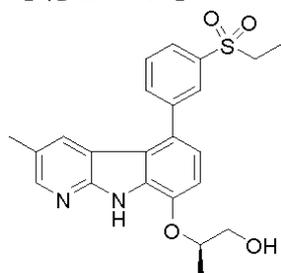
10
 攪拌した、化合物 158 (75 mg, 0.204 mmol) の無水 THF (3.0 mL) 溶液に (R) - (tert - ブチルジフェニルシリロキシ) プロパン - 2 - オール (77 mg, 0.245 mmol) およびトリフェニルホスフィン (81 mg, 0.31 mmol) を順に加えた。反応混合物を 0 に冷却し、それにジイソプロピル - アゾジカルボキシレート (60 μL, 0.31 mmol) を 1 滴ずつ加えた。添加終了後、0 でもう 0.5 時間、次いで室温で 12 時間継続して攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (108 mg, 80%) を得た。

【 1 3 6 3 】

20
 化合物 212 : (R) - 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール

【 1 3 6 4 】

【 化 3 6 7 】



【 1 3 6 5 】

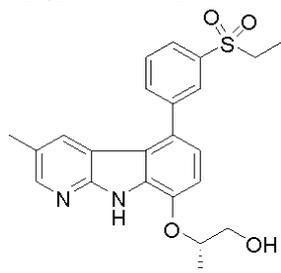
30
 化合物 211 (100 mg, 0.15 mmol) を THF (3 mL) 中に取り、TBAF (0.19 mL, 0.19 mmol, 1 M THF 溶液) と共に室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、NH₄Cl 水溶液およびブラインで洗浄した。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 (50 mg, 73%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm
 1.17 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 1.36 (d, J = 6.06 Hz, 3H)
 2.26 (s, 3H) 3.40 (q, J = 7.41 Hz, 2H) 3.63 - 3.72 (m, 2H) 4.63 (m, 1H) 4.90 (t, J = 6.19 Hz, 1H) 7.07 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.15 - 7.19 (m, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.85 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.97 - 7.99 (m, 2H) 8.07 - 8.10 (m, 1H) 8.27 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 11.82 (s, 1H); [M + H]⁺ C₂₃H₂₅N₂O₄S における計算値、425.2; 実測値、425.3。

【 1 3 6 6 】

40
 化合物 213 : (S) - 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール

【 1 3 6 7 】

【化368】



【1368】

化合物212の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物158から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.45$ Hz, 3H) 1.36 (d, $J = 6.06$ Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 3.40 (q, $J = 7.41$ Hz, 2H) 3.63 - 3.72 (m, 2H) 4.63 (m, 1H) 4.90 (t, $J = 6.19$ Hz, 1H) 7.07 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.15 - 7.19 (m, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.85 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.97 - 7.99 (m, 2H) 8.07 - 8.10 (m, 1H) 8.27 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 11.82 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、425.2; 実測値、425.3.

10

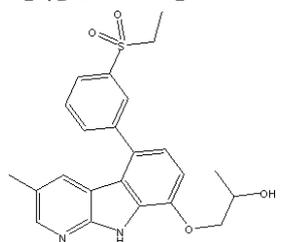
【1369】

化合物214: 1-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-2-オール

20

【1370】

【化369】



30

【1371】

化合物212の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物158から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) ppm 8.28 (s, 1H) 8.19 (m, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.87 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.26 (m, 2H) 4.31 (m, 2H) 4.10 (m, 1H) 3.30 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H) 2.40 (s, 3H) 1.40 (d, $J = 8$ Hz, 3H) 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). [M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、425; 実測値、425.

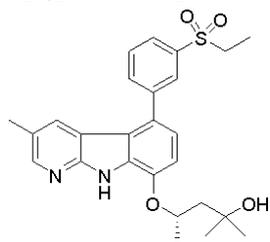
40

【1372】

化合物215: (S)-4-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-2-メチルペンタン-2-オール

【1373】

【化370】



【1374】

化合物212の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物158から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.16 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) 1.43 (s, 3H) 1.46 (s, 3H) 1.93 (d, $J = 5.81$ Hz, 2H) 2.26 (s, 3H) 3.41 (q, $J = 6.33$ Hz, 2H) 4.05 (m, 1H) 7.07 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.23 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.86 (t, $J = 7.58$ Hz, 1H) 8.00 (dd, $J = 7.71, 1.64$ Hz, 2H) 8.09 - 8.11 (m, 1H) 8.28 (s, 1H) 11.95 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、467.2; 実測値、467.3.

10

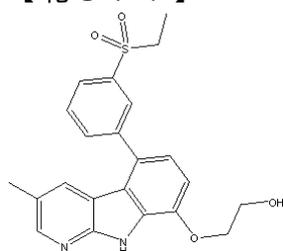
【1375】

化合物216: 2-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)エタノール

20

【1376】

【化371】



30

【1377】

化合物206の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物158および2-ブロモエタノールから表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.30 (s, 1H) 8.19 (m, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.00 (m, 2H) 7.87 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.26 (m, 2H) 4.38 (t, $J = 4$ Hz, 2H) 4.08 (t, $J = 4$ Hz, 2H) 3.30 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H) 2.41 (s, 3H) 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、411; 実測値、411.

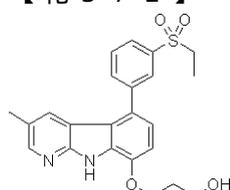
40

【1378】

化合物217: 3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-1-オール

【1379】

【化372】



50

【1380】

化合物206の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物158および3-プロモプロパノールから表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.18 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 2.01 (t, $J = 6.19$ Hz, 2H) 2.27 (s, 3H) 3.41 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 3.72 (q, $J = 5.98$ Hz, 2H) 4.30 (t, $J = 6.19$ Hz, 2H) 4.57 (t, $J = 5.18$ Hz, 1H) 7.06 - 7.17 (m, 2H) 7.55 (s, 1H) 7.85 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 8.00 (br. s., 1H) 7.98 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H) 8.08 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 11.99 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、425.15; 実測値、425.3

10

【1381】

化合物218: 3-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-メトキシ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-オール

【1382】

【化373】



20

【1383】

化合物200の調製で概説した合成順序と同様の合成順序を適用することによって、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.18 (t, $J = 7.45$ Hz, 3H) 3.42 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 4.05 (s, 3H) 7.15 - 7.19 (m, 1H) 7.21 - 7.25 (m, 1H) 7.62 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H) 7.88 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.98 - 8.03 (m, 2H) 8.06 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H) 8.44 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H) 12.47 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ における計算値、401; 実測値、401.2.

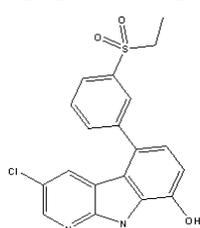
30

【1384】

化合物219: (3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-オール

【1385】

【化374】



40

【1386】

化合物158の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物218から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.35 (s, 1H) 8.15 (m, 1H) 8.07 (m, 1H) 7.97 (m, 1H) 7.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.23 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H) 7.16 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H) 4.44 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H) 3.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H) 3.43 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H) 3.03 (s, 6H) 2.41 (m, 2H) 1.

50

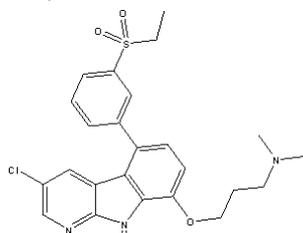
3 4 (t , J = 7 . 3 2 H z , 3 H) . [M + H] C _{2 4} H _{2 7} C l N ₃ O ₃ S における計算値、4 7 2 ; 実測値、4 7 2 .

【 1 3 8 7 】

化合物 2 2 0 : 3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン

【 1 3 8 8 】

【 化 3 7 5 】



10

【 1 3 8 9 】

化合物 2 0 6 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 2 1 9 から表題化合物を合成した。化合物 2 2 0 は黄色固体として単離した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e t h a n o l - d ₄) 8 . 3 5 (s , 1 H) 8 . 1 5 (m , 1 H) 8 . 0 7 (m , 1 H) 7 . 9 7 (m , 1 H) 7 . 8 8 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) 7 . 6 6 (s , 1 H) 7 . 2 3 (d , J = 8 . 3 6 H z , 1 H) 7 . 1 6 (d , J = 8 . 3 6 H z , 1 H) 4 . 4 4 (t , J = 5 . 8 H z , 2 H) 3 . 7 2 (t , J = 8 . 0 H z , 2 H) 3 . 4 3 (q , J = 7 . 3 2 H z , 2 H) 3 . 0 3 (s , 6 H) 2 . 4 1 (m , 2 H) 1 . 3 4 (t , J = 7 . 3 2 H z , 3 H) . [M + H] C _{2 4} H _{2 7} C l N ₃ O ₃ S における計算値、4 7 2 ; 実測値、4 7 2 .

20

【 1 3 9 0 】

化合物 8 8 の T F A 塩の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 2 2 0 のトリフルオロ酢酸塩を調製した。

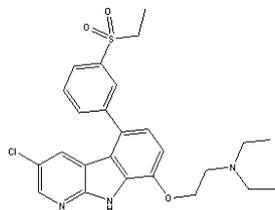
【 1 3 9 1 】

化合物 2 2 1 : 2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジエチルエタンアミン

30

【 1 3 9 2 】

【 化 3 7 6 】



【 1 3 9 3 】

化合物 2 0 6 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 2 1 9 から表題化合物を合成した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e t h a n o l - d ₄) 8 . 3 7 (s , 1 H) 8 . 1 5 (m , 1 H) 8 . 0 7 (m , 1 H) 7 . 9 7 (m , 1 H) 7 . 8 8 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) 7 . 6 7 (s , 1 H) 7 . 3 0 (d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H) 7 . 2 0 (d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H) 4 . 6 7 (t , J = 4 . 0 H z , 2 H) 3 . 8 0 (t , J = 4 . 0 H z , 2 H) 3 . 5 1 (m , 4 H) 3 . 4 1 (q , J = 8 . 0 H z , 2 H) 1 . 4 5 (t , J = 7 . 3 6 H z , 6 H) 1 . 3 3 (t , J = 8 . 0 H z , 3 H) . [M + H] C _{2 5} H _{2 9} C l N ₃ O ₃ S における計算値、4 8 6 ; 実測値、4 8 6 .

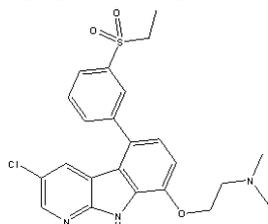
40

【 1 3 9 4 】

化合物 2 2 2 : 2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H -

50

ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン
【1395】
【化377】



【1396】

化合物206の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物219および2-プロモ-N,N'-ジメチルエタンアミンから表題化合物を調製した。化合物222は淡黄色固体として単離した。¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄)

8.40(s, 1H) 8.14(m, 1H) 8.10(m, 1H) 8.00(m, 1H) 7.89(t, J=8.0Hz, 1H) 7.69(s, 1H) 7.28(d, J=8.08Hz, 1H) 7.20(d, J=8.08Hz, 1H) 4.68(t, J=5.0Hz, 2H) 3.80(t, J=5.0Hz, 2H) 3.43(q, J=7.32Hz, 2H) 3.13(s, 6H) 1.33(t, J=7.32Hz, 3H). [M+H]⁺ C₂₃H₂₅ClN₃O₃Sにおける計算値、458; 実測値、458.

【1397】

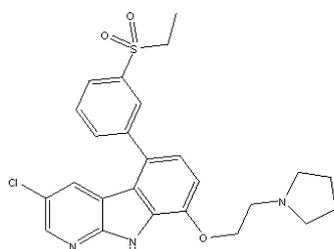
化合物88のTFA塩の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物222のトリフルオロ酢酸塩を調製した。

【1398】

化合物223: 3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1399】

【化378】



【1400】

化合物206の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物219から表題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄)

8.40(s, 1H) 8.13(m, 1H) 8.10(m, 1H) 7.98(m, 1H) 7.90(t, J=8.0Hz, 1H) 7.89(s, 1H) 7.28(d, J=8.32Hz, 1H) 7.20(d, J=8.32Hz, 1H) 4.65(t, J=5.0Hz, 2H) 3.87(t, J=5.0Hz, 2H) 3.40(q, J=7.32Hz, 2H) 3.25(br, 4H) 2.25(br, 4H) 1.33(t, J=7.32Hz, 3H). [M+H]⁺ C₂₅H₂₇ClN₃O₃Sにおける計算値、484; 実測値、484.

【1401】

化合物224: 3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1402】

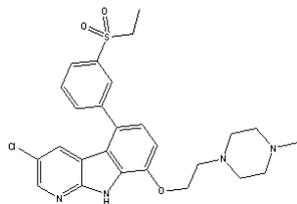
10

20

30

40

【化 3 7 9】



【1 4 0 3】

化合物 2 0 6 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 2 1 9 から表題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.47 (s, 1H) 7.90 (m, 3H) 7.88 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.28 (d, $J = 8.08\text{ Hz}$, 1H) 7.20 (d, $J = 8.08\text{ Hz}$, 1H) 4.46 (t, $J = 5.0\text{ Hz}$, 2H) 3.75 - 3.0 (m, br, 10H) 2.80 (s, 3H) 1.18 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 3H).

[M + H] $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ における計算値、513; 実測値、513.

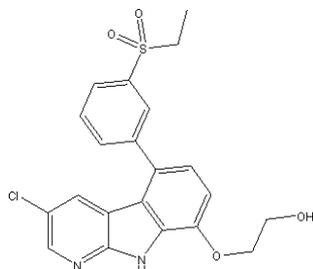
10

【1 4 0 4】

化合物 2 2 5 : 2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 9 H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 8 - イルオキシ)エタノール

【1 4 0 5】

【化 3 8 0】



20

【1 4 0 6】

化合物 2 1 6 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 2 1 9 から表題化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) 8.39 (s, 1H) 8.14 (m, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.87 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H) 7.71 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H) 7.21 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H) 7.16 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H) 4.36 (t, $J = 4\text{ Hz}$, 2H) 4.07 (t, $J = 4\text{ Hz}$, 2H) 3.30 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H) 1.31 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H). [M + H] $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、431; 実測値、431.

30

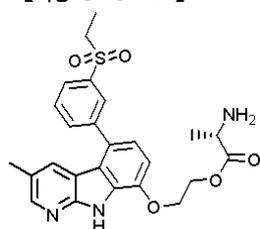
【1 4 0 7】

化合物 2 2 6 : (S) - 2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 8 - イルオキシ)エチル 2 - アミノプロパノエート

40

【1 4 0 8】

【化 3 8 1】



【1 4 0 9】

化合物 6 5 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 2 1 6

50

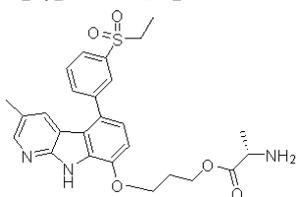
から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) ppm
 1.18 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.40 (d, $J = 7.33$ Hz, 3H)
 2.27 (s, 3H) 3.42 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 4.20 (d, $J = 5.05$ Hz, 1H)
 4.53 (t, $J = 4.42$ Hz, 2H) 4.58 - 4.69 (m, 2H)
 7.12 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.23 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H)
 7.55 (s, 1H) 7.87 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H) 8.00 (dd, $J = 12.63, 7.58$ Hz, 2H)
 8.08 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.33 (br. s., 2H) 11.95 (s, 1H) [M+H]
 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ における計算値、482; 実測値、482.

【1410】

化合物227: (S)-3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル 2-アミノプロパノエート

【1411】

【化382】



【1412】

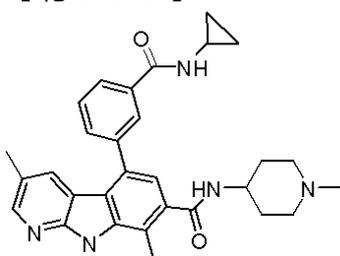
化合物65の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物217から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm
 1.17 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.39 (d, $J = 7.07$ Hz, 3H)
 2.20 - 2.24 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 4.14 (m, 1H)
 4.32 (t, $J = 5.68$ Hz, 2H) 4.54 - 4.58 (m., 2H) 7.08 - 7.11 (m, 1H)
 7.12 - 7.16 (m, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.85 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H)
 7.98 (dd, $J = 10.23, 8.46$ Hz, 2H) 8.06 (s, 1H) 8.28 (br. s., 3H) 12.07 (s, 1H); [M+H]
 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ における計算値、496.2.; 実測値、496.4.

【1413】

化合物228: 5-(3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1414】

【化383】



【1415】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、5-クロロ-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミドおよび3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニルボロン酸から、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm
 0.77 - 0.82 (m, 4H) 1.53 (qd, $J = 11.66, 3.41$

10

20

30

40

50

Hz, 2H) 1.79 - 1.82 (m, 3H) 1.95 (t, J = 10.86 Hz, 2H) 2.15 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.59 (s, 3H) 2.74 (d, J = 11.12 Hz, 2H) 3.75 (m, 1H) 6.98 (s, 1H) 7.27 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.49 (t, J = 7.96 Hz, 1H) 7.69 (d, J = 2.02 Hz, 2H) 7.91 (s, 1H) 8.25 - 8.30 (m, 2H) 10.37 (s, 1H) 11.92 (br. s., 1H); [M+H]⁺ C₃₀H₃₃N₅O₂における計算値、496.3; 実測値、496.4.

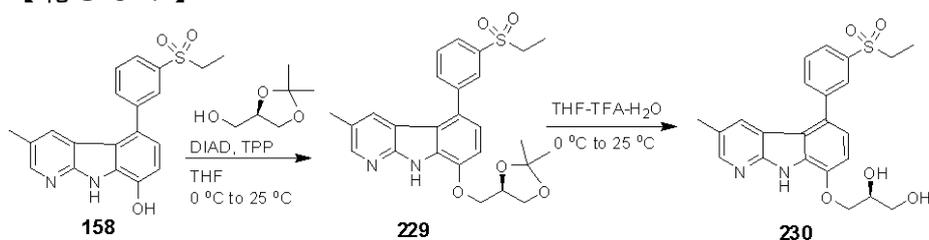
【1416】

化合物229: (R)-8-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ-5-(3-エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

10

【1417】

【化384】



【1418】

20

攪拌した、化合物158 (160 mg, 0.44 mmol) の無水THF (2.5 mL) 溶液に、(R)-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール (82 μL, 0.66 mmol) およびトリフェニルホスフィン (173 mg, 0.66 mmol) を順に加えた。反応混合物を0 に冷却し、それにジイソプロピル-アゾジカルボキシレート (128 μL, 0.66 mmol) を1滴ずつ加えた。添加終了後、さらに0 で0.5時間、次いで室温で12時間継続して攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (148 mg, 70%) を得た。[M+H]⁺ C₂₆H₂₈N₂O₅Sにおける計算値、481.1; 実測値、481.3.

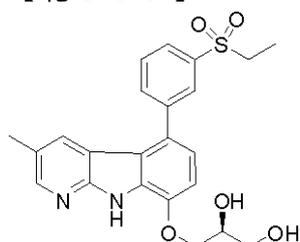
【1419】

30

化合物230: (S)-3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-1,2-ジオール

【1420】

【化385】



40

【1421】

化合物229 (120 mg, 0.25 mmol) をTHF-TFA-H₂O (3:1:1, 5 mL) の混合物中に取り、室温で6時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、精製して表題化合物を与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.41 (q, J = 7.41 Hz, 2H) 3.60 (t, J = 5.81 Hz, 2H) 3.96 (m, 1H) 4.11 (dd, J = 9.60, 6.06 Hz, 1H) 4

50

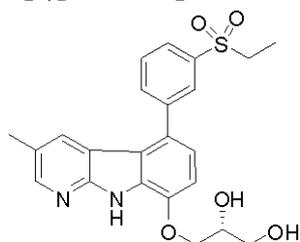
. 27 (dd, J = 9.60, 4.29 Hz, 1H) 4.73 (t, J = 5.68 Hz, 1H) 4.99 (d, J = 5.31 Hz, 1H) 7.07 - 7.15 (m, 2H) 7.57 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.85 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.97 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 7.99 (m, 1H) 8.09 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.28 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 11.93 (s, 1H); [M+H] C₂₃H₂₅N₂O₅Sにおける計算値、441.1; 実測値、441.3.

【1422】

化合物231: (R)-3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-1,2-ジオール

【1423】

【化386】



10

20

【1424】

化合物230の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、化合物158から表題化合物を調製した。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.41 (q, J = 7.41 Hz, 2H) 3.60 (t, J = 5.81 Hz, 2H) 3.96 (m, 1H) 4.11 (dd, J = 9.60, 6.06 Hz, 1H) 4.27 (dd, J = 9.60, 4.29 Hz, 1H) 4.73 (t, J = 5.68 Hz, 1H) 4.99 (d, J = 5.31 Hz, 1H) 7.07 - 7.15 (m, 2H) 7.57 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.85 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.97 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 7.99 (m, 1H) 8.09 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.28 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 11.93 (s, 1H); [M+H] C₂₃H₂₅N₂O₅Sにおける計算値、441.1; 実測値、441.4.

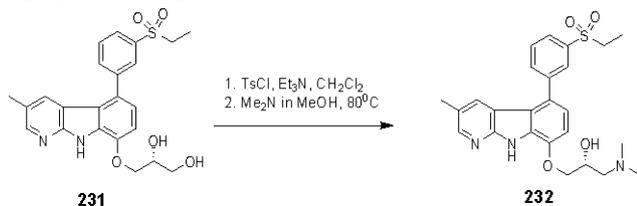
30

【1425】

化合物232: (R)-1-(ジメチルアミノ)-3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-2-オール

【1426】

【化387】



40

【1427】

化合物231 (75 mg, 0.17 mmol)のDMFおよびCH₂Cl₂ (5 mL, 2:3)混合溶液にトリエチルアミン (5 μL, 0.34 mmol)および塩化p-トルエンスルホニル (50 mg, 0.26 mmol)を0 で順に加えた。反応温度をゆっくり室温に上げ、12時間攪拌した。反応物をCH₂Cl₂で希釈し、有機相をNH₄Clおよびブライン溶液で続けて洗浄した。溶媒をNa₂SO₄で乾燥し、真空下で除去した

50

。残渣の塊を直接次の工程に用いた。

【1428】

粗製の塊を1 mLのMeOHに取り、封管中、80℃6時間、0.5 mLのジメチルアミンで処理した。溶媒を除去し、分取HPLCによる精製に直接付して、表題化合物(22 mg, 2工程で27%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)

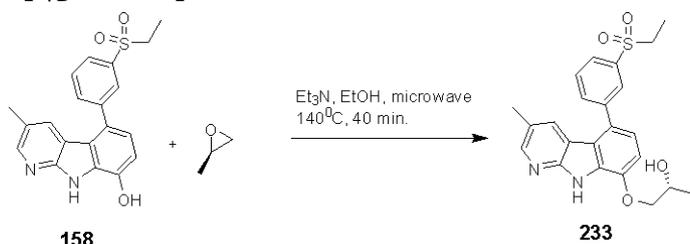
ppm 1.17(t, J=7.45 Hz, 3H) 2.26(s, 3H) 2.32(s, 6H) 2.66-2.73(m, 2H) 4.05-4.16(m, 2H) 4.25(dd, J=9.09, 3.28 Hz, 1H) 7.07-7.16(m, 2H) 7.57(s, 1H) 7.85(t, J=7.71 Hz, 1H) 7.98(dt, J=7.77, 1.80 Hz, 2H) 8.09(s, 1H) 8.29(d, J=1.77 Hz, 1H) 12.02(s, 1H); [M+H]⁺ C₂₅H₃₀N₃O₄Sにおける計算値、468.2; 実測値、468.3.

【1429】

化合物233: (R)-1-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-2-オール

【1430】

【化388】



158

233

【1431】

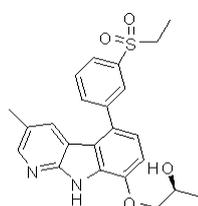
5 mLのマイクロウェーブバイアルに、化合物158(200 mg, 0.545 mmol)、(R)-2-メチルオキシラン(191 μL, 2.72 mmol)、トリエチルアミン(8 μL, 0.054 mmol)および2 mLのEtOHを入れた。マイクロ波反応装置中、反応混合物を140℃で40分間加熱した。真空中で溶媒を除去し、残渣を分取HPLCで精製して、表題化合物(46 mg, 20%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17(t, J=7.33 Hz, 3H) 1.25(d, J=6.06 Hz, 3H) 2.27(s, 3H) 3.41(q, J=7.33 Hz, 2H) 3.94(m, 1H) 4.09-4.16(m, 2H) 4.97(d, J=4.04 Hz, 1H) 7.07-7.14(m, 2H) 7.57(s, 1H) 7.85(t, J=7.71 Hz, 1H) 7.96-8.00(m, 2H) 8.09(s, 1H) 8.28(d, J=1.52 Hz, 1H) 11.94(s, 1H); [M+H]⁺ C₂₃H₂₅N₂O₄Sにおける計算値、425.2; 実測値、425.3.

【1432】

化合物234: (S)-1-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-2-オール

【1433】

【化389】



【1434】

10

20

30

40

50

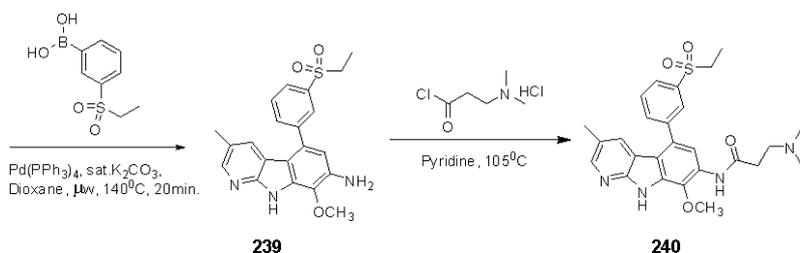
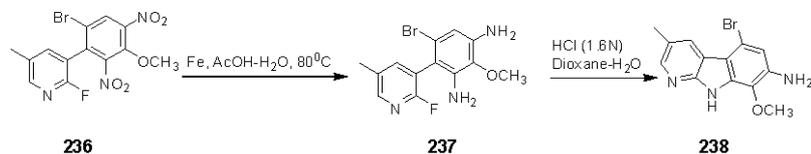
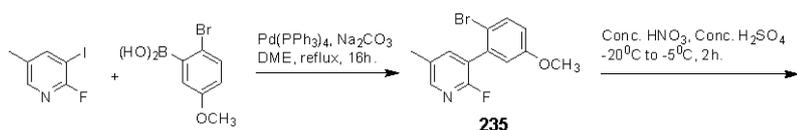
化合物 233 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、化合物 158 から表題化合物を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.25 (d, $J = 6.06$ Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.41 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 3.94 (m, 1H) 4.09 - 4.16 (m, 2H) 4.97 (d, $J = 4.04$ Hz, 1H) 7.07 - 7.14 (m, 2H) 7.57 (s, 1H) 7.85 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.96 - 8.00 (m, 2H) 8.09 (s, 1H) 8.28 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H) 11.94 (s, 1H); $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ における計算値、425.2; 実測値、425.3.

【1435】

化合物 235 : 3 - 2 (- プロモ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - ピリジン

【1436】

【化390】



【1437】

2 - フルオロ - 3 - ヨード - 5 - メチルピリジン (4.65 g, 19.6 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.26 g, 1.96 mmol) の混合物の DME (200 mL) 溶液に、2 - プロモ - 5 - メトキシフェニルボロン酸 (4.99 g, 21.6 mmol) の EtOH (15 mL) 溶液を加えた。上記混合物に、 Na_2CO_3 水溶液 (3 M, 39.2 mL) を加え、混合物を還流しながら 16 時間加熱した。該溶液をセライトベッドを通して濾過し、濃縮して、残りの水相をエーテルで抽出し、水、5% NaOH 水溶液、10% HCl 水溶液、 NaHCO_3 飽和水溶液およびブラインで連続して洗浄した。有機相を乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (5.3 g, 91%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.34 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 6.99 (dd, $J = 8.72$, 3.16 Hz, 1H) 7.02 - 7.04 (m, 1H) 7.64 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H) 7.76 (dd, $J = 9.47$, 1.89 Hz, 1H) 8.11 (s, 1H). $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}$ における計算値、296.0; 実測値、296.2.

