

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-523812

(P2009-523812A)

(43) 公表日 平成21年6月25日 (2009.6.25)

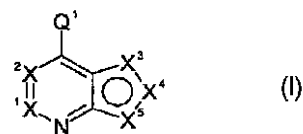
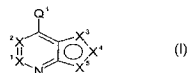
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 7 1 / 0 4	1 0 4 Z
A 6 1 P 3 1 / 0 0 (2006.01)	C 0 7 D 4 7 1 / 0 4	C S P
A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 3 1 / 0 0	
A 6 1 P 9 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
A 6 1 P 1 9 / 0 2 (2006.01)	A 6 1 P 9 / 0 0	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-551416 (P2008-551416)	(71) 出願人	506330575
(86) (22) 出願日	平成19年1月18日 (2007.1.18)		オーエスアイ・ファーマスーティカルズ・
(85) 翻訳文提出日	平成20年9月8日 (2008.9.8)		インコーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/001439		アメリカ合衆国、ニューヨーク・1 1 7 4
(87) 国際公開番号	W02007/084667		7, メルビル, パインローン・ロード・4
(87) 国際公開日	平成19年7月26日 (2007.7.26)		1
(31) 優先権主張番号	60/760, 124	(74) 代理人	100062007
(32) 優先日	平成18年1月19日 (2006.1.19)		弁理士 川口 義雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 融合ヘテロ二環式キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

式 (I) の化合物とその薬学的に容認可能な塩は、



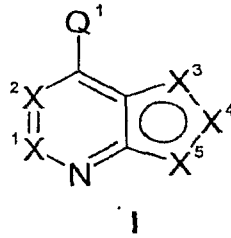
(X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、R¹およびQ¹は、ここにおいて定義される。) キナーゼ酵素を阻害し、癌などの過剰増殖性疾患の治療および／または予防に有用である。また該化合物は、炎症、アレルギー、喘息、免疫系の疾患および症状、神経系の疾患および症状、心臓血管疾患、目の疾患および症状、皮膚疾患、骨粗しょう症、糖尿病、多発性硬化症ならびに感染症の治療にも有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその薬学的に容認可能な塩。

【化 1】



10

(式中、

X^1 または X^2 は、それぞれ独立して、N または $-C(E^1)-$ であり、

X^3 、 X^4 、および X^5 は、それぞれ独立して、N、O、S、 $-C(E^{1a})-$ または $=C(E^1)-$ であり、

ただし、

X^4 および X^5 が $-C(E^{1a})=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられると、 X^3 は、O または S であり、

X^3 および X^4 が $-C(E^{1a})=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられると、 X^5 は、NH、O、または S であり、

20

X^3 および X^4 が $-N=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられると、 X^5 は、NH であり、

X^3 および X^4 が $-C(E^1)=N-$ に等しくなるように組み合わせられると、 X^5 は、NH であり、

Q^1 は、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル- C_{0-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニル、ヘテロビシクロ C_{5-10} アルキル、スピロアルキル、ヘテロスピロアルキルまたは $-(Z^1)_n-(Y^1)_m-R^1$ であり、これらのいずれも、1 つ以上の独立した G^1 置換基によって場合により置換され、

30

E^1 、 E^{1a} および G^1 は、どの場合にも、それぞれ独立して、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-O$ CF_3 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3(R^4)_{j-1}$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j-1}R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2C(=O)R^3$ 、 $-NR^2C(=O)OR^3$ 、 $-NR^2C(=O)NR^3R^4$ 、 $-NR^2S(O)_{j-1}R^3$ 、 $-C(=S)OR^2$ 、 $-C(=O)SR^2$ 、 $-NR^2C(=NR^3)NR^4R^5$ 、 $-NR^2C(=NR^3)OR^4$ 、 $-NR^2C(=NR^3)SR^4$ 、 $-OC(=O)OR^2$ 、 $-OC(=O)NR^2R^3$ 、 $-OC(=O)SR^2$ 、 $-SC(=O)OR^2$ 、 $-SC(=O)NR^2R^3$ 、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキ

40

50

ルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル- C_{0-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニルまたはヘタリール- C_{2-10} アルキニルに等しく、これらのいずれも、1つ以上の独立したハロ、オキソ、- CF_3 、- OCF_3 、- $OR^{2,2}$ 、- $NR^{2,2}R^{3,3}(R^{2,2})_{j-1a}$ 、- $C(=O)R^{2,2}$ 、- $CO_2R^{2,2}$ 、- $C(=O)NR^{2,2}R^{3,3}$ 、- NO_2 、- CN 、- $S(=O)_{j-1a}R^{2,2}$ 、- $SO_2NR^{2,2}R^{3,3}$ 、- $NR^{2,2}C(=O)R^{3,3}$ 、- $NR^{2,2}C(=O)OR^{3,3}$ 、- $NR^{2,2}C(=O)NR^{3,3}R^{2,2a}$ 、- $NR^{2,2}S(O)_{j-1a}R^{2,2}$ 、- $C(=S)OR^{2,2}$ 、- $C(=O)SR^{2,2}$ 、- $NR^{2,2}C(=NR^{3,3})NR^{2,2a}R^{3,3a}$ 、- $NR^{2,2}C(=NR^{3,3})OR^{2,2a}$ 、- $NR^{2,2}C(=NR^{3,3})SR^{2,2a}$ 、- $OC(=O)OR^{2,2}$ 、- $OC(=O)NR^{2,2}R^{3,3}$ 、- $OC(=O)SR^{2,2}$ 、- $SC(=O)OR^{2,2}$ または - $SC(=O)NR^{2,2}R^{3,3}$ 置換基で場合により置換され、

10

Z^1 は、シクロ C_{3-8} アルキル、ヘテロシクリル- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘテロビシクロ C_{5-10} アルキル、スピロアルキルまたはヘテロスピロアルキルであり、このいずれも、1つ以上の独立した G^1 置換基によって場合により置換され、

20

Y^1 は、- O -、- NR^6 -、- $S(O)_{j-2}$ -、- CR^6aR^7a -、- $N(C(O)OR^6)$ -、- $N(C(O)R^6)$ -、- $N(SO_2R^6)$ -、- $(CR^6aR^7a)O$ -、- $(CR^6aR^7a)S$ -、- $(CR^6aR^7a)N(R^6)$ -、- $CR^6a(NR^6)$ -、- $(CR^6aR^7a)N(C(O)R^6)$ -、- $(CR^6aR^7a)N(C(O)OR^6)$ -、- $(CR^6aR^7a)N(SO_2R^6)$ -、- $(CR^6a)(NHR^6)$ -、- $(CR^6a)(NHC(O)R^6)$ -、- $(CR^6a)(NH SO_2R^6)$ -、- $(CR^6a)(NHC(O)OR^6)$ -、- $(CR^6a)(OC(O)R^6)$ -、- $(CR^6a)(OC(O)NHR^6)$ -、- $(CR^6a) = (CR^6a)$ -、- $C \equiv C$ -、- $C(=NOR^6)$ -、- $C(O)$ -、- $(CR^6a)(OR^6)$ -、- $C(O)N(R^6)$ -、- $N(R^6)C(O)$ -、- $N(R^6)S(O)$ -、- $N(R^6)S(O)_2$ -、- $OC(O)N(R^6)$ -、- $N(R^6)C(O)N(R^6a)$ -、- $NR^6C(O)O$ -、- $S(O)N(R^6)$ -、- $S(O)_2N(R^6)$ -、- $N(C(O)R^6)S(O)$ -、- $N(C(O)R^6)S(O)_2$ -、- $N(R^6)S(O)N(R^7)$ -、- $N(R^6)S(O)_2N(R^7)$ -、- $C(O)N(R^6)C(O)$ -、- $S(O)N(R^7)C(O)$ -、- $S(O)_2N(R^6)C(O)$ -、- $OS(O)N(R^6)$ -、- $OS(O)_2N(R^6)$ -、- $N(R^6)S(O)O$ -、- $N(R^6)S(O)_2O$ -、- $N(R^6)S(O)C(O)$ -、- $N(R^6)S(O)_2C(O)$ -、- $SON(C(O)R^6)$ -、- $SO_2N(C(O)R^6)$ -、- $N(R^6)SON(R^7)$ -、- $N(R^6)SO_2N(R^7)$ -、- $C(O)O$ -、- $N(R^6)P(OR^7)O$ -、- $N(R^6)P(OR^7)$ -、- $N(R^6)P(O)(OR^7)O$ -、- $N(R^6)P(O)(OR^7)$ -、- $N(C(O)R^6)P(OR^7)O$ -、- $N(C(O)R^6)P(OR^7)$ -、- $N(C(O)R^6)P(O)(OR^7)O$ -、- $N(C(O)R^6)P(OR^7)$ -、- $(CR^6aR^7a)S(O)$ -、- $(CR^6aR^7a)S(O)_2$ -、- $(CR^6aR^7a)N(C(O)OR^7)$ -、- $(CR^6aR^7a)N(C(O)R^7)$ -、- $(CR^6aR^7a)N(SO_2R^7)$ -、- $(CR^6aR^7a)C(=NOR^7)$ -、- $(CR^6aR^7a)C(O)$ -、- $(CR^6aR^7a)(CR^6aa)(OR^7)$ -、- $(CR^6aR^7a)C(O)N(R^7)$ -、- $(CR^6aR^7a)N(R^6)C(O)$ -、- $(CR^6aR^7a)N(R^7)S(O)$ -、- $(CR^6aR^7a)N(R^7)S(O)_2$

30

40

50

$-(CR^{6a}R^{7a})OC(O)N(R^7)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)C(O)N(R^8)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})NR^7C(O)O-$, $-(CR^{6a}R^{7a})S(O)N(R^7)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})S(O)_2N(R^7)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(C(O)R^7)S(O)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(C(O)R^7)S(O)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)N(R^8)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)_2N(R^8)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})C(O)N(R^7)C(O)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})S(O)N(R^7)C(O)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})S(O)_2N(R^7)C(O)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})OS(O)N(R^7)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})OS(O)_2N(R^7)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)O-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)_2O-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)C(O)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)_2C(O)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})SON(C(O)R^7)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})SO_2N(C(O)R^7)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)SON(R^8)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)SO_2N(R^8)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})C(O)O-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)P(OR^8)O-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)P(OR^8)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)P(O)(OR^8)O-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(R^7)P(O)(OR^8)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(C(O)R^7)P(OR^8)O-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(C(O)R^7)P(OR^8)-$, $-(CR^{6a}R^{7a})N(C(O)R^7)P(O)(OR^8)O-$ または $-(CR^{6a}R^{7a})N(C(O)R^7)P(OR^8)-$ であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{22} 、 R^{22a} 、 R^{33} および R^{33a} は、どの場合にも、それぞれ独立して、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{0-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニルもしくはアリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニルまたはヘタリール- C_{2-10} アルキニルであり、これらのいずれかも、1つ以上の独立した G^{11} 置換基によって場合により置換され、

R^{6a} 、 R^{6aa} および R^{7a} は、どの場合にも、それぞれ独立して、フルオロ、トリフルオロメチル、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{0-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニルもしくはアリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニルまたはヘタリール- C_{2-10} アルキニルであり、これらのいずれかも、1つ以上の独立した G^{11a} 置換基によって場合により置換され、

10

20

30

40

50

または、 $-NR^2R^3(R^4)_{j1}$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^2R^3R^4$ 、 $-NR^3R^4R^5$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^2R^3(R^2a)_{j1a}$ 、 $-NR^2R^3R^2a$ 、 $-NR^6R^1$ 、 $-NR^7R^1$ および $-NR^8R^1$ の場合、 R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 、または R^4 および R^5 、 R^2R^3 および R^3R^4 、または R^3R^4 および R^4R^5 、または R^9 および R^{10} 、または R^{10} および R^{11} 、または R^{11} および R^{12} 、または R^2R^3 および R^3R^2a 、または R^3R^2a および R^6R^1 、または R^7R^1 および R^8R^1 は、それぞれ、これらが結合されている窒素原子と場合により一緒になり、3～10員飽和または不飽和環を形成し、前記環は、1つ以上の独立した G^{111} 置換基によって場合により置換され、前記環は、 R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 、または R^4 および R^5 、 R^2R^3 および R^3R^4 、または R^3R^4 および R^4R^5 、または R^9 および R^{10} 、または R^{10} および R^{11} 、または R^{11} および R^{12} 、または R^2R^3 および R^3R^2a 、または R^3R^2a および R^6R^1 、または R^7R^1 および R^8R^1 がそれぞれ結合している窒素以外の1つ以上のヘテロ原子を場合により含み、

または、 CR^6R^7 の場合、 R^6 および R^7 は、これらが結合している炭素と一緒にあって、3～10員飽和または不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成することが可能であり、前記環は、1つ以上の独立した G^{111a} 置換基によって場合により置換され、前記環は、1つ以上のヘテロ原子を場合により含み、

G^{11} 、 G^{11a} 、 G^{111} 、および G^{111a} は、どの場合にも、それぞれ独立して、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3R^4$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j1}R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2C(=O)R^3$ 、 $-NR^2C(=O)OR^3$ 、 $-NR^2C(=O)NR^3R^4$ 、 $-NR^2S(O)_{j1}R^3$ 、 $-C(=S)OR^2$ 、 $-C(=O)SR^2$ 、 $-NR^2C(=NR^3)NR^4R^5$ 、 $-NR^2C(=NR^3)OR^4$ 、 $-NR^2C(=NR^3)SR^4$ 、 $-OC(=O)OR^2$ 、 $-OC(=O)NR^2R^3$ 、 $-OC(=O)SR^2$ 、 $-SC(=O)OR^2$ 、 $-SC(=O)NR^2R^3$ 、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル $-C_{0-10}$ アルキル、ヘテロシクリル $-C_{2-10}$ アルケニル、ヘテロシクリル $-C_{2-10}$ アルキニル、アリール $-C_{0-10}$ アルキル、アリール $-C_{2-10}$ アルケニル、アリール $-C_{2-10}$ アルキニル、ヘタリル $-C_{0-10}$ アルキル、ヘタリル $-C_{2-10}$ アルケニルまたはヘタリル $-C_{2-10}$ アルキニルであり、これらのいずれも1つ以上の独立したハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j2a}R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^9C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^9C(=O)NR^{11}R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_{j2a}R^{10}$ 、 $-C(=S)OR^9$ 、 $-C(=O)SR^9$ 、 $-NR^9C(=NR^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^9C(=NR^{10})OR^{11}$ 、 $-NR^9C(=NR^{10})SR^{11}$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-OC(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(=O)SR^9$ 、 $-SC(=O)OR^9$ 、 $-P(O)OR^9OR^{10}$ または $-SC(=O)NR^9R^{10}$ 置換基で場合により置換され、

10

20

30

40

50

R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、どの場合にも、それぞれ独立して、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル- C_{0-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルカルボニル、 C_{2-10} アルケニルカルボニル、 C_{2-10} アルキニルカルボニル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、モノ（アリール）アミノカルボニル、ジ（アリール）アミノカルボニルまたは C_{1-10} アルキル（アリール）アミノカルボニルであり、これらのいずれも、1つ以上の独立したハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-10} アルコキシ、 $-SO_2N(C_{0-4} \text{ アルキル})(C_{0-4} \text{ アルキル})$ または $-N(C_{0-4} \text{ アルキル})(C_{0-4} \text{ アルキル})$ 置換基で場合により置換され、

または、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、どの場合にも、それぞれ独立して、アリール- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニル、モノ（ C_{1-6} アルキル）アミノ C_{1-6} アルキル、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ C_{1-6} アルキル、モノ（アリール）アミノ C_{1-6} アルキル、ジ（アリール）アミノ C_{1-6} アルキルまたは $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})-C_{1-6}$ アルキル-アリールであり、これらのいずれも、1つ以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-O(C_{0-4} \text{ アルキル})$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $-CON(C_{0-4} \text{ アルキル})(C_{0-10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_{0-4} \text{ アルキル})(C_{0-4} \text{ アルキル})$ 、または $-N(C_{0-4} \text{ アルキル})(C_{0-4} \text{ アルキル})$ 置換基で場合により置換され、

j_1 、 j_{1a} 、 j_{1b} 、 j_2 、 j_{2a} 、 n および m は、どの場合にも、それぞれ独立して、0、1、2、または3である。]

【請求項2】

X^1 または X^2 が、それぞれ $-C(E^1)-$ であり、

X^3 および X^4 が、 $-C(E^{1a})=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられ、

X^5 が、NHであり、

Q^1 が、1つ以上の独立した G^1 置換基によって場合により置換されるアリール- C_{0-10} アルキルである、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩。

【請求項3】

X^1 または X^2 が、それぞれ $-C(E^1)-$ であり、

X^3 および X^4 が、 $-C(E^{1a})=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられ、

X^5 が、NHであり、

Q^1 が、1つ以上の独立した G^1 置換基によって場合により置換されるヘテロシクリル- C_{0-10} アルキルである、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩。

10

20

30

40

50

【請求項 4】

X^1 または X^2 が、それぞれ $-C(E^1)-$ であり、

X^3 および X^4 が、 $-C(E^{1a})=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられ

X^5 が、NH であり、

Q^1 が、1 つ以上の独立した G^1 置換基によって場合により置換されるヘタリール- C_{0-10} アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩。

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩および薬学的に容認可能な担体を含む組成物。

10

【請求項 6】

請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩および抗新生物薬、抗腫瘍薬、抗血管新生薬または化学療法薬を含む組成物。

【請求項 7】

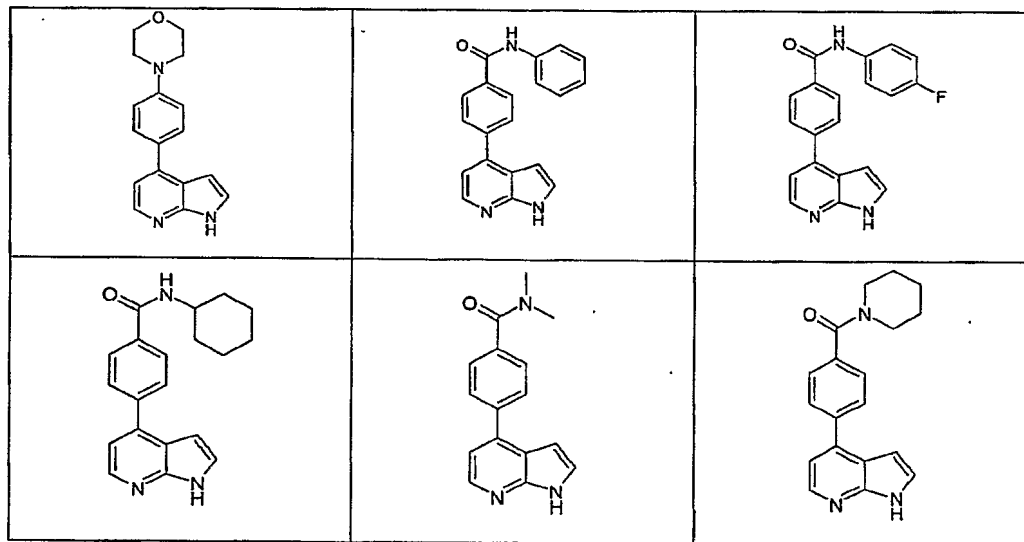
請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩および細胞傷害性癌治療薬または血管形成阻害性癌治療薬を含む組成物。

【請求項 8】

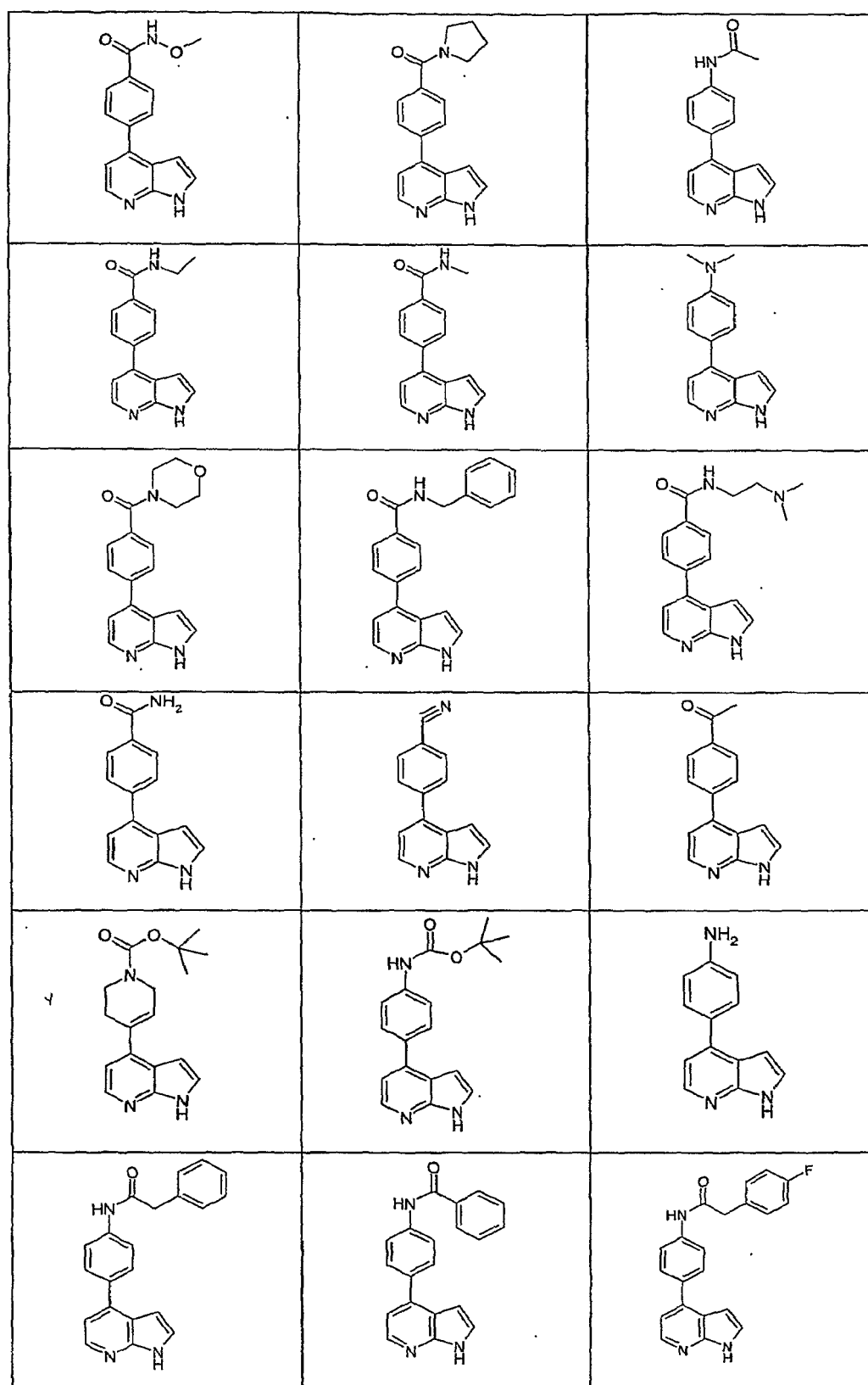
下記より選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩を含む組成物。

