

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5891249号
(P5891249)

(45) 発行日 平成28年3月22日 (2016. 3. 22)

(24) 登録日 平成28年2月26日 (2016. 2. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 I O 2

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 35/04 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/18 (2006. 01)

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 31/18

請求項の数 10 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-552124 (P2013-552124)
 (86) (22) 出願日 平成24年1月9日 (2012. 1. 9)
 (65) 公表番号 特表2014-509313 (P2014-509313A)
 (43) 公表日 平成26年4月17日 (2014. 4. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/000067
 (87) 国際公開番号 W02012/104007
 (87) 国際公開日 平成24年8月9日 (2012. 8. 9)
 審査請求日 平成27年1月8日 (2015. 1. 8)
 (31) 優先権主張番号 102011009961. 1
 (32) 優先日 平成23年2月1日 (2011. 2. 1)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

(74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

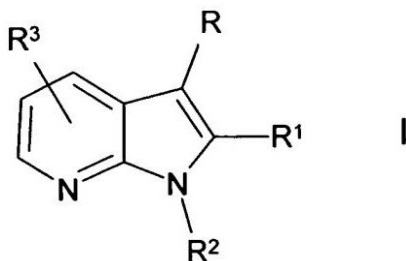
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 7-アザインドール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



式中、

R は、

インダゾール - 3 - 、 - 4 - または - 7 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 3
 - または - 5 - イル、シンノリン - 4 - 、 - 5 - または - 8 - イル、イソキノリン - 1 -
 、 - 4 - 、 - 5 - または - 6 - イル、1 H - ピロロ - [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - 、 -
 4 - または - 7 - イル、1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - 、 - 4 - または - 7
 - イル、フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - 、 - 4 - または - 7 - イル、フロ [3 , 2 -
 b] ピリジン - 3 - または - 7 - イル、2 , 6 - ナフチリジン - 1 - または - 4 - イル、

2, 7 - ナフチリジン - 4 - イル、ピリド [2, 3 - b] - ピラジン - 7 - または - 8 - イルを示し、その各々は、非置換であるかまたは R^5 により一もしくは二置換されており；

アミノキノリン - 4 - 、 - 5 - または - 8 - イルを示し；

非置換のまたは 7 位において R^5 により一置換された 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イル、あるいは 2 位において アルキル、OH、アルコキシ、 $N(R^6)_2$ により置換されていてもよい 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イルを示し、

R^1 は、H または アルキル を示し、

R^2 は、H、アルキル または アリールアルキル を示し、

R^3 は、H、アルキル、ピラゾリル (アルキルで置換されていてもよい) を示し、

R^5 は、アルキル、 $- [C(R^6)_2]_n - Ar$ 、 $- [C(R^6)_2]_n - \text{ピラゾリル}$ 、O - テトラヒドロピラニル、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $SO_2 Ar$ または $= O$ を示し、

R^6 は、H または アルキル を示し、

Ar は、非置換であるかあるいは Hal、アルキル により一、二または三置換されたフェニルを示し、

Hal は、F、Cl、Br または I を示し、

n は、0、1 または 2 を示す、

で表される化合物あるいは、その薬学的に使用可能な塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 2】

R^2 が、H、ベンジルまたは アルキル を示す、

請求項 1 に記載の化合物あるいは、その薬学的に使用可能な塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 3】

Ar が、非置換のあるいは アルキル により一または二置換されているフェニルを示す、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物あるいは、その薬学的に使用可能な塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 4】

R が、インダゾール - 3 - 、 - 4 - または - 7 - イル、イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - または - 5 - イル、シンノリン - 4 - 、 - 5 - または - 8 - イル、イソキノリン - 1 - 、 - 4 - 、 - 5 - または - 6 - イル、1H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - 、 - 4 - または - 7 - イル、1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - 、 - 4 - または - 7 - イル、フロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - 、 - 4 - または - 7 - イル、フロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - または - 7 - イル、2, 6 - ナフチリジン - 1 - または - 4 - イル、2, 7 - ナフチリジン - 4 - イル、ピリド [2, 3 - b] - ピラジン - 7 - または - 8 - イルを示し、その各々は、非置換であるかまたは R^5 により一もしくは二置換されており；

アミノキノリン - 4 - 、 - 5 - または - 8 - イルを示し；

非置換のまたは 7 位において R^5 により一置換された 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イル、あるいは 2 位において アルキル、OH、アルコキシ、 $N(R^6)_2$ により置換されていてもよい 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イルを示し、

R^1 が、H または アルキル を示し、

R^2 が、H、ベンジルまたは アルキル を示し、

R^3 が、H、アルキル または ピラゾリル (アルキルで置換されていてもよい) を示し、

R^5 が、アルキル、 $- [C(R^6)_2]_n - Ar$ 、 $- [C(R^6)_2]_n - \text{ピラゾリル}$ 、 OR^6 、O - テトラヒドロピラニル、 $N(R^6)_2$ 、 $SO_2 Ar$ または $= O$ を示し、

R^6 が、H または アルキル を示し、

Ar が、非置換であるかあるいは アルキル により一または二置換されたフェニルを示し、

n は、0、1 または 2 を示す、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物あるいは、その薬学的に使用可能な塩、互変異性体または立体異性体。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

以下の群

【表 1】

化合物 番号	名称および／または構造	
"A1"	4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)キノリン-2-イルアミン	
"A2"	3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール	10
"A3"	3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン	
"A4"	4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)シンノリン	
"A5"	2-フェニル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン	
"A6"	5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,8-ナフチリジン	20
"A7"	5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソキノリン	
"A8"	4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン	
"A9"	2-メトキシ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン	
"A10"	1-ベンゼンスルホニル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	30
"A11"	5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソキノリン-1-イルアミン	
"A12"	3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フロ[2,3-c]ピリジン	
"A13"	5-(6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソキノリン	
"A14"	1-ベンゼンスルホニル-3-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	40
"A15"	5-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソキノリン	
"A16"	1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,6-ナフチリジン	
"A17"	5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソキノリン	

【表 2】

"A18"	3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	
"A19"	1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	
"A20"	3-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	10
"A21"	2-フェニル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フロ[3,2-b]ピリジン	
"A22"	7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)フロ[3,2-b]ピリジン	
"A23"	2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フロ[3,2-b]ピリジン	20
"A24"	4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,7-ナフチリジン-1-イルアミン	
"A25"	5-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソキノリン	
"A26"	3-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	
"A27"	1-ベンゼンスルホニル-3-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	30
"A28"	1-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,6-ナフチリジン	
"A29"	3-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	
"A30"	3-(1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	40
"A31"	5-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,6-ナフチリジン-1-イルアミン	
"A32"	5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,6-ナフチリジン-1-イルアミン	

【表 3】

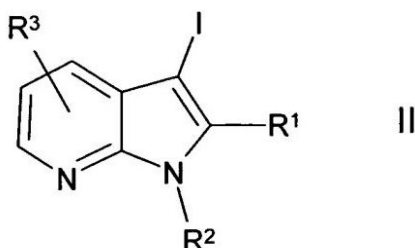
"A33"	1-メチル-3-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン
"A34"	5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロピラン -4-イルオキシ)イソキノリン
"A35"	5-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-イル]-1-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)イソキノ リン
"A36"	2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-3-イル)-フロ[3,2-b]ピリジン
"A37"	6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソキノリン
"A38"	7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-b]ピラジン
"A39"	8-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリド[2,3-b]ピラジン
"A40"	2-(2-ヒドロキシエチル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イ ル)-2H-2,7-ナフチリジン-1-オン
"A43"	5-(6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,6-ナフチリ ジン-1-アミン
"A45"	5-(2,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2,6-ナフ チリジン-1-アミン

から選択される、請求項 1 に記載の化合物あるいは、その薬学的に使用可能な塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物あるいは、その薬学的に使用可能な塩、互変異性体または立体異性体の調製方法であって、式 I I

【化 2】



式中、 R^1 および R^3 は、請求項 1 において示した意味を有し、 R^2 は、アザインドール保護基を示す、

で表される化合物を、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランと、増田反応において反応させ、中間体として生成したピナコリルボロナートを、式 I I I

$X - R$ $I \quad I \quad I$ 、
 式中、 X は、 Cl 、 Br または I を示し、
 R は、請求項1において示した意味を有する、
 で表される化合物と、
 鈴木反応においてで
 反応させること、
 および/または
 式Iで表される塩基または酸を、その塩の1種に変換すること、
 を特徴とする前記方法。

【請求項7】

10

請求項1～5のいずれか一項に記載の少なくとも1種の式Iで表される化合物および/またはその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物ならびに任意の賦形剤および/またはアジュバントを含む、医薬。

【請求項8】

腫瘍、腫瘍成長、腫瘍転移および/またはAIDSの処置に使用するための、請求項1～5のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物あるいはその薬学的に使用可能な塩、互変異性体または立体異性体、全ての比率でのそれらの混合物を含む、医薬組成物。

【請求項9】

治療的有効量の式Iで表される化合物を、1)エストロゲン受容体モジュレーター、2)アンドロゲン受容体モジュレーター、3)レチノイド受容体モジュレーター、4)細胞毒性剤、5)抗増殖剤、6)プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、7)HMG-CoA還元酵素阻害剤、8)HIVプロテアーゼ阻害剤、9)逆転写酵素阻害剤および10)さらなる血管新生阻害剤、の群からの化合物と組み合わせて投与する、腫瘍の処置に使用するための、請求項1～5のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物および/またはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体または立体異性体を含む、医薬組成物。

20

【請求項10】

治療的有効量の式Iで表される化合物を、放射線療法および、1)エストロゲン受容体モジュレーター、2)アンドロゲン受容体モジュレーター、3)レチノイド受容体モジュレーター、4)細胞毒性剤、5)抗増殖剤、6)プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、7)HMG-CoA還元酵素阻害剤、8)HIVプロテアーゼ阻害剤、9)逆転写酵素阻害剤および10)さらなる血管新生阻害剤、の群からの化合物と組み合わせて投与する、腫瘍の処置に使用するための、請求項1～5のいずれか一項に記載の式Iで表される化合物および/またはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体または立体異性体を含む、医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

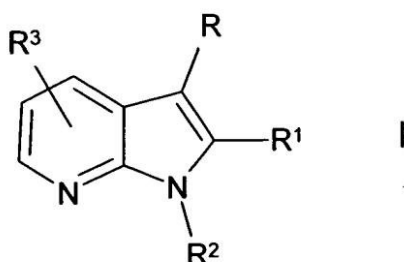
【技術分野】

【0001】

本発明は、

【化1】

40



【0002】

式中、

R は、

50

インダゾール - 3 - 、 - 4 - または - 7 - イル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 -
 - または - 5 - イル、シンノリン - 4 - 、 - 5 - または - 8 - イル、イソキノリン - 1 -
 、 - 4 - 、 - 5 - または - 6 - イル、1H - ピロロ - [3 , 2 - c] ピリジン - 3 - 、 -
 4 - または - 7 - イル、1H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - 、 - 4 - または - 7 -
 イル、フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - 、 - 4 - または - 7 - イル、フロ [3 , 2 -
 b] ピリジン - 3 - または - 7 - イル、2 , 6 - ナフチリジン - 1 - または - 4 - イル、
 2 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル、ピリド [2 , 3 - b] - ピラジン - 7 - または - 8 -
 イルを示し、その各々は、非置換であるかまたは R^5 により一もしくは二置換されており

;

アミノキノリン - 4 - 、 - 5 - または - 8 - イルを示し;

10

非置換のまたは7位において R^5 により一置換された 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル、
 あるいは2位において A、Hal、CN、 $- [C (R^6)_2]_n - Cyc$ 、 OR^6 、 $N (R^6)_2$ 、 $SO_2 A$ または $SO_2 Ar$ により置換されていてもよい 1 , 8 - ナフチリジン
 - 4 - イルを示し、

【0003】

R^1 は、H または A' を示し、

R^2 は、H、A' または $- [C (R^6)_2]_n - Ar$ を示し、

R^3 は、H、A、Hal、CN、 $- [C (R^6)_2]_n - Ar$ 、 $- [C (R^6)_2]_n - Het$ 、 $- [C (R^6)_2]_n - Cyc$ 、 OR^6 または $N (R^6)_2$ を示し、

R^5 は、A、Hal、CN、 $- [C (R^6)_2]_n - Ar$ 、 $- [C (R^6)_2]_n - Het$ 、 $- [C (R^6)_2]_n - Cyc$ 、 $OCyc$ 、 $OHet'$ 、 OR^6 、 $N (R^6)_2$ 、 $SO_2 A$ 、 $SO_2 Ar$ または = O を示し、

20

R^6 は、H または A' を示し、

【0004】

A は、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状のまたは分枝状のアルキルを示し、ここで、1
 または2個の CH_2 基は、O、N および / または S 原子によりあるいは $- CH = CH -$ 基
 により置き換えられていてもよく、さらに、1 ~ 7 個の H 原子は、F により置き換えられ
 ていてもよく、

A' は、1 ~ 4 個の C 原子を有する非分枝状のまたは分枝状のアルキルあるいは Cyc を
 示し、

30

【0005】

Cyc は、3、4、5、6 または 7 個の C 原子を有するシクロアルキルを示し、

Ar は、非置換であるかあるいは Hal、A、 $- [C (R^6)_2]_n OR^6$ 、 $N (R^6)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^6$ 、 $CON (R^6)_2$ 、 $NR^6 COA$ 、 $NR^6 SO_2 A$ 、 $COOR^6$ 、 $SO_2 N (R^6)_2$ および / または $S (O)_n A$ により一、二または三置換され
 たフェニルを示し、

Het は、非置換であるかまたは Hal、A、 $- [C (R^6)_2]_n OR^6$ 、 $N (R^6)_2$ 、 NO_2 、CN、 $COOR^6$ 、 $CON (R^6)_2$ 、 $NR^6 COA$ 、 $NR^6 SO_2 A$ 、 $COOR^6$ 、 $SO_2 NR^6$ および / または $S (O)_n A$ により一または二置換された、1 ~ 4
 個の O、N および / または S 原子を有する一もしくは二環式飽和、不飽和もしくは芳香族
 複素環を示し、

40

【0006】

Het' は、非置換であるかあるいは A および / または = O により一または二置換された
 、1または2個の N、O および / または S 原子を有する単環式飽和複素環を示し、

Hal は、F、Cl、Br または I を示し、

n は、0、1 または 2 を示す、

で表される化合物ならびに、その薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、
 すべての比率でのそれらの混合物に関する。

【背景技術】

【0007】

50

本発明は、特に、医薬の調製に使用することができるものである、価値ある特性を有する新規化合物を見出すという目的に基づいた。

【0008】

式Iで表される化合物ならびに、その塩、互変異性体および立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物が、良好な耐容性を示す一方、極めて価値ある薬理学的特性を有することが見出された。

【0009】

特に、それらは、アンタゴニストまたはアゴニストとして細胞増殖/細胞活力(vitality)阻害作用を示す。したがって、本発明の化合物は、腫瘍、腫瘍成長および/または腫瘍転移の対処および/または処置に使用することができる。

10

抗増殖作用を、増殖アッセイ/活力アッセイにより試験することができる。

【発明の概要】

【0010】

したがって、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、例えば上皮性悪性腫瘍(例えば肺、膵臓、甲状腺、膀胱または大腸)などの固形癌を含む癌、骨髄疾患(例えば骨髄性白血病)または腺腫(例えば絨毛結腸腺腫)の処置のために投与する。

【0011】

腫瘍には、さらに、肺腺癌および小細胞肺癌、膵臓および/または乳癌を含む、単球性白血病、脳、泌尿生殖器、リンパ系、胃、喉頭および肺の癌が含まれる。

化合物は、さらに、HIV-1(ヒト免疫不全ウイルス1型)により誘発される免疫不全の処置に有用である。

20

【0012】

癌様過剰増殖性疾患は、脳腫瘍、肺癌、扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、腎癌、直腸結腸癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、食道癌、婦人科癌、甲状腺癌、リンパ腫、白血病、慢性白血病および急性白血病であると見なされる。特に、癌のような細胞成長は、本発明の標的を代表する疾患である。したがって、本発明は、前記疾患の処置および/または予防における、医薬および/または医薬活性成分としての本発明の化合物に、前記疾患の処置および/または予防のための医薬品の調製のための本発明の化合物の使用に、ならびに本発明の1種または2種以上の化合物を、投与が必要な患者に投与することを含む、該疾患の処置のためのプロセスに関する。

30

【0013】

本発明の化合物が抗増殖作用を有することを示すことができる。本発明の化合物を、過剰増殖性疾患を有する患者に投与し、例えば、腫瘍成長を阻害し、リンパ増殖性疾患に関連する炎症を軽減し、組織損傷による移植片拒絶反応または神経損傷を阻害する、などをする。本発明の化合物は、予防または治療目的に好適である。本明細書において使用するように、用語「処置」を使用して、疾患の防止および先行する状態の処置の両方を指す。増殖/活力の防止を、本発明の化合物の投与により、例えば腫瘍成長を防止するために、顕著な疾患の発症の前に達成する。代替的に、化合物を、患者の臨床症状を安定化させることまたは改善することにより進行中の疾患の処置に使用する。

【0014】

40

宿主または患者は、あらゆる哺乳動物種に属し得、例えば、霊長類種、特にヒト;マウス、ラットおよびハムスターを含む、げっ歯動物;ウサギ;ウマ、ウシ、イヌ、ネコなど、である。動物モデルは、実験的調査として関心の対象であり、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する。

【0015】

本発明の化合物による処置に対する特定の細胞の感受性を、in vitro試験によって決定することができる。典型的には、種々の濃度で、活性剤に細胞死を誘発させるかまたは細胞増殖、細胞活力もしくは遊走を阻害させるのに十分な一定期間、通常1時間~1週間の間、細胞の培養物を本発明の化合物と共にインキュベートする。in vitro試験を、生検標本からの培養細胞を使用して実施することができる。処置後に残存する細胞量を、次に決

