

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5796130号
(P5796130)

(45) 発行日 平成27年10月21日(2015.10.21)

(24) 登録日 平成27年8月21日(2015.8.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 471/04 C S P

C O 7 D 471/04 1 O 6 Z

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/496

請求項の数 22 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-530103 (P2014-530103)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月14日 (2011.9.14)
 (65) 公表番号 特表2015-502913 (P2015-502913A)
 (43) 公表日 平成27年1月29日 (2015.1.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/065967
 (87) 国際公開番号 W02013/037411
 (87) 国際公開日 平成25年3月21日 (2013.3.21)
 審査請求日 平成26年7月2日 (2014.7.2)

(73) 特許権者 512241841
 ブロクシマゲン リミテッド
 イギリス国 イーシー1エム 3エルエヌ
 ロンドン ファーリンドン ロード 9
 1-93 サード フロア
 (74) 代理人 100079049
 弁理士 中島 淳
 (74) 代理人 100084995
 弁理士 加藤 和詳
 (74) 代理人 100085279
 弁理士 西元 勝一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な酵素阻害剤化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

2 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } エタン - 1 - アミン ;

3 - アミノプロピル 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

1 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 4 - (ジメチルアミノ) ブタン - 1 - オン ;

5 - アミノ - 1 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } ペンタン - 1 - オン ;

N - (2 - アミノエチル) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

N - (3 - アミノプロピル) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

1 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } カルボニル) ピペラジン ;

4 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } カルボニル) モルホリン ;

10

20

1 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } カルボニル) - 1 , 4 - ジアゼパン ;

エチル 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート ;

エチル 1 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート ;

1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

N - (2 - アミノエチル) - 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;

4 - ({ 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } カルボニル) モルホリン ;

1 - ({ 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } カルボニル) ピペラジン ;

{ 4 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - イル } メタノール ;

{ 4 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 2 - イル } メタノール ;

[(3 R) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - イル] メタノール ;

メチル 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - カルボキシレート ;

N - (2 - アミノエチル) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - カルボキサミド ;

2 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - イル } エタン - 1 - オール ;

メチル 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 2 - カルボキシレート ;

N - (2 - アミノエチル) - 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 2 - カルボキサミド ;

1 - ({ 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 2 - イル } カルボニル) ピペラジン ;

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

1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - オール ;

N - ブチル - 1 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - アミン ;

1 - [4 - (フルオロメチル) フェニル] - 3 - (オキサソ - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン ;

3 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ピリジン ;

および、それらの薬学的に許容され得る塩
からなる群から選択される、化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物を、1 つ以上の薬学的に許容され得るキャリアおよび / または賦形剤と共に含む、薬学的組成物。

【請求項 3】

炎症、炎症性疾患、免疫もしくは自己免疫疾患の治療、または、腫瘍増殖の阻害に使用するための、請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 4】

炎症、炎症性疾患、免疫もしくは自己免疫疾患の治療、または、腫瘍増殖の阻害のための組成物の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 5】

前記炎症もしくは炎症性疾患または免疫もしくは自己免疫疾患が、関節炎、滑膜炎、血管炎、腸管の炎症に関連する症状、アテローム性動脈硬化、多発性硬化症、アルツハイマー病、血管性認知症、肺の炎症性疾患、線維症、皮膚の炎症性疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症、肝臓の炎症性および／もしくは自己免疫症状、糖尿病（Ⅰ型もしくはⅡ型）ならびに／またはそれらの合併症、慢性心不全、うっ血性心不全、虚血性疾患または心筋梗塞ならびに／またはそれらの合併症である、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

前記炎症性疾患が、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患またはアトピー性皮膚炎である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記関節炎が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症または乾癬性関節炎である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記腸管の炎症に関連する症状が、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患または過敏性腸症候群である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記肺の炎症性疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患または急性呼吸困難症候群である、請求項 5 に記載の化合物。

20

【請求項 10】

前記線維症が、特発性肺線維症、心筋線維症または全身性硬化症（強皮症）である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記皮膚の炎症性疾患が、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎または乾癬である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記全身性炎症反応症候群、敗血症、肝臓の炎症性および／もしくは自己免疫症状が、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝臓疾患、硬化性胆管炎または自己免疫性胆管炎である、請求項 5 に記載の化合物。

30

【請求項 13】

前記虚血性疾患が、脳卒中または虚血再かん流傷害である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記炎症もしくは炎症性疾患または免疫もしくは自己免疫疾患が、関節炎、滑膜炎、血管炎、腸管の炎症に関連する症状、アテローム性動脈硬化、多発性硬化症、アルツハイマー病、血管性認知症、肺の炎症性疾患、線維症、皮膚の炎症性疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症、肝臓の炎症性および／もしくは自己免疫症状、糖尿病（Ⅰ型もしくはⅡ型）ならびに／またはそれらの合併症、慢性心不全、うっ血性心不全、虚血性疾患または心筋梗塞ならびに／またはそれらの合併症である、請求項 4 に記載の使用。

40

【請求項 15】

前記炎症性疾患が、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患またはアトピー性皮膚炎である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 16】

前記関節炎が、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症または乾癬性関節炎である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 17】

前記滑膜炎、血管炎、腸管の炎症に関連する症状が、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患または過敏性腸症候群である、請求項 14 に記載の使用。

50

【請求項 18】

前記肺の炎症性疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患または急性呼吸困難症候群である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 19】

前記線維症が、特発性肺線維症、心筋線維症または全身性硬化症（強皮症）である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 20】

前記皮膚の炎症性疾患が、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎または乾癬である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 21】

前記全身性炎症反応症候群、敗血症、肝臓の炎症性および／もしくは自己免疫症状が、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝臓疾患、硬化性胆管炎または自己免疫性胆管炎である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 22】

前記虚血性疾患が、脳卒中または虚血再かん流傷害である、請求項 14 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、SSAO 活性の阻害剤である化合物に関連する。本発明は、これらの化合物を含む薬学的組成物、および、SSAO 活性の阻害が有益である健康状態、例えば、炎症性疾患、免疫疾患の治療または予防ならびに腫瘍増殖の阻害におけるこれらの化合物の使用にも関連する。

【背景技術】

【0002】

セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ（SSAO）活性は、銅含有アミノオキシダーゼファミリーの酵素（EC: 1.4.3.6）に属する、血管接着タンパク質-1（VAP-1）またはアミノオキシダーゼ、銅含有3（AOC3）により発現される酵素活性である。したがって、前記SSAO酵素の阻害剤は、前記VAP-1タンパク質の生物学的機能の調整をする場合もある。この酵素ファミリーのメンバーは、セミカルバジドによる阻害に感受性であり、下記反応に基づいて、一級アミンのアルデヒド、過酸化水素およびアンモニアへの酸化的脱アミノ化において、銅イオンおよびタンパク質由来のトパキノン（TPQ）補助因子を使用する。

【0003】

【数1】



【0004】

ヒトのSSAOに関する公知の基質としては、内因性メチルアミンおよびアミノアセトンならびに、一部の生体異物アミン、例えば、ベンジルアミンがあげられる [Lyles, Int. J. Biochem. Cell Biol. 1996, 28, 259-274; Klinman, Biochim. Biophys. Acta 2003, 1647(1-2), 131-137; Matyusら、Curr. Med. Chem. 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivanら、Neurotoxicology 2004, 25(1-2), 303-315]。他の銅含有アミノオキシダーゼと同様に、DNA配列分析および構造決定から、組織結合性ヒトSSAOは、1つのN-末端膜貫通ドメインにより、細胞膜に固定される、2つの90-100kDaサブユニットからなるホモ二量体型の糖タンパク質であることが示唆される [Morrisら、J. Biol. Chem. 1997, 272, 9388-9392; Smithら、J. Exp. Med. 1998, 188, 17-27; Airenneら、Protein S

10

20

30

40

50

c i e n c e 2 0 0 5 , 1 4 , 1 9 6 4 - 1 9 7 4 ; J a k o b s s o n ら、A c t a
C r y s t a l l o g r . D B i o l . C r y s t a l l o g r . 2 0 0 5 , 6 1 (Pt 1 1) , 1 5 5 0 - 1 5 6 2]。