【1438】

化合物 236 : 3 - (6 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 , 4 - ジニトロフェニル) - 2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン

【1439】

10

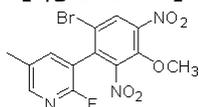
20

30

40

50

【化391】



【1440】

化合物235 (2.0 g, 6.75 mmol) を濃 HNO₃ (90%) および濃 H₂SO₄ (95-98%) の混合物 (20 mL, 2:3) に -20 で加えた。反応物を徐々に -5 に加温し、さらに1.5時間攪拌した。粗製混合物を氷水に注ぎ、固体の沈殿を濾過して回収し、水で十分に洗浄し、真空下で乾燥して表題化合物 (2.08 g, 80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.34 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 7.87 (dd, J = 9.22, 2.15 Hz, 1H) 8.27 (s, 1H) 8.78 (s, 1H)。 [M+H]⁺ C₁₃H₁₀BrFN₃O₅ における計算値、385.97; 実測値、386.2。

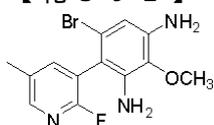
10

【1441】

化合物237: 5-4-(2-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-メトキシベンゼン-1,3-ジアミン

【1442】

【化392】



【1443】

AcOH-H₂O (8 mL, 3:1) 中の化合物236 (1.02 g, 2.65 mmol) に、80 で鉄粉末 (1.48 g, 26.5 mmol) を加え、2.0時間攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣をCH₂Cl₂中に溶解し、NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (830 mg, 96%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.30 (s, 2H) 3.59 (s, 2H) 4.46 (s, 2H) 5.09 (s, 2H) 6.34 (s, 1H) 7.56 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)。 [M+H]⁺ C₁₃H₁₄BrFN₃O における計算値、326.02; 実測値、326.2。

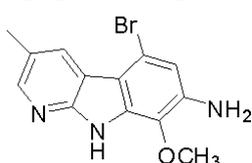
30

【1444】

化合物238: 5-プロモ-8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-アミン

【1445】

【化393】



【1446】

化合物237 (5.0 g, 15.32 mmol) をジオキサン-H₂O (100 mL, 1:4) の混合物中に取り、それにHCl水溶液 (9.6 mL, 水中1.6 N) を加えた。反応混合物を6時間還流しながら加熱した (heated reflux)。反応物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (4.2 g, 89%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.41 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.36 (s, 2H) 6.81 (s, 1H) 8.12 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 8.33 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 11.65 (s, 1H); [M+H]⁺ C₁₃H₁₃BrN₃O における計

40

50

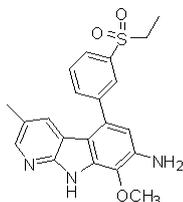
算値、306.02；実測値、306.2。

【1447】

化合物239：(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-アミン

【1448】

【化394】



10

【1449】

15 mLのマイクロウェーブバイアルを、化合物238(500 mg, 1.63 mmol)、3-(エチルスルホニル)フェニル硼酸(419 mg, 1.96 mmol)およびPd(PPh₃)₄(188 mg, 0.16 mmol)で充填した。該混合物に、ジオキサン(5 mL)および飽和K₂CO₃水溶液(2.5 mL)を加えた。反応混合物をマイクロ波反応装置中、140℃で20分間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(528 mg, 82%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16(t, J=7.33 Hz, 3H) 2.20(s, 3H) 3.83(s, 3H) 5.29(s, 2H) 6.57(s, 1H) 7.27(d, J=2.24 Hz, 1H) 7.83(t, J=7.58 Hz, 1H) 7.94(d, J=3.28 Hz, 1H) 7.98(d, J=7.33 Hz, 1H) 8.02-8.05(m, 2H) 11.59(s, 1H); [M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₃O₄Sにおける計算値、396.2；実測値、396.3。

20

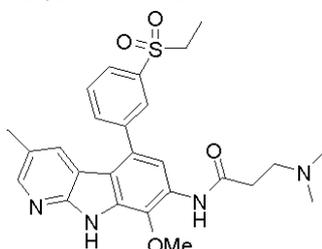
【1450】

化合物240：3-(ジメチルアミノ)-N-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)プロパンアミド

30

【1451】

【化395】



40

【1452】

化合物239(150 mg, 0.38 mmol)のピリジン(2.0 mL)懸濁液に、塩化3-(ジメチルアミノ)プロパン(71 mg, 0.38 mmol)を加え、反応混合物を105℃で5時間加熱し、NH₄Cl水溶液でクエンチした。有機物をCH₂Cl₂(10% EtOHを含む)で抽出し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮し、分取HPLCで精製して、表題化合物(103 mg, 55%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.16(t, J=7.33 Hz, 3H) 2.24(s, 3H) 2.33(s, 6H) 2.56(t, J=5.81 Hz, 2H) 2.62(t, J=5.31 Hz, 2H) 3.41(q, J=7.33 Hz, 2H) 3.93(s, 3H) 7.41(d, J=1.26 Hz, 1H) 7.87(t, J=7.71 Hz, 1H) 7.93-7.97(m, 1H)

50

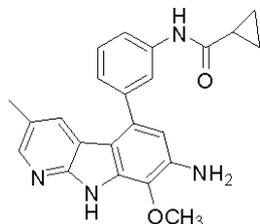
8.03 (d, J = 8.84 Hz, 1H) 8.06 (s, 2H) 8.22 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 10.99 (br. s., 1H) 12.07 (s, 1H); [M + H]⁺ C₂₆H₃₁N₄O₄Sにおける計算値、495.2; 実測値、495.4.

【1453】

化合物241: N-(3-(7-アミノ-8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)フェニル)-シクロプロパンカルボキサミド

【1454】

【化396】



10

【1455】

化合物239の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物238から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.77-0.81 (m, 4H) 1.79 (p, J = 6.06 Hz, 1H) 2.20 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.21 (s, 2H) 6.48 (s, 1H) 7.18 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.45-7.41 (m, 2H) 7.63 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.83 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 10.31 (s, 1H) 11.47 (s, 1H); [M + H]⁺ C₂₃H₂₂N₄O₂における計算値、387.17; 実測値、387.13.

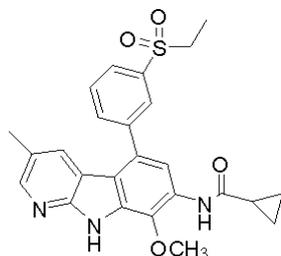
20

【1456】

化合物242: N-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)-シクロプロパンカルボキサミド

【1457】

【化397】



30

【1458】

化合物240の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物239から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.82 (br. s., 4H) 1.16 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.17 (m, 1H) 2.25 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 7.44 (br. s., 1H) 7.78 (br. s., 1H) 7.87 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.96 (d, J = 3.28 Hz, 1H) 8.01 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 8.07 (br. s., 1H) 8.23 (br. s., 1H) 9.88 (br. s., 1H) 12.07 (br. s., 1H); [M + H]⁺ C₂₅H₂₆N₃O₄Sにおける計算値、464.2; 実測値、464.3.

40

【1459】

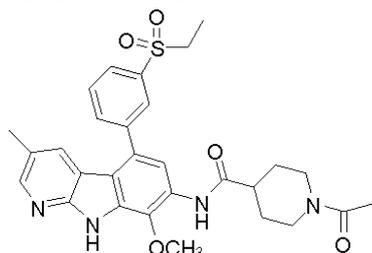
化合物243: 1-アセチル-N-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)ピペリジン-

50

4 - カルボキサミド

【 1 4 6 0 】

【 化 3 9 8 】



10

【 1 4 6 1 】

化合物 2 4 0 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 2 3 9 から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

ppm 1.16 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.45 (qd, $J = 12.25$, 3.92 Hz, 1H) 1.60 (qd, $J = 12.08$, 3.92 Hz, 1H) 1.86 (t, $J = 12.13$ Hz, 1H) 1.85 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 2.01 (s, 3H) 2.25 (s, 3H) 2.57 - 2.65 (m, 1H) 2.87 (m, 1H) 3.08 (t, $J = 13.89$ Hz, 1H) 3.41 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 3.88 (d, $J = 13.89$ Hz, 1H) 3.93 (s, 3H) 4.42 (d, $J = 13.39$ Hz, 1H) 7.44 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.87 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.96 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H) 8.02 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H) 8.06 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H) 8.24 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 9.62 (s, 1H) 12.09 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ における計算値、549.2; 実測値、549.4.3.

20

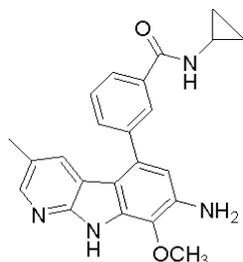
【 1 4 6 2 】

化合物 2 4 4 : 3 - (7 - アミノ - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド

【 1 4 6 3 】

【 化 3 9 9 】

30



【 1 4 6 4 】

化合物 2 3 9 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 2 3 8 から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

ppm 0.77 - 0.80 (m, 4H) 1.79 (m, 1H) 2.20 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.21 (s, 2H) 6.48 (s, 1H) 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 2H) 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.83 (br. s, 1H) 8.00 (br. s, 1H) 10.31 (s, 1H) 11.47 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ における計算値、387.2; 実測値、387.4.

40

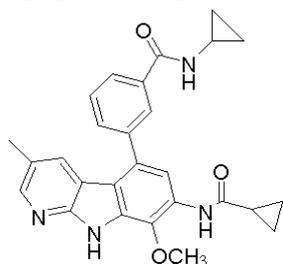
【 1 4 6 5 】

化合物 2 4 5 : 3 - (7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 5 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド

50

【 1 4 6 6 】

【 化 4 0 0 】



【 1 4 6 7 】

化合物 240 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 244 から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.53 - 0.57 (m, 2H) 0.68 - 0.71 (m, 2H) 0.81 (br. m, 4H) 2.17 (m, 1H) 2.23 (s, 3H) 2.87 (m, 1H) 3.94 (s, 3H) 7.40 (s, 1H) 7.63 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.72 - 7.71 (m, 2H) 7.94 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.21 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 8.54 (d, $J = 4.04$ Hz, 1H) 9.84 (s, 1H) 12.00 (s, 1H); [M+H] $^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ における計算値、455.2; 実測値、455.4.

10

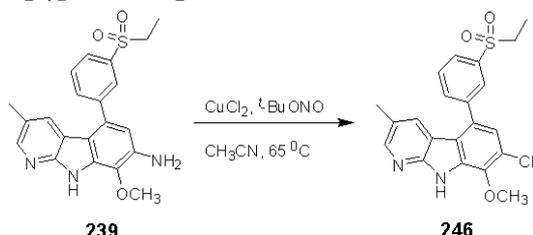
【 1 4 6 8 】

化合物 246 : 7 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

20

【 1 4 6 9 】

【 化 4 0 1 】



239

246

30

【 1 4 7 0 】

化合物 239 (19.0 mg, 0.05 mmol) の CH_3CN (1 mL) 懸濁液に、 CuCl_2 (9.7 mg, 0.072 mmol) および $t\text{-BuONO}$ (12.6 mL, 0.096 mmol) を取った。反応混合物を 65 で 30 分間加熱し、 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。有機物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 (4.2 mg, 21%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, Acetone) ppm 1.16 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 7.24 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.88 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 8.01 (dt, $J = 1.26, 8.02$ Hz, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 12.38 (s, 1H); [M+H] $^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3$ における計算値、415.1; 実測値、415.3.

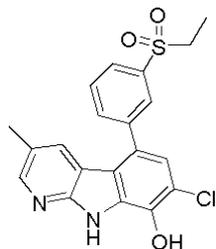
40

【 1 4 7 1 】

化合物 247 : 7 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - オール

【 1 4 7 2 】

【化 4 0 2】



【 1 4 7 3】

化合物 1 5 8 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 2 4 6 から表題化合物を調製した。

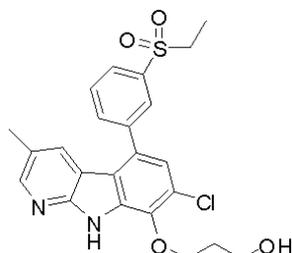
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.16 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 2.25 (s, 3H) 3.41 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H) 7.23 (s, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.87 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 8.03 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 12.27 (br. s., 1H); [M+H]⁺ C₂₀H₁₇ClN₂O₃S における計算値、401.1; 実測値、401.3.

【 1 4 7 4】

化合物 2 4 8 : 3 - (7 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール

【 1 4 7 5】

【化 4 0 3】



【 1 4 7 6】

化合物 2 0 6 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 2 4 7 および 3 - プロモプロパン - 1 - オールから表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.16 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.99 - 2.06 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 3.41 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H) 3.71 (br. s., 2H) 4.26 (t, $J = 6.44$ Hz, 2H) 4.81 (br. s., 1H) 7.23 (s, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.87 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 8.03 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 12.27 (br. s., 1H); [M+H]⁺ C₂₃H₂₄ClN₂O₄S における計算値、459.1; 実測値、459.3.

【 1 4 7 7】

化合物 2 4 9 : tert - ブチル 5 - プロモ - 7 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 9 - カルボン酸

【 1 4 7 8】

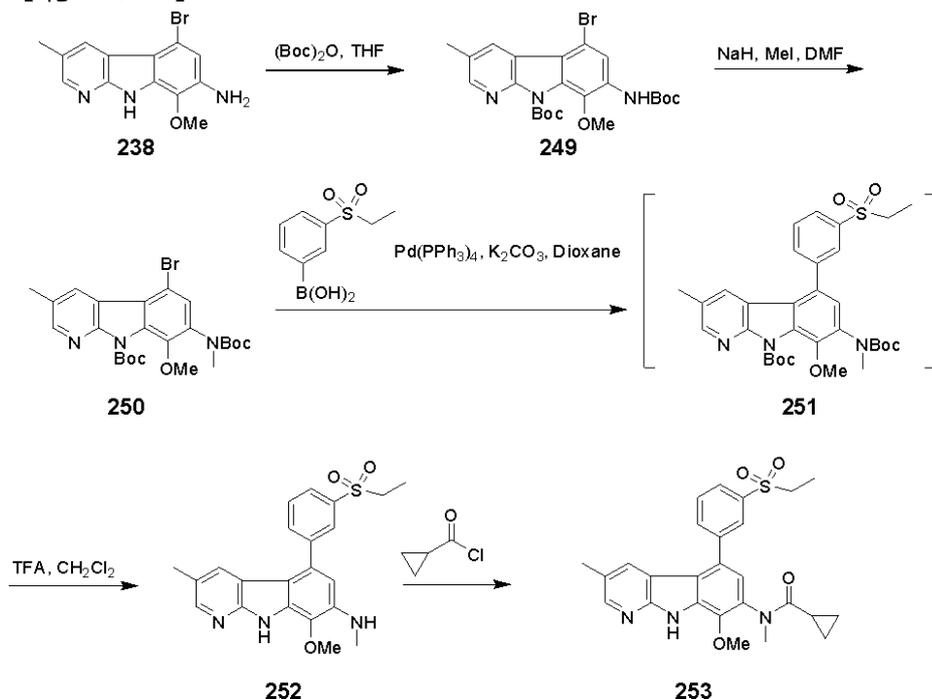
10

20

30

40

【化 4 0 4】



10

【 1 4 7 9】

20

化合物 238 (660 mg, 2.15 mmol) の CH_2Cl_2 - THF (4 mL, 1 : 1) 混合物の溶液に、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.24 mL, 5.38 mmol) を加え、封管中、混合物を温度 50 で 24 時間加熱した。真空下で溶媒を除去し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、化合物 249 (762 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.49 (s, 9H) 1.62 (s, 9H) 2.48 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 7.91 (s, 1H) 3.74 (s, 3H) 8.38 (dd, $J = 1.5, 4.0$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 1.5, 4.0$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_5$ における計算値、506.12; 実測値、506.3.

30

【 1 4 8 0】

化合物 250 : tert - ブチル 5 - ブロモ - 7 - (tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 9 - カルボン酸

【 1 4 8 1】

【化 4 0 5】



40

【 1 4 8 2】

化合物 249 (610 mg, 1.2 mmol) の乾燥 DMF (3 mL) 溶液に、0 で NaH (60 mg, 1.51 mmol) を加え、混合物を 20 分間攪拌した。この氷冷反応混合物に、MeI (0.72 mL, 1.44 mmol, 2 M 溶液) を加え、さらに 0 で 30 分間攪拌した。温度をゆっくり室温に上げ、更に 1 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、エーテルで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、最後にフラッシュクロマトグラフィーで精製 (purified flash) して、化合物 250 (468 mg, 75%) を与えた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

ppm 1.35 (s, 9H) 1.63 (s, 9H) 3.20 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 7.52 (s, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.68 (s, 1H)

50

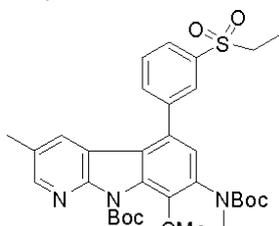
) . [M + H] $C_{24}H_{31}BrN_3O_5$ における計算値、520.14 ; 実測値、520.3 .

【1483】

化合物251 : 7 - (tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 9 - カルボン酸 tert - ブチル

【1484】

【化406】



10

【1485】

5 mL のマイクロウェーブバイアルに化合物250 (520 mg , 1.0 mmol) 、 3 - (エチルスルホニル) フェニルボロン酸 (321 mg , 1.5 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (116 mg , 0.10 mmol) を充填した。混合物にジオキサソ (2 mL) および飽和 K₂CO₃ 水溶液 (1 mL) を加えた。マイクロ波反応装置中、反応混合物を140 で20分間加熱した。反応物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗淨した。有機抽出物を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮し、粗精製化合物251のBocの脱保護反応に付した。

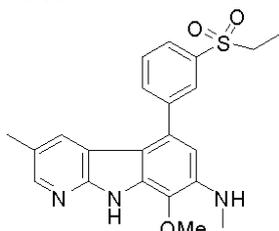
20

【1486】

化合物252 : 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - N , 3 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - アミン

【1487】

【化407】



30

【1488】

前工程 (化合物251) からの粗製残渣を3 mL の CH₂Cl₂ に溶解し、それに0.2 mL のアニソールおよび1 mL のTFAを順に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣を飽和NaHCO₃水溶液で塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗淨し、Na₂SO₄で乾燥し、最後にフラッシュクロマトグラフィーで精製して、化合物252 (2工程で287 mg , 70%) を提供した。

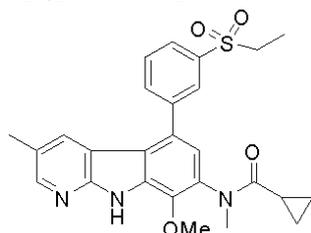
【1489】

化合物253 : N - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - イル) - N - メチルシクロプロパンカルボキサミド

40

【1490】

【化408】



【1491】

化合物252 (150 mg, 0.37 mmol) の乾燥THF (3 mL) 溶液に、塩化シクロプロピルカルボニル (34 μ L, 0.37 mmol) を0 で加えた。温度をゆっくり室温に上げ、更に1時間攪拌した。反応物をNaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、最後に分取HPLCで精製して、化合物253 (132 mg, 75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.63 (br. d, J = 8.1 Hz, 2H) 0.80 (br. s., 2H) 1.18 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 1.48 (td, J = 8.02, 3.92 Hz, 1H) 2.27 (s, 3H) 3.26 (s, 3H) 3.41 (q, J = 7.45 Hz, 2H) 3.98 (s, 3H) 7.17 (s, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.88 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.04 (d, J = 8.08 Hz, 2H) 8.14 (s, 1H) 8.31 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 12.31 (s, 1H); [M+H]⁺ C₂₆H₂₈N₃O₄Sにおける計算値、478.2; 実測値、478.3.

10

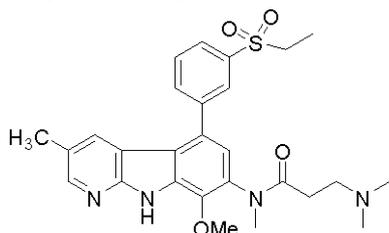
20

【1492】

化合物254: 3-(ジメチルアミノ)-N-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)-N-メチルプロパンアミド

【1493】

【化409】



30

【1494】

化合物240の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物252から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.02 (br. s., 6H) 2.19 - 2.33 (m, 7H) 3.26 (s, 3H) 3.96 (s, 3H) 7.14 (s, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.88 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.03 (d, J = 8.08 Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.32 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 12.31 (s, 1H); [M+H]⁺ C₂₇H₃₃N₄O₄Sにおける計算値、509.2; 実測値、509.3.

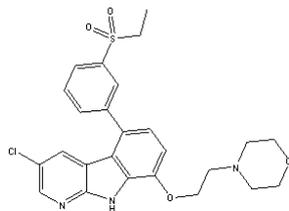
40

【1495】

化合物255: 4-(2-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)モルホリン

【1496】

【化 4 1 0】



【 1 4 9 7】

化合物 206 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 219 から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.12 (s, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.92 (m, 1H) 7.74 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.09 (m, 1H) 7.02 (m, 1H) 6.84 (s, 1H) 4.40 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H) 4.11 (br. m, 4H) 3.80 (br. m, 4H) 3.55 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H) 3.30 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H) 1.27 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H). [M+H] $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ における計算値、500; 実測値、500.

10

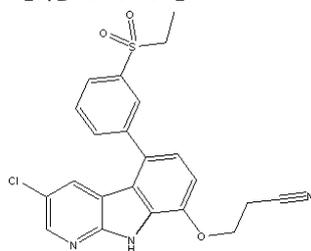
【 1 4 9 8】

化合物 256 : 3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロパンニトリル

20

【 1 4 9 9】

【化 4 1 1】



【 1 5 0 0】

化合物 206 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 219 から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.39 (d, $J = 2.24$ Hz, 1H) 8.08 (m, 1H) 8.06 (m, 1H) 7.92 (m, 1H) 7.84 (t, $J = 7.56$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J = 2.24$ Hz, 1H) 7.08 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.06 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 5.13 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H) 3.30 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H) 3.13 (t, $J = 6.84$ Hz, 2H) 1.27 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H). [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、440; 実測値、440.

30

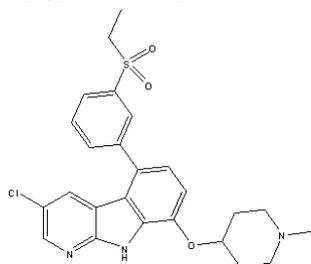
【 1 5 0 1】

化合物 257 : 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 8 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

40

【 1 5 0 2】

【化 4 1 2】



【 1 5 0 3】

化合物 206 の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物 219 から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.44 (br, 2H) 8.15 (s, 1H) 8.05 (m, 2H) 7.90 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.30 (s, 1H) 4.76 (br, 1H) 3.56 (m, br, 2H) 3.33 (m, 4H) 3.12 (s, 3H) 2.80 (m, 2H) 1.30 (m, 5H). [M+H] $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、484; 実測値、484.

10

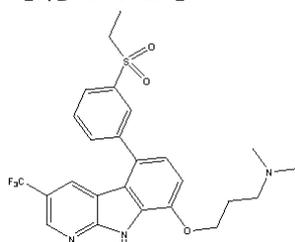
【 1 5 0 4】

化合物 258: 3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン

20

【 1 5 0 5】

【化 4 1 3】



【 1 5 0 6】

化合物 200 の調製で概説した合成順序と同様の合成順序を適用することによって、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.72 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.10 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H) 7.28 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.23 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 4.44 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H) 3.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H) 3.43 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H) 3.03 (s, 6H) 2.41 (m, 2H) 1.34 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H). [M+H] $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ における計算値、506; 実測値、506.

30

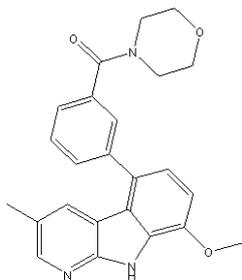
【 1 5 0 7】

化合物 259: (3-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン

40

【 1 5 0 8】

【化 4 1 4】



【1509】

10

化合物157の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物156から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.30 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 7.73 (m, 2H) 7.69 (m, 2H) 7.34 (d, $J = 8.32$ Hz, 1H) 7.29 (d, $J = 8.32$ Hz, 1H) 4.14 (s, 3H) 3.63 - 3.85 (m, 8H) 2.44 (s, 3H). [M+H] $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ における計算値、402; 実測値、402.

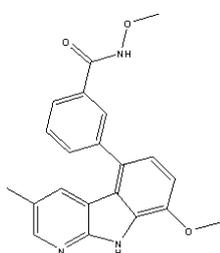
【1510】

化合物260: N-メトキシ-3-(8-メトキシ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンズアミド

【1511】

20

【化 4 1 5】



【1512】

30

化合物157の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物156から表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.24 (s, 1H) 8.08 (m, 1H) 8.03 (m, 1H) 7.90 (m, 1H) 7.84 (m, 1H) 7.68 (t, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.21 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.18 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 4.11 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 2.35 (s, 3H). [M+H] $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ における計算値、362; 実測値、362.

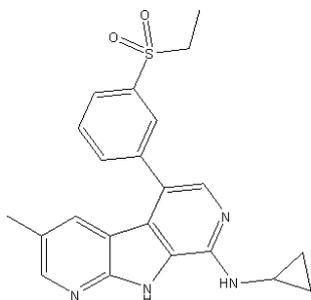
【1513】

化合物261: 5-(3-エタンシルホニル-フェニル)-8-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-9H-ジピリド[2,3-b; 4',3'-d]ピロール

【1514】

40

【化 4 1 6】



【1515】

50

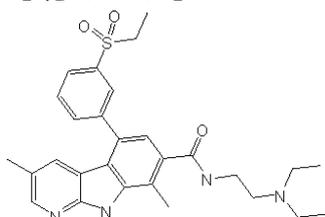
化合物 52 の調製で概説した手順において、シクロプロパンアミンを用いることで、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 8.35 (s, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.02 (m, 2H) 7.83 (m, 3H) 3.43 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H) 3.0 (m, 1H) 2.37 (s, 3H) 1.31 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H) 0.93 (m, 2H) 0.67 (m, 2H). [M+H] $^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ における計算値、407; 実測値、407.

