

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5421925号  
(P5421925)

(45) 発行日 平成26年2月19日(2014.2.19)

(24) 登録日 平成25年11月29日(2013.11.29)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 108X
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 CSP
<b>A61K 31/437 (2006.01)</b>	C07D 487/04 144
<b>A61K 31/4985 (2006.01)</b>	A61K 31/437
<b>A61P 19/02 (2006.01)</b>	A61K 31/4985

請求項の数 20 (全 91 頁) 最終頁に続く

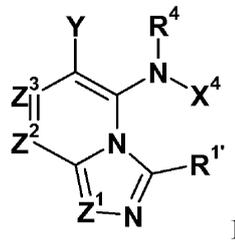
(21) 出願番号	特願2010-539815 (P2010-539815)	(73) 特許権者	509012625
(86) (22) 出願日	平成20年12月18日(2008.12.18)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2011-507889 (P2011-507889A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス
(43) 公表日	平成23年3月10日(2011.3.10)		サンフランシスコ ディーエヌエー
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/087482		ウェイ 1
(87) 国際公開番号	W02009/085983	(74) 代理人	100109726
(87) 国際公開日	平成21年7月9日(2009.7.9)		弁理士 園田 吉隆
審査請求日	平成22年8月24日(2010.8.24)	(74) 代理人	100101199
(31) 優先権主張番号	61/015, 129		弁理士 小林 義教
(32) 優先日	平成19年12月19日(2007.12.19)	(72) 発明者	ブライス, スティーヴン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		イギリス国 ハーロー エセックス シー
(31) 優先権主張番号	61/054, 014		エム19 5ティーアール, フレックス
(32) 優先日	平成20年5月16日(2008.5.16)		メドウ, スパイアー グリーン セン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ター 8/9, シー/オー アージェン
			タ ディスカバリー リミティッド
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-アニリノイミダゾピリジン及び使用の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :



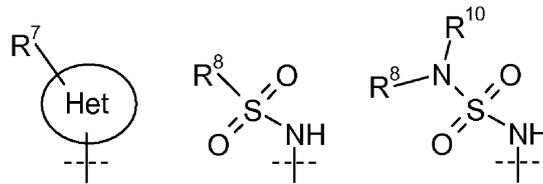
- [ 上式中、  
 $Z^1$  は  $CR^1$  であり；  
 $R^1$  は H、 $C_1 - C_3$  アルキル、ハロ、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、CN、 $OR^A$  又は  $NR^A R^A$  であり；  
 $R^{1'}$  は H、 $C_1 - C_3$  アルキル、ハロ、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、CN、 $OR^A$ 、又は  $NR^A R^A$  であり；  
ここで、それぞれの  $R^A$  は独立して H 又は  $C_1 - C_3$  アルキルであり；  
 $Z^2$  は  $CR^2$  であり；  
 $Z^3$  は  $CR^3$  又は N であり；  
 $R^2$  及び  $R^3$  は独立して H、ハロ、CN、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{14}R$



キル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})SO_2(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ から選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

$R^{1-4}$  及び  $R^{1-5}$  は独立してH、 $C_1-C_{12}$  アルキル、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択され；

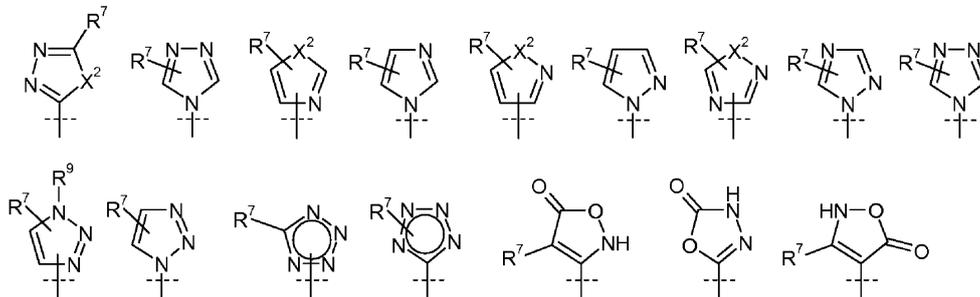
W' は



であり、  
ここで、



は、



であり、

それぞれの  $X^2$  は独立してO、S、又は  $NR^9$  であり；

それぞれの  $R^7$  は独立してH、ハロ、CN、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n C(=Y')R^{1-1}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n C(=Y')OR^{1-1}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n C(=Y')NR^{1-1}R^{1-2}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n NR^{1-1}R^{1-2}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n OR^{1-1}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n SR^{1-1}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n NR^{1-2}C(=Y')R^{1-1}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n NR^{1-2}C(=Y')OR^{1-1}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n NR^{1-3}C(=Y')NR^{1-1}R^{1-2}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n NR^{1-2}SO_2R^{1-1}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n OC(=Y')R^{1-1}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n OC(=Y')OR^{1-1}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n OC(=Y')NR^{1-1}R^{1-2}$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n OS(O)_2(OR^{1-1})$ 、 $-(CR^{1-4}R^{1-5})_n$

10

20

30

40

50

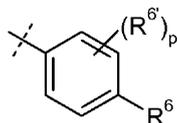
OP(=Y')(OR<sup>1 1</sup>)(OR<sup>1 2</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>OP(OR<sup>1 1</sup>)(OR<sup>1 2</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)(OR<sup>1 1</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>(OR<sup>1 1</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>1 2</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され；

それぞれのR<sup>8</sup>は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>1 2</sub>アルキル、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから独立して選択され；

R<sup>9</sup>はH、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>SR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>1 2</sup>C(=Y')R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>1 2</sup>C(=Y')OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>1 3</sup>C(=Y')NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>1 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>OC(=Y')R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>OC(=Y')OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>OC(=Y')NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>OS(O)<sub>2</sub>(OR<sup>1 1</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>OP(=Y')(OR<sup>1 1</sup>)(OR<sup>1 2</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>q</sub>OP(OR<sup>1 1</sup>)(OR<sup>1 2</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>1 2</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールから選択され；

R<sup>1 0</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>カルボシクリルであり；

X<sup>4</sup>は



であり；

R<sup>6</sup>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 6</sup>R<sup>1 7</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>1 6</sup>、又は-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>-SR<sup>1 6</sup>であり；

R<sup>6'</sup>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、カルボシクリル、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 6</sup>R<sup>1 7</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>1 6</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>-SR<sup>1 6</sup>、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；

pは0、1、2又は3であり；

nは0、1、2又は3であり；

qは2又は3であり；

ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>1 0</sup>、R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 1'</sup>、R<sup>1 2</sup>、R<sup>1 3</sup>、R<sup>1 4</sup>、R<sup>1 5</sup>及びR<sup>A</sup>のそれぞれの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、オキソ、-Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')R<sup>1 6</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')OR<sup>1 6</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')NR<sup>1 6</sup>R<sup>1 7</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 6</sup>R<sup>1 7</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>1 6</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>SR<sup>1 6</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 6</sup>C(=Y')R<sup>1 7</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 6</sup>C(=Y')OR<sup>1 7</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 8</sup>C(=Y')NR<sup>1 6</sup>R<sup>1 7</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1 6</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')R<sup>1 6</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')OR<sup>1 6</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')NR<sup>1 6</sup>R<sup>1 7</sup>、-(CR<sup>1 9</sup>R<sup>2 0</sup>)<sub>n</sub>OS(O)<sub>2</sub>(OR<sup>1 6</sup>)、-

$(CR^{19}R^{20})_nOP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nOP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び $R^{21}$ から独立して選択される1個以上の基で独立して置換されていてもよく；

それぞれの $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 及び $R^{18}$ は独立してH、 $C_1-C_{12}$ アルキル、 $C_2-C_8$ アルケニル、 $C_2-C_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、ハロ、CN、 $-OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-OC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、及び $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)から選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

又は $R^{16}$ 及び $R^{17}$ は窒素原子と一緒になって結合することにより、O、S及びNから選択される0から2個のヘテロ原子を有する、3から8員の飽和又は不飽和芳香環を形成し、ここで、前記環は、ハロ、CN、 $-OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-OC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、から選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

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

$R^{21}$ は $C_1-C_{12}$ アルキル、 $C_2-C_8$ アルケニル、 $C_2-C_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、 $R^{21}$ のそれぞれのメンバーは、ハロ、オキソ、CN、 $-OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-$

10

20

30

40

50

CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OC(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHC(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHC(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、及び-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、から選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

10

それぞれのY'は独立してO、NR<sup>2 2</sup>、又はSであり；

R<sup>2 2</sup>はH又はC<sub>1</sub>-C<sub>1 2</sub>アルキルである]

の化合物及びその塩。

【請求項2】

Z<sup>3</sup>がCR<sup>3</sup>である、請求項1の化合物。

【請求項3】

R<sup>2</sup>がH、メチル、CF<sub>3</sub>、Cl、又はFである、請求項2の化合物。

【請求項4】

R<sup>1</sup>がH又はメチルである、請求項2の化合物。

20

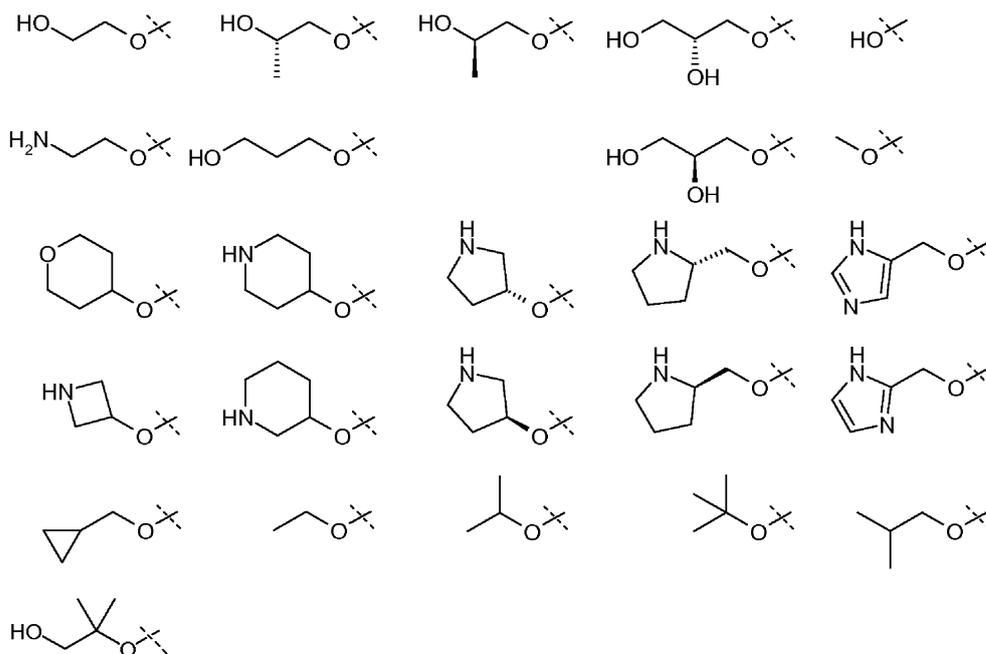
1 1

【請求項5】

R<sup>1'</sup>がHである、請求項2の化合物。

【請求項6】

YがW-C(O)、WがX<sup>1</sup>-N(R<sup>5</sup>)-、及びX<sup>1</sup>が



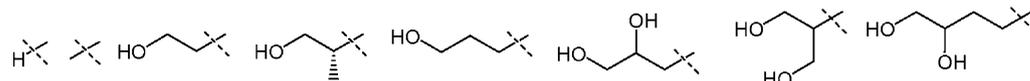
30

40

から選択される、  
請求項2の化合物。

【請求項7】

YがW-C(O)、WがX<sup>1</sup>-N(R<sup>5</sup>)-、及びX<sup>1</sup>が

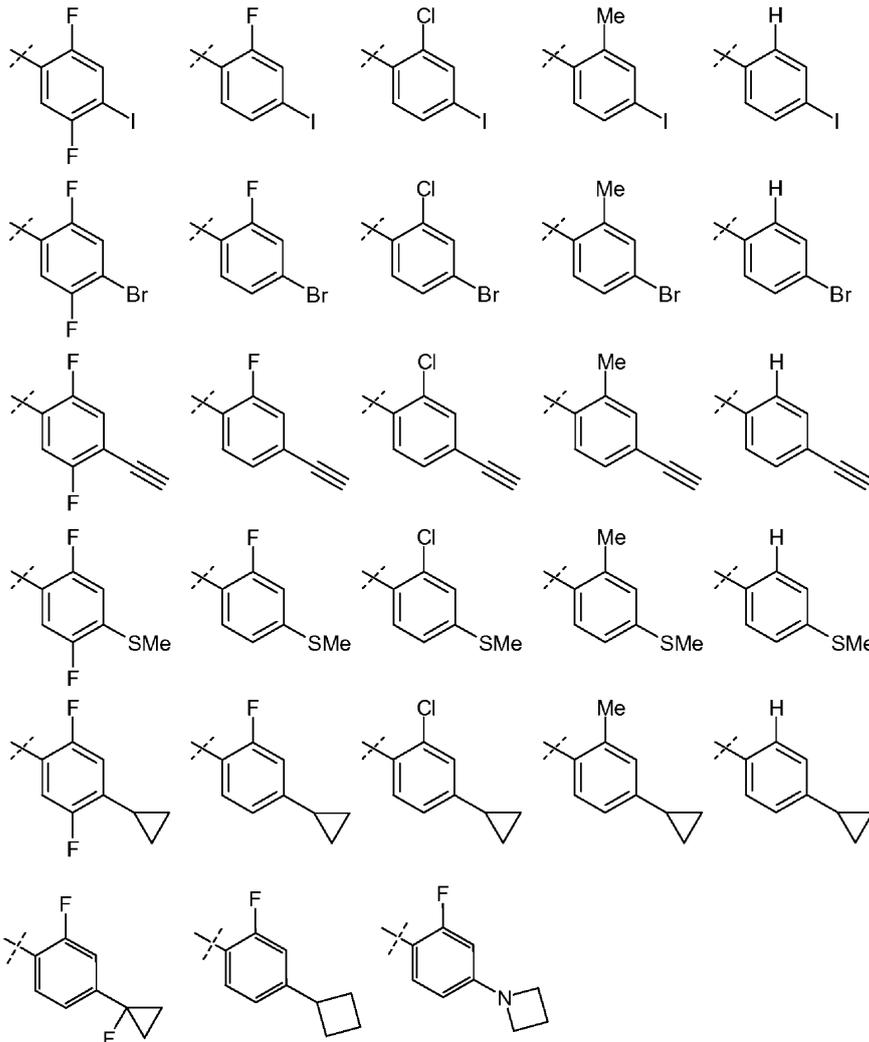


50

から選択される、請求項 2 の化合物。

【請求項 8】

X<sup>4</sup> が



10

20

30

から選択される、請求項 2 の化合物。

【請求項 9】

R<sup>4</sup> が H 又はメチルである、請求項 2 の化合物。

【請求項 10】

R<sup>5</sup> が H 又はメチルである、請求項 2 の化合物。

【請求項 11】

- 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン 40
- 6 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシエトキシ) - アミド ;
- 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン
- 6 - カルボン酸 ((R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - アミド ;
- 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン
- 6 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - アミド ;
- 5 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン -
- 6 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシエトキシ) - アミド ;
- 5 - (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン
- 6 - カルボン酸 ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - アミド ;
- 5 - (4 - プロモ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 8 - フルオロ - イミダゾ [1, 5 50

- a ] ピリジン - 6 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ ) - アミド ;  
 8 - フルオロ - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5  
 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ;  
 8 - フルオロ - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5  
 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸 ( ( R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ ) - ア  
 ミド ;  
 8 - フルオロ - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5  
 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ ) - アミド ;
- 5 - ( 2 - フルオロ - メタンスルファニル - フェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] 10  
 ピリジン - 6 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ;  
 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン  
 - 6 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ;  
 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン  
 - 6 - カルボン酸 ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ ) - アミド ;  
 5 - ( 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - フェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ]  
 ピリジン - 6 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ ) - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフ  
 ェニルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - カルボキサミド ;  
 N - エトキシ - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ ) イミダゾ [ 1 , 5 - a 20  
 ] ピラジン - 6 - カルボキサミド ;  
 N - ( シクロプロピルメトキシ ) - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ ) イ  
 ミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - カルボキサミド ;  
 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ ) - N - メチルイミダゾ [ 1 , 5 - a ]  
 ピラジン - 6 - カルボキサミド ;  
 5 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ )  
 イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - 5 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - プ  
 ロポキシ ) イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - 5 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) - N - ( 2 , 3 - ジヒドロキ 30  
 シ - プロポキシ ) イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - カルボキサミド ; 及び  
 5 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) - N - ( シクロプロピル - メトキシ )  
 イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - カルボキサミド  
 からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩である請求項 1 の化合物  
 。

## 【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 の何れか一項の化合物、及び薬学的に許容可能な担体を含む、薬学的組成物。

## 【請求項 1 3】

付加的な化学療法剤を更に含む、請求項 1 2 の薬学的組成物。

## 【請求項 1 4】

付加的な抗炎症剤を更に含む、請求項 1 2 の薬学的組成物。

## 【請求項 1 5】

治療的な有効量の請求項 1 2 の薬学的組成物を含む、異常細胞増殖を阻害する又は過剰増殖性障害を治療するための医薬。

## 【請求項 1 6】

治療的な有効量の請求項 1 2 の薬学的組成物を含む、炎症性疾患を治療するための医薬

## 【請求項 1 7】

治療的な有効量の請求項 1 3 の薬学的組成物を含む、異常細胞増殖を阻害する又は過剰

10

20

30

40

50

増殖性障害を治療するための医薬。

【請求項 18】

治療的な有効量の、請求項 14 の薬学的組成物を含む、炎症疾患の治療するための医薬。

【請求項 19】

付加的な化学療法剤を更に含む請求項 15 の医薬。

【請求項 20】

付加的な抗炎症剤を更に含む請求項 16 の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2007年12月19日に提出された、米国仮出願番号第61/015129号及び2008年5月16日に提出された米国仮出願番号第61/054014号の便益を主張し、その開示は、引用によって、その全体がここに含まれる。

【0002】

本発明は、抗ガン活性を有するイミダゾピリジンに関し、より具体的にはMEKキナーゼ活性を阻害するイミダゾピリジンに関する。本発明はまた、ほ乳類又は関連する症状のインビトロ、インサイツ、及びインビトロ診断又は治療のための化合物を使用する方法に関する。

20

【背景技術】

【0003】

Rasがどのように細胞外増殖シグナルを伝達するかを理解する探索において、MAP(有糸分裂促進物質活性化タンパク質)キナーゼ(MAPK)経路は、膜結合Rasと核の間の重要な経路として出現した。MAPK経路は3つの鍵キナーゼ、即ちRaf、MEK(MAPキナーゼキナーゼ)及びERK(MAPキナーゼ)を含むリン酸化カスケードを含む。活性GTP-結合Rasは、Rafキナーゼの活性化と間接的なリン酸化の結果となる。Rafは次いでMEK1及び2を、2つのセリン残基(MEK1についてS218及びS222、MEK2についてS222及びS226)においてリン酸化する(Ahn等, Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431)。活性化MEKは次いでその唯一知られた基質である、MAPキナーゼ、ERK1及び2をリン酸化する。MEKによるERKリン酸化は、ERK1については、Y204及びT202において、ERK2については、Y185及びT183において起きる(Ahn et al., Methods in Enzymology 2001, 332, 417-431)。リン酸化されたERKは二量化し、次いで核に移動し蓄積する(Khokhlatchev等, Cell 1998, 93, 605-615)。核において、限定されるものではないが、核輸送、シグナル伝達、DNA修復、ヌクレオソーム集合及び転移、及びmRNAプロセッシング及び転移を含む、ERKは核の重要な細胞機能に関わる(Ahn et al. Molecular Cell 2000, 6, 1343-1354)。全体として、細胞増殖因子の治療は、ERK1及び2の活性化につながり、増殖及び幾つかの場合、分化の結果となる(Lewis等 Adv. Cancer Res. 1998, 74, 49-139)。

30

40

【0004】

MAPキナーゼ経路に関する遺伝子変異及び/又はタンパク質キナーゼの過剰発現は、制御されない細胞増殖及び、従って、増殖疾患における腫瘍形成につながる、強力な証拠がある。例えば、幾つかのガンは、増殖因子の持続的な産生によって、この経路の持続的な活性の結果となる変異を含む。他の変異は、再びMAPキナーゼ経路の活性化の結果になる、活性化GTP-結合Ras複合体の脱活性化の欠損につながる。変異した、発がん性のRasは、他の多くの型のガンだけでなく、結腸ガンの50%において、及び膵臓ガンの90%より多くにおいて見出される(Kohl等, Science 1993, 260, 1834-1837)。最近、bRafの変異が悪性メラノーマの60%より多くにおいて見出された(Davies, H. et al., Nature 2002, 417, 949-954)。これらのbRafにおける変異は、持続的に活

50

性化したMAPキナーゼカスケードの結果となる。最初の腫瘍サンプル及び細胞株の研究はまた、膵臓、結腸、肺、卵巣及び腎臓ガンにおける、持続的な又は過剰活性化されたMAPキナーゼ経路を示した (Hoshino, R. 等, Oncogene 1999, 18, 813-822)。

【0005】

MEKはMAPキナーゼカスケード経路において魅力的な治療標的として出現した。Ras及びRafの下流のMEKは、MAPキナーゼのリン酸化に高度に特異的であり；実際、MEKリン酸化の基質として唯一知られる基質は、MAPキナーゼのERK1及び2である。MEKの阻害は幾つかの研究において潜在的な治療上の利点を示す。例えば、小分子のMEKの阻害剤は、異種移植ヌードマウスにおけるヒトの腫瘍増殖を阻害し、(Sebolt-Leopold 等, Nature-Medicine 1999, 5 (7), 810-816)；rachel等, AACR Apr. 6-10, 2002, Poster 5426番；Teclé, H. IBC 2.sup.nd International Conference of Protein Kinases, Sep. 9-10, 2002)、静的アロディニアを阻害し(2001年1月25日刊行の国際公開第01/05390号)、急性骨髄性白血病細胞の増殖を阻害することが示されている(Milella等, J Clin Invest 2001, 108 (6), 851-859)。

10

【0006】

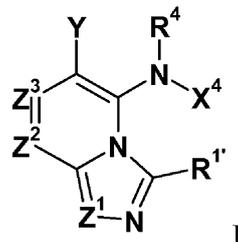
幾つかの小分子MEK阻害剤はまた、例えば、国際公開第02/06213号、国際公開第03/077855号及び国際公開第03/077914号において、考察されている。MEKカスケードによって調製される疾患だけでなく、MEKの過剰活性に関する症状のような、種々の増殖性疾患症状の治療のために、効果的で安全な治療法としての新規なMEK阻害剤が未だ必要とされている。

20

【発明の概要】

【0007】

本発明は、一般的には抗ガン及び/又は抗炎症活性、より具体的にはMEKキナーゼ阻害活性を有する、式Iのイミダゾピリジン(及び/又は溶媒和物、水和物及び/又はその塩)に関する。特定の過剰増殖性及び炎症性疾患はMEKキナーゼ活性の調節、例えば、タンパク質の変異又は過剰発現、によって特徴付けられる。従って、本発明の化合物及びその組成物はガンのような過剰性障害及び/又は関節リウマチのような炎症性疾患の治療において有用である。



30

[ 上式中、

Z<sup>1</sup> はCR<sup>1</sup> 又はNであり；

R<sup>1</sup> はH、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ハロ、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CN、OR<sup>A</sup> 又はNR<sup>A</sup> R<sup>A</sup> であり；

R<sup>1'</sup> はH、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、ハロ、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CN、OR<sup>A</sup>、又はNR<sup>A</sup> R<sup>A</sup> であり；

40

ここで、それぞれのR<sup>A</sup> は独立してH又はC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルであり；

Z<sup>2</sup> はCR<sup>2</sup> 又はNであり；

Z<sup>3</sup> はCR<sup>3</sup> 又はNであり；Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> 及びZ<sup>3</sup> のうち1個だけが、同時にNであり得る場合は；

R<sup>2</sup> 及びR<sup>3</sup> は独立してH、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-(CR<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub> C(=Y')R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub> C(=Y')OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub> C(=Y')NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub> NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub> OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub> SR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub> NR<sup>1 2</sup> C(=Y')R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub> NR<sup>1 2</sup> C(=Y')OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup> R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub> NR<sup>1 3</sup> C(=Y')

50

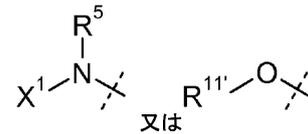
$\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}$   
 $(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OC}(=\text{Y}')$   
 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{O}$   
 $\text{P}(=\text{Y}')(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{OP}(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$ 、 $-(\text{C}$   
 $\text{R}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})$   
 $)_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{11})$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})$   
 $)_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{11})$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n$   
 $\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ アル  
 キル、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、  
 アリール、及びヘテロアリールから選択され；

10

$\text{R}^4$ はH、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル又は $\text{C}_3\text{-C}_4$ カルボシクリルであり；

$\text{Y}$ は $\text{W-C}(\text{O})\text{-}$ 又は $\text{W}'$ であり；

$\text{W}$ は



であり；

$\text{R}^5$ はH又は $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ アルキルであり；

$\text{X}^1$ は $\text{R}^{11'}$ 及び $-\text{OR}^{11'}$ から選択され； $\text{X}^1$ が $\text{R}^{11'}$ である場合は、 $\text{X}^1$ は、 $\text{R}^{11'}$ 及び窒素原子と一緒に  
 なって結合することにより、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 及び $\text{N}$ から選択される0から2個の付加的なヘテロ原子を有する、4から7員の飽和又は不飽和環を形成してもよく、  
 ここで、前記環は、八員、 $\text{CN}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、オキソ、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OR}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{-SR}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{16}\text{C}(=\text{Y}')\text{OR}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OS}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{O}$   
 $\text{P}(=\text{Y}')(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{OP}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$ 、 $-(\text{C}$   
 $\text{R}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{16})$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{16})$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{R}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{OR}^{16}$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_n\text{SC}(=\text{Y}')\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、及び $\text{R}^{21}$ から  
 選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

20

30

それぞれの $\text{R}^{11'}$ は独立して H、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；

$\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 及び $\text{R}^{13}$ は独立してH、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、

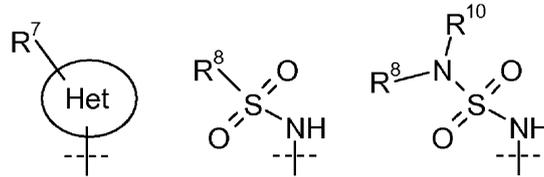
40

又は $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ は窒素原子と一緒になって結合することにより、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 及び $\text{N}$ から選択される0から2個の付加的なヘテロ原子を有する、3から8員の飽和又は不飽和環を形成してもよく、ここで、前記環は、八員、 $\text{CN}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、

50

-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-OC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OC(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHC(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHC(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、及び-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)から選択される1個以上の基で置換されていてもよく；  
 R<sup>1 4</sup>及びR<sup>1 5</sup>は独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>1 2</sub>アルキル、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから選択され；  
 W'は

10

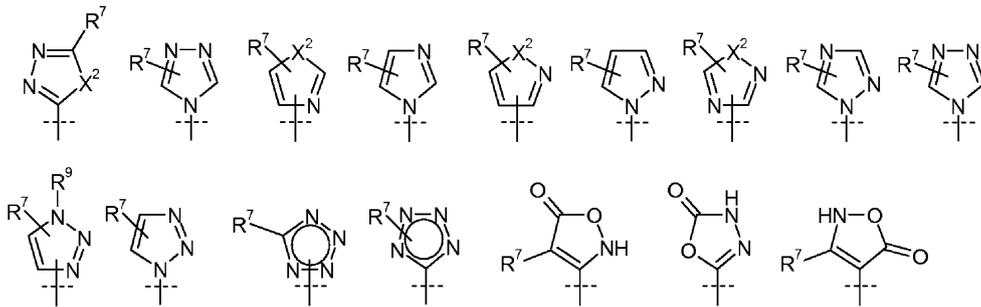


であり、  
ここで、

20



は、



30

であり、

それぞれのX<sup>2</sup>は独立してO、S、又はNR<sup>9</sup>であり；

それぞれのR<sup>7</sup>は独立してH、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>SR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 2</sup>C(=Y')R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 2</sup>C(=Y')OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 3</sup>C(=Y')NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1 2</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')OR<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>OS(O)<sub>2</sub>(OR<sup>1 1</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>OP(=Y')(OR<sup>1 1</sup>)(OR<sup>1 2</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>OP(OR<sup>1 1</sup>)(OR<sup>1 2</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)(OR<sup>1 1</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>(OR<sup>1 1</sup>)、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')R<sup>1 1</sup>、-(CR<sup>1 4</sup>R<sup>1 5</sup>)

40

50

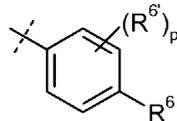
$n$  SC(=Y')OR<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され；

それぞれのR<sup>8</sup>は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから独立して選択され；

R<sup>9</sup>はH、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')R<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')OR<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>OR<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>SR<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>12</sup>C(=Y')R<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>12</sup>C(=Y')OR<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>13</sup>C(=Y')NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>OC(=Y')R<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>OC(=Y')OR<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>OC(=Y')NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>OS(O)<sub>2</sub>(OR<sup>11</sup>)、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>OP(=Y')(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>)、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>OP(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>)、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)R<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-(CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールから選択され；

R<sup>10</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>カルボシクリルであり；

X<sup>4</sup>は



20

であり；

R<sup>6</sup>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>16</sup>、又は-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>-SR<sup>16</sup>であり；

R<sup>6'</sup>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、カルボシクリル、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>-SR<sup>16</sup>、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり；

pは0、1、2又は3であり；

nは0、1、2又は3であり；

qは2又は3であり；

ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6'</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>11'</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及びR<sup>A</sup>のそれぞれの前記アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、ハロ、CN、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、オキソ、-Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)<sub>3</sub>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')OR<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>SR<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>16</sup>C(=Y')R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>16</sup>C(=Y')OR<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>18</sup>C(=Y')NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>17</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')OR<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OS(O)<sub>2</sub>(OR<sup>16</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OP(=Y')(OR<sup>16</sup>)(OR<sup>17</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OP(OR<sup>16</sup>)(OR<sup>17</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)(OR<sup>16</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>(OR<sup>16</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')R<sup>1</sup>

50

$6$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び $R^{21}$ から独立して選択される1個以上の基で独立して置換されていてもよく；