20

【化 2】



30

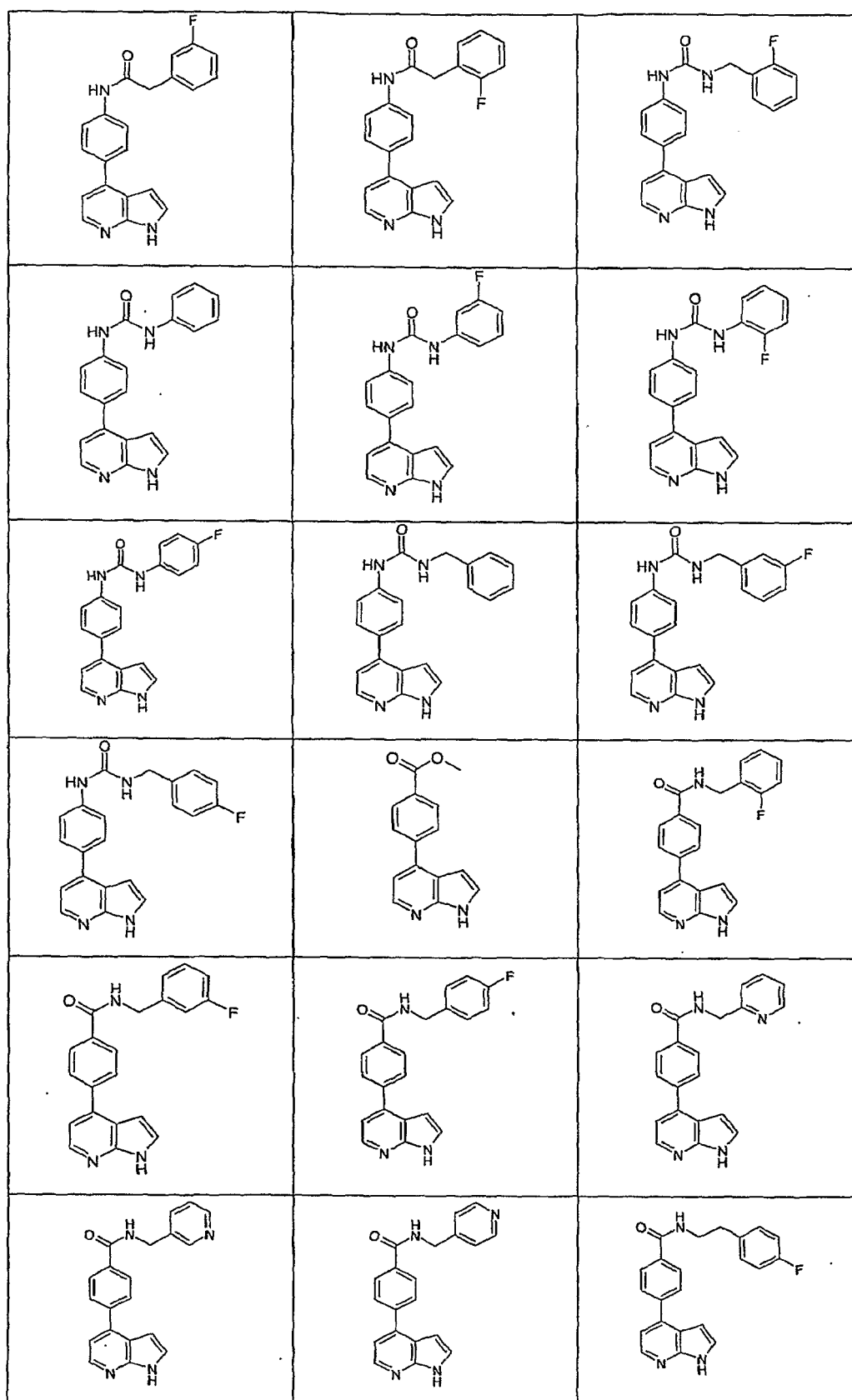


10

20

30

40

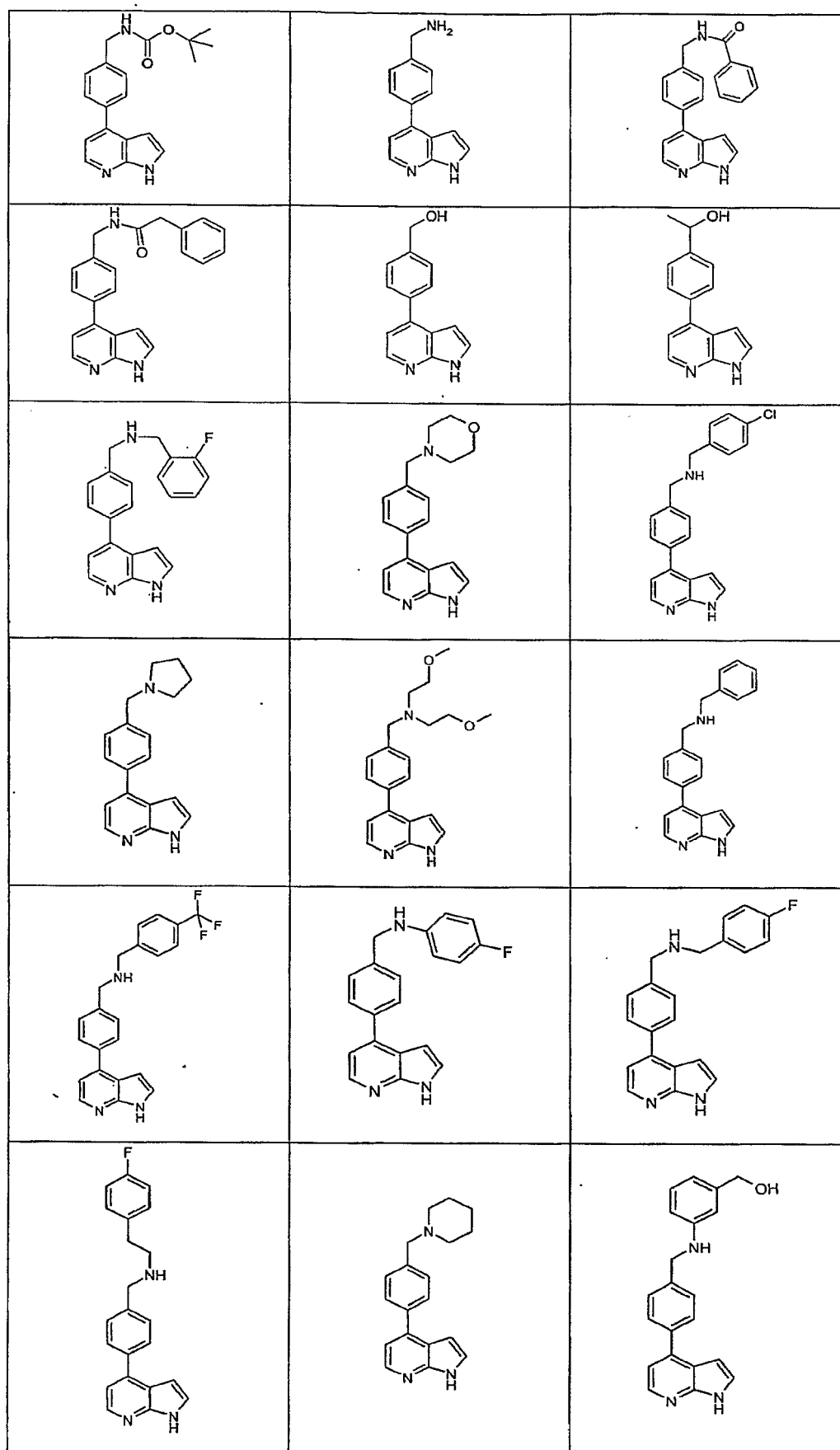


10

20

30

40

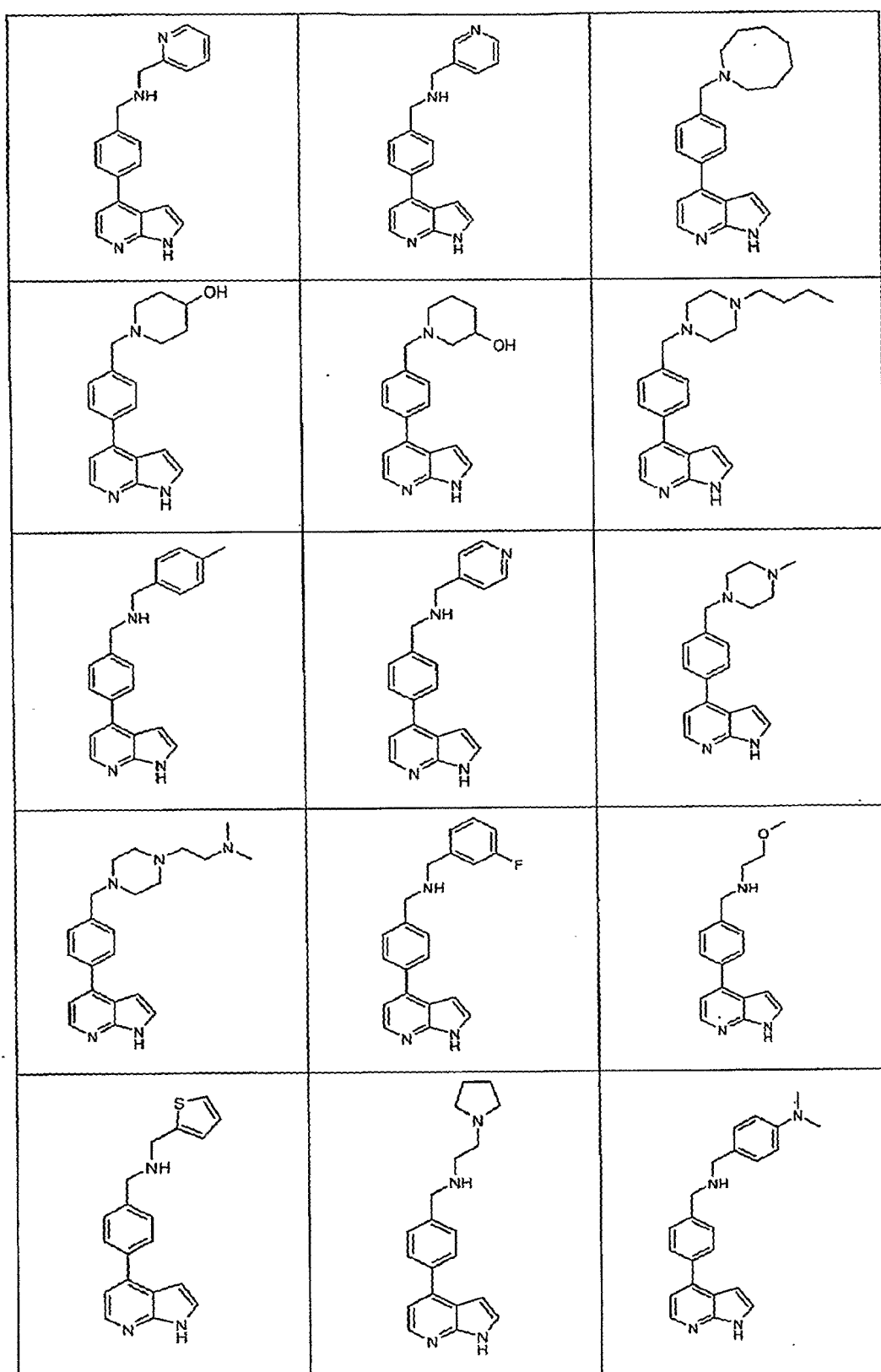


10

20

30

40

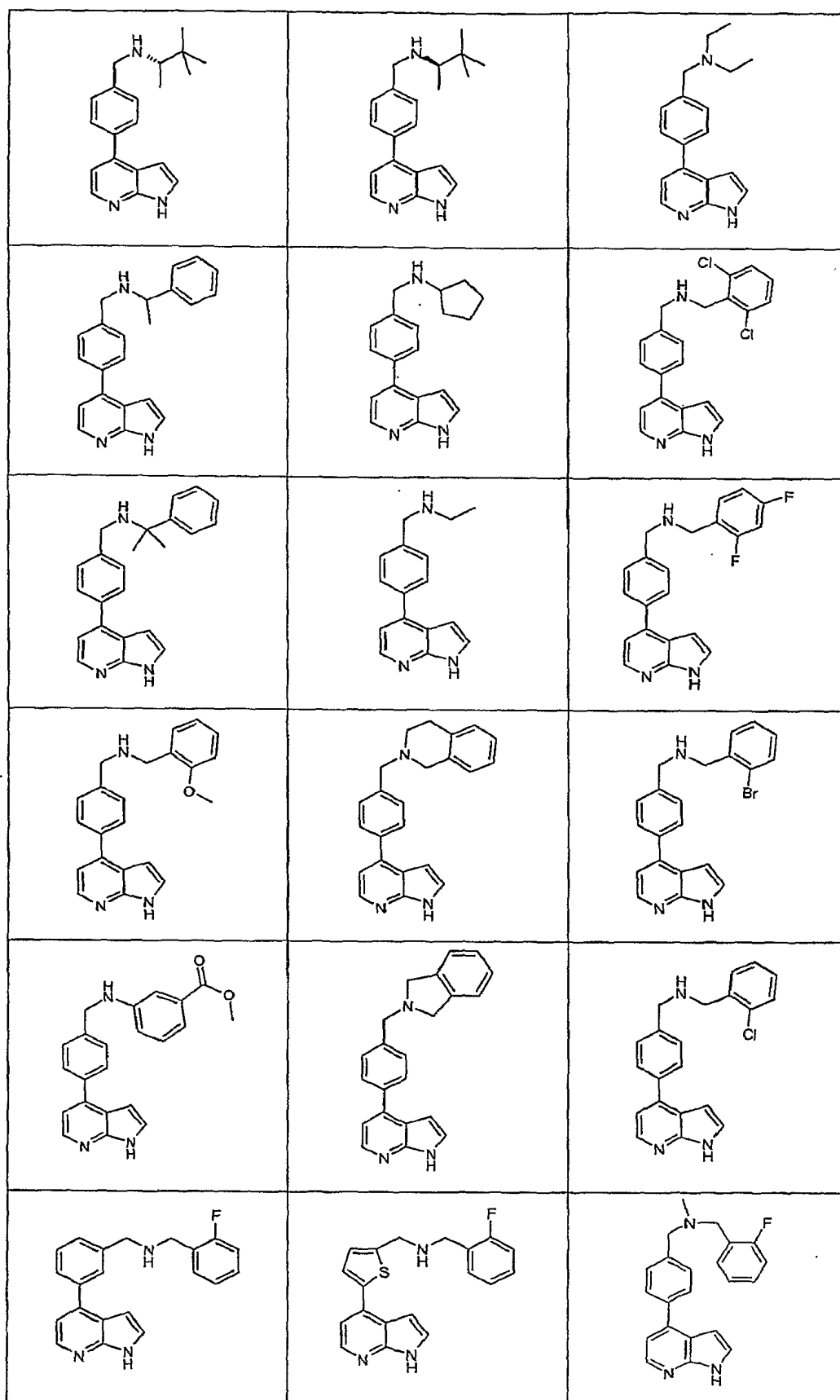


10

20

30

40

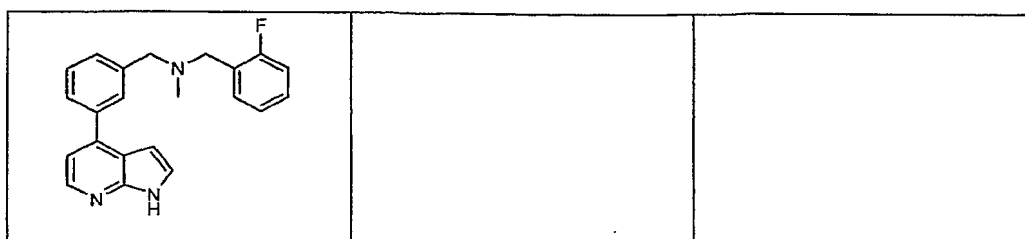


10

20

30

40

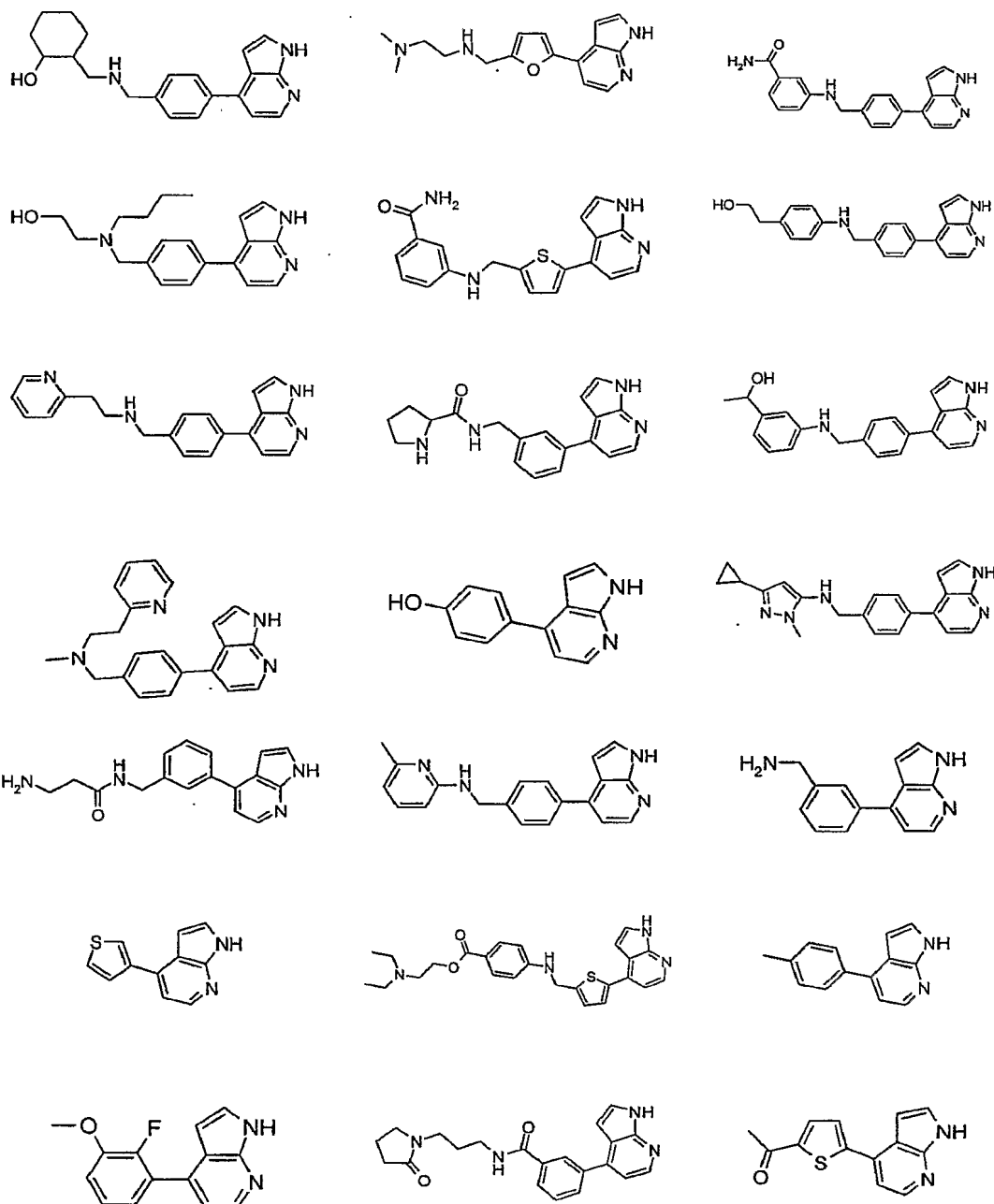


【請求項 9】

下記より選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩を含む組成物。

10

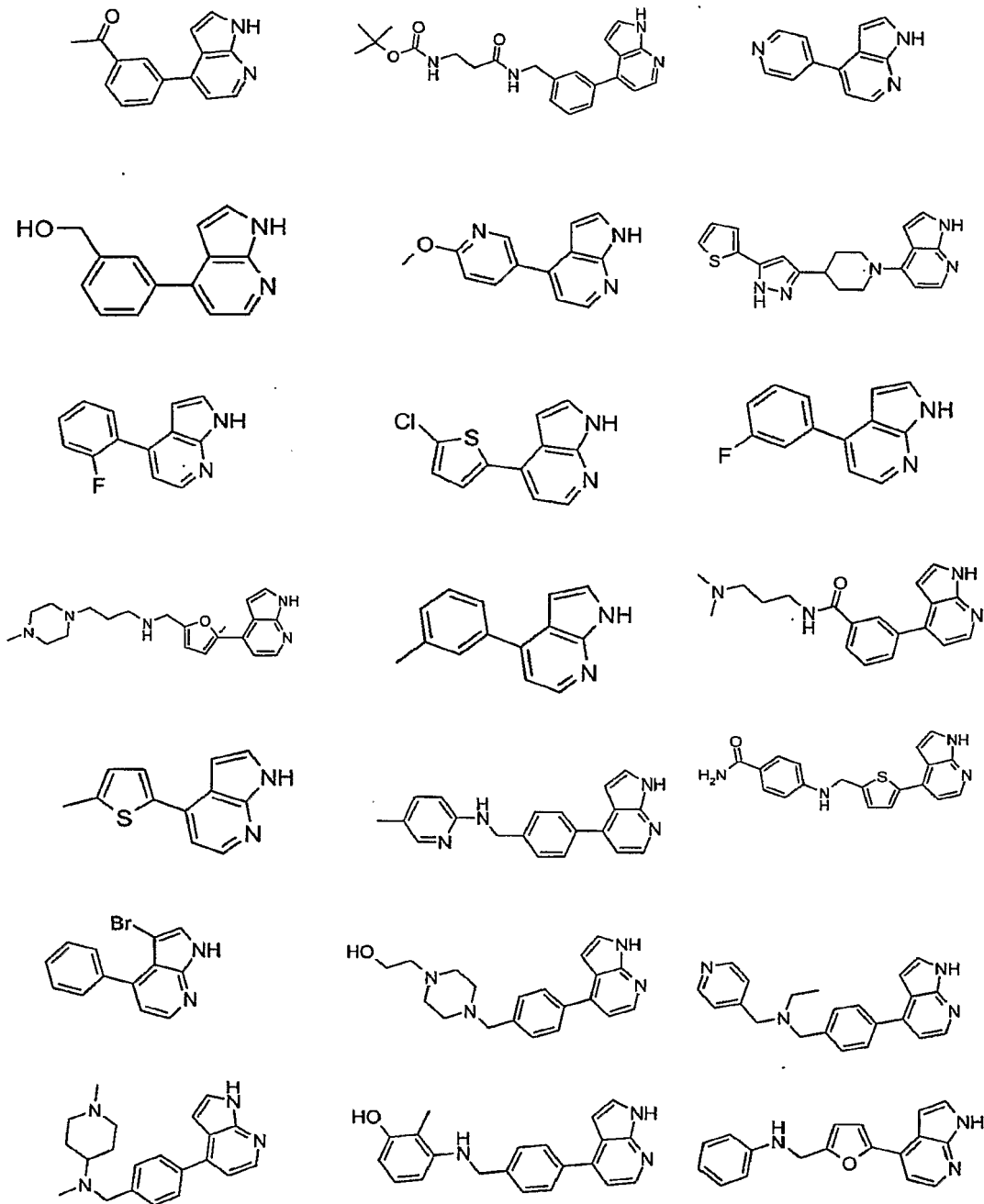
【化 3】



20

30

40



10

20

30

【請求項10】

4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

、
N-フェニル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、

40

N-(4-フルオロ-フェニル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、

N,N-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、

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

N-メトキシ-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、

50

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

N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド、

N-エチル-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、

N-メチル-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、

ジメチル-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アミン、

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

N-ベンジル-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、

N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、

4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、

4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズニトリル、

1-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-エタノン、

4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、

[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル、

4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン、

2-フェニル-N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド、

N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ベンズアミド、

2-(4-フルオロ-フェニル)-N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド、

2-(3-フルオロ-フェニル)-N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド、

2-(2-フルオロ-フェニル)-N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド、

1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、

1-フェニル-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、

1-(3-フルオロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、

1-(2-フルオロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、

から成る請求項1に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩。

【請求項11】

1-(4-フルオロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、

1-ベンジル-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、

1-(3-フルオロ-ベンジル)-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

10

20

30

40

50

- 4 - イル) - フェニル] - 尿素、
 1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 3 - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン
 - 4 - イル) - フェニル] - 尿素、
 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 安息香酸メチルエステル、
 N - (2 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 -
 イル) - ベンズアミド、
 N - (3 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 -
 イル) - ベンズアミド、
 N - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 -
 イル) - ベンズアミド、
 N - ピリジン - 2 - イルメチル - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ
 ル) - ベンズアミド、
 N - ピリジン - 3 - イルメチル - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ
 ル) - ベンズアミド、
 N - ピリジン - 4 - イルメチル - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ
 ル) - ベンズアミド、
 N - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b]
] ピリジン - 4 - イル) - ベンズアミド、
 [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - カルバミン
 酸 t e r t - ブチルエステル、
 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジルアミン、
 N - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - ベンズ
 アミド、
 2 - フェニル - N - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベン
 ジル] - アセトアミド、
 [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - メタノール
 、
 1 - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - エタノ
 ール、
 (2 - フルオロ - ベンジル) - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ
 ル) - ベンジル] - アミン、
 4 - (4 - モルホリン - 4 - イルメチル - フェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピ
 リジン、
 (4 - クロロ - ベンジル) - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル
) - ベンジル] - アミン、
 4 - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピ
 リジン、
 ビス - (2 - メトキシ - エチル) - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4
 - イル) - ベンジル] - アミン、
 ベンジル - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] -
 アミン、
 [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - (4 - トリ
 フルオロメチル - ベンジル) - アミン、
 (4 - フルオロ - フェニル) - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ
 ル) - ベンジル] - アミン、
 (4 - フルオロ - ベンジル) - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ
 ル) - ベンジル] - アミン、
 [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b]
 ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 4 - (4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピ

- リジン、
 { 3 - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジルアミノ]
 - フェニル } - メタノール、
 ピリジン - 2 - イルメチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル
) - ベンジル] - アミン、
 ピリジン - 3 - イルメチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル
) - ベンジル] - アミン、
 4 - (4 - アゾカン - 1 - イルメチル - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリ
 ジン、
 1 - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - ピペリ 10
 ジン - 4 - オール、
 1 - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - ピペリ
 ジン - 3 - オール、
 4 - [4 - (4 - ブチル - 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、
 (4 - メチル - ベンジル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル
) - ベンジル] - アミン、
 ピリジン - 4 - イルメチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル
) - ベンジル] - アミン、
 4 - [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 20
 [2 , 3 - b] ピリジン、
 ジメチル - (2 - { 4 - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) -
 ベンジル] - ピペラジン - 1 - イル } - エチル) - アミン、
 (3 - フルオロ - ベンジル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イ
 ル) - ベンジル] - アミン、
 (2 - メトキシ - エチル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル
) - ベンジル] - アミン、
 [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - チオフェン
 - 2 - イルメチル - アミン、
 (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジ 30
 ン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 ジメチル - (4 - { [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベン
 ジルアミノ] - メチル } - フェニル) - アミン、
 (S) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - (
 1 , 2 , 2 - トリメチル - プロピル) - アミン、
 (R) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - (
 1 , 2 , 2 - トリメチル - プロピル) - アミン、
 ジエチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] -
 アミン、
 (1 - フェニル - エチル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル 40
) - ベンジル] - アミン、
 シクロペンチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジ
 ル] - アミン、
 (2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4
 - イル) - ベンジル] - アミン、
 (1 - メチル - 1 - フェニル - エチル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジ
 ン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 エチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - ア
 ミン、
 (2 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 50

- 4-イル) -ベンジル] -アミン、
 (2-メトキシ-ベンジル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 2- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン、
 (2-ブロモ-ベンジル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 3- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -安息香酸メチルエステル、
 4- [4- (1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -フェニル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 (2-クロロ-ベンジル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 (2-フルオロ-ベンジル) - [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 (2-フルオロ-ベンジル) - [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -チオフェン-2-イルメチル] -アミン、
 (2-フルオロ-ベンジル) -メチル- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 (2-フルオロ-ベンジル) -メチル- [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 2- { [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -メチル} -シクロヘキサノール、
 N, N-ジメチル-N' - [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フラン-2-イルメチル] -エタン-1, 2-ジアミン、
 3- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -ベンズアミド、
 2- {ブチル- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミノ} -エタノール、
 3- { [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -チオフェン-2-イルメチル] -アミノ} -ベンズアミド、
 2- {4- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -フェニル-エタノール、
 (2-ピリジン-2-イル-エチル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 ピロリジン-2-カルボン酸 3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミド、
 1- {3- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -フェニル-エタノール、
 4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フェノール、
 メチル- (2-ピリジン-2-イル-エチル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 (5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 (6-メチル-ピリジン-2-イル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 3-アミノ-N- [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -プロピオンアミド、
 3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミン、
 4-チオフェン-3-イル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、

- 4- { [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -チオフェン-2-イルメチル] -アミノ} -安息香酸 2-ジエチルアミノ-エチルエステル、
 4-p-トリル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 N- [3- (2-オキソ-ピロリジン-1-イル) -プロピル] -3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンズアミド、
 4- (2-フルオロ-3-メトキシ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 1- [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -チオフェン-2-イル] -エタノン、
 {2- [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルカルバモイル] -エチル} -カルバミン酸 tert-ブチルエステル、
 1- [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フェニル] -エタノン、
 4-ピリジン-4-イル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フェニル] -メタノール、
 4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4- [4- (5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4- (2-フルオロ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4- (5-クロロ-チオフェン-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4- (3-フルオロ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 [3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] - [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フラン-2-イルメチル] -アミン、
 4-m-トリル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 N- (3-ジメチルアミノ-プロピル) -3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンズアミド、
 4- (5-メチル-チオフェン-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 (5-メチル-ピリジン-2-イル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 4- { [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -チオフェン-2-イルメチル] -アミノ} -ベンズアミド、
 3-プロモ-4-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 2- {4- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -ピペラジン-1-イル} -エタノール、
 エチル-ピリジン-4-イルメチル- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 メチル- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 2-メチル-3- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -フェノール、
 フェニル- [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フラン-2-イルメチル] -アミン、
 1- [4- (3-プロモ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フェニル] -エタノン、
 (5-エチル- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル) - [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 1- (4-ナフタレン-2-イル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) -エタノン、
 2- {4- [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -

- ピペラジン-1-イル} -エタノール、
 2- { [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ]
 -メチル} -シクロヘキサノール、
 (1H-ベンゾトリアゾール-5-イル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリ
 ジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 2- {4- [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミ
 ノ] -フェニル} -エタノール、
 4- [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -
 ベンズアミド、
 (5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [3- (1H- 10
 ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 (6-メチル-ピリジン-2-イル) - [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン
 -4-イル) -ベンジル] -アミン、
 1- [4- (3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フェニ
 ル] -エタノン、
 4-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-3-ブromo-1H-ピロロ [2, 3-
 b] ピリジン、
 N- (2, 3-ジヒドロキシ-プロピル) -3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジ
 ン-4-イル) -ベンズアミド、
 N-カルバモイルメチル-3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 20
 ベンズアミド、
 イソキノリン-5-イル- [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)
 -チオフエン-2-イルメチル] -アミン、
 3- [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -
 ベンズアミド、
 4-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-3-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-
 b] ピリジン、
 3-ブromo-4- (4-ビニル-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 {3- [3- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ]
 -フェニル} -メタノール、 30
 (E)-4- [4- (3-アセチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル
) -フェニル] -ブト-3-エン-2-オン、
 3- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -
 安息香酸、
 3-クロロ-4-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 1- [4- (4-アセチル-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-
 イル] -エタノン、
 1- (4-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) -エタノン、
 1- [4- (3-フルオロ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3- 40
 イル] -エタノン、
 4-ビフェニル-4-イル-3-ブromo-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4-チオフエン-2-イル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 N- [2- (1H-イミダゾール-4-イル) -エチル] -3- (1H-ピロロ [2,
 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンズアミド、
 4- (4-メタンスルホニル-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4- (6-メトキシ-ピリジン-2-イル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4- (2-クロロ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4- (3, 4-ジメトキシ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4- (2, 3-ジフルオロ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、 50

5 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - フラン-2-カルバルデヒド、

N, N-ジメチル-N' - [5 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - フラン-2-イルメチル] - ベンゼン-1, 4-ジアミン、

N - (2-ジメチルアミノ-エチル) - 3 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - ベンズアミド、

1 - {3 - [3 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - ベンジルアミノ] - フェニル} - エタノール、

(1-フェニル-エチル) - [3 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - ベンジル] - アミン、

1 - [3 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - ベンジル] - ピペリジン-3-カルボン酸アミド、

から成る請求項1に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩。

【請求項12】

請求項1乃至11のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩の有効量を投与するステップを含む、過剰増殖性疾患の治療の方法。

【請求項13】

前記過剰増殖性疾患が、乳癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎臓癌、腎細胞癌、前立腺癌、血液の癌、肝臓癌、卵巣癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、消化管の癌、リンパ腫、腎細胞癌、マントル細胞リンパ腫または子宮内膜癌である、請求項12に記載の治療の方法。

【請求項14】

請求項1乃至11のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に容認可能な塩の有効量を投与するステップを含む、関節リウマチ、過誤腫症候群、移植片拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、IBD、喘息、細菌感染、ウイルス感染、多発性硬化症または免疫抑制疾患の治療の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明は、融合ヘテロ二環式化合物を対象にする。具体的には、本発明は、Akt、A1k、Aurora-A、CDK2、CSF-1R、EGFR、FAK、Flt3、IGF-1R、IKKb、KDR、Kit、MEK1、Met、p70S6K、PDK1、PKA、PKC、PKN1、Ret、ROCK1、ROCK2、RON、RSK1またはSGKキナーゼのうちの少なくとも1つを阻害し、炎症、癌、アレルギー、喘息、免疫系の疾患および症状、神経系の疾患および症状、心臓血管疾患、皮膚疾患、骨粗しょう症、糖尿病を含む代謝性疾患、多発性硬化症、眼疾患および血管形成、ウイルス感染ならびに細菌感染の治療に有用である、融合ヘテロ二環式化合物を対象にする。

【0002】

そのような心臓血管疾患は、高血圧症、血管けいれん、早期陣痛、アテローム性動脈硬化症、心筋肥大、勃起障害、再狭窄を含む。眼疾患は、緑内障、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症による脈絡膜血管新生、未熟児網膜症を含む。癌は、血管平滑筋細胞過剰増殖、膀胱癌、膵臓癌、精巣癌、結腸癌、肺癌、乳癌、前立腺癌、肝細胞癌、黒色腫、卵巣癌、肉腫および他の過剰増殖性疾患を含む。癌治療は、原発腫瘍部位から遠隔臓器および組織への癌細胞の転移拡散の程度を軽減するステップを含む。癌治療は、上皮-間葉遷移の過程を通して、間葉状細胞への上皮性起源の癌細胞の遷移を軽減するステップを含む。癌治療は、合成期、G2または有糸分裂において作用する細胞毒性剤の毒性を制限するステップを含む。癌治療は、浮腫、腹水、浸出、浸出液および高分子浸潤ならびに基質沈着につながる血管形成過程または血管透過性増大の形成を制限するステップを含む。炎症性疾患は、内皮機能不全炎症、関節炎、関節リウマチを含み、神経系症状および疾患は、神経系疾患、脳卒中、アルツハイマー病を含む。免疫系の疾患および症状は、自己免疫疾患、同種移植の拒絶反応、および移植片対宿主拒絶反応、AIDS、高免疫反応を含む。皮膚

疾患は、乾癬、小児血管腫を含む。ウイルス感染治療は、ウイルス複製を防止することによってウイルスの寿命周期を乱すステップを含む。細菌感染治療は、上皮細胞内への細菌の侵入の阻害を含む。

【0003】

ホスホリルトランスフェラーゼは、リン含有基を1つの基質から別の基質へと移す酵素の大きなファミリーである。キナーゼは、ホスホリル転移の触媒作用において機能する、酵素の部類である。リン酸化反応は通常、ATPからタンパク性基質へのリン酸基の転移反応である。ほぼ全てのキナーゼは、同様の250～300アミノ酸触媒ドメインを含有する。少なくとも400が確認されている、タンパク質キナーゼは、構造上同類のホスホリルトランスフェラーゼの最大のサブファミリーを構成し、細胞内の多種多様な信号伝達過程の制御を担う。タンパク質キナーゼは、それらがリン酸化する基質によって、ファミリーに分類することができる（例えば、タンパク質セリン／スレオニン、タンパク質チロシンなど）。これらのキナーゼファミリーのそれぞれに一般に対応するタンパク質キナーゼの配列モチーフが確認されている。脂質キナーゼ（例えば、PL3K）は、タンパク質キナーゼとの構造的類似性を有するキナーゼの別の群を構成する。

【0004】

「キナーゼ領域」は、種々の機能を果たす多数のポリペプチドにおいて出現する。そのようなポリペプチドは、例えば、膜貫通受容体、細胞内受容体随伴ポリペプチド、細胞質内局在ポリペプチド、核内局在ポリペプチドおよび細胞内局在ポリペプチドを含む。タンパク質キナーゼの活性は、種々の機構によって調節することが可能であり、いずれの個別タンパク質も、1つ以上の機構によって調節されよう。そのような機構は、例えば、自己リン酸化、他のキナーゼによるリン酸転移反応、タンパク質間相互作用、タンパク質-脂質相互作用、タンパク質-多糖類相互作用、リガンド結合および翻訳後修飾を含む。

【0005】

標的タンパク質のリン酸化反応は、種々の細胞外信号（ホルモン、神経伝達物質、成長および分化因子など）、細胞周期イベント、環境または栄養的ストレスなどに応じて発生する。タンパク質および脂質キナーゼは、リン酸基をタンパク質または脂質などの標的に加えることによって、多くの異なる細胞過程を調節する。そのような細胞過程は、例えば、増殖、成長、分化、代謝、細胞周期イベント、アポトーシス、運動性、転写、翻訳、および他の信号伝達過程を含む。キナーゼ触媒リン酸化反応は、分子のオン／オフスイッチの役割を果たし、標的タンパク質の生物学的機能を調節または制御する。よって、タンパク質および脂質キナーゼは、信号伝達経路において機能し、標的の活性を（直接または間接的にいずれかで）活性化または不活性化することまたは調節することが可能である。これらの標的は、例えば、代謝酵素、調節タンパク質、受容体、細胞骨格タンパク質、イオンチャンネルもしくはポンプまたは転写因子を含むことができる。

【0006】

タンパク質キナーゼの部分的なリストは、abl、AKT、Alk、Aurora-A、bcr-abl、Btk、Brk、Btk、c-kit、c-met、c-src、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、cRaf1、CSF1r、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、flt-1、Flt3、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、IKK β 、INS-R、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、Met、MYLK2、p38、p70S6K、PDGFR、PDK1、PIK、PKA、PKC、PKN、PYK2、Ret、ron、Rsk1、SGK、tie、tie2、TRK、Yes、およびZap70を含む。よって、タンパク質キナーゼは、多種多様な細胞過程の調節において中心的役割を果たし、細胞機能の制御を維持するタンパク質の大きなファミリーを代表する。タンパク質リン酸化の制御欠陥による非制御信号伝達は、例えば、炎症、癌、アレルギー／喘息、免疫系の疾患および症状、中枢神経系（CNS）、心臓血管疾患、皮膚科、眼疾患ならびに血管形成を含む、多数の疾患および疾患症状に関与

している。

【0007】

不適切に高いタンパク質キナーゼ活性は、細胞機能異常に起因する多くの疾患に関与している。このことは、酵素の突然変異、過剰発現または不適切な活性化に関係しているキナーゼに対する適切な制御機構の故障によって、またはキナーゼの上流または下流への信号の伝達にも関与する、サイトカインまたは成長因子の生産過剰または不足によって、直接または間接的のいずれかで生じる場合がある。これらの事例の全てにおいて、キナーゼの作用の選択的阻害には、有益な効果があり得る。

【0008】

薬理学的標的としてのタンパク質キナーゼへの当初の関心は、多くのウイルスの癌遺伝子が構成酵素活性を伴う構造的に変化した細胞タンパク質キナーゼをコード化しているという所見によって促進された。初期の一例は、感染したニワトリの体内で同じ種類の高度悪性腫瘍または肉腫を引き起こしたラウス肉腫ウイルス (RSV) またはトリ肉腫ウイルス (ASV) であった。その後、種々の機構に起因する脱調節化タンパク質キナーゼ活性は、例えば、癌、CNS症状、および免疫学的関連疾患などの、多数の重要なヒト疾患の病態生理に関連付けられている。したがって、異常タンパク質キナーゼ活性に起因する疾患の病理および／または症状を妨害することが可能である選択的タンパク質キナーゼ阻害剤の開発は、重要な治療標的となっている。

【0009】

酵素の Ser / Thr タンパク質キナーゼファミリーは、6つの主要なサブファミリー (AGC、CAMK、CMGC、GYC、TKL、STE) を含む、400以上の構成員を有する。これらの酵素の多くは、様々な病状における薬剤介入の標的と考えられる。

【0010】

ROCK1およびROCK2 (rho関連コイルドコイル含有キナーゼ1および2、それぞれ Rok β / p160 ROCKおよび Rok α としても知られる。) は、成長因子、インテグリン活性化および細胞ストレスを含む多数の細胞外刺激に応じて、活性化 rho の下流で活性化される、酵素の AGC サブファミリー内の密接な関係がある構成員である (Riento および Ridley, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 4: 446-456 (2003))。ここで用いられるとき、「ROCK」は、ROCK1またはROCK2として特に識別されない限り、ROCK1およびROCK2イソ型の一方または両方を意味する。ROCK酵素は、細胞形態学、ストレスファイバー形成および機能、細胞粘着、細胞移動および侵入、上皮-間葉遷移 (EMT)、形質転換、ファゴサイトーシス、アポトーシス、神経突起退縮、細胞質分裂および有糸分裂ならびに細胞分化を含む複数の細胞過程において重要な役割を果たす (Riento and Ridley, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 4: 446-456 (2003))。そのため、ROCKキナーゼは、癌、高血圧症、血管けいれん、喘息、早期陣痛、勃起障害、緑内障、血管平滑筋細胞過剰増殖、アテローム性動脈硬化症、心筋肥大、内皮機能不全および神経系疾患を含む種々の疾患を治療するための阻害剤の開発の潜在的標的である (Wettschhurek and Offermanns, J Molecular Medicine, 80: 629-638 (2002); Mueller et al., Nature Reviews Drug Discovery, 4: 387-398 (2005)、Sahai and Marshall, Nature Reviews Cancer, 2: 133-142 (2002))。

【0011】

ROCK活性の阻害は、細胞移動を低減し、体内で腫瘍細胞の転移を軽減する (Somlyo et al., Biochem Biophys Res Commun, 269: 6562-659 (2000); Somlyo et al., FASEB J, 17: 223-234 (2003); Genda et al., Hepatology, 30: 1027-1036 (1999); Takamura et al., Hepato

10

20

30

40

50

logy、33:577-581(2001); Nakajima et al.、Eur J Pharmacology、459:113-120(2003); Nakajima et al.、Cancer Chemother Pharmacol、52:319-324(2003); Itoh et al.、Nature Medicine、5:221-225(1999)。ROCKの過剰発現は、膀胱癌患者由来の臨床サンプルにおける侵入および転移に関係付けられており(Kamai et al.、Clinical Cancer Research、9:2632-2641(2003))、ROCKタンパク質は膵臓癌(Pancreas、24:251-257(2002))および精巣癌(Clin Cancer Res 10、4799-4805(2004))において過剰発現する。結腸癌細胞中の構成的に活性なROCK2の発現は、周辺間質内への腫瘍播種を誘発し、腫瘍の血管新生を増加させた(Croft et al.、Cancer Research 64、8994-9001(2004))。ROCK酵素は、より悪性の転移性表現型に向かった腫瘍の進行にとって重要であると考えられる過程である(Thiery、Nature Reviews Cancer、2:442-454(2002))、上皮から間葉表現型への細胞の遷移に関与する(Bhowmick et al.、Mol Biol Cell 12、27-36(2001))。

10

【0012】

Cdc2(cdk1)/サイクリンBは、サイクリン依存性キナーゼ(cdk)ファミリーに属するもう1つのセリン/スレオニンキナーゼ酵素である。これらの酵素は、細胞周期の進行の様々な段階間の重大な遷移に関与する。癌の特徴である非制御細胞増殖は、これらの細胞中のcdk活性の上昇に依存すると考えられている。cdk調節の制御の喪失は、過剰増殖性疾患および癌における頻繁な事象である(Pines、Current Opinion in Cell Biology、4:144-148(1992); Lees、Current Opinion in Cell Biology、7:773-780(1995); Hunter and Pines、Cell、79:573-582(1994))。cdc2/サイクリンBキナーゼ阻害剤による癌細胞中のcdk活性の上昇の阻害は、増殖を抑制する可能性があり、細胞周期の進行の正常な制御を修復する可能性がある。

20

【0013】

タンパク質チロシンキナーゼ(PTK)は、細胞タンパク質中の特異チロシン残基のリン酸化反応を触媒する酵素である。しばしば酵素自体である基質タンパク質のそのような翻訳後修飾は、細胞増殖、活性化または分化を制御する分子スイッチの役割を果たす(これについての検討については、Schlessinger and Ullrich、1992、Neuron 9:383-391を参照)。異常または過剰PTK活性は、良性および悪性増殖性疾患ならびに免疫系の不適切な活性化(例えば、自己免疫疾患)、同種移植の拒絶反応および移植片対宿主拒絶反応に起因する疾患を含む多くの疾患で観察されている。また、KDRおよびTie-2などの内皮細胞特異受容体PTKは、血管形成過程を媒介し、よって、癌および不適切な脈管化を伴うその他の疾患(例えば、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症による脈絡膜血管新生、乾癬、関節炎、未熟児網膜症、小児血管腫)の進行の支持に関与する。

30

40

【0014】

チロシンキナーゼは、受容体型(細胞外、膜貫通、細胞内ドメインを有する)または非受容体型(完全に細胞内である)となり得る。受容体チロシンキナーゼ(RTK)は、多様な生物活性を有する少なくとも19の異なるRTKサブファミリーがある膜貫通受容体の大きなファミリーを構成する。RTKファミリーは、種々の細胞型の成長および分化に欠かせない受容体を含む(Yarden and Ullrich、Ann. Rev. Biochem. 57:433-478、1988; Ullrich and Schlessinger、Cell 61:243-254、1990)。RTKの固有機能は、リガンド結合時に活性化され、これは、受容体および複数の細胞基質のリン酸化反応、お

50

よび後に種々の細胞応答を結果としてもたらす (Ullrich and Schlessinger, 1990, Cell 61: 203-212)。よって、RTK媒介信号伝達は、特定の成長因子 (リガンド) との細胞外相互作用によって開始され、後に典型的に、受容体の二量体化、固有タンパク質チロシンキナーゼ活性の刺激および受容体のリン酸転移反応が続く。それにより、結合部位が細胞内信号伝達分子に対して作り出され、細胞分裂、分化、代謝効果および細胞外微小環境の変化などの適切な細胞応答を促進する多種多様の細胞質信号伝達分子がある複合体の形成につながる (Schlessinger and Ullrich, 1992, Neuron 9: 1-20 を参照)。

【0015】

SH2 (src ホモロジー 2) またはホスホチロシン結合 (PTB) ドメインのあるタンパク質は、活性化チロシンキナーゼ受容体およびその基質と高親和性で結合し、細胞内へ信号を伝える。該ドメインのいずれも、ホスホチロシンを認識する (Fantl et al., 1992, Cell 69: 413-423; Songyang et al., 1994, Mol. Cell. Biol. 14: 2777-2785; Songyang et al., 1993, Cell 72: 767-778; and Koch et al., 1991, Science 252: 668-678; Shoelson, Curr Opin. Chem. Biol. (1997), 1 (2), 227-234; Cowburn, Curr Opin. Struct. Biol. (1997), 7 (6), 835-838)。RTK を伴ういくつかの細胞内基質タンパク質が確認されている。これらは、(1) 触媒ドメインを有する基質、および (2) そのようなドメインが欠けているが、アダプタとしての機能を果たして触媒活性の分子と関連する基質という、2つの主要な群に分けることができる (Songyang et al., 1993, Cell 72: 767-778)。受容体またはタンパク質と、これらの基質のSH2 またはPTBドメインとの間の相互作用の特異性は、リン酸化チロシン残基を直接取り囲むアミノ酸残基によって決定される。例えば、SIDドメインと、特定の受容体上のホスホチロシン残基を取り囲むアミノ酸配列との間の結合親和力の差異は、それらの基質リン酸化反応プロファイルの観察された差異と相関する (Songyang et al., 1993, Cell 72: 767-778)。観察は、各受容体チロシンキナーゼの機能はその発現のパターンおよびリガンドの利用可能性だけでなく、特定の受容体ならびに刺激のタイミングおよび持続時間によって活性化される下流信号伝達経路の配列によっても決定されることを示唆している。よって、リン酸化反応は、特定の成長因子受容体ならびに分化因子受容体によって採用される信号伝達経路の選択性を決定する重要な調節ステップを提供する。

【0016】

FGFR-1、PDGFR、Tie-2 および c-Met などのいくつかの受容体チロシンキナーゼおよびこれらに結合する成長因子は、血管形成において役割を果たすことが示唆されているが、一部は血管形成を間接的に推進している可能性がある (Mustonen and Alitalo, J. Cell Biol. 129: 895-898, 1995)。「胎児肝キナーゼ1」(FLK-1)として知られるそのような1つの受容体チロシンキナーゼは、RTKの種類IIIサブクラスにおけるの構成員である。ヒトFLK-1は、「キナーゼ挿入ドメイン含有受容体」(KDR)としても知られる (Terrian et al., Oncogene 6: 1677-83, 1991)。それは、高親和性で血管内皮細胞成長因子 (VEGF) と結合するため、「血管内皮細胞成長因子受容体2 (VEGFR-2)」とも呼ばれる。FLK-1/VEGFR-2のマウスバージョンも、NYKと呼ばれている (Oelrichs et al., Oncogene 8 (1): 11-15, 1993)。数々の研究 (Millaunerらにおいて報告されたものなど、上記を参照) は、VEGF および FLK-1/KDR/VEGFR-2 は、血管内皮細胞の増殖 (脈管形成) および血管の形成および発生 (血管形成) において重要な役割を果たすリガンド-受容体ペアであると示唆している。したがって、VEGF は、正常および病的両方の血管形成の刺激において役割を果たす (Jakeman et

al., *Endocrinology* 133:848-859, 1993; Kolch et al., *Breast Cancer Research and Treatment* 36:139-155, 1995; Ferrara et al., *Endocrine Reviews* 18(1):4-25, 1997; Ferrara et al., *Regulation of Angiogenesis* (ed. L. D. Goldberg and E. M. Rosen), 209-232, 1997)。また、VEGFは、血管透過性の制御および増進に関与していることが示されている (Connolly et al., *J. Biol. Chem.* 264:20017-20024, 1989; Brown et al., *Regulation of Angiogenesis* (ed. L. D. Goldberg and E. M. Rosen), 233-269, 1997)。

10

【0017】

FLK-1/KDRに関係している別の種類IIIのRTKサブクラス (Devries et al., *Science* 255:989-991, 1992; Shibuya et al., *Oncogene* 5:519-524, 1990) は、「fms様チロシンキナーゼ-1」(Flt-1)であり、「血管内皮細胞成長因子受容体1 (VEGFR-1)」とも呼ばれる。FLK-1/KDR/VEGFR-2およびFlt-VEGPR-1サブファミリーの構成員は、主に内皮細胞上で発現する。これらのサブクラス構成員は、リガンドのVEGFファミリーの構成員によって特異的に刺激される (Klagsbrun and D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996)。VEGFは、FLK-1/KDRに対してよりも、Flt-1に高い親和性をもって結合し、血管内皮細胞に向かって細胞分裂する (上記Termanら、1992を参照; 上記Mustonenら、1992を参照; 上記Devriesら、1992を参照)。Flt-1は、血管発生中の内皮組織化に必須であると考えられている。Flt-1発現は、マウス胚内の初期血管発生および創傷治癒中の新血管形成と関連する (上記MustonenおよびAlitaloを参照)。単球、破骨細胞および骨芽細胞中ならびに腎臓糸球体などの成体組織中のFlt-1の発現は、細胞成長に関係していないこの受容体に対するさらなる機能を示唆する (上記MustonenおよびAlitaloを参照)。

20

【0018】

Tie-2 (TEK)は、血管の分岐、発生、再構築、成熟および安定性などの重大な血管形成過程に関与する、近年発見された内皮細胞特異RTKファミリーの一構成員である。Tie-2は、作動薬リガンド (例えば、受容体自己リン酸化および信号伝達を刺激するアンジオポイエチン1 (「Ang1」) および拮抗薬リガンド (例えば、アンジオポイエチン2 (「Ang2」) の両方が確認されている最初の哺乳類RTKである。現在のモデルは、Ang1リガンドによるTie-2キナーゼの刺激は、新しい血管の分岐、発生および伸長ならびに血管の完全性の維持および休む止の誘導において重要な内皮周辺支持細胞の動員および相互作用に関与していることを示唆している。Tie-2のAng1刺激の欠如、または血管退化の部位において高レベルで発生するAng2によるTie-2自己リン酸化の阻害は、血管構造および基質接点の欠損を引き起こすことあり、特に成長/生存刺激がない場合に、内皮細胞死を結果としてもたらす。近年、Tie-2発現の有意な上方調節は、ヒトの関節炎にかかった関節の血管滑膜パニナス内で見られており、不適切な新血管形成における役割と一致し、Tie-2が関節リウマチの進行において役割を果たすことを示唆している。構成的に活性化した形態のTie-2を生成する点変異は、ヒト静脈奇形疾患を伴って確認されている。したがって、Tie-2阻害剤は、そのような疾患の治療、および不適切な新血管形成の他の状況に有用である。