【 0 0 0 5 】

S S A O 活性は、各種の組織、例えば、血管および非血管平滑筋組織、内皮細胞ならびに脂肪組織において見出されてきた [L e w i n s o h n , B r a z . J . M e d . B i o l . R e s . 1 9 8 4 , 1 7 , 2 2 3 - 2 5 6 ; N a k o s & G o s s r a u , F o l i a H i s t o c h e m . C y t o b i o l . 1 9 9 4 , 3 2 , 3 - 1 0 ; Y u ら、B i o c h e m . P h a r m a c o l . 1 9 9 4 , 4 7 , 1 0 5 5 - 1 0 5 9 ; C a s t i l l o ら、N e u r o c h e m . I n t . 1 9 9 8 , 3 3 , 4 1 5 - 4 2 3 ; L y l e s & P i n o , J . N e u r a l . T r a n s m . S u p p l . 1 9 9 8 , 5 2 , 2 3 9 - 2 5 0 ; J a a k k o l a ら、A m . J . P a t h o l . 1 9 9 9 , 1 5 5 , 1 9 5 3 - 1 9 6 5 ; M o r i n ら、J . P h a r m a c o l . E x p . T h e r . 2 0 0 1 , 2 9 7 , 5 6 3 - 5 7 2 ; S a l m i & J a l k a n e n , T r e n d s I m m u n o l . 2 0 0 1 , 2 2 , 2 1 1 - 2 1 6]。さらに、S S A O タンパク質は、血漿において見出され、この可溶型は、前記組織結合型と類似の特性を有することが明らかである [Y u ら、B i o c h e m . P h a r m a c o l . 1 9 9 4 , 4 7 , 1 0 5 5 - 1 0 5 9 ; K u r k i j a r v i ら、J . I m m u n o l . 1 9 9 8 , 1 6 1 , 1 5 4 9 - 1 5 5 7]。循環しているヒトおよびげっ歯類の S S A O は、前記組織結合型が起源であることが、近年示されてきた [G o k t u r k ら、A m . J . P a t h o l . 2 0 0 3 , 1 6 3 (5) , 1 9 2 1 - 1 9 2 8 ; A b e l l a ら、D i a b e t o l o g i a 2 0 0 4 , 4 7 (3) , 4 2 9 - 4 3 8 ; S t o l e n ら、C i r c . R e s . 2 0 0 4 , 9 5 (1) , 5 0 - 5 7]。一方、他の哺乳類では、前記血漿 / 血清 S S A O は、A O C 4 と呼ばれる別の遺伝子によってもコードされることが、近年示されてきた [S c h w e l b e r g e r , J . N e u r a l . T r a n s m . 2 0 0 7 , 1 1 4 (6) , 7 5 7 - 7 6 2]。

【 0 0 0 6 】

この豊富な酵素の正確な生理学的な役割は、未だに完全には決定されていないが、S S A O およびその反応生成物が、細胞内信号伝達および制御における複数の機能を有し得ることが明らかである。例えば、S S A O は、G L U T 4 媒介性のグルコースの取り込み [E n r i q u e - T a r a n c o n ら、J . B i o l . C h e m . 1 9 9 8 , 2 7 3 , 8 0 2 5 - 8 0 3 2 ; M o r i n ら、J . P h a r m a c o l . E x p . T h e r . 2 0 0 1 , 2 9 7 , 5 6 3 - 5 7 2] および脂肪細胞の分化 [F o n t a n a ら、B i o c h e m . J . 2 0 0 1 , 3 5 6 , 7 6 9 - 7 7 7 ; M e r c i e r ら、B i o c h e m . J . 2 0 0 1 , 3 5 8 , 3 3 5 - 3 4 2] の両方において役割を果たすことが、近年の発見から示唆される。さらに、S S A O は、白血球に対する接着タンパク質として作用して、炎症過程に関与することが示されてきた [S a l m i & J a l k a n e n , T r e n d s I m m u n o l . 2 0 0 1 , 2 2 , 2 1 1 - 2 1 6 ; S a l m i & J a l k a n e n , i n 「A d h e s i o n M o l e c u l e s : F u n c t i o n s a n d I n h i b i t i o n 」 K . L e y (E d .) , 2 0 0 7 , p p . 2 3 7 - 2 5 1]。S S A O は、結合組織基質の発達および維持において、役割を果たす可能性もある [L a n g f o r d ら、C a r d i o v a s c . T o x i c o l . 2 0 0 2 , 2 (2) , 1 4 1 - 1 5 0 ; G o k t u r k ら、A m . J . P a t h o l . 2 0 0 3 , 1 6 3 (5) , 1 9 2 1 - 1 9 2 8]。さらに、S S A O と血管新生との関連が、近年発見されてきた [N o d a ら、F A S E B J . 2 0 0 8 , 2 2 (8) , 2 9 2 8 - 2 9 3 5]。この関連に基づいて、S S A O の阻害剤は、抗血管新生作用を有することが期待される。

【 0 0 0 7 】

ヒトにおける複数の研究は、血漿における S S A O 活性が、うつ血性心不全、糖尿病、アルツハイマー病および炎症等の症状において上昇することが説明されてきた [L e w i n s o h n , B r a z . J . M e d . B i o l . R e s . 1 9 8 4 , 1 7 , 2 2 3 - 2 5

10

20

30

40

50

6 ; Boomsmaら、Cardiovasc. Res. 1997, 33, 387 - 391 ; Ekblom, Pharmacol. Res. 1998, 37, 87 - 92 ; Kurkijarviら、J. Immunol. 1998, 161, 1549 - 1557 ; Boomsmaら、Diabetologia 1999, 42, 233 - 237 ; Meszarosら、Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1999, 24, 299 - 302 ; Yuら、Biochim. Biophys. Acta 2003, 1647 (1 - 2), 193 - 199 ; Matyusら、Curr. Med. Chem. 2004, 11 (10), 1285 - 1298 ; O'Sullivanら、Neurotoxicology 2004, 25 (1 - 2), 303 - 315 ; del Mar Hernandezら、Neurosci. Lett. 2005, 384 (1 - 2), 183 - 187]。酵素活性のこれらの変化の基礎となるメカニズムは、明らかではない。内因性のアミノオキシダーゼにより産生される反応性のアルデヒドおよび過酸化水素が、心血管疾患、糖尿病合併症およびアルツハイマー病の進行に与ることが示唆されてきた [Callinghamら、Prog. Brain Res. 1995, 106, 305 - 321 ; Ekblom, Pharmacol. Res. 1998, 37, 87 - 92 ; Yuら、Biochim. Biophys. Acta 2003, 1647 (1 - 2), 193 - 199 ; Jiangら、Neuropathol Appl Neurobiol. 2008, 34 (2), 194 - 204]。さらに、前記SSAOの酵素活性は、炎症部位における白血球の血管外遊走過程に関与し、SSAOは、血管内皮において強力に発現されることが示されてきた [Salmiら、Immunity 2001, 14 (3), 265 - 276 ; Salmi & Jalkanen, in「Adhesion Molecules: Functions and Inhibition」K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237 - 251]。したがって、SSAOの阻害は、糖尿病合併症および炎症性疾患の予防に治療的価値を有することが示唆されてきた [Ekblom, Pharmacol. Res. 1998, 37, 87 - 92 ; Salmiら、Immunity 2001, 14 (3), 265 - 276 ; Salter-Cidら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315 (2), 553 - 562]。

【0008】

SSAOのノックアウト動物は、表現型的に、非常に正常であるが、種々の炎症性刺激に対する応答において誘発される炎症性応答の明らかな低下を示す [Stolenら、Immunity 2005, 22 (1), 105 - 115]。さらに、ヒトの疾患（例えば、カラゲニン誘発性の手の炎症、オキサゾロン誘発性の大腸炎、リボ多糖誘発性の肺炎症、コラーゲン誘発性の関節炎、エンドトキシン誘発性のぶどう膜炎）の複数の動物モデルにおける野生型動物において、抗体および/または小分子の使用によるその機能の拮抗は、白血球浸潤の減少、疾患表現型の重症度の低下ならびに炎症性サイトカインおよびケモカインのレベルの低下に保護的であることが示されてきた [Kirttonら、Eur. J. Immunol. 2005, 35 (11), 3119 - 3130 ; Salter-Cidら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315 (2), 553 - 562 ; McDonaldら、Annual Reports in Medicinal Chemistry 2007, 42, 229 - 243 ; Salmi & Jalkanen, in「Adhesion Molecules: Functions and Inhibition」K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237 - 251 ; Nodaら、FASEB J. 2008, 22 (4), 1094 - 1103 ; Nodaら、FASEB J. 2008, 22 (8), 2928 - 2935]。この抗炎症性の保護は、1つの特定の疾患または疾患モデルに限定されるよりも、非依存性の原因となるメカニズムにより、全ての幅広い範囲の炎症モデルにわたって提供されるものと思われる。SSAOが、炎症応答の調節に関する重要な節点であり得ることを、これは示唆するであろう。このため、SSAO阻害剤は、幅広い範囲のヒトの疾患において、おそらく有効な抗炎症薬であろう。

10

20

30

40

50

【0009】

SSAO (VAP-1) は、胃癌において上方制御され、ヒトのメラノーマ、肝細胞ガンおよび頭頸部腫瘍の腫瘍血管系において特定されてきた (Yoong KF, McNab G, Hubscher SG, Adams DH. (1998), J Immunol 160, 3978-88; Irjala H, Salmi M, Alanen K, Greenman R, Jalkanen S (2001), Immunol. 166, 6937-6943; Forster-Horvath C, Dome B, Pakus S, ら (2004), Melanoma Res. 14, 135-40)。酵素的に不活性な VAP-1 を有するマウスが、よりゆっくりメラノーマを増殖させること、ならびに、腫瘍血管の数および直径を低下させることが、1つの報告により示された (Marttila-Ichihara F, Castermans K, Auvinen K, Oude Egbrink MG, Jalkanen S, Griffioen AW, Salmi M. (2010), J Immunol. 184, 3164-3173)。これらの腫瘍の低下した増殖は、骨髓系サプレッサー細胞の浸潤の (60~70%での) 低下も反映した。励ますように、VAP-1 の機能不全は、正常な組織において、血管またはリンパの形成に効果を有さなかった。