それぞれの $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 及び $R^{18}$ は独立してH、 $C_1-C_{12}$ アルキル、 $C_2-C_8$ アルケニル、 $C_2-C_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールは、ハロ、CN、 $-OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-OC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、及び $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)から選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

又は又は $R^{16}$ 及び $R^{17}$ は窒素原子と一緒に結合することにより、O、S及びNから選択される0から2個の付加的なヘテロ原子を有する、3から8員の飽和又は不飽和環を形成してもよく、ここで、前記環は、ハロ、CN、 $-OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-OC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、and  $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、から選択される1個以上の基で置換されていてもよく；

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

$R^{21}$ は $C_1-C_{12}$ アルキル、 $C_2-C_8$ アルケニル、 $C_2-C_8$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、 $R^{21}$ のそれぞれのメンバーは、ハロ、オキソ、CN、 $-OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-S(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-NHSO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $SO_2(C_1-C_6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6$ アル

キル)、 $-SO_2N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)O(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、から選択される1個以上の基で置換されていてもよく；  
 それぞれの Y' は独立して O、 $NR^{2'}$ 、又は S であり；  
 $R^{2'}$  は H 又は  $C_1-C_{12}$  アルキルである ]  
 及びその塩。

10

## 【0008】

本発明は式 I の化合物（及び / 又は溶媒和物及び / 又はその塩）及び担体（薬学的に許容可能な担体）を含む組成物（例えば、薬学的組成物）を含む。本発明は式 I の化合物（及び / 又は溶媒和物及び / 又はその塩）及び担体（薬学的に許容可能な担体）を含み、第 2 の化学治療及び / 又は第 2 の抗炎症剤組成物（例えば、薬学的組成物）を含む、組成物（例えば、薬学的組成物）を含む。本発明の組成物は、ほ乳類（例えば、ヒト）における異常細胞増殖の阻害又は過剰増殖性障害の治療に有用である。本発明の組成物はまたほ乳類（例えばヒト）における炎症性疾患の治療に有用である。

## 【0009】

本発明は、単独の又は第 2 の化学療法剤と組み合わせる、ほ乳類への式 I の化合物（及び / 又は溶媒和物及び / 又はその塩）又はその組成物の治療的な有効量の投与を含む、ほ乳類（例えば、ヒト）における、異常細胞増殖の阻害又は過剰増殖性障害の治療の方法を含む。

20

## 【0010】

本発明はまた、単独の又は第 2 の抗炎症剤と組み合わせる、ほ乳類への式 I の化合物（及び / 又は溶媒和物及び / 又はその塩）又はその組成物の治療的な有効量の投与を含む、ほ乳類（例えば、ヒト）における、炎症性疾患の治療の方法を含む。

## 【0011】

本発明は、ほ乳類、細胞、生物、又は付随する病理的な状況のインビトロ、インサイツ、及びインビボ診断又治療のための本化合物を使用する方法を含む。

30

## 【0012】

例示的な実施態様の詳細な記述

本発明の特定の実施態様についての詳細な参照がなされ、その例は添付の構造と式において示される。本発明は列挙された実施態様に付随して記載される一方で、これらの実施態様に限定されるものではないことが理解されよう。一方、本発明は、請求項によって定義される本発明の範囲内に含まれ得る、全ての代替、修飾、及び同等のものに及ぶように意図される。当業者は、本発明の実施において使用し得る、ここに記載されるものと類似又は同等の多数の方法及び材料を認め得る。本発明は、記載の方法及び材料に限定されるものではないが、用語の定義、用語の使用、定義した技術等を含む、本出願と異なるか又は矛盾する場合、本出願は調節する。

40

## 【0013】

定義

ここで使用する「アルキル」なる用語は、1 から 12 個の炭素原子の、飽和直鎖又は分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルに関する。アルキル基の例は、限定されるものではないが、メチル(Me、 $-CH_3$ )、エチル(Et、 $-CH_2CH_3$ )、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ )、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ )、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ )

50

)、1-ペンチル(n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、3-ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)_2$ )、2-メチル-2-ブチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ブチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ )、3-メチル-1-ブチル( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-メチル-1-ブチル( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、1-ヘキシル( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ヘキシル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-ヘキシル( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ )、2-メチル-2-ペンチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、4-メチル-2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ )、3-メチル-3-ペンチル( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ )、2-メチル-3-ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ )、2,3-ジメチル-2-ブチル( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ )、3,3-ジメチル-2-ブチル( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ )、1-ヘプチル、1-オクチル、等である。

10

## 【0014】

「アルケニル」は、不飽和の少なくとも一部、すなわち炭素-炭素、 $sp^2$ 二重結合を有する、2から12個の炭素原子の、直鎖又は分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルであり、ここでアルケニルラジカルは「シス」及び「トランス」配向、又はその代わりに、「E」及び「Z」配向を有するラジカルを含む。例には、限定するものではないが、エチレン又はビニル( $-CH=CH_2$ )、アリル( $-CH_2CH=CH_2$ )などがある。

## 【0015】

「アルキニル」は、不飽和の少なくとも一部、すなわち炭素-炭素、 $sp$ 三重結合を有する、2から12個の炭素原子の、直鎖又は分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルである。例には、限定するものではないが、エチニル( $-CH\equiv CH$ )、プロピニル(プロパギル、 $-CH_2C\equiv CH$ )などがある。

20

## 【0016】

「カルボシクル」、「カルボシクリル」、「カルボシクリック環」及び「シクロアルキル」なる用語は、一価の非芳香族の、3から12個の炭素原子をモノサイクリック環として有するか又は7から12個の炭素原子をビスサイクリック環として有する飽和又は一部が不飽和の環を示す。7から12個の炭素原子を有するビスサイクリックカルボシクルは、例えば、ビスクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]又は[6,6]系として調製し得、9又は10個の炭素原子を有するビスサイクリックカルボシクルは、ビスクロ[5,6]又は[6,6]系、又はビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン及びビスクロ[3.2.2]ノナンのような架橋系として調製し得る。モノサイクリックカルボシクルの例は、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキシ-1-エニル、1-シクロヘキシ-2-エニル、1-シクロヘキシ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル等がある。

30

## 【0017】

「アリール」とは、親芳香族環系の1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することにより誘導される6個~18個の炭素原子の一価の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。いくつかのアリール基は、例示的な構造において、「Ar」と表わされる。アリールは、飽和環、部分不飽和環、又は芳香族の炭素環式環に縮合した芳香族環を含む二環式基を含む。代表的なアリール基としては、限定しないが、ベンゼン(フェニル)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル、インデニル、インダニル、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルなどから誘導される基が挙げられる。アリール基は、ここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。

40

## 【0018】

「複素環」、「ヘテロシクリル」及び「複素環式環」なる用語は、ここでは交換可能に使用され、3個~20個の環原子の飽和又は部分不飽和(すなわち、環内に一又は複数の二重結合及び/又は三重結合を有する)の炭素環式基をいい、ここで少なくとも1つの環

50

原子は、窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、Cであり、一又は複数の環原子は、以下に記載される一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよいものをいう。複素環は、3個～7個の環員(2個～6個の炭素原子と、N、O、P、及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子)を有する単環であっても、7個～10個の環員(4個～9個の炭素原子と、N、O、P、及びSから選択される1個～6個のヘテロ原子)を有する二環(例えば、ピシクロ[4,5]系、ピシクロ[5,5]系、ピシクロ[5,6]系、又はピシクロ[6,6]系)であってもよい。複素環は、Paquette, Leo A.; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W.A.Benjamin, New York, 1968)(特に、第1章、第3章、第4章、第6章、第7章、及び第9章); 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950年～現在)(特に、第13巻、第14巻、第16巻、第19巻、及び第28巻); 及びJ. Am. Chem. Soc. (1960)82:5566に記載されている。「ヘテロシクリル」なる用語はまた、複素環基が、飽和環、部分不飽和環、又は芳香族の炭素環式環又は複素環式環に縮合している基を含む。複素環式環の例としては、限定しないが、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、ジヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフランニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザピシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3H-インドリルキノリジニル及びN-ピリジルウレアが挙げられる。スピロ部分もまたこの定義の範囲内に含まれる。2個の環原子がオキソ(=O)部分で置換されている複素環式基の例は、ピリミジノニル及び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルである。ここでの複素環式基は、ここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。

#### 【0019】

「ヘテロアリアル」なる用語は、5員環、6員環又は7員環の一価の芳香族基をいい、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される一又は複数のヘテロ原子を含む5～20個の原子の縮合環系(その環の少なくとも一つが芳香族である)を含む。ヘテロアリアル基の例は、ピリジニル(例えば、2-ヒドロキシピリジニルを含む)、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル(例えば、4-ヒドロキシピリミジニルを含む)、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフランニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。ヘテロアリアル基は、ここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。

#### 【0020】

複素環基又はヘテロアリアル基は、可能である場合、炭素で結合(炭素結合)しても窒素で結合(窒素結合)してもよい。限定ではなく、例を挙げると、炭素結合した複素環又はヘテロアリアルは、ピリジンの2位、3位、4位、5位、又は6位、ピリダジンの3位、4位、5位、又は6位、ピリミジンの2位、4位、5位、又は6位、ピラジンの2位、3位、5位、又は6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール又はテトラヒドロピロールの2位、3位、4位、又は5位、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの2位、4位、又は5位、イソオキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾ

10

20

30

40

50

ールの3位、4位、又は5位、アジリジンの2位又は3位、アゼチジンの2位、3位、又は4位、キノリンの2位、3位、4位、5位、6位、7位、又は8位、あるいはイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位、又は8位で結合する。

【0021】

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

10

【0022】

「ハロ」なる用語はF、Cl、Br又はIを指す。ヘテロアリアル又はヘテロシクリル中に存在するヘテロ原子はN<sup>+</sup>、O<sup>-</sup>、S(O)及びS(O)<sub>2</sub>のような酸化形態を含む。

【0023】

「治療する」及び「治療」なる用語は、治療処置と予防処置又は予防的処置との両方をいい、その目的は、望ましくない生理学的変化又は障害、例えば癌の発生又は広がりを予防するか又は遅くする(減らす)ことである。本発明の目的で、有利又は望ましい臨床結果としては、検出可能であれ検出不可能であれ、症状の軽減、疾患の程度の減少、疾患の安定化された(すなわち、悪化しない)状態、疾患の進行の遅延又は減速、疾患状態の軽減又は緩和、及び寛解(部分的であれ全体的であれ)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

「治療」はまた、治療を受けない場合に予測される生存と比較される場合に、生存を延長することを意味し得る。治療を必要とするものには、その状態又は障害を既に有するもの、並びにその状態又は障害を有しやすいもの、あるいはその状態又は障害が予防されるべきであるものが挙げられる。

【0024】

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

30

【0025】

「異常細胞増殖」及び「過剰増殖障害」なる用語は、本出願において交互に使用される。ここで使用される「異常細胞増殖」なる用語は、他に示さない場合、正常制御機構とは独立した細胞増殖を示す(例えば、接触阻害の欠失)。これは、例えば、(1)変異チロシンキナーゼの発現又はレセプターチロシンキナーゼの過剰発現によって増殖する腫瘍細胞(腫瘍)；(2)異常なチロシンキナーゼの活性化が起きる他の増殖性疾患の良性及び悪性細胞；(3)レセプターチロシンキナーゼによって増殖する任意の腫瘍；(4)異常セリン/スレオニンキナーゼの活性化によって増殖する任意の腫瘍；及び(5)異常セリン/スレオニンキナーゼの活性化が起きる他の増殖性疾患の良性及び悪性細胞。

40

【0026】

「癌」及び「癌性」なる用語は、調節されない細胞増殖により代表的に特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態をいうか、又は記載する。「腫瘍」は、1つ以上の癌性

50

細胞を含む。癌の例としては、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病又はリンパ悪性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。このような癌のより具体的な例としては、扁平上皮癌(例えば、上皮扁平細胞癌)、肺癌(小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺の腺癌及び肺の鱗状癌腫が挙げられる)、腹膜の癌、肝細胞癌、胃癌(胃腸癌を含む)、膵臓癌、神経膠芽細胞腫、頸部癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、ヘパトーム、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜又は子宮の癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌又は腎性癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝性癌腫、肛門癌腫、陰茎癌腫、急性白血病、並びに頭部/脳及び首の癌が挙げられる。

【0027】

「化学療法剤」とは、癌の処置において有用な化合物である。化学療法剤の例としては、エルロチニブ(erlotinib)(TARCEVA(登録商標), Genentech / OSI Pharm.)、ボルテゾミブ(bortezomib)(VELCADE(登録商標), Millennium Pharm.)、フルベストラント(fulvestrant)(FASLODEX(登録商標), AstraZeneca)、スニチブ(sunitib)(SUTENT(登録商標), Pfizer / Sugen)、レトロゾール(FEMARA(登録商標), Novartis)、メシル酸イマチニブ(GLEEVEC(登録商標), Novartis)、フィナスネート(finansunate)(VATALANIB(登録商標), Novartis)、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標), Sanofi)、5-FU(5-フルオロウラシル)、ロイコボリン、ラパマイシン(Rapamycin)(シロリムス(Sirrolimus)、RAPAMUNE(登録商標), Wyeth)、ラパチニブ(Lapatinib)(TYKERB(登録商標), GSK572016, Glaxo Smith Kline)、ロナファルニブ(Lonafarnib)(SCH 66336)、ソラフェニブ(sorafenib)(NEXAVAR, Bayer Labs)、及びゲフィチニブ(IRESSA(登録商標), AstraZeneca)、AG1478、アルキル化剤(例えば、チオテパ及びCYTOXAN(登録商標)シクロホスファミド); スルホン酸アルキル(例えば、ブスルファン、イムプロスルファン及びピボスルファン); アジリジン(例えば、ベンゾデパ(benzodopa)、カルボコン、メツレデパ(meturedopa)、及びウレデパ(uredopa)); エチレンイミン及びメチルメラミン(methylamelamine)(アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロメラミンが挙げられる); アセトゲニン(acetogenin)(特に、ブラタシン(bullatacin)及びブラタシノン(bullatacinone)); カンプトテシン(合成アナログのトポテカンが挙げられる); プリオスタチン(bryostatatin); カリスタチン(callystatin); CC-1065(そのアドゼレシン(adozelesin)、カルゼレシン(carzelesin)及びビゼレシン(bizelesin)合成アナログが挙げられる); クリプトフィシン(cryptophycin)(特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8); ドラスタチン(dolastatin); ドウオカルマイシン(duocarmycin)(合成アナログのKW-2189及びCB1-TM1が挙げられる); エレウセロピン(eleutherobin); パンクラチスタチン(pancratistatin); サルコジクチン(sarcodictyin); スポンジスタチン(spongistatin); ナイトロジェンマスタード(例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン(novembichin)、フェネステリン(phenesterine)、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード); ニトロソウレア(例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン(ranimustine)); 抗生物質(例えば、エンジイン抗生物質(例えば、カリケアマイシン(calicheamicin)であり、特に、カリケアマイシン 1I及びカリケアマイシン I1(Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994)33:183-186)); ディネマイシン(dynemicin)(ディネマイシンAが挙げられる); ビスホスホネート(例えば、クロドロ

10

20

30

40

50

ネット); エスペラマイシン(esperamicin); 並びにネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパクエンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン(authramycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン(carabycin)、カルミノマイシン(carminomycin)、カルチノフィリン、クロモマイシン(chromomycinis)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ADRIAMYCIN(登録商標)(ドキシソルピシン)、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン及びデオキシドキシソルピシン)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン(marcellomycin)、マイトマイシン(例えば、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、プロマイシン、ケラマイシン(quelamycin)、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン(tubercidin)、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン); 代謝拮抗物質(例えば、メトトレキサート及び5-フルオロウラシル(5-FU)); 葉酸アナログ(例えば、デノプテリン(denopterin)、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート); プリンアナログ(例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン); ピリミジンアナログ(例えば、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン); アンドロゲン(例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン); 抗副腎剤(anti-adrenal)(例えば、アミノグルテチミド、ミトーテン、トリロスタン); 葉酸補充剤(例えば、葉酸); アセグラトン; アルドホスファミド(aldophosphamide)グリコシド; アミノレプリン酸; エニルウラシル(eniluracil); アムサクリン; ベストラブシル(bestrabucil); ビサントレン; エダトレキサート(edatraxate); デフォファミン(defofamine); デメコルチン; ジアジコン(diaziquone); エルフオルニチン; 酢酸エリプチニウム; エポチロン(epothilone); エトグルシド; 硝酸ガリウム; ヒドロキシ尿素; レンチナン; ロニダミン(lonidainine); メイタンシノイド(maytansinoid)(例えば、メイタンシン(maytansine)及びアンサミトシン(ansamitocin)); ミトグアゾン; ミトザントロン; モピダモール(mopidanmol); ニトラエリン(nitraerine); ペントスタチン; フェナメト(phenamet); ピラルピシン; ロソキサントロン(losoxantrone); ポドフィリン酸(podophyllinic acid); 2-エチルヒドラジン; プロカルバジン; PSK(登録商標)多糖類複合体(JHS Natural Products, Eugene, OR); ラゾキサン; リゾキシシン(rhizoxin); シゾフィラン; スピロゲルマニウム; テヌアゾン酸; トリアジコン; 2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン; トリコテシン(特に、T-2トキシシン、ベラクリンA(verracurin A)、ロリジンA(roridin A)及びアングイジン(anguidine)); ウレタン; ピンデシン; ダカルバジン; マンノムスチン; ミトブロニトール; ミトラクトール; ピボプロマン; ガシトシン(gacytosine); アラビノシド(「Ara-C」); シクロホスファミド; チオテパ; タキソイド(taxoid)(例えば、TAXOL(登録商標)(パクリタキセル; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANETM(Cremophorを含まない)、パクリタキセルのアルブミン処理されたナノ粒子製剤(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois)、及びTAXOTERE(登録商標)(ドセタキセル(docetaxel), ドキシタキセル(doxetaxel); Sanofi-Aventis); クロラムブシル(chloranmbucil); GEMZAR(登録商標)(ゲムシタピン); 6-チオグアニン; メルカプトプリン; メトトレキサート; 白金アナログ(例えば、シスプラチン及びカルボプラチン); ピンブラスチン; エトボシド(VP-16); イホスファミド; ミトザントロン; ピンクリスチン; NA

10

20

30

40

50

VELBINE(登録商標)(ピノレルピン);ノバントロン;テニボシド;エダトレキサート;ダウノマイシン;アミノプテリン;カペシタピン(XELODA(登録商標));イバンドロネート(ibandronate);CPT-11;トポイソメラーゼインヒビターRFS2000;ジフルオロメチルオルニチン(DMFO);レチノイド(例えば、レチン酸);並びに上記の任意のものの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体が挙げられる。

【0028】

「化学療法剤」の定義に含まれるものはまた、(i)腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように働く抗ホルモン剤(例えば、抗エストロゲン及び選択的エストロゲンレセプターモジュレーター(SERM)(例えば、タモキシフェン(NOLVADEX(登録商標));クエン酸タモキシフェン)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン(droloxifene)、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン(trioxifene)、ケオキシフェン(keoxifene)、LY117018、オナプリストン(onapristone)、及びFARESTON(登録商標)(クエン酸トレミフェン(toremifine citrate))が挙げられる));(ii)副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素であるアロマトラーゼを阻害する、アロマトラーゼインヒビター(例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE(登録商標)(酢酸メゲストロール)、AROMASIN(登録商標)(エキセメスタン;Pfizer)、フォルメスタニー(formestanie)、ファドロゾール、RIVISOR(登録商標)(ボロゾール(vorozole))、FEMARA(登録商標)(レトロゾール;Novartis)、及びARIMIDEX(登録商標)(アナストロゾール;AstraZeneca));(iii)抗男性ホルモン(例えば、フルタミド、ニルタミド(nilutamide)、ピカルタミド、ロイブロリド、及びゴセレリン;並びにトロキサシタピン(troxacitabine)(1,3-ジオキサランヌクレオシドシトシンアナログ));(iv)プロテインキナーゼインヒビター;(v)脂質キナーゼインヒビター;(vi)アンチセンスオリゴヌクレオチド(特に、異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するものであり、例えば、PKC-、Ralf及びH-Ras);(vii)リボザイム(例えば、VEGF発現インヒビター(例えば、ANGIOZYME(登録商標))及びHER2発現インヒビター);(viii)ワクチン(例えば、遺伝子治療ワクチンであり、例えば、ALLOVECTIN(登録商標)、LEUVECTIN(登録商標)、及びVAXID(登録商標));PROLEUKIN(登録商標)rIL-2;トポイソメラーゼ1インヒビター(例えば、LURTOTECAN(登録商標));ABARELIX(登録商標)rmrH;(ix)抗脈管形成剤(例えば、ベバシツマブ(bevacizumab)(AVASTIN(登録商標), Genentech));並びに(x)上記のものいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体である。他の血管新生抑制剤はMMP-2(マトリックスメタロプロテアーゼ2)阻害剤、MMP-9(マトリックスメタロプロテアーゼ2)阻害剤、COX-II(シクロオキシゲナーゼII)阻害剤、及びVEGFレセプターチロシンキナーゼ阻害剤を含む。本発明の(実施例5から25の表題の化合物の何れか一つのような)化合物/組成物と組みあわせて使用され得るそのような有用なマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤の例は、国際公開第96/33172号、国際公開第96/27583号、欧州特許第818442号、欧州特許第1004578号、国際公開第98/07697号、国際公開第98/03516号、国際公開第98/34918号、国際公開第98/34915号、国際公開第98/33768号、国際公開第98/30566号、欧州特許第606,046号、欧州特許第931,788号、国際公開第90/05719号、国際公開第99/52910号、国際公開第99/52889号、国際公開第99/29667号、国際公開第99/07675号、欧州特許第945864号、米国特許第5,863,949号、米国特許第5,861,510号、及び欧州特許第780,386号に記載され、その全てが、引用によりその全体がここに含まれる。VEGFレセプターチロシンキナーゼの例は、4-(4-プロモ-2-フルオロアニリノ)-6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン(ZD6474;国際公開第01/32651号内の実施例2)、4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピ

10

20

30

40

50

ロリジン-1-イルプロポキシ)-キナゾリン(AZD2171; 国際公開第00/47212号の実施例240)、パタラニブ(PTK787; 国際公開第98/35985号)及びSU11248(スニチニブ; 国際公開第01/60814号)、及び国際公開第97/22596号、国際公開第97/30035号、国際公開第97/32856号、国際公開第98/13354号に開示されたもののような化合物を含む。

【0029】

(実施例5から25の表題の化合物の何れか一つのような)本発明の化合物と組み合わせて使用し得る、化学療法剤の他の例は、Yaguchi等(2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; 米国特許第7173029号; 米国特許第7037915号; 米国特許第6608056号; 米国特許第6608053号; 米国特許第6838457号; 米国特許第6770641号; 米国特許第6653320号; 米国特許第6403588号; 米国特許第2008/0242665号; 国際公開第2006/046031号; 国際公開第2006/046035号; 国際公開第2006/046040号; 国際公開第2007/042806号; 国際公開第2007/042810号; 国際公開第2004/017950号; 米国特許第2004/092561号; 国際公開第2004/007491号; 国際公開第2004/006916号; 国際公開第2003/037886号; 米国特許第2003/149074号; 国際公開第2003/035618号; 国際公開第2003/034997号; 米国特許第2003/158212号; 欧州第1417976号; 米国特許第2004/053946号; 特許公開第2001247477号; 特許公開第08175990号; 特許公開第08176070号; 米国特許第6703414; 及び国際公開第97/15658で報告されるような、PI3K(ホスホイノシチド-3キナーゼ)の阻害剤を含む。PI3K阻害剤のような具体例は、SF-1126(PI3K阻害剤、Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235(PI3K阻害剤、Novartis)、XL-147(PI3K阻害剤、Exelixis, Inc.)、及びGDC-0941(PI3K阻害剤、Genentech, Inc.)を含む。

【0030】

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

【0031】

「抗炎症剤」とは、炎症の処置において有用な化合物である。抗炎症剤の例としては、注射可能なタンパク質治療剤(例えば、Enbrel(登録商標)、Remicade(登録商標)、Humira(登録商標)及びKineret(登録商標))が挙げられる。抗炎症剤の他の例としては、非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)(例えば、イブプロフェン又はアスピリン(膨潤を減少させ、そして疼痛を軽減する)); 疾患修飾抗リウマチ薬(DMARD)(例えば、メトトレキサート); 5-アミノサリチレート(スルファサラジン及び硫黄を含まない薬剤); コルチコステロイド; 免疫調節剤(例えば、6-メルカプトプリン(「6-MP」)、アザチオプリン(「AZA」)、シクロスポリン、ならびに生物学的応答調節剤(例えば、Remicade(登録商標)(インフリキシマブ)及びEnbrel(登録商標)(エタネルセプト)); 線維芽細胞増殖因子; 血小板由来増殖因子; 酵素遮断薬(例えば、Arava(登録商標)(レフルノミド)); 及び/又は軟骨保護薬剤(例えば、ヒアルロン酸、グルコサミン、及びコンドロイチン)が挙げられる。

【0032】

この出願で使用される「プロドラッグ」という用語は、より活性な親形態に、酵素的又

10

20

30

40

50

は加水分解により活性化又は転換され得る本発明の化合物の前駆体又は誘導体形態を指す。Wilman, 「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」, Biochemical Society Transactions, 14, pp.375-382, 615th Meeting Belfast(1986)及びStella等, 「Prodrugs:A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery」, Directed Drug Delivery, Borchardt等,(編), p.p.247-267, Humana Press(1985)を参照されたい。限定するものではないが、本発明のプロドラッグには、エステル含有プロドラッグ、ホスファート含有プロドラッグ、チオホスファート含有プロドラッグ、スルファート含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、D-アミノ酸変性プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、ラクタム含有プロドラッグ、置換されてもよいフェノキシアセトアミド含有プロドラッグ又は置換されてもよいフェニルアセトアミド含有プロドラッグ、より活性のある細胞毒のない薬剤に転換可能な5-フルオロシトシン及び他の5-フルオロウリジンプロドラッグが含まれる。限定するものではないが、本発明で使用されるプロドラッグ形態に誘導体化可能な細胞障害剤の例には、本発明の化合物及び上記の化学療法剤が含まれる。

10

**【0033】**

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

20

**【0034】**

「リポソーム」は、哺乳動物への薬物(ここに開示するMEK阻害剤及び場合によっては化学療法剤)の輸送に有用である種々の型の脂質、リン脂質及び/又は界面活性剤からなる小型の小胞である。リポソームの成分は、通常は生体膜の脂質配列に類似する二相形態に配列させる。

**【0035】**

「パッケージ挿入物」は、効能、用途、服用量、投与、配合禁忌、及び/又はその医薬などの用途に関する警告についての情報を含む、医薬の商業的包装を慣習的に含めた指示書を指す。

30

**【0036】**

「キラル」なる用語は、鏡像パートナーの重ね合わすことができない特性を有する分子を指し、一方、「アキラル」なる用語は、鏡像パートナーの重ね合わすことができる分子を指す。

**【0037】**

「立体異性体」なる用語は、同一の化学構造及び結合を有するが、異なる空間の原子配列は単結合の回転によって可換ではない化合物を指す。

**【0038】**

「ジアステレオマー」はキラリティの2以上の中心を有し、その分子が互いの鏡像でない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的性質、例えば融点、沸点、分光特性及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動及びクロマトグラフィなどの高分解能解析手順により分離されうる。

40

**【0039】**

「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。

**【0040】**

ここで用いる立体化学的定義及び慣例は、一般にS. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び、Elieil, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley &

50

Sons, Inc., New Yorkに従う。限定されるものではないが、ジアステレオマー、鏡像異性体及びアトロプ異性体、並びにラセミ混合物のようなその混合物を含む、本発明の化合物の全ての立体異性体の形態が、本発明の一部を形成することを意図する。多くの有機化合物は光学的に活性な形態で存在する。すなわち直線偏光の平面を回転する能力を有する。光学的に活性な化合物を記載する場合、接頭語DとL又はRとSを用いて、キラル中心(一又は複数)の周りの分子の絶対配置を示す。接頭後dとl又は(+ )と(- )は、化合物による直線偏光の回転のサインを示すために用いるものであって、(- )又はlは化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdを接頭に付した化合物は右旋性である。所定の化学構造では、互いの鏡像であることを除いて、これらの立体異性体は同一である。また、特定の立体異性体は鏡像異性体とも称され、この異性体の混合物は鏡像異性体混合物と称されることが多い。鏡像異性体の50 : 50混合物は、化学的反應又は過程において立体選別でも立体特異性でもなくなった場合に生じうるラセミ混合物又はラセミ化合物を指す。「ラセミ混合物」及び「ラセミ化合物」なる用語は、光学的活性を欠く、2つの鏡像異性種を指す。

10

**【0041】**

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

20

**【0042】**

語句「薬学的に許容可能な塩」とは、本明細書中で使用される場合、本発明の化合物の薬学的に許容可能な有機塩又は無機塩をいう。例示的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、「メシレート」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩(すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩))、アルカリ金属(例えば、ナトリウム及びカリウム)塩、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)、アンモニウム塩、が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容可能な塩は、別の分子(例えば、酢酸イオン、コハク酸イオン又は他の対イオン)の包含を含み得る。この対イオンは、親化合物の電荷を安定化する、任意の有機部分又は無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容可能な塩は、その構造中に1より多い荷電原子を有し得る。多重に荷電した原子が薬学的に許容可能な塩の一部である例は、複数の対イオンを有し得る。従って、薬学的に許容可能な塩は、1つ以上の荷電原子及び/又は1つ以上の対イオンを有し得る。

30

**【0043】**

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

40

**【0044】**

本発明の化合物が酸である場合、望ましい薬学的に許容可能な塩は、任意の適切な方法(例えば、無機塩基又は有機塩基(例えば、アミン(第一級、第二級もしくは第三級)、アル

50

カリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物など)での、遊離酸の処理)によって調製され得る。適切な塩の例示的な例としては、アミノ酸(例えば、グリシン及びアルギニン)、アンモニア、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、及び環状アミン(例えば、ピペリジン、モルホリン及びピペラジン)から誘導される有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

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

10

【0046】

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

【0047】

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

20

30

【0048】

「この化合物」、「本発明の化合物」、「式Iの化合物」、「イミダゾピリジン」及び「式Iのイミダゾピリジン」なる用語は、他に示さない場合、式Iの化合物/イミダゾピリジン及びその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物質、塩(例えば、薬学的に許容可能な塩)及びプロドラッグを含む。