30

40

【0019】

非受容体チロシンキナーゼは、細胞外及び膜貫通配列が欠けている細胞性酵素の一群である (Bohlen, 1993, *Oncogene* 8:2025-2031を参照)。11のサブファミリーを構成する、24以上の個々の非受容体チロシンキナーゼが確認さ

50

れている。非受容体チロシンキナーゼの Src サブファミリーは、最多数の PTK から成り、Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr および Yrk を含む。酵素の Src サブファミリーは、癌遺伝子および免疫反応と関連付けられている。

【0020】

焦点接着キナーゼ (FAK) は、細胞粘着の部位 (焦点接着) に局在しているタンパク質であり、FAK は、癌遺伝子 src による細胞形質転換に必要である。FAK は、細胞形状、細胞運動および細胞外基質への接着を制御する細胞質チロシンキナーゼである。FAK は、インテグリン受容体、成長因子受容体チロシンキナーゼ (RTK) および G タンパク質共役型受容体からの信号を統合し、細胞外刺激に応じて細胞移動を推進する。FAK はまた、固定非依存性、ならびに腫瘍の血管形成において重要な内皮細胞移動に応じて、プロ生存信号も媒介する。FAK mRNA は、多くのヒト癌において増加し、FAK タンパク質の過剰発現は、進行した悪性度と関連する。運動、移動および腫瘍細胞生存のような腫瘍成長に関する過程の制御へのその強い関与を考慮すると、FAK は、抗癌治療薬の開発の魅力的な標的と考えられている (McLean et al., Nat Rev Cancer, 2005 5: 505-15 (2005); Mitra et al., Nat Rev Mol Cell Biol, 6: 56-68 (2005); Avizienyte et al., Curr Opin Cell Biol, 17: 542 (2005))。

10

【0021】

悪性細胞は、1 つ以上の細胞周期要素の制御の喪失と関連する。これらの要素は、細胞表面受容体から、インスリン様成長因子 I (IGF-1) およびインスリン様成長因子 2 (IGF-2) といったインスリン様成長因子を含む、転写および翻訳の調節因子に及ぶ。[MJ. Ellis, 「The Insulin-Like Growth Factor Network and Breast Cancer, Molecular Genetics, Pathogenesis and Therapeutics, Humana Press 1999」]。インスリン様成長因子系は、リガンド、インスリン成長因子結合タンパク質および受容体のファミリーから成る。

20

【0022】

IGF-1 系の主な生理的役割は、正常な成長および再生の推進であり、過剰発現された IGF-1 R は、有糸分裂誘発を開始して、リガンドに依存した悪性形質転換を推進することが可能である。さらに、IGF-1 R は、悪性の表現型の確立および維持において重要な役割を果たす。

30

【0023】

IGF-1 R は、いくつかのジスルフィド架橋を伴い、ヘテロ二量体として存在する。チロシンキナーゼ触媒部位および ATP 結合部位は、ベータサブユニットの細胞質部分に位置する。上皮成長因子 (EGF) 受容体とは異なって、IGF-1 R の変異発癌性形態は確認されていない。しかし、いくつかの癌遺伝子が IGF-1 および IGF-1 R の発現に影響を及ぼすことが実証されている。IGF-1 発現の低減と形質転換への耐性との間の相関が見られている。IGF-1 R RNA に対する mRNA アンチセンスへの細胞の暴露は、いくつかのヒト腫瘍細胞株の軟寒天成長を妨げる。

40

【0024】

IGF-1 R は、細胞分裂、発生および代謝において重要な役割を行い、その活性化状態では、癌形成およびアポトーシスの抑制において役割を果たす。IGF-1 R は、多数の癌細胞株中で過剰発現することが知られている (IGF-1 R 過剰発現は末端肥大症および前立腺の癌と関連している。)。対照的に、IGF-1 R 発現の下方調節は、腫瘍形成の阻害および腫瘍細胞のアポトーシスの増加を結果としてもらたすことが示されている。

【0025】

アポトーシスは、多細胞生物中の損傷した、または不要な細胞を排除するために使用さ

50

れる、遍在生理的過程である。アポトーシスの異常調節は、多くのヒト疾患の発症に関与すると考えられている。アポトーシス細胞死の失敗は、様々な癌ならびに自己免疫疾患に関与することが示されている。反対に、アポトーシスの増加は、神経変性障害およびAIDSなどの細胞消失を伴う種々の疾患と関連する。そのため、アポトーシスの調節因子は、重要な治療標的となっている。主な様態の腫瘍生存はアポトーシスからの逃避であることが現在では確立されている。IGF-1Rは、体内および体外の両方で、アポトーシスへの進行を無効にする。野生型以下のIGF-1Rのレベルの減少は、体内の腫瘍細胞のアポトーシスを引き起こすことも示されている。アポトーシスを引き起こすIGF-1R途絶の能力は、正常な非腫瘍形成性細胞においては減少すると思われる。

【0026】

10

1型インスリン様成長因子受容体(IGF-1R)は、主にIGF-1に結合するが、より低い親和性でIGF-IIおよびインスリンにも結合する膜貫通RTKである。その受容体へのIGF-1の結合は、受容体のオリゴマー化、チロシンキナーゼの活性化、分子間受容体自己リン酸化および細胞基質のリン酸化反応(主な基質はIRS1およびShcである)を結果としてもたらす。リガンドが活性化されたIGF-1Rは、正常細胞中のマイトジェン活性を誘発し、異常成長において重要な役割を果たす。

【0027】

いくつかの臨床報告は、ヒト腫瘍成長におけるIGF-1経路の重要な役割を明確に示す。1) IGF-1Rの過剰発現は、様々な腫瘍(乳房、結腸、肺、肉腫)で頻繁に見られ、しばしば悪性表現型と関連する。2) 高循環IGF1濃度は、前立腺、肺および乳癌の危険性と強く相関する。さらに、IGF-1Rは、体外および体内での形質転換表現型の確立および維持に必要とされる(Baserga R. Exp. Cell. Res., 1999, 253, 1-6)。IGF-1Rのキナーゼ活性は、EGFR、PDGFR、SV40 T抗原、活性化Ras、Rafおよびv-Srcといったいくつかの癌遺伝子の形質転換活性に必須である。正常線維芽細胞中のIGF-1Rの発現は、体内で腫瘍を形成し得る悪性表現型を誘発する。IGF-1R発現は、足場非依存性成長において重要な役割を果たす。IGF-1Rは、化学療法、放射線およびサイトカイン誘導アポトーシスから細胞を保護することも示されている。反対に、優性阻害IGF-1R、三重らせん形成またはアンチセンス発現ベクターによる内因性IGF-1Rの阻害は、体外における形質転換活性および動物モデルにおける腫瘍成長を抑制することが示されている。

20

30

【0028】

チロシンキナーゼの多くは、RTKであろうと非受容体チロシンキナーゼであろうと、癌、乾癬および他の過剰増殖性疾患または高免疫反応を含む数々の病原症状に関与する細胞信号伝達経路に関与することが分かっている。したがって、多くの研究は、そのような疾患を治療するために、病状の媒介または維持に関与するキナーゼの阻害剤に対して進行中である。そのようなキナーゼ研究の例は、例えば、(1) 癌におけるc-Src(Brickell, Critical Reviews in Oncogenesis, 3:401-406(1992); Courtneidge, Seminars in Cancer Biology, 5:236-246(1994)、raf(Powis, Pharmacology & Therapeutics, 62:57-95(1994))、およびサイクリン依存キナーゼ(CDKs)1、2および4(Pines, Current Opinion in Cell Biology, 4:144-148(1992); Lees, Current Opinion in Cell Biology, 7:773-780(1995); Hunter and Pines, Cell, 79:573-582(1994))の阻害、(2) 再狭窄におけるCDK2またはPDGFRキナーゼの阻害(Buchdunger et al., Proceedings of the National Academy of Science USA, 92:2258-2262(1995))、(3) アルツハイマー病におけるCDK5およびGSK3キナーゼの阻害(Hosoi et al., Journal of Biochemistry(Tokyo), 117:741-749(1995); Ap

40

50

lin et al., Journal of Neurochemistry, 67: 699-707 (1996)、(4) 骨粗しょう症におけるc-Srcキナーゼの阻害 (Tanaka et al., Nature, 383: 528-531 (1996))、(5) 2型糖尿病におけるGSK-3キナーゼの阻害 (Borthwick et al., Biochemical & Biophysical Research Communications, 210: 738-745 (1995))、(6) 炎症におけるp38キナーゼの阻害 (Badger et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279: 1453-1461 (1996))、(7) 血管形成を伴う疾患におけるVEGF-R1~3、およびTIE-1および2キナーゼの阻害 (Shawver et al., Drug Discovery Today, 2: 50-63 (1997))、(8) ウイルス感染におけるUL97の阻害 (He et al., Journal of Virology, 71: 405-411 (1997))、(9) 骨および造血疾患におけるCSF-IRキナーゼの阻害 (Myers et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7: 421-424 (1997))、および(10) 自己免疫疾患および移植片拒絶反応におけるLckキナーゼの阻害 (Myers et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7: 417-420 (1997))を含む。

10

【0029】

20

特定のキナーゼの阻害剤は、キナーゼが誤って調節されていないが、それにもかかわらず病状の維持に必須である場合に、疾患の治療に有用であることがある。この場合、キナーゼ活性の阻害は、これらの疾患に対する治療剤または苦痛緩和剤のいずれかの役割を果たす。例えば、ヒト乳頭腫ウイルスなどの多くのウイルスは、細胞周期を乱し、細胞周期の合成期へと細胞を追い込む (Vousden, FASEB Journal, 7: 872-879 (1993))。CDK2など、必須の合成期開始活性の阻害によって、ウイルス感染後に細胞がDNA合成に進入することを防止すると、ウイルス複製を防止することによってウイルスの寿命周期を乱すことができる。同じ原則は、周期特異性化学療法薬の毒性から身体の正常細胞を保護するために使用することができる (Stone et al., Cancer Research, 56: 3199-3202 (1996)) ; Kohn et al., Journal of Cellular Biochemistry, 54: 44-452 (1994))。CDK2または4の阻害は、正常細胞における周期への進行を防ぎ、合成期、G2または有糸分裂において作用する細胞毒製剤の毒性を制限する。

30

【0030】

さらに、CDK2/サイクリンE活性は、NF- κ Bを調節することも示されている。CDK2活性の阻害は、p300共活性化因子との相互作用を通して媒介される事象であるNF- κ B-依存遺伝子発現を刺激する (Perkins et al., Science, 275: 523-527 (1997))。NF- κ Bは、炎症反応に関与する遺伝子を調節し (造血成長因子、ケモカイン、および白血球接着分子など) (Baueerle and Henkel, Annual Review of Immunology, 12: 141-179 (1994))、細胞内のアポトーシス信号の抑制に関与している可能性がある (Beg and Baltimore, Science, 274: 782-784 (1996)) ; Wang et al., Science, 274: 784-787 (1996) ; Van Antwerp et al., Science, 274: 787-789 (1996))。よって、CDK2の阻害は、NF- κ Bが関与する機構を介して細胞毒性薬によって誘導されるアポトーシスを抑制し、NF- κ Bの調整が疾患の病因において役割を果たす場合に有用とすることができる。

40

【0031】

したがって、受容体および非受容体チロシンおよびセリン/スレオニンキナーゼの活性

50

を調節して、異常または不適切な細胞増殖、分化または代謝を制御および調節することによって、信号伝達および細胞増殖を特異的に阻害する効果的な小型化合物の識別が望ましい。特に、血管形成過程、または浮腫、腹水、浸出、浸出液および高分子浸潤および基質沈着ならびに関連疾患につながる血管透過性増大の形成に必須であるチロシンキナーゼの機能を特異的に阻害する方法および化合物の識別が有益となる。

【0032】

細胞増殖および細胞増殖異常と関連する疾患および障害の制御、調節および変調に対するPTKの重要性を考慮して、変異リガンド（米国特許第4,966,849号）、可溶性受容体および抗体（国際特許公報第WO94/10202号；Kendall & Thomas, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:10705-09；Kim et al., 1993, Nature 362:841-844）、RNAリガンド（Jellinek et al., Biochemistry 33:1045056；Takano et al., 1993, Mol. Bio. Cell 4:358A；Kinsella et al., 1992, Exp. Cell Res. 199:56-62；Wright, et al., 1992, J. Cellular Phys. 152:448-57）およびチロシンキナーゼ阻害剤（国際特許公報第WO94/03427号；第WO92/21660；第WO91/15495号；第WO94/14808号；米国特許第5,330,992号；Mariani, et al., 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35:2268）の使用を含む、種々の方法を使用して、受容体および非受容体チロシンキナーゼ阻害剤を識別するために多くの試行が行われている。

【0033】

より最近では、チロシンキナーゼ阻害薬の役割を果たす小分子を識別するために試行が行われている。ビス、単環式、二環式または複素環式アリール化合物（国際特許公報第WO92/20642号）およびビニレン・アザインドール誘導体（国際特許公報第WO94/14808号）は、一般にチロシンキナーゼ阻害剤として説明されている。スチリル化合物（米国特許第5,217,999号）、スチリル置換ピリジル化合物（米国特許第5,302,606号）、特定のキナゾリン誘導体（EP出願第0566266A1号；Expert Opin. Ther. Pat. (1998), 8(4):475-478）、セレノインドールおよびセレン化物（国際特許公報第WO94/03427号）、三環式ポリヒドロキシル化合物（国際特許公報第WO92/21660号）およびベンジルホスホン酸化合物（国際特許公報第WO91/15495号）は、癌の治療で使用するためのチロシンキナーゼ阻害物として使用するための化合物として、説明されている。アニリノシンノリン（PCT WO97/34876）およびキナゾリン誘導体化合物（国際特許公報第WO97/22596号；国際特許公報第WO97/42187号）は、血管形成および血管透過性の阻害剤として説明されている。ビス（インドイルマレイミド）化合物は、信号伝達機能がVEGF関連疾患における血管透過性変化と関連する特定のPKCセリン／スレオニンキナーゼイソ型を阻害するとして説明されている（国際特許公報第WO97/40830号および第WO97/40831号）。

【0034】

国際特許公報第WO03066632号は、5-HT₆受容体親和性を伴う複素環式スルホンアミド化合物を説明している。国際特許公報第WO04046124号は、5-HT₁受容体に対するリガンドとしてのベンゾオキサジノン、およびCNS疾患の治療でのそれらの使用を説明している。国際特許公報第WO03022214号は、血栓症の治療に有用であり、ADP媒介血小板凝集を阻害するためのピペラジンおよびホモピペラジン化合物を説明している。国際特許公報第WO02066446号は、ドーパミンD₃受容体リガンドとしての複素環式置換シクロアルカンカルボキサミドを説明している。国際特許公報第WO02032872号は、血管形成の阻害剤として窒素芳香環化合物を含有する尿素誘導体を説明している。米国特許第6,187,778号は、神経ペプチドY受容体拮抗薬としての4-アミノピロロ[3,2-d]ピリミジンを説明している。国際特許

公報第W O 9 6 3 2 3 9 1号は、ピロロピリジンを説明している。米国特許第5, 6 8 1, 9 5 9号は、アザインドールを説明している。米国特許第5, 1 7 8, 9 9 7号および第5, 3 8 9, 5 0 9号は、高塩化物平板粒子乳剤を説明している。米国特許第5, 0 5 3, 4 0 8号は、冠拡張薬としてのヘテロシクリルヘキシトールを説明している。国際特許公報第W O 0 4 0 1 3 1 3 9号は、ドーパミンDリガンドおよび副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン受容体拮抗薬としての7-アザインドール誘導体を説明している。米国特許公報第2 0 0 3 2 2 0 3 6 5号は、再かん流傷害、炎症性疾患および自己免疫疾患を治療するために使用される、二環式複素環式化合物を説明している。国際特許公報第W O 0 2 0 1 6 3 4 8号は、癌、糖尿病、乾癬、関節炎、炎症および再狭窄を治療するための、抗血管新生および血管透過性軽減効果のための二環式誘導体を説明している。

10

【0035】

国際特許公報第W O 0 5 0 6 2 7 9 5号は、Ret調節因子の開発のための化合物および方法を説明している。国際特許公報第W O 0 5 0 5 1 3 0 4号は、Aktキナーゼ阻害剤を説明している。

【0036】

国際特許公報第W O 0 5 0 7 4 6 4 2号は、高血圧症、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、喘息、脳卒中、アルツハイマー病、関節リウマチ、癌および糖尿病の治療に有用な置換チオフェン-2-カルボキサミドrho-関連キナーゼ阻害剤を説明している。国際特許公報第W O 0 5 0 7 4 6 4 3号は、心臓血管疾患、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、喘息、脳卒中および多発性硬化症の治療のための、ベンズアミドrho-関連コイルドコイル形成タンパク質キナーゼ阻害剤を説明している。国際特許公報第W O 0 5 0 8 0 3 9 4号は、中枢神経系の傷害および疾患、癌および黄斑変性症の治療のための、4-置換ピペリジン誘導体rhoキナーゼ阻害剤を説明している。国際特許公報第W O 0 5 1 0 3 0 5 0号は、ROCKおよびその他のタンパク質キナーゼの阻害剤として有用なアザインドールを説明している。国際特許公報第W O 0 0 0 9 1 6 2号は、緑内障を予防または治療するためのrhoキナーゼ阻害剤を説明している。

20

【発明の開示】

【0037】

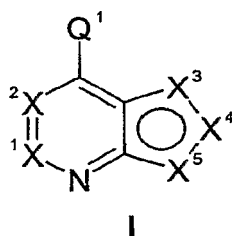
発明の要旨

本発明は、式Iの化合物

30

【0038】

【化4】



またはその薬学的に容認可能な塩に関する。式Iの化合物は、キナーゼ酵素を阻害し、癌などの過剰増殖性疾患、炎症、アレルギー、喘息、免疫系の疾患および症状、神経系の疾患および症状、心臓血管疾患、目の疾患および症状、皮膚科、骨粗しょう症、糖尿病、2型糖尿病、多発性硬化症およびウイルス感染の治療および／または予防に有用である。

40

【0039】

そのような心臓血管疾患は、高血圧症、血管けいれん、早期陣痛、アテローム性動脈硬化症、心筋肥大、勃起障害、再狭窄を含む。眼疾患は、緑内障、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症による脈絡膜血管新生、未熟児網膜症を含む。癌は、血管平滑筋細胞過剰増殖、膀胱癌、膵臓癌、精巣癌、結腸癌および他の過剰増殖性疾患を含む。癌治療は、合成期、G2または有糸分裂において作用する細胞毒性剤の毒性を制限するステップを含む。癌治療は、血管形成過程、または浮腫、腹水、浸出、浸出液および高分子浸潤および基質沈

50

着につながる血管透過性増大の形成を制限するステップを含む。炎症性疾患は、内皮機能不全炎症、関節炎、関節リウマチを含み、中枢神経系症状および疾患は、神経系疾患、脳卒中、アルツハイマー病を含む。免疫系の疾患および症状は、自己免疫疾患、同種移植の拒絶反応および移植片対宿主拒絶反応、AIDS、高免疫反応を含む。皮膚疾患は、乾癬、小児血管腫を含む。ウイルス感染治療は、ウイルス複製を防止することによってウイルスの寿命周期を乱すステップを含む。

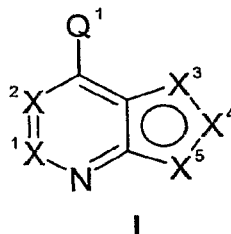
【0040】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式 I の化合物またはその薬学的に容認可能な塩に関する。

【0041】

【化5】



(式中、

X^1 または X^2 は、それぞれ独立して、N または $-C(E^1)-$ であり、

X^3 、 X^4 、および X^5 は、それぞれ独立して、N、O、S、 $-C(E^{1a})-$ または $=C(E^1)-$ であり、

ただし、

X^4 および X^5 が $-C(E^{1a})=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられると、 X^3 は、O または S であり、

X^3 および X^4 が $-C(E^{1a})=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられると、 X^5 は、NH、O、または S であり、

X^3 および X^4 が $-N=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられると、 X^5 は、NH であり、

X^3 および X^4 が $-C(E^1)=N-$ に等しくなるように組み合わせられると、 X^5 は、NH であり、

Q^1 は、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル- C_{0-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニル、ヘテロビシクロ C_{5-10} アルキル、スピロアルキル、ヘテロスピロアルキルまたは $-(Z^1)_n-(Y^1)_m-R^1$ であり、これらのいずれも、1つ以上の独立した G^1 置換基によって場合により置換され、

E^1 、 E^{1a} および G^1 は、どの場合にも、それぞれ独立して、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2R^3(R^4)_{j1}$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j1}R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ 、 $-NR^2C(=O)R^3$ 、 $-NR^2C(=O)OR^3$ 、 $-NR^2C(=O)NR^3R^4$ 、 $-NR^2$

10

20

30

40

50

20

30

50

R^6) $P(OR^7)$ —、— $N(C(OR^6)P(O)(OR^7)O)$ —、— $N(C(OR^6)P(OR^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})S(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})S(O)_2 —、— (CR^{6a}R^{7a})N(C(OR^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(C(O)R^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(SO_2R^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})C(=NOR^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})C(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})(CR^{6a}a)(OR^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})C(ON(R^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^6)C(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)_2 —、— (CR^{6a}R^{7a})OC(ON(R^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)C(ON(R^8) —、— (CR^{6a}R^{7a})NR^7C(O)O —、— (CR^{6a}R^{7a})S(ON(R^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})S(O)_2N(R^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(C(OR^7)S(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(C(O)R^7)S(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(ON(R^8) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)_2N(R^8) —、— (CR^{6a}R^{7a})C(ON(R^7)C(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})S(ON(R^7)C(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})S(O)_2N(R^7)C(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})OS(ON(R^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})OS(O)_2N(R^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)O —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)_2O —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(OC(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)S(O)_2C(O) —、— (CR^{6a}R^{7a})SON(C(OR^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})SO_2N(C(OR^7) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)SON(R^8) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)SO_2N(R^8) —、— (CR^{6a}R^{7a})C(O)O —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)P(OR^8)O —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)P(OR^8) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)P(O)(OR^8)O —、— (CR^{6a}R^{7a})N(R^7)P(O)(OR^8) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(C(OR^7)P(OR^8)O —、— (CR^{6a}R^{7a})N(C(OR^7)P(OR^8) —、— (CR^{6a}R^{7a})N(C(OR^7)P(O)(OR^8)O —または— (CR^{6a}R^{7a})N(C(OR^7)P(OR^8) —であり、$

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{22} 、 R^{22a} 、 R^{33} および R^{33a} は、どの場合にも、それぞれ独立して、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル— C_{0-10} アルキル、ヘテロシクリル— C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル— C_{2-10} アルキニル、アリール— C_{0-10} アルキル、アリール— C_{2-10} アルケニル、またはアリール— C_{2-10} アルキニル、ヘタリール— C_{0-10} アルキル、ヘタリール— C_{2-10} アルケニル、またはヘタリール— C_{2-10} アルキニルであり、これらのいずれかは、1つ以上の独立した G^{11} 置換基によって場合により置換され、

R^{6a} 、 R^{6aa} および R^{7a} は、どの場合にも、それぞれ独立して、フルオロ、トリフルオロメチル、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、

シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル- C_{0-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニルもしくはアリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニルまたはヘタリール- C_{2-10} アルキニルであり、これらのいずれも、1つ以上の独立した G^{11a} 置換基によって場合により置換され、

または、 $-NR^2R^3(R^4)_{j1}$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^{2b}R^{3b}$ (R^{4b}) $_{j1b}$ 、 $-NR^{3b}R^{4b}$ 、 $-NR^{4b}R^{5b}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{22}R^{33}(R^{22a})_{j1a}$ 、 $-NR^{22a}R^{33a}$ 、 $-NR^{33}R^{22a}$ 、 $-NR^6R^1$ 、 $-NR^7R^1$ 、および $-NR^8R^1$ の場合、 R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 、または R^4 および R^5 、 R^{2b} および R^{3b} 、または R^{3b} および R^{4b} 、または R^{4b} および R^{5b} 、または R^9 および R^{10} 、または R^{10} および R^{11} 、または R^{11} および R^{12} 、または R^{22} および R^{33} 、または R^{22a} および R^{33a} 、または R^{33} および R^{22a} 、または R^6 および R^1 、または R^7 および R^1 、または R^8 および R^1 は、それぞれ、これらが結合している窒素原子と場合により一緒になり、3~10員飽和または不飽和環を形成し、該環は、1つ以上の独立した G^{111} 置換基によって場合により置換され、該環は、 R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 、または R^4 および R^5 、 R^{2b} および R^{3b} 、または R^{3b} および R^{4b} 、または R^{4b} および R^{5b} 、または R^9 および R^{10} 、または R^{10} および R^{11} 、または R^{11} および R^{12} 、または R^{22} および R^{33} 、または R^{22a} および R^{33a} 、または R^{33} および R^{22a} 、または R^6 および R^1 、または R^7 および R^1 、または R^8 および R^1 がそれぞれ結合している窒素以外の1つ以上のヘテロ原子を場合により含み、

または、 CR^6aR^7a の場合、 R^6a および R^7a は、これらが結合している炭素と一緒にあって、3~10員飽和または不飽和シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成することが可能であり、該環は、1つ以上の独立した G^{111a} 置換基によって場合により置換され、該環は、1つ以上のヘテロ原子を場合により含み、

G^{11} 、 G^{11a} 、 G^{111} 、および G^{111a} は、どの場合にも、それぞれ独立して、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{2b}$ 、 $-NR^{2b}R^{3b}(R^{4b})_{j1b}$ 、 $-C(=O)R^{2b}$ 、 $-CO_2R^{2b}$ 、 $-CONR^{2b}R^{3b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j1b}R^{2b}$ 、 $-SO_2NR^{2b}R^{3b}$ 、 $-NR^{2b}C(=O)R^{3b}$ 、 $-NR^{2b}C(=O)OR^{3b}$ 、 $-NR^{2b}C(=O)NR^{3b}R^{4b}$ 、 $-NR^{2b}S(O)_{j1b}R^{3b}$ 、 $-C(=S)OR^{2b}$ 、 $-C(=O)SR^{2b}$ 、 $-NR^{2b}C(=NR^{3b})NR^{4b}R^{5b}$ 、 $-NR^{2b}C(=NR^{3b})OR^{4b}$ 、 $-NR^{2b}C(=NR^{3b})SR^{4b}$ 、 $-OC(=O)OR^{2b}$ 、 $-OC(=O)NR^{2b}R^{3b}$ 、 $-OC(=O)SR^{2b}$ 、 $-SC(=O)OR^{2b}$ 、 $-SC(=O)NR^{2b}R^{3b}$ 、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル- C_{0-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニルまたはヘタリール- C_{2-10} アルキニルであり、このいずれも1つ以上の独立したハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{j2a}R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$

10

20

30

40

50

、 $-NR^9C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^9C(=O)OR^{10}$ 、 $-NR^9C(=O)NR^{11}R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_{j2a}R^{10}$ 、 $-C(=S)OR^9$ 、 $-C(=O)SR^9$ 、 $-NR^9C(=NR^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^9C(=NR^{10})OR^{11}$ 、 $-NR^9C(=NR^{10})SR^{11}$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-OC(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(=O)SR^9$ 、 $-SC(=O)OR^9$ 、 $-P(O)OR^9OR^{10}$ または $-SC(=O)NR^9R^{10}$ 置換基で場合により置換され、

R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、どの場合にも、それぞれ独立して、 C_{0-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキルチオ C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{1-10} アルキル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルケニル、シクロ C_{3-8} アルキル C_{2-10} アルキニル、シクロ C_{3-8} アルケニル C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル- C_{0-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルカルボニル、 C_{2-10} アルケニルカルボニル、 C_{2-10} アルキニルカルボニル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル、モノ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、モノ(アリール)アミノカルボニル、ジ(アリール)アミノカルボニルまたは C_{1-10} アルキル(アリール)アミノカルボニルであり、これらのいずれも、1つ以上の独立したハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-10} アルコキシ、 $-SO_2N(C_{0-4}アルキル)(C_{0-4}アルキル)$ または $-N(C_{0-4}アルキル)(C_{0-4}アルキル)$ 置換基で場合により置換され、

または、 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、どの場合にも、それぞれ独立して、アリール- C_{0-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{0-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニル、モノ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、モノ(アリール)アミノ C_{1-6} アルキル、ジ(アリール)アミノ C_{1-6} アルキルまたは $-N(C_{1-6}アルキル)-C_{1-6}アルキル$ -アリールであり、これらのいずれも、1つ以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-O(C_{0-4}アルキル)$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $-CON(C_{0-4}アルキル)(C_{0-10}アルキル)$ 、 $-SO_2N(C_{0-4}アルキル)(C_{0-4}アルキル)$ または $-N(C_{0-4}アルキル)(C_{0-4}アルキル)$ 置換基で場合により置換され、

j_1 、 j_{1a} 、 j_{1b} 、 j_2 、 j_{2a} 、 n および m は、どの場合にも、それぞれ独立して、0、1、2または3である。))

【0042】

本発明の一側面では、化合物は、 X^1 または X^2 が、それぞれ $-C(E^1)-$ であり、 X^3 および X^4 が、 $-C(E^{1a})=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられ、 X^5 が、NHであり、 Q^1 が、1つ以上の独立した G^1 置換基によって場合により置換されるアリール- C_{0-10} アルキルであり、その他の可変要素が式Iについて上記の通りである式Iで表されるまたはその薬学的に容認可能な塩である。

【0043】

本発明の第2の側面では、化合物は、 X^1 または X^2 が、それぞれ $-C(E^1)-$ であり、 X^3 および X^4 が、 $-C(E^{1a})=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられ、 X^5 が、NHであり、 Q^1 が、1つ以上の独立した G^1 置換基によって場合により置

10

20

30

40

50

換されるヘテロシクリル- C_{0-10} アルキルであり、その他の可変要素が式 I について上記の通りである式 I で表されるまたはその薬学的に容認可能な塩である。

【0044】

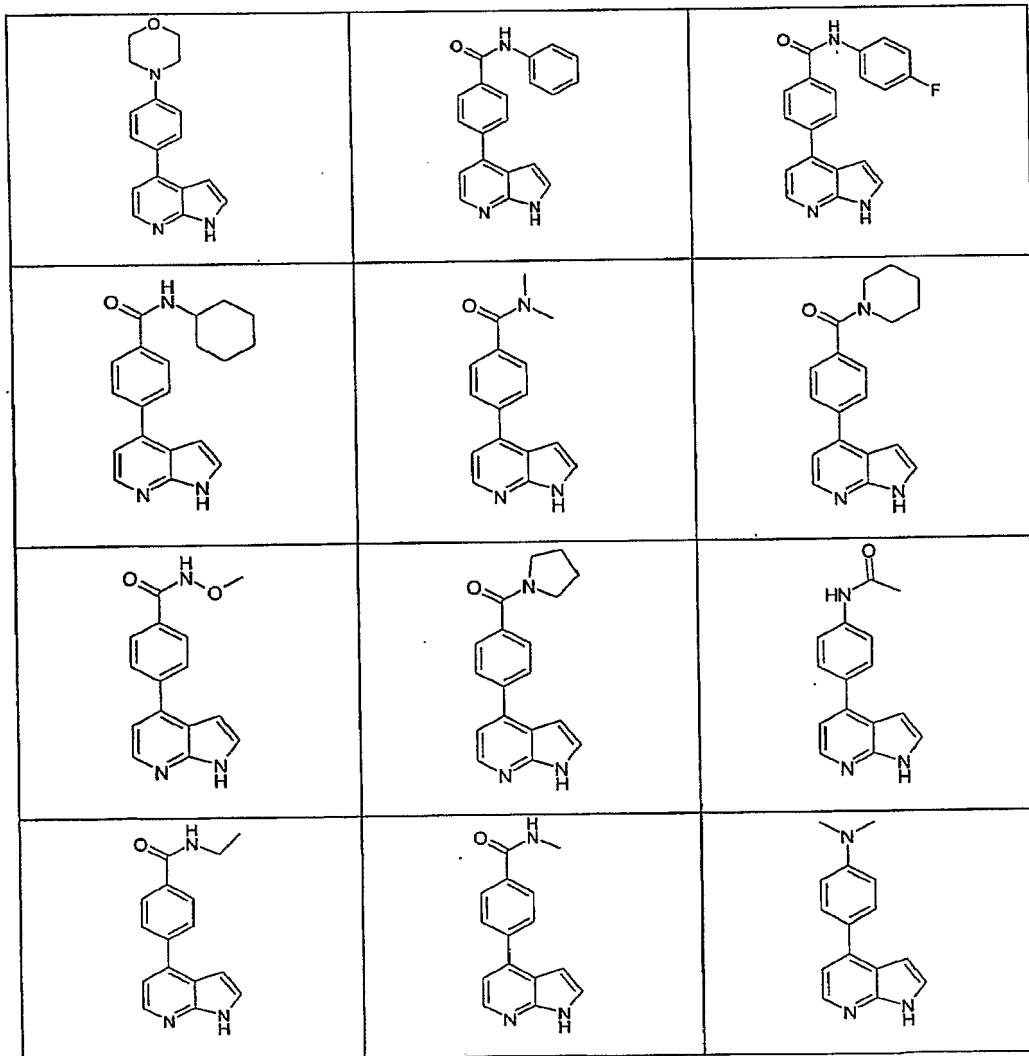
本発明の第3の側面では、化合物は、 X^1 または X^2 が、それぞれ $-C(E^1)-$ であり、 X^3 および X^4 が、 $-C(E^{1a})=C(E^1)-$ に等しくなるように組み合わせられ、 X^5 が、NH であり、 Q^1 が、1つ以上の独立した G^1 置換基によって場合により置換されるヘタリル- C_{0-10} アルキルであり、その他の可変要素が式 I について上記の通りである式 I で表されるまたはその薬学的に容認可能な塩である。