【1516】

化合物 262: N-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1517】

【化417】



【1518】

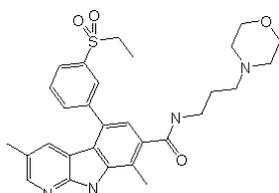
化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。ESI-MS: m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ における計算値、506.2; 実測値、507.4 [M+H] $^+$

【1519】

化合物 263: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(3-モルホリノプロピル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1520】

【化418】



【1521】

化合物 88 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。ESI-MS: m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ における計算値、534.6; 実測値、535.7 [M+H] $^+$

【1522】

化合物 264: 1-(3-(ベンジルオキシ)プロポキシ)-4-クロロ-2-ヨードベンゼン

【1523】

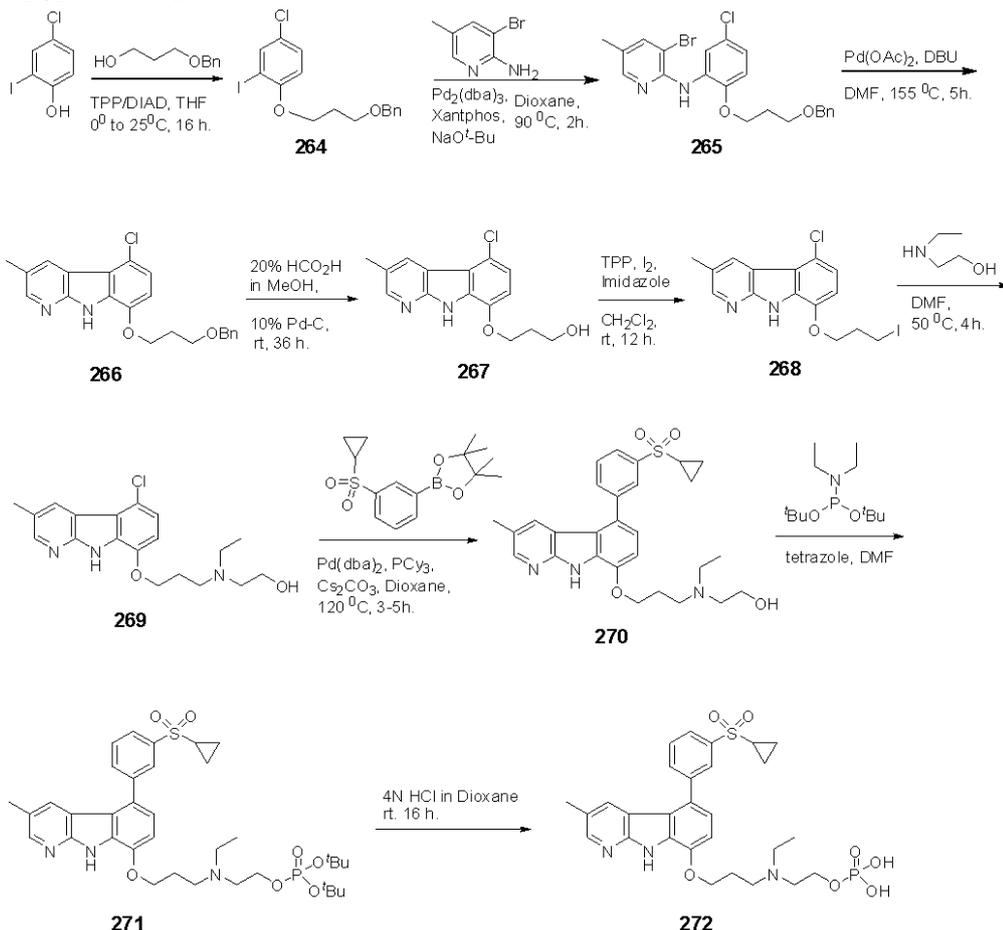
10

20

30

40

【化 4 1 9】



10

20

【 1 5 2 4】

攪拌した、4-クロロ-2-ヨードフェノール(20.0g, 78.6mmol)の無水THF(300.0mL)溶液に、3-(ベンジルオキシ)プロパン-1-オール(18.75mL, 117.9mmol)およびトリフェニルホスフィン(30.92g, 117.9mmol)を順に加えた。反応混合物を0に冷却し、それにジイソプロピルアゾジカルボキシレート(22.8mL, 117.9mmol)を1滴ずつ加えた。添加終了後、さらに0で0.5時間、次いで室温で12時間継続して攪拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物**264**(28.5g, 90%)を得た。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.08(p, J=5.2Hz, 2H) 3.69(t, J=5.68Hz, 2H) 4.06(t, J=6.06Hz, 2H) 4.49(s, 2H) 6.68(d, J=8.84Hz, 1H) 7.19-7.30(m, 6H) 7.69(d, J=2.53Hz, 1H)。

30

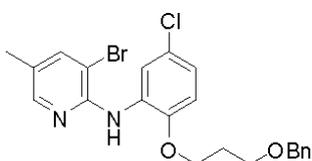
【 1 5 2 5】

化合物**265**: N-(2-(3-(ベンジルオキシ)プロポキシ)-5-クロロフェニル)-3-プロモ-5-メチルピリジン-2-アミン

40

【 1 5 2 6】

【化 4 2 0】



【 1 5 2 7】

オープンで乾燥した1.0L丸底フラスコ中に、化合物**264**(31.0g, 76.9mmol)、3-プロモ-5-メチルピリジン-2-アミン(15.84g, 84.69

50

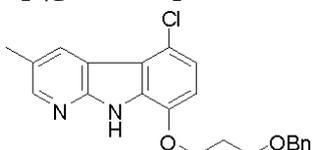
mmol)、Pd₂(dba)₃(3.52g, 3.84mmol)、キサントホス(6.67g, 11.53mmol)およびNa^tBuO(11.09g, 115.3mmol)を、室温で順に加えた。固体の物質を5分間真空下に維持し、次いで窒素を補充した。乾燥し、脱気したジオキサン(300mL)を加える前に、このプロセスを3回繰り返した。不均質な混合物を室温で15分間、次いで90で2時間攪拌した。反応が終了した際、最後にエーテルで希釈し、数回洗浄しながらシリカゲルの小プラグを通して濾過した。洗浄液および濾液はすべて混合して真空中で濃縮し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製し、表題化合物265(26.6, 75%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.07(p, J=6.13Hz, 2H) 2.22(s, 3H) 3.66(t, J=6.32Hz, 2H) 4.18(t, J=6.06Hz, 2H) 4.48(s, 2H) 6.95(dd, J=2.4, 8.59, Hz, 1H) 7.06(d, J=8.59Hz, 1H) 7.18-7.29(m, 5H) 7.82(s, 1H) 7.89(d, J=2.02Hz, 1H) 8.12(s, 1H) 8.60(d, J=2.53Hz, 1H); [M+H]⁺ C₂₂H₂₃BrClN₂O₂における計算値、461.1; 実測値、461.2.

【1528】

化合物266: 8-(3-(ベンジルオキシ)プロポキシ)-5-クロロ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1529】

【化421】



【1530】

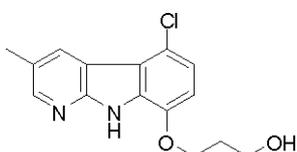
Pd(OAc)₂(1.25g, 5.56mmol)およびDBU(24.9mL, 166.9mmol)を、窒素雰囲気下、攪拌した。化合物265(25.7g, 55.6mmol)の脱気無水DMF(200mL)溶液に加えた。155で6時間攪拌した後、反応物を周囲温度に冷却し、水(250mL)を加えてクエンチした。固体の沈殿を濾過し、水で十分に洗浄した。残渣をエーテルで粉末化し、濾過し、真空下で乾燥して、表題化合物266(12.72g, 60%)を得た。これを直接次の工程に用いた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.06(p, J=6.25Hz, 2H) 2.47(s, 3H) 3.75(t, J=6.32Hz, 2H) 4.25(t, J=6.19Hz, 2H) 4.50(s, 2H) 7.03(d, J=8.34Hz, 1H) 7.14(d, J=8.34Hz, 1H) 7.21-7.33(m, 5H) 8.36(d, J=2.02Hz, 1H) 8.50(d, J=1.26Hz, 1H) 12.09(s, 1H); [M+H]⁺ C₂₂H₂₂ClN₂O₂における計算値、381.1; 実測値、381.3.

【1531】

化合物267: 3-(5-クロロ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-1-オール

【1532】

【化422】



【1533】

化合物266(6.5g, 17.06mmol)を、25%ギ酸のMeOH(400mL)溶液中に取り、N₂雰囲気下、10%Pd-C(1.5g)で処理した。24時間攪

10

20

30

40

50

拌した後、反応混合物をセライトの小プラグを通して濾過した。濾過ケーキをTHFで数回洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を濃縮し、最少体積の温DMF中に溶解して、溶液を30% NH₃水溶液で塩基性にした。固体の沈殿を濾過して回収した。固体の残渣を水で十分に洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物267(3.47g, 70%)を与えた。この化合物は、さらに精製することなく次の工程に用いた。 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.96(p, J=6.13 Hz, 2H) 2.47(s, 3H) 3.69(q, J=5.81 Hz, 2H) 4.23(t, J=6.19 Hz, 2H) 4.55(t, J=5.18 Hz, 1H) 7.03(d, J=8.34 Hz, 1H) 7.14(d, J=8.59 Hz, 1H) 8.35(s, 1H) 8.49(s, 1H) 12.09(s, 1H); [M+H]⁺ C₁₅H₁₆ClN₂O₂における計算値、290.1; 実測値、291.3.

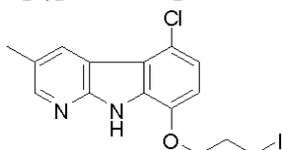
10

【1534】

化合物268: 5-クロロ-8-(3-ヨードプロポキシ)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1535】

【化423】



20

【1536】

化合物267(4.7g, 16.16 mmol)のCH₂Cl₂(150 mL)懸濁液に、N₂雰囲気下、室温でトリフェニルホスフィン(6.36g, 24.2 mmol)、イミダゾール(1.54g, 22.62 mmol)およびヨウ素(4.93g, 19.39 mmol)を順に加えた。16時間攪拌した後、反応混合物を直接濾過し、得られた固体をエーテルで2回洗浄して、表題化合物268を黄色固体として得、さらに精製することなく直接次の工程に用いた。

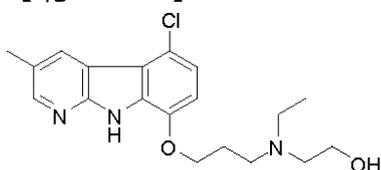
【1537】

化合物269: 2-((3-(5-クロロ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)-(エチル)アミノ)エタノール

30

【1538】

【化424】



【1539】

前の工程で得られた粗製生成物268(5.4g, 16.72 mmol)を無水DMF(50 mL)中に取り、N₂雰囲気下、2-(エチルアミノ)エタノール(4.89 mL, 50.16 mmol)で処理した。反応混合物を50℃で4時間加熱し、室温まで冷却し、それに水(100 mL)を加えた。固体の沈殿を濾過して、水(3×50 mL)で洗浄した。真空下で残渣を乾燥し、次いでシリカゲルカラム精製に付して、表題化合物269(2工程後2.81g, 48%)を得た。 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.94(t, J=7.07 Hz, 3H) 1.90(p, J=6.51 Hz, 2H) 2.47(s, 3H) 2.48-2.53(m, 4H) 2.68(t, J=6.82 Hz, 2H) 3.44(t, J=6.44 Hz, 2H) 4.19(t, J=6.19 Hz, 2H) 4.32(br.s., 1H) 7.01(d, J=8.34 Hz, 1H) 7.11(d, J=8.34 Hz, 1H) 8.35(d, J=2.02 Hz, 1H) 8.49(d, J=1.52 Hz, 1H) 12.14(br

40

50

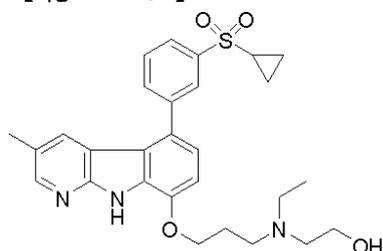
. s . , 1 H) ; [M + H] C ₁₉ H ₂₅ C l N ₃ O ₂ における計算値、362.2 ;
 実測値、362.2 .

【1540】

化合物270 : 2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3
 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (エチ
 ル) アミノ) エタノール

【1541】

【化425】



10

【1542】

Pd (d b a) ₂ (286 mg , 0 . 5 mmol) 、 P C y ₃ (1 . 4 mL , 20 % w
 トルエン溶液 , 0 . 99 mmol) および C s ₂ C O ₃ (3 . 24 g , 9 . 96 mmol)
 を、窒素雰囲気下、撹拌した化合物269 (1 . 2 g , 3 . 32 mmol) および 2
 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1
 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (2 . 55 g , 8 . 29 mmol) の脱気無水ジオキサン (50 mL)
 溶液に加えた。6時間還流しながら撹拌した後 (油浴の温度 120) 、反応
 物を E t O A c で希釈し、セライトの小パッドを通して濾過した。残渣を E t O A c およ
 び C H ₂ C l ₂ 中の 10 % M e O H で十分に洗浄した。洗浄液および濾液はすべて真空中
 で濃縮し、粗製残渣を分取 H P L C を通して精製して、表題化合物270 (1 . 31 g ,
 78 %) を与えた。 ¹ H N M R (400 MHz , D M S O - d ₆) ppm 1
 . 09 (t d , J = 6 . 69 , 3 . 28 Hz , 2 H) 1 . 15 (d d , J = 4 . 80
 , 2 . 02 Hz , 2 H) 1 . 29 (t , J = 7 . 20 Hz , 3 H) 2 . 24 - 2 .
 28 (m , 2 H) 2 . 28 (s , 3 H) 2 . 98 - 3 . 05 (m , 1 H) 3 . 23
 - 3 . 32 (m , 4 H) 3 . 54 - 3 . 51 (b r . m , 2 H) 3 . 80 (t ,
 J = 5 . 18 Hz , 2 H) 4 . 33 (t , J = 5 . 56 Hz , 2 H) 7 . 10 (d ,
 J = 8 . 1 Hz , 1 H) 7 . 16 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) 7 . 58 (s , 1 H
) 7 . 85 (t , J = 7 . 71 Hz , 1 H) 7 . 96 (d , J = 7 . 83 Hz , 1 H
) 8 . 01 (d , J = 7 . 83 Hz , 1 H) 8 . 09 (m , 1 H) 8 . 30 (s ,
 1 H) 9 . 28 (b r . s . , 1 H) 12 . 03 (s , 1 H) ; [M + H] C ₂₈
 H ₃₄ N ₃ O ₄ S における計算値、508.2 ; 実測値、508.2 .

20

30

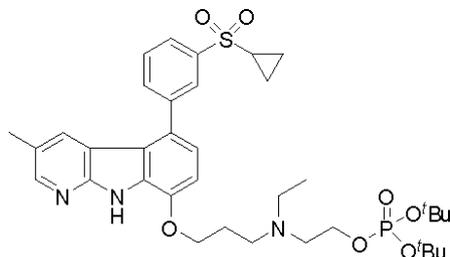
【1543】

化合物271 : ジ - t e r t - ブチル - 2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスル
 ホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオ
 キシ) プロピル) (エチル) アミノ) エチル ホスフェート

40

【1544】

【化426】



【1545】

50

化合物 270 (1.53 g, 3.02 mmol) の乾燥 DMF (15 mL) 溶液に、室温で、テトラゾール (26.8 mL, 12.08 mmol, CH₃CN 中 0.4 M 溶液) およびジ-tert-ブチル-ジエチルホスホルアミダイト (1.81 mL, 6.05 mmol) を順に加え、N₂ 雰囲気下で 3 時間撹拌した。次いで反応混合物を -60 に冷却し、そこにモノペルオキシフタル酸 マグネシウム塩 (896 mg, 1.81 mmol) の DMF (10 mL) 溶液をゆっくり加えた。生じた混合物を -60 で 1.5 時間撹拌し、その後メタ重亜硫酸ナトリウム (5.74 g, 30.2 mmol) 水 (20 mL) 溶液をそれに加えた。次いで、混合物を常温まで温めた。真空下で溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC で残渣を精製して、表題化合物 271 (1.1 g, 52%) を得た。

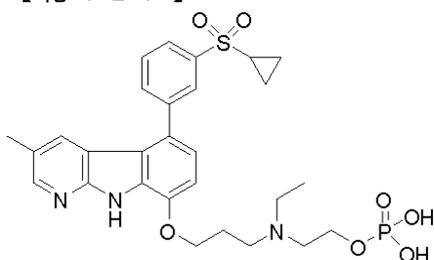
10

【1546】

化合物 272 : 2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (エチル) アミノ) エチル 二水素リン酸

【1547】

【化427】



20

【1548】

化合物 271 (462 mg, 0.66 mmol) を、ジオキサソ (10 mL) 中で 4 N HCl に取り、室温で 16 時間撹拌した。真空中で溶媒を除去し、表題化合物 272 を黄色の二塩酸塩 (427 mg, 98%) として得た。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06 - 1.11 (m, 2H) 1.13 - 1.16 (m, 2H) 1.32 (t, J = 7.20 Hz, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.34 - 2.31 (m, 2H), 2.98 - 3.05 (m, 1H) 3.29 (q, J = 7.07 Hz, 2H) 3.47 (t, J = 4.67 Hz, 2H) 3.54 (br. t, J = 7.2 Hz, 2H) 4.28 - 4.35 (m, 4H) 7.11 - 7.14 (m, 1H) 7.16 - 7.20 (m, 1H) 7.65 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 7.85 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.96 (dt, J = 7.77, 1.29 Hz, 1H) 8.01 (dt, J = 7.83, 1.39 Hz, 1H) 8.09 (t, J = 1.77 Hz, 1H) 8.31 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 12.35 (br. s., 1H); [M+H] C₂₈H₃₅N₃O₇PS における計算値、588.2; 実測値、588.1.

30

【1549】

化合物 272 の遊離塩基は以下のように調製した。化合物 272 (730 mg, 1.105 mmol) の MeOH (15 mL) 溶液に、シクロヘキセンオキシド (2.23 mL, 22.1 mmol, 20 当量) を加え、48 時間撹拌した。白色固体を分離して除いた。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、濾過した。残渣をジエチルエーテルで十分に洗浄し、高真空下で 24 時間乾燥し、遊離塩基 (630 mg, 97%) を白色固体として得た。

40

【1550】

化合物 272 の二ナトリウム塩は以下のように調製した。撹拌した、化合物 272 (116 mg, 0.197 mmol) の遊離塩基形態の MeOH (4 mL) 懸濁液に、NaOMe 溶液 (0.87 mL, 0.434 mmol, 0.5 M MeOH 溶液) を 0 で加えた。生じた混合物を 0 で 1 時間、そして室温で 1 時間撹拌することによって、反応混合

50

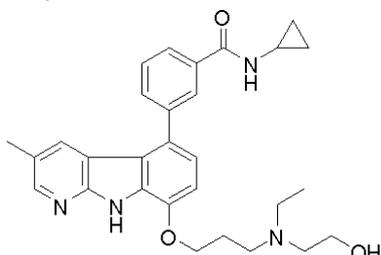
物が均質且つ淡黄色になった。溶媒を除去し、残渣を高真空中で24時間乾燥して、272 (122 mg, 98%) のビスナトリウム塩を淡黄色固体として得た。

【1551】

化合物273: N-シクロプロピル-3-(8-(3-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンズアミド

【1552】

【化428】



10

【1553】

化合物270の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物269 (195 mg, 0.54 mmol) および3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニルボロン酸から、表題化合物273 (188 mg, 72%) を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.53-0.59 (m, 2H) 0.68-0.71 (m, 2H) 1.29 (td, J=7.14, 2.91 Hz, 3H) 2.22-2.26 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 2.87 (dd, J=7.45, 3.66 Hz, 1H) 3.27 (br. d, J=2.78 Hz, 4H) 3.48-3.67 (br. m, 4H) 4.31 (br. s., 2H) 7.05 (dd, J=7.96, 3.41 Hz, 1H) 7.12 (dd, J=3.28, 8.4 Hz, 1H) 7.53 (br. s., 1H) 7.62 (td, J=7.71, 3.28 Hz, 1H) 7.71 (m, 1H) 7.92 (br. d, J=8.34 Hz, 1H) 8.03 (br. s., 1H) 8.27 (br. s., 1H) 8.55 (br. s., 1H) 9.21 (br. s., 1H) 11.96 (br. s., 1H); [M+H]⁺ C₂₉H₃₅N₄O₃における計算値、487.3; 実測値、487.2.

20

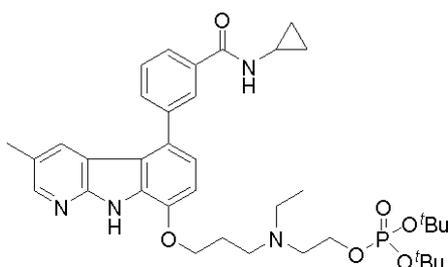
30

【1554】

化合物274: ジ-tert-ブチル-2-((3-(5-(3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)エチルホスフェート

【1555】

【化429】



40

【1556】

化合物271の調製に記載した手順と同様の手順を適用して、化合物273から表題化合物を調製した。

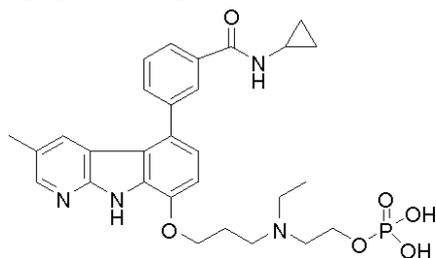
【1557】

化合物275: 2-((3-(5-(3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)エチル二水素リン酸

50

【 1 5 5 8 】

【 化 4 3 0 】



【 1 5 5 9 】

10

化合物 272 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、化合物 274 から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.54 - 0.59 (m, 2H) 0.67 - 0.72 (m, 2H) 1.32 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.34 2.29 (m, 2H) 2.87 (td, $J = 7.33, 4.04$ Hz, 1H) 3.29 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H) 3.48 (t, $J = 4.67$ Hz, 2H) 3.57 (br. t., $J = 7.62$ Hz, 2H) 4.25 - 4.34 (m, 4H) 7.07 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.15 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.58 (d, $J = 1.26$ Hz, 1H) 7.62 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.73 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H) 7.93 (dd, $J = 7.58, 1.26$ Hz, 1H) 8.04 (t, $J = 1.52$ Hz, 1H) 8.28 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 8.56 (d, $J = 4.29$ Hz, 1H) 12.22 (br. s., 1H); [M+H] $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}$ における計算値、567.2; 実測値、567.1.

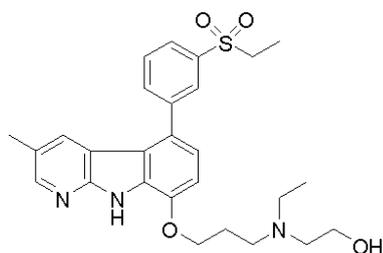
20

【 1 5 6 0 】

化合物 276 : 2 - ((3 - (4 - クロロ - 6 - メチル - 9 H - カルバゾール - 1 - イルオキシ) プロピル) (エチル) アミノ) - エタノール

【 1 5 6 1 】

【 化 4 3 1 】



30

【 1 5 6 2 】

化合物 270 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 269 (1.53 g, 4.24 mmol) および 3 - (エチルスルホニル)フェニルボロン酸から、表題化合物 (1.15 g, 55%) を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.29 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H) 2.2 - 2.27 (m, 2H) 2.27 (s, 3H) 3.24 - 3.32 (m, 4H) 3.41 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 3.48 - 3.55 (m, 2H) 3.80 (t, $J = 5.05$ Hz, 2H) 4.32 (t, $J = 5.68$ Hz, 2H) 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 7.56 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H) 7.86 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.96 - 8.02 (m, 2H) 8.07 (t, $J = 1.64$ Hz, 1H) 8.30 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 9.25 (br. s., 1H) 12.03 (s, 1H); [M+H] $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ における計算値、496.2; 実測値、496.4.

40

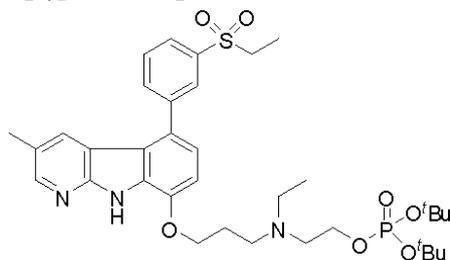
【 1 5 6 3 】

50

化合物 277 : 2 - (エチル (3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 -
メチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) アミノ)
エチル リン酸 ジ - tert - ブチル

【1564】

【化432】



10

【1565】

化合物 272 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 276 (124 mg, 0.25 mmol) から表題化合物 277 を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.98 (t, J = 7.07 Hz, 3H) 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.36 (s, 18 H) 1.95 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 2.57 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 2.70 (t, J = 6.44 Hz, 2H) 2.76 (t, J = 6.82 Hz, 2H) 3.40 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.89 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 4.26 (t, J = 6.06 Hz, 2H) 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.85 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.98 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 2H) 8.07 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.27 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 12.02 (s, 1H); [M + H]⁺ C₃₅H₅₁N₃O₇PS における計算値、688.3; 実測値、688.6.

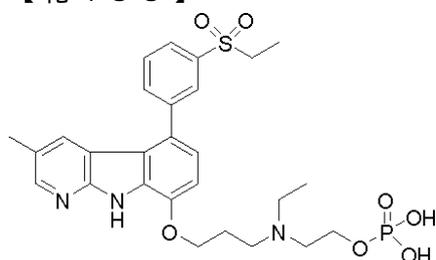
20

【1566】

化合物 278 : 2 - (エチル (3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 3 -
メチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) アミノ)
エチル 二水素リン酸

【1567】

【化433】



30

【1568】

化合物 272 の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物 277 から表題化合物 278 の二塩酸塩を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.33 (t, J = 7.20 Hz, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.28 - 2.36 (m, 2H) 3.29 (q, J = 6.99 Hz, 2H) 3.41 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.48 (br. m, 2H) 3.57 (br. t, J = 7.6 Hz, 2H) 4.29 - 4.36 (m, 4H) 7.14 - 7.23 (m, 2H) 7.70 (s, 1H) 7.86 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.99 (t, J = 8.34 Hz, 2H) 8.09 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 10.86 (br. s., 1H) 12.59 (br. s., 1H); [M + H]⁺ C₂₇H₃₅N₃O₇PS における計算値、576.2; 実測値、576.1.

40

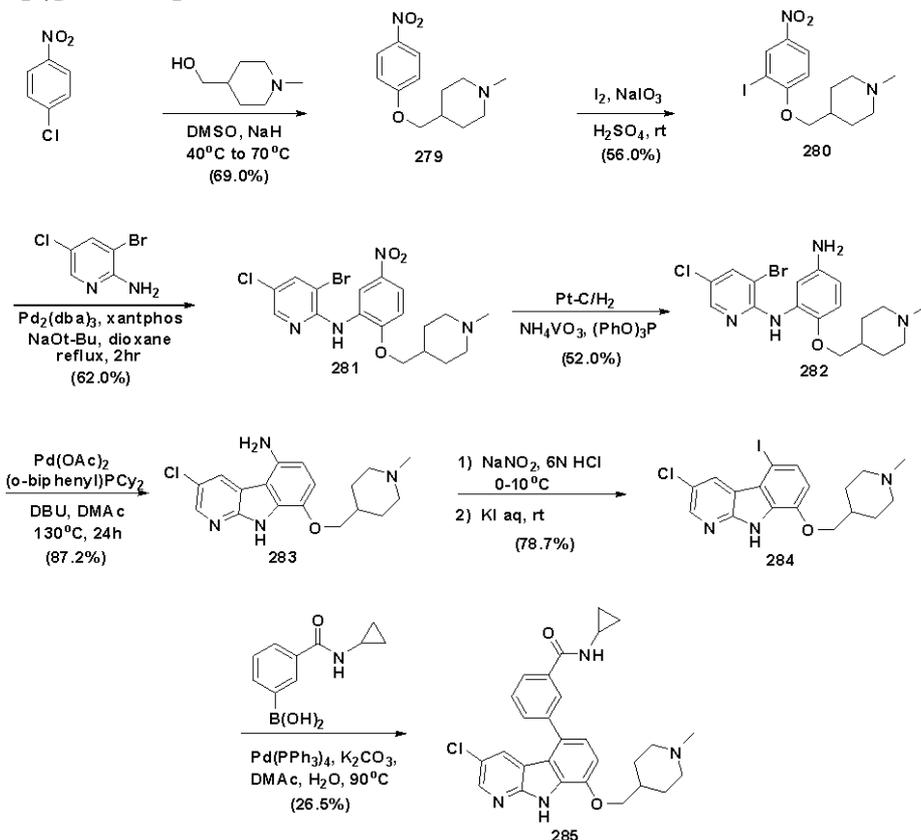
50

【 1 5 6 9 】

化合物 2 7 9 : 1 - メチル - 4 - ((4 - ニトロフェノキシ) メチル) ピペリジン

【 1 5 7 0 】

【 化 4 3 4 】



10

20

【 1 5 7 1 】

無水 DMSO (60 mL) 中の p-クロロニトロベンゼン (6.0 g, 38 mmol) および 1-メチル-4-ピペリジンメタノール (4.91 g, 38 mmol) の混合物に、 N_2 雰囲気下、室温で、NaH (1.82 g, 45.6 mmol) を少しずつ加えた。添加終了後、反応混合物を 40 に温め、さらに 2 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、生成物を EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。粗製生成物をエーテルから再結晶化して、6.6 g (69%) の表題化合物を橙色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.59 - 1.72 (m, 2H) 1.92 (d, $J = 11.37\text{ Hz}$, 3H) 2.19 (t, $J = 11.49\text{ Hz}$, 2H) 2.44 (s, 3H) 3.09 (d, $J = 11.12\text{ Hz}$, 2H) 3.93 (d, $J = 5.31\text{ Hz}$, 2H) 6.93 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H) 8.20 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 2H); [M+H] $^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ における計算値、251.2; 実測値、251.4。

30

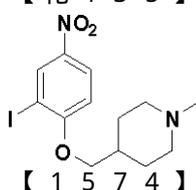
40

【 1 5 7 2 】

化合物 280 : 4 - ((2 - ヨード - 4 - ニトロフェノキシ) メチル) - 1 - メチルピペリジン

【 1 5 7 3 】

【 化 4 3 5 】



【 1 5 7 4 】

オープンで乾燥した 200 mL 丸底フラスコに、化合物 279 (6.0 g, 23.9 mmol)

50

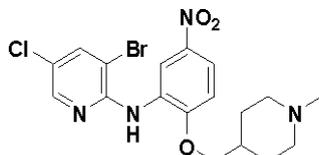
mol) および固体ヨウ素 (3.03 g, 11.9 mmol) を充填した。それに濃 H_2SO_4 (40 mL) を加え、次いで $NaIO_3$ (2.36 g, 11.9 mmol) を少しずつ加えて、反応物の温度を 30 未満に維持した。4 時間後、反応混合物を冷水 (160 mL) へ注いだ。10% Na_2SO_3 水溶液 (160 mL) を加え、混合物を 1 時間攪拌した。固体を分離して除き、濾過して回収した。濾液を 50% $NaOH$ 水溶液を用いて塩基性化し、エーテルで抽出した。エーテル相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、二度目のヨウ化生成物を得た。合わせた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5.0 g (56%) の表題化合物を得た。 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.24 (br. m., 5H) 2.78 - 2.88 (m, 2H) 2.89 (d, J = 4.80 Hz, 3H) 3.70 (d, J = 11.87 Hz, 2H) 4.07 (d, J = 3.54 Hz, 2H) 6.84 (d, J = 9.09 Hz, 1H) 8.26 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H) 8.68 (d, J = 2.78 Hz, 1H); [M+H] $C_{13}H_{18}IN_2O_3$ における計算値、377.0; 実測値、377.2.