50

定する。

【 0 0 1 6 】

用量は、使用する特定の化合物、特定の疾患、患者の状態などに応じて変化する。治療用量は、典型的には、標的組織における所望されない細胞集団を大幅に低減させるために十分であり、一方患者の生存能力は維持される。処置を通常、大幅な低減が生じるまで、例えば細胞負荷が少なくとも 5 0 % 低減するまで継続し、所望されない細胞が体内で本質的に検出されなくなるまで継続してもよい。

【 0 0 1 7 】

細胞増殖の脱制御および細胞死（アポトーシス）と関連する多くの疾患がある。関心の対象である状態には、これに限定されないが、以下のものが含まれる。本発明の化合物は、種々の状態の処置に好適であり、ここで、平滑筋細胞および/または炎症細胞の血管内膜層への増殖および/または遊走があり、例えば、新生内膜閉鎖性病変(neointimal occlusive lesion)の場合に、その血管を通る血流の制限をもたらす。関心の対象である閉鎖性移植片血管疾患(occlusive graft vascular disease)には、アテローム性動脈硬化症、冠動脈血管疾患後、静脈グラフト狭窄、吻合部人工再狭窄、血管形成術またはステント留置術後の再狭窄などが含まれる。

【 0 0 1 8 】

式 I で表される化合物は、特に、セリン/スレオニンキナーゼタイプのプロテインキナーゼのレギュレーター、モジュレーターまたは阻害剤としても作用し、それには、とりわけホスホイノシチド依存性キナーゼ 1 (P D K 1) が含まれる。本発明の化合物は、セリン/スレオニンキナーゼ P D K 1、I K K ε および T B K 1 の阻害において特定の作用を示す。

【 0 0 1 9 】

P D K 1 は、P K B、S G K、S 6 K および P K C イソフォームを含む、A G C プロテインキナーゼファミリーのサブグループをリン酸化させ、活性化させる。これらのキナーゼは、P I 3 K シグナル伝達経路に関与し、例えば、生存、成長および分化などの基本的な細胞機能を制御する。よって、P D K 1 は、多様な代謝、増殖および生命維持効果の重要なレギュレーターである。

【 0 0 2 0 】

本発明の化合物はまた、T G F β 受容体 I キナーゼ阻害特性を示す。

数多くの疾患が、T G F - β 1 過剰産生と関連してきた。細胞内 T G F - β シグナル経路の阻害剤は、線維増殖性疾患に好適な処置である。具体的には、線維増殖性疾患には、糸球体腎炎 (G N)、メサンギウム増殖性 G N、免疫性 G N および半月性 (crescentic) G N などを含む、非制御 (unregulated) T G F - β 活性および過剰線維症に関連した腎疾患が含まれる。他の腎性状態には、糖尿病性腎症、腎間質性線維症、シクロスポリンを服用している移植患者における腎線維症および H I V 関連腎症が含まれる。

【 0 0 2 1 】

コラーゲン血管疾患には、プログレッシブ全身性硬化症、ポリ筋炎、硬化性皮膚炎、皮膚筋炎、好酸球性筋膜炎、限局性強皮症またはレイノー症候群の発生に関連するものが含まれる。過剰 T G F - β 活性に起因する肺線維症には、しばしば自己免疫疾患と、全身性エリテマトーデスおよび硬化性皮膚炎、化学的接触またはアレルギーなどに関連する、成人呼吸窮迫症候群、特発性肺線維症および間質性肺線維症が含まれる。線維増殖性特性と関連する他の自己免疫疾患は、関節リウマチである。

【 0 0 2 2 】

線維増殖性状態と関連する眼疾患には、網膜の再付着手術中に発生する増殖性硝子体網膜症、眼内レンズの移植での水晶体摘出、およびポスト緑内障ドレーナージ手術が含まれ、T G F - β 1 過剰産生に関連する。

【 0 0 2 3 】

WO 2005/095400 A1 には、プロテインキナーゼ阻害剤としての他のアザインドール誘導体が記載されている。

10

20

30

40

50

WO 2008/079988 A2には、癌に対処するためのP D K 1 阻害剤としてのキナゾリン誘導体が記載されている。

WO 2008/112217 A1には、癌に対処するためのP D K 1 阻害剤としてのベンゾナフチリジン誘導体が記載されている。

【 0 0 2 4 】

ピリジノニル誘導体は、癌に対処するためのP D K 1 阻害剤としてWO 2008/005457から既知である。

癌に対処するためのピロロピリジンキナーゼ調節剤が、WO 2008/124849に記載されている。

WO 2006/106326 A1およびWO 2008/156726 A1には、癌に対処するためのP D K 1 阻害剤としての他のヘテロ環式化合物が記載されている。

WO 2009/054941 A1には、癌に対処するためのP D K 1 阻害剤としてのピロロピリジン誘導体が記載されている。

【 0 0 2 5 】

I K K ε およびT B K 1 は、互いにおよび他のI k B キナーゼに対して高度に相通的である、セリン/スレオニンキナーゼである。2種のキナーゼは、自然免疫系において重要な役割を果たす。二本鎖RNAウイルスは、トール様受容体3および4ならびにRNAヘリカーゼR I G - I およびM D A - 5により認識され、T R I F - T B K 1 / I K K ε - I R F 3 シグナルカスケードの活性化をもたらし、これによりタイプI インターフェロン応答をもたらす。

【 0 0 2 6 】

2 0 0 7 年に、Boehmらにより、新規な乳癌の癌遺伝子として、I K K ε が記載された[J.S. Boehm et al., Cell 129, 1065-1079, 2007]。3 5 4 種のキナーゼが、のM A P K キナーゼM e k の活性化形態と共にR a s 転換表現型を反復するためのそれらの能力について調査された。I K K ε は、ここで、協同 (cooperative) 癌遺伝子として同定された。

さらに、著者らは、I K B K E が増幅され、膨大な数の乳癌細胞株および腫瘍サンプルにおいて過剰発現することを示すことができた。乳癌細胞株におけるRNA干渉による遺伝子発現の減少により、アポトーシス誘発され、その増殖が損なわれる。Eddyらは、2 0 0 5 年に同様の知見を得て、これは、乳癌疾患におけるI K K ε の重要性を明確に示す[S .F.Eddy et al., Cancer Res. 2005; 65 (24), 11375-11383]。

【 0 0 2 7 】

T B K 1 の腫瘍化促進 (protumorigenic) 効果が、2 0 0 6 年に初めて報告された。2 5 1 , 0 0 0 c D N A を含む遺伝子ライブラリーのスクリーニングにおいて、Korherrらは、血管新生促進 (proangiogenic) 因子として先天的免疫防御に典型的に関与する、T R I F 、T B K 1 およびI R F 3 の3種の遺伝子を正確に同定した[C.Korherr et al., PNAS, 103, 4240-4245, 2006]。2 0 0 6 年に、Chienら[Y.Chien et al., Cell 127, 157-170, 2006]は、T B K 1 - / - 細胞が、R a s 媒介形質転換におけるT B K 1 の関与を示唆する、癌遺伝子R a s を使用して限られた範囲のみで形質転換され得ることを発表した。さらに、それらは、M C F - 7 およびP a n c - 1 細胞における、T B K 1 トリガーアポトーシスのRNA i 媒介ノックダウンを示すことができた。Barbieらは、近年、T B K 1 介入が、対応する腫瘍において治療上重要であり得ることを示唆する、変異K - R a s を伴う膨大な数の癌細胞株において、T B K 1 が本質的に重要であることを発表した[D .A.Barbie et al., Nature Letters 1 5, 2009]。

【 0 0 2 8 】

プロテインキナーゼにより引き起こされる疾患は、該プロテインキナーゼの特異な活性または亢進により特徴付けられる。特異な活性は：(1) 通常これらのプロテインキナーゼを発現しない細胞における発現；(2) 例えば、癌などの所望されない細胞増殖をもたらす、キナーゼ発現の増加；(3) 例えば、癌などの所望されない細胞増殖および/または対応するキナーゼの亢進をもたらす、キナーゼ活性の増加、のいずれかに関する。亢進

は、特定のプロテインキナーゼについてコードする遺伝子の増幅または細胞増殖性疾患と相関性があり得る（すなわち、細胞増殖性疾患の1つまたは2つ以上の症状の重症度はキナーゼレベルの増加に伴い増加する）活性レベルの発生のいずれかに関する。プロテインキナーゼのバイオアベイラビリティはまた、このキナーゼの一連の結合タンパクの存在または不在に影響され得る。

【0029】

本発明の化合物を使用して処置することができる、最も重要なタイプの癌には、結腸直腸癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多発性骨髄腫ならびに腎細胞癌および子宮内膜癌、特にまたPTENが変異したタイプの癌、とりわけ乳癌、前立腺癌および神経膠芽腫が含まれる。

10

【0030】

さらに、本発明の化合物を、特定の既存の癌の化学療法または放射線療法における癌相加または相乗効果を達成するために、および/または特定の既存の癌の化学療法または放射線療法の有効性を回復させるために使用することができる。

【0031】

式Iで表される化合物はまた、これらの化合物の水和物および溶媒和物、さらには薬学的に使用可能な誘導体を意味するものと解される。

本発明はまた、これらの化合物の光学活性形態（立体異性体）、塩、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマーならびに水合物および溶媒和物に関する。当該化合物の溶媒和物は、それらの相互引力により形成する、不活性溶媒分子の化合物上への付加物を意味するものと解される。当該溶媒和物には、例えば、一もしくは二水合物またはアルコールが含まれる。

20

【0032】

本発明は当然また、本発明の化合物の塩の溶媒和物に関する。

薬学的に使用可能な誘導体は、例えば、本発明の化合物の塩およびまた、いわゆるプロドラッグ化合物を意味するものと解される。

【0033】

プロドラッグ誘導体は、例えば、アルキルもしくはアシル基、糖またはオリゴペプチドにより修飾された式Iで表される化合物であって、生体内で迅速に切断されて本発明の有効な化合物を形成した前記化合物を意味するものと解される。

30

これらにはまた、例えばInt. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)に記載されるように、本発明の生分解性ポリマー誘導体が含まれる。

【0034】

表現「有効量」は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者または医師により模索されるかまたは所望される、生物学的または医学的応答を生じる、医薬または薬学的活性成分の量を示す。

【0035】

さらに、表現「治療的有效量」は、この量を受け取っていない対応する対象と比較して、以下の結果：

改善された処置、治癒、症候群、状態、愁訴、障害、疾患または副作用の防止あるいはまた、疾患、状態または障害に先立った軽減、を有する量を示す。

40

表現「治療的有效量」には、正常な生理的機能の増大に有効である量が包含される。

【0036】

本発明はまた、例えば、2種のジアステレオマーの混合物で、例えば、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100または1:1000の比である、式Iで表される化合物の混合物の使用に関する。

これらは、特に好ましくは、立体異性化合物の混合物である。

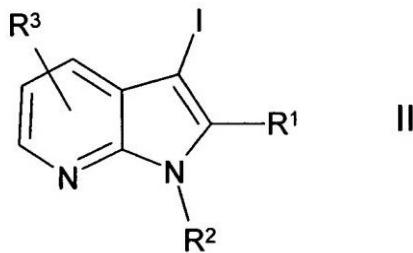
【0037】

本発明は、式Iで表される化合物およびその塩に関し、ならびに式Iで表される化合物およびその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体の調製方法に関し、式I

50

I

【化 2】



10

【0038】

式中、 R^1 および R^3 は、請求項 1 において示した意味を有し、 R^2 は、アザインドール保護基を示す、

で表される化合物を、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランと、増田反応において反応させ、中間体として生成したピナコリルボロナートを、

【0039】

式 III

$$X - R \quad \text{III}$$

式中、X は、Cl、Br または I を示し、

20

R は、請求項 1 において示した意味を有する、

で表される化合物と、鈴木反応において反応させること、

および / または式 I で表される塩基または酸を、その塩の 1 種に変換すること、を特徴とする。

【0040】

本明細書において、ラジカル R、 R^1 、 R^2 および R^3 は、特に示さない限り、式 I について示した意味を有する。

【0041】

A は、アルキルを示し、非分枝状（直鎖状）または分枝状であり、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個の C 原子を有する。A は、好ましくは、メチルを、さらにエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチルまたは tert - ブチルを、さらにまたペンチル、1 -、2 - または 3 - メチルブチル、1, 1 -、1, 2 - または 2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、ヘキシル、1 -、2 -、3 - または 4 - メチルペンチル、1, 1 -、1, 2 -、1, 3 -、2, 2 -、2, 3 - または 3, 3 - ジメチルブチル、1 - または 2 - エチルブチル、1 - エチル 1 - メチルプロピル、1 - エチル - 2 - メチルプロピル、1, 1, 2 - または 1, 2, 2 - トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えば、トリフルオロメチルを示す。

30

【0042】

A は、極めて特に好ましくは、1、2、3、4、5 または 6 個の C 原子を有するアルキルを示し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたは 1, 1, 1 - トリフルオロエチルを示す。

40

A 中の 1 または 2 個の CH および / または CH_2 基はまた、N、O または S 原子によりあるいは - CH = CH - 基により置き換えられていてもよい。よって、A は、例えば、2 - メトキシエチルまたは 2 - ヒドロキシエチルを示す。

【0043】

A は、さらに好ましくは、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状のまたは分枝状のアルキルを示し、ここで、さらに、1 ~ 7 個の H 原子は、F により置き換えられていてもよい。

【0044】

A' は、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル

50

、sec-ブチルまたはtert-ブチルを、さらにシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを示す。

【0045】

Rは、好ましくは、インダゾール-3-、-4-または-7-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-または-5-イル、シンノリン-4-、-5-または-8-イル、イソキノリン-1-、-4-、-5-または-6-イル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-、-4-または-7-イル、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-、-4-または-7-イル、フロ[2,3-c]ピリジン-3-、-4-または-7-イル、フロ[3,2-b]ピリジン-3-または-7-イル、2,6-ナフチリジン-1-または-4-イル、2,7-ナフチリジン-4-イル、ピリド[2,3-b]-ピラジン-7-または-8-イルを示し、その各々は、非置換であるかまたはR⁵により一置換されており；

アミノキノリン-4-、-5-または-8-イルを示し；

非置換のまたは7位においてR⁵により一置換された1,8-ナフチリジン-4-イル、あるいは2位においてA、OR⁶またはN(R⁶)により置換されていてもよい1,8-ナフチリジン-4-イルを示す。

【0046】

R¹は、特に好ましくは、H、メチル、エチルまたはプロピルを示す。

R²は、特に好ましくは、H、ベンジル、メチル、エチルまたはプロピルを示す。

R³は、好ましくは、H、Aまたは-[C(R⁶)₂]_n-Hetを示す。

R³は、特に好ましくは、H、メチルまたは1-メチルピラゾール-4-イルを示す。

【0047】

R⁵は、好ましくは、A、-[C(R⁶)₂]_n-Ar、OR⁶、OCyc、OHet、N(R⁶)₂、=OまたはSO₂Arを示す。

R⁵は、極めて特に好ましくは、メチル、o-、m-またはp-トリフルオロメチルフェニル、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはフェニルスルホニルを示す。

【0048】

R⁶は、好ましくは、Hまたはメチルを、特に好ましくは、Hを示す。

Cycは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを示す。

【0049】

Arは、例えば、フェニル、o-、m-またはp-トリル、o-、m-またはp-エチルフェニル、o-、m-またはp-プロピルフェニル、o-、m-またはp-イソプロピルフェニル、o-、m-またはp-tert-ブチルフェニル、o-、m-またはp-トリフルオロメチルフェニル、o-、m-またはp-フルオロフェニル、o-、m-またはp-ブロモフェニル、o-、m-またはp-クロロフェニル、o-、m-またはp-ヒドロキシフェニル、o-、m-またはp-メトキシフェニル、o-、m-またはp-メチルスルホニルフェニル、o-、m-またはp-ニトロフェニル、o-、m-またはp-アミノフェニル、o-、m-またはp-メチルアミノフェニル、o-、m-またはp-ジメチルアミノフェニル、o-、m-またはp-アミノスルホニルフェニル、

【0050】

o-、m-またはp-メチルアミノスルホニルフェニル、o-、m-またはp-アミノカルボニルフェニル、o-、m-またはp-カルボキシフェニル、o-、m-またはp-メトキシカルボニルフェニル、o-、m-またはp-エトキシカルボニルフェニル、o-、m-またはp-アセチルフェニル、o-、m-またはp-ホルミルフェニル、o-、m-またはp-シアノフェニル、さらに好ましくは、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-または3,5-ジフルオロフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-または3,5-ジクロロフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-または3,5-ジブロモフェニル、2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-または3,4,5-トリクロロフェニル、p-ヨードフェニル、4

10

20

30

40

50

-フルオロ - 3 - クロロフェニル、2 - フルオロ - 4 - ブロモフェニル、2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ブロモフェニルあるいは2 , 5 - ジメチル - 4 - クロロフェニルを示す。

A r は、好ましくは、非置換のまたはAによりーもしくはは二置換されたフェニルを示す。

【0051】

さらなる置換とは無関係に、H e t は、例えば、2 - または3 - フリル、2 - または3 - チエニル、1 - 、2 - または3 - ピロリル、1 - 、2 - 、4 - または5 - イミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - または5 - ピラゾリル、2 - 、4 - または5 - オキサゾリル、3 - 、4 - または5 - イソオキサゾリル、2 - 、4 - または5 - チアゾリル、3 - 、4 - または5 - イソチアゾリル、2 - 、3 - または4 - ピリジル、2 - 、4 - 、5 - または6 - ピリミジニルを、さらに好ましくは、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - 、 - 4 - または - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - 、 - 3 - または - 5 - イル、1 - または5 - テトラゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - または - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - または - 5 - イル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - または - 5 - イル、1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - または - 5 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - または - 5 - イル、3 - または4 - ピリダジニル、ピラジニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - インドリル、4 - または5 - イソインドリル、1 - 、2 - 、4 - または5 - ベンゾイミダゾリル、