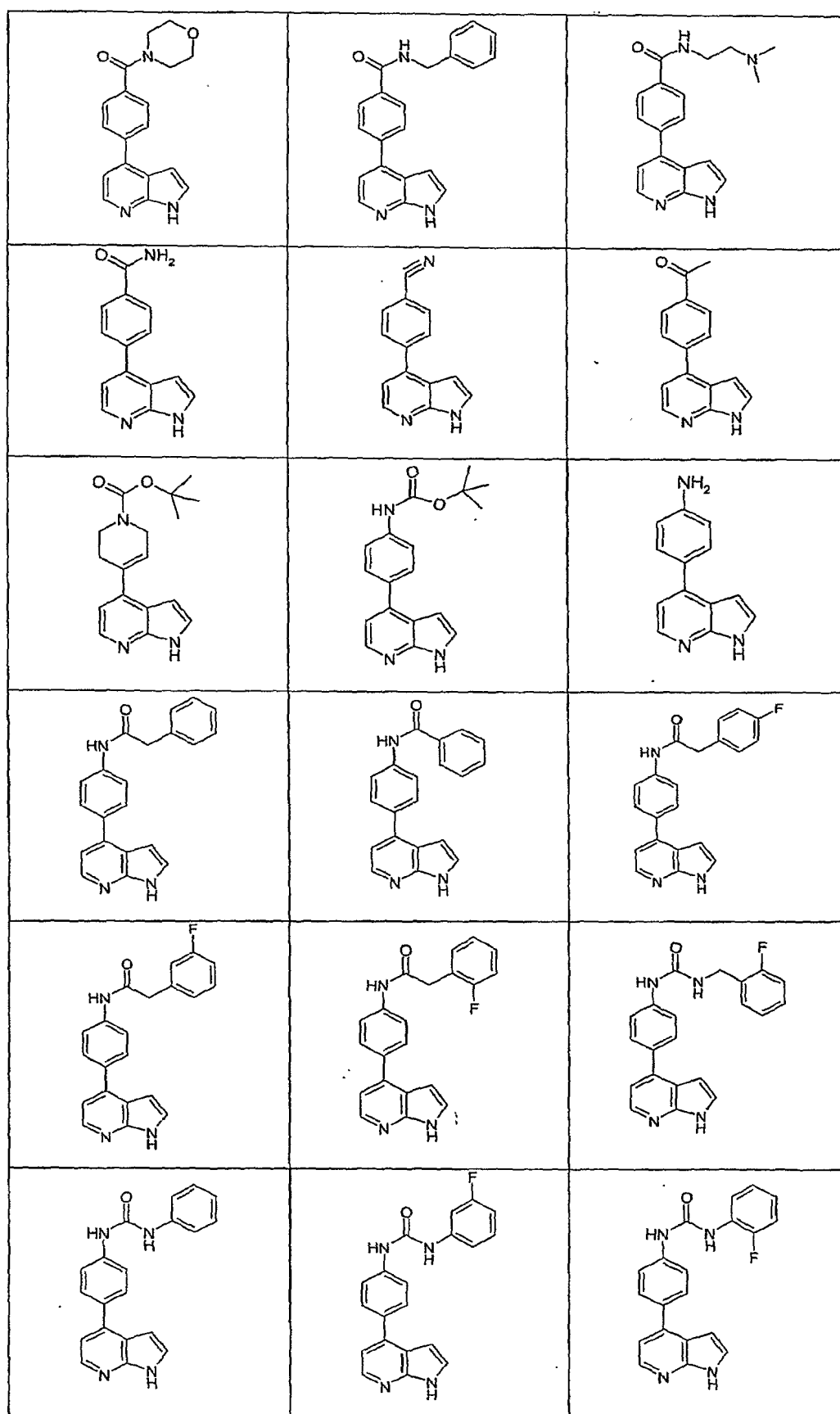
【0045】

本発明の化合物は、下記のうちのいずれか1つまたはその薬学的に容認可能な塩を含む。

【0046】

【化6】



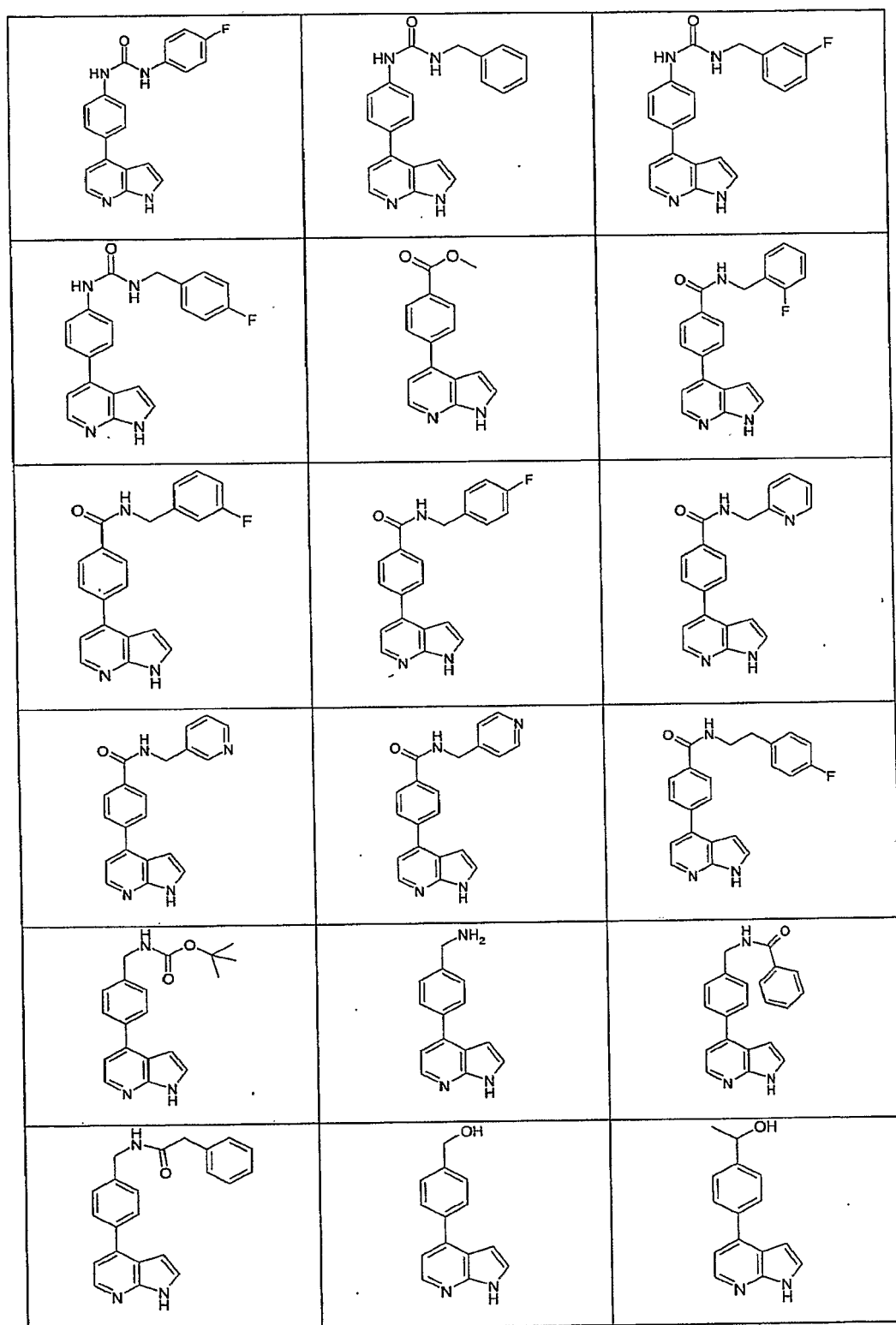


10

20

30

40

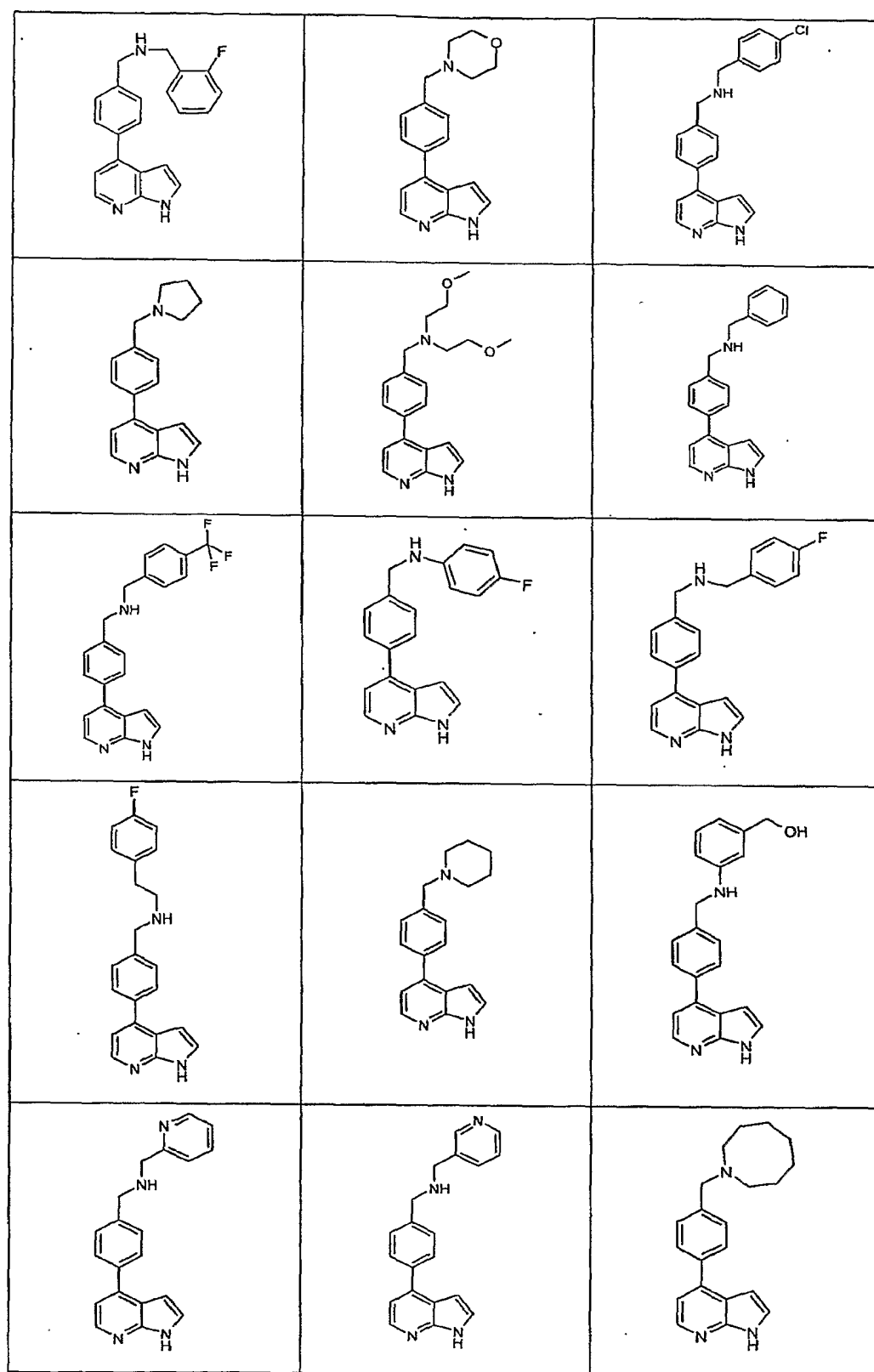


10

20

30

40

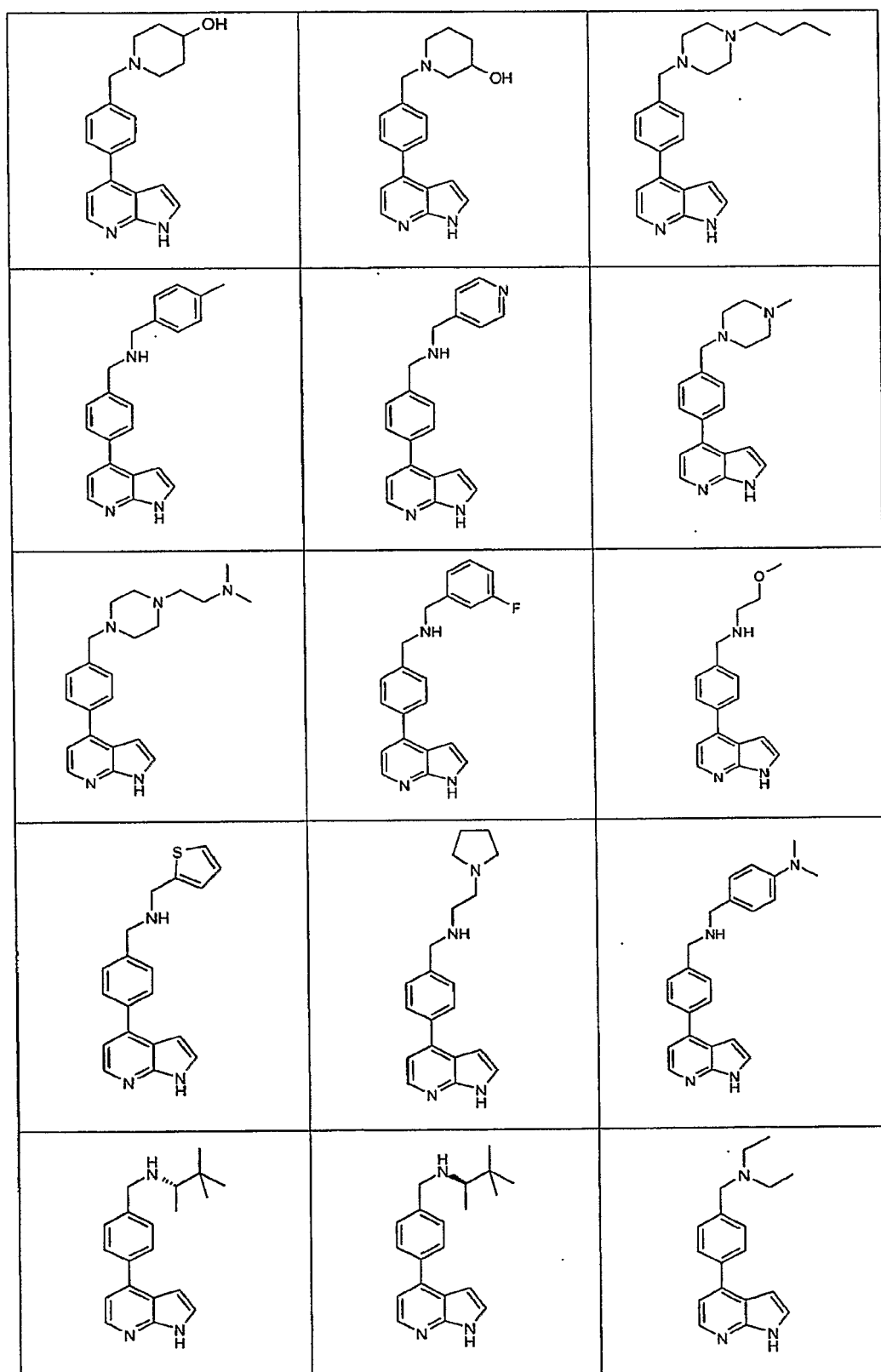


10

20

30

40

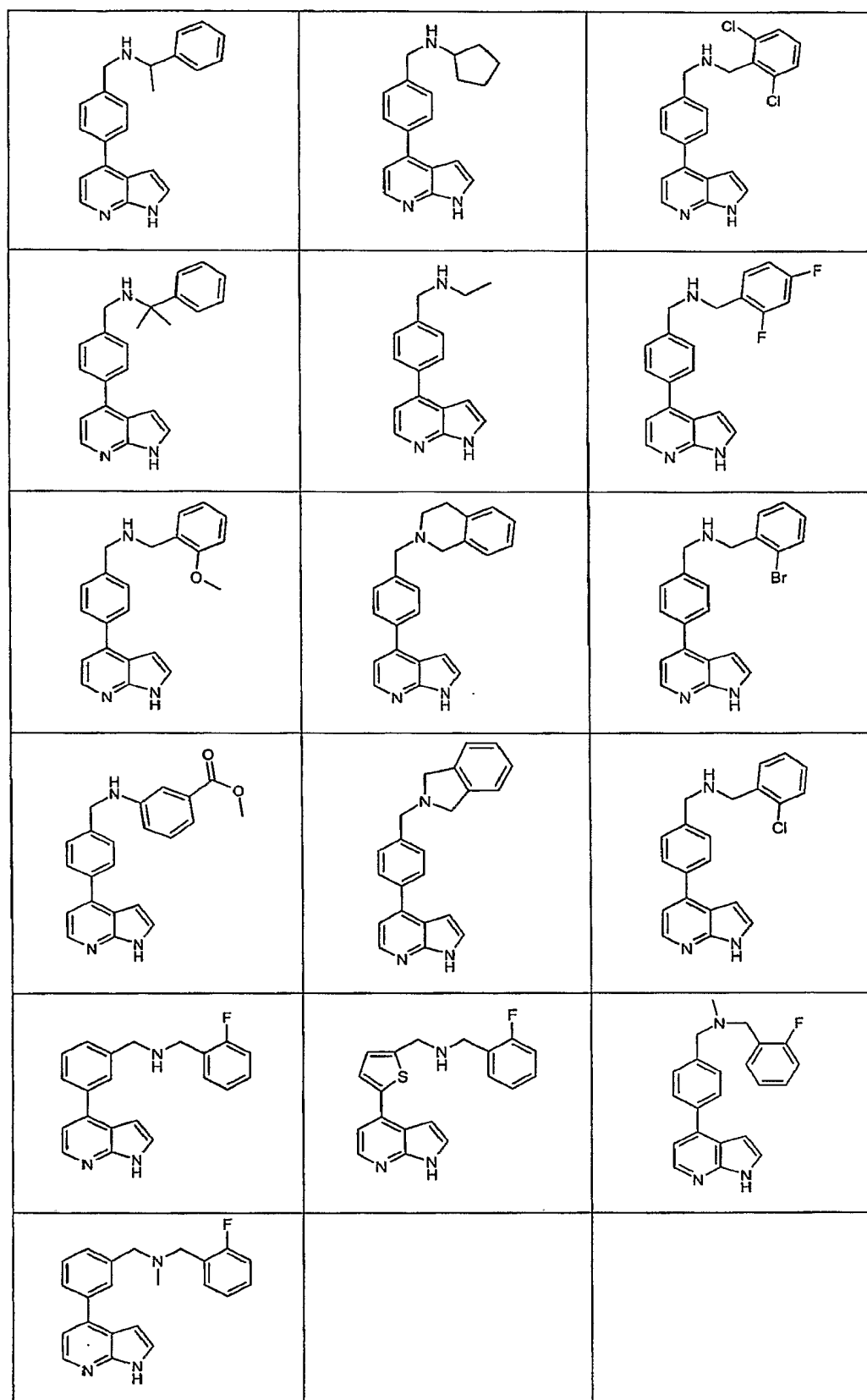


10

20

30

40



10

20

30

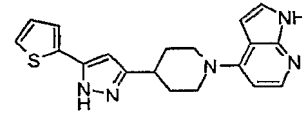
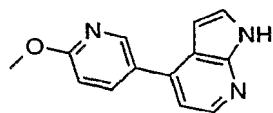
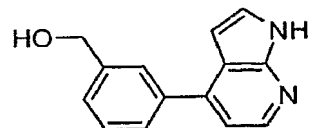
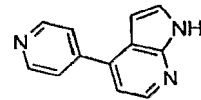
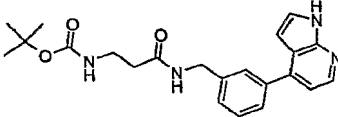
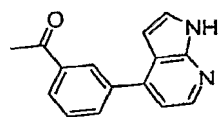
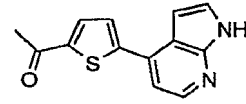
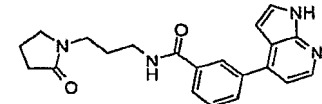
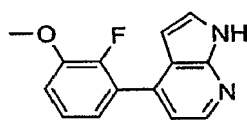
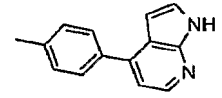
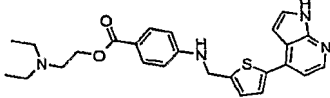
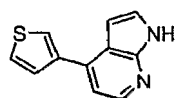
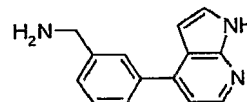
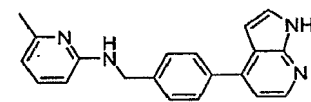
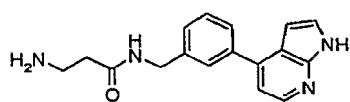
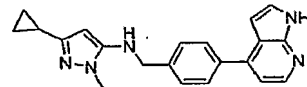
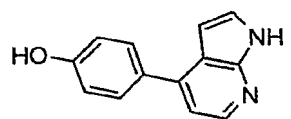
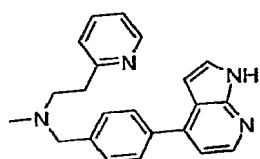
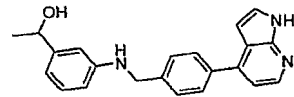
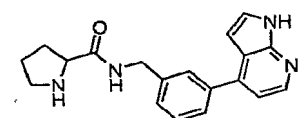
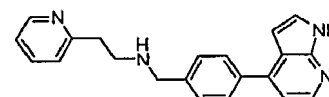
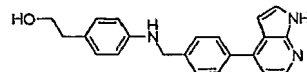
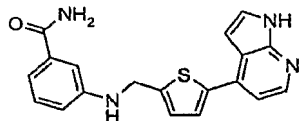
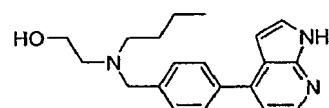
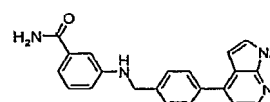
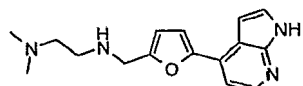
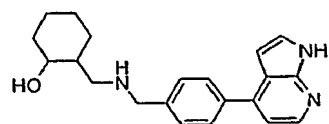
40

【0047】

本発明の化合物は、以下またはその薬学的に容認可能な塩を含む。

【0048】

【化 7】

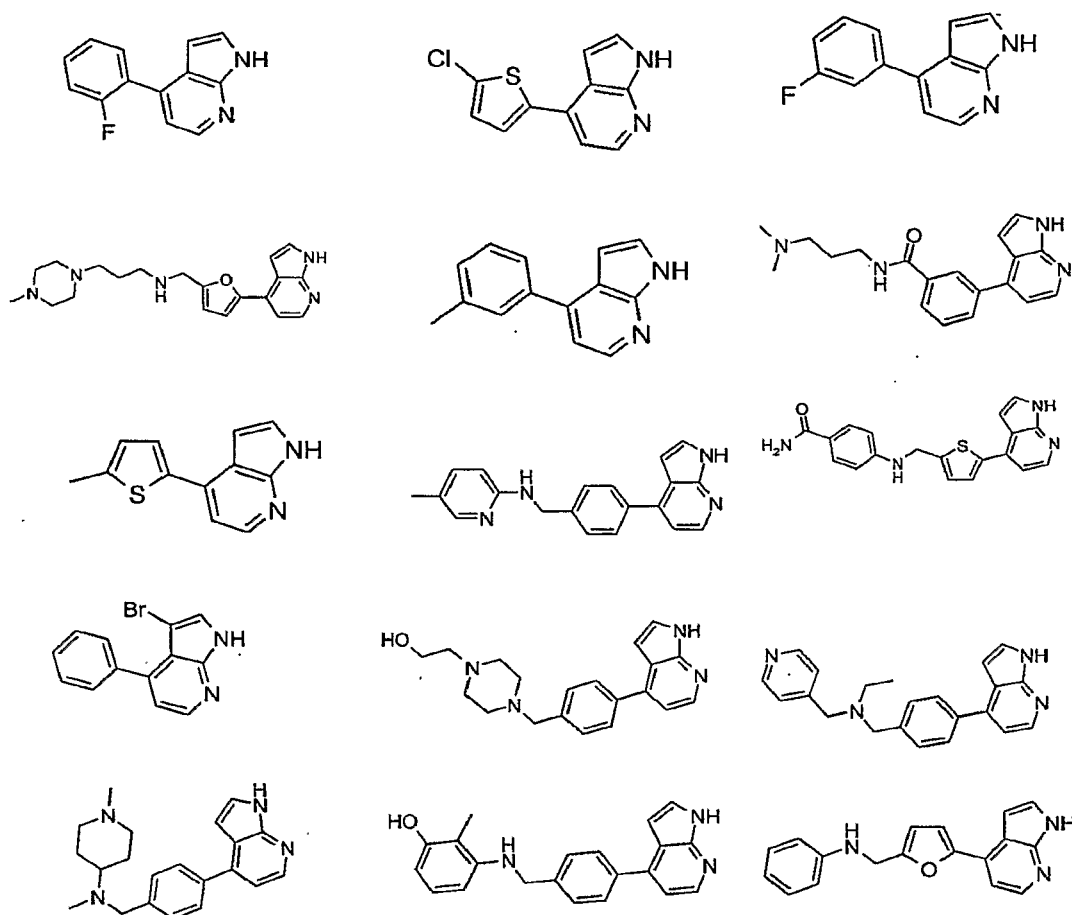


10

20

30

40



10

20

【0049】

本発明は、式 I の化合物またはその薬学的に容認可能な塩を投与するステップを含む、本発明によるタンパク質キナーゼ活性を阻害する方法を含む。該方法は、タンパク質キナーゼが ROCK であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼの活性が過剰増殖性疾患に影響を及ぼすことを含む。該方法は、タンパク質キナーゼの活性が、血管形成、血管透過性、免疫反応、細胞アポトーシス、腫瘍成長、転移または炎症に影響を及ぼすことを含む。該方法は、タンパク質キナーゼの活性が、高血圧症を含む心臓血管機能、眼疾患および神経機能に影響を及ぼすことを含む。該方法は、タンパク質キナーゼの活性が細胞移動または上皮-間葉遷移に影響を及ぼすことを含む。

30

【0050】

タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状を有する患者を治療する本発明の方法は、式 I の化合物またはその薬学的に容認可能な塩の治療的有効量を患者に投与するステップを含む。該方法は、タンパク質キナーゼが ROCK であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が過剰増殖性疾患であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼの活性が、血管形成、血管透過性、免疫反応、細胞アポトーシス、腫瘍成長または炎症に影響を及ぼすことを含む。該方法は、タンパク質キナーゼがセリン/スレオニンキナーゼまたはタンパク質チロシンキナーゼであることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が 1 つ以上の潰瘍であることを含む。該方法は、該潰瘍が細菌または真菌感染によって引き起こされ、または該潰瘍がムーレン潰瘍であるまたは該潰瘍が潰瘍性大腸炎の症状であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状は、ライム病、敗血症、または単純ヘルペス、帯状ヘルペス、ヒト免疫不全ウイルス、パラボックスウイルス、原虫による感染、またはトキソプラズマ症であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が、フォン・ヒッペル・リンドウ病、類天疱瘡、乾癬、パジェット病または多発性嚢胞腎であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が

40

50

、線維症、サルコイドーシス、肝硬変、甲状腺炎、過粘稠度症候群、オスラー・ウェーバー・レリドゥ病、慢性閉塞性肺疾患、喘息、浸出液、腹水、胸水、肺浮腫、脳浮腫、または熱傷後の浮腫、外傷、放射線、脳卒中、低酸素症、虚血であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が、卵巣過剰刺激症候群、子癇前症、機能性子宮出血または子宮内膜症であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が、慢性炎症、全身性狼瘡、糸球体腎炎、滑膜炎、炎症性腸疾患、クローン病、糸球体腎炎、関節リウマチおよび変形性関節症、多発性硬化症、または組織不適合性であることを含む。

【0051】

該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が鎌状赤血球貧血であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が眼症状であることを含む。該方法は、眼症状が、眼または黄斑浮腫、眼新生血管疾患、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー治療後合併症、結膜炎、スタルガルト病、イールズ病、網膜症または黄斑変性症であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が心臓血管症状であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、虚血／再かん流傷害、血管閉塞、静脈奇形または頸動脈塞性疾患であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が癌であることを含む。該方法は、前記癌が、固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨腫、黒色腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、奇形癌またはその転移、造血器悪性腫瘍または悪性腹水であることを含む。該方法は、前記癌が、カポジ肉腫、ホジキン病、リンパ腫、骨髄腫または白血病であることを含む。さらに、該方法は、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状が、クロウ・フカセ（POEMS）症候群または糖尿病症状であることを含む。該方法は、前記糖尿病症状が、インスリン依存性糖尿病性緑内障、糖尿病性網膜症、または細小血管障害であることを含む。該方法は、タンパク質キナーゼ活性が、T細胞活性化、B細胞活性化、マスト細胞脱顆粒、単球活性化、信号伝達、アポトーシス、炎症反応の相乗作用またはその組み合わせに関与することも含む。

【0052】

本発明は、ROCK依存性細胞増殖の阻害に反応する疾患の治療用の医薬組成物の調製のための、式Iの化合物またはその薬学的に容認可能な塩の使用を含む。

【0053】

本発明は、ROCKキナーゼの阻害に反応する疾患の治療用の医薬組成物の調製のための、式Iの化合物またはその薬学的に容認可能な塩の使用を含む。

【0054】

本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に容認可能な塩の治療的有効量、および薬学的に容認可能な担体を含む医薬組成物を含む。本発明は、そのような医薬組成物を投与するステップを含むタンパク質キナーゼ活性を阻害する方法を含む。本発明は、そのような医薬組成物の治療的有効量を患者に投与することによって、タンパク質キナーゼ活性によって媒介される症状を有する患者を治療する方法を含む。

【0055】

本発明の化合物は、
 4-（4-モルホリン-4-イルフェニル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、
 N-フェニル-4-（1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル）-ベンズアミド、
 N-（4-フルオロフェニル）-4-（1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル）-ベンズアミド、
 N-シクロヘキシル-4-（1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル）-ベンズアミド、
 N,N-ジメチル-4-（1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル）-ベンズアミド、

ピペリジン-1-イル-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-メタノン、
 N-メトキシ-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 、
 ピロリジン-1-イル-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-メタノン、
 N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド、
 N-エチル-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 N-メチル-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 ジメチル-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アミン、
 モルホリン-4-イル-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-メタノン、
 N-ベンジル-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 、
 N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズニトリル、
 1-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-エタノン、
 、
 4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、
 [4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル、
 4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン、
 2-フェニル-N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド、
 N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ベンズアミド、
 2-(4-フルオロ-フェニル)-N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド、
 2-(3-フルオロ-フェニル)-N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド、
 2-(2-フルオロ-フェニル)-N-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド、
 1-(2-フルオロ-ベンジル)-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、
 1-フェニル-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、
 1-(3-フルオロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、
 1-(2-フルオロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、
 1-(4-フルオロ-フェニル)-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、
 1-ベンジル-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、
 1-(3-フルオロ-ベンジル)-3-[4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-

10

20

30

40

50

4-イル)-フェニル]-尿素、
 1-(4-フルオロ-ベンジル)-3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素、
 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-安息香酸メチルエステル、
 N-(2-フルオロ-ベンジル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 N-(3-フルオロ-ベンジル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 N-(4-フルオロ-ベンジル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 N-ピリジン-2-イルメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 N-ピリジン-3-イルメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 N-ピリジン-4-イルメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 N-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 [4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-カルバミン酸
 tert-ブチルエステル、
 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジルアミン、
 N-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-ベンズアミド、
 2-フェニル-N-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アセトアミド、
 [4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-メタノール、
 1-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-エタノール、
 (2-フルオロ-ベンジル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、
 (4-クロロ-ベンジル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、
 Bis-(2-メトキシ-エチル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 ベンジル-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 [4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン、
 (4-フルオロ-フェニル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 (4-フルオロ-ベンジル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 [2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、

10

20

30

40

50

{ 3 - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジルアミノ] - フェニル } - メタノール、
 ピリジン - 2 - イルメチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 ピリジン - 3 - イルメチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 4 - (4 - アゾカン - 1 - イルメチル - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン、
 1 - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - オール、
 1 - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 3 - オール、
 4 - [4 - (4 - ブチル - 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、
 (4 - メチル - ベンジル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 ピリジン - 4 - イルメチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 4 - [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、
 ジメチル - (2 - { 4 - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - ピペラジン - 1 - イル } - エチル) - アミン、
 (3 - フルオロ - ベンジル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 (2 - メトキシ - エチル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - チオフェン - 2 - イルメチル - アミン、
 (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 ジメチル - (4 - { [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジルアミノ] - メチル } - フェニル) - アミン、
 (S) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - (1 , 2 , 2 - トリメチル - プロピル) - アミン、
 (R) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - (1 , 2 , 2 - トリメチル - プロピル) - アミン、
 ジエチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 (1 - フェニル - エチル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 シクロペンチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 (2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 (1 - メチル - 1 - フェニル - エチル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 エチル - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 (2 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン、
 (2 - メトキシ - ベンジル) - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

-) -ベンジル] -アミン、
 2 - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -1, 2,
 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン、
 (2-プロモ-ベンジル) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)
 -ベンジル] -アミン、
 3 - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -安
 息香酸メチルエステル、
 4 - [4 - (1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -フェニル] -1H
 -ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 (2-クロロ-ベンジル) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) 10
 -ベンジル] -アミン、
 (2-フルオロ-ベンジル) - [3 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル
) -ベンジル 3-アミン、
 (2-フルオロ-ベンジル) - [5 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル
) -チオフエン-2-イルメチル] -アミン、
 (2-フルオロ-ベンジル) -メチル- [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-
 4-イル) -ベンジル] -アミン、
 (2-フルオロ-ベンジル) -メチル- [3 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-
 4-イル) -ベンジル] -アミン、
 2 - { [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] - 20
 メチル} -シクロヘキサノール、
 N, N-ジメチル-N' - [5 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -
 フラン-2-イルメチル] -エタン-1, 2-ジアミン、
 3 - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -ベン
 ズアミド、
 2 - {ブチル- [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル]
 -アミノ} -エタノール、
 3 - { [5 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -チオフエン-2-イ
 ルメチル] -アミノ} -ベンズアミド、
 2 - {4 - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ 30
] -フェニル-エタノール、
 (2-ピリジン-2-イル-エチル) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-
 4-イル) -ベンジル] -アミン、
 ピロリジン-2-カルボン酸 3 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -
 ベンジルアミド、
 1 - {3 - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ
] -フェニル-エタノール、
 4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フェノール、
 メチル- (2-ピリジン-2-イル-エチル) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピ
 リジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、 40
 (5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [4 - (1H-ピ
 ロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン、
 (6-メチル-ピリジン-2-イル) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-
 4-イル) -ベンジル] -アミン、
 3-アミノ-N - [3 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル
] -プロピオンアミド、
 3 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミン、
 4-チオフエン-3-イル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4 - { [5 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -チオフエン-2-イ
 ルメチル] -アミノ} -安息香酸 2-ジエチルアミノ-エチルエステル、 50

- 4-p-トリル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 N-[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 4-(2-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 1-[5-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-チオフェン-2-イル]-エタノン、
 {2-[3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンジルカルバモイル]-エチル}-カルバミン酸 t e r t -ブチルエステル、
 1-[3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-フェニル]-エタノン 10
- 、
 4-ピリジン-4-イル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 [3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-フェニル]-メタノール、
 4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4-[4-(5-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4-(2-フルオロ-フェニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4-(5-クロロ-チオフェン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 4-(3-フルオロ-フェニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 [3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-[5-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-フラン-2-イルメチル]-アミン、 20
- 4-m-トリル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 4-(5-メチル-チオフェン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、
 (5-メチル-ピリジン-2-イル)-[4-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 4-{[5-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド、
 3-プロモ-4-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、 30
- 2-{4-[4-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-エタノール、
 エチル-ピリジン-4-イルメチル-[4-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-[4-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 2-メチル-3-[4-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンジルアミノ]-フェノール、
 フェニル-[5-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-フラン-2-イルメチル]-アミン、 40
- 1-[4-(3-プロモ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-フェニル]-エタノン、
 (5-エチル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)-[3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、
 1-(4-ナフタレン-2-イル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル)-エタノン、
 2-{4-[3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-エタノール、
 2-{[3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル)-ベンジルアミノ]-メチル}-シクロヘキサノール、 50

(1H-ベンゾトリアゾール-5-イル) - [4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンジル] - アミン、

2 - {4-[3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンジルアミノ] - フェニル} - エタノール、

4 - [3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンジルアミノ] - ベンズアミド、

(5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンジル] - アミン、

(6-メチル-ピリジン-2-イル) - [3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンジル] - アミン、

1 - [4-(3-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - フェニル] - エタノン、

4-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル-3-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

N-(2, 3-ジヒドロキシ-プロピル) - 3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンズアミド、

N-カルバモイルメチル-3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンズアミド、

イソキノリン-5-イル - [5-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - チオフェン-2-イルメチル] - アミン、

3 - [3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンジルアミノ] - ベンズアミド、

4-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル-3-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

3-ブロモ-4-(4-ビニル-フェニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、
{3-[3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンジルアミノ] - フェニル} - メタノール、

(E) - 4 - [4-(3-アセチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - フェニル] - ブト-3-エン-2-オン、

3 - [4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンジルアミノ] - 安息香酸、

3-クロロ-4-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

1 - [4-(4-アセチル-フェニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] - エタノン、

1 - (4-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル) - エタノン、

1 - [4-(3-フルオロ-フェニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル] - エタノン、

4-ピフェニル-4-イル-3-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

4-チオフェン-2-イル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル) - エチル] - 3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - ベンズアミド、

4-(4-メタンスルホニル-フェニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

4-(3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

4-(2-クロロ-フェニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

4-(3, 4-ジメトキシ-フェニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

4-(2, 3-ジフルオロ-フェニル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、

5-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - フラン-2-カルバルデヒド、

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

10

20

30

40

50

フラン-2-イルメチル]-ベンゼン-1, 4-ジアミン、
 N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド、
 1-{3-[3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジルアミノ]-フェニル}-エタノール、
 (1-フェニル-エチル)-[3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン、および
 1-[3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-ピペリジン-3-カルボン酸アミドを含む。

【0056】

特に記述がない限り、化合物名の部分の接続は、最も右側で読まれる部分にある。つまり、置換記名は、末端部分で始まり、いずれかの架橋部分が続き、接続部分で終了する。例えば、ヘタリールチオC₁₋₄アルキルは、チオ硫黄を通して、置換基を有する化学種と接続するC₁₋₄アルキルに接続されるヘテロアリール基を有する。

【0057】

上記の状況のうち全てにおいて、N-ハロゲンまたは酸素・酸素結合などであるが、これらに限定されない、禁止されたまたは不安定な原子価は除外される。

【0058】

本願では、ROCK 1またはROCK 2として特に識別されない限り、「ROCK」という用語は、ROCK 1およびROCK 2イソ型の一方または両方を意味する。

【0059】

ここにおいて使用されるとき、例えば、「C₀₋₄アルキル」は、0～4個の炭素、つまり、直線または分岐構造中に0、1、2、3または4個の炭素を有するアルキルを意味するために使用される。炭素のないアルキルは、アルキルが末端基である場合、水素である。炭素のないアルキルは、アルキルが架橋（接続）基である場合、直接結合である。さらに、C₀アルキルは、置換結合であることを含み、つまり、例えば、XがC₀アルキルであり、YがC₀アルキルであり、Zが-C(O)-C₂₋₄アルキルである場合に、-X-Y-Zは、-C(O)-C₂₋₄アルキルである。

【0060】

本発明の全実施形態では、「アルキル」という用語は、分岐鎖および直鎖両方のアルキル基を含む。典型的なアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、イソオクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシル、エイコシルなどである。

【0061】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを指す。

【0062】

「ハロアルキル」という用語は、例えば、クロロメチル、2-ブロモエチル、3-ヨードプロピル、トリフルオロメチル、ペルフルオロプロピル、8-クロロノニルなどの、1つ以上のハロ基で置換されるアルキル基を指す。

【0063】

「アシル」という用語は、Rが、例えば上記のR¹などの一般的な置換基可変要素である、構造-C(=O)-Rを指す。例は、(ビ)(シクロ)アルキルケト、(シクロ)アルケニルケト、アルキニルケト、アリールケト、ヘタリールケト、ヘテロシクリルケト、ヘテロビシクロアルキルケト、スピロアルキルケトを含むが、これらに限定されない。

【0064】

特に指定されない限り、「シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-ヒドロキシシクロペンチル、シクロヘキシル、4-クロロシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの、例えば、アルキル、ヒドロキシ、オキソおよびハロで場合により置換される3～8炭素環状脂肪

10

20

30

40

50

族環構造を指す。

【0065】

「ビシクロアルキル」という用語は、2つ以上の原子を共通して有する2つのシクロアルキル部分から成る構造を指す。シクロアルキル部分が正確に2つの原子を共有する場合、これらは「融合」といわれる。例は、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル、ペルヒドロナフチルなどを含むが、これらに限定されない。シクロアルキル部分が2つより多い原子を共有して有する場合、これらは「架橋」といわれる。例は、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル（「ノルボルニル」）、ビシクロ[2. 2. 2]オクチルなどを含むが、これらに限定されない。

【0066】

「スピロアルキル」という用語は、正確に1つの原子を共有する2つのシクロアルキル部分から成る構造を指す。例は、スピロ[4. 5]デシル、スピロ[2. 3]ヘキシルなどを含むが、これらに限定されない。

【0067】

「ヘテロビシクロアルキル」という用語は、少なくとも1つの炭素原子が、酸素、窒素、および硫黄より独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられるビシクロアルキル構造を指す。

【0068】

「ヘテロスピロアルキル」という用語は、少なくとも1つの炭素原子が、酸素、窒素、および硫黄より独立して選択されるヘテロ原子で置き換えられるスピロアルキル構造を指す。