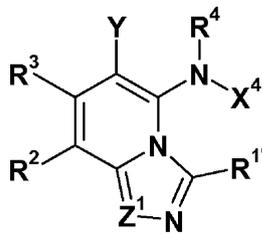
【0049】

本発明は、キナーゼ阻害剤として有用、特にMEKキナーゼ阻害剤として有用な、上記の式Iのイミダゾピリジンを提供する。本発明の実施態様では、 $R^3$ が $-(CR^{14}R^{15})_n C(=O)R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n NR^{11}R^{12}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n OR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n SR^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)R^{11}$ 、又は $-(CR^{14}R^{15})_n S(O)_2R^{11}$ であり； $n$ は0であり； $Z^1$ はNである場合、前記 $R^{11}$ 又は $R^{11}$ はアリーールではなく； $Z^1$ はNである場合、 $R^3$ は $CH_2$ -アリーールではなく；他の全ての変数は式Iにおいて定義したとおりである。

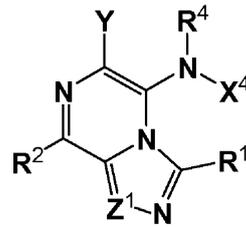
40

【0050】

本発明の実施態様では、化合物は式I-a又はI-bであり、他の全ての変数は式Iにおいて定義されるか、又は上の実施態様において定義される通りである。



I-a



I-b

## 【 0 0 5 1 】

本発明の実施態様では、 $R^2$  はH、ハロ、 $CF_3$ 、又は $C_1 - C_3$ アルキルであり；他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

10

## 【 0 0 5 2 】

本発明の実施態様では、 $R^2$  はH、メチル、 $CF_3$ 、F又はClであり；他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【 0 0 5 3 】

本発明の実施態様では、 $R^2$  はH、F又はClであり；他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

20

## 【 0 0 5 4 】

本発明の実施態様では、 $R^3$  はH、ハロ、 $CF_3$ 、又は $C_1 - C_3$ アルキルであり；他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【 0 0 5 5 】

本発明の別の実施態様では、 $R^3$  はH、メチル、 $CF_3$ 、F又はClであり；他の全ての変数は式I又はI - aにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【 0 0 5 6 】

本発明の別の実施態様では、 $R^3$  はH、F又はClであり；他の全ての変数は式I又はI - aにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

30

## 【 0 0 5 7 】

本発明の実施態様では、 $R^1$  はH又は $C_1 - C_3$ アルキルであり；他の全ての変数は式I又はI - aにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。別の実施態様では、 $R^1$  はHであり、他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【 0 0 5 8 】

本発明の実施態様では、 $Z^1$  は $CR^1$ であり；他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

40

## 【 0 0 5 9 】

本発明の実施態様では、 $Z^1$  はNであり；他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【 0 0 6 0 】

本発明の別の実施態様では、 $Z^1$  は $CR^1$ であり、 $R^1$  はH又は $C_1 - C_3$ アルキルであり；他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。別の実施態様では、 $R^1$  はHであり；他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れ

50

か一つにおいて定義される通りである。別の実施態様では、 $R^1$  はメチルであり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0061】

本発明の別の実施態様では、 $R^4$  は H 又は  $C_1 - C_6$  アルキルであり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0062】

本発明の別の実施態様では、 $R^4$  は H 又はメチルであり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。別の実施態様では、 $R^4$  は H であり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

10

## 【0063】

本発明の別の実施態様では、 $R^5$  は H 又は  $C_1 - C_6$  アルキルであり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0064】

本発明の別の実施態様では、 $R^5$  は H 又はメチルであり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

20

## 【0065】

本発明の別の実施態様では、 $R^5$  は H であり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0066】

本発明の別の実施態様では、 $R^5$  はメチルであり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0067】

本発明の実施態様では、 $X^1$  は  $OR^{11'}$  であり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

30

## 【0068】

本発明の別の実施態様では、 $X^1$  は  $OR^{11'}$  であり、ここで、 $R^{11'}$  は H、又は、 $\square$ 、CN、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び  $R^{21}$  から独立して選択される 1 個以上の基で置換される  $C_1 - C_{12}$  アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$  アルキル）であり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れ

40

50

か一つにおいて定義される通りである。

【0069】

本発明の別の実施態様では、 $X^1$ は $OR^{11'}$ であり、ここで、 $R^{11'}$ はハロ、CN、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n -SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び $R^{21}$ から独立して選択される1個以上の基で置換されていてもよいヘテロシクリル（例えば、4から6員環のヘテロシクリル）であり；他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

10

【0070】

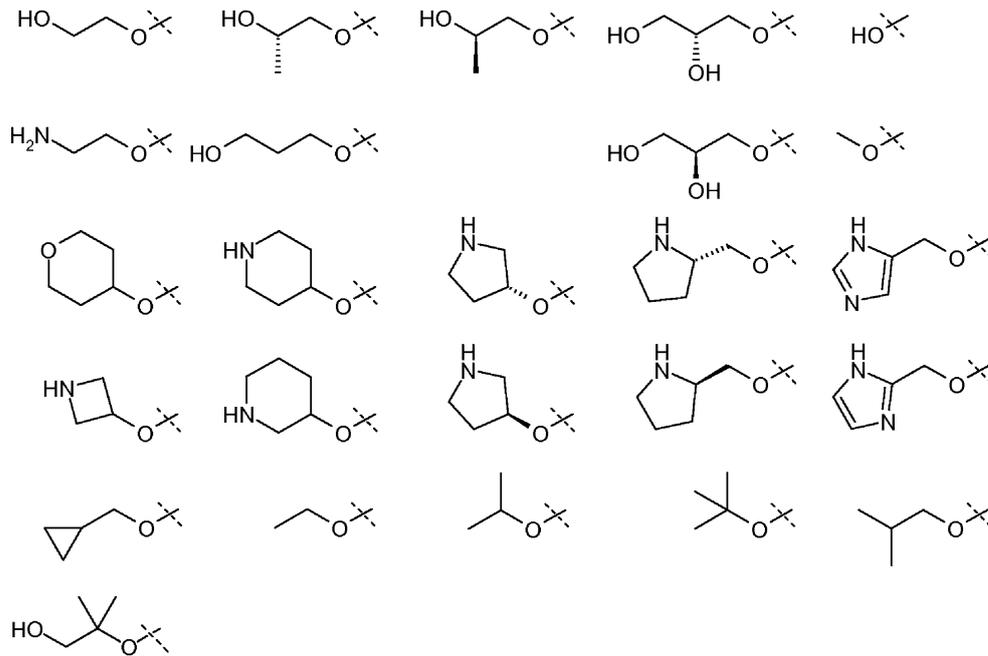
本発明の別の実施態様では、 $X^1$ は $OR^{11'}$ であり、ここで、 $R^{11'}$ は1個の窒素環原子を有する4から6員環のヘテロシクリルであり、ここで前記ヘテロシクリルは、ハロ、CN、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n -SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び $R^{21}$ から独立して選択される1個以上の基で置換されていてもよく；他の全ての変数は式I、I - a又はI - bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

20

30

【0071】

本発明の別の実施態様では、 $X^1$ は



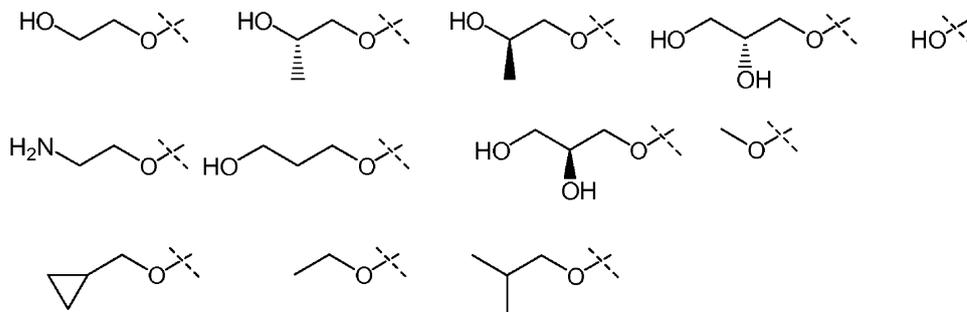
10

であり、他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

20

## 【0072】

本発明の別の実施態様では、 $X^1$ は



30

であり、他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0073】

本発明の実施態様では、 $X^1$ は $R^{11'}$ であり；他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0074】

本発明の別の実施態様では、 $X^1$ は $R^{11'}$ であり、ここで $R^{11'}$ はH又は、八口、CN、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $oxo$ 、 $-Si(C_1-C_6アルキル)_3$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n SR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{16}C(=Y')OR^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{18}C(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n NR^{17}SO_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')OR^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OS(O)_2(OR^{16})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(=Y')(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n OP(OR^{16})(OR^{17})$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_n S(O)($

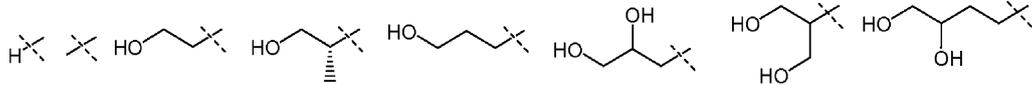
40

50

OR<sup>16</sup>）、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>(OR<sup>16</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')OR<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、及びR<sup>21</sup>から独立して選択される1個以上の基で置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル（例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル）であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0075】

本発明の別の実施態様では、X<sup>1</sup>は

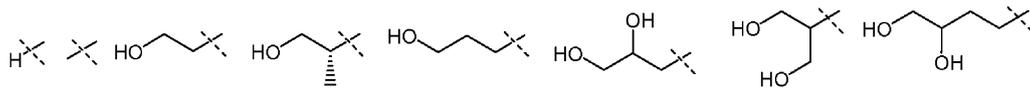


10

であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0076】

本発明の別の実施態様では、R<sup>5</sup>はHでありX<sup>1</sup>は

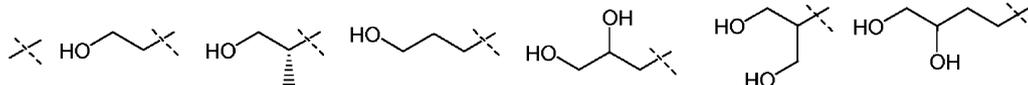


であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

20

## 【0077】

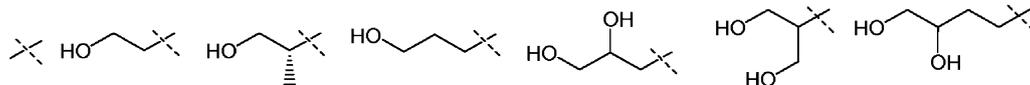
本発明の別の実施態様では、X<sup>1</sup>は



であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0078】

本発明の別の実施態様では、R<sup>5</sup>はメチルでありX<sup>1</sup>は



30

であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0079】

本発明の別の実施態様では、X<sup>1</sup>がR<sup>11'</sup>である場合は、X<sup>1</sup>は、R<sup>5</sup>及び窒素原子と一緒に結合することにより、O、S及びNから選択される0から2個の付加的なヘテロ原子を有する、4から7員の飽和又は不飽和環を形成してもよく、ここで、前記環は、八員、CN、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、オキソ、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')OR<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>C(=Y')NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OR<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>-SR<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>16</sup>C(=Y')R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>16</sup>C(=Y')OR<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>18</sup>C(=Y')NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>17</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')OR<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OC(=Y')NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OS(O)<sub>2</sub>(OR<sup>16</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OP(=Y')(OR<sup>16</sup>)(OR<sup>17</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>OP(OR<sup>16</sup>)(OR<sup>17</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)(OR<sup>16</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>S(O)<sub>2</sub>(OR<sup>16</sup>)、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')R<sup>16</sup>、-(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>n</sub>SC(=Y')O

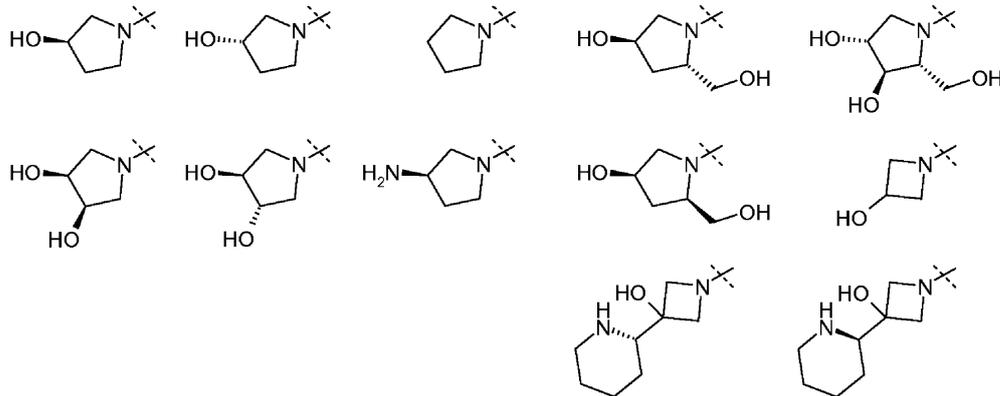
40

50

$R^{16}$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_nSC(=Y')NR^{16}R^{17}$ 、及び $R^{21}$ から選択される1個以上の基で置換されていてもよく；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0080】

本発明の別の実施態様では、Wが



10

であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0081】

本発明の実施態様では、Wは $R^{11'}$ はH又は $C_1 - C_{12}$ アルキルである $-OR^{11'}$ であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

20

## 【0082】

本発明の別の実施態様では、Wは $R^{11'}$ はHである $-OR^{11'}$ であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0083】

本発明の別の実施態様では、Wは $R^{11'}$ は $C_1 - C_6$ アルキルである $-OR^{11'}$ であり；他の全ての変数は式I又はI-aにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

30

## 【0084】

本発明の実施態様では、W'は $-NH SO_2 R^8$ であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0085】

本発明の実施態様では、 $R^{6'}$ はハロ、 $C_2 - C_8$ アルキニル、カルボシクリル、又は $SR^{16}$ であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

## 【0086】

本発明の別の実施態様では、 $R^{6'}$ はH、ハロ、 $C_2 - C_3$ アルキニル、 $C_3$ -カルボシクリル、又は $R^{16}$ は $C_1 - C_2$ アルキルである $-SR^{16}$ であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

40

## 【0087】

本発明の実施態様では、 $R^{6'}$ はH、ハロ、又は $C_1 - C_3$ アルキルであり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

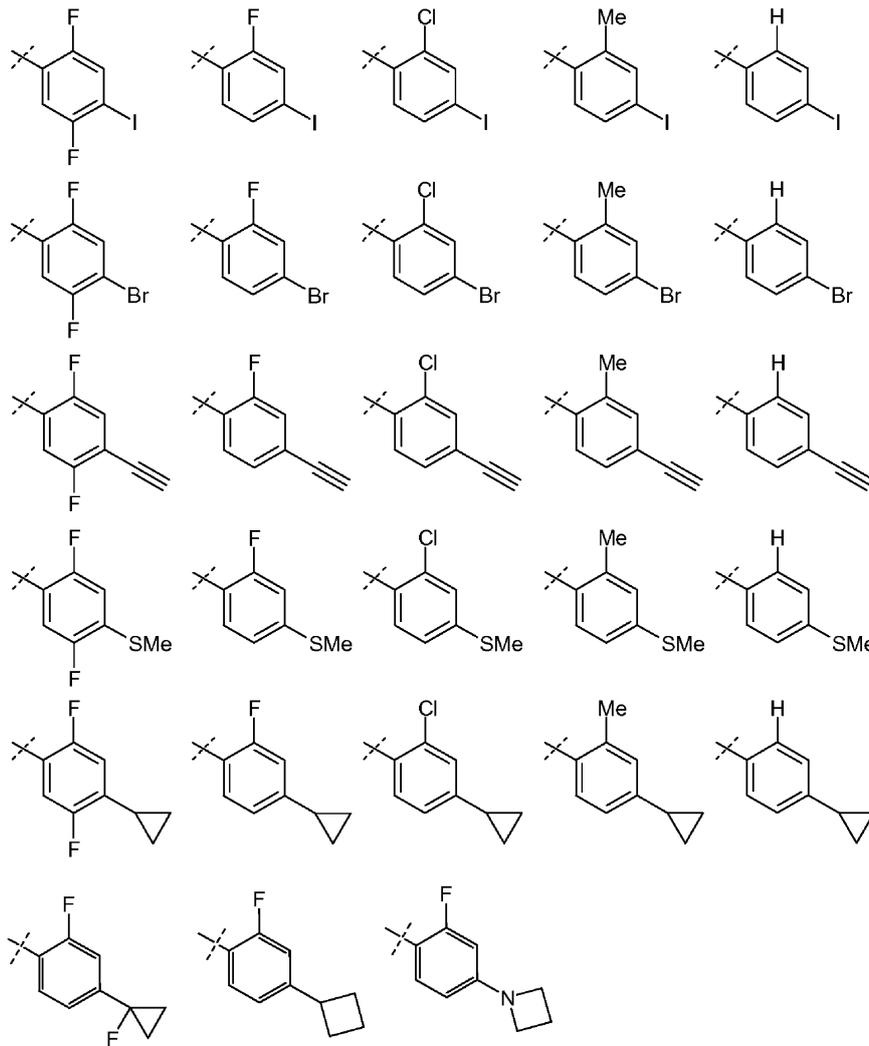
## 【0088】

本発明の実施態様では、pは1又は2であり；他の全ての変数は式I、I-a又はI-bにおいて定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである

50

。【0089】

本発明の実施態様では、 $X^4$  は



であり、他の全ての変数は式 I、I - a 又は I - b において定義されるか、又は上の実施態様の何れか一つにおいて定義される通りである。

【0090】

本発明の別の実施態様では、 $X^4$  は



を含む。

【0092】

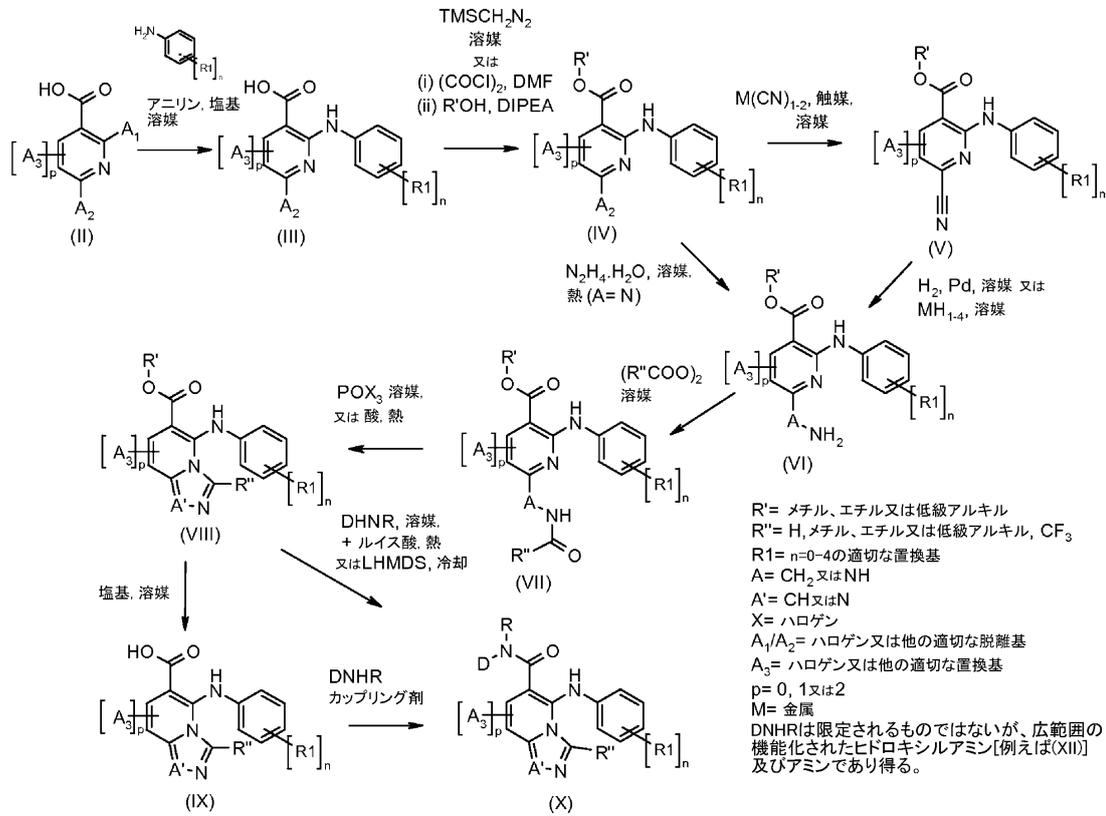
式Iの化合物の調製

【0093】

式Iのイミダゾピリジンはそのスキーム及び実施例において記載の手順に従うか又は当業者に知られている方法を用いて調製される。例えば、 $Y = W - C(O) -$ の式(I)の化合物はスキーム1に従って調製され得る。

スキーム1

スキーム1



10

20

30

【0094】

式(II)のニコチン酸は、商業的に得るか又は文献に記載の方法を用いて調製し得る。酸(II)は、LiHMDSのような塩基の存在下、THFのような溶媒中、 $-78$ から $25$ の温度において、(適切な置換基 $R_1$ を含む)アニリンと反応し、式(III)の酸を与え得る。ニコチンエステル(IV)は、トルエンのような溶媒中、 $0$ から $50$ の温度において、トリメチルシリルジアゾメタンのようなアルキル化剤と反応することによりニコチン酸(III)から調製し得る。2-アニリノ-6-シアノピリジンは、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>のような遷移金属触媒の存在下、DMFのような溶媒中、 $50$ から還流までの温度か、又はマイクロ波放射下、 $70$ から $200$ の温度において、シアン化亜鉛のような無機シアン化物と反応することにより、6-ハロピリジン(IV)から調製し得る。シアノピリジン(V)は、 $1$ から $5$ 気圧の圧力において、濃塩酸のような強酸を加えるか又は加えずに、メタノール、酢酸又はギ酸のような溶媒中で、パラジウム炭素のような触媒の存在下、水素と反応させることにより、還元されて、 $A=CH_2$ の2-アミノメチルピリジン(VI)を与え得る。その代わりに、シアノピリジン(V)は、塩化コバルトのような金属塩の存在下、メタノールのような溶媒中で、 $0$ から室温の温度で、水素化ホウ素ナトリウムのような、無機金属ハライドと反応させることにより、2-アミノメチルピリジンに変換し得る。その代わりに、 $A=NH$ の式(VI)の化合物は、 $0$ から還流の温度において、エタノールのような溶媒の存在下、抱水ヒドラジンと反応させることにより、式(IV)の化合物から調製し得る。

40

50

## 【 0 0 9 5 】

式 ( V I I ) の化合物は、0 から還流の温度において、テトラヒドロフランのような溶媒中で、無水酢酸、又はギ酸無水物のような混合無水物無水物と反応させることにより、式 ( V I ) の化合物から調製し得る。

式 ( V I I I ) の化合物は、25 から還流の温度において、トルエンのような溶媒中で、塩化オキシリンのような塩素化剤と反応させることにより、化合物 ( V I I ) から調製し得る。その代わりに、式 ( V I I I ) の化合物は、50 から還流の温度で、ニート又はジオキサンのような溶媒中で、ギ酸のような酸と反応させることにより、式 ( V I I ) の化合物から調製し得る。式 ( I X ) の化合物は、エタノール又はメタノールのような溶媒中、室温から還流までの温度において、水素化ナトリウムのような塩基と反応させることにより、式 ( V I I I ) の化合物から調製し得る。

10

## 【 0 0 9 6 】

式 ( I X ) の化合物は、( 商業的に利用可能又は調製される ) 式 ( X I I ) の機能化されたヒドロキシルアミン又はアミン、及び、O-(7-アザ-ベンゾ-トリアゾ-ル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスフェート、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩又はN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドのような、適切なカップリング剤と、N-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアゾールの存在下、ジソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンのような適切な塩基の存在下、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、又はジクロロメタンのような不活性溶媒中、およそ室温の温度において、反応し得、式 ( X ) の化合物を得る。式 ( X ) の化合物は、式 ( V I I ) の化合物から、室温から還流温度の温度において、DCMのような溶媒中、トリメチルアルミニウムのようなルイス酸の存在下、アミン又はヒドロキシルアミンDNHRと反応させることにより、直接得てもよい。その代わりに、式 ( X ) の化合物は、-78 から25 の温度において、THFのような溶媒中、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような塩基の存在下、機能化したヒドロキシルアミンDNHRで処理することにより、式 ( V I I I ) の化合物から調製し得る。

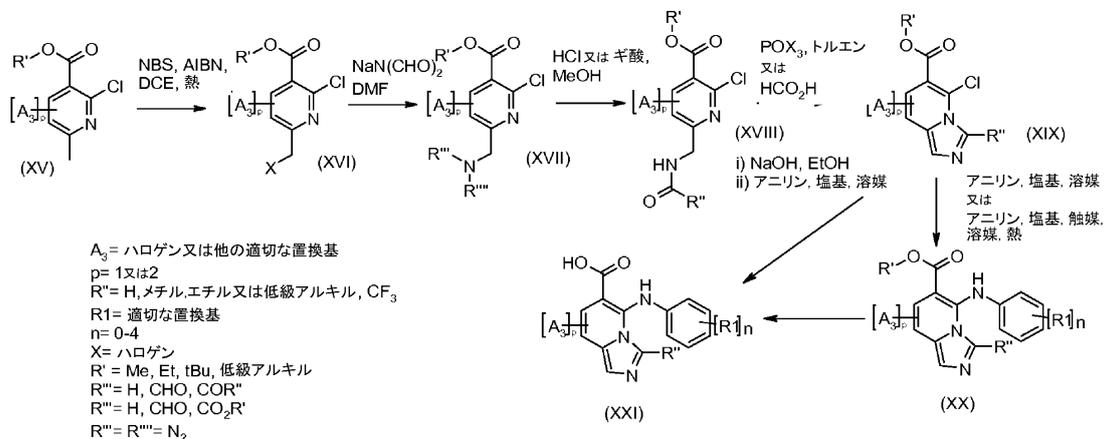
20

## 【 0 0 9 7 】

更に、YがW-C(O)-である式 ( I ) の化合物は、スキーム2に従って調製し得る。

スキーム2

## スキーム2



30

40

## 【 0 0 9 8 】

式 ( X V ) の化合物は、商業的に得るか又は文献に記載の方法を用いて調製し得る。式 ( X V I ) の化合物は、AIBN又は過酸化ベンゾイルのような触媒の存在下、ジクロロメタン又は四塩化炭素のような溶媒中、非仮又は熱による活性化を用いて、室温から還流までの温度において、N-プロモスクシンイミド又は1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントインのようなハロゲン化剤と反応させることにより、式 ( X V ) の化合物から調製し得る。その代わりに、式 ( X V I ) の化合物は、DCMのような溶媒中、およそ室温の温度において、3-クロロ-過安息香酸のような酸化剤を用いてピリジンN-オキsidを最初

50

に形成させることにより、2段階の処理において、式(XV)の化合物から得てもよい。N-オキシド中間体は、オキシ塩化リンのような塩素化剤を用いた反応により、式(XVI)のハロメチルピリジンに変換し得る。式(XVII)の化合物は、DMFのような溶媒中、-5 から50 の温度において、カリウムフタルイミド又はナトリウムジホルミルイミドのようなアンモニアの保護された形態と反応することにより、式(XVI)の化合物から調製し得る。R<sup>1</sup> = H及びR<sup>2</sup> = C(=O)Hの場合、式(XVII)の化合物は、メタノールのような溶媒中で、室温から還流までの温度において、ギ酸のような酸又は塩酸のような酸で処理することにより、式(XVII)のホルミルアミノニコチンエステルに変換し得る。式(XVIII)の化合物は、トルエンのような溶媒中で、50 から還流までの温度において、オキシ塩化リンのようなリンオキシハライドと反応させることにより、式(XIX)を環化しイミダゾピリジンとし得る。その代わりに、環化は、ニートで、25 から還流までの温度において、ギ酸又は酢酸のような酸に影響され得る。式(XX)のイミダゾピリジン-5-アニリノエステルは、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような塩基の存在下、THFのような溶媒中、-78度から室温までの温度において、(適切な置換基R<sup>1</sup>を含む)アニリンと反応することにより、式(XIX)のハライドから調製し得る。その代わりに、式(XX)の化合物は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)のような触媒、リン酸カリウムのような塩基、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'- (ジイソプロポキシ)ピフェニルのようなリガンドの存在下、トルエンのような適切な溶媒の存在下、室温から溶媒の還流温度までの温度において、又はマイクロ波放射下、70 から150 までの温度において、(適切な置換基R<sup>1</sup>を含む)アニリンと反応させることにより、式(XIX)の化合物から調製し得る。式(XXI)の酸は、スキーム1において、式(VIII)の化合物から式(IX)の化合物に変換するために記載された方法を用いて、式(XX)のエステルから調製し得る。その代わりに、式(XXI)の酸は、式(VIII)の化合物から式(IX)の化合物に変換するために記載された方法を用いて最初にケン化し、次いで、リチウム(ビストリメチルシリル)アミドのような塩基の存在下、THFのような溶媒中、-78 から室温までの温度において、(適切な置換基R<sup>1</sup>を含む)アニリンで処理することにより、式(XIX)の化合物から調製し得る。

【0099】

式(XXI)のアニリノ酸は、スキーム1において、式(IX)の化合物から式(X)の化合物に変換するために記載された方法を使用して、式(X)の化合物に変換し得る。加えて、式(XX)のエステルは、スキーム1において、式(VII)の化合物から式(X)の化合物に変換するために記載された方法を用いて、式(X)の化合物に変換し得る。