10

【0052】

1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - インダゾリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - ベンゾピラゾリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - ベンゾオキサゾリル、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - ベンゾイソオキサゾリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - ベンゾチアゾリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - ベンゾイソチアゾリル、4 - 、5 - 、6 - または7 - ベンゾ - 2 , 1 , 3 - オキサジアゾリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - キノリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - イソキノリル、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - シンノリニル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - キナゾリニル、5 - または6 - キノキサリニル、2 - 、3 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - 2 H - ベンゾ - 1 , 4 - オキサジニルを、さらに好ましくは、1 , 3 - ベンゾジオキサソール - 5 - イル、1 , 4 - ベンゾジオキサソール - 6 - イル、2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - または - 5 - イルあるいは2 , 1 , 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イルを示す。

20

30

【0053】

複素環ラジカルはまた、部分的にまたは完全に水素化されていてもよい。

よって、非置換のH e t は、例えば、2 , 3 - ジヒドロ - 2 - 、3 - 、4 - または5 - フリル、2 , 5 - ジヒドロ - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - または - 5 - フリル、テトラヒドロ - 2 - または - 3 - フリル、1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2 - または - 3 - チエニル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - または - 5 - ピロリル、2 , 5 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - または - 5 - ピロリル、1 - 、2 - または3 - ピロリジニル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - または - 4 - イミダゾリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - または - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 - 、 - 3 - または - 4 - ピラゾリル、1 , 4 - ジヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - または - 4 - ピリジル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - または - 6 - ピリジル、1 - 、2 - 、3 - または4 - ピペリジニル、2 - 、3 - または4 - モルホリニル、テトラヒドロ - 2 - 、 - 3 - または - 4 - ピラニル、1 , 4 - ジオキサニル、

40

【0054】

1 , 3 - ジオキサソール - 2 - 、 - 4 - または - 5 - イル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 3 - または - 4 - ピリダジニル、ヘキサヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 4 - または - 5 - ピリミジニル、1 - 、2 - または3 - ピペラジニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - 、 - 2 - 、 - 3 - 、 - 4 - 、 - 5 - 、 - 6 - 、 - 7 - または - 8 - キノリル、1 , 2 , 3 , 4 - テト

50

ラヒドロ - 1 -、 - 2 -、 - 3 -、 - 4 -、 - 5 -、 - 6 -、 - 7 - または - 8 - イソキノリル、 2 -、 3 -、 5 -、 6 -、 7 - または 8 - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ - 1, 4 - オキサジニル、さらに好ましくは、 2, 3 - メチレンジオキシフェニル、 3, 4 - メチレンジオキシフェニル、 2, 3 - エチレンジオキシフェニル、 3, 4 - エチレンジオキシフェニル、 3, 4 - (ジフルオロメチレンジオキシ) フェニル、 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - または - 6 - イル、 2, 3 - (2 - オキソメチレンジオキシ) フェニル、あるいはまた、 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 6 - または - 7 - イル、さらに好ましくは、 2, 3 - ジヒドロベンゾフラニルまたは 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソフラニルを示す。

【0055】

H e t は、さらに好ましくは、非置換のあるいは A により一または二置換された、1 ~ 4 個の N、および / または O および / または S 原子を有する単環式芳香族複素環を示す。

H e t は、極めて特に好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾール、ピリダジニルまたはピラジニルを示し、その各々は、非置換であるかまたは A により一もしくは二置換されている。

【0056】

H e t' は、好ましくは、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリジニルまたはモルホリニルを示し、その各々は、A および / または = O (カルボニル酸素) により一または二置換されていてもよい。

H a l は、好ましくは、F、Cl または Br を示すが、また I を示し、特に好ましくは、F または Cl を示す。

【0057】

本発明の全体を通して、1 回より多く出現する全てのラジカルは、同一でも異なってもよく、すなわち互いに独立である。

式 I で表される化合物は、1 つまたは 2 つ以上のキラル中心を有していてもよく、したがって、種々の立体異性形態として出現してもよい。式 I には、これらの全ての形態が含まれる。

【0058】

したがって、本発明は特に、少なくとも 1 つの前述のラジカルが前に示される好ましい意味の 1 つを有する、式 I で表される化合物に関する。化合物のいくつかの好ましい群を、以下の従属式 I a ~ I h によって表すことができ、これは式 I に適合し、ここで、より詳細に表示しないラジカルは、式 I に対して示される意味を有するが、ここで、

【0059】

I a において、R² は、H、ベンジルまたは A を示し；

I b において、R³ は、H、A または - [C (R⁶)₂]_n - H e t を示し；

I c において、A r は、非置換のあるいは A により一または二置換されているフェニルを示し；

【0060】

I d において、H e t は、非置換のあるいは A により一または二置換された、1 ~ 4 個の N、および / または O および / または S 原子を有する単環式芳香族複素環を示し；

I e において、H e t は、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾール、ピリダジニルまたはピラジニルを示し、その各々は、非置換であるかまたは A により一もしくは二置換されており；

【0061】

I f において、H e t' は、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリジニルまたはモルホリニルを示し、その各々は、A および / または = O (カルボニル酸素) により一または二置換されていてもよく；

I g において、A は、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状のまたは分枝状のアルキルを示

10

20

30

40

50

し、ここで、1～7個のH原子は、Fにより置き換えられていてもよく；

【0062】

I hにおいて、

Rは、インダゾール-3-、-4-または-7-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-または-5-イル、シンノリン-4-、-5-または-8-イル、イソキノリン-1-、-4-、-5-または-6-イル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-、-4-または-7-イル、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-、-4-または-7-イル、フロ[2,3-c]ピリジン-3-、-4-または-7-イル、フロ[3,2-b]ピリジン-3-または-7-イル、2,6-ナフチリジン-1-または-4-イル、2,7-ナフチリジン-4-イル、ピリド[2,3-b]-ピラジン-7-または-8-イルを示し、その各々は、非置換であるかまたはR⁵により一もしくは二置換されており；

アミノキノリン-4-、-5-または-8-イルを示し；

非置換のまたは7位においてR⁵により一置換された1,8-ナフチリジン-4-イル、あるいは2位においてA、Hal、CN、-[C(R⁶)₂]_n-Cyc、OR⁶、N(R⁶)₂、SO₂AまたはSO₂Arにより置換されていてもよい1,8-ナフチリジン-4-イルを示し、

【0063】

R¹は、HまたはA'を示し、

R²は、H、ベンジルまたはA'を示し、

R³は、H、Aまたは-[C(R⁶)₂]_n-Hetを示し、

R⁵は、A、Hal、CN、-[C(R⁶)₂]_n-Ar、-[C(R⁶)₂]_n-Het、OR⁶、OCyc、OHet'、N(R⁶)₂、SO₂A、SO₂Arまたは=Oを示し、

【0064】

R⁶は、HまたはA'を示し、

Aは、1～6個のC原子を有する非分枝状のまたは分枝状のアルキルを示し、ここで、1～7個のH原子は、Fにより置き換えられていてもよく、

A'は、1～4個のC原子を有する非分枝状のまたは分枝状のアルキルあるいはCycを示し、

Arは、非置換であるかあるいはAにより一または二置換されたフェニルを示し、

【0065】

Hetは、非置換であるかまたはAにより一または二置換された、1～4個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式芳香族複素環を示し、

Het'は、非置換であるかあるいはAおよび/または=Oにより一または二置換された、1または2個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式飽和複素環を示し、

Halは、F、Cl、BrまたはIを示し、

nは、0、1または2を示す；

で表される化合物ならびに、その薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物である。

【0066】

式Iで表される化合物およびまたその調製のための出発物質を、さらに文献(例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的な文献におけるもの)に記載されている自体公知の方法により、より詳細には、既知で該反応に好適な反応条件下で調製する。使用もまた、ここでは詳細に述べない自体公知の変法で、ここで行うことができる。

【0067】

式Iで表される化合物を、好ましくは、逐次的増田/鈴木反応中で、式IIで表される化合物を、式IIIで表される化合物と反応させることにより得ることができる。

式IIIで表される化合物において、Xは、好ましくは、Cl、BrまたはIを示す。

式 I I で表される化合物の式 I I I で表される化合物との反応において、アザインドール保護基 R^2 を、好ましくは、*tert*-ブチルオキシカルボニル基を、また切断する。

【0068】

反応を、鈴木カップリング条件下で行う。

使用する条件に応じて、反応時間は、数分間～14日間であり、反応温度は、約-30°～140°、通常は、0°～110°、特に好ましくは、70°～100°である。

【0069】

好適な不活性溶媒は、例えば、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムまたはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-プロパノール、*n*-ブタノールまたは*tert*-ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）またはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルエーテルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）などのグリコールエーテル；

10

【0070】

アセトンまたはブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルホルムアミド（DMF）などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシド；二硫化炭素；ギ酸または酢酸などのカルボン酸；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルなどのエステル、あるいは前記溶媒の混合物である。

20

特に好ましいのは、ジメトキシエタン、メタノールおよび/またはジオキサンである。

【0071】

薬学的塩および他の形態

本発明の前記化合物を、最終的な非塩(non-salt)形態で 사용할 ことができる。一方で、本発明はまた、当該技術分野において既知の手法により種々の有機および無機酸および塩基から誘導され得る、その薬学的に許容可能な塩の形態でのこれらの化合物の使用を包含する。式 I で表される化合物の薬学的に許容可能な塩形態は、大部分が慣用の方法により調製される。式 I で表される化合物が、カルボキシル基を含有する場合は、その好適な塩の1種を、化合物を好適な塩基と反応させることにより形成させ、対応する塩基付加塩を得ることができる。

30

【0072】

かかる塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物；水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物；アルカリ金属アルコキシド、例えば、カリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド；および、ピペリジン、ジエタノールアミンおよび*N*-メチルグルタミンなどの種々の有機塩基である。式 I で表される化合物のアルミニウム塩が、同様に含まれる。式 I で表される特定の化合物の場合において、酸付加塩を、これらの化合物を薬学的に許容可能な有機および無機酸で処理することにより形成することができ、例えば、塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素などの水素化ハロゲン化物、硫化物、硝酸塩またはリン酸塩などの他の無機酸およびそれらの対応する塩、エタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩などのアルキルスルホン酸塩およびモノアリースルホン酸塩、ならびに酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などの他の有機酸およびそれらの対応する塩などである。

40

【0073】

したがって、式 I で表される化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩には、以下のもの：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩(alginate)、アルギン酸塩(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロ

50

ロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素化物、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸（粘液酸からのもの）塩、ガラクトン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、

【0074】

グルタミン酸塩、グリセリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素化物、2-ナフタレンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩が含まれるが、これにより限定するものではない。

10

【0075】

さらに、本発明の化合物の塩基性塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄（III）、鉄（II）、リチウム、マグネシウム、マンガン（III）、マンガン（II）、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩が含まれるが、これにより限定を意図するものではない。上述の塩の中で、好ましいのは、アンモニウム；ナトリウムおよびカリウムのアルカリ金属塩ならびにカルシウムおよびマグネシウムのアルカリ土類金属塩である。

20

【0076】

薬学的に許容可能な有機無毒性塩基から誘導される、式Iで表される化合物の塩には、天然の置換アミン、環状アミンも含む、第一級、第二級および第三級アミン、置換アミンの塩ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リジン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン（トロメタミン）などが含まれるが、これにより限定を意図するものではない。

30

【0077】

塩基性窒素含有基を含有する本発明の化合物を、(C₁~C₄)アルキルハロゲン化物、例えばメチル、エチル、イソプロピルおよびtert-ブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物；ジ(C₁~C₄)アルキル硫酸塩、例えばジメチル、ジエチルおよびジアミル硫酸塩；(C₁₀~C₁₈)アルキルハロゲン化物、例えばデシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル塩化物、臭化物およびヨウ化物；ならびに、アリール(C₁~C₄)アルキルハロゲン化物、例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの薬品を使用して第四級化することができる。本発明の水溶性および脂溶性化合物の両方を、かかる塩を使用して調製することができる。

40

【0078】

好ましい上述の薬学的塩には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバル酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンが含まれるが、これにより限定を意図するものではない。

【0079】

50

式 I で表される塩基性化合物の酸付加塩は、慣用の方法で、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸に接触させ、塩の形成を引き起こすことにより調製する。遊離塩基を、慣用の方法で、塩形態を塩基に接触させて遊離塩基を単離することにより、再生させることができる。遊離塩基形態は、例えば極性溶媒中での溶解度などの特定の物性に関し、特定の側面においてその対応する塩形態とは異なる；しかしながら、さもなければ本発明の目的のためには、塩はそのそれぞれの遊離塩基形態に対応する。

【 0 0 8 0 】

述べたように、式 I で表される化合物の薬学的に許容可能な塩基付加塩を、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどの金属またはアミンで生成させる。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミンは、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - D - グルカミンおよびプロカインである。

【 0 0 8 1 】

本発明の酸性化合物の塩基付加塩は、慣用の方法で、遊離酸形態を十分な量の所望の塩基に接触させ、塩の形成を引き起こすことにより調製する。遊離酸を、慣用の方法で、塩形態を酸に接触させて遊離酸を単離することにより、再生させることができる。遊離酸形態は、例えば極性溶媒中での溶解度などの特定の物性に関し、特定の側面においてその対応する塩形態とは異なる；しかしながら、さもなければ本発明の目的のためには、塩はそのそれぞれの遊離酸形態に対応する。

【 0 0 8 2 】

本発明の化合物が、このタイプの薬学的に許容可能な塩を形成することができる 1 つより多い基を含有する場合には、本発明は、多重塩を包含する。代表的な多重塩として、例えば、重酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ニメグルミン塩、二リン酸塩、二ナトリウム塩および三塩酸塩が挙げられるが、これにより限定を意図するものではない。

【 0 0 8 3 】

上述のものに関し、ここでの関係における表現「薬学的に許容可能な塩」は、特に、この塩形態が、活性成分の遊離形態または以前に使用された活性成分の任意の他の塩形態と比較して、活性成分に改善された薬物速度論的特性を付与する場合には、その塩の 1 種の形態における式 I で表される化合物を含む活性成分を意味するものと解される。活性成分の薬学的に許容可能な塩形態はまた、最初にこの活性成分に、以前は有しておらず、体内におけるその治療有効性に関し、この活性成分の薬力学に対して良い影響を有することとさえできる所望の薬物速度論的特性を提供することができる。

【 0 0 8 4 】

本発明は、さらに、少なくとも 1 種の式 I で表される化合物および / またはその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、すべての比率でのそれらの混合物ならびに任意の賦形剤および / またはアジュバントを含む、医薬に関する。

【 0 0 8 5 】

医薬処方物を、用量単位毎の活性成分の既定量を含む用量単位の形態で投与することができる。かかる単位は、処置する状態、投与の方法、年齢、体重および患者の状態に依存して、例えば、0.5 mg ~ 1 g の、好ましくは、1 mg ~ 700 mg の、特に好ましくは、5 mg ~ 100 mg の本発明の化合物を含むことができるか、または医薬処方物を、用量単位毎の活性成分の既定量を含む用量単位の形態で投与することができる。好ましい用量単位処方物は、上記に示したように、活性成分の 1 日用量もしくは部分用量またはその対応する画分を含むものである。さらに、このタイプの医薬処方物を、薬学の分野において一般的に既知のプロセスを使用して調製することができる。

【 0 0 8 6 】

医薬処方物を、あらゆる所望の好適な方法を介した投与のために適合させることができ、例えば、経口（頬側または舌下を含む）、直腸、経鼻、局所（頬、舌下または経皮を含む）、膣または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）方法による。かかる処

方物を、薬学の分野において既知のあらゆるプロセスを使用して、例えば、活性成分に賦形剤（単数または複数）またはアジュバント（単数または複数）を組み合わせることにより調製できる。

【0087】

経口投与に適合させた医薬処方物を、例えば、カプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性または非水性液体中の溶液または懸濁液；食用泡(edible foam)または泡食品(foam food)；あるいは、水中油滴型液体エマルジョンまたは油中水滴型液体エマルジョン、などの別個の単位として投与することができる。

【0088】

よって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合には、活性成分の構成要素を、例えば、エタノール、グリセリン、水などの経口用の、無毒性である、薬学的に許容可能な不活性賦形剤と組み合わせることができる。粉末を、化合物を好適な微細サイズに粉末状にし、それを類似の方法で粉末状にされた、例えばスターチまたはマンニトールなどの、例えば食用炭水化物などの薬学的賦形剤と混合することにより調製する。フレーバー剤、保存料、分散剤および色素が、同様に存在してもよい。

【0089】

カプセルを、上記のように粉末混合物を調製し、これでゼラチンの殻を充填することにより製造する。例えば固体形態の、高分散ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールなどの流動促進剤および潤滑剤を、充填操作の前に粉末混合物に加えることができる。例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を、カプセルが摂取された後の医薬の利用率を高めるために、同様に加えることができる。

【0090】

さらに、所望または必要である場合には、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに色素を、同様に混合物中に組み入れることができる。好適な結合剤には、スターチ、ゼラチン、例えばグルコースまたはβ-ラクトース、トウモロコシから作られる甘味料などの天然糖、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが含まれる。これらの剤形に使用される潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。