【0069】

「アルキルカルボニルオキシアルキル」という用語は、例えばアセトキシメチル、n-ブチリルオキシエチルなどのエステル部分を指す。

【0070】

「アルキニルカルボニル」という用語は、例えばプロピノイルなどのアルキニルケト官能基を指す。

【0071】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、例えばヒドロキシメチル、2, 3-ジヒドロキシブチルなどの、1つ以上のヒドロキシ基で置換されるアルキル基を指す。

【0072】

「アルキルスルホニルアルキル」という用語は例えばメシルメチル、イソプロピルスルホニルエチルなどの、アルキルスルホニル部分で置換されるアルキル基を指す。

【0073】

「アルキルスルホニル」という用語は、例えばメシル、n-プロピルスルホニルなどの、アルキル基で置換されるスルホニル部分を指す。

【0074】

「アセチルアミノアルキル」という用語は、例えばアセチルアミノメチルなどの、アミド部分で置換されるアルキル基を指す。

【0075】

「アセチルアミノアルケニル」という用語は、例えば2-(アセチルアミノ)ビニルなどの、アミド部分で置換されるアルケニル基を指す。

【0076】

「アルケニル」という用語は、例えばビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソプロペニル、2-ペンテニルなどの、1または2つのエチレン結合を有する、直鎖または分岐鎖の、エチレン的に不飽和である炭化水素族を指す。

【0077】

「ハロアルケニル」という用語は、1つ以上のハロ基で置換されるアルケニル基を指す。

【0078】

10

20

30

40

50

特に指定されない限り、「シクロアルケニル」という用語は、メチルシクロプロペニル、トリフルオロメチルシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、1, 4-シクロヘキサジエニルなどの1つまたは2つのエチレン結合を有する、アルキル、ヒドロキシおよびハロで場合により置換される環状脂肪族の3～8環構造を指す。

【0079】

「アルキニル」という用語は、例えばエチニル、プロパルギルなどの、少なくとも1つのアセチレン結合を有する、直鎖または分岐鎖の不飽和炭化水素族を指す。

【0080】

「ハロアルキニル」という用語は、1つ以上の独立したハロ基で置換されるアルキニル基を指す。

【0081】

「アルキルカルボニル」という用語は、例えばアセチル、n-ブチリルなどの、アルキニルケト官能基を指す。

【0082】

「アルケニルカルボニル」という用語は、例えばプロペノイルなどのアルケニルケト官能基を指す。

【0083】

「アリール」という用語は、任意に置換することができるフェニルまたはナフチルを指す。アリールの例は、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル、3-ニトロフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、2-メチル-3-メトキシフェニル、2, 4-ジブロモフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2, 4, 6-トリクロロフェニル、4-メトキシフェニル、ナフチル、2-クロロナフチル、2, 4-ジメトキシフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル、7-フェニル-ナフタレン-2-イル、1-フルオロ-7-フェニル-ナフタレン-2-イル、8-フルオロ-7-フェニル-ナフタレン-2-イル、7-(2-フルオロフェニル)ナフタレン-2-イル、7-(ピリジン-2-イル)-ナフタレン-2-イル、1-フルオロ-7-(ピリジン-2-イル)ナフタレン-2-イル、および2-ヨード-4-メチルフェニルを含むが、これらに限定されない。アリール環は、1つ以上の置換基で場合により置換することができる。

【0084】

「ヘテロアリール」または「ヘタリル」または「ヘテロア～」または「ヘタ～」という用語は、1, 2, 3または4つの独立して選択されたヘテロ原子、好ましくは、酸素、窒素、硫黄より独立して選択される1または2つのヘテロ原子を含有する置換または非置換5または6員不飽和環、または酸素、窒素および硫黄より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、最大で10個の原子を含有する二環式不飽和環系を指す。ヘタリルの例は、2-, 3-または4-ピリジニル、ピラジニル、2-, 4-または5-ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-(1H-インドリル)、2-フェニル-キノリン-7-イル、8-フルオロ-2-フェニル-キノリン-7-イル、8-フルオロ-4-メチル-2-フェニル-キノリン-7-イルおよび4-メチル-2-フェニル-キノリン-7-イルを含むが、これらに限定されない。複素環は、1つ以上の置換基で場合により置換することができる。

【0085】

「アリール-アルキル」または「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、アルキル鎖が、上記に定義されるアリール-アルキル部分の末端アリールとの架橋部

10

20

30

40

50

分を形成する分岐鎖または直鎖となり得る基を説明するために使用される。アリールーアルキル基の例は、2, 3 または 4-フルオロベンジル、または 2, 3, 4, 5 または 6-ジフルオロまたはトリフルオロベンジル、4-クロロベンジル、2, 4-ジブロモベンジル、2-メチルベンジル、2-(3-フルオロフェニル)エチル、2-(4-メチルフェニル)エチル、2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル、2-(2-メトキシフェニル)エチル、2-(3-ニトロフェニル)エチル、2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル、2-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチル、3-フェニルプロピル、3-(3-クロロフェニル)プロピル、3-(2-メチルフェニル)プロピル、3-(4-メトキシフェニル)プロピル、3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピル、3-(2, 4-ジクロロフェニル)プロピル、4-フェニルブチル、4-(4-クロロフェニル)ブチル、4-(2-メチルフェニル)ブチル、4-(2, 4-ジクロロフェニル)ブチル、4-(2-メトキシフェニル)ブチルおよび 10-フェニルデシルなどの、場合により置換されたベンジル、フェネチル、フェンプロピルおよびフェンブチルを含むが、それらに限定されない。

10

【0086】

「アリールーシクロアルキル」または「アリールシクロアルキル」という用語は、例えばフェニルシクロペンチルなどの、末端アリール基がシクロアルキル基に付着する基を説明するために使用される。

【0087】

「アリールーアルケニル」または「アリールアルケニル」または「アラルケニル」という用語は、例えばスチリル(2-フェニルビニル)、フェンプロペニルなどの、アルケニル鎖が、上記に定義される、末端アリール部分とのアラルケニル部分の架橋部分を形成する分岐鎖または直鎖となり得る基を説明するために使用される。

20

【0088】

「アリールーアルキニル」または「アリールアルキニル」または「アラルキニル」という用語は、例えば 3-フェニルー 1-プロピニルなどの、アルキニル鎖が、上記に定義される、末端アリール部分とのアリールーアルキニル部分の架橋部分を形成する分岐鎖または直鎖となり得る基を説明するために使用される。

【0089】

「アリールーオキシ」または「アリールオキシ」または「アロキシ」という用語は、架橋酸素原子に付着する末端アリール基を説明するために使用される。典型的なアリールーオキシ基は、フェノキシ、3, 4-ジクロロフェノキシなどを含む。

30

【0090】

「アリールーオキシアルキル」または「アリールオキシアルキル」または「アロキシアルキル」という用語は、例えばペンタフルオロフェノキシメチルなどの、アルキル基が末端アリールーオキシ基で置換される基を説明するために使用される。

【0091】

「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素原子が、酸素、窒素および硫黄より選択されるヘテロ原子で置き換えられる、シクロアルケニル構造を指す。

【0092】

「ヘタリールーオキシ」または「ヘテロアリールーオキシ」または「ヘタリールオキシ」または「ヘテロアリールオキシ」または「ヘタロキシ」または「ヘテロアロキシ」という用語は、架橋酸素原子に付着する末端ヘタリール基を説明するために使用される。典型的なヘタリールーオキシ基は、4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシなどを含む。

40

【0093】

「ヘタリールアルキル」または「ヘテロアリールアルキル」または「ヘタリールーアルキル」または「ヘテロアリールーアルキル」または「ヘタアラルキル」または「ヘテロアラルキル」という用語は、例えば 3-フリルメチル、テニル、フルフリルなどの、アルキル鎖が上記に定義されるように、末端ヘテロアリール部分とのヘテロアラルキル部分の架

50

橋部分を形成する分岐鎖または直鎖となり得る基を説明するために使用される。

【0094】

「ヘタリールアルケニル」または「ヘテロアリーールアルケニル」または「ヘタリールアルケニル」または「ヘテロアリーールアルケニル」または「ヘトアルケニル」または「ヘテロアルケニル」という用語は、例えば、3-(4-ピリジル)-1-プロペニルなどの、アルケニル鎖が上記に定義される、末端ヘテロアリーール部分とのヘテロアルケニル部分の架橋部分を形成する分岐鎖または直鎖となり得る基を説明するために使用される。

【0095】

「ヘタリールアルキニル」または「ヘテロアリーールアルキニル」または「ヘタリールアルキニル」または「ヘテロアリーールアルキニル」または「ヘトアルキニル」または「ヘテロアルキニル」という用語は、例えば、4-(2-チエニル)-1-ブチニルなどの、アルキニル鎖が上記に定義される、ヘテロアリーール部分とのヘテロアルキニル部分の架橋部分を形成する分岐鎖または直鎖となり得る基を説明するために使用される。

10

【0096】

「ヘテロシクリル」または「ヘトシクリル」という用語は、1、2または3つのヘテロ原子、好ましくは、酸素、窒素、硫黄より独立して選択される1または2つのヘテロ原子を含有する置換または非置換4、5または6員飽和または部分不飽和環、または、ヘテロ原子を含有するヘテロ原子が飽和している、酸素、窒素および硫黄より独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、最大で10個の原子を含有する二環式環系を指す。ヘテロシクリルの例は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジニル、4-ピラニル、テトラヒドロピラニル、チオラニル、モルホリニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサニル、インドリニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニルおよび5-メチル-6-クロマニルを含むが、これらに限定されない。

20

【0097】

「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘトシクリルアルキル」または「ヘトシクリルアルキル」という用語は、例えば3-ピペリジニルメチルなどの、アルキル鎖が上記に定義される、末端ヘテロシクリル部分とのヘテロシクリルアルキル部分の架橋部分を形成する分岐鎖または直鎖となり得る基を説明するために使用される。

30

【0098】

「ヘテロシクリルアルケニル」または「ヘテロシクリルアルケニル」または「ヘトシクリルアルケニル」または「ヘトシクリルアルケニル」という用語は、例えば2-モルホリン-1-プロペニルなどの、アルケニル鎖が上記に定義されるように、末端ヘテロシクリル部分とのヘテロシクリルアルケニル部分の架橋部分を形成する分岐鎖または直鎖となり得る基を説明するために使用される。

【0099】

「ヘテロシクリルアルキニル」または「ヘテロシクリルアルキニル」または「ヘトシクリルアルキニル」または「ヘトシクリルアルキニル」という用語は、例えば2-ピロリジニル-1-ブチニルなどの、アルキニル鎖が上記に定義される、末端ヘテロシクリル部分とのヘテロシクリルアルキニル部分の架橋部分を形成する分岐鎖または直鎖となり得る基を説明するために使用される。

40

【0100】

「カルボキシアルキル」という用語は、上記に定義される分岐鎖または直鎖アルキル基に付着する末端カルボキシル(-COOH)基を示す。

【0101】

「カルボキシアルケニル」という用語は、上記に定義される分岐鎖または直鎖アルケニル基に付着する末端カルボキシル(-COOH)基を示す。

【0102】

「カルボキシアルキニル」という用語は、上記に定義される分岐鎖または直鎖アルキ

50

ニル基に付着する末端カルボキシル（ $-\text{COOH}$ ）基を示す。

【0103】

「カルボキシルシクロアルキル」という用語は、上記に定義される環状脂肪族環構造に付着する末端カルボキシル（ $-\text{COOH}$ ）基を示す。

【0104】

「カルボキシルシクロアルケニル」という用語は、上記に定義されるエチレン結合を有する環状脂肪族環構造に付着する末端カルボキシル（ $-\text{COOH}$ ）基を示す。

【0105】

「シクロアルキルアルキル」または「シクロアルキル-アルキル」という用語は、例えば、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルエチルなどの、アルキル基に付着する上記に定義される末端シクロアルキル基を指す。

10

【0106】

「シクロアルキルアルケニル」または「シクロアルキル-アルケニル」という用語は、例えばシクロヘキシルビニル、シクロヘプチルアリルなどの、アルケニル基に付着する上記に定義される末端シクロアルキル基を指す。

【0107】

「シクロアルキルアルキニル」または「シクロアルキル-アルキニル」という用語は、例えばシクロプロピルプロパルギル、4-シクロペンチル-2-ブチニルなどの、アルキニル基に付着する上記に定義される末端シクロアルキル基を指す。

【0108】

「シクロアルケニルアルキル」または「シクロアルケニル-アルキル」という用語は、例えば2-（シクロペンテン-1-イル）エチルなどの、アルキル基に付着する上記に定義される末端シクロアルケニル基を指す。

20

【0109】

「シクロアルケニルアルケニル」または「シクロアルケニル-アルケニル」という用語は、例えば1-（シクロヘキセン-1-イル）アリルなどの、アルケニル基に付着する上記に定義される末端シクロアルケニル基を指す。

【0110】

「シクロアルケニルアルキニル」または「シクロアルケニル-アルキニル」という用語は、例えば1-（シクロヘキセン-3-イル）プロパルギルなどの、アルキニル基に付着する上記に定義される末端シクロアルケニル基を指す。

30

【0111】

「カルボキシルシクロアルキルアルキル」という用語は、上記に定義されるシクロアルキルアルキル基のシクロアルキル環部分に付着する末端カルボキシル（ $-\text{COOH}$ ）基を示す。

【0112】

「カルボキシルシクロアルキルアルケニル」という用語は、上記に定義されるシクロアルキルアルケニル基のシクロアルキル環部分に付着する末端カルボキシル（ $-\text{COOH}$ ）基を示す。

【0113】

「カルボキシルシクロアルキルアルキニル」という用語は、上記に定義されるシクロアルキルアルキニル基のシクロアルキル環部分に付着する末端カルボキシル（ $-\text{COOH}$ ）基を示す。

40

【0114】

「カルボキシルシクロアルケニルアルキル」という用語は、上記に定義されるシクロアルケニルアルキル基のシクロアルケニル環部分に付着する末端カルボキシル（ $-\text{COOH}$ ）基を示す。

【0115】

「カルボキシルシクロアルケニルアルケニル」という用語は、上記に定義されるシクロアルケニルアルケニル基のシクロアルケニル環部分に付着する末端カルボキシル（ $-\text{CO}$

50

OH) 基を示す。

【0116】

「カルボキシシクロアルケニルアルキニル」という用語は、上記に定義されるシクロアルケニルアルキニル基のシクロアルケニル環部分に付着する末端カルボキシル(—COOH) 基を示す。

【0117】

「アルコキシ」という用語は、架橋酸素原子に付着する、分岐鎖および直鎖両方の末端アルキル基を含む。典型的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシなどを含む。

【0118】

10

「ハロアルコキシ」という用語は、例えばクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ペルフルオロイソブトキシなどの、1つ以上のハロ基で置換されるアルコキシ基を指す。

【0119】

「アルコキシアルコキシアルキル」という用語は、例えばメトキシメトキシメチル、イソプロポキシメトキシエチルなどの、アルコキシ部分で置換され、次いで、第2のアルコキシ部分で置換されるアルキル基を指す。

【0120】

「アルキルチオ」という用語は、例えばメチルチオなどの、架橋硫黄原子に付着する、分岐鎖および直鎖両方のアルキル基を含む。

20

【0121】

「ハロアルキルチオ」という用語は、例えばトリフルオロメチルチオなどの、1つ以上のハロ基で置換されるアルキルチオ基を指す。

【0122】

「アルコキシアルキル」という用語は、例えばイソプロポキシメチルなどの、アルコキシ基で置換されるアルキル基を指す。

【0123】

「アルコキシアルケニル」という用語は、例えば3-メトキシアリルなどの、アルコキシ基で置換されるアルケニル基を指す。

【0124】

30

「アルコキシアルキニル」という用語は、例えば3-メトキシプロパルギルなどの、アルコキシ基で置換されるアルキニル基を指す。

【0125】

「アルコキシカルボニルアルキル」という用語は、例えばエトキシカルボニルメチル、2-(メトキシカルボニル)プロピルなどの、アルコキシカルボニルで置換される、直鎖または分岐鎖アルキルを指す。

【0126】

「アルコキシカルボニルアルケニル」という用語は、例えば4-(エトキシカルボニル)-2-ブテニルなどの、アルコキシカルボニルで置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルケニルを指す。

40

【0127】

「アルコキシカルボニルアルキニル」という用語は、例えば4-(エトキシカルボニル)-2-ブチニルなどの、アルコキシカルボニルで置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルキニルを指す。

【0128】

「ハロアルコキシアルキル」という用語は、例えば2-クロロエトキシメチル、トリフルオロメトキシメチルなどの、ハロアルコキシで置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルキルを指す。

【0129】

「ハロアルコキシアルケニル」という用語は、例えば4-(クロロメトキシ)-2-ブ

50

テニルなどの、ハロアルコキシで置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルケニルを指す。

【0130】

「ハロアルコシアルキニル」という用語は、例えば4-(2-フルオロエトキシ)-2-ブチニルなどの、ハロアルコキシで置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルキニルを指す。

【0131】

「アルキルチオアルキル」という用語は、例えばメチルチオメチル、3-(イソブチルチオ)ヘプチルなどの、アルキルチオ基で置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルキルを指す。

10

【0132】

「アルキルチオアルケニル」という用語は、例えば4-(メチルチオ)-2-ブテニルなどの、アルキルチオ基で置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルケニルを指す。

【0133】

「アルキルチオアルキニル」という用語は、例えば4-(エチルチオ)-2-ブチニルなどの、アルキルチオ基で置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルキニルを指す。

【0134】

「ハロアルキルチオアルキル」という用語は、例えば2-クロロエチルチオメチル、トリフルオロメチルチオメチルなどの、ハロアルキルチオ基で置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルキルを指す。

20

【0135】

「ハロアルキルチオアルケニル」という用語は、例えば4-(クロロメチルチオ)-2-ブテニルなどの、ハロアルキルチオ基で置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルケニルを指す。

【0136】

「ハロアルキルチオアルキニル」という用語は、例えば4-(2-フルオロエチルチオ)-2-ブチニルなどの、ハロアルキルチオ基で置換される、上記に定義される直鎖または分岐鎖アルキニルを指す。

30

【0137】

「ジアルコキシホスホリルアルキル」という用語は、例えばジエトキシホスホリルメチルなどの、オキシ置換基を含有し、それが次いでアルキルに付着する、5価リン原子に付着する、上記に定義される2つの直鎖または分岐鎖アルコキシ基を指す。

【0138】

当業者であれば、「オキシ」は、オキシが付着する原子からの第2の結合を必要とすることを理解する。したがって、オキシはアリールまたはヘテロアリール環上で置換できないことが理解される。

【0139】

「オリゴマー」という用語は、数平均分子量が典型的に5,000g/mol未満であり、重合の程度(1鎖ごとのモノマー単位の平均数)が1より大きく、典型的に約50以下である、低分子量重合体を指す。

40

【0140】

説明される化合物は、1つ以上の不斉中心を含有することが可能であり、よってジアステレオマーおよび光学異性体を発生させることができる。本発明は、そのような考えられるジアステレオマーならびにこれらのラセミ混合物、それらの略純分解光学異性体、あらゆる考えられる幾何異性体およびその薬学的に容認可能な塩を含む。上記の式Iは、特定位置における明確な原子の空間的配置なしで示される。本発明は、式Iのあらゆる立体異性体およびその薬学的に容認可能な塩を含む。さらに、分離された特定の立体異性体に加えて、立体異性体の混合物も含まれる。そのような化合物を調製するために使用される合

50

成手順の経過中、または当業者にとって周知であるラセミ化またはエピ化手順を使用する際、そのような手順の生成物は立体異性体の混合物となり得る。

【0141】

本発明は、薬学的に容認可能な担体と組み合わせて式 I の化合物から成る医薬組成物も包含する。

【0142】

好ましくは、該組成物は、薬学的に容認可能な担体、および上で説明された式 I の化合物（またはその薬学的に容認可能な塩）の非毒性治療の有効量から成る。

【0143】

さらに、この好ましい実施形態の範囲内で、本発明は、上記のように、薬学的に容認可能な担体、および式 I の化合物（またはその薬学的に容認可能な塩）の非毒性治療の有効量を供える、キナーゼの阻害による、疾患の治療のための医薬組成物を包含する。

【0144】

「薬学的に容認可能な塩」という用語は、薬学的に容認可能な非毒性塩基または酸から調製される塩を指す。本発明の化合物が酸性である場合、その対応する塩は、無機塩基および有機塩基を含む、薬学的に容認可能な非毒性塩基から簡便に調製することが可能である。そのような無機塩基由来の塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第2および第1）、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第2および第1）、カリウム、ナトリウム、亜鉛および同等の塩を含む。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。薬学的に容認可能な有機非毒性塩基由来の塩は、第1級、第2級および第3級アミンの塩ならびに自然発生および合成置換アミンなどを含む環状アミンおよび置換アミンを含む。それから塩を形成することが可能である他の薬学的に容認可能な非毒性塩基は、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N', N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの、イオン交換樹脂を含む。

【0145】

本発明の化合物が塩基性である場合、その対応する塩は、無機および有機酸を含む、薬学的に容認可能な非毒性酸から簡便に調製することが可能である。そのような塩は、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などを含む。好ましいのは、クエン酸、臭化水素酸、ギ酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸である。特に好ましいのは、ギ酸および塩酸である。

【0146】

本発明の医薬組成物は、有効成分として式 I で表される化合物（またはその薬学的に容認可能な塩）、薬学的に容認可能な担体および場合により他の治療成分またはアジュバントを備える。該組成物は、経口、直腸、局所、および非経口（皮下、筋内、および静脈内）投与に適した組成物を含むが、どんな場合でも最も適切な経路は、特定の宿主および有効成分が投与されている症状の性質および重症度に左右される。該医薬組成物は、薬学の技術分野で周知である方法のいずれかによって、都合よく単位用量で与え、形成し、調製することができる。

【0147】

実際には、本発明の、式 I で表される化合物またはそのプロドラッグまたは代謝産物または薬学的に容認可能な塩は、従来の薬品化合技法に従って、薬品担体との緊密な混合剤

中の有効成分として組み合わせることが可能である。該担体は、例えば、経口または非経口（静脈内を含む）などの投与に適した製剤の形態によって、多種多様の形態をとることができる。よって、本発明の医薬組成物は、それぞれ所定量の有効成分を含有するカプセル、カシェ剤または錠剤などの、経口投与に適した不連続単位として与えることが可能である。さらに、該組成物は、粉末、顆粒、液剤、水性液体中の懸濁、非水性液、水中油型乳剤または油中水乳剤として与えることが可能である。上記の一般的な剤形に加えて、式 I で表される化合物またはその薬学的に容認可能な塩は、制御放出手段および／または送達装置によって投与することもできる。該組成物は、薬学の方法のいずれかによって調製することができる。一般に、そのような方法は、有効成分を 1 つ以上の必要成分を構成する担体と関連させるステップを含む。一般に、該組成物は、有効成分を、液体担体または微粉化した固体担体または両方と、均一または緊密に混合することによって、調製される。そして該製品は、都合よく所望の形状にすることが可能である。

10

【0148】

よって、本発明の医薬組成物は、薬学的に容認可能な担体および式 I の化合物またはその薬学的に容認可能な塩を含むことができる。式 I の化合物またはその薬学的に容認可能な塩は、1 つ以上のその他の治療的に活性のある化合物と組み合わせて、医薬組成物に含むことも可能である。

【0149】

採用される薬品担体は、例えば、固体、液体または気体であり得る。固体担体の例は、乳糖、石こう、蔗糖、滑石、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸を含む。液体担体の例は、シュガーシロップ、ピーナッツ油、オリーブ油および水である。気体担体の例は、炭酸ガスおよび窒素を含む。

20

【0150】

経口投与形態用の組成物を調製する際、任意の便利な薬品媒体を採用することができる。例えば、懸濁、エリキシル剤および液剤などの経口液体製剤を形成するために、水、グリコール、油、アルコール、着香料、保存料、着色剤などを使用することができる一方で、粉末、カプセルおよび錠剤などの経口固体製剤を形成するために、でんぷん、糖、大結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を使用することができる。投与の簡便性のため、錠剤およびカプセルが好ましい経口投与単位であり、それによって固体薬品担体が採用される。場合により、錠剤は、標準水性または非水性技法によって被覆することができる。

30

【0151】

本発明の組成物を含有する錠剤は、任意に 1 つ以上の副成分またはアジュバントを伴って、圧縮または成形によって調製することができる。圧縮錠は、適切な機械にて、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と任意に混合される、粉末または顆粒などの自由流動形態に有効成分を圧縮することによって、調製することができる。成形錠は、適切な機械にて、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって、作ることができる。各錠剤は、好ましくは約 0.05 mg から約 5 g の有効成分を含有し、各カシェ剤またはカプセルは、好ましくは約 0.05 mg から約 5 g の有効成分を含有する。

40

【0152】

例えば、ヒトへの経口投与向きの剤形は、総組成物の約 5 から約 95 パーセントまで様々であってもよい、適切かつ便利な量の担体物質とともに混成される、約 0.5 mg から約 5 g の活性薬剤を含有することができる。単位用量は一般に、約 1 mg から約 2 g の間の有効成分を含有し、典型的には、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg、または 1,000 mg を含有する。

【0153】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、水中の活性化合物の液剤または懸濁として調製することができる。適切な界面活性剤は、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースな

50

どに含むことが可能である。分散剤は、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびその油中の混合物に調製することも可能である。さらに、保存料を含んで、微生物の有害な成長を防止することが可能である。

【0154】

注射可能な使用に適した本発明の医薬組成物は、滅菌水溶液または分散剤を含む。さらに、該組成物は、そのような注射剤または分散剤の即時調製用の滅菌粉末の形態となり得る。あらゆる場合において、最終的な注射剤型は無菌でなければならず、容易な注射可能性のために効果的に流動性でなければならない。該医薬組成物は、製造および保管の条件下で安定していなければならず、よって、好ましくは、細菌または真菌などの微生物の汚染作用から保護されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、植物油、およびその適切な混合物を含有する溶剤または分散剤となり得る。

10

【0155】

本発明の医薬組成物は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、粉剤などの、局所使用に適した形態となり得る。さらに、該組成物は、経皮装置での使用に適した形態となり得る。これらの剤形は、従来の加工方法を介して、本発明の式 I で表される化合物またはその薬学的に容認可能な塩を活用して調製することができる。例として、クリームまたは軟膏は、約 5 wt % から約 10 wt % の化合物とともに、親水性材料および水を混ぜて、所望の整合性を有するクリームまたは軟膏を生成することによって、調製される。

20

【0156】

本発明の医薬組成物は、担体が固体である、直腸投与に適した形態となり得る。該混合物が単位用量坐薬を形成することが好ましい。適切な担体は、ココアバターおよび当技術分野で一般的に使用されるその他の材料を含む。坐薬は、組成物を柔らかくした、または溶かした担体と混合し、続いて冷却して金型で成形することによって、簡便に形成することができる。

【0157】

前述の担体成分に加えて、上記の医薬剤形は、必要に応じて、希釈剤、緩衝剤、着香料、結合剤、界面活性剤、濃厚剤、潤滑剤、保存料（酸化防止剤を含む）などの、1 つ以上の付加的な担体成分を含むことができる。さらに、その他のアジュバントを含んで、剤形を対象者の血液と等張性にすることが可能である。式 I で説明される化合物、またはその薬学的に容認可能な塩を含有する組成物は、粉末または液体濃縮形態で調製することもできる。

30

【0158】

概して、1 日につき約 0.01 mg / 体重 1 kg から約 150 mg / 体重 1 kg の投与量レベル、あるいは患者につき 1 日約 0.5 mg から約 7 g が、上記に示す症状の治療に有用である。例えば、炎症、癌、乾癬、アレルギー、喘息、免疫系の疾患および症状、中枢神経系 (CNS) の疾患および症状は、体重 1 kg につき 1 日約 0.01 から 50 mg の化合物、あるいは患者につき 1 日約 0.5 mg から約 3.5 g の投与によって、効果的に治療することができる。

40

【0159】

しかし、いずれの特定患者に対する特定用量レベルも、年齢、体重、全体的な健康、性別、食生活、投与の時間、投与の経路、排出速度、混合薬および治療を受けている特定の疾患の重症度を含む、種々の因子に左右されることが理解されたい。

【0160】

生物学的分析

1. ROCK キナーゼ分析

キメラ ROCK キナーゼタンパク質を符号化する cDNA を、昆虫細胞中において His₆ を有する N 末端または C 末端融合タンパク質としてのタンパク質発現のために、バキュロウイルス発現ベクターにクローン化した。発現したタンパク質は、ROCK 2 の残基

50

255～548に融合したROCK1の残基2～238を備える。ニッケル親和性樹脂を使用して90%以上の均質性への精製後、酵素を蛍光偏光によるキナーゼ分析（IMAP）で使い、リボソームタンパク質S6（Molecular Devices #R7229）内の配列に基づいて、蛍光標識基質ペプチドのリン酸化反応を阻害する化合物の能力を判定した。

【0161】

キナーゼ活性は、ATPの存在下で、リボソームタンパク質S6（Molecular Devices #R7229）内の配列に基づいて、蛍光標識ペプチド基質をリン酸化するROCKの能力を測定する、384ウェル均質IMAP蛍光偏光による分析で判定される。基質リン酸化は、リン酸化ペプチド分子に結合して分子運動性を低下させる、IMAPナノ粒子（リン酸基に特異的に結合する3価金属カチオンを備える）の添加後に監視される。この効果は、偏光による励起後の結合リン酸化分子からの高度に偏向した蛍光放射を監視するための蛍光偏光検出器を使用して、定量化される。分析で使われる貯蔵試薬は次のとおりである。

【0162】

キナーゼ反応緩衝剤：10mMのトリスHCl（pH7.2）、10mMのMgCl₂、0.1%のBSA、0.05%のNaN₃、1mMのDTT（新鮮な状態で添加）。

【0163】

蛍光ペプチド：Molecular Devices #R7229（FAM-S6由来ペプチド）。

【0164】

IMAPプログレッシブ結合バッファシステム：（Molecular Devices #R8125）。

【0165】

分析プロトコル

化合物は、DMSOおよびキナーゼ反応緩衝剤中で希釈し、4%DMSOを含有する4倍の最終濃度の原化合物を含有する連続希釈物を生成する。5μlの希釈化合物（または対照ウェル用には4%DMSO）を、384ウェル分析プレート（例えば、Costar #3710）の各ウェルに加える。基質ペプチドは、2倍の最終濃度のATP（例えば、2～200μMのATP）の存在または非存在下で、キナーゼ反応緩衝剤中で200nMまで希釈し、ウェルごとに10μLを加える。そして、キナーゼ反応緩衝剤中で希釈した5μLのROCK酵素（16ng／ウェル）を全てのウェルに加えて、反応を開始させる。リン酸化反応は室温で行い、1：1、000希釈のIMAPナノ粒子（Molecular Devices）を含有する23μlのプログレッシブ結合緩衝剤（Molecular Devices、#8125）の添加によって終了する。室温で1時間インキュベートした後、基質リン酸化反応の程度を、蛍光偏光モードでAnalystプレート読取機を使用して定量化する。

【0166】

化合物の存在下で得られた蛍光偏光を対照のもの（化合物を加えずに、ATPの存在下またはそれがいない場合）と比較することにより、キナーゼ活性の阻害の程度を、さまざまな化合物の濃度にわたって判定することが可能となる。これらの阻害値は、シグモイド用量反応曲線に適合して、IC₅₀値（つまり、対照化の50%までキナーゼ活性を低下させる化合物の濃度）を判定する。

【0167】

本発明の化合物は、上記の分析において、基質ペプチド（Molecular Devices #7229）をリン酸化するROCKの能力を低下させ、よってROCK Ser／Thrキナーゼ活性の阻害を実証した。本分析におけるIC₅₀値は5nMから10μMの間であった。

【0168】

本発明の化合物は、FAKのチロシンキナーゼ活性も阻害した。IC₅₀値は0.5μ

10

20

30

40

50

Mから30 μ Mの間であった。

【0169】

本発明の化合物は、10 μ M未満のIC₅₀値で、CSF-1R、Ret、KDR、Kit、IGF-1R、RON、Met、EGFR、Alk、Flt3のチロシンキナーゼ活性も阻害した。

【0170】

本発明の化合物は、10 μ M未満のIC₅₀値で、PDK1、Akt、CDK2、IKK β 、MEK1、PKN1、PKA、PKC、RSK1、p70S6K、SGK、Aurora-Aのセリン／チロシンキナーゼ活性も阻害した。

【0171】

実験

下記のスキーム1～5、ならびにそれに続く実験手順は、本発明の化合物の合成方法を示し、次のような略語を活用する。Meはメチル、Etはエチル、ⁱPrまたはⁱPrはイソプロピル、n-Buはn-ブチル、t-Buはtert-ブチル、Acはアセチル、Phはフェニル、4Cl-Phまたは(4Cl)Phは4-クロロフェニル、4Me-Phまたは(4Me)Phは4-メチルフェニル、(p-CH₃O)Phはp-メトキシフェニル、(p-NO₂)Phはp-ニトロフェニル、4Br-Phまたは(4Br)Phは4-ブロモフェニル、2-CF₃-Phまたは(2CF₃)Phは2-トリフルオロメチルフェニル、DMApは4-(ジメチルアミノ)ピリジン、DCCは1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、EDCは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、HOBTは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、HOAtは1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、CDIは1,1'-カルボニルジイミダゾール、NMOは4-メチルモルホリンN-酸化物、DEADはジエチルアゾジカルボン酸塩、DIADはジイソプロピルアゾジカルボン酸塩、DBADはジ-tert-ブチルアゾジカルボン酸塩、HPLCは高速フラッシュクロマトグラフィー、rtは室温、minは分、hは時間、Bnはベンジル、DMFはN,N-ジメチルホルムアミド、DMAはN,N-ジメチルアセトアミド、NMPはN-メチルピロリジノン、DCEは1,2-ジクロロエタン、K₂CO₃は炭酸カリウム、Cs₂CO₃は炭酸セシウム、Ag₂CO₃は炭酸銀、NaHは水素化ナトリウムである。

【0172】

したがって、下記は、キナーゼ阻害実施例の形成における中間体として有用な化合物である。本発明の式Iの化合物および本発明の化合物の合成で使用される中間体は、次のような方法により調製した。

【0173】

方法Aは、スキーム1において下記に示されるように、式I-A（式中、X¹、X²、X³、およびX⁴は、CHに等しく、X⁵=NHである式Iの化合物）の化合物を調製する場合に使用した。

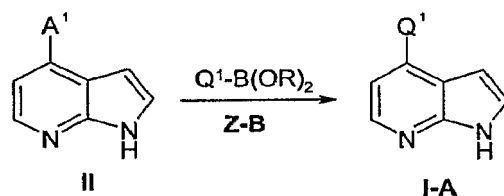
【0174】

方法A：

【0175】

【化8】

スキーム1



式中、Q¹は、前述の-(Z¹)_n-(Y¹)_m-R¹で表される、適切に置換されたアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であり、A¹=Cl、Br、またはI

などのハロゲン、 $B(OR)_2$ = 適切なボロン酸／エステルである。

【0176】

式 I-A の化合物の典型的な調製において、式 I I の化合物を、典型的な Suzuki 結合手順を介して、適切な溶剤中の適切なボロン酸／エステル ($Q^1-B(OR)_2$) と反応させた。上記の過程で使用するための適切な溶剤は、テトラヒドロフラン (THF)、グリム、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロエタノールなどのアルコール、および塩化メチレン (CH_2Cl_2) またはクロロホルム ($CHCl_3$) などの塩素系溶剤を含んだが、これらに限定されなかった。所望に応じて、これらの溶剤の混合物を使用した。好ましい溶剤は、ジメトキシエタン／水であった。上記の過程は、約 $-78^\circ C$ から約 $120^\circ C$ の間の温度で行った。好ましくは、反応は $60^\circ C$ から約 $100^\circ C$ の間で行った。本発明の化合物を生成するための上記の過程は、好ましくは、ほぼ大気圧で行ったが、所望に応じて、より高いまたはより低い圧力を使用した。好ましくは、略等モル量の反応物質を使用した。所望に応じて、より多いまたは少ない量を使用した。

【0177】

当業者は、I I から式 I-A の化合物を調製するために代替的方法を適用できることを十分理解する。例えば、式 I I の化合物は、典型的な Stille 結合手順を介して、適切な溶剤中の適切な有機スズ試薬 Q^1-SnBu_3 または同類のものと反応させることが可能である。さらに、当業者は、 A^1 は $B(OR)_2$ と等しくなることができ、 Q^1 -ハロへ Suzuki 反応を介して結合されることができ (ハロ = Cl、Br、I、または OTf である。)、本願で説明される条件下で、式 I-A の化合物を得ることが可能であることを理解する。

【0178】

方法 B は、スキーム 2 において下記に示される、式 I-B の化合物 ($Q^1 = Z^1-CO-R^{6a}$ である式 I-A の化合物) を、式 I-C ($Q^1 = Z^1-CR^{6a}R^{7a}(OH)$) である式 I-A の化合物) および式 I-D ($Q^1 = Z^1-CH(R^{6a})(NR^1R^6)$) である式 I-A の化合物) に変換する場合に使用した。

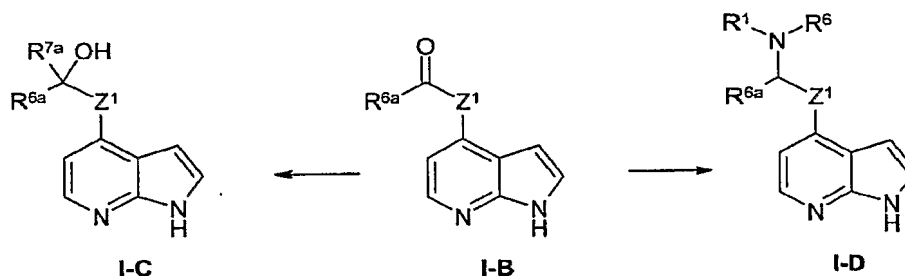
【0179】

方法 B :

【0180】

【化 9】

スキーム 2



式中、 Z^1 、 R^1 、 R^6 、 R^{6a} および R^{7a} は、式 I の化合物について以前に定義したとおりである。 $R^{7a} = H$ である場合、式 I-C の化合物の典型的な調製において、式 I-B の化合物は、メタノール中の水素化ホウ素ナトリウムなどであるがこれに限定されない適切な溶剤中の適切な還元剤で還元した。 R^{7a} が、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルなどであるがこれらに限定されない H 以外の基と等しい場合、式 I-C の化合物の典型的な調製において、式 I-B の化合物は、THF などであるがこれに限定されない適切な溶剤中の $R^{7a}MgBr$ または $R^{7a}Li$ などの適切な求核試薬と反応させた。式 I-D の化合物は、適切な反応条件下で、THF などのエーテルであるがこれに限定されない適切な溶