【0100】

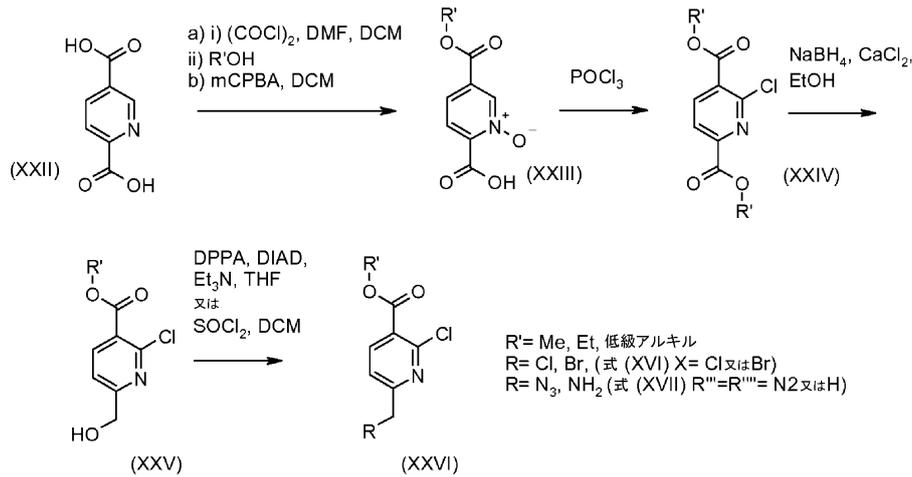
式(XVI)及び(XVII)の化合物は、スキーム3に従って調製し得る。  
スキーム3

10

20

30

スキーム 3



10

【0101】

式 (XXIII) の化合物は、式 (XXII) の化合物から調製し得る。式 (XXIII) の化合物は、DCMのような溶媒中、およそ室温の温度において、触媒のDMFと共に塩化オキサリルを用いて、ビス酸を形成することにより、最初にエステル化され、次いで、メタノールのようなアルコールを用いてクエンチされる。得られたビスエステル中間体は、DCMのような溶媒中、0 から室温の温度において、メタクロロ過安息香酸のような酸化剤と反応することにより、次いで酸化され、式 (XXIII) の化合物となり得る。式 (XXV) の化合物は、塩化カルシウムのような付加剤の存在下、エタノールのような溶媒中、0 度から室温の温度において、水素化ホウ素ナトリウムのような金属ハライドを用いた還元により式 (XXIV) の化合物から調製し得る。式 (XXV) の化合物は、ジクロロメタンのような溶媒中、-5 度から室温までの温度において、塩化チオニルのような塩化スルホニルを用いてハロゲン化することにより、 $R = \text{Cl}$ である式 (XXVI) の化合物に変換し得る。 $R = \text{N}_3$ である式 (XXVI) の化合物は、ジイソプロピルアゾカルボキシレートのようなジアゾカルボキシレートの存在下、トリエチルアミンのような塩基の存在下、THFのような溶媒中、およそ室温の温度において、ジフェニルホスホリルアジドのようなアジドと反応させることにより、式 (XXV) の化合物から得てもよい。式  $R = \text{N}_3$ である式 (XXVI) の化合物は、THFのような溶媒中、室温から還流までの温度において、トリフェニルホスフィンのような還元剤で処理することにより、 $R = \text{NH}_2$ である式 (XXVI) の化合物に変換し得る。

20

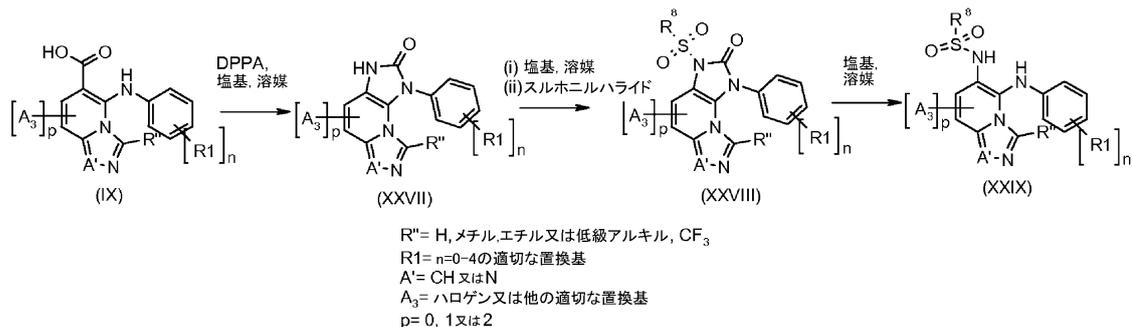
30

【0102】

$Y = R^8 \text{SO}_2 \text{NH}$ -の式 (I) の化合物は、スキーム 4 に従って調製し得る。

スキーム 4

スキーム 4



40

【0103】

式 (XXVIII) の化合物は、トルエンのような溶媒中、トリエチルアミンのような塩基の存在下、ジフェニルホスホリルアジドで処理することにより、式 (IX) の化合物から調製し得る。式 (XXVIII) の化合物は、DMFのような溶媒中で、水素化ナトリ

50

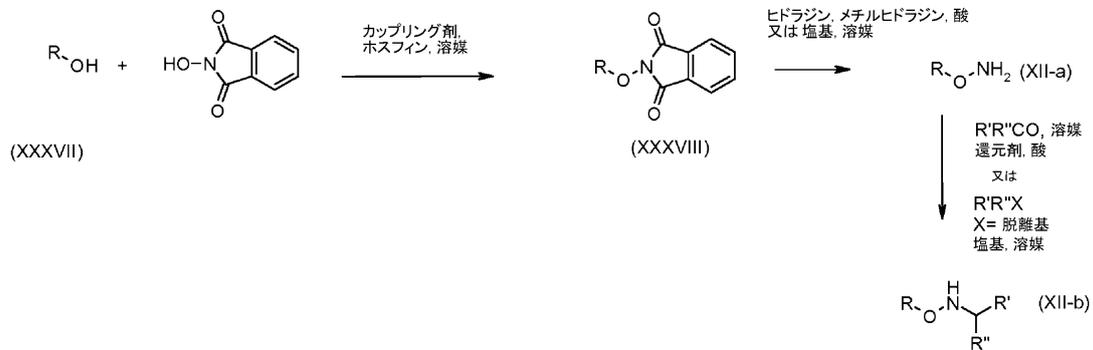
ウムのような塩基で処理し、(適切に置換された)塩化スルホニルと反応させることにより、式(XXVII)の化合物から調製し得る。式(XIX)の化合物は、50 から 150 の温度において、DMFのような溶媒中で、水酸化ナトリウムのような塩基を用いて脱保護することにより、式(XVII)の化合物から調製し得る。

【0104】

式(XII)のヒドロキシルアミンは、文献に記載の方法又はスキーム5に記載の合成経路を使用することにより調製し得る。

スキーム5

スキーム5



10

【0105】

一般式(XXXVI)の第1級又は第2級アルコールは、文献に記載の方法を用いて調製し得る。アルコールは、ホスフィン及びジエチルアゾカルボキシレートのようなカップリング剤を用いて、N-ヒドロキシフタルイミドと反応し、一般式(XXXVII)の化合物を与え得る。一般式(XXXVII)の化合物は、ヒドラジン、メチルヒドラジン、塩酸のような酸又はアンモニア水溶液のような塩基を用いて脱保護することにより一般式(XII-a)のヒドロキシルアミンを与え得る。

20

【0106】

式(XII-a)の化合物は、室温から還流までの温度において、ジクロロエタンのような溶媒中で、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、ナトリウムシアノボロハイドライド、又はボランピリジンのような還元剤を用いるアルデヒド又はケトンの還元的アミノ化によって更に修飾され得る。加えて、式(XII-a)の化合物は、トリメチルアミンのような塩基の存在下、ジクロロメタンのような溶媒中、アルキルハライド更にアルキル化によって修飾され、一般式(XII-b)のヒドロキシルアミンを与え得る。

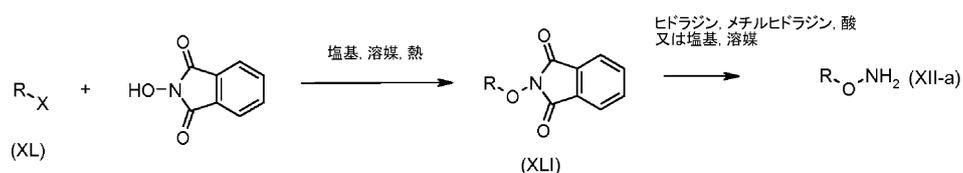
30

【0107】

その代わりに、式(XII-a)のヒドロキシルアミンはスキーム6に従って調製し得る。

スキーム6

スキーム6



40

【0108】

式(XL)のアルキルハライドは、10 から 50 の温度においてジメチルスルホキシドのような溶媒中で、炭酸カリウムのような塩基の存在下、N-ヒドロキシフタルイミドと反応し得る。式(XLI)の化合物は、スキーム5で式(XXXVII)の化合物から式(XII)の化合物に変換するために記載された方法を用いて、式(XII)の化合物に変換し得る。

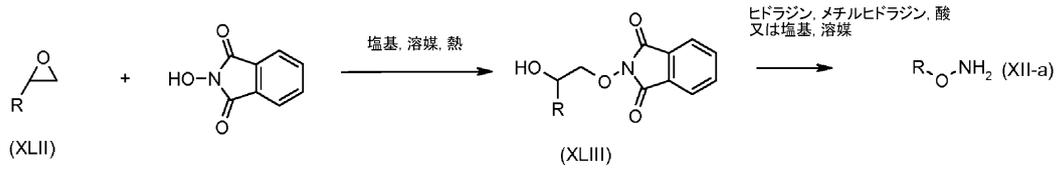
50

## 【0109】

その代わりに、式(XII-a)の化合物は、スキーム7に従って調製し得る。

スキーム7

スキーム7



10

## 【0110】

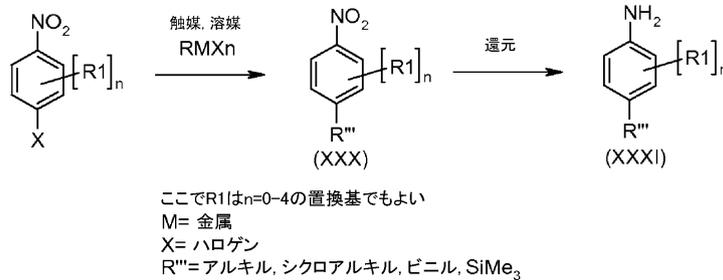
式(XLII)の化合物は、DIEP Aのような塩基及び臭化テトラブチルアンモニウムのような共触媒の触媒量の存在下、トルエンのような溶媒中、50 から還流までの温度において、N-ヒドロキシフタルイミドと反応し得る。式(XLIII)の化合物は、スキーム5における式(XXVII)の化合物から式(XII)の化合物に変換するために記載された方法を用いて、式(XII)の化合物に変換し得る。

## 【0111】

上記のクロスカップリング反応で使用される一般式(XXI)のアニリンは、文献に記載の方法を用いるか又はスキーム8に従って調製し得る。

スキーム8

スキーム8



20

30

## 【0112】

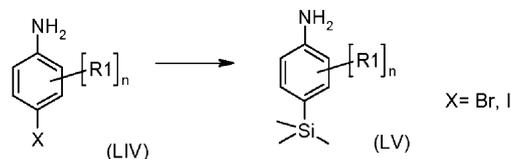
置換1-クロロ-4-ニトロベンゼンは、キシレンのような溶媒中で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムのような触媒を用いて、室温から還流までの温度において、シクロプロピルボロン酸又はヘキサメチルジシラザンのような金属RMXnと反応し、式(XXX)の化合物を与え得る。ニトロ基は1から5気圧の圧力において、水素の雰囲気下、炭素上のパラジウムのような触媒の存在下、エタノール又は酢酸エチルのような溶媒中、室温における反応のような、文献に記載の方法を用いて還元され、式(XXXI)の化合物を与え得る。

## 【0113】

その代わりに、式(LV)のアニリンは、スキーム9に従って調製し得る。

スキーム9

スキーム9



40

## 【0114】

式(LIV)の4-ブロモ又はヨードアニリンは、-100 から -20 の温度にお

50

いて、少なくとも2等量の、THFのような溶媒中のn-ブチルリチウムのような強い有機金属塩基と反応し、塩化トリメチルシリルのような求電子剤を用いて中間体のアリアルリチウムをクエンチし式(LV)の化合物を与え得る。

【0115】

適切な官能基が存在する場所において、式(I)の化合物又はそれらの調製において使用される任意の中間体は、置換、酸化、還元、又は切断反応を用いる一以上の標準的な合成方法によって更に誘導体化し得ることが望ましい。特定の置換アプローチは、慣例的なアルキル化、アリアル化、ヘテロアリアル化、アシル化、スルホニル化、ハロゲン化、ニトロ化、ホルミル化及びカップリング操作を含む。

【0116】

例えば、臭化又は塩化アリアル基は、ヨウ化ナトリウムのようなヨウ素源、ヨウ化銅のような触媒及びトランス-N,N'-ジメチル-1,2-クロロヘキサジアミンのようなリガンドを用いて、1,4-ジオキサンのような溶媒中で、還流温度まで反応混合物を加熱するFinkelstein反応を用いてヨウ化アリアルに変換され得る。アリアルトリアルキルシランは、ジクロロメタンのような溶媒中、テトラフルオロホウ酸銀のようなルイス酸の存在下又は非存在下、-40 から還流までの温度において、シランを一塩化ヨウ素のようなヨウ素源で処理することによりヨウ化アリアルに変換し得る。

【0117】

更なる実施例では、第1級アミノ基(-NH<sub>2</sub>)は、およそ室温において、例えば、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素、又はエタノールのようなアルコールの  
20  
ような溶媒中で、必要ならば酢酸のような酸の存在下、アルデヒド又はケトン及び、例えばナトリウムトリアセトキシボロハイドライド又はナトリウムシアノボロハイドライドのようなボロハイドライドを用いる、還元的アミノ化処理を用いて、アルキル化され得る。第2級アミノ基(-NH-)は、アルデヒドを用いることにより同様にアルキル化し得る。

【0118】

更なる実施例では、アシル化により、第1級又は第2級アミノ基はアミド基(-NHCO  
R'又は-NRCOR')に変換し得る。アシル化は、トリメチルアミンのような塩基の存在下、ジクロロメタンのような、適切な溶媒中、適切な酸クロライドと反応させるか、又はジクロロメタンのような適切な溶媒中、HATU(O-(7-アゾベンゾトリアゾール-1-  
30  
-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)のような適切なカップリング剤の存在下、適切なカルボン酸と反応させることによりなし得る。同様に、アミノ基は、トリメチルアミンのような適切な塩基の存在下、ジクロロメタンのような適切な溶媒中、適切な塩化スルホニルと反応させることにより、スルホンアミド基(-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R'又は-NR"SO<sub>2</sub>R')に変換し得る。第1級又は第2級アミノ基は、トリエチルアミンのような適切な塩基の存在下、ジクロロメタンのような適切な溶媒中で、適切なイソシアナートと反応させることにより、尿素基(-NHCONR'R"又は-NRCONR'R")に変換し得る。

【0119】

アミン(-NH<sub>2</sub>)は、例えば、接触水素化、例えば、金属触媒、例えば、炭素のよう  
40  
な担体上のパラジウムの存在下の水素、を用いる、酢酸エチル又はアルコール、例えばメタノールのような溶媒中のニトロ(-NO<sub>2</sub>)基の還元によって得てもよい。その代わりに、変換は、例えば金属、例えばスズ又は鉄を用いて、塩酸のような酸の存在下化学的に還元することにより実施され得る。

【0120】

更なる実施例では、アミノ(-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)基は、例えば、接触水素化、例えば、金属触媒、例えば、炭素又はラネーニッケルのような担体上のパラジウムの存在下の水素、  
を用いる、エーテル、例えばテトラヒドロフランのような環状エーテルのような溶媒中の、  
-78度から還流までの温度における、ニトリル(-CN)の還元により得てもよい。

【0121】

更なる実施例では、アミン(-NH<sub>2</sub>)基は、Curtis転移と得られたイソシアナ

10

20

30

40

50

ート ( $-N=C=O$ ) の加水分解で、対応するアシルアジド ( $-CON_3$ ) に変換することにより、カルボン酸基 ( $-CO_2H$ ) から得てもよい。

【0122】

アルデヒド基 ( $-CHO$ ) は、アミンと、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド又はナトリウムシアノボロハイドライドのような、ボロハイドライドを用いて、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、又はエタノールのようなアルコール中で、必要により酢酸のような酸の存在下、およそ室温における還元的アミノ化により、アミノ基 ( $-CH_2NR'R''$ ) に変換し得る。

【0123】

更なる実施例では、アルデヒド基は、適切なホスホラン又はホスホネートを使用する Wittig 又は Wadsworth-Emmons 反応を使用することにより、当業者に知られる標準の条件下、アルケニル基 ( $-CH=CHR'$ ) に変換し得る。

【0124】

アルデヒド基は、トルエンのような適切な溶媒中で、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて、( $-CO_2Et$  のような) エステル基又は ( $-CN$ ) ニトリルを還元することにより得てもよい。その代わりに、アルデヒド基は、当業者に知られている任意の適切な酸化剤を用いてアルコール基を酸化することにより得てもよい。

【0125】

エステル基 ( $-CO_2R'$ ) は、R の性質に依存して、酸又は塩基触媒加水分解することにより、対応する酸基 ( $-CO_2H$ ) に変換し得る。R が t-ブチルの場合、酸触媒加水分解は、例えば水溶液中のトリフルオロ酢酸のような有機酸で処理するか、又は水溶液中の塩酸のような無機酸で処理することによりなし得る。

【0126】

カルボン酸 ( $-CO_2H$ ) は、適切なアミンと、HATU のような適切なカップリング剤の存在下、ジクロロメタンのような適切な溶媒中で、アミド ( $CONHR'$  又は  $CONR'R''$ ) に変換し得る。

【0127】

更なる実施例では、カルボン酸は、対応する酸クロライド ( $-COCl$ ) を変換後、Arnold-Eisterl 合成により、1 個の炭素 (即ち、 $-CO_2H$  を  $-CH_2CO_2H$ )、ホモログ化し得る。

【0128】

更なる実施例では、 $-OH$  基は、対応するエステル (例えば  $-CO_2R'$ )、又はアルデヒド ( $-CHO$ ) を、例えば、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン中の水素化リチウムアルミニウム、又はメタノールのような溶媒中のホウ素化ナトリウムのような錯体金属ヒドリド還元することにより得てもよい。その代わりに、アルコールは、対応する酸 ( $-CO_2H$ ) を、テトラヒドロフランのような溶媒中の水素化リチウムアルミニウム、又はテトラヒドロフランのような溶媒中のホウ素を用いて、還元することにより調製し得る。

【0129】

アルコール基は、ハロゲン原子又は、スルホン酸基、例えば、トリフルオロメチルスルホニルオキシのようなアルキルスルホニルオキシ、又は、例えば、p-トルエンスルホン酸基のようなアリアルスルホニルオキシ、のような脱離基に、当業者に知られる条件下で、変換し得る。例えば、アルコールは、ハロゲン化炭化水素 (例えば、ジクロロメタン) 中で、塩化チオニルと反応し、対応するクロライドを生じ得る。塩基 (例えばトリエチルアミン) は、また反応で使用し得る。

【0130】

別の実施例では、アルコール、フェノール又はアミド基は、例えば、トリフェニルホスフィン及びジエチル-、ジイソプロピル、又はジメチルアゾジカルボキシレートのような活性基の存在下、テトラヒドロフランのような溶媒中で、フェノール又はアミドをアルコールとカップリングすることにより、アルキル化されてもよい。その代わりに、アルキル

10

20

30

40

50

化は、適切な塩基、例えば、水素化ナトリウムを用いた脱プロトン化、次いでアルキルハライドのようなアルキル化剤を添加することによってなされ得る。

【0131】

化合物中の芳香族ハロゲン置換基は、低温、例えば約 -78 において、テトラヒドロフランのような溶媒中で、塩基、例えば n-ブチル又は t-ブチルリチウムのようなリチウム塩基で処理することにより、ハロゲン-金属交換され得、次いで求電子剤でクエンチし、所望の置換基を導入する。従って、例えば、ホルミル基は、N,N-ジメチルホルムアミドを求電子剤として用いることにより導入され得る。芳香族ハロゲン置換基は、その代わりに、金属（例えば、パラジウム又は銅）触媒反応を受け、例えば、酸、エステル、シアノ、アミド、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、チオ-又はアミノ基を導入し得る。なされ得る適切な処理は、H e c k、S u z u k i、S t i l l e、B u c h w a l d 又は H a r t w i g によって記載されるものを含む。

10

【0132】

芳香族ハロゲン基置換は、また、アミン又はアルコールのような適切な求核剤と求核置換の次の反応をし得る。マイクロ波放射の存在下、高温でそのような反応は有利になされ得る。

【0133】

本発明の化合物は、下記の通り、M E K 活性の阻害能及び活性化（最初のアッセイ）及び細胞増殖への生物学的影響（第2のアッセイ）を試験される。本発明の化合物は、実施例1のM E K 活性アッセイにおいて、5  $\mu$  M（より好ましくは0.1  $\mu$  Mより小さく、最も好ましくは、0.01  $\mu$  Mより小さい）より小さいI C<sub>50</sub>を有し、実施例2のM E K 活性アッセイにおいて、5  $\mu$  M（より好ましくは1  $\mu$  Mより小さく、更により好ましくは0.1  $\mu$  Mより小さく、最も好ましくは、0.01  $\mu$  Mより小さい）より小さいI C<sub>50</sub>を有し、実施例3の細胞増殖アッセイにおいて、10  $\mu$  M（より好ましくは1  $\mu$  Mより小さく、更により好ましくは0.5  $\mu$  Mより小さく、最も好ましくは、0.1  $\mu$  Mより小さい）より小さいE C<sub>50</sub>を有し、実施例4のE R K リン酸化アッセイにおいて、10  $\mu$  M（より好ましくは1  $\mu$  Mより小さく、更により好ましくは0.5  $\mu$  Mより小さく、最も好ましくは、0.1  $\mu$  Mより小さい）より小さいE C<sub>50</sub>を有し、M E K 阻害剤として有用である。

20

【0134】

本発明は式Iの化合物（及び/又は溶媒和物及び/又はその塩）及び担体（薬学的に許容可能な担体）を含む組成物（例えば、薬学的組成物）を含む。本発明は式Iの化合物（及び/又は溶媒和物及び/又はその塩）及び担体（薬学的に許容可能な担体）を含み、更にここに記載したような、第2の化学治療及び/又は第2の抗炎症剤組成物（例えば、薬学的組成物）を含む、組成物（例えば、薬学的組成物）を含む。本発明の組成物は、ほ乳類（例えば、ヒト）における異常細胞増殖の阻害又は過剰増殖性障害の治療に有用である。本発明の組成物はまたほ乳類（例えばヒト）における炎症性疾患の治療に有用である。

30

【0135】

本発明の化合物及び組成物（実施例5から25の表題の化合物の何れか一つのような）は、また、哺乳類（例えば、ヒト）の自己免疫疾患、破壊的骨疾患、増殖性障害、伝染病、ウイルス疾患、線維症疾患または神経変性疾患を治療することに役立つ。この種の疾患/障害の実施例は、糖尿病および糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑変性、血管腫、特発性肺線維症、鼻炎およびアトピー性皮膚炎、腎疾患及び腎不全、多発性嚢胞腎、鬱血性心不全、神経線維腫症、臓器移植拒絶、悪液質、脳卒中、感染性ショック、心不全、臓器移植拒否、アルツハイマー病、慢性又は神経障害疼痛、及びH I V、肝炎（B）ウイルス（H B V）、人間の乳頭腫ウイルス（H P V）、サイトメガロウイルス（C M V）及びエプスタインバーウイルス（E B V）のようなウイルス感染を含むが、これに限定されるものではない。本発明の目的のための、慢性疼痛は、限定されるものではないが、特発性疼痛、及び慢性アルコール中毒に付随する痛み、ビタミン欠乏症、尿毒症、甲状腺機能低下、炎症、関節炎および手術後の痛みを含む。多数の状況に付随する

40

50

、神経障害疼痛は、炎症、手術後の痛み、幻肢痛、熱傷痛、痛風、三叉神経痛、激しい疱疹及び疱疹後の痛み、灼熱痛、糖尿病性神経障害、叢自然分離、神経腫、脈管炎、ウイルス感染、粉碎損傷、収縮損傷、組織損傷、肢切断、関節炎痛及び末梢神経系および中枢神経系間の神経損傷を含むが、これに限定されるものではない。

【0136】

本発明の化合物（実施例5から25の表題の化合物の何れか一つのような）及び組成物は、ほ乳類（例えば、ヒト）における（増殖性系球体腎炎及び糖尿病誘導腎疾患を含む）腎臓又は腎臓病の治療にまた有用である。

【0137】

本発明の化合物（実施例5から25の表題の化合物の何れか一つのような）及び組成物は、またほ乳類（例えば、ヒト）における胚盤胞移植の予防に有用である。

10

【0138】

本発明は、ほ乳類への式Iの化合物（及び/又は溶媒和物及び/又はその塩）又はその組成物の治療的な有効量の投与を含む、ほ乳類（例えば、ヒト）における、異常細胞増殖の阻害又は過剰増殖性障害の治療の方法を含む。本発明はまた、ほ乳類への式Iの化合物（及び/又は溶媒和物及び/又はその塩）又はその組成物の治療的な有効量の投与を含む、ほ乳類（例えば、ヒト）における、炎症性疾患の治療の方法を含む。

【0139】

本発明は、ここに記載されるような第2の化学療法剤と組み合わせる、ほ乳類への式Iの化合物（及び/又は溶媒和物及び/又はその塩）又はその組成物の治療的な有効量の投与を含む、ほ乳類（例えば、ヒト）における、異常細胞増殖の阻害又は過剰増殖性障害の治療の方法を含む。本発明はまた、ここに記載されるような第2の抗炎症剤と組み合わせる、ほ乳類への式Iの化合物（及び/又は溶媒和物及び/又はその塩）又はその組成物の治療的な有効量の投与を含む、ほ乳類（例えば、ヒト）における、炎症性疾患の治療の方法を含む。

20

【0140】

本発明は、第2の治療剤を更に含み得る、式I（及び/又は溶媒和物及びその塩）又はその組成物の治療的な有効量の、ほ乳類への投与を含む、ほ乳類（例えばヒト）における、自己免疫疾患、破壊的骨疾患、増殖性障害、伝染病、ウイルス疾患、線維症疾患又は神経変性疾患の治療方法を含む。この種の疾患/障害の例は、糖尿病及び糖尿病患者合併症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑変性、血管腫、特発性肺線維症、鼻炎及びアトピー性皮膚炎、腎疾患及び腎不全多発性嚢胞腎、鬱血性心不全、神経線維腫症、臓器移植拒絶、悪液質、脳卒中、感染性ショック、心不全、臓器移植拒絶、アルツハイマー病、慢性又は神経障害疼痛、及びHIV、肝炎（B）ウイルス（HBV）、人間の乳頭腫ウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）及びエプスタインバーウイルス（EBV）のようなウイルス疾患を含むが、これに限定されるものではない。

30

【0141】

本発明は、第2の治療剤を更に含み得る、式I（及び/又は溶媒和物及びその塩）又はその組成物の治療的な有効量の、ほ乳類への投与を含む、ほ乳類（例えばヒト）における、腎臓又は（増殖性系球体腎炎及び糖尿病誘導腎疾患を含む）腎臓病の治療方法を含む。

40

【0142】

本発明は、第2の治療剤を更に含み得る、式I（及び/又は溶媒和物及びその塩）又はその組成物の治療的な有効量の、ほ乳類への投与を含む、ほ乳類（例えばヒト）における、胚盤胞移植の予防方法を含む。

【0143】

本発明は、ほ乳類、細胞、生物、又は付随する病理的な状況のインビトロ、インサイツ、及びインビボ診断又治療のための本化合物を使用する方法を含む。

【0144】

また、本発明の合成物は、異常な細胞を、このような細胞の成長の殺傷及び/又は阻害

50

の目的のための放射線を用いた処理に対し、より感受性が高くし得ると思われる。したがって、本発明はほ乳類（例えばヒト）の異常細胞を、ほ乳類への式Ⅰの化合物（及び／又は溶媒和物及びその塩）又はその組成物の、異常細胞を放射線を用いた治療に対し増感する有効な量の投与を含む、放射線を用いた治療に対し増感する方法に更に関する。

【0145】

本発明の化合物（以下、「活性化合物」）の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって影響され得る。これらの方法は、経口、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内または注入を含む）、局所、吸入及び直腸投与を含む。

【0146】

投与される活性化合物の量は、治療する患者、障害又は状況の重大さ、投与速度、化合物の性質及び処方する医師の裁量に依存している。しかし、有効投与量は、一日当たり、体重1kgにつき、約0.001から約100mgの範囲内である。70kgのヒトの場合、これは、約0.05から7g/日、好ましくは約0.05から約2.5g/日に相当する。幾つかの例では、上述した範囲の下限の下の投与レベルは、適切量を超えてもよいが、一方で他の場合では、更に大きな投与量は、そのようなより大きな投与量が、一日を通して投与する場合、最初に幾つかの小さな投与量に分割されるならば、何ら有害な副作用を起すことなしに用いることができる。

【0147】

活性化合物は、単一の治療として、又は例えばここに記載のもののような一以上の化学治療又は抗炎症剤と組み合わせて適用され得る。このような組み合わせの治療は、それぞれの治療の成分を、同時、逐次、分離投与することによってなし得る。

【0148】

薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル、ピル、粉末、徐放製剤、溶液、懸濁液として、経口投与に、無菌溶液、懸濁液又は乳液として非経口注射に、軟膏又はクリームとして局所投与に、座薬として直腸投与に、適切な形態であり得る。薬学的組成物は、正確な投与量の一回投与のために適切なユニット投与形態であってもよい。薬学的組成物は、慣例的な薬学的担体又は賦形物及び活性材料として本発明に記載の化合物を含み得る。加えて、他の医学的又は薬学的医薬、担体、アジュバント等を含み得る。

【0149】

非経口投与の例示的な形態は、例えば、含水ポリエチレングリコール又はブドウ糖溶液のような、無菌の水溶液中の活性化合物の溶液又は懸濁液を含む。このような投与形態は、所望により、適切に緩衝され得る。

【0150】

適切な薬学的担体は、不活性な希釈剤又はフィルター、水及び種々の有機溶媒を含む。薬学的組成物は、所望により、香料、結合剤、賦形剤等の付加的な材料を含み得る。このように、経口投与において、クエン酸のような、種々の賦形剤を含む錠剤は、デンプン、アルギン酸及び特定の錯体ケイ酸のような種々の崩壊剤、及びショ糖、ゼラチン及びアカシアのような結合剤と共に使用され得る。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムラウリル硫酸塩及びタルクのような潤滑剤はしばしば錠剤化の目的のために有用である。類似型の固体組成物はまたソフトおよびハードに充填されたゼラチンカプセル中で使用され得る。好ましい材料は、従って、ラクトース又は乳糖及び高分子量のポリエチレングリコールを含む。水性懸濁液又はエリキシルが経口投与に望ましい場合、この中の活性化合物は種々の甘味料又は香料、着色料又は染料及び、所望により、乳化剤又は懸濁剤と組み合わせ、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、又はそれらの組み合わせのような希釈剤と組み合わせ得る。