【0091】

崩壊剤には、これらに限定されないが、スターチ、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが含まれる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化するかまたは乾式プレスし、潤滑剤および崩壊剤を添加し、混合物全体を圧縮することにより処方され、錠剤が得られる。粉末混合物を、上記のように、好適な方法で粉末化された化合物を、希釈剤または基剤と、および任意に例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなどの結合剤、例えばパラフィンなどの溶解遅延剤、例えば第四級アンモニウム塩などの吸収促進剤および/または例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムなどの吸収剤と混合することにより調製する。

【0092】

粉末混合物を、それを例えばシロップ、スターチペースト、アカシア粘液またはセルロースまたはポリマー材料の溶液などの結合剤により湿潤させ、ふるいを通してそれを圧縮することにより顆粒化することができる。顆粒化の代替として、粉末混合物を打錠機を通して、砕けて顆粒を形成する不均一な形状の塊を得ることができる。錠剤鑄型に付着することを防ぐために、顆粒を、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加により潤滑化させることができる。潤滑化された混合物を、次に圧縮し、錠剤を得る。本発明の化合物はまた、自由に流動する(free-flowing)不活性賦形剤と組み合わせて、次に直接圧縮して、顆粒化または乾式プレスを行わずに錠剤を得ることができる。セラック密

10

20

30

40

50

封層、糖またはポリマー材料の層およびワックスの光沢層からなる、透明なまたは不透明な保護層が存在してもよい。色素を、異なる用量単位を差別化することを可能にするために、これらの被膜に添加することができる。

【 0 0 9 3 】

例えば溶液、シロップおよびエリキシルなどの経口液体を、用量単位の形態で調製することにより、所定の量が予め特定された量の化合物を含むことができる。シロップを、水溶液中の化合物を好適なフレーバー剤で溶解させることにより調製することができ、一方でエリキシルを、無毒性アルコールビヒクルを使用して調製する。懸濁液を、無毒性ビヒクル中の化合物の分散により処方することができる。例えばエトキシ化されたイソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳

10

【 0 0 9 4 】

経口投与のための用量単位処方物を、所望される場合には、マイクロカプセルにカプセル化することができる。処方物をまた、放出が延長または遅延されるように、例えば、ポリマー、ワックスなどの中に粒子状材料を被覆することまたは包埋することなどにより調製することができる。

【 0 0 9 5 】

式 I で表される化合物ならびにその塩、互変異性体および立体異性体をまた、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリボソーム送達系の形態で投与することができる。リボソームを、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。

20

【 0 0 9 6 】

式 I で表される化合物ならびにその塩、互変異性体および立体異性体をまた、化合物分子が結合したモノクロナール抗体を独立した担体として使用して送達することができる。化合物をまた、標的医薬担体として可溶性ポリマーに結合させることができる。かかるポリマーには、パルミトイルラジカルで置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリジンが包含されてもよい。化合物を、さらに、医薬の制御放出を達成するのに好適な生分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリ-イブシロン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋されたまたは両親媒性ブロックコポリマーなどと結合させてもよい。

30

【 0 0 9 7 】

経皮投与に適合された医薬処方物を、独立したプラスターとして、レシピエントの表皮との拡張された密接な接触のために投与することができる。よって、例えば、活性成分を、一般的にPharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に記載されるように、プラスターからイオン泳動により、送達することができる。

【 0 0 9 8 】

局所投与に適合された薬学的化合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして処方できる。

40

【 0 0 9 9 】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚、の処置のために、処方物を、好ましくは、局所的軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を得るための処方物の場合において、活性成分を、パラフィン性または水混和性クリーム基剤のいずれかと共に用いることができる。代替的に、活性成分を処方し、水中油滴型クリーム基剤または油中水滴型基剤と共にクリームとして得ることができる。

【 0 1 0 0 】

眼への局所適用に適合された医薬処方物には、活性成分が、好適な担体に、特に水性溶媒に溶解されるか懸濁された点眼剤が含まれる。

50

口腔中の局所適用に適合された医薬処方物には、薬用キャンディー、トローチおよびマウスウォッシュが包含される。

直腸投与に適合された医薬処方物を、坐薬または浣腸の形態で投与することができる。

【0101】

担体物質が固体である、経鼻投与に適合された医薬処方物には、例えば $20 \sim 500$ ミクロンの範囲の粒径を有し、鼻から吸い込んで摂取される方法で、すなわち鼻の近傍に保持され、粉末を含有する容器から鼻腔を経由した急速な吸入により投与される粗粉末を含む。担体物質として液体を伴う鼻腔用スプレーまたは点鼻剤に好適な処方物には、水または油中の活性成分溶液が包含される。

【0102】

吸入による投与に適合された医薬処方物には、エアロゾル、噴霧器または吸入器を備えた種々の加圧ディスペンサーにより発生させることができる、微粒子ダストまたはミストが包含される。

【0103】

腔内投与に適合された医薬処方物を、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡またはスプレー処方物として投与することができる。

【0104】

非経口投与に適合された医薬処方物には、抗酸化剤、緩衝液、静菌物質(bacteriostatics)および溶質を含み、それにより処方物は処置されるべきレシピエントの血液で等張される、水性および非水性滅菌注射溶液；ならびに、懸濁媒体および増粘剤を含んでもよい、水性および非水性滅菌懸濁液が含まれる。処方物を、例えば密封アンプルおよびバイアルなどの単回用量または複数用量容器で投与し、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵することができ、使用直前の、例えば注射用の水などの滅菌担体溶液の添加のみが必要となる。配合に従って調製された注射溶液および懸濁液を、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【0105】

特に上述した構成成分に加え、処方物にはまた、特定のタイプの処方物に関し、当該技術分野において通常の他の剤が含まれていてもよいことは言うまでもなく；よって、例えば、経口投与に好適な処方物には、フレーバー剤が含まれていてもよい。

【0106】

式 I で表される化合物の治療的有効量は、多数の因子に依存し、例えば、動物の年齢および体重、処置が求められる正確な状態、その重症度、処方物の性質および投与の方法が含まれ、最終的には処置する医師または獣医により決定される。しかしながら、例えば大腸癌または乳癌などの腫瘍性成長の処置のための本発明の化合物の有効量は、一般的に、1日当たりレシピエント（哺乳動物）の体重の $0.1 \sim 100 \text{ mg/kg}$ の範囲であり、特に典型的には、1日当たり体重の $1 \sim 10 \text{ mg/kg}$ の範囲である。

【0107】

よって、 70 kg の体重である成体の哺乳動物について、1日当たりの実際の量は、通常 $70 \sim 700 \text{ mg}$ であり、ここで、この量を、1日当たり単回用量でまたは通常1日当たり一連の部分用量（例えば2、3、4、5または6回など）で投与することができ、これにより1日の全体用量が同一となる。塩もしくは溶媒和物のまたはその生理学的官能性誘導体の有効量を、本発明の化合物自体の有効量の画分として投与することができる。類似の用量が、上述した他の状態の処置に好適であることを推測することができる。

【0108】

本発明は、さらに、少なくとも1種の式 I で表される化合物および/またはその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、全ての比率でのそれらの混合物、ならびに少なくとも1種の他の医薬活性成分を含む医薬に関する。

【0109】

本発明はまた、

(a) 式 I で表される化合物および/またはその薬学的に使用可能な塩、互変異性体およ

10

20

30

40

50

び立体異性体、全ての比率でのそれらの混合物の有効量、および

(b) 他の医薬活性成分の有効量

の別個のパックからなるセット(キット)に関する。

【0110】

セットには、例えば箱、個別の瓶、袋またはアンプルなどの好適な容器が含まれる。セットには、例えば、別個のアンプルが含まれ、各々が、式Iで表される化合物および/またはその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、全ての比率でのそれらの混合物の有効量

ならびに溶解されたまたは凍結乾燥された形態での他の医薬活性成分の有効量を含有する。

10

【0111】

使用

本発明の化合物は、哺乳動物に対して、特にヒトに対して、癌疾患の処置および制御における医薬活性成分として好適である。

本発明はさらに、腫瘍、腫瘍成長、腫瘍転移および/またはAIDSの処置に使用するための、式Iで表される化合物ならびにその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、全ての比率でのそれらの混合物に関する。

【0112】

本発明はさらに、線維症、再狭窄、HIV感染、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化の処置に、および/または創傷治癒に使用するための、式Iで表される化合物ならびにその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、全ての比率でのそれらの混合物に関する。

20

【0113】

本発明には、癌の処置または防止のための医薬の調製のための、式Iで表される化合物および/またはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体および立体異性体の使用が包含される。処置に対して好ましい癌は、脳腫瘍、泌尿生殖器管癌、リンパ系の癌、胃癌、喉頭癌および肺癌、大腸癌の群に由来する。癌の好ましい形態の他の群は、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、膠芽腫および乳癌である。

【0114】

哺乳動物における腫瘍誘発疾患の処置および/または制御のための医薬の調製のための、式Iで表される化合物および/またはその生理学的に許容可能な塩、互変異性体および立体異性体の使用がまた包含され、ここで、この方法について、治療的有效量の本発明の化合物を、かかる処置を必要とする病気の哺乳動物に投与する。治療量は、特定の疾患に従って変化し、過度の努力なしに当業者により決定することができる。

30

【0115】

特に好ましいのは、疾患の処置のための使用であり、ここで、疾患は、固形腫瘍である。

固形腫瘍は、好ましくは、扁平上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭および/または肺の腫瘍の群から選択される。

40

【0116】

固形腫瘍は、さらに、好ましくは、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、膠芽腫、大腸癌および乳癌の群から選択される。

【0117】

好ましいのは、さらに、血液および免疫系の腫瘍の処置のための、好ましくは、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および/または慢性リンパ性白血病の群から選択される腫瘍の処置のための使用である。

【0118】

本発明は、さらに、骨の病態の処置のための本発明の化合物の使用に関し、ここで、骨

50

の病態は、骨肉腫、変形性関節症およびくる病の群から生じる。

【 0 1 1 9 】

式 I で表される化合物をまた、処置される状態に対してそれらが特に有用であることにより選択された、他の周知の治療剤と同時に投与してもよい。

【 0 1 2 0 】

本発明の化合物はまた、既知の抗癌剤との組み合わせに好適である。これらの既知の抗癌剤には、以下のもの：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒性剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤およびさらなる血管新生阻害剤が含まれる。本発明の化合物は、放射線療法と同時の投与に特に好適である。

10

【 0 1 2 1 】

「エストロゲン受容体モジュレーター」は、メカニズムに関わらず、エストロゲンの受容体への結合を妨げるかまたは阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体モジュレーターの例には、これらに限定されないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロボキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]フェニル-2,2-ジメチルプロパノエート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンおよびSH646が含まれる。

20

【 0 1 2 2 】

「アンドロゲン受容体モジュレーター」は、メカニズムに関わらず、アンドロゲンの受容体への結合を妨げるかまたは阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体モジュレーターの例には、これらに限定されないが、フィナステライドおよび他の5 α -還元酵素阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾールおよびアピラテロンアセテートが含まれる。

【 0 1 2 3 】

「レチノイド受容体モジュレーター」は、メカニズムに関わらず、レチノイドの受容体への結合を妨げるかまたは阻害する化合物を指す。かかるレチノイド受容体モジュレーターの例には、これらに限定されないが、ベキサロテン、トレチノイン、13-cis-レチノイン酸、9-cis-レチノイン酸、 α -ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、trans-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチンアミドおよびN-4-カルボキシフェニルレチンアミドが含まれる。

30

【 0 1 2 4 】

「細胞毒性剤」は、主として細胞機能に対する直接的な作用を通して細胞死をもたらすかあるいは細胞の有糸分裂を阻害するかまたは妨げる化合物を指し、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、干渉物質、微小管(microtubulin)阻害剤およびトポイソメラーゼ阻害剤を含む。

【 0 1 2 5 】

細胞毒性剤の例には、これらに限定されないが、チラパジミン、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレトアミン、プレドニムスチン、ジブロモズルシトール、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、インプロスルファントシラート、トロホスファミド、ニムスチン、ジブロスピジウムクロリド、プミテパ、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド、cis-アミンジクロロ(2-メチルピリジン)白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド、GPX100、

40

【 0 1 2 6 】

(trans,trans,trans)ビス-mu-(ヘキサン-1,6-ジアミン)-mu-[ジアミン白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)]テトラクロ

50

リド、ジアリシジニルスベルミン、三酸化ヒ素、1 - (1 1 - ドデシルアミノ - 1 0 - ヒドロキシウンデシル) - 3 , 7 - ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ピサントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド、バルルピシン、アムルピシン、抗新生物薬、3' - デアミノ - 3' - モルホリノ - 1 3 - デオキソ - 1 0 - ヒドロキシカルミノマイシン、アンナマイシン、ガラルピシン、エリナフィド、M E N 1 0 7 5 5 および 4 - デメトキシ - 3 - デアミノ - 3 - アジリジニル - 4 - メチルスルホニルダウノルピシンが含まれる (WO 00/50032 参照)。

【 0 1 2 7 】

微小管阻害剤の例には、これらに限定されないが、パクリタキセル、ビンデシンスルファート、3' , 4' - ジデヒドロ - 4' - デオキシ - 8' - ノルピンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシシン、ドラスタチン、ミボプリンイセチオナート、アウリスタチン、セマドチン (cemadotin)、R P R 1 0 9 8 8 1、B M S 1 8 4 4 7 6、ピンフルニン、クリプトフィシン、2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロ - N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド、無水ピンブラスチン、N , N - ジメチル - L - バリル - L - バリル - N - メチル - L - バリル - L - プロリル - L - プロリン - t - ブチルアミド、T D X 2 5 8 および B M S 1 8 8 7 9 7 が含まれる。

【 0 1 2 8 】

トポイソメラーゼ阻害剤は、例えば、トポテカン、ヒカプタミン、イリノテカン、ルビテカン、6 - エトキシプロピオニル - 3' , 4' - O - エキソベンジリデンカルトロイシン、9 - メトキシ - N , N - ジメチル - 5 - ニトロピラゾロ [3 , 4 , 5 - k 1] アクリジン - 2 - (6 H) プロパンアミン、1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1 H , 1 2 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3' , 4' : b , 7] インドリジノ [1 , 2 b] キノリン - 1 0 , 1 3 (9 H , 1 5 H) - ジオン、ルルトテカン、7 - [2 - (N - イソプロピルアミノ) エチル] - (2 0 S) カンプトテシン、B N P 1 3 5 0、B N P I 1 1 0 0、B N 8 0 9 1 5、B N 8 0 9 4 2、エトボシドホスファート、テニボシド、ソブゾキサン、2' - ジメチルアミノ - 2' - デオキシエトボシド、

【 0 1 2 9 】

G L 3 3 1、N - [2 - (ジメチル - アミノ) エチル] - 9 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジメチル - 6 H - ピリド [4 , 3 - b] カルバゾール - 1 - カルボキサミド、アスラクリン、(5 a , 5 a B , 8 a a , 9 b) - 9 - [2 - [N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチルアミノ] エチル] - 5 - [4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル] - 5 , 5 a , 6 , 8 , 8 a , 9 - ヘキソヒドロフロ (3' , 4' : 6 , 7) ナフト (2 , 3 - d) - 1 , 3 - ジオキソール - 6 - オン、2 , 3 - (メチレンジオキシ) - 5 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシベンゾ [c] フェナントリジニウム、6 , 9 - ビス [(2 - アミノエチル) アミノ] ベンゾ [g] イソキノリン - 5 , 1 0 - ジオン、5 - (3 - アミノプロピルアミノ) - 7 , 1 0 - ジヒドロキシ - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノメチル) - 6 H - ピラゾロ [4 , 5 , 1 - d e] アクリジン - 6 - オン、N - [1 - [2 (ジエチルアミノ) エチルアミノ] - 7 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 4 - イルメチル] ホルムアミド、N - (2 - (ジメチル - アミノ) エチル) アクリジン - 4 - カルボキサミド、6 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] - 3 - ヒドロキシ - 7 H - インデノ [2 , 1 - c] キノリン - 7 - オンおよびジメスナである。

【 0 1 3 0 】

「抗増殖剤」には、G 3 1 3 9、O D N 6 9 8、R V A S K R A S、G E M 2 3 1 および I N X 3 0 0 1 などのアンチセンス RNA および DNA オリゴヌクレオチドならびにエノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カペシタピン、ガロシタピン、シタラビンオクホスファート、ホステアピンナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフル、チアゾフリン、デシタピン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2' - デオキシ - 2' - メチリデンシチジン、2' - フルオロメチレン - 2' - デオキシシチジ

10

20

30

40

50

ン、N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフリル) スルホニル] - N ' - (3 , 4 - ジクロロフェニル) 尿素、N 6 - [4 - デオキシ - 4 - [N 2 - [2 (E) , 4 (E) - テトラデカジエノイル] グリシルアミノ] - L - グリセロ - B - L - マンノヘプトピラノシル] アデニン、アプリジン、エクテイナシジン、トロキサシタピン、

【 0 1 3 1 】

4 - [2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリミジノ [5 , 4 - b] - 1 , 4 - チアジン - 6 - イル - (S) - エチル] - 2 , 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン、11 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 14 - オキサ - 1 , 11 - ジアザテトラシクロ (7 . 4 . 1 . 0 . 0) テトラデカ - 2 , 4 , 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デキスラゾキサン、メチオニナーゼ、2' - シアノ - 2' - デオキシ - N 4 - パルミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシンおよび3 - アミノピリジン - 2 - カルボキサルデヒドチオセミカルバゾンなどの代謝拮抗物質が含まれる。「抗増殖剤」にはまた、トラスツズマブなどの「血管新生阻害剤」として挙げられるもの以外の成長因子へのモノクローナル抗体および組み換えウイルス媒介遺伝子導入を介して送達することができる p 5 3 などの腫瘍抑制遺伝子が含まれる (例えば、米国特許第6,069,134号を参照) 。