剤中の HNR^1R^6 を有する NaBH_3CN または $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ といった典型的な還元的アミノ化条件下で、様々な NR^1R^6 基と反応させることが可能である。上記の過程は、約 -78°C から約 120°C の間の温度で行った。好ましくは、反応は 0°C から約 80°C の間で行った。本発明の化合物を生成するための上記の過程は、好ましくは、ほぼ大気圧で行ったが、所望に応じて、より高いまたはより低い圧力を使用した。好ましくは、略等モル量の反応物質を使用した。所望に応じて、より多いまたは少ない量を使用した。

【0181】

方法 C は、スキーム 3 において下記に示される、式 I-E の化合物 ($\text{Q}^1 = \text{Z}^1 - \text{NHR}^6$ である式 I-A の化合物) を、式 I-F ($\text{Q}^1 = \text{Z}^1 - \text{NR}^6(\text{COR}^1)$) である式 I-A の化合物) および式 I-G ($\text{Q}^1 = \text{Z}^1 - \text{NR}^6(\text{CONR}^1\text{R}^{6a})$) である式 I-A の化合物) に変換する場合に使用した。

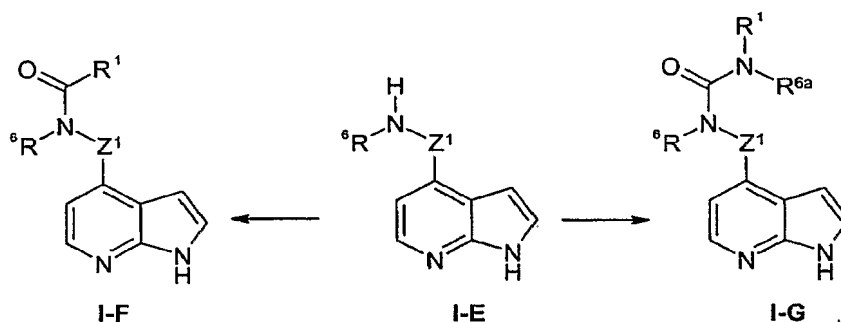
【0182】

方法 C :

【0183】

【化10】

スキーム 3



式中、 Z^1 、 R^1 、 R^6 、および R^{6a} は、式 I の化合物について以前に定義したとおりである。

【0184】

式 I-F の化合物の典型的な調製において、式 I-E の化合物は、アミドへのアミンの変換のための適切な条件下で、 $\text{A}^2 - \text{CO} - \text{R}^1$ と反応させる ($\text{A}^2 = \text{Cl}$ 、 N -ヒドロキシスクシンイミドなどの適切な離脱基または OH)。適切な条件は、式 I-E の化合物および $\text{A}^2 - \text{CO} - \text{R}^1$ (式中、 $\text{A}^2 = \text{OH}$) を、 DMAP 、 HOBt 、 HOAt などと併せて、 DCC または EDC などの結合試薬で処理するステップを含むが、これに限定されない。上記の過程で使用するための適切な溶剤は、テトラヒドロフラン (THF)、グリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル、クロロホルムまたは塩化メチレンなどのハロゲン化溶剤を含んだが、これらに限定されなかった。所望に応じて、これらの溶剤の混合物を使用した。好ましい溶剤は、塩化メチレンであった。上記の過程は、約 0°C から約 80°C の間の温度で行った。好ましくは、反応は約 22°C で行った。本発明の化合物を生成するための上記の過程は、好ましくは、ほぼ大気圧で行ったが、所望に応じて、より高いまたはより低い圧力を使用した。実質的には、等モル量の反応物質を好んで使用したが、所望に応じて、より多いまたは少ない量を使用した。さらに、アミドへのアミンの変換のためのその他の適切な反応条件は、*Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1941-1949 にある。

【0185】

式 I-G の化合物の典型的な調製において、式 I-E の化合物は、尿素へのアミンの変換のための適切な条件下で、 $\text{A}^3 - \text{CO} - \text{NR}^1\text{R}^{6a}$ または適切なイソシアネート CO

(NR^1R^6) と反応させる ($\text{A}^3 = \text{Cl}$ または p -ニトロフェノール塩などの適切な離脱基)。上記の過程で使用するための適切な溶剤は、テトラヒドロフラン (THF)、グリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル、クロロホルムまたは塩化メチレンなどのハロゲン化溶剤を含んだが、これらに限定されなかった。所望に応じて、これらの溶剤の混合物を使用した。好ましい溶剤は、THFであった。上記の過程は、約 0°C から約 80°C の間の温度で行った。好ましくは、反応は約 22°C で行った。本発明の化合物を生成するための上記の過程は、好ましくは、ほぼ大気圧で行ったが、所望に応じて、より高いまたはより低い圧力を使用した。実質的には、等モル量の反応物質を好ましく使用した。

【0186】

方法 D は、スキーム 4 において下記に示されるように、式 I-H の化合物 ($\text{Q}^1 = \text{Z}^1 - \text{CO}_2 - \text{L}^1$ である式 I-A の化合物) を、式 I-J の化合物 ($\text{Q}^1 = \text{Z}^1 - \text{CO} - \text{NR}^1\text{R}^6$) である式 I-A の化合物) に変換する場合に使用した。

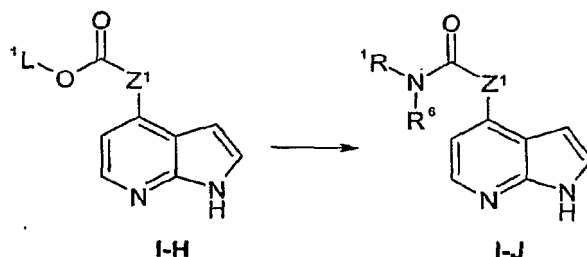
【0187】

方法 D :

【0188】

【化11】

スキーム 4



式中、 Z^1 、 R^1 、および R^6 は、式 I の化合物について以前に定義したとおりであり、 L^1 は低アルキル、アラルキル、または H である。

【0189】

式 I-J の化合物の典型的な調製において、式 I-H の化合物および HNR^1R^6 を、適切なアミド結合条件下で反応させた。適切な条件は、式 I-H の化合物 (式中、 $\text{L}^1 = \text{H}$) を、DMA P、HOBt、HOAt などと併せて、 HNR^1R^6 および DCC または EDC などの結合試薬で処理するステップを含むが、これに限定されない。上記の過程で使用するための適切な溶剤は、テトラヒドロフラン (THF)、グリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル、クロロホルムまたは塩化メチレンなどのハロゲン化溶剤を含んだが、これらに限定されなかった。所望に応じて、これらの溶剤の混合物を使用した。好ましい溶剤は、塩化メチレンであった。上記の過程は、約 0°C から約 80°C の間の温度で行った。好ましくは、反応は約 22°C で行った。本発明の化合物を生成するための上記の過程は、好ましくは、ほぼ大気圧で行ったが、所望に応じて、より高いまたはより低い圧力を使用した。実質的には、等モル量の反応物質を好ましく使用したが、所望に応じて、より多いまたは少ない量を使用した。 $\text{L}^1 = \text{アルキル}$ の場合、 $\text{L}^1 = \text{H}$ への変換は、水、またはメタノールまたは THF などの共溶剤の存在下で、KOH、NaOH、 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 などであるがこれらに限定されない、典型的な鹼化条件下で処理を通して生成させることが可能である。

【0190】

あるいは、式 I-J の化合物は、まず、 SOCl_2 、塩化オキサリル、またはカルボン酸を酸塩化物に変換するための周知の同様な試薬による処理により、式 I-H の化合物 (式中、 $\text{OL}^1 = \text{OH}$) を酸塩化物 (式中、 $\text{OL}^1 = \text{Cl}$) に変換し、これに続いて、DMA P などと併せて、トリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンなどの適切な塩

基とともに、 HNR^1R^6 と反応させることによって調製することが可能である。本過程で使用するための適切な溶剤は、テトラヒドロフラン（THF）、グリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトニトリル、クロロホルムまたは塩化メチレンなどのハロゲン化溶剤を含んだが、これらに限定されなかった。所望に応じて、これらの溶剤の混合物を使用した。好ましい溶剤は、塩化メチレンであった。上記の過程は、約 -20°C から約 40°C の間の温度で行った。好ましくは、反応は 0°C から 25°C の間で行った。本発明の化合物を生成するための上記の過程は、好ましくは、ほぼ大気圧で行ったが、所望に応じて、より高いまたはより低い圧力を使用した。さらに、 $\text{L}^1 = \text{メチル}$ または エチル などのアルキルの場合、 AlMe_3 および HNR^1R^6 （典型的なWeinrebアミド化条件）の事前調製溶液によるエステルの処理は、 $\text{CO}(\text{NR}^1\text{R}^6)$ への CO_2L^1 の変換を得た。さらに、アミドへの酸の変換のためのその他の適切な反応条件は、Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp1941-1949、にある。

10

【0191】

方法Eは、スキーム5において下記に示されるように、式I-Kの化合物（ $\text{Q}^1 = \text{Z}^1 - \text{C}(\text{R}^{6a}\text{R}^{7a})\text{N}(\text{R}^6) - \text{L}^2$ である式I-Aの化合物）を、式I-Lの化合物（ $\text{Q}^1 = \text{Z}^1 - \text{C}(\text{R}^{6a}\text{R}^{7a})\text{N}(\text{R}^6) - \text{H}$ である式I-Aの化合物）に、そして式I-Lの化合物を式I-Mの化合物（ $\text{Q}^1 = \text{Z}^1 - \text{C}(\text{R}^{6a}\text{R}^{7a})\text{N}(\text{R}^6)\text{CO} - \text{R}^1$ である式I-Aの化合物）に変換する場合に使用した。

20

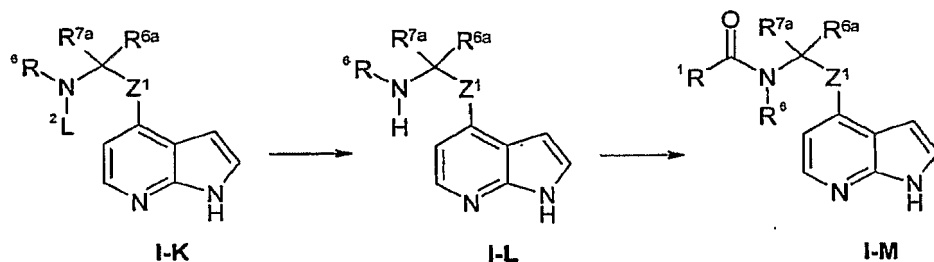
【0192】

方法E：

【0193】

【化12】

スキーム5



30

式中、 Z^1 、 R^1 、 R^6 、 R^{6a} および R^{7a} は、式Iの化合物について以前に定義したとおりであり、 L^2 は、Bocなどの適切な保護基である。

【0194】

式I-Lの化合物の典型的な調製において、式I-Kの化合物を、適切な溶剤中にて酸性条件下で反応させる。酸性条件は、TFAまたはHClで式I-Kの化合物（式中、 $\text{L}^2 = \text{Boc}$ ）を処理するステップを含むが、これに限定されない。上記の過程で使用するための適切な溶剤は、テトラヒドロフラン（THF）、グリムなどのエーテル、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトニトリル、クロロホルムまたは塩化メチレンなどのハロゲン化溶剤を含んだが、これらに限定されなかった。所望に応じて、これらの溶剤の混合物を使用した。好ましい条件は、塩化メチレン中のジオキサン中の8MのHClで、式I-Kの化合物を処理するステップを伴った。上記の過程は、約 0°C から約 80°C の間の温度で行った。好ましくは反応は約 22°C で行った。本発明の化合物を生成するための上記の過程は、好ましくはほぼ大気圧で行ったが、所望に応じて、より高いまたはより低い圧力を使用した。実質的には、等モル量の反応物質を好ましく使用したが、所望に応じて、より多いまたは少ない量を使用した。式I-Mの化合物は、I-Fへの式I-Eの化合物の変換についての、スキーム3で前述した典型的なアミド結合手順に従って、式I-Lの化合物から調製することが可能である。

40

50

【0195】

ある状況下では、上記の過程のうちの1つにおいて変えられた官能基に対して同一である置換基または同じ反応性を有する置換基は、保護を受け、それに続いて、所望の生成物を得て望ましくない副反応を回避するために脱保護されることが、当業者によって十分理解されるであろう。あるいは、本発明の範囲内で説明される過程のうちのもう1つを、競合官能基を回避するために採用することができる。適切な保護基およびそれらの添加および除去のための方法の例は、次の参考文献内にある。「Protective Groups in Organic Syntheses」, T. W. Green and P. G. M. Wutz, John Wiley and Sons, 1989。

【0196】

下記の実施例は、例示を目的とし、本発明の範囲を限定するものではない。

【0197】

一般実験情報：

全ての融点は、Mel-Temp II装置で判定し、未修正である。市販の無水溶剤およびHPLCグレード溶剤を、さらなる精製なしで使用した。¹H NMRおよび¹³C NMRスペクトルは、TMSまたは残留溶剤ピークを内部標準として、周辺温度でVarianまたはBruker機器(¹Hに対しては400MHz、¹³Cに対しては100.6MHz)により記録した。線位置または多重線は、ppm(δ)で求め、結合定数(J)は、ヘルツにおける絶対値として求める一方で、¹H NMRスペクトル内の多重度は、s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、quint(五重項)、m(多重項)、mc(中心多重項)、br(拡大)、AA'BB'、というように省略する。¹³C NMRスペクトル内の信号多重度は、DEPT135パルスシーケンスを使用して判定し、+(CHまたはCH₃)、-(CH₂)、C_{quart}(C)というように省略される。LC/MS分析は、Hewlett Packard HP1100およびMicromass ZQ質量分析計(「OpenLynx」とも呼ばれる)、またはHewlett Packard HP1050およびMicromass Platform II質量分析計に取り付けられた、Gilson 215自動サンプラおよびGilson 819自動注射器を使用して行った。いずれの設定も、254nmの検出および正のモードのエレクトロスプレーイオン化による、XTERRA MS C18 5μ 4.6×50mmカラムを使用した。質量対象精製(MDP)については、Water

【0198】

分析HPLC条件：

特に記述がない限り、全てのHPLC分析は、XTERRA MS C18 5μ 4.6×50mmカラムおよび254nmの検出によるMicromassシステム上で実行した。下記の表Aは、移動相、流速および圧力を一覧化する。

【0199】

【表1】

表A

時間(min)	CH ₃ CNの%	H ₂ O中の0.01% HCOOHの%	流れ(mL/min)	圧力(psi)
0.00	5	95	1.3	400
4.00	100	0	1.3	400
5.50	100	0	1.3	400
6.00	5	95	1.3	400
7.00	5	95	1.3	400

【0200】

半調製HPLC条件：

「Gilson HPLCによって精製」と示される場合、関心の化合物は、Phenomenex Luna 5 μ C18 (2) 60 $\times$ 21.2MM 5 μ カラムおよびGilson 215液体処理機(806マノメータモジュール、811Cダイナミックミキサ、254nmで検出)とともに、調製/半調製Gilson HPLCワークステーションによって精製した。表Bは、勾配、流速、時間および圧力を一覧化する。

【0201】

【表2】

表B

時間 (min)	% CH ₃ CN	H ₂ O中の0.01% HCOOHの%	流れ (mL/min)	圧力 (psi)
0.00	5	95	15	1000
15.00	60	40	15	1000
15.10	100	0	15	1000
19.00	100	0	15	1000
20.00	5	95	15	1000

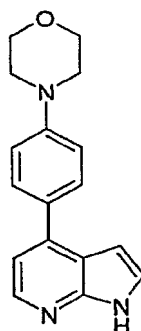
10

【実施例1】

【0202】

【化13】

20



4-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

30

【0203】

25mLの二首丸底フラスコ内の、ジオキサン(4mL)および水(1mL)の混合物中の、4-クロロ-7-アザインドール(50mg、0.33mmol)の混合物を、K₂CO₃(27mg、0.20mmol)、4-(モルホリノ)フェニル硼酸(75mg、0.36mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂-CH₂Cl₂触媒(13mg、0.016mmol)で満たした。窒素をrtで15分間反応混合物内へ吹き込み、そして窒素雰囲気下で一晩100℃で加熱した。反応混合物はrtまで冷却し、トリエチルアミン(3mL)を加え、カラムクロマトグラフィによって蒸発乾固および精製した。粗生成物は、塩化メチレン中の1%エタノール内で採取し、カラム上に搭載した。カラムは、塩化メチレン中の50%酢酸エチルで溶出し、全ての不純物を取り除き、そして塩化メチレン中の75%EtOAcまで極性増加した。カラムからの所望の割合を収集し、結果として生じた固体は、高温のイソプロピルエーテルで粉砕し、rtまで冷却し、ろ過して浅黄色の固体として表題化合物を生じた。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.19(t, 4H, J=4.5Hz)、3.75(t, 4H, J=4.5Hz)、6.61(m, 1H)、7.09(d, 2H, J=8.7Hz)、7.11(d, 1H, J=5.1Hz)、7.48(t, 1H, J=2.8Hz)、7.66(d, 2H, J=9Hz)、8.21(d, 1H, J=4.8Hz)、11.67(brs, 1H); MS(ES+): m/z 280.14 [MH⁺].

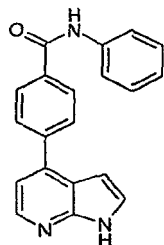
40

【実施例2】

【0204】

50

【化 1 4】



N-フェニル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド
【0205】

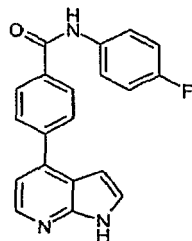
10

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(フェニルカルバモイル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 314.19 [MH+]。

【実施例3】

【0206】

【化 1 5】



20

N-(4-フルオロ-フェニル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド
【0207】

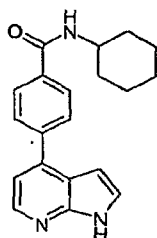
4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 332.13 [MH+]。

【実施例4】

30

【0208】

【化 1 6】



シクロヘキシル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

40

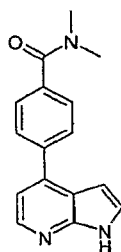
【0209】

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(シクロヘキシルカルバモイル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 320.24 [MH+]。

【実施例5】

【0210】

【化 1 7】



N, N-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

10

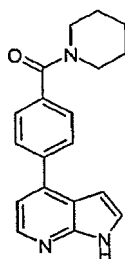
【0 2 1 1】

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(ジメチルカルバモイル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 266. 18 [MH+]。

【実施例6】

【0 2 1 2】

【化 1 8】



20

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

【0 2 1 3】

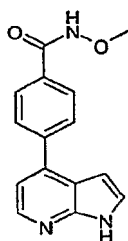
4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 306. 18 [MH+]。

30

【実施例7】

【0 2 1 4】

【化 1 9】



40

N-メトキシ-4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

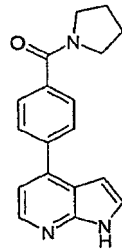
【0 2 1 5】

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(メトキシカルバモイル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 268. 19 [MH+]。

【実施例8】

【0 2 1 6】

【化 2 0】



ピロリジン-1-イル-〔4-(1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-4-イル)-フェニル〕-メタノン

10

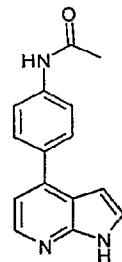
【0217】

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 292.17 [MH+]。

【実施例9】

【0218】

【化 2 1】



20

4-(1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド

【0219】

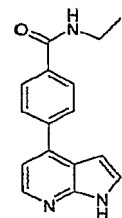
4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(アセチルアミノ)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 305.17 [MH+]。

30

【実施例10】

【0220】

【化 2 2】



40

エチル-4-(1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

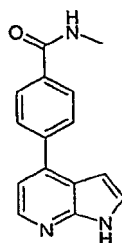
【0221】

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(エチルカルバモイル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 266.24 [MH+]。

【実施例11】

【0222】

【化 2 3】



N-メチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド
【0223】

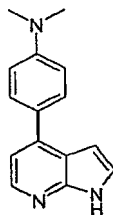
10

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(メチルカルバモイル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 252.22 [MH+]。

【実施例12】

【0224】

【化 2 4】



20

メチル-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アミン

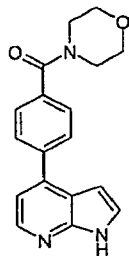
【0225】

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(ジメチルアミノ)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 38.23 [MH+]。

【実施例13】

【0226】

【化 2 5】



40

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

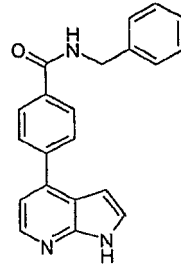
【0227】

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 308.14 [MH+]。

【実施例14】

【0228】

【化 2 6】



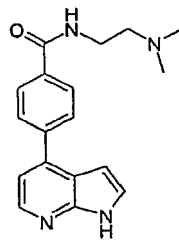
N-ベンジル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド
【0229】 10

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(ベンジルカルバモイル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS(ES+) : m/z 328.14 [MH+]。

【実施例15】

【0230】

【化 2 7】



20

N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

【0231】

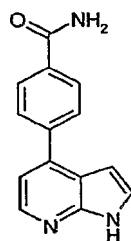
4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)フェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS(ES+) : m/z 309.21 [MH+]。

30

【実施例16】

【0232】

【化 2 8】



40

4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

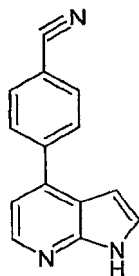
【0233】

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-カルバモイルフェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS(ES+) : m/z 238.11 [MH+]。

【実施例17】

【0234】

【化 2 9】



4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンゾニトリル
【0235】

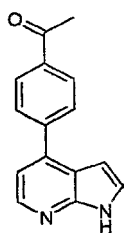
10

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-シアノフェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 220.15 [MH+]。

【実施例18】

【0236】

【化 3 0】



20

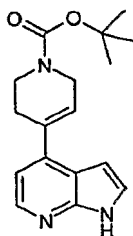
-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-エタノン
【0237】

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、4-アセチルフェニルボロン酸を使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 237.14 [MH+]。

【実施例19】

【0238】

【化 3 1】



30

- (1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

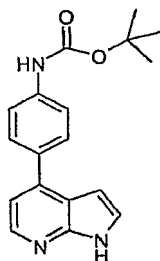
【0239】

4-(モルホリノ)フェニルボロン酸の代わりに、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)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して、実施例1で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 300.06 [MH+]。

【実施例20】

【0240】

【化 3 2】



— (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フェニル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステル 10

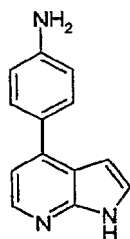
【0241】

250 mL の二首丸底フラスコ内の、ジオキサン (80 mL) および水 (20 mL) 中の、4-クロロ-7-アザインドール (2.64 g、17.4 mmol) の混合物を、 K_2CO_3 (1.42 g、10.3 mmol)、(4-BOC-アミノフェニル) ボロン酸 (4.74 g、20 mmol)、および $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 触媒 (685 mg、0.84 mmol) で満たした。窒素を rt で 15 分間反応混合物内へ吹き込み、そして窒素雰囲気下で一晩 100 °C で加熱した。反応混合物は rt まで冷却し、トリエチルアミン (10 mL) を加え、カラムクロマトグラフィによって蒸発乾固および精製した。粗生成物は、塩化メチレン内で採取し、カラム上に搭載した。カラムは、塩化メチレン中の 20 ~ 30 % 酢酸エチルで溶出し、カラムからの所望の割合を収集し、結果として生じた固体は、高温のイソプロピルエーテルで粉砕し、rt まで冷却し、ろ過して浅黄色の固体として表題化合物を生じた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 1.49 (s, 9H)、6.61 (m, 1H)、7.13 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)、7.5 (t, 1H, $J=2.85$ Hz)、7.65 (m, 4H)、8.23 (d, 1H, $J=4.8$ Hz)、9.53 (s, 1H)、11.71 (br s, 1H); MS (ESI) : m/z 310.20 [MH⁺]。 20

【実施例 21】

【0242】

【化 3 3】



— (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フェニルアミン 30

【0243】

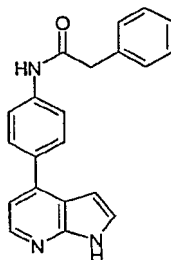
塩化メチレン (40 mL) 中の [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フェニル] -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.09 g、10 mmol) の低温溶液に、1, 4-ジオキサン (5 mL、40 mmol) の 8 N の HCl 溶液を加え、結果として生じた混合物を rt で一晩攪拌した。結果として生じた固体は、ろ過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。固体 (2.74 g、97%) を炭酸ナトリウム水溶液内で採取し、10 分間攪拌し、そして酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。固体はヘキサンで粉砕し、ろ過して表題化合物を生じた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 5.38 (s, 2H)、6.65 (m, 1H)、6.69 (d, 2H, $J=8.4$ Hz)、7.04 (d, 1H, $J=4.8$ Hz)、7.43 (t, 1H, $J=3.0$)、7.48 (d, 2H, $J=8.7$ Hz)、8.15 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)、11.59 (br s, 1H); MS (ESI) : m/z 264.10 [MH⁺]。 40

) : m/z 210. 12 [MH⁺].

【実施例 22】

【0244】

【化 34】



10

2-フェニル-N-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-アセトアミド

【0245】

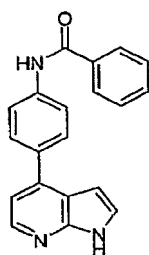
塩化メチレン (5 mL) 中の 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン (50 mg、0.239 mmol)、EDC-HCl (55 mg、0.286 mmol)、および HOBt (32 mg、0.239 mmol) の溶液を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (62 mg、0.478 mmol) およびフェニル酢酸 (33 mg、0.239 mmol) で満たした。反応混合物は、rtで一晩攪拌した。沈殿固体は、ろ過によって収集し、水で洗浄して表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 3.68 (s, 2H)、6.61 (m, 1H)、7.14 (d, 1H, J = 5.4 Hz)、7.25 (m, 1H)、7.33 (m, 4H)、7.50 (t, 1H, J = 3.0 Hz)、7.75 (q, 4H)、8.24 (d, 1H, J = 4.8 Hz)、10.35 (s, 1H)、11.73 (br s, 1H); MS (ES⁺) : m/z 327.66 [MH⁺].

20

【実施例 23】

【0246】

【化 35】



30

N-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ベンズアミド

【0247】

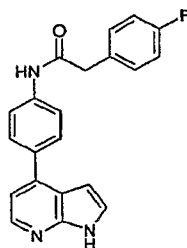
フェニル酢酸の代わりに、安息香酸を使用して、実施例 22 で説明した手順により調製した。MS (ES⁺) : m/z 314.06 [MH⁺].

40

【実施例 24】

【0248】

【化 3 6】



2 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド 10

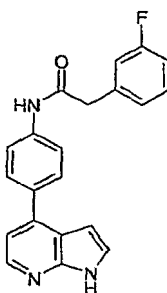
【0 2 4 9】

フェニル酢酸の代わりに、(4 - フルオロ - フェニル) - 酢酸を使用して、実施例 2 2 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 346.05 [MH+]。

【実施例 2 5】

【0 2 5 0】

【化 3 7】



20

- (3 - フルオロ - フェニル) - N - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド

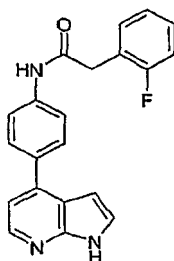
【0 2 5 1】

フェニル酢酸の代わりに、(3 - フルオロ - フェニル) - 酢酸を使用して、実施例 2 2 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 346.05 [MH+]。 30

【実施例 2 6】

【0 2 5 2】

【化 3 8】



40

2 - (2 - フルオロ - フェニル) - N - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - アセトアミド

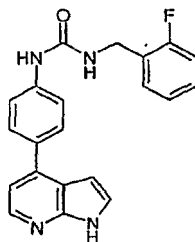
【0 2 5 3】

フェニル酢酸の代わりに、(2 - フルオロ - フェニル) - 酢酸を使用して、実施例 2 2 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 345.99 [MH+]。

【実施例 2 7】

【0 2 5 4】

【化 39】



1-(2-フルオロベンジル)-3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素 10

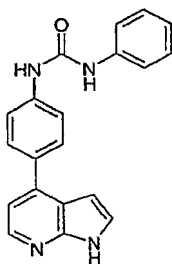
【0255】

THF (3 mL) 中の 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン (52.25 mg、0.25 mmol) の溶液に、2-フルオロベンジルイソシアネート (37.78 mg、0.25 mmol) を加え、結果として生じた混合物を rt で一晩攪拌した。反応混合物からの沈殿物は、ろ過によって収集し、イソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.36 (d, 2H, J = 5.7 Hz)、6.61 (m, 1H)、6.69 (t, 1H, J = 6.0 Hz)、7.16 (m, 3H)、7.30 (m, 1H)、7.39 (m, 1H)、7.49 (t, 1H, J = 3.0 Hz)、7.62 (m, 4H)、8.22 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、8.79 (s, 1H)、11.69 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 360.98 [MH⁺]。 20

【実施例 28】

【0256】

【化 40】



1-フェニル-3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-尿素 30

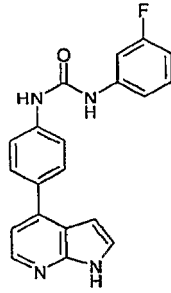
【0257】

2-フルオロベンジルイソシアネートの代わりに、フェニルイソシアネートを使用して、実施例 27 で説明した手順により調製した。MS (ES⁺): m/z 329.01 [MH⁺]。 40

【実施例 29】

【0258】

【化 4 1】



10

1-(3-フルオロフェニル)-3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェニル]尿素

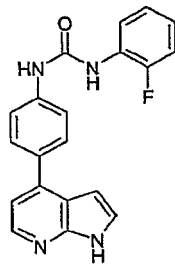
【0259】

2-フルオロベンジルイソシアネートの代わりに、3-フルオロフェニルイソシアネートを使用して、実施例27で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 347.00 [MH+]

【実施例30】

【0260】

【化 4 2】



20

1-(2-フルオロフェニル)-3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェニル]尿素

【0261】

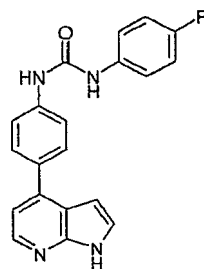
30

2-フルオロベンジルイソシアネートの代わりに、2-フルオロフェニルイソシアネートを使用して、実施例27で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 346.98 [MH+]

【実施例31】

【0262】

【化 4 3】



40

1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)フェニル]尿素

【0263】

4-フルオロベンジルイソシアネートの代わりに、2-フルオロフェニルイソシアネートを使用して、実施例27で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 34

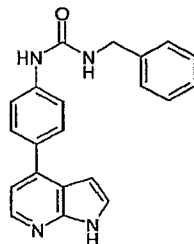
50

6.99 [MH⁺].

【実施例 32】

【0264】

【化 44】



10

1-(benzyl)-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-phenyl]-urea

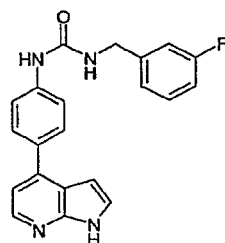
【0265】

2-fluorobenzyl isocyanate instead of benzyl isocyanate was used, and the compound was prepared according to the procedure described in Example 27. MS (ES⁺): m/z 343.01 [MH⁺].

【実施例 33】

【0266】

【化 45】



20

1-(3-fluorobenzyl)-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-phenyl]-urea

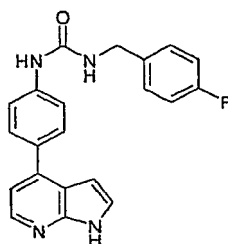
【0267】

2-fluorobenzyl isocyanate instead of 3-fluorobenzyl isocyanate was used, and the compound was prepared according to the procedure described in Example 27. MS (ES⁺): m/z 360.99 [MH⁺].

【実施例 34】

【0268】

【化 46】



40

1-(4-fluorobenzyl)-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-phenyl]-urea

【0269】

2-fluorobenzyl isocyanate instead of 4-fluorobenzyl isocyanate was used, and the compound was prepared according to the procedure described in Example 27. MS (ES⁺): m/z 360.99 [MH⁺].

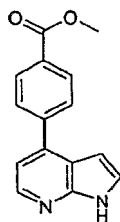
50

トを使用して、実施例 27 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 360.97 [MH+]

【実施例 35】

【0270】

【化 47】



10

4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-安息香酸メチルエステル

【0271】

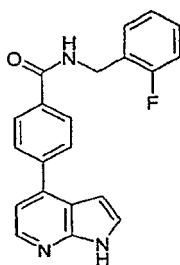
250 mL の二首丸底フラスコ内の、1,4-ジオキサン (80 mL) および水 (20 mL) 中の、4-クロロ-7-アザインドール (2.12 g、14 mmol) の混合物を、 K_2CO_3 (1.145 g、9.3 mmol)、4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (2.9 g、16.1 mmol)、および $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 触媒 (551 mg、0.67 mmol) で満たした。窒素を rt で 15 分間反応混合物内へ吹き込み、そして窒素雰囲気下で一晩 100 °C で加熱した。反応混合物は rt まで冷却し、トリエチルアミン (3 mL) を加え、カラムクロマトグラフィによって蒸発乾固および精製した。粗生成物は、塩化メチレン内で採取し、カラム上に搭載した。カラムは、塩化メチレン中の 15 から 30 % の酢酸エチルで溶出し、カラムからの所望の割合を収集し、結果として生じた固体は、高温のイソプロピルエーテルで粉砕し、rt まで冷却し、ろ過して表題化合物を生じた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 3.89 (s, 3H)、6.63 (m, 1H)、7.25 (d, 1H, $J=4.2$ Hz)、7.58 (t, 1H, $J=3.0$ Hz)、7.92 (d, 2H, $J=7.8$ Hz)、8.12 (d, 2H, $J=8.4$ Hz)、8.31 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)、11.96 (br s, 1H) ; MS (ES+) : m/z 253.15 [MH+]

20

【実施例 36】

【0272】

【化 48】



40

N-(2-フルオロベンジル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

【0273】

a) MeOH/THF (1:1、30 mL) の混合物中の 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-安息香酸メチルエステル (1.8 g、7.1 mmol) の溶液に、KOH 水溶液 (12%、13 mL、21.3 mmol) を加え、結果として生じた混合物を rt で一晩攪拌した。反応混合物は蒸発乾固し、水 (10 mL) および AcOH (1.5 mL) で満たし、結果として生じた固体はろ過により収集し、真空オープン内で乾燥し、オフホワイトの固体として 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-安息香酸を生じた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 6.63 (m, 1

50

H)、7.23 (d, 1H, J=4.8 Hz)、7.56 (t, 1H, J=3 Hz)、7.85 (d, 2H, J=8.1 Hz)、8.09 (d, 2H, J=8.4 Hz)、8.30 (d, 1H, J=5.1 Hz)、11.85 (brs, 1H)。

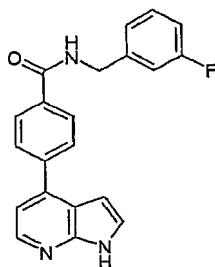
【0274】

b) 塩化メチレン (5 mL) 中の 2-フルオロベンジルアミン (37.5 mg、0.3 mmol)、EDC-HCl (69 mg、0.36 mmol)、および HOBt (40.5 mg、0.3 mmol) の溶液を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (77.6 mg、0.6 mmol) 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-安息香酸 (71.1 mg、0.3 mmol) で満たした。結果として生じた混合物は rt で一晩攪拌し、そして蒸発乾固し、結果として生じた残留物は水 (10 mL) で粉碎した。固体はろ過によって収集し、水で洗浄し、真空オーブン内で乾燥し、表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 4.55 (d, 2H, J=6 Hz)、6.62 (m, 1H)、7.17 (m, 3H)、7.29 (m, 2H)、7.56 (t, 1H, J=3 Hz)、7.86 (d, 2H, J=8.1 Hz)、8.06 (d, 2H, J=8.1 Hz)、8.30 (d, 1H, J=4.8 Hz)、9.13 (t, 1H)、11.83 (brs, 1H); MS (ES+): m/z 345.99 [MH⁺]。

【実施例 37】

【0275】

【化 49】



N-(3-フルオロベンジル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

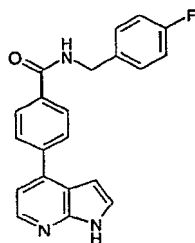
【0276】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、3-フルオロベンジルアミンを使用して、実施例 36 で説明した手順により調製した。MS (ES+): m/z 345.99 [MH⁺]。

【実施例 38】

【0277】

【化 50】



N-(4-フルオロベンジル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

【0278】

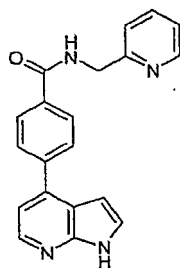
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、4-フルオロベンジルアミンを使用して、実施例 36 で説明した手順により調製した。MS (ES+): m/z 345.98 [MH⁺]

。

【実施例 39】

【0279】

【化51】



10

N-ピリジン-2-イルメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

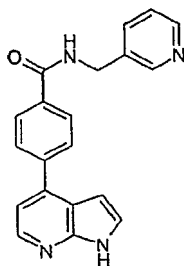
【0280】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、C-ピリジン-2-イル-メチルアミンを使用して、実施例36で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 329. 22 [MH+].

【実施例40】

【0281】

【化52】



20

N-ピリジン-3-イルメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

【0282】

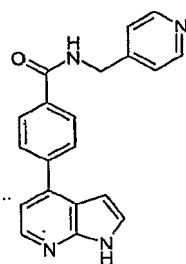
30

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、C-ピリジン-3-イル-メチルアミンを使用して、実施例36で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 329. 22 [MH+].

【実施例41】

【0283】

【化53】



40

N-ピリジン-4-イルメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

【0284】

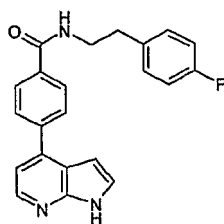
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、C-ピリジン-4-イル-メチルアミンを使用して、実施例36で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 329. 22 [MH+].