【0151】

活性化合物の特定の量を含む種々の薬学的組成物を調製する方法は知られているか、又は当業者に明らかであり得る。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 15.sup.th Edition (1975)を参照されたい。

10

20

30

40

50

## 例

## 略語

n B u L i	n - ブチルリチウム	
C D C l <sub>3</sub>	重クロロホルム	
C D <sub>3</sub> O D	重メタノール	
C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub>	ジクロロメタン	
D C M	ジクロロメタン	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	10
D p p f	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
E D C I	1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩	
E t <sub>3</sub> N	トリエチルアミン	
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
H A T U	O-(7-アゾベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルアンモニウムヘキサフルオロホスフェート	
H C l	塩酸	
H O B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub>	硫酸	
I C l	一塩化ヨウ素	20
I M S	工業用メタノール変性アルコール	
L H M D S	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
M e O H	メタノール	
M g S O <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム	
N a H C O <sub>3</sub>	炭酸水素ナトリウム	
N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム	
N B S	N-ブロモスクシンイミド	
P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
P d <sub>2</sub> d b a <sub>3</sub>	トリス-(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub>	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	30
S i - P P C	プレパックドシリカフラッシュクロマトグラフィーカートリッジ: I s o l u t e (登録商標) S P E , B i o t a g e S N A P (登録商標) 又は I S C O R e d i s e p (登録商標)	
S C X - 2	プロピル硫酸官能基に化学的に結合した I s o l u t e (登録商標) シリカ-ベース吸着剤	
T H F	テトラヒドロフラン	
	【発明を実施するための形態】	
	【0152】	
	一般的な実験条件	40
	【0153】	
	<sup>1</sup> H NMRスペクトルは、三重共鳴5mmプローブを備えるV a r i a n U n i t y I n o v a (400MHz)を使用して室温で記録された。化学シフトは、テトラメチルシランと比較してppmで表される。次の略語が使用される。b r = ブロードシグナル、s = シングレット、d = ダブルレット、d d = ダブルダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチチプレット。	
	【0154】	
	保持時間(RT)及び付随する質量イオンを決定するための、高圧液体クロマトグラフィー-質量分析(LCMS)実験は、以下の方法の一つを使用することにより実施された。	

## 【0155】

方法A：実験は、ダイオードアレイを備えるHewlett Packard HP1100 LCシステムに連結したWaters Micromass ZQ四重極質量分析計において実施された。このシステムはHiggins Clipseus 5ミクロンC18 100 x 3.0mmカラムを使用し、1ml/分の流速である。溶媒系は、最初の1分について、0.1%のギ酸を含む95%の水(溶媒A)及び0.1%のギ酸を含む5%のアセトニトリル(溶媒B)であり、次いで続く14分間において、グラジエントを5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまで上げた。最終溶媒システムは、更に0.50分一定に維持された。

## 【0156】

方法B：実験は、Phenomenex Luna C18(2) 30 x 4.6mmカラムを使用して、流速2ml/分で、ダイオードアレイ検出器及び100位置のオートサンプラーを備えるHewlett Packard HP1100 LCシステムに連結したWaters Platform LC四重極質量分析計において実施された。溶媒系は、最初の0.50分について、0.1%のギ酸を含む95%の水(溶媒A)及び0.1%のギ酸を含む5%のアセトニトリル(溶媒B)であり、次いで続く4分間において、グラジエントを5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまで上げた。最終溶媒システムは、更に0.50分一定に維持された。

## 【0157】

方法C：実験は、Kromasil C18 50 x 4.6mmカラムを使用して、流速3ml/分で、ダイオードアレイ検出器及び225位置のオートサンプラーを備えるShimadzu LC-10AD LCシステムに連結したPE Sciex API 150 EX四重極質量分析計において実施された。溶媒系は、最初の0.50分について、0.05%のTFAを含む100%の水(溶媒A)及び0.0375%のTFAを含む0%のアセトニトリル(溶媒B)で始まり、次いで続く4分間において、グラジエントを10%の溶媒A及び90%の溶媒Bまで上げた。最終溶媒システムは、更に0.50分一定に維持された。

## 【0158】

方法D：実験は、Zorbax 1.8 micron SB-C18 30 x 2.1mmカラムを使用して、流速1.5ml/分で、ダイオードアレイ検出器を備えるAgilent Technologies Series 1200 LCシステムに連結したAgilent Technologies 液体クロマトグラフィー質量分析計において実施された。最初の溶媒系は、0.05%のトリフルオロ酢酸を含む95%の水(溶媒A)及び0.05%のトリフルオロ酢酸を含む5%のアセトニトリル(溶媒B)であり、次いで続く1.5分間において、グラジエントを5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまで上げた。最終溶媒システムは、更に1分一定に維持された。方法D2：最初の溶媒系は、0.05%のトリフルオロ酢酸を含む95%の水(溶媒A)及び0.05%のトリフルオロ酢酸を含む5%のアセトニトリル(溶媒B)であり、次いで続く3.0分間において、グラジエントを5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまで上げた。最終溶媒システムは、更に1分一定に維持された。

## 【0159】

方法E：実験は、Zorbax 1.8 micron SB-C18 30 x 2.1mmカラムを使用して、流速0.6ml/分で、ダイオードアレイ検出器を備えるAgilent Technologies Series 1200 LCシステムに連結したAgilent Technologies 液体クロマトグラフィー質量分析計において実施された。最初の溶媒系は、0.05%のトリフルオロ酢酸を含む95%の水(溶媒A)及び0.05%のトリフルオロ酢酸を含む5%のアセトニトリル(溶媒B)であり、次いで続く9.0分間において、グラジエントを5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまで上げた。最終溶媒システムは、更に1分一定に維持された。方法D2：最初の溶媒系は、0.05%のトリフルオロ酢酸を含む95%の水(溶媒A)及び0.05%のトリフ

10

20

30

40

50

ルオロ酢酸を含む5%のアセトニトリル(溶媒B)であり、次いで続く20.0分間において、グラジエントを5%の溶媒A及び95%の溶媒Bまで上げた。最終溶媒システムは、更に1分一定に維持された。

【0160】

マイクロ波実験はPersonal Chemistry Emrys Initiator又はOptimizerを用いて実施されるが、これらは単一モードの共鳴装置及び動的電磁場調整を使用し、両者により再現性及び制御を得る。40から250の温度が達成され得、20barの圧力に達成し得る。

【実施例】

【0161】

実施例1 MEKアッセイ(MEK活性化アッセイ)

昆虫細胞において発現させる恒常活性化ヒト変異型MEK1を、キナーゼアッセイにおける最終濃度15nMの酵素活性源として使用する。

【0162】

アッセイは50μMのATPの存在下、E. coli中で産生した組み換えGST-ERK1を基質として使用し、30分間実施する。基質のリン酸化は、Cisbioより提供されるHTRF試薬を使用して検知及び定量する。これらはアロフィコシアニン(XL)665)にコンジュゲート化した抗GST抗体及びユーロピウムクリプテートにコンジュゲート化した抗ホスホ(Thr202/Tyr204)ERK抗体から成る。これらはそれぞれ4g/ml及び0.84g/mlの最終濃度で使用される。該抗ホスホ抗体はThr202及びTyr204において二重にリン酸化されたERK1を認識する。両者の抗体がERK1に結合する際(即ち、基質がリン酸化される場合)、クリプテートからアロフィコシアニンへのエネルギー移動が340nmにおける励起の後に起き、結果として、産生したリン酸化された基質の量に比例して、蛍光が発せられる。蛍光は多穴蛍光計を使用して検知される。

【0163】

化合物はアッセイバッファーに添加される前にDMSO中で希釈され、アッセイにおける最終のDMSO濃度は1%である。

【0164】

IC<sub>50</sub>はコントロールの50%の阻害を達成する、化合物の濃度として定義される。IC<sub>50</sub>値はXLフィットソフトウェアパッケージ(バージョン2.0.5)を使用して計算される。

【0165】

実施例5-20及び22-24の化合物は、実施例1に記載のアッセイにおいて0.5μMより低いIC<sub>50</sub>を示した。これらの化合物の幾つかは、実施例1に記載のアッセイにおいて0.1μMより低いIC<sub>50</sub>を示した。実施例21及び25の表題の化合物は、実施例1に記載のアッセイにおいて10μMより低いIC<sub>50</sub>を示した。

【0166】

実施例2 bRafアッセイ(MEK活性化アッセイ)

【0167】

昆虫細胞で恒常活性化bRaf変異体を酵素活性源として使用する。

【0168】

アッセイは200μMのATPの存在下、E. coli中で産生した組み換えGST-MEK1を基質として使用し、30分間実施する。基質のリン酸化は、Cisbioより提供されるHTRF試薬を使用して検知及び定量する。これらはアロフィコシアニン(XL)665)にコンジュゲート化した抗GST抗体及びユーロピウムクリプテートにコンジュゲート化した抗ホスホ(Ser217/Ser221)MEK抗体から成る。該抗ホスホ抗体はSer217及びSer221において二重にリン酸化されるか又はSer217において単一のリン酸化をされるMEK1を認識する。両者の抗体がMEK1に結合する際(即ち、基質がリン酸化される場合)、クリプテートからアロフィコシアニンへの

10

20

30

40

50

エネルギー移動が340 nmにおける励起の後に起き、結果として、産生したリン酸化された基質の量に比例して、蛍光が発せられる。蛍光は多穴蛍光計を使用して検知される。

【0169】

化合物はアッセイバッファーに添加される前にDMSO中で希釈され、アッセイにおける最終のDMSO濃度は1%である。

【0170】

IC<sub>50</sub>はコントロールの50%の障害を達成する、化合物の濃度として定義される。IC<sub>50</sub>値はXLフィットソフトウェアパッケージ(バージョン2.0.5)を使用して計算される。

【0171】

実施例3 細胞増殖アッセイ

【0172】

化合物は以下の細胞株を使用して細胞増殖アッセイにおいて試験される：

【0173】

HCT116 ヒト結腸直腸癌(ATCC)

【0174】

A375 ヒト悪性メラノーマ(ATCC)

【0175】

両者の細胞株は、5%CO<sub>2</sub>の加湿インキュベータにおいて、10%のFCSを与えたDMEM/F12(1:1)培地(Gibco)中で維持される。

【0176】

細胞は96穴プレートに2000細胞/ウェルで播かれ、24時間後異なる濃度の0.83%DMSO中の化合物に曝す。細胞を更に72時間培養し、各ウェルに等量のCell Titer - Glo試薬(Promega)を添加する。これは細胞を溶解し、多穴蛍光計を使用して検知することが可能な放出されるATPの量に比例する(従ってウェルにおける細胞数に比例する)発光シグナルを発する。

【0177】

EC<sub>50</sub>はコントロールの50%障害を達成する、化合物の濃度として定義される。IC<sub>50</sub>はXLフィットソフトウェアパッケージ(バージョン2.0.5)を使用して計算される。

【0178】

このアッセイでは、実施例5から8、11から13及び18から20の表題の化合物は、両者の細胞株において、0.5 μMより小さいのEC<sub>50</sub>を示した。実施例5から8、11から13及び18から20の表題の化合物の幾つかは、両者の細胞株において、0.1 μMより小さいのEC<sub>50</sub>を示した。実施例9から10及び14から17の表題の化合物はHCT116細胞株において0.8 μMより小さいEC<sub>50</sub>を示した。

【0179】

実施例4 ホスホ - ERK細胞ベースアッセイ

【0180】

化合物は以下の細胞株を使用して細胞ベースホスホ - ERK ELISAにおいて試験される：

【0181】

HCT116 ヒト結腸直腸癌(ATCC)

【0182】

A375 ヒト悪性メラノーマ(ATCC)

【0183】

両者の細胞株は、5%CO<sub>2</sub>の加湿インキュベータにおいて、10%のFCSを与えたDMEM/F12(1:1)培地(Gibco)中で維持される。

【0184】

細胞は96穴プレートに2000細胞/ウェルで播かれ、24時間後異なる濃度の0.83%

10

20

30

40

50

83% DMSO中の化合物に曝す。細胞を更に2時間又は24時間培養し、ホルムアルデヒド(2%最終)で固定し、メタノールで透過させる。TBST-3%BSAを用いてブロッキングした後、固定化細胞は一次抗体(ウサギの抗ホスホERK)に、4で終夜インキュベートする。細胞をヨウ化プロピジウム(DNA蛍光色素)と共にインキュベートし、細胞p-ERKの検知は、蛍光Alexaフルオロ488色素(Molecular probes)にコンジュート化した抗ウサギ二次抗体を使用して実施される。蛍光はAcumen Explorer(TTP Labtech)、レーザースキャニングマイクロプレートサイトメーターを使用して解析され、Alexaフルオロ488シグナルは、PIシグナル(細胞数に比例)に対して規格化される。

## 【0185】

ベースラインと最大応答の間の半分のシグナルに達する化合物の濃度として定義される。EC<sub>50</sub>値はXLフィットソフトウェアパッケージ(バージョン2.0.5)を使用して計算される。

## 【0186】

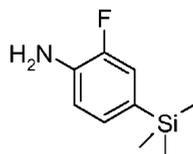
このアッセイにおいて、実施例5から8、11から12および18から20の表題の化合物は両者の細胞株において0.02 μMより低いEC<sub>50</sub>を示した。実施例5から8、11から12および18から20の表題の化合物の幾つかは両者の細胞株において0.01 μMより低いEC<sub>50</sub>を示した。実施例9から10及び13から17の表題の化合物は、HCT116細胞株において0.05 μMより低いEC<sub>50</sub>を示した。

## 【0187】

イミダゾ[1,5-a]ピリジンの合成

## 【0188】

2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミン



## 【0189】

方法A、ステップ1：(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)-トリメチルシラン



## 【0190】

4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(97.2g、0.55mol)をキシレン(208ml)に溶解し、ヘキサメチルジシラン(306g、2.78mol)を添加した。アルゴンを20分間混合物中でバブリングし、次いでPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(16.2g、14mmol)を添加し、次いで混合物をアルゴンの連続気流下、150で1時間加熱した。アルゴン風船を次いで設置し、混合物を更に60分間150度で加熱した。冷却後、混合物をジエチルエーテルで希釈し、シリカのパッドを通して濾過した。フィルターケーキをさらにジエチルエーテルで洗浄し、集めた濾液を真空で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、98:1:1ペンタン:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O溶離液)で精製し、オレンジ色のオイルとして表題の化合物(76.7g)を得た。不純なクロマトグラフィーの画分を集めて濃縮し、次いで、減圧蒸留(b.p.110°C、6mbar)し、オレンジ色のオイルとして表題の化合物(7.2g、全体として83.9g、71%)の更なる部分を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):0.30(9H、s)、7.56(1H、d、J=8.02Hz)、7.67(1H、dd、J=11.49、1.14Hz)、8.10(1H、t、J=7.66Hz)。

10

20

30

40

50

## 【0191】

方法A、ステップ2：2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミン

## 【0192】

I M S ( 2 5 m L ) 中の炭素 ( 4 . 0 g ) 上の 1 0 % w t . のパラジウムのスラリーを、I M S ( 2 5 0 m L ) 中の ( 3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル ) - トリメチルシラン ( 6 2 . 0 g 、 0 . 2 9 m o l ) の溶液に添加し、反応混合物を窒素で5回、次いで水素で3回フラッシュした。反応混合物を次いで水素の3 b a r の圧力下、室温で4時間攪拌した。反応混合物を次いで、酢酸エチルで洗浄しながらセライト ( 登録商標 ) パッドを通して濾過する前に、再度窒素でパージした。濾液を減圧下で濃縮し、明褐色オイルとして表題の化合物 ( 5 3 . 0 g 、 定量的 ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 6 - 7 . 0 9 ( 1 H 、 m ) 、 7 . 1 0 ( 1 H 、 d 、 J = 7 . 7 5 H z ) 、 6 . 8 1 ( 1 H 、 t 、 J = 8 . 1 6 H z ) 、 3 . 7 8 ( 2 H 、 s ) 、 0 . 2 6 ( 9 H 、 s ) 。

10

## 【0193】

方法B、ステップ2：2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミン

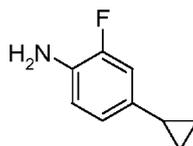
## 【0194】

無水 T H F ( 7 5 0 m L ) 中、 - 7 8 において、4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミン ( 1 1 4 g 、 0 . 6 m o l ) の溶液に、不活性雰囲気下、- 6 0 未満の内分温度を維持しながら、1 . 6 M のヘキサン ( 1 5 0 0 m L 、 2 . 4 m o l ) 中の n B u L i を滴下した。反応混合物を、内部温度を - 6 0 未満に維持しながら、T M S C l ( 2 5 6 m L 、 2 . 0 m o l ) で滴下処理した。反応混合物を1時間かけて0 へと温め、氷冷した 2 M の H C l ( 約 1 L ) に注いだ。混合物を激しく10分間攪拌し、次いで有機相を分離し、水及び炭酸カリウムの飽和溶液で洗浄し、乾燥し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過及び濃縮し、明褐色オイルとして表題の化合物 ( 8 9 g 、 8 1 % ) を得た。

20

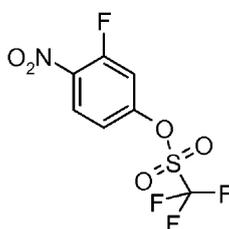
## 【0195】

4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニルアミン



## 【0196】

ステップ1：トリフルオロ-メタンスルホン酸 3-フルオロ-4-ニトロ-フェニルエステル



30

## 【0197】

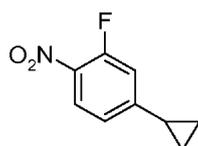
D C M ( 3 0 0 m L ) 中の 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール ( 1 2 . 5 g 、 8 0 m m o l ) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 2 6 . 8 m L 、 1 6 0 m m o l ) の溶液に、0 でトリエチルアミン ( 4 4 . 6 m L 、 3 2 0 m m o l ) を滴下して添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、18時間かけて室温へと温めた。反応を水を添加することによりクエンチし、混合物をD C M で抽出した。有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( S i - P P C 、 グラジエント0 から 4 0 % シクロヘキサン中酢酸エチル ) で精製し、黄色のオイルとして表題の化合物 ( 1 2 . 8 g 、 5 6 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> 、 4 0 0 M H z ) 8 . 3 9 ( 1 H 、 t 、 J = 8 . 8 3 H z ) 、 8 . 1 2 ( 1 H 、 d d 、 J = 1 1 . 0 9 、 2 . 6 5 H z ) 、 7 . 6 7 ( 1 H 、 d d d 、 J = 9 . 2 0 、 2 . 6 2 、 1 . 5 2 H z ) 。

40

50

## 【0198】

ステップ2：4-シクロプロピル-2-フルオロ-1-ニトロ-ベンゼン



## 【0199】

トルエン(20 mL)中のトリフルオロ-メタンスルホン酸3-フルオロ-4-ニトロ-フェニルエステル(5.6 g、19 mmol)、シクロプロピルボロン酸(2.09 g、23.3 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.24 g、1.5 mmol)及び2 Mの炭酸セシウム水溶液(30 mL、60 mmol)の攪拌懸濁液を、アルゴン雰囲気下で2.5時間、90 で加熱する前に、脱気した。反応混合物を酢酸エチルで洗浄しながら、セライト(登録商標)パッドを通して濾過する前に、室温まで冷却した。濾液で洗浄し(水、食塩水)、次いで乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0から30%ペンタン中酢酸エチル)で精製し、黄色の固体として表題の化合物(2.79 g、81%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz) 8.03(1H、t、J = 8.39 Hz)、7.28(1H、dd、J = 13.19、1.91 Hz)、7.16(1H、dd、J = 8.61、1.90 Hz)、2.14-2.05(1H、m)、1.21-1.05(2H、m)、0.92-0.82(2H、m)。

10

20

## 【0200】

ステップ3：4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニルアミン

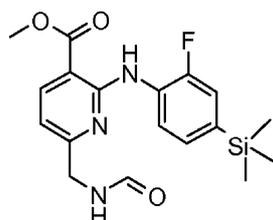
## 【0201】

IMS中の炭素(200 mg、10% wt.)上のパラジウムのスラリーにIMS(50 mL)中の4-シクロプロピル-2-フルオロ-1-ニトロ-ベンゼン(1.45 g、8 mmol)の脱気溶液を添加し、気体を抜き、窒素で再度満たし、次いで再び脱気し、水素で再び満たした。反応混合物を、セライト(登録商標)パッドを通して濾過する前に、1気圧の圧力下、室温で24時間攪拌し、次いで酢酸エチルで洗浄した。濾液を真空で濃縮し、青紫色の残渣として表題の化合物(1.19 g、98%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) 6.72-6.63(3H、m)、3.56(2H、s)、1.83-1.75(1H、m)、0.93-0.82(2H、m)、0.59-0.54(2H、m)。

30

## 【0202】

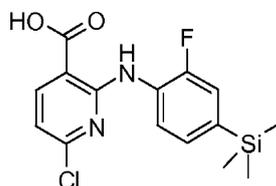
2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル



40

## 【0203】

ステップ1：6-クロロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)ニコチン酸



50

## 【0204】

無水THF (170 mL)中の2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミン (64.7 g、353 mmol)の冷(-78)溶液に、窒素雰囲気下、LHMDS (555 mL、1Mのヘキサン中、555 mmol)の溶液を45分かけて滴下して添加し、無水THF (100 mL)中の2、6-ジクロロ-ニコチン酸 (33.8 g、177 mmol)の溶液を添加した。反応混合物を-78で30分間攪拌し、次いで室温まで温めた。18時間の室温における攪拌後、反応をクラッシュアイスでクエンチし、pHを濃HCl (約90 mL)を添加することによりpH1に調節した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を水、次いで食塩水で洗浄した後、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し真空中で濃縮した。得られた残渣を、メタノールで3回連続して粉碎し、濾過して黄色固体の表題の化合物 (46.7 g、78%)を得た。LCMS (方法B) : RT = 4.83分、[M+H]<sup>+</sup> = 339。

10

## 【0205】

ステップ2 : 6-クロロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル



20

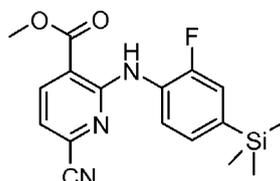
## 【0206】

0においてジクロロメタン (500 mL)中の6-クロロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸 (33.7 g、99.5 mmol)の懸濁液に、DIPEA (33.7 g、99.5 mmol)を添加した。反応混合物を10分間攪拌し、次いでDMF (2 mL)及び塩化オキサリル (8.7 mL、99.5 mmol)を滴下して添加した (注意 : 沸騰)。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでMeOH (500 mL)中のDIPEA (17.1 mL、99.5 mmol)溶液に、0で45分間かけて、滴下して添加した。得られた残渣は、酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで水、更に食塩水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し真空中で濃縮し、精製せずに次のステップに使用する、褐色泡として表題の化合物 (36.4 g)を得た。LCMS (方法B) : RT = 5.35分、[M+H]<sup>+</sup> = 353。

30

## 【0207】

ステップ3 : 6-シアノ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル



40

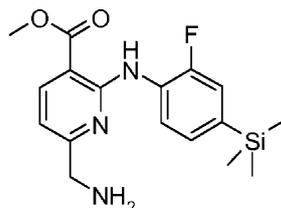
## 【0208】

ジメチルホルムアミド (14 mL)中の、6-クロロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル (4.8 g、12.4 mmol)、シアン化亜鉛 (1.2 g、10.2 mmol)、及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.6 g、1.36 mmol)の脱気懸濁液を、190のマイクロ波放射に20分間曝した。この操作を7回繰り返し、全ての反応混合物を集め、真空中で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。水槽を分離し、酢酸エチルで3回洗浄した。集めた有機相を水及び次いで食塩水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、グラジエント0から100%ペンタン中エーテル)で精製し、黄色の固体として表題の化合物

50

(18.2)を得た。LCMS(方法B): RT = 4.74分、 $[M+H]^+ = 344$ 。  
【0209】

ステップ4: 6-アミノメチル-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル



10

【0210】

メタノール(285 mL)中、6-シアノ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル(13.1 g、38.2 mmol)の懸濁液に、塩化コバルト(II)(18.2 g、76.4 mmol)を添加した。反応混合物を0°Cに冷却し、小分けして水素化ホウ素ナトリウム(14.5 g、382 mmol)を20分間かけて添加した(注意: 沸騰)。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した。反応を濃塩酸(50 mL)を添加してクエンチし、混合物を0°Cで10分間、室温で45分間攪拌した。ジエチルアミン(9 mL)を次いで添加し、混合物を15分間更に攪拌した。反応混合物を濾過して、白色固体を除き、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を真空で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液、次いで水、更に食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し( $Na_2SO_4$ )、濾過し真空で濃縮し、褐色固体として表題の化合物(13.2 g、100%)を得た。LCMS(方法B): RT = 2.82分、 $[M+H]^+ = 348$ 。

20

【0211】

ステップ5: 2-(2-(2-(2-fluoro-4-(trimethylsilyl)phenylamino)-6-hormylamino)methyl)nicotinic acid methyl ester

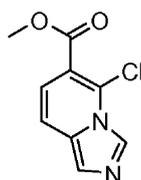
【0212】

ギ酸(200 mL)及び無水酢酸(40 mL中の6-アミノメチル-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル(13.2 g、38.2 mmol)の溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣をトルエンで共沸した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液、次いで食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し( $Na_2SO_4$ )、濾過し真空で濃縮し、褐色固体として表題の化合物(12.7 g、89%)を得た。LCMS(方法B): RT = 4.17分、 $[M+H]^+ = 376$ 。

30

【0213】

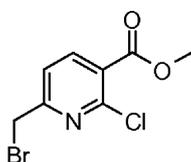
5-クロロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル



40

【0214】

ステップ1、方法A: 6-ブロモメチル-2-クロロニコチン酸メチルエステル



【0215】

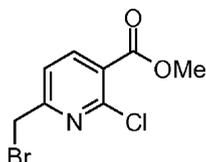
DCE(1.0 L)中の2-クロロ-6-メチルニコチン酸メチルエステル(100 g、

50

0.54 mol) の溶液に、再結晶化した N-ブロモスクシンイミド (124.7 g、0.70 mol) 及び過安息香酸 (13.1 g、0.05 mol) を添加した。反応混合物を 70 で 16 時間加熱し、その間試薬を溶解し、暗赤色の溶液を得た。反応混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (200 mL) で希釈し、赤色を黄色に変えた。水相を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。集めた有機画分を食塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空で濃縮し、40% の所望の生成物を含む、黄色オイルとして粗生成物 (< 138 g、< 0.54 mol) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) 8.18 (1H、d、J = 8.0 Hz)、7.48 (1H、d、J = 7.9 Hz)、4.51 (2H、s)、3.94 (3H、s)。

【0216】

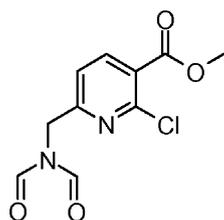
ステップ 1、方法 B：代替法 6-ブロモメチル-2-クロロニコチン酸メチルエステル



DCE (1.5 L) 中の機械的に攪拌した 2-クロロ-6-メチルニコチン酸メチルエステル (147 g、0.79 mol) の溶液に、1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (181.8 g、0.635 mol) 及び AIBN (6.35 g、0.04 mol) を添加した。反応混合物を 65 で 72 時間加熱し、その間、溶解した試薬は暗赤 / 褐色溶液となった。反応混合物を冷却し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (1 L) で希釈し、赤色は黄色になった。相を分離し、水相を DCM (2 × 750 mL) 抽出した。集めた有機相を水 (1 L)、飽和食塩水 (1 L)、で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、約 46% の所望の生成物を含む、得られた黄色のオイル (235 g) は、更なる精製を行わずに次のステップに使用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) 8.18 (1H、d、J = 8.0 Hz)、7.48 (1H、d、J = 7.9 Hz)、4.51 (2H、s)、3.94 (3H、s)。

【0217】

ステップ 2、方法 A：2-クロロ-6-ジホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル



【0218】

DMF (400 mL) 中のクルードの 6-ブロモメチル-2-クロロニコチン酸メチルエステル (< 138 g、< 0.54 mol) に、ナトリウムジホルムアミド (56.3 g、0.59 mol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物は速やかに暗くなり、少量の放熱が観察された。反応混合物を真空で濃縮し残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶解した。得られた溶液を水 (400 mL) で洗浄し、水相を酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。集めた有機相を食塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空で濃縮した。得られた残基を、シリカ (150 g) に乾燥させて乗せ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 400 g、40% シクロヘキサン中酢酸エチル) にかき、黄色固体として表題の化合物 (46 g、33% 2 段階) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) 8.46 (2H、br s)、7.56 (1H、d、J = 7.7 Hz)、6.66 (1H、d、J = 7.9 Hz)、4.39 (2H、br s)、3.36 (3H、s)。

【0219】

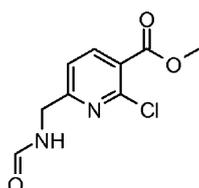
ステップ 2、方法 B：2-クロロ-6-ジホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル

DMF (500 mL) 中のクルードの6-ブロモメチル-2-クロロニコチン酸メチルエステル (235 g) に、ナトリウムジホルムアミド (82 g, 0.878 mol) を少しずつ添加し、温度を30度未満に維持し、反応混合物を室温で16時間攪拌した (注意。反応混合物は速やかに暗くなり、少量の発熱が観察された。)。反応混合物を真空で濃縮し、残渣を酢酸エチル (400 mL) に溶解した。得られた溶液を水 (2 × 400 mL) で洗浄し、水相を酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出した。集めた有機相を食塩水 (200 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空で濃縮した。得られた残基を、シリカ (200 g) に乾燥させて乗せ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 300 g、10から30%シクロヘキサン中酢酸エチル) にかけて、黄色固体として表題の化合物 (90.2 g, 44% 2段階) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.46 (2H, br s)、7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz)、6.66 (1H, d, J = 7.9 Hz)、4.39 (2H, br s)、3.36 (3H, s)。