10

【0010】

種々の構造分類の小分子が、以前から、SSAO 阻害剤として、例えば、国際公開第 02/38153 号パンフレット (テトラヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン誘導体)、国際公開第 03/006003 号パンフレット (2-インダニルヒドラジン誘導体)、国際公開第 2005/014530 号パンフレット (アリルヒドラジンおよびヒドロキシルアミン (アミノオキシ) 化合物) および国際公開第 2007/120528 号パンフレット (アリルアミノ化合物) に開示されてきた。更なる SSAO 阻害剤が、PCT/EP 2009/062011 および PCT/EP 2009/062018 に開示されている。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らの同時係属の国際特許出願 No. : PCT/EP 2011/053818 号は、式 (I) またはその薬学的に許容され得る塩もしくは N-オキシドの SSAO 阻害剤に関する。

30

【0012】

【化1】



(I)

40

【0013】

式中、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、シアノ- C_{1-4} -アルキル、アミノ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルアミノ- C_{1-4} -アルキル、ジ(C_{1-4} -アルキル)アミノ- C_{1-4} -アルキル、 $-NR^4A R^4B$ 、 $-NR^6C(O)OR^5$ 、 $-NR^6C(O)R^5$ 、 $-NR^6C(O)NR^4A R^4B$ 、 $-C(O)NR^4A R^4B$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ および $-NR^6S(O)_2R^5$ から選択される 1 つ以上の置換基で、所望により置換されていてもよい、フェニルまたは 6 員のヘテロアリールであり；

50

A は、結合であり；

R^2 は、 $-B-Q-[R^3]_n$ または $-B-R^3$ であり；

$n = 1、2、3$ または 4 であり、

B は、結合、O、 NR^4 、 $-C(O)-$ または C_{1-3} -アルキレンであり；

Q は、飽和もしくは部分的に不飽和の単環式の $3 \sim 7$ 員の複素環または C_{3-7} -シクロアルキル環であり；

【0014】

R^2 が、 $-B-Q-[R^3]_n$ である場合、 R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、オキソ、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、シアノ- C_{1-4} -アルキル、アミノ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルアミノ- C_{1-4} -アルキル、ジ(C_{1-4} -アルキル)アミノ- C_{1-4} -アルキル、 $-NR^4AR^4B$ 、 $-NR^6C(O)OR^5$ 、 $-NR^6C(O)R^5$ 、 $-NR^6C(O)NR^4AR^4B$ 、 $-C(O)NR^4AR^4B$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^6S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、フェニル- C_{1-4} -アルキルおよびヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルから選択され、フェニルまたはヘテロアリール残基のいずれかは、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、シアノ- C_{1-4} -アルキル、アミノ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルアミノ- C_{1-4} -アルキル、ジ(C_{1-4} -アルキル)アミノ- C_{1-4} -アルキル、 $-NR^4AR^4B$ 、 $-NR^6C(O)OR^5$ 、 $-NR^6C(O)R^5$ 、 $-NR^6C(O)NR^4AR^4B$ 、 $-C(O)NR^4AR^4B$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ および $-NR^6S(O)_2R^5$ から選択される 1 つ以上の置換基で、所望により置換されていてもよく；

【0015】

R^2 が、 $-B-R^3$ である場合、 R^3 は、アミノ、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、シアノ- C_{1-4} -アルキル、アミノ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルアミノ- C_{1-4} -アルキル、ジ(C_{1-4} -アルキル)アミノ- C_{1-4} -アルキル、 $-NR^4AR^4B$ 、 $-NR^6C(O)OR^5$ 、 $-NR^6C(O)R^5$ 、 $-NR^6C(O)NR^4AR^4B$ 、 $-C(O)NR^4AR^4B$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-NR^6S(O)_2R^5$ 、フェニル- C_{1-4} -アルキルおよびヘテロアリール- C_{1-4} -アルキルから選択され、フェニルまたはヘテロアリール残基のいずれかは、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、シアノ- C_{1-4} -アルキル、アミノ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルアミノ- C_{1-4} -アルキル、ジ(C_{1-4} -アルキル)アミノ- C_{1-4} -アルキル、 $-NR^4AR^4B$ 、 $-NR^6C(O)OR^5$ 、 $-NR^6C(O)R^5$ 、 $-NR^6C(O)NR^4AR^4B$ 、 $-C(O)NR^4AR^4B$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^6S(O)_2R^5$ から選択される 1 つ以上の置換基で、所望により置換されていてもよく、 R^2 が、 $-B-R^3$ であり、B が、結合であり、および、 R^3 が、 $-C(O)R^5$ である条件で、その場合、 R^5 は、窒素ではなく；

【0016】

R^4A 、 R^4B および R^5 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4} -アルキル、シアノ- C_{1-4} -アルキル、アミノ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルアミノ- C_{1-4} -アルキル、ジ(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-4} -アルキルまたは C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-4} -アルキルから選択され；または、前記窒素に付着されている R^4A および R^4B が共に、環状アミノ基、例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、N-置換ピペラジニル、モルホリニルまたはホモピペリジニルの基を形成し；

【0017】

R^4A は、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、ハロ- C_{1-4}

10

20

30

40

50

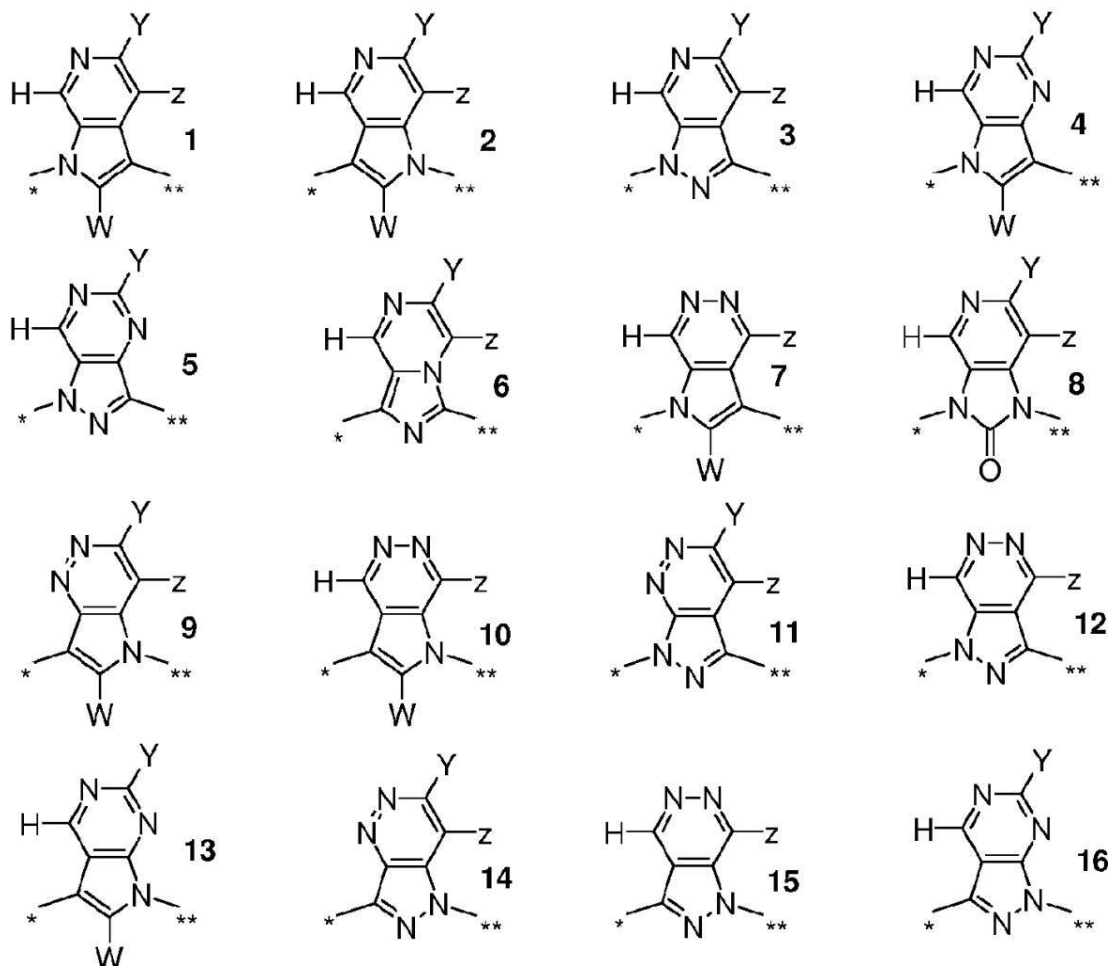
- アルキル、シアノ - C_{1-4} - アルキル、アミノ - C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ - C_{1-4} - アルキル、ジ(C_{1-4} - アルキル)アミノ - C_{1-4} - アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキルから選択され；または、前記窒素に付着されている R^{4A1} および R^{4B} が共に、環状アミノ基、例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、N - 置換ピペラジニル、モルホリニルまたはホモピペリジニルの基を形成し；

