

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5930278号  
(P5930278)

(45) 発行日 平成28年6月8日(2016.6.8)

(24) 登録日 平成28年5月13日(2016.5.13)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C07D 487/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 1 4 4
<b>A61K 31/4985 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4985
<b>A61P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04
<b>A61P 1/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16
<b>A61P 3/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/00

請求項の数 12 (全 159 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-537733 (P2011-537733)
(86) (22) 出願日	平成21年11月25日 (2009.11.25)
(65) 公表番号	特表2012-509903 (P2012-509903A)
(43) 公表日	平成24年4月26日 (2012.4.26)
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/065878
(87) 国際公開番号	W02010/068483
(87) 国際公開日	平成22年6月17日 (2010.6.17)
審査請求日	平成24年11月22日 (2012.11.22)
審判番号	不服2014-23292 (P2014-23292/J1)
審判請求日	平成26年11月14日 (2014.11.14)
(31) 優先権主張番号	61/148, 755
(32) 優先日	平成21年1月30日 (2009.1.30)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/148, 778
(32) 優先日	平成21年1月30日 (2009.1.30)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500549847 ユニバーシティー オブ ロチェスター アメリカ合衆国 ニューヨーク州 146 24 ロチェスター ボックス オーティ ーティー, エルムウッド アベニュー, 601
(74) 代理人	100082072 弁理士 清原 義博
(72) 発明者	ゲルバード, ハリス, エー. アメリカ合衆国, 14642 ニューヨー ク州, ロチェスター, ボックス オーティ ーティー, エルムウッド・アヴェニュー 601

最終頁に続く

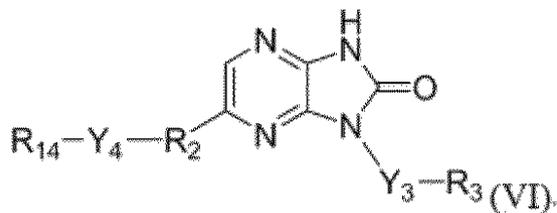
(54) 【発明の名称】 MLK阻害剤および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式VI

【化1】



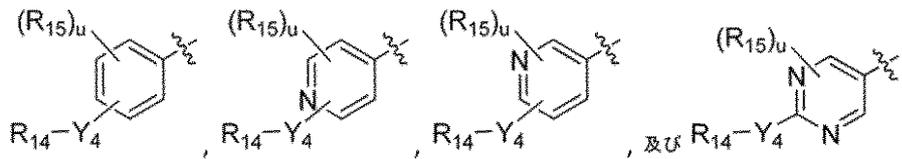
の構造式を有する化合物またはその塩であって、  
式中、

$Y_3$  は、結合又は  $CH_2$  から選択され、

$R_3$  は、低級シクロアルキル、および二環式ヘテロアリールから選択され、 $R_3$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アミノ、低級アミド、低級フェニルアミド、低級フェニルアルキルアミド、低級ヘテロシクロアルキル、低級アルキルヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および  $C_1 - C_3$  アルキルから選択される1以上の置換基で置換されており、2つの置換基が、0から3のヘテロ原子を備える、縮合した5、6又は7員の炭素環又は複素環を形成するように結合されてもよく、

$R_{14} - Y_4 - R_2$  は、

【化 2】



から選択され、

式中、

$u$  は、0 ~ 3 の整数であり、

$Y_4$  は、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2O-$ 、および  $-CH_2NH-$  から選択され、

各  $R_{15}$  は独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_2 - C_4$  アルケニル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $C_1 - C_4$  ハロアルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、 $C_1 - C_3$  ハロアルコキシ、低級アミノ、低級アミド、低級スルホンアミド、および低級スルホニルから選択され、

$R_{14}$  は、水素、及び低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級シクロアルキル、アリール、アリールオキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボキシル、低級アルキルカルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキシアミド、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールア

ミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、スルホン

酸塩、又はスルホン酸で任意に置換された低級ヘテロシクロアルキル

から選択される、

化合物またはその塩。

【請求項 2】  
 $R_2$  は、フェニル、ピリジニル、およびピリミジニルから選択され、それらのいずれも、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アミノ、低級アミド、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および  $C_1 - C_3$  アルキルから選択される 1 以上の置換基で任意に置換されてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

$R_{14}$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アミノ、低級アミド、低級カルボキシ、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $(O)$ 、ハロアルキル、フェニル、および低級シクロアルキルから選択される 1 以上の置換基で任意に置換された単環式ヘテロシクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R_{14}$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アミノ、低級アミド、低級カルボキシ、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $(O)$ 、ハロアルキル、フェニル、および低級シクロアルキルから選択される 1 以上の置換基で任意に置換されたピペラジニルまたはモルホリノである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

各  $R_{15}$  は独立して、フッ素、ヒドロキシ、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHS(O)_2CH_3$ 、メトキシ、およびメチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R_3$  は、5 / 6 縮合二環式ヘテロアリールであり、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、低級アミノ、低級アミド、低級フェニルアミド、低級フェニルアルキルアミド、低級ヘテロシクロアルキル、低級アルキルヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および  $C_1 - C_3$  アルキルから選択される 1 以上の置換基で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

$R_3$  は、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、シクロプロピル、シクロペンチル、およ

10

20

30

40

50

びインドリルから選択され、それらのいずれも、フッ素、塩素、ヒドロキシ、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、モルホリノ、ピペラジニル、メチルピペラジニル、アセトアミド、メチルアセトアミド、メチルプロピオンアミド、フェニルアセトアミドメチレン、ベンズアミドメチレン、フェニルプロパンアミドメチレン、メトキシ、およびメチルから選択される1以上の置換基で置換される、請求項1に記載の化合物。

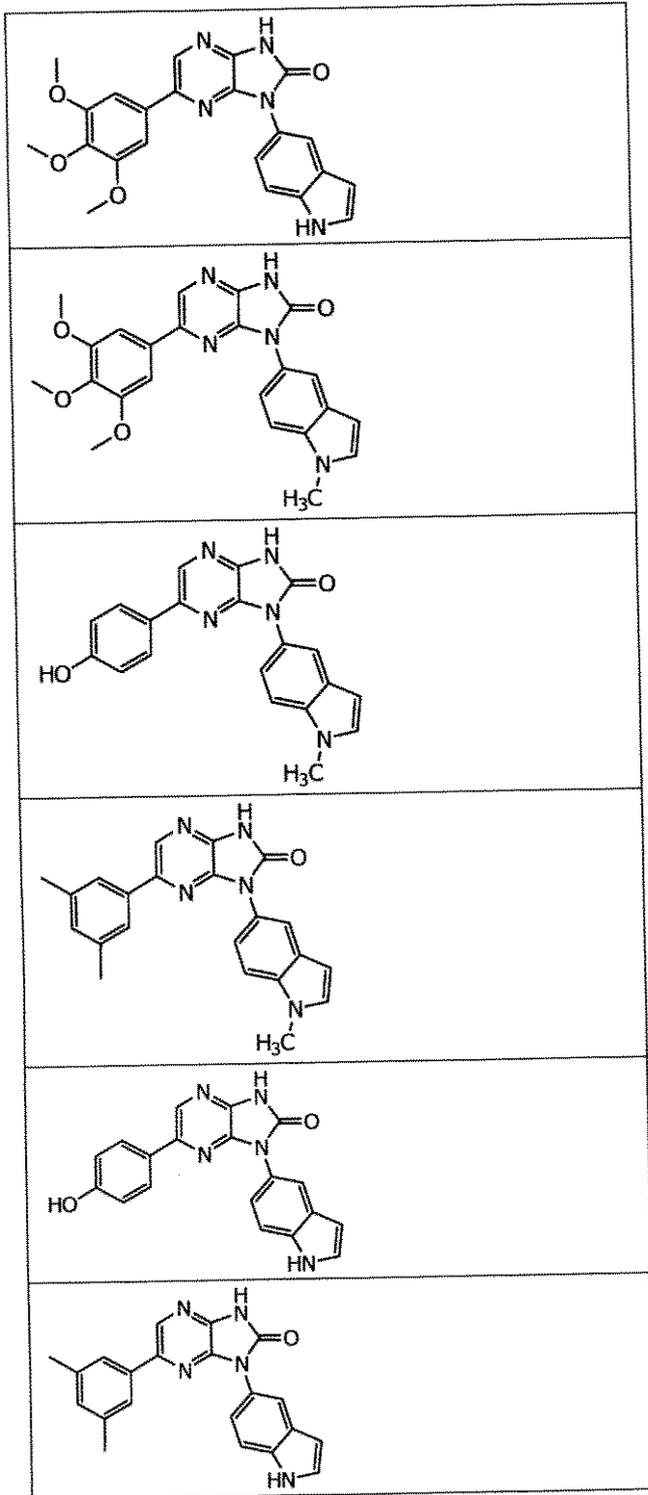
【請求項8】

$\text{R}_3$  は、インドリル及びインダゾリルから選択され、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキル、低級ハロアルコキシ、ハロゲン、低級アミノ、および低級カルボキシから選択される1以上の置換基で置換される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項9】

以下から選択される、化合物。

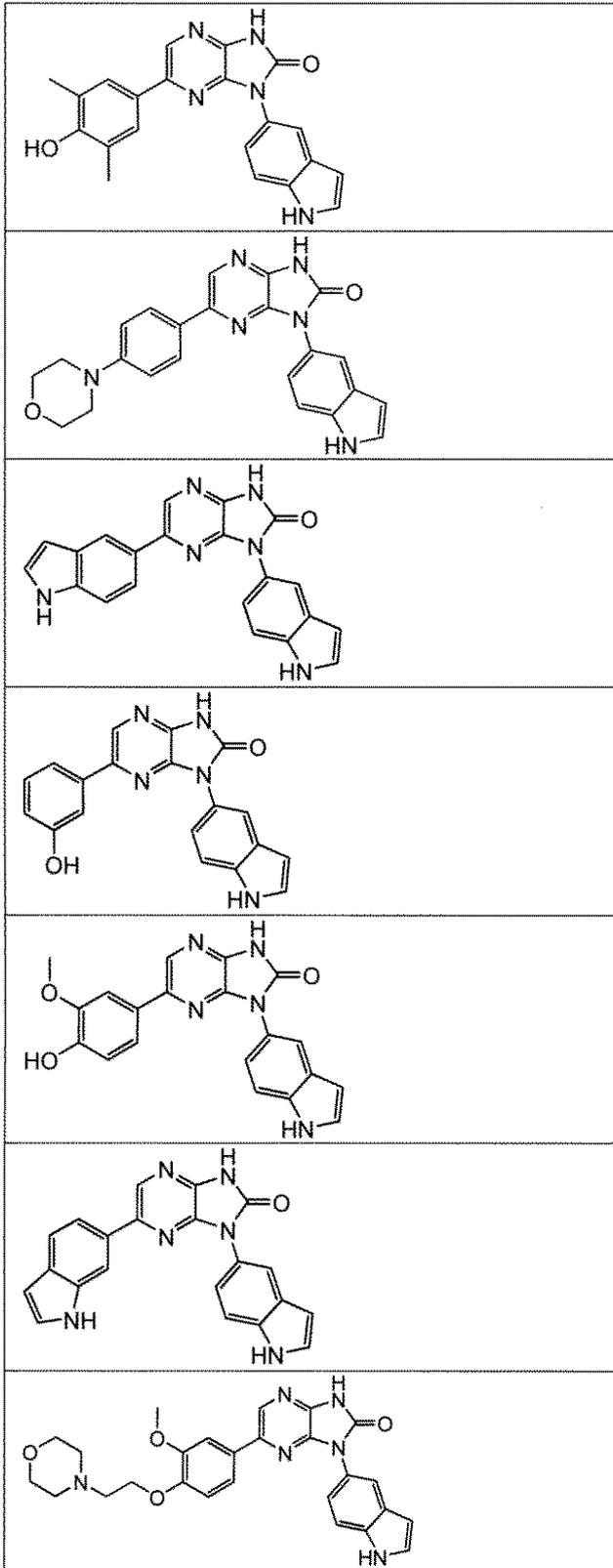


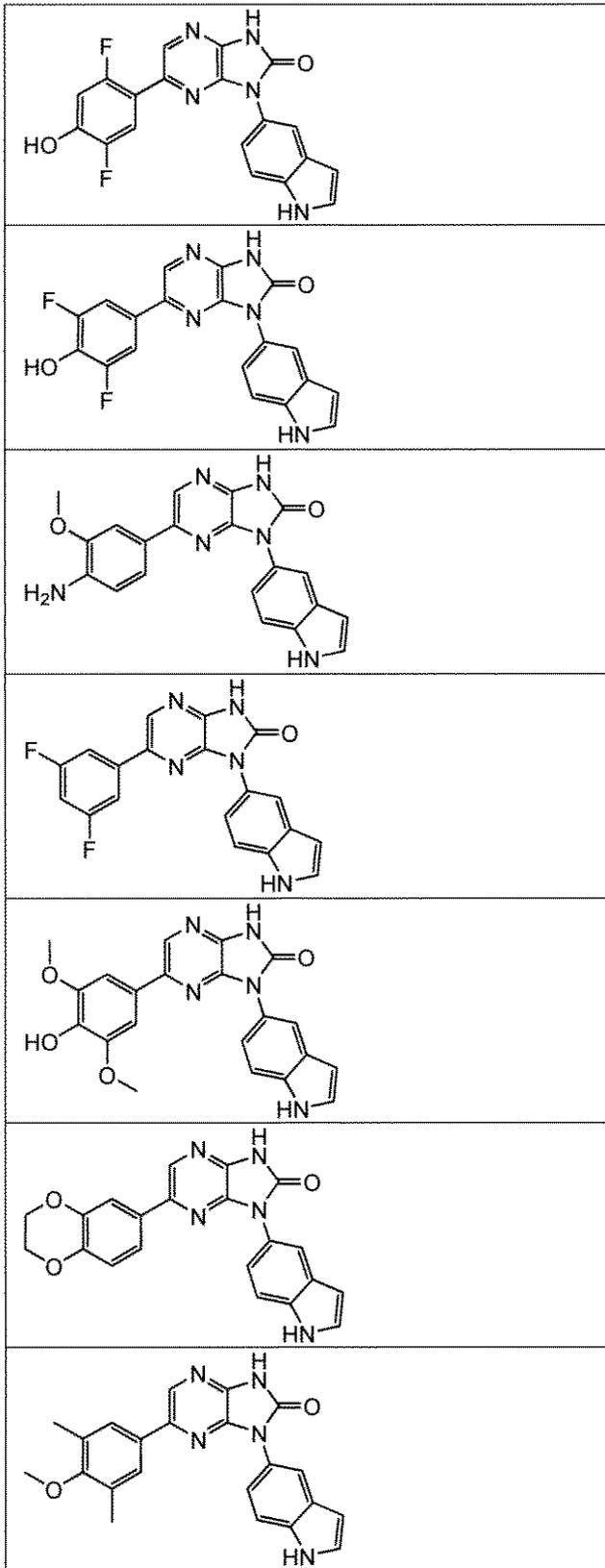
10

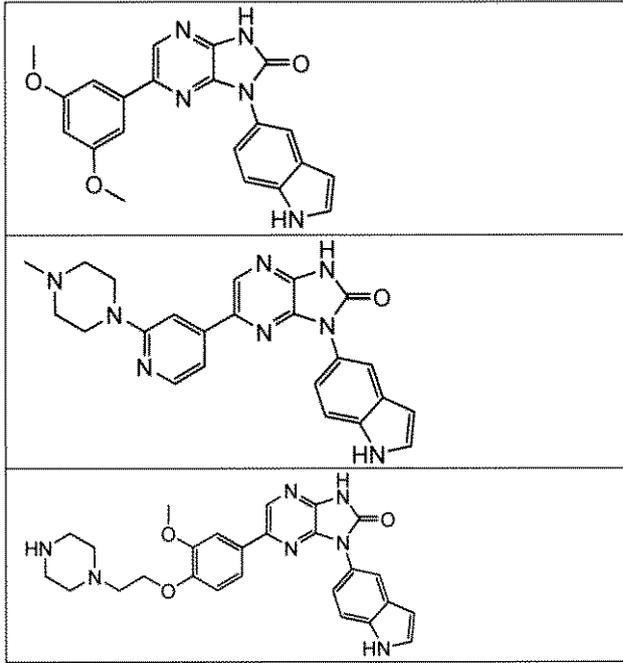
20

30

40

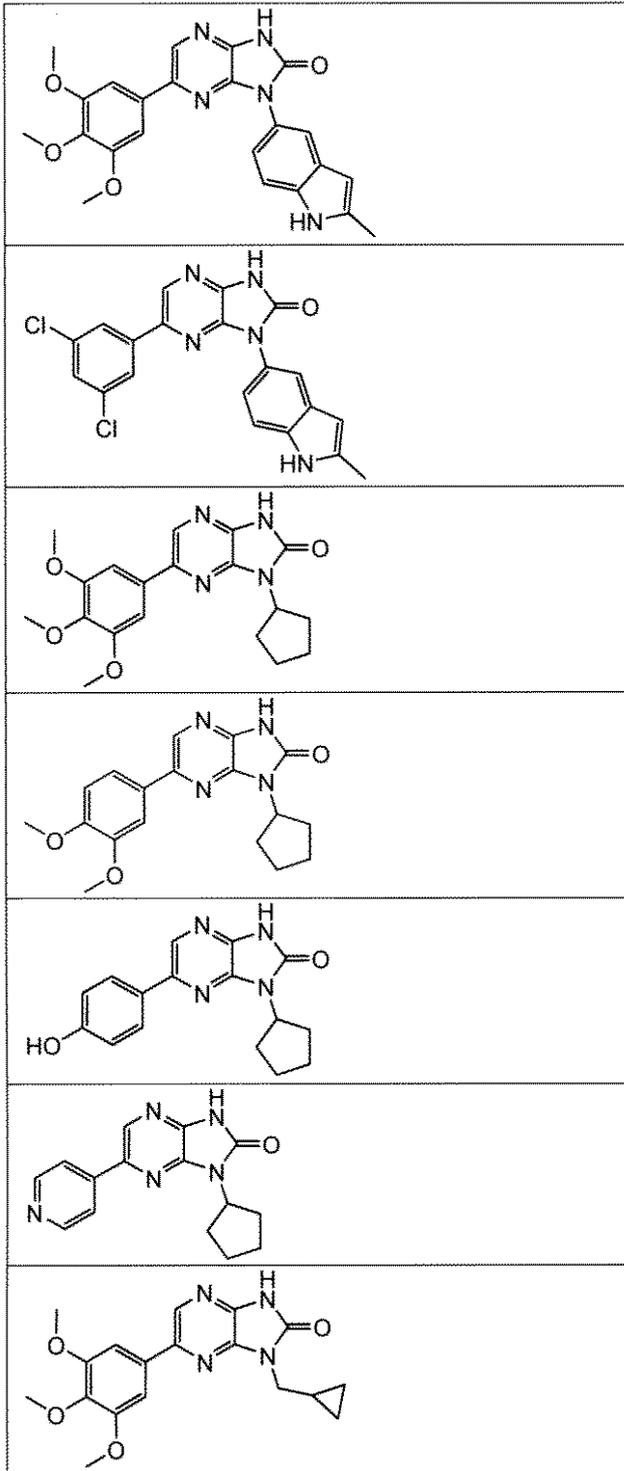






10

20

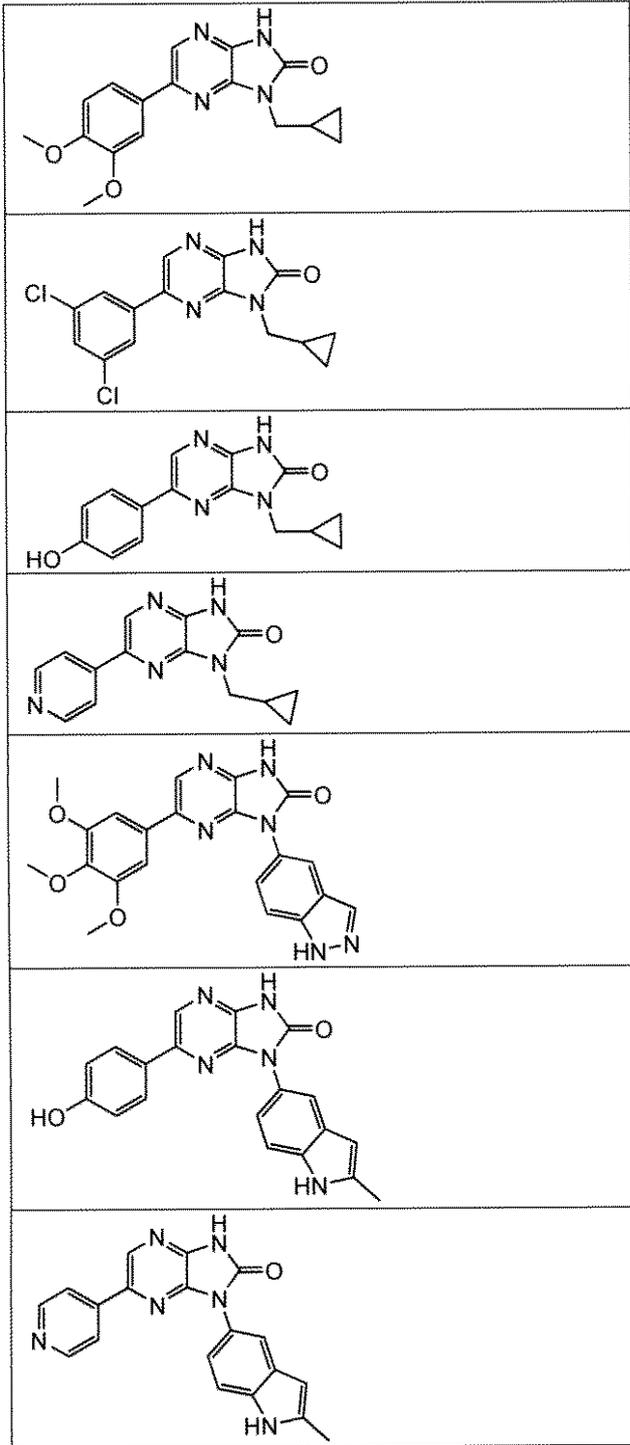


10

20

30

40

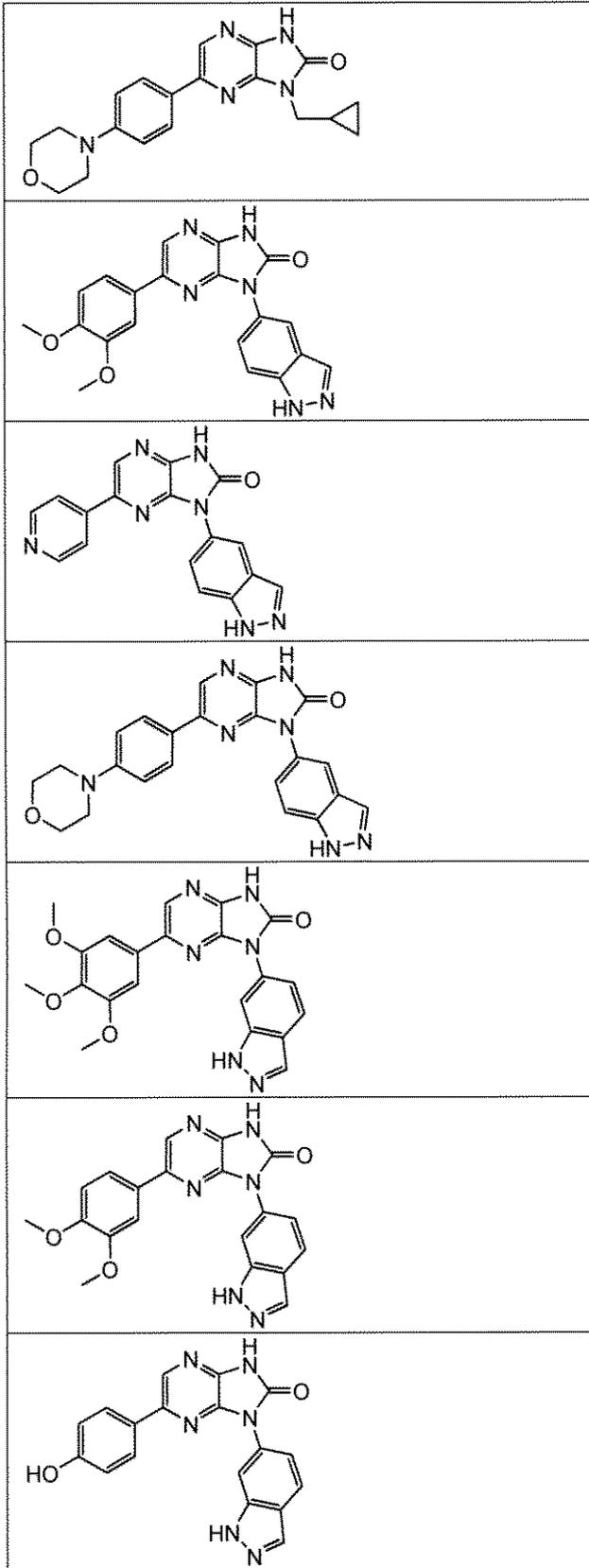


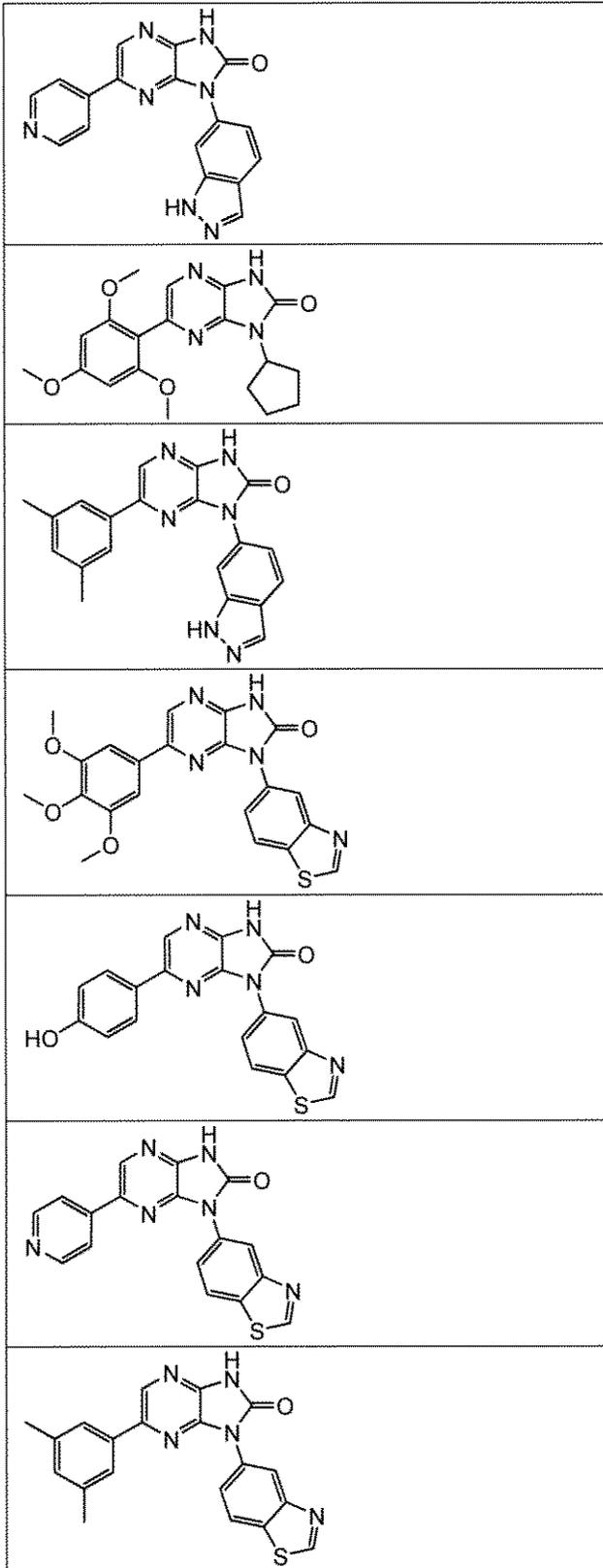
10

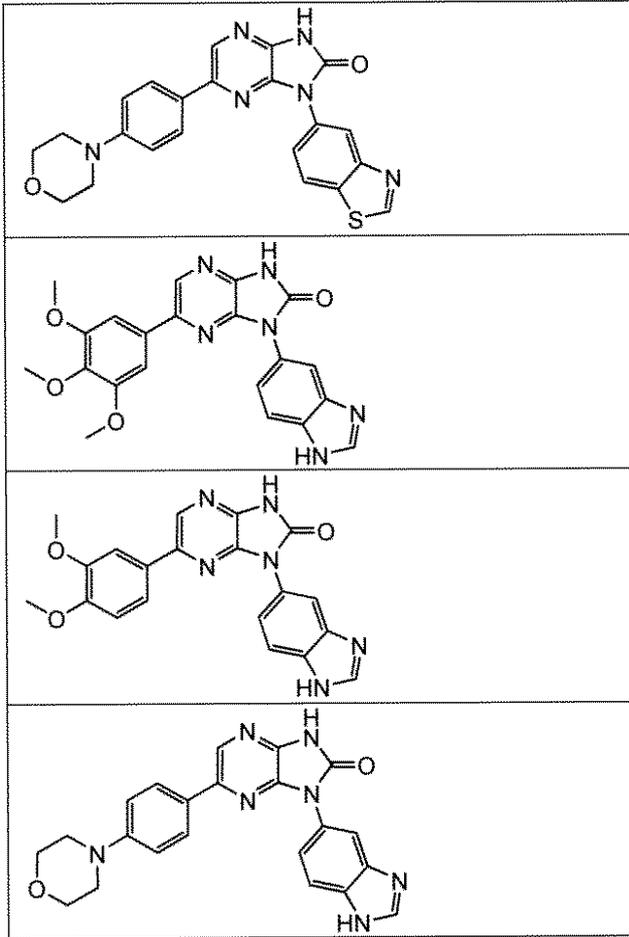
20

30

40

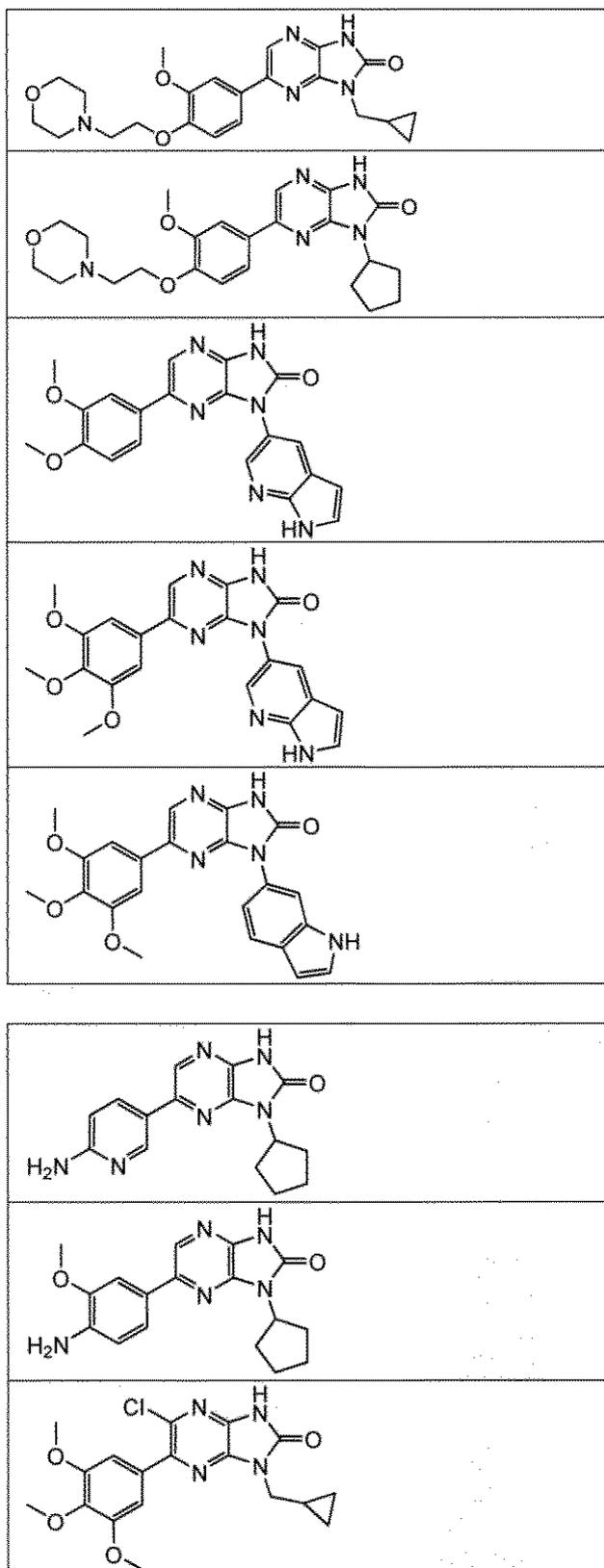






10

20



10

20

30

40

## 【請求項 10】

薬物として使用するための、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

真性糖尿病、高血糖、網膜症、腎症、ニューロパチー、潰瘍、微小血管障害および大血管障害、痛風および糖尿病性足部疾患、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、高インスリン血症、高血圧、高尿酸血症、肥満、浮腫、脂質異常症、慢性心不全、アテロー

50

ム性動脈硬化、末梢性炎症、癌、ならびに肝炎から選択されるMLK媒介性疾患；あるいは、鬱病、双極性障害、および心的外傷後ストレス障害（PTSD）を含む精神神経障害；あるいは、脳卒中を含む外傷性脳損傷；あるいは、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病、またはHIV関連神経認知障害（HAND）；あるいは、中毒性難聴、難聴、内耳の急性損傷、音響外傷、および発破音に起因する損傷を含む聴覚または視覚の神経疾患、の処置のための薬物として使用するための、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

請求項1に記載の化合物を薬学的に許容される担体とともに含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本出願は、2008年11月25日出願の米国特許仮出願第61/117,950号、2009年1月30日出願の第61/148,755号、および2009年1月30日出願の第61/148,778号の利益を主張し、それらの全ては、参照により、それら全体が本明細書に記載されているかのように組み込まれる。

【0002】

本研究は、NIH助成金番号NIH P01 3MH64570によって一部資金援助された。

【背景技術】

【0003】

20

哺乳類タンパク質キナーゼは、重要な細胞機能の調節に関与する。タンパク質キナーゼ活性の機能不全が、いくつかの疾患および障害と関連する事実のため、タンパク質キナーゼは、薬物開発の対象となっている。

【0004】

混合系統キナーゼ（MLK）は、細胞にストレスを与える様々な刺激にตอบสนองして活性化するために、JNKおよびp38MAPKを標的とする、MAPKキナーゼキナーゼである。結果として、MLKは、広範な細胞過程を調節する。MLK3は、最も広範囲に発現するMLKファミリーに属し、ニューロン中に存在する。RasスーパーファミリーのGTPase、例えば、Cdc42およびRacによって活性化され、ロイシンジッパーインターフェイスを介して、タンパク質の二量体化を誘起し、タンパク質活性ループ内のThr277およびSer281における自己リン酸化、ならびにその後の酵素の活性をもたらす。

30

【0005】

混合系統キナーゼ（MLK）阻害剤、CEP1347の臨床前研究は、本薬剤が、アルツハイマーペプチドAへの曝露を含む、広範囲の侵襲からニューロンを保護し得ることを示した。パーキンソニズムの1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンモデルを使用した研究は、運動障害および神経変性の治療におけるCEP1347の有効性を示し、CEP1347媒介性の神経保護作用も、メタンフェタミンに曝露したヒト中脳由来ニューロンを使用する、パーキンソン病のインビトロモデルにおいて認められた。この発見は、CEP1347が、HIV関連認知症（HAND）等の神経学的合併症の状況においても、保護的であり得ることを示唆する。実際に、Bodnerらは、CEP1347が、一次ラット海馬ニューロンならびに後根神経節ニューロンを、CEP1347を使用しなければ致命的であったHIV-1 gp120への曝露の効果から保護することができることを示した。CEP1347は、混合系統キナーゼ（MLK）ファミリーの活性を阻害することによって、この効果を媒介することが決定された。

40

【0006】

Maggiwarらは、近年、MLK3へのTatおよびgp120の効果を試験した。Tatおよびgp120は、一次ラットニューロンにおけるMLK3の自己リン酸化を誘導し、これはCEP1347の添加によって無効にされたことを示した。これらの研究は、MLK3の正常機能が、HIV-1神経毒によって障害され、下流シグナル伝達事

50

象をもたらし、結果として神経細胞死および単球活性化（炎症性サイトカインの放出を伴う）を引き起こすことを示唆する。ごく最近、Eggertrらは、CEP1347が、HIV-1感染のインビボモデルにおいて神経保護的であり、小膠細胞の活性を反転させ、正常シナプス構造を回復させるとともに、HIV-1感染に应答して、マクロファージ分泌プロファイルを栄養対毒性発現型に回復させることを示した。Eggertr, D., Gorantla, S., Poluekova, L., Dou, H., Schifitto, G., Maggirwar, S. B., Dewhurst, S., Gelbard, H. A. and H. E. Gendelman: Neuroprotective Activities of CEP-1347 in Models of HIV-1 Encephalitis, J. Immunol. (印刷中). ]

10

## 【0007】

最近では、MLK3が、HIVウイルスの生成を誘発することが示された。結果として、いくつかの証拠は、現在、MLK3の阻害剤が、神経AIDSを含む、多数の神経学的状態の治療として機能し得ることを支持する。CEP1347は、理想的な薬物動態的特性を有さず、CNSへ入り込むその能力に潜在的な影響を及ぼし得る。向上した薬物動態および脳透過特性を有する他の小分子MLK3阻害剤が必要とされる。

## 【0008】

MLK3の阻害剤は、精神疾患の治療における用途も見出すことができる。鬱病は、多因子病因を有する複雑な疾患である。これは、脳の特定領域内の遺伝因子、正常な神経シグナル伝達の変化、および所定のニューロトロフィン（例えば、脳由来ニューロトロフィン因子、BDNF）のレベルの低下を含み得る（Krishnan, V., and E. J. Nestler, 2008, Nature 455: 894-902）。鬱病の治療は、SSRI等の薬物、ならびに認知行動療法（「会話療法」）および他の考案、例えば、運動を含む。興味深いことに、SSRIおよび運動は、それらが神経発生を促進するという共通の特性を共有し、これは、神経可塑性および再形成に及ぼす効果に起因する抗鬱作用に関連すると考えられる（Krishnan、上記）。

20

## 【0009】

混合系統キナーゼ3（MLK3）の薬理的遮断は、ニューロトロフィン媒介性のシグナル伝達経路の活性、およびニューロトロフィン受容体の発現の増加をもたらし、結果として、BDNFを含む内因性ニューロトロフィンに対する応答性を強化することが示されている（Wang, L. H., A. J. Paden, and E. M. Johnson, Jr., 2005, J Pharmacol Exp Ther 312: 1007-19）。MLK3阻害剤は、BDNF自体の生成を増加させることも示されている（Conforti, P. et al., 2008, Mol Cell Neurosci 39: 1-7）。

30

## 【0010】

SSRIおよびMLK3阻害剤による複合治療は、MLK3阻害剤のニューロトロフィン感作効果およびそれらがBDNFを直接上方調節する能力に起因して、神経発生の相乗的な促進をもたらし得る（Wang and Conforti、上記）。この化合物が共投与された場合、SSRIの治療効果の向上（おそらく会話療法および運動についても）ももたらされ得る。

40

## 【0011】

MLK3阻害剤への曝露は、鬱病のある個人の海馬におけるBDNFレベルの低下も補い得、それによって、鬱病を緩和する（「BDNF仮説」に基づいて）（Krishnan、上記）。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0012】

【非特許文献1】Eggertr, D., Gorantla, S., Poluekova, L., Dou, H., Schifitto, G., Maggirwar, S. B., De

50

whurst, S., Gelbard, H. A. and H. E. Gendelman: Neuroprotective Activities of CEP-1347 in Models of HIV-1 Encephalitis, J. Immunol.

【非特許文献2】Krishnan, V., and E. J. Nestler. 2008. Nature 455: 894-902

【非特許文献3】Wang, L. H., A. J. Paden, and E. M. Johnson, Jr. 2005. J Pharmacol Exp Ther 312: 1007-19

【非特許文献4】Conforti, P. et al. 2008. Mol Cell Neurosci 39: 1-7

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

本明細書では、MLK1、MLK2、およびMLK3に対して阻害効果を有する化合物が開示される。関連態様において、本明細書では、以下に記載される式Iの化合物も開示される。したがって、本明細書では、MLKの調節を伴う治療方法に使用することができる、新規の化合物が提供される。また、MLK阻害によって影響を受ける疾患および状態を治療するための薬学的組成物、該化合物を調製する方法、合成中間体、ならびに該化合物を単独で、または他の治療薬と組み合わせて使用する方法も提供される。

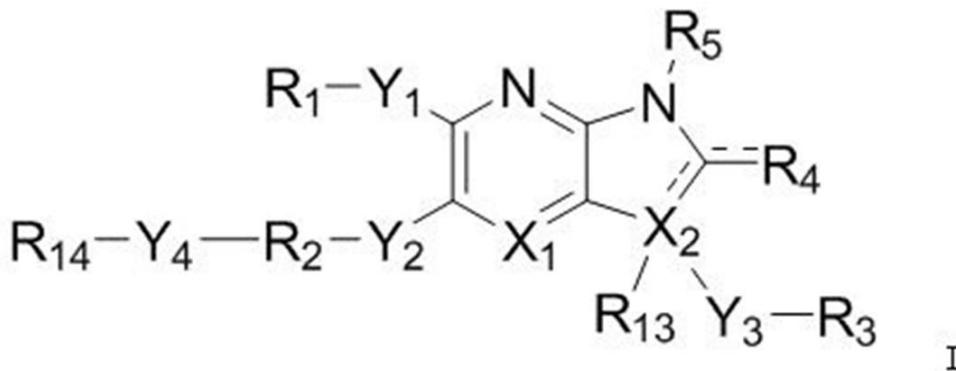
20

【0014】

一態様において、本発明は、式Iの化合物を提供し、

【0015】

【化1】



30

【0016】

式中、破線は、第2の結合が、代替的に存在しても、なくてもよいことを示し、 $X_1$ は、CHおよびNから選択され、 $X_2$ は、CおよびNから選択され、 $Y_1$ は、 $-(CR_{6a}R_{6b})_m-Z_1-(CR_{7a}R_{7b})_n-$ であり、 $Y_2$ は、 $-(CR_{8a}R_{8b})_p-Z_2-(CR_{9a}R_{9b})_q-$ であり、 $Y_3$ は、 $-(CR_{10a}R_{10b})_r-Z_3-(CR_{11a}R_{11b})_s-$ であり、 $Y_4$ は、 $-(CH_2)_t-Z_4-$ であり、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、および $Z_3$ は、それぞれ独立して、結合、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $N(R_{12})$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)N(R_{12})$ 、 $N(R_{12})C(O)$ 、 $S(O)_2N(R_{12})$ 、および $N(R_{12})S(O)_2$ から選択され、 $Z_4$ は、結合、O、およびNから選択され、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、および $s$ は、それぞれ独立して、0~6の整数であり、 $t$ は、0~2の整数であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、独立して、水素、ハロ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、低級シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド、アミノ、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、およびニトロから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよいが、または $R_1$ および $R_2$ は、それぞれ追加として、ヘテロアルキルであってもよく、

40

50

また  $R_1$  および  $R_2$  が、任意で置換され得る、3 ~ 5 個の原子から成る、アルキレン、アルケニレン、またはヘテロアルキル架橋と一緒に形成するように、一緒に結合されてもよく、 $R_4$  は、水素、(O)、(S)、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルオキシ、低級チオアルコキシ、低級ヘテロシクロアルキル、アリール、低級アラルキル、低級ヘテロアリール、低級ヘテロアラルキル、アミド、アシル、アミノ、および低級アルコキシから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよいが、または  $R_3$  および  $R_4$  は、それぞれ追加として、ヘテロアルキルであってもよく、また  $R_1$  および  $R_2$  が、任意で置換され得る、3 ~ 5 個の原子から成る、アルキレン、アルケニレン、またはヘテロアルキル架橋と一緒に形成するように、一緒に結合されてもよく、 $R_5$  および  $R_{13}$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、低級アルケン、低級アルキン、低級アリール、低級アリールアルキル、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、低級ヘテロアリール、低級ヘテロアリールアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ヘテロシクロアルキルアルキル、および低級アルコキシから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、追加として、また  $R_{13}$  および  $R_3$  が、任意で置換され得る、3 ~ 6 個の原子から成る、低級スピロ - シクロアルキルまたはスピロ - フェニルと一緒に形成するように、一緒に結合されてもよく、 $R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、 $R_{7a}$ 、 $R_{7b}$ 、 $R_{8a}$ 、 $R_{8b}$ 、 $R_{9a}$ 、 $R_{9b}$ 、 $R_{10a}$ 、 $R_{10b}$ 、 $R_{11a}$ 、 $R_{11b}$ 、および  $R_{12}$  は、それぞれ独立して、結合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、および  $C_1 - C_3$  アルキルから選択され、 $R_{14}$  は、不在、低級シクロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、フェニル、および低級ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

## 【0017】

例えば、 $Y_1$  が、 $-(CR_{6a}R_{6b})_m - Z_1 - (CR_{7a}R_{7b})_n -$  であり、 $m$  および  $n$  が、いずれも 0 であり、 $Z_1$  が結合である場合、 $Y_1$  は、親環系を  $R_1$  と結合する直接結合に折り畳まれる。これは、 $Y_2$  および  $Y_3$  を含む、本明細書で使用される全ての類似構成に当てはまる。また、例えば、 $Y_1$  が、 $-(CR_{6a}R_{6bb})_m - Z_1 - (CR_{7a}R_{7b})_n -$  である場合、 $Y_1$  の右端部分は、親分子に付着する。

## 【0018】

特定の実施形態において、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、および  $Y_4$  は、6 原子長以下である。

## 【0019】

特定の実施形態において、 $R_4$  は、水素、(O)、および (S) から選択される。

## 【0020】

特定の実施形態において、 $R_4$  は、(O) であり、 $R_4$  と縮合二環式コアとを結合する第 2 の結合は存在し、かつ縮合二環式コアの 5 員部分における第 2 の結合は、存在しない。

## 【0021】

特定の実施形態において、 $R_4$  は、水素であり、 $R_4$  と縮合二環式コアとを結合する第 2 の結合は存在せず、かつ縮合二環式コアの 5 員部分における第 2 の結合は、存在する。

## 【0022】

特定の実施形態において、 $X_1$  は、CH であり、 $X_2$  は、C である。

## 【0023】

特定の実施形態において、 $X_1$  は、N であり、 $X_2$  は、N である。

## 【0024】

特定の実施形態において、 $X_1$  は、CH であり、 $X_2$  は、N である。

## 【0025】

特定の実施形態において、 $X_1$  は、CH であり、 $X_2$  は、C である。

## 【0026】

特定の実施形態において、 $m$  および  $n$  は、いずれも 0 であり、 $Z_1$  は、結合であり、 $R_1$  および  $R_5$  は、いずれも水素である。

10

20

30

40

50

## 【0027】

特定の実施形態において、 $p$ および $r$ は、それぞれ独立して、0～3の整数であり、 $q$ および $s$ は、それぞれ0であり、 $Z_2$ および $Z_3$ は、それぞれ独立して、結合および0から選択される。

## 【0028】

特定の実施形態において、 $R_{6a}$ 、 $R_{6b}$ 、 $R_{7a}$ 、 $R_{7b}$ 、 $R_{8a}$ 、 $R_{8b}$ 、 $R_{9a}$ 、 $R_{9b}$ 、 $R_{10a}$ 、 $R_{10b}$ 、 $R_{11a}$ 、 $R_{11b}$ 、および $R_{12}$ は、全て水素である。

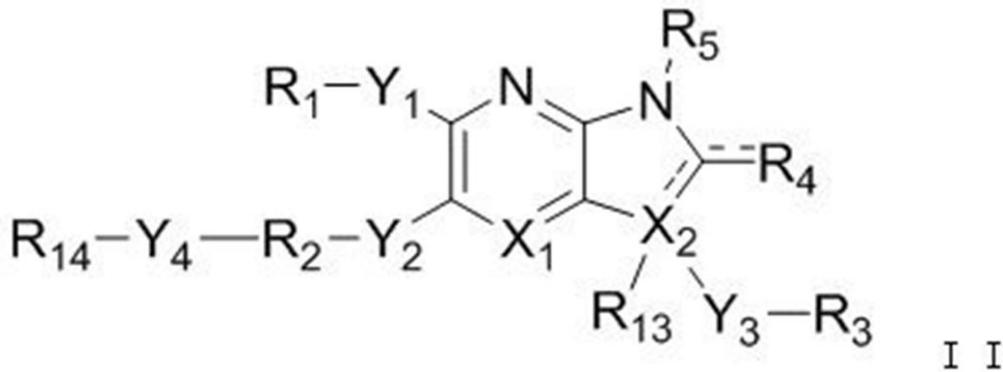
## 【0029】

特定の実施形態において、化合物は、構造式IIを有し、

10

## 【0030】

## 【化2】



20

## 【0031】

式中、破線は、第2の結合が、代替的に存在しても、なくてもよいことを示し、 $X_1$ は、CおよびNから選択され、 $X_2$ は、CおよびNから選択され、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、および $Y_3$ は、それぞれ独立して、結合、低級アルキル、低級カルボキシル、および低級ヘテロアルキルから選択され、 $Y_4$ は、 $-(CH_2)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、および $-(CH_2)_mN-$ から選択され、 $m$ は、0～2の整数であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、独立して、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ハロアルキル、低級シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミド、アミノ、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、およびニトロから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよいが、または $R_1$ および $R_2$ は、それぞれ独立して、ヘテロアルキルであってもよく、 $R_1$ および $R_2$ が一緒に、任意で置換され得る3～5個の原子を含む、アルキレン、アルケニレン、またはヘテロアルキル架橋を形成するように、一緒に結合されてもよく、 $R_4$ は、水素、(O)、および(S)から選択され、 $R_5$ は、水素、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級シクロアルキル、および低級アルコキシから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、 $R_{13}$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、および低級アルコキシから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、また追加として、 $R_{13}$ および $R_3$ は、一緒に結合されて、任意で置換され得る3～6個の原子を含む、低級スピロ-シクロアルキルまたはスピロ-フェニルを形成してもよく、 $R_{14}$ は、不在、低級シクロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、フェニル、および低級ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

30

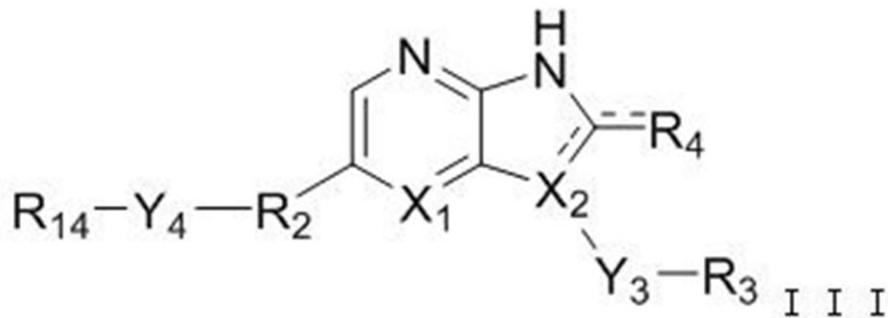
40

## 【0032】

特定の実施形態において、化合物は、構造式IIIを有し、

## 【0033】

## 【化3】



10

## 【0034】

式中、破線は、第2の結合が、代替的に存在しても、なくてもよいことを示し、 $X_1$ および $X_2$ は、独立してCHおよびNから選択され、 $Y_3$ は、結合、低級アルキル、低級カルボキシル、および低級ヘテロアルキルから選択され、 $Y_4$ は、 $C(O)$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、および $-(CH_2)_mN-$ から選択され、 $m$ は、0~1の整数であり、 $R_2$ および $R_3$ は、独立して、低級シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、 $R_4$ は、水素、(O)、および(S)から選択され、 $R_{1-3}$ は、水素、低級アルキル、低級シクロアルキル、低級シクロアルキルアルキル、および低級アルコキシから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、 $R_{1-4}$ は、不在、低級シクロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、フェニル、および低級ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