50

【実施例 4 2】

【0 2 8 5】

【化 5 4】



10

N-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド

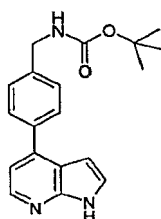
【0 2 8 6】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、2-(4-フルオロフェニル)エチルアミンを使用して、実施例 3 6 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 360.20 [MH+].

【実施例 4 3】

【0 2 8 7】

【化 5 5】



20

[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0 2 8 8】

250 mL の二首丸底フラスコ内の、1,4-ジオキサン (48 mL) および水 (12 mL) 中の、4-クロロ-7-アザインドール (1.516 g、10 mmol) の混合物を、K₂CO₃ (0.820 g、5.9 mmol)、[4-(N-BOC-アミノメチル)フェニル]ボロン酸 (2.88 g、11.5 mmol)、および Pd(dppf)₂Cl₂-CH₂Cl₂ 触媒 (371 mg、0.45 mmol) で満たした。窒素を rt で 15 分間反応混合物内へ吹き込み、そして窒素雰囲気下で一晩 100 °C で加熱した。反応混合物は rt まで冷却し、トリエチルアミン (3 mL) を加え、カラムクロマトグラフィによって蒸発乾固および精製した。粗生成物は、塩化メチレン内で採取し、カラム上に搭載した。カラムは、塩化メチレン中の 20~40% 酢酸エチルで溶出し、カラムからの所望の割合を収集し、結果として生じた固体は、高温のイソプロピルエーテルで粉砕し、rt まで冷却し、ろ過し、浅黄色の固体として表題化合物を生じた。¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.49 (s, 9H)、4.41 (d, 2H, J = 6.3 Hz)、4.98 (brs, 1H)、6.79 (m, 1H)、7.17 (d, 1H, J = 4.8 Hz)、7.39 (t, 1H, J = 3.0 Hz)、7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、7.73 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、8.37 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、10.01 (brs, 1H) ; MS (ES+) : m/z 324.09 [MH+].

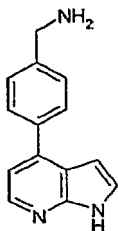
30

40

【実施例 4 4】

【0 2 8 9】

【化 5 6】



4-（1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-4-イル）-ベンジルアミン

【0290】

10

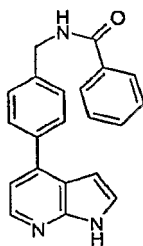
塩化メチレン（50 mL）中の〔4-（1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-4-イル）-ベンジル〕-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル（2 g、6.18 mmol）の冷却懸濁に、1，4-ジオキサン（8 mL、64 mmol）の8 NのHClを加え、結果として生じた混合物をrtで一晩攪拌した。そして反応混合物を蒸発乾固し、ジエチルエーテル（20 mL）で希釈した。固体はろ過によって収集し、エーテル（10 mL）で洗浄した。そして固体を水（10 mL）に入れ、NaHCO₃ 飽和水溶液で塩基性化し、結果として生じた固体はろ過によって収集し、水（2×10 mL）で洗浄し、P₂O₅ 上で真空オーブン内で乾燥して、オフホワイトの固体（1.1 g、84%）として表題化合物を生じた。¹H NMR（DMSO-d₆）：δ 3.97（s，2H）、6.58（m，1H）、7.17（d，1H，J=5.1 Hz）、7.53（m，1H）、7.58（d，2H，J=8.4 Hz）、7.76（d，2H，J=7.8 Hz）、8.27（d，1H，J=4.8 Hz）、11.80（br s，1H）。MS（ES+）：m/z 224.18 [MH⁺]。

20

【実施例 4 5】

【0291】

【化 5 7】



30

N-〔4-（1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-4-イル）-ベンジル〕-ベンズアミド

【0292】

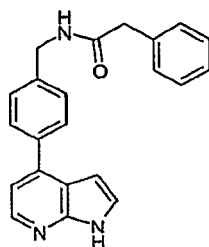
4-（1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-4-イル）-フェニルアミンおよびフェニル酢酸の代わりに、4-（1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-4-イル）-ベンジルアミンおよび安息香酸を使用して、実施例 22 で説明した手順により調製した。MS（ES+）：m/z 327.99 [MH⁺]。

40

【実施例 4 6】

【0293】

【化 5 8】



2-フェニル-N-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アセトアミド

10

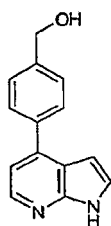
【0294】

4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニルアミンの代わりに、4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジルアミンを使用して、実施例22で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 342.09 [MH+]

【実施例47】

【0295】

【化 5 9】



20

[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-メタノール

【0296】

塩化メチレン (5 mL) 中の 4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアルデヒド (100 mg, 0.45 mmol) の懸濁に、NaBH(OAc)₃ (210 mg, 0.98 mmol) を加え、結果として生じた混合物を還流させながら 3 時間加熱した。反応混合物は蒸発乾固し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) に入れ、塩化メチレン (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗残留物は、溶離剤として塩化メチレン中の 2% エタノールを使用して、カラムクロマトグラフィ上で精製し、浅黄色の固体として表題化合物を生じた。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 4.57 (d, 2H, J = 5.4 Hz)、5.26 (t, 1H, J = 5.7 Hz)、6.59 (m, 1H)、7.16 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、7.48 (d, 2H, J = 8.1 Hz)、7.52 (t, 1H, J = 3.0 Hz)、7.72 (d, 2H, J = 8.1 Hz)、8.26 (d, 1H, J = 4.8 Hz)、11.75 (brs, 1H)。MS (ES+) : m/z 225.13 [MH+]

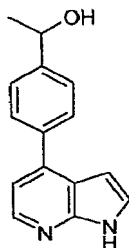
30

40

【実施例48】

【0297】

【化 6 0】



1 - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - エタノール 10

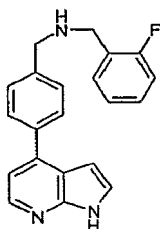
【0298】

4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンズアルデヒドの代わりに、1 - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - エタノールを使用して、実施例 47 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 239.05 [MH+].

【実施例 49】

【0299】

【化 6 1】



20

(2 - フルオロ - ベンジル) - [4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン

【0300】

a) THF (10 mL) 中の 4 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンズアルデヒド (111 mg、0.5 mmol) の懸濁に、2 - フルオロベンジルアミン (125 mg、1 mmol) を加え、結果として生じた混合物を rt で一晩攪拌した。そして NaBH(OAc)₃ (211.9 mg、1 mmol) を固体として加え、混合物を rt で一晩攪拌した。そして反応混合物を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗残留物はカラムクロマトグラフィで精製した。カラムは塩化メチレンを詰め、化合物は塩化メチレン中に搭載した。そして塩化メチレン中の 40 ~ 50 % 酢酸エチルで溶出した。カラムからの所望の割合を収集し、そして高温のイソプロピルエーテルで粉砕し、冷却し、ろ過して白色固体として表題化合物を生じた。¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.97 (s, 2H)、4.00 (s, 2H)、6.79 (m, 1H)、7.13 - 7.33 (m, 4H)、7.51 (m, 2H)、7.58 (d, 2H, J = 8.7 Hz)、7.80 (d, 2H, J = 4.5 Hz)、8.45 (d, 1H, J = 4.8 Hz)、10.22 (br s, 1H)。MS (ES+) : m/z 332.20 [MH+].

40

【0301】

b) 500 mL の二首丸底フラスコ内の、1, 4 - ジオキサン (200 mL) および水 (50 mL) 中の、4 - クロロ - 7 - アザインドール (5.32 g、35 mmol) の混合物を、K₂CO₃ (9.6 g、70 mmol)、4 - ホルミルフェニルボロン酸 (6.32 g、42 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ - CH₂Cl₂ 触媒 (1.36 mg、1.66 mmol) で満たした。窒素を rt で 15 分間反応混合物内へ吹き込み、そして窒素雰囲気下で一晩 100 °C で加熱した。反応混合物は rt まで冷却して蒸発

50

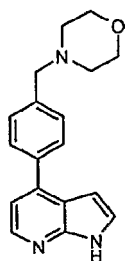
乾固し、残留物は水（100 mL）で処理し、結果として生じた固体はろ過によって収集した。そして溶離剤としてCH₂Cl₂中の0.5%メタノールを使用して、カラムクロマトグラフィによって精製した。カラムからの所望の割合を収集して蒸発し、結果として生じた固体は、高温のイソプロピルエーテルで粉砕し、rtまで冷却し、ろ過して浅黄色の固体として表題化合物を生じた。¹H NMR（DMSO-d₆）：δ 6.64（m, 1H）、7.26（d, 1H, J = 5.1 Hz）、7.59（m, 1H）、7.99（d, 2H, J = 8.1 Hz）、8.07（d, 2H, J = 8.1 Hz）、8.32（d, 1H, J = 4.8 Hz）、10.09（s, 1H）、11.88（br s, 1H）。

【実施例50】

【0302】

10

【化62】



4-（4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

20

【0303】

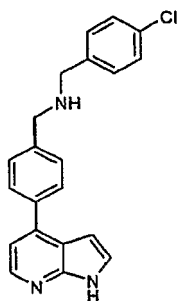
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、モルホリンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：10.23-10.43（m, 1H）、8.35-8.46（m, 1H）、7.69-7.78（m, 2H）、7.47-7.55（m, 2H）、7.39-7.44（m, 1H）、7.18-7.23（m, 1H）、6.68-6.77（m, 1H）、3.71-3.87（m, 4H）、3.58-3.69（m, 2H）、2.44-2.69（m, 4H）。MS（ES⁺）：m/z 294.17 [MH⁺]。

【実施例51】

30

【0304】

【化63】



40

（4-クロロ-ベンジル）-〔4-（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）-ベンジル〕-アミン

【0305】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、4-クロロベンジルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：8.09（d, 1H, J = 5.1 Hz）、7.59（d, 2H, J = 8.1 Hz）、7.33（d, 2H, J = 8.1 Hz）、7.23（d, 1H, J = 3.5 Hz）、7.13-7.20（m, 4H）、7.02（d, 1H, J = 5.1 Hz）、6.52（d, 1H, J = 3.5 Hz）、3.72（s, 2H）、3.67（s, 2H）。MS（ES⁺）：

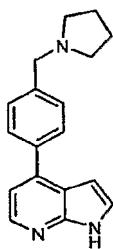
50

m/z 348.08 / 350.10 (3/1) $[MH^+]$ 。

【実施例 52】

【0306】

【化 64】



10

4-(4-(ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【0307】

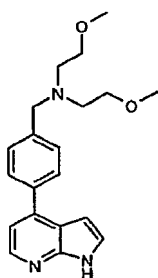
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、ピロリジンを使用して、実施例 49 で説明した手順により調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.27 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)、7.83 (d, 2H, $J=8.3$ Hz)、7.62 (d, 2H, $J=8.1$ Hz)、7.47 (d, 1H, $J=3.5$ Hz)、7.23 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)、6.69 (d, 1H, $J=3.5$ Hz)、4.08 (s, 2H)、2.99 (s, 4H)、2.00 (t, 4H, $J=3.3$ Hz)。MS (ES+) : m/z 278.20 $[MH^+]$ 。

20

【実施例 53】

【0308】

【化 65】



30

ビス-(2-メトキシ-エチル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

【0309】

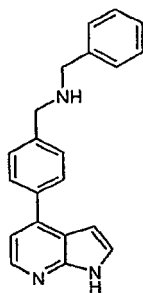
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミンを使用して、実施例 49 で説明した手順により調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.26 (s, 1H)、8.38 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)、7.76 (t, 2H, $J=8.3$ Hz)、7.59 (m, 2H)、7.39 (d, 1H, $J=3.5$ Hz)、7.16-7.21 (m, 1H)、6.69-6.74 (m, 1H)、4.05 (s, 2H)、3.71 (s, 4H)、3.35-3.40 (m, 6H)、3.01 (s, 4H)。MS (ES+) : m/z 340.19 $[MH^+]$ 。

40

【実施例 54】

【0310】

【化 6 6】



10

ベンジル- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン

【0311】

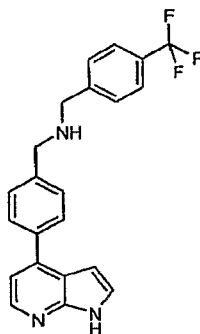
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、ベンジルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.47 (s, 1H)、8.26 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)、7.80–7.92 (m, 2H)、7.62 (d, 2H, $J=8.3$ Hz)、7.39–7.52 (m, 5H)、7.21 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)、6.65 (d, 1H, $J=3.8$ Hz)、4.22 (s, 2H)、4.18 (s, 2H)。MS (ES+) : m/z 314.18 [MH^+]。

20

【実施例55】

【0312】

【化 6 7】



30

[4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] - (4-トリフルオロメチル-ベンジル) -アミン

【0313】

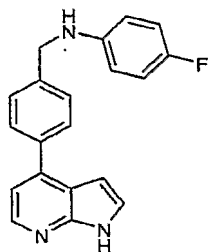
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、4-トリフルオロメチル-ベンジルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (s, 1H)、7.59 (d, 2H, $J=8.1$ Hz)、7.44–7.51 (m, 4H)、7.35 (d, 1H, $J=3.5$ Hz)、7.14 (d, 1H, $J=4.6$ Hz)、6.65 (d, 1H, $J=3.5$ Hz)、3.78–4.00 (m, 2H)、3.27–3.42 (m, 2H)。MS (ES+) : m/z 382.10 [MH^+]。

40

【実施例56】

【0314】

【化 6 8】



(4-フルオロフェニル) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン

10

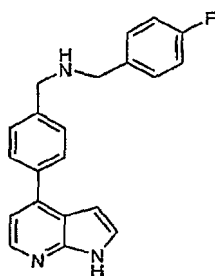
【0315】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、4-フルオロアニリンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.42 (d, 1H, J = 5.8 Hz)、7.83-7.94 (m, 2H)、7.57-7.76 (m, 4H)、6.90-7.05 (m, 3H)、6.77-6.89 (m, 2H)、4.52 (s, 2H)。MS (ES+) : m/z 318.13 [MH⁺]。

【実施例57】

【0316】

【化 6 9】



20

(4-フルオロベンジル) - [4 - (1H-ピロロ [2 - 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン

【0317】

30

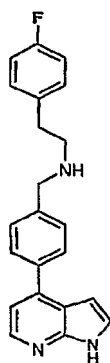
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、4-フルオロベンジルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.43 (s, 1H)、7.97 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.75 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.64 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、7.55-7.62 (m, 2H)、7.48 (d, 1H, J = 5.3 Hz)、7.20-7.30 (m, 2H)、6.85 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、4.39 (s, 2H)、4.34 (s, 2H)。MS (ES+) : m/z 332.10 [MH⁺]。

【実施例58】

【0318】

【化 7 0】

40



50

[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

【0319】

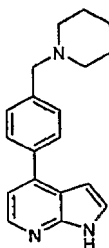
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、2-(4-フルオロフェニル)-エチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.41 (s, 1H)、7.96 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.74 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.65 (d, 1H, J = 3.8 Hz)、7.49 (d, 1H, J = 5.6 Hz)、7.27-7.36 (m, 2H)、7.05-7.14 (m, 2H)、6.85 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、4.37 (s, 2H)、3.34-3.38 (m, 2H)、2.96-3.12 (m, 2H)。MS (ES+) : m/z 346.12 [MH⁺]。

10

【実施例59】

【0320】

【化71】



20

4-(4-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【0321】

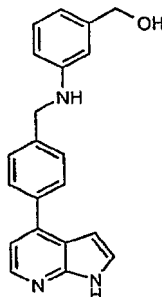
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、ピペリジンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.51 (s, 1H)、8.27 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、7.85-7.91 (m, 2H)、7.66 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.48 (d, 1H, J = 3.8 Hz)、7.23 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、6.67 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、4.27 (s, 2H)、3.16 (s, 4H)、1.78-1.93 (m, 4H)、1.66 (s, 2H)。MS (ES+) : m/z 292.21 [MH⁺]。

30

【実施例60】

【0322】

【化72】



40

{3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジルアミノ]}-フェニル}-メタノール

【0323】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、(3-アミノフェニル)-メタノールを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.23 (d, 1H, J = 5.3 Hz)、7.73 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.56 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.43 (d, 1H, J = 3.8 Hz)

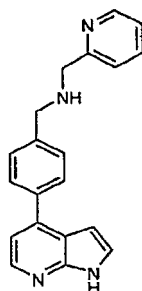
50

)、7.20 (d, 1H, J=5.1 Hz)、7.08 (t, 1H, J=7.7 Hz)、6.71 (d, 1H, J=1.8 Hz)、6.68 (d, 1H, J=3.5 Hz)、6.56-6.65 (m, 2H)、4.50 (s, 2H)、4.44 (s, 2H)。MS (ES+) : m/z 330.15 [MH⁺]。

【実施例 61】

【0324】

【化 73】



10

ピリジン-2-イルメチル-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

【0325】

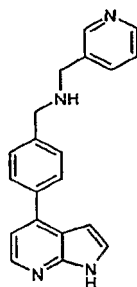
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、C-ピリジン-2-イル-メチルアミンを使用して、実施例 49 で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.61-8.67 (m, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.26 (d, 1H, J=5.1 Hz)、7.83-7.87 (m, 3H)、7.66 (d, 2H, J=8.3 Hz)、7.44-7.51 (m, 2H)、7.36-7.43 (m, 1H)、7.22 (d, 1H, J=5.1 Hz)、6.67 (d, 2H, J=8.3 Hz)、4.33 (s, 2H)、4.30 (s, 2H)。MS (ES+) : m/z 315.16 [MH⁺]。

20

【実施例 62】

【0326】

【化 74】



30

ピリジン-3-イルメチル-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

【0327】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、C-ピリジン-3-イル-メチルアミンを使用して、実施例 49 で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.65 (d, 1H, J=1.8 Hz)、8.56 (dd, 1H, J=5.1, 1.5 Hz)、8.44 (s, 1H)、8.25 (d, 1H, J=5.1 Hz)、7.95-8.00 (m, 1H)、7.84 (d, 2H, J=8.3 Hz)、7.62 (d, 2H, J=8.1 Hz)、7.50 (dd, 1H, J=7.2, 4.9 Hz)、7.47 (d, 1H, J=3.5 Hz)、7.22 (d, 1H, J=5.3 Hz)、6.66 (d, 1H, J=3.5 Hz)、4.18 (s, 2H)、4.17 (s, 2H)。MS (ES+) : m/z 315.19 [MH⁺]。

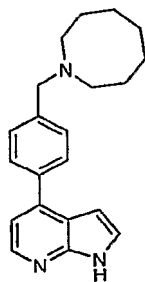
40

50

【実施例 63】

【0328】

【化75】



10

4-(4-(アゾカン-1-イルメチル-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【0329】

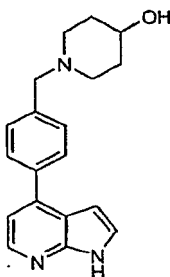
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、アゾカンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.40 (d, 1H, $J=5.8$ Hz)、7.93–8.00 (m, 2H)、7.77 (d, 2H, $J=8.3$ Hz)、7.65 (d, 1H, $J=3.5$ Hz)、7.50 (d, 1H, $J=5.8$ Hz)、6.85 (d, 1H, $J=3.8$ Hz)、4.48 (s, 1H)、3.45–3.61 (m, 2H)、2.08 (br, 2H)、1.59–1.94 (m, 10H)。MS (ES+): m/z 320.24 [MH^+]。

20

【実施例 64】

【0330】

【化76】



30

1-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-ピペリジン-4-オール

【0331】

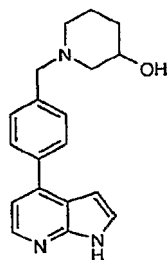
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、ピペリジン-4-オールを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.29 (s, 1H)、7.89 (d, 2H, $J=8.1$ Hz)、7.68 (d, 2H, $J=8.3$ Hz)、7.48 (d, 1H, $J=3.5$ Hz)、7.24 (d, 1H, $J=4.6$ Hz)、6.68 (d, 1H, $J=3.5$ Hz)、4.37 (s, 2H)、3.98 (br, 2H)、3.44 (br, 2H)、3.16–3.26 (br, 2H)、2.06 (br, 2H)、1.86 (br, 2H)。MS (ES+): m/z 308.18 [MH^+]。

40

【実施例 65】

【0332】

【化 7 7】



1 - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -ピペリジン-3-オール 10

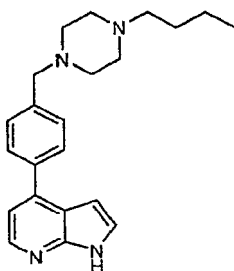
【0333】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、ピペリジン-3-オールを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.27 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、7.65 (d, 2H, J = 8.1 Hz)、7.48 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、7.23 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、6.67 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、4.58 (br, 2H)、4.13-4.36 (m, 2H)、3.98 (br, 1H)、3.35-3.79 (m, 1H)、3.05-3.20 (m, 2H)、2.06-2.22 (m, 2H)、1.70-1.95 (m, 2H)、1.62 (br, 1H)。MS (ES+) : m/z 308.18 [MH⁺]。 20

【実施例 66】

【0334】

【化 7 8】



30

4 - [4 - (4-ブチル-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

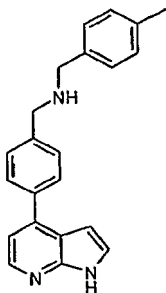
【0335】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、1-ブチル-ピペラジンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.26 (br, 1H)、7.78 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.54 (d, 2H, J = 8.1 Hz)、7.45 (d, 2H, J = 3.8 Hz)、7.20 (d, 1H, J = 4.8 Hz)、6.66 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、3.76 (s, 2H)、2.53-3.70 (br, 7H)、3.01-3.13 (m, 3H)、1.63-1.79 (m, 2H)、1.34-1.47 (m, 2H)、1.00 (t, 3H, J = 7.3 Hz)。MS (ES+) : m/z 349.22 [MH⁺]。 40

【実施例 67】

【0336】

【化 7 9】



10

(4-メチルベンジル) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - ベンジル] - アミン

【0337】

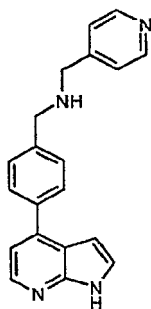
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、4-メチルベンジルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.38 (br, 1H)、8.23 (br, 1H)、7.78 (d, 1H, J = 8.3 Hz)、7.53 (s, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.39 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、7.25-7.30 (m, 2H)、7.19-7.23 (m, 2H)、7.16 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、6.62 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、4.04 (s, 2H)、3.99 (s, 2H)、2.35 (s, 3H)。MS (ES+) : m/z 328.22 [MH⁺]。

20

【実施例68】

【0338】

【化 8 0】



30

ピリジン-4-イルメチル - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - ベンジル] - アミン

【0339】

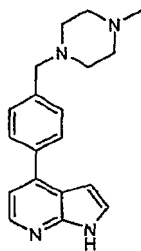
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、C-ピリジン-4-イル-メチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.52 (d, 2H, J = 5.8 Hz)、8.26-8.35 (br, 1H)、8.23 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、7.77 (d, 2H, J = 8.1 Hz)、7.55 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.47 (d, 2H, J = 6.1 Hz)、7.41 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、7.17 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、6.64 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、4.03 (m, 4H)。MS (ES+) : m/z 315.20 [MH⁺]。

40

【実施例69】

【0340】

【化 8 1】



4 - [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 10

【 0 3 4 1 】

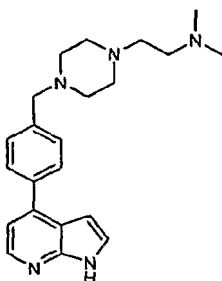
2 - フルオロベンジルアミンの代わりに、1 - メチル - ピペラジンを使用して、実施例 4 9 で説明した手順により調製した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) δ : 8 . 5 0 (b r , 1 H) , 8 . 2 4 (b r , 1 H) 、 7 . 7 6 (d , 2 H , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) 、 7 . 5 3 (d , 2 H , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) 、 7 . 4 5 (d , 1 H , $J = 3 . 8 \text{ Hz}$) 、 7 . 2 0 (d , 1 H , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 6 (d , 1 H , $J = 3 . 5 \text{ Hz}$) 、 3 . 7 2 (s , 2 H) 、 3 . 1 1 (b r , 4 H) 、 2 . 7 3 (s , 3 H) 、 2 . 6 5 - 2 . 8 4 (b r , 4 H) 。 MS (ES +) : m/z 3 0 7 . 2 4 [MH^+] 。

【実施例 7 0】

20

【 0 3 4 2 】

【化 8 2】



30

ジメチル - (2 - { 4 - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - ピペラジン - 1 - イル } - エチル) - アミン

【 0 3 4 3 】

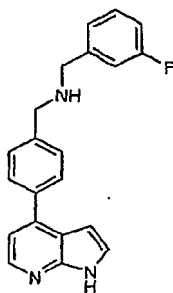
2 - フルオロベンジルアミンの代わりに、ジメチル - (2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - アミンを使用して、実施例 4 9 で説明した手順により調製した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , CD_3OD) δ : 8 . 4 7 (b r , 1 H) 、 8 . 2 5 (d , 1 H , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$) 、 7 . 7 9 (d , 2 H , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、 7 . 5 6 (d , 2 H , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) 、 7 . 4 6 (d , 1 H , $J = 3 . 5 \text{ Hz}$) 、 7 . 2 1 (d , 1 H , $J = 5 . 1 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 7 (d , 1 H , $J = 3 . 5 \text{ Hz}$) 、 3 . 8 5 (s , 2 H) 、 3 . 2 2 (m , 2 h) 、 2 . 8 6 (s , 6 H) 、 2 . 6 4 - 2 . 8 3 (b r , 1 0 H) 。 MS (ES +) : m/z 3 6 4 . 2 7 [MH^+] 。

40

【実施例 7 1】

【 0 3 4 4 】

【化 8 3】



(3-フルオロベンジル) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン 10

【0345】

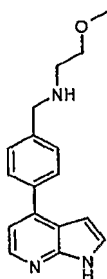
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、3-フルオロベンジルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.22 (d, 2H, J = 4.8 Hz)、7.71-7.76 (m, 2H)、7.49 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.29-7.37 (m, 2H)、7.08-7.18 (m, 3H)、6.97-7.03 (m, 1H)、3.97 (s, 2H)、3.93 (s, 2H)。MS (ES+) : m/z 332.20 [MH⁺]。

【実施例72】

【0346】

20

【化 8 4】



30

(2-メトキシエチル) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン

【0347】

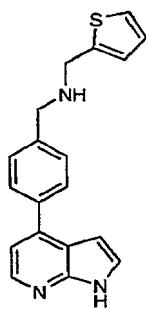
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、2-メトキシエチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.46 (br, 1H)、8.25 (br, 1H)、7.80 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.58 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.40 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、7.16 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、6.62 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、4.19 (s, 2H)、3.64 (m, 2H)、3.39 (s, 3H)、3.12 (m, 2H)。MS (ES+) : m/z 282.22 [MH⁺]。

40

【実施例73】

【0348】

【化 8 5】



10

[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-チオフェン-2-イルメチル-アミン

【0349】

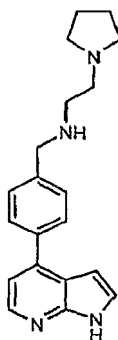
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、C-チオフェン-2-イル-メチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.25 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)、7.80–7.85 (m, 2H)、7.59 (d, 2H, $J=8.3$ Hz)、7.44–7.48 (m, 2H)、7.22 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)、7.19 (d, 1H, $J=3.3$ Hz)、7.07 (dd, 1H, $J=5.2, 3.4$ Hz)、6.67 (d, 1H, $J=3.5$ Hz)、4.29 (s, 2H)、4.11 (s, 2H)。MS (ES+): m/z 320.18 [MH^+]

20

【実施例74】

【0350】

【化 8 6】



30

(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

【0351】

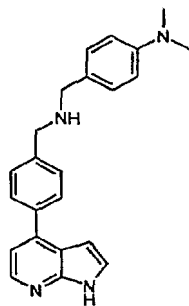
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、2-ピロリジン-1-イル-エチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.54 (br, 1H)、8.22–8.28 (m, 1H)、7.76–7.82 (m, 2H)、7.58 (d, 2H, $J=8.3$ Hz)、7.43–7.47 (m, 1H)、7.18–7.22 (m, 1H)、6.63–6.68 (m, 1H)、4.01 (s, 2H)、3.09–3.20 (m, 6H)、3.01 (t, 2H, $J=6.1$ Hz)、1.95–2.06 (m, 4H)。MS (ES+): m/z 321.26 [MH^+]

40

【実施例75】

【0352】

【化 8 7】



10

ジメチル-〔4-〔〔4-(1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-4-イル)-ベンジルアミノ〕-メチル〕-フェニル〕-アミン

【0353】

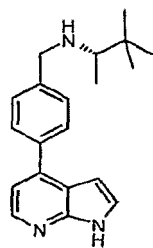
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、(4-アミノメチル-フェニル)-ジメチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.55 (s, 1H)、8.26 (d, 1H, J=5.1 Hz)、7.84 (d, 2H, J=8.3 Hz)、7.60 (d, 2H, J=8.4 Hz)、7.46 (d, 1H, J=3.5 Hz)、7.29 (d, 2H, J=8.8 Hz)、7.22 (d, 1H, J=5.1 Hz)、6.80 (d, 2H, J=8.8 Hz)、6.66 (d, 1H, J=3.5 Hz)、4.13 (s, 2H)、4.02 (s, 2H)、2.96 (s, 6H)。MS (ES⁺): m/z 357.29 [MH⁺]。

20

【実施例76】

【0354】

【化 8 8】



30

(S)-〔4-(1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-4-イル)-ベンジル〕-(1,2,2-トリメチル-プロピル)-アミン

【0355】

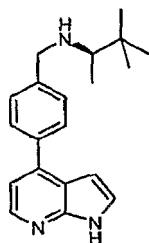
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、(S)-1,2,2-トリメチル-プロピルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ: 8.28 (br, 1H)、8.08 (d, 1H, J=5.1 Hz)、7.64 (d, 2H, J=8.1 Hz)、7.41 (d, 2H, J=8.1 Hz)、7.23 (d, 1H, J=3.5 Hz)、7.00 (d, 1H, J=5.1 Hz)、6.47 (d, 1H, J=3.5 Hz)、4.21 (d, 1H, J=13.6 Hz)、3.8 (d, 1H, J=13.6 Hz)、2.46 (q, 1H, J=6.82 Hz)、1.08 (d, 3H, J=6.6 Hz)、0.76 (s, 9H)。MS (ES⁺): m/z 308.92 [MH⁺]。

40

【実施例77】

【0356】

【化 8 9】



(R) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - ベンジル] - (1, 2, 2-トリメチル-プロピル) - アミン

10

【0357】

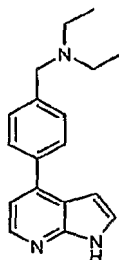
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、(R)-1,2,2-トリメチル-プロピルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.52 (br, 1H)、8.27 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、7.89 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.70 (d, 2H, J = 8.3 Hz)、7.48 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、7.24 (d, 1H, J = 5.1 Hz)、6.66 (d, 1H, J = 3.5 Hz)、4.45 (d, 1H, J = 13.6 Hz)、4.28 (d, 1H, J = 13.6 Hz)、2.90 (q, 1H, J = 6.7 Hz)、1.34 (d, 3H, J = 6.8 Hz)、0.99 (s, 9H)。MS (ES+) : m/z 308.92 [MH⁺]。

20

【実施例78】

【0358】

【化90】



30

ジエチル - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - ベンジル] - アミン

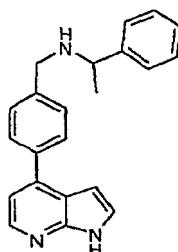
【0359】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、ジエチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 280.24 [MH⁺]。

【実施例79】

【0360】

【化91】



40

(1-フェニル-エチル) - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - ベンジル] - アミン

【0361】

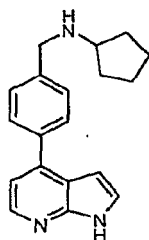
50

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、1-フェニルエチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 328.20 [MH+]

【実施例80】

【0362】

【化92】



10

シクロペンチル- [4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

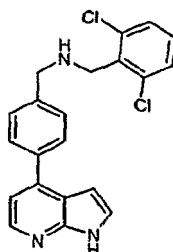
【0363】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、シクロペンチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 292.23 [MH+]

【実施例81】

【0364】

【化93】



20

30

(2,6-ジクロロ-ベンジル)- [4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

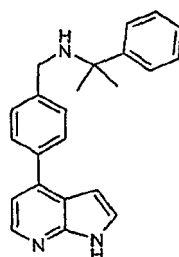
【0365】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、2,6-ジクロロ-ベンジルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 382.05 / 384.07 (9/6) [MH+]

【実施例82】

【0366】

【化94】



40

(1-メチル-1-フェニル-エチル)- [4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

【0367】

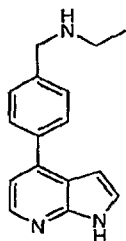
50

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、1-メチル-1-フェニルエチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 342. 15 [MH+]

【実施例83】

【0368】

【化95】



10

エチル- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン

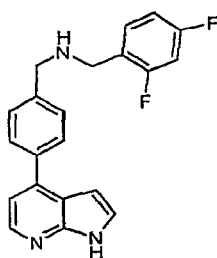
【0369】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、エチルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 252. 16 [MH+]

【実施例84】

【0370】

【化96】



20

(2, 4-ジフルオロ-ベンジル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン

30

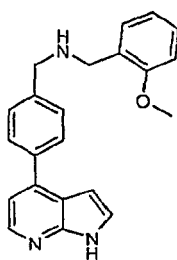
【0371】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、2, 4-ジフルオロ-ベンジルアミンを使用して、実施例49で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 350. 03 [MH+]

【実施例85】

【0372】

【化97】



40

(2-メトキシ-ベンジル) - [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン

【0373】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、2-メトキシ-ベンジルアミンを使用して、

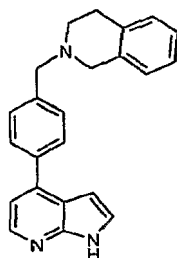
50

実施例 49 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 344.08 [MH+]

【実施例 86】

【0374】

【化98】



10

2-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

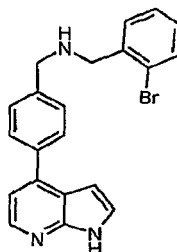
【0375】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを使用して、実施例 49 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 340.06 [MH+]

【実施例 87】

【0376】

【化99】



20

(2-ブロモベンジル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

30

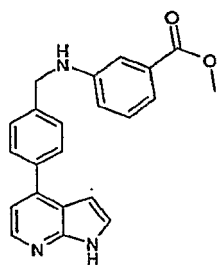
【0377】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、2-ブロモベンジルアミンを使用して、実施例 49 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 391.95 / 393.95 (1/1) [MH+]

【実施例 88】

【0378】

【化100】



40

3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジルアミノ]-安息香酸メチルエステル

【0379】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、3-アミノ安息香酸メチルエステルを使用

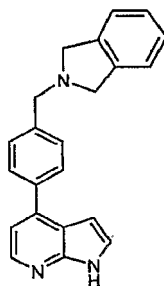
50

して、実施例 49 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 357.98 [MH+]

【実施例 89】

【0380】

【化101】



10

4-[4-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-フェニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

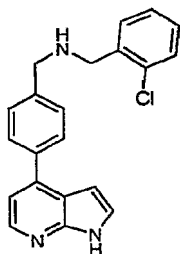
【0381】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用して、実施例 49 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 326.04 [MH+]

【実施例 90】

【0382】

【化102】



20

30

(2-クロロベンジル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

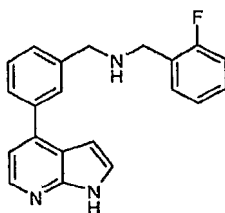
【0383】

2-フルオロベンジルアミンの代わりに、2-クロロベンジルアミンを使用して、実施例 49 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 347.95 / 349.94 (3/1) [MH+]

【実施例 91】

【0384】

【化103】



40

(2-フルオロベンジル)-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン

【0385】

4-ホルミルフェニルボロン酸の代わりに、3-ホルミルフェニルボロン酸を使用して、実施例 49 で説明した手順により調製した。MS (ES+) : m/z 331.99 [M

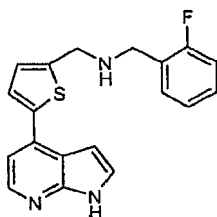
50

H⁺】。

【実施例 9 2】

【0 3 8 6】

【化 1 0 4】



10

(2-フルオロ-ベンジル) - [5 - (1H-ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - アミン

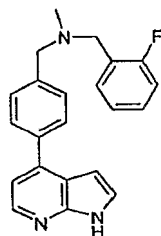
【0 3 8 7】

4-ホルミルフェニルボロン酸の代わりに、5-ホルミル-2-チオフェン-2-ボロン酸を使用して、実施例 4 9 で説明した手順により調製した。MS (ES⁺) : m/z 337.97 [MH⁺]。

【実施例 9 3】

【0 3 8 8】

【化 1 0 5】



20

(2-フルオロ-ベンジル) - メチル - [4 - (1H-ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン

【0 3 8 9】

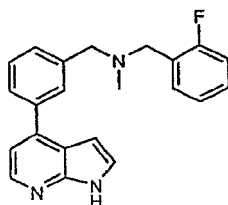
2-フルオロベンジルアミンの代わりに、(2-フルオロ-ベンジル) - メチルアミンを使用して、実施例 4 9 で説明した手順により調製した。MS (ES⁺) : m/z 328.01 [MH⁺]。

30

【実施例 9 4】

【0 3 9 0】

【化 1 0 6】



40

(2-フルオロ-ベンジル) - メチル - [3 - (1H-ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ベンジル] - アミン

【0 3 9 1】

4-ホルミルフェニルボロン酸および 2-フルオロベンジルアミンの代わりに、3-ホルミルフェニルボロン酸および (2-フルオロ-ベンジル) - メチルアミンを使用して、実施例 4 9 で説明した手順により調製した。MS (ES⁺) : m/z 327.92 [MH⁺]。