10

【 0 1 3 2 】

in vitroでの腫瘍細胞の増殖 / 活力に対する薬理学的阻害剤の作用の証拠

1 . 0 背景

20

本実験説明において、活性成分による腫瘍細胞増殖 / 腫瘍細胞活力の阻害を記載する。

細胞を、マイクロタイタープレート (96 ウェル型) に、好適な細胞密度で播種し、試験物質を一連の濃度の形態で加える。血清含有培地での培養のさらに4日後、アラマールブルー (Alamar Blue) 試験系により腫瘍細胞増殖 / 腫瘍細胞活力を決定することができる。

【 0 1 3 3 】

2 . 0 実験手法

2 . 1 細胞培養

例えば、商業的に入手可能な大腸癌細胞株、卵巣細胞株、前立腺細胞株または乳癌細胞株などである。

細胞を培地中で培養する。数日間の間隔で、トリプシン溶液を利用して細胞を培養皿から分離し、好適な希釈度で新しい培地に播種する。細胞を摂氏 37 ° および 10 % CO₂ で培養する。

30

【 0 1 3 4 】

2 . 2 細胞の播種

180 μl の体積の培養液中で、培養 / ウェル毎に規定の細胞数 (例えば、2000 細胞) を、マイクロタイタープレート (96 細胞培養プレート) に、マルチチャネルピペットを使用して播種する。細胞を、続いて CO₂ インキュベーター内 (37 ° および 10 % CO₂) で培養する。

【 0 1 3 5 】

2 . 3 試験物質の添加

40

試験物質を、例えば、DMSO 中に溶解し、続いて、細胞培養培地中で対応する濃度 (所望の場合には、一連の希釈度で) で用いる。希釈ステップを、活性成分の効率および濃度の所望の広がりに応じて適合させることができる。細胞培養培地を、対応する濃度で試験物質に添加する。試験物質の細胞への添加を、細胞の播種と同日に行うことができる。この目的を達成するために、各場合において、予備希釈 (predilution) プレートからの 20 μl の物質溶液を、培養物 / ウェルに添加する。細胞をさらに4日間、摂氏 37 ° および 10 % CO₂ で培養する。

【 0 1 3 6 】

2 . 4 呈色反応の測定

各場合において、20 μl のアラマールブルー試薬を、ウェル毎に添加し、マイクロタイ

50

タープレートを、例えば、さらに7日間、CO₂ インキュベーター内（37 および10 % CO₂ において）でインキュベートする。プレートを、540 nmの波長において蛍光フィルターを備えた読み取り機中で測定する。プレートを、測定の直前に穏やかに振とうすることができる。

【0137】

3. 評価

コントロール培地（medium control）（細胞および試験物質が使用されていないもの）の吸光度値を、全ての他の吸光度値から差し引く。コントロール（試験物質のない細胞）を、100パーセントにセットし、全ての他の吸光度値を、それに関連してセットする（例えば、コントロールの%において）：

10

計算：

【数1】

$$\frac{100 * (\text{細胞および試験物質を用いた値} - \text{コントロール培地の値})}{(\text{細胞を用いた値} - \text{コントロール培地の値})}$$

IC₅₀ 値（50 % 阻害）を、例えばRS1などの統計プログラムを利用して決定する。

【0138】

4.0 PDK1の阻害に対する試験

20

実験的パッチを、384ウェル/微量滴定プレートを有するフラッシュプレート(flash plate)システムにおいて行う。

各場合において、ウェルあたり50 μlの慣用の実験溶液中のPDK1試料His₆-PDK1（□1-50）（3.4 nM）、PDK1基板ピオチン-bA-bA-KTF CGTPEYL APEVRREPRILSEEEQEMFRDFDYIADWC（400 nM）、4 μMのATP（0.2 μCiの³³P-ATP/ウェルを有する）および試験物質を、30 で60分間インキュベートする。試験物質を、対応する濃度において（所望により希釈系列において）使用する。当該対照を、試験物質なしで行う。当該反応を、標準的な方法を使用して停止し、洗浄する。キナーゼの活性を、合併した放射能によってトップカウント(top count)において測定する。非特異性キナーゼ反応（ブランク値）を決定するために、実験的パッチを、100 nMのスタウロスポリンの存在において行う。

30

【0139】

5.0 評価

ブランク値（スタウロスポリンの存在において試験物質の使用なし）の放射能（毎分の分解）を、すべての他の放射能値から減ずる。当該対照（試験物質を有しないキナーゼ活性）を、100パーセントに等しく設定し、すべての他の放射能値（ブランク値を減じた後）を、それに関連して設定して表す（例えば対照の%において）。

【0140】

計算：

$$\frac{100 * (\text{試験物質を有するキナーゼ活性の値} - \text{ブランク値})}{(\text{対照の値} - \text{ブランク値})}$$

40

= 対照の %

IC₅₀ 値（50 % 阻害）を、統計プログラム、例えばRS1の補助によって決定する。本発明の化合物のIC₅₀ データを、表1に示す。

【0141】

【表 1】

材料	注文番号	製造者
細胞培養のためのマイクロタイタープレート (Nunc Surface 96 ウェルプレート)		167008 Nunc
DMEM	P04-03550	Pan Biotech
PBS (10x) Dulbecco	14200-067	Gibco
96 ウェルプレート (ポリプロピレン)		267334 Nunc
AlamarBlue (登録商標)	BUF012B	Serotec
FCS	1302	Pan Biotech GmbH
トリプシン/EDTA 溶液 10x	L 2153	Biochrom AG
75 cm ² 培養ビン	353136	BD Falcon
A2780	93112519	ECACC
Colo205	CCL222	ATCC
MCF7	HTB22	ATCC
PC3	CRL-1435	ATCC
384 ウェルフラッシュプレート	SMP410A001PK	Perkin Elmer

APCI-MS (大気圧化学イオン化-質量分析) (M+H)⁺。

本発明の化合物の IC₅₀ データを、表 1 に示す。

【0142】

IKKε-キナーゼ試験 (IKKε プシロン)

キナーゼアッセイを、384 ウェルフラッシュプレートアッセイとして行う。

1 nM の IKKε、800 nM のビオチン化 IκBα (19-42) ペプチド (ビオチン-C6-C6-GLKKERLLDDRHD SGLDSMKDEE) および 10 μM の ATP (0.3 μCi の ³³P-ATP / ウェルを有する) を、50 μl の合計容積 (10 mM の MOPS、10 mM の酢酸マグネシウム、0.1 mM の EGTA、1 mM のジチオトレイトール、0.02 % の Brij35、0.1 % の BSA、0.1 % の BioStab、pH 7.5) において、試験物質と共に、または試験物質なしで 30 分で 120 分間インキュベートする。反応を、25 μl の 200 mM の EDTA 溶液を使用して停止し、30 分後に

10

20

30

40

50

室温で吸引しながら濾別し、ウェルを、 $100\mu\text{l}$ の 0.9% の NaCl 溶液で3回洗浄する。キナーゼ反応の非特異性比率（ブランク）を、 $3\mu\text{M}$ の $\text{EMD } 1126352$ （ $\text{BX}-795$ ）を使用して決定する。放射能を、Topcountにおいて測定する。 IC_{50} 値を、 RS1 を使用して計算する。

【0143】

TBK1 - キナーゼ試験

キナーゼアッセイを、384ウェルフラッシュプレートアッセイとして行う。

0.6nM の TANK 結合キナーゼ（ TBK1 ）、 800nM のビオチン化 MELK 誘導ペプチド（ビオチン - $\text{Ah-Ah-AKP KG NK DYHLQTCCGS LAYRRR}$ ）および $10\mu\text{M}$ の ATP （ $0.25\mu\text{Ci}$ の $^{33}\text{P}-\text{ATP}$ / ウェルを有する）を、 $50\mu\text{l}$ の合計容積（ 10mM の MOPS 、 10mM の酢酸マグネシウム、 0.1mM の EGTA 、 1mM の DTT 、 0.02% の Brij35 、 0.1% の BSA 、 $\text{pH } 7.5$ ）において、試験物質と共に、または試験物質なしで30分で120分間インキュベートする。反応を、 $25\mu\text{l}$ の 200mM の EDTA 溶液を使用して停止し、30分後に室温で吸引しながら濾別し、ウェルを、 $100\mu\text{l}$ の 0.9% の NaCl 溶液で3回洗浄する。キナーゼ反応の非特異性比率（ブランク）を、 100nM のスタウロスポリンを使用して決定する。放射能を、Topcountにおいて測定する。 IC_{50} 値を、 RS1 を使用して計算する。

【0144】

TGF - ベータ媒介効果の阻害の阻害剤の効果を決定するためのIn-vitro（酵素）アッセイ

例として、 TGF - ベータ媒介成長阻害を排除する阻害剤の能力を試験する。肺上皮細胞株 Mv1Lu の細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート中に規定の細胞密度で播種し、標準条件下で一晩培養する。次の日に、培地を、 0.5% の FCS および 1ng/ml の TGF - ベータを含む培地に交換し、試験物質を、一般には、5倍ステップの希釈系列の形態での、既定の濃度で添加する。溶媒 DMSO の濃度は、一定の 0.5% である。さらに2日後、細胞のクリスタルバイオレット染色を行う。固定細胞からクリスタルバイオレットを抽出した後、 550nm における吸光度を分光高度法により測定する。それを、存在する付着細胞（adherent cell）の定量的測定、およびこれによる培養中の細胞増殖の定量的測定として使用することができる。

【0145】

HPLC / MS法：

カラム：Chromolith SpeedROD RP-18e、 $50 \times 4.6\text{mm}^2$

勾配： $\text{A} : \text{B} = 96 : 4 \sim 0 : 100$

流量： 2.4ml/分

溶離剤A：水 + 0.05% のギ酸

溶離剤B：アセトニトリル + 0.04% のギ酸

波長： 220nm

質量分析：正のモード

$m.p.$ = 融点

MS（ESI）：質量分光法（電子スプレーイオン化）

MS（EI）：質量分光法（電子衝突イオン化）

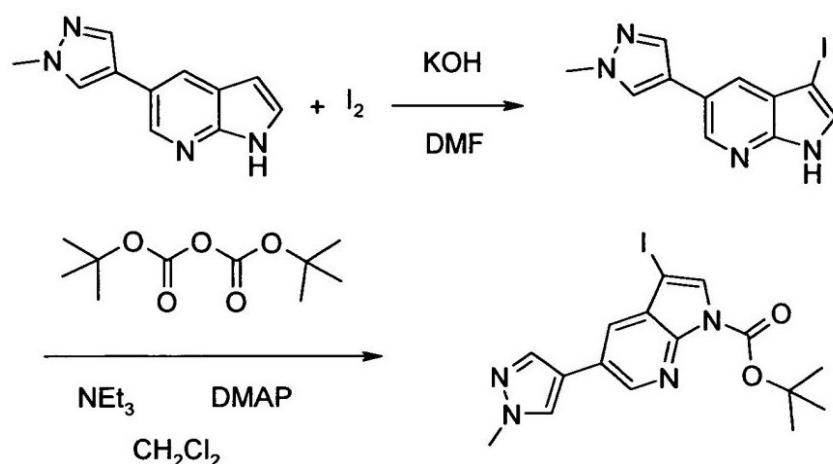
【0146】

中間体の調製

例 1

tert - ブチル 3 - ヨード - 5 - （1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル）ピロロ口 [2, 3 - b] プリジン - 1 - カルボキシラートの調製

【化 3】



10

【0147】

1.1 2.80 g (49.9 mmol) の固体水酸化カリウムを、60 ml の DMF 中の 4.00 g (20.2 mmol) の 5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの溶液に添加し、次いで、40 ml の DMF 中の 5.10 g (20.1 mmol) のヨウ素溶液を、ゆっくりと撹拌しながら滴加する。水および 300 mg の二亜硫酸ナトリウムを、反応混合物に添加し、それを、次いで酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる：黄色がかった結晶としての 3-ヨード-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン；HPLC/MS：1.89 分、[M+H] 325。

20

【0148】

1.2 7.5 ml (54.1 mmol) のトリエチルアミンおよび 220 mg (1.80 mmol) の 4-(ジメチルアミノ)ピリジンを、100 ml のジクロロメタン中の 5.85 g (18.0 mmol) の 3-ヨード-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの懸濁液に添加する。50 ml のジクロロメタン中の 4.6 ml (21.5 mmol) のジ-tert-ブチルジカーボナートを、次いで、ゆっくりと滴加する。反応混合物を、室温で 4 時間撹拌した後、水およびジクロロメタンとの間で分割する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で蒸発させる：無色結晶としての tert-ブチル 3-ヨード-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート；HPLC/MS：2.45 分、[M+H] 425。

30

【0149】

以下の化合物を同様に調製する：

tert-ブチル 3-ヨードピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート；
 tert-ブチル 3-ヨード-6-メチルピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート；
 tert-ブチル 3-ヨード-2-メチルピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート；
 tert-ブチル 3-ヨード-6-メトキシピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート；
 tert-ブチル 2-シクロプロピル-3-ヨードピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート；
 tert-ブチル 3-ヨード-6-メトキシ-2-メチルピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート；
 tert-ブチル 3-ヨード-2,6-ジメチルピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート。

40

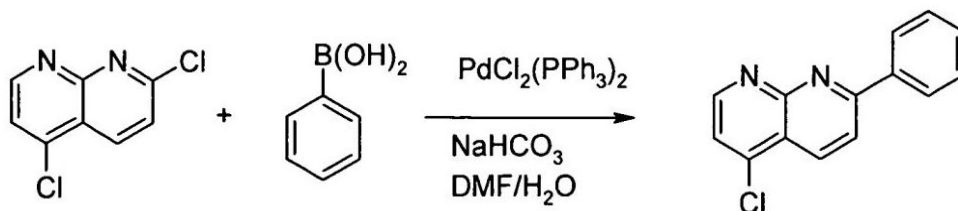
50

【 0 1 5 0 】

例 2

5 - クロロ - 2 - フェニル - 1 , 8 - ナフチリジンの調製

【 化 4 】



10

【 0 1 5 1 】

19.7 mg (0.028 mmol) のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドを、2.8 ml の DMF および 1.4 ml の水中の 279 mg (1.40 mmol) の 2,5-ジクロロ-1,8-ナフチリジン、171 mg (1.40 mmol) のベンゼンボロン酸および 141 mg (1.68 mmol) の炭酸水素ナトリウムの懸濁液に添加し、混合物を、80 °C まで窒素下で加熱する。反応混合物を、この温度で 23 時間攪拌する。反応混合物を蒸発させ、シリカゲルカラム上で酢酸エチル/石油エーテルを溶離剤としてクロマトグラフィーにかける：無色固体としての 5 - クロロ - 2 - フェニル - 1 , 8 - ナフチリジン；

20

【 数 2 】

MS (EI) 240 [M]⁺;

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ [ppm] = 9.02 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.7, 1H), 8.35 – 8.30 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.7, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 3H).

以下の化合物を同様に調製する：5 - クロロ - 2 - (4 - トリフロロオロメチルフェニル) 1 , 8 - ナフチリジン。MS (EI) 309 [M]⁺。

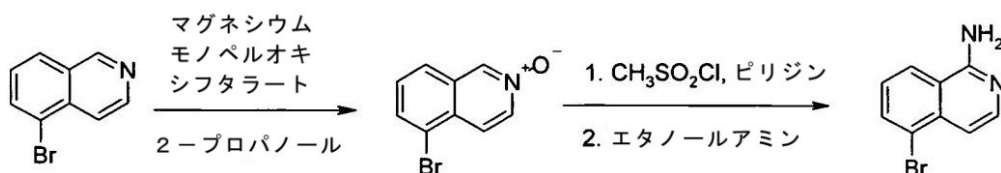
【 0 1 5 2 】

30

例 3

5 - ブロモイソキノリン - 1 - イルアミンの調製

【 化 5 】



【 0 1 5 3 】

40

3.1 120 ml の 2 - プロパノール中の 6.24 g (30.0 mmol) の 5 - ブロモイソキノリンおよび 17.5 g (30 mmol) のマグネシウムモノペルオキシフタレート六水和物 (85 %) を、室温で 50 時間攪拌する。反応混合物を、真空中で蒸発させ、飽和塩化ナトリウム溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびジクロロメタンを添加する。有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で何度も洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残渣を、tert - ブチルメチルエーテルで攪拌し、無色結晶として 5 - ブロモイソキノリン 2 - オキシドを得る；HPLC / MS 1.51 分、[M + H]⁺ 224 / 226。

【 0 1 5 4 】

3.2 47 μl (0.61 mmol) のメタンスルホンクロリドを、氷冷しながら、

50

0.48 ml のピリジン中の 112.0 mg (0.50 mmol) の 5 - ブロモイソキノリン 2 - オキシドの懸濁液に滴加する。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌する。685 μ l のエタノールアミンを、次いで、氷冷しながら滴加し、混合物を、室温でさらに 4 時間攪拌する。反応混合物を、氷水中に注ぎ、30 分間攪拌する。生成した沈殿物を、吸引ろ過し、水で洗浄し、真空中で乾燥する：黄色結晶としての 5 - ブロモイソキノリン - 1 - イルアミン；HPLC/MS：1.26 分、[M + H]⁺ 223/225。

【0155】

式 I で表される化合物の調製

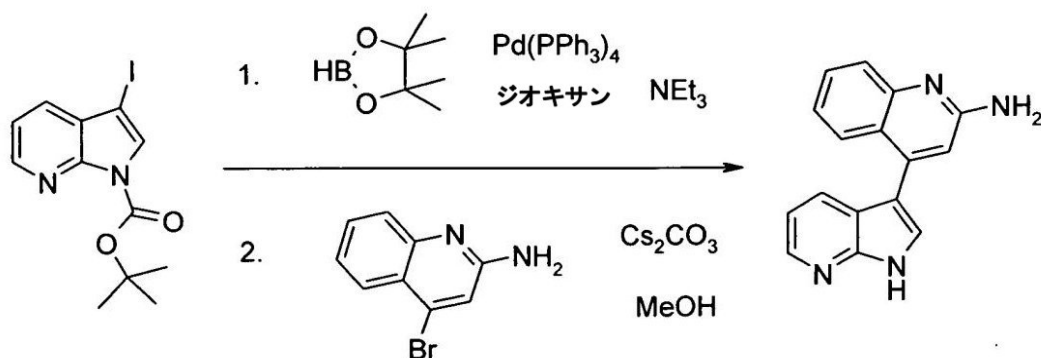
例 4

4 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 2 - イルアミンの

10

(「A1」) の調製

【化 6】



20

【0156】

0.42 ml (3.00 mmol) のトリエチルアミンおよび 0.22 ml (1.5 mmol) の 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロランを、アルゴン下を保持しながら、5 ml のジオキササン中の 35 mg (0.03 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよび 344 mg (1.00 mmol) の tert - ブチル 3 - ヨードピロロ[2,3-b]ピリジン - 1 - カルボキシラートの溶液に連続的に添加し、混合物を、80 で 3 時間、アルゴン下で攪拌する。反応混合物を、室温

30

【0157】

反応混合物を、100 で 18 時間攪拌する。反応混合物を、室温まで冷却し、珪藻土上に吸収させ、シリカゲルカラム上でジクロロメタン/メタノール/希釈アンモニア水を溶離剤としてクロマトグラフィーにかける：淡ピンク色結晶としての 4 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 2 - イルアミン(「A1」)；m.p. 244 ；

【数 3】

40

¹H-NMR (d₆-DMSO, 500 MHz): δ [ppm] = 6.45 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 4.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 12.2 (bs, 1H).