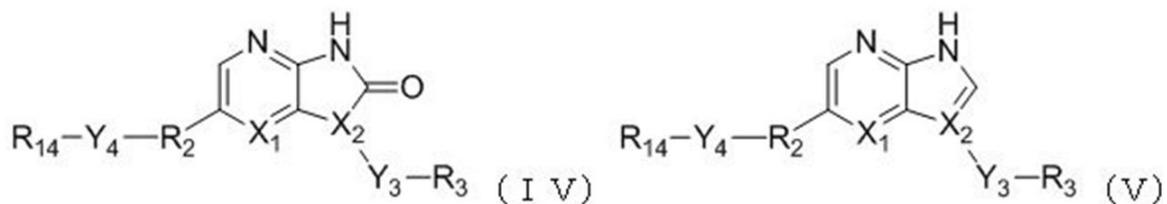
20

## 【0035】

特定の実施形態において、化合物は、式IVおよび式Vから選択される構造式を有し、

## 【0036】

## 【化4】



30

## 【0037】

式中、 $X_1$ および $X_2$ は、独立して、CHおよびNから選択され、 $Y_3$ は、結合、低級アルキル、低級カルボキシル、および低級ヘテロアルキルから選択され、 $Y_4$ は、 $C(O)$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、および $-(CH_2)_mN-$ から選択され、 $m$ は、0~1の整数であり、 $R_2$ および $R_3$ は、独立して、低級シクロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級アリール、および低級ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、 $R_{1-4}$ は、不在、低級シクロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、フェニル、および低級ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

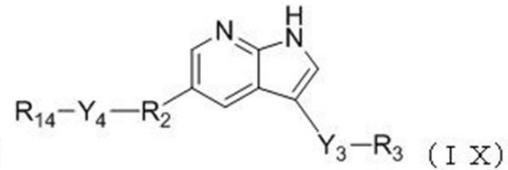
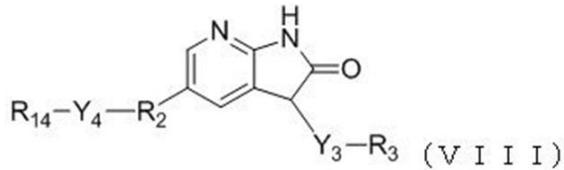
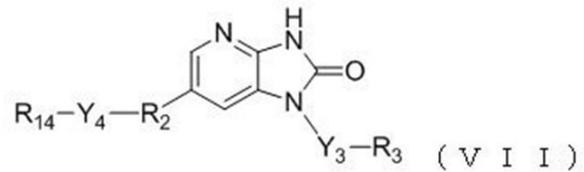
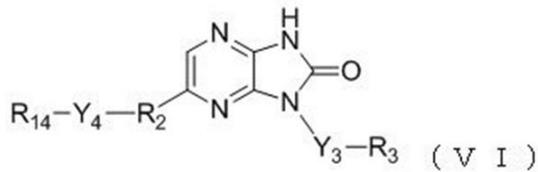
40

## 【0038】

特定の実施形態において、化合物は、式VI、式VII、式VIII、および式IXから選択される構造式を有し、

## 【0039】

## 【化5】



10

## 【0040】

式中、 $Y_3$  は、結合、低級アルキル、低級カルボキシル、および低級ヘテロアルキルから選択され、 $Y_4$  は、 $C(O)$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $C(CH_2)_mO-$ 、および $-(CH_2)_mN-$ から選択され、 $m$ は、 $0 \sim 1$ の整数であり、 $R_2$ は、フェニル、6員の単環式ヘテロアリール、および5/6縮合二環式ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、 $R_3$ は、低級シクロアルキル、フェニル、および低級ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、 $R_{14}$ は、不在、低級シクロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、フェニル、および低級ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

20

## 【0041】

特定の実施形態において、 $R_2$ および $R_3$ は、それぞれ独立して、低級シクロアルキル、低級アリール、および単環または二環ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

## 【0042】

特定の実施形態において、 $R_2$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アミノ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、および $C_1 - C_3$ アルキルから選択される、1つ以上の置換基と置換される。

## 【0043】

さらなる実施形態において、 $R_2$ は、フェニルおよび低級ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

30

## 【0044】

さらなる実施形態において、 $R_2$ は、フェニル、6員の単環式ヘテロアリール、および5/6縮合二環式ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

## 【0045】

さらなる実施形態において、 $R_2$ は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびインドリルから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

## 【0046】

さらなる実施形態において、 $R_2$ は、フッ素、ヒドロキシ、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、メトキシ、およびメチルから選択される、1つ以上の置換基と置換される。

40

## 【0047】

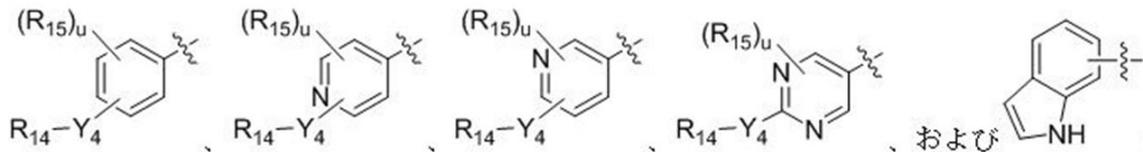
さらなる実施形態において、 $R_2$ は、任意でフェニルと置換される。

## 【0048】

さらなる実施形態において、 $R_2$ は、

## 【0049】

## 【化6】



## 【0050】

から選択され、式中、 $u$ は、0～3の整数であり、 $Y_4$ は、 $C(O)$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、および $-(CH_2)_mN-$ から選択され、 $m$ は、0～1の整数であり、 $R_{14}$ は、不在、低級シクロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、フェニル、および低級ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、各 $R_{15}$ は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_2-C_4$ アルキニル、低級アミノ、低級アミド、低級スルホンアミド、および低級スルホニルから選択される。

10

## 【0051】

特定の実施形態において、 $R_{14}$ は、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、および $N(CH_3)_2$ から選択される。

## 【0052】

特定の実施形態において、各 $R_{15}$ は、独立して、フッ素、ヒドロキシ、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NS(O)_2CH_3$ 、メトキシ、およびメチルから選択される。

20

## 【0053】

特定の実施形態において、 $Y_4$ は、 $-(CH_2)_m-$ であり、 $m$ は、0であり、 $R_{14}$ は、存在せず、 $u$ は、0～3の整数であり、 $R_{15}$ は、独立して、フッ素、ヒドロキシ、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NS(O)_2CH_3$ 、メトキシ、およびメチルから選択される。

## 【0054】

特定の実施形態において、 $Y_4$ は、 $C(O)$ 、 $O$ 、 $N$ 、および $-CH_2-$ から選択される。

## 【0055】

特定の実施形態において、 $Y_4$ は、 $-CH_2-$ である。

30

## 【0056】

特定の実施形態において、 $Y_3$ は、結合および低級アルキルから選択される。

## 【0057】

特定の実施形態において、 $Y_3$ は、結合およびメチルから選択される。

## 【0058】

特定の実施形態において、 $Y_3$ は、結合である。

## 【0059】

特定の実施形態において、 $R_3$ は、低級シクロアルキル、低級アリール、および単環または二環ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

40

## 【0060】

特定の実施形態において、 $R_3$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アミノ、低級アミド、低級フェニルアミド、低級フェニルアルキルアミド、低級ヘテロシクロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級アルキルヘテロシクロアルキル、 $C_1-C_3$ アルコキシ、および $C_1-C_3$ アルキルから選択される、1つ以上の置換基で置換される。

## 【0061】

特定の実施形態において、 $R_3$ は、ベンゾチアゾリル、ピロロピリジニル、インダニル、シクロプロピル、シクロペンチル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびインドリルから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

## 【0062】

50

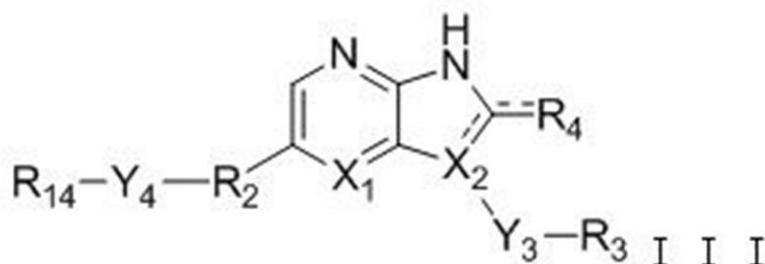
特定の実施形態において、 $R_3$  は、フッ素、塩素、ヒドロキシ、 $NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、モルホリノ、ピペラジニル、メチルピペラジニル、アセトアミド、メチルアセトアミド、メチルプロピオンアミド、フェニルアセトアミドメチレン、ベンズアミドメチレン、フェニルプロパンアミドメチレン、メトキシ、およびメチルから選択される1つ以上の置換基で置換される。

【0063】

特定の実施形態において、構造式 I I I の化合物、

【0064】

【化7】



10

【0065】

またはその塩が提供され、式中、破線は、第2の結合が、代替的に存在しても、なくてもよいことを示し、 $X_1$  および  $X_2$  は、独立して、 $CH$  および  $N$  から選択され、 $Y_3$  は、結合であり、 $Y_4$  は、 $C(O)$ 、 $CH_2$ 、 $CHF$ 、および  $CF_2$  から選択され、 $R_2$  は、フェニルおよび6員の単環式ヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、 $R_3$  は、任意で置換された二環式ヘテロアリールであり、 $R_4$  は、水素、 $(O)$ 、および  $(S)$  から選択され、 $R_{14}$  は、任意で置換された単環式ヘテロシクロアルキルである。

20

【0066】

特定の実施形態において、 $R_3$  は、任意で置換された5/6縮合二環式ヘテロアリールである。

【0067】

特定の実施形態において、式中、 $Y_4$  は、 $CH_2$  である。

30

【0068】

特定の実施形態において、 $R_{14}$  は、任意で置換されたピペラジニルである。

【0069】

特定の実施形態において、 $R_2$  は、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、 $C_1 - C_4$  アルキルオキシ、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルオキシ、アリール、シアノ、またはニトロから選択される。

【0070】

特定の実施形態において、 $R_1$  および  $R_2$  は一緒に、ブタジエニレン架橋を形成する。

【0071】

特定の実施形態において、 $m$  および  $n$  は、いずれも0であり、 $Z_1$  は、結合であり、 $R_1$ 、 $R_5$ 、および  $R_4$  は、水素であり、 $R_2$  および  $R_3$  は、それぞれ独立して、アリールおよびヘテロアリールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

40

【0072】

特定の実施形態において、 $m$  および  $n$  は、いずれも0であり、 $Z_1$  は、結合であり、 $R_1$ 、 $R_5$ 、および  $R_4$  は、水素であり、 $R_2$  は、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、 $R_3$  は、5置換-1H-インドール、5置換-ピリジン-2-アミン、および5置換ピリミジン-2-アミンから選択される。

【0073】

50

特定の実施形態において、 $m$ は、0または1であり、 $n$ は、0であり、 $Z_1$ は、結合であり、 $R_1$ 、 $R_5$ 、および $R_4$ は、水素であり、 $R_1$ は、5置換-1H-インドール、5置換-ピリジン-2-アミン、および5置換ピリミジン-2-アミンから選択され、 $R_2$ は、5置換-1,2,3-トリメトキシベンゼン、4置換-1,2-ジメトキシフェニル、5置換ピリジン-2-アミン、および5置換ピリミジン-2-アミンから選択される。

【0074】

特定の実施形態において、 $R_1$ 、 $R_5$ 、および $R_4$ は、水素であり、 $R_2$ および $R_3$ は、それぞれ独立して、アリーールおよびヘテロアリーールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

【0075】

式Iの特定の実施形態において、 $m$ および $n$ は、いずれも0であり、 $Z_1$ は、結合であり、 $R_1$ 、 $R_5$ 、および $R_4$ は、水素であり、 $R_2$ は、アリーールおよびヘテロアリーールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、 $R_3$ は、5置換-1H-インドール、5置換-ピリジン-2-アミン、および5置換-ピリミジン-2-アミンから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

【0076】

式Iの特定の実施形態において、 $m$ および $n$ はいずれも0であり、 $Z_1$ は結合であり、 $R_1$ 、 $R_5$ 、および $R_4$ は、水素を表し、 $R_3$ は、5置換-1H-インドール、5置換-ピリジン-2-アミン、および5置換-ピリミジン-2-アミンから選択され、 $R_2$ は、5置換-1,2,3-トリメトキシベンゼン、4置換-1,2-ジメトキシベンゼン、5置換ピリジン-2-アミン、および5置換ピリミジン-2-アミンから選択される。

【0077】

特定の実施形態において、 $R_4$ は(O)であり、 $R_4$ と縮合二環式コアとを結合する第2の結合が存在し、かつ縮合二環式コアの5員部分における第2の結合は存在せず、 $m$ および $n$ はいずれも0であり、 $Z_1$ は結合であり、 $R_1$ および $R_5$ は、それぞれ水素であり、 $R_2$ および $R_3$ は、それぞれ独立して、アリーールおよびヘテロアリーールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

【0078】

特定の実施形態において、 $R_4$ は、(O)であり、 $R_4$ と縮合二環式コアとを結合する第2の結合が存在し、かつ縮合二環式コアの5員部分における第2の結合は存在せず、 $m$ および $n$ はいずれも0であり、 $Z_1$ は結合であり、 $R_1$ および $R_5$ は、それぞれ水素であり、 $R_2$ は、アリーールおよびヘテロアリーールから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよく、 $R_3$ は、5置換-1H-インドール、5置換-ピリジン-2-アミン、および5置換-ピリミジン-2-アミンから選択される。

【0079】

特定の実施形態において、 $R_4$ は、(O)であり、 $R_4$ と縮合二環式コアとを結合する第2の結合が存在し、かつ縮合二環式コアの5員部分における第2の結合は存在せず、 $m$ および $n$ はいずれも0であり、 $Z_1$ は結合であり、 $R_1$ および $R_5$ は、それぞれ水素であり、 $R_3$ は、5置換-1H-インドール、5置換-ピリジン-2-アミン、または5置換-ピリミジン-2-アミンから選択され、 $R_2$ は、5置換-1,2,3-トリメトキシベンゼン、4-置換-1,2-ジメトキシベンゼン、5-置換ピリジン-2-アミン、および5-置換ピリミジン-2-アミンから選択される。

【0080】

特定の実施形態において、任意に置換される基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1$ - $C_3$ アルコキシおよび $C_1$ - $C_3$ アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換される。

【0081】

特定の実施形態において、 $R_4$ は、フッ素で一置換または多置換される。

【0082】

特定の実施形態において、 $R_5$ は、フッ素で一置換または多置換される。

【0083】

10

20

30

40

50

特定の実施形態において、実施例 1 ~ 167 から選択される化合物が提供される。

【0084】

本明細書では、薬物として使用するための、本明細書に記載されるような化合物も提供される。

【0085】

本明細書では、MLK 媒介性疾患の治療用の薬物として使用するための、本明細書に記載されるような化合物も提供される。

【0086】

本明細書では、MLK 媒介性疾患の治療用の薬物の製造における、本明細書に開示されるような化合物の使用も提供される。

10

【0087】

本明細書では、薬学的に許容される担体と一緒に、式 I の化合物を含む、薬学的組成物も提供される。

【0088】

実施例 1 ~ 167 から選択される化合物を含む、薬学的組成物も提供される。

【0089】

本明細書では、MLK を式 I の化合物と接触させることを含む、MLK の阻害の方法も提供される。

【0090】

特定の実施形態において、該 MLK は、MLK 3 である。

20

【0091】

特定の実施形態において、該阻害は、他のキナーゼに対して選択的である。

【0092】

本明細書では、治療有効量の式 I の化合物を、それを必要とする患者に投与することを、含む、MLK 媒介性疾患の治療の方法も提供される。

【0093】

特定の実施形態において、該疾患は、炎症性疾患または代謝性疾患である。

【0094】

特定の実施形態において、該疾患は、真性糖尿病、高血糖、網膜症、腎症、ニューロパチー、潰瘍、微小血管障害および大血管障害、痛風および糖尿病性足部疾患、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、高インスリン血症、高血圧、高尿酸血症、肥満、浮腫、脂質異常症、慢性心不全、アテローム性動脈硬化、末梢性炎症、および HIV 認知症から選択される。

30

【0095】

本明細書では、a) 治療有効量の式 I の化合物、および b) 別の治療薬の投与を含む、MLK 媒介性疾患の治療の方法も提供される。

【0096】

特定の実施形態において、該疾患は、精神疾患である。

【0097】

特定の実施形態において、該疾患は、鬱病、双極性障害、および心的外傷後ストレス障害 (PTSD) から選択される。

40

【0098】

特定の実施形態において、該疾患は、外傷性脳損傷である。

【0099】

特定の実施形態において、該外傷性脳損傷は、脳卒中である。

【0100】

特定の実施形態において、該障害は、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病、HIV 認知症、および HIV 関連神経認知障害 (HAND) から選択される。

【0101】

特定の実施形態において、該障害は、聴覚または視覚の神経疾患である。

50

## 【 0 1 0 2 】

特定の実施形態において、該障害は、中毒性難聴、難聴、内耳の急性損傷、音響外傷、および発破音に起因する損傷から選択される。

## 【 0 1 0 3 】

特定の実施形態において、本明細書に開示される治療の方法は、追加として、第2の治療薬の投与を、治療レジメンの一部として含む。化合物は、同一の投与形態で、または別個に送達されてもよく、さらに一方と同時に、または一方の後に他方が摂取されてもよい。

## 【 0 1 0 4 】

特定の実施形態において、該第2の治療薬は、選択的セロトニン再摂取阻害剤 ( S S R I ) である。

10

## 【 0 1 0 5 】

特定の実施形態において、該第2の治療薬は、C E P 1 3 4 7 である。

## 【 0 1 0 6 】

本明細書では、a) 治療有効量のM K L 阻害剤、およびb) 別の治療薬の投与を含む、M L K 媒介性疾患の治療の方法も提供される。

## 【 0 1 0 7 】

特定の実施形態において、該第2の治療薬は、選択的セロトニン再摂取阻害剤 ( S S R I ) である。

## 【 0 1 0 8 】

特定の実施形態において、該第2の治療薬は、C E P 1 3 4 7 である。

20

## 【 0 1 0 9 】

本明細書では、本明細書に記載されるような治療有効量の化合物を患者に投与することを含む、患者において効果を達成する方法も提供され、効果は、神経系の細胞、蝸牛細胞、前庭細胞、または網膜細胞の生存の増加、心臓細胞の生存の増加、神経発生の促進、シナプス形成の促進、神経損傷の予防または低減、神経機能の回復または向上、神経炎症または末梢性炎症の抑制、免疫細胞の活性の抑制、損傷後の肝細胞の増殖の抑制、および癌細胞の増殖の抑制から選択される。

## 【 0 1 1 0 】

特定の実施形態において、効果は、心臓細胞の生存の増加、神経炎症または末梢性炎症の抑制、免疫細胞の活性の抑制、損傷後の肝細胞の増殖の抑制、および癌細胞の増殖の抑制から選択される。

30

## 【 0 1 1 1 】

特定の実施形態において、該免疫細胞は、単球、マクロファージ、および小膠細胞から選択される。

## 【 0 1 1 2 】

特定の実施形態において、効果は、神経系の細胞、蝸牛細胞、前庭細胞、または網膜細胞の生存の増加、心臓細胞の生存の増加、神経発生の促進、シナプス形成の促進、神経損傷の予防または低減、神経機能の回復または向上、神経炎症または末梢性炎症の抑制、免疫細胞の活性の抑制、損傷後の肝細胞の増殖の抑制、および癌細胞の増殖の抑制から選択される。

40

## 【 0 1 1 3 】

特定の実施形態において、該免疫細胞は、単球、マクロファージ、および小膠細胞から選択される。

## 【 0 1 1 4 】

特定の実施形態において、効果は、神経系の細胞、蝸牛細胞、前庭細胞、または網膜細胞の生存の増加、神経発生の促進、シナプス形成の促進、神経損傷の予防または低減、および神経機能の回復または向上から選択される。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 1 1 5 】

50

本明細書において、以下の用語は、示される意味を有する。

【0116】

値の範囲が開示され、「 $n_1 \sim n_2$ 」という表記が使用される場合、 $n_1$  および  $n_2$  は数字であり、次に、特に指定されない限り、数字自体およびそれらの間の範囲を含むことが意図される。この範囲は、末端値の間の全体または連続であり得、末端値を含む。例として、「2～6個の炭素」という範囲は、炭素が整数単位であるため、2つ、3つ、4つ、5つ、および6つの炭素を含むことが意図される。例として、「1～3  $\mu\text{M}$  (マイクロモル)」の範囲を比較すると、1  $\mu\text{M}$ 、3  $\mu\text{M}$ 、および任意の数の有意な数字の間にあるすべてを含むことが意図される（例えば、1.255  $\mu\text{M}$ 、2.1  $\mu\text{M}$ 、2.9999  $\mu\text{M}$  等）。

10

【0117】

「約」という用語は、本明細書において、それが修飾する数値を適格とすることが意図され、値を誤差の範囲内の変数として表示する。特定の誤差範囲、例えば、データのチャートまたは表において提供される平均値に対する標準偏差が列挙されていない場合、「約」という用語は、列挙された値を包含する範囲、および有効数字を考慮して、該図面に対して同様に切り上げまたは切り捨てることによって含まれる範囲を意味することを理解されたい。

【0118】

「アシル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクル、または任意の他の部分に付着したカルボニルを意味し、カルボニルに付着した原子は、炭素である。「アセチル」基は、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  基を意味する。「アルキルカルボニル」または「アルカノイル」基は、カルボニル基を介して親分子部分に付着したアルキル基を意味する。そのような基の例には、メチルカルボニルおよびエチルカルボニルが挙げられる。アシル基の例には、ホルミル、アルカノイル、およびアロイルが挙げられる。

20

【0119】

「アルケニル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、1つ以上の二重結合を有し、2～20個の炭素原子を含有する、直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。特定の実施形態において、該アルケニルは、2～6個の炭素原子から成る。「アルケニレン」という用語は、例えば、エテニレン [ $(-\text{CH}=\text{CH}-)$ ]、 $(-\text{C}::\text{C}-)$  等の2つ以上の位置に付着した炭素-炭素二重結合を意味する。適切なアルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、2-プロペニル、2-メチルプロペニル、ブテニル、イソブテニル、1,4-ブタジエニル、イソプレニル、ビニル等が挙げられる。特に明記されない限り、「アルケニル」という用語は、「アルケニレン」基を含み得る。

30

【0120】

「アルコキシ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、アルキルが以下に定義されるとおりであるアルキルエーテル基を意味する。適切なアルキルエーテル基の例には、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロボキシ、イソプロボキシ、 $n$ -プトキシ、 $iso$ -プトキシ、 $sec$ -プトキシ、 $tert$ -プトキシ等が挙げられる。

【0121】

「アルキル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、1～20個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。特定の実施形態において、該アルキルは、1～10個の炭素原子を含む。さらなる実施形態において、該アルキルは、1～6個の炭素原子を含む。アルキル基は、本明細書に定義されるように、任意で置換され得る。アルキル基の例には、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、 $iso$ -アミル、ヘキシル、オクチル、ノイル等が挙げられる。「アルキレン」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、2つ以上の位置に付着した直鎖または分岐鎖飽和炭化水素、例えば、メチレン ( $-\text{CH}_2-$ ) に由来する、飽和脂肪族基を意味する。特に指定のない限り、「アルキル」という用語は、「アルキレン」基を含み得る。

40

50

## 【0122】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、アミノ基を介して親分子部分に付着したアルキル基を意味する。適切なアルキルアミノ基は、モノまたはジアルキル化された形成基、例えば、N - メチルアミノ、N - エチルアミノ、N, N - ジメチルアミノ、N, N - エチルメチルアミノ等であり得る。

## 【0123】

「アルキリデン」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、炭素 - 炭素二重結合の1つの炭素原子が、アルケニル基が付着する部分に属する、アルケニル基を意味する。

## 【0124】

「アルキルチオ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、アルキルという用語が上で定義されるとおりであり、硫黄が単一または二重に酸化され得る、アルキルチオエーテル (R - S - ) 基を意味する。適切なアルキルチオエーテル基の例には、メチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、イソプロピルチオ、n - ブチルチオ、i s o - ブチルチオ、s e c - ブチルチオ、t e r t - ブチルチオ、メタンスルホニル、エタンスルフィニル等が挙げられる。

## 【0125】

「アルキニル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、1つ以上の三重結合を有し、2 ~ 20個の炭素原子を含有する、直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。特定の実施形態において、該アルキニルは、2 ~ 6個の炭素原子を含む。さらなる実施形態において、該アルキニルは、2 ~ 4個の炭素原子を含む。「アルキニレン」という用語は、2つの位置に付着した炭素 - 炭素三重結合、例えば、エチニレン ( - C : : : C - 、 - C C - ) を意味する。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン - 1 - イル、ブチン - 2 - イル、ペンチン - 1 - イル、3 - メチルブチン - 1 - イル、ヘキシン - 2 - イル等が挙げられる。特に指定のない限り、「アルキニル」という用語は、「アルキニレン」基を含み得る。

## 【0126】

「アミド」および「カルバモイル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、カルボニル基を介して親分子部分に付着した、またはその逆である、下記のようなアミノ基を意味する。「C - アミド」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、ここに記載されるか、具体的に列挙された指定の「R」基によって定義される、RおよびR を有する - C ( O ) N ( R R ) 基を意味する。「N - アミド」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、ここに記載されるか、具体的に列挙された指定の「R」基によって定義される、RおよびR を有する R C ( O ) N ( R ) - 基を意味する。「アシルアミド」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、アミノ基を介して親部分に付着したアシル基を含む。「アシルアミノ」基の例は、アセチルアミノ ( C H <sub>3</sub> C ( O ) N H - ) である。

## 【0127】

「アミノ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、RおよびR が、独立して、水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、それらのいずれかも任意で置換されてもよい、- N R R を意味する。また、RおよびR は結合して、ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

## 【0128】

「アリール」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、1個、2個、または3個の環を含有する炭素環式芳香族系を意味し、そのような多環式環系は、一緒に縮合される。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびフェナントリル等の芳香族を包含する。

## 【0129】

「アリールアルケニル」または「アラルケニル」という用語は、本明細書において、単

10

20

30

40

50

独または組み合わせで、アルケニル基を介して親分子部分に付着したアリール基を意味する。

【0130】

「アリールアルコキシ」または「アラルコキシ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、アルコキシ基を介して親分子部分に付着したアリール基を意味する。

【0131】

「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、アルキル基を介して親分子部分に付着したアリール基を意味する。

【0132】

「アリールアルキニル」または「アラルキニル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、アルキニル基を介して親分子部分に付着したアリール基を意味する。

【0133】

「アリールアルカノイル」または「アラルカノイル」または「アロイル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、例えば、ベンゾイル、ナフトイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル(ヒドロシナモイル)、4-フェニルブチリル、(2-ナフチル)アセチル、4-クロロヒドロシナモイル等のアリール置換アルカンカルボン酸に由来するアシル基を意味する。

【0134】

「アリールオキシ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、オキシを通じて親分子部分に付着したアリール基を意味する。

【0135】

「ベンゾ」および「ベンズ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、ベンゼンに由来する二価の基  $C_6H_4=$  を意味する。例には、ベンゾチオフェンおよびベンズイミダゾールが挙げられる。

【0136】

「カルバミン酸」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、窒素または酸素末端のいずれかから親分子部分に付着されてもよく、本明細書に定義されるように、任意で置換されてもよい、カルバミン酸(-NRC(O)O-)のエステルを意味する。「O-カルバミル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、「N-カルバミル」という用語が、本明細書において、単独または組み合わせで、R OC(O)NR-基を意味する、-OC(O)NR R 基を意味する。RおよびR は、本明細書に定義されるとおりであるか、または特異的に列挙される指定の(R)基によって定義されるとおりである。

【0137】

「カルボニル」という用語は、本明細書において、単独の場合はホルミル[-C(O)H]を含み、組み合わせの場合は-C(O)-基である。

【0138】

「カルボキシル」または「カルボキシ」という用語は、本明細書において、-C(O)OHまたは対応する「カルボキシレート」陰イオンを意味し、例えば、カルボン酸塩中にある。「O-カルボキシ」基は、RC(O)O-基を意味し、Rは本明細書に定義されるとおりである。「C-カルボキシ」基は、-C(O)OR基を意味し、Rは本明細書に定義されるとおりである。

【0139】

「シアノ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、-CNを意味する。

【0140】

「シクロアルキル」または代替として「カルボシクル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、飽和または部分的に飽和した単環、二環、または三環アル

10

20

30

40

50

キル基を意味し、各環状部分は、3～12個の炭素原子環員を含有し、任意で、本明細書に定義されるように任意で置換される、ベンゾ融合環系であってもよい。特定の実施形態において、該シクロアルキルは、5～7個の炭素原子を含む。そのようなシクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチル等が挙げられる。「二環」および「三環」は、本明細書において、融合環系、例えば、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレン、ならびに多環（多中心）飽和または部分的飽和型の両方を含むことが意図される。後者の種類の異性体は、一般に、ピシクロ[1,1,1]ペンタン、樟脳、アダマンタン、およびピシクロ[3,2,1]オクタンによって例証される。

10

## 【0141】

「エステル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、炭素原子において結合された2つの部分を架橋するカルボキシ基を意味する。

## 【0142】

「エーテル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、炭素原子において結合された2つの部分を華僑するオキシ基を意味する。

## 【0143】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

## 【0144】

「ハロアルコキシ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、酸素原子を介して親分子部分に付着したハロアルキル基を意味する。ハロアルコキシは、ペルハロアルコキシを含む。「ペルハロアルコキシ」という用語は、水素原子のすべてがハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を意味する。ペルハロアルコキシの例は、ペルフルオロメトキシである。

20

## 【0145】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、1つ以上の水素がハロゲンと置換される、上記の意味を有するアルキル基を意味する。具体的に、モノハロアルキル、ジハロアルキル、ポリハロアルキル、およびペルハロアルキル基が含まれる。モノハロアルキル基は、一例として、ヨード、プロモ、クロロ、またはフルオロ原子を基内に有し得る。ジハロおよびポリハロアルキル基は、2つ以上の同一ハロ原子を有しても、異なるハロ基の組み合わせを有してもよい。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、およびジクロロプロピルが挙げられる。「ハロアルキレン」は、2つ以上の位置に付着したハロアルキル基を意味する。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロエチル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、およびジクロロプロピルが挙げられる。「ハロアルキレン」という用語は、2つ以上の位置に付着したハロアルキル基を意味する。例には、フルオロメチレン(-CHF-)、ジフルオロメチレン(-CF<sub>2</sub>-)、クロロメチレン(-CHCl-)等が挙げられる。「ペルハロアルキル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、水素原子のすべてがハロゲン原子で置換されるアルキル基を意味する。例には、ペルフルオロメチルが挙げられる。

30

40

## 【0146】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、完全に飽和であるか、または1～3度の不飽和を含み、O、N、およびSから選択される指定数の炭素原子および1～3個のヘテロ原子から成り、窒素および硫酸原子は、任意で酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意で四級化されてもよい、安定した直鎖または分岐

50

鎖、または環状炭化水素基、またはそれらの組み合わせを意味する。ヘテロ原子O、N、およびSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されてもよい。最大2個のヘテロ原子は、連続してもよく、例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ であってもよい。

【0147】

「ヘテロアリアル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、融合環の少なくとも1つは、芳香族であり、O、S、およびNから選択される少なくとも1つの原子を含む、3～15員の不飽和ヘテロ単環式環、または融合単環、二環、または三環式環系を意味する。また、ヘテロアリアルは、1つまたは2つのC(O)、S(O)、またはS(O)<sub>2</sub>基を環員として含有してもよい。特定の実施形態において、該ヘテロアリアルは、5～10個の原子を含む。特定の実施形態において、該ヘテロアリアルは、5～7個の原子を含む。特定の実施形態において、該ヘテロアリアルは、1～4個のヘテロ原子を環員として含む。さらなる実施形態において、該ヘテロアリアルは、1～2個のヘテロ原子を環員として含む。用語は、融合多環基も包含し、ヘテロ環式環は、アリアル環と融合するか、ヘテロアリアル環は、他のヘテロアリアル環と融合するか、ヘテロアリアル環は、ヘテロシクロアルキル環と融合するか、またはヘテロアリアル環は、シクロアルキル環と融合する。ヘテロアリアル基の例には、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンジミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾピラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル等が挙げられる。例示的な三環ヘテロ環基には、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサントニル等が挙げられる。

【0148】

「ヘテロシクロアルキル」および同義的に「ヘテロ環」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、少なくとも1つのヘテロ原子を環員として含有し、それぞれの該ヘテロ原子は、独立して、N、O、およびSから選択される、それぞれ飽和、部分的飽和、または完全に不飽和の単環、二環、または三環ヘテロ環基を意味する。また、ヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つのC(O)、S(O)、またはS(O)<sub>2</sub>基を、環員として含有してもよい。特定の実施形態において、該ヘテロシクロアルキルは、1～4個のヘテロ原子を環員として含む。さらなる実施形態において、該ヘテロシクロアルキルは、1～2個のヘテロ原子を環員として含む。特定の実施形態において、該ヘテロシクロアルキルは、3～8環員を各環に含む。さらなる実施形態において、該ヘテロシクロアルキルは、3～7員環を各環に含む。なおもさらなる実施形態において、該ヘテロシクロアルキルは、5～6環員を各環に含む。「ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロ環」は、スルホン、スルホキシド、第3級窒素環員のN-オキシド、および炭素環式融合およびベンゾ融合環系を含むことが意図され、また、両用語は、ヘテロ環式環は、本明細書に定義されるようなアリアル基または追加のヘテロ環基に融合される系も含む。ヘテロ環基の例には、アジリジニル、アゼチジニル、1,3-ベンゾジオキサリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル等が挙げられる。ヘテロ環基は、特に禁止されない限り、任意で置換されてもよい。

【0149】

10

20

30

40

50

「ヒドロキシ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $-OH$ を意味する。

【0150】

「低級」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、特に定義されない限り、1～6個の炭素原子を含むことを意味する。

【0151】

「低級アルキル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $C_1 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルキルを意味する。「低級アルケニル」という用語は、 $C_2 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルケニルを意味する。「低級アルキニル」という用語は、 $C_2 - C_6$ 直鎖または分岐鎖アルキニルを意味する。

10

【0152】

「低級アリール」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、フェニルまたはナフチルを意味し、それらのいずれも、規定されているとおり、任意で置換されてもよい。

【0153】

「低級ヘテロアリール」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、1) 5員または6員環を含む単環式ヘテロアリールであって、1～4個の該環員は、O、S、およびNから選択されるヘテロ原子であってもよく、または2) 二環式ヘテロアリールのいずれかを意味し、縮合環のそれぞれは、5員または6員環を含み、それらの間に、O、S、およびNから選択される1～4個のヘテロ原子を含む。

20

【0154】

「低級シクロアルキル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、3～6員環を有する単環シクロアルキルを意味する。低級シクロアルキルは、非飽和であってもよい。低級シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【0155】

「低級ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、3～6員環を有する単環式ヘテロシクロアルキルを意味し、これらのうち1～4個は、O、S、およびNから選択されるヘテロ原子であってもよい。低級ヘテロシクロアルキルの例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルが挙げられる。低級ヘテロシクロアルキルは、非飽和であってもよい。

30

【0156】

「低級アミノ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $-NR_2$ を意味し、RおよびRは、独立して、水素、低級アルキル、および低級ヘテロアルキルから選択され、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。また、低級アミノ基のRおよびRを組み合わせで、5員または6員ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。

【0157】

「ニトロ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $-NO_2$ を意味する。

40

【0158】

「オキシ」または「オキサ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $-O-$ を意味する。

【0159】

「オキソ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $=O$ を意味する。

【0160】

「ペルハロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基を意味し、水素原子の全ては、ハロゲン原子に置換される。

50

## 【0161】

「ペルハロアルキル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、水素原子の全てがハロゲン原子に置換されているアルキル基を意味する。

## 【0162】

「スルホン酸塩」、「スルホン酸」、および「スルホン基の」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $-SO_3H$ 基を意味し、スルホン酸としてのその陰イオンは、塩形態で使用される。

## 【0163】

「N-スルホンアミド」という用語は、ここに記載されるか、具体的に列挙された指定の「R」基によって定義される、RおよびRを有する $RS(=O)_2NR$ 基を意味する。

10

## 【0164】

「S-スルホンアミド」という用語は、ここに記載されるか、具体的に列挙された指定の「R」基によって定義される、RおよびRを有する $-S(=O)_2NR$ 基を意味する。

## 【0165】

「チア」および「チオ」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $-S-$ 基または酸素が硫黄と置換されているエーテルを意味する。チオ基の酸化誘導体、つまり、スルフィニルおよびスルホニルは、チアおよびチオの定義に含まれる。「スルファニル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $-S-$ を意味する。「スルフィニル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $-S(O)-$ を意味する。「スルホニル」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $-S(O)_2-$ を意味する。

20

## 【0166】

「チオール」という用語は、本明細書において、単独または組み合わせで、 $-SH$ 基を意味する。

## 【0167】

「チオカルボニル」という用語は、本明細書において、単独の場合はチオホルミル $-C(S)H$ を含み、組み合わせの場合は、 $-C(S)-$ 基である。

## 【0168】

本明細書における任意の定義は、複合構造基を説明する任意の他の定義と組み合わせで使用されてもよい。慣例により、任意のそのような定義の末尾要素は、親部分に付着するものである。例えば、複合基アルキルアミドは、アミド基を介して親分子に付着したアルキル基を表し、アルコキシアルキルという用語は、アルキル基を介して親分子に付着したアルコキシ基を表す。

30

## 【0169】

基が「不在」とであると定義される場合、該基は存在しないことを意味する。

## 【0170】

「任意に置換された」という用語は、先に挙げた基が置換されても、または非置換であってもよいことを意味する。置換される場合、「任意に置換された」基の置換基は、制限なしに、以下の基または特定の指定の群の基から独立して選択された1つ以上の置換基を、単独または組み合わせで含んでもよい。低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級ペルハロアルキル、低級ペルハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリーロキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級アルキルカルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキシアミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、低級ペルハロアルキルチオ、アリールチオ、スルホン酸塩、スルホン酸、三置換シリル、 $N_3$ 、 $SH$ 、 $SCH_3$ 、 $C(O)$

40

50

)  $\text{CH}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、ピリジニル、チオフェン、フラニル、低級カルバミン酸、および低級尿素。2つの置換基を一緒に結合して、0～3個のヘテロ原子から成る、縮合した5員、6員、または7員の炭素環式または複素環を形成してもよく、例えば、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシを形成する。任意で置換された基は、非置換(例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、完全置換(例えば、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ )、単置換(例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ )でも、または完全置換から単置換の間の任意の置換数で置換されてもよい(例えば、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ )。置換基が、置換に関する条件なしに列挙される場合、置換および非置換形態の両方が包含される。置換基が「置換」として条件付けられる場合、置換形態が具体的に意図される。また、特定の部分に対する任意の置換基の異なるセットは、必要に応じて定義されてもよく、これらの場合において、任意の置換は定義されたとおりとなり、「～で任意に置換された」という表現の直後に続く場合が多い。

10

## 【0171】

単独で現れ、番号指定のないRという用語、またはR という用語は、特に指定されない限り、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択される部分を意味し、それらのいずれも、任意で置換されてもよい。そのようなR基およびR 基は、本明細書に定義されるように、任意に置換されることを理解されたい。R基が、番号指定を有するか否かにかかわらず、全てのR基( $\text{R}$ 、 $\text{R}$ 、および $\text{R}^n$  ( $n = (1, 2, 3, \dots, n)$ ))、全ての置換基、および全ての用語は、群からの選択に関して、他の全てから独立していることを理解されたい。任意の変数、置換基、または用語(例えば、アリール、ヘテロシクロ、R等)は、式または包括的構造において、1回以上発生する場合、使用時ごとにその定義は、他の全ての使用時の定義から独立している。当業者であれば、ある基が親分子に付着し得るか、または記載のとおり、いずれかの末端から一連の要素における位置を占拠し得ることを認識するであろう。したがって、単なる例として、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 等の非対称基が、炭素または窒素のいずれかにおいて、親部分に付着してもよい。

20

## 【0172】

非対称中心は、本明細書に開示される化合物中に存在する。これらの中心は、キラル炭素原子の周囲にある置換基の構成に応じて、記号「R」または「S」によって指定される。本発明は、全ての立体化学異性体を包含し、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマー体、ならびにd-異性体およびl-異性体、およびそれらの混合物を含むことを理解されたい。化合物の個別の立体異性体は、キラル中心を含有する市販の開始物質から合成的に、またはエナンチオマー生成物の混合物の調製後に、ジアステレオマーの混合物への変換等の分離ののち、分離または再結晶化、クロマトグラフィー法、キラルクロマトグラフカラム上のエナンチオマーの直接分離、または当該技術分野において知られている任意の他の適切な方法によって調製することができる。化合物、エナンチオマー、またはラセミ混合物を開始物質として使用して調製することができる。特定の立体配置の開始化合物は、商業的に入手可能であるか、または当該技術分野において知られている手法によって形成および溶解することができる。さらに、ジアステレオマーおよびエナンチオマー生成物は、クロマトグラフィー、分別結晶、または当業者に知られている他の方法によって分離することができる。また、本明細書に開示される化合物は、幾何異性体として存在し得る。本発明は、全ての*cis*、*trans*、*syn*、*anti*、*entgegen* (E)、および*zusammen* (Z)異性体ならびにそれらの適切な混合物を含む。また、化合物は、互変異性体として存在してもよく、全ての互変異性体は、本発明により提供される。溶媒和物、水和物、同形体、多形体も提供される。また、本明細書に開示される化合物は、水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒とともに、非溶媒和ならびに溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態に相当すると考えられる。

30

40

## 【0173】

「結合」という用語は、2つの原子間、あるいは、または結合により連結された原子が、より大きい構造の一部であると考えられる場合は、2つの部分間の共有結合を意味する。結合は、特に指定されない限り、単一、二重、または三重であり得る。分子図において

50

、2つの原子間の破線は、追加の結合が、該位置において存在しても、またはなくてもよいことを示す。例えば、 $Y_1$ が $-(CR_{6a}R_{6b})_m-Z_1-(CR_{7a}R_{7b})_n-$ であり、 $m$ および $n$ がいずれも0であり、 $Z_1$ が結合である場合、次に、 $Y_1$ は、親環系を $R_1$ と結合する直接結合に折り畳まれる。これは、 $Y_2$ および $Y_3$ を含む、本明細書に使用される全ての類似組成物に当てはまる。または、例えば、 $(CR_{6a}R_{6b})_m$ の $R_{6a}$ および $R_{6b}$ のいずれかが、「結合」であると指定され、 $m$ が1以上である場合、追加の結合が $(CR_{6a}R_{6b})$ のCと隣接する原子との間に形成される。 $m$ が2以上である場合、 $(CR_{6a}R_{6b})_m$ は、アルケン(アルケニレン)またはアルカイン(アルキニレン)を形成し得る。

## 【0174】

本明細書において、「治療する」および「治療」という用語は、用語が適用する疾患または状態、あるいはそのような疾患または状態の1つ以上の症状のいずれかの発症を遅延させる、進行を後退または反転させる、あるいは緩和または予防することを意味する。

## 【0175】

「患者」(および同義的に「対象」)という用語は、ヒトを含む全ての哺乳類を意味する。患者の例には、ヒト、ウシ、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、およびウサギが挙げられる。好ましくは、患者はヒトである。

## 【0176】

「疾患」という用語は、本明細書において、一般的な同義語であることが意図され、「障害」、「症候群」および「状態」(医療状態)が全て、ヒトまたは動物の身体、または正常機能を害するその1つ以上の部分の状態の異常が、通常、兆候および症状を区別することによって現れ、および/またはヒトまたは動物の寿命を短縮するか、または生活の質を低下させるという意味において、「障害」、「症候群」および「状態」(医療状態)と同義的に使用される。

## 【0177】

「精神神経障害」という用語は、制限なしに、心理的、精神的、および神経学的疾患を含む。

## 【0178】

「HIV関連神経認知障害(HAND)」という用語は、HIV認知症、AIDS認知症、HIV脳症、および神経AIDSと関連し、ほぼ同義であることが意図される。

## 【0179】

「複合療法」という用語は、本開示において説明される治療状態または疾患を治療するために、2種以上の治療薬を投与することを意味する。そのような投与は、実質的に同時に、例えば、固定比率の活性成分を有する単一カプセル、または各活性成分に個別の複数カプセルで、これらの治療薬を共投与することを包含する。さらに、そのような投与は、各種類の治療薬を、連続的に使用することも包含する。いずれの場合においても、治療レジメンは、本明細書に開示される状態または疾患を治療する際に、薬物の組み合わせの有益な効果を提供する。

## 【0180】

本明細書において、「投与する」という用語は、経口投与、坐薬、局所接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、鼻腔内、または皮下投与としての投与、または遅延放出用具、例えば、小型浸透圧ポンプを対象に埋め込むことを意味する。投与は、非経口および経粘膜(例えば、経口、経鼻腔、経膈、経直腸、または経皮)を含む、任意の経路による。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、および髄内が挙げられる。他の送達態様には、リポソーム製剤の使用、静脈内注入、経皮パッチ等が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0181】

本明細書において、「プロドラッグ」という用語は、投与後に、一部の化学的または生理的過程を介して(例えば、プロドラッグが生理的pHに達するか、または酵素活性により、生物学的に活性化化合物に変換される)、生物学的に活性化化合物をインビボで放出

10

20

30

40

50

する、前駆化合物を意味する。

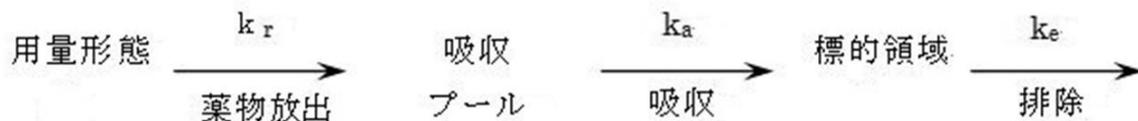
【0182】

「制御放出」、「持続放出」、「徐放」、および「時限放出」という用語は、同義的に任意の薬物含有製剤を意味することが意図され、薬物の放出は、即時ではなく、すなわち、「制御放出」製剤を用いる場合、経口投与は、吸収プールへの薬物の即時放出をもたらさない。用語は、Remington The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)において定義されるように、「非即時放出」と同義的に使用される。本明細書で論じられるように、即時および非即時放出は、以下の等式を参照により動態学的に定義することができる。

10

【0183】

【化8】



【0184】

「吸収プール」は、特定の吸収部位に投与された薬物の吸収を表し、 $k_r$ 、 $k_a$ 、および $k_e$ は、それぞれ製剤からの薬物の(1)放出、(2)吸収、および(3)排除の一次速度定数である。即時放出投与形態の場合、薬物放出の速度定数 $k_r$ は、吸収速度定数 $k_a$ よりもはるかに大きい。制御放出製剤の場合は、この反対である、すなわち、 $k_r \ll k_a$ であり、投与形態からの薬物の放出速度が、標的領域への薬物の送達における律速段階であるようにする。

20

【0185】

「持続放出」および「徐放」という用語は、それらの従来の意味において使用され、長期間、例えば、12時間以上をかけて薬物の徐放を提供し、必須ではないが、好ましくは、長期間に渡って薬物の血中濃度をほぼ一定にする薬物製剤を意味する。

【0186】

本明細書において、「遅延放出」という用語は、胃を無傷のまま通過し、小腸で溶解する薬学的調製物を意味する。

30

【0187】

「MLK3阻害剤」は、本明細書において、以下に概説されるMLK3(分析名)において測定されるように、約100  $\mu$ M以下、より典型的には、約50  $\mu$ M以下のMLK3活性に関して、 $IC_{50}$ を呈する化合物を意味するように使用される。「 $IC_{50}$ 」とは、酵素(例えば、MLKまたはMLK3)の活性および/または発現を最適レベルの半分に低減する阻害剤の濃度である。本明細書に開示される特定の化合物は、MLK3に対する阻害を呈することが分かっている。特定の実施形態において、本明細書に記載されるMLK3分析において測定されるように、化合物は、約10  $\mu$ M以下のMLK3に関して $IC_{50}$ を呈し、さらなる実施形態において、化合物は、約5  $\mu$ M以下のMLK3に関して $IC_{50}$ を呈し、さらに別の実施形態において、化合物は、約1  $\mu$ M以下のMLK3に関して $IC_{50}$ を呈し、なおもさらなる実施形態において、化合物は、約200 nM以下のMLK3に関して $IC_{50}$ を呈する。

40

【0188】

「治療上有効な」という表現は、疾患または障害の治療に使用される活性成分の量を適格とすることが意図される。この量は、該疾患または障害を軽減または排除する目的を達成する。

【0189】

「治療上許容される」という用語は、それらの化合物(または塩、プロドラッグ、互変

50

異性体、双性イオン形態等)を意味し、これらは、不要な毒性、刺激、およびアレルギー反応なしに、患者の組織と接触させる用途に適しており、適当な利益/リスク比に一致し、それらの意図される用途に有効である。

【0190】

「プロドラッグ」という用語は、インビボでより活性になる化合物を意味する。本明細書に開示される所定の化合物は、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)に記載されるように、プロドラッグとして存在してもよい。本明細書に開示される化合物のプロドラッグは、化合物の構造的に修飾された形態であり、生理学的状態下で化学変化を容易に受けて、化合物を提供する。また、プロドラッグは、エクスピボ環境において、化学または生化学的方法によって、化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬とともに、経皮パッチ貯留層に配置されると、徐々に化合物に変換することができる。プロドラッグは、一部の状況において、化合物または親薬物よりも容易に投与できるため、有用である場合が多い。それらは、例えば、経口投与可能であり得るが、親薬物は可能でない。プロドラッグは、薬学的組成物中で親薬物よりも高い溶解性を有し得る。多様なプロドラッグ誘導体、例えば、プロドラッグの加水分解または酸化活性に依存するものは、当該技術分野において知られている。プロドラッグの実施例は、制限なしに、エステル(「プロドラッグ」)として投与される化合物であるが、次に、カルボン酸という活性体に代謝的に加水分解される。追加の例には、化合物のペプチジル誘導体が挙げられる。

【0191】

式Iの化合物のプロドラッグは、本明細書に提供される。本明細書に提供される化合物のプロドラッグには、カルボキシレートエステル、炭酸エステル、半エステル、リン酸エステル、ニトロエステル、硫酸エステル、スルホキッド、アミド、カルバミン酸、アゾ化合物、ホスファミド、グリコシド、エーテル、アセタル、およびケタルが挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグエステルおよび炭酸は、例えば、式Iまたは式IIの化合物の1つ以上のヒドロキシル基を、当業者に知られている方法を使用して、アルキル、アルコキシ、またはアリール置換したアシル化試薬と反応させることによって形成し、炭酸メチル、酢酸、安息香酸、ピバル酸等を生成してもよい。本明細書に提供される化合物のプロドラッグエステルの例示的实施例には、カルボキシル部分を有する式Iの化合物が挙げられるが、これに限定されず、式中、遊離水素は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_7$ アルカノイルオキシメチル、 $1 - ((C_1 - C_5)$ アルカノイルオキシ)エチル、 $1 -$ メチル- $1 - ((C_1 - C_5)$ アルカノイルオキシ)-エチル、 $C_1 - C_5$ アルコキシカルボニルオキシメチル、 $1 - ((C_1 - C_5)$ アルコキシカルボニルオキシ)エチル、 $1 -$ メチル- $1 - ((C_1 - C_5)$ アルコキシカルボニルオキシ)エチル、 $N - ((C_1 - C_5)$ アルコキシカルボニル)アミノメチル、 $1 - (N - ((C_1 - C_5)$ アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、 $3 -$ フタリジル、 $4 -$ クロトノラクトニル、 $-$ ブチロラクトン- $4 -$ イル、 $\beta - N, N - (C_1 - C_2)$ アルキルアミノ( $C_2 - C_3$ )アルキル(例えば、 $-$ ジメチルアミノエチル)、カルバモイル- $(C_1 - C_2)$ アルキル、 $N, N - \beta(C_1 - C_2)$ アルキルカルバモイル- $(C_1 - C_2)$ アルキルおよびピペリジノ-、ピロリジノ-、またはモルホリノ( $C_2 - C_3$ )アルキルが挙げられるが、これらに限定されない。オリゴペプチド修飾および生分解性ポリマー誘導体(例えば、Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995において記載されるような)は、本開示の範囲内である。適切なプロドラッグを選択および調製するための方法は、例えば、以下において提供される。T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975、H. Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier, 1985、および Bioreve