R^6 は、水素または C_{1-4} - アルキルであり；および、

X は、式 (1 - 16) のラジカルから選択され、* 印のある結合は、 R^{1A} - に付着され、および、** 印のある結合は、- R^2 に付着され；

【 0018 】

【 化 2 】



【 0019 】

式中、Y は、水素、ヒドロキシル、アミノ、- NHR^6 、- OCH_3 から選択され；

Z は、水素、フッ素、ヒドロキシル、 C_{1-4} - アルコキシ、ハロ - C_{1-4} - アルキル、 $CONH_2$ 、シアノ、 SO_2NH_2 、アミノ、- NHR^6 から選択され；

W は、H、 C_{1-4} - アルキル、ハロ - C_{1-4} - アルキルから選択される。

【 0020 】

本発明は、PCT / EP 2011 / 053818 の一般的な開示内にあるが、具体的にはそこに例示されていない特定の化合物の群に関する。本発明の化合物は、本明細書に開示の有用性を有する。

【 0021 】

本発明に基づいて、

2 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } エタン - 1 - アミン；

3 - アミノプロピル 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - c

10

20

30

40

50

-] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;
 1 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 4 - (ジメチルアミノ) ブタン - 1 - オン ;
 5 - アミノ - 1 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } ペンタン - 1 - オン ;
 N - (2 - アミノエチル) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;
 N - (3 - アミノプロピル) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;
 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;
 1 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } カルボニル) ピペラジン ;
 4 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } カルボニル) モルホリン ;
 1 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } カルボニル) - 1 , 4 - ジアゼパン ;
 エチル 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート ;
 エチル 1 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート ;
 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
 N - (2 - アミノエチル) - 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;
 4 - ({ 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } カルボニル) モルホリン ;
 1 - ({ 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } カルボニル) ピペラジン ;
 { 4 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - イル } メタノール ;
 { 4 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 2 - イル } メタノール ;
 [(3 R) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - イル] メタノール ;
 メチル 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - カルボキシレート ;
 N - (2 - アミノエチル) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - イル } エタン - 1 - オール ;
 メチル 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 2 - カルボキシレート ;
 N - (2 - アミノエチル) - 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 2 - カルボキサミド ;
 1 - ({ 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 2 - イル } カルボニル) ピペラジン ;
 4 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン ;
 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3

- c] ピリジン - 4 - オール ;

N - ブチル - 1 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - アミン ;

1 - [4 - (フルオロメチル) フェニル] - 3 - (オキサン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン ;

3 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ピリジン ;

からなる群から選択される化合物、および、それらの薬学的に許容され得る塩が提供される。

【発明を実施するための形態】

10

【 0 0 2 2 】

本発明の化合物は、水和物および溶媒和物の形態で調製されてもよいことが予測される。「本発明の対象である化合物」または「本発明の化合物」もしくは「本化合物」等に対する、本明細書における特許請求の範囲を含む、本明細書におけるいずれかの言及は、このような化合物の塩、水和物および溶媒和物への言及を含む。本明細書では、「溶媒和物」の用語は、本発明の化合物と化学量論量の 1 つ以上の薬学的に許容され得る溶媒分子、例えば、エタノールとを含む分子錯体を説明するのに使用される。「水和物」の用語は、前記溶媒が水の場合に使用される。

【 0 0 2 3 】

本発明の個々の化合物は、非晶質型および / または複数の多形型で存在してもよく、種々の晶相で取得されてもよい。「本発明の対象である化合物」または「本発明の化合物」もしくは「本化合物」等に対する、本明細書における特許請求の範囲を含む、本明細書におけるいずれかの言及は、非晶質型または多形型に関わりのない化合物への言及を含む。

20

【 0 0 2 4 】

定義

下記の定義は、特に断らない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲全体を通して適用される。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する時、「本発明の化合物」の用語は、上記列記した 30 個の化合物を意味し、それらの薬学的に許容され得る塩、水和物および溶媒和物を含む。

30

「薬学的に許容され得る」は、一般的に安全で、非毒性で、生物学的にまたは他に望ましくない薬学的組成物を調製するのに有用であることを意味し、獣医的用途およびヒトの製薬学的用途に有用であることを含む。

本明細書で使用する時、「治療」は、指定されている障害もしくは症状の予防または、確立された時点での、前記障害の改善もしくは除去を含む。

「有効量」は、治療された対象における、治療の効果を与える化合物の量を意味する。前記治療的效果は、客観的（すなわち、一部の試験またはマーカーにより測定可能）でもよいし、または、主観的（すなわち、対象が効果の兆候を示す、もしくは、感じる）でもよい。

「プロドラッグ」は、生理的条件下において、もしくは、加溶媒分解により、本発明の生物学的に活性な化合物に変換される場合がある化合物を意味する。プロドラッグは、それを必要とする対象に投与された時点では、不活性でもよいが、in vivo において、本発明の活性な化合物に変換される。プロドラッグは、典型的には、in vivo において、例えば、血中での加水分解により素早く変換されて、本発明の元の化合物を産生する。前記プロドラッグの化合物は、通常、哺乳類の器官における、溶解性、組織適合性または遅延放出の利点を提供する（Silverman, R. B., The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2nd Ed., Elsevier Academic Press (2004), pp. 498 - 549 を参照のこと）。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の元の化合物に対する所定の操作または in vivo のいずれかにおいて、修飾が開裂さ

40

50

れるこのような方法で、本発明の化合物に存在する官能基、例えば、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプトの基を修飾することにより、調製されてもよい。プロドラッグとしては、例えば、制限されず、ヒドロキシ官能基の酢酸塩、ギ酸塩およびコハク酸塩の誘導体またはアミノ官能基のフェニルカルバミン酸塩の誘導体があげられる。

【0026】

本明細書および添付の特許請求の範囲全体を通して、所定の化学式または名称は、その全ての塩、水和物、溶媒和物、N - オキシドおよびプロドラッグの形態も包含する。さらに、所定の化学式または名称は、その全ての互変異体および立体異性体を包含する。互変異体は、エノール型およびケト型を含む。立体異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。エナンチオマーは、その純粋型で存在し得るか、または、2つのエナンチオマーのラセミ（等量）もしくは不均衡な混合物として存在し得る。ジアステレオマーは、その純粋型で存在し得るか、または、ジアステレオマーの混合物として存在し得る。ジアステレオマーは、幾何異性体も含み、前記幾何異性体は、その純粋なシス型もしくはトランス型において存在し得るか、または、それらの混合物として存在し得る。

【0027】

本発明の化合物は、このようなまたは適切な薬学的に許容され得るその塩（酸または塩基の付加塩）として使用されてもよい。以下に言及される薬学的に許容され得る付加塩は、前記化合物が形成し得る、治療的に活性で、非毒性の酸および塩基の付加塩型を含むことを意味する。塩基性の特性を有する化合物は、前記塩基型を適切な酸と処理することにより、その薬学的に許容され得る酸付加塩に変換され得る。典型的な酸としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、リン酸；および、有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、グリコール酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、p - アミノサリチル酸、パモン酸、安息香酸、アスコルビン酸等があげられる。典型的な塩基付加塩型は、薬学的に許容され得るアミン、例えば、アンモニア、アルキルアミン、ベンザチンならびにアミノ酸、例えば、アルギニンおよびリジンとナトリウム、カリウム、カルシウムとの塩である。本明細書で使用する時、付加塩の用語は、前記化合物およびその塩が形成可能な溶媒和物、例えば、水和物、アルコール等も含む。

【0028】

一態様では、本発明は、治療に使用するための本発明の化合物に関する。上記規定の化合物は、SSAO活性の阻害剤として有用である。例えば、前記化合物は、SSAO活性の阻害が有益である、症状および疾患の治療または予防に有用である。より具体的には、前記化合物は、炎症、炎症性疾患、免疫もしくは自己免疫疾患の治療もしくは予防、または、腫瘍増殖の阻害に有用である。

【0029】

具体的には、本発明の化合物は、関節炎（例えば、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変形性関節症および乾癬性関節炎）、滑膜炎、血管炎、腸管の炎症に関連する症状（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患および過敏性腸症候群）、アテローム性動脈硬化、多発性硬化症、アルツハイマー病、血管性認知症、肺の炎症性疾患（例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患および急性呼吸困難症候群）、線維症（例えば、特発性肺線維症、心筋線維症および全身性硬化症（強皮症））、皮膚の炎症性疾患（例えば、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎および乾癬）、全身性炎症反応症候群、敗血症、肝臓の炎症性および/もしくは自己免疫症状（例えば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝臓疾患、硬化性胆管炎および自己免疫性胆管炎）、糖尿病（I型もしくはII型）ならびに/またはそれらの合併症、慢性心不全、うっ血性心不全、虚血性疾患（例えば、脳卒中および虚血再かん流傷害）および心筋梗塞ならびに/またはそれらの合併症の治療または予防に有用であると考えられる。