10

【0220】

ステップ3、方法A：2-クロロ-6-ホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル



20

【0221】

メタノール (300 mL) 中の2-クロロ-6-ジホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル (53.0 g, 0.21 mol) の溶液に、反応混合物を16時間還流温度で加熱する前に、水 (3.72 mL, 0.21 mol) 及びギ酸 (15.6 mL, 0.42 mol) を添加した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶解した。得られた溶液を水 (200 mL) で洗浄し、水相を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。集めた有機相を食塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空で濃縮し、静置して凝固させるオレンジ色のオイルとして表題の化合物 (42.6 g, 90%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.34 (1H, s)、8.17 (1H, d, J = 8.0 Hz)、7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz)、6.63 (1H, br s)、4.63 (2H, d, J = 5.6 Hz)、3.96 (3H, s)。

30

【0222】

ステップ3、方法B：2-クロロ-6-ホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステルメタノール (530 mL) 中の2-クロロ-6-ジホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル (90.2 g, 0.352 mol) の溶液に、穏やかな還流で、16時間加熱する前に、水 (8 mL, 0.44 mol) とギ酸 (27.6 mL, 0.73 mol) を添加した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣を酢酸エチル (400 mL) に溶解した。得られた溶液を水 (400 mL) で洗浄し、水相を酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。集めた有機相を食塩水 (300 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、真空で濃縮し、静置して凝固させるオレンジ色のオイルとして表題の化合物 (79.78 g, 99%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.34 (1H, s)、8.17 (1H, d, J = 8.0 Hz)、7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz)、6.63 (1H, br s)、4.63 (2H, d, J = 5.6 Hz)、3.96 (3H, s)。

40

【0223】

ステップ4：5-クロロイミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

【0224】

トルエン (400 mL) 中の2-クロロ-6-ホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル (42.6 g, 0.19 mol) の懸濁液に、オキシ塩化リン (V) (18.2 mL, 0.20 mol) を添加し、反応混合物を65 で1.5時間加熱した。pH約8に

50

調整するために、水酸化ナトリウム水溶液を用いて処理する前に、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（200 mL）で希釈した。相を分離し、水相を酢酸エチル（2 × 100 mL）で抽出した。集めた抽出液を食塩水（100 mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO<sub>4</sub>）、次いでチャコール（約5 g）を添加し、濾過及び真空で濃縮する前に、5分間溶液を混合し、黄褐色固体として表題の化合物（34.4 g、88%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>、400 MHz）8.52（1H、s）、7.57（1H、s）、7.45（1H、d、J = 9.3 Hz）、7.25（1H、d、J = 9.1 Hz）、3.97（3H、s）。

## 【0225】

5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸

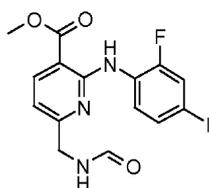
10



## 【0226】

ステップ1：2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル

20



## 【0227】

0において、DCM（275 mL）中の2-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルフェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル（10.3 g、27.4 mmol）の溶液に、DCM中の溶液として、一塩化ヨウ素（54.9 mL、1 M、54.9 mmol）を滴下して、添加した。反応混合物を0で1時間攪拌した。反応混合物をメタ重亜硫酸（100 mL、0.5 M）水溶液で洗浄し、水相を酢酸エチル（2 × 50 mL）で抽出した。集めた有機抽出液を、食塩水（50 mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO<sub>4</sub>）、濾過及び真空で濃縮し、オレンジ色のゴムとして表題の化合物（11.6 g、100%）を得た。LCMS（方法B）：RT = 3.72分、[M + H]<sup>+</sup> = 430。

30

## 【0228】

ステップ2：5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

40



## 【0229】

トルエン（160 mL）中の2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル（11.6 g、27.4 mmol）の懸濁液に、オキシ塩化リン（V）（5.1 mL、54.8 mmol）を添加し、反応混合物を95で1時間加熱した。反応混合物を真空で濃縮し、得られた残渣を氷に注いだ。混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（40 mL）で洗浄し、水相を2回酢酸エチル（2 × 30 mL）で抽出した。集めた有機抽出液を、食塩水（30 mL）で洗浄し、乾燥し（Mg

50

S O<sub>4</sub> )、濾過及び真空で濃縮した。得られた残基を、フラッシュクロマトグラフィー (S i O<sub>2</sub>、グラジエント 0 - 70 % D C M 中酢酸エチル) にかき、褐色オイルとして表題の化合物 ( 5 . 6 g、50 % ) を得た。L C M S (方法 B ) : R T = 3 . 6 2 分、[ M + H ]<sup>+</sup> = 4 1 2。

【 0 2 3 0 】

ステップ 3 : 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸

【 0 2 3 1 】

I M S ( 50 m L ) 中の 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル ( 5 . 6 g、13 . 6 m m o l ) の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 ( 27 . 2 m L、1 M、27 . 2 m m o l ) を添加し、反応混合物を 65 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、I M S を除いた。得られた溶液を、塩酸 ( 1 M ) 水溶液を添加することにより、p H 約 5 に酸化し、沈殿が形成した。生成物を濾過して回収し、45 °C において真空下で乾燥し、ベージュ色の固体として表題の化合物 ( 5 . 4 g、100 % ) を得た。L C M S (方法 B ) : R T = 2 . 7 9 分、[ M + H ]<sup>+</sup> = 3 9 8。

【 0 2 3 2 】

5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル、方法 A



【 0 2 3 3 】

- 70 °C において、窒素下、T H F ( 20 m L ) 中の、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド ( 9 . 9 8 m L、1 M 溶液、9 . 9 8 m m o l ) の溶液に、15 分間かけて、T H F ( 20 m L ) 中の 2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリン ( 1 . 0 1 g、4 . 2 8 m m o l ) 及び 5 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル ( 1 . 0 g、4 . 7 5 m m o l ) の溶液を滴下して添加し、明赤色の溶液を得た。- 78 °C において、30 分間の攪拌後、反応混合物を温め、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 200 m L ) でクエンチした。混合物は、集めた有機相を乾燥し ( M g S O<sub>4</sub> )、濾過及び真空で濃縮する前に、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( S i - P P C、グラジエント 0 から 40 % シクロヘキサン中酢酸エチル) にかき、黄色固体の表題の化合物 ( 1 . 1 5 g、65 % ) を得た。L C M S (方法 B ) : R T = 3 . 5 4 分、[ M + H ]<sup>+</sup> = 4 1 2。

【 0 2 3 4 】

5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル、方法 B

【 0 2 3 5 】

T H F ( 500 m L ) 中の 2 - フルオロ - 4 - ヨードアニリン ( 53 . 9 5 g、0 . 2 5 6 m o l ) 及び 5 - クロロ - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル ( 62 . 0 g、0 . 2 5 3 m o l ) の攪拌懸濁液に、窒素下、- 78 °C において、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液を、- 65 °C 未満に温度を維持しながら、1 時間かけて滴下して添加し、赤 / 褐色の溶液を得た。- 78 °C において、30 分間の攪拌後、反応混合物を - 30 °C に温め、次いで水 ( 100 m L ) を添加してクエンチした。水 ( 500 m L ) で希釈する前に、溶媒を真空で除き、混合物をテトラヒドロフラン ( 2 x 500 m L ) で抽出した。集めた有機抽出液を水、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し ( M g S O<sub>4</sub> )、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣を、t e r t - ブチルメチルエーテル ( 600 m L ) で碎き、黄 / 褐色の固体として生成物 ( 87 . 2 g 83 % ) を得た。L C M

S (方法B) : RT = 3.54分、 $[M+H]^+ = 412$ 。

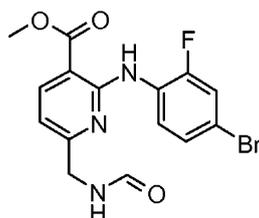
【0236】

5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸



【0237】

ステップ1 : 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル

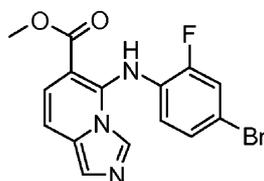


【0238】

-30において、DCM(300mL)中の2-(2-フルオロ-4-トリメチルシリルフェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル(11.6g、30.9mmol)に、N-ブロモスクシンイミド(5.56g、30.9mmol)を少しずつ添加した。反応混合物を-30で30分間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウムと酢酸エチルの間で分離した。有機相を分離し、水で洗浄し、 $(Na_2SO_4)$ で乾燥し、濾過及び真空で濃縮し、オレンジ色のゴムとして表題の化合物(11.8g、100%)を得た。LCMS(方法B) : RT = 3.67分、 $[M+H]^+ = 382/384$ 。

【0239】

ステップ2 : 5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル



【0240】

トルエン(550mL)中の2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチルニコチン酸メチルエステル(11.8g、30.9mmol)に、オキシ塩化リン(V)(3.16mL、34mmol)を添加し、反応混合物を95で1時間加熱した。反応混合物を真空で濃縮し、酸水素ナトリウムの飽和水溶液で処理し、次いで2回酢酸エチルで抽出した。集めた有機抽出液を、食塩水で洗浄し、乾燥し $(Na_2SO_4)$ 、濾過及び真空で濃縮した。得られた残基を、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0-30%DCM中酢酸エチル)にかけ、褐色オイルとして表題の化合物(5.4g、49%)を得た。LCMS(方法B) : RT = 3.56分、 $[M+H]^+ = 364/366$ 。

【0241】

ステップ3 : 5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸

【0242】

IMS(110mL)中の5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-イミダゾ[

10

20

30

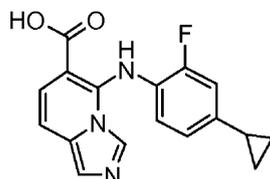
40

50

1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(5.4g、15mmol)の溶液に水酸化ナトリウム水溶液(30mL、1M、30mmol)を添加し、反応混合物を1.5時間65において攪拌した。反応混合物を真空中で約50mLに濃縮し、得られた溶液を塩酸水溶液(1M)を添加することによりpHを約2の酸性とし、沈殿が形成した。沈殿を濾過によって回収し、35の真空下で乾燥し、暗黄褐色の固体として表題の化合物(4.48g、85%)を得た。LCMS(方法B):RT=2.81分、[M+H]<sup>+</sup>=350/352。

【0243】

5-(2-フルオロ-4-シクロプロピルフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸



【0244】

ステップ1: 5-(2-フルオロ-4-シクロプロピルフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル



【0245】

THF(20mL)中の2-フルオロ-4-シクロプロピルアニリン(395mg、2.61mmol)及び5-クロロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(500mg、2.37mmol)の溶液に、窒素下、-70において、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(4.98mL、1M溶液、4.98mmol)を滴下して添加した。-70で1時間攪拌後、反応混合物を温め、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチル(150mL)で抽出し、有機抽出液を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Si-PCC、グラジエント0から50%シクロヘキサン中酢酸エチル)にかけ、表題の化合物(573mg、60%)を得た。LCMS(方法B):RT=3.60分、[M+H]<sup>+</sup>=326。

【0246】

ステップ2: 5-(2-フルオロ-4-シクロプロピルフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸

【0247】

メタノール(20mL)中の5-(2-フルオロ-4-シクロプロピルフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(573mg、1.73mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(10mL、1M、10mmol)を添加し、反応混合物を70で30分間攪拌した。反応混合物を真空中で約20mLに濃縮し、得られた溶液を水(20mL)で希釈し濾過した。濾液を塩酸水溶液(1M)を添加することによりpHを約1の酸性とし、沈殿が形成した。沈殿を濾過によって回収し、45の真空下で乾燥し、暗黄褐色の固体として表題の化合物(476mg、87%)を得た。LCMS(方法B):RT=2.81分、[M+H]<sup>+</sup>=318。

【0248】

5-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸、方法A

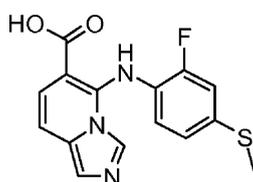
10

20

30

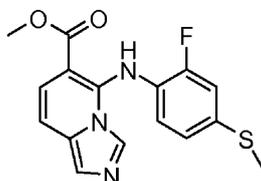
40

50



## 【0249】

ステップ1：5-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル



10

## 【0250】

THF (20 mL) 中の2-フルオロ-4-シクロプロピルアニリン (410 mg、2.61 mmol) 及び5-クロロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル (500 mg、2.37 mmol) の溶液に、窒素下、-70 °Cにおいて、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (4.98 mL、1 M 溶液、4.98 mmol) を滴下して添加した。-70 °C で1時間攪拌後、反応混合物を温め、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチル (150 mL) で抽出し、有機抽出液を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Si-PCC、グラジエント0から50%シクロヘキサン中酢酸エチル) にかけて、表題の化合物 (471 mg、73%) を得た。LCMS (方法B) : RT = 3.39分、[M+H]<sup>+</sup> = 332。

20

## 【0251】

ステップ2：5-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸

## 【0252】

5-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル (471 mg、1.45 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL、1 M、10 mmol) を添加し、反応混合物を70 °Cで30分間攪拌した。反応混合物を真空中で約20 mLに濃縮し、得られた溶液を、塩酸水溶液 (1 M) を添加することによりpHを約2の酸性とし、沈殿が形成する前に、水 (20 mL) で希釈した。沈殿を濾過によって回収し、45 °Cの真空下で乾燥し、暗黄褐色の固体として表題の化合物 (413 mg、87%) を得た。LCMS (方法B) : RT = 2.98分、[M+H]<sup>+</sup> = 312。

30

## 【0253】

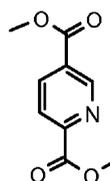
5-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸、方法B



40

## 【0254】

ステップ1：ピリジン-2、5-ジカルボン酸ジメチルエステル



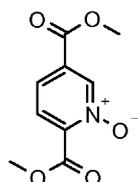
## 【0255】

ジクロロメタン (396 mL) 及び DMF (6.6 mL) 中のピリジン-2, 5-ジカルボン酸 (20 g、120 mmol) の懸濁液に、塩化オキサリル (60.96 g、480 mmol) を 20 分間かけて滴下して添加した。室温で 16 時間後、反応混合物を真空で濃縮し、残渣をトルエンで共沸した。残渣を冷 (0 ) メタノール (276 mL) に取り、15 分間攪拌した。得られた溶液を真空で濃縮し、酢酸エチルに取った。混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水及び食塩水で洗浄した。生成物の一部を白色沈殿として回収した。有機相を回収し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過及び真空で濃縮し、白色固体として表題の化合物 (得られた物質を合わせて: 22.93 g、98%) を得た。LCMS (方法 B): RT = 2.48 分、[M+H]<sup>+</sup> = 196。

10

## 【0256】

ステップ 2: 1-オキシ-ピリジン-2, 5-ジカルボン酸ジメチルエステル



20

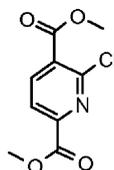
## 【0257】

ジクロロメタン (472 mL) 中のピリジン-2, 5-ジカルボン酸ジメチルエステル (22.93 g、118 mmol) の冷 (0 ) 溶液に 3-クロロ過安息香酸 (62.5 g、278 mmol) を少しずつ添加した。反応混合物を室温まで温めた。18 時間の攪拌後、反応混合物を真空で濃縮し、得られた残渣を HMN に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント 0% から 100%、ヘキサン中酢酸エチル) にかき、淡黄色オイルとして表題の化合物 (17.08 g、69%) を得た。LCMS (方法 B): RT = 1.64 分、[M+H]<sup>+</sup> = 212。

30

## 【0258】

ステップ 3: 6-クロロ-ピリジン-2, 5-ジカルボン酸ジメチルエステル



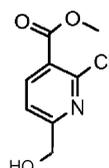
## 【0259】

トルエン (450 mL) 中の 1-オキシ-ピリジン-2, 5-ジカルボン酸ジメチルエステル (17.08 g、81 mmol) の溶液に、オキシ塩化リン (8.3 mL、89 mmol) を添加した。反応混合物を 95 に加熱し、1.5 時間攪拌した。反応を水を添加することによりクエンチし、混合物を酢酸エチルで希釈した。溶液は、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮して、次のステップにおいて精製なしで使用する淡黄色固体として表題の化合物 (11.97 g、65%) を得た。LCMS (方法 B): RT = 2.77 分、[M+H]<sup>+</sup> = 230。

40

## 【0260】

ステップ 4: 2-クロロ-6-ヒドロキシメチル-ニコチン酸メチルエステル



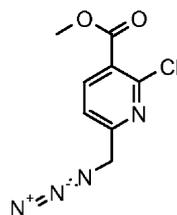
## 【0261】

無水エタノール(176 mL)及び無水THF(88 mL)中の塩化カルシウム及び水素化ホウ素ナトリウム(4.18 g、110 mmol)の冷(0)懸濁液を1時間攪拌し、その後6-クロロ-ピリジン-2,5-ジカルボン酸ジメチルエステル(9.97 g、44 mmol)を添加した。0で6時間攪拌した後、反応を硫酸(35 mL、5 M)を添加することによりクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾液は、1 MのNaOH、水及び食塩水で洗浄し、有機相を単離し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から100%、ヘキサン中酢酸エチル)にかけ、黄色オイルとして表題の化合物(6.14 g、69%)を得た。LCMS(方法B): RT = 2.34分、[M+H]<sup>+</sup> = 202。

10

## 【0262】

ステップ5: 6-アジドメチル-2-クロロ-ニコチン酸メチルエステル



20

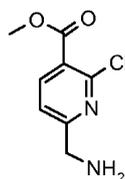
## 【0263】

ジクロロメタン(161 mL)中の2-クロロ-6-ヒドロキシメチル-ニコチン酸メチルエステル(4.98 g、24.8 mmol)の冷(0)溶液に、塩化メシル(2.5 mL、29.8 mmol)を添加した。反応混合物を室温まで温め、30分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から50%、ヘキサン中酢酸エチル)にかけ、黄色オイルとして表題の化合物(4.76 g、85%)を得た。LCMS(方法B): RT = 3.22分、[M+H]<sup>+</sup> = 227。

30

## 【0264】

ステップ6: 6-アミノメチル-2-クロロ-ニコチン酸メチルエステル



40

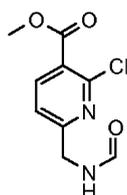
## 【0265】

THF(189 mL)及び水(3.6 mL)中の6-アジドメチル-2-クロロ-ニコチン酸メチルエステル(4.75 g、21 mmol)に、トリフェニルホスフィン(11 g、42 mmol)を添加し、反応混合物を45で16時間加熱した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をメタノールで共沸した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から10%、ジクロロメタン中メタノール)にかけ、黄色固体として表題の化合物を得た。LCMS(方法B): RT = 2.65分、[M+H]<sup>+</sup> = 201。

## 【0266】

ステップ7: 2-クロロ-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル

50



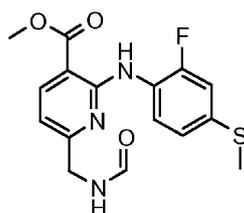
## 【0267】

ギ酸(18.5 mL)中の6-アミノメチル-2-クロロ-ニコチン酸メチルエステル(740 mg、3.7 mmol)に無水酢酸(3.7 mL)を添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、トルエンで3回共沸し、次のステップにおいて精製せずに用いる、黄色オイルとして表題の化合物を得た。LCMS(方法B): RT = 2.20分、 $[M+H]^+ = 229$ 。

10

## 【0268】

ステップ8: 2-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル



20

## 【0269】

トルエン(1.6 mL)中の2-クロロ-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル(123 mg、0.54 mmol)にリン酸カリウム(119 mg、0.76 mmol)、2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミン(102 mg、0.65 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(12.8 mg、0.014 mmol)及びジシクロヘキシル-(2',6'-ジイソプロポキシ-ピフェニル-2-イル)-ホスファン(25 mg、0.054 mmol)を添加した。反応混合物をアルゴンで脱気し、次いで100℃に加熱した。25時間後、反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液、水次いで食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し( $Na_2SO_4$ )、濾過及び真空で濃縮した。残渣を、酢酸エチルで碎き、明黄色固体として表題の化合物(43 mg、23%)を得た。LCMS(方法B): RT = 3.53分、 $[M+H]^+ = 350$ 。

30

## 【0270】

ステップ9: 5-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル



40

## 【0271】

トルエン(15.6 mL)中の2-(2-フルオロ-4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル(309 mg、0.89 mmol)の懸濁液に、オキシ塩化リン(91 µl、0.98 mmol)を添加し、反応混合物を95℃まで加熱し、1時間攪拌した。冷却した反応混合物を水(約2 mL)を添加することによりクエンチし、次いで真空で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに取り、水、続いて炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し( $Na_2SO_4$ )、濾過及び真空で濃縮し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から40%、ヘキサン中酢酸エチル)にかけ、黄色固体

50

として表題の化合物 ( 1 5 0 m g、5 1 % ) を得た。L C M S ( 方法 B ) : R T = 3 . 4 4 分、[ M + H ] <sup>+</sup> = 3 3 2。

【 0 2 7 2 】

ステップ 1 0 : 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニル - フェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸

【 0 2 7 3 】

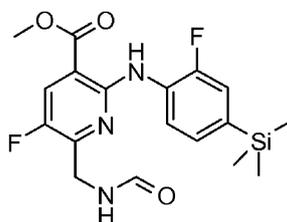
I M S ( 1 0 m L ) 中の 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - メチルスルファニル - フェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル溶液に、水酸化ナトリウム ( 0 . 5 m L、1 M の水溶液、0 . 5 m m o l ) を添加し、反応混合物を 6 5 ° で 1 . 5 時間加熱した。反応混合物を真空で濃縮し、水 ( 約 1 5 m L ) に取り、p H を p H 3 に調整し、褐色固体の沈殿が得られる前に、ジエチルエーテルで水溶液を洗浄した。沈殿は酢酸エチルを用いて抽出し、有機相を単離し、水次いで食塩水で洗浄し、乾燥し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過及び減圧下で濃縮し、褐色固体として表題の化合物 ( 1 0 9 m g、7 6 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) : 7 . 6 7 ( 1 H、s )、7 . 4 4 ( 1 H、d、J = 9 . 5 3 H z )、7 . 3 9 ( 1 H、d、J = 0 . 8 3 H z )、7 . 2 4 ( 1 H、d d、J = 9 . 5 7、0 . 8 0 H z )、7 . 1 5 ( 1 H、d d、J = 1 1 . 4 7、2 . 1 2 H z )、7 . 0 2 - 7 . 0 1 ( 1 H、m )、6 . 7 6 ( 1 H、t、J = 8 . 4 9 H z )、2 . 4 9 ( 3 H、s )。

10

【 0 2 7 4 】

5 - フルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ ) - 6 - ホルミルアミノメチル - ニコチン酸メチルエステル

20



【 0 2 7 5 】

ステップ 1 : 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ ) - ニコチン酸

30



【 0 2 7 6 】

無水 T H F ( 5 0 m L ) 中の 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミン ( 1 9 . 2 g、1 0 5 m m o l ) の冷 ( - 7 8 ° ) 溶液に、窒素雰囲気下、4 5 分かけて、L H M D S ( 1 6 0 m L、ヘキサン中 1 M、1 6 0 m m o l ) の溶液を滴下して添加した。- 7 8 ° で 2 時間後、無水 T H F ( 3 0 m L ) 中の 2、6 - ジクロロ - 5 - フルオロ - ニコチン酸 ( 1 0 . 5 g、5 0 m m o l ) の溶液を添加した。混合物を - 7 8 ° で 1 時間攪拌し、次いで室温まで温めた。室温で 1 8 時間攪拌後、反応を水でクエンチし、濃 H C l を添加することにより p H 2 に調整した。溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を単離し、水次いで食塩水で洗浄し、乾燥し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、濾過及び真空で濃縮した。残渣を、メタノールで碎き、黄色固体として表題の化合物 ( 8 . 7 g、4 9 % ) を得た。L C M S ( 方法 B ) : R T = 4 . 9 2 分、[ M + H ] <sup>+</sup> = 3 5 7。

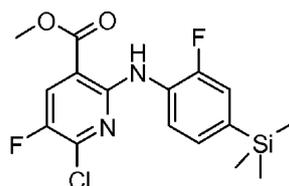
40

【 0 2 7 7 】

ステップ 2 : 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ ) - ニコチン酸

50

ルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル

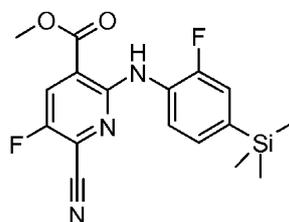


【0278】

ジクロロメタン (100 mL) 及び DMF (1 mL) 中の 6-クロロ-5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸 (7.6 g、21.3 mmol) の懸濁液に、塩化オキサリル (9.1 mL、106.4 mmol) を 20 分間かけて滴下して添加した。反応混合物を還流して 18 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、残渣をトルエンで共沸した。得られた残渣を冷 (0) メタノール (100 mL) に取った。得られた溶液を還流で 1 時間加熱し、次いで室温まで冷却し、濾過した。沈殿を冷メタノールで洗浄し、減圧下、45 において乾燥し、黄色固体として表題の化合物 (7.3 g、92%) を得た。LCMS (方法 B) : RT = 5.38 分、 $[M+H]^+ = 371$ 。

10

ステップ 3 : 6-シアノ-5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル



20

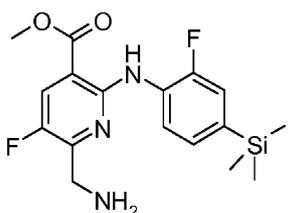
【0279】

DMF (40 mL) 中の 6-クロロ-5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル (7.8 g、21.2 mmol)、シアン化亜鉛 (II) (1.84 g、15.6 mmol)、及び Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.43 g、2.12 mmol) の脱気した懸濁液を 150 において 15 分間マイクロ波照射に曝した。反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈した。有機相を 2 回水で、1 回食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。残渣を、ジエチルエーテル及びペンタンで碎き、吸引して乾燥し、黄色固体として表題の化合物 (8.7 g、49%) を得た。LCMS (方法 B) : RT = 4.99 分、 $[M+H]^+ = 362$ 。

30

【0280】

ステップ 4 : 6-アミノメチル-5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル



40

【0281】

メタノール (130 mL) 中、6-シアノ-5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル (5.7 g、15.8 mmol) の懸濁液に、塩化コバルト (II) (7.5 g、31.6 mmol) を添加した。反応混合物を 10 分間攪拌し、次いで 0 において冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (6.0 g、15.8 mmol) を小分けにして 30 分間かけて添加した。反応混合物を 0 において 15 分間、

50

次いで室温で1時間攪拌した。反応は、濃塩酸(20 mL)を添加することによりクエンチし、混合物を15分間攪拌した。反応混合物は、白色固体を除くために濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣を、酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで水、更に食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過及び真空で濃縮し、褐色固体として表題の化合物(2.0 g、34%)を得た。LCMS(方法B): RT = 2.77分、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 366$ 。

【0282】

ステップ5: 5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル

【0283】

ギ酸(30 mL)中の6-アミノメチル-5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ニコチン酸メチルエステル(2.0 g、5.5 mmol)の溶液に、0において、無水酢酸(6 mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、得られた残渣をトルエンで共沸し、次いでジクロロメタンに溶解した。この有機相を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過及び真空で濃縮し、暗褐色固体として表題の化合物(2.1 g、100%)を得た。LCMS(方法B): RT = 4.36分、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 394$ 。

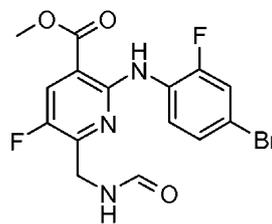
【0284】

5-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-8-フルオロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル



【0285】

ステップ1: 2-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-5-フルオロ-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル



【0286】

ジクロロメタン(65 mL)中の5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル(2.6 g、6.6 mmol)の溶液に、-30において、NBS(1.2 g、6.6 mmol)を添加した。反応混合物を-30で1.5時間攪拌し、次いで減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに取り、この有機相を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過及び真空で濃縮し、褐色固体として表題の化合物(2.49 g、95%)を得た。LCMS(方法B): RT = 3.79分、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 400 / 402$ 。

【0287】

ステップ2: 5-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-8-フルオロ-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

【0288】

トルエン(60 mL)中の2-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-5-フルオ

10

20

30

40

50

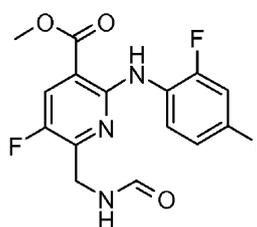
ロ-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル(2.49 g、6.2 mmol)の懸濁液に、オキシ塩化リン(0.65 mL、7.0 mmol)を添加した。反応混合物を90 に加熱し、室温まで冷却し、真空で濃縮する前に、1.5時間攪拌した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から100%、ヘキサン中エーテル)にかけ、黄色固体として表題の化合物(692 mg、29%)を得た。LCMS(方法B): RT = 3.97分、[M+H]<sup>+</sup> = 382/384。  
【0289】

8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 10



【0290】

ステップ1: 5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル

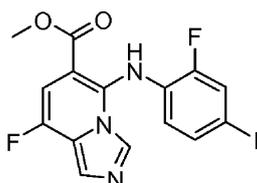


【0291】

ジクロロメタン(15 mL)中の5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-トリメチルシリル-フェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル(2.4 g、6.1 mmol)の溶液に、0 において、IC1(2.0 g、12.2 mmol)を添加した。混合物を0 で0.5時間攪拌し、次いで水でクエンチし、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮し、褐色固体として表題の化合物(2.7 g、98%)を得た。LCMS(方法B): RT = 3.81分、[M+H]<sup>+</sup> = 448。 30

【0292】

ステップ2: 8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル



【0293】

トルエン(20 mL)中の5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-6-ホルミルアミノメチル-ニコチン酸メチルエステル(2.7 g、6.2 mmol)の懸濁液に、オキシ塩化リン(1.1 mL、12.2 mmol)を添加した。反応混合物を30分間95 で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで真空で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から 50

50%、ヘキサン中酢酸エチル) にか、黄色固体として表題の化合物 (1.0 g、39%) を得た。LCMS (方法B) : RT = 3.97分、 $[M+H]^+ = 430$ 。

【0294】

ステップ3 : 8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸

【0295】

IMS (10 mL) 中の8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル (500 mg、1.17 mmol) 溶液に、水酸化ナトリウム (1.75 mL、1 Mの水溶液、1.75 mmol) を添加し、反応混合物を65 で45分間加熱した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣を水に取った。1 NのHClを添加し、pH 1に調整した。形成した沈殿を濾過して除き、真空で乾燥して表題の化合物 (435 mg、90%) を得た。LCMS (方法B) : RT = 3.47分、 $[M+H]^+ = 416$ 。