【1575】

化合物 281: 3-プロモ-5-クロロ-N-(2-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-5-ニトロフェニル)ピリジン-2-アミン

【1576】

【化436】



【1577】

オーブンで乾燥した 200 mL 丸底フラスコ中に、化合物 280 (5.0 g, 13.3 mmol)、3-プロモ-5-クロロピリジン-2-アミン (2.76 g, 13.3 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (610 mg, 0.66 mmol)、キサントホス (1.15 g, 1.99 mmol) および Na^tBuO (1.92 g, 19.93 mmol) を、順に室温で加えた。固体の物質を 5 分間真空下に維持し、次いで窒素を補充した。乾燥、脱気したジオキサン (60 mL) を加える前に、このプロセスを 3 回繰り返した。不均質な混合物を室温で 15 分間、次いで 100 で 1 時間攪拌した。反応完了後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、シリカゲルの小プラグを通して濾過した。濾液を真空で濃縮し、粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、3.76 g (62%) の表題化合物を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.39 (dq, J = 3.6, 12.0 Hz, 2H) 1.71 - 1.78 (m, 3H) 1.92 (t, J = 11.37 Hz, 2H) 2.18 (s, 3H) 2.81 (br. d, J = 10.86 Hz, 2H) 4.11 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 7.27 (d, J = 9.09 Hz, 1H) 7.96 (dd, J = 8.97, 2.91 Hz, 1H) 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 9.23 (d, J = 3.03 Hz, 1H); [M+H] $C_{18}H_{21}BrClN_4O_3$ における計算値、455.0; 実測値、455.2.

【1578】

化合物 282: N1-(3-プロモ-5-クロロピリジン-2-イル)-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)ベンゼン-1,3-ジアミン

【1579】

【化437】



【1580】

化合物281、メタバナジン酸アンモニウム(0.053g, 0.45mmol)、リン酸、トリフェニルエステル(0.1mL, 0.4mmol)および5%Pt/C(0.35g)の混合物を、水素雰囲気下、一晚撹拌した。反応完了後、反応物をセライトを通して濾過し、真空で濃縮した。ジクロロメタン(5mL)中で残渣を再構成し、シリカゲルの小プラグを通し、適切な画分を真空で乾燥した。粗製生成物をアセトニトリルから再結晶化して、1.75g(52.0%)の表題化合物を黄褐色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.25-1.44(m, 2H) 1.66-1.83(m, 3H) 1.93-2.12(m, 2H) 2.24(s, 3H) 2.87(d, J=11.12Hz, 2H) 3.80(d, J=5.81Hz, 2H) 4.70(br.s., 2H) 6.20(dd, J=8.59, 2.78Hz, 1H) 6.75(d, J=8.84Hz, 1H) 7.66(d, J=2.78Hz, 1H) 7.91(s, 1H) 8.18-8.20(m, 1H) 8.20-8.21(m, 1H)。[M+H]⁺ C₁₈H₂₂BrClN₄Oにおける計算値、427; 実測値、427.2。

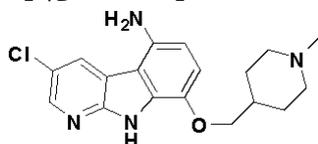
10

【1581】

化合物283: 3-クロロ-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-アミン

【1582】

【化438】



20

【1583】

Pd(OAc)₂(6.3mg, 5mol%), 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(9.9mg, 5mol%), DBU(0.17mL, 1.12mmol)、および脱気したDMAc(1mL)を、80℃で30分間撹拌した。次に、化合物282(0.24g, 0.56mmol)を加え、混合物を130℃で一晩撹拌した。反応完了後、混合物にH₂Oを加え、懸濁液を与えた。生じた固体を濾過し、H₂Oでリンスし、減圧乾燥して、0.17g(87.2%)の表題化合物を暗茶色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18-1.39(m, 2H) 1.67-1.90(m, 5H) 2.16(s, 3H) 2.80(d, J=10.36Hz, 2H) 3.87(d, J=6.32Hz, 2H) 5.35(s, 2H) 6.37(d, J=8.34Hz, 1H) 6.85(d, J=8.59Hz, 1H) 8.31(d, J=2.53Hz, 1H) 8.65(d, J=2.27Hz, 1H) 11.84(br.s., 1H)。[M+H]⁺ C₁₈H₂₁ClN₄Oにおける計算値、345; 実測値、345.3。

30

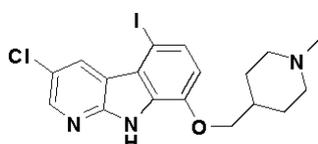
【1584】

化合物284: 3-クロロ-5-ヨード-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

40

【1585】

【化439】



【1586】

化合物283(0.16g, 0.47mmol)および6N HCl(3.3mL)の混合物に、亜硝酸ナトリウム(0.035g, 0.5mmol)をH₂O(3mL)溶液

50

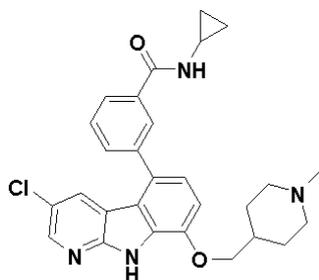
として、0℃で、5分間かけて加えた。混合物を1時間室温に温めた。次に、ヨウ化カリウム(0.24g, 1.44mmol)をH₂O溶液として5分間かけて加えた。反応完了後、反応物をメタノール(1.0ml)および10%亜硫酸ナトリウム(6.6ml)、次いで5N NaOH(3.3ml)で希釈して懸濁液を与えた。生じた固体を濾過し、H₂Oでリンスし、減圧乾燥して、0.17g(78.7%)の表題化合物を暗茶色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.29-1.44(m, 2H) 1.60-2.20(m, 5H) 2.29(br. s., 3H) 2.94(m, 2H) 4.02(d, J=6.57Hz, 2H) 6.94(d, J=8.84Hz, 1H) 7.59(d, J=8.34Hz, 1H) 8.56(br. s., 1H) 9.00(br. s., 1H) 12.49(br. s., 1H) [M+H]⁺ C₁₈H₁₉ClIN₃Oにおける計算値、456;実測値、456.2.

【1587】

化合物285: 3-(3-クロロ-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)-N-シクロプロピルベンズアミド

【1588】

【化440】



【1589】

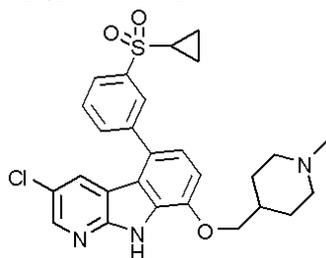
化合物284(0.17g, 0.37mmol)、3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニルボロン酸(152mg, 0.74mmol)、Pd(PPh₃)₄(21.5mg, 5mol%)、炭酸カリウム(0.1g, 0.74mmol)、脱気したDMAc(4ml)およびH₂O(1.5ml)の混合物を室温で30分間攪拌した。次に、該混合物を90℃で1時間加熱した。反応完了後、反応物を濾過し、メタノールでリンスし、真空で濃縮した。粗製生成物を分取HPLCで精製して、0.048g(26.5%)の表題化合物をオフホワイト固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 0.57(dd, J=3.79, 2.27Hz, 2H) 0.69(dd, J=6.95, 2.40Hz, 2H) 1.34-1.48(m, 2H) 1.82-1.97(m, 5H) 2.19(s, 3H) 2.85(m, 3H) 4.08(d, J=6.57Hz, 2H) 7.08(d, J=8.08Hz, 1H) 7.17(d, J=8.34Hz, 1H) 7.59(d, J=2.53Hz, 1H) 7.64(t, J=7.71Hz, 1H) 7.74(ddd, J=7.71, 1.39, 1.26Hz, 1H) 7.94(dt, J=7.83, 1.39Hz, 1H) 8.03(t, J=1.52Hz, 1H) 8.43(d, J=2.27Hz, 1H) 8.54(d, J=4.04Hz, 1H) 12.38(s, 1H). [M+H]⁺ C₂₈H₂₉Cl₁N₄O₂における計算値、489;実測値、489.4.

【1590】

化合物286: 3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1591】

【化441】



【1592】

化合物285の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を調製した。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.08 - 1.21 (m, 4H) 1.45 - 1.58 (m, 2H) 1.90 - 2.35 (m, 4H) 2.81 (d, $J = 4.80$ Hz, 3H) 2.97 - 3.10 (m, 3H) 3.55 (m, 1H) 4.12 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H) 7.13 - 7.17 (m, 1H) 7.21 - 7.25 (m, 1H) 7.65 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H) 7.87 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.97 (ddd, $J = 7.71, 1.39, 1.26$ Hz, 1H) 8.02 - 8.07 (m, 2H) 8.47 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H) 12.43 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$ における計算値、510; 実測値、510.2.

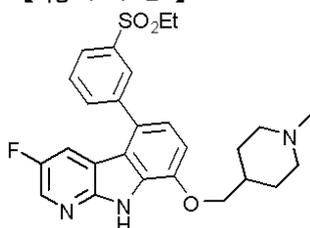
【1593】

20

化合物287: 5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-フルオロ-8-(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1594】

【化442】



30

【1595】

化合物285の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.16 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 1.42 - 1.61 (m, 2H) 1.80 - 2.35 (m, 5H) 2.81 (d, $J = 4.55$ Hz, 3H) 2.94 - 3.10 (m, 2H) 3.42 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H) 3.54 (d, $J = 11.62$ Hz, 2H) 4.12 (d, $J = 7.07$ Hz, 2H) 7.10 - 7.16 (m, 1H) 7.19 - 7.24 (m, 1H) 7.43 (dd, $J = 9.60, 2.78$ Hz, 1H) 7.87 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.95 - 8.06 (m, 4H) 8.47 (dd, $J = 2.78, 1.52$ Hz, 1H) 12.30 (s, 1H). [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3$ における計算値、482; 実測値、482.4.

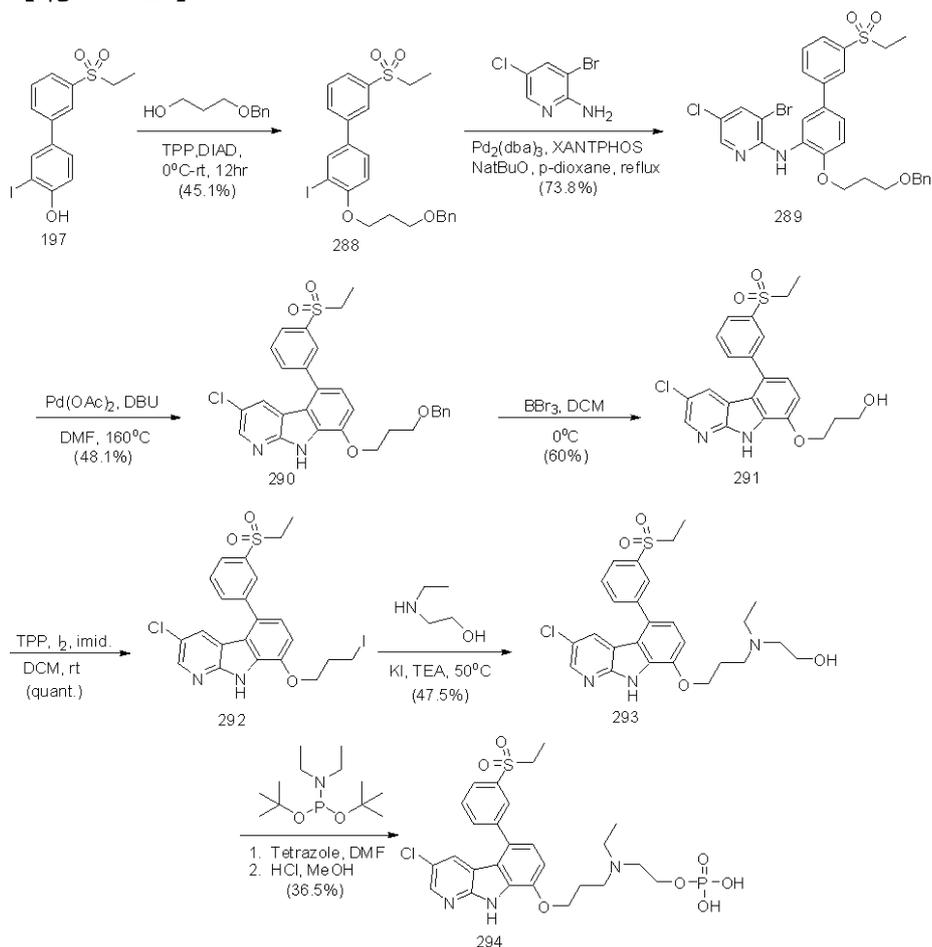
40

【1596】

化合物288: 4-(3-(ベンジルオキシ)プロポキシ)-3'--(エチルスルホニル)-3-ヨードフェニル

【1597】

【化 4 4 3】



10

20

【 1 5 9 8 】

攪拌した、化合物 197 (9.79 g, 25.2 mmol)、3-ベンジルオキシ-1-プロパノール (5.03 g, 30.3 mmol) およびトリフェニルホスフィン (8.6 g, 33 mmol) のベンゼン (100 mL) 溶液に、DIAD (6.35 mL, 33 mmol) を 0 で 15 分間かけて加えた。反応混合物を 1 時間かけて室温に加温し、さらに 12 時間攪拌した。反応完了後、混合物を真空で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (10 mL) 中に溶解し、シリカゲルで精製して、6.1 g (45.1%) の表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.13 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 2.01 - 2.09 (m, 2H) 3.39 (q, $J = 7.16$ Hz, 2H) 3.69 (t, $J = 6.32$ Hz, 2H) 4.19 (t, $J = 6.06$ Hz, 2H) 4.51 (s, 2H) 7.17 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H) 7.13 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H) 7.23 - 7.33 (m, 5H) 7.69 - 7.85 (m, 2H) 8.07 (t, $J = 1.77$ Hz, 1H) 8.01 (dt, $J = 7.83, 1.39$ Hz, 1H)。 [M + Na] $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{IO}_4\text{SNa}$ における計算値、559; 実測値、559.2。

30

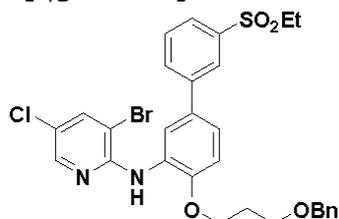
40

【 1 5 9 9 】

化合物 289 : N-(4-(3-(ベンジルオキシ)プロポキシ)-3'-(エチルスルホニル)ピフェニル-3-イル)-3-プロモ-5-クロロピリジン-2-アミン

【 1 6 0 0 】

【化444】



【1601】

Pd(OAc)₂ (0.124 g, 5 mol%), キサントホス (0.318 g, 5 mol%) および脱気したトルエン (30 mL) の混合物を 80 で 30 分間攪拌した。この混合物を、3-プロモ-5-クロロピリジン-2-アミン (2.51 g, 12.1 mmol)、化合物 288 (5.90 g, 11 mmol)、Cs₂CO₃ (7.17 g, 22 mmol) および脱気したトルエン (30 mL) で満たした反応フラスコに加えた。混合物を還流しながら 5 時間加熱した。反応完了後、混合物を EtOAc で希釈し、H₂O (100 mL × 1) およびブライン (100 mL × 1) で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、真空で濃縮して、5.0 g (73.8%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.15 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.01 - 2.10 (m, 2H) 3.38 (q, J = 7.41 Hz, 2H) 3.62 (t, J = 6.32 Hz, 2H) 4.24 (t, J = 6.06 Hz, 2H) 4.47 (s, 2H) 7.20 - 7.33 (m, 5H) 7.42 (dd, J = 8.59, 2.27 Hz, 1H) 7.75 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.85 (t, J = 1.26 Hz, 1H) 7.83 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 7.97 - 8.02 (m, 2H) 8.05 (t, J = 1.77 Hz, 1H) 8.22 (d, J = 0.51 Hz, 1H) 8.23 - 8.25 (m, 1H) 8.62 (d, J = 2.27 Hz, 1H). [M+H]⁺ C₂₉H₂₈BrClN₂O₄S における計算値、617; 実測値、617.0.

10

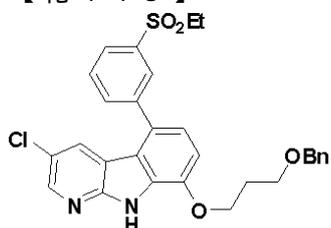
20

【1602】

化合物 290: 8-(3-(ベンジルオキシ)プロポキシ)-3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1603】

【化445】



【1604】

化合物 289 (4.99 g, 8.1 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.182 g, 10 mol%)、DBU (3.63 mL, 24.3 mmol) および DMF (40 mL) の混合物を、155 で一晩攪拌した。反応完了後、混合物をセライトを通して濾過し、CH₂Cl₂ で希釈した。有機相を H₂O およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、真空で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ (7 mL) 中に溶解し、シリカゲルで精製して 2.1 g (48.1%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.11 - 2.19 (m, 2H) 3.42 (q, J = 7.41 Hz, 2H) 3.78 (t, J = 6.32 Hz, 2H) 4.34 (t, J = 6.06 Hz, 2H) 4.53 (s, 2H) 7.12 - 7.17 (m, 1H) 7.20 - 7.35 (m, 6H) 7.63 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.87 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.97 - 8.04 (m, 2H) 8.07 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.45 (d, J = 2

40

50

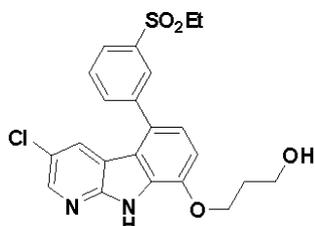
. 27 Hz, 1H) 12.42 (s, 1H). [M+H] C₂₉H₂₇ClN₂O₄Sにおける計算値、535; 実測値、535.4.

【1605】

化合物291: 3-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロパン-1-オール

【1606】

【化446】



10

【1607】

化合物290 (1.862 g, 3.48 mmol) および CH₂Cl₂ (35 mL) の混合物に、CH₂Cl₂ (3.48 mL, 3.48 mmol) の 1 M 溶液として BBr₃ を 0 で加えた。反応完了後、混合物を飽和 NaHCO₃ (125 mL) でクエンチし、水相を CH₂Cl₂ (25 mL × 3) で抽出した。有機抽出物を混合し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) して真空で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ 中に溶解し、シリカゲルで精製して、0.925 g (60%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.98 - 2.05 (m, 2H) 3.42 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.72 (q, J = 6.06 Hz, 2H) 4.32 (t, J = 6.32 Hz, 2H) 4.58 (t, J = 5.05 Hz, 1H) 7.13 - 7.17 (m, 1H) 7.20 - 7.24 (m, 1H) 7.63 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.87 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 8.00 (m, 2H) 7.97 - 8.04 (m, 1H) 8.06 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.45 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 12.42 (s, 1H). [M+H] C₂₂H₂₁ClN₂O₄Sにおける計算値、445; 実測値、445.3.

20

【1608】

更に、化合物216の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物219から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) 8.45 (s, 1H) 8.06 (m, 1H) 8.01 (m, 2H) 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.23 (d, J = 8.32 Hz, 1H) 7.16 (d, J = 8.32 Hz, 1H) 4.34 (t, J = 6.32 Hz, 2H) 3.72 (t, J = 6.32 Hz, 2H) 3.43 (q, J = 7.32 Hz, 2H) 2.02 (m, 2H) 1.18 (t, J = 7.32 Hz, 3H). [M+H] C₂₂H₂₂ClN₂O₄Sにおける計算値、445; 実測値、445.

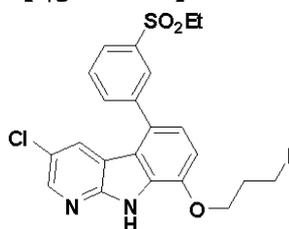
30

【1609】

化合物292: 3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-8-(3-ヨードプロポキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1610】

【化447】



40

50

【1611】

化合物268の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.18 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.29 - 2.37 (m, 2H) 3.42 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.70 (t, J = 6.95 Hz, 2H) 4.27 (t, J = 5.68 Hz, 2H) 7.15 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.21 - 7.25 (m, 1H) 7.64 (d, J = 2.53 Hz, 1H) 7.88 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.98 - 8.03 (m, 2H) 8.07 (t, J = 1.52 Hz, 1H) 8.46 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 12.47 (s, 1H). [M+H] $^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClIN}_2\text{O}_3\text{S}$ における計算値、555.0; 実測値、555.3.

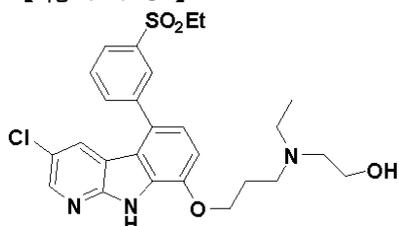
10

【1612】

化合物293: 2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 8 - イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)エタノール

【1613】

【化448】



20

【1614】

化合物269の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.94 - 1.08 (m, 2H) 1.18 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.95 - 2.05 (m, 2H) 2.55 - 2.68 (m, 3H) 2.70 - 2.88 (m, 2H) 3.42 (q, J = 7.33 Hz, 3H) 3.50 (m, 2H) 4.29 (t, J = 6.06 Hz, 2H) 7.13 - 7.17 (m, 1H) 7.19 - 7.24 (m, 1H) 7.63 (d, J = 2.53 Hz, 1H) 7.87 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.98 - 8.03 (m, 2H) 8.06 (t, J = 1.64 Hz, 1H) 8.45 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 12.43 (br. s., 1H). [M+H] $^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ における計算値、516.0; 実測値、516.3.

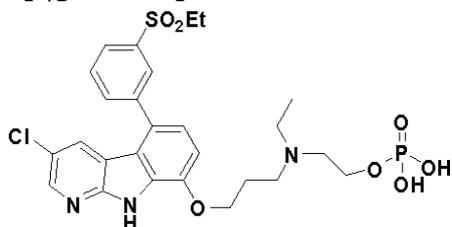
30

【1615】

化合物294: 2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル)フェニル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 8 - イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)エチル 二水素リン酸

【1616】

【化449】



40

【1617】

化合物272の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.18 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 1.32 (t, J = 7.20 Hz, 3H) 2.25 - 2.34 (m, 2H) 3.30 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.42 (q, J = 7.33 Hz, 2H)

50

z, 2 H) 3.46 - 3.50 (m, 2 H) 3.50 - 3.57 (m, 2 H) 4.25 - 4.30 (m, 2 H) 4.35 (t, J = 5.43 Hz, 2 H) 7.15 - 7.19 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.64 (d, J = 2.53 Hz, 1 H) 7.88 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.98 - 8.04 (m, 2 H) 8.06 (t, J = 1.64 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 12.50 (s, 1 H). [M + H] C₂₆H₃₁ClN₃O₇PSにおける計算値、596; 実測値、596.3.

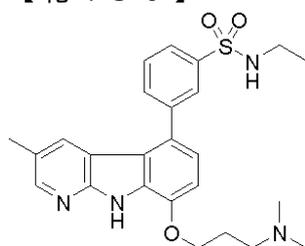
【1618】

化合物295: 3-(8-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)-N-エチルベンゼンスルホンアミド

10

【1619】

【化450】



【1620】

20

化合物177の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物191から表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) 2.21 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 (m, 5 H) 2.47 (s, 3 H) 3.32 (q, J = 7.2 Hz, 2 H) 3.47 - 3.52 (m, 2 H) 4.29 (t, J = 5.43 Hz, 2 H) 7.05 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.13 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.62 (t, J = 7.71 Hz, 1 H) 7.72 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.93 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.55 (d, J = 4.04 Hz, 1 H) 9.60 (br. s., 1 H) 11.93 (s, 1 H); [M + H] C₂₅H₃₀N₄O₃Sにおける計算値、467.2; 実測値、467.2.

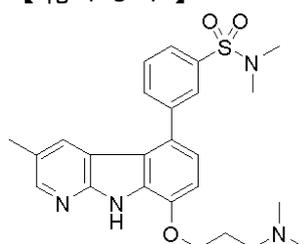
30

【1621】

化合物296: 3-(8-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【1622】

【化451】



40

【1623】

化合物177の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物191から表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.21 - 2.24 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.66 (s, 6 H) 2.88 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.47 - 3.52 (m, 2 H) 4.29 (t, J = 5.43 Hz, 2 H) 7.05 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.13 (d

50

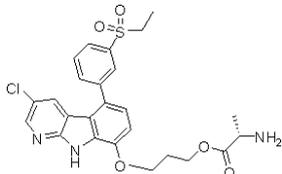
, J = 8.08 Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.62 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.72 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.93 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.55 (d, J = 4.04 Hz, 1H) 9.60 (br. s., 1H) 11.93 (s, 1H); [M + H]
C₂₅H₃₀N₄O₃Sにおける計算値、467.2; 実測値、467.2.

【1624】

化合物297: (S)-3-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル 2-アミノプロパノエート

【1625】

【化452】



【1626】

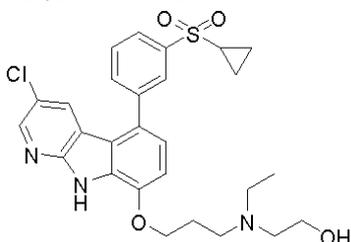
化合物65の調製で概説した手順と同様の手順を適用することによって、化合物291から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄)
8.36 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.08 (m, 1H) 7.97 (m, 1H) 7.88 (t, J = 7.84 Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.21 (d, J = 8.32 Hz, 1H) 7.16 (d, J = 8.32 Hz, 1H) 4.65 (m, 2H) 4.42 (t, J = 6.08 Hz, 2H) 4.14 (q, J = 7.32 Hz, 1H) 3.36 (q, J = 7.6 Hz, 2H) 2.39 (m, 2H) 1.55 (d, J = 7.32 Hz, 3H) 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H). [M + H]
C₂₅H₂₇ClN₃O₅Sにおける計算値、516; 実測値、516.

【1627】

化合物298: 2-(3-(3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)エタノール

【1628】

【化453】



【1629】

化合物269の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.85 (br. s., 2H) 0.97 - 1.20 (m, 8H) 1.23 (s, 1H) 1.86 - 2.09 (m, 2H) 2.94 - 3.08 (m, 1H) 3.47 (br. s., 2H) 4.30 (br. s., 2H) 7.10 - 7.18 (m, 1H) 7.18 - 7.26 (m, 1H) 7.64 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.87 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.93 - 8.00 (m, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.03 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 8.46 (d, J = 2.02 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 528.3 (M + H)⁺.

【1630】

10

20

30

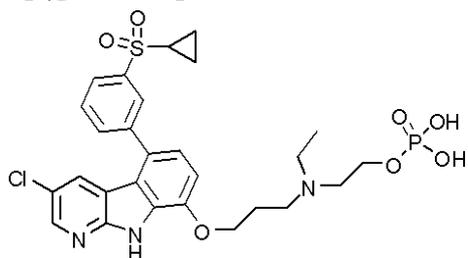
40

50

化合物 299 : 2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (エチル) アミノ) エチル 二水素リン酸

【 1 6 3 1 】

【 化 4 5 4 】



10

【 1 6 3 2 】

化合物 272 の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

[M + H] C₂₇H₃₁ClN₃O₇PS における計算値、608.5 ; 実測値、608.3 .

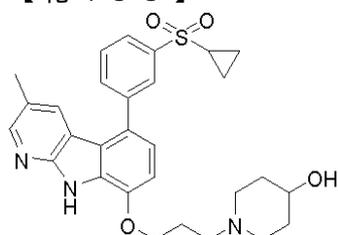
【 1 6 3 3 】

化合物 300 : 1 - (3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - オール

20

【 1 6 3 4 】

【 化 4 5 5 】



【 1 6 3 5 】

化合物 270 の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。 1

30

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 0.85 (br . s . , 2 H) 0.97 - 1.20 (m , 8 H) 1.23 (s , 1 H) 1.86 - 2.09 (m , 2 H) 2.94 - 3.08 (m , 1 H) 3.47 (br . s . , 2 H) 4.30 (br . s . , 2 H) 7.10 - 7.18 (m , 1 H) 7.18 - 7.26 (m , 1 H) 7.64 (d , J = 2.27 Hz , 1 H) 7.87 (t , J = 7.71 Hz , 1 H) 7.93 - 8.00 (m , 1 H) 8.06 (s , 1 H) 8.03 (d , J = 7.83 Hz , 1 H) 8.46 (d , J = 2.02 Hz , 1 H) . ESI - MS : m / z 520.1 (M + H)⁺ .