【0 3 9 2】

50

次のような実施例を、本願に説明した手順により調製した。

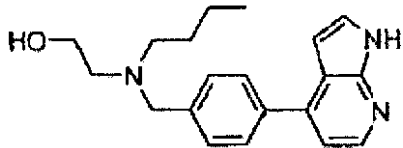
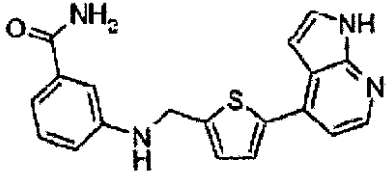
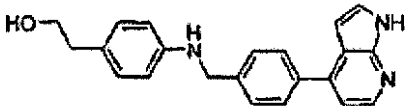
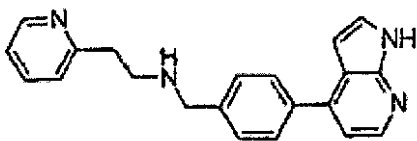
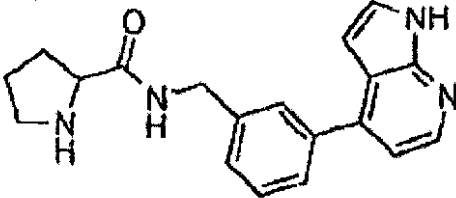
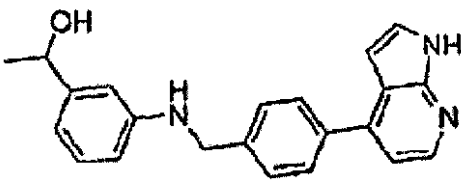
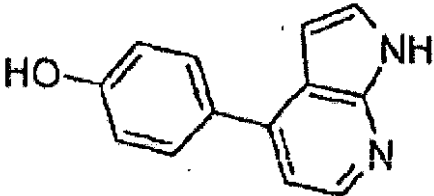
【0393】

【表3】

実施例 番号	構造	名称
95		2- { [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -シクロヘキサノール
96		N, N-ジメチル-N' - [5- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -フラン-2-イルメチル] -エタン-1, 2-ジアミン
97		3- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミノ] -ベンズアミド

10

20

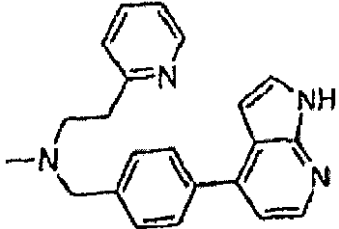
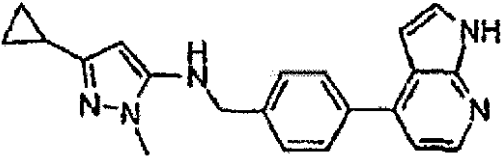
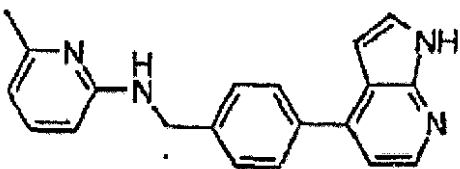
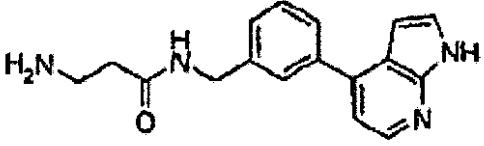
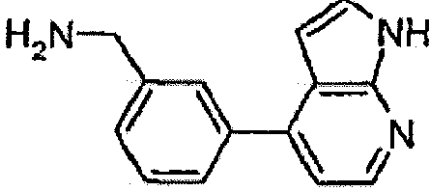
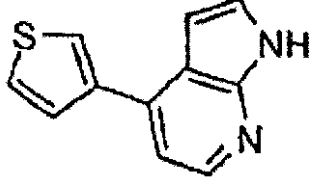
98		2-(ブチル-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル-アミノ]-エタノール
99		3-{[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル]-アミノ}-ベンズアミド
100		2-(4-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジルアミノ]-フェニル-エタノール
101		(2-ピリジン-2-イル-エチル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン
102		ピロリジン-2カルボン酸 3-(1Hピロロ[2,3b]ピリジン4イル]ベンジルアミド
103		1-{3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジルアミノ]-フェニル-エタノール
104		4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェノール

10

20

30

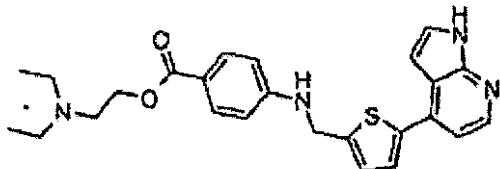
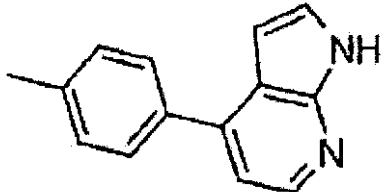
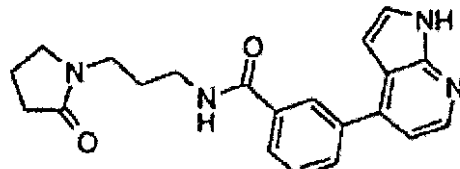
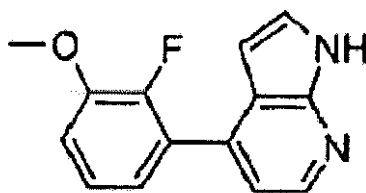
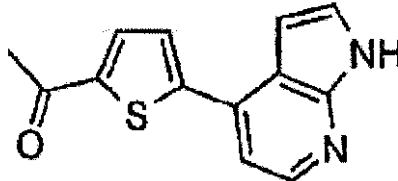
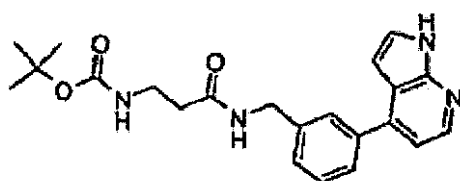
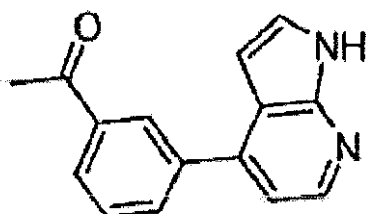
40

105		メチル-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン
106		(5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン
107		(6-メチル-ピリジン-2-イル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン
108		3-アミノ-N-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-プロピオンアミド
109		3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジルアミン
110		4-チオフエン-3-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

10

20

30

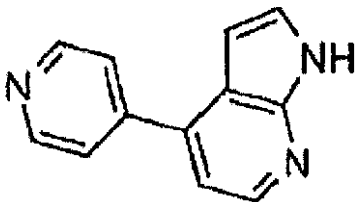
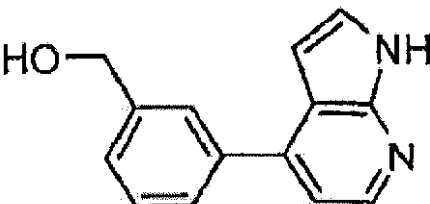
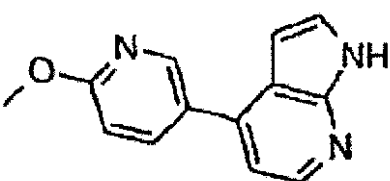
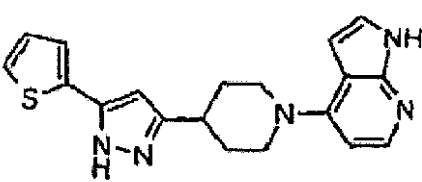
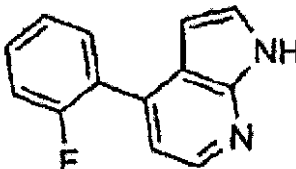
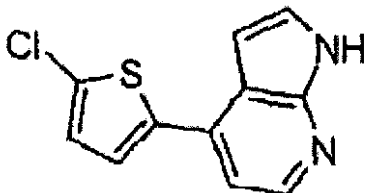
111		4-([5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル]-アミノ}-安息香酸2-ジエチルアミノ-エチルエステル
112		4-p-トリル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
113		N-[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピル]-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド
114		4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
115		1-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-チオフェン-2-イル]-エタノン
116		{2-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジルカルバモイル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル
117		1-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-エタノン

10

20

30

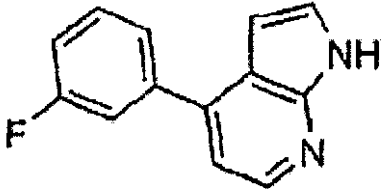
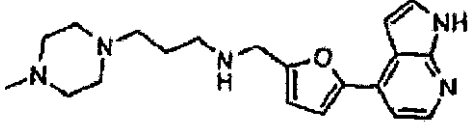
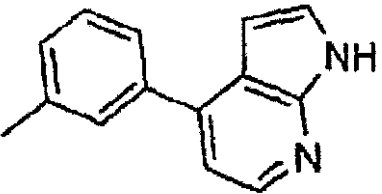
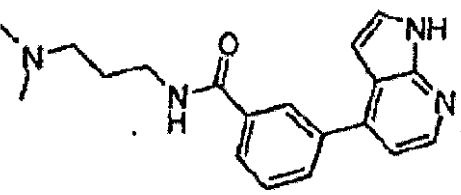
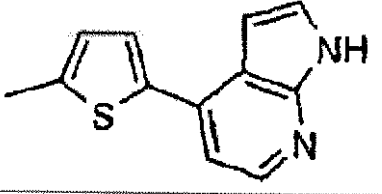
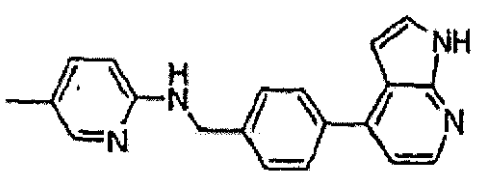
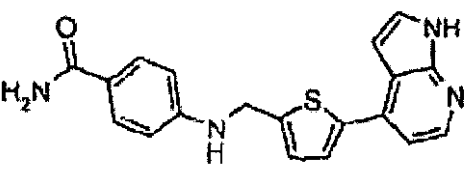
40

118		4-ピリジン-4-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
119		[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-メタノール
120		4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
121		4-[4-(5-チオフエン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
122		4-(2-フルオロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
123		4-(5-クロロ-チオフエン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

10

20

30

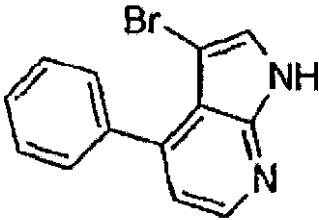
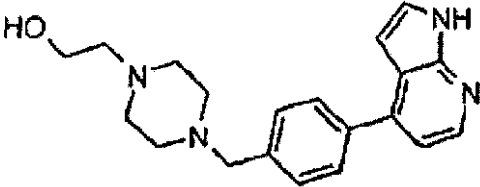
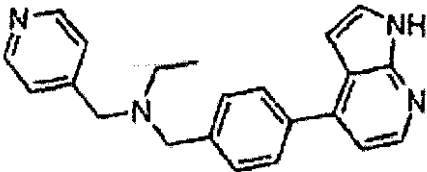
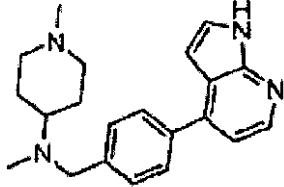
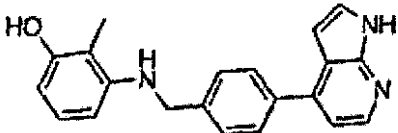
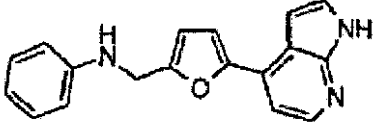
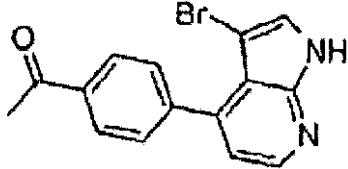
124		4-(3-フルオロフェニル)-1H- ピロロ[2, 3-b]ピリジン
125		[3-(4-メチルピペラジン-1- イル)プロピル]-[5-(1H-ピ ロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) フラン-2-イルメチル]-アミン
126		4-m-トリル-1H-ピロロ[2, 3- b]ピリジン
127		N-(3-ジメチルアミノプロピル)- 3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピ リジン-4-イル)-ベンズアミド
128		4-(5-メチルチオフェン-2-イル)- 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリ ジン
129		(5-メチルピリジン-2-イル)- [4-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピ リジン-4-イル)-ベンジル]-アミ ン
130		4-{[5-(1H-ピロロ[2, 3- b]ピリジン-4-イル)-チオフェン -2-イルメチル]-アミノ}-ベンズ アミド

10

20

30

40

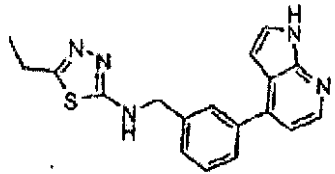
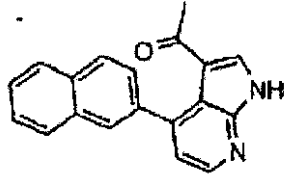
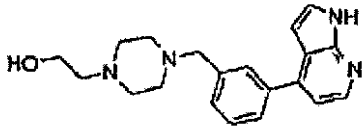
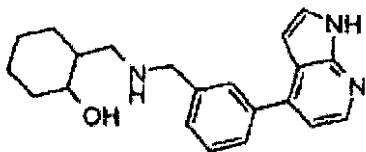
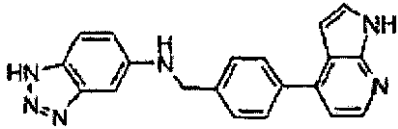
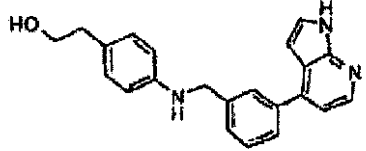
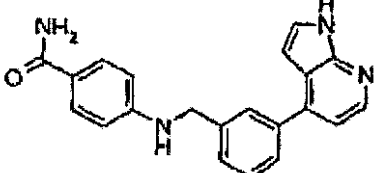
131		3-ブロモ-4-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
132		2-({4-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-ピペラジン-1-イル}-エタノール
133		エチル-ピリジン-4-イルメチル-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン
134		メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン
135		2-メチル-3-[4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジルアミノ]-フェノール
136		フェニル-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フラン-2-イルメチル]-アミン
137		1-[4-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-エタノン

10

20

30

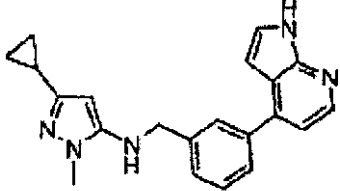
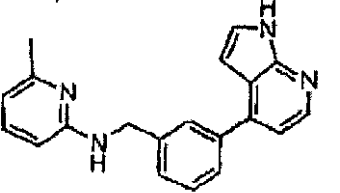
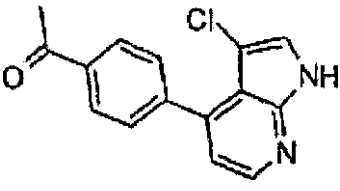
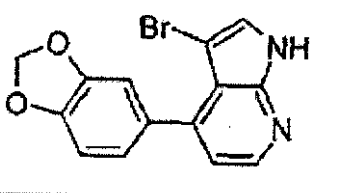
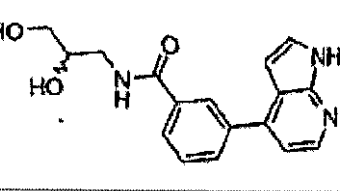
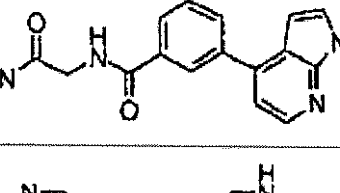
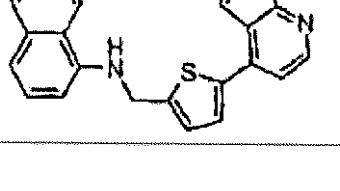
40

138		(5-エチル- [1, 3, 4] チアジア ゾール-2-イル) - [3-(1H-ピ ロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン
139		1-(4-ナフタレン-2-イル-1H -ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3- イル) -エタノール
140		2-{4-[3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジ ル] -ピペラジン-1-イル} -エタノ ール
141		2-{ [3-(1H-ピロロ [2, 3- b] ピリジン-4-イル) -ベンジルア ミノ] -メチル} -シクロヘキサノール
142		(1H-ベンゾトリアゾール-5-イ ル) - [4-(1H-ピロロ [2, 3- b] ピリジン-4-イル) -ベンジル] -アミン
143		2-{4-[3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジ ルアミノ] -フェニル} -エタノール
144		4-[3-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -ベンジルアミ ノ] -ベンズアミド

10

20

30

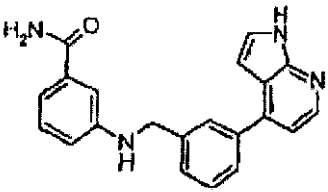
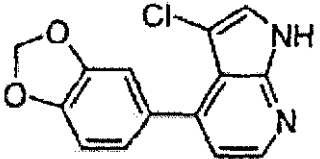
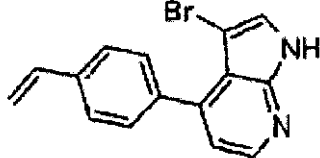
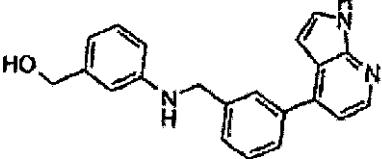
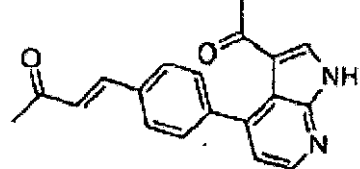
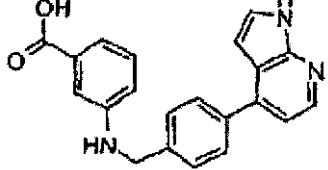
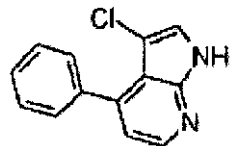
145		(5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン
146		(6-メチル-ピリジン-2-イル)-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン
147		1-[4-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-フェニル]-エタノン
148		4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-3-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
149		N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド
150		N-カルバモイルメチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド
151		イソキノリン-5-イル-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-チオフェン-2-イルメチル]-アミン

10

20

30

40

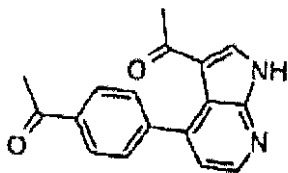
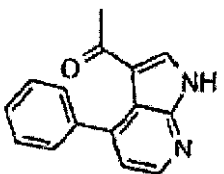
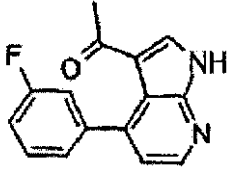
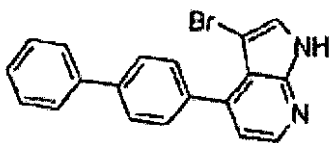
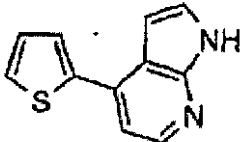
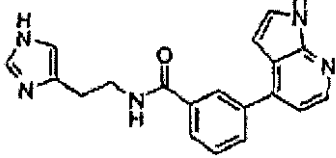
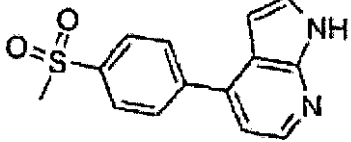
152		3-〔3-(1H-ピロロ〔2,3-b〕 ピリジン-4-イル)-ベンジルアミ ノ〕-ベンズアミド
153		4-ベンゾ〔1,3〕ジオキソール-5 -イル-3-クロロ-1H-ピロロ 〔2,3-b〕ピリジン
154		3-ブロモ-4-(4-ビニル-フェニ ル)-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリ ジン
155		{3-〔3-(1H-ピロロ〔2,3-b〕 ピリジン-4-イル)-ベンジルア ミノ〕-フェニル}-メタノール
156		(E)-4-[4-(3-アセチル-1 H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-4 -イル)-フェニル]-ブト-3-エン -2-オン
157		3-〔4-(1H-ピロロ〔2,3-b〕 ピリジン-4-イル)-ベンジルアミ ノ〕-安息香酸
158		3-クロロ-4-フェニル-1H-ピ ロロ〔2,3-b〕ピリジン

10

20

30

40

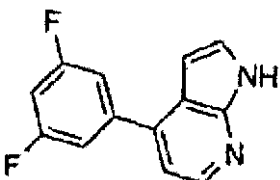
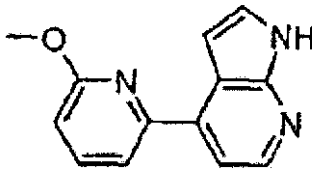
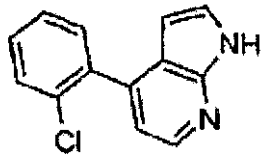
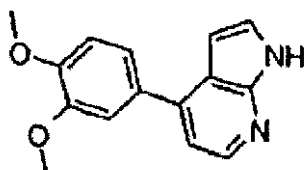
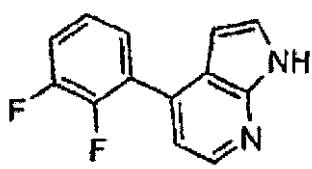
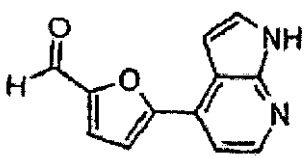
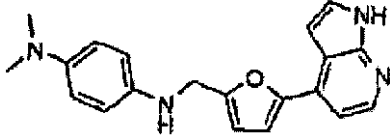
159		1-[4-(4-アセチルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]エタノン
160		1-(4-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノン
161		1-[4-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]エタノン
162		4-ビフェニル-4-イル-4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
163		4-チオフエン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
164		N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ベンズアミド
165		4-(4-メタンサルホニルフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

10

20

30

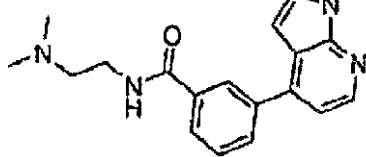
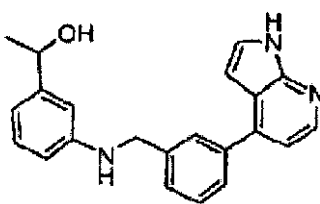
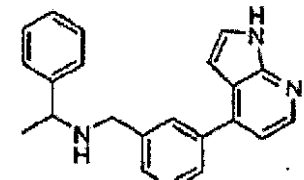
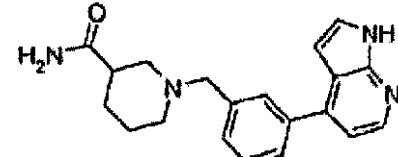
40

166		4-(3-5-ジフルオロフェニル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
167		4-(6-メトキシピリジン-2-イル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
168		4-(2-クロロフェニル)-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン
169		4-(3-4-ジメトキシフェニル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
170		4-(2,3-ジフルオロフェニル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
171		5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-4-イル)-フラン-2-カルバ ルデヒド
172		N,N-ジメチル-N'-[5-(1H -ピロロ[2,3-b]ピリジン-4- イル)-フラン-2-イルメチル]-ベ ンゼン-1,4-ジアミン

10

20

30

173		N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンズアミド
174		1-{3-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]フェニル}-エタノール
175		(1-フェニル-エチル)-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-アミン
176		1-[3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ベンジル]-ペリジン-3-カルボン酸アミド

10

20

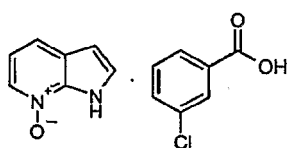
【0394】

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-酸化物m-クロロ安息香酸塩

【0395】

【化107】

30



【0396】

7-アザインドール(10.0g、84.5mmol)を320mLのジエチルエーテル中で溶解した。3-クロロペルオキシ安息香酸(26.2g、70%wt/wt、152.1mmol)を、20分にわたって少量ずつ加えた。反応混合物は、rtで4時間攪拌した。結果として生じた沈殿物はろ過によって収集し、淡黄色の固体として表題化合物を生じた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.44(b. s., 1H)、8.12(d, 1H, J=5.2Hz)、7.87-7.89(m, 2H)、7.70(d, 1H, J=8.0Hz)、7.63(d, 1H, J=8.0Hz)、7.53(dd, 1H, J=8.0, 8.0Hz)、7.44(d, 1H, J=3.2Hz)、7.06(dd, 1H, J=8.0, 6.4Hz)、6.57(dd, 1H, J=3.6Hz)。

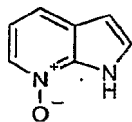
40

【0397】

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-酸化物

【0398】

【化 108】



【0399】

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-酸化物m-クロロ安息香酸塩(24.0g)をH₂O(50mL)中で懸濁し、pH=9になるまでK₂CO₃飽和水溶液で満たした。反応混合物は緑色になり、白色の沈殿物を形成した。反応混合物は氷浴で2時間冷却した。固体はろ過によって収集し、乾燥した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.47 (br. s., 1H)、8.12 (d, 1H, J=6.1Hz)、7.63 (d, 1H, J=7.8Hz)、7.45 (d, 1H, J=3.3Hz)、7.05 (dd, 1H, J=8.0, 6.2Hz)、6.57 (d, 1H, J=3.3Hz)。

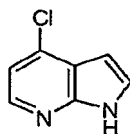
10

【0400】

4-クロロ-7-アザインドール

【0401】

【化109】



20

【0402】

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-酸化物(4.70g)を、少量ずつ冷却POCl₃(42mL)にゆっくり加えた。結果として生じた混合物は、静かに5時間還流した。rtにまで冷却した後、POCl₃を減圧下で取り除いた。40mLの水を冷却混合物(0℃)に加え、混合物をK₂CO₃飽和水溶液で塩基性化した。沈殿物はろ過によって収集し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.03 (br. s., 1H)、8.17 (d, 1H, J=5.1Hz)、7.59 (d, 1H, J=3.3Hz)、7.19 (d, 1H, J=5.3Hz)、6.50 (d, 1H, J=3.0Hz)。

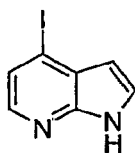
30

【0403】

4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【0404】

【化110】



40

【0405】

4-クロロ-7-アザインドール(1.26g、8.25mmol)を、コンデンサを取り付けた10.0mLの丸底フラスコ内にて、乾燥アセトニトリル(25mL)中で溶解した。そしてヨウ化ナトリウム(1.96g、13.1mmol)および塩化アセチル(1.37g、17.4mmol)を加え、反応物をN₂雰囲気下に置き、反応物を完成するまで還流において加熱した(～48時間)。そして反応物を真空内で濃縮した。そしてK₂CO₃の10%溶液(10mL)を加え、CH₂Cl₂で3度抽出した。組み合わせた有機抽出物を10%亜硫酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空内で濃縮した。粗生成物はカラムクロマトグラフィ(100%ヘキサン→ヘキサン:EtOAc=90:10)を使用して精製し、1-(4-ヨード-ピロロ[2,3-b]ピ

50

リジン-1-イル)-エタノンを生じた。そして1-(4-ヨード-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-エタノンを15 mLのTHF中で溶解した。そして水酸化ナトリウム(1 M、10 mL)を加え、反応物を2.5時間攪拌した。反応物は真空内で濃縮し、そしてCH₂Cl₂(40 mL)および水(20 mL)に区分した。有機層は食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、真空内で濃縮して、白色固体として表題化合物を生じた。MS(ES⁺): m/z 245 [MH⁺]。

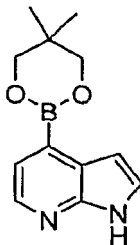
【0406】

4-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【0407】

10

【化111】



【0408】

20

4-ヨード-7-アザインドール(1.00 g、4.12 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(1.49 g、6.59 mmol)、酢酸カリウム(0.65 g、6.59 mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(0.09 g、0.12 mmol)を、丸底フラスコに加えた。フラスコを空にし、N₂(3×)で再び満たした。無水エタノール(20 mL)を加え、混合物を加熱して20時間還流した。rtまで冷却した後、反応混合物はジエチルエーテル(35 mL)で希釈し、セリットを通してろ過した。結果として生じたる液は、真空内で濃縮し、酢酸エチル(50 mL)中で溶解した。溶液は水(15 mL)、食塩水(15 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。ろ液は、褐色の固体に濃縮し、酢酸エチルで再結晶て、黄褐色の固体として表題化合物を生じた。母液は真空内で濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製し(ヘキサン:EtOAc=80:20→60:40)、表題化合物を生じた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (s, 6H)、3.83 (s, 4H)、6.69 (dd, 1H, J=1.8, 1.0 Hz)、7.30 (d, 1H, J=2.4 Hz)、7.45 (dd, 1H, J=2.8, 2.4 Hz)、8.18 (d, 1H, J=2.2 Hz)、11.52 (bs, 1H)。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/001439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002450514 Database accession no. 1209753 (BRN) BRN 1209753; and Reaction no. / Product BRN: 7 / 4406869, 10 / 5431694, 11 / 3603391, 12 / 5431357; and Reaction no. 9, Reactant BRN 4663529. & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 21, 1984, pages 725-736,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002450515 Database accession no. 7760877 (BRN) Reaction: Reactant BRN 7757531 and Product BRN 7760877. ---	1
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 September 2007		Date of mailing of the international search report 27/09/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2007/001439

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 34, no. 3, 1997, pages 925-930, ----- DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002450516 Database accession no. 109568 (BRN) BRN 109568; and Reaction no. / Product BRN: 3 / 637347, 4 / 1100935, 5 / 1100936, 6 / 1100937, 8 / 1211447, 20 / 7757879, 24 / 8838403, 24 / 8836479, 24 / 8838529, 24 / 8836553. & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 11, 1974, pages 355-361, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002450517 Database accession no. 9908322, 9915660, 9931124, 9936785 (BRNs) the whole document & HETEROCYCLES, vol. 63, no. 10, 2004, pages 2199-2202, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002450518 Database accession no. 606575 (BRN) BRN 606575; and Reaction no. / Product BRN: 7 / 7474641, 8 / 7474642; and Reaction no. 11, Reactant BRN 607871. & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. 1, vol. 5, 1996, pages 459-464, -----	1
X	GB 915 303 A (WELLCOME FOUND) 9 January 1963 (1963-01-09) Claim 1; and e.g. examples 4, 29, 61. -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002450519 Database accession no. 781534, 788158, 797421, 811229 (BRNs) the whole document & ACTA CHEM. SCAND., vol. 20, 1966, pages 2637-2647, ----- -/-	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/001439

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002450520 Database accession no. 1104617, 1213590, 3608185, 3608868 (BRNs) the whole document & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN., vol. 11, 1983, pages 1548-1551,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002450521 Database accession no. 3614318, 5019744, 5022915, 5053975, 5055495, 5059250, 5062993, 5070331 (BRNs) the whole document & LIEBIGS ANN. CHEM., vol. 6, 1986, pages 1012-1020,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002450522 Database accession no. 109667 (BRN) BRN 109667; Reaction no. / Product BRN: 7 / 119335, 8 / 136328, 9 / 148435, 16 / 4601215, 29 / 4391716, 40 / 151971, 41 / 4674733, 42 / 4413101, 52 / 5875528, 70 / 7757538, 71 / 907689, et cetera. & J. CHEM. SOC. C, 1969, pages 1505-1514,	1
X	ALLEGRETTI, M. ET AL.: "PALLADIUM-CATALYSED FUNCTIONALISATION AT 4- AND 6- POSITION OF THE 7-AZAINDOLE SYSTEM" SYNLETT, THIEME INTERNATIONAL, STUTTGART, DE, vol. 5, 2001, pages 609-612, XP001205419 ISSN: 0936-5214 the whole document, e.g. compounds 1a-c, 3a-j.	1-4, 9, 11
X	EP 0 465 970 A (BAYER AG [DE]) 15 January 1992 (1992-01-15) Claims 1, 5, 6, 9; page 3, lines 33-34; examples VI-VIII, IXa, 1a, 2a.	1, 2, 5, 14
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/001439

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/009983 A1 (COX PAUL J [US] ET AL) 15 January 2004 (2004-01-15) Abstract; paragraphs [0371]-[0378]; claims; page 115, reference example 42; paragraph [0637], example 17p; pages 20-81: e.g. pages 75-76, A13-B20-C1, A15-B20-C1, A18-B20-C1.	1-5, 12-14
X	WO 2005/003925 A (SONICFUSION [US]) 13 January 2005 (2005-01-13) Abstract; claim 1; claim 5, formula (II); claims 6-13; page 20, lines 8-9; page 20, line 13 to page 21, line 16; examples e.g. 3A, 8A to 11A, 18A, 20A to 23A, 33A, 37A to 39A, 42A to 45A, 7, 8, etc.	1,2,5, 12-14
X	WO 2005/062795 A (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRABHA [US]) 14 July 2005 (2005-07-14) Abstract; claims 1, 7-15; paragraph [0145]; pages 179-210: table 1.	1-5, 11-13
P,X	WO 2006/046023 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; PITAL THE INST OF CANCER RES R [GB]; CANC) 4 May 2006 (2006-05-04) Abstract; claims; page 9, lines 7-10; page 91, line 8 to page 94, line 3; examples.	1-5, 12-14
P,X	WO 2006/127587 A (VERTEX PHARMA [US]; LEDEBOER MARK W [US]; WANNAMAKER MARION W [US]; FA) 30 November 2006 (2006-11-30) Abstract; claims; pages 28-64; paragraphs [0102], [0201]-[0202], [0207]-[0208], [02013].	1-14
E	WO 2007/076320 A (SMITHKLINE BEECHMAN CORP [US]; HAMAJIMA TOSHIHIRO [JP]; NAKAMURA HIROK) 5 July 2007 (2007-07-05) Claims; examples, e.g. no. 15.	1,2,5-14
P,X	WO 2006/046024 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCER [GB]; CANC) 4 May 2006 (2006-05-04) Claims; page 9, lines 7-10; page 63, line 9 to page 68, line 5; pages 97-99; examples e.g. 1-3,13, etc.	1-14
-/--		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/001439

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ISHIZAKI, T. ET AL.: "PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF Y-27632, A SPECIFIC INHIBITOR OF RHO-ASSOCIATED KINASES" MOLECULAR PHARMACOLOGY, BALTIMORE, MD, US, vol. 57, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 976-983, XP008003729 ISSN: 0026-895X the whole document having regard to compound Y-30141 (for structure cf. figure 1c).	1,5, 12-14
X	WO 2004/099205 A (ASTRAZENECA AB [SE]; DAVID LAURENT [SE]; HANSEN PETER [SE]) 18 November 2004 (2004-11-18) Abstract; page 1, paragraphs 1-3; page 8, line 19 to page 9, line 8; pages 15-16; claims; examples, e.g. 1, 15, 19, etc.	1,5-7, 12-14
P,X	WO 2007/002433 A (PLEXXIKON INC [US]; IBRAHIM PRABHA N [US]; ARTIS DEAN R [US]; BREMER R) 4 January 2007 (2007-01-04) Abstract; claims; paragraphs [0008], [0010], [0051], [0252]-[0253], [0291], [0600]-[0613], all examples.	1-14
A	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002450523 Database accession no. 5471396 (BRN) the whole document & J. CHEM. SOC. DALTON TRANS., vol. 9, 1992, pages 1563-1572,	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/001439

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 12-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2007/001439

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 915303	A	09-01-1963	GB 915304 A	09-01-1963
EP 0465970	A	15-01-1992	CA 2046734 A1	14-01-1992
			DE 4022414 A1	16-01-1992
			JP 4230381 A	19-08-1992
			US 5120782 A	09-06-1992
US 2004009983	A1	15-01-2004	US 2004198737 A1	07-10-2004
WO 2005003925	A	13-01-2005	US 2005005260 A1	06-01-2005
WO 2005062795	A	14-07-2005	AU 2004308299 A1	14-07-2005
			CA 2550361 A1	14-07-2005
			EP 1696920 A2	06-09-2006
			JP 2007521334 T	02-08-2007
WO 2006046023	A	04-05-2006	AR 051403 A1	10-01-2007
			EP 1812003 A1	01-08-2007
WO 2006127587	A	30-11-2006	NONE	
WO 2007076320	A	05-07-2007	NONE	
WO 2006046024	A	04-05-2006	AR 051342 A1	03-01-2007
			EP 1812004 A1	01-08-2007
WO 2004099205	A	18-11-2004	AT 362932 T	15-06-2007
			AU 2004236146 A1	18-11-2004
			BR PI0410117 A	23-05-2006
			CA 2523922 A1	18-11-2004
			CN 1784403 A	07-06-2006
			EP 1625127 A1	15-02-2006
			JP 2006525998 T	16-11-2006
			MX PA05012026 A	03-02-2006
			US 2006287354 A1	21-12-2006
WO 2007002433	A	04-01-2007	AR 054624 A1	04-07-2007
			WO 2007002325 A1	04-01-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/395 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/395	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
	A 6 1 K 31/4725	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 アーノルド, リー・デイー

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・11735、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72)発明者 チヨン, シン

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・11735、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72)発明者 トン, ハンピン

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・11735、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72)発明者 ガートン, アンドリユー

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・11735、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72)発明者 マルビヒル, マーク・ジョセフ

アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・11735、ファーマーミングデール、バイオサイエンス・パーク・ドライブ・1

(72)発明者 スミス, コリン・ピーター・サンプロツク

イギリス国、オックスフォード・オー・エツクス・4・6・エル・テイー、ウオトリントン・ロード、ウインドラツシュ・コート

(72)発明者 トーマス, ジェラルド・ヒュー

イギリス国、オックスフォード・オー・エツクス・4・6・エル・テイー、ウオトリントン・ロード、ウインドラツシュ・コート

(72)発明者 クルール, トーマス・マルティン
イギリス国、オックスフォード・オー・エツクス・４・６・エル・テイー、ウオトリントン・ロー
ド、ウインドラツシュ・コート

(72)発明者 ワン, チン
アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・１１７３５、フアーミングデール、バイオサイエンス・パーク
・ドライブ・１

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH05 HH06 JJ01 KK01 LL01
PP06 PP07 PP09 PP12 PP13 PP15 PP16 PP17 PP18
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA36 ZA51
ZA59 ZA96 ZB08 ZB26 ZB33 ZB35