【0030】

本発明の化合物は、血管炎、例えば、制限されず、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、結節

10

20

30

40

50

性多発動脈炎、川崎病、ヴェーゲナー肉芽腫、チャーグ - ストラウス症候群、顕微鏡的多発性血管炎、ヘノッホ - シェーンライン症候群、紫斑病、クリオグロブリン血症、皮膚白血球破砕性血管炎および中枢神経系の原発性血管炎の治療または予防に特に有用であると考えられる。

【 0 0 3 1 】

本発明の化合物は、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患またはアトピー性皮膚炎の治療に特に有用であると考えられる。

【 0 0 3 2 】

上記導入で引用された証拠を考慮して、VAP - 1 は、複数のガン、例えば、胃ガン、メラノーマ、肝細胞ガンならびに頭頸部腫瘍において上方制御され、酵素的に不活性なVAP - 1 を有するマウスが、よりゆっくりメラノーマを増殖させ、ならびに、VAP - 1 と血管新生との関連を考慮して、本発明の化合物が抗血管新生であるため、腫瘍増殖の阻害によるガンの治療に有用性を有することが期待される。

10

【 0 0 3 3 】

したがって、本発明は、上記症状および疾患の治療または予防における使用のための本発明の化合物を含む。本発明は、上記症状および疾患の治療または予防をするための医薬の製造における前記化合物の使用も含む。さらに、本発明は、このような症状および疾患の治療または予防をするための方法であって、このような治療を使用とする哺乳類、例えばヒトに、有効量の上記規定の化合物を投与することを含む方法を含む。

【 0 0 3 4 】

20

本明細書で詳細に説明される方法は、対象が具体的に記載の治療を必要とすることを特定されるものを含む。このような治療を必要とする対象を特定することは、対象または医療関係者の判断であり得る。前記判断は、主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、試験または診断の方法により測定可能）であり得る。

【 0 0 3 5 】

他の態様では、本明細書における方法は、さらに、治療の投与に対する対象の応答をモニターすることを含むものを含む。このようなモニタリングは、対象の組織、体液、精液、細胞、タンパク質、化学的マーカー、遺伝子材料等を、治療計画のマーカーまたは指標として、定期的なサンプリングを含んでもよい。他の方法では、前記対象は、このような治療のための適切性の関連するマーカーまたは指標に関する評価によるこのような治療を必要とするとして、予めスクリーニングされるか、または、特定される。

30

【 0 0 3 6 】

一実施形態では、本発明は、治療の進行をモニターする方法を提供する。前記方法は、診断マーカー（マーカー）のレベル（例えば、本明細書の化合物により調節される、本明細書で詳細に説明した任意の標的または細胞種）または、本明細書で詳細に説明した傷害または兆候を患うかもしくは感受性対象における診断測定（例えば、スクリーニング、アッセイ）を決定する工程を含む。前記対象は、その傷害または兆候を治療するのに十分な治療量の本明細書の化合物を投与されている。前記方法において決定されたマーカーのレベルは、対象の疾患状態を確立するために、健康な正常なコントロールまたは他の苦しむ患者のいずれかにおける既知のマーカーレベルと比較され得る。好ましい実施形態では、第1のレベルの測定より後の時点での前記対象における第2のマーカーレベルが決定され、および前記2つのレベルが、一連の疾患または治療の効果をモニターするのに比較される。特定の好ましい実施形態では、前記対象におけるマーカーの前治療レベルは、この発明に基づいて、治療を開始する前に決定される。ついで、このマーカーの前治療レベルが、治療効果を決定するために、前記対象における治療開始後のマーカーレベルと比較され得る。

40

【 0 0 3 7 】

特定の方法の実施形態では、対象におけるマーカーレベルまたはマーカー活性は、少なくとも1回決定される。例えば、同じ患者、別の患者もしくは正常な対象から先にもしくは連続して取得される別のマーカーレベルの測定に対するマーカーレベルの比較は、本発

50

明に基づく治療が、所望の効果を有するかどうかを決定するのに有用でもよい。これにより、適切なレベルの用量に調節され得る。マーカーレベルの決定は、当分野において公知であるか、または、本明細書に記載の、任意の適切なサンプリング/発現アッセイ法を使用して行われてもよい。好ましくは、まず、組織または体液試料が、対象から取り出される。適切な試料としては、例えば、血液、尿、組織、口もしくは頬の細胞および毛根を含む毛髪試料があげられる。他の適切な試料は、当業者に公知であろう。前記試料におけるタンパク質レベルおよび/またはmRNAレベル(例えば、マーカーレベル)の決定は、当分野において公知の任意の適切な技術、例えば、制限されず、酵素免疫アッセイ、ELISA、放射性ラベル/アッセイ技術、プロットイング/化学発光法、リアル-タイムPCR等を使用して行われ得る。

10

【0038】

組成物

本発明の現在好ましい実施形態は、本発明の化合物を、1つ以上の薬学的に許容され得るキャリアおよび/または賦形剤と共に含む、薬学的組成物である。

【0039】

臨床用途に関して、本発明の化合物は、種々の投与モードの医薬製剤に製剤化される。本発明の化合物が、生理学的に許容され得るキャリア、賦形剤または希釈剤と共に投与されてもよいことが理解されるであろう。本発明の薬学的組成物は、任意の適切な経路、好ましくは、経口、直腸、経鼻、局所(例えば、バッカルおよび舌下)、舌下、経皮、髄腔内、経粘膜または非経口(例えば、皮下、筋肉内、静脈内および皮内)の投与により投与されてもよい。

20

【0040】

他の製剤は、例えば、錠剤および徐放性カプセル剤における剤形単位、ならびにリボソームで都合よく存在してもよく、薬学の分野において周知の任意の方法により調製されてもよい。医薬製剤は、通常、活性物質またはその薬学的に許容され得る塩を、従来から薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤または賦形剤と混合することにより調製される。賦形剤は、例えば、水、ゼラチン、アラビアゴム、ラクトース、微結晶セルロース、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイド状の二酸化ケイ素等である。このような製剤は、他の薬学的に活性な薬剤ならびに、従来からの添加剤、例えば、安定剤、湿潤剤、乳化剤、香味剤、緩衝剤等を含有してもよい。通常、活性な化合物の量は、前記調製物の0.1~95重量%、好ましくは、非経口用途に関する調製物の0.2~20重量%、およびより好ましくは、経口投与に関する調製物の1~50重量%である。

30

【0041】

前記製剤は、さらに、公知の方法、例えば、顆粒化、圧縮、マイクロカプセル化、スプレーコーティング等により調製され得る。前記製剤は、錠剤、カプセル剤、顆粒、粉末、シロップ、懸濁液、坐剤または注射の剤形に、従来の方法により調製されてもよい。液体状の製剤は、前記活性物質を、水または他の適切な媒体に溶解または懸濁させることにより調製されてもよい。錠剤または顆粒は、従来の方法でコートされてもよい。治療的に有効な血漿濃度を長期間維持するために、本発明の化合物は、徐放性製剤に包含されてもよい。

40

【0042】

具体的な化合物の用量レベルおよび投与頻度は、各種の要因、例えば、使用される前記具体的な化合物の効能、その化合物の代謝安定性および作用期間、患者の年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与のモードおよびタイミング、排出速度、薬剤の組み合わせ、治療される症状の重症度ならびに治療を受ける患者に応じて変動されるであろう。1日の用量は、例えば、体重1キログラムあたりに約0.001mgから約100mgの範囲で1回、または、例えば、約0.01mgから約25mgの用量で複数回、それぞれ投与されてもよい。通常、このような用量は、経口的に提供されるが、非経口投与が選択されてもよい。