10

20

30

40

50

rsible Carriers in Drug Design, ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

【0192】

本明細書に開示される化合物は、治療上許容される塩として存在し得る。本発明は、酸付加塩を含む塩の形態で、本明細書に開示される化合物を含む。適切な塩は、有機および無機酸の両方で形成されたものを含む。そのような酸付加塩は、通常、薬学的に許容される。しかしながら、薬学的に許容されない塩の塩は、問題の化合物の調製において有用となり得る。塩基付加塩を形成してもよく、薬学的に許容される。塩の調製および選択に関する完全な考察は、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)を参照されたい。

10

【0193】

「治療上許容される塩」という用語は、本明細書で使用されるように、本明細書に開示される化合物の塩または双性イオン形態を表し、それらは、本明細書に定義されるように、水溶または脂溶性であるか、または分散性であり、治療上許容される。塩は、化合物の最終単離および精製中に調製することができるか、または遊離塩基の形態の適切な化合物を適切な酸と反応させることによって個別に調製することができる。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギニン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸エステル塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシレート)、重硫酸塩、ブチル酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸、重グルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエランスルホン酸塩(イセチオネート)、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、DL-マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、オキサール酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラトルエンスルホン酸塩(p-トシレート)、およびウンデカン酸塩が挙げられる。また、本明細書に開示される化合物中の塩基は、メチル、エチル、プロピル、および塩化ブチル、臭化物、およびヨウ化物、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル硫酸塩、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステリル塩化物、臭化物、およびヨウ化物、ならびに弁じるおよびフェネチル臭化物で四級化することができる。治療上許容される付加塩を形成するために採用され得る酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸等の無機酸、およびオキサール酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸等の有機酸が挙げられる。塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類イオンによる化合物の調整によって形成することもできる。したがって、本発明は、本明細書に開示される化合物のナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウム塩等を考慮する。

20

30

【0194】

塩基付加塩は、化合物の最終単離および精製中に、カルボキシ基を適切な塩基、例えば、金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩、または有機一次、二次、または三次アミンのアンモニウムと反応させることによって、調製することができる。治療上許容される塩の陽イオンは、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびに非毒性第4級アミン陽イオン、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、ピロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジリエチレンジアミン、1-エフェナミン、およびN,N-ジベンジリエチレンジアミンを含む

40

50

。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、およびピペラジンが挙げられる。

【0195】

本明細書では、式 I のアイソトープ置換または標識された化合物も提供され、式中、1 つ以上の原子は、特定の原子質量または質量数を有する、1 つ以上の原子と置き換えられる。本明細書に開示される化合物に組み込むことができるアイソトープの例には、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、硫黄、および塩素（例えば、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$  および  $^{36}\text{Cl}$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。アイソトープ標識された式 I の化合物およびそのプロドラッグ、ならびに式 I の化合物のアイソトープ標識された薬学的に許容される塩およびそのプロドラッグは、  
10  
本明細書において開示される。アイソトープ標識された化合物は、化合物およびそれらのプロドラッグおよび代謝物の組織分散の分析に有用であり、そのような分析に好適なアイソトープには、 $^3\text{H}$  および  $^{14}\text{C}$  が挙げられる。さらに、ある状況において、重いアイソトープ、例えばジウテリウム ( $^2\text{H}$ ) との置換は、高い代謝安定性を提供することができ、インビボ半減期の増加または用量用件の低下等の治療効果をもたらす。アイソトープ標識された化合物およびそのプロドラッグは、一般的に、アイソトープ標識された試薬をアイソトープ標識されていない試薬に置換することによって、本明細書に記載される方法に従って調製することができる。

【0196】

他の態様において、本明細書では、中間体および下記の間体を調製するために有用な過程、ならびに式 I の化合物、およびその薬学的に許容される塩およびプロドラッグが提供される。  
20

【0197】

同様の方法において、本発明は、式 I の化合物を調製する方法を提供し、これは、スキーム 1 ~ 2 1 に概説される合成プロトコルおよび当業者によく知られている方法に基づき、実施例は、実験セクションで以下に提示されるより詳細な特定実施例において説明されている。以下に論じられる一般的な調製方法に従って、または変型例あるいは代替方法を採用して、当業者に知られている化学反応および手順を使用することにより、化合物を容易に調製することができる。特に明記されない限り、下記の一一般的な方法において、基を表す変数（例えば、R 基）は、前記で定義されるような意味を有する。  
30

【0198】

当業者であれば、記載される各官能基を有する化合物は、一般に、以下に列挙される汎用方法のわずかな変型を使用して調製されることを認識するであろう。各方法の範囲内で、反応条件に適した官能基を使用する。ある反応を干渉し得る官能基は、必要に応じて、保護形態で提示され、そのような保護基の除去は、適切な段階において、当業者によく知られている方法によって遂行される。

【0199】

特定の場合、化合物は、存在する官能基の同化、変換、交換等の本明細書に開示される他の化合物から調製することができる。そのような同化は、加水分解、還元、酸化、アルキル化、アシル化、エステル化、アミド化、および脱水が挙げられるが、これらに限定され  
40  
ない。そのような変換は、一部の例において、参照することによって本明細書に組み込まれる、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York (1999) において開示される方法によって、保護基を使用する必要がある。そのような方法は、所望の化合物の合成後、または当業者に容易に明らかとなる合成経路の別の時点で開始される。

【0200】

別の態様において、本明細書では、下記の一一般的な調製方法および当業者に知られている他の過程に従って、式 I の化合物を調製するために有用な合成中間体、およびその薬学的に許容される塩およびプロドラッグが提供される。  
50

## 【0201】

以下の省略形および頭字語が、本開示全体で使用される場合、それらは以下の意味を有する。C D C l<sub>3</sub> : クロロホルム - d、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> : 塩化メチレン、C H<sub>3</sub> C N : アセトニトリル、D I P E A : N , N - ジイソプロピルエチルアミン、D M A P : 4 - ジメチルアミノピリジン、D M F : N , N - ジメチルホルムアミド、D M S O : ジメチルスルホキシド、E t : エチル、E t<sub>3</sub> N : トリエチルアミン、E t O A c (またはA c O E t) : エチル酢酸、E t O H : エタノール、h : 時間、H C l : 塩酸、<sup>1</sup> H N M R : プロトン核磁気共鳴、H<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> : 硫酸、H P L C : 高性能液体クロマトグラフィー、K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> : 炭酸カリウム、K O H : 水酸化カリウム、L C - M S : 液体クロマトグラフィー質量分析、M e : メチル、M e O H : メタノール、m i n : 分、M S E S I : エレクトロスプレーイオン化質量分析、M s O H : メタンスルホン酸、N a H : 水素化ナトリウム、N a H C O<sub>3</sub> : 重炭酸ナトリウム、N a O H : 水酸化ナトリウム、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> : 硫酸ナトリウム、N B S : N - プロモコハク酸イミド、N C S : N - クロロコハク酸イミド、N H<sub>3</sub> : アンモニア、N I S : N - インドコハク酸イミド、P d / C : 炭素上のパラジウム、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)、R f : 保持因子、T B A F : テトラブチルアンモニウムフルオリド、T B A I : テトラブチルアンモニウムヨウ化物、T B D M S : t - ブチルジメチルシリル、T f<sub>2</sub> O : トリフルオロメタンスルホン酸無水物、T F A : トリフルオロ酢酸、T H F : テトラヒドロフラン、T L C : 薄層クロマトグラフィー、T M S : トリメチルシリル、T M S C N : トリメチルシリルシアニド、T s O H : トルエンスルホン酸。

10

20

## 【0202】

化合物を原料化学物質として投与することは可能であり得るが、薬学的組成物としてそれらを提示することも可能である。したがって、本明細書では、本明細書に開示される所定の化合物の1種以上を含む、薬学的組成物、またはその1種以上の薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、アミド、または溶媒が、その1種以上の薬学的に許容される担体および任意で1種以上の他の治療成分と一緒に提供される。担体は、製剤の他の成分と適合可能であり、その受容体に対して有害でないという意味において「許容され」なければならない。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。十分に知られている技術、担体、および賦形剤のいずれかは、当該技術分野において、例えば、Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003) において適切であり理解されるように使用されてもよい。本明細書に開示される薬学的組成物は、当該技術分野において知られている任意の方法、例えば、従来の混合、溶解、粉碎、ドラジェ形成、粉末化、乳化、カプセル化、取り込み、または圧縮過程によって製造されてもよい。

30

## 【0203】

本明細書に提供されるような化合物は、固形、半固形、液体、またはガス形態で、治療投与のための様々な形態に組み込むことができる。製剤は、経口、非経口(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、および髄内を含む)、腹腔内、経粘膜、経皮、直腸、および局所(経皮、口腔、舌下、および眼内)投与に適切なものを含むが、最も適切な経路は、例えば、受容体の状態および疾患に依存し得る。製剤は、単位用量形態で便宜的に提示されてもよく、薬学の分野においてよく知られているような方法のいずれかによって調製されてもよい。通常、これらの方法は、化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、プロドラッグ、または溶媒(「活性成分」)を、1つ以上の付随成分から成る担体と関連付けるステップを含む。一般に、製剤は、均一かつ緊密に調製され、活性成分を液体担体または微粉化した固形担体、あるいは両方と関連付け、次に、必要に応じて、生成物を所望の製剤に形成する。

40

## 【0204】

経口投与に適した本明細書に開示される化合物の製剤は、カプセル、カシエット、または錠剤等の個別単位として提示されてもよく、それぞれ規定量の活性成分を、粉末または

50

下流として、水溶液または非水溶液中の溶液または懸濁液として、または水中油乳濁液または油中水乳濁液として含有する。活性成分は、ポーラス、舐剤、またはペーストとしても提示され得る。

【0205】

経口的に使用することができる薬学的調製物には、錠剤、ゼラチンで形成された押し込み型カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤、グリセロールまたはソルビトール等で形成された軟性の密閉カプセルが挙げられる。錠剤は、任意で1種以上の付随成分とともに、圧縮または成型によって形成されてもよい。圧縮錠剤は、適切な機械において、活性成分を自由流動性形態、例えば、粉末または顆粒に圧縮することによって調製してもよく、任意で結合剤、不活性希釈剤、または潤滑剤、表面活性剤または分散剤と混合してもよい。成型錠剤は、不活性希釈液で湿潤させた粉末化合物の混合物を、適切な機械において成型することによって形成され得る。錠剤は、任意で、コーティングまたはスコアされてもよく、そこでの活性成分の遅延放出または制御放出を提供するように製剤されてもよい。経口投与のための全ての製剤は、そのような投与に適した投与量である必要がある。押し出し型カプセルは、ラクトース等の充填剤、スターチ等の結合剤、および/またはタルクまたはステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、および任意で安定剤との混合物中に活性成分を含有し得る。軟性カプセルにおいて、活性化合物は、適切な液体、例えば、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコール中に溶解または懸濁されてもよい。さらに、安定剤を添加してもよい。

10

【0206】

ドラジェコアは、適切なコーティングが施される。この目的で、濃縮砂糖液を使用してもよく、任意で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボルゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有してもよい。染料または色素を、識別のために錠剤またはドラジェコーティングに添加して、活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けてもよい。経口製剤は、本明細書に開示される1種以上の化合物を含有する粉末および顆粒の形態でも提供される。

20

【0207】

化合物は、注入、例えば、ポーラス注入または連続注入による非経口投与用に製剤されてもよい。注入用製剤は、添加保存剤とともに、単位用量形態、例えば、アンプルまたは複数回投与容器で提示されてもよい。組成物は、懸濁液、溶液、または油性または水性媒体中の乳液等の形態を取ってもよく、懸濁、安定化、および/または分散剤等の製剤薬を含有してもよい。製剤は、単位用量または複数用量容器、例えば、密閉されたアンプルおよびバイアルで提示されてもよく、粉末形態またはフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存されてもよく、滅菌液体担体、例えば、生理食塩水またはピロゲンを含まない水を、使用の直前に添加するだけでよい。即時注入溶液および懸濁液は、前述の種類の滅菌粉末、顆粒、および錠剤から調製されてもよい。

30

【0208】

非経口投与用の製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、および意図される受容体の血液と製剤を等張させる溶質を含有し得る、活性化合物の水性および非水性（油性）滅菌注入液、および懸濁剤および増粘剤を含み得る、水性および非水性滅菌懸濁液を含む。適切な親油性溶媒または媒体は、ゴマ油等の脂質油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリド等の合成脂肪酸、あるいはリポソームを含む。水性注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストラン等の懸濁液の粘度を増加させる物質を含有してもよい。任意で、懸濁液は、高濃縮溶液の調製を可能にするように、適切な安定剤または化合物の溶解性を増加させる薬剤を含有してもよい。

40

【0209】

前述の製剤に加えて、化合物は、デポ製剤として製剤されてもよい。そのような長期作用製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与されてもよい。したがって、例えば、化合物は、適切なポリマーまたは疎水性物質（例えば、

50

許容される油中のエマルジョン)またはイオン交換樹脂で製剤されても、難溶性誘導体、例えば、難溶性塩として製剤されてもよい。

【0210】

口腔または舌下投与の場合、組成物は、従来の方法で製剤された錠剤、ドロップ、トローチ、またはゲルの形態を取ってもよい。そのような組成物は、スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカント等の香味ベースに活性成分を含み得る。

【0211】

化合物は、直腸組成物、例えば、坐薬または停留かん腸で製剤されてもよく、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、または他のグリセリド等の従来の坐薬ベースを含有する。

【0212】

本明細書に開示される所定の化合物は、局所的、つまり非全身投与によって投与されてもよい。これは、本明細書に開示される化合物を、上皮または口腔に対して外的に適用し、そのような化合物を耳、目、および鼻に滴下することを含み、化合物が、血流に著しく侵入しないようにする。対照的に、全身投与は、経口、静脈内、腹腔内、および筋肉内投与を意味する。

【0213】

局所投与に適した製剤には、皮膚を通過して、炎症部位に到達させるのに適した液体または半液体製剤、例えば、ゲル、塗布薬、ローション、クリーム、軟膏、またはペースト、および目、耳、または鼻への投与に適した点滴薬が挙げられる。局所投与用の活性成分は、例えば、製剤の0.001%~10%w/w(重量)を含んでもよい。特定の実施形態において、活性成分は、10%w/wも含んでもよい。他の実施形態において、5%w/w未満含んでもよい。特定の実施形態において、活性成分は、2%w/w~5%w/w含んでもよい。他の実施形態において、製剤の0.1%~1%w/w含んでもよい。

【0214】

吸入による投与の場合、化合物は、吸入器、噴霧器、加圧パック、またはエアロゾルスプレーを送達する他の便宜的な手段から便宜的に送達され得る。加圧パックは、適切な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガスを含み得る。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、計測された量を送達するためのバルブを提供することによって決定されてもよい。代替として、吸入または吹送による投与の場合、化合物は、乾燥粉末組成物の形態、例えば、化合物と適切な粉末ベース、例えば、ラクトースまたはスターチの粉末混合物の形態を取ってもよい。粉末組成物は、単位投与形態、例えば、カプセル、カートリッジ、ゼラチン、またはプリスター包装で提示されてもよく、吸入器または吹送器の助けを得て、そこから粉末が投与され得る。

【0215】

一実施形態において、化合物は、持続放出、制御放出、徐放、時限放出、または遅延放出製剤、例えば、治療薬を含有する固形疎水性ポリマーの半透性マトリクスで送達するために調製される。様々な種類の持続放出物質が確立されており、当業者によく知られている。現在の徐放製剤には、フィルムコーティングされた錠剤、多微粒子またはペレット系、親水性または親油性材料を使用するマトリクス技術、および孔形成賦形剤を有する、ろうベースの錠剤が挙げられる(例えば、Huang, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 29:79(2003); Pearnchob, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 29:925(2003); Maggi, et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 55:99(2003)、Khanvilkar, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 228:601(2002)、およびSchmidt, et al., Int. J. Pharm. 216:9(2001)を参照)。持続放出送達システムは、それらの設計に応じて、数時間または数日、例えば、4、6、8、10、12、16、20、24時間以上かけて化合物を放出することができる。通常、持続放出製剤は、自然発生ポリマーまたは合成ポリマー、

10

20

30

40

50

例えば、ポリビニルピロリドン（PVP）等のポリマービニルピロリドン、カルボキシビニル親水性ポリマー、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース等の疎水性および/または親水性コロイド、およびカルボキシポリメチレンを使用して調製することができる。

#### 【0216】

持続放出または徐放製剤は、二酸化チタン、二酸化シリコン、酸化亜鉛、および粘土を含む、鉱物等の天然成分を使用して調製することもできる（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第6,638,521号）。化合物を送達する際に使用することができる、例示的な徐放製剤には、米国特許第6,635,680号、第6,624,200号、第6,613,361号、第6,613,358号、第6,596,308号、第6,589,563号、第6,562,375号、第6,548,084号、第6,541,020号、第6,537,579号、第6,528,080号、および第6,524,621号明細書に記載されるものが挙げられ、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる。特定の関心対象の制御放出製剤には、米国特許第6,607,751号、第6,599,529号、第6,569,463号、第6,565,883号、第6,482,440号、第6,403,597号、第6,319,919号、第6,150,354号、第6,080,736号、第5,672,356号、第5,472,704号、第5,445,829号、第5,312,817号、および第5,296,483号明細書に記載されるものが挙げられ、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる。当業者であれば、他の適用可能な持続放出製剤を容易に認識するであろう。

#### 【0217】

全身投与は、経粘膜または経皮的手段によって行うこともできる。経粘膜または経皮投与の場合、通過する障壁に適切な浸透剤が製剤において使用される。局所投与の場合、薬剤は、軟膏、クリーム、膏薬、粉末またはゲルに製剤することができる。一実施形態において、経皮送達剤は、DMSOであり得る。経皮送達システムは、例えば、パッチを含み得る。経皮投与の場合、通過する障壁に適切な浸透剤が製剤において使用される。そのような浸透剤は、一般に、当該技術分野において知られている。本明細書に開示される化合物との併用が認められ得る、例示的な経皮送達製剤には、米国特許第6,589,549号、第6,544,548号、第6,517,864号、第6,512,010号、第6,465,006号、第6,379,696号、第6,312,717号、第6,310,177号明細書に記載されるものが挙げられ、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0218】

患者に投与される化合物の正確な量は、担当医師の責任となる。任意の特定患者への特定の投与レベルは、用いられる特定化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食習慣、投与時間、投与経路、排泄率、薬物の組み合わせ、治療対象の正確な疾患、および治療対象の適応または状態の重篤度を含む、様々な因子に依存する。また、投与の経路は、状態およびその重篤度に応じて異なり得る。用量は、個別に患者による必要に応じて、経時敵に増加または減少させることができる。最初に、低用量を患者に付与してもよく、次に、患者が耐え得る有効用量に増加させる。通常、成人に有用な用量は、5~2000mgであり得るが、0.1~500mg/kg/日の範囲であることが知られている。一例として、用量は、経口投与される場合、1~200mgの範囲、または0.1~100mgの範囲であってもよく、または特定の実施形態において、経静脈投与される場合は1~30mg、各例において、例えば、1日当たり1~4回投与される。化合物が、別の治療薬と組み合わせられて投与される場合、組み合わせる薬剤の有用な用量は、以下に論じられるように、それ自体が投与される場合に治療量以下である所定の薬物の用量であっても、別の薬剤と組み合わせられて使用する場合に治療的となり得るため、通常推奨される用量の20%から100%であってもよい。

#### 【0219】

用量および間隔は、治療効果を維持するのに十分な活性化合物の血漿レベルを提供する

ように、個別に調整することができる。特定の実施形態において、治療上有効な血清レベルは、単一の日量を投与することによって達成されるが、有効な複数日量スケジュールも同様に使用され得る。局所投与または選択的摂取の場合において、薬物の有効局所濃度は、血漿濃度に関連しなくてもよい。当業者であれば、過度の実験なしに、治療上有効な局所用量を最適化することができるであろう。また、本明細書に開示されるもの等の化合物の投与に適切な用量および投与スケジュールを決定するために適用可能な方法は、例えば、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup> Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill (2006)、および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003) に記載され、いずれも参照により本明細書に組み込まれる。

10

**【0220】**

特定の場合、本明細書に記載の化合物の少なくとも1つ（または薬学的に許容される塩、エステル、またはそのプロドラッグ）を、別の治療薬と組み合わせて投与することが適切となり得る。単なる一例として、本明細書において化合物の1つを受容する際に、患者が経験する副作用の1つが高血圧である場合、次に、初期治療薬と組み合わせて、抗高血圧剤を投与することが適切となり得る。または、単なる一例として、本明細書に記載される化合物の1つの治療有効性は、アジュバントの投与によって増強され得る（すなわち、アジュバントは、それ自体では最小の治療効果を有するに過ぎないが、別の治療薬と組み合わせると、患者への全体的な治療効果が増強される）。または、単なる一例として、患者が経験する利益は、本明細書に記載される化合物の1つを、同じく治療効果を有する別の治療薬（治療レジメンも含む）とともに投与することによって増加し得る。単なる一例として、本明細書に記載される化合物の1つの投与を伴うHIV認知症の治療において、上昇した治療効果は、認知症または炎症用の別の治療薬とともに患者に提供することによってももたらされ得る。任意の場合において、治療されている疾患、障害、または状態にかかわらず、患者によって経験される全体利益は、単なる2つの治療薬の添加であり得るか、または患者は、相乗効果を経験し得る。

20

**【0221】**

可能な複合両方の特定の限定ではない例には、本明細書に開示される所定の化合物を、SGLT阻害に影響され得る疾患および状態を治療するために使用される化合物、例えば、抗糖尿病薬、脂質低下/資質調節剤、糖尿病合併症を治療するための薬剤、抗肥満薬、抗高血圧剤、抗尿酸血性剤、および慢性心不全、アテローム性動脈硬化、または関連障害を治療するための薬剤とともに使用することが挙げられる。

30

**【0222】**

任意の場合において、複数の治療薬（本明細書に開示される化合物の少なくとも1つ）は、任意の順序または同時に投与されてもよい。同時の場合、複数の治療薬は、単一の均一形態で提供されても、複数形態で提供されてもよい（単なる一例として、単一のピルまたは2つの個別のピルのいずれかとして）。治療薬の1つを複数回投与しても、または両方を複数回投与してもよい。同時でなければ、複数回投与の間隔は、数分～4週間の範囲の任意の期間であり得る。

40

**【0223】**

本明細書に開示される化合物と組み合わせて使用される薬剤の例には、リチウム、バルプロエートおよび神経保護に使用される他の薬剤、PAF受容体拮抗薬、ミトコンドリアに標的化された抗酸化剤を含む抗酸化剤、SIRT1および他のサーチュインの活性化剤、インドールアミン2,3脱水素酵素(IDO)の阻害剤、BBBにおいて薬物ポンプを阻害する化合物、例えば、リトナビル、HAART薬およびHIV治療にしようする他の薬剤を含む、薬物の血液脳関門(BBB)通過摂取を強化する薬剤、心血管、心臓、および代謝異常の治療用薬剤、例えば、スタチン、インスリン、およびインスリン模倣体、お

50

よびグリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 ( G S K 3 ) 阻害剤を含む、H M G - C o A 還元酵素阻害剤、ミトコンドリア機能を「正常化する」薬剤、P A F 受容体拮抗薬またはP A F アセチルヒドロラーゼ、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 ( C O X - 2 選択的および非選択的を含む)、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、およびセレコキシブを含む、抗炎症薬、および肝細胞増殖を遮断するための薬剤、例えば、J N K 阻害剤が挙げられる。

【 0 2 2 4 】

本明細書に提供される化合物と併用される、複数の薬剤の組み合わせ、例えば、リチウムとG S K 3 遮断薬も提供される。

【 0 2 2 5 】

また、神経保護および/または神経発生のための薬剤は、選択的セロトニン再摂取阻害剤 ( S S R I ) およびニュートロフィン受容体の小分子アゴニストを含む。

【 0 2 2 6 】

前述の薬剤のいずれかは、同様に、神経前駆細胞を誘発することが意図される遺伝子を発現するウイルスベクターと組み合わせられてもよい。

【 0 2 2 7 】

本明細書に開示される化合物による治療は、脳深部電気刺激法によって送達される場合、例えば、パーキンソニズムおよびH I V 関連認知症 / H I V 関連神経認知障害においても有効であり得る。

【 0 2 2 8 】

したがって、別の態様において、特定の実施形態は、M L K 3 媒介性疾患を治療するための方法を、そのような治療を必要とするヒトまたは動物対象において提供し、対象における該疾患を低減または予防するために有効な、本明細書に開示される化合物の量を、当該技術分野において知られている該疾患の治療のための少なくとも1つの追加薬剤と組み合わせ、該対象に投与することを含む。関連態様において、特定の実施形態は、本明細書に開示される少なくとも1つの化合物を含む治療用組成物を、M L K 3 媒介性疾患を治療するための1つ以上の追加薬剤と組み合わせ提供する。

【 0 2 2 9 】

本明細書に記載される化合物、組成物、および方法によって治療される特定疾患には、代謝性疾患、例えば、1型および2型真性糖尿病、高血糖、糖尿病合併症 (例えば、網膜症、腎症、ニューロパチー、潰瘍、微小血管障害および大血管障害、痛風および糖尿病性足部疾患)、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム (シンドロームX)、高インスリン血症、高血圧、高尿酸血症、肥満、浮腫、脂質異常症、肝脂肪変性、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H )、慢性心不全、およびアテローム性動脈硬化が挙げられる。

【 0 2 3 0 】

本明細書に開示される化合物は、炎症性疾患、例えば、細菌性敗血症、中耳炎、内毒素血、粘膜過形成、炎症性腸疾患、クローン病、過敏性腸症候群、および潰瘍性大腸炎、ならびに呼吸器疾患および状態、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D )、および急性吸入性肺損傷の治療にも有用であり得る。

【 0 2 3 1 】

本明細書に開示される化合物は、多発性硬化症、リウマチ性関節炎、紅斑性狼瘡、およびクローン病等の自己免疫疾患の治療にも有用であり得る。

【 0 2 3 2 】

本明細書に開示される化合物は、肝臓癌等の癌を含む、増殖性疾患の治療にも有用であり得る。さらに、本明細書に開示される化合物は、ウイルス性肝炎、および非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) を含む、肝炎の治療にも有用であり得る。

【 0 2 3 3 】

本明細書に開示される化合物は、脳卒中、脳虚血 / 再かん流、心筋梗塞、および虚血性心疾患を含む、虚血性損傷の治療にも有用であり得る。

【 0 2 3 4 】

10

20

30

40

50

本明細書に開示される化合物は、神経系の疾患および障害の治療、例えば、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病、HIV認知症、HIV関連神経認知障害（HAND）、神経炎症性疾患、および薬物性末梢ニューロパチー、および糖尿病性ニューロパチー、ならびにHIV関連ニューロパチーを含むニューロパチー、耳毒性難聴および難聴、音響外傷を含む内耳の急性損傷、（例えば、軍人が経験するような）発破音、癌治療のための耳毒性化学治療薬への曝露（例えば、シスプラチン）、およびアミノグリコシド抗生物質による治療にも有用であり得る。本明細書に開示される化合物は、脳卒中を含む外傷性脳損傷の治療にも有用であり得る。

【0235】

本明細書に開示される化合物は、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、椎間板起因の疼痛を含む腰痛、関節痛および自己免疫疾患、例えば、リウマチ性関節炎、および骨転移に起因する疼痛を含む癌性疼痛を含む疼痛の治療にも有用であり得る。

10

【0236】

本明細書に開示される化合物は、鬱病または大鬱病性障害（MDD）、双極性障害、および心的外傷後ストレス障害を含む、精神疾患の治療にも有用であり得る。

【0237】

本明細書に開示される化合物は、中枢神経系（CNS）における幹細胞療法の強化にも有用であり得る。

【0238】

本明細書において引用される全ての公表文献および特許出願は、それぞれ個別の公表文献または特許出願が、参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。前述は、理解を明確にする目的で、例証および実施例によってある程度詳細に説明されているが、本発明の精神または範囲から逸脱することなく、所定の変更および修正をそこに加えることができることは、本発明の教示に照らして、当業者には容易に明らかとなるであろう。

20

【0239】

実施例

本発明を、例示的目的で提供され、いずれの方法によっても本発明を制限することを意図しない、以下の実施例によってさらに説明する。当業者は、本質的に同一の結果を得るために変化または修正され得る、多種多様の重大でないパラメータを容易に認識するであ

30

【0240】

以下の実施例で合成される化合物の構造を、以下の手順を使用して確認した。LC-MS/UV/ELS分析は、島津製作所 LC-10AD vpシリーズHPLCポンプおよび二波長UV検出器、Gilson 215自動サンプラ、Sedex 75c蒸発光散乱（ELS）検出器、ならびにPE/Sciex API 150 EX質量分析計から成る器具類上で実行した。ELS検出器は、40 の温度、7の利得設定、および3.3 atmのN<sub>2</sub>圧力に設定した。Turbo Ion Spray源を、5 kVのイオンスプレー電圧、300 の温度、ならびにそれぞれ、5 Vおよび175 Vの開口部およびリング電圧を用いて、API 150上で採用した。陽イオンを、160 ~ 650 m/zのQ1で走査した。5.0 μLの注入を、Phenomenex Gemini 5 μm C18カラム上で、各試料用に実行した。移動相は、HPLC等級の水（A）およびHPLC等級のアセトニトリル（B）の両方において、0.05%のギ酸で構成された。5.0 μLの注入を、2.0 mL/分の流速で、5%のBから100%のBまでの4分での勾配溶離を使用し、100%のBで1.8分間最終保持して、各サンプル用に実行した。日常的な一次元NMRスペクトル分析を、300 MHz Varian Mercury-Plusスペクトル分析器で実施した。試料は、Cambridge Isotope Laboratories, Inc. から入手した重水素化溶媒に溶解し、5 mmのID NMR管に移した。スペクトルは、293 Kで得た。化学シフトをppmスケールで記録し、<sup>1</sup>Hスペクトルに対して、DMSO-d<sub>6</sub>の2.49 ppm、CD<sub>3</sub>CNの1.93 ppm

40

50

、 $CD_3OD$ の3.30 ppm、 $CD_2Cl_2$ の5.32 ppm、および $CDCl_3$ の7.26 ppm等の適切な溶媒シグナルに参照した。

【0241】

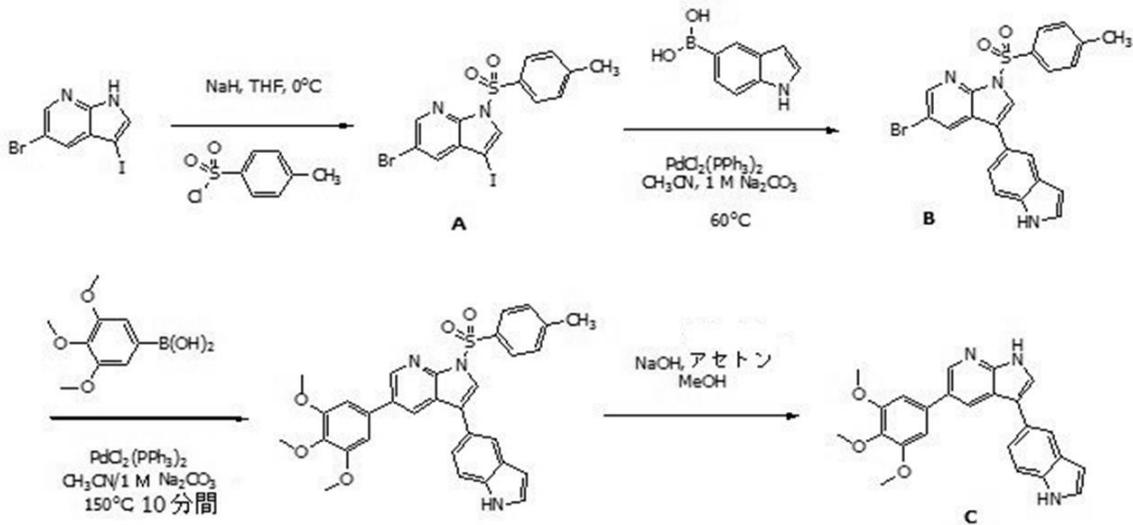
化学分析および特性解析の分野で標準の他の設備および技術が使用され得る。

実施例 1

スキーム 1

【0242】

【化9】



10

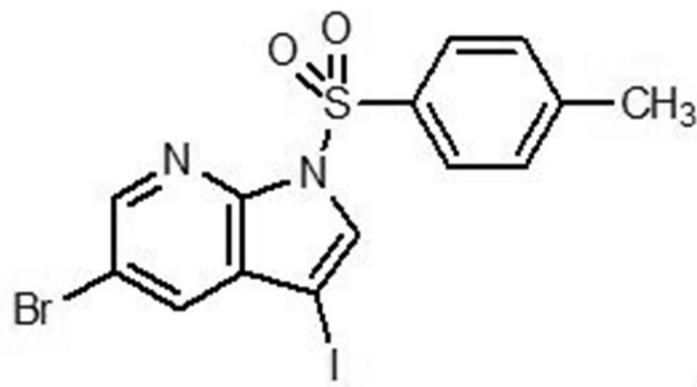
20

【0243】

5 - ブロモ - 3 - ヨード - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 A ) の調製

【0244】

【化10】



30

40

【0245】

氷浴で0 に冷却した15 mLの無水THF中、5 - ブロモ - 3 - ヨード - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 0 . 7 0 g 、 2 . 2 m m o l ) の攪拌溶液に、NaH [ 鉱物油中の60%の分散 ] ( 0 . 1 3 g 、 3 . 3 m m o l ) を添加した。反応混合物を0 で20分間攪拌し、その後p - 塩化トルエンシルホニル ( 0 . 4 7 g 、 2 . 4 m m o l ) を添加した。得られた混合物を0 で1.5時間攪拌し、その後0.5 Mの冷HCl ( 2 0 m L ) を添加した。混合物をEtOAcと0.5 M HClととの間に分配させ、その後有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させて残渣を得、ヘキサン中の20%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で粉碎して、淡黄色の粉末として表題化合物 ( 0 . 8 4 g 、 8 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>、300 MHz ) 8 . 5 1 ( d、J =

50

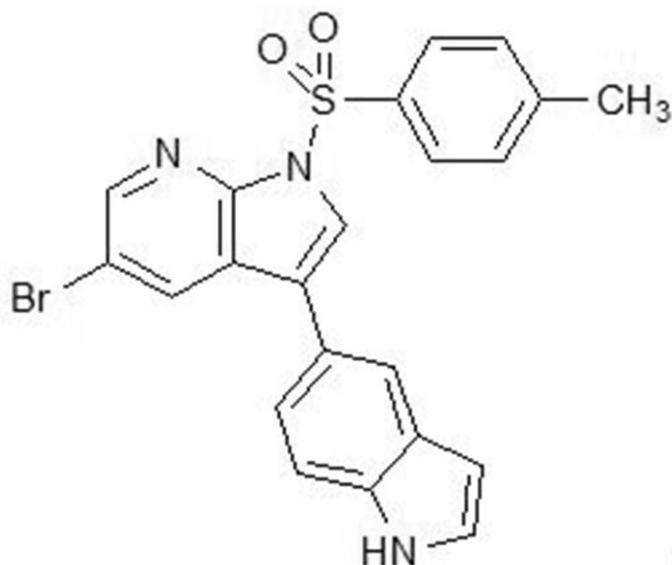
2.1 Hz、1 H)、8.22 (s、1 H)、8.02 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、8.00 (d、J = 5.1 Hz、2 H)、7.44 (dd、J = 8.7 Hz、0.6 Hz、2 H)、2.35 (s、3 H)、MS ESI (m/z) : 477.0 / 479.0 (M + 1)<sup>+</sup>、計算値 476。

【0246】

5-プロモ-3-(1H-インドール-5-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体B)の調製

【0247】

【化11】



10

20

【0248】

CH<sub>3</sub>CN (10 mL) 中、5-プロモ-3-ヨード-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.35 g、0.73 mmol) および 1H-インドール-5-イルボロン酸 (0.14 mg、0.88 mmol) の攪拌懸濁液に、1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL)、次いで、ビス(トリフェニルホスフィン)二塩化パラジウム (II) (0.050 g、0.071 mmol) を添加した。得られた混合物を、60 °C で一晩攪拌した。混合物を真空内で蒸発乾固した後、DMF (3 mL) 中に溶解し、セライトに吸着させ、乾燥させた。残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を溶離剤として使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (0.26 g、76%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、300 MHz) : 8.48 (d、J = 2.1 Hz、1 H)、8.27 (bs、1 H)、8.26 (d、J = 2.4 Hz、1 H)、8.08 (d、J = 8.1 Hz)、7.85 (s、1 H)、7.81 (m、1 H)、7.50 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、7.37 (dd、J = 1.8、8.4 Hz)、7.30 (m、3 H)、6.63 (m、1 H)、2.39 (s、3 H)、MS ESI (m/z) : 466.2 / 468.2 (M + 1)<sup>+</sup>、計算値 465。

30

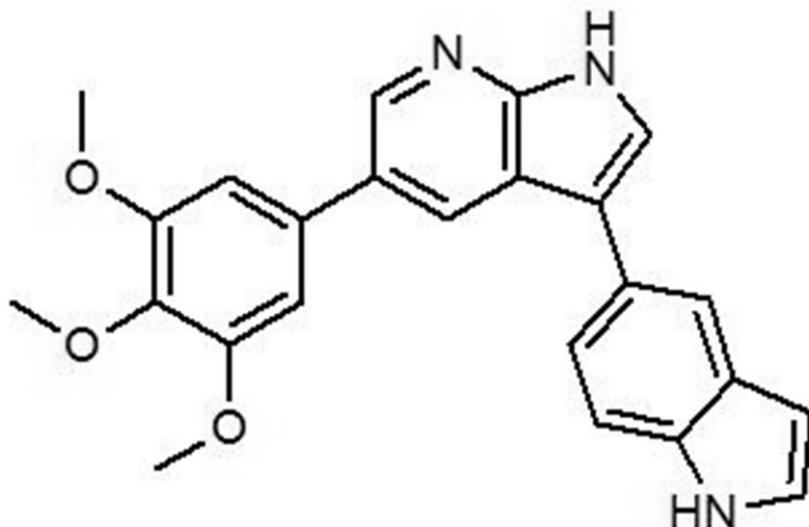
40

【0249】

3-(1H-インドール-5-イル)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物C)の調製

【0250】

## 【化12】



10

## 【0251】

Personal Chemistryマイクロ波反応バイアル内で、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) 中、5-ブロモ-3-(1H-インドール-5-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (65 mg、0.14 mmol) の溶液に、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸 (30 mg、0.14 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-二塩化パラジウム(II) (7.0 mg、0.010 mmol)、および1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 mL) を添加した。得られた混合物をArで10分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer内で、150 で10分間加熱した。有機層を分離し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を、MeOH (3 mL) およびアセトン (2 mL) 中に溶解し、2M NaOH (1.5 mL) を添加した。得られた混合物を、65 で30分間撹拌し、その後、EtOAcと1M NaOHとの間に分配させた。有機層を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、揮散させ、分取HPLCによって精製した残渣を得て、白色の固体として表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) : 11.78 (s, 1H)、11.03 (s, 1H)、8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.45 (s, 2H)、7.32 (m, 1H)、6.92 (s, 2H)、6.45 (m, 1H)、3.85 (s, 6H)、3.70 (s, 3H)、HPLC保持時間：2.04分、MS ESI (m/z) : 400.4 (M+1)<sup>+</sup>、計算値399。

20

30

## 【0252】

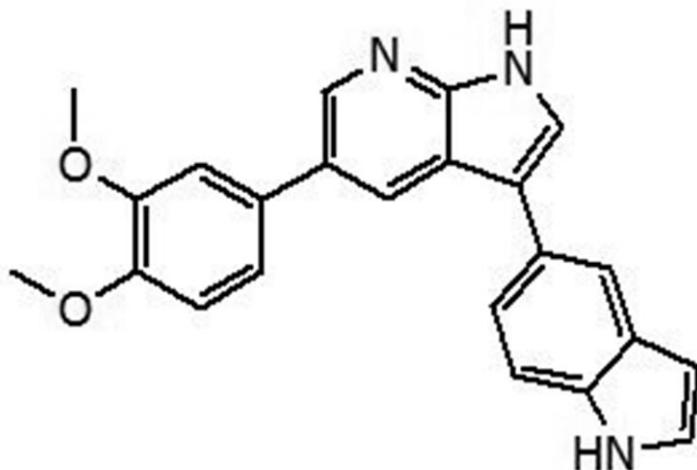
## 実施例2

5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (化合物D) の調製

## 【0253】

40

## 【化13】



10

## 【0254】

化合物Dは、中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて3,4-ジメトキシフェニルボロン酸を使用し、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：2.33分。MS ESI (m/z) : 370.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値369。

20

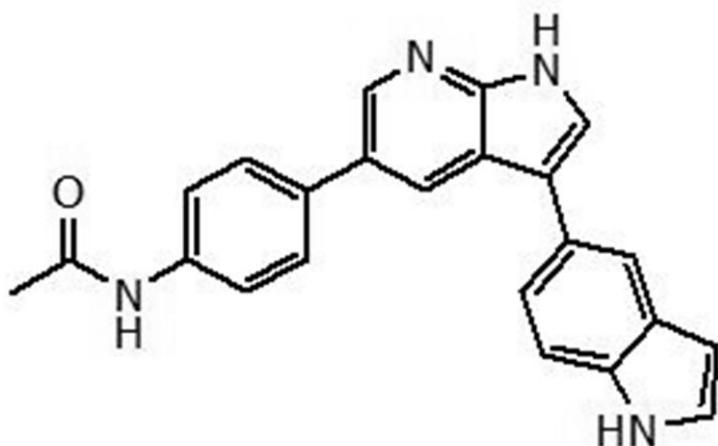
## 【0255】

## 実施例3

N-(4-(3-(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)フェニル)アセトアミド(化合物E)の調製

## 【0256】

## 【化14】



30

## 【0257】

化合物Eは、中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて、4-アセトアミドフェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：1.86分。MS ESI (m/z) : 367.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値366。

40

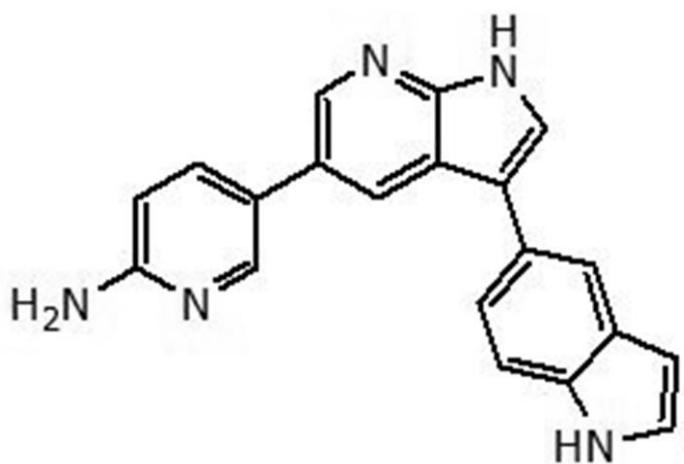
## 【0258】

## 実施例4

5-(3-(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-アミン(化合物F)の調製

## 【0259】

【化15】



10

【0260】

化合物Fは、中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンを使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。

20

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 11.73 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.33 (m, 1H), 6.55 (dd,  $J = 0.6, 8.7$  Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.99 (s, 2H)。HPLC保持時間: 1.10分。MS ESI ( $m/z$ ): 326.2 ( $M+H$ ) $^+$ 、計算値325。

【0261】

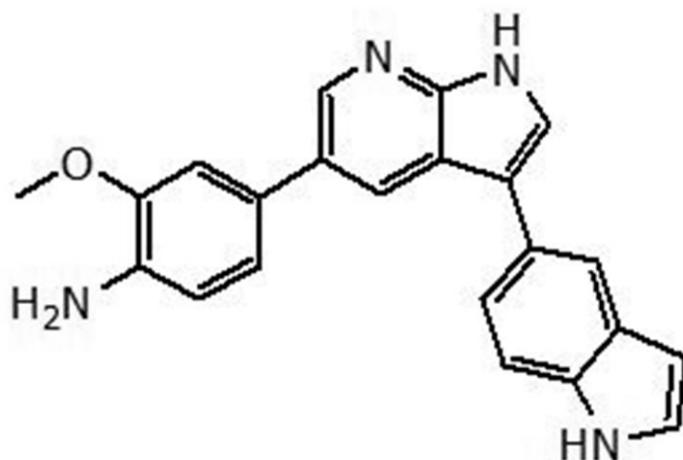
実施例5

4-(3-(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メトシアニン(化合物G)の調製

30

【0262】

【化16】



40

【0263】

化合物Gは、中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて4-アミノ-3-メトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明したの

50

と同様の方法で調製した。HPLC保持時間：1.54分。MS ESI (m/z) : 355.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値354。

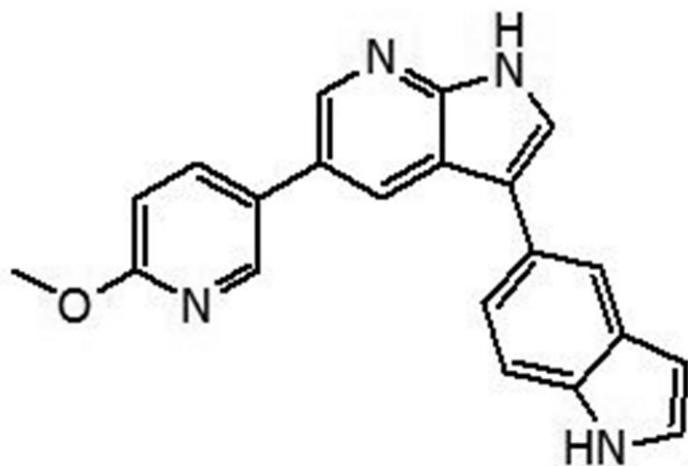
【0264】

実施例6

3-(1H-インドール-5-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物H)の調製

【0265】

【化17】



10

20

【0266】

化合物Hは、中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸を使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：2.16分。MS ESI (m/z) : 341.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値340。

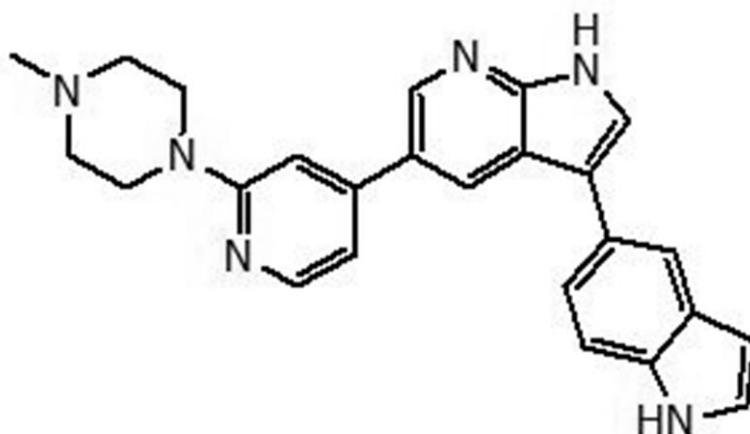
【0267】

実施例7

3-(1H-インドール-5-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物I)の調製

【0268】

【化18】



40

【0269】

化合物Iは、中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イルボロン酸を使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：1.37分。M

50

S E S I ( m / z ) : 4 0 9 . 4 ( M + H ) <sup>+</sup>、計算値 4 0 8。

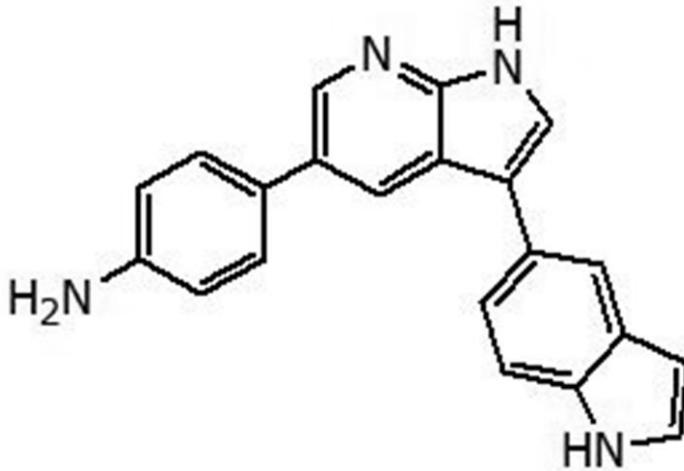
【 0 2 7 0 】

実施例 8

4 - ( 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) アニリン ( 化合物 J ) の調製

【 0 2 7 1 】

【 化 1 9 】



10

20

【 0 2 7 2 】

化合物 J は、中間体 B との反応において、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸に代えて 4 - アミノフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。H P L C 保持時間：1 . 4 7 分。M S E S I ( m / z ) : 3 2 5 . 4 ( M + H ) <sup>+</sup>、計算値 3 2 4。

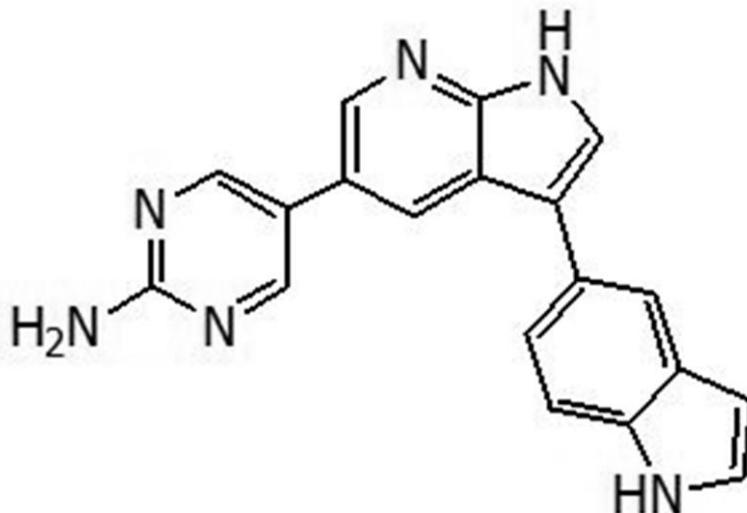
【 0 2 7 3 】

実施例 9

5 - ( 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - アミン ( 化合物 K ) の調製

【 0 2 7 4 】

【 化 2 0 】



30

40

【 0 2 7 5 】

化合物 K は、中間体 B との反応において、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸に代えて 2 - アミノピリミジン - 5 - イルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと

50

同様の方法で調製した。HPLC保持時間：1.81分。MS ESI (m/z) : 327.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値326。

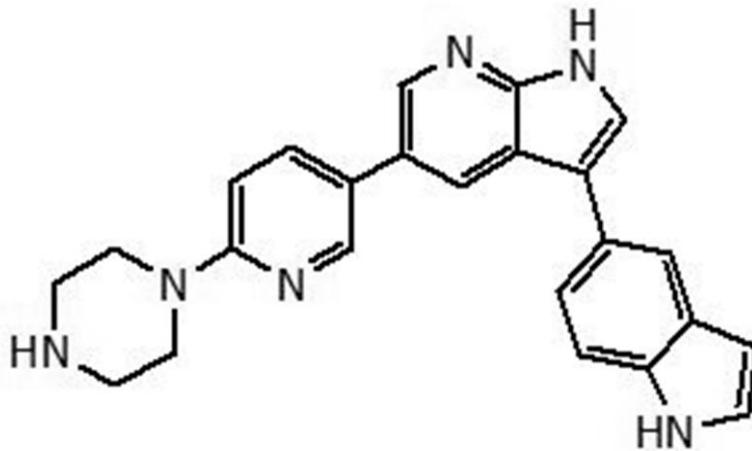
【0276】

実施例10

3-(1H-インドール-5-イル)-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物L)の調製

【0277】

【化21】



10

20

【0278】

化合物Lは、中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イルボロン酸を使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：1.15分。MS ESI (m/z) 395.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値394。