【0158】

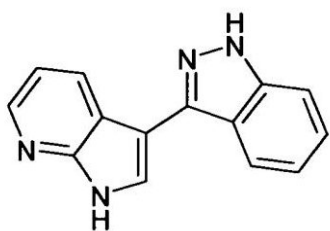
以下の化合物を同様に調製する：

3 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) - 1H - インダゾール(「A2

50

」) (3 - ヨード - 1 H - インダゾールを使用)

【化 7】



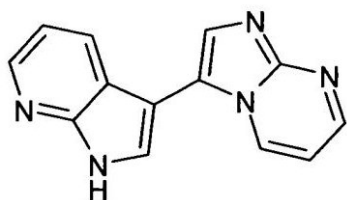
MS(ESI) 235 [M+H]⁺;

10

【 0 1 5 9 】

3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン (「 A 3 」) (3 - ヨード - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジンを使用し、これは、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジンと N - ヨードスクシンイミドとの反応により得られる)

【化 8】



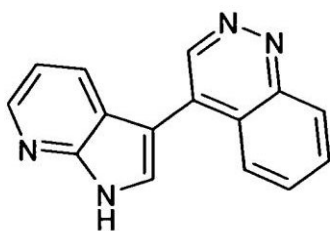
MS(ESI) 236 [M+H]⁺;

20

【 0 1 6 0 】

4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) シンノリン (「 A 4 」) (4 - クロロシンノリンを使用)

【化 9】



MS(ESI) 247 [M+H]⁺.

30

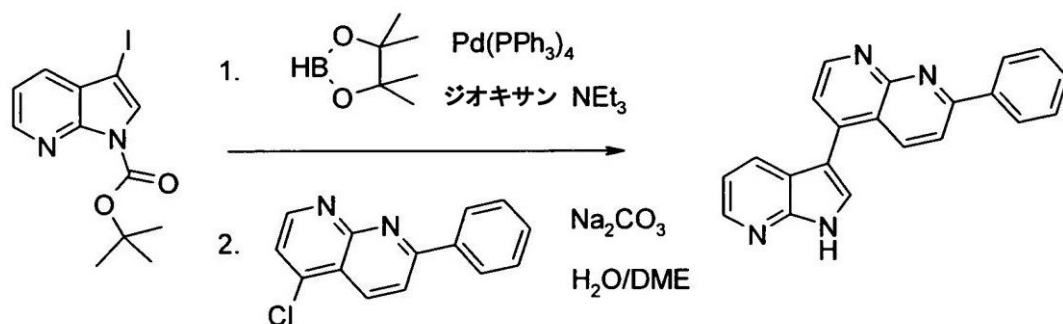
【 0 1 6 1 】

例 5

2 - フェニル - 5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 8 - ナフチリジン (「 A 5 」) の調製

40

【化 10】



10

【0162】

シュレンク管を、窒素下で、連続的に189mg(0.55mmol)のtert-ブチル3-ヨードピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート、9.5mg(8.2μmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、2.3mlのジオキサン、0.23ml(1.6mmol)のトリエチルアミンおよび80μl(0.55mmol)の4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランで充填する。反応混合物を、80℃で3時間、窒素下で撹拌する。反応混合物を、室温まで冷却する；1mlの水、175mg(2.1mmol)の炭酸ナトリウム、22mg(19μmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、132mg(0.55mmol)の5-クロロ-2-フェニル-1,8-ナフチリジンおよび4.6mlの1,2-ジメトキシエタンを、窒素雰囲気下で添加する。反応混合物を、100℃で20時間撹拌する。

20

【0163】

反応混合物を、室温まで冷却し、真空中で蒸発させる。残渣を、シリカゲルカラム上でメタノール/ジクロロメタンを溶離剤としてクロマトグラフィーにかける：黄色がかった結晶としての2-フェニル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン(「A5」)；

【数4】

MS (ESI): 322 [M+H]⁺;

¹H-NMR (d⁶-DMSO, 300 MHz): δ [ppm] = 12.40 (bs, 1H), 9.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41 – 8.32 (m, 3H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.7 Hz, 1H).

30

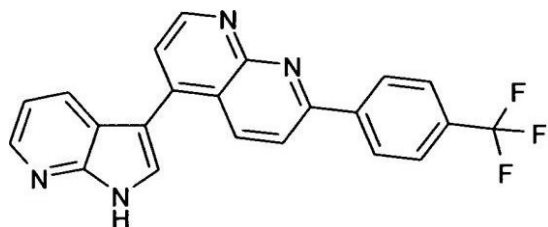
【0164】

以下の化合物を同様に調製する：

5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,8-ナフチリジン(5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,8-ナフチリジンを使用)(「A6」)

40

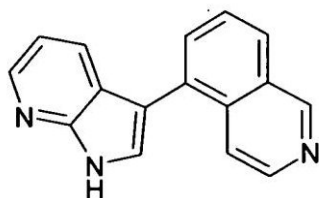
【化 1 1】

MS (EI): 322 [M]⁺;

【 0 1 6 5 】

5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) イソキノリン (5 - ブロモイソキノリンを使用) (「 A 7 」)

【化 1 2】

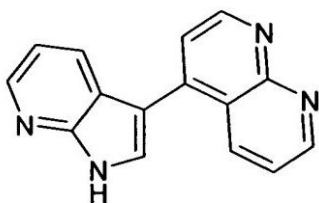
MS (ESI): 246 [M+H]⁺;

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): δ [ppm] = 12.13 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 4.6 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 – 7.72 (m, 5H), 7.12 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.5 Hz, 1H);

【 0 1 6 6 】

4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 8 - ナフチリジン (4 - クロロ - 1 , 8 - ナフチリジンを使用) (「 A 8 」)

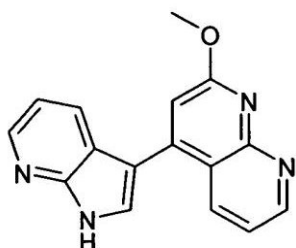
【化 1 3】

MS (ESI): 247 [M+H]⁺;

【 0 1 6 7 】

2 - メトキシ - 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 , 8 - ナフチリジン (4 - クロロ - 2 - メトキシ - 1 , 8 - ナフチリジンを使用、WO2000/071524に記載された合成) (「 A 9 」)

【化 1 4】

MS (ESI): 277 [M+H]⁺;

10

20

30

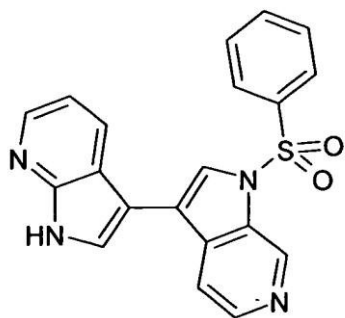
40

50

【 0 1 6 8 】

1 - ベンゼンスルホニル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (1 - ベンゼンスルホニル - 3 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジンを使用 ; WO2006/052568に記載された合成) (「 A 1 0 」)

【 化 1 5 】



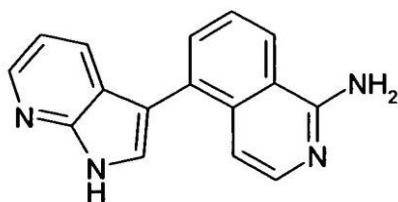
MS (ESI): 375 [M+H]⁺;

10

【 0 1 6 9 】

5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) イソキノリン - 1 - イルアミン (5 - プロモ - イソキノリン - 1 - イルアミンを使用) (「 A 1 1 」)

【 化 1 6 】



MS (ESI): 260 [M]⁺;

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): δ [ppm] = 12.07 (bs, 1H), 8.36 – 8.32 (m, 1H),

8.33 (dd, J = 4.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.61 (m, 7H), 7.11 (dd, J = 7.9

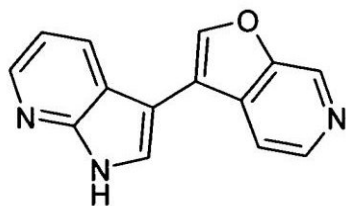
Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 7.0 (dd, J = 6.5 Hz, J = 0.6 Hz, 1H);

30

【 0 1 7 0 】

3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フロ [2 , 3 - c] ピリジン (3 - プロモフロ - [2 , 3 - c] ピリジンを使用 ; S. Shiotani et al. J. Heterocycl. Chem. 21, 725 [1984]に記載された合成) (「 A 1 2 」)

【 化 1 7 】



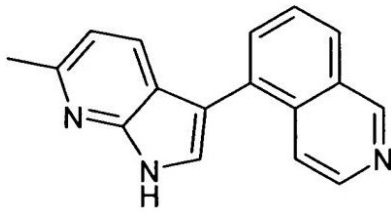
;

40

【 0 1 7 1 】

5 - (6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) イソキノリン (tert - ブチル 3 - ヨード - 6 - メチルピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボキシラートからのもの) (「 A 1 3 」)

【化 18】



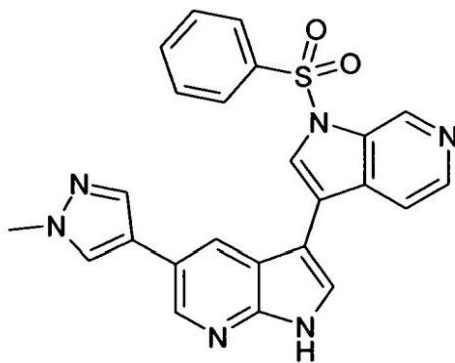
;

【0172】

10

1 - ベンゼンスルホニル - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (tert - ブチル 3 - ヨード - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレートおよび 1 - ベンゼンスルホニル - 3 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジンからのもの) (「 A 1 4 」)

【化 19】



;

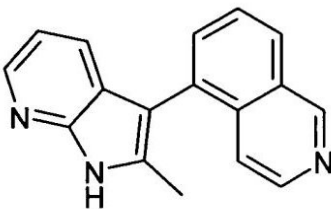
20

【0173】

30

5 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) イソキノリン (tert - ブチル 3 - ヨード - 2 - メチルピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレートからのもの) (「 A 1 5 」)

【化 20】



;

40

【0174】

1 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ナフチリジン (1 - クロロ - 2 , 6 - ナフチリジンを使用、H. J. W. van den Haak et al., J. Heterocycl. Chem. 18, 1349, [1981] に記載された合成) (「 A 1 6 」)

【化 2 1】

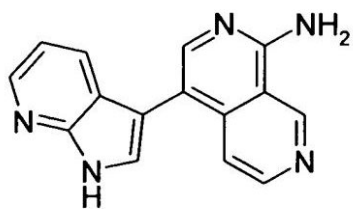
MS (ESI) = 247 [M+H]⁺;

【 0 1 7 5】

10

4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 7 - ナフチリジン - 1 - イルアミン (「 A 2 4 」)

【化 2 2】

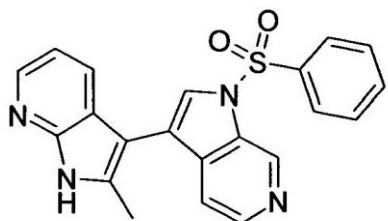
MS (ESI) = 262 [M+H]⁺;

20

【 0 1 7 6】

1 - ベンゼンスルホニル - 3 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (「 A 2 7 」)

【化 2 3】

MS (ESI) = 389 [M+H]⁺;

30

【 0 1 7 7】

1 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ナフチリジン (「 A 2 8 」)

【化 2 4】

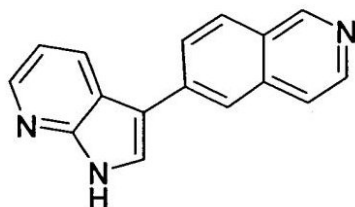
MS (ESI) = 261 [M+H]⁺;

40

【 0 1 7 8】

6 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) イソキノリン (「 A 3 7 」)

【化 25】

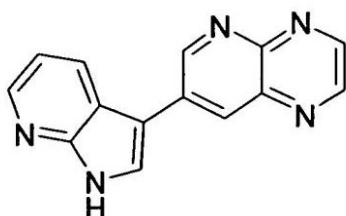
MS (ESI) = 246 [M+H]⁺;

【0179】

10

7 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) ピリド [2 , 3 - b] ピラジン
(「 A 3 8 」)

【化 26】

MS (ESI) = 248 [M+H]⁺.

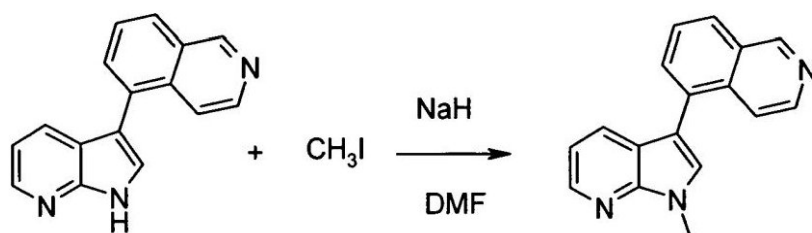
20

【0180】

例 6

5 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) イソキノリン (「 A 1 7 」) の調製

【化 27】



30

【0181】

53 mg (0 . 216 mmol) の 5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) イソキノリンを、アルゴン雰囲気下を保持しながら、1 ml の DMF 中の 26 mg (0 . 65 mmol) の水素化ナトリウム懸濁液 (パラフィン油中の 60 % 懸濁液) に添加し、反応混合物を、室温で 1 時間攪拌する。18 μl (0 . 65 mmol) のヨードメタンを、次いで添加し、反応混合物を、室温でさらに 17 時間攪拌する。0 . 5 ml のメタノールを、次いで添加し、反応混合物を、続いて真空中で蒸発させる。

40

【0182】

残渣を、シリカゲルカラム上でメタノール/ジクロロメタンを溶離剤としてクロマトグラフィーにかけ、無色固体として 5 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) イソキノリンを得る ;

【数 5】

MS (EI): 259 [M]⁺;

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): δ [ppm] = 9.39 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 3H), 7.77 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

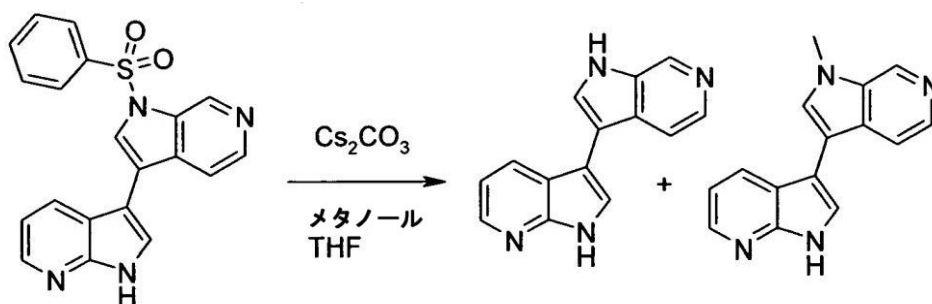
10

【0183】

例 7

3 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン (「A18」) および 1 - メチル - 3 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン (「A19」) の調製

【化 28】



20

【0184】

1 ml のメタノールおよび 2 ml の THF 中の 92 mg (0.246 mmol) の 1 - ベンゼンスルホニル - 3 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジンおよび 261 mg (0.738 mmol) の炭酸セシウムの溶液を、65 °C で 2 時間攪拌する。反応混合物を蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラム上でジクロロメタン/メタノールを溶離剤としてクロマトグラフィーにかけ、以下を得る；

30

【0185】

無色結晶として 3 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン；

【数 6】

MS (EI): 234 [M]⁺; ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): δ [ppm] = 11.99

(bs, 1H), 11.83 (bs, 1H), 8.85 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 4.7 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H) 7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.7 Hz, 1H) ppm;

40

無色結晶として 1 - メチル - 3 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン

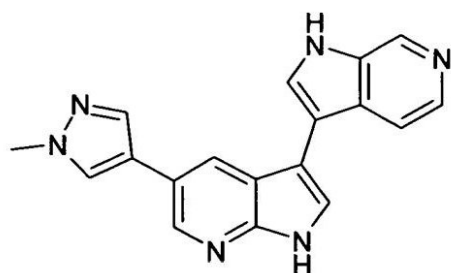
【数 7】

MS (EI): 248 [M]⁺; ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): δ [ppm]
 = 11.82 (bs, 1H), 8.91 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 2H), 8.21 (d, J =
 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.6 Hz, J =
 1.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H) ppm.