50

【 0 0 4 3 】

本発明の化合物の調製

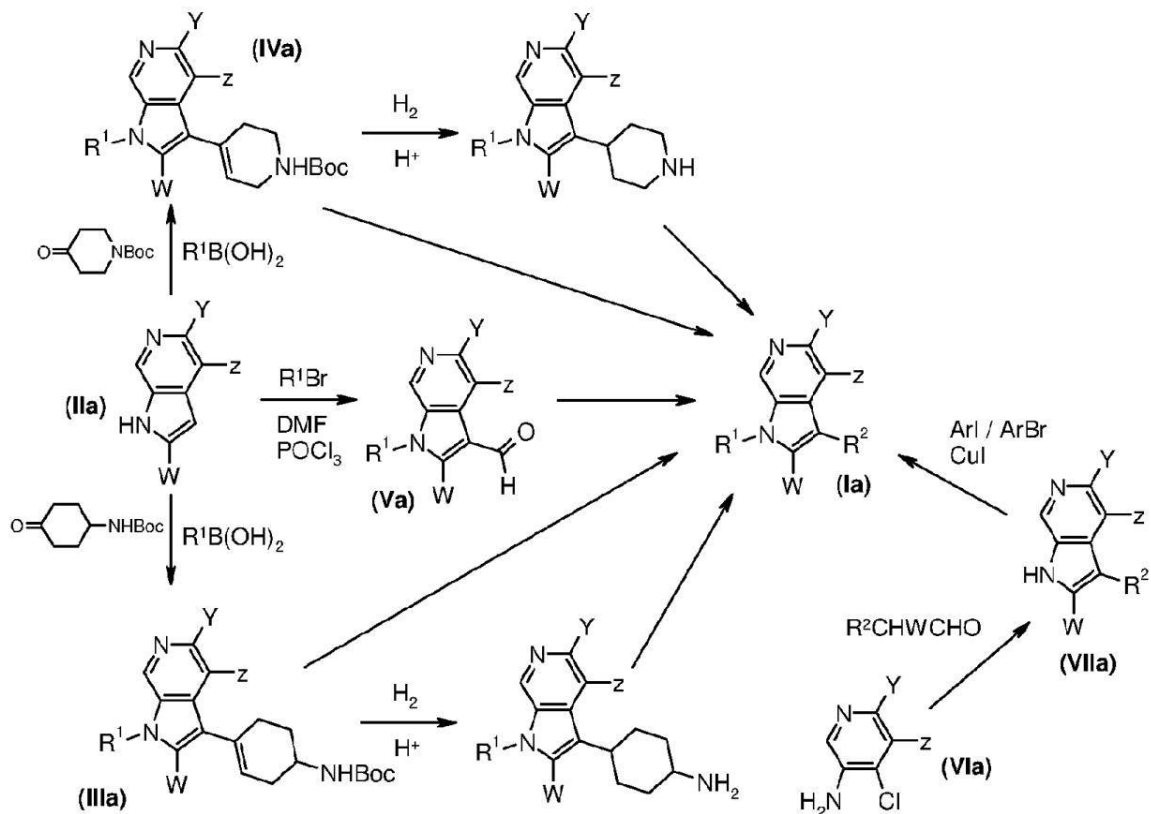
本発明の化合物は、従来の方法により、または、従来の方法と類似して調製されてもよい。本発明の実施例に基づく中間体および化合物の調製は、具体的には、下記のスキームにより明らかにされてもよい。本明細書において、スキーム中の化学構造における変数の定義は、本明細書に表された式中に対応する部位のものに相当する。

【 0 0 4 4 】

スキーム 1 . 式 (I a) の化合物の調製に関する全体的な合成経路

【 0 0 4 5 】

【 化 3 】



【 0 0 4 6 】

式中、W、Y、Z、R¹ および R² は、式 (I) における規定の通りである；

一般式 (I a) の化合物を、1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (I I a) から、R² に官能基を導入するためのケトンとの反応、それに続く (例えば、S u z u k i 反応による) R¹ の導入をして、式 (I I I a / I V a) の化合物を得ること、または、R¹ の最初の導入、それに続く、修飾され得る R² に官能基を導入して、(V a) のように、別の R² を得ることのいずれかにより、容易に調製し得る。式 (I I I a)、(I V a) および (V a) の化合物は、標準的な合成法により、一般式 (I a) の化合物に容易に変換され得る。または、4 - クロロ - 3 - アミノピリジン (V I a) が、適切なアルデヒドと環化されて、一般式 (V I I a) の化合物を得ることができ、続けて (例えば、アリール化反応により) R¹ を導入する。後者の取り組みは、例えば、X u ら、S y n t h e s i s , 2 4 , 3 9 8 1 - 3 9 8 7 , 2 0 0 8 において、当業者に公知である。

【 0 0 4 7 】

スキーム 2 . 式 (I c) の化合物の調製に関する全体的な合成経路

【 0 0 4 8 】

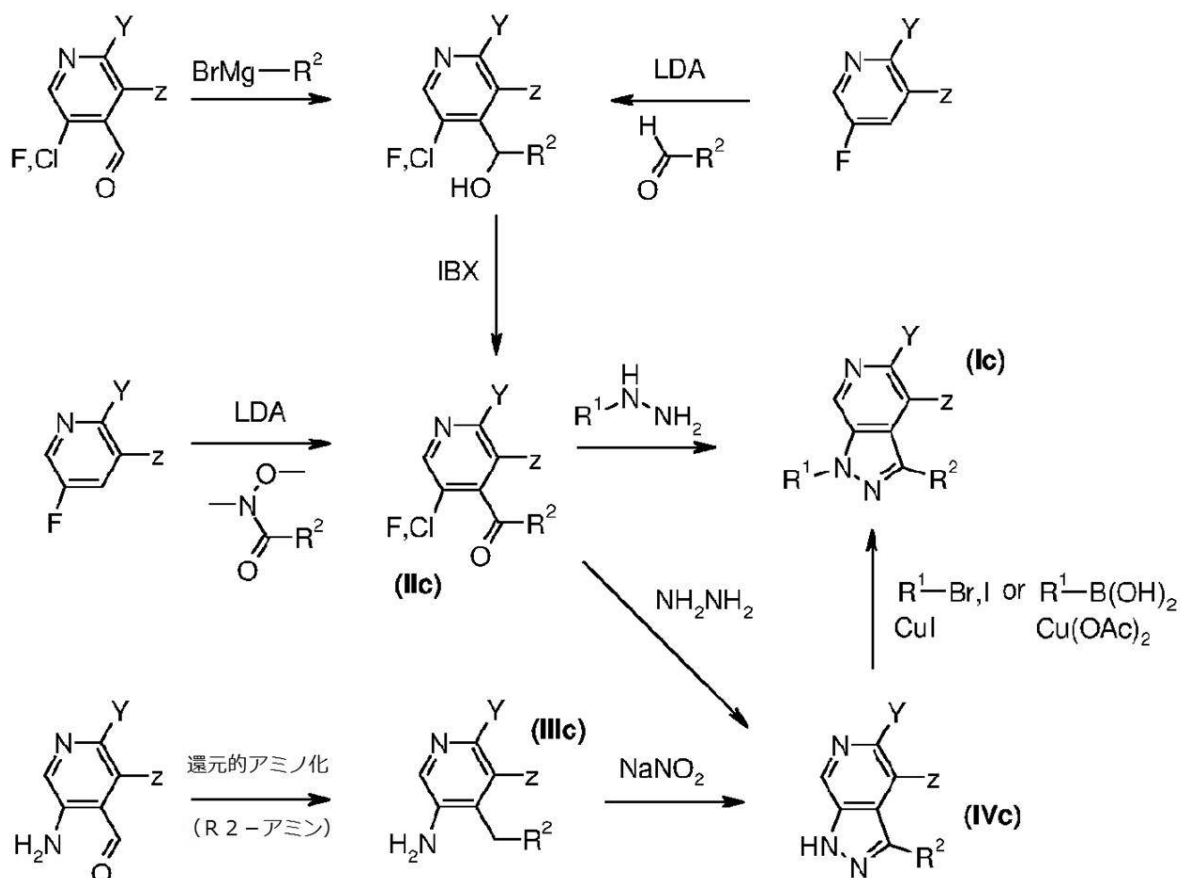
10

20

30

40

【化 4】



10

20

【0049】

式中、Y、Z、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)における規定の通りである；

一般式(Ic)の化合物を、科学文献において公知の標準的な方法に基づいて、例えば、一般式(IIc)の3-ハロ-4-[(ピリジン-4-イル)カルボニル化合物とヒドラジンとの環化により、または、一般式(IIIc)の化合物の環化により、容易に調製して、一般式(IVc)の化合物を得ることができ、(例えば、アリール化反応により) R^1 を後に導入する。このような方法は、例えば、Vermaら、Tet. Lett., 50, 383, 2009およびZhuら、BioOrg. Med. Chem. Lett., 15, 2441-2452, 2007において、当業者に公知である。

30

【0050】

式(I)の化合物を、所望により、1つ以上の合成工程において、別の式(I)の化合物に、変換することができてよい。

下記の略記は、

Ac	アセチル
Ac_2O	無水酢酸
AcOH	酢酸
aq	水性
Ar	アリール
Boc	tert-ブトキシカルボニル
nBuLi	n-ブチルリチウム
calcd	計算値
cat	触媒
CDI	カルボニルジイミダゾール
conc	濃縮

40

50

d	日	
D C E	ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D I B A L H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
E D C	1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸	
E S +	エレクトロスプレーイオン化	10
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
h	時間	
H B T U	O - ベンゾトリアゾール - N , N , N ' , N ' - テトラメチル -	
ウロニウム - ヘキサフルオロ	オロ - ホスフェート	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H R M S	高解像度質量分析法	
I B X	2 - ヨードキシ安息香酸	
I n t	中間体	20
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析法	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
M	モル濃度	
M e	メチル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
m i n	分	
M S	質量分析法	
N a B H (O A c) ₃	トリアセトキシボロハイドリドナトリウム	
N B S	N - ブロモスクシンイミド	30
N I S	N - ヨードスクシンイミド	
N M P	N - メチルピロリドン	
P h	フェニル	
P h M e	トルエン	
R f	保持時間	
R T	室温	
s a t	飽和	
S C X	強カチオン交換	
S M	開始材料	
T F A	トリフルオロ酢酸	40
T H F	テトラヒドロフラン	