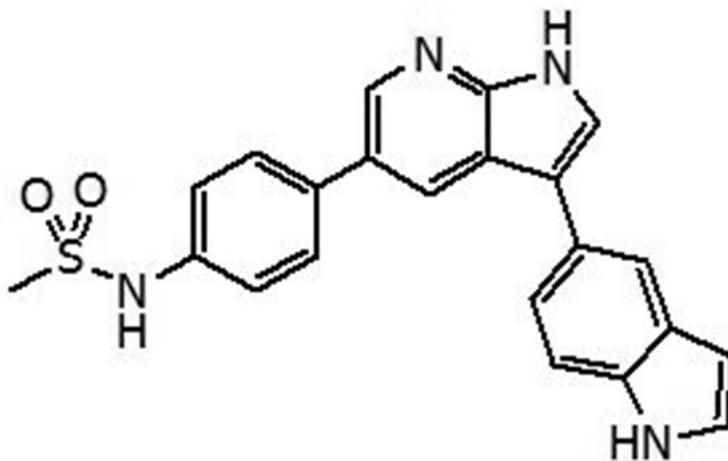
【0279】

実施例11

N-(4-(3-(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)フェニル)メタンсульホンアミド(化合物M)の調製

【0280】

【化22】



40

【0281】

化合物Mは、中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて4-(メチルсульホンアミド)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明し

50

たのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：1.99分。MS ESI (m/z) : 403.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値402。

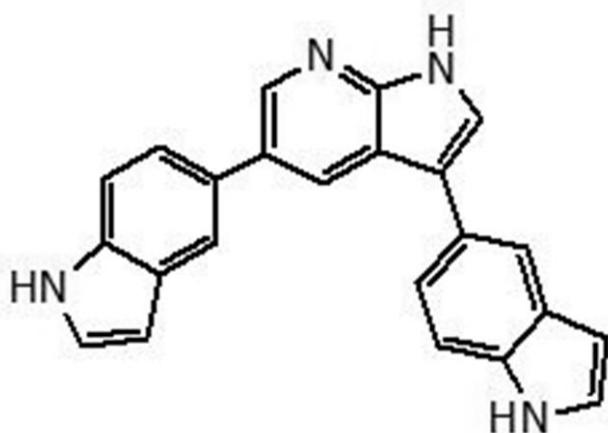
【0282】

実施例12

3,5-ジ(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物N)の調製

【0283】

【化23】



10

【0284】

化合物Nは、中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて1H-インドール-5-イルボロン酸を使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：2.01分。MS ESI (m/z) : 349.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値348。

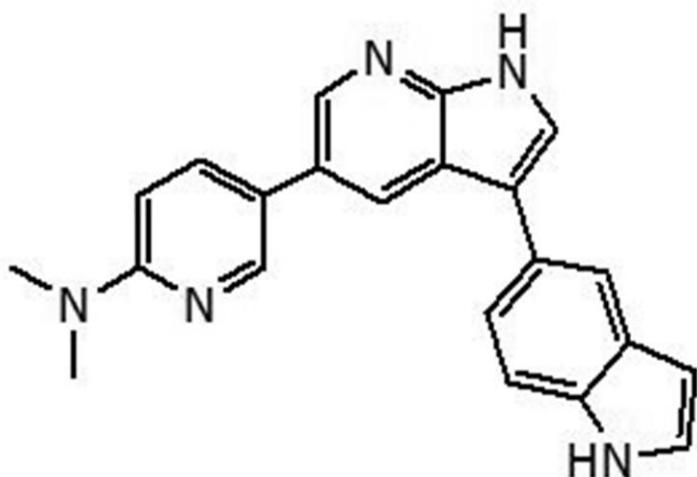
【0285】

実施例13

5-(3-(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン(化合物O)の調製

【0286】

【化24】



40

【0287】

化合物Oは、中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イルボロン酸を使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：1.58分。MS ESI (m/z) : 354.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値353。

50

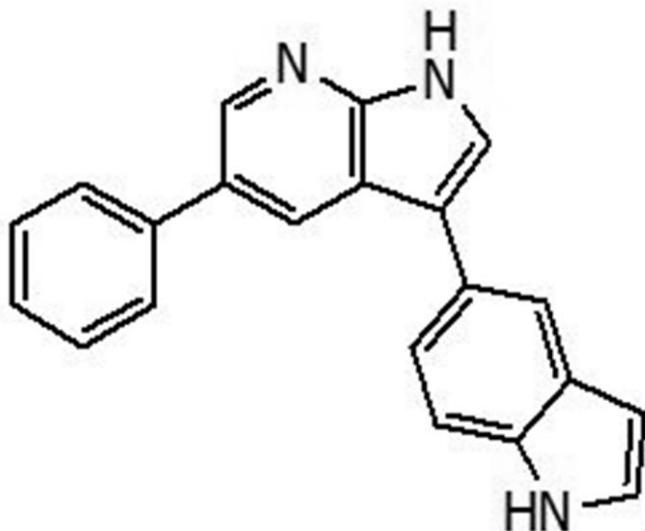
【 0 2 8 8 】

実施例 1 4

3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 化合物 P ) の調製

【 0 2 8 9 】

【 化 2 5 】



10

20

【 0 2 9 0 】

化合物 P は、中間体 B との反応において、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸に代えてフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：2.49 分。MS ESI (m/z) : 310.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 309。

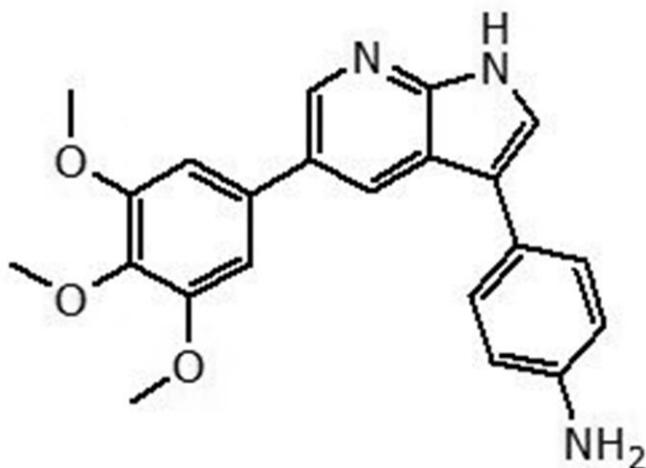
【 0 2 9 1 】

実施例 1 5

4 - ( 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) アニリン ( 化合物 Q ) の調製

【 0 2 9 2 】

【 化 2 6 】



40

【 0 2 9 3 】

化合物 Q は、中間体 A との反応において、1H - インドール - 5 - イルボロン酸に代えて 4 - アミノフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：1.45 分。MS ESI (m/z) : 376.4 (M+H)<sup>+</sup>

50

、計算値 375。

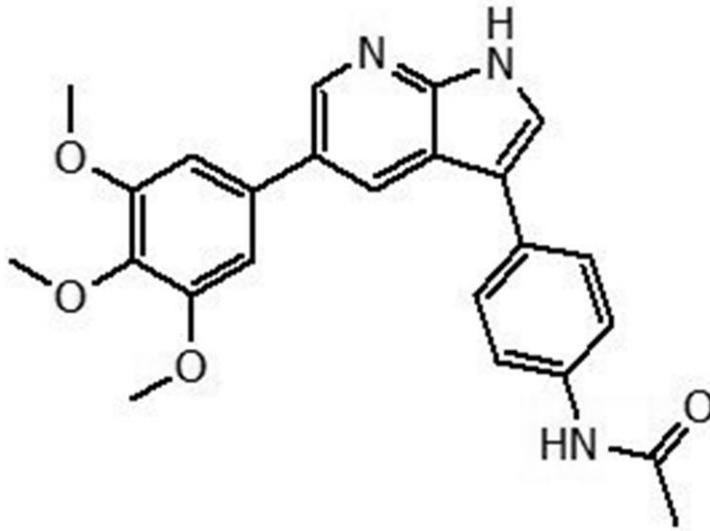
【0294】

実施例 16

N - ( 4 - ( 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
ピリジン - 3 - イル ) フェニル ) アセトアミド ( 化合物 R ) の調製

【0295】

【化27】



10

20

【0296】

化合物 R は、中間体 A との反応において、1 H - インドール - 5 - イルボロン酸に代えて 4 - アセトアミドフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：1.98 分。MS ESI (m/z) : 418.6 (M + H)<sup>+</sup>、計算値 417。

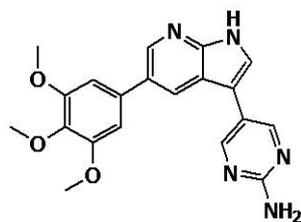
【0297】

実施例 17

5 - ( 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ピリミジン - 2 - アミン ( 化合物 S ) の調製

【0298】

【化28】



40

【0299】

化合物 S は、中間体 A との反応において、1 H - インドール - 5 - イルボロン酸に代えて 2 - アミノピリミジン - 5 - イルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：1.98 分。MS ESI (m/z) : 378.4 (M + H)<sup>+</sup>、計算値 377。

【0300】

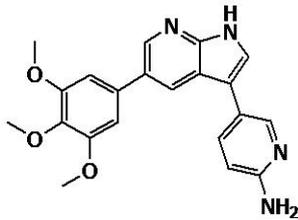
実施例 18

5 - ( 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 化合物 T ) の調製

【0301】

50

## 【化29】



## 【0302】

化合物Tは、中間体Aとの反応において、1H-インドール-5-イルボロン酸に代えて5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンを使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 11.82 (s, 1H)、8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.31 (d, J = 1.8, 1H)、8.28 (d, J = 1.5 Hz)、7.76 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、6.95 (s, 2H)、6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.87 (s, 2H)、3.86 (s, 6H)、3.68 (s, 3H)、HPLC保持時間: 1.10分。MS ESI (m/z): 377.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値376。

10

## 【0303】

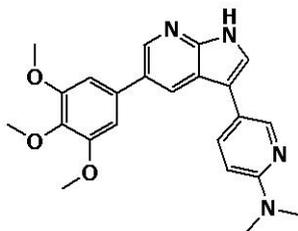
実施例19

N,N-ジメチル-5-(5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミン(化合物U)の調製

20

## 【0304】

## 【化30】



30

## 【0305】

化合物Uは、中間体Aとの反応において、1H-インドール-5-イルボロン酸に代えて6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イルボロン酸を使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間: 1.43分。MS ESI (m/z): 405.6 (M+H)<sup>+</sup>、計算値404。

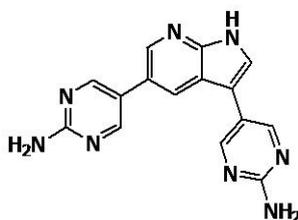
## 【0306】

実施例20

5,5'-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3,5-ジイル)ジピリミジン-2-アミン(化合物W)の調製

## 【0307】

## 【化31】



40

## 【0308】

化合物Wは、中間体Aとの反応において、1H-インドール-5-イルボロン酸に代えて2-アミノピリミジン-5-イルボロン酸を使用し、中間体Bとの反応において、3,

50

4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸に代えて 2 - アミノピリミジン - 5 - イルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：1.17 分。MS ESI (m/z) : 305.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 304。

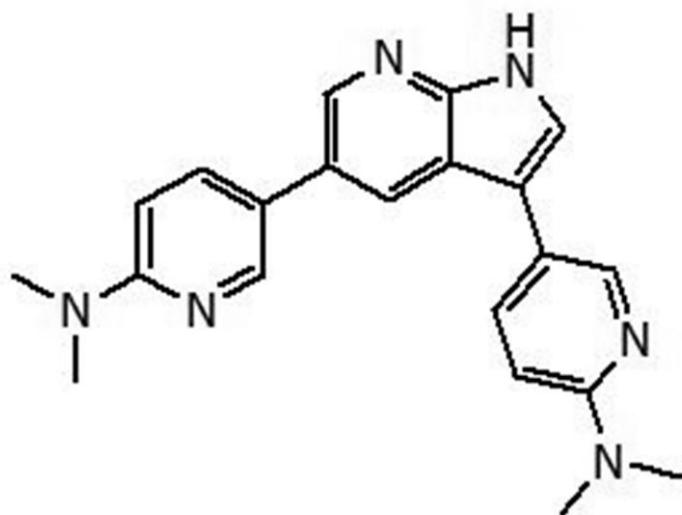
【0309】

実施例 2 1

5, 5' - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3, 5 - ジイル)ビス(N, N - ジメチルピリジン - 2 - アミン) (化合物 X) の調製

【0310】

【化32】



10

20

【0311】

化合物 X は、中間体 A との反応において、1H - インドール - 5 - イルボロン酸に代えて 6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イルボロン酸を使用し、中間体 B との反応において、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸に代えて 6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：1.17 分。MS ESI (m/z) : 359.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 358。

30

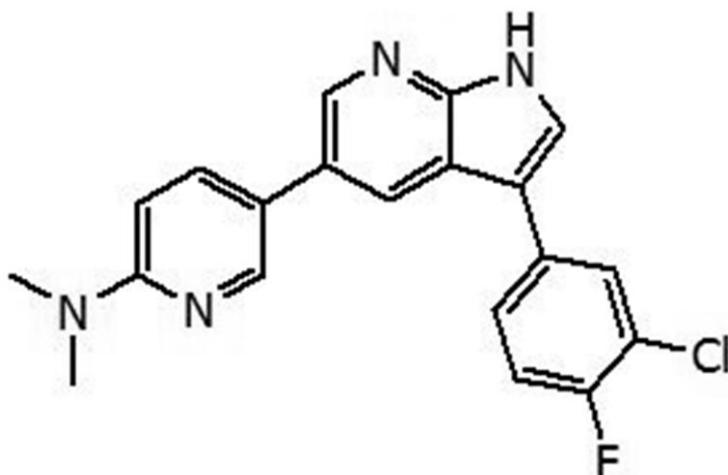
【0312】

実施例 2 2

5 - (3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - N, N - ジメチルピリジン - 2 - アミン (化合物 Y) の調製

【0313】

## 【化33】



10

## 【0314】

化合物 Y は、中間体 A との反応において、1H-インドール-5-イルボロン酸に代えて 3-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸を使用し、中間体 B との反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて 6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：1.73 分。MS ESI (m/z) : 367.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 366。

20

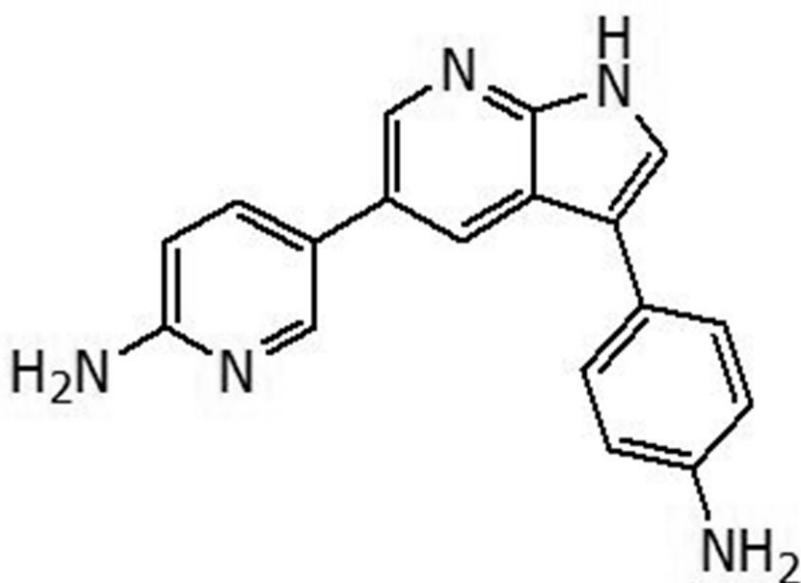
## 【0315】

実施例 23

5-(3-(4-アミノフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-アミン(化合物 Z)の調製

## 【0316】

## 【化34】



30

40

## 【0317】

化合物 Z は、中間体 A との反応において、1H-インドール-5-イルボロン酸に代えて 4-アミノフェニルボロン酸を使用し、中間体 B との反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて 6-アミノピリジン-3-イルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：0.68 分。MS ESI (m/z) : 302.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 301。

50

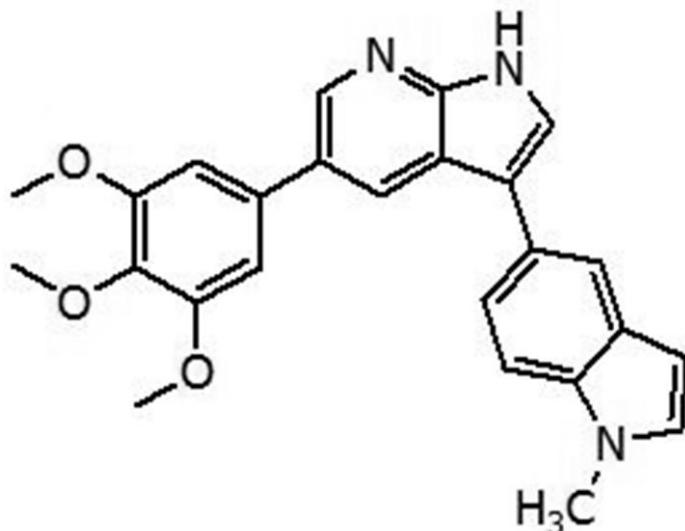
【 0 3 1 8 】

実施例 2 4

3 - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 化合物 A A ) の調製

【 0 3 1 9 】

【 化 3 5 】



10

20

【 0 3 2 0 】

化合物 A A は、中間体 A との反応において、1 H - インドール - 5 - イルボロン酸に代えて 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。H P L C 保持時間：2 . 2 9 分。M S E S I ( m / z ) : 4 1 4 . 4 ( M + H ) <sup>+</sup>、計算値 4 1 3。

【 0 3 2 1 】

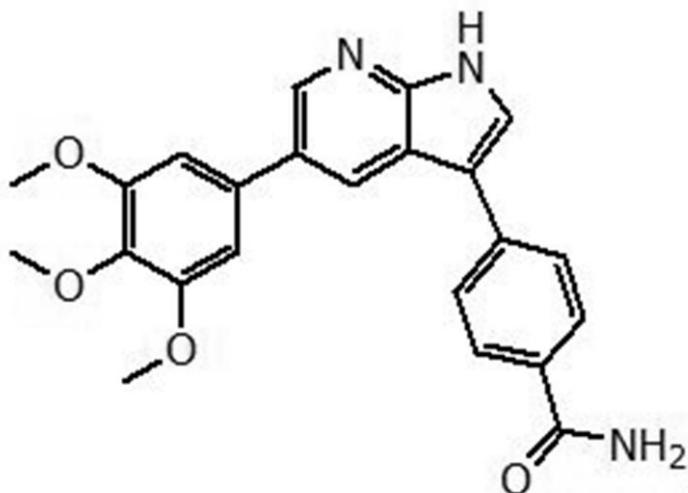
実施例 2 5

4 - ( 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ベンズアミド ( 化合物 A B ) の調製

30

【 0 3 2 2 】

【 化 3 6 】



40

【 0 3 2 3 】

化合物 A B は、中間体 A との反応において、1 H - インドール - 5 - イルボロン酸に代えて 4 - カルバモイルフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。H P L C 保持時間：1 . 6 4 分。M S E S I ( m / z ) : 4 0 4 . 6 ( M

50

+ H)<sup>+</sup>、計算値 403。

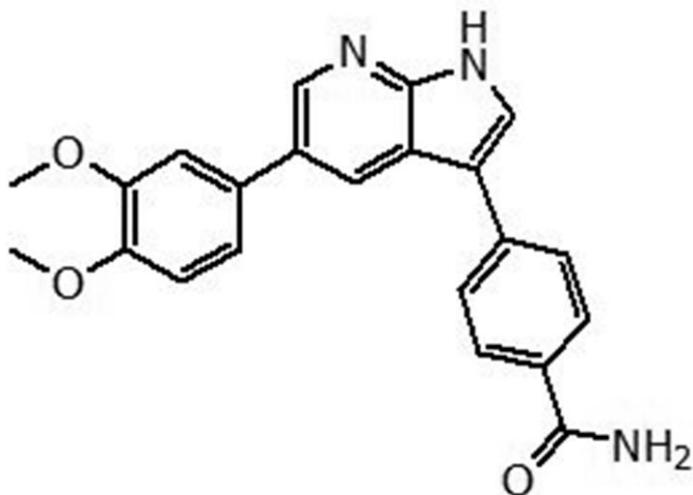
【0324】

実施例 26

4 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (化合物 AC) の調製

【0325】

【化37】



10

20

【0326】

化合物 AC は、中間体 A との反応において、1H - インドール - 5 - イルボロン酸に代えて 4 - カルバモイルフェニルボロン酸を使用し、中間体 B との反応において、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸に代えて 3, 4 - ジメトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：1.60 分。MS ESI (m/z) : 374.2 (M + H)<sup>+</sup>、計算値 373。

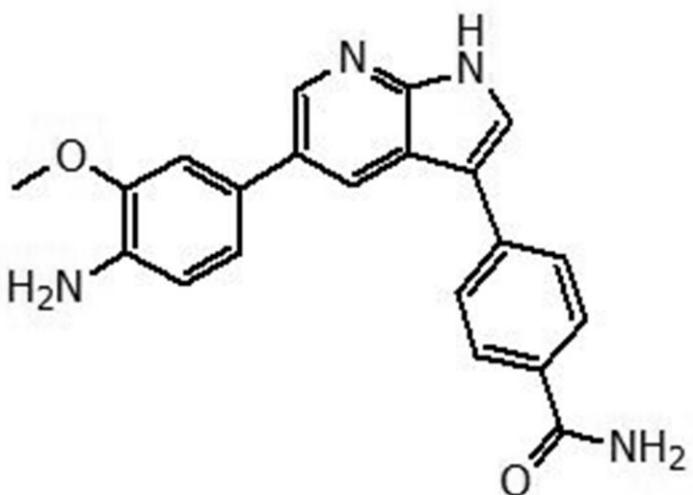
【0327】

実施例 27

4 - (5 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (化合物 AD) の調製

【0328】

【化38】



30

40

【0329】

化合物 AD は、中間体 A との反応において、1H - インドール - 5 - イルボロン酸に代

50

えて4 - カルバモイルフェニルボロン酸を使用し、中間体 B との反応において、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸に代えて4 - アミノ - 3 - メトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：1.46 分。MS ESI (m/z) : 359.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 358。

【0330】

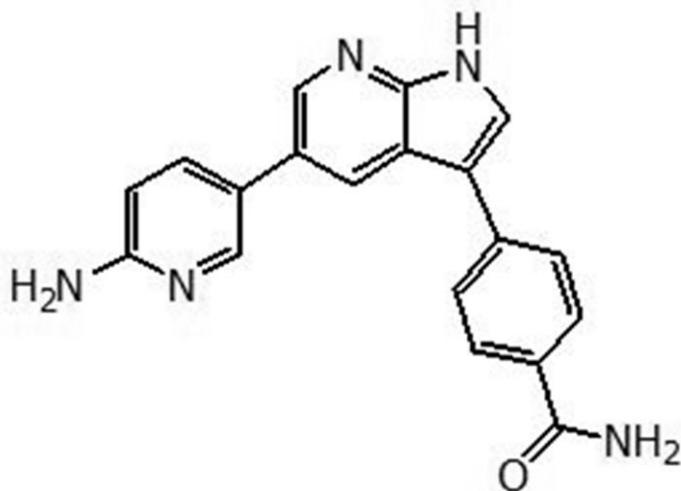
実施例 28

4 - (5 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (化合物 A E) の調製

【0331】

【化39】

10



20

【0332】

化合物 A E は、中間体 A との反応において、1H - インドール - 5 - イルボロン酸に代えて4 - カルバモイルフェニルボロン酸を使用し、中間体 B との反応において、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸に代えて5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミンを使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：1.13 分。MS ESI (m/z) : 330.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 329。

30

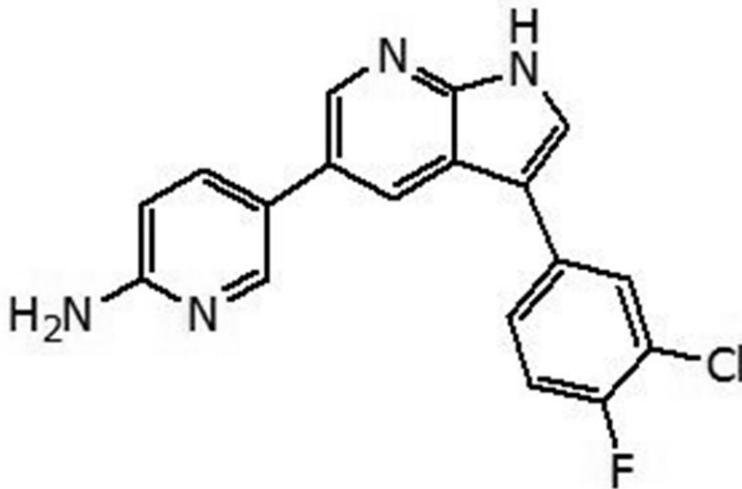
【0333】

実施例 29

5 - (3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン (化合物 A F) の調製

【0334】

【化40】



10

【0335】

化合物AFは、中間体Aとの反応において、1H-インドール-5-イルボロン酸に代えて3-クロロ-4-フルオロフェニルボロン酸を使用し、および中間体Bとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンを使用して、実施例で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：1.47分。MS ESI (m/z) : 339.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値338。

20

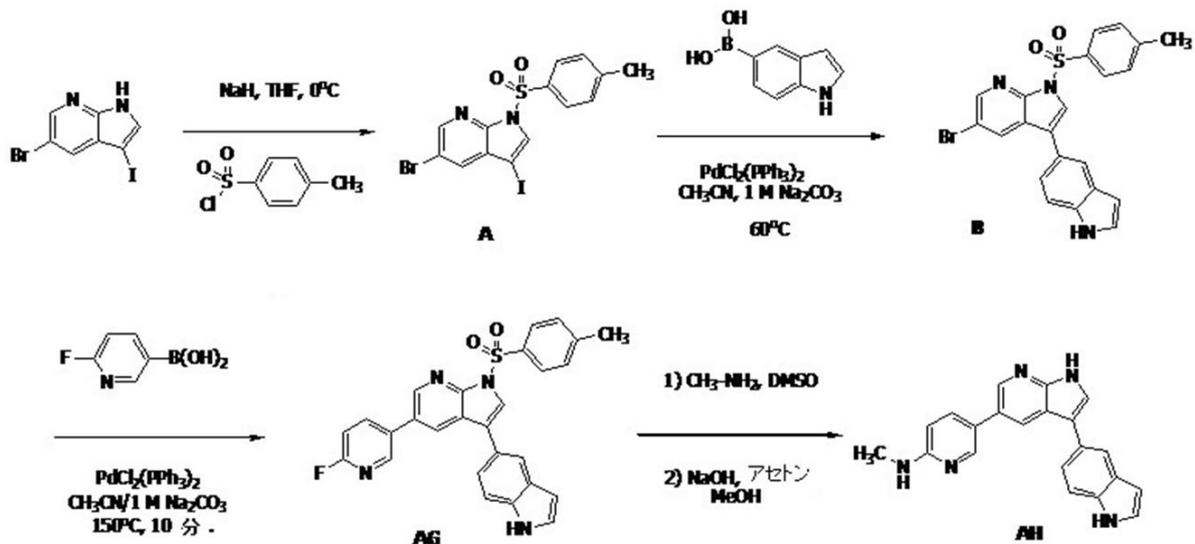
【0336】

実施例30

スキーム2

【0337】

【化41】



30

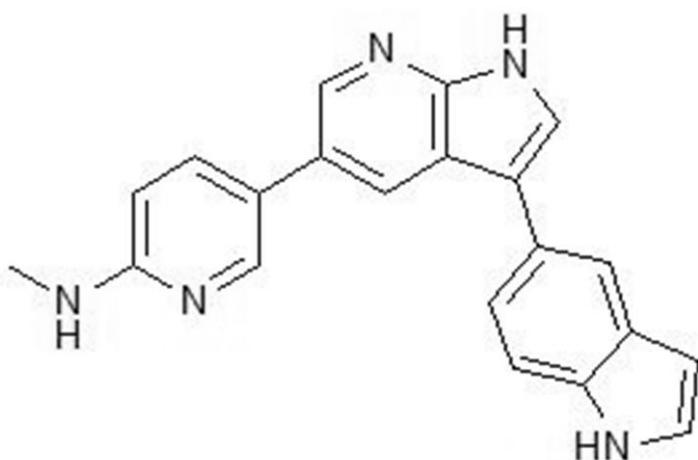
40

【0338】

5-(3-(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン(化合物AH)の調製

【0339】

## 【化42】



10

## 【0340】

Personal Chemistryマイクロ波反応バイアル内で、CH<sub>3</sub>CN(1 mL)中、5-プロモ-3-(1H-インドール-5-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(40 mg、0.09 mmol)の溶液に、6-フルオロピリジン-3-イルボロン酸(12 mg、0.09 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-二塩化パラジウム(II)(5.0 mg、0.007 mmol)、および1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1 mL)を添加した。得られた混合物をArで10分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer内で、150 で10分間加熱した。有機層を分離し、濾過し、真空内で濃縮し、中間体Qを得た。残渣を、DMSO(0.5 mL)およびメチルアミン塩酸塩(29 mg、0.43 mmol)で溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(95 mg、0.70 mmol)を添加した。得られた混合物を、80 で48時間攪拌し、その後、DMF(0.5 mL)で希釈し、濾過し、分取HPLCに供して、表題化合物(6.0 mg、21%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、300 MHz): 11.77(s, 1H)、11.07(s, 1H)、8.46(d, J=2.1 Hz, 1H)、8.34(dd, J=2.4, 9.3 Hz, 1H)、7.90(s, 1H)、7.86(m, 1H)、7.74(d, J=2.7 Hz, 1H)、7.47(s, 2H)、7.35(s, 1H)、6.80(s, 1H)、6.63(d, J=8.4 Hz, 1H)、6.48(m, 1H)、2.84(d, J=4.5 Hz, 1H)。HPLC保持時間: 1.10分、HPLC保持時間: 1.56分、MS ESI(m/z): 340.2(M+1)<sup>+</sup>、計算値339。

20

30

## 【0341】

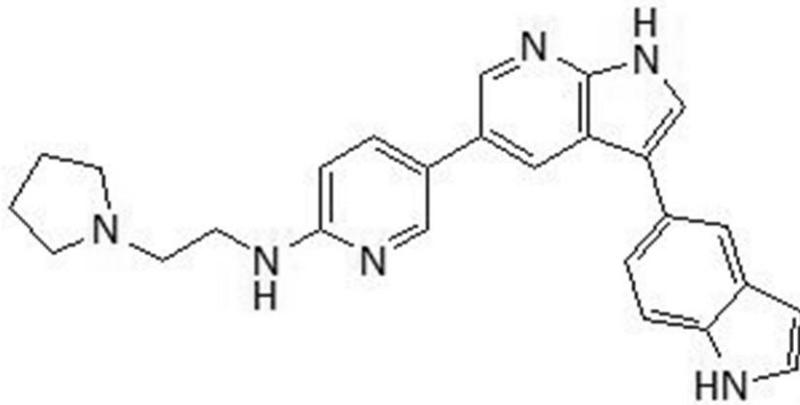
## 実施例31

5-(3-(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピリジン-2-アミン(化合物AI)の調製

40

## 【0342】

## 【化43】



10

## 【0343】

化合物 AI は、中間体 Q との反応において、メチルアミン塩酸塩に代えて 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタンアミンを使用して、実施例 15 で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC 保持時間：1.58 分。MS ESI (m/z) : 354.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 353。

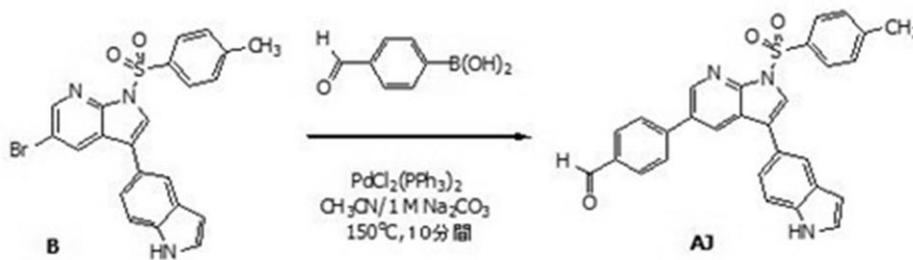
## 【0344】

実施例 32

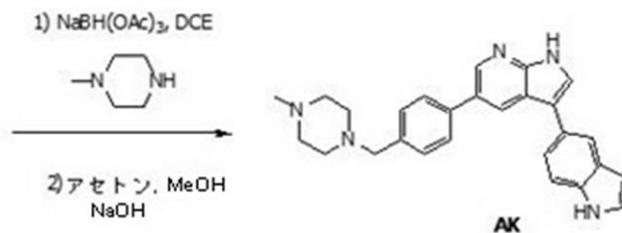
スキーム 3

## 【0345】

## 【化44】



30



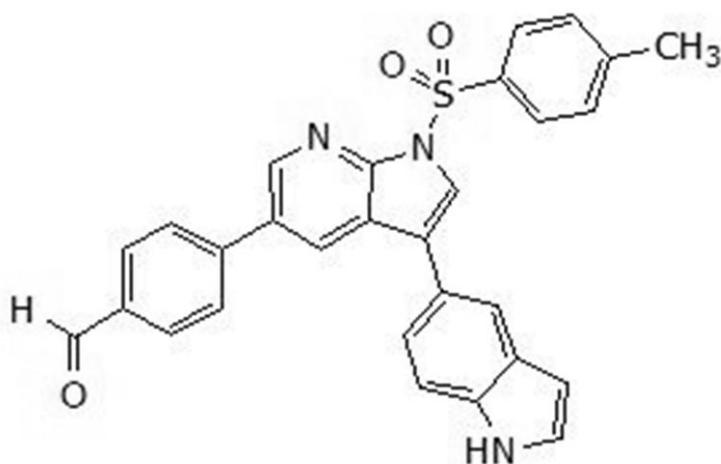
40

## 【0346】

4 - (3 - (1H - インドール - 5 - イル) - 1 - トシル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) ベンズアルデヒド (中間体 AJ) の調製

## 【0347】

## 【化45】



10

## 【0348】

Personal Chemistryマイクロ波反応バイアル内で、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 mL) 中、5-ブromo-3-(1H-インドール-5-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン[中間体B] (0.20 g、0.43 mmol) の溶液に、4-ホルミルフェニルボロン酸 (64 mg、0.43 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-二塩化パラジウム (II) (40 mg、0.057 mmol)、および 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 mL) を添加した。得られた混合物を Ar で 10 分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer 内で、150 で 10 分間加熱した。有機層を分離し、濾過し、EtOAc とブラインとの間に分配させた。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮し、中間体AJを得た。HPLC 保持時間：3.01 分。MS ESI (m/z) : 492.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 491。

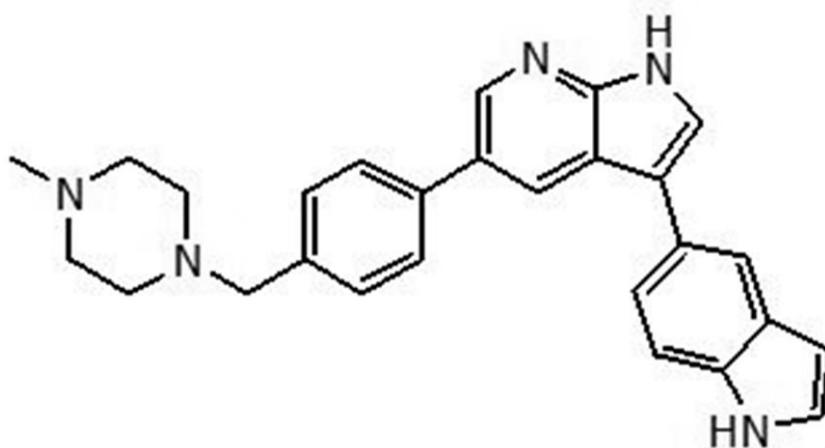
20

## 【0349】

3-(1H-インドール-5-イル)-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (化合物AK) の調製

## 【0350】

## 【化46】



40

## 【0351】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 中、4-(3-(1H-インドール-5-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ベンズアルデヒド[中間体AJ] (0.11 g、0.214 mmol) の溶液に、1-メチルピペラジン (40  $\mu\text{L}$ 、0.40 mmol) および トリアセトキシホウ化水素ナトリウム (68 mg、0.32 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と 1 M NaO

50

Hとの間に分配させた。有機層を分離し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、真空内で濃縮した。残渣を、3:2のMeOH:アセトン(5 mL)中に溶解し、2 M NaOH(1.5 mL)を添加した。得られた混合物を、65 で30分間攪拌し、その後、EtOAcと1 M NaOHとの間に分配させた。有機層を分離し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、剥がして残渣を得、分取HPLCに供して、表題化合物を得た。HPLC保持時間: 1.63分、MS ESI(m/z) 422.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>、計算値421。

【0352】

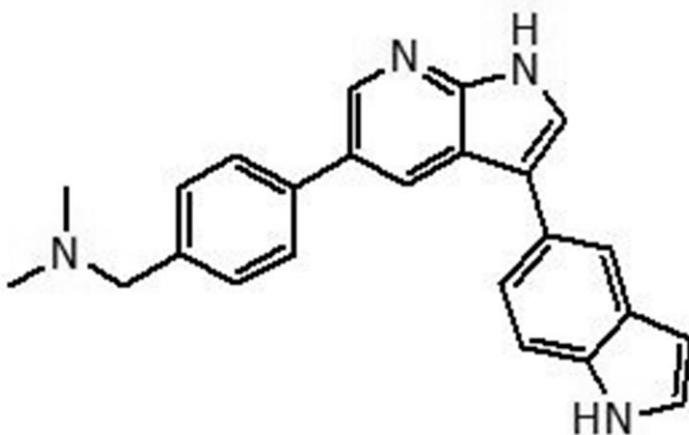
実施例33

1-(4-(3-(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)フェニル)-N,N-ジメチルmエタンアミン(化合物AL)の調製

10

【0353】

【化47】



20

【0354】

化合物ALは、中間体Tとの反応において、1-メチルピペラジンに代えてジメチルアミン(THF中の2 M溶液)を使用して、実施例33で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間: 1.66分。MS ESI(m/z): 367.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、計算値366。

30

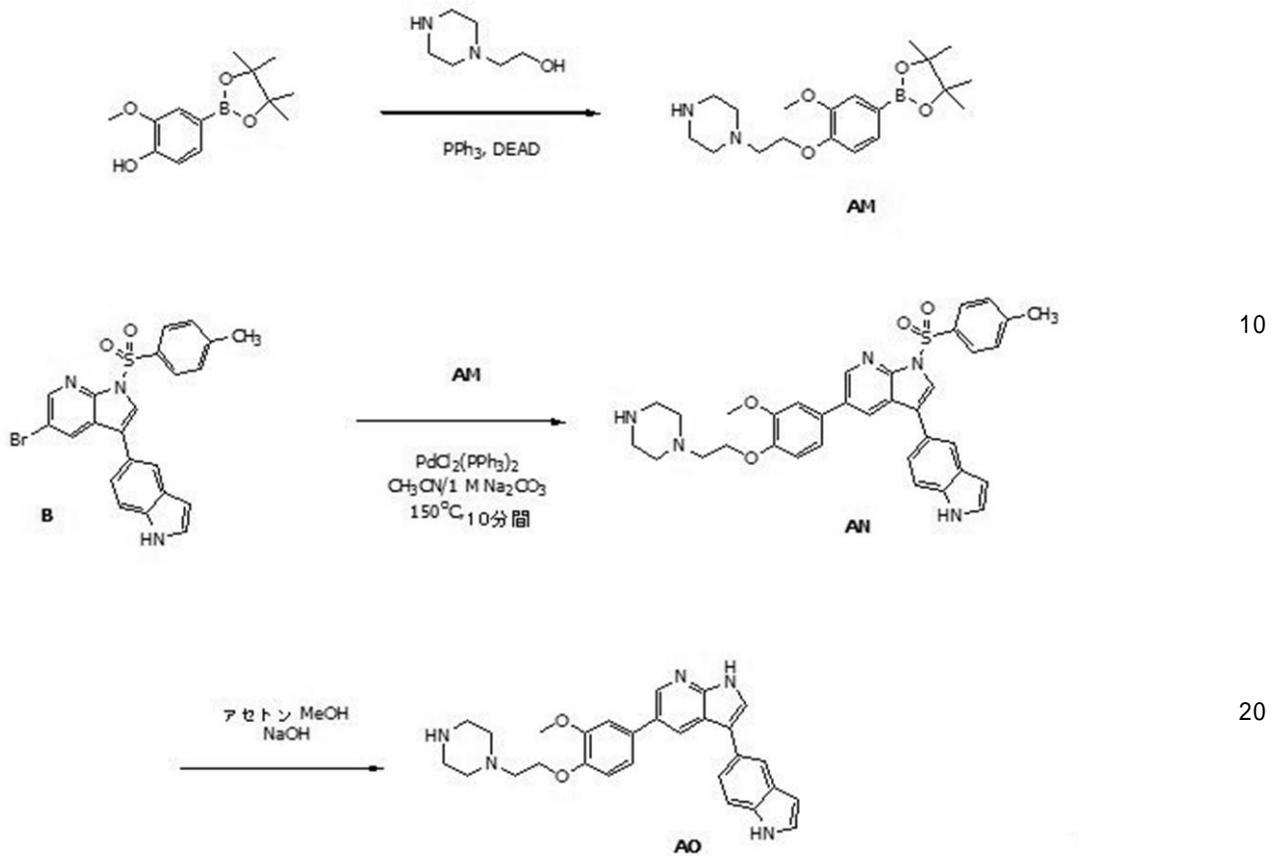
【0355】

実施例34

スキーム4

【0356】

## 【化48】

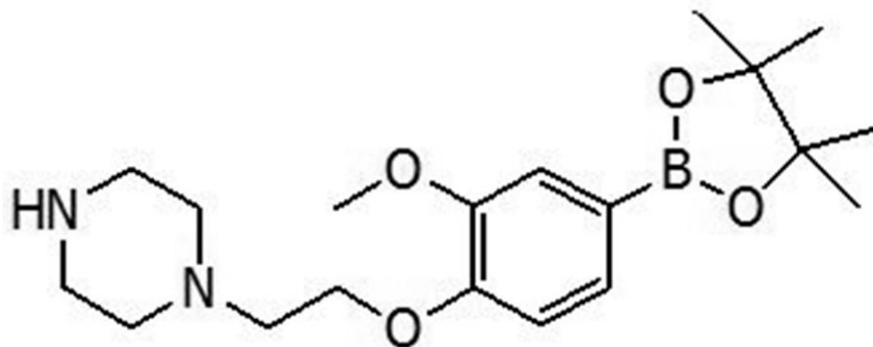


## 【0357】

1 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) エチル) ピペラジン (中間体 AM) の調製

## 【0358】

## 【化49】



## 【0359】

0 の無水THF (20 mL) 中、2 - (ピペラジン - 1 - イル) エタノール (0.78 mL、6.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.6 g、6.0 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル (0.95 mL、6.0 mmol)、次いで、2 - メトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノール (1.0 g、4.0 mmol) を添加した。室温で4時間攪拌した後、さらにトリフェニルホスフィン (1.6 g、6.0 mmol) およびアゾジカルボン酸ジエチル (0.95 mL、6.0 mmol) を添加した。さらに2時間攪拌した後、得られた混合物を真空内で蒸発乾固し、残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の15%のMeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、HPLC分析による表題化合物の約60

40

50

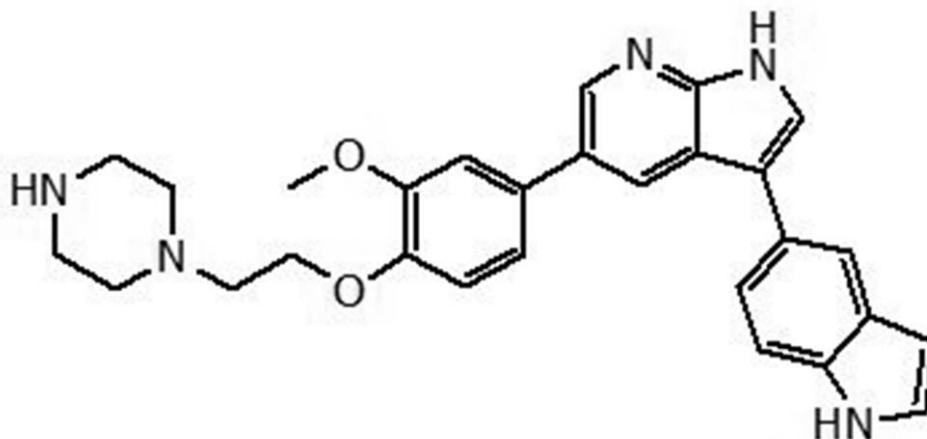
%を含む黄色の油(1.89g)を得た。HPLC保持時間：1.01分。MS ESI (m/z)：363.6 (M+H)<sup>+</sup>、計算値362。

【0360】

3-(1H-インドール-5-イル)-5-(3-メトキシ-4-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物A)の調製

【0361】

【化50】



10

20

【0362】

Personal Chemistryマイクロ波反応バイアル内で、CH<sub>3</sub>CN(2 mL)中、5-ブromo-3-(1H-インドール-5-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体B)(92mg、0.20mmol)の溶液に、1-(2-(2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エチル)ピペラジン(中間体AM)(72mg、0.20mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-二塩化パラジウム(II)(20mg、0.028mmol)、および1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 mL)を添加した。得られた混合物を、Arで10分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer内で、150 で25分間加熱した。有機層を分離し、濾過し、真空内で濃縮し、中間体ANを得た。残渣を、MeOH(3 mL)およびアセトン(2 mL)中に溶解し、2M NaOH(1.5 mL)を添加した。得られた混合物を、50 で2時間攪拌し、その後、EtOAcと1M NaOHとの間に分配させた。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、剥がして残渣を得、分取HPLCに供して、表題化合物を得た。HPLC保持時間：1.29分、MS ESI (m/z)468.6 (M+1)<sup>+</sup>、計算値467。

30

【0363】

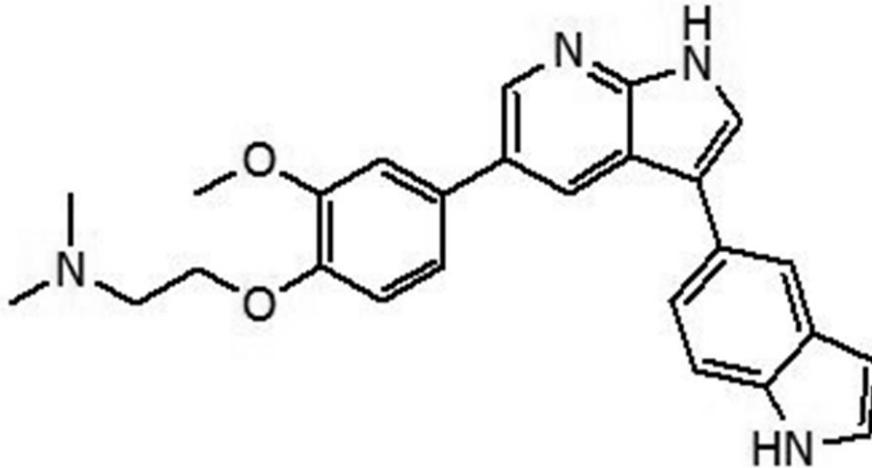
実施例35

2-(4-(3-(1H-インドール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-メトキシフェノキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン(化合物AP)の調製

40

【0364】

## 【化51】



10

## 【0365】

化合物APは、2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールとの反応において、2-(ピペラジン-1-イル)エタノールに代えて2-(ジメチルアミノ)エタノールを使用して、実施例36で説明したと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：1.20分。MS ESI (m/z)

20

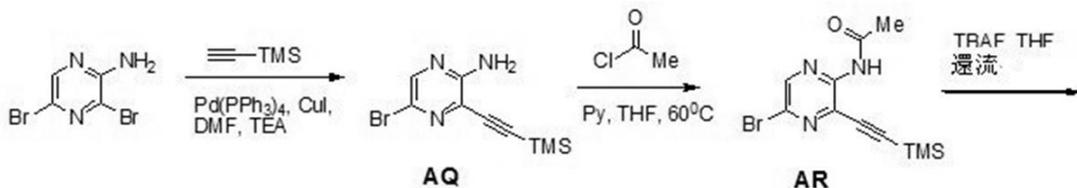
## 【0366】

実施例36

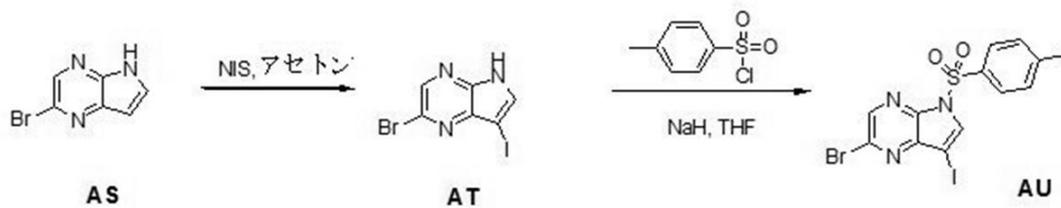
スキーム5

## 【0367】

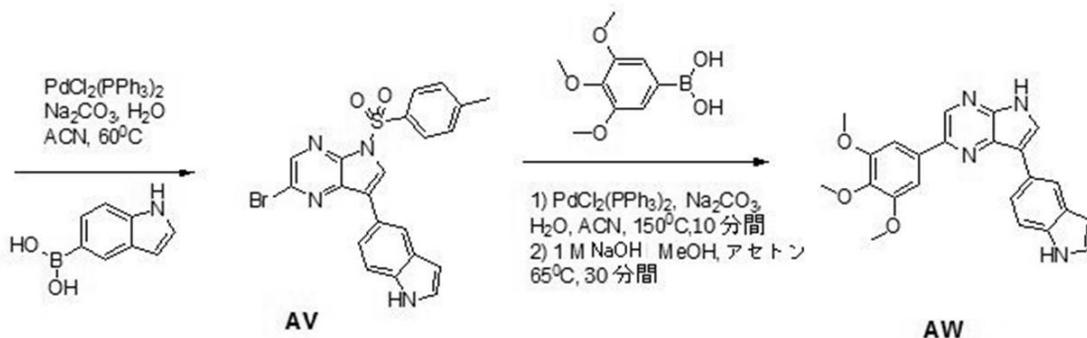
## 【化52】



30



40



## 【0368】

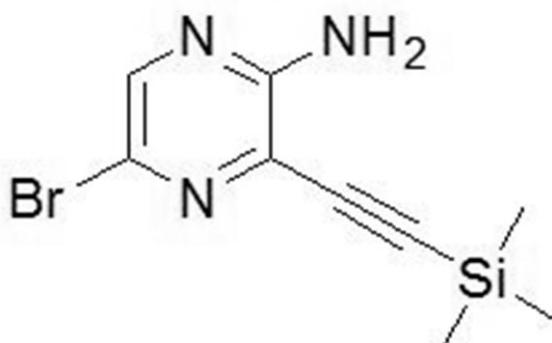
5-プロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン(中間体AQ

50

) の調製

【0369】

【化53】



10

【0370】

DMF (120 mL) 中、3,5-ジブロモピラジン-2-アミン (10 g、40 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.91 g、4.7 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (53 mL、0.55 mol)、および Ar で脱気したテトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (2.3 g、1.9 mmol) の溶液に、トリメチルシリルアセチレン (6.7 mL、48 mmol) を添加した。得られた混合物を、雰囲気下で、120 で1時間攪拌し、その後、真空内で蒸発乾固した。残渣をヘキサン中の35%の EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供して茶色の油を得、ヘキサンで粉砕して、表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8.04 (s, 1H)、5.10 (s, 2H)、0.28 (s, 9H)。HPLC 保持時間: 2.75 分。MS ESI (m/z): 270.0、272.0 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 269。