10

【0296】

アザイミダゾ[1,5-a]ピリジンの合成

【0297】

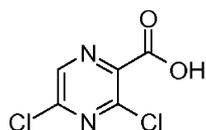
5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル



20

【0298】

ステップ1 : 3,5-ジクロロ-ピリジン-2-カルボン酸



30

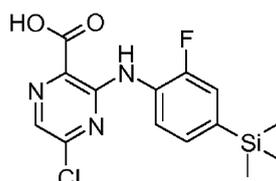
【0299】

無水THF (300 mL) 中のジイソプロピルアミン (13.0 mL、92.6 mmol、2.3 eq.) の溶液に、-78、N<sub>2</sub>下で、1.6 M nBuLi inヘキサン (57.9 mL、92.6 mmol、2.3 eq.) の溶液を滴下して添加した。1時間後、無水THF (6.0 g、40.3 mmol) 中の2,6-ジクロロピリジンの溶液を、30分かけて滴下して添加した。-78において1時間攪拌した後、反応混合物を、砕いたドライアイス (固体二酸化炭素) 上に注ぎ、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を次いで水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 100 mL) で洗浄した。水相を0 に冷却し、2 NのHClでpH約2まで酸性にし、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。集めた、有機抽出液を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント0%から50%、ジクロロメタン中メタノール) にか、ベージュ色の固体として所望の生成物 (3.16 g、40.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) ppm 8.60 (s、1H)。

40

【0300】

ステップ2 : 5-クロロ-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸



## 【0301】

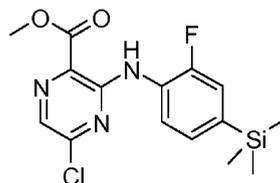
無水THF (150 mL)中の2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミン (3.8 g、20.7 mmol、2.0 eq)の溶液に、N<sub>2</sub>下、-78 °Cにおいて、THF中の1.0 MのLHMDS (33.2 mL、30 mmol、3.2 等量)を20分かけて滴下して添加した。-78 °Cで1時間後、無水THF (30 mL)中の3,5-ジクロロ-ピリジン-2-カルボン酸 (2.0 g、10.3 mmol)の溶液を添加した。混合物を-78 °Cで30分間攪拌し、次いで室温で18時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、pHを2 NのHClを添加することによりpH 2に調整した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を水及び食塩水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント20%から50%のヘキサン中酢酸エチル、次いで0%から30%のジクロロメタン中メタノール)にかけ、黄色固体として所望の化合物 (2.95 g、83.8%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) ppm 10.41 (s、1H)、8.28 (t、J = 7.79 Hz、1H)、7.93 (s、1H)、7.40-7.23 (m、2H)、0.27 (s、9H)。

10

20

## 【0302】

ステップ3：5-クロロ-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル



## 【0303】

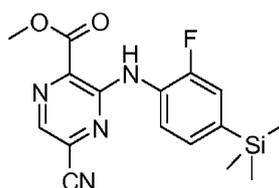
メタノール (50 mL)及びトルエン (100 mL)中の5-クロロ-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸 (2.95 g、8.68 mmol)の溶液に、N<sub>2</sub>下、0 °Cでヘキサン中の2 Mのトリメチルシリルジアゾメタン (9.55 mL、19.0 mmol、2.2 等量)の溶液を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。有機相を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水及び食塩水で洗浄し、次いで乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント0%から50%のヘキサン中酢酸エチル)にかけ、黄色固体として所望の化合物 (2.18 g、71.1%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) ppm 10.54 (s、1H)、8.36 (t、J = 7.86 Hz、1H)、8.06 (s、1H)、7.34-7.26 (m、2H)、4.05 (s、3H)、0.28 (s、9H)；LCMS (方法D1) RT = 1.38分、[M+H]<sup>+</sup> = 354。

30

40

## 【0304】

ステップ4：5-シアノ-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル



## 【0305】

無水ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 5-クロロ-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (1.35 g、3.82 mmol)、シアン化亜鉛 (II) (492.8 mg、4.2 mmol、1.1 等量)、及び Pd (PPhnI<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (551.0 mg、0.48 mmol、0.12 等量) の脱気した懸濁液を 150 で 18 分間マイクロ波照射に曝した。反応混合物を、酢酸エチルに注ぎ、次いで、セライト (登録商標) パッドを通して濾過した。パッドは、酢酸エチル (2x) でよく洗浄した。集めた濾液を 50% の食塩水 (2x) 及び食塩水 (1x) で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。粗残渣を、カラムクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント 0% から 30% のヘキサン中酢酸エチル) にかき、褐色オイルを得た。MeOH で碎き、オレンジ色の固体として、所望の化合物 (1.31 g、99.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) ppm 10.56 (s、1H)、8.36 (s、1H)、8.29 (t、J = 7.82 Hz、1H)、7.37-7.27 (m、2H)、4.10 (s、3H)、0.29 (s、9H)；LCMS (方法 D1) RT = 1.28 分、[M+H]<sup>+</sup> = 345。

## 【0306】

ステップ 5：5-アミノメチル-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

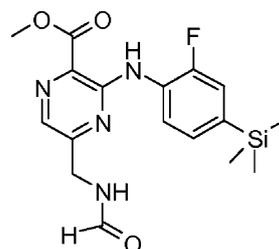


## 【0307】

濃氷酢酸 (12 mL) 中の 5-シアノ-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (600 mg、1.74 mmol) の溶液に、炭素上の 10% Pd (120 mg) を添加した。反応混合物を真空中で濃縮し、H<sub>2</sub> (3x) でパージし、次いで H<sub>2</sub> の雰囲気下、3.5 時間攪拌した。反応混合物を次いでセライト (登録商標) を通して濾過した。濾液を真空中で濃縮し、HOAc 塩として所望の生成物を得た。LCMS (方法 C) RT = 2.51 分、[M+H]<sup>+</sup> = 349。

## 【0308】

ステップ 6：3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-5-ホルミルアミノメチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル



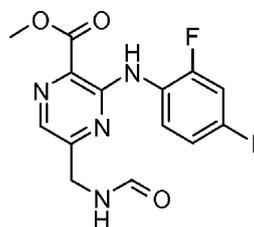
## 【0309】

ギ酸 (12 mL) 及び無水酢酸 (4 mL) 中の、上記からの 5-アミノメチル-3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエス

テル ( 800 mg、2.30 mmol ) の溶液を室温で  $N_2$  下 1.5 時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣をトルエンで共沸した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。有機相を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水及び食塩水で洗浄し、乾燥し (  $Na_2SO_4$  )、濾過及び真空で濃縮し、黄色泡として表題の化合物 ( 850 mg、98.3% ) を得た。LCMS ( 方法 D1 )  $RT = 1.09$  分、 $[M+H]^+ = 377$ 。

【 0310 】

ステップ 7 : 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - 5 - ホルミルアミノメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル



10

【 0311 】

$N_2$  下のジクロロメタン ( 13 mL ) 中の 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - トリメチルシラニル - フェニルアミノ ) - 5 - ホルミルアミノメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル ( 480 mg、1.28 mmol ) の冷 ( 0 ) 溶液に、ジクロロメタン中の 1 M の一塩化ヨウ素 ( 3.0 mL、3.0 mmol、2.4 等量 ) の溶液を滴下して添加し、混合物を 0 で 1.5 時間攪拌した。反応をチオ硫酸ナトリウム ( 約 3 mL ) の飽和水溶液を添加することによりクエンチした。10 分間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルに注いだ。有機相を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水及び食塩水で洗浄し、乾燥し (  $Na_2SO_4$  )、濾過及び真空で濃縮し、黄色固体として表題の化合物 ( 548 mg、99% ) を得た。LCMS ( 方法 C )  $RT = 2.65$  分、 $[M+H]^+ = 431$ 。

20

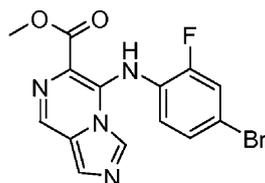
【 0312 】

トルエン ( 18 mL ) 中の 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ ) - 5 - ホルミルアミノメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル ( 480 mg、1.12 mmol ) の懸濁液に、オキシ塩化リン ( 0.42 mL、4.4 mmol、4.0 等量 ) を添加し、反応混合物を 95 で 1 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 ( 2 mL ) でクエンチした。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し (  $Na_2SO_4$  )、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー ( Si-PPC、グラジエント 0% から 20% の酢酸エチル中メタノール ) にかけて、黄色オイルを得た。ジクロロメタン - エーテル - ヘキサンから再結晶することで所望の生成物 ( 190 mg、41.3% ) を黄色固体として得た。LCMS ( 方法 C )  $RT = 2.45$  分、 $[M+H]^+ = 413$ 。

30

【 0313 】

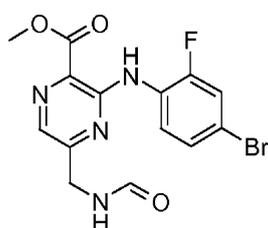
5 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ ) - イミダゾ [ 1,5-a ] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル



40

【 0314 】

ステップ 1 : 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ ) - 5 - ホルミルアミノメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル



## 【0315】

$N_2$  下のジクロロメタン (50 mL) 中の 3-(2-フルオロ-4-トリメチルシラニル-フェニルアミノ)-5-ホルミルアミノメチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (1.84 g、4.89 mmol) の 30 の溶液に、NBS (0.96 g、5.38 mmol、1.1 等量) を添加し、反応混合物を 30 で 3 時間攪拌した。更に NBS (0.96 g、5.38 mmol、1.1 等量) を添加し、反応混合物を 0 で 18 時間静置した。反応混合物を酢酸エチル (250 mL) で希釈した。有機相を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水及び食塩水で洗浄し、乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、濾過及び真空で濃縮した。粗物質をメタノールで碎き、黄色固体として所望の生成物 (1.50 g、80.1%) を得た。LCMS (方法 C) RT = 2.51 分、 $[M+H]^+ = 383/384$ 。

10

## 【0316】

ステップ 2: 5-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル

## 【0317】

トルエン (100 mL) 中の 3-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-5-ホルミルアミノ-メチル-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (1.40 g、3.65 mmol) の懸濁液に、オキシ塩化リン (1.50 mL、16.1 mmol、4.4 等量) を添加し、反応混合物を  $N_2$  下 95 で 1 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (20 mL) でクエンチした。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、濾過及び真空で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント 70% から 100% のヘキサン中酢酸エチル、次いで 0% から 2% の酢酸エチル中メタノール) にかき、オレンジ色のオイルを得た。ジクロロメタン-ヘキサンから再結晶することで所望の生成物 (1.26 g、94.3%) をオレンジ色の固体として得た。LCMS (方法 D1) RT = 0.86 分、 $[M+H]^+ = 366/367$ 。

20

30

## 【0318】

5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド



## 【0319】

無水 THF (3.6 mL) 中の 5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (64.0 mg、0.16 mmol) の溶液に、HOBT (56.5 mg、0.42 mmol、2.6 等量)、DIPEA (0.073 mL、0.42 mmol、2.6 mmol)、及び EDCI (67.8 mg、0.35 mmol、2.2 等量) を添加し、反応混合物を  $N_2$  下室温で 2 時間攪拌した。濃水酸化アンモニウム水溶液 (0.50 mL) を添加し、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、塩化アンモニウムの飽和水溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント 0% から 20% のジクロロメタン中メタノール) にかき、オイルを得た。DCM-エーテル-ヘキサンから再結晶することで表題の化合物 (9

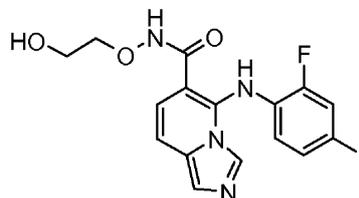
40

50

. 9 mg、16.0%) をベージュ色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (MeOD、400 MHz) ppm 8.74 (s、1H)、7.86 (s、1H)、7.79 (s、1H)、7.62 (dd、J = 10.4 Hz、2.0 Hz、1H)、7.48 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.59 (t、J = 8.4 Hz、1H)；LCMS (method D1)：LCMS (方法D1) RT = 0.84分、[M+H]<sup>+</sup> = 398。

【0320】

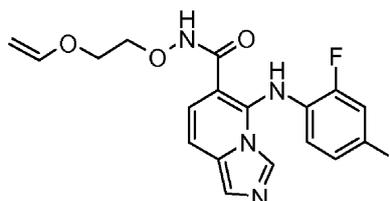
実施例5：5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド



10

【0321】

ステップ1、方法A：5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシエトキシ)-アミド



20

【0322】

DMF (30 mL) 中の5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2.10 g、5.29 mmol)及びO-(2-ビニルオキシエチル)-ヒドロキシルアミン(0.87 g、8.46 mmol)の溶液に、EDCI塩酸塩(1.31 g、6.90 mmol)、HOBT(0.93 g、6.90 mmol)及びDIPEA(1.17 mL、6.90 mmol)を添加した。反応混合物を、真空で濃縮する前に、室温で5時間攪拌した。得られた残渣をtert-ブチルメチルエーテル：酢酸エチルの1：1(20 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(20 mL)を添加した。得られた混合物を沈殿が形成するまで超音波にかけ、沈殿を濾過して回収し、45において真空中で乾燥し、黄褐色固体として表題の化合物(1.55 g、60%)を得た。LCMS (方法B) RT = 2.80分、[M+H]<sup>+</sup> = 483。

30

【0323】

ステップ1、方法B：5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシエトキシ)-アミド

【0324】

0において、THF(30 mL)中の5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(1.5 g、3.64 mmol)及びO-(2-ビニルオキシエチル)ヒドロキシルアミン(749 mg、7.28 mmol)の溶液に、THF中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(18 mL、1 M、18 mmol)の溶液を5分間かけて添加した。反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチする前に、約0度で1時間攪拌した。揮発性溶媒を真空中で取り除き、次いでジエチルエーテル(10 mL)及び酢酸エチル(20 mL)を添加した。得られた混合物を超音波にかけ、沈殿を形成させ、これを濾過して除き、黄色固体として表題の化合物(1.07 g、61%)を得た。LCMS (方法B) RT = 2.79分、[M+H]<sup>+</sup> = 483。

40

【0325】

ステップ1、方法C：5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-

50

a] ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシエトキシ)-アミド

【0326】

乾燥THF(1.27L)中の機械的に攪拌した5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(82.17g、0.2mol)及びO-(2-ビニルオキシエチル)ヒドロキシ1アミン(40.73g、0.382mol)の溶液に、N<sub>2</sub>下、5において、THF中の溶液として、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1L、1M、1mol)を、1時間かけて、温度を10度未満に維持しながら添加した。反応混合物を、水(200mL)及び飽和食塩水(350mL)を添加してクエンチする前に、0から5において20分間攪拌した。揮発性溶媒を真空中で除き、残渣を水(1.5L)で希釈し、2-メチルテトラヒドロフラン(3x1L)で抽出した。有機相を水(500mL)、飽和食塩水(500mL)で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、シリカゲルに吸着させ、シリカゲル上で酢酸エチルを溶離液として用いて精製した。得られた粗生成物はtert-ブチルメチルエーテル(400mL)で碎き、褐色固体として表題の化合物(58.36g、60%)を得た。LCMS(方法D1)RT=2.79分、[M+H]<sup>+</sup>=483。

10

【0327】

ステップ2、方法A: 5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド

【0328】

メタノール(45mL)中の5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシエトキシ)-アミド(2.87g、5.95mmol)の懸濁液に、塩酸水溶液を(11.9mL、1M、11.9mmol)添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌し、その間固体が溶解した。反応混合物は真空中で濃縮し、メタノールを除いた。得られた溶液をtert-ブチルメチルエーテル:酢酸エチルの1:1(20mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(20mL)を添加した。得られた混合物を沈殿が形成するまで超音波にかけ、沈殿を濾過して除き、45において真空中で乾燥することにより、黄色固体として表題の化合物(2.5g、92%)を得た。LCMS(方法A)RT=5.58分、[M+H]<sup>+</sup>=457。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz)8.05(1H、s)、7.58(1H、dd、J=10.69、1.92Hz)、7.43(1H、s)、7.39(1H、d、J=9.33Hz)、7.31-7.28(1H、m)、6.89(1H、d、J=9.31Hz)、6.34(1H、t、J=8.68Hz)、4.64(1H、s)、3.64(2H、t、J=4.78Hz)、3.46(2H、m)。

20

30

【0329】

ステップ2、方法B: 5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド

【0330】

メタノール(600mL)中の5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシエトキシ)-アミド(58.36g、0.12mol)の懸濁液に、塩酸の水溶液(242mL、1M、0.242mol)を添加した。反応混合物を攪拌し、1時間、45まで加熱し、その間固体が溶解した。反応混合物は次いで室温まで冷却し、真空中で濃縮しメタノールを除いた。得られた残渣を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で処理し、濾過して粗生成物を回収し、真空中、酸化リン(V)上で、55で24時間乾燥する前に、室温で1時間攪拌した。粗生成物を冷IPA:H<sub>2</sub>O(1:1、v/v)(800mL)から、徐冷及び機械的に攪拌しながら再結晶した。生成物を、濾過して回収し、冷IPA:H<sub>2</sub>O(1:1、v/v)(100mL)で洗浄し、55において真空中で乾燥し、明褐色固体として表題の化合物(50.2g、90%)を得た。LCMS(方法A)RT=5.58分、[M+H]<sup>+</sup>=457。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz)8.05(1H、s)、7.58(1H、dd、J=10.69、1.92Hz)、7.43(1H、s)、7.39(1H

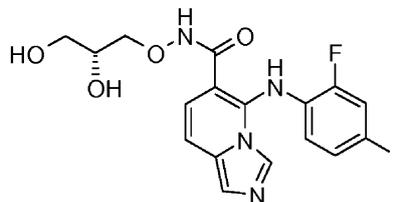
40

50

、d、 $J = 9.33 \text{ Hz}$ ）、 $7.31 - 7.28$  (1H、m)、 $6.89$  (1H、d、 $J = 9.31 \text{ Hz}$ )、 $6.34$  (1H、t、 $J = 8.68 \text{ Hz}$ )、 $4.64$  (1H、s)、 $3.64$  (2H、t、 $J = 4.78 \text{ Hz}$ )、 $3.46$  (2H、m)。

【0331】

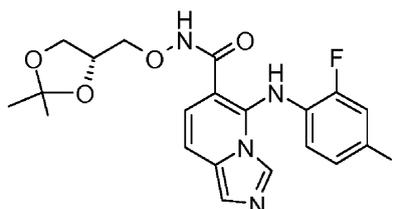
実施例6：5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((R)-2、3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-アミド



10

【0332】

ステップ1：5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((S)-2、2-ジメチル-[1,3]ジオキシラン-4-イルメトキシ)-アミド



20

【0333】

THF (4.1 mL) 中の5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(326 mg、0.82 mmol)の溶液に、O-((R)-2、2-ジメチル-[1,3]ジオキシラン-4-イルメチル)-ヒドロキシ1アミン(362 mg、2.46 mmol)、DIPEA (1.26 mL、7.4 mmol)、HOBt (327 mg、2.46 mmol) 及びEDCI (471 mg、2.46 mmol) を添加し、混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで水、次いで食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から10%のジクロロメタン中メタノール)で精製し、淡黄色固体として、表題の化合物(364 mg、84%)を得た。LCMS (方法B) RT = 2.58分、 $[M+H]^+ = 527$ 。

30

【0334】

ステップ2：5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((R)-2、3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-アミド

【0335】

メタノール(0.5 mL)及びジクロロメタン(0.5 mL)中の5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((S)-2、2-ジメチル-[1,3]ジオキシラン-4-イルメトキシ)-アミド(364 mg、0.7 mmol)の溶液を、SCX-2カートリッジの上に乗せた。カートリッジをメタノールでフラッシュし、所望の生成物を2Mのメタノール中のアンモニア溶液で溶出した。適切な画分を集め、減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンで共沸した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から10%のジクロロメタン中メタノール)、次いで分取HPLC(Gemini 5マイクロンC6-フェニル250 x 21.20 mmカラム、溶媒のリットル毎の20 mmolのEt<sub>3</sub>Nグラジエントアセトニトリル/水、5から98%、ランプ時間25分)で精製し、淡黄色固体として、表題の化合物(77.6 mg、23%)を得た。LCMS (方法A) RT = 5.13分、 $[M+H]^+ = 487$ 。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.01 (1H、s)、7.5

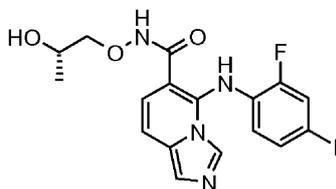
40

50

8 (1H, dd,  $J = 10.68, 1.92$  Hz), 7.42 (1H, s), 7.38 (1H, d,  $J = 9.34$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.43, 1.82$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 9.32$  Hz), 6.32 (1H, t,  $J = 8.68$  Hz), 3.72-3.67 (1H, m), 3.60-3.51 (2H, m), 3.30 (2H, d,  $J = 4.94$  Hz)。

【0336】

実施例7：5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-アミド



10

【0337】

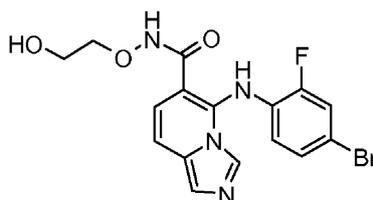
THF (1.7 mL) 中の5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(130 mg, 0.33 mmol)の溶液に、(S)-1-アミノオキシ-プロパン-2-オール塩酸塩(84 mg, 0.66 mmol)、DIPEA (0.23 mL, 1.32 mmol)、HOBT (88 mg, 0.66 mmol)及びEDCI (126 mg, 0.66 mmol)を添加した。室温で18時間攪拌後、更に、(S)-1-アミノオキシ-プロパン-2-オール塩酸塩(84 mg, 0.66 mmol)、DIPEA (0.23 mL, 1.32 mmol)、HOBT (88 mg, 0.66 mmol)及びEDCI (126 mg, 0.66 mmol)及びTHF (1.7 mL)を添加した。反応混合物を室温で更に5時間攪拌した。反応混合物をIsolute (登録商標) SCX-2カートリッジに乗せた。カートリッジを次いでメタノールで洗浄し、所望の化合物をメタノール中2Mのアンモニア溶液を使用して溶出した。適切な画分を集め、減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタンで共沸した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0から10%、ジクロロメタン中メタノール)にかけ、黄色固体として表題の化合物(17 mg, 11%)を得た。LCMS (方法A) RT = 6.01分、 $[M+H]^+ = 471$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 8.07 (1H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 10.71, 1.92$  Hz), 7.43 (1H, s), 7.38 (1H, d,  $J = 9.31$  Hz), 7.31-7.28 (1H, m), 6.89 (1H, d,  $J = 9.31$  Hz), 6.35 (1H, t,  $J = 8.68$  Hz), 3.69-3.60 (1H, m), 3.45-3.38 (2H, m), 0.96 (3H, d,  $J = 6.35$  Hz)。

20

30

【0338】

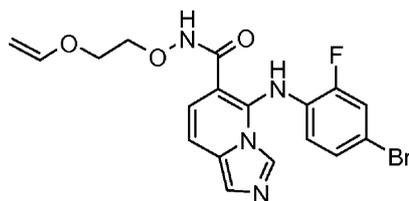
実施例8：5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド



40

【0339】

ステップ1：5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシエトキシ)-アミド



## 【0340】

DMF (44 mL) 中の 5-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (2.0 g、5.7 mmol) 及び O-(2-ビニルオキシエチル)-ヒドロキシ1アミン (0.71 g、6.8 mmol) の溶液に、EDCI 塩酸塩 (1.42 g、7.41 mmol)、HOBT (1.0 g、7.41 mmol) 及び DIPEA (0.97 mL、5.69 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、真空で濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル：酢酸エチルの1：1 (30 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (30 mL) を添加した。得られた混合物を沈殿が形成するまで超音波にかけた。沈殿を濾過して回収し、ジエチルエーテル：酢酸エチルの1：1で洗浄し、黄褐色固体として表題の化合物 (1.33 g、53%) を得た。LCMS (方法B) RT = 2.78分、 $[M+H]^+ = 435/437$ 。

10

## 【0341】

ステップ2：5-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミド

20

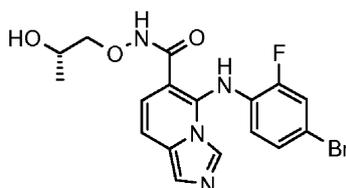
## 【0342】

メタノール (40 mL) 中の 5-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (2-ビニルオキシエトキシ)-アミド (1.33 g、3.05 mmol) の懸濁液に、塩酸水溶液 (6.7 mL、1 M、6.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空で濃縮しメタノールを除いた。得られた残渣をジエチルエーテル：酢酸エチルの1：1 (30 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (30 mL) を添加した。得られた混合物を、沈殿が形成するまで超音波にかけ、沈殿を濾過して回収し、水次いでジエチルエーテルで洗浄し、黄色固体として表題の化合物 (1.12 g、90%) を得た。LCMS (方法A) RT = 5.22分、 $[M+H]^+ = 409/411$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ 、400 MHz) 9.20 (1H、s)、8.07 (1H、s)、7.51 (1H、dd、 $J = 10.86$ 、 $2.22$  Hz)、7.44 (1H、s)、7.40 (1H、d、 $J = 9.33$  Hz)、7.16 (1H、ddd、 $J = 8.61$ 、 $2.20$ 、 $1.07$  Hz)、6.89 (1H、d、 $J = 9.31$  Hz)、6.50 (1H、t、 $J = 8.84$  Hz)、4.63 (1H、s)、3.65 (2H、t、 $J = 4.79$  Hz)、3.46 (3H、s)。

30

## 【0343】

実施例9：5-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 ((S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-アミド



40

## 【0344】

ジオキサン (3.9 mL) 中の 5-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (271 mg、0.77 mmol) の溶液に、HOBT (306 mg、2.3 mmol) 及び EDCI (442 mg、2.3 mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで (S)-1-アミノオキシ-プロパン-2-オール塩酸塩 (294 mg、2.3 mmol) 及び DIPEA (1.2 mL、6.