に使用されている。

【 0 0 5 1 】

(実施例)

実施例および中間体の化合物

実験手法

特に断らない限り、反応を、室温で行った。マイクロ波反応を、アルミニウムキャップおよびセブタを備えるプロセスバイアルを使用して、B i o t a g eマイクロ波反応装置により行った。水素化を、T h a l e s H - C u b eを使用して行った。調製用フラッシュクロマトグラフィーを、M e r c kシリカゲル 6 0 (2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) にお

いて、または、Strata SI-1シリカgigatubeを備えるFlash Master Personalシステムを使用して、または、RediSepシリカカラムを備えるCombiFlash Companionシステムを使用して行った。逆相カラムクロマトグラフィーを、Merck LiChroprep（登録商標）RP-18（40-63 μ m）カラムを備えるGilsonシステム（Gilson 321ポンプおよびGilson FC204フラクションコレクター）において行った。逆相HPLCを、Phenomenex Synergi Hydro RP 150 \times 10mmまたはYMC ODS-A 100/150 \times 20mmのカラムを備える、UV検出器を有するGilsonシステムにおいて行った。最も純粋な画分を収集、濃縮し、真空下において乾燥させた。典型的には、純度分析前に、化合物を、40の真空オープンで乾燥させた。Phenomenex Synergi、RP-Hydroカラム（150 \times 4.6mm、4 μ m、1分あたり1.5mL、30、水（+0.1% TFA）における、7分にわたる、5~100% MeCN（+0.085% TFA）の勾配、200~300nm）を有する、Agilent 1100 HPLCシステムに連結された、Agilent 1100 HPLCシステム/Waters ZQ質量分析計を使用して、HPLC/LCMSにより化合物分析を行った。Advio TriVersa NanoMateエレクトロスプレーイオン源を備えるThermo Scientific LTQ Orbitrap XLを使用して、精密質量（HRMS）を測定した（分析中、校正を3つの質量により確認した。スペクトルを、ポジティブエレクトロスプレーモードにおいて取得した。前記取得した質量範囲を、 m/z 100~2000とした。試料を、DMSOに溶解して、10mMの溶液とし、ついで、分析前に、MeOHもしくはMeOHにおける10mM~0.1M NH_4OAc 溶液に、さらに希釈した）。報告された値は、プロトン化された分子イオン $[\text{MH}]^+$ に相当する。調製された化合物を、ACD Name 6.0、7.0または10.0を使用して命名した。

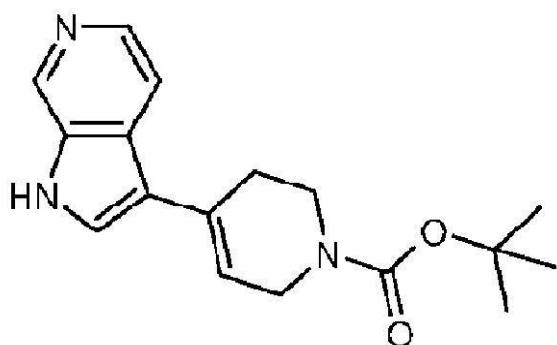
【0052】

中間体1

tert-ブチル 4- {1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル} -1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート

【0053】

【化5】



【0054】

6-アザインドール（4.48g、37.9mmol）を、MeOH（70mL）に溶解し、KOH（4.68g、83.4mmol）およびtert-ブチル 4-オキシペリジン-1-カルボキシレート（8.31g、41.7mmol）を添加した。前記反応混合物を、70で18時間加熱した。水（250mL）とDCM（250mL）との間で、残渣を分離し、水相を、DCM（2 \times 250mL）で抽出した。組み合わせた有機画分を乾燥させ（ MgSO_4 ）、真空において濃縮して、黄色の泡状物質として、表題の化合物を得た（11.3g、99%）。LCMS（ES+）：300.1 $[\text{MH}]^+$ 。

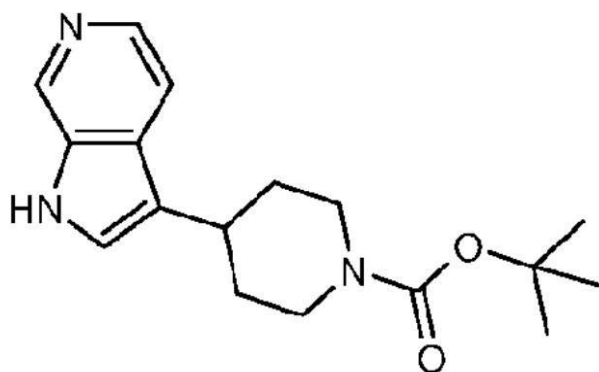
【0055】

中間体2

tert - ブチル 4 - { 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 0 5 6 】

【 化 6 】



10

【 0 0 5 7 】

中間体 1 (11.3 g、37.7 mmol) を、EtOH (200 mL) に溶解し、H-cube において、10% Pd/C により、90 および 90 bar で水素化した。前記反応混合物を真空において濃縮して、黄色の固形物として、表題の化合物を得た (11.1 g、97%)。LCMS (ES+) : 302.1 [MH]⁺。

20

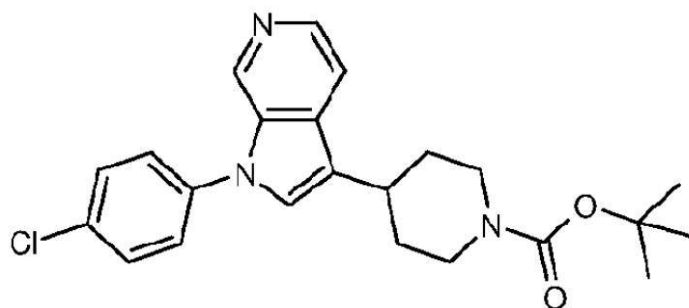
【 0 0 5 8 】

中間体 3

tert - ブチル 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 0 5 9 】

【 化 7 】



30

【 0 0 6 0 】

中間体 2 (11.1 g、36.7 mmol) を、DMF (60 mL) に溶解し、1-クロロ-4-ヨード-ベンゼン (10.5 g、44.0 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (789 μL、7.33 mmol)、K₃PO₄ (16.3 g、77.0 mmol) および CuI (698 mg、3.67 mmol) を、窒素下において添加した。前記反応混合物を、マイクロ波において、160 で 20 分間加熱し、真空において濃縮した。水 (250 mL) と DCM (250 mL) との間で、残渣を分離し、水相を、DCM (2 × 250 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を乾燥させ (MgSO₄)、真空において濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固形物として、表題の化合物を得た (6.86 g、45%)。LCMS (ES+) : 411.9 [MH]⁺、HPLC : R_f 5.91 分、純度 76%。

40

【 0 0 6 1 】

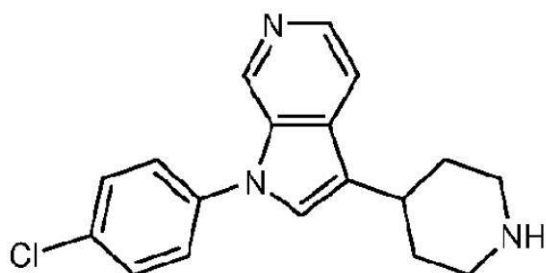
中間体 4

4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン

50

【 0 0 6 2 】

【 化 8 】



10

【 0 0 6 3 】

中間体 3 (6 . 8 6 g 、 1 6 . 6 m m o l) を、 D C M (2 0 0 m L) および T F A (5 0 m L) に溶解し、 2 時間攪拌した。前記溶媒を、真空において除去した。残渣を、 1 M Na_2CO_3 水溶液 (2 0 0 m L) に溶解し、 D C M (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を乾燥させ (MgSO_4) 、真空において濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、赤色のゴムとして、表題の化合物を得た (3 . 1 8 g 、 6 1 %) 。 L C M S (E S +) : 3 1 2 . 1 [M H] ⁺ 。 H P L C : R f 3 . 6 1 分、純度 9 6 % 。