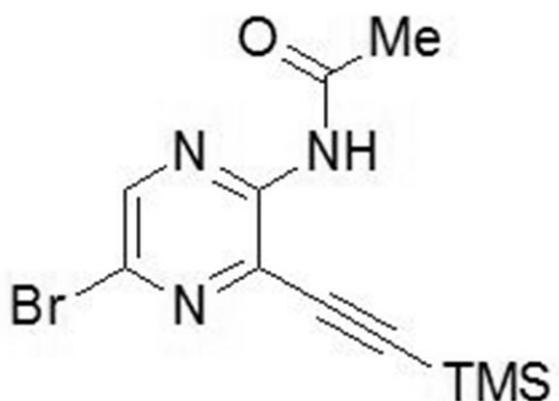
20

【0371】

N-(5-ブromo-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-イル)アセトアミド(中間体 AR) の調製

【0372】

【化54】



30

40

【0373】

無水 THF (75 mL) 中、5-ブromo-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン (5.0 g、19 mmol) およびピリジン (3.8 mL、46 mmol) の溶液に、液滴化方法で塩化アセチル (1.6 mL、23 mmol) を添加した。室温で48時間攪拌した後、さらに塩化アセチル (0.4 mL、6 mmol) を添加し、混合物を、室温でさらに48時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をヘキサン中の30%の EtOAc で希釈した。混合物を濾過し、濾液を、ヘキサン中の30%の EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、黄褐色の固体 (1.8 g、31%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8.34 (s, 1H)

50

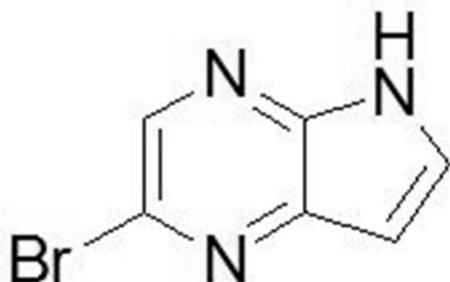
、8.08 (s, 1H)、2.46 (s, 3H)、0.32 (s, 9H)。HPLC保持時間：2.29分。MS ESI (m/z) : 312.2、314.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値311。

【0374】

2-ブロモ-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン(中間体AS)の調製

【0375】

【化55】



10

【0376】

無水THF(26mL)中、N-(5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-イル)アセトアミド[中間体AR](2.6g、8.4mmol)およびフッ化テトラブチルアンモニウム[THF中の1M](18mL、18mmol)の溶液を、75℃で20時間加熱し、その後、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間に分配させた。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空内で蒸発させて残渣を得、ヘキサン中の30%のEtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄褐色の固体(0.69g、42%)として表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>、300MHz) : 8.88 (bs, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.62 (t, J = 3.3 Hz, 1H)、6.71 (dd, J = 3.6 Hz, 3.9 Hz, 1H)。HPLC保持時間：1.73分。MS ESI (m/z) : 198.2、200.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値197。

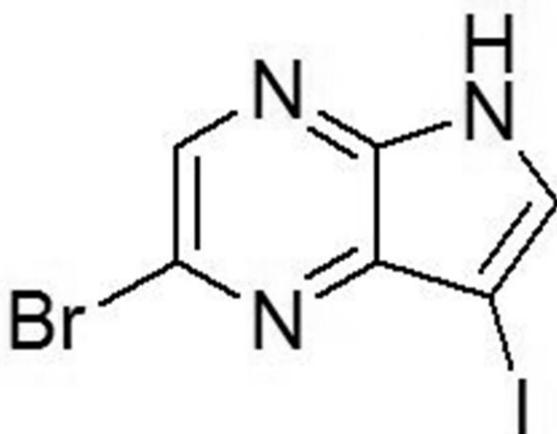
20

【0377】

2-ブロモ-7-ヨード-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン(中間体AT)の調製

【0378】

【化56】



40

【0379】

アセトン(17mL)中、2-ブロモ-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン[中間体AS](0.68g、3.4mmol)の溶液に、N-ヨードスクシンイミド(0.82g、3.6mmol)を添加し、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を真空内で蒸発させて残渣を得、ヘキサン中の40%のTHFで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体(0.99g、89%)として表題化合物を得た

50

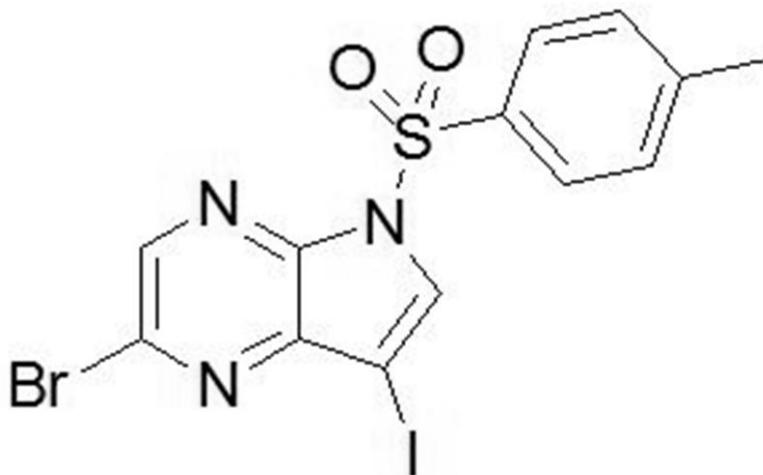
。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 12.82 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)。HPLC保持時間: 2.23分。MS ESI (m/z): 324.0、326.0 (M+H)<sup>+</sup>、計算値323。

【0380】

2-プロモ-7-ヨード-5-トシル-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン(中間体AU)の調製

【0381】

【化57】



10

20

【0382】

0 に冷却した無水THF (20 mL) 中、2-プロモ-7-ヨード-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン[中間体AT] (1.1 g, 3.5 mmol) の攪拌溶液に、NaH [鉱物油中、60%の分散] (0.17 g, 4.3 mmol) を添加した。反応混合物を、0 で20分間攪拌し、その後、THF (8 mL) 中のp-塩化トルエンスルホニル (0.73 g, 3.8 mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で3時間攪拌し、その後、EtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>Oおよびブラインで洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させて残渣を得、ヘキサンで粉碎して、淡黄色の粉末として表題化合物 (1.6 g, 94%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 8.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、8.03 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、2.37 (s, 3H)。HPLC保持時間: 2.84分。MS ESI (m/z): 478.0 / 480.0 (M+H)<sup>+</sup>、計算値477。

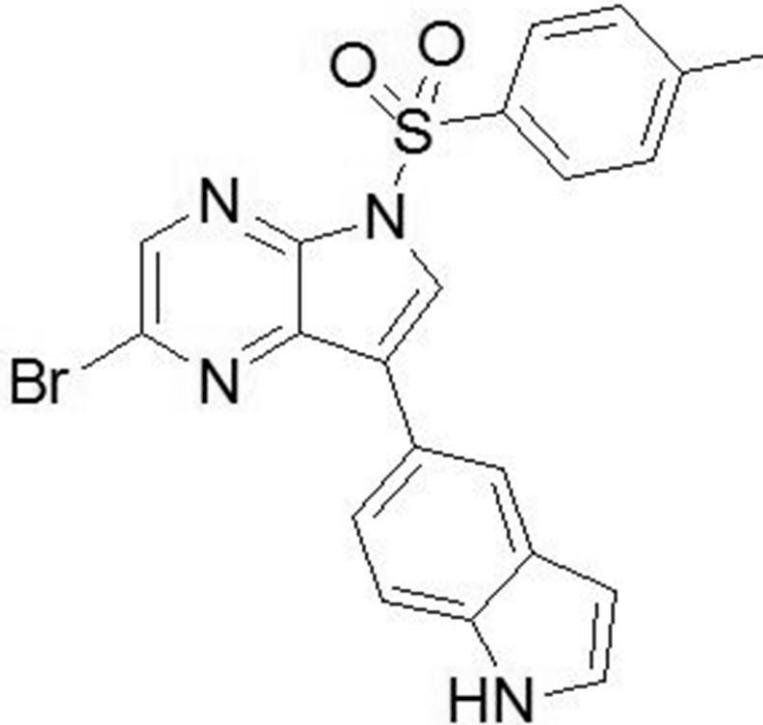
30

【0383】

2-プロモ-7-(1H-インドール-5-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン(中間体AV)の調製

【0384】

【化58】



10

20

【0385】

CH<sub>3</sub>CN (20 mL) 中、2 - ブロモ - 7 - ヨード - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピラジン [ 中間体 AU ] ( 0 . 25 g、0 . 52 mmol ) および 1 H - イン  
 ドール - 5 - イルボン酸 ( 0 . 10 mg、0 . 62 mmol ) の攪拌懸濁液に、1 M  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 20 mL )、次いで、ビス ( トリフェニルホスフィン ) - ニ塩化パラジウ  
 ム ( II ) ( 60 mg、0 . 086 mmol ) を添加した。得られた混合物を、60 °C  
 で 2 時間攪拌した。濾過によって、黄色の固体として CH<sub>3</sub>CN 層から表題化合物を ( 0 .  
 23 g、94 % ) 単離した。HPLC 保持時間：3 . 23 分。MS ESI ( m / z ) :  
 467 . 2 / 469 . 2 ( M + H )<sup>+</sup>、計算値 466。

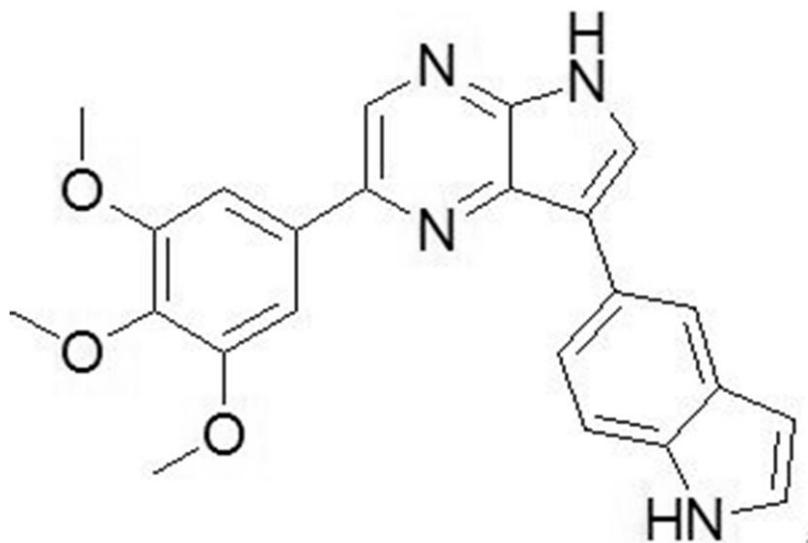
30

【0386】

7 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 5  
 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピラジン ( 化合物 AW ) の調製

【0387】

【化59】



10

【0388】

Personal Chemistryマイクロ波反応バイアル内で、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) 中、2-ブロモ-7-(1H-インドール-5-イル)-5-トシル-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン[中間体AV] (65 mg、0.14 mmol) の溶液に、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸 (30 mg、0.14 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-二塩化パラジウム (II) (7.0 mg、0.010 mmol)、および1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 mL) を添加した。得られた混合物を、Arで10分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer内で、150 で10分間加熱した。有機層を分離し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を、MeOH (3 mL) およびアセトン (2 mL) 中に溶解し、2M NaOH (1.5 mL) を添加した。得られた混合物を、65 で30分間撹拌し、その後、EtOAcと1M NaOHとの間に分配させた。有機層を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、剥がして残渣を得、分取HPLCで精製して、黄色の固体として表題化合物を得た。HPLC保持時間：2.25分、MS ESI ( $m/z$ ) 401.2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>、計算値400。

20

30

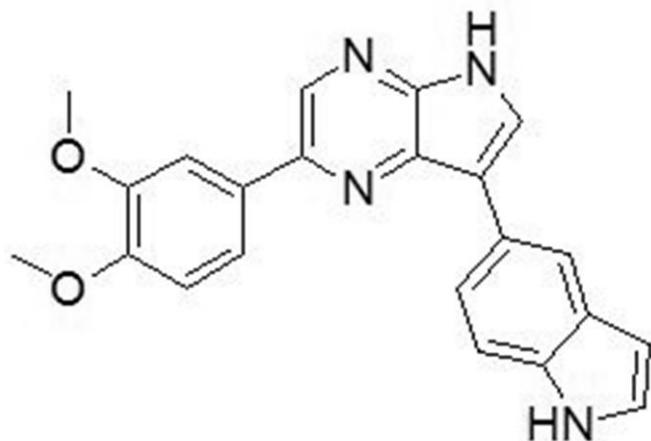
【0389】

実施例37

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(1H-インドール-5-イル)-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン(化合物AX)の調製

【0390】

【化60】



40

50

## 【0391】

化合物AXは、中間体AVとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて3,4-ジメトキシボロン酸を使用して、実施例38で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：2.45分。MS ESI (m/z) : 371.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値370。

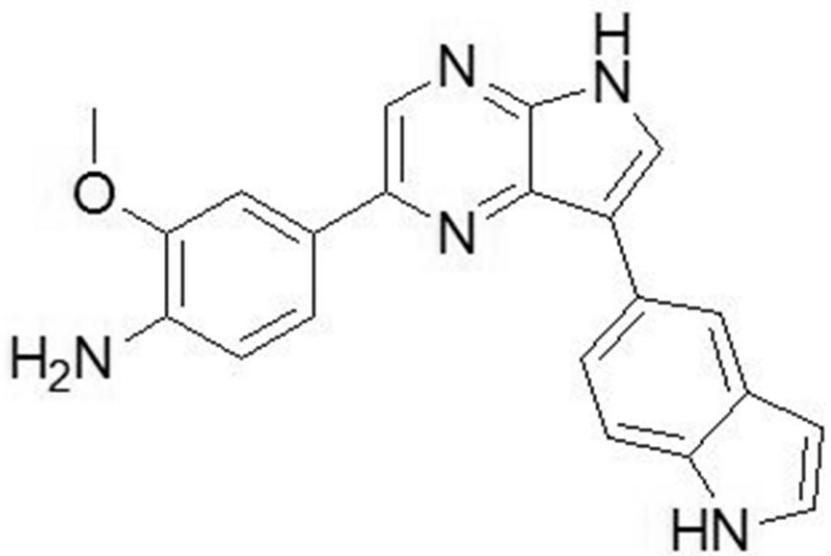
## 【0392】

## 実施例38

4-(7-(1H-インドール-5-イル)-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン-2-イル)-2-メトキシアニリン(化合物AY)の調製

## 【0393】

## 【化61】



## 【0394】

化合物AYは、中間体AVとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて4-アミノ-3-メトキシフェニルボロン酸を使用して、実施例38で説明したのと同様の方法で調製した。HPLC保持時間：2.07分。MS ESI (m/z) : 356.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値355。

## 【0395】

## 実施例39

4-(2-(4-(7-(1H-インドール-5-イル)-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン-2-イル)-2-メトキシフェノキシ)エチル)モルホリン(化合物AZ)の調製

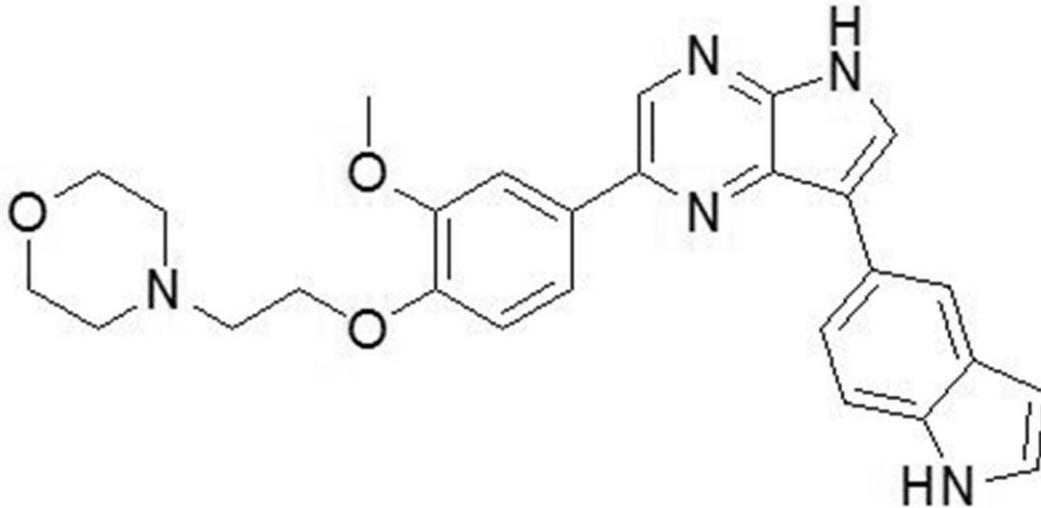
## 【0396】

10

20

30

【化62】



10

【0397】

化合物AZは、1-(2-(2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エチル)ピペラジンに代えて4-(2-(2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エチル)モルホリンを使用し、中間体Bに代えて2-ブ

20

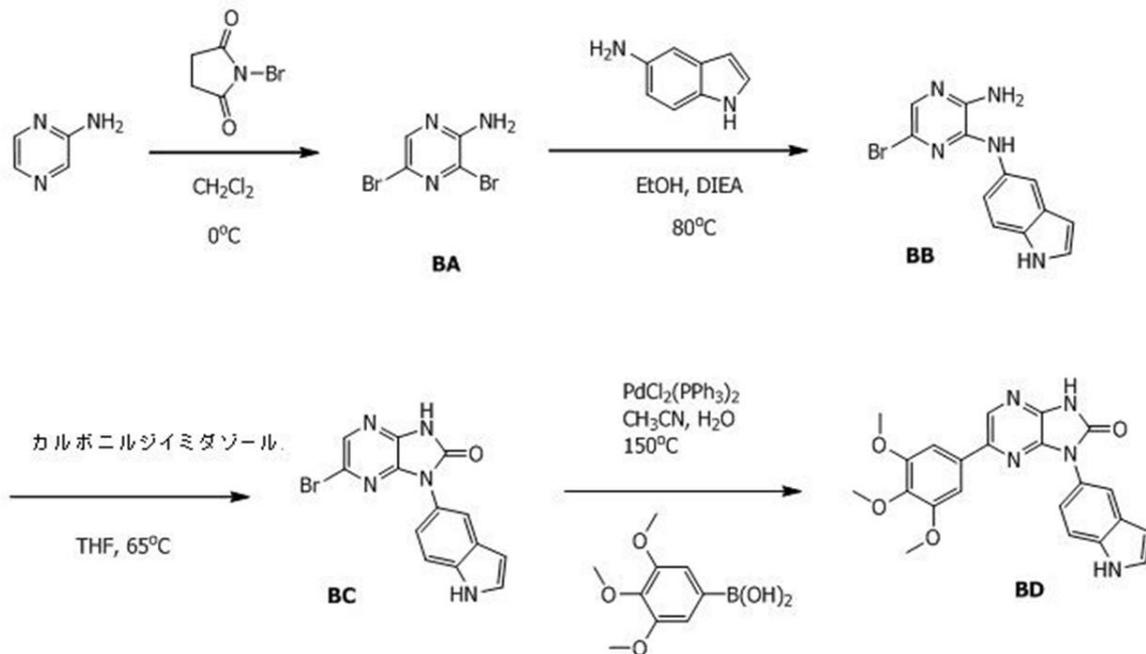
【0398】

実施例40

スキーム6

【0399】

【化63】



30

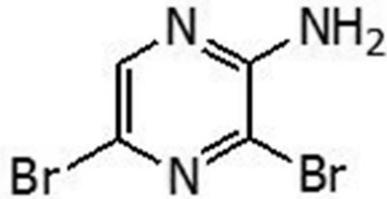
40

【0400】

3,5-ジブロモピラジン-2-アミン(中間体BA)の調製

【0401】

## 【化64】



## 【0402】

0 に冷却した無水塩化メチレン(215 mL)中、アミノピラジン(8.21 g、86.4 mmol)の攪拌溶液に、N-プロモコハク酸イミド(32.3 g、181 mmol)を少量ずつ6時間にわたって添加し、その時間中、反応温度を0 未満に保った。得られた混合物を4 で一晩保存し、その後、激しく攪拌し、H<sub>2</sub>O(100 mL)で急冷した。有機層を分離し、その後、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させて残渣を得、ヘキサン中の20%のEtOAcで粉碎して、黄色/茶色の粉末として、表題化合物(10.3 g、47%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>、300 MHz) 8.02(s、1H)、5.05(bs、2H)、HPLC保持時間:1.99分、MS ESI(m/z):252.0/254.0/256.2(M+1)<sup>+</sup>、計算値251。

10

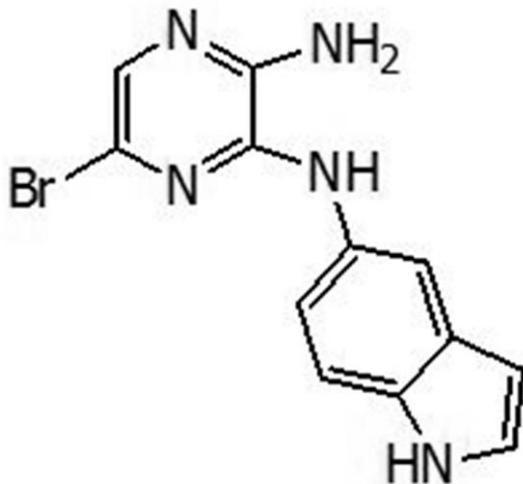
## 【0403】

6-プロモ-N<sup>2</sup>-(1H-インドール-5-イル)ピラジン-2,3-ジアミン(中間体BB)の調製

20

## 【0404】

## 【化65】



30

## 【0405】

EtOH(3.5 mL)中、3,5-ジブロモピラジン-2-アミン(3.48 g、13.7 mmol)および1H-インドール-5-アミン(2.00 g、15.0 mmol)の攪拌懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン[ DIEA ](2.60 mL、15.0 mmol)を添加した。得られた混合物を80 で48時間攪拌し、その後、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間に分配させた。有機層を分離し、その後、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させて残渣を得、1:1のEtOAc:ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、赤色/茶色の固体として表題化合物(1.75 g、42%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、300 MHz): 10.98(s、1H)、8.22(s、1H)、7.83(s、1H)、7.31-7.28(m、3H)、7.19(d、J=8.7 Hz、1H)、6.43(s、2H)、6.36(s、1H)、HPLC保持時間:2.07分、MS ESI(m/z):

40

50

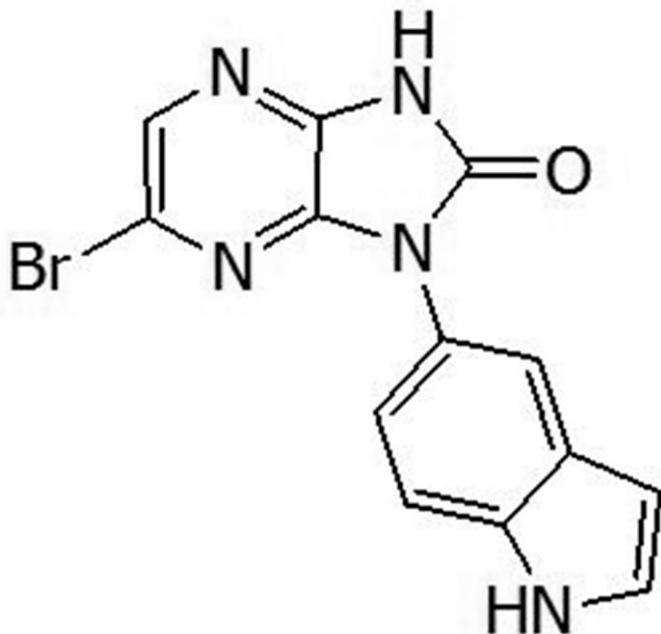
304.2 / 306.2 (M+1)<sup>+</sup>、計算値303。

【0406】

6-ブロモ-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン(中間体BC)の調製

【0407】

【化66】



10

20

【0408】

THF (5 mL) 中、6-ブロモ-N<sup>2</sup>-(1H-インドール-5-イル)ピラジン-2,3-ジアミン (0.450 g、1.48 mmol) の溶液に、カルボニルジイミダゾール (1.20 g、7.40 mmol) を添加した。得られた混合物を、65 °C で48時間加熱し、その後、真空内で濃縮し、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間に分配させた。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して残渣を得、EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (0.20 g、41%) を得た。HPLC保持時間: 2.07分、MS ESI (m/z): 330.2 / 332.2 (M+1)<sup>+</sup>、計算値329。

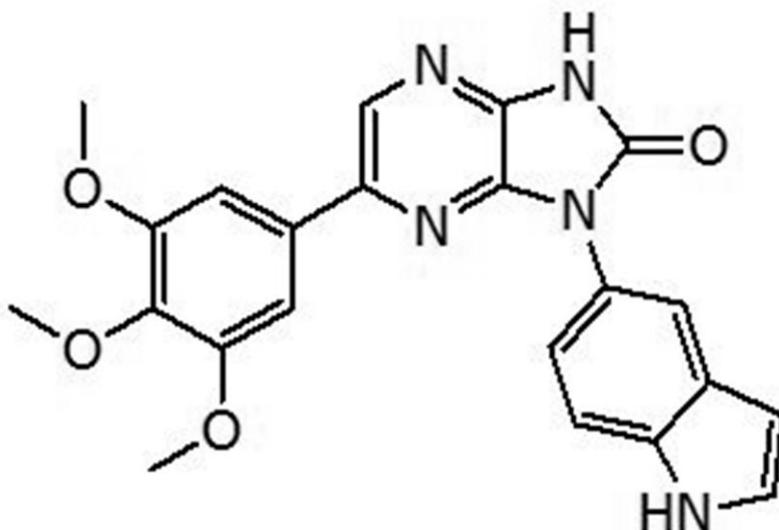
30

【0409】

1-(1H-インドール-5-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン(化合物BD)の調製

【0410】

## 【化67】



10

## 【0411】

Personal Chemistryマイクロ波反応バイアル内で、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) 中、6-プロモ-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン (27 mg、0.08 mmol) の溶液に、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸 (17 mg、0.08 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-二塩化パラジウム (II) (6.0 mg、0.008 mmol)、および 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 mL) を添加した。得られた混合物を Ar で 10 分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer 内で、150 で 10 分間加熱した。有機層を分離し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製し、表題化合物 (6.5 mg、19%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ 、300 MHz) : 12.18 (s、1H)、11.28 (s、1H)、8.57 (s、1H)、7.83 (d、 $J = 1.8$  Hz、1H)、7.52 (d、 $J = 8.4$  Hz、1H)、7.42 (m、1H)、7.37 (dd、 $J = 1.8$ 、8.4 Hz、1H)、7.20 (s、2H)、6.51 (m、1H)、3.78 (s、6H)、3.66 (s、3H)、HPLC 保持時間 : 2.30 分、MS ESI ( $m/z$ ) : 418.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>、計算値 417。

20

30

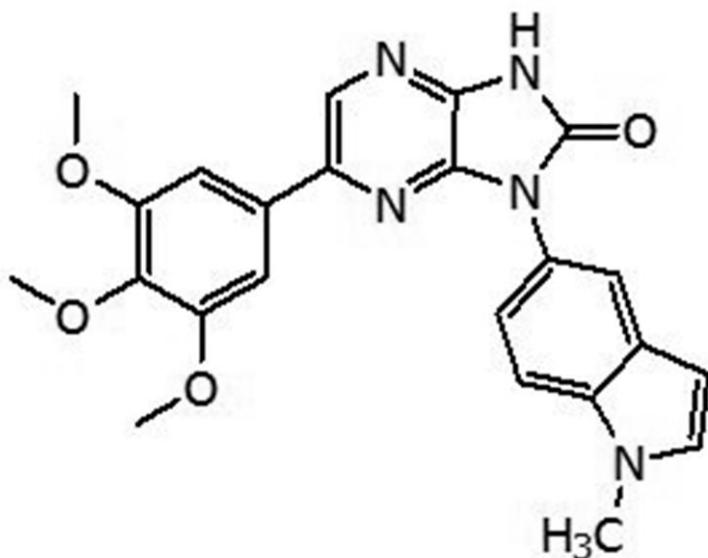
## 【0412】

## 実施例 41

1-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン (化合物 BE) の調製

## 【0413】

## 【化68】



10

## 【0414】

化合物BEは、中間体BAとの反応において、1H-インドール-5-アミンに代えて1-メチル-1H-インドール-5-アミンを使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。4.0mgを回収した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) : 12.22 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 1.8 Hz)、7.41 (m, 2H)、7.20 (s, 2H)、6.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.78 (s, 6H)、3.66 (s, 3H)、HPLC保持時間: 2.50分。MS ESI (m/z) : 432.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値431。

20

## 【0415】

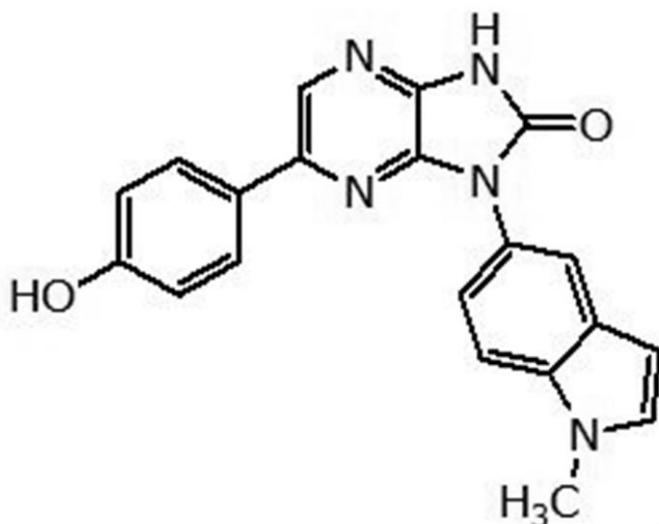
## 実施例42

6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン(化合物BF)の調製

30

## 【0416】

## 【化69】



40

## 【0417】

化合物BEは、中間体BAとの反応において、1H-インドール-5-アミンに代えて1-メチル-1H-インドール-5-アミンを使用して、実施例1で説明したのと同様の

50

方法で調製し、6-ブロモ-1-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オンを調製した。化合物Dを合成するために使用したと同様の手順で、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて4-ヒドロキシフェニルボロン酸を使用し、6-ブロモ-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オンに代えて6-ブロモ-1-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オンを使用して、表題化合物を得た。2.2mgを回収した。HPLC保持時間：2.18分。MS ESI(m/z)：358.2(M+H)<sup>+</sup>、計算値357。

【0418】

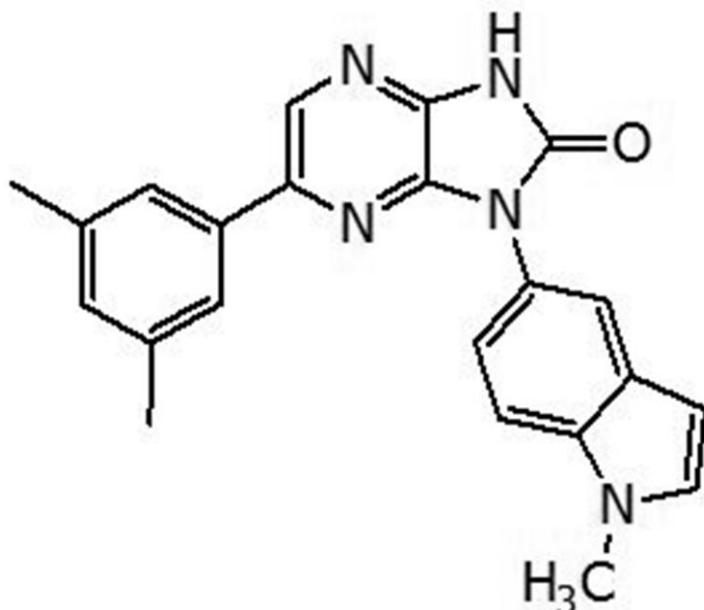
10

実施例43

6-(3,5-ジメチルフェニル)-1-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン(化合物BG)の調製

【0419】

【化70】



20

30

【0420】

化合物BGは、6-ブロモ-1-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オンとの反応において、4-ヒドロキシフェニルボロン酸に代えて3,5-ジメチルフェニルボロン酸を使用して、実施例3で説明したと同様の方法で調製した。1.6mgを回収した。HPLC保持時間：3.04分。MS ESI(m/z)：370.2(M+H)<sup>+</sup>、計算値369。

【0421】

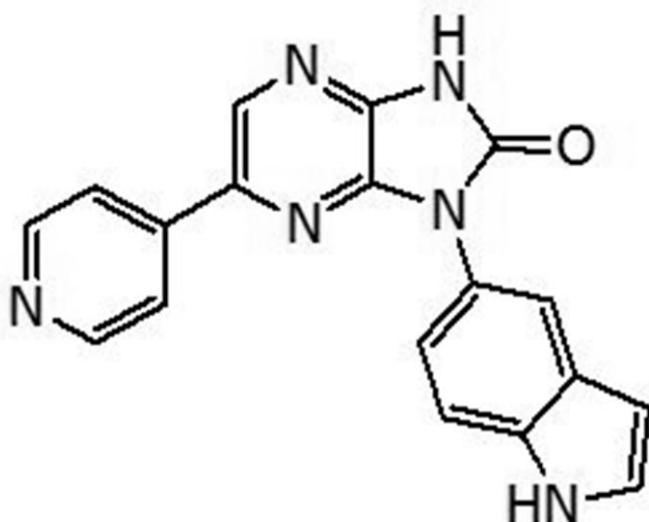
40

実施例44

1-(1H-インドール-5-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン(化合物BH)の調製

【0422】

## 【化 7 1】



10

## 【0423】

化合物BHは、化合物BCとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えてピリジン-4-イルボロン酸を使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。1.6mgを回収した。HPLC保持時間：1.10分。MS ESI (m/z) : 329.4 (M+H)<sup>+</sup>、計算値328。

20

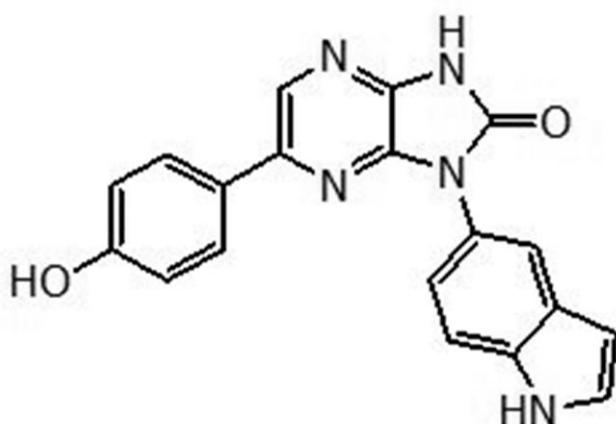
## 【0424】

実施例45

6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン(化合物BI)の調製

## 【0425】

## 【化 7 2】



30

## 【0426】

化合物BIは、化合物BCとの反応において、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸に代えて4-ヒドロキシフェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明したのと同様の方法で調製した。13.7mgを回収した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) : 12.07 (s, 1H)、11.30 (s, 1H)、9.61 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.69 (m, 2H)、7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.44 (m, 1H)、7.26 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 6.76 (dd, J = 2.4, 12.9 Hz), 6.52 (m, 1H)、HPLC保持時間：1.99分。MS ESI (m/z) : 344.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値343。

40

## 【0427】

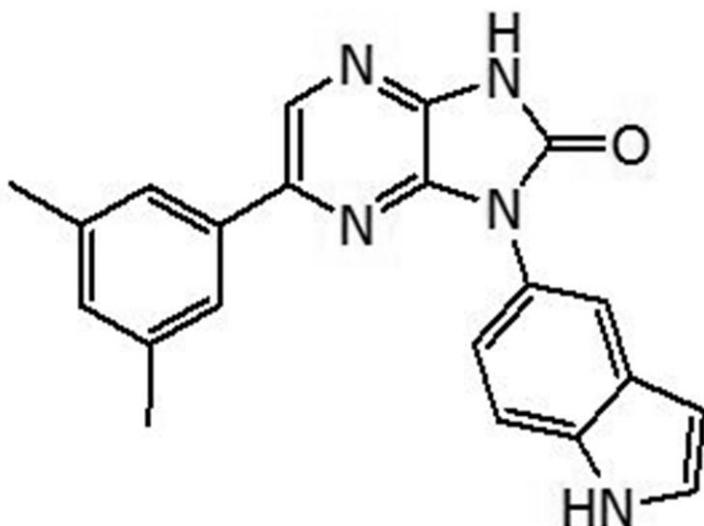
50

## 実施例 46

6 - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 1 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ( 化合物 B J ) の調製

【 0 4 2 8 】

【 化 7 3 】



10

20

【 0 4 2 9 】

化合物 B J は、化合物 B C との反応において、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸に代えて 3, 5 - ジメチルフェニルボロン酸を使用して、実施例 1 で説明したのと同様の方法で調製した。4.3 mg を回収した。HPLC 保持時間：2.80 分。MS ESI (m/z) : 356.2 (M+H)<sup>+</sup>、計算値 355。

【 0 4 3 0 】

実施例 47 - 119

【 0 4 3 1 】

以下の表 3 に示される実施例 47 ~ 119 は、表 1 および 2 の試薬を使用して、以下のスキーム 7 およびスキーム 8 に示される手順に従って同時に合成された。

30

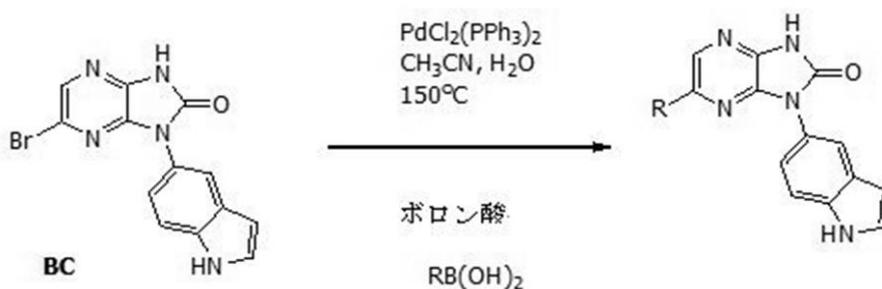
【 0 4 3 2 】

実施例 47 ~ 67

スキーム 7

【 0 4 3 3 】

【 化 7 4 】



40

【 0 4 3 4 】

表 1 の 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン化合物の調製

【 0 4 3 5 】

Personal Chemistry マイクロ波反応バイアル内で、CH<sub>3</sub>CN ( 1 mL ) 中、6 - ブロモ - 1 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5

50

- b ] ピラジン - 2 ( 3 H ) - オン ( 27 mg、0.08 mmol ) の溶液に、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸 ( 17 mg、0.08 mmol )、ビス ( トリフェニルホスフィン ) - ニ塩化パラジウム ( II ) ( 6.0 mg、0.008 mmol )、および 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 1 mL ) を添加した。得られた混合物を Ar で 10 分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer 内で、150 で 10 分間加熱した。有機層を分離し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製し、無定形固体として単離した、表 1 の表題化合物 ( > 3 mg ) を得た。

【 0 4 3 6 】

【表 1 - 1】

実施例	ボロン酸	単離された精製化合物
47	3,4-ジメトキシフェニルボロン酸	6- (3,4-ジメトキシフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
48	3,5-ジクロロフェニルボロン酸	6- (3,5-ジクロロフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
49	3-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸	6- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
50	3-アミノ-4-メトキシフェニルボロン酸	6- (3-アミノ-4-メトキシフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
51	4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニルボロン酸	1- (1H-インドール-5-イル) -6- (4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
52	4-モルホリノフェニルボロン酸	1- (1H-インドール-5-イル) -6- (4-モルホリノフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
53	インドール-5-ボロン酸	1,6-ジ (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
54	3-ヒドロキシフェニルボロン酸	6- (3-ヒドロキシフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
55	4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル	6- (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
56	インドール-6-ボロン酸	1- (1H-インドール-5-イル) -6- (1H-インドール-6-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
57	3-メトキシ-4- (2-モルホリノエトキシ) フェニルボロン酸	1- (1H-インドール-5-イル) -6- (3-メトキシ-4- (2-モルホリノエトキシ) フェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
58	2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニルボロン酸	6- (2,5-diフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
59	3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニルボロン酸	6- (3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン

【表 1 - 2】

60	4-アミノ-3-メトキシフェニルボロン酸	6- (4-アミノ-3-メトキシフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
61	3,5-ジフルオロフェニルボロン酸	6- (3,5-ジフルオロフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
62	4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニルボロン酸	6- (4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
63	2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシン-6-ボロン酸	6- (2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシン-6-イル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
64	4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニルボロン酸	6- (4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
65	3,5-ジメトキシフェニルボロン酸	6- (3,5-ジメトキシフェニル) -1- (1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
66	2- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-4-ボロン酸	1- (1H-インドール-5-イル) -6- (2- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピリジン-4-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
67	(3-メトキシ-4- (2- (ピペラジン-1-イル) エトキシ) フェニル	1- (1H-インドール-5-イル) -6- (3-メトキシ-4- (2- (ピペラジン-1-イル) エトキシ) フェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン

10

20

30

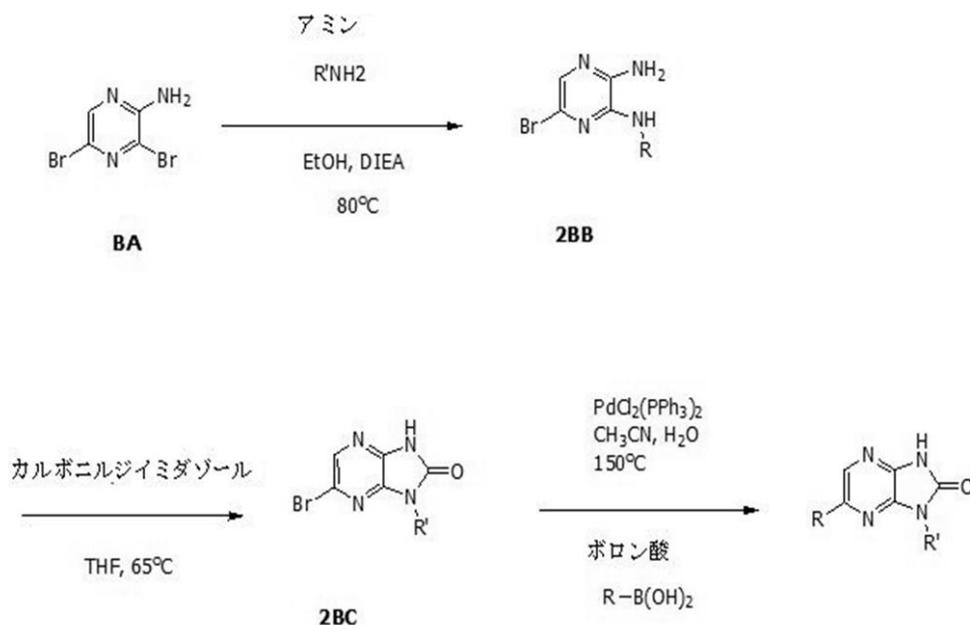
【 0 4 3 8 】

実施例 6 8 ~ 1 1 8

スキーム 8

【 0 4 3 9 】

## 【化75】



10

## 【0440】

## 中間体2BBの調製

EtOH (3.5 mL) 中、3,5-ジブロモピラジン-2-アミン (3.48 g、13.7 mmol) および対応するアルキルアミン、アリールアミン、またはヘテロアリールアミン (15.0 mmol) の攪拌懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン [DIEA] (2.60 mL、15.0 mmol) を添加した。得られた混合物を 80 で 48 時間攪拌し、その後、EtOAc と H<sub>2</sub>O との間に分配させた。有機層を分離し、その後、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させて残渣を得、1:1 の EtOAc : ヘキサンで溶出する自動中圧シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、無定形固体として中間体を得た。

20

## 【0441】

## 中間体2BCの調製

中間体 2BB (0.450 g、1.5 mmol) を THF (5 mL) 中に溶解し、カルボニルジイミダゾール (1.20 g、7.40 mmol) で処置した。得られた混合物を 65 で 48 時間加熱し、その後、真空内で濃縮し、EtOAc と H<sub>2</sub>O との間に分配させた。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮して残渣を得、ヘキサン/EtOAc で溶出する自動シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、無定形固体として中間体 2BC を得た。

30

## 【0442】

## 表2の1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン化合物の調製

Personal Chemistry マイクロ波反応バイアル内で、CH<sub>3</sub>CN (1 mL) 中、中間体 2BC (0.08 mmol) の個々の溶液に、対応するボロン酸 (0.08 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-二塩化パラジウム (II) (6.0 mg、0.008 mmol)、および 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mL) を添加した。得られた混合物を Ar で 10 分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer 内で、150 で 10 分間加熱した。有機層を分離し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製し、無定形固体として、表2の表題化合物を得た。

40

## 【0443】

【表 2 - 1】

実施例	ボロン酸	アミン	単離された精製化合物
68	3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸	4-メトキシ-アニリン	1- (4-メトキシフェニル) -6- (3,4,5-トリメトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
69	3,4-ジメトキシフェニルボロン酸	4-メトキシ-アニリン	6- (3,4-ジメトキシフェニル) -1- (4-メトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
70	3,4-ジメトキシフェニルボロン酸	4-メトキシ-アニリン	6- (3,4-ジメトキシフェニル) -1- (4-メトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
71	ピリジン-4-ボロン酸	4-メトキシ-アニリン	1- (4-メトキシフェニル) -6- (ピリジン-4-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
72	3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸	2-メチル-5-アミノ-インドール	1- (2-メチル-1H-インドール-5-イル) -6- (3,4,5-トリメトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
73	3,5-ジクロロフェニルボロン酸	2-メチル-5-アミノ-インドール	6- (3,5-ジクロロフェニル) -1- (2-メチル-1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
74	3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸	1-アミノ-シクロペンタン	1-シクロペンチル-6- (3,4,5-トリメトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
75	3,4-ジメトキシフェニルボロン酸	1-アミノ-シクロペンタン	1-シクロペンチル-6- (3,4-ジメトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
76	4-ヒドロキシフェニルボロン酸	1-アミノ-シクロペンタン	1-シクロペンチル-6- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
77	ピリジン-4-ボロン酸	1-アミノ-シクロペンタン	1-シクロペンチル-6- (ピリジン-4-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン

10

20

30

40

【表 2 - 2】

78	3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸	サイクロプロペインメチルアミン	1- (シクロプロピルメチル) -6- (3,4,5-トリメトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
79	3,4-ジメトキシフェニルボロン酸	サイクロプロペインメチルアミン	1- (シクロプロピルメチル) -6- (3,4-ジメトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
80	3,5-ジクロロフェニルボロン酸	サイクロプロペインメチルアミン	1- (シクロプロピルメチル) -6- (3,5-ジクロロフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
81	4-ヒドロキシフェニルボロン酸	サイクロプロペインメチルアミン	1- (シクロプロピルメチル) -6- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
82	4-アミノピリジンボロン酸	サイクロプロペインメチルアミン	1- (シクロプロピルメチル) -6- (ピリジン-4-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
83	3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸	1H-インダゾール-5-アミン	1- (1H-インダゾール-5-イル) -6- (3,4,5-トリメトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
84	4-ヒドロキシフェニルボロン酸	2-メチル-5-アミノ-インドール	6- (4-ヒドロキシフェニル) -1- (2-メチル-1H-インドール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
85	ピリジン-4-ボロン酸	2-メチル-5-アミノ-インドール	1- (2-メチル-1H-インドール-5-イル) -6- (ピリジン-4-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
86	4-モルホリノフェニルボロン酸	サイクロプロペインメチルアミン	1- (シクロプロピルメチル) -6- (4-モルホリノフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
87	3,4-ジメトキシフェニルボロン酸	1H-インダゾール-5-アミン	6- (3,4-ジメトキシフェニル) -1- (1H-インダゾール-5-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン

10

20

30

40

【表 2 - 3】

88	4-アミノピリジン ボロン酸	1H-インダゾール-5-アミン	1- (1H-インダゾール-5- イル) -6- (ピリジン-4- イル) -1H-イミダゾ[4,5- b]ピラジン-2 (3H) -オン
89	4-モルホリノフェ ニルボロン酸	1H-インダゾール-5-アミン	1- (1H-インダゾール-5- イル) -6- (4-モルホリノ フェニル) -1H-イミダゾ[ 4,5-b]ピラジン-2 (3H) - オン
90	3,4,5-トリメトキシ フェニルボロン 酸	1H-インダゾール-5-アミン	1- (1H-インダゾール-6- イル) -6- (3,4,5-トリメ トキシフェニル) -1H-イ ミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
91	3,4-ジメトキシフ ェニルボロン酸	1H-インダゾール-5-アミン	6- (3,4-ジメトキシフェ ニル) -1- (1H-インダゾ ール-6-イル) -1H-イミダ ゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H ) -オン
92	4-ヒドロキシフェ ニルボロン酸	1H-インダゾール-5-アミン	6- (4-ヒドロキシフェニ ル) -1- (1H-インダゾ ール-6-イル) -1H-イミダゾ [4,5-b]ピラジン-2 (3H) - オン
93	4-アミノピリジン ボロン酸	1H-インダゾール-5-アミン	1- (1H-インダゾール-6- イル) -6- (ピリジン-4- イル) -1H-イミダゾ[4,5- b]ピラジン-2 (3H) -オン
94	2,4,6-トリメトキシ フェニル	1-アミノ-シク ロペンタン	1-シクロペンチル-6- (2, 4,6-トリメトキシフェニ ル) -1H-イミダゾ[4,5-b] ピラジン-2 (3H) -オン
95	3,5-ジメチルフェ ニルボロン酸	1H-インダゾール-5-アミン	6- (3,5-ジメチルフェニ ル) -1- (1H-インダゾ ール-6-イル) -1H-イミダゾ [4,5-b]ピラジン-2 (3H) - オン
96	3,4,5-トリメトキシ フェニルボロン 酸	ベンゾ[d]チア ゾール-5-アミ ン	1- (ベンゾ[d]チアゾール- 5-イル) -6- (3,4,5-トリ メトキシフェニル) -1H- イミダゾ[4,5-b]ピラジン- 2 (3H) -オン
97	4-ヒドロキシフェ ニルボロン酸	ベンゾ[d]チア ゾール-5-アミ ン	1- (ベンゾ[d]チアゾール- 5-イル) -6- (4-ヒドロキシ フェニル) -1H-イミダ ゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H ) -オン

10

20

30

40

【表 2 - 4】

98	4-アミノピリジン ボロン酸	ベンゾ[d]チア ゾール-5-アミ ン	1- (ベンゾ[d]チアゾール- 5-イル) -6- (ピリジン-4 -イル) -1H-イミダゾ[4,5 -b]ピラジン-2 (3H) -オ ン
99	3,5-ジメチルフェ ニルボロン酸	ベンゾ[d]チア ゾール-5-アミ ン	1- (ベンゾ[d]チアゾール- 5-イル) -6- (3,5-ジメチ ルフェニル) -1H-イミダ ゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H ) -オン
100	4-モルホリノフェ ニルボロン酸	ベンゾ[d]チア ゾール-5-アミ ン	1- (ベンゾ[d]チアゾール- 5-イル) -6- (4-モルホリ ノフェニル) -1H-イミダ ゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H ) -オン
101	3,4,5-トリメトキシ フェニルボロン 酸	2,3-ジヒドロ-1 H-インデン-1- アミン	1- (2,3-ジヒドロ-1H-イ ンデン-1-イル) -6- (3,4, 5-トリメトキシフェニル ) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピ ラジン-2 (3H) -オン
102	3,4,5-トリメトキシ フェニルボロン 酸	1H-ベンゾ[d]イ ミダゾール-5- アミン	1- (1H-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル) -6- (3,4, 5-トリメトキシフェニル ) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピ ラジン-2 (3H) -オン
103	3,4-ジメトキシフ ェニルボロン酸	1H-ベンゾ[d]イ ミダゾール-5- アミン	1- (1H-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル) -6- (3,4 -ジメトキシフェニル) -1 H-イミダゾ[4,5-b]ピラジ ン-2 (3H) -オン
104	4-モルホリノフェ ニルボロン酸	1H-ベンゾ[d]イ ミダゾール-5- アミン	1- (1H-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル) -6- (4- モルホリノフェニル) -1H -イミダゾ[4,5-b]ピラジン -2 (3H) -オン
105	3,4,5-トリメトキシ フェニルボロン 酸	アニリン	1-フェニル-6- (3,4,5-ト リメトキシフェニル) -1H -イミダゾ[4,5-b]ピラジン -2 (3H) -オン
106	3,4-ジメトキシフ ェニルボロン酸	アニリン	6- (3,4-ジメトキシフェ ニル) -1-フェニル-1H-イ ミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン
107	3-メトキシ-4- (2 -モルホリノエト キシ) フェニルボ ロン酸	サイクロプロパ インメチルアミ ン	1- (シクロプロピルメチ ル) -6- (3-メトキシ-4- (2-モルホリノエトキシ) フェニル) -1H-イミダ ゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H ) -オン