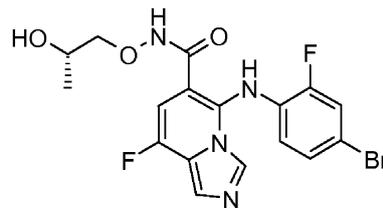
50

9 mmol) を添加し、混合物を次いで室温で 60 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで水及び食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント 0 から 100% のジクロロメタン中酢酸エチル、次いでグラジエント 0 から 10% のジクロロメタン中メタノール) で精製し、緑/黄色固体として、表題の化合物 (80 mg、25%) を得た。LCMS (方法 A) RT = 5.71 分、[M+H]<sup>+</sup> = 423/425。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.10 (1H, s)、7.51 (1H, dd, J = 10.87、2.22 Hz)、7.43 (1H, s)、7.39 (1H, d, J = 9.31 Hz)、7.18-7.14 (1H, m)、6.88 (1H, d, J = 9.31 Hz)、6.51 (1H, t, J = 8.85 Hz)、4.69 (1H, s)、3.68-3.59 (1H, m)、3.42 (2H, d, J = 5.81 Hz)、0.95 (3H, d, J = 6.35 Hz)。

10

## 【0345】

実施例 10 : 5-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-8-フルオロ-イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 ((S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-アミド



20

## 【0346】

IMS (10 mL) 中の 5-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-8-フルオロ-イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル (351 mg、0.92 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (1.0 mL、1 M 水溶液、1.0 mmol) を添加した。反応混合物を 65 で 1 時間加熱し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣をトルエンで共沸し、次いでジオキサン中に懸濁した。EDCI (353 mg、1.84 mmol) 及び HOBt (248 mg、1.84 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 分間攪拌した。(S)-1-アミノオキシ-プロパン-2-オール塩酸塩 (235 mg、1.84 mmol) 及び DIPEA (0.63 mL、3.68 mmol) を添加し、得られた混合物を 18 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに取り、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで水及び食塩水で洗浄した。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント 0% から 10% のジクロロメタン中メタノール) につけ、淡黄色固体 (124 mg) を得、これを更に分取 HPLC (Gemini 5 ミクロン C18 250 x 21.20 mm カラム、0.1% のギ酸、グラジエント アセトニトリル/水、5 から 85%、ランプ時間 15 分) で精製し、灰白色固体として、表題の化合物 (70 mg、17%) を得た。LCMS (方法 A) RT = 7.83 分、[M+H]<sup>+</sup> = 441/443。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 9.45 (1H, s)、8.99 (1H, s)、7.76 (1H, d, J = 2.95 Hz)、7.59 (1H, s)、7.29 (1H, dd, J = 10.10、2.16 Hz)、7.12 (1H, d, J = 8.52 Hz)、6.50 (1H, d, J = 10.18 Hz)、6.41 (1H, t, J = 8.54 Hz)、4.03 (1H, t, J = 7.52 Hz)、3.94 (1H, d, J = 11.57 Hz)、3.70 (1H, t, J = 10.24 Hz)、1.14 (3H, d, J = 6.46 Hz)。

30

40

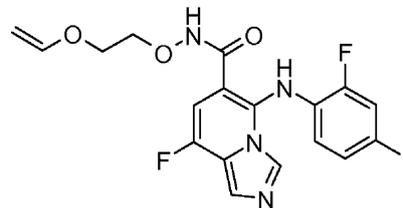
## 【0347】

実施例 11 : 8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド



## 【0348】

ステップ1：8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド



10

## 【0349】

8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(0.20g、0.48mmol)、O-(2-ビニルオキシエチル)-ヒドロキシ1アミン(55mg、0.53mmol)、EDCI(102mg、0.53mmol)、HOBt(72mg、0.53mmol)及びDIPEA(90μL、0.53mmol)をDMF(10mL)中に溶解し、反応混合物を室温で16時間攪拌し、真空で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(10mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(10mL)で洗浄し、水相を酢酸エチル(2×10mL)で2回抽出した。集めた有機相を食塩水(20mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、グラジエント0-10%DCM中メタノール)にかけ、淡黄色固体として表題の化合物(200mg、83%)を得た。LCMS(方法B)RT=3.41分、[M+H]<sup>+</sup>=501。

20

## 【0350】

ステップ2：8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

30

## 【0351】

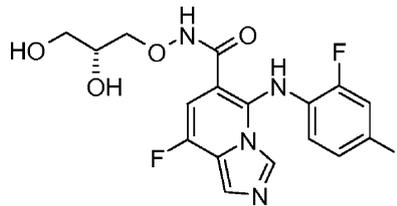
メタノール(1mL)中の8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド(200mg、0.39mmol)の溶液をSCX-2カラムに乗せた。カラムをメタノール(10mL)で洗浄し、次いで生成物をメタノール中アンモニア(20mL、2M)で溶出し、適切な画分を真空中で濃縮した。得られた残渣を逆相分取HPLC(10-90%アセトニトリル/水0.1%ギ酸、Phenomenex gemini PhC6、5ミクロン、250×20mm)にかけた。得られた生成物を酢酸エチル(5mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(10mL)で洗浄した。水相を酢酸エチル(2×10mL)で2回抽出し、集めた有機相を、食塩水(20mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空で濃縮して、白色固体として表題の化合物(88mg、39%)を得た。LCMS(方法A)RT=7.71分、[M+H]<sup>+</sup>=475。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 8.20(1H、s)、7.60(1H、s)、7.57(1H、dd、J=10.73、1.96Hz)、7.26(1H、dd、J=8.43、1.82Hz)、6.82(1H、d、J=11.14Hz)、6.30(1H、t、J=8.71Hz)、3.65(2H、t、J=4.77Hz)、3.45(2H、t、J=4.68Hz)。

40

## 【0352】

実施例12：8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-アミド

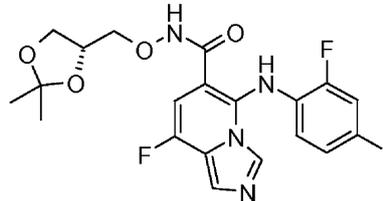
50



## 【0353】

ステップ1：8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキシラン-4-イルメトキシ)-アミド

10



## 【0354】

8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(235 mg、0.57 mmol)、O-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキシラン-4-イルメチル)-ヒドロキシ1アミン(92 mg、0.62 mmol)、EDCI(120 mg、0.62 mmol)、HOBt(84 mg、0.62 mmol)及びDIPEA(0.1 mL、0.62 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、反応混合物を室温で72時間攪拌し、真空で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(10 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(10 mL)で洗浄し、水相を酢酸エチル(2 x 10 mL)で2回抽出した。集めた有機相を、食塩水(20 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、グラジエント0-10%DCM中メタノール)にかけ淡黄色固体として表題の化合物(298 mg、97%)を得た。LCMS(方法B)RT = 3.44分、[M+H]<sup>+</sup> = 545。

20

## 【0355】

ステップ2：8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-アミド

30

## 【0356】

メタノール(5 mL)中の8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキシラン-4-イルメトキシ)-アミド(298 mg、0.55 mmol)の溶液に、ジオキサン(2 mL、4 N、8.0 mmol)中の塩酸を添加した。反応混合物を室温で1時間蒸発皿、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(5 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(10 mL)で洗浄し、水相を酢酸エチル(2 x 5 mL)で2回抽出した。集めた有機相を、食塩水(10 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた残渣を逆相分取HPLC(10から90%アセトニトリル/水0.1%ギ酸、Phenomenex Gemini Ph C6、5ミクロン、250 x 20 mm)にかけた。得られた残渣を酢酸エチル(5 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(10 mL)で洗浄し、水相を酢酸エチル(2 x 10 mL)で2回抽出した。集めた有機相を、食塩水(20 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空中で濃縮し白色固体として表題の化合物(83 mg、30%)を得た。LCMS(方法A)RT = 7.11分、[M+H]<sup>+</sup> = 505。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 11.63(1H, s)、8.97(1H, s)、8.22(1H, d, J = 3.06 Hz)、7.61(1H, s)、7.57(1H, dd, J = 10.74, 1.93 Hz)、7.26(1H, d, J = 8.50 Hz)、6.82(1H, d, J = 11.09 Hz)、6.32

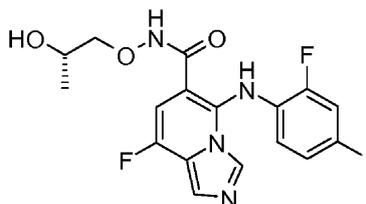
40

50

(1 H、t、 $J = 8.74 \text{ Hz}$ )、3.72-3.65 (1 H、m)、3.59-3.50 (2 H、m)、3.29 (2 H、m)。

【0357】

実施例13：8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-アミド



10

【0358】

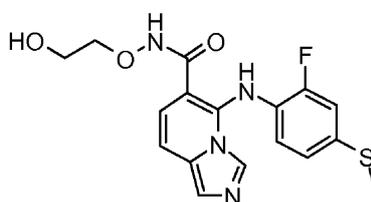
THF (1 mL) 中の8-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(100 mg、0.23 mmol)、HATU (130 mg、0.34 mmol)、DIPEA (0.06 mL、0.34 mmol) 及び((S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-アミド塩酸塩(44 mg、0.34 mmol)の懸濁液を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル(5 mL)と1 MのHClの間で分離し、有機相を単離し、飽和NaHCO<sub>3</sub>(2 x 5 mL)水溶液及び食塩水(2 x 5 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣を逆相分取HPLC(Gemini 5 ミクロン C18 250 x 21.20 mm カラム、0.1%ギ酸、グラジエントアセトニトリル/水、5から98%、ランプ時間20分)にかけ黄色固体として表題の化合物(13 mg、8%)を得た。LCMS(方法A)RT = 8.13分、[M+H]<sup>+</sup> = 489。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 11.51(1 H、ブロード)、8.95(1 H、ブロード)、8.25(1 H、s)、7.60(1 H、s)、7.55(1 H、d、 $J = 10.7 \text{ Hz}$ )、7.27(1 H、d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ )、6.82(1 H、d、 $J = 11.1 \text{ Hz}$ )、6.32(1 H、t、 $J = 8.8 \text{ Hz}$ )、4.66(1 H、ブロード)、3.64(1 H、m)、3.43(2 H、d、 $J = 5.8 \text{ Hz}$ )、0.94(3 H、d、 $J = 6.3 \text{ Hz}$ )。

20

【0359】

実施例14：5-(2-フルオロ-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

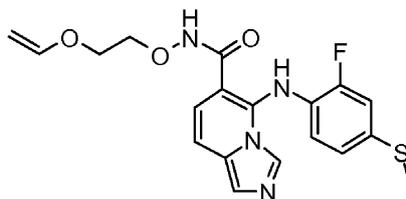
30



【0360】

ステップ1：5-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド

40



【0361】

DMF (5 mL) 中の5-(2-フルオロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(400 mg、1.26 mmol)、O-(2-ビニルオキシエチル)-ヒドロキシ1アミン(260 mg、2.52 mmol)及びHO

50

Bt (221 mg、1.64 mmol) の混合物に、EDCI 塩酸塩 (312 mg、1.64 mmol) 及び DIPEA (0.285 mL、1.64 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 時間攪拌した。生成物を酢酸エチルと NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液の間で分離した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮し表題の化合物 (263 mg、52%) を得た。LCMS (方法 B) RT = 2.64 分、[M+H]<sup>+</sup> = 403。

【0362】

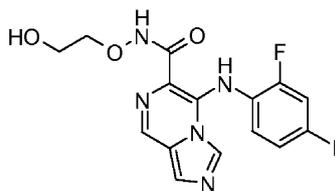
ステップ 2 : 5-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

【0363】

メタノール (10 mL) 中の 5-(2-フルオロ-4-メタンシルホニル-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド (263 mg、0.65 mmol) の溶液に、1M の塩酸 (1 mL、1 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチルと NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液の間で分離した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで碎き、濾過によって回収した固体をフラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント 0-10% DCM 中メタノール) にかき、黄褐色固体の表題の化合物 (123 mg、50%) を得た。LCMS (方法 A) RT = 5.15 分、[M+H]<sup>+</sup> = 377。<sup>1</sup>H NMR (DM SO-d<sub>6</sub>、400 MHz) 11.54 (1H, s)、9.39 (1H, s)、7.93 (1H, s)、7.39 (1H, s)、7.32 (1H, d, J = 9.36 Hz)、7.16 (1H, dd, J = 11.86、2.13 Hz)、6.93-6.88 (2H, m)、6.57 (1H, t, J = 8.65 Hz)、4.62 (1H, s)、3.66 (2H, t, J = 4.85 Hz)、3.45 (2H, t, J = 4.77 Hz)、2.40 (3H, s)。

【0364】

実施例 15 : 5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド



【0365】

ステップ 1 : 5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸



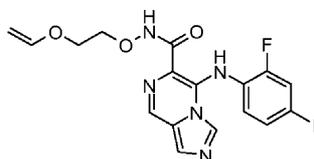
【0366】

無水 1、2-ジクロロエタン (2.5 mL) 中の 5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル (140 mg、0.34 mmol) の溶液に、トリメチルヒドロオキシルズ (215 mg、1.19 mmol、3.5 等量) を添加した。反応混合物を 85 °C で 1 時間加熱し、室温まで冷却した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗残渣を酢酸エチルで希釈した。有機相を 1N の HCl (3x)、水及び食塩水で洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。ジクロロメタン-エーテル-ヘキサンから再結晶し、黄色固体として表題の化合物 (13

2.1 mg、97.7%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (MeOD、400 MHz) ppm 8.76 (s、1H)、7.92 (s、1H)、7.86 (s、1H)、7.64 (dd、J = 10.13、1.84 Hz、1H)、7.55-7.50 (m、1H)、6.72 (t、J = 8.49 Hz、1H)；LCMS (method D1)：LCMS (方法D1) RT = 0.77分、[M+H]<sup>+</sup> = 399。

【0367】

ステップ2：5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド



10

【0368】

無水DMF(4.2 mL)中の5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(110 mg、0.28 mmol)、O-(2-ビニルオキシ-エチル)-ヒドロキシルアミン(45.6 mg、0.44 mmol、1.6等量)、HATU(157.6 mg、0.41 mmol、1.5等量)、及びDIPEA(96.0 mL、0.55 mmol、2.0等量)の混合物を、N<sub>2</sub>下、室温において、18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、次いで水及び食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0-15%ジクロロメタン中メタノール)にかけ、黄色固体の所望の生成物(24 mg、18%)を得た。LCMS(方法D1)RT = 1.00分、[M+H]<sup>+</sup> = 484。

20

【0369】

ステップ3：5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

【0370】

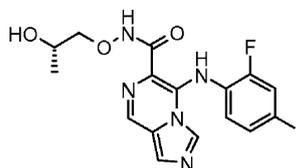
メタノール(0.5 mL)及びジクロロメタン(1.0 mL)中の5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド(24.0 mg、0.05 mmol)の溶液に、4Mの1、4-ジオキサン中のHCl(30 mL、0.1 mmol、2.5等量)を添加し、反応を室温において、N<sub>2</sub>下、2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルに注いだ。有機相を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0-25%ジクロロメタン中メタノール)にかけ、黄色固体の表題の化合物(11.6 mg、51%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (MeOD、400 MHz) ppm 8.74 (s、1H)、7.87 (s、1H)、7.84 (s、1H)、7.62 (dd、J = 10.20、1.82 Hz、1H)、7.48 (d、J = 8.41 Hz、1H)、6.61 (t、J = 8.53 Hz、1H)、4.05 (t、J = 4.80 Hz、2H)、3.78 (t、J = 4.80 Hz、2H)；LCMS (方法E1) RT = 4.33分、[M+H]<sup>+</sup> = 458。

30

40

【0371】

実施例16：5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-アミド



50

## 【0372】

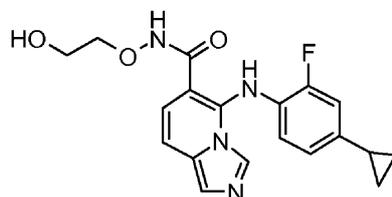
無水DMF (1.0 mL) 中の5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (85 mg, 0.21 mmol) の溶液に (S)-1-アミノオキシ-プロパン-2-オール塩酸塩 (32.7 mg, 0.26 mmol, 1.2 等量)、DIPEA (0.13 mL, 0.77 mmol, 3.6 等量)、HOBt (36.0 mg, 0.26 mmol, 1.2 等量) 及びEDCI (51.2 mg, 0.26 mmol, 1.2 等量) を添加し、反応混合物を、N<sub>2</sub> 下、室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルに注ぎ、有機相を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、50%食塩水及び食塩水で洗浄した。有機相を単離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント0-40%酢酸エチル中メタノール) にかき、オイルを得た。ジクロロメタン-エーテル-ヘキサンから再結晶して、黄色固体として表題の化合物 (10.7 mg, 10.6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz) ppm 8.76 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.64 (dd, J = 10.13, 1.84 Hz, 1H)、7.55-7.50 (m, 1H)、6.72 (t, J = 8.49 Hz, 1H); LCMS (方法E1) RT = 5.14分、[M+H]<sup>+</sup> = 472。

10

## 【0373】

実施例17: 5-(4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

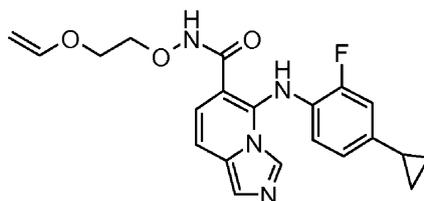
20



## 【0374】

ステップ1: 5-(4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド

30



## 【0375】

DMF (5 mL) 中の5-(4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (400 mg, 1.29 mmol)、O-(2-ビニルオキシエチル)-ヒドロキシ1アミン (265 mg, 2.57 mmol) 及びHOBt (225 mg, 1.67 mmol) の混合物に、EDCI塩酸塩 (320 mg, 1.67 mmol)、及びDIPEA (0.290 mL, 1.67 mmol) を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。生成物を酢酸エチルとNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液の間で分離し、有機相を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント0-35%シクロヘキサン中酢酸エチル) にかき、表題の化合物 (270 mg, 53%) を得た。LCMS (方法B) RT = 2.79分、[M+H]<sup>+</sup> = 397。

40

## 【0376】

ステップ2: 5-(4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

## 【0377】

メタノール (10 mL) 中の5-(4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニルアミノ)-

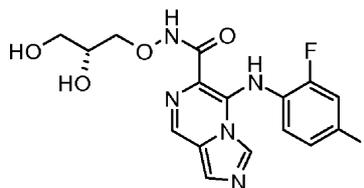
50

イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (2-ビニルオキシ-エトキシ)-アミド (270 mg, 0.681 mmol) の溶液に、1 M の塩酸 (2 mL, 2 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除き、次いで炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣をTBMEで碎き、濾過して固体を回収し、灰白色固体として表題の化合物 (103 mg, 41%) を得た。LCMS (方法A) RT = 5.68分、[M+H]<sup>+</sup> = 371。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 7.81 (1H, s)、7.37-7.34 (1H, m)、7.27 (1H, d, J = 9.37 Hz)、6.95 (1H, d, J = 9.34 Hz)、6.91 (1H, dd, J = 12.49, 1.92 Hz)、6.75 (1H, dd, J = 8.27, 1.96 Hz)、6.56-6.46 (1H, m)、3.71-3.65 (2H, m)、3.48-3.43 (2H, m)、1.89-1.80 (1H, m)、0.91-0.85 (2H, m)、0.65-0.57 (2H, m)。

10

【0378】

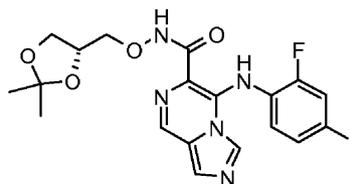
実施例18: (R)-N-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド



20

【0379】

ステップ1: (R)-N-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキシラン-4-イル)メトキシ)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド



30

【0380】

無水DMF (2.5 mL) 中の5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (100.0 mg, 0.25 mmol) の溶液に、順番に、(R)-O-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキシラン-4-イル)メチル)ヒドロキシ1アミン (40.7 mg, 0.28 mmol, 1.1等量)、HOBt (37.3 mg, 0.27 mmol, 1.1等量)、EDCI (53.0 mg, 0.27 mmol, 1.1等量)、及びN-メチルmorpholine (0.1 mL, 0.91 mmol, 3.6 mmol) を添加した。反応混合物を、N<sub>2</sub>下、室温で3日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水及び食塩水で洗淨した。有機相を単離し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Si-PPC、グラジエント80%から100%ヘキサン中酢酸エチル、次いでグラジエント0から20%酢酸エチル中メタノール) にかき、黄色固体の表題の化合物 (72.6 mg, 54.8%) を得た。LCMS (方法D1) RT = 0.97分、[M+H]<sup>+</sup> = 528。

40

【0381】

ステップ2: (R)-N-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

【0382】

無水メタノール (1.6 mL) 中の (R)-N-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキシ

50

ラン-4-イル)メトキシ)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド(69.5 mg、0.13 mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン中の4 MのHCl(0.13 mL、0.5 mmol、4.0 等量)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌した。固体の硫酸ナトリウム(200 mg)を次いで添加した。反応混合物をシリカに吸着させ、次いでフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0から40%ジクロロメタン中メタノール)にかけ、黄色固体の表題の化合物(43.2 mg、67.3%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz) ppm 11.90(s, 1H)、10.30(s, 1H)、8.82(s, 1H)、7.95(s, 1H)、7.91(s, 1H)、7.74(d, J = 9.6 Hz, 1H)、7.44(d, 8.4 Hz, 1H)、6.60(t, J = 8.4 Hz、1H)、4.86(d, J = 4.4 Hz, 1H)、4.55(ブロードs, 1H)、3.99-3.91(m, 1H)、3.79-3.69(m, 2H)、3.39(ブロードs、2H); LCMS(方法E2) RT = 8.40分、[M+H]<sup>+</sup> = 488。

10

## 【0383】

実施例19: N-エトキシ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド



20

## 【0384】

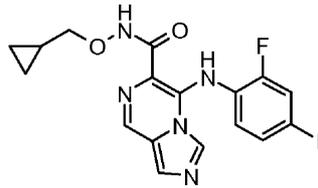
無水THF(9.4 mL)中の5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(165.0 mg、0.40 mmol)及びO-エチルヒドロキシ1アミン塩酸塩(78.1 mg、0.80 mmol、2.0 等量)の溶液に、0 において、リチウムヘキサメチルジシラジド(THF中1 M、1.2 mL、1.2 mmol、3.0 等量)を添加した。室温で16時間攪拌した後、更にO-エチルヒドロキシ1アミン塩酸塩(234.3 mg、2.40 mmol、3.0 等量)及びリチウムヘキサメチルジシラジド(THF中1 M、3.6 mL、3.6 mmol、9.0 等量)を0 で添加し、反応混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を次いで炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(5 mL)でクエンチし、酢酸エチル(50 mL)で希釈した。有機相を単離し、水及び食塩水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント45%から100%ヘキサン中酢酸エチル、次いでグラジエント0から15%酢酸エチル中メタノール)にかけ、オイルを得た。DCM-エーテル-ヘキサンから再結晶して、黄色固体の表題の化合物(33.7 mg、19.1%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、400 MHz) ppm 11.86(s, 1H)、10.38(s, 1H)、8.82(s, 1H)、7.94(s, 1H)、7.92(s, 1H)、7.73(d, J = 10.4 Hz, 1H)、7.44(d, 8.4 Hz, 1H)、6.57(t, J = 8.4 Hz, 1H)、3.90(q, J = 7.2 Hz, 2H)、1.18(t, J = 6.8 Hz, 3H); LCMS(方法D2) RT = 1.24分、[M+H]<sup>+</sup> = 442。

30

40

## 【0385】

実施例20: N-(シクロプロピルメトキシ)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

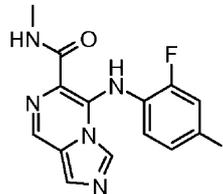


## 【0386】

表題の化合物は、N-エトキシ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ  
[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミドと類似の様式で、O-(シクロプロピルメチル)  
)-ヒドロキシ1アミン塩酸塩を開始物質として用いて調製した。<sup>1</sup>H NMR (DMS  
O-d<sub>6</sub>, 400 MHz) ppm 11.82 (s, 1H)、10.36 (s, 1H)、8  
10  
.82 (s, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.73 (dd、  
J = 10.4 Hz、1.8 Hz、1H)、7.44 (d、8.4 Hz、1H)、6.58  
(t、J = 8.4 Hz、1H)、3.67 (d、J = 7.2 Hz、2H)、1.12 to  
1.01 (m、1H)、0.54-0.48 (m、2H)、0.28-0.23 (m、2H)  
) ; LCMS (方法D2) RT = 1.33分、[M+H]<sup>+</sup> = 468。

## 【0387】

実施例21 : 5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-メチルイミダゾ  
a ]ピリジン-6-カルボキサミド

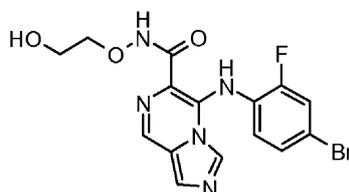


## 【0388】

無水メタノール(0.5 mL)中の5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イ  
ミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(108 mg、0.26 mm  
ol)の溶液に、THF(1.3 mL、2.6 mmol、10等量)中の2Mのメチルア  
ミンを添加し、反応混合物を、N<sub>2</sub>下、3日間、室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチ  
ル(50 mL)で希釈した。有機相を水及び食塩水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、  
濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣を逆相分取HPLC [Gemini-NX(1  
30  
00 x 30 mm、10ミクロン)、水/アセトニトリル中0.1% FA、5から85%、  
ランプ時間10分、流速60 mL/分]にかけ白色固体として表題の化合物(48.3 m  
g、44.8%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) ppm 10.  
89 (s、1H)、8.95 to 8.91 (m、1H)、8.86 (s、1H)、7.9  
2 (s、1H)、7.88 (s、1H)、7.76 (dd、J = 8.4 Hz、1.2 Hz  
、1H)、7.44 (d、J = 6.8 Hz、1H)、6.51 (t、J = 6.8 Hz、1  
H)、2.81 (d、4.0 Hz、3H) ; LCMS (方法E2) RT = 12.23分、  
40  
[M+H]<sup>+</sup> = 412。

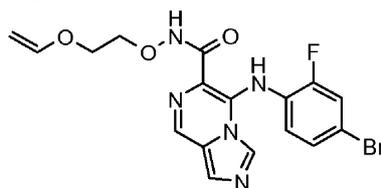
## 【0389】

実施例22 : 5-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキ  
シ)イミダゾ [1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド



## 【0390】

ステップ1：5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2-(ビニルオキシ)エトキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド



【0391】

無水THF(7.5mL)中の5-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(150mg、0.41mmol)及びO-(2-ビニルオキシ-エチル)ヒドロキシ1アミン(127mg、1.23mmol、3.0等量)の攪拌溶液に、0において、リチウムヘキサメチルジシラジド(THF中1M、1.2mL、1.23mmol、3.0等量)を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。1時間後、反応混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機相を単離し、水及び食塩水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から5%ジクロロメタン中メタノール)にかけ、オイルを得た。DCM-エーテル-ヘキサンから再結晶して、オレンジ色の固体の所望の生成物(160.2mg、89.4%)を得た。LCMS(方法C)RT=2.53分、[M+H]<sup>+</sup>=437/439。

10

20

【0392】

ステップ2：5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

【0393】

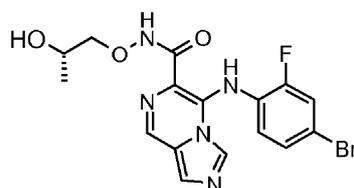
メタノール(4.5mL)及びジクロロメタン(8.9mL)中の5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2-(ビニルオキシ)エトキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド(150mg、0.34mmol)の溶液に、1、4-ジオキサン中の4Mの塩酸(0.13mL、0.5mmol、1.5等量)を添加し、反応混合物を室温で、N<sub>2</sub>下1時間攪拌した。固体の硫酸ナトリウム(50mg)を反応混合物に添加した。反応混合物をシリカに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から5%ジクロロメタン中メタノール)にかけ、白色固体の表題の化合物(112.1mg、79.5%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz)ppm 11.85(ブロードs、1H)、10.32(ブロードs、1H)、8.83(s、1H)、7.97(s、1H)、7.92(s、1H)、7.64(dd、J=10.4Hz、2.6Hz、1H)、7.30(d、J=8.8Hz、1H)、6.77(t、J=8.8Hz、1H)、4.68(t、J=5.6Hz、1H)、3.89(t、4.8Hz、2H)、3.59(q、J=5.4Hz、2H)；LCMS(方法D1)RT=0.786分、[M+H]<sup>+</sup>=410/412。

30

【0394】

実施例23：(S)-5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

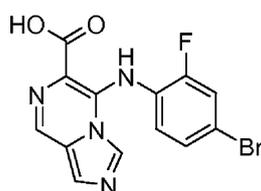
40



【0395】

ステップ1：5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸

50



## 【0396】

所望の化合物は、5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸と類似の様式で、5-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルを開始物質として用いて調製した。LCMS(方法D1)RT=0.713分、 $[M+H]^+ = 351/353$ 。

10

## 【0397】

ステップ2:(S)-5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

## 【0398】

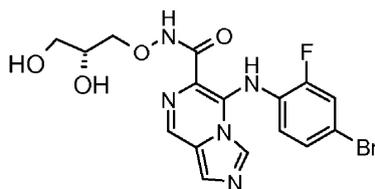
無水DMF(1.5mL)中の5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]-ピリジン-6-カルボン酸(100mg、0.28mmol)の溶液に、順番に、(S)-1-アミノオキシ-プロパン-2-オール塩酸塩(37.4mg、0.29mmol、1.03等量)、HOBt(40.4mg、0.30mmol、1.05等量)、EDCI(57.3mg、0.30mmol、1.05等量)、及び4-メチルモルフォリン(0.15mL、1.36mmol、4.8等量)を添加した。反応混合物をN<sub>2</sub>下室温で7時間攪拌し、次いで、エーテル(25mL)及び酢酸エチル(25mL)で希釈した。有機相を単離し、水及び食塩水で洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過及び真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー(Si-PPC、グラジエント0%から40%酢酸エチル中メタノール)にかけ、オイルを得た。DCM-エーテル-ヘキサンから再結晶して、白色固体の所望の生成物(30.3mg、25.0%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、400MHz)ppm11.88(ブロードs、1H)、10.29(ブロードs、1H)、8.82(s、1H)、7.98(s、1H)、7.92(s、1H)、7.65(dd、J=10.6Hz、2.2Hz、1H)、7.30(d、J=8.6Hz、1H)、6.78(t、J=8.4Hz、1H)、4.80(d、J=4.0Hz、1H)、3.90-3.81(m、1H)、3.75-3.62(m、2H)、1.05(d、J=6.4Hz、3H);LCMS(方法D2)RT=1.516分、 $[M+H]^+ = 424/426$ 。

20

30

## 【0399】

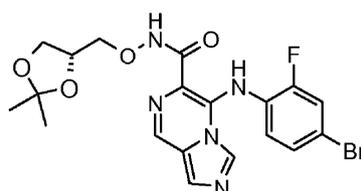
実施例24:(R)-5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド



40

## 【0400】

ステップ1:(R)-5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキシラン-4-イル)メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド



## 【0401】

所望の化合物は、5-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2-(ビニルオキシ)エトキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミドと類似の様式で、(R)-O-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキシラン-4-イル)メチルヒドロキシ1

10

アミンを開始物質として用いて調製した。LCMS(方法D1)RT=0.954分、[M+H]<sup>+</sup>=480/482。

## 【0402】

ステップ2: 5-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

## 【0403】

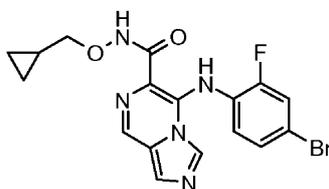
所望の化合物は、5-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミドと類似の様式で、(R)-5-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキシラン-4-イル)メトキシイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミドを開始物質として用いて調製した。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)ppm 11.90(ブロードs, 1H)、10.38(ブロードs, 1H)、8.81(s, 1H)、7.96(s, 1H)、7.91(s, 1H)、7.65(d, J=10.4Hz, 1H)、7.30(d, J=8.4Hz, 1H)、6.77(t, J=8.8Hz, 1H)、4.87(s, 1H)、4.56(ブロードs, 1H)、3.93(dd, J=9.6Hz, 3.2Hz, 1H)、3.79-3.69(m, 2H)、3.43-3.35(m, 2H); LCMS(方法D1)RT=0.724分、[M+H]<sup>+</sup>=440/442。

20

## 【0404】

実施例25: 5-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-N-(シクロプロピル-メトキシ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

30



## 【0405】

表題の化合物は、5-(4-ブromo-2-フルオロ-フェニルアミノ)-イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステルを出発物質として使用して、N-(シクロプロピルメトキシ)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミドと類似の様式で調製された。<sup>1</sup>H NMR(MeOD, 400MHz)ppm 8.74(s, 1H)、7.87(s, 1H)、7.84(s, 1H)、7.48(dd, J=10.4Hz, 3.2Hz, 1H)、7.30(d, 8.4Hz, 1H)、6.75(t, J=8.4Hz, 1H)、3.79(d, J=7.2Hz, 2H)、1.26-1.13(m, 1H)、0.62-0.55(m, 2H)、0.36 to 0.30(m, 2H); LCMS(方法D1): RT=0.985min、[M+H]<sup>+</sup>=420/422。

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
		A 6 1 P 29/00 1 0 1
		A 6 1 P 35/00

(72)発明者 ヒールド, ロバート  
イギリス国 ハーロー エセックス シーエム19 5ティーアール, フレックス メドウ,  
スパイアー グリーン センター 8/9, シー/オー アージェンタ ディスカバリー リミ  
ティッド

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

(72)発明者 ザク, マーク イー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94401, サン マテオ, 309号, エス. ノーフ  
オーク ストリート 401

(72)発明者 ヒューイット, ジョアンヌ, フランシス, メアリー  
イギリス国 エセックス シーエム19 5ティーアール, ハーロー, フレックス メドウ,  
スパイアー グリーン センター 8/9, シー/オー アージェンタ ディスカバリー リ  
ミティッド

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0049276(US, A1)  
国際公開第2006/058752(WO, A1)  
特表2007-504241(JP, A)  
特表2002-534510(JP, A)  
特表2006-525997(JP, A)  
特開2002-020386(JP, A)  
国際公開第1992/018504(WO, A1)  
特公昭55-004105(JP, B1)  
特表2007-512362(JP, A)  
特表2004-504294(JP, A)  
特表2005-526076(JP, A)  
特表2011-507888(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 471/, 487/  
A61K 31/  
REGISTRY/CAPLUS(STN)