【0186】

「A14」の同様の反応により、化合物 3 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3
 - c] ピリジン (「 A20 」) を得る。

【化 29】



【0187】

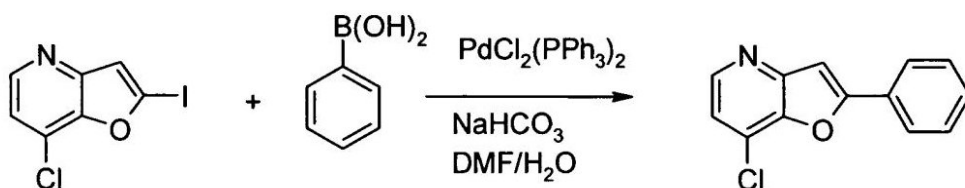
例 8

2 - フェニル - 7 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フロ [3 , 2
 - b] ピリジン (「 A21 」) の調製

【0188】

例 2 と同様の、中間体 7 - クロロ - 2 - フェニルフロ [3 , 2 - b] ピリジンの調製

【化 30】



【0189】

例 5 と同様の、最終化合物の調製 ;

【数 8】

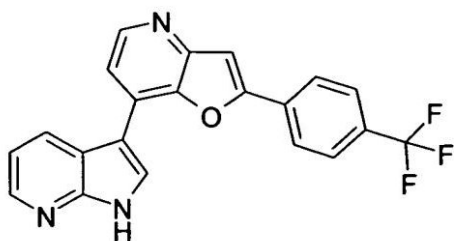
MS(ESI) = 312 [M+H]⁺ ;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.43 (br s, 1H), 8.56 (dd, J = 8.0
 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.1, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, J
 = 4.6 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70
 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.29 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.6
 Hz, 1H).

【0190】

以下の化合物を同様に得る

7 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) フロ [3 , 2 - b] ピリジン (「 A 2 2 」)

【化 3 1】



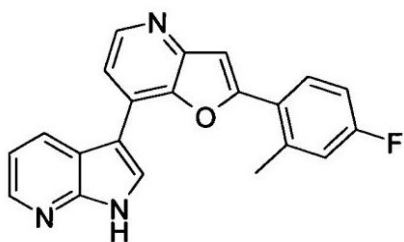
MS (ESI) = 380 [M+H]⁺;

10

【 0 1 9 1 】

2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 7 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フロ [3 , 2 - b] ピリジン (「 A 2 3 」)

【化 3 2】



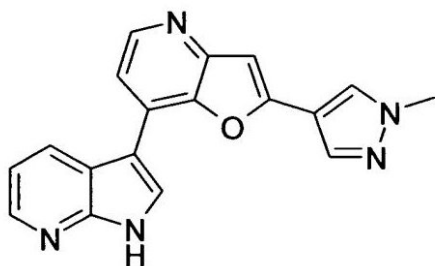
MS (ESI) = 344 [M+H]⁺;

20

【 0 1 9 2 】

2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) フロ [3 , 2 - b] ピリジン (「 A 3 6 」)

【化 3 3】



MS (ESI) = 316 [M+H]⁺;

30

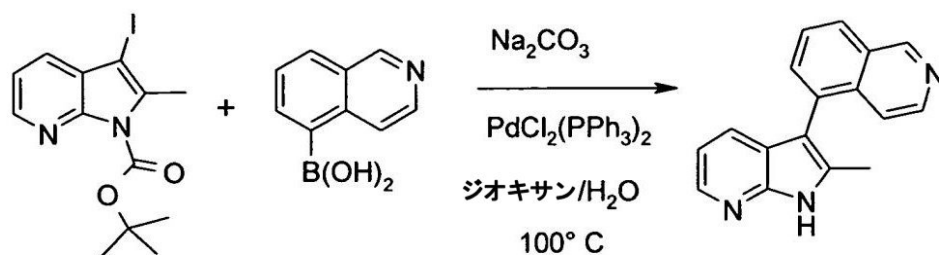
【 0 1 9 3 】

例 9

5 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) イソキノリン (「 A 1 5 」) の調製 [代替的調製法]

40

【化 3 4】



10

【 0 1 9 4 】

5 ml のジオキサンおよび 0.5 ml の水を、アルゴン下を保持しながら、179 g (0.5 mmol) の *tert*-ブチル 3-ヨード-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート、87 mg (0.5 mmol) のイソキノリン-5-ボロン酸、159 mg (1.5 mmol) の炭酸ナトリウムおよび 57 mg (0.05 mmol) の [1,1'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド/ジクロロメタン付加物の混合物に添加する。

【 0 1 9 5 】

混合物を、100 で、密閉容器中で 26 時間撹拌する。反応混合物を、室温まで冷却し、蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラム上でジクロロメタン/メタノールを溶離剤としてクロマトグラフィーにかける：無色固体としての 5-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソキノリン。

20

【数 9】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.91 (br. s, 1H), 9.40 (br. s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.47 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.6 Hz, J = 4.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

30

【 0 1 9 6 】

同様の反応により、5-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)イソキノリン(「A25」)を得る。

【化 3 5】



40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 2H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).

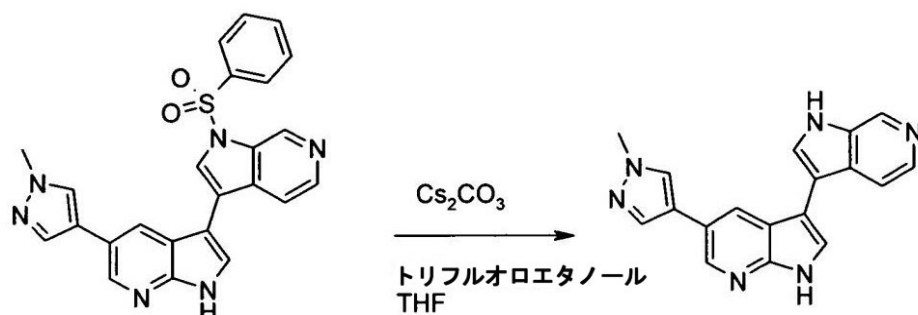
50

【 0 1 9 7 】

例 1 0

3 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (「 A 2 0 」) の調製 [
 代替的調製法]

【 化 3 6 】



10

【 0 1 9 8 】

1 m l のトリフルオロエタノールおよび 2 m l の T H F 中の 1 1 2 m g (0 . 2 5 m m o l) の 1 - ベンゼンスルホニル - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (「 A 1 4 」) および 2 6 1 m g (0 . 7 4 m m o l) の炭酸セシウムの懸濁液を、65 で 1 8 時間攪拌する。反応混合物を蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラム上でジクロロメタン/メタノールを溶離剤としてクロマトグラフィーにかける：無色固体としての 3 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン。

20

【 数 1 0 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.8 (br. s, 1H), 11.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.83 (br. s, 1H), 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H),
 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).

30

【 0 1 9 9 】

同様の反応により、3 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (「 A 2 6 」) を得る。

【 化 3 7 】



40

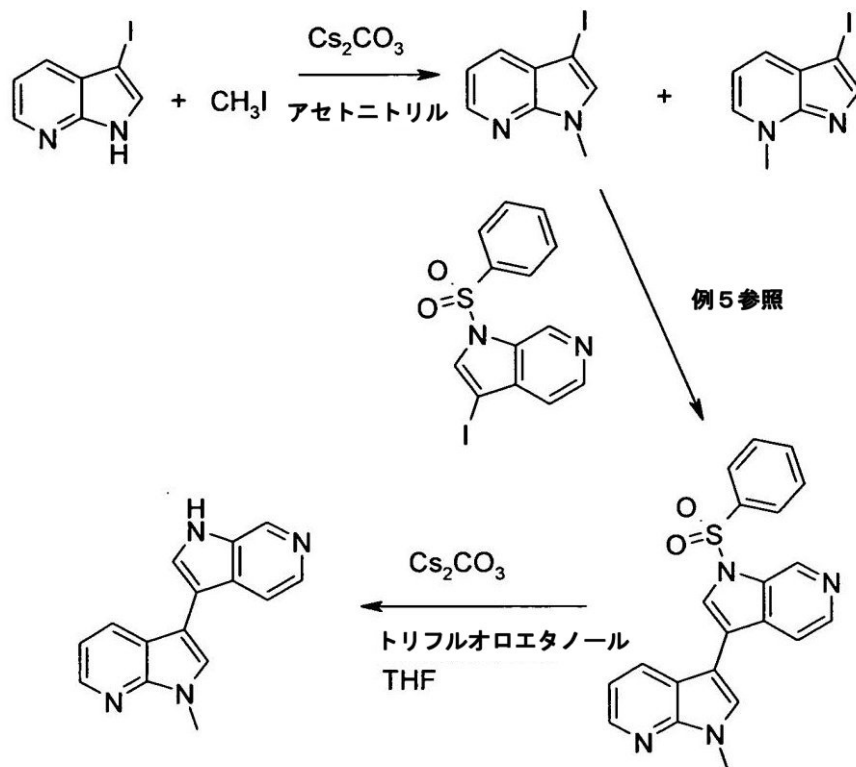
無色固体；MS (ESI) : 249 [M + H] $^{+}$ 。

【 0 2 0 0 】

例 1 1

50

3 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (「 A 2 9 」) の調製
【化 3 8】



10

20

【 0 2 0 1 】

3.58 g (11 mmol) の炭酸セシウムおよび 1.56 g (11 mmol) のヨードメタンを、連続的に 8 ml のアセトニトリル中の 2.44 g (10 mmol) の 3 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンの溶液に添加する。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌し、ろ過する。ろ過物を蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラム上でジクロロメタン/メタノールを溶離剤としてクロマトグラフィーにかけ、2 種の異性体を得る：無色結晶としての 3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン、

30

【 数 1 1 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.18 (dd, $J=4.7, 1.5$, 1H), 7.54 (dd, $J=7.9, 1.5$, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (dd, $J=7.9, 4.7$, 1H), 3.74 (s, 3H);

3-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-b]pyridin als gelber Feststoff,

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 8.01 (dd, $J=7.6, 0.8$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, $J=6.1$, 1H), 6.99 (dd, $J=7.5, 6.2$, 1H), 4.35 (s, 3H).

40

【 0 2 0 2 】

例 5 と同様に、3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンと、1 - ベンゼンスルホニル - 3 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジンと反応させ、1 - ベンゼンスルホニル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジンを得る。

【 0 2 0 3 】

例 10 と同様に、1 - ベンゼンスルホニル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジンを、3 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c]

50

〕ピリジンに変換する：無色結晶；

【数 1 2】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.95 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 5.8 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.38 (dd, J = 7.8 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

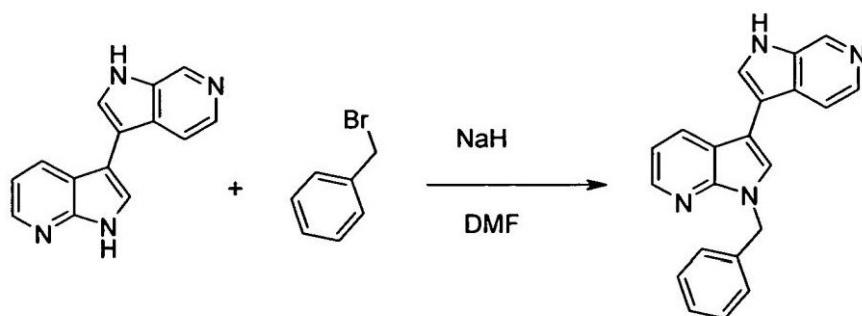
【 0 2 0 4 】

10

例 1 2

3 - (1 - ベンジル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (「 A 3 0 」) の調製

【化 3 9】



20

【 0 2 0 5 】

60 mg (0 . 1 6 mmol) の 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] - ピリジン (「 A 1 8 」) を、アルゴン下を保持しながら、1 ml の DMF 中の 20 mg (0 . 5 mmol) の水素化ナトリウム (パラフィン中 60 %) の懸濁液に添加する。室温で 1 時間撹拌した後、25 μ l (0 . 26 mmol) の臭化ベンジルを添加し、混合物を、室温で 19 時間撹拌する。メタノールを反応混合物に添加し、それを続いて蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラム上でジクロロメタン /

30

メタノールを溶離剤としてクロマトグラフィーにかける：無色固体としての 3 - (1 - ベンジル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c]

ピリジン；

【数 1 3】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 8.74 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 5.7 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 7.9 Hz, J = 4.8 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H).

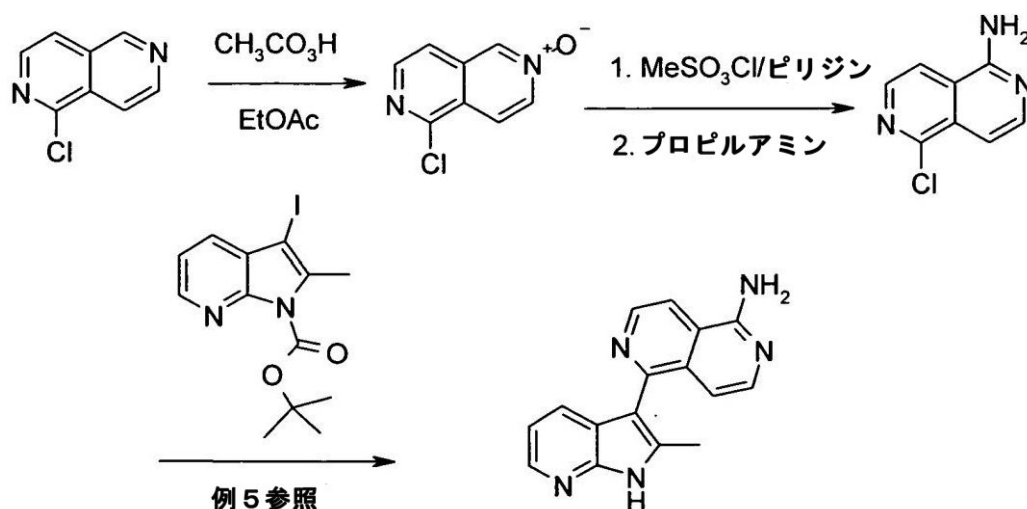
40

【 0 2 0 6 】

例 1 3

5 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ナフチリジン - 1 - イルアミン (「 A 3 1 」) の調製

【化 40】



10

【0207】

205 ml (1.2 mol) の過酢酸 (酢酸中約 39%) を、攪拌しながら、500 ml の酢酸エチル中の 98.8 g (0.60 mmol) の 1-クロロ-2,6-ナフチリジンの懸濁液に滴加する。反応混合物を、室温で 19 時間攪拌する。ワークアップ (work-up) のために、水および酢酸エチルを添加する。二亜硫酸ナトリウムを、分割して攪拌しながら、過酸化物質試験がネガティブになるまで添加する。次いで、35% 水酸化ナトリウム水溶液を使用して、pH 8 にセットする。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残渣を、イソプロパノールから再結晶化させる：黄色がかった結晶としての 1-クロロ-2,6-ナフチリジン 6-オキシド；MS (ESI)：181 [M+H]⁺；

20

【数 14】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9.07 (d, J=1.6, 1H), 8.41 (d, J=5.7, 1H), 8.35 (dd, J=7.3, 1.8, 1H), 8.12 (d, J=7.3, 1H), 7.78 (d, J=5.7, 1H).

30

【0208】

2.79 ml (36 mmol) のメタンスルホニルクロリドを、60 ml のピリジン中の 5.42 g (30 mmol) の 1-クロロ-2,6-ナフチリジン 6-オキシドの溶液に、ゆっくりと滴加し、混合物を、室温で 1.5 時間攪拌する。12.3 ml のプロピルアミンを、次いで添加し、混合物を、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を、水およびジクロロメタンとの間で分割する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラム上でジクロロメタン/メタノールを溶離剤としてクロマトグラフィーにかける：黄色結晶としての 5-クロロ-2,6-ナフチリジン-1-イルアミン；

40

【数 15】

MS (ESI): 180 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 8.34 (d, J=5.7, 1H), 8.10 (dd, J=5.7, 1.0, 1H), 8.08 (d, J=6.0, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.12 (dd, J=5.9, 0.9, 1H).

【0209】

例 5 と同様にして、tert-ブチル 3-ヨード-2-メチルピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシラートを、5-クロロ-2,6-ナフチリジン-1-イルアミン

50

と反応させる：わずかに黄色がかった結晶としての 5 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ナフチリジン - 1 - イルアミン；

【数 1 6】

MS (ESI): 276 [M+H]⁺;

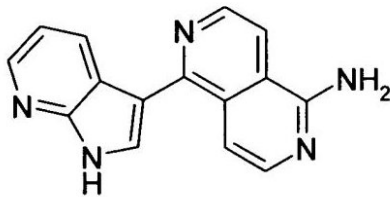
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 11.93 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.7, 1H), 8.19 (dd, J=4.7, 1.5, 1H), 8.03 (d, J=5.7, 1H), 7.85 (d, J=6.1, 1H), 7.57 (dd, J=7.8, 1.2, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.03 (dd, J=7.8, 4.7, 1H), 6.75 (d, J=6.0, 1H), 2.39 (s, 3H).