10

20

30

40

【表 2 - 5】

108	3-メトキシ-4-(2- -モルホリノエト キシ) フェニル	1-アミノ-シク ロペンタン	1-シクロペンチル-6-(3- メトキシ-4-(2-モルホリ ノエトキシ) フェニル) - 1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジ ン-2 (3H) -オン
109	3,4,5-トリメトキシ フェニルボロン 酸	6-モルホリノピ リジン-3-アミ ン	1-(6-モルホリノピリジ ン-3-イル) -6-(3,4,5-ト リメトキシフェニル) -1H -イミダゾ[4,5-b]ピラジ ン-2 (3H) -オン
110	3,4,5-トリメトキシ フェニルボロン 酸	2,3-ジヒドロ-1 H-インデン-2- アミン	1-(2,3-ジヒドロ-1H-イ ンデン-2-イル) -6-(3,4, 5-トリメトキシフェニル ) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピ ラジン-2 (3H) -オン
111	3,4-ジメトキシフ ェニルボロン酸	1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-5- アミン	6-(3,4-ジメトキシフェ ニル) -1-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) -1 H-イミダゾ[4,5-b]ピラジ ン-2 (3H) -オン
112	3,4,5-トリメトキシ フェニルボロン 酸	1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-5- アミン	1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-5-イル) -6-(3,4,5- トリメトキシフェニル) - 1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジ ン-2 (3H) -オン
113	3,4,5-トリメトキシ フェニルボロン 酸	1H-インドール -6-アミン	1-(1H-インドール-6-イ ル) -6-(3,4,5-トリメト キシフェニル) -1H-イミ ダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3 H) -オン
114	3,4,5-トリメトキシ フェニルボロン 酸	4-アミノフェノ ール	1-(4-ヒドロキシフェニ ル) -6-(3,4,5-トリメト キシフェニル) -1H-イミ ダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3 H) -オン
115	3,4-ジメトキシフ ェニルボロン酸	4-アミノフェノ ール	6-(3,4-ジメトキシフェ ニル) -1-(4-ヒドロキシ フェニル) -1H-イミダゾ[ 4,5-b]ピラジン-2 (3H) - オン
116	4-モルホリノフェ ニルボロン酸	4-アミノフェノ ール	1-(4-ヒドロキシフェニ ル) -6-(4-モルホリノフ ェニル) -1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2 (3H) -オ ン
117	6-アミノピリジン -3-ボロン酸	1-アミノ-シク ロペンタン	6-(6-アミノピリジン-3- イル) -1-シクロペンチル -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラ ジン-2 (3H) -オン

10

20

30

40

【表 2 - 6】

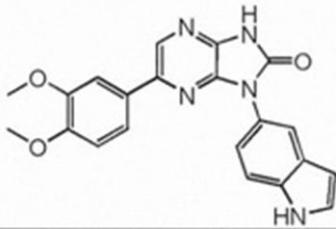
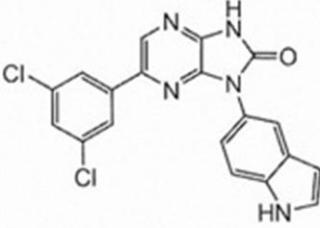
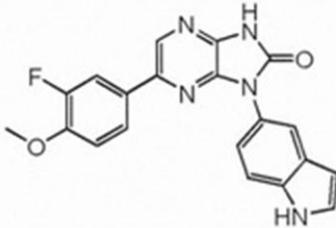
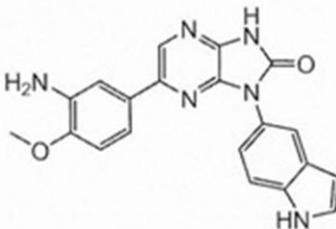
118	4-アミノ-3-メトキシフェニルポロ ン酸	1-アミノ-シク ロペンタン	6-(4-アミノ-3-メトキシ フェニル)-1-シクロペン チル-1H-イミダゾ[4,5-b] ピラジン-2(3H)-オン
-----	--------------------------	-------------------	--

## 【0449】

実施例 47 ~ 118 は、エレクトロスプレイイオン化質量分析によって物理的に特徴付  
けられた。構造および分子量を以下の表 3 に示す。 10

## 【0450】

【表 3 - 1】

実施例	構造	IUPAC名	分子量
47		6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	387.13
48		6-(3,5-ジクロロフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	395.03
49		6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	375.11
50		6-(3-アミノ-4-メトキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	372.13

10

20

30

40

【 0 4 5 1 】

【表 3 - 2】

51		1-(1H-インドール-5-イル)-6-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	371.40
52		1-(1H-インドール-5-イル)-6-(4-モルホリノフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	412.45
53		1,6-ジ(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	366.39
54		6-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	343.35
55		6-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	373.37
56		1-(1H-インドール-5-イル)-6-(1H-インドール-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	366.39

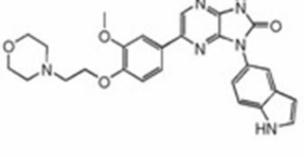
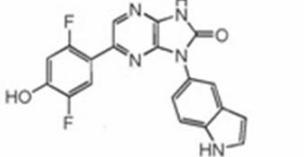
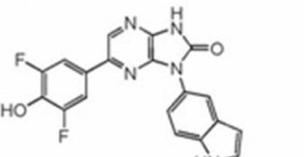
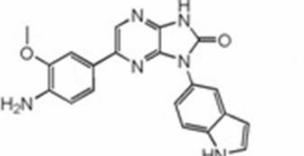
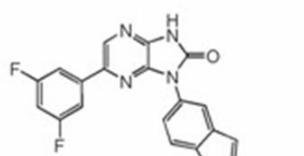
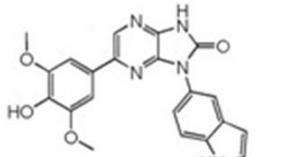
10

20

30

40

【表 3 - 3】

57		1-(1H-インドール-5-イル)-6-(3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	486.53
58		6-(2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	379.33
59		6-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	379.33
60		6-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	372.39
61		6-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	363.33
62		6-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	403.40

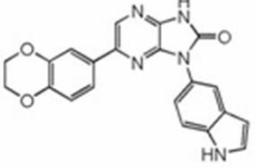
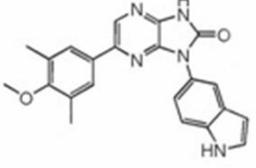
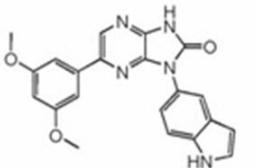
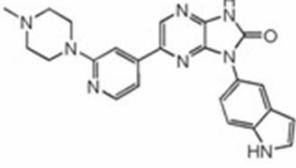
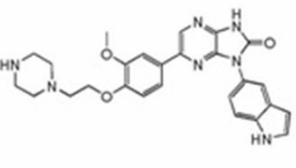
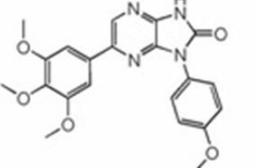
10

20

30

40

【表 3 - 4】

63		6-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシン-6-イル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	385.39
64		6-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	385.43
65		6-(3,5-ジメトキシフェニル)-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	387.40
66		1-(1H-インドール-5-イル)-6-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	426.50
67		1-(1H-インドール-5-イル)-6-(3-メトキシ-4-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	485.55
68		1-(4-メトキシフェニル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	408.42

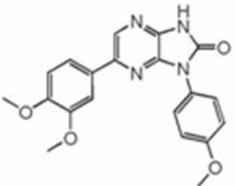
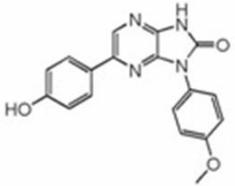
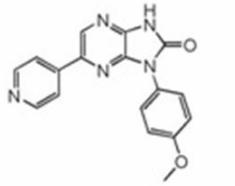
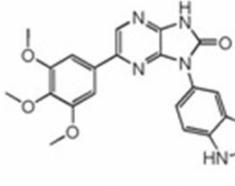
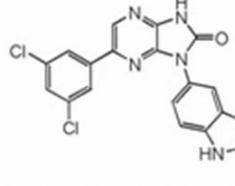
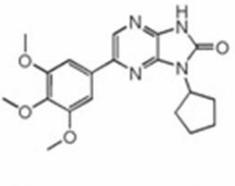
10

20

30

40

【表 3 - 5】

69		6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	378.39
70		6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	334.34
71		1-(4-メトキシフェニル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	319.33
72		1-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	431.45
73		6-(3,5-ジクロロフェニル)-1-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	410.27
74		1-シクロペンチル-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	370.41

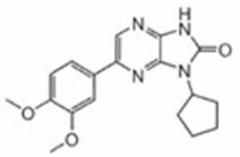
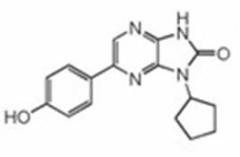
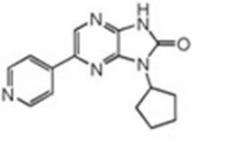
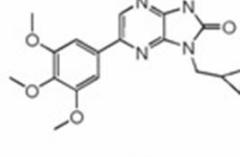
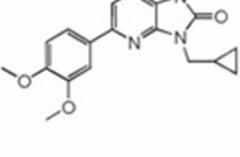
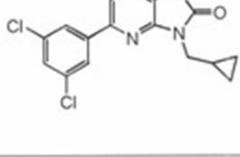
10

20

30

40

【表 3 - 6】

75		1-シクロペンチル-6- (3,4-ジメトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン	340.39
76		1-シクロペンチル-6- (4-ヒドロキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン	296.33
77		1-シクロペンチル-6- (ピリジン-4-イル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン	281.32
78		1- (シクロプロピルメチル) -6- (3,4,5-トリメトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン	356.38
79		1- (シクロプロピルメチル) -6- (3,4-ジメトキシフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン	326.36
80		1- (シクロプロピルメチル) -6- (3,5-ジクロロフェニル) -1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2 (3H) -オン	335.20

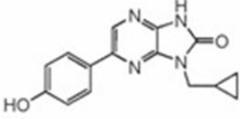
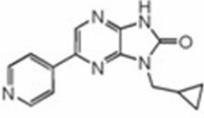
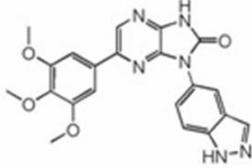
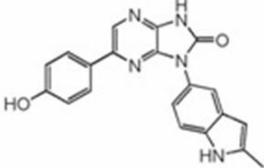
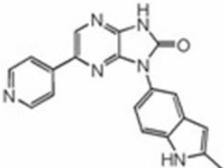
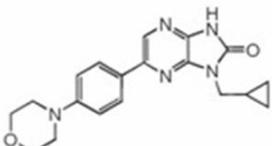
10

20

30

40

【表 3 - 7】

81		1-(シクロプロピルメチル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	282.30
82		1-(シクロプロピルメチル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	267.29
83		1-(1H-インダゾール-5-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	418.42
84		6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	357.37
85		1-(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	342.36
86		1-(シクロプロピルメチル)-6-(4-モルホリノフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	351.41

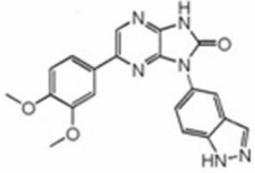
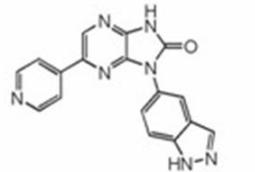
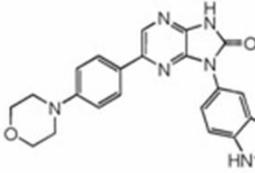
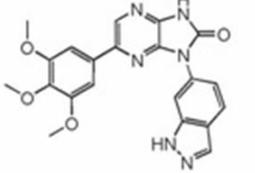
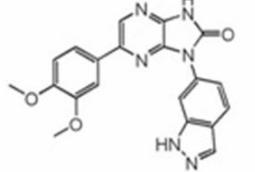
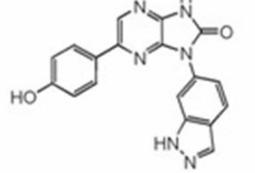
10

20

30

40

【表 3 - 8】

87		6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	388.39
88		1-(1H-インダゾール-5-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	329.32
89		1-(1H-インダゾール-5-イル)-6-(4-モルホリノフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	413.44
90		1-(1H-インダゾール-6-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	418.42
91		6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(1H-インダゾール-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	388.39
92		6-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(1H-インダゾール-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	344.34

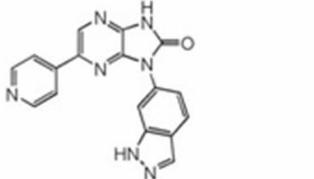
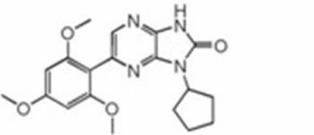
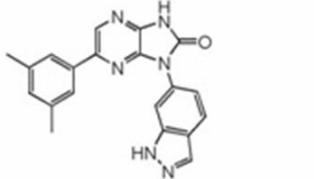
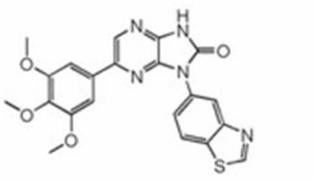
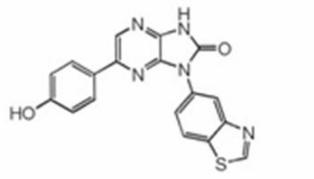
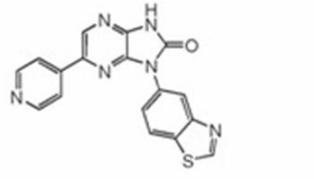
10

20

30

40

【表 3 - 9】

93		1-(1H-インダゾール-6-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	329.32
94		1-シクロペンチル-6-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	370.41
95		6-(3,5-ジメチルフェニル)-1-(1H-インダゾール-6-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	356.39
96		1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	435.46
97		1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	361.38
98		1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	346.37

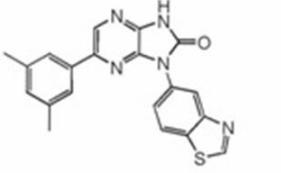
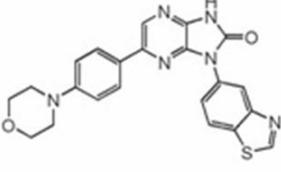
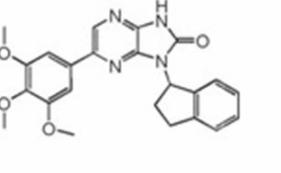
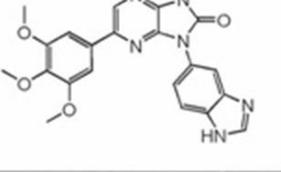
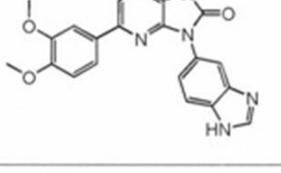
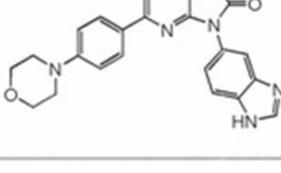
10

20

30

40

【表 3 - 1 0】

99		1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-6-(3,5-ジメチルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	373.44
100		1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-6-(4-モルホリノフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	430.49
101		1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	418.46
102		1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	418.42
103		1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	388.39
104		1-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-6-(4-モルホリノフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	413.44

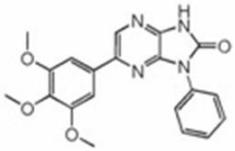
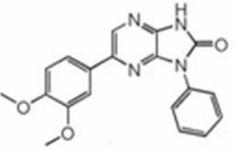
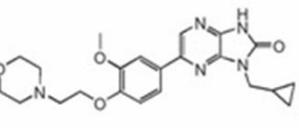
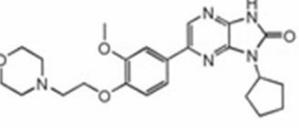
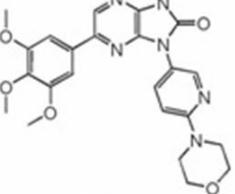
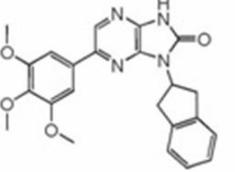
10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

10 5		1-フェニル-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	378.39
10 6		6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	348.36
10 7		1-(シクロプロピルメチル)-6-(3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	425.49
10 8		1-シクロペンチル-6-(3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	439.52
10 9		1-(6-モルホリノピリジン-3-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	464.48
11 0		1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	418.46

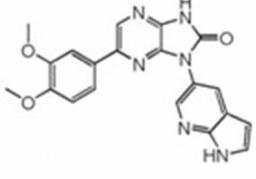
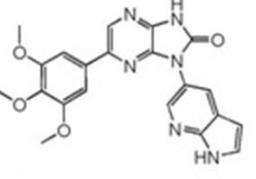
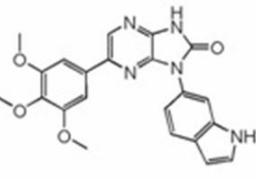
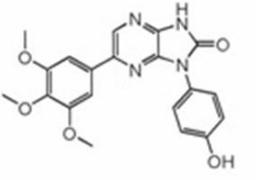
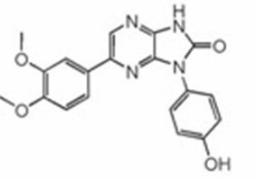
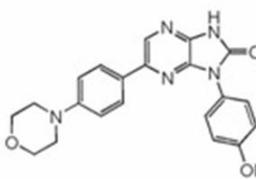
10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

11 1		6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	388.39
11 2		1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	418.42
11 3		1-(1H-インドール-6-イル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	418.42
11 4		1-(4-ヒドロキシフェニル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	394.50
11 5		6-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	364.50
11 6		1-(4-ヒドロキシフェニル)-6-(4-モルホリノフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-オン	389.50

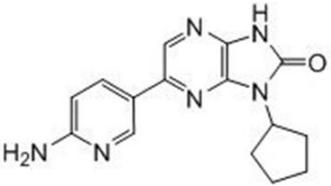
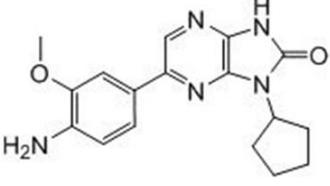
10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

117		6-(6-アミノピリジン-3-イル) -1-シクロペンチル-1 <i>H</i> イミ ダゾ[4,5- <i>b</i> ]ピラジン-2 (3 <i>H</i> ) -オン	296.33
118		6-(4-アミノ-3-メトキシフェ ニル)-1-シクロペンチル-1 <i>H</i> イミダゾ[4,5- <i>b</i> ]ピラジン-2 (3 <i>H</i> )-オン	325.37

10

20

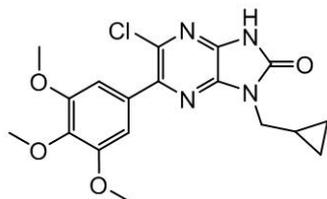
## 【0463】

## 実施例 119

5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピラジン-2(3*H*)-オンの調製

## 【0464】

## 【化76】



30

実施例 119 は、アミノメチルサイクロプロペインとの反応において、3,5-ジブromoピラジン-2-アミンに代えて6クロロ-3,5-ジブromoピラジン-2-アミンを使用して、実施例 68 ~ 118 で説明したのと同様の方法で調製した。MS ESI ( $m/z$ ): 390.83、計算値

## 【0465】

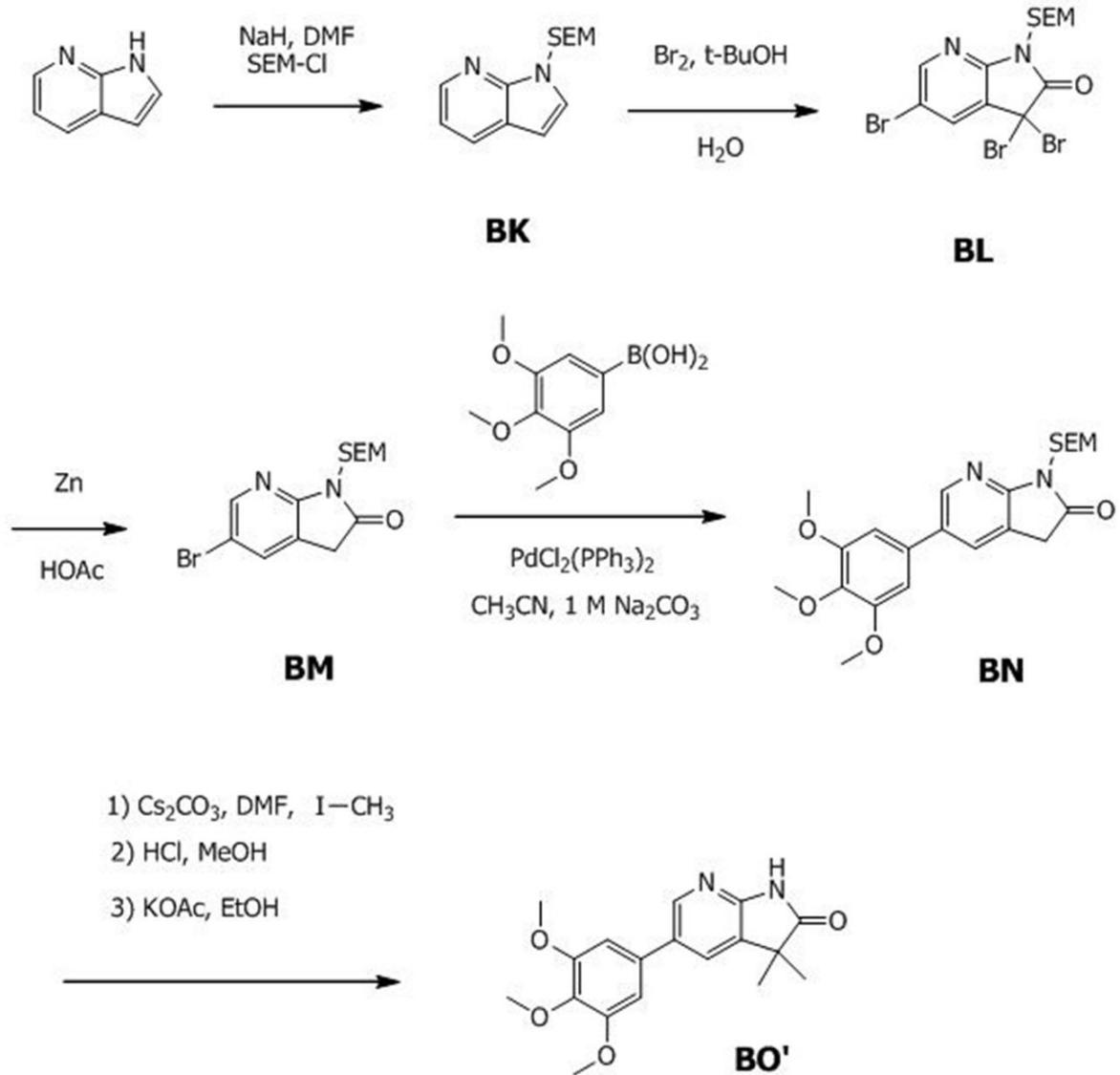
## 実施例 120

## スキーム 8

## 【0466】

40

【化77】

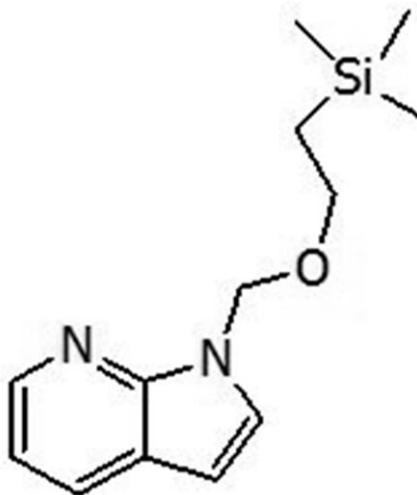


【0467】

1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 B K ) の調製

【0468】

【化78】



10

20

30

40

50

## 【0469】

0 に冷却した無水ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、7 - アザインドール (1.18 g、10.0 mmol) の攪拌溶液に、NaH [ 鉱物油中、60% の分散 ] (0.480 g、12.0 mmol) を少量ずつ15分にわたって添加した。得られた混合物を0で1時間攪拌し、その後、2 - (クロロメトキシ) エチル) トリメチルシラン [ SEM - Cl ] (2.12 mL、12.0 mmol) を15分にわたって添加した。得られた混合物を1時間攪拌し、その後、H<sub>2</sub>O (50 mL) で急冷し、EtOAc と H<sub>2</sub>O との間に分配させた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空内で蒸発させ、黄色の油 (2.50 g、100%) を得た。HPLC 保持時間：2.66分、MS ESI (m/z) : 249.4 (M+1)<sup>+</sup>、計算値248。

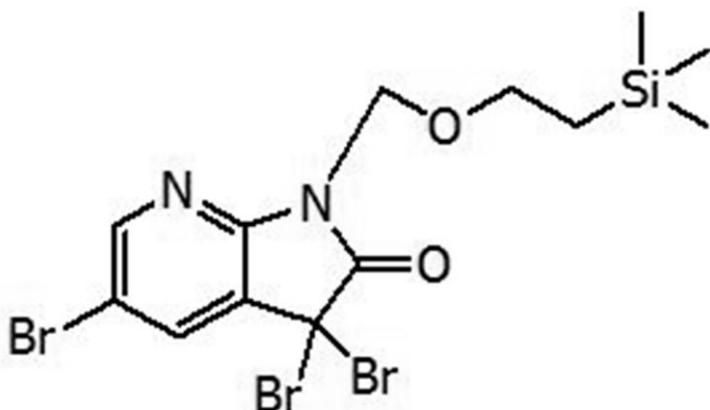
10

## 【0470】

3, 3, 5 - トリブロモ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 ( 3H ) - オン ( 化合物 BL ) の調製

## 【0471】

## 【化79】



20

## 【0472】

1 : 1 の tert - ブタノール / H<sub>2</sub>O (140 mL) 中、1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン (2.50 g、10.0 mmol) の溶液に、臭素 (6.40 mL、126 mmol) を室温で添加した。室温で3.5時間攪拌した後、さらに臭素を添加し (6.40 mL、126 mmol)、得られた混合物を18時間攪拌した。得られた混合物を真空内で濃縮し、表題化合物を得て、さらなる精製なしで使用した。HPLC 保持時間：2.97分、MS ESI (m/z) : 441.0 / 443.0 / 445.2 (フラグメント+1)<sup>+</sup>、計算値498。

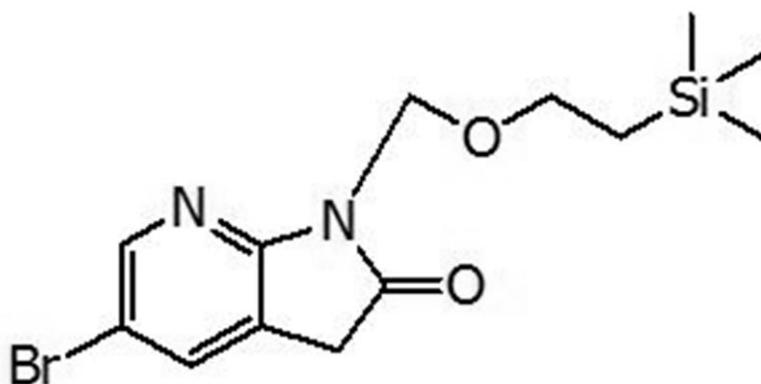
30

## 【0473】

5 - ブロモ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 ( 3H ) - オン ( 化合物 BM ) の調製

## 【0474】

【化80】



10

【0475】

AcOH (50 mL) 中、3,3,5-トリブromo-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2(3H)-オン(4.98 g、10.0 mmol)の溶液に、亜鉛末(1.28 g、20.0 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、その後、セライトによって濾過し、真空内で濃縮した。得られた残渣を、1:1のヘキサン:EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、黄色の油(3つのステップ上で0.85 g、25%)として表題化合物を得た。HPLC保持時間:2.60分、MS ESI (m/z):287.2 (フラグメント+1)<sup>+</sup>、計算値342。

20

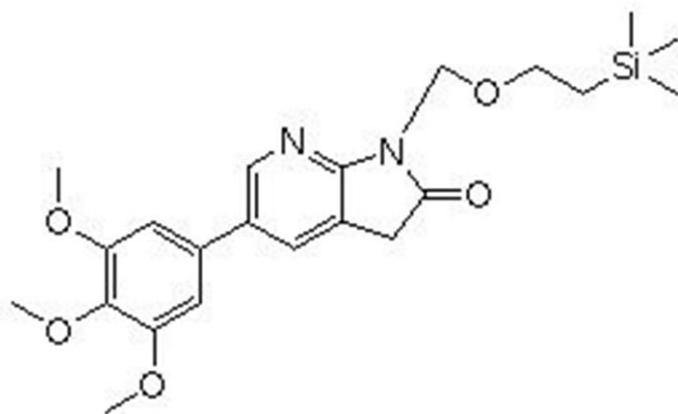
【0476】

5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)-メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2(3H)-オン(化合物BN)の調製

【0477】

【化81】

30



40

【0478】

CH<sub>3</sub>CN (5 mL) 中、5-ブromo-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2(3H)-オン(0.85 g、2.5 mmol)の溶液に、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(525 mg、2.5 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-二塩化パラジウム(II)(250 mg、0.35 mmol)、および1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL)を添加した。得られた混合物をArで10分間脱気し、その後、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間に分配させ、有機層を分離し、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を、3:1のEtOAc:ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題

50

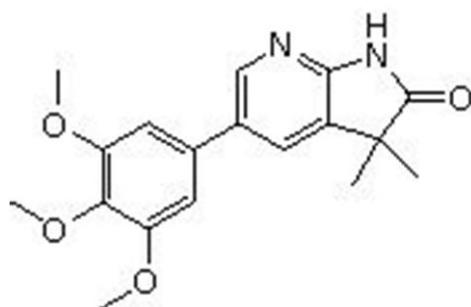
化合物 (640 mg、60%) を得た。HPLC 保持時間: 2.51 分、MS ESI (m/z): 431.4 (M+1)<sup>+</sup>、計算値 430。

【0479】

3,3-ジメチル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2(3H)-オン(化合物BO)の調製

【0480】

【化82】



10

【0481】

DMF (2 mL) 中、5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)-メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2(3H)-オン (43 mg、0.10 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.17 g、0.50 mmol) およびヨウ化メチル (19 μL、0.30 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で48時間攪拌し、その後、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間に分配させた。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を、6N HCl (10 mL) およびMeOH (5 mL) 中に溶解し、得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その後、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間に分配させた。有機層を真空内で濃縮し、残渣をEtOH (2 mL) 中に溶解した。次いで、酢酸カリウム (100 mg) を添加し、反応物を2時間攪拌した。得られた溶液を、分取HPLCによって精製し、表題化合物 (24 mg、73%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 9.72 (s, 1H)、8.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、6.71 (s, 2H)、3.95 (s, 6H)、3.90 (s, 3H)、1.49 (s, 6H)。HPLC 保持時間: 1.80 分、MS ESI (m/z): 329.4 (M+1)<sup>+</sup>、計算値 328。

20

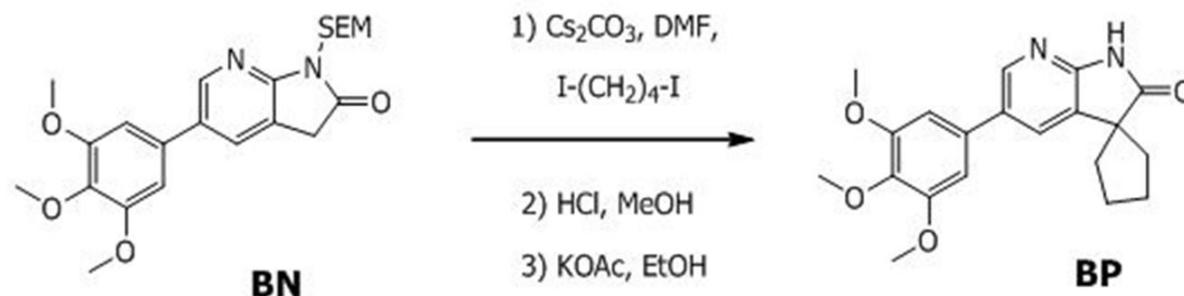
30

【0482】

実施例 121

【0483】

【化83】



40

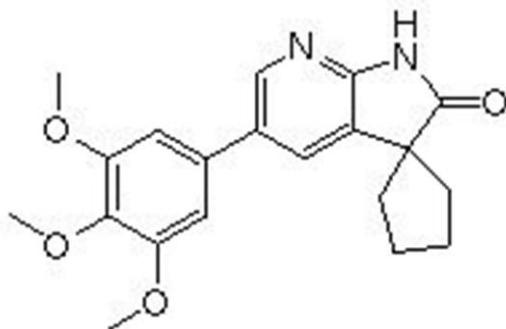
【0484】

5'-(3,4,5-トリメトキシフェニル)スピロ[シクロペンタン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-2'(1'H)-オン(化合物BP)の調製

【0485】

50

## 【化 8 4】



10

## 【0 4 8 6】

DMF (2 mL) 中、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ) - メチル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 2 (3H) - オン (化合物 BN、43 mg、0.10 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.17 g、0.50 mmol) および 1, 4 - ジヨードブタン (13  $\mu$ L、0.10 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌し、その後、EtOAc と H<sub>2</sub>O との間に分配させた。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を、6N HCl (10 mL) および MeOH (5 mL) 中に溶解し、得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その後、EtOAc と H<sub>2</sub>O との間に分配させた。有機層を真空内で濃縮し、残渣を EtOH (2 mL) 中に溶解した。次いで、酢酸カリウム (100 mg) を添加し、反応物を 2 時間攪拌した。得られた溶液を、分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (18 mg、51%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、300 MHz) : 9.53 (s、1H)、8.32 (d、J = 2.1 Hz、1H)、7.56 (s、1H)、6.69 (s、2H)、3.95 (s、6H)、3.90 (s、3H)、2.28 (m、2H)、2.24 (m、2H)、1.97 (m、4H)。HPLC 保持時間 : 2.00 分、MS ESI (m/z) : 355.4 (M + 1)<sup>+</sup>、計算値 354。

20

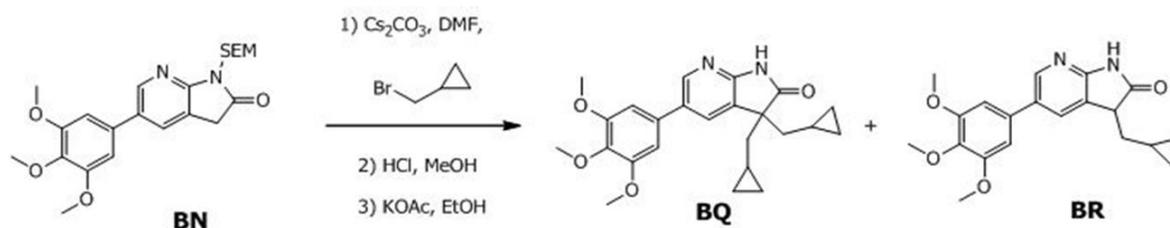
## 【0 4 8 7】

実施例 1 2 2 および 1 2 3

## 【0 4 8 8】

30

## 【化 8 5】



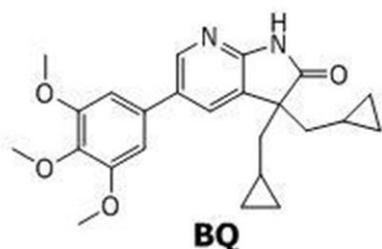
## 【0 4 8 9】

3, 3 - ビス(シクロプロピルメチル) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 2 (3H) - オン (実施例 2 2、化合物 BQ) および 3 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 2 (3H) - オン (実施例 2 3、化合物 BR) の調製

40

## 【0 4 9 0】

## 【化 8 6】



## 【 0 4 9 1】

DMF (2 mL) 中、5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) - メチル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ( 43 mg、0.10 mmol ) の溶液に、炭酸セシウム ( 0.17 g、0.50 mmol )、( プロモメチル ) サイクロプロペン ( 10  $\mu$ L、0.10 mmol )、およびヨウ化カリウム ( 83 mg、0.50 mmol ) を添加した。得られた溶液を室温で4時間攪拌し、その後、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間に分配させた。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を、6N HCl ( 10 mL ) およびMeOH ( 5 mL ) 中に溶解し、得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その後、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間に分配させた。有機層を真空内で濃縮し、残渣をEtOH ( 2 mL ) 中に溶解した。次いで、酢酸カリウム ( 100 mg ) を添加し、反応物を2時間攪拌した。得られた溶液を、分取HPLCによって精製し、化合物Q ( 11.4 mg ) および化合物R ( 4.1 mg ) を得た。化合物BQ: <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>、300 MHz ) : 8.37 ( d、J = 2.1 Hz、1H )、7.71 ( s、1H )、6.72 ( s、2H )、3.96 ( s、6H )、3.91 ( s、3H )、2.04 ( m、2H )、1.69 ( m、2H )、1.26 ( m、2H )、0.88 ( m、2H )、0.40 ( m、2H )、0.29 ( m、2H )、-0.07 ( m、2H )。HPLC保持時間: 2.49分、MS ESI ( m/z ) : 409.4 ( M+1 )<sup>+</sup>、計算値408。化合物BR: <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>、300 MHz ) : 8.31 ( s、1H )、7.92 ( s、1H )、6.69 ( s、2H )、3.95 ( s、6H )、3.91 ( s、3H )、3.50 ( m、1H )、2.18 ( m、1H )、1.78 ( m、1H )、1.26 ( m、1H )、0.83 ( m、2H )、0.25 ( m、2H )。HPLC保持時間: 2.32分、MS ESI ( m/z ) : 355.0 ( M+1 )<sup>+</sup>、計算値354。

10

20

30

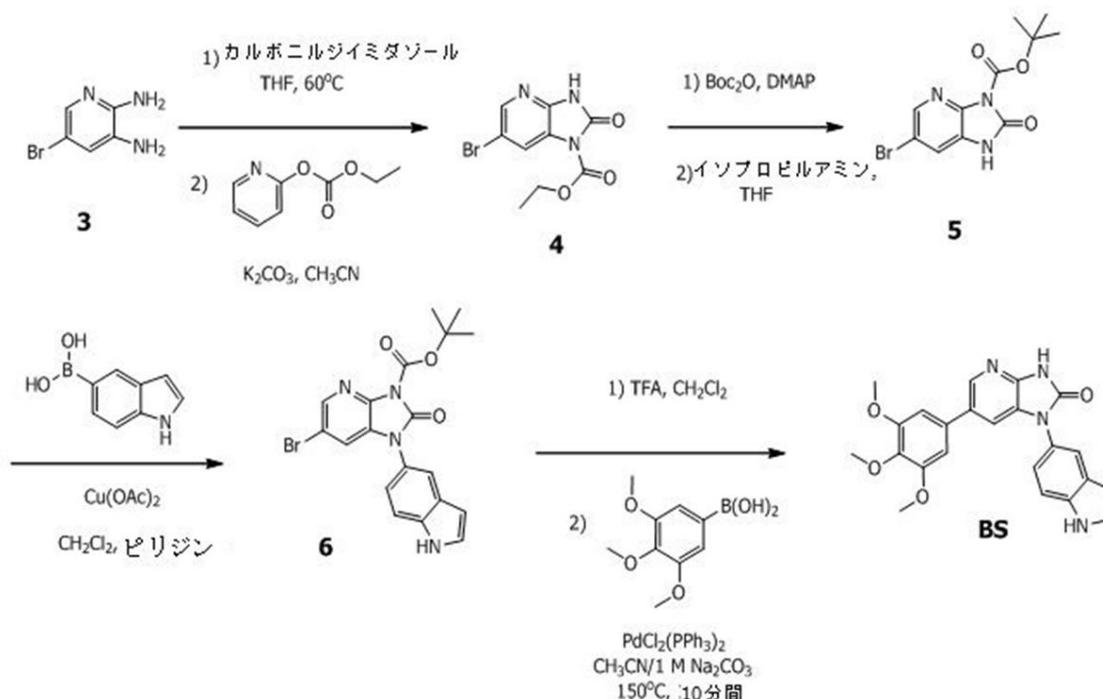
## 【 0 4 9 2】

実施例 124

スキーム 9

## 【 0 4 9 3】

## 【化 8 7】



10

20

## 【 0 4 9 4 】

1 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 6 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ( 化合物 B S ) の調製

## 【 0 4 9 5 】

THF中の60 でのカルボニルジイミダゾールでの処置を介して、市販の5 - プロモピリジン - 2 , 3 - ジアミン3を6 - プロモ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンに変換し、次いで、J . Org . Chem . , 1995 , 1565 - 1582に記載のものと同様の方法で、モノエトキシカルボニル誘導体4として保護した。中間体4をNOE分析に供し、7位の水素とカルバミン酸エチル基との間の相互作用は明白であり、上で示した構造を支持する。tert - ブチルカルボキシレート基での3位の

アミンの保護、およびイソプロピルアミンを使用してのエチルカルボキシレート基の脱保護に次いで、DCM / ピリジンの混合物中の酢酸銅を使用して、中間体6をインドール - 5 - ボロン酸に結合し、その後、TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を使用して脱保護した。マイクロ波反応バイアル内で、CH<sub>3</sub>CN ( 1 mL ) 中、得られた6 - プロモ - 1 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンに、3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルボロン酸 ( 30 mg , 0 . 14 mmol )、ビス ( トリフェニルホスフィン ) - 二塩化パラジウム ( II ) ( 7 . 0 mg , 0 . 010 mmol )、および1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 mL ) を添加した。得られた混合物をArで10分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer内で、150 度で10分間加熱した。得られた混合物を、EtOAcと1 M NaOHとの間に分配

させた。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、剥がして残渣を得、分取HPLCによって精製して、1 . 8 mgの表題化合物を得た。HPLC保持時間：2 . 36分、MS ESI ( m / z ) : 417 . 4 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値416。

30

40

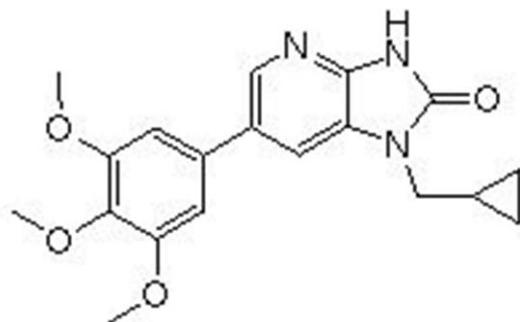
## 【 0 4 9 6 】

## 実施例 1 2 5

1 - ( シクロプロピルメチル ) - 6 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【 0 4 9 7 】

## 【化 8 8】



10

## 【 0 4 9 8】

実施例 1 2 4 からの中問体 5 を、アセトン中の  $K_2CO_3$  を使用して (ブROMOMETHYL) サイクロプロペインでアルキル化し、その後、TFA /  $CH_2Cl_2$  を使用して脱保護した。マイクロ波反応バイアル内で、 $CH_3CN$  (1 mL) 中、得られた 6 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンに、3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルボロン酸 ( 30 mg , 0 . 1 4 mmol )、ビス (トリフェニルホスフィン) - 二塩化パラジウム ( I I ) ( 7 . 0 mg , 0 . 0 1 0 mmol )、および 1 M  $Na_2CO_3$  ( 1 mL ) を添加した。得られた混合物を Ar で 1 0 分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer 内で

150 で 1 0 分間加熱した。得られた混合物を、EtOAc と 1 M NaOH との間に分配させた。有機層を分離し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、剥がして残渣を得、分取 HPLC によって精製して、3 . 7 mg の表題化合物を得た。HPLC 保持時間 : 1 . 9 0 分、MS ESI ( m / z ) : 3 5 6 . 2 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値 3 5 5 .