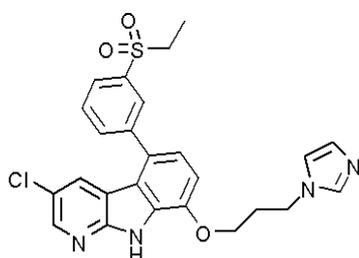
【 1 6 3 6 】

化合物 301 : 8 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロポキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール

40

【 1 6 3 7 】

【 化 4 5 6 】



50

【1638】

表題化合物は、化合物293の調製において、副生成物として単離した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.18 (t, $J = 7.45$ Hz, 3H) 2.28 - 2.37 (m, 2H) 3.40 (q, $J = 7.58$ Hz, 2H) 4.16 (t, $J = 5.68$ Hz, 2H) 4.46 (t, $J = 6.95$ Hz, 2H) 7.06 - 7.22 (m, 3H) 7.40 (br. s., 1H) 7.65 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H) 7.88 (t, $J = 7.71$ Hz, 1H) 7.98 - 8.09 (m, 4H) 8.48 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H) 12.50 (s, 1H).

[M+H] $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ における計算値、495.0; 実測値、495.3.

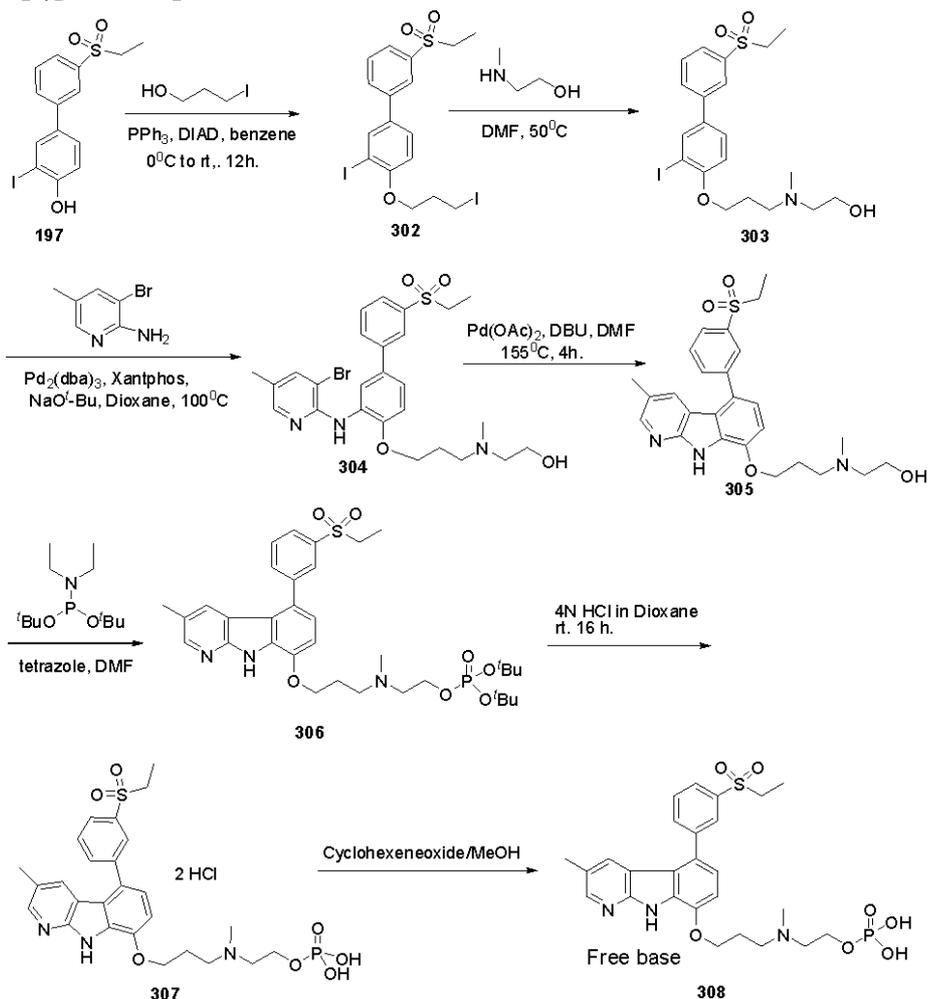
10

【1639】

化合物302: 3'-(エチルスルホニル)-3-ヨード-4-(3-ヨードプロポキシ)ピフェニル

【1640】

【化457】



20

30

40

【1641】

化合物198で前記した方法に従って、1-ヨードプロパノールおよび197を用いた光延反応によって、表題化合物302を合成した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM- d) ppm 1.32 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H) 2.35 (p, $J = 6.06$ Hz, 2H) 3.17 (q, $J = 7.49$ Hz, 2H) 3.51 (t, $J = 6.57$ Hz, 2H) 4.16 (t, $J = 5.68$ Hz, 2H) 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) 7.56 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H) 7.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.80 (br. d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 7.86 (br. d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 8.03 - 8.05 (m, 2H)

50

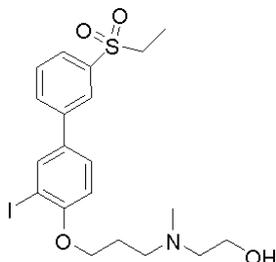
)

【1642】

化合物303：2-((3-(3'-(エチルスルホニル)-3-ヨードピフェニル-4-イルオキシ)プロピル)(メチル)アミノ)エタノール

【1643】

【化458】



10

【1644】

化合物269の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。 1

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.32 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 2.06 (t, J = 6.82 Hz, 2H) 2.33 (s, 3H) 2.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H) 2.73 (t, J = 7.07 Hz, 2H) 3.17 (q, J = 7.58 Hz, 2H) 3.62 (t, J = 5.56 Hz, 2H) 4.14 (t, J = 6.06 Hz, 2H) 6.89 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.55 (dd, J = 8.59, 2.27 Hz, 1H) 7.63 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.81 (ddd, J = 7.83, 1.89, 1.14 Hz, 1H) 7.85 (ddd, J = 7.83, 1.77, 1.01 Hz, 1H) 8.04 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 8.05 (t, J = 1.64 Hz, 1H). [M+H]⁺ C₂₀H₂₇INO₄Sにおける計算値、504.06; 実測値、504.1

20

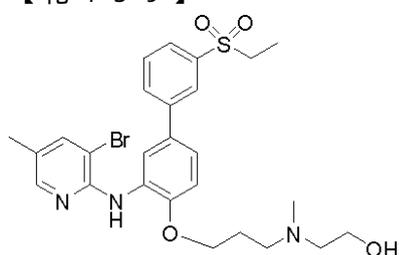
【1645】

化合物304：2-((3-(3-(3-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-3'-((エチルスルホニル)ピフェニル-4-イルオキシ)プロピル)(メチル)アミノ)エタノール

30

【1646】

【化459】



40

【1647】

化合物265の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。 1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.15 (td, J = 7.33, 1.52 Hz, 3H) 1.95 (t, J = 6.57 Hz, 2H) 2.21 (s, 3H) 2.22 (s, 3H) 2.42 (t, J = 6.19 Hz, 2H) 2.57 (t, J = 6.95 Hz, 2H) 3.38 (dd, J = 7.45, 1.39 Hz, 2H) 3.46 (q, J = 6.6 Hz, 1H) 4.20 (t, J = 5.68 Hz, 2H) 4.36 (br. s., 1H) 7.18 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.34 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.75 (t, J = 7.07 Hz, 1H) 7.84 (dd, J = 7.6, 1.01 Hz, 1H) 7.89 (d, J = 11.37 Hz, 2H) 7.98 (dd, J = 7.71, 1.14 Hz, 1H) 8.08 (s, 1

50

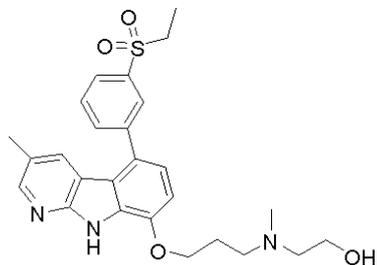
H) 8.04 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 8.86 (d, J = 1.77 Hz, 1H). [M+H] C₂₆H₃₃BrN₃O₄Sにおける計算値、562.13; 実測値、562.2.

【1648】

化合物305: 2-(3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(メチル)アミノ)エタノール

【1649】

【化460】



10

【1650】

化合物266の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H) 2.27 (m, 5H) 2.89 (d, J = 5.05 Hz, 3H) 3.15 - 3.20 (m, 2H) 3.41 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.44 - 3.57 (m, 2H) 3.80 (t, J = 5.31 Hz, 2H) 4.31 (t, J = 6.1 Hz, 2H) 7.09 - 7.12 (m, 1H) 7.14 - 7.17 (m, 1H) 7.56 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 7.86 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.99 (dd, J = 12.38, 7.83 Hz, 1H) 7.99 (dd, J = 9.47, 7.71 Hz, 1H) 8.07 (t, J = 1.77 Hz, 1H) 8.30 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 9.35 (br. s., 1H) 11.99 (s, 1H). [M+H] C₂₆H₃₂N₃O₄Sにおける計算値、482.2; 実測値、482.2.

20

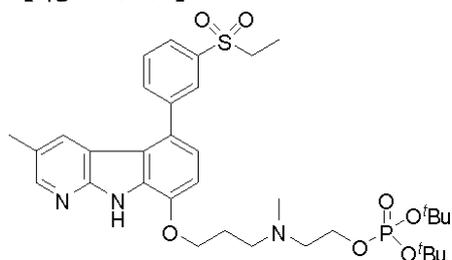
【1651】

化合物306: ジ-tert-ブチル 2-(3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(メチル)アミノ)エチルリン酸

30

【1652】

【化461】



40

【1653】

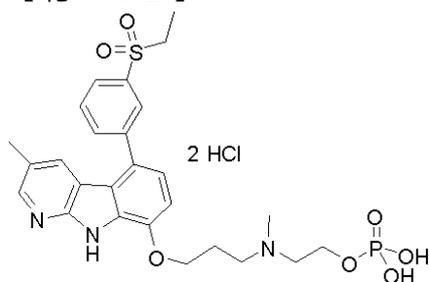
化合物271の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。

【1654】

化合物307: 2-(3-(5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(メチル)アミノ)エチル 二水素リン酸、二塩酸塩

【1655】

【化 4 6 2】



【 1 6 5 6】

化合物 272 の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.28 (m, 5H) 2.91 (s, 3H) 3.41 (q, J = 7.33 Hz, 2H) 3.48 (br. m., 2H) 3.56 (br. m., 2H) 4.27 (ddd, J = 7.20, 5.18, 5.05 Hz, 2H) 4.32 (t, J = 5.43 Hz, 2H) 7.10 - 7.13 (m, 1H) 7.15 - 7.19 (m, 1H) 7.59 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 7.86 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 8.01 (t, J = 1.52 Hz, 1H) 8.08 (t, J = 1.77 Hz, 1H) 8.30 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 12.18 (br. s., 1H). [M + H]⁺ C₂₆H₃₃N₃O₇PS における計算値、562.2; 実測値、562.2.

10

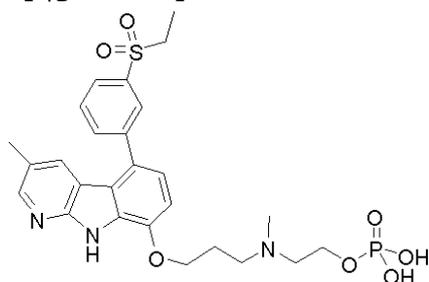
20

【 1 6 5 7】

化合物 308: 2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (メチル) アミノ) エチル 二水素リン酸

【 1 6 5 8】

【化 4 6 3】



30

【 1 6 5 9】

化合物 307 (181 mg, 0.285 mmol) を MeOH (3.5 mL) に溶解し、室温で、シクロヘキセンオキシド (0.57 mL, 5.7 mmol) で処理した。溶液を周囲温度で 48 時間攪拌し、この時間に白色固体が沈殿した。反応混合物をエーテル (5 mL) で希釈し、固体を濾過で回収し、エーテルで洗浄し、真空で乾燥して、表題化合物を白色固体 (150 mg, 94%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.33 Hz, 3H) 2.20 - 2.29 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 2.78 (s, 3H) 3.25 (br. m., 2H) 3.34 - 3.44 (m, 4H) 4.03 (dd, J = 13.26, 6.95 Hz, 2H) 4.31 (t, J = 5.68 Hz, 2H) 7.07 - 7.16 (m, 2H) 7.55 (d, J = 1.26 Hz, 1H) 7.85 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.98 (ddd, J = 7.14, 5.62, 1.64 Hz, 2H) 8.06 - 8.11 (m, 1H) 8.28 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 12.35 (br. s., 1H). [M + H]⁺ C₂₆H₃₃N₃O₇PS における計算値、562.2; 実測値、562.2.

40

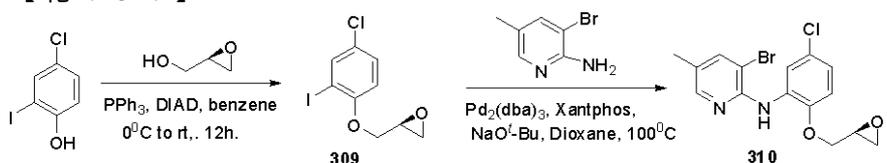
50

【 1 6 6 0 】

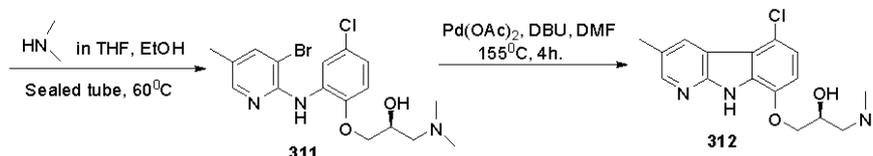
化合物 3 0 9 : (S) - 2 - ((4 - クロロ - 2 - ヨードフェノキシ) メチル) オキシラン

【 1 6 6 1 】

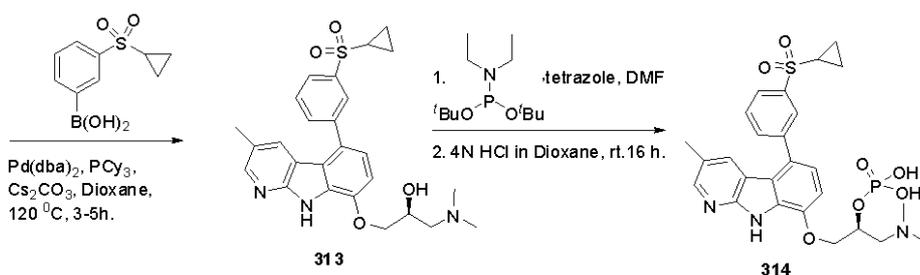
【 化 4 6 4 】



10



20



【 1 6 6 2 】

化合物 1 9 8 で前記した方法に従って、(R) - (+) - グリシドールおよび 4 - クロロ - 2 - ヨードフェノールを用いた光延反応によって、表題化合物 3 0 9 を合成した。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C H L O R O F O R M - d) ppm 2 . 8 8 (d d , J = 2 . 8 , 5 . 2 H z , 1 H) 2 . 9 1 (d d , J = 4 . 8 , 5 . 2 H z , 1 H) 3 . 3 8 - 3 . 4 1 (m , 1 H) 4 . 0 2 (d d , J = 1 1 . 2 4 , 5 . 1 8 H z , 1 H) 4 . 3 0 (d d , J = 1 1 . 1 2 , 2 . 7 8 H z , 1 H) 6 . 7 7 (d , J = 8 . 8 4 H z , 1 H) 7 . 2 7 (d d , J = 8 . 5 9 , 2 . 5 3 H z , 1 H) 7 . 7 6 (d , J = 2 . 5 3 H z , 1 H) . [M + H] C ₉ H ₉ C l I O ₂ における計算値、3 1 0 . 9 ; 実測値、3 1 0 . 9 .

30

【 1 6 6 3 】

化合物 3 1 0 : (S) - 3 - プロモ - N - (5 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 - アミン

【 1 6 6 4 】

【 化 4 6 5 】



40

【 1 6 6 5 】

化合物 2 6 5 の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C H L O R O F O R M - d) ppm 2 . 2 6 (s , 3 H) 2 . 8 5 (d d , J = 4 . 9 3 , 2 . 6 5 H z , 1 H) 2 . 9 5 (t , J = 4 . 5 5 H z , 1 H) 3 . 4 3 (d d d , J = 3 . 8 5 , 3 . 0 3 , 2 . 7 2 H z , 1 H) 4 . 0 6 (d d , J = 1 0 . 8 6 , 5 . 5 6 H z , 1 H) 4 . 3 5 (d d , J = 1 0 . 9 9 , 2 . 9 1 H z , 1 H) 6 . 7 9 - 6 . 8 3 (m , 1 H) 6 . 8 7 (d , J = 2 . 5 3 H z , 1 H) 7 . 6 3 (d , J = 2 . 0 2 H z , 1 H) 7 . 8

50

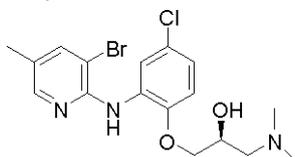
3 (s, 1H) 8.07 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 8.73 (d, J = 2.53 Hz, 1H). [M+H] C₁₅H₁₅BrClN₂O₂における計算値、368.99; 実測値、369.2.

【1666】

化合物311: (S)-1-(2-(3-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-4-クロロフェノキシ)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オール

【1667】

【化466】



10

【1668】

化合物310 (708 mg, 1.92 mmol) の EtOH (8 mL) 懸濁液に、ジメチルアミン (2.87 mL, 5.75 mmol, 2 M THF 溶液) を加え、生じた混合物を封管中、60 で4時間加熱した。反応完了後、溶媒を真空で除去し、粗製の塊をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、化合物311 (583 mg, 91%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.18 (s, 6H) 2.22 (s, 3H) 2.38 (dd, J = 12.1, 6.57 Hz, 1H) 2.47 (d, J = 5.81 Hz, 1H) 3.94 - 4.03 (m, 2H) 4.08 (dd, J = 3.54, 9.6 Hz, 1H) 4.94 (d, J = 4.29 Hz, 1H) 6.95 (dd, J = 8.34, 2.27 Hz, 1H) 7.05 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.91 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.13 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 8.57 (d, J = 2.78 Hz, 1H).

20

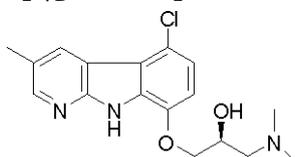
[M+H] C₁₇H₂₂BrClN₃O₂における計算値、414.1; 実測値、414.2.

【1669】

化合物312: (S)-1-(5-クロロ-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オール

【1670】

【化467】



30

【1671】

化合物266の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.22 (s, 6H) 2.39 (dd, J = 12.25, 5.94 Hz, 1H) 2.48 (s, 3H) 2.55 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H) 3.96 - 4.08 (m, 2H) 4.15 - 4.22 (m, 1H) 4.88 (br. s., 1H) 7.03 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.14 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 8.36 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 8.50 (s, 1H) 12.12 (s, 1H). [M+H] C₁₇H₂₁ClN₃O₂における計算値、334.1; 実測値、334.4.

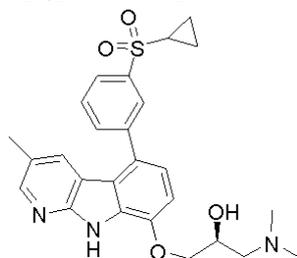
40

【1672】

化合物313: (S)-1-(5-(3-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オール

【1673】

【化 4 6 8】



【1 6 7 4】

化合物 270 の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06 - 1.1 (m, 2 H) 1.13 - 1.18 (m, 2 H) 2.24 (s, 6 H) 2.28 (s, 3 H) 2.45 (m, 1 H) 2.56 (m, 1 H) 3.02 (dd, J = 12.88, 3.03 Hz, 1 H) 4.02 - 4.12 (m, 2 H) 4.25 (br. d, J = 6.06 Hz, 1 H) 4.93 (d, J = 4.55 Hz, 1 H) 7.06 - 7.10 (m, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.84 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.94 - 8.01 (m, 2 H) 8.09 (t, J = 1.64 Hz, 1 H) 8.29 (d, J = 2.02 Hz, 1 H) 12.02 (s, 1 H). [M+H]⁺ C₂₆H₃₀N₃O₄S における計算値、480.2; 実測値、480.1.

10

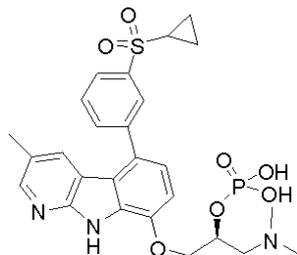
20

【1 6 7 5】

化合物 314 : (S) - 1 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 8 - イルオキシ) - 3 - (ジメチルアミノ)プロパン - 2 - イル 二水素リン酸

【1 6 7 6】

【化 4 6 9】



30

【1 6 7 7】

化合物 272 の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を二塩酸塩として得た。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06 - 1.19 (m, 4 H) 2.28 (s, 3 H) 2.97 (s, 6 H) 3.00 (dd, J = 8.84, 3.79 Hz, 1 H) 3.63 (d, J = 13.64 Hz, 2 H) 3.97 (dd, J = 13.64, 9.60 Hz, 1 H) 4.39 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1 H) 4.53 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1 H) 4.96 (br. m, 1 H) 7.09 - 7.19 (m, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.85 (t, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.96 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 8.02 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.31 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 12.01 (s, 1 H). [M+H]⁺ C₂₆H₃₁N₃O₇PS における計算値、560.2; 実測値、560.2.

40

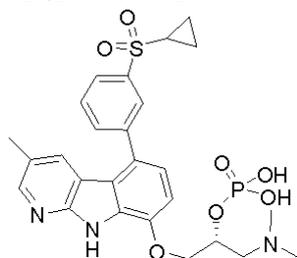
【1 6 7 8】

化合物 315 : (R) - 1 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 8 - イルオキシ) - 3 - (ジメチルアミノ)プロパン - 2 - イル 二水素リン酸

【1 6 7 9】

50

【化470】



【1680】

化合物272の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を二塩酸塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06 - 1.19 (m, 4H) 2.28 (s, 3H) 2.97 (s, 6H) 3.00 (dd, J = 8.84, 3.79 Hz, 1H) 3.63 (d, J = 13.64 Hz, 2H) 3.97 (dd, J = 13.64, 9.60 Hz, 1H) 4.39 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H) 4.53 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H) 4.96 (br. m, 1H) 7.09 - 7.19 (m, 2H) 7.58 (s, 1H) 7.85 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.96 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 8.02 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.31 (d, J = 1.52 Hz, 1H) 12.01 (s, 1H). [M+H]⁺ C₂₆H₃₁N₃O₇ PSにおける計算値、560.2; 実測値、560.2.

10

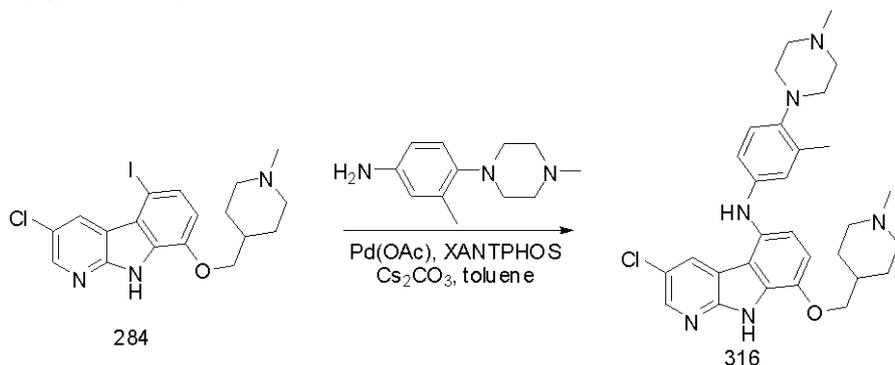
20

【1681】

化合物316: 3-クロロ-N-(3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-アミン

【1682】

【化471】



30

【1683】

15 mLのスクリーキャップ付きバイアルに、トルエン(2 mL)中の3-クロロ-5-ヨード-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール(77 mg, 0.168 mmol)、33-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(42 mg, 0.203 mmol)、酢酸パラジウム(II)(2.0 mg, 0.008 mmol)、キサントホス(5.0 mg, 0.008 mmol)および炭酸セシウム(110 mg, 0.338 mmol)を加えた。該反応物を115 で3時間攪拌した。該反応物を室温まで冷却し、濾過し、分取HPLC-MSにより精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.00 (d, J = 6.32 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.06 Hz, 1H), 1.50 (br. s., 2H), 2.17 (s, 3H), 2.23 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 2.72 - 2.92 (m, 6H), 2.92 - 3.03 (m, 2H), 3.03 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.28 (m, 3H), 3.41 - 3.60 (m, 4H), 4.02 (d, 2H), 6.60

40

50

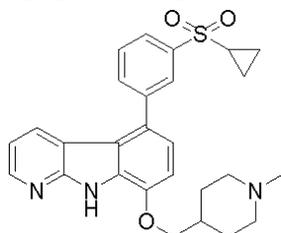
- 6.75 (m, 1H), 6.75 - 6.84 (m, 1H), 6.91 (s, 1H),
 , 7.01 - 7.09 (m, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 8.04 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 12.11 (s, 1H). ESI-MS: m/z 533.4 (M+H)⁺.

【1684】

化合物317: 5-(3-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-8-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1685】

【化472】



10

【1686】

表題化合物は、化合物286の調製における副生成物として単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.03 - 1.19 (m, 4H), 1.40 (dd, J = 11.87, 3.03 Hz, 2H), 1.86 - 1.99 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.83 (d, J = 11.87 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.63, 2.78 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.57 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 7.83, 4.80 Hz, 1H), 7.06 - 7.11 (m, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 7.96, 1.39 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 13.26, 7.71 Hz, 2H), 8.02 - 8.07 (m, 1H), 8.42 (dd, J = 4.67, 1.39 Hz, 1H), 12.20 (s, 1H). ESI-MS: m/z 510.3 (M+H)⁺.

20

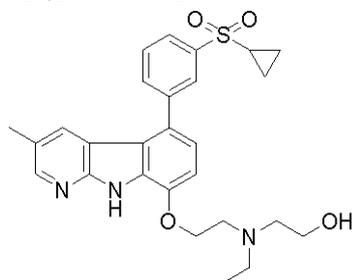
【1687】

化合物318: 2-((2-(5-(3-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)(エチル)アミノ)エタノール

30

【1688】

【化473】



40

【1689】

化合物270の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.98 - 1.20 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.31 - 3.50 (m, 4H), 3.62 - 3.76 (m, 2H), 3.80 (t, J = 5.05 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 4.04 Hz, 2H), 7.08 - 7.17 (m, 1H), 7.22 (t, J = 4.04 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.82 - 8.05 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.39 (d, J

50

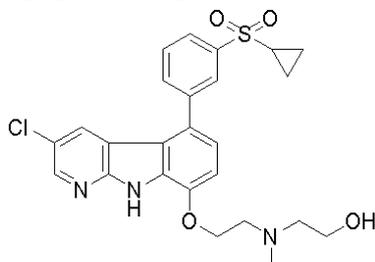
= 2.27 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.15 (br. s., 1H), 12.09 (s, 1H). ESI-MS: m/z 494.4 (M + H)⁺.

【1690】

化合物319: 2 - ((2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 8 - イルオキシ)エチル)(メチル)アミノ)エタノール

【1691】

【化474】



10

【1692】

化合物293の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.11 (m, 2H), 1.17 (d, J = 2.59 Hz, 2H), 2.89 - 2.95 (m, 1H), 2.99 - 3.05 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.74 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.69 (d, J = 0.19 Hz, 1H), 7.82 - 7.92 (m, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 1H), 8.04 (d, J = 1.45 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 1.23, 0.58 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 2.40, 0.13 Hz, 1H), 12.35 (s, 1H). ESI-MS: m/z 500.2 (M + H)⁺.

20

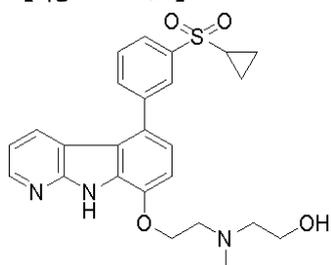
【1693】

化合物320: 2 - ((2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 8 - イルオキシ)エチル)(メチル)アミノ)エタノール

30

【1694】

【化475】



40

【1695】

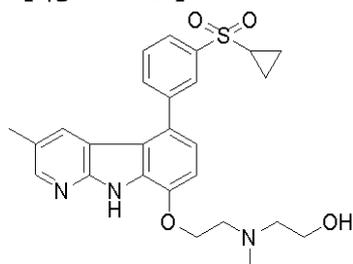
表題化合物は、化合物319の調製における副生成物として単離した。 ESI-MS: m/z 466.3 (M + H)⁺.