10

【 0 2 1 0 】

同様の反応により、5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ナフチリジン - 1 - イルアミン (「 A 3 2 」) を得る。

【化 4 1】



MS (ESI): 262 [M+H]⁺;

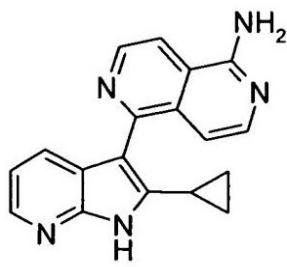
20

【 0 2 1 1 】

以下の化合物を同様に得る：

5 - (2 - シクロプロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ナフチリジン - 1 - アミン (「 A 4 1 」)

【化 4 2】



;

30

【 0 2 1 2 】

5 - (6 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ナフチリジン - 1 - アミン (「 A 4 2 」)

【化 4 3】



;

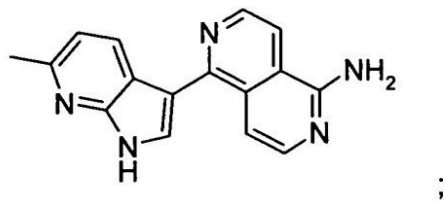
40

【 0 2 1 3 】

50

5 - (6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ナフチ
リジン - 1 - アミン (「 A 4 3 」)

【化 4 4】

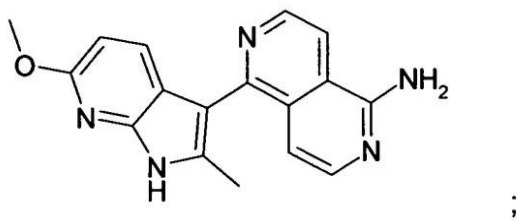


10

【 0 2 1 4 】

5 - (6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) -
2 , 6 - ナフチリジン - 1 - アミン (「 A 4 4 」)

【化 4 5】

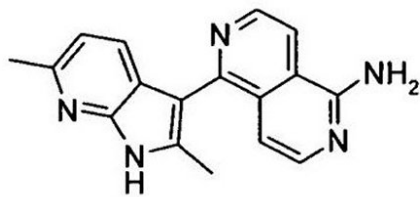


20

【 0 2 1 5 】

5 - (2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 -
ナフチリジン - 1 - アミン (「 A 4 5 」)

【化 4 6】



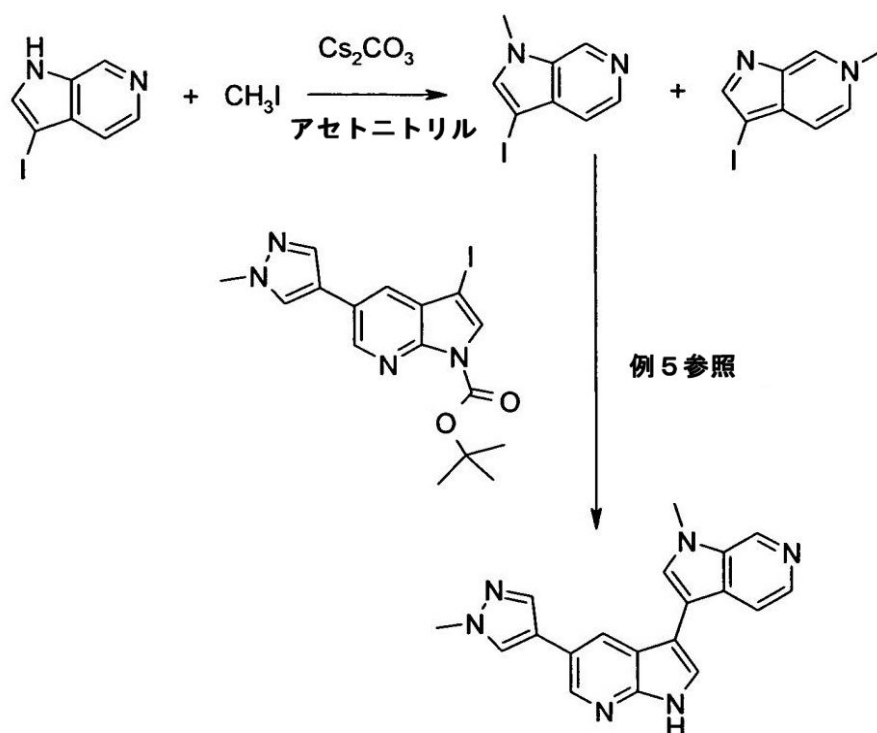
30

【 0 2 1 6 】

例 1 4

1 - メチル - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ
[2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (「 A 3 3
」) の調製

【化 4 7】



10

20

【 0 2 1 7 】

7.17 g (22 mmol) の炭酸セシウムおよび 3.12 g (22 mmol) のヨードメタンを、45 ml のアセトニトリル中の 4.88 g (20 mmol) の 3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンの溶液に、連続的に添加する。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌し、続いてろ過する。ろ過物を蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラム上でジクロロメタン/メタノールを溶離剤としてクロマトグラフィーにかけ、2 種の異性体を得る：無色結晶としての 3-ヨード-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、

30

【数 1 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 8.83 (s, 1H), 8.23 (d, $J=5.5$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (dd, $J=5.5$, 1.0, 1H), 3.93 (s, 3H);

褐色固体としての 3-ヨード-6-メチル-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、

【数 1 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.21 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, $J=6.5$, 1H), 7.81 (d, $J=6.6$, 1H), 4.39 (s, 3H).

40

【 0 2 1 8 】

例 5 と同様にして、tert-ブチル 3-ヨード-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシラートを、3-ヨード-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンと反応させる：無色固体としての 1-メチル-3-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン；

【数 1 9】

MS

(ESI): 319 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 11.74 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.0, 1H), 8.32 (d, J=1.9, 1H), 8.21 (d, J=5.5, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

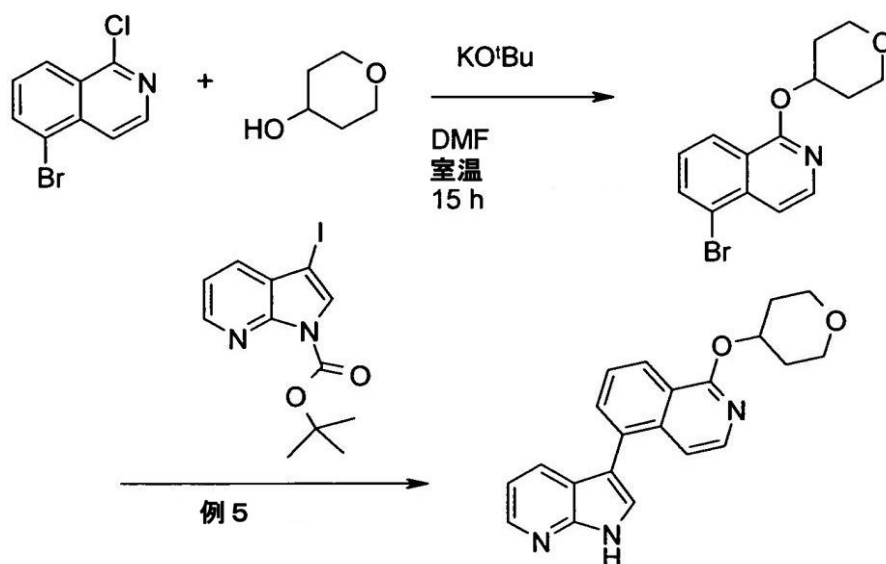
10

【 0 2 1 9 】

例 1 5

5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) イソキノリン (「 A 3 4 」) の調製

【化 4 8】



20

30

【 0 2 2 0 】

5 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) イソキノリン ; 無色結晶 ;

【数 2 0】

MS (ESI): 346 [M+H]⁺;

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 12.05 (s, 1H), 8.31 (dd, J=4.6, 1.5, 1H), 8.25 (d, J=8.3, 1H), 7.95 (d, J=6.1, 1H), 7.82 (dd, J=7.2, 1.1, 1H), 7.77 (dd, J=7.9, 1.1, 1H), 7.75 (d, J=2.6, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.35 (d, J=6.1, 1H), 7.11 (dd, J=7.9, 4.6, 1H), 5.51 (tt, J=8.1, 3.9, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.61 (ddd, J=11.6, 8.7, 3.0, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.81 (m, 2H).

40

【 0 2 2 1 】

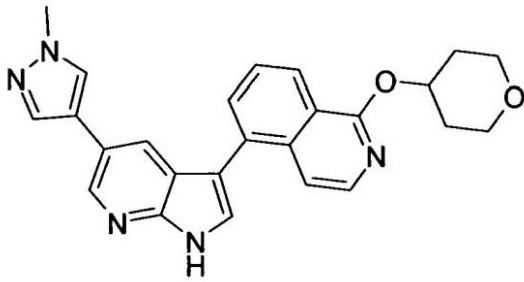
同様の反応により

5 - [5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]

50

ピリジン - 3 - イル] - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) イソキノリン (「A 3 5」)

【化 4 9】



MS (ESI): 426 [M+H]⁺.

10

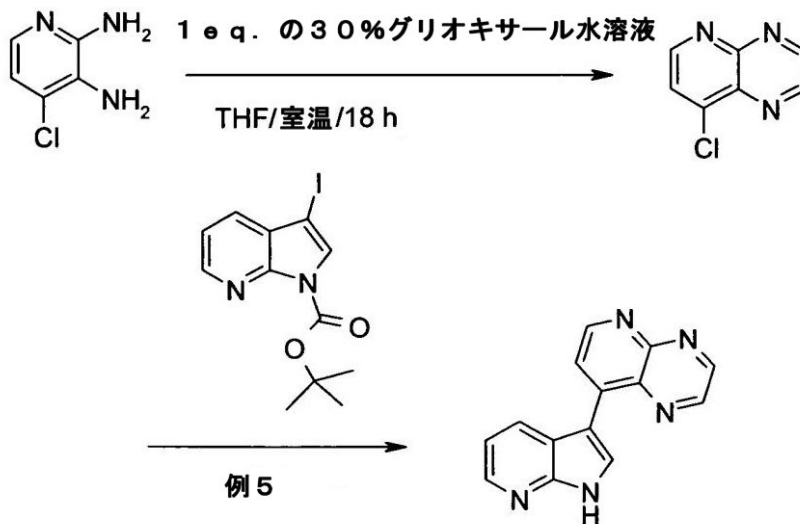
を得る。

【 0 2 2 2 】

例 1 6

8 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)ピリド[2, 3 - b]ピラジン (「A 3 9」) の調製を、以下のスキームと同様にして行う

【化 5 0】



20

30

8 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル)ピリド[2, 3 - b]ピラジンが得られる；黄褐色結晶；MS (ESI) : 248 [M + H]⁺。

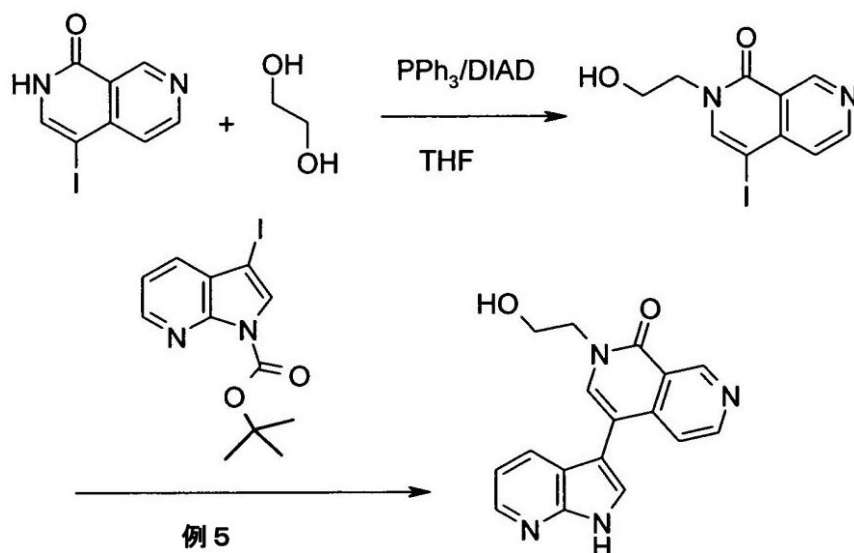
【 0 2 2 3 】

例 1 7

2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 2H - 2, 7 - ナフチリジン - 1 - オン (「A 4 0」) の調製

40

【化 5 1】



10

【 0 2 2 4 】

2.40 ml (11.6 mmol) のジイソプロピルアゾジカルボキシラートを、外部を冷却しながら、30 ml の THF および 2.4 ml (77 mmol) のエタン - 1, 2 - ジオール中の 2.11 g (7.74 mmol) の 4 - ヨード - 2 H - 2, 7 - ナフチリジン - 1 - オン (調製については、A. Zhang et al, J. Comb. Chem. 9, page 916, 2007 を参照) および 3.08 g (11.6 mmol) のトリフェニルホスフィンの懸濁液に添加する。得られた溶液を 3 日間室温にて攪拌する。生じた沈殿を吸引ろ過し、tert - ブチルメチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥する：無色固体としての 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - ヨード - 2 H - 2, 7 - ナフチリジン - 1 - オン；

20

【数 2 1】

MS (ESI): 317 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9.28 (d, J=0.6, 1H), 8.84 (d, J=5.6, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.47 (dd, J=5.6, 0.7, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.05 (t, J=5.4, 2H), 3.67 (t, J=5.4, 2H).

30

【 0 2 2 5 】

例 5 と同様にして、tert - ブチル 3 - ヨード - 2 - メチルピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - カルボキシラートを、2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - ヨード - 2 H - 2, 7 - ナフチリジン - 1 - オンと反応させ、無色固体としての 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 2 H - 2, 7 - ナフチリジン - 1 - オンを得る；MS (ESI) : 307 [M+H]⁺。

40

【 0 2 2 6 】

PDK1、IKKε、TBK1、TGF-β の阻害
本発明の化合物の IC₅₀

【表 2】

化合物番号	IC ₅₀ [PDK1]	IC ₅₀ [IKK エプシロン]	IC ₅₀ [TBK1]	IC ₅₀ [TGF-ベータ]
"A1"				
"A2"				
"A3"				
"A4"				B
"A5"				
"A6"				
"A7"		B	B	A
"A8"				
"A9"				
"A11"				B
"A14"	B	A	A	
"A15"				A
"A16"				A
"A17"				A
"A18"	B	B	A	B
"A19"	B	B	B	B
"A20"	A	A	A	A
"A24"			B	A
"A28"				A
"A31"				A
"A32"				A
"A33"	A	A	A	A

IC₅₀: 0.5 nM - 1 μM = A

1 μM - 10 μM = B

【 0 2 2 7 】

活力アッセイ / 本発明の化合物の IC₅₀

【表 3】

化合物番号	IC ₅₀ A2780	IC ₅₀ HCT 116	
"A1"	B	B	
"A3"	B	B	
"A4"	B	B	
"A7"	B	B	
"A11"	B	B	
"A14"	A		
"A20"	A	A	
"A21"	A	A	
"A24"	B	B	
"A29"	B	B	
"A31"	B	B	
"A32"		B	

IC₅₀: 10 nM - 1 μM = A

1 μM - 10 μM = B

【0228】

以下の例は、医薬に関する。

例 A：注射バイアル

100 g の式 I で表される活性成分および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを 3 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、2 N 塩酸を用いて pH 6.5 に調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封する。各々の注射バイアルは、5 mg の活性成分を含む。

【0229】

例 B：座剤

20 g の式 I で表される活性成分の 100 g の大豆レシチンおよび 1400 g のココアバターとの混合物を、溶融し、型中に注入し、放冷する。各々の座剤は、20 mg の活性成分を含む。

例 C：溶液

1 g の式 I で表される活性成分、9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから、940 ml の 2 回蒸留水中に溶液を製造する。pH を 6.8 に調整し、溶液を 1 l にし、放射線により滅菌する。この溶液を、点眼剤の形態で用いることができる。

【0230】

例 D：軟膏

500 mg の式 I で表される活性成分を、99.5 g のワセリンと、無菌条件下で混合する。

例 E：錠剤

1 k g の式 I で表される活性成分、4 k g のラクトース、1 . 2 k g のジャガイモデンプン、0 . 2 k g のタルクおよび 0 . 1 k g のステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の方法で圧縮して、錠剤を得、各々の錠剤が 1 0 m g の活性成分を含むようにする。

例 F : 糖衣錠

例 E と同様にして、錠剤を圧縮し、次に、慣用の方法で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜で被覆する。

【 0 2 3 1 】

例 G : カプセル

2 k g の式 I で表される活性成分を、硬質ゼラチンカプセル中に、慣用の方法で導入して、各々のカプセルが 2 0 m g の活性成分を含むようにする。

10

例 H : アンプル

1 k g の式 I で表される活性成分を 6 0 l の 2 回蒸留水に溶解した溶液を、滅菌濾過し、アンプル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封する。各々のアンプルは、1 0 m g の活性成分を含む。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375
	A 6 1 K 31/4725
	A 6 1 K 31/4985

(74)代理人 100135943

弁理士 三橋 規樹

(72)発明者 ドルシュ, ディーター

ドイツ連邦共和国 6 4 3 7 2 オーバー - ラムシュタット、ケーニヒスベルガー シュトラーセ
1 7 アー

(72)発明者 ジッレンベルク, クリスティアン

ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 5 ダルムシュタット、ヤーンシュトラーセ 1 2 5

(72)発明者 ミュラー, トーマス, ヨット・ヨット.

ドイツ連邦共和国 4 0 5 9 1 デュッセルドルフ、フレーミンクヴェーク 6 7

(72)発明者 メルクル, オイゲン

ドイツ連邦共和国 4 0 2 2 5 デュッセルドルフ、ダーコベルトシュトラーセ 7

(72)発明者 カラベチャン, グヌニ アマトゥヌ

ドイツ連邦共和国 4 0 2 1 5 デュッセルドルフ、コルネリウスシュトラーセ 7 3

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 2 3 0 8 5 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 9 3 9 6 9 (J P , A)

特表 2 0 0 9 - 5 2 5 9 6 2 (J P , A)

特開 2 0 0 7 - 0 9 9 6 4 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 5 0 0 7 6 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 6 / 1 3 0 6 7 3 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)