20

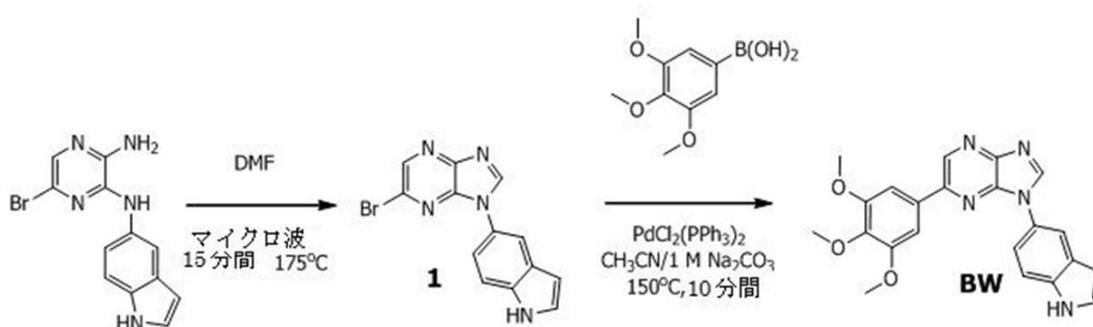
## 【 0 4 9 9】

実施例 1 2 6

スキーム 1 0

## 【 0 5 0 0】

## 【化 8 9】



30

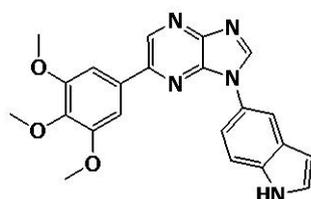
## 【 0 5 0 1】

1 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 6 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン ( 化合物 BW ) の調製

40

## 【 0 5 0 2】

## 【化 9 0】



50

## 【0503】

Pteridines, 2002, Vol. 13, 65-72に記載の方法に従って、中間体BBをPersonal Chemistry Optimizer内で、無水DMF中、175で15分間加熱した。マイクロ波反応バイアル内で、CH<sub>3</sub>CN(1 mL)中、得られた6-プロモ-1-(1H-インドール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン1に、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(30 mg、0.14 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-二塩化パラジウム(II)(7.0 mg、0.010 mmol)、および1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1 mL)を添加した。得られた混合物をArで10分間脱気し、その後、Personal Chemistry Optimizer内で、150で10分間加熱した。得られた混合物を、EtOAcと1 M NaOHとの間に分配させた。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、剥がして残渣を得、分取HPLCによって精製して、4.7 mgの表題化合物を得た。HPLC保持時間：2.43分、MS ESI(m/z)：402.8(M+1)<sup>+</sup>、計算値401。

10

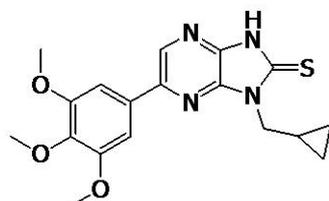
## 【0504】

## 実施例127

1-(シクロプロピルメチル)-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2(3H)-チオン(化合物BX)の調製

## 【0505】

## 【化91】



20

## 【0506】

化合物BXを、還流トルエン中で、実施例78をLawesson試薬で反応させることによって調製した。得られた混合物を、EtOAcと1 M NaHCO<sub>3</sub>との間に分配させた。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、剥がして残渣を得、分取HPLCによって精製して、2.0 mgの表題化合物を得た。HPLC保持時間：2.29分、MS ESI(m/z)：373.2(M+1)<sup>+</sup>、計算値372。

30

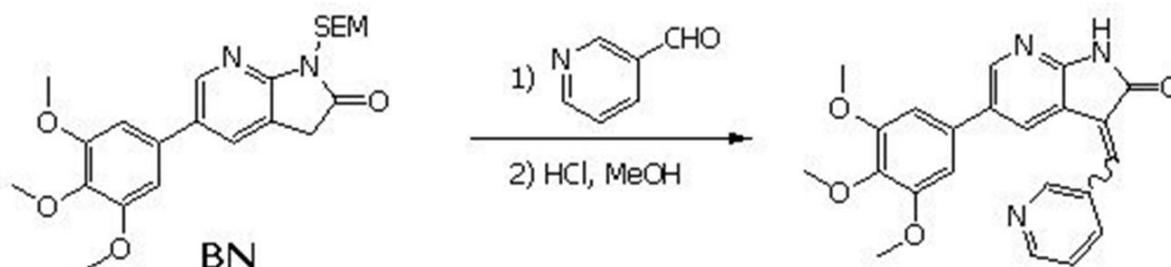
## 【0507】

## 実施例128

## スキーム11

## 【0508】

## 【化92】



40

## 【0509】

3-ピリジン-3-イルメチレン-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オンの調製

## 【0510】

トルエン(2 mL)中、5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1-(2-ト

50

リメチルシラニル - エトキシメチル) - 1, 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 - オン ( 157 mg, 0.365 mmol ) の溶液に、トリエチルアミン ( 56  $\mu$  L, 0.365 mmol )、分子篩 4 ( 100 mg )、および 3 - ピリジンカルボキサリデヒド ( 38  $\mu$  L, 0.401 mmol ) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その後、濾過し、DCMとH<sub>2</sub>Oとの間に分配させた。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空内で濃縮した。残渣を、40 ~ 70 %のEtOAc : ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、シスおよびトランス異性体の混合物 ( 101 mg, 53 % ) として、SEM保護前駆体を得た。本物質の41 mg ( 0.079 mmol ) をMeOH ( 1.5 mL ) 中に溶解し、6N HCl ( 3 mL ) を添加し、混合物を45 °Cで3時間攪拌した。反応を1N NaOH ( 15 mL ) で急冷し、飽和NaHCO<sub>3</sub>の添加で中和し、DCMで抽出した。0 ~ 5 %のMeOH : DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで、シス/トランス混合物として表題化合物 ( 22 mg, 72 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz ) : 9.15 ( d, J = 4.8 Hz, 1H )、9.11 ( bs, 1H )、9.02 ( d, J = 1.2 Hz, 1H )、8.98 ( d, J = 1.1, 1H )、8.69 ( dd, J = 0.9, 2.9 Hz, 1H )、8.66 ( dd, J = 0.9, 2.8 Hz, 1H )、8.39 ( d, J = 1.2 Hz, 1H )、8.37 ( d, J = 1.2 Hz, 1H )、7.95 ( m, 1H )、7.93 ( s, 1H )、7.87 ( d, J = 1.1 Hz, 1H )、7.44 ( m, 1H )、6.75 ( s, 2H )、6.59 ( s, 2H )、3.97 ( s, 6H )、3.91 ( s, 3H )、3.90 ( s, 6H )、3.86 ( s, 3H )。

10

20

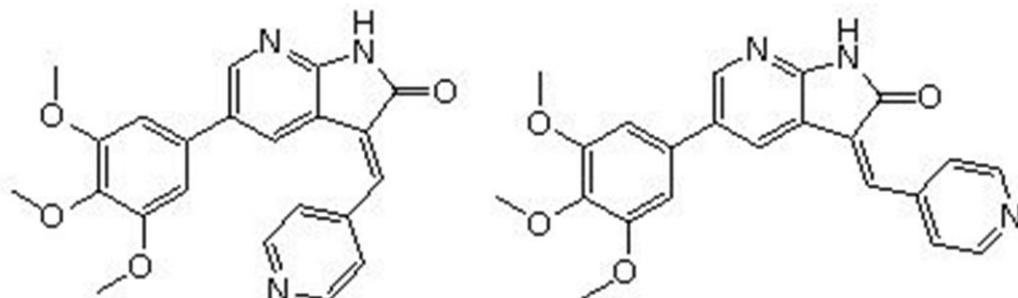
【 0511】

実施例 129

( E ) - および ( Z ) - 3 - ピリジン - 4 - イルメチレン - 5 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1, 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 - オンの調製

【 0512】

【 化 93】



30

【 0513】

( E ) - および ( Z ) - 3 - ピリジン - 4 - イルメチレン - 5 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1, 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 -オンは、化合物 BN との反応において、4 - ピリジンカルボキサリデヒドに代えて 3 - ピリジンカルボキサリデヒドを使用して、実施例 128 に記載したのと同様の方法で調製した。異性体を、0 ~ 5 %のMeOH : DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーを使用して分離した。立体化学の割り当ては、暫定的に<sup>1</sup>H NMRスペクトルに基づく。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz ) : E - 異性体 : 8.91 ( s, 1H )、8.76 ( d, ( J = 3.6 Hz, 1H )、8.39 ( d, J = 1.2 Hz, 1H )、8.02 ( d, J = 3.7 Hz, 1H )、7.91 ( d, J = 1.2 Hz, 1H )、7.52 ( s, 1H )、6.74 ( s, 2H )、3.96 ( s, 6H )、3.91 ( s, 3H )。Z - 異性体 : 9.01 ( s, 1H )、8.78 ( d, ( J = 3.5 Hz, 1H )、8.38 ( d, J = 1.2 Hz, 1H )、7.87 ( s, 1H )、7.81 ( d, J = 1.2 Hz, 1H )、7.52 ( d, J = 6.1 Hz, 1H )、6.56 ( s, 2H )、3.89 ( s, 6H )、3.88 ( s, 3H )

40

50

)。

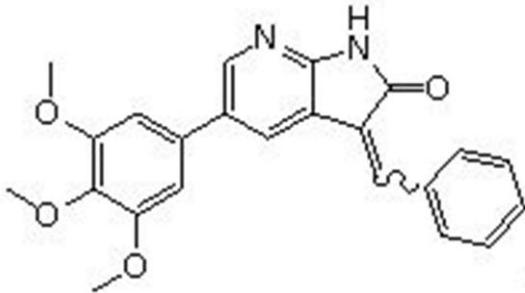
【0514】

実施例130

3 - ベンジリデン - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 3 - ジヒドロ -  
ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オンの調製

【0515】

【化94】



10

【0516】

3 - ベンジリデン - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 3 - ジヒドロ -  
ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オンは、化合物 B N との反応において、ベンズアル  
デヒドに代えて3 - ピリジンカルボキサリドを使用して、実施例 1 2 8 で説明した  
のと同様の方法で調製した。1 5 m g ( 3 3 % ) の表題化合物を得た。

20

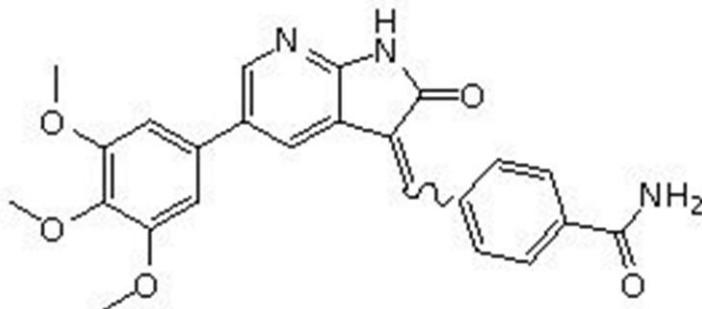
【0517】

実施例131

4 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ -  
ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イリデンメチル ] - ベンズアミドの調製

【0518】

【化95】



30

【0519】

4 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ -  
ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イリデンメチル ] - ベンズアミジン は、化合物 B  
N との反応において、4 - ホルミルベンズアミドに代えて3 - ピリジンカルボキサリド  
を使用して、実施例 1 2 8 で説明したのと同様の方法で調製した。2 5 m g ( 5 0 % )  
の表題化合物を得た。

40

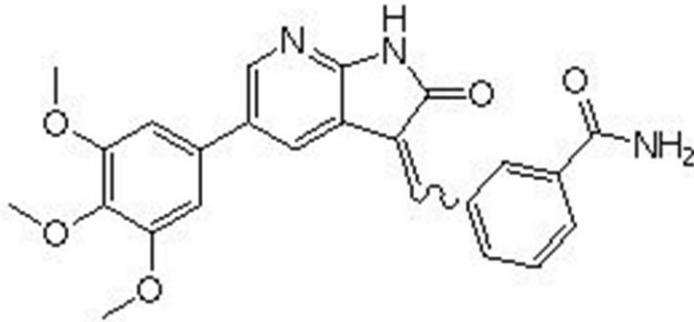
【0520】

実施例132

3 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ -  
ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イリデンメチル ] - ベンズアミドの調製

【0521】

## 【化96】



10

## 【0522】

3 - [ 2 - オキシ - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イリデンメチル ] - ベンズアミジンは、化合物 B N との反応において、3 - ホルミルベンズアミドに代えて 3 - ピリジンカルボキサリドを使用して、実施例 1 2 8 で説明したのと同様の方法で調製した。2 6 m g ( 5 2 % ) の表題化合物を得た。

## 【0523】

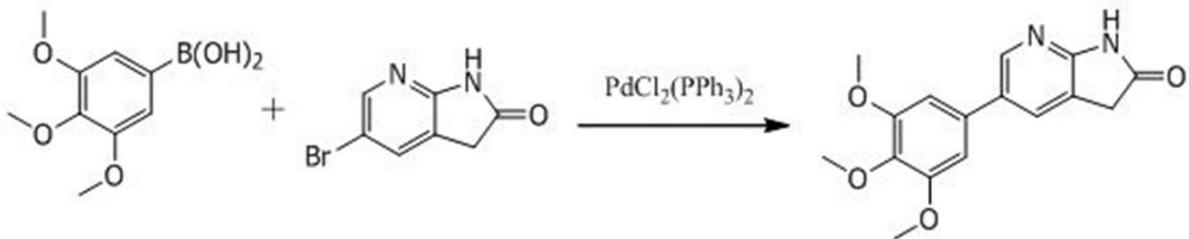
実施例 1 3 3

スキーム 1 2

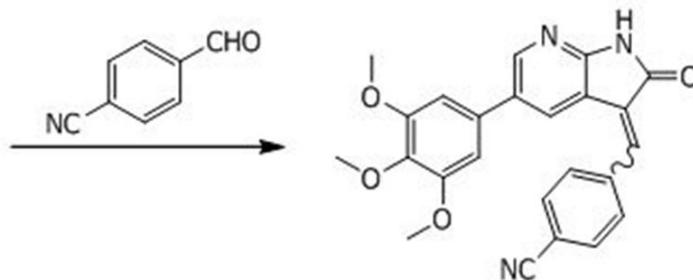
## 【0524】

## 【化97】

20



30



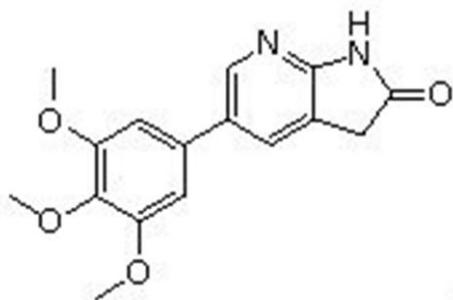
## 【0525】

5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オン ( 中間体 B Y ) の調製

40

## 【0526】

## 【化98】



10

## 【0527】

CH<sub>3</sub>CN (5 mL) および 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL) 中、5 - ブロモ - 1, 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 - オン ( 200 mg、0.939 mmol )、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルボロン酸 ( 239 mg、1.127 mmol )、およびジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 33 mg、0.047 mmol ) の混合物を、マイクロ波反応器内で、150 で 10 分間加熱した。反応混合物を濾過し、蒸発させ、水と DCM との間に分配させ、0 ~ 10 % の MeOH : DCM のシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、85 mg ( 30 % ) の化合物 # を得た。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> / DMSO - d<sub>6</sub>、300 MHz ) : 10.19 ( bs、1H )、8.18 ( d、J = 1.1 Hz、1H )、7.54 ( s、1H )、6.57 ( s、2H )、3.80 ( s、6H )、3.75 ( s、3H )、3.47 ( s、2H )。

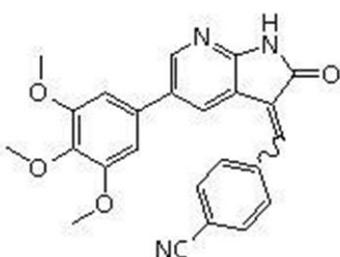
20

## 【0528】

4 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1, 2 - ジヒドロ - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イリデンメチル ] - ベンゾニトリルの調製

## 【0529】

## 【化99】



30

## 【0530】

トルエン ( 2 mL ) 中、5 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1, 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 - オン ( 中間体 BY、42 mg、0.14 mmol )、4 - シアノベンズアルデヒド ( 22 mg、0.168 mmol )、トリエチルアミン ( 22 μL、0.168 mmol )、および分子篩 4 ( 100 mg ) の混合物を、80 で 1 日間反応させた。混合物を、DCM と水との間に分配させ、水相を DCM で抽出し、結合有機相を乾燥させ、蒸発させて、シリカゲルクロマトグラフィー ( 0 ~ 5 % の MeOH : DCM ) で精製し、( E ) および ( Z ) 異性体の混合物として、31 mg ( 54 % ) の表題化合物を得た。

40

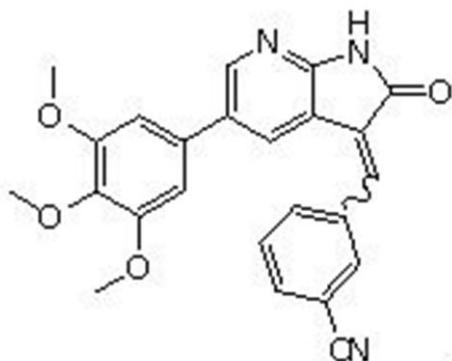
## 【0531】

## 実施例 134

3 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1, 2 - ジヒドロ - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - イリデンメチル ] - ベンゾニトリルの調製

## 【0532】

## 【化100】



10

## 【0533】

3-[2-オキソ-5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1,2-ジヒドロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルデンメチル]-ベンゾニトリルは、中間体BYとの反応において、3-シアノベンズアルデヒドに代えて4-シアノベンズアルデヒドを使用して、実施例133で説明したのと同様の方法で調製した。シスおよびトランス異性体の混合物として、36mg(62%)の表題化合物を得た。

## 【0534】

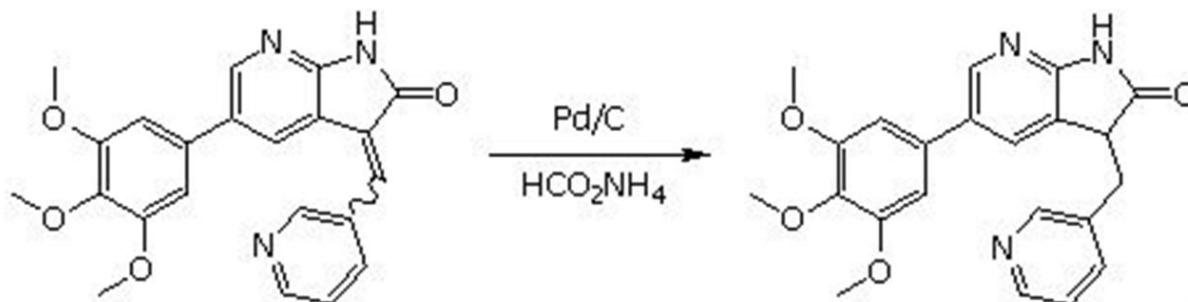
実施例135

20

スキーム13

## 【0535】

## 【化101】



30

## 【0536】

3-ピリジン-3-イルメチル-5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オンの調製

## 【0537】

MeOH(4mL)中、3-ピリジン-4-イルメチレン-5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン(50mg、0.128mmol)の溶液に、ギ酸アンモニウム(245mg、3.85mmol)およびPd/C(10%、30mg)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、その後、濾過し、蒸発させ、水とDCMとの間に分配させた。シリカゲルクロマトグラフィーを0~10%のMeOH:DCMで溶出した後、表題化合物(33mg、66%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>、300MHz): 10.05(s、1H)、8.60(d、J=2.6Hz、1H)、8.45(d、J=1.1Hz、1H)、8.38(d、J=1.2Hz、1H)、7.62(d、J=4.7Hz、1H)、7.35(dd、J=2.9、4.7Hz、1H)、6.53(d、J=1.2Hz、1H)、6.38(s、1H)、3.95(m、1H)、3.90(m、1H)、3.85(s、6H)、3.84(s、3H)、3.84(m、1H)。

40

## 【0538】

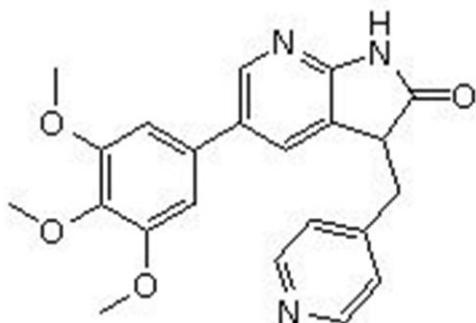
実施例136

50

3 - ピリジン - 4 - イルメチル - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オンの調製

【 0 5 3 9 】

【 化 1 0 2 】



10

【 0 5 4 0 】

実施例 1 3 5 で説明したのと同様の方法で、3 - ピリジン - 4 - イルメチル - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オンを調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを 0 ~ 8 % の MeOH : DCM で溶出した後、表題化合物 ( 1 4 m g , 6 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 3 0 0 M H z ) : 9 . 5 2 ( b s , 1 H ) , 8 . 5 4 ( d , J = 3 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 3 2 ( d , J = 1 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d , J = 3 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 1 2 ( m , 1 H ) , 6 . 5 4 ( s , 1 H ) , 3 . 9 1 ( s , 6 H ) , 3 . 8 9 ( m , 1 H ) , 3 . 8 8 ( s , 3 H ) , 3 . 5 4 ( d d , J = 3 . 1 , 8 . 3 H z , 1 H ) , 3 . 0 3 ( d d , J = 5 . 6 , 8 . 3 H z , 1 H ) 。

20

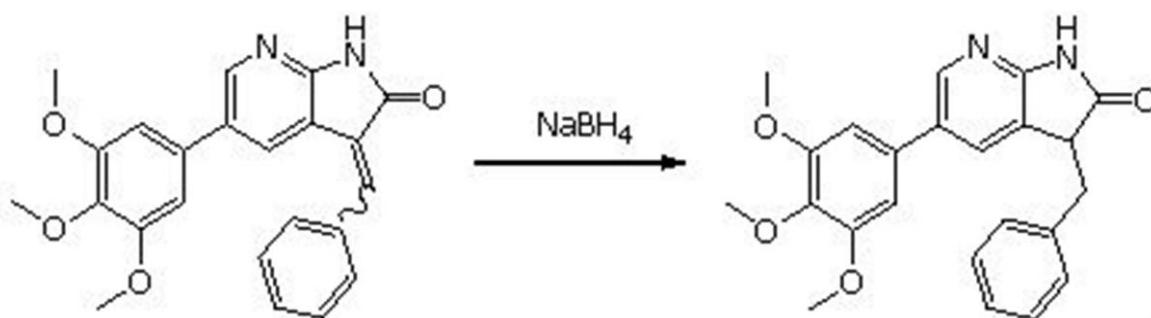
【 0 5 4 1 】

実施例 1 3 7

スキーム 1 4

【 0 5 4 2 】

【 化 1 0 3 】



30

【 0 5 4 3 】

3 - ベンジル - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オンの調製

40

【 0 5 4 4 】

MeOH ( 2 m L ) , THF ( 1 m L ) , および水 ( 0 . 3 m L ) の混合物中、3 - ベンジリデン - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オン ( 4 1 m g , 0 . 1 0 6 m m o l ) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム ( 4 0 m g , 1 . 0 6 m m o l ) を添加した。反応物を室温で 1 0 分間攪拌し、その後、1 N HCl の添加で急冷し、水と DCM との間に分配させた。残渣を分取 HPLC で精製し、表題化合物 ( 5 . 2 m g , 1 3 % ) を得た。

【 0 5 4 5 】

実施例 1 3 8

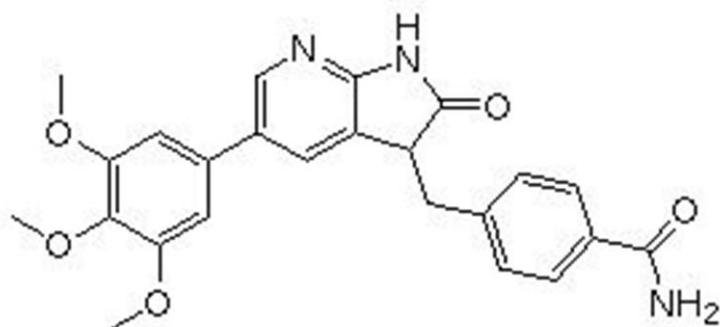
4 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ -

50

## 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - ベンズアミドの調製

【 0 5 4 6 】

【 化 1 0 4 】



10

【 0 5 4 7 】

実施例 1 3 7 に記載したのと同様の方法で、4 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イルメチル ] - ベンズアミドを、4 - [ 2 - オキソ - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イリデンメチル ] - ベンズアミジンから調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを 0 ~ 1 0 % の Me O H : D C M 表題化合物 ( 1 2 m g , 5 4 % ) で溶出した後、表題化合物 ( 1 2 m g , 5 4 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d 6 , 3 0 0 M H z ) : 1 1 . 0 6 ( s , 1 H ) , 8 . 3 4 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( s , 1 H ) , 7 . 7 5 ( d , J = 5 . 0 H z , 2 H ) , 7 . 4 1 ( d , J = 0 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 3 0 ( s , 1 H ) , 7 . 2 8 ( d , J = 5 . 0 H z , 2 H ) , 6 . 7 4 ( s , 2 H ) , 4 . 0 3 ( m , 1 H ) , 3 . 8 2 ( s , 6 H ) , 3 . 6 7 ( s , 3 H ) , 3 . 4 4 ( d d , J = 3 . 4 , 8 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 1 1 ( d d , J = 4 . 6 , 8 . 2 H z , 1 H ) 。

20

【 0 5 4 8 】

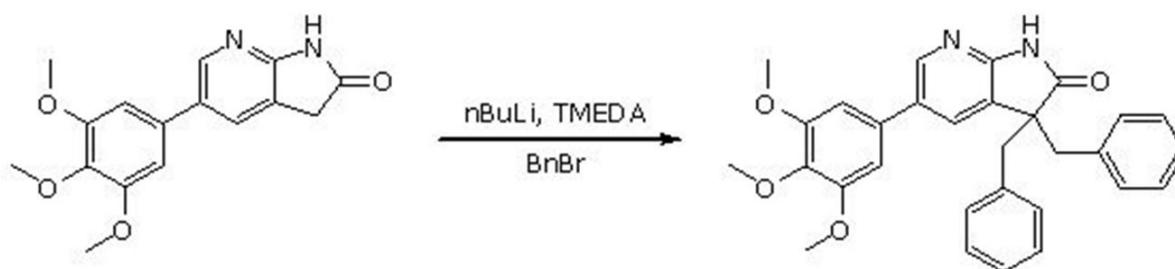
実施例 1 3 9

3 , 3 - ジベンジル - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オンの調製

30

【 0 5 4 9 】

【 化 1 0 5 】



40

【 0 5 5 0 】

無水 T H F ( 4 m L ) 中、5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 2 - オン ( 9 5 m g , 0 . 3 1 6 m m o l ) および T M E D A ( 9 6 μ L , 0 . 6 2 3 m m o l ) を溶解し、- 7 8 に冷却した。n - B u L i ( ヘキサン中 1 . 6 M , 4 1 5 μ L , 0 . 6 6 4 m m o l ) を滴下添加した。添加完了後、- 7 8 で 1 時間攪拌し続けた。無水 T H F 中、1 0 % の溶液として、臭化ベンジル ( 4 1 . 3 μ L , 0 . 3 4 8 m m o l ) を滴加した。添加完了後、一晩攪拌しながら反応物を室温まで温めた。反応物を Me O H の添加で急冷し、蒸発させ、水と D C M との間に分配させた。シリカゲルクロマトグラフィーを 0 ~ 5 0 % の E t O A c : ヘキサンで溶出し、表題化合物 ( 4 7 m g , 3 8 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( C D C l 3 , 3 0 0

50

MHz) : 8.83 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (m, 6H), 6.99 (m, 4H), 6.61 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H)。

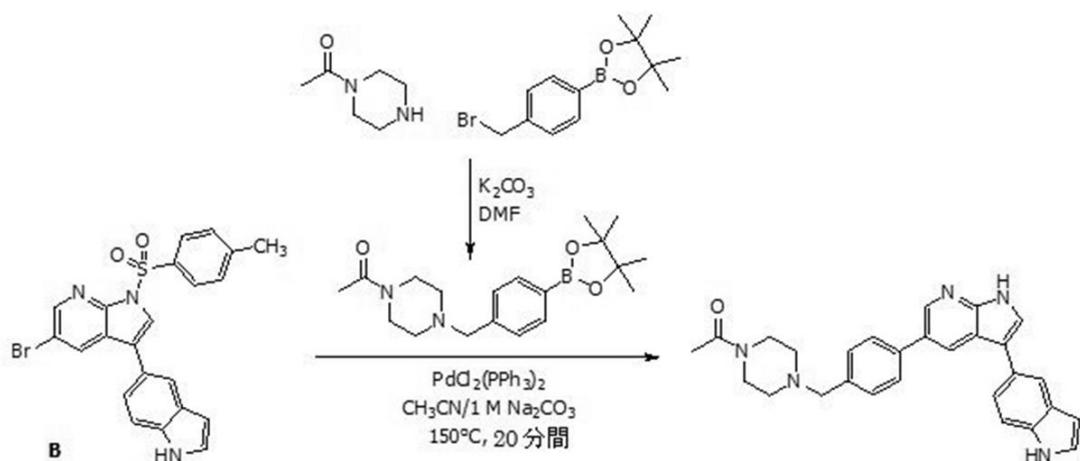
【0551】

実施例140

1 - (4 - {4 - [3 - (1H - インドール - 5 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル] - ベンジル} - ピペラジン - 1 - イル) - エタノンの調製

【0552】

【化106】



【0553】

2 - (4 - ブロモメチル - フェニル) - 4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン (100 mg, 0.337 mmol)、N - アセチルピペラジン (47 mg, 0.337 mmol)、および  $K_2CO_3$  (93 mg, 0.675 mmol) を、DMF (2.5 mL) 中で混合し、室温で一晩撹拌した。反応物を水の添加で急冷し、DCMで抽出し、乾燥させた。残渣を  $CH_3CN$  (2 mL) に溶解し、中間体 B (120 mg, 0.275 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (10 mg, 0.013 mmol) を添加し、反応物をマイクロ波反応器内で、150 で20分間加熱した。混合物を、水とDCMとの間に分配させ、有機相を乾燥させ、蒸発させて、0 ~ 5%のMeOH : DCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。53 mg (46%) の表題化合物を得た。MS ESI (m/z) : 450.4 (M+1)<sup>+</sup>、計算値449。

30

【0554】

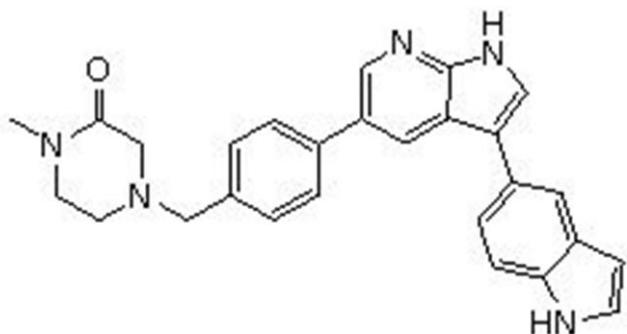
実施例141

4 - {4 - [3 - (1H - インドール - 5 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル] - ベンジル} - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - オンの調製

【0555】

40

## 【化107】



10

## 【0556】

4 - { 4 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンジル } - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - オンは、1 - メチル - ピペラジン - 2 - オンに代えて N - アセチルピペラジンを使用して、実施例 140 で説明したのと同様の方法で調製した。0 ~ 10 % の MeOH : DCM でシリカゲルクロマトグラフィー溶出した後、表題化合物 ( 14 mg、28 % ) を得た。MS ESI ( m / z ) : 435 . 9 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値 435。

## 【0557】

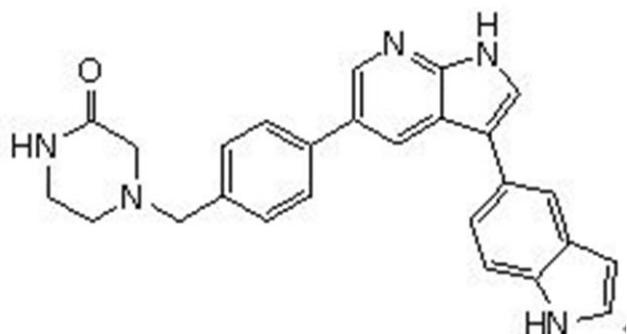
実施例 142

4 - { 4 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンジル } - ピペラジン - 2 - オンの調製

20

## 【0558】

## 【化108】



30

## 【0559】

4 - { 4 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンジル } - ピペラジン - 2 -オンは、ピペラジン - 2 - オンに代えて N - アセチルピペラジンを使用して、実施例 140 で説明したのと同様の方法で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを 0 ~ 10 % の MeOH : DCM で溶出した後、表題化合物 ( 22 mg、45 % ) を得た。MS ESI ( m / z ) : 422 . 2 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値 421。

40

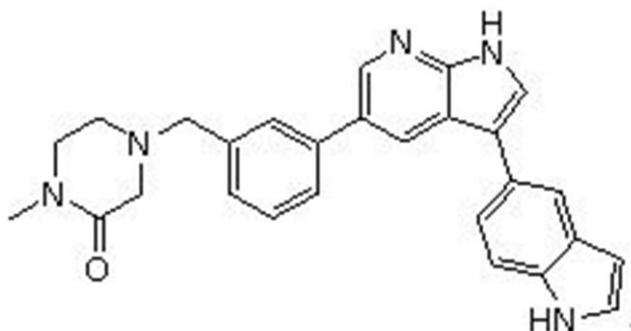
## 【0560】

実施例 143

4 - { 3 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンジル } - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - オンの調製

## 【0561】

## 【化109】



10

## 【0562】

4 - { 3 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンジル } - 1 - メチル - ピペラジン - 2 - オンは、1 - メチル - ピペラジン - 2 - オンに代えて N - アセチルピペラジンを使用し、3 - (プロモメチル)フェニルボロン酸に代えて 2 - ( 4 - プロモメチル - フェニル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロランを使用して、実施例 1 4 0 で説明したのと同様の方法で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを 0 ~ 1 0 % の Me OH : D C M で溶出した後、表題化合物 ( 2 2 m g 、 4 5 % ) を得た。MS E S I ( m / z ) : 4 3 6 . 4 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値 4 3 5。

20

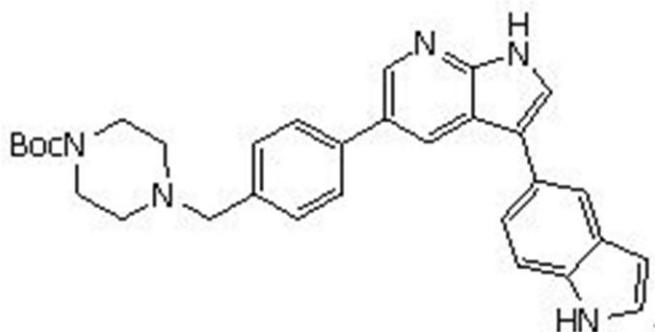
## 【0563】

実施例 1 4 4

4 - { 4 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンジル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製

## 【0564】

## 【化110】



30

## 【0565】

4 - { 4 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンジル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルは、N - Boc - ピペラジンに代えて N - アセチルピペラジンを使用して、実施例 1 4 0 で説明したのと同様の方法で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを 0 ~ 3 % の Me OH : D C M で溶出した後、表題化合物 ( 2 0 m g 、 3 3 % ) を得た。MS E S I ( m / z ) : 5 0 8 . 2 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値 5 0 7。

40

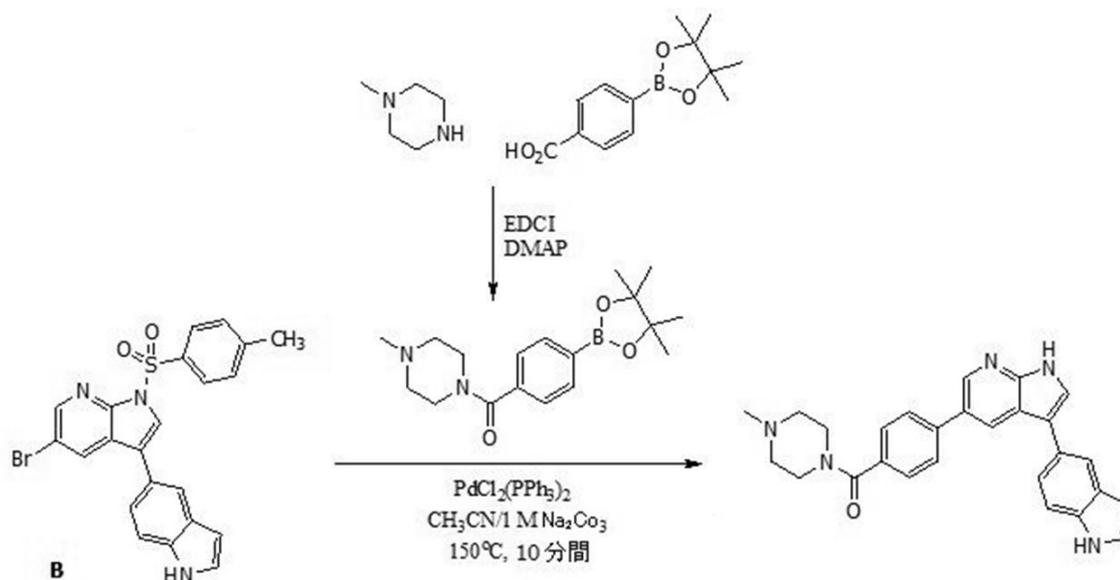
## 【0566】

実施例 1 4 5

スキーム 1 5

## 【0567】

## 【化111】



## 【0568】

{ 4 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - フェニル } - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - メタノンの調製

20

## 【0569】

CH<sub>3</sub>CN中で、4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 安息香酸 ( 100 mg、0.403 mmol )、EDCI ( 97 mg、0.504 mmol )、およびDMAP ( 触媒量 ) を混合して、10分間攪拌し、N - メチルピペラジン ( 54 μL、0.484 mmol ) で処置した。混合物を室温で一晩攪拌した。650 μLの一定分量を取り出し、中間体B ( 50 mg、0.107 mmol ) およびジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 10 mg、0.013 mmol ) と混合し、マイクロ波反応器内で、150 で20分間加熱した。混合物を、水とDCMとの間に分配させ、有機相を乾燥させ、蒸発させて、0 ~ 6 % のMeOH : DCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。13 mg ( 28 % ) の表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub>、300 MHz ) : 11.88 ( d、J = 1.5 Hz、1 H )、11.08 ( s、1 H )、8.57 ( d、J = 2.1 Hz、1 H )、8.45 ( d、J = 1.8 Hz、1 H )、7.90 ( s、1 H )、7.82 ( d、J = 8.4 Hz、1 H )、7.77 ( d、J = 2.4 Hz、1 H )、7.47 ( m、4 H )、7.34 ( t、J = 2.6 Hz、1 H )、6.47 ( t、J = 2.4 Hz、1 H )、3.58 ( bs、4 H )、2.3 ( bs、4 H )、2.18 ( s、3 H )。

30

## 【0570】

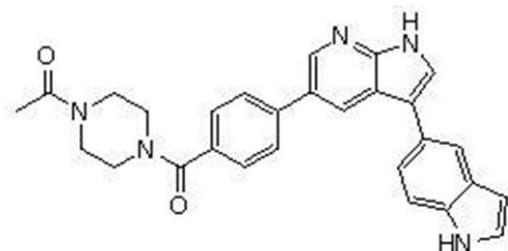
実施例146

1 - ( 4 - { 4 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンゾイル } - ピペラジン - 1 - イル ) - エタノンの調製

40

## 【0571】

## 【化112】



## 【0572】

50

1 - ( 4 - { 4 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンゾイル } - ピペラジン - 1 - イル ) - エタノンは、N - アセチルピペラジンに代えてN - メチルピペラジンを使用して、実施例 1 4 4 に記載したのと同様の方法で合成した。シリカゲルクロマトグラフィーを 0 ~ 5 % の MeOH : DCM で溶出した後、表題化合物 ( 1 3 m g 、 2 6 % ) を得た。MS ESI ( m / z ) : 4 6 4 . 2 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値 4 6 3。

【 0 5 7 3 】

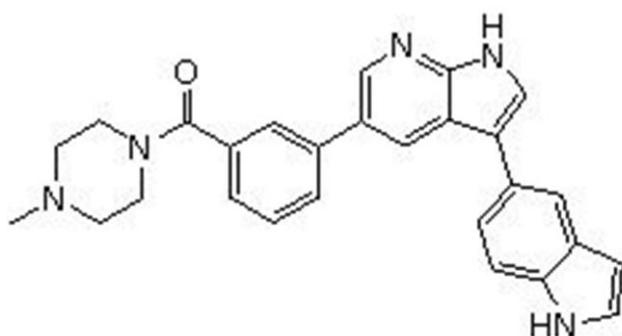
実施例 1 4 7

{ 3 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - フェニル } - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - メタノンの調製

10

【 0 5 7 4 】

【 化 1 1 3 】



20

【 0 5 7 5 】

{ 3 - [ 3 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - フェニル } - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - メタノンは、3 - カルボキシフェニルボロン酸に代えて4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 安息香酸を使用して、実施例 1 4 4 に記載したのと同様の方法で合成した。シリカゲルクロマトグラフィーを 5 ~ 1 0 % の MeOH : DCM で溶出した後、表題化合物 ( 2 3 m g 、 4 9 % ) を得た。MS ESI ( m / z ) : 4 3 6 . 4 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値 4 3 5。

30

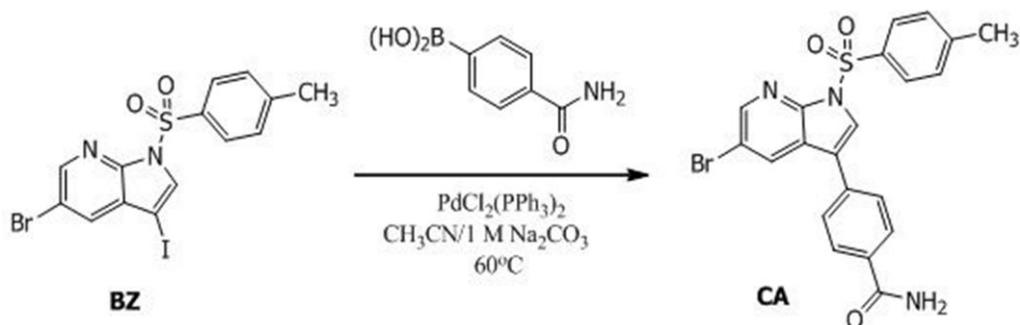
【 0 5 7 6 】

実施例 1 4 8

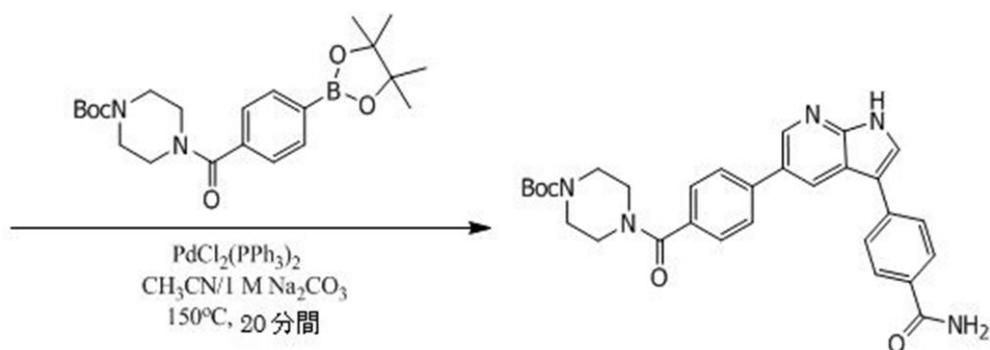
スキーム 1 6

【 0 5 7 7 】

## 【化 1 1 4】



10



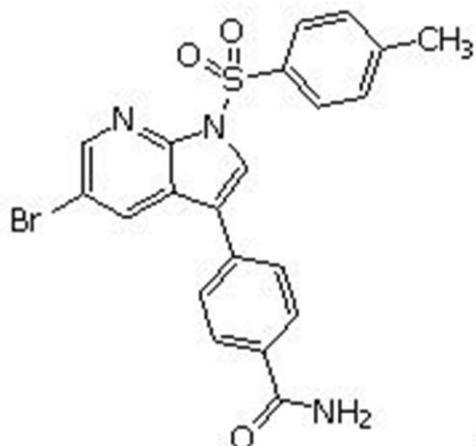
20

## 【 0 5 7 8】

4 - [ 5 - プロモ - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンズアミド ( 中間体 C A ) の調製

## 【 0 5 7 9】

## 【化 1 1 5】



30

40

## 【 0 5 8 0】

$\text{CH}_3\text{CN}$  ( 10 mL ) および  $1 \text{ M Na}_2\text{CO}_3$  ( 10 mL ) 中で、5 - プロモ - 3 - ヨード - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 B Z 、 483 mg 、 1.01 mmol )、4 - アミノカルボニルフェニルボロン酸 ( 196 mg 、 1.22 mmol )、およびジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 71 mg 、 0.1 mmol ) を混合し、60 で 3 時間攪拌した。水を添加し、混合物を DCM で抽出し、0 ~ 30 % の EtOAc / ヘキサンを使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。表題化合物を 79 % の収率 ( 373 mg ) で得た。 $^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ 、300 MHz ) : 8.51 ( d、 $J = 1.2 \text{ Hz}$ 、1 H

50

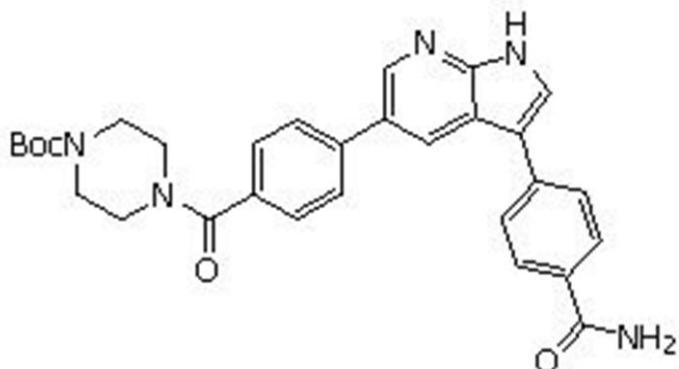
)、8.20 (d、J = 1.2 Hz、1 H)、8.11 (d、J = 5.1 Hz、2 H)、7.96 (s、1 H)、7.93 (d、J = 5.0 Hz、2 H)、7.64 (d、J = 5.1 Hz、2 H)、7.31 (d、J = 4.8 Hz、2 H)、6.1 (bs、1 H)、5.7 (bs、1 H)、2.39 (s、3 H)。

【0581】

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - カルバモイル - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンゾイル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製

【0582】

【化116】



【0583】

CH<sub>3</sub>CN (5 mL) および 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL) 中で、4 - [ 5 - ブロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンズアミド (中間体 CA、200 mg、0.425 mmol)、4 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンゾイル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (212 mg、0.51 mmol)、およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (15 mg、0.021 mmol) を混合し、マイクロ波反応器内で、150 °C で 10 分間反応させた。混合物を濾過し、水を添加し、EtOAc で抽出し、0 ~ 8 % の MeOH : DCM を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。表題化合物を 46 % の収率 (102 mg) で得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>、300 MHz) : 12.2 (bs、1 H)、8.63 (d、J = 1.1 Hz、1 H)、8.54 (d、J = 1.1 Hz、1 H)、8.08 (s、1 H)、7.98 (bs、1 H)、7.96 (d、J = 5.1 Hz、2 H)、7.89 (m、4 H)、7.54 (d、J = 4.9 Hz、2 H)、7.32 (bs、1 H)、3.6 (bs、2 H)、3.4 (bs)、1.41 (s、9 H)。

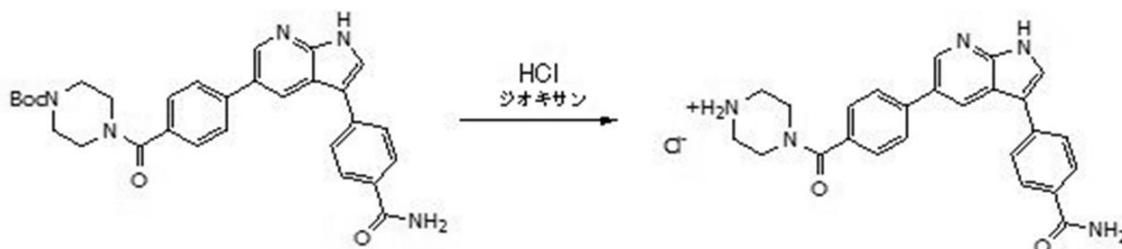
【0584】

実施例 149

4 - { 5 - [ 4 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミド、塩酸塩の調製

【0585】

【化117】



10

20

30

40

50

## 【0586】

MeOH (3 mL) 中、4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - カルバモイル - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンゾイル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 100 mg、0.19 mmol ) の溶液を、ジオキサン ( 2.5 mL ) 中の 4 N HCl で処置し、室温で 1 時間 攪拌した。混合物を蒸発させ、MeOH に溶解し、再び蒸発させた。これを 2 度 繰り返 し、102 mg ( 116 % ) の表題化合物を得た。MS ESI ( m / z ) : MS ESI ( m / z ) : 426.4 ( M + 1 )<sup>+</sup>、計算値 425。

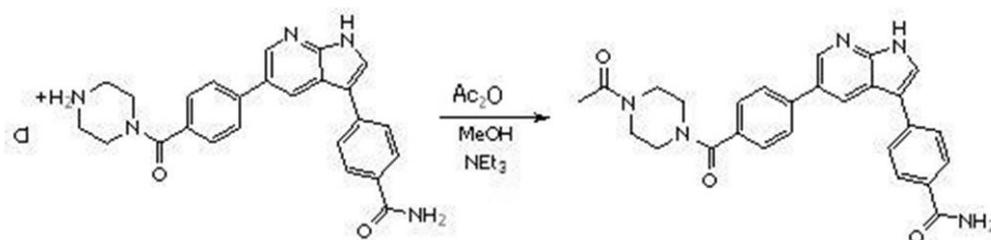
## 【0587】

実施例 150

4 - { 5 - [ 4 - ( 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドの調製

## 【0588】

【化118】



## 【0589】

MeOH (2 mL) 中、4 - { 5 - [ 4 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミド、塩酸塩 ( 19 mg、0.041 mmol ) の溶液に、トリエチルアミン ( 400 μL、2.88 mmol ) および無水酢酸 ( 100 μL、1.06 mmol ) を添加した。混合物を室温で 1 時間 攪拌した。EtOAc を添加し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、排除した。0 ~ 10 % の MeOH : DCM を使用するシリカゲル上での精製で、4.7 mg ( 25 % ) の表題化合物を得た。MS ESI ( m / z ) : 468.3 ( M + 1 )<sup>+</sup>、計算値 467。

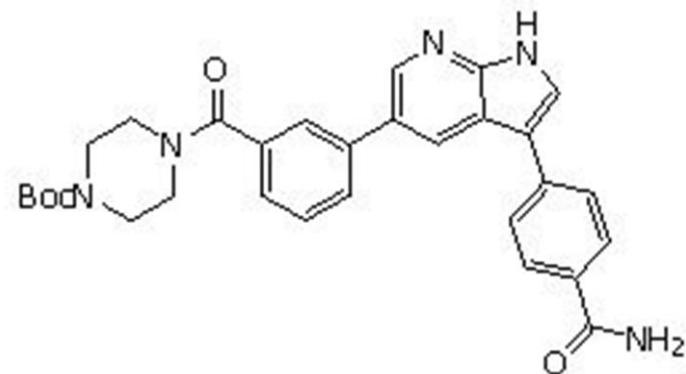
## 【0590】

実施例 151

4 - { 3 - [ 3 - ( 4 - カルバモイル - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンゾイル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル の調製

## 【0591】

【化119】



## 【0592】

4 - { 3 - [ 3 - ( 4 - カルバモイル - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリ

10

20

30

40

50

ジン - 5 - イル } - ベンゾイル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルは、4 - [ 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンゾイル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルに代えて、4 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンゾイル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを使用して、実施例 1 4 8 で説明したのと同様の方法で調製した。シリカゲルクロマトグラフィーを 0 ~ 8 % の MeOH : DCM で溶出した後、表題化合物 ( 1 0 9 mg , 4 9 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 3 0 0 MHz ) : 1 2 . 1 8 ( bs , 1 H ) , 8 . 6 1 ( d , J = 1 . 2 Hz , 1 H ) , 8 . 5 2 ( d , J = 1 . 2 Hz , 1 H ) , 8 . 0 7 ( s , 1 H ) , 7 . 9 6 ( m , 3 H ) , 7 . 8 9 ( m , 3 H ) , 7 . 8 0 ( s , 1 H ) , 7 . 5 7 ( t , J = 4 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 4 1 ( d , J = 4 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 3 2 ( s , 1 H ) , 3 . 6 3 ( bs , 2 H ) , 3 . 4 ( bs , 2 H ) , 1 . 4 0 ( s , 9 H ) 。

10

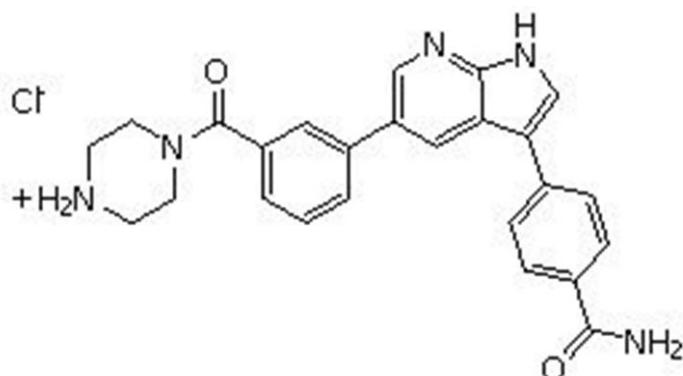
【 0 5 9 3 】

実施例 1 5 2

4 - { 5 - [ 3 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミド、塩酸塩の調製

【 0 5 9 4 】

【 化 1 2 0 】



20

【 0 5 9 5 】

4 - { 5 - [ 3 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドの塩酸塩は、4 - { 3 - [ 3 - ( 4 - カルバモイル - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンゾイル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルに代えて、4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - カルバモイル - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] - ベンゾイル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを使用して、実施例 1 4 9 で説明したのと同様の方法で調製した。1 0 5 mg ( 1 2 8 % ) の表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 3 0 0 MHz ) : 1 2 . 3 2 ( s , 1 H ) , 9 . 5 2 ( s , 2 H ) , 8 . 6 6 ( d , J = 1 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 5 9 ( d , J = 1 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 1 1 ( d , J = 2 . 7 Hz , 1 H ) , 7 . 9 5 ( m , 5 H ) , 7 . 6 0 ( t , J = 7 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 5 2 ( d , J = 7 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 3 6 ( bs , 1 H ) , 3 . 6 - 4 . 0 ( bs , 8 H ) 。

30

【 0 5 9 6 】

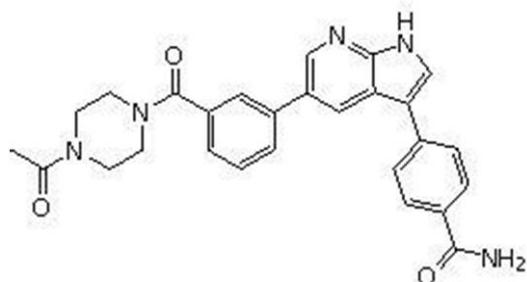
実施例 1 5 3

4 - { 5 - [ 3 - ( 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドの調製

【 0 5 9 7 】

40

## 【化121】



## 【0598】

4 - { 5 - [ 3 - ( 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドは、4 - { 5 - [ 3 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミド、塩酸塩に代えて、4 - { 5 - [ 4 - ( ピペラジン - 1 - カルボニル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミド、塩酸塩を使用して、実施例 150 で説明したのと同様の方法で調製した。3.1 mg (14%) の表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) : 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、8.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.99 (d, J = 4.2 Hz, 2H)、7.86 (m, 4H)、7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.62 (t, J = 4.6 Hz, 1H)、7.47 (dd, J = 0.7, 3.8 Hz, 1H)、3.5 - 3.9 (m, 8H)、2.14 (bd, 3H)。

## 【0599】

実施例 154

4 - [ 7 - オキシ - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンズアミドの調製

## 【0600】

## 【化122】



## 【0601】

EtOH (3 mL) 中で、4 - [ 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンズアミド (50 mg, 0.124 mmol)、マグネシウムモノペルオキシフタル酸 (80%、300 mg, 0.46 mmol)、および酢酸 (10 滴) を混合し、50 で 1 時間攪拌した。EtOAc を添加した後、混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、乾燥させ、0 ~ 8% の MeOH : DCM を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、18 mg (33%) の表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) : 12.9 (bs, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.14 (s, 1H)、8.0 (bs, 2H)、7.97 (d, J = 5.0 Hz, 2H)、7.89 (d, J = 5.0 Hz, 2H)、7.34 (bs, 1H)、7.04 (s, 2H)、3.89 (s, 6H)、3.70 (s, 3H)。

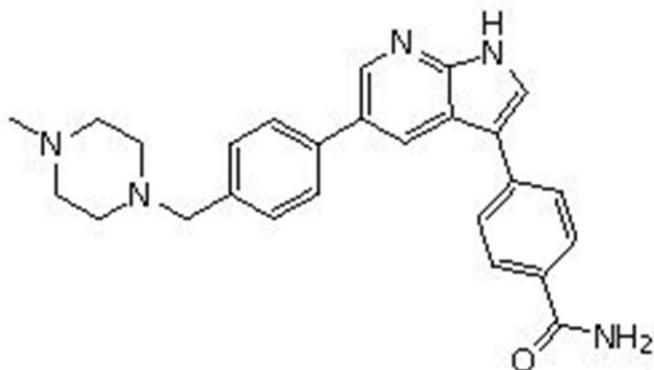
## 【0602】

## 実施例 155

4 - { 5 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドの調製

【 0 6 0 3 】

【 化 1 2 3 】



10

【 0 6 0 4 】

4 - { 5 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドは、1 - メチル - 4 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジル ] - ピペラジンに代えて、4 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンゾイル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを使用して、実施例 148 で説明したのと同様の方法で調製した。D C M からの沈殿によって、表題化合物 ( 24 mg , 44 % ) を得た。<sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d 6 , 300 MHz ) : 12.1 ( s , 1 H ) , 8.57 ( d , J = 1.2 Hz , 1 H ) , 8.48 ( d , J = 1.2 Hz , 1 H ) , 8.05 ( d , J = 1.3 Hz , 1 H ) , 7.98 ( b s , 1 H ) , 7.96 ( d , J = 5.0 Hz , 2 H ) , 7.88 ( d , J = 5.1 Hz , 2 H ) , 7.73 ( d , J = 4.5 Hz , 2 H ) , 7.40 ( d , J = 4.5 Hz , 2 H ) , 7.31 ( b s , 1 H ) , 3.50 ( s , 2 H ) , 2.2 - 2.45 ( b s , 8 H ) , 2.15 ( s , 3 H ) 。