【1696】

化合物321: 2 - ((2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド[2, 3 - b]インドール - 8 - イルオキシ)エチル)(メチル)アミノ)エタノール

【1697】

【化 4 7 6】



【 1 6 9 8 】

化合物 270 の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。 1

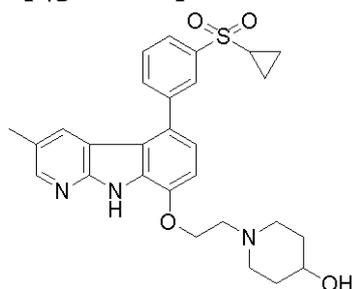
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.02 - 1.12 (m, 1H), 1.12 - 1.19 (m, 1H), 1.44 - 1.58 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.22 - 3.28 (m, 2H), 3.29 - 3.37 (m, 2H), 3.75 - 3.81 (m, 2H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 4.53 - 4.67 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 8.08 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 11.98 (s, 1H). ESI-MS: m/z 480.3 (M+H)⁺. 20

【 1 6 9 9 】

化合物 322 : 1 - (2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 4 - オール

【 1 7 0 0 】

【化 4 7 7】



【 1 7 0 1 】

化合物 270 の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。 1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.09 (dd, J = 7.83, 2.27 Hz, 2H), 1.15 (ddd, J = 4.99, 2.78, 2.59 Hz, 2H), 1.57 - 1.72 (m, 1H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 1.99 - 2.09 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.02 (dd, J = 12.63, 3.03 Hz, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.38 (d, J = 12.88 Hz, 1H), 3.48 - 3.56 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 14.65, 4.29 Hz, 3H), 4.58 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.86 (t, J = 7.71 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.30 - 8.35 (m, 1H), 11.99 (d, J = 9.09 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 506.4 (M+H)⁺. 40

【 1 7 0 2 】

化合物 323 : 2 - ((2 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) フ

10

20

30

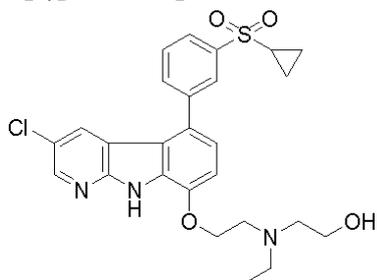
40

50

エニル) - 9H - ピリド[2,3-b]インドール - 8 - イルオキシ)エチル) (エチル)アミノ)エタノール

【1703】

【化478】



10

【1704】

化合物293の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.09 (ddd, $J = 15.92, 7.96, 2.15$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 5.05$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 3.00 (ddd, $J = 12.69, 9.66, 4.93$ Hz, 1H), 3.31 (br. s., 1H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.61 - 3.79 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 5.05$ Hz, 2H), 4.46 (t, $J = 4.80$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 4.29$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.65 - 7.78 (m, 2H), 7.68 - 7.70 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 12.38 (s, 1H). ESI-MS: m/z 506.5 ($M+H$) $^+$.

20

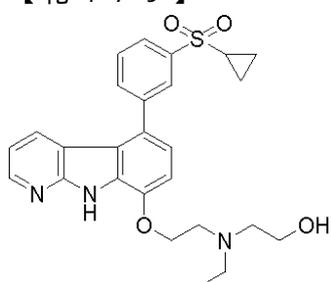
【1705】

化合物324: 2 - ((2 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルホニル)フェニル) - 9H - ピリド[2,3-b]インドール - 8 - イルオキシ)エチル) (エチル)アミノ)エタノール

30

【1706】

【化479】



40

【1707】

表題化合物は、化合物323の調製における副生成物として単離した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.03 - 1.13 (m, 1H), 1.13 - 1.20 (m, 2H), 1.33 (t, 3H), 1.46 - 1.58 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 2.90 - 2.96 (m, 1H), 2.96 - 3.06 (m, 1H), 3.16 - 3.29 (m, 1H), 3.31 - 3.41 (m, 1H), 3.42 - 3.59 (m, 1H), 3.70 - 3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 4.46 - 4.52 (m, 1H), 4.56 - 4.67 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 0.13$ Hz, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.87 (d,

50

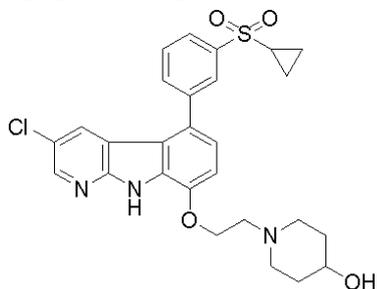
J = 0.44 Hz, 1H), 7.97 (br. s., 1H), 8.05 (dd, J = 2.49, 0.35 Hz, 2H), 8.43 - 8.49 (m, 1H), 12.17 (s, 1H). ESI-MS: m/z 480.4 (M+H)⁺.

【1708】

化合物325: 1-(2-(3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)ピペリジン-4-オール

【1709】

【化480】



10

【1710】

化合物293の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.01 - 1.22 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 2.93 - 3.09 (m, 1H), 3.11 - 3.32 (m, 1H), 3.32 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.76 (m, 2H), 4.60 (d, J = 4.55 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.63 - 7.76 (m, 2H), 7.88 (t, J = 7.96 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 1.26 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 2.15 Hz, 1H), 12.36 (d, J = 10.86 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 526.4 (M+H)⁺.

20

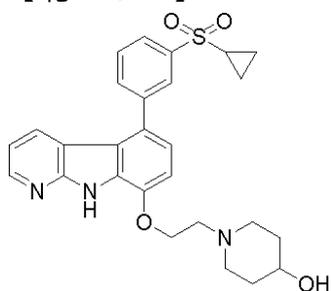
【1711】

化合物326: 1-(2-(5-(3-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)ピペリジン-4-オール

30

【1712】

【化481】



40

【1713】

表題化合物は、化合物325の調製における副生成物として単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06 - 1.20 (m, 4H), 1.57 - 1.74 (m, 2H), 1.79 - 2.01 (m, 2H), 2.96 - 3.05 (m, 1H), 3.25 (t, J = 6.95 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 6.69 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 3.72 (br. s., 2H), 4.60 (d, J = 3.79 Hz, 2H), 7.03 - 7.19 (m, 2H), 7.20 - 7.33 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.71

50

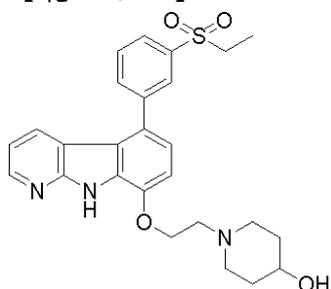
H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d , J = 7 . 5 8 H z , 1 H) , 8 . 0 0 - 8 . 0 8 (m , 2 H) , 8 . 4 6 (d , J = 4 . 8 0 H z , 1 H) , 1 2 . 1 3 (d , J = 9 . 3 5 H z , 1 H) . E S I - M S : m / z 4 9 4 . 4 (M + H) ⁺ .

【 1 7 1 4 】

化合物 3 2 7 : 1 - (2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 4 - オール

【 1 7 1 5 】

【 化 4 8 2 】



10

【 1 7 1 6 】

表題化合物は、化合物 3 2 9 の調製における副生成物として単離した。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 1 8 (t , J = 7 . 3 3 H z , 3 H) , 1 . 5 8 - 1 . 7 3 (m , 1 H) , 1 . 8 0 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 9 0 - 1 . 9 9 (m , 1 H) , 1 . 9 9 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 2 . 2 8 (s , 3 H) , 3 . 0 8 - 3 . 2 9 (m , 1 H) , 3 . 4 1 (q , J = 7 . 1 6 H z , 2 H) , 3 . 3 5 - 3 . 4 6 (m , 1 H) , 3 . 4 6 - 3 . 6 1 (m , 1 H) , 3 . 6 1 - 3 . 7 6 (m , 3 H) , 4 . 5 9 (d , J = 4 . 5 5 H z , 2 H) , 7 . 0 9 - 7 . 1 7 (m , 1 H) , 7 . 1 8 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 5 7 (s , 1 H) , 7 . 8 8 (d , J = 7 . 5 8 H z , 1 H) , 7 . 9 9 (d d , J = 1 5 . 1 6 , 7 . 8 3 H z , 2 H) , 8 . 0 8 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (s , 1 H) , 1 1 . 9 6 (d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H) . E S I - M S : m / z 4 9 4 . 4 (M + H) ⁺ .

20

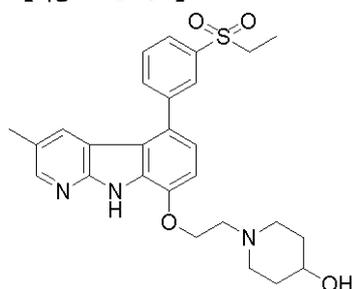
【 1 7 1 7 】

化合物 3 2 8 : 1 - (2 - (5 - (3 - (エチルスルホニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 4 - オール

30

【 1 7 1 8 】

【 化 4 8 3 】



40

【 1 7 1 9 】

化合物 2 7 0 の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 . 1 7 (t , J = 7 . 3 3 H z , 3 H) , 1 . 6 5 (t , J = 9 . 7 3 H z , 1 H) , 1 . 7 9 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 9 0 - 2 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 0 4 - 3 . 3 2 (m , 1 H) , 3 . 3 3 - 3 . 4 0 (m , 2 H) , 3 . 4 0 (q , J = 7 . 8 3 H z , 2 H) , 3 . 4 6 - 3 . 5 6 (m , 1 H) , 3 . 6 1 - 3 . 7 6 (m , 2 H) , 4 . 3 7 - 4 . 4 5 (m , 1 H) , 4

50

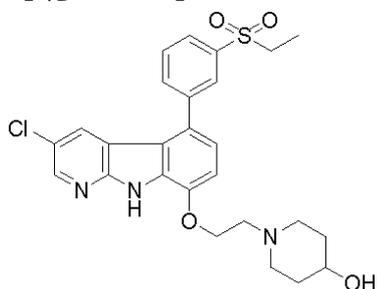
. 60 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 7.02 - 7.20 (m, 2H), 7.66 - 7.79 (m, 2H), 7.86 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.92 - 8.11 (m, 3H), 8.45 (d, J = 4.55 Hz, 1H), 12.10 (d, J = 9.09 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 480.4 (M+H)⁺.

【1720】

化合物329: 1-(2-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)ピペリジン-4-オール

【1721】

【化484】



10

【1722】

化合物293の合成で記載した手順と同じ手順に従って、表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.19 (t, J = 7.45 Hz, 3H), 1.52 - 1.73 (m, 1H), 1.88 - 2.01 (m, 1H), 3.13 - 3.29 (m, 1H), 3.31 - 3.45 (m, 3H), 3.51 - 3.57 (m, 3H), 3.60 - 3.78 (m, 2H), 4.42 - 4.49 (m, 1H), 4.61 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 7.12 - 7.34 (m, 2H), 7.58 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.93 (m, 2H), 7.93 - 8.11 (m, 2H), 8.48 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 12.33 (d, J = 10.61 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 514.3 (M+H)⁺.

20

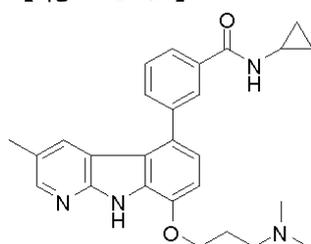
【1723】

化合物330: N-シクロプロピル-3-(8-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)ベンズアミド

30

【1724】

【化485】



40

【1725】

化合物177の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物191から表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.54 - 0.58 (m, 2H) 0.66 - 0.73 (m, 2H) 2.21 - 2.24 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 2.85 (m, 1H) 2.88 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.47 - 3.52 (m, 2H) 4.29 (t, J = 5.43 Hz, 2H) 7.05 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.13 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.62 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.72 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.93 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 8.0

50

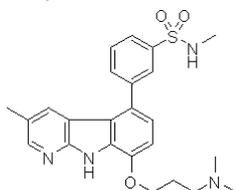
3 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.55 (d, J = 4.04 Hz, 1H) 9.60 (br. s., 1H) 11.93 (s, 1H); [M+H] C₂₇H₃₁N₄O₂における計算値、443.2; 実測値、443.3.

【1726】

化合物331: 3-(8-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-5-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【1727】

【化486】



10

【1728】

化合物177の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物191から表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm

2.21 - 2.24 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 2.47 (s, 3H) 2.88 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.47 - 3.52 (m, 2H) 4.29 (t, J = 5.43 Hz, 2H) 7.05 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.13 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.62 (t, J = 7.71 Hz, 1H) 7.72 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.93 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.55 (d, J = 4.04 Hz, 1H) 9.60 (br. s., 1H) 11.93 (s, 1H); [M+H] C₂₄H₂₈N₄O₃Sにおける計算値、453.2; 実測値、453.4.

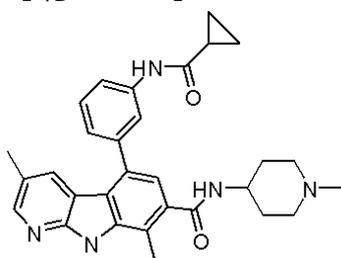
20

【1729】

化合物332: 5-(3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド

【1730】

【化487】



30

【1731】

化合物88の調製で記載した手順と同様の手順を適用して、5-クロロ-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミドおよび3-(シクロプロピルカルバモイル)フェニルボロン酸から表題化合物を合成した。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm

0.80 (d, J = 5.81 Hz, 4H) 1.53 (qd, J = 11.62, 3.03 Hz, 2H) 1.82 (br. s., 1H) 1.79 (d, J = 5.56 Hz, 2H) 1.95 (t, J = 10.86 Hz, 2H) 2.15 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.59 (s, 3H) 2.74 (br. d, J = 10.86 Hz, 2H) 3.75 (dt, J = 7.33, 3.66 Hz, 1H) 6.98 (s, 1H) 7.27 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.49 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.69 (br. s., 2H) 7.91 (s, 1H) 8.24 - 8.31 (m, 2H) 10.37 (s, 1H) 11.92 (br. s., 1H) [M+H] C₃₀

40

50

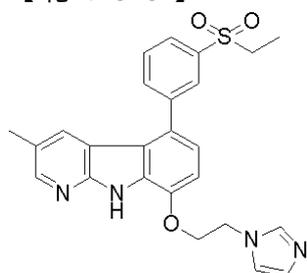
H₃4N₅O₂における計算値、496.3.; 実測値、496.4.

【1732】

化合物333: 8-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1733】

【化488】



10

【1734】

化合物206の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物158から表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.15 (t, J = 7.33 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.40 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 4.53 - 4.63 (m, 2H), 4.68 - 4.79 (m, 2H), 7.06 - 7.16 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.69 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 2H), 7.82 - 7.91 (m, 1H), 7.92 - 8.08 (m, 1H), 8.17 (dd, J = 13.39, 2.02 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 12.03 (s, 1H). ESI-MS: m/z 461.2 (M+H)⁺

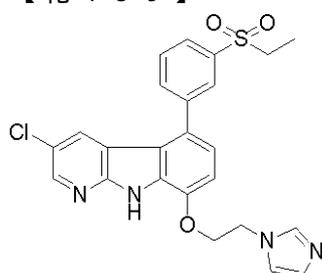
20

【1735】

化合物334: 8-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-3-クロロ-5-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

【1736】

【化489】



30

【1737】

化合物206の調製で概説した手順と同様の手順を適用して、化合物219から表題化合物を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14 (d, J = 7.49 Hz, 3H), 3.37 (q, J = 7.49 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 4.93 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.48, 1.89 Hz, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 8.97, 2.65 Hz, 1H), 7.74 (quin, J = 3.92 Hz, 1H), 7.80 - 7.90 (m, 1H), 8.02 (t, J = 1.77 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.27 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H). ESI-MS: m/z 481.2 (M+H)⁺

40

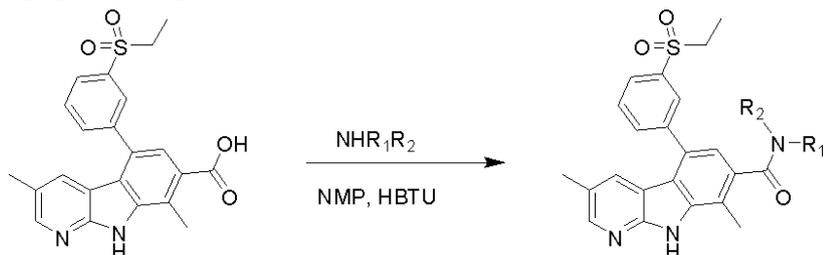
【1738】

化合物335 - 353

50

【 1 7 3 9 】

【 化 4 9 0 】



【 1 7 4 0 】

【 表 1 - 1 】

10

化合物	化合物名	構造
335	5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	
336	5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-((1s, 4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	
337	5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	
338	5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(4-(2-ヒドロキシエチル)シクロヘキシル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	

20

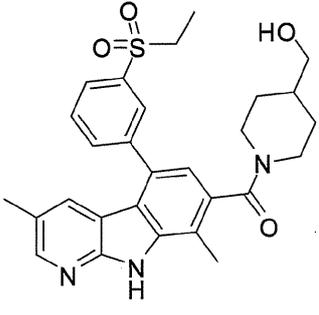
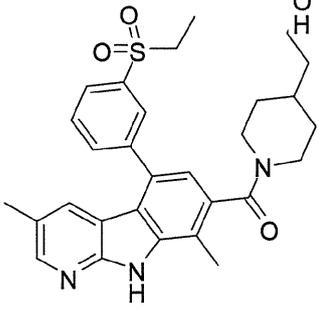
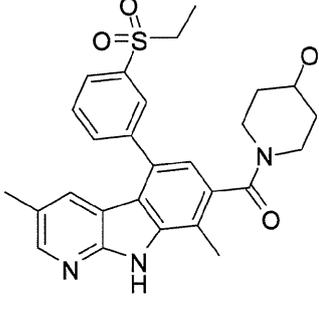
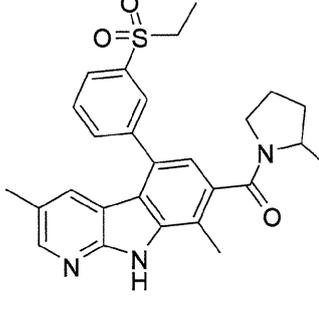
30

40

50

【 1 7 4 1 】

【 表 1 - 2 】

化合物	化合物名	構造
339	(5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
340	(5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)メタノン	
341	(5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン	
342	(5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン	

10

20

30

40

【 1 7 4 2 】

【表 1 - 3】

化合物	化合物名	構造
343	(5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-イル)(2-(ヒドロキシメチル)モルフォリノ)メタノン	
344	5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	
345	(R)-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(3-ヒドロキシブチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	
346	(S)-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(3-ヒドロキシブチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	

10

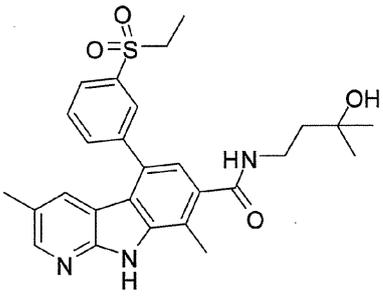
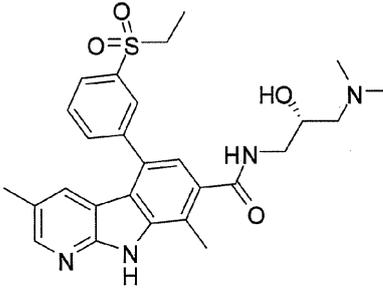
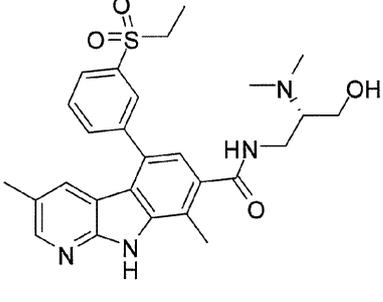
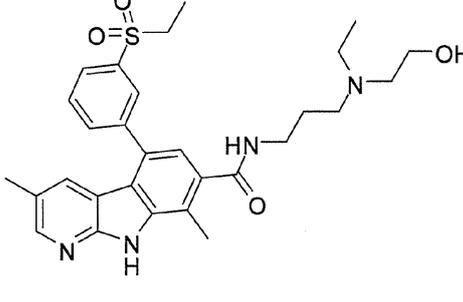
20

30

【1743】

40

【表 1 - 4】

化合物	化合物名	構造
347	5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	
348	(S)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	
349	(S)-N-(2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシプロピル)-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	
350	N-(3-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロピル)-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	

10

20

30

40

【1744】

【表 1 - 5】

化合物	化合物名	構造
351	5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(3-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)プロピル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	
352	N-(2-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	
353	5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド	

10

20

30

【1745】

化合物335～353は、以下のように調製し得る。粗5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸(化合物87;例えば、124.3g、0.244mol)をNMPと共に加熱し、薄いスラリーを得る(例えば、1.0LのNMPを、70℃まで39分間加熱する)。熱源を除去し、該混合物を冷却する(例えば、冷却ウォーターバスを用いて16℃まで)。適切なアミン(2.0当量)を加え、次いで、HBTU(92.6g、1.0当量)を約26分間以上かけて少しずつ加える。2.5時間以上経過したら、追加のHBTU(例、4.7および4.65g)を加えてもよく、該混合物を、反応が進行して完結するまで(例えば、HPLC分析で>99%変換が示されるように)攪拌(例えば、終夜)してもよい。次いで、該混合物を濾過する(例えば、セライト含浸パッドを通し、該パッドをNMP(27および39g)で二回リンスする)。濾液に、KOH(27.7g、5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボン酸の理論値に基づき、85%における1.7当量)の水溶液(250mL)を加え、pH11.7の溶液を得る。固体が形成し始めた後(例えば、約15分間)、水(500mL)を加える(例、28-29℃で30分間以上)。室温で約3時間後、固体を濾去した後、湿ったケーキを水で洗浄し(例えば、数回に分けて1150mL)、真空オーブン(45-55℃)で乾燥して、所望の生成物を得る。純度を示すためにHPLC分析を用いてもよい(215nmにおけるAUC)。

40

50

【1746】

本発明の化合物は、薬理的に許容される塩で調製されうる。さらに、上記の塩に加えて、本発明の化合物の塩は、例えば、以下の酸：安息香酸、フマル酸、HBr、HCl、馬尿酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、MSA、リン酸、p-TSA、コハク酸、硫酸、酒石酸等を用いて形成されうる。上記酸の塩は、0.5から2.0当量の適切な酸を加えて、種々の溶媒（例、MeCN、EtOH、MeOH、DMA、THF、AcOH等、またはそれらの混合物）のいずれかで、約10 から75 の間の温度で、調製されうる。

【1747】

例えば、5 - (3 - (エチルスルフォニル)フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド (化合物 113) の一塩酸塩は、以下のように調製した。5 - (3 - (エチルスルフォニル)フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド (2.105 g) の MeOH (20 mL) 溶液に、4.38 mL の 1 N HCl 水溶液を加えた。混合物を 15 ~ 30 分間 25 で攪拌した。溶媒を乾燥状態近くまで除去し、得られた白色固体を濾過し、乾燥して、2.23 g の表題化合物を得た。以下の化合物の一塩酸塩も、同様の方法を用いて調製した：

10

5 - (3 - (エチルスルフォニル)フェニル) - 3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール (化合物 177 および 183) ;

20

3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル)フェニル) - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール (化合物 200) ;

3 - (5 - (3 - (エチルスルフォニル)フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン (化合物 206) ;

3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル)フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) - N , N - ジメチルプロパン - 1 - アミン (化合物 220) ; および

N - シクロプロピル - 3 - (3 - メチル - 8 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メトキシ) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 5 - イル)ベンズアミド (化合物 178) 。

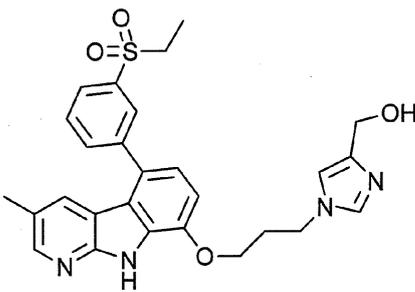
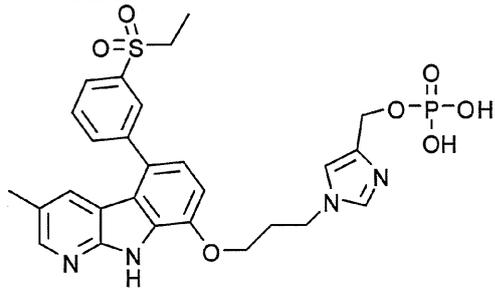
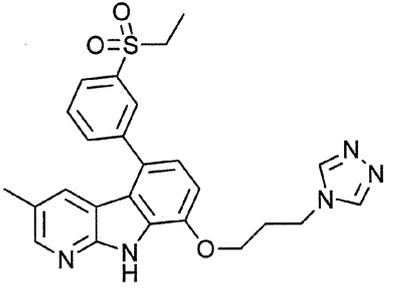
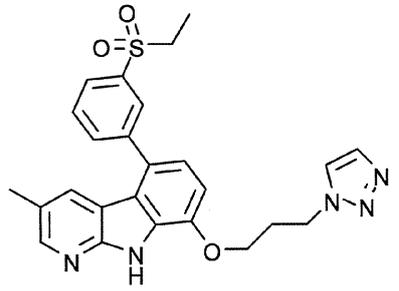
30

【1748】

上記に加えて、上記の反応スキームおよびその変形は、以下を調製するために用いられ

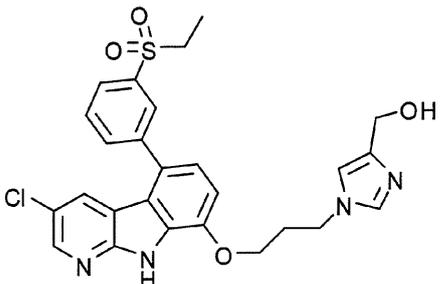
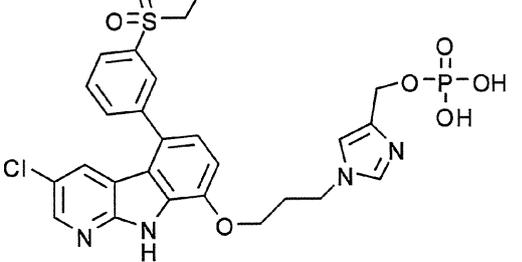
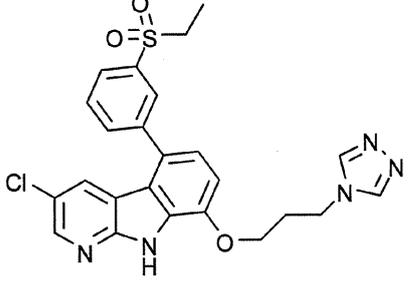
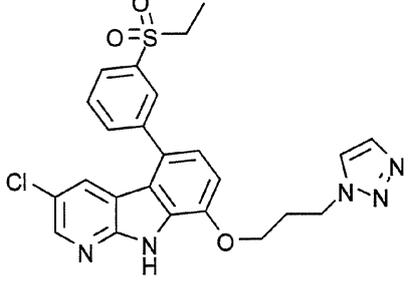
【1749】

【表 2 - 1】

 <p>(1 - (3 - (5 - (3 - (エチルスル フォニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イ ミダゾール - 4 - イル) メタノール</p>	 <p>(1 - (3 - (5 - (3 - (エチルスル フォニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イ ミダゾール - 4 - イル) メチル 二水素 リン酸</p>	10
 <p>8 - (3 - (4 H - 1, 2, 4 - トリア ゾール - 4 - イル) プロポキシ) - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール</p>	 <p>8 - (3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリア ゾール - 1 - イル) プロポキシ) - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール</p>	20
30		

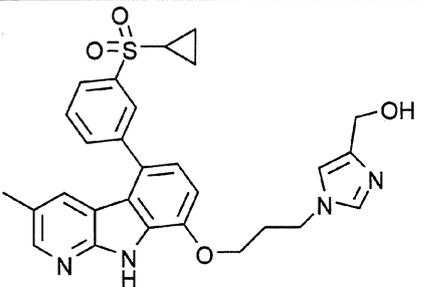
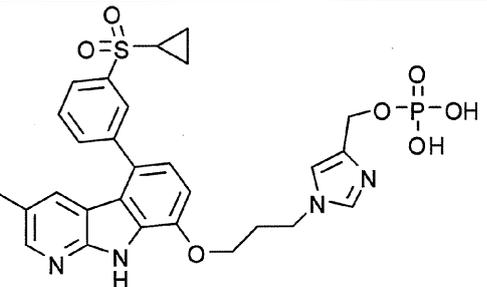
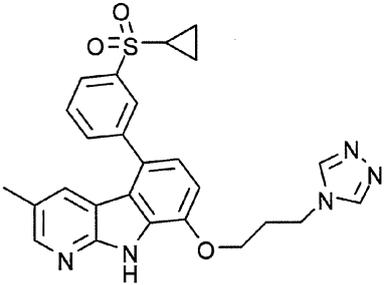
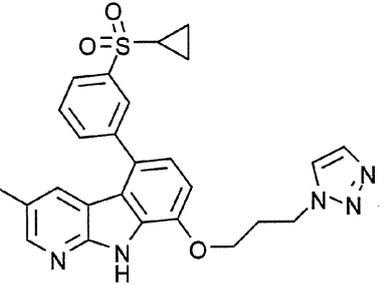
【 1 7 5 0 】

【表 2 - 2】

 <p>(1 - (3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メタノール</p>	 <p>(1 - (3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル 二水素リン酸</p>	10
 <p>8 - (3 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) プロポキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール</p>	 <p>8 - (3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロポキシ) - 3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール</p>	20
		30

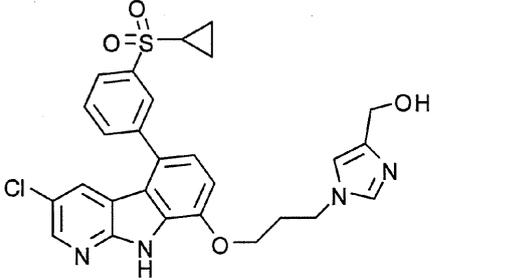
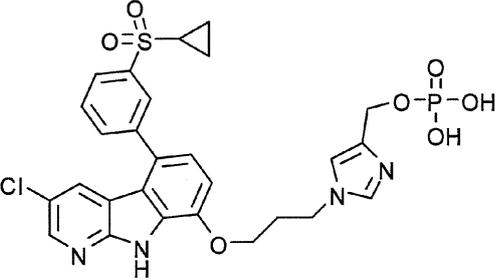
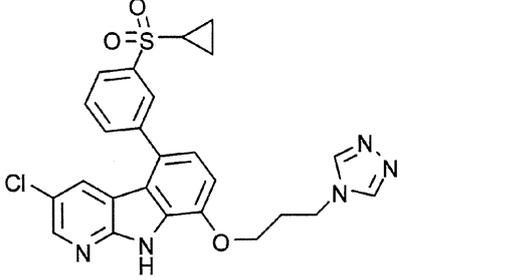
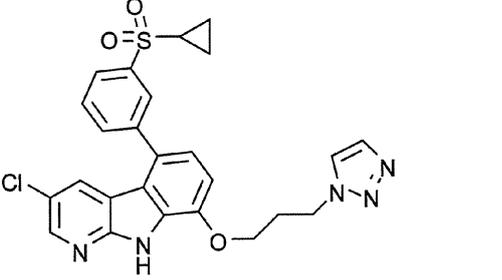
【 1 7 5 1 】

【表 2 - 3】

 <p>(1-(3-(5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール</p>	 <p>(1-(3-(5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル二水素リン酸</p>	10
 <p>8-(3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)プロポキシ)-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール</p>	 <p>8-(3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ)-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール</p>	20
		30

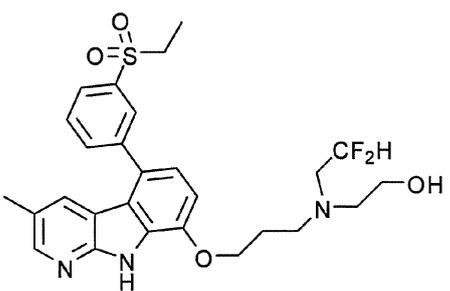
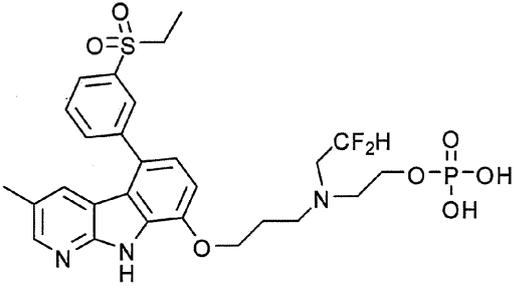
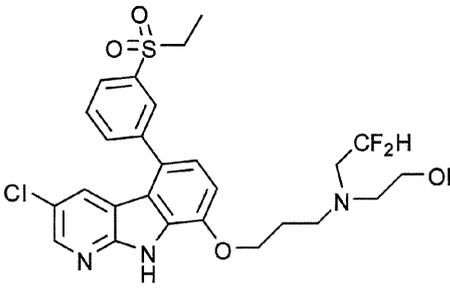
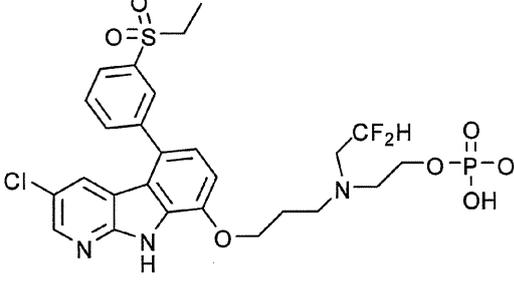
【1752】

【表 2 - 4】

 <p>(1 - (3 - (3-クロロ-5 - (3 - (シクロプロピルスルフォニル) フェニル) - 9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イルオキシ) プロピル) - 1H-イミダゾール-4-イル) メタノール</p>	 <p>(1 - (3 - (3-クロロ-5 - (3 - (シクロプロピルスルフォニル) フェニル) - 9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イルオキシ) プロピル) - 1H-イミダゾール-4-イル) メチル二水素リン酸</p>	10
 <p>8 - (3 - (4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) プロポキシ) - 3-クロロ-5 - (3 - (シクロプロピルスルフォニル) フェニル) - 9H-ピリド [2, 3-b] インドール</p>	 <p>8 - (3 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロポキシ) - 3-クロロ-5 - (3 - (シクロプロピルスルフォニル) フェニル) - 9H-ピリド [2, 3-b] インドール</p>	20
		30

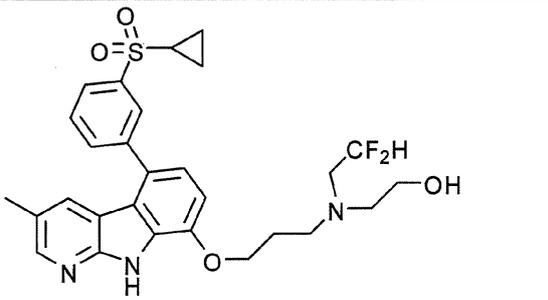
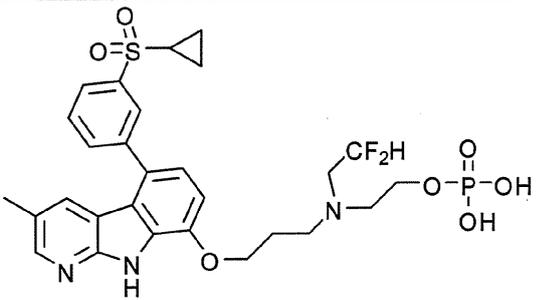
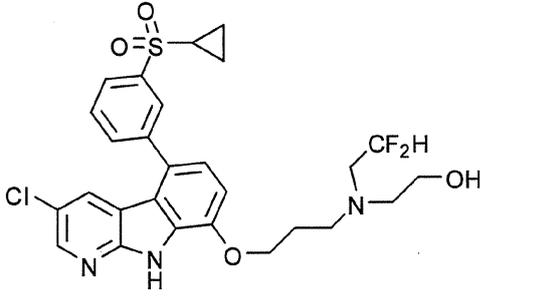
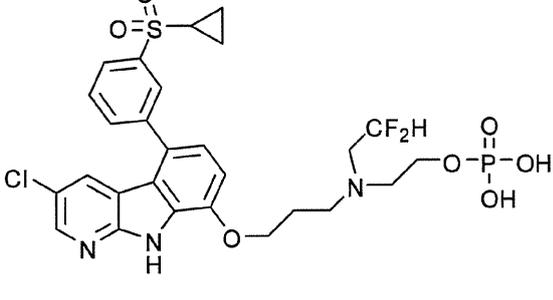
【 1 7 5 3 】

【表 2 - 5】

 <p>2 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (3 - (5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) アミノ) エタノール</p>	 <p>2 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) (3 - (5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 3 - メチル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エタノール</p>	 <p>2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 9H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2, 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート</p>	20
		30

【 1 7 5 4 】

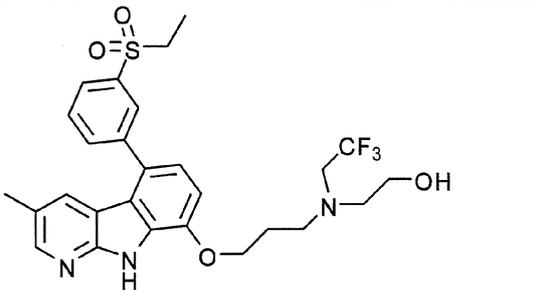
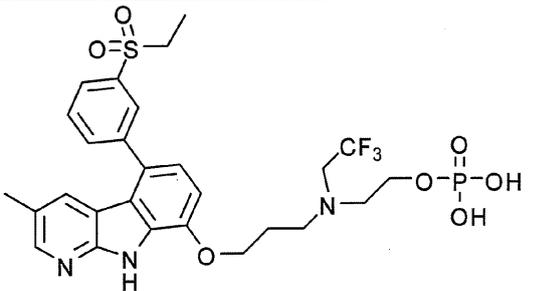
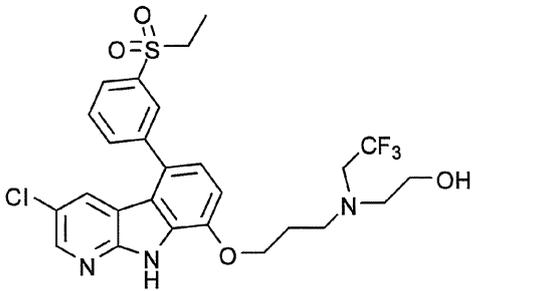
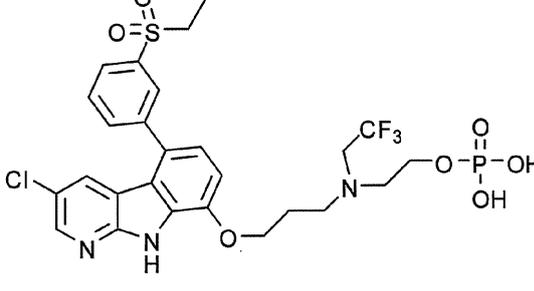
【表 2 - 6】

 <p>2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルフォニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エタノール</p>	 <p>2 - ((3 - (5 - (3 - (シクロプロピルスルフォニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルフォニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エタノール</p>	 <p>2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (シクロプロピルスルフォニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) エチルジハイドロゲンホスフェート</p>	20
		30

【 1 7 5 5 】

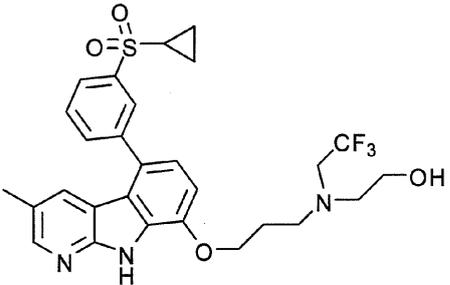
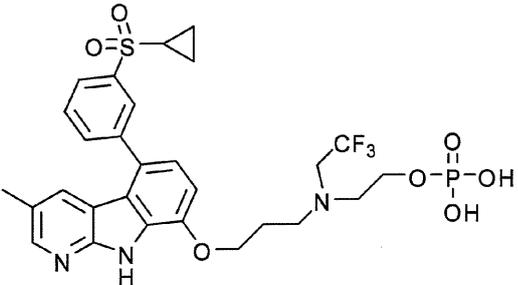
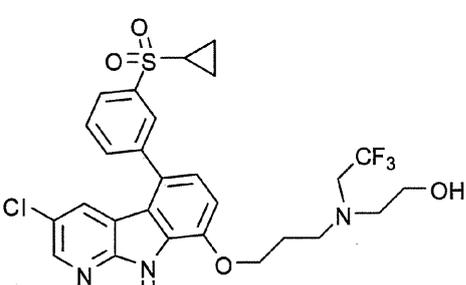
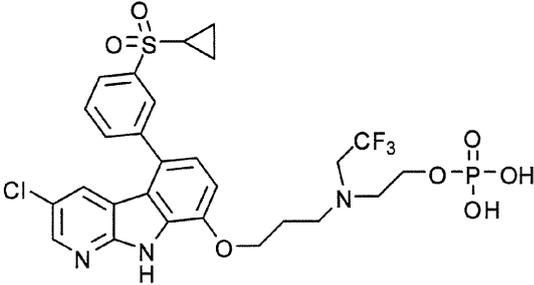
40

【表 2 - 7】

 <p>2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスル フォニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エタ ノール</p>	 <p>2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスル フォニル) フェニル) - 3 - メチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エチ ルジヒドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エタ ノール</p>	 <p>2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) エチ ルジヒドロゲンホスフェート</p>	20
		30

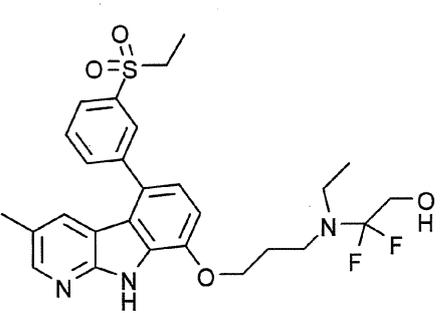
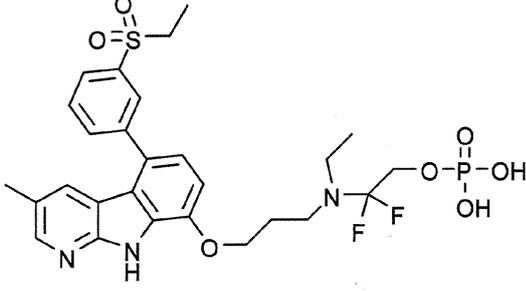
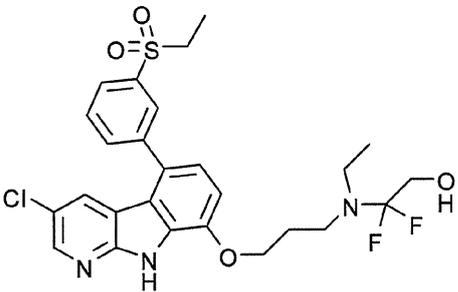
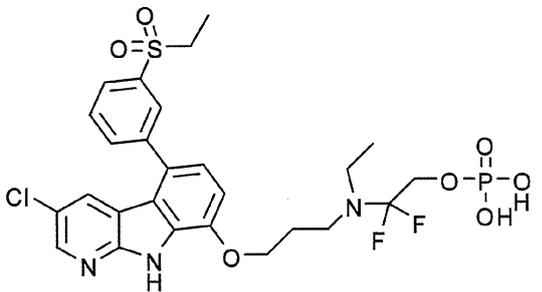
【 1 7 5 6 】

【表 2 - 8】

 <p>2-((3-(5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エタノール</p>	 <p>2-((3-(5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>2-((3-(3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エタノール</p>	 <p>2-((3-(3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	20
		30

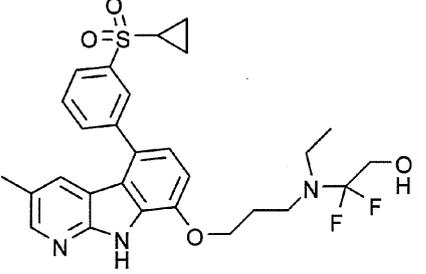
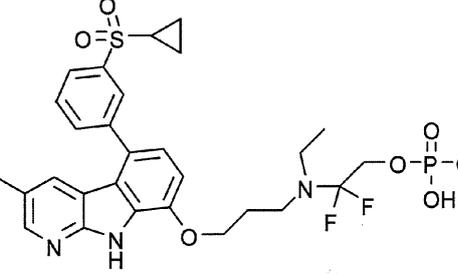
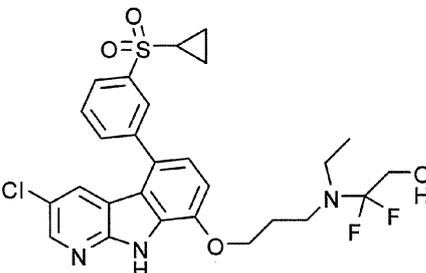
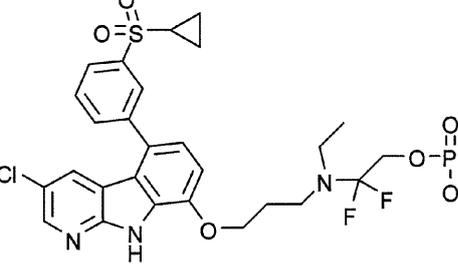
【 1 7 5 7 】

【表 2 - 9】

 <p>2 - (エチル (3 - (5 - (3 - (エチル スルフォニル) フェニル) - 3 - メチ ル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インド ール - 8 - イルオキシ) プロピル) アミ ノ) - 2, 2 - ジフルオロエタノール</p>	 <p>2 - (エチル (3 - (5 - (3 - (エチ ルスルフォニル) フェニル) - 3 - メチ ル - 9H - ピリド [2, 3 - b] インド ール - 8 - イルオキシ) プロピル) アミ ノ) - 2, 2 - ジフルオロエチルジハ イドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (エチル) アミノ) - 2, 2 - ジフルオロエタノ ール</p>	 <p>2 - ((3 - (3 - クロロ - 5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピル) (エチル) アミノ) - 2, 2 - ジフルオロエチルジ ハイドロゲンホスフェート</p>	20
30		

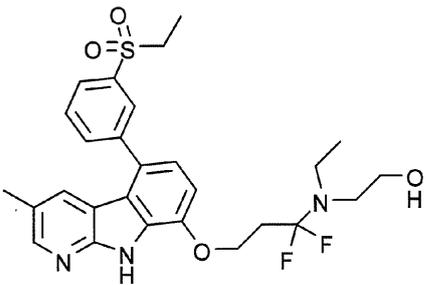
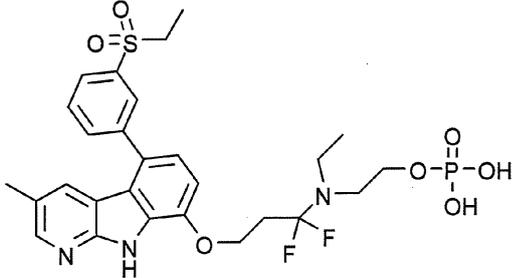
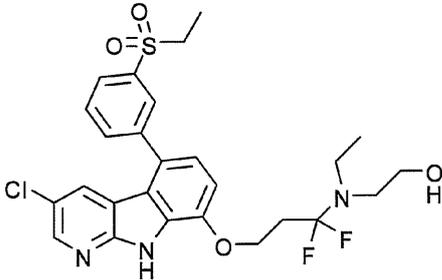
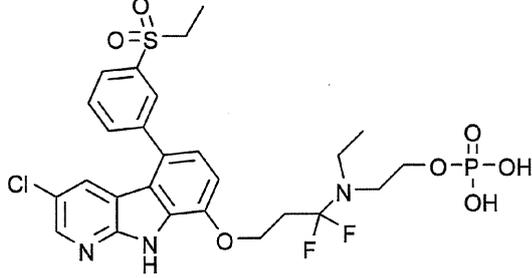
【 1 7 5 8 】

【表 2 - 10】

 <p>2-((3-(5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)-2,2-ジフルオロエタノール</p>	 <p>2-((3-(5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)-2,2-ジフルオロエチルジヒドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>2-((3-(3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)-2,2-ジフルオロエタノール</p>	 <p>2-((3-(3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)-2,2-ジフルオロエチルジヒドロゲンホスフェート</p>	20
<p>2-((3-(3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)-2,2-ジフルオロエタノール</p>	<p>2-((3-(3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)プロピル)(エチル)アミノ)-2,2-ジフルオロエチルジヒドロゲンホスフェート</p>	30

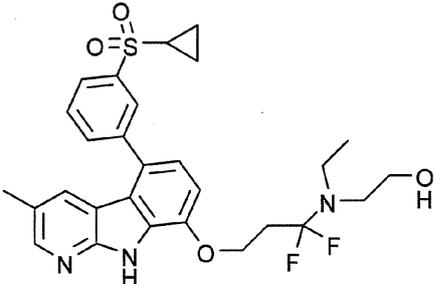
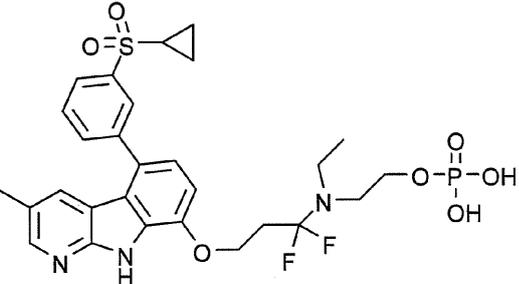
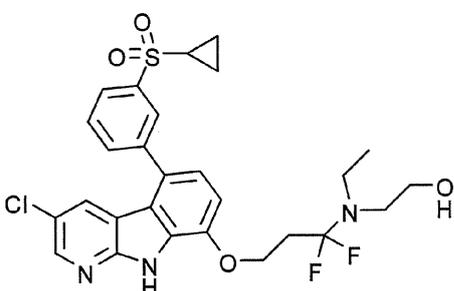
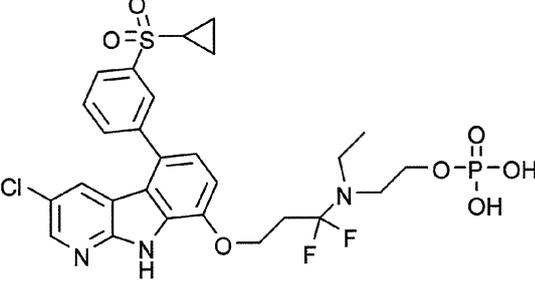
【1759】

【表 2 - 1 1】

 <p>2-(エチル(3-(5-(3-(エチル スルフォニル)フェニル)-3-メチ ル-9H-ピリド[2,3-b]インド ール-8-イルオキシ)-1,1-ジフ ルオロプロピル)アミノ)エタノール</p>	 <p>2-(エチル(3-(5-(3-(エチ ルスルフォニル)フェニル)-3-メチ ル-9H-ピリド[2,3-b]インド ール-8-イルオキシ)-1,1-ジフ ルオロプロピル)アミノ)エチルジハ イドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>2-((3-(3-クロロ-5-(3- (エチルスルフォニル)フェニル)-9 H-ピリド[2,3-b]インドール- 8-イルオキシ)-1,1-ジフルオロ プロピル)(エチル)アミノ)エタノ ール</p>	 <p>2-((3-(3-クロロ-5-(3- (エチルスルフォニル)フェニル)-9 H-ピリド[2,3-b]インドール- 8-イルオキシ)-1,1-ジフルオロ プロピル)(エチル)アミノ)エチルジ ハイドロゲンホスフェート</p>	20
		30

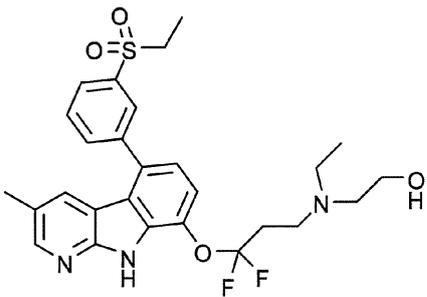
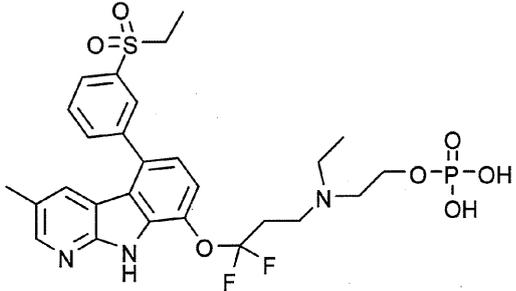
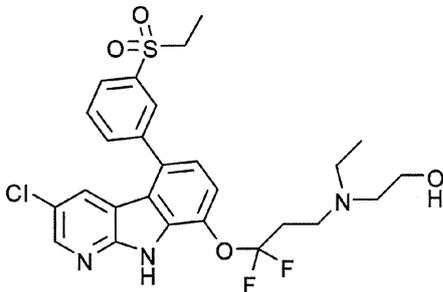
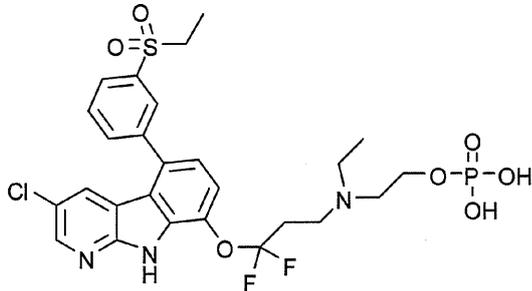
【 1 7 6 0】

【表 2 - 1 2】

 <p>2-((3-((5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-1,1-ジフルオロプロピル)(エチル)アミノ)エタノール</p>	 <p>2-((3-((5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-1,1-ジフルオロプロピル)(エチル)アミノ)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>2-((3-((3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-1,1-ジフルオロプロピル)(エチル)アミノ)エタノール</p>	 <p>2-((3-((3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-1,1-ジフルオロプロピル)(エチル)アミノ)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	20
		30

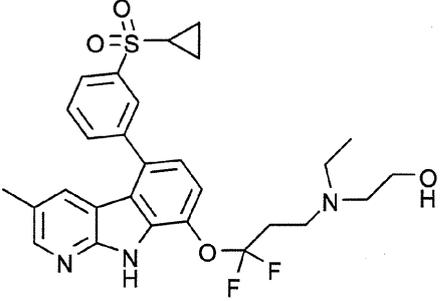
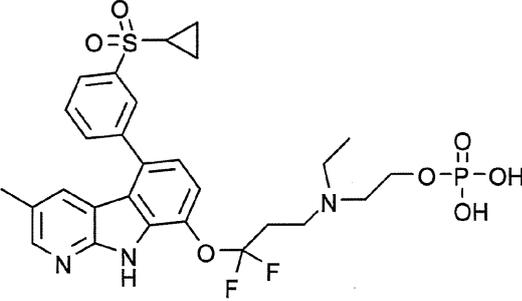
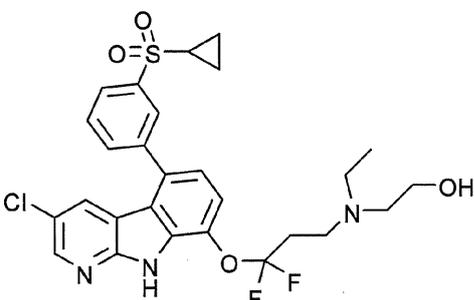
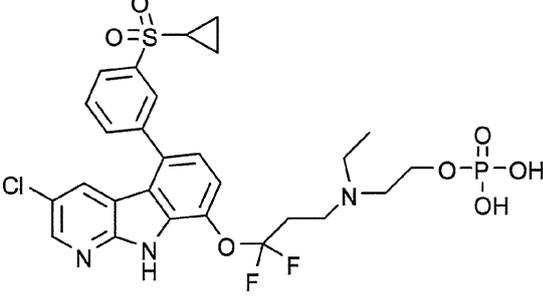
【 1 7 6 1】

【表 2 - 1 3】

 <p>2-(エチル(3-(5-(3-(エチル スルフォニル)フェニル)-3-メチ ル-9H-ピリド[2,3-b]インド ール-8-イルオキシ)-3,3-ジフ ルオロプロピル)アミノ)エタノール</p>	 <p>2-(エチル(3-(5-(3-(エチ ルスルフォニル)フェニル)-3-メチ ル-9H-ピリド[2,3-b]インド ール-8-イルオキシ)-3,3-ジフ ルオロプロピル)アミノ)エチルジハ イドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>2-((3-(3-クロロ-5-(3- (エチルスルフォニル)フェニル)-9 H-ピリド[2,3-b]インドール- 8-イルオキシ)-3,3-ジフルオロ プロピル)(エチル)アミノ)エタノ ール</p>	 <p>2-((3-(3-クロロ-5-(3- (エチルスルフォニル)フェニル)-9 H-ピリド[2,3-b]インドール- 8-イルオキシ)-3,3-ジフルオロ プロピル)(エチル)アミノ)エチルジ ハイドロゲンホスフェート</p>	20
		30