20

30

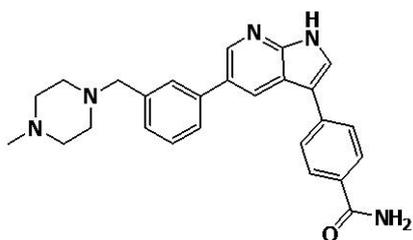
【 0 6 0 5 】

## 実施例 156

4 - { 5 - [ 3 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドの調製

【 0 6 0 6 】

【 化 1 2 4 】



40

【 0 6 0 7 】

4 - { 5 - [ 3 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - ベンズアミドは、1 - メチル - 4 - [ 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジル ] - ピペラジンに代えて、4 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンゾイル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを使用して、実施例 148 で説明したのと同様の方法で調製した。D

50

CMからの沈殿によって、表題化合物(8mg、15%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>、300MHz): 12.1(s、1H)、8.56(d、J=1.2Hz、1H)、8.46(d、J=1.2Hz、1H)、8.05(d、J=1.3Hz、1H)、7.96(m、3H)、7.88(d、J=5.1Hz、2H)、7.66(m、2H)、7.45(m、1H)、7.31(m、2H)、3.55(s、2H)、2.2-2.45(bs、8H)、2.14(s、3H)。

【0608】

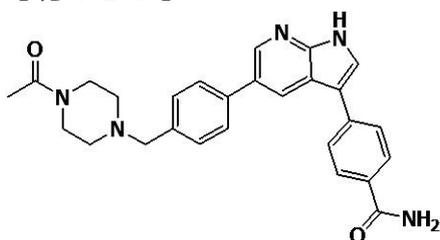
実施例157

4-{5-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-ベンズアミドの調製

10

【0609】

【化125】



【0610】

20

4-{5-[4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-ベンズアミドは、中間体CAに代えて中間体Bを使用して、実施例140で説明したのと同様の方法で調製した。4~5%のMeOH:DCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーでの精製で、表題化合物(13mg、30%)を得た。MS ESI(m/z):454.1(M+1)<sup>+</sup>、計算値453。

【0611】

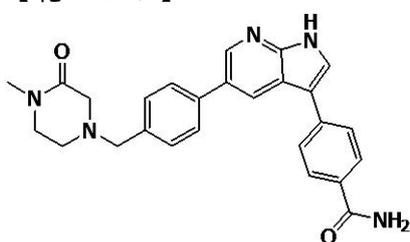
実施例158

4-{5-[4-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-ベンズアミドの調製

30

【0612】

【化126】



【0613】

40

4-{5-[4-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-ベンズアミドは、中間体CAに代えて中間体Bを使用し、1-メチル-ピペラジン-2-オンに代えてN-アセチルピペラジンを使用して、実施例140で説明したのと同様の方法で調製した。4~5%のMeOH:DCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーでの精製で、表題化合物(4mg、10%)を得た。MS ESI(m/z):440.3(M+1)<sup>+</sup>、計算値439。

【0614】

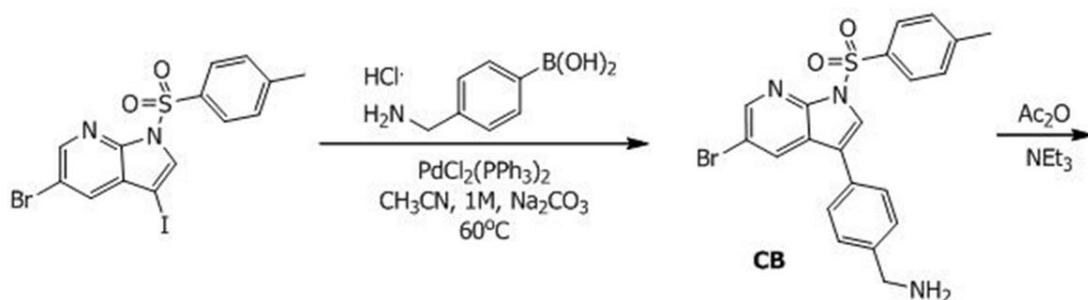
実施例159

スキーム17

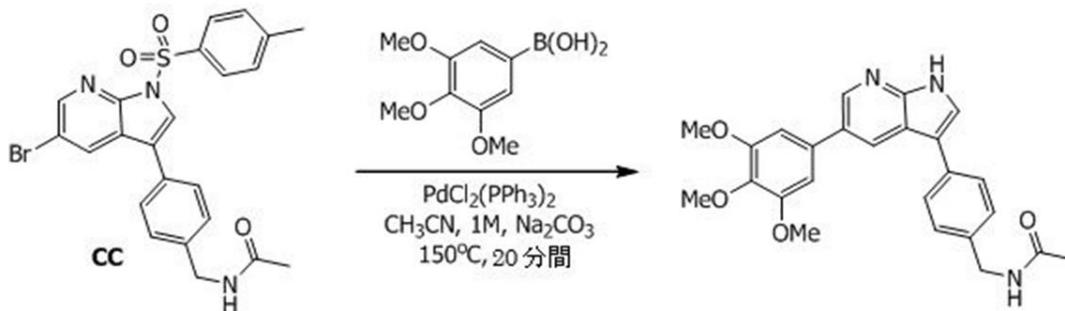
50

【 0 6 1 5 】

【 化 1 2 7 】



10



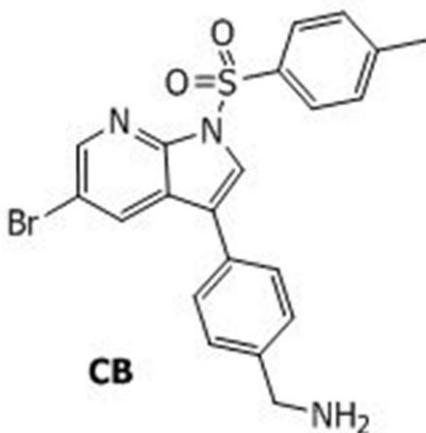
20

【 0 6 1 6 】

4 - [ 5 - ブロモ - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジルアミン ( 中間体 C B ) の調製

【 0 6 1 7 】

【 化 1 2 8 】



30

【 0 6 1 8 】

$\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) および 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 mL) 中で、5 - ブロモ - 3 - ヨード - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン (200 mg、0.419 mmol)、4 - アミノメチルフェニルボロン酸塩酸塩 (95 mg、0.503 mmol)、およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (29 mg、0.042 mmol) を混合し、 $60^\circ\text{C}$  で 3 時間攪拌した。EtOAc を添加し、有機相を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、136 mg (71%) の表題化合物を得た。MS ESI ( $m/z$ ): 455.9 / 458.1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>、計算値 455 / 457。

40

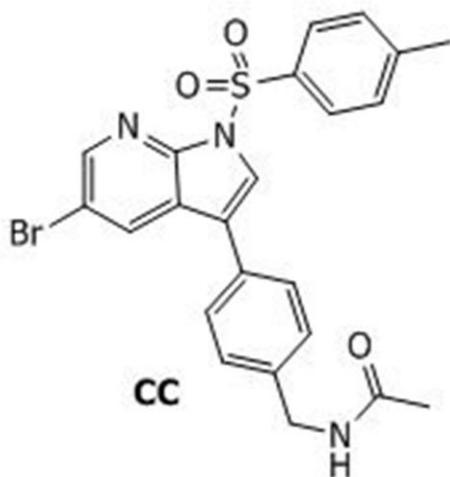
【 0 6 1 9 】

N - { 4 - [ 5 - ブロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - アセトアミド ( 中間体 C C ) の調製

【 0 6 2 0 】

50

## 【化129】



10

## 【0621】

4 - [ 5 - ブロモ - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 3 - イル ] - ベンジルアミン ( 中間体 C B 、 45 mg 、 0 . 1 mmol ) を、  
 無水中で、トリエチルアミン ( 45  $\mu$  L 、 0 . 3 mmol ) および無水酢酸 ( 11  $\mu$  L 、  
 0 . 11 mmol ) と混合した。DCM ( 2 mL ) 。混合物を2時間攪拌し、EtOAc  
 を添加し、0 . 5 N HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、水、およびブラインで洗浄した。蒸発  
 で、表題化合物 ( 48 mg 、 96% ) を得た。MS ESI ( m / z ) : 498 . 1 / 5  
 00 . 1 ( M + 1 )<sup>+</sup>、計算値 497 / 499。

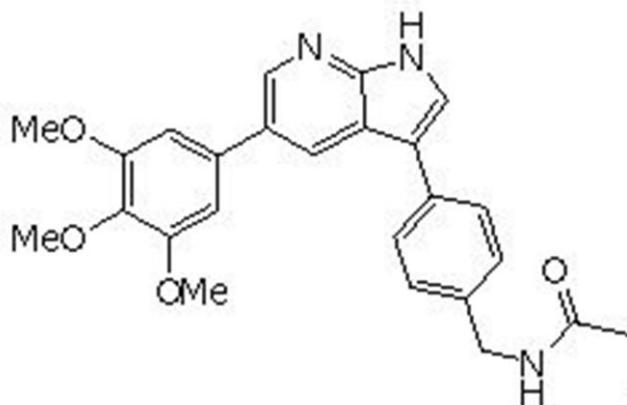
20

## 【0622】

N - { 4 - [ 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - アセトアミドの調製

## 【0623】

## 【化130】



30

40

## 【0624】

N - { 4 - [ 5 - ブロモ - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3  
 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - ベンジル } - アセトアミド ( 中間体 C C 、 24 mg 、 0 .  
 048 mmol ) 、 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルボロン酸 ( 13 mg 、 0 . 058  
 mmol ) 、 およびジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 2  
 mg 、 0 . 002 mmol ) を、CH<sub>3</sub>CN ( 1 mL ) および 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 mL )  
 ) 中で混合し、マイクロ波反応器内で、150 で 20 分間加熱した。EtOAc を添加  
 し、水で洗浄し、乾燥させ、0 ~ 4% の MeOH : DCM で溶出するシリカゲルクロマト  
 グラフィーで精製し、11 mg ( 53% ) の表題化合物を得た。MS ESI ( m / z )  
 : 432 . 2 ( M + 1 )<sup>+</sup>、計算値 431。

50

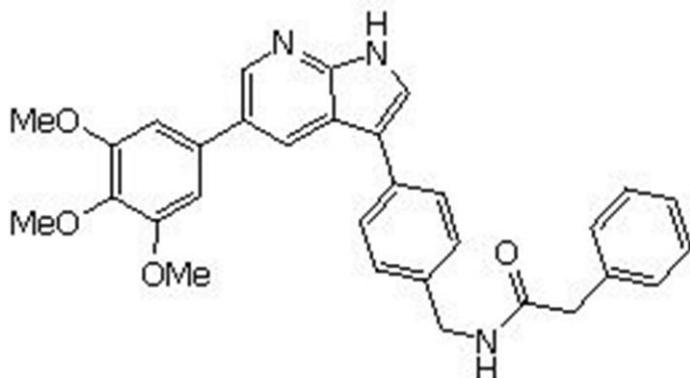
【0625】

実施例160

2-フェニル-N-{4-[5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-アセトアミドの調製

【0626】

【化131】



10

【0627】

2-フェニル-N-{4-[5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-アセトアミドは、塩化フェナセチルに代えて無水酢酸を使用して、実施例159で説明したのと同様の方法で調製した。0~4%のMeOH:DCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーでの精製で、表題化合物(9mg、38%)を得た。MS ESI(m/z):508.3(M+1)<sup>+</sup>、計算値507。

20

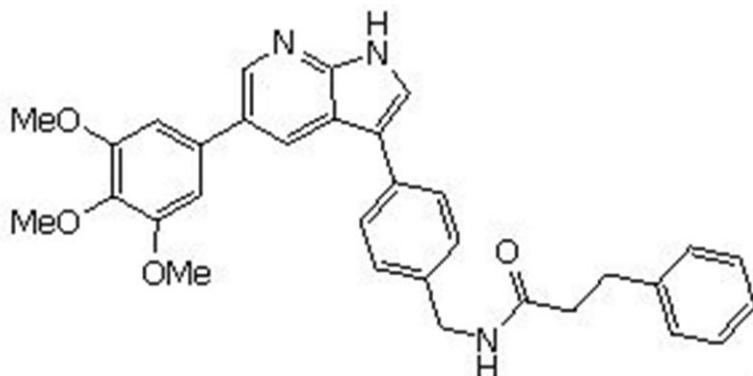
【0628】

実施例161

3-フェニル-N-{4-[5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-プロピオンアミドの調製

【0629】

【化132】



30

【0630】

3-フェニル-N-{4-[5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ベンジル}-プロピオンアミドは、フェニルプロピオン酸クロリドに代えて無水酢酸を使用して、実施例159で説明したのと同様の方法で調製した。0~4%のMeOH:DCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーでの精製で、表題化合物(13mg、54%)を得た。MS ESI(m/z):522.4(M+1)<sup>+</sup>、計算値521。

40

【0631】

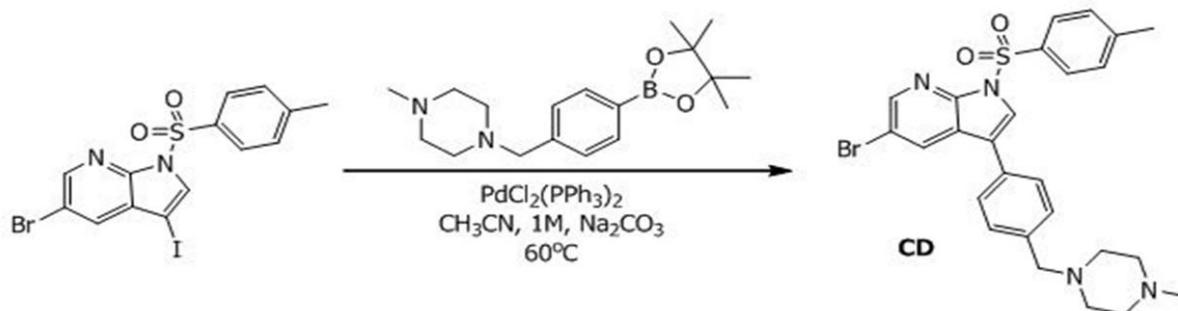
実施例162

スキーム18

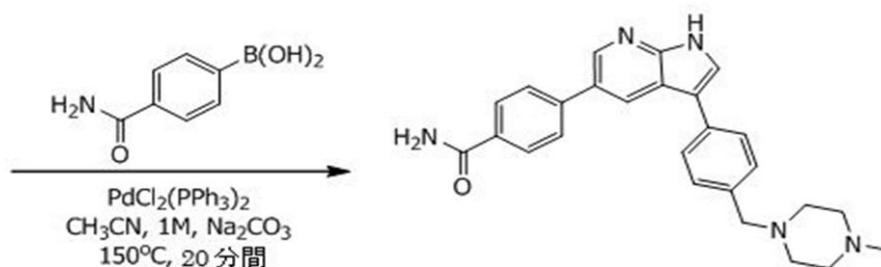
50

【 0 6 3 2 】

【 化 1 3 3 】



10

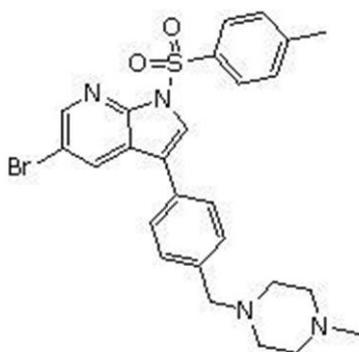


【 0 6 3 3 】

5 - プロモ - 3 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - フェニル ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 C D ) の調製

【 0 6 3 4 】

【 化 1 3 4 】



30

【 0 6 3 5 】

5 - プロモ - 3 - ヨード - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 2 0 0 m g 、 0 . 4 1 9 m m o l ) 、 1 - メチル - 4 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ベンジル ] - ピペラジン ( 1 6 0 m g 、 0 . 5 0 3 m m o l ) 、 およびジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ( 3 0 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l ) を、 $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 5 m L ) および 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 5 m L ) 中で混合し、 $60^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した。EtOAc を添加し、有機相を水で洗浄して、乾燥させ、蒸発させた。0 ~ 2 0 % の MeOH : DCM を使用してシリカゲルクロマトグラフィーでの精製で、235 mg ( 1 0 4 % ) の表題化合物を得た。MS ESI ( m / z ) : 539 . 0 / 541 . 2 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値 538 / 540。

40

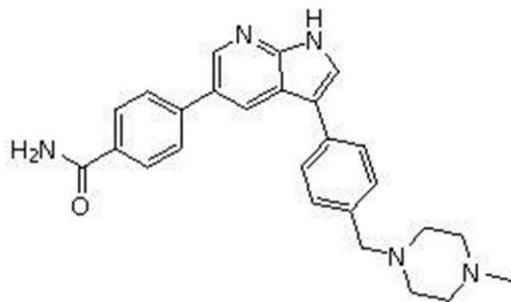
【 0 6 3 6 】

4 - { 3 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } - ベンズアミドの調製

【 0 6 3 7 】

50

## 【化135】



10

## 【0638】

5 - プロモ - 3 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - フェニル ] - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 CD 、 70 mg 、 0.13 mmol ) 、 アミノカルボニルフェニルボロン酸 ( 26 mg 、 0.156 mmol ) 、 およびジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 5 mg 、 0.0065 mmol ) を、 $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 2 mL ) および 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 2 mL ) 中で混合し、マイクロ波反応器内で、150 で 20 分間反応させた。水を添加し、水相を DCM で抽出し、乾燥させ、蒸発させた。0 ~ 100 % の MeOH : 水を使用する逆相クロマトグラフィーでの精製で、6 mg ( 11 % ) の表題化合物を得た。MS ESI ( m / z ) : 426.7 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値 425。

20

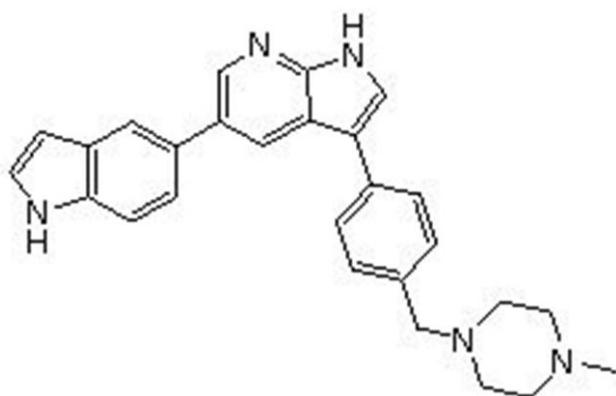
## 【0639】

実施例 163

5 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンの調製

## 【0640】

## 【化136】



30

## 【0641】

5 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 3 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - フェニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンは、インドール - 5 - ボロン酸に代えてアミノカルボニルフェニルボロン酸を使用して、実施例 162 で説明したと同様の方法で調製した。0 ~ 10 % の MeOH : DCM を使用してシリカゲルクロマトグラフィーでの精製で、表題化合物 ( 28 mg 、 60 % ) を得た。MS ESI ( m / z ) : 422.4 ( M + 1 ) <sup>+</sup>、計算値 421。

40

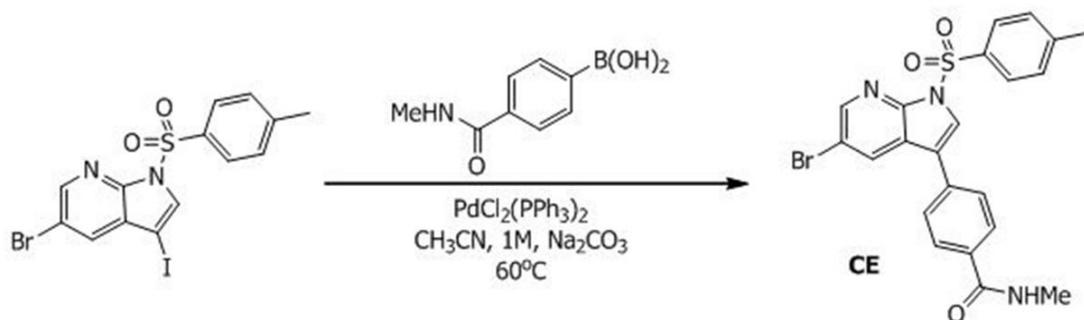
## 【0642】

実施例 164

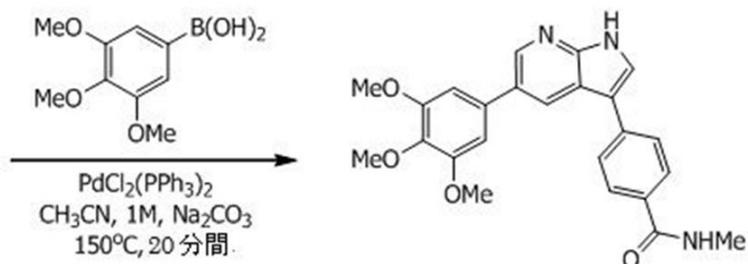
スキーム 19

## 【0643】

【化 1 3 7】



10



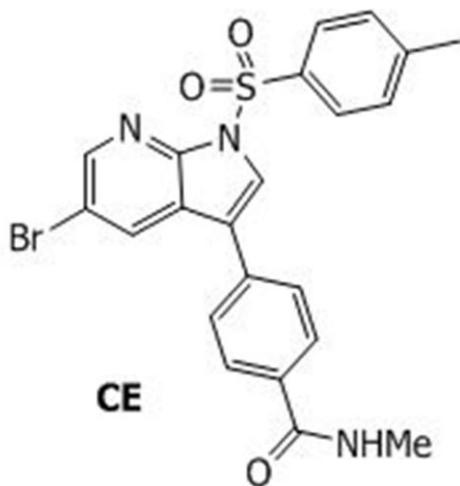
20

【 0 6 4 4】

4 - [ 5 - ブロモ - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - N - メチル - ベンズアミド ( 中間体 C E ) の調製

【 0 6 4 5】

【化 1 3 8】



30

【 0 6 4 6】

5 - ブロモ - 3 - ヨード - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 350 mg、0.73 mmol)、4 - ( N - メチルアミノカルボニル ) フェニルボロン酸 ( 160 mg、0.88 mmol)、およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ( II ) ( 52 mg、0.073 mmol ) を、 $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 10 mL ) および 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ( 10 mL ) 中で混合し、60 で 5 時間 攪拌 した。水を添加し、混合物を DCM で抽出し、結合有機相を乾燥させ、蒸発させて、428 mg ( 121% ) の表題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$ 、300 MHz ) : 8.50 ( d、 $J = 1.3$  Hz、1 H )、8.20 ( d、 $J = 1.2$  Hz、1 H )、8.09 ( d、 $J = 5.1$  Hz、2 H )、7.94 ( s、1 H )、7.87 ( d、 $J = 5.1$ 、2 H )、7.61 ( d、 $J = 5.0$  Hz、2 H )、7.31 ( d、 $J = 5.0$  Hz、2

40

50

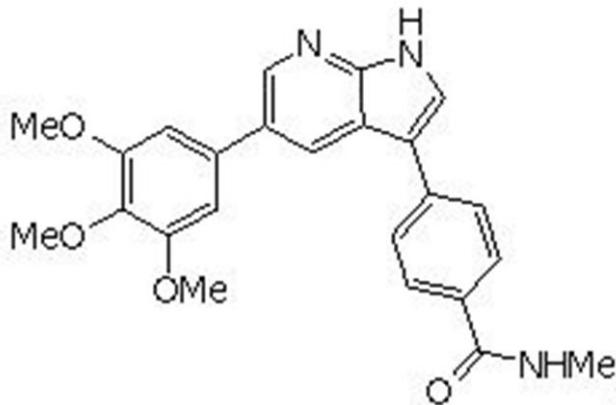
H)、6.21 (bd、J = 2.5 Hz、1H)、3.06 (d、J = 2.9 Hz、3H)、2.39 (s、3H)。

【0647】

N-メチル-4-[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-ベンズアミドの調製

【0648】

【化139】



10

【0649】

4-[5-ブromo-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-N-メチル-ベンズアミド(中間体CE、100mg、0.206mmol)、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(53mg、0.248mmol)、およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(9mg、0.012mmol)を、CH<sub>3</sub>CN(2mL)および1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2mL)中で混合し、マイクロ波反応器内で、150 で20分間反応させた。水を添加し、水相をDCMで抽出し、有機相を乾燥させ、蒸発させた。0~8%のMeOH:DCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーでの精製で、40mg(47%)の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>、300MHz): 12.09(s、1H)、8.59(d、J = 1.2 Hz、1H)、8.48(d、J = 1.2 Hz、1H)、8.43(q、J = 2.7 Hz、1H)、8.04(s、1H)、7.94(d、J = 4.0、2H)、7.91(d、J = 4.0 Hz、2H)、7.00(s、2H)、3.89(s、6H)、3.70(s、3H)、2.80(d、J = 4.5 Hz、3H)。

30

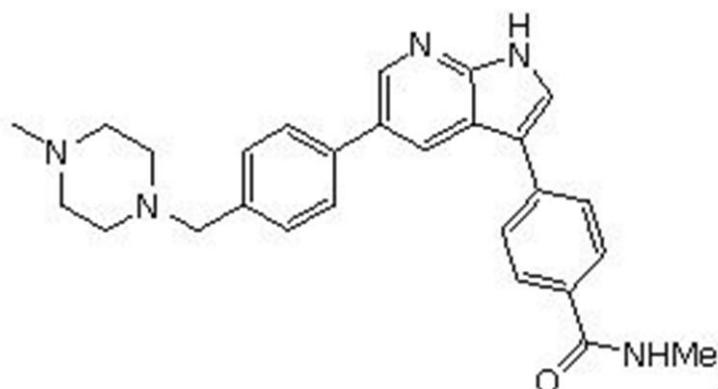
【0650】

実施例165

N-メチル-4-{5-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-ベンズアミドの調製

【0651】

## 【化140】



10

## 【0652】

N-メチル-4-〔5-〔4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル〕-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕-ベンズアミドは、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸を1-メチル-4-〔4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジル〕-ピペラジンに代えて、実施例164で説明したのと同様の方法で調製した。熱DCMからの沈殿による精製で、表題化合物(46mg、51%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>、300MHz) : 12.09(s、1H)、8.57(d、J=1.2Hz、1H)、8.48(d、J=1.2Hz、1H)、8.43(q、J=2.7Hz、1H)、8.05(d、J=1.5Hz、1H)、7.92(d、J=5.2Hz、2H)、7.89(d、J=5.2Hz、2H)、7.73(d、J=4.9Hz、2H)、7.40(d、J=4.9Hz、2H)、3.50(s、2H)、2.81(d、J=2.7Hz、3H)、2.2-2.45(bs、8H)、2.15(s、3H)。

20

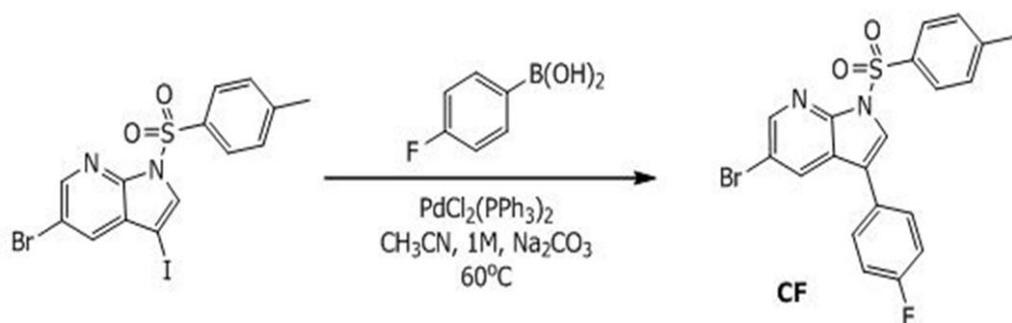
## 【0653】

実施例166

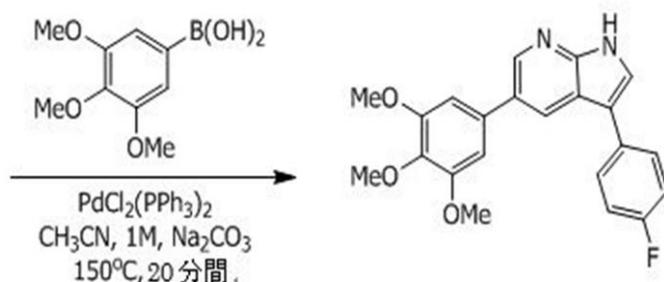
スキーム20

## 【0654】

## 【化141】



40



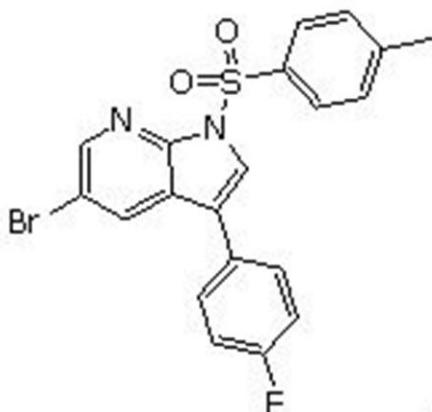
50

## 【0655】

5 - ブロモ - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 C F ) の調製

## 【0656】

## 【化142】



10

## 【0657】

5 - ブロモ - 3 - ヨード - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 70 mg、0.147 mmol )、4 - フルオロフェニルボロン酸 ( 25 mg、0.176 mmol )、およびジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 10 mg、0.015 mmol ) を、CH<sub>3</sub>CN ( 2 mL ) および 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 mL ) 中で混合し、60 °C で 3 時間攪拌した。EtOAc を添加し、混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、73 mg ( 112% ) の表題化合物を得た。MS ESI ( m/z ) : 445.1 / 447.2 ( M + 1 )<sup>+</sup>、計算値 444 / 446。

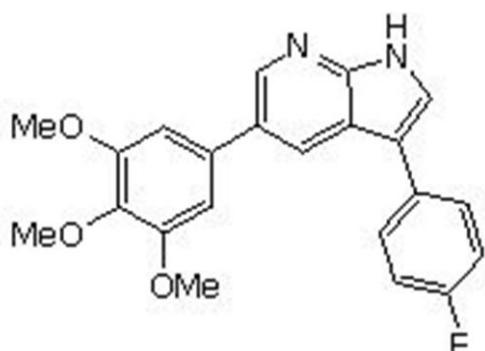
20

## 【0658】

3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 5 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンの調製

## 【0659】

## 【化143】



40

## 【0660】

5 - ブロモ - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - 1 - ( トルエン - 4 - スルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 37 mg、0.083 mmol )、3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルボロン酸 ( 21 mg、0.1 mmol )、およびジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 3 mg、0.004 mmol ) を、CH<sub>3</sub>CN ( 1.5 mL ) および 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2 mL ) 中で混合し、マイクロ波反応器内で、150 °C で 20 分間反応させた。EtOAc を添加し、混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、0 ~ 2% の MeOH : DCM を使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、9 mg ( 29% ) の表題化合物を得た。MS ESI ( m/z ) : 379.

50

2 (M + 1)<sup>+</sup>、計算値 378。

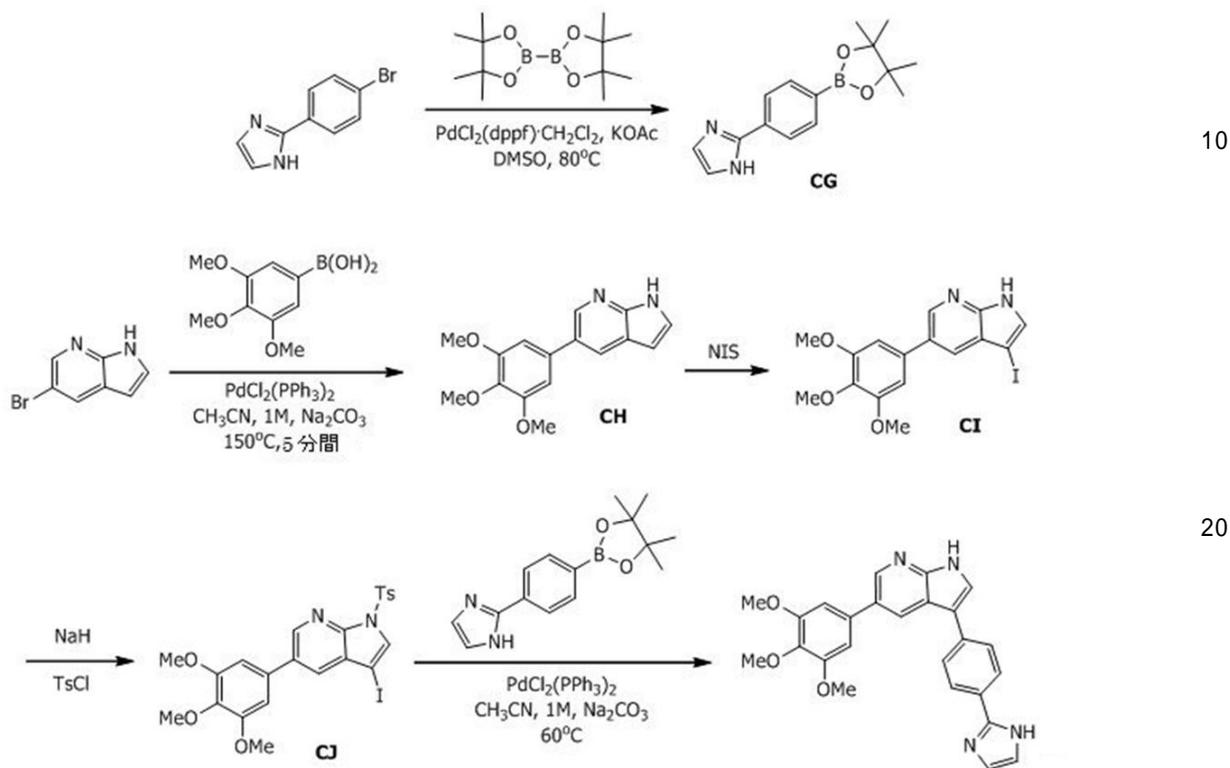
【0661】

実施例 167

スキーム 21

【0662】

【化144】



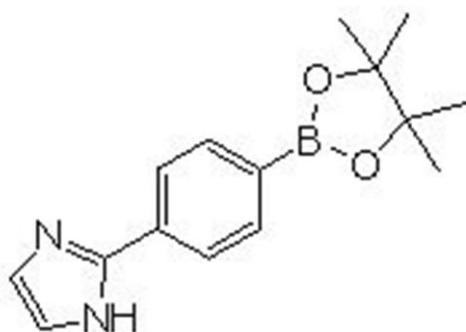
【0663】

2 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イ  
ル) - フェニル ] - 1 H - イミダゾール ( 中間体 C G ) の調製

30

【0664】

【化145】



【0665】

2 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 1 H - イミダゾール ( 300 mg、1.3 mmol )  
、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 376 mg、1.48 mmol )、K O A c ( 400 m  
g、4.03 mmol )、および P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) · C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 50 mg、0  
.067 mmol ) を、D M S O ( 8 m L ) 中で混合し、80 で一晩攪拌した。E t O  
A c を添加し、水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、0 ~ 5 % の M e O H : D C M で溶出  
するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、116 mg ( 36 % ) の表題化合物を得た。  
<sup>1</sup> H N M R ( C D C l <sub>3</sub>、300 M H z ) : 7.86 ( s、4 H )、7.18 ( s

50

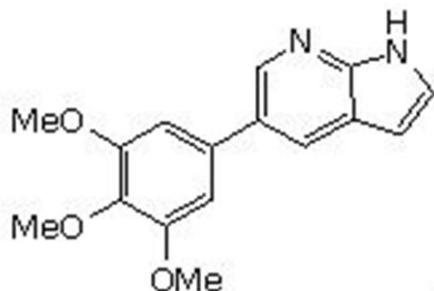
、2 H)、1.36 (s, 12 H)。

【0666】

5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体CH)の調製

【0667】

【化146】



10

【0668】

5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.54 g、7.83 mmol)、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(1.83 g、8.61 mmol)、およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(275 mg、0.39 mmol)を、CH<sub>3</sub>CN(10 mL)および1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10 mL)中で混合し、マイクロ波反応器内で、150 で5分間反応させた。EtOAcを添加し、混合物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、0~2%のMeOH:DCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、1.86 g(84%)の表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 9.9 (bs, 1H)、8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.41 (t, J = 2.1 Hz, 1H)、6.82 (s, 2H)、6.58 (t, J = 1.5 Hz, 1H)、3.96 (s, 6H)、3.92 (s, 3H)。

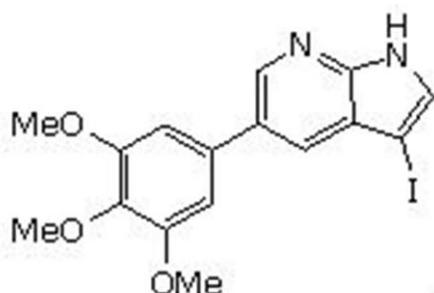
20

【0669】

3-ヨード-5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体CI)の調製

【0670】

【化147】



30

【0671】

アセトン(100 mL)中、5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(510 mg、1.79 mmol)の溶液に、N-ヨードスクシンイミド(444 mg、1.97 mmol)を攪拌下で添加した。1時間後、混合物を蒸発させ、0~2%のMeOH:DCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(870 mg、118%)を得た。MS ESI(m/z): 411.1 (M+1)<sup>+</sup>、計算値410。

40

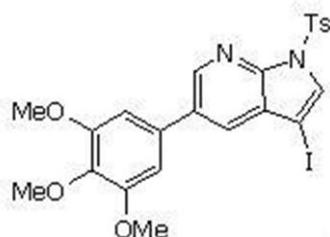
【0672】

3-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体CJ)の調製

【0673】

50

## 【化148】



## 【0674】

無水THF (10 mL) 中、3-ヨード-5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (870 mg、2.12 mmol) の溶液を、0 に冷却し、NaH (60%の分散、130 mg、3.18 mmol) を添加した。20分間後、塩化トシル (450 mg、2.33 mmol) を添加し、混合物を室温まで温めた。3時間後、混合物を0 に冷却し、0.5 N HCl の添加で急冷した。生成物をDCMで抽出し、溶離剤としてDCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、648 mg (54%) 得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.73 (s, 2H)、3.94 (s, 6H)、3.90 (s, 3H)、2.39 (s, 3H)。

10

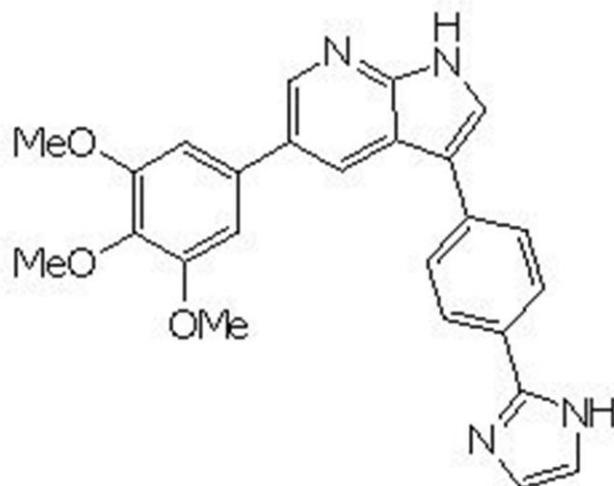
20

## 【0675】

3-[4-(1H-イミダゾール-2-イル)-フェニル]-5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

## 【0676】

## 【化149】



30

## 【0677】

3-ヨード-1-(トルエン-4-スルホニル)-5-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (中間体CJ、30 mg、0.053 mmol)、2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール (中間体CG、18 mg、0.064 mmol)、およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (2 mg、0.003 mmol) を、CH<sub>3</sub>CN (1 mL) および 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mL) 中で混合し、60 で2日間攪拌した。さらに中間体CG (18 mg、0.064 mmol) を添加し、もう1日攪拌し続けた。EtOAc を添加し、混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、0~5%のMeOH:DCMを使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、5 mg (22%) の表題化合物を得た。MS ESI (m/z): 42

40

50

7.2 (M + 1) +、計算値 426。

【0678】

生物活性

【0679】

MLK阻害剤としての実施例1~138の化合物の活性を、以下のアッセイで説明する。まだ生成および/または試験されていない上述の他の化合物も、これらのアッセイにおいて、活性を有すると予測される。

【0680】

放射測定濾板MLK3アッセイ

200 ng (130 nM) のMLK3 (Dundee, DU8313) を、2 μM 冷 ATP (K<sub>m</sub>) および 0.5 μCi / アッセイ <sup>33</sup>P ATP の存在下、ならびに化合物の適切な濃度で、1 μM 不活性MKK7b (Dundee, DU703) とともにインキュベートした。20分間のインキュベート後、反応物を濾板によって洗浄し、シンチレーションカウンター上で読み取った。結果は以下の表4に示され、+++は、≤ 0.1 μMを示し、++は、> 0.1 μM および ≤ 1 μMを示し、+は、> 1 μMを示す。

【0681】

【表 4 - 1】

実施例	MK3 IC <sub>50</sub>	分子量
1	++	399.45
2	++	369.43
3	+++	366.50
4	+++	325.50
5	+++	354.50
6	++	340.39
7	+++	408.50
8	+++	324.50
9	+++	326.36
10	++	394.48
11	+++	402.50
12	++	348.41
13	++	353.43
14	++	309.13
15	+++	375.43
16	+++	417.47
17	+++	377.41
18	+++	376.42
19	+++	404.47
20	+	304.32
21	++	358.45

10

20

30

40

【 0 6 8 2 】

【表 4 - 2】

22	+	366.83
23	++	301.35
24	+++	413.48
25	+++	403.44
26	+++	373.14
27	++	358.14
28	++	329.13
29	+	338.77
30	+++	339.15
31	++	422.54
32	+++	421.55
33	+++	366.47
34	+++	467.58
35	+	426.52
36	+++	400.44
37	+++	370.41
38	+++	355.40
39	+++	469.55
40	+++	417.43
41	++	431.16
42	+	357.12
43	+	369.16
44	+	328.11
45	++	343.11
46	+	355.14

10

20

30

40

【表 4 - 3】

47	++	387.13
48	+	395.03
49	+	375.11
50	++	372.13
51	++	371.40
52	++	412.45
53	++	366.39
54	++	343.35
55	+++	373.37
56	+	366.39
57	+++	486.53
58	++	379.33
59	+++	379.33
60	+++	372.39
61	+	363.33
62	+++	403.40
63	++	385.39
64	+	385.43
65	+	387.40
66	+	426.50
67	++	485.55
68	++	408.42
69	+	378.39
70	+	334.34
71	+	319.33

10

20

30

40

【表 4 - 4】

72	+++	431.45
73	+	410.27
74	+++	370.41
75	+	340.39
76	++	296.33
77	+	281.32
78	++	356.38
79	++	326.36
80	+	335.20
81	+	282.30
82	+	267.29
83	++	418.42
84	++	357.37
85	+	342.36
86	+	351.41
87	+	388.39
88	+	329.32
89	+	413.44
90	++	418.42
91	++	388.39
92	+	344.34
93	++	329.32
94	+	370.41
95	+	356.39
96	++	435.46

10

20

30

40

【 0 6 8 5 】

【表 4 - 5】

97	++	361.38
98	+	346.37
99	+	373.44
100	+	430.49
101	+	418.46
102	+++	418.42
103	++	388.39
104	++	413.44
105	++	378.39
106	++	348.36
107	++	425.49
108	++	439.52
109	+	464.48
110	+++	418.46
111	++	388.39
112	+++	418.42
113	+++	418.42
114	++	394.50
115	++	364.50
116	++	389.50
117	+	296.33
118	++	325.37
119	+	390.83
120	++	328.37
121	++	354.41

10

20

30

40

【表 4 - 6】

122	+	413.40
123	++	354.41
124	++	416.44
125	+	355.40
126	+	401.43
127	+	372.45
128	++	389.40
129	+	389.40
130	+	388.42
131	++	431.44
132	+	431.44
133	+	413.43
134	+	413.43
135	+	391.42
136	+	391.42
137	+	390.44
138	+	433.46
139	++	480.55
140	+	449.55
141	+++	435.52
142	+++	421.49
143	+++	435.52
144	+++	507.63
145	++	435.52
146	+++	463.53

10

20

30

40

【 0 6 8 7 】

【表 4 - 7】

147	+++	435.52
148	+++	525.60
149	+++	425.48
150	++	467.52
151	+++	525.60
152	++	HCl塩: 461.94
153	++	467.52
154	++	419.43
155	++	425.53
156	+++	425.53
157	+++	453.54
158	+++	439.51
159	+++	431.48
160	++	507.58
161	++	521.61
162	+++	425.53
163	+	421.54
164	+	417.46
165	+++	439.55
166	++	378.40
167	++	426.47

10

20

30

40

## 【0688】

## 薬物動態学的研究

吸収、分布、代謝、および排出パラメータを決定するために、本明細書に開示される化合物を、薬物動態アッセイおよびモデルで評価することができる。インビトロおよびエク

50

スピボアッセイならびにインピボモデルの選択および調整は、投与/製剤の経路、研究中の適応症、試験化合物の特性等によって、ならびに費用、科学技術および資源の利用可能性等によって変化する。このようなパラメータは、薬理学および薬剤開発の分野でよく知られている。そのような研究を設計および実行すること、またはそれを能力のある第三者に外注することは、当業者の能力の範囲内である。

【0689】

マウスにおける薬物動力的評価

本明細書に開示されるいくつかの化合物を、標準的マウス薬物動態モデルで評価した。適度な溶解度および代謝的安定性、低分子量に基づく良好な予測される血液脳関門透過、水素結合供与体の低下、2~4の範囲内のlog D、ならびに低極性表面積を示した化合物を選択した。

【0690】

化合物を、5%のDMSO、40%のPEG400、および55%の生理食塩水(pH=8)、あるいは%のDMSO、40%のPEG400、および55%(脱イオン水、pH=8中、20%のHP-CD)のいずれに溶解し、静脈内投与のための2mg/mLの公称濃度を得た。化合物を、単回静脈内(IV)注入を介して、DMSO/PEG400溶液中、10mg/kgでCL57BL/6マウスに投与した。各群の3匹のマウスを、各時点にて、血液および脳採取のために使用した。投与前、ならびに投与して5分、0.25時間後、0.50時間後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、および24時間後に、後眼窩静脈を介して血液試料(300μL)を採取した。血液試料をヘパリンナトリウムを含む管内に設置し、冷蔵状態で、8000rpmで6分間遠心分離し、試料から血漿を分離した。最終血液採取後に、各動物の脳を採取した。全組織を収集し、切除し、生理食塩水ですすぎ、濾紙で乾燥させ、次いで、1動物の1組織毎に1つの管内に設置した。生物分析するまで、全ての試料を-20で保存した。

【0691】

高速液体クロマトグラフィー/質量分析(HPLC/MS/MS)法(Agilent 1100シリーズHPLC、AB Inc. ESIインターフェースおよびAnalyst 1.4ソフトウェアを伴うAPI4000トリプル四重極型)を使用して、血漿および脳ホモジネート中の化合物濃度を決定した。

【0692】

時間対濃度曲線(AUC)下面積の形態における結果を以下の表5に示す。本明細書に開示されるさらなる化合物は、本方法に従って試験することができ、同様の結果を示すことが予測される。

【0693】

【表5】

実施例	AUC 血漿 +は≥1500を示し、 -は<1500を示す	AUC 脳 +は≥500を示し、 -は<500を示す
1	+	+
4	-	-
9	+	+
17	+	-
18	+	-
32	+	+

## 【0694】

## 動物有効性モデル

本明細書に開示される化合物は、MLK3阻害が治療的役割を果たし得る疾病のために、任意の数の周知の、および公的に入手可能な動物有効性モデルにおいて試験され得る。そのようなモデルを選択および調整することは、当業者の能力の範囲内である。

## 【0695】

確立されたHIV-1脳炎(HIVE)マウスモデルにおける有効性のための化合物の試験

例えば、本明細書に開示される化合物を、NeuroAids(D. Eggert, The Journal of Immunology, in press, November 2009)に関連するマウスモデルにおいて、インビボ効力についてランク付けすることができる。選択された試験化合物は、脳内のMLK3効力および好ましい曝露に基づいて優先順位を付けられるが、これは絶対条件ではない。4週齢の雄のCB-17/ICrCr1-SCIDbr(CB17/SCID)マウスは、Charles River Laboratoryから購入することができる。HIV-1ADA感染MDM(5mL中、0.1のMOIで感染された $1.5 \times 10^5$ 細胞)を、ウイルス感染の1日後に定位的に頭蓋内に注入し、HIVEマウスと称する。試験化合物を、次いで、0.5mg/kg/日、1.0mg/kg/日、1.5mg/kg/日、5.0mg/kg/日、および15.0mg/kg/日の投与量で、7日間、毎日腹腔内に投与する(例えば、n=4マウス/治療群)。媒体のみは、対照としての機能を果たす。CB17/SCIDマウスは、培地の頭蓋内(i.c.)注入(疑似手術)を受け、さらなる対照とされる。動物を、頭蓋内注入1日後から、MDM注入および試験化合物治療後7日間、媒体または試験化合物(すなわち、本明細書に開示される化合物)で治療する。投与パラメータ、群毎の数等は、必要に応じて変化してもよく、そのような変化は、当業者の技能の範囲内である。

## 【0696】

## 病理組織および画像分析

脳組織を剖検で収集し、4%のリン酸緩衝パラホルムアルデヒドで固定し、パラフィン内に包埋する。ヒトMDMの注入部位が確認されるまで、パラフィンブロックを切断する。HIV-1 p24 Ag(clone Kal-1, Dako、カリフォルニア州カーピテリア)を、ウイルス感染したヒトMDMを試験するために使用する。各マウスにおいて、30~100の連続切片(5mmの厚さ)を注入部位から切除し、3から7の切片(10切片離れた)を分析する。ビメンチン中間径フィラメント(クローンVIM 3B4, Boehringer Mannheim、インディアナ州インディアナポリス)に対する抗体を、マウス脳内のヒト細胞の検出のために使用する。Iba-1(日本国大阪所在、和光純薬工業)に対する抗体によってマウス小膠細胞を検出し、グリア細胞繊維性酸性タンパク質([GFAP]Dako)への抗体によって星状膠細胞を検出する。NeuN、MAP-2(ともにChemicon Internationalから)、および重鎖(200kDa)ニューロフィラメント(Dako)を、ニューロンの検出のために使用する。全ての切片を、マイヤーヘマトキシリンで対比染色する。多ヒトMDMおよびHIV-1 p24 Ag陽性細胞の数を、Nikon Microphot-FXA顕微鏡で計数する。入手した全ての画像を、GFAP、Iba-1、MAP-2、およびNeuN陽性染色の面積(%)を定量化するために、Image-Pro Plus、バージョン4.0(Media Cybernetics、メリーランド州シルバースプリング)に取り込む。効果的なMLK3阻害剤は、対照動物に対して小膠細胞症における用量依存的抑制および正常なシナプス構築を示す。本明細書に開示される化合物を、本方法に従って試験することができ、同様の結果を示すことが予測される。

## 【0697】

前述の記述から、当業者は、本発明の本質的特徴を容易に確認でき、その精神および範囲から逸脱することなく、これを様々な使用および状態に適応するように、本発明の様々な変更および修正を行うことができる。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/50 (2006.01)	A 6 1 P	5/50
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	9/14 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/14
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
		A 6 1 P	37/02
		A 6 1 P	43/00 1 1 1
		A 6 1 P	43/00 1 2 1

(31)優先権主張番号 61/117,950

(32)優先日 平成20年11月25日(2008.11.25)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 デフルスト, ステファン

アメリカ合衆国, 1 4 6 4 2 ニューヨーク州, ロチェスター, ボックス オーティーティー, エルムウッド・アヴェニュー 6 0 1

(72)発明者 グッドフェロー, ヴァル, エス.

アメリカ合衆国, 1 4 6 4 2 ニューヨーク州, ロチェスター, ボックス オーティーティー, エルムウッド・アヴェニュー 6 0 1

(72)発明者 ウイーマン, トルステン

アメリカ合衆国, 1 4 6 4 2 ニューヨーク州, ロチェスター, ボックス オーティーティー, エルムウッド・アヴェニュー 6 0 1

(72)発明者 コリン, ロヴェス

アメリカ合衆国, 9 2 0 7 8 カリフォルニア州, サン・マーコス ウエザーウッド・コート 1 7 1 4

合議体

審判長 中田 とし子  
審判官 辰己 雅夫  
審判官 瀬良 聡機

(56)参考文献 国際公開第2008/051493(WO, A1)  
特表2008-514628(JP, A)  
英国特許出願公開第2400101(GB, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)