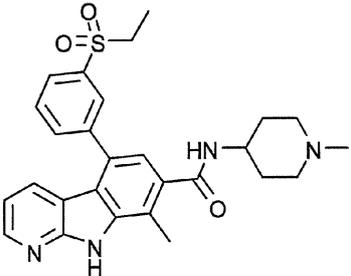
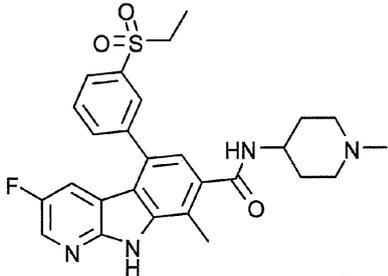
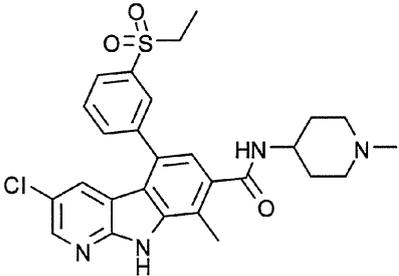
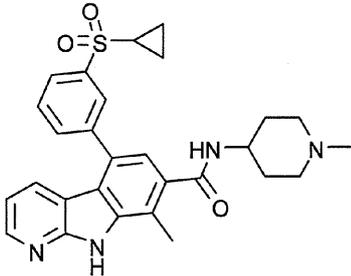
【 1 7 6 2】

【表 2 - 1 4】

 <p>2-((3-((5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-3,3-ジフルオロプロピル)(エチル)アミノ)エタノール</p>	 <p>2-((3-((5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-3,3-ジフルオロプロピル)(エチル)アミノ)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>2-((3-((3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-3,3-ジフルオロプロピル)(エチル)アミノ)エタノール</p>	 <p>2-((3-((3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イルオキシ)-3,3-ジフルオロプロピル)(エチル)アミノ)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	20
		30

【1763】

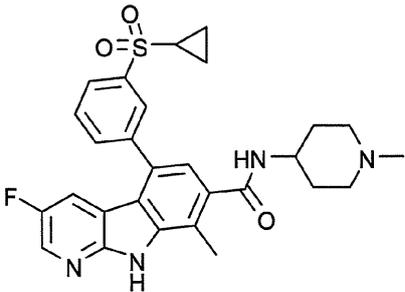
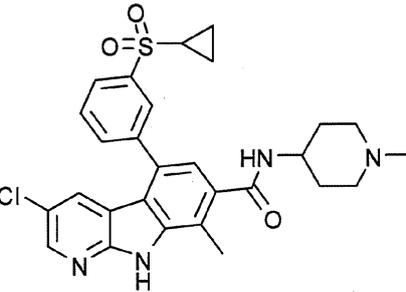
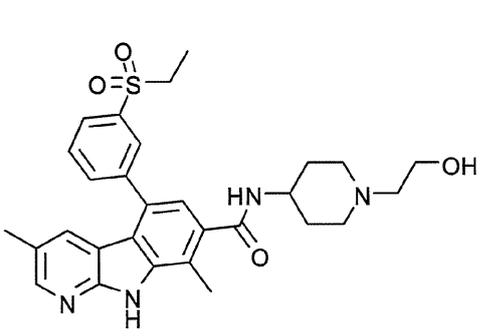
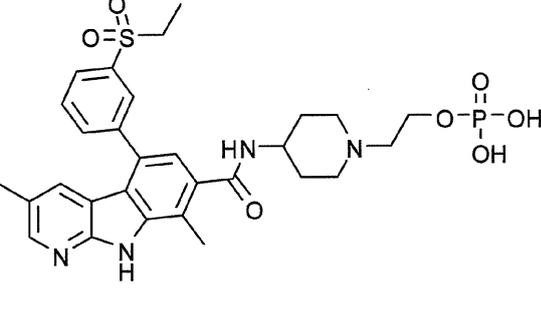
【表 2 - 15】

 <p>5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-8-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3-フルオロ-8-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>3-クロロ-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-8-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-8-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	20

30

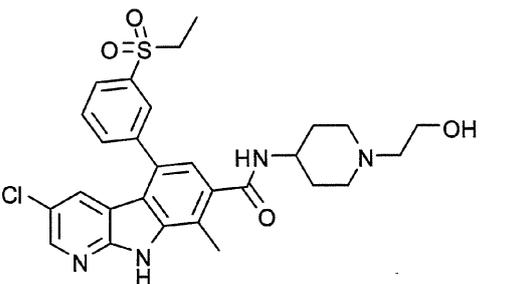
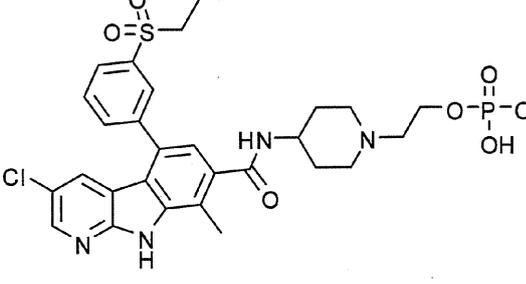
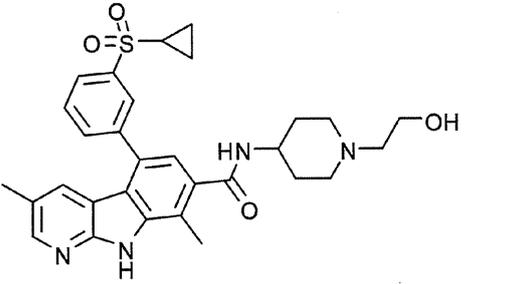
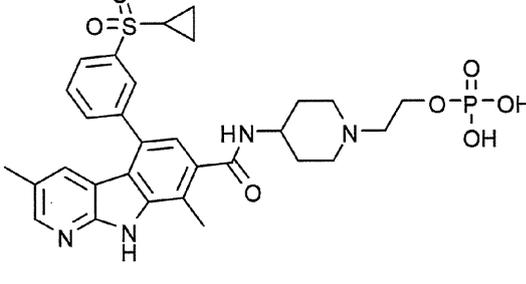
【1764】

【表 2 - 16】

 <p>5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3-フルオロ-8-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-8-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	10
 <p>5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(4-(5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	20
		30

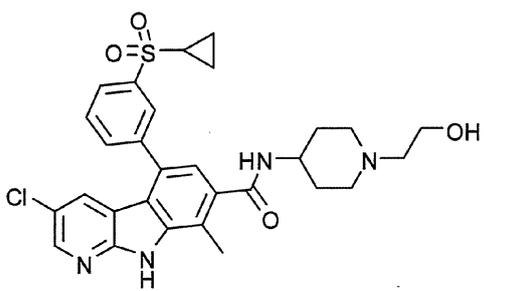
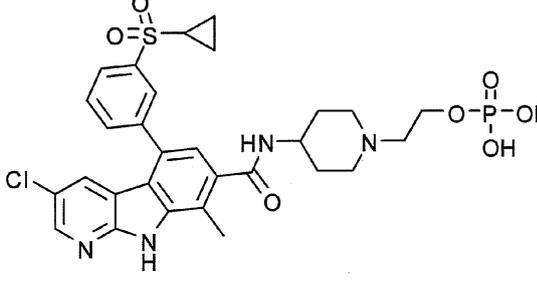
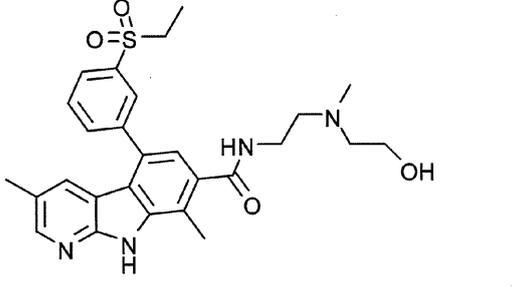
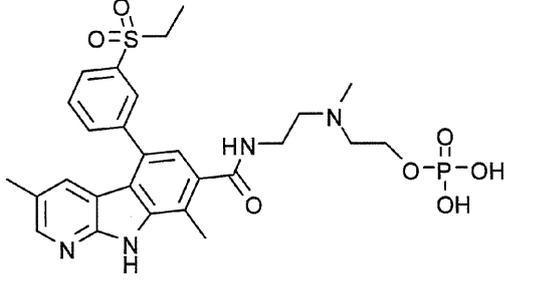
【1765】

【表 2 - 17】

 <p>3-クロロ-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(4-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(4-(5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	20
		30

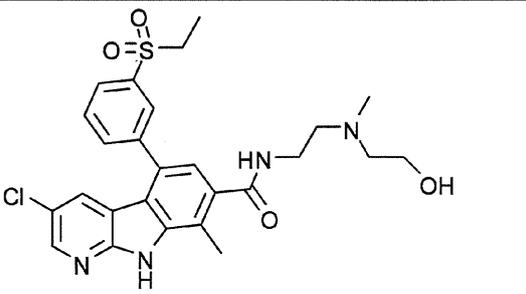
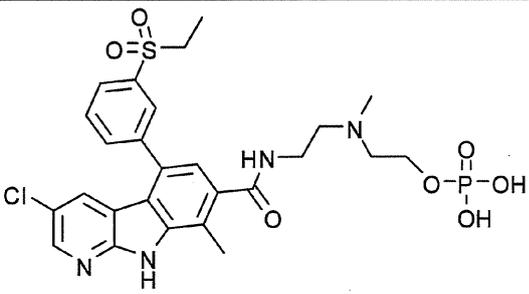
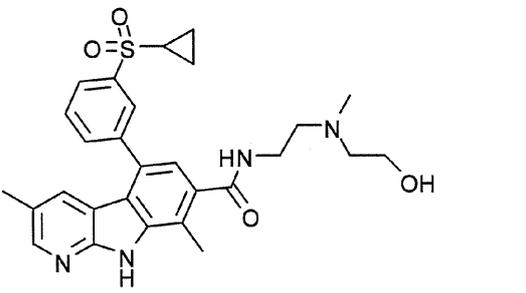
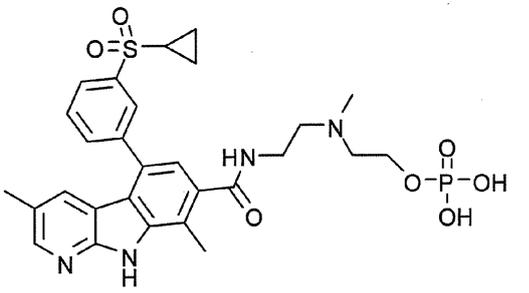
【1766】

【表 2 - 18】

 <p>3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(4-(3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(2-(5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド)エチル)(メチル)アミノ)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	20
		30

【1767】

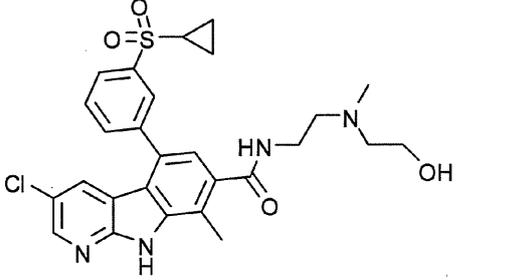
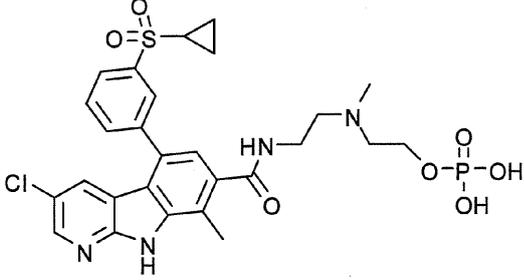
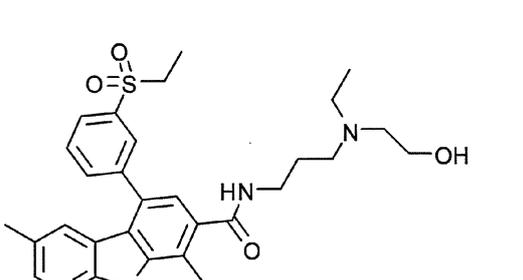
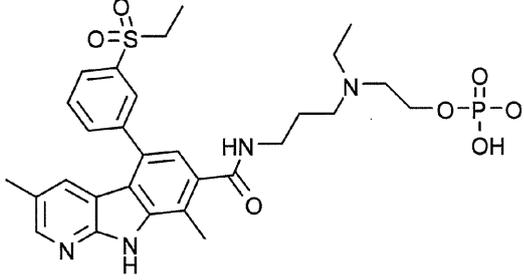
【表 2 - 19】

 <p>3-クロロ-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-((2-(3-クロロ-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド)エチル)(メチル)アミノ)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-((2-(5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド)エチル)(メチル)アミノ)エチルジヒドロゲンホスフェート</p>	20

30

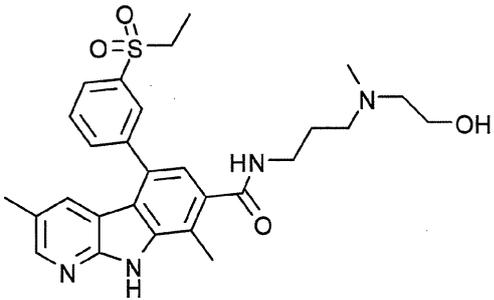
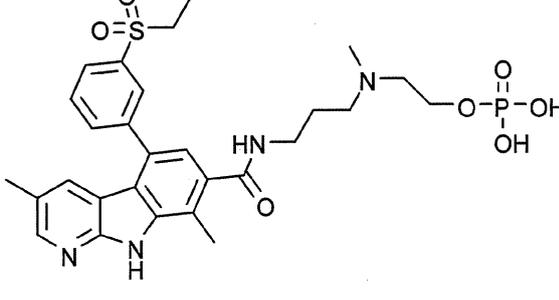
【1768】

【表 2 - 20】

 <p>3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(2-(2-(3-クロロ-5-(3-(シクロプロピルスルフォニル)フェニル)-8-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド)エチル)(メチル)アミノ)エチルジハイドロゲンホスフェート</p>	10
 <p>N-(3-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)プロピル)-5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド</p>	 <p>2-(エチル(3-(5-(3-(エチルスルフォニル)フェニル)-3,8-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド)プロピル)アミノ)エチルジハイドロゲンホスフェート</p>	20
		30

【1769】

【表 2 - 2 1】

 <p>5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - N - (3 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) プロピル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド</p>	 <p>2 - ((3 - (5 - (3 - (エチルスルフォニル) フェニル) - 3 , 8 - ジメチル - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 7 - カルボキサミド) プロピル) (メチル) アミノ) エチルジヒドロゲンホスフェート</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

20

【 1 7 7 0 】

化合物 8 8 のアモルファス体の評価

化合物 8 8 のアモルファス体を、XRPD およびイオンクロマトグラフィーで評価した。

【 1 7 7 1 】

1 . 粉末 X 線回折 (X R P D)

粉末 X 線回折 (X R P D) 分析は、島津 X R D - 6 0 0 0 回折装置を用いて行った。リアルタイムデータは、Cu - K 線を用い、約 3 ° 2 θ で開始し、走査速度 2 ° / 分、刻み幅 0 . 0 4 ° で収集した。管電圧およびアンペア数を各々 4 0 k V および 4 0 m A に設定した。パターンを 2 . 5 から 4 5 ° 2 θ まで表示した。試料を Si ゼロリターン ウルトラマイクロサンプルホルダーに置き、分析に供した。

30

【 1 7 7 2 】

化合物 8 8 のアモルファス体の X R P D スペクトルが認識ピークのない散乱性ハローを示すことから、該物質がアモルファスであることを確認する。

【 1 7 7 3 】

2 . イオンクロマトグラフィー (I C)

イオンクロマトグラフィー (I C) は、ダイオネクス IonPac AS17 (2 5 0 × 4 m m カラム) およびダイオネクス IonPac AS17 (5 0 × 4 m m ガードカラム) を利用したダイオネクス DX600 イオンクロマトグラフにより行った。カラム温度は 3 5 ± 2 ° C であった。検出器は、ダイオネクス ASRS Ultra 4 m m サプレッサーの抑制電気伝導度モード、およびサプレッサー電流 2 2 0 m A で操作した。移動相 A を純水、移動相 B を水酸化カリウム (K O H) とし、溶離液ジェネレーターを用いて移動させた。流速は 1 . 5 m L / m i n であり、導入量は 1 0 μ L であった。グラジエント条件は、以下のとおりである：

40

【 1 7 7 4 】

【表 3】

時間 (min)	移動相 A	KOHの濃度 (mM)
0.0	100%	5
3.0	100%	5
10.0	100%	15
20.0	100%	60
20.1	100%	5
30.0	100%	5

10

【1775】

化合物 88 のアモルファス体の IC 分析によって、7.6 重量%の Cl⁻ が存在することが分かった。それは、一塩酸塩の予測値よりも 1.0 重量%高かった。

【1776】

生物学的試験

プロテインキナーゼ阻害剤としての化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞株で試験されうる。インビトロアッセイとしては、活性化プロテインキナーゼのリン酸化活性または ATP アーゼ活性のいずれかの阻害測定アッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイは、阻害剤のプロテインキナーゼに対する結合能を定量するものである。阻害剤への結合は、結合する前に阻害剤を同位体で標識し、阻害剤/プロテインキナーゼ複合体を単離し、放射ラベルした結合量を決定することにより測定してもよい。あるいは、阻害剤との結合は、競合実験を行うことで決定してもよく、該競合実験では、新たな阻害剤を、既知の放射性リガンドに結合させたプロテインキナーゼでインキュベートしてもよい。

20

【1777】

A. A I K の阻害の測定

オーロラ B / I N C E N P と比較した、化合物の阻害作用は、グライナー社製 384 ウェル黒色少量プレートフォーマットを用いた直接蛍光偏光検出法 (F P) によって、以下の反応条件: 50 mM H e p e s pH 7.3、10 mM M g C l₂、10 mM N a C l、1 mM D T T、0.01% B r i j 35、5 F A M - G R T G R R N S I - N H₂ (アナスペック製)、5% D M S O、10 u M A T P および 0.8 n M オーロラ B / I N C E N P で決定されうる。反応生成物の検出は、I M A P プログレッシブ結合試薬 (モレキュラーデバイス社製) を添加して行われる。反応生成物は、励起波長 485 nm および発光波長 530 nm で、フルオレセイン 505 ダイクロイックミラーを用いて、A n a l y s t H T プレートリーダー (モレキュラーデバイス社製) を利用した F P によって定量されうる。

30

40

【1778】

該アッセイ反応は、以下のように開始されうる:

2 u l (3 x) の 300 n M F l - P e p t i d e / 30 u M A T P をプレートの各ウェルに添加し、次いで 15% D M S O を含む 2 u l (3 x) の阻害剤 (阻害剤ごとに 11 のデータポイント、2 倍段階希釈) を添加した。2.4 n M A u r o r a B / I N C E N P 溶液の 2 m L (3 x) を、反応を開始させるために添加してもよい (酵素の最終濃度は、A u r o r a B / I N C E N P で 0.8 n M)。次いで、該反応混合物を室温で 45 分間インキュベートし、クエンチし、1 x I M A P プログレッシブ結合緩衝液 A (商標) において 1 ~ 400 倍に希釈した I M A P プログレッシブ結合試薬の 20 u l を添加して展開させてもよい。得られた反応混合物の蛍光偏光測定値は、60 分間室温でイ

50

ンキュベートした後に測定してもよい。

【1779】

IC₅₀値は、化合物濃度に近似する非線形曲線と、基準となるIC₅₀平均値に対する蛍光偏光値から算出することができる。本アッセイの参照点として、スタウロスポリンは<10 nMのIC₅₀値を示した。選択された本発明化合物のAIK Bに対するIC₅₀値を、表1に示す。

【1780】

【表4-1】

表1：化合物例のAIK Bに対するIC₅₀

化合物	IC ₅₀ (nM)
5	≥11
15	≤5
18	6-10
40	≤5
41	6-10
51	6-10
52	6-10
54	6-10
55	≤5
62	≤5
72	≤5
88	6-10
90	6-10
95	≥11

10

20

30

【1781】

【表 4 - 2】

化合物	I C ₅₀ (nM)
100	≤5
101	≤5
105	≥11
112	≥11
113	6-10
114	≥11
117	≥11
120	6-10
128	≤5
140	≤5
142	6-10
153	≥11
154	6-10
157	≤5
158	≤5
163	≥11
170	≤5
171	6-10
173	≥11
177	6-10
178	≥11
179	6-10
182	6-10
185	≤5
194	≤5

10

20

30

40

【1782】

【表 4 - 3】

化合物	IC ₅₀ (nM)
195	≥11
200	≤5
201	≤5
206	≤5
217	≤5
220	≤5
231	≤5
232	6-10
270	≤5
271	≤5
272	6-10
285	6-10
286	6-10
295	6-10
299	≤5
308	≤5
313	≤5
314	≤5
315	≤5

10

20

30

【1783】

B . c - K I T の阻害評価

c - K i t と比較した化合物の阻害作用は、384 ウェル黒色少量プレート（グライナー）フォーマットを用いた時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（TR - FRET）法によって、以下の反応条件で決定してもよい：50 mM H e p e s pH 7 . 3、10 mM MgCl₂、10 mM NaCl、1 mM DTT、0 . 01 % B r i j 35、250 nM ビオチン - E G P W L E E E E E A Y G W M D F ペプチド（SYNPEPから提供された）、5 % DMSO、100 uM ATP。反応生成物の検出は、ストレプトアビジン - APC（プロザイム社製）およびEu - 抗リン酸化チロシン抗体（パーキンエルマー社製）を添加して行われうる。反応生成物は、アナリストHTプレートリーダー（モレキュラーデバイス社製）を用い、励起波長（ユーロピウム）330 nmおよび発光波長665 nm（APC）と比較した励起波長330 nmおよび発光波長615 nm（ユーロピウム）で、ユーロピウム400ダイクロイックミラーを適用したTR - FRETリーディング

40

50

によって、定量的に決定されうる。

【1784】

該アッセイ反応は、以下のように開始されうる： 4 u l の (2 . 5 x) 6 2 5 n M ビオチン - ペプチド / 2 5 0 u M A T P を、プレートの各ウェルに添加し、次いで 2 5 % D M S O を含有する、2 u l の (5 x) 阻害剤 (阻害剤ごとに 1 1 のデータポイント、2 . 5 倍段階希釈) を添加した。反応を開始するために、4 u l の (2 . 5 x) c - K i t 溶液を添加してもよい (最終的な酵素濃度は c - K i t に対して 0 . 1 3 n M) 。次いで、反応混合物を室温で 3 0 分間インキュベートし、急冷して、1 0 u l の (2 x) 3 . 2 n M E u - 抗体と 2 5 n M ストレプトアビジン - A P C の、5 0 m M H e p e s p H 7 . 3 、3 0 m M E D T A 、0 . 1 % トリトン X - 1 0 0 (T r i t o n X - 1 0 0) 緩衝液を添加して展開してもよい。室温で 6 0 分間インキュベートした後、得られた反応混合物の T R - F R E T リーディングを、アナリスト H T で測定してもよい。

10

I C ₅₀ 値は、化合物濃度に近似する非線形曲線と基準とする I C ₅₀ 平均値に対する E u : A P C 値との比例計量によって算出してもよい。本アッセイの参照点として、スタウロスポリンは 5 n M よりも低い I C ₅₀ を示した。

【1785】

以下の略記法が用いられる：

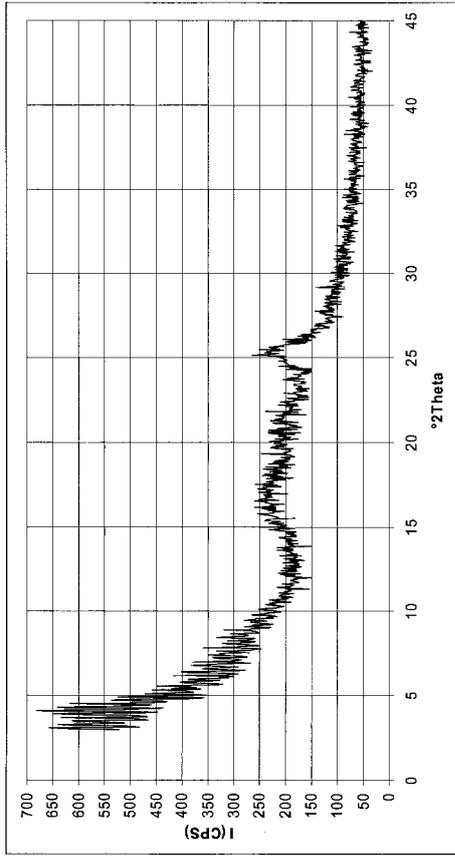
A T P アデノシン三リン酸
 B S A 牛血清アルブミン
 E D T A エチレンジアミン四酢酸
 G S K 3 グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3
 M O P S モルホリンプロパンスルホン酸
 S P A シンチレーション近接アッセイ

20

【1786】

本発明の精神並びに範囲を逸脱することなく、様々な改良および変更を、本発明の化合物、組成物、キットおよび方法について行うことができることは、当業者には明らかであろう。従って本発明は、添付した特許請求の範囲およびその均等物の範囲にある限り、本発明の改良並びに変更をもカバーするものである。

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/080710
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 C07D471/12 A61K31/437 A61P25/16 A61P25/28 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 367 058 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP] ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 3 December 2003 (2003-12-03) page 20; table 1	1-8
P,A	WO 2006/131552 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SENNH) 14 December 2006 (2006-12-14) page 1, line 2 - line 7; claim 1; examples 25,37	1-23
A	EP 1 134 221 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 19 September 2001 (2001-09-19) claim 1	1-8
A	EP 1 209 158 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 29 May 2002 (2002-05-29) claim 1	1-8
-/--		
<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 19 May 2008		Date of mailing of the International search report 29/05/2008
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gettins, Marc

Form PCT/ISA210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/080710

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/123672 A2 (TAKEDA SAN DIEGO INC [US]; BRESSI JEROME C [US]; GANGLOFF ANTHONY R [U]) 29 December 2005 (2005-12-29) paragraph [0001]; claim 1	1-23
A	BHATTI, INAYAT A. ET AL: "Pyrolysis of 1-substituted pyrazoles and chloroform at 550 .degree.C: formation of .alpha.-carboline from 1-benzylpyrazoles" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY , (24), 3581-3586 CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1997, XP002417212 page 3583; examples 24-27	1
A	WO 2006/040451 A2 (UNIV CLAUDE BERNARD LYON [FR]; R S CT NAT DE LA RECH SCIENT C [FR]; JO) 20 April 2006 (2006-04-20) page 1, line 4 - line 5; claim 1	1-23
A	MEHTA LINA K ET AL: "THE ELIMINATION OF AN ALKOXY GROUP IN THE PHOTO-GRAEBE-ULLMANN CONVERSION OF 1-(2,5-DIALKOXYPHENYL)TRIAZOLOPYRIDINES INTO CARBOLINES, AND THE PREPARATION OF .ALPHA.-, .GAMMA.- AND .DELTA.-CARBOLINE QUINONES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, vol. 11, 1993, pages 1261-1267, XP009077814 ISSN: 0300-922X examples 8a, 10b, 14, 36	1

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/080710**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:
Although claims 8-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

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.:

- 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 SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/080710

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1367058	A1	03-12-2003	AT 309243 T	15-11-2005
			AU 2003241907 A1	19-12-2003
			CA 2486933 A1	11-12-2003
			CN 1656091 A	17-08-2005
			DE 60302180 D1	15-12-2005
			DE 60302180 T2	20-07-2006
			ES 2253640 T3	01-06-2006
			WO 03101983 A1	11-12-2003
			MX PA04011930 A	31-03-2005
			US 2005239780 A1	27-10-2005
WO 2006131552	A	14-12-2006	CA 2610347 A1	08-06-2006
			US 2007004684 A1	04-01-2007
EP 1134221	A	19-09-2001	ZA 200207324 A	07-07-2003
EP 1209158	A	29-05-2002	NONE	
WO 2005123672	A2	29-12-2005	EP 1773807 A2	18-04-2007
			JP 2008502687 T	31-01-2008
WO 2006040451	A2	20-04-2006	FR 2876377 A1	14-04-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 35/04	
	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	C 0 7 F 9/6561	C S P Z

(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

- (72)発明者 ドン、キン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、フrintウッド ウェイ 1
 2 9 3 5
- (72)発明者 パラセッリ、ピーマ アール.
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、オレアンダー ウェイ 6 3
 2 3
- (72)発明者 スタッフォード、ジェフリー アラン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、サンディー クレスト コー
 ト 1 2 7 5 2
- (72)発明者 ウォレス、マイケル ビー.

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 1 7、サン ディエゴ、トマホーク レーン 3 7 6
6

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC08 EE03 FF05 GG01 HH01
4C065 AA04 AA05 AA18 BB04 BB09 CC03 CC09 DD02 EE02 HH01
HH02 HH04 HH06 HH07 HH08 HH09 JJ01 JJ02 JJ03 JJ04
JJ07 JJ09 KK01 KK02 KK06 KK07 KK08 KK10 LL01 LL03
LL05 LL07 LL09 LL10 PP03 PP04 PP08 PP09 PP10 PP12
PP13 PP15 PP16 PP17 PP18 QQ02 QQ04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 DA38 GA13 GA14 GA16 MA01
MA04 NA14 NA15 ZA01 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22
ZA36 ZA66 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB21 ZB26
ZB27 ZC20 ZC52 ZC55
4H050 AA01 AA03 AB20 AB21 AB22 AB28