【 0 0 6 4 】

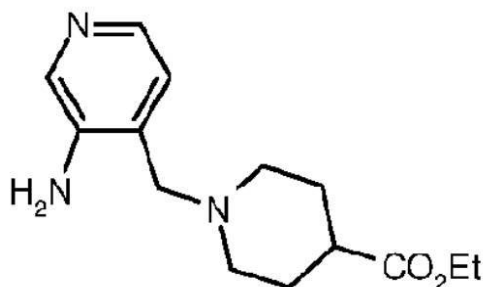
中間体 5

20

エチル 1 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート

【 0 0 6 5 】

【 化 9 】



30

【 0 0 6 6 】

3 - アミノ - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (5 . 0 0 g 、 4 0 . 9 m m o l) を、 D C M (6 0 m L) に溶解し、エチル 4 - ピペリジンカルボキシレート (7 . 5 7 m L 、 4 9 . 1 m m o l) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1 0 . 4 g 、 4 9 . 1 m m o l) を添加した。前記反応混合物を、マイクロ波反応装置において、 6 0 ° で 5 分間加熱した。前記反応混合物を、 D C M (1 0 0 m L) で希釈し、飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 0 m L) で反応を停止させた。有機画分を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (3 0 m L) で洗浄した。組み合わせた水性画分を、 D C M (2 × 5 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機画分を、乾燥させ (MgSO_4) 、真空において濃縮して、黄色のゴムとして、粗製の表題の化合物を得た (1 1 . 3 g) 。 L C M S (E S +) : 2 6 4 . 1 [M H] ⁺ 。

40

【 0 0 6 7 】

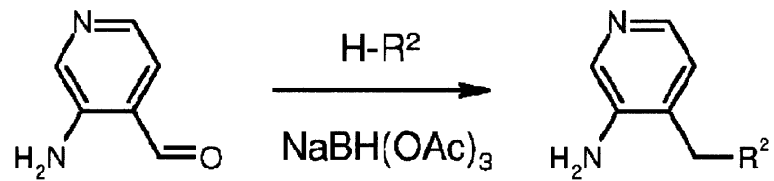
中間体 6 から 1 2

中間体 6 ~ 1 2 を、 3 - アミノ - ピリジン - 4 - カルバルデヒドと、適切なアミンとの還元的アミノ化により、中間体 5 と同様にして調製した。以下の表 1 を参照のこと。

【 0 0 6 8 】

【表 1】

表 1 : 3-アミノピリジン-4-カルバルデヒドの還元的アミノ化

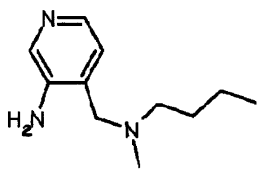
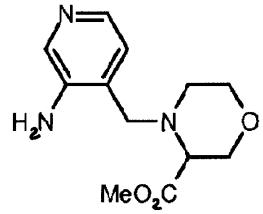
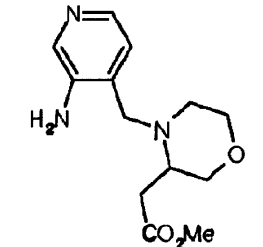
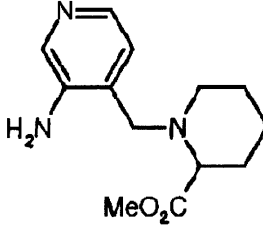


中間体	化学構造	粗製物 収率	LCMS (E S ⁺)	中間体の名称
6		2.88 g 48%	266.1 [MH] ⁺	{4-[(3-アミノピリジン-4-イル)メチル]モルホリン-3-イル}メチルアセテート
7		666 mg 14%	224.0 [MH] ⁺	[(3R)-4-[(3-アミノピリジン-4-イル)メチル]モルホリン-3-イル]メタノール
8		5.77 g 44%	266.1 [MH] ⁺	{4-[(3-アミノピリジン-4-イル)メチル]モルホリン-2-イル}メチルアセテート

【0069】

【表 2】

表 1 (続き)

中間体	化学構造	粗製物 収率	LCMS (E S ⁺)	中間体の名称
9		6.73 mg 85%	194.1 [MH] ⁺	4-{[4-(3-アミノピリジン-4-イル)ブチル]メチル}ピリジン-3-アミン
10		2.43 g 99%	252.1 [MH] ⁺	メチル 4-[(3-アミノピリジン-4-イル)メチル]モルホリン-3-カルボキシレート
11		3.16 g 63%	266.1 [MH] ⁺	メチル 2-{4-[(3-アミノピリジン-4-イル)メチル]モルホリン-3-イル}アセテート
12		1.76 g 40%	250.1 [MH] ⁺	メチル 1-[(3-アミノピリジン-4-イル)メチル]ピペリジン-2-カルボキシレート

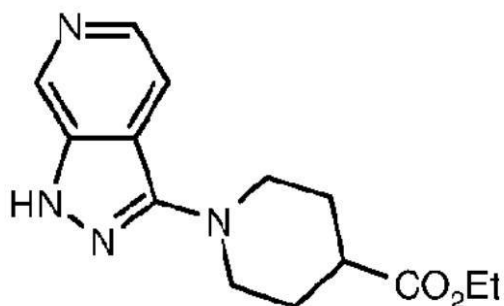
【0070】

中間体 13

エチル 1-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}ピペリジン-4-カルボキシレート

【0071】

【化10】



【0072】

中間体 5 (6.81 g、25.9 mmol) を、AcOH (334 mL) に溶解し、0 に冷却し、水 (2.72 mL) における NaNO₂ (1.78 g、25.9 mmol)

の溶液を添加した。前記反応混合物を、0 で5分間攪拌し、真空において濃縮した。残渣を、EtOAc(200mL)に溶解し、飽和Na₂CO₃水溶液(2×100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空において濃縮して、褐色のゴムとして、粗製の表題の化合物を得た(12.2g)。LCMS(ES⁺):275.1[MH]⁺。

【0073】

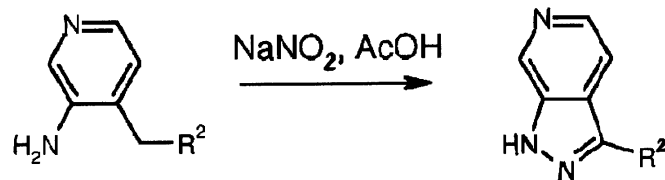
中間体14から20

中間体14~20を、中間体6~12とNaNO₂との環化により、中間体13と同様にして調製した。以下の表2を参照のこと。

【0074】

【表3】

表2:3-アミノピリジンの環化



中間体	化学構造	SM/粗製物 収量	LCMS (ES ⁺)	中間体の名称
14		中間体6 1.73g 58%	277.1 [MH] ⁺	(4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン-3-イル)メチルアセテート
15		中間体7 194mg 65%	235.1 [MH] ⁺	[(3R)-4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン-3-イル]メタノール
16		中間体8 3.85g 64%	277.1 [MH] ⁺	(4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン-2-イル)メチルアセテート

【0075】

10

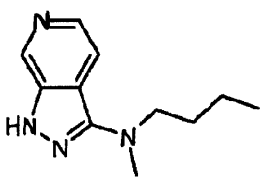
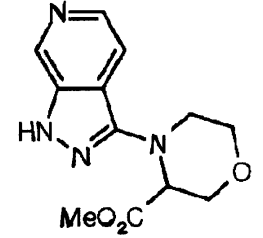
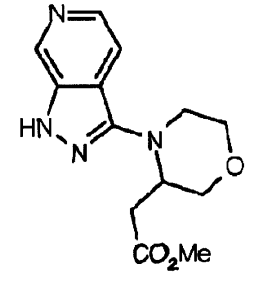
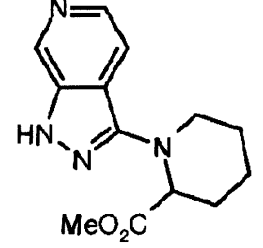
20

30

40

【表 4】

表 2 (続き)

中間体	化学構造	SM/粗製物 収量	LCMS (E S ⁺)	中間体の名称
17		中間体 9 622 mg 88%	205.1 [MH] ⁺	N-ブチル-N-メチル-1H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 3-アミン
18		中間体 10 1.97 g 74%	263.0 [MH] ⁺	メチル 4- {1H-ピラゾロ [3,4-c]ピリジン-3-イル} モルホリン-3-カルボキシ レート
19		中間体 11 2.00 g 100%	277.1 [MH] ⁺	2-(4- {1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル}モ ルホリン-3-イル)アセテート
20		中間体 12 650 g 89%	261.1 [MH] ⁺	メチル 1- {1H-ピラゾロ [3,4-c]ピリジン-3-イル} ピペリジン-2-カルボキシ レート

10

20

30

【0076】

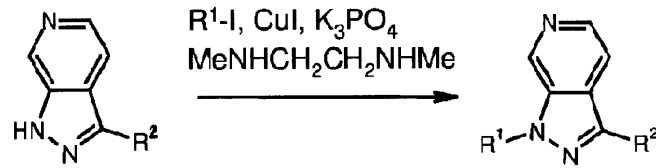
中間体 21 から 22

中間体 21 ~ 22 を、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジンのN-アリール化により、中間体 3 と同様にして調製した。以下の表 3 を参照のこと。

【0077】

【表 5】

表 3 : 1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジンのN-アリール化



中間体	化学構造	SM/ 粗製物 収量	LCMS (ES ⁺)	中間体の名称
21		中間体 14 51.0 mg 2%	367.0 [MH] ⁺	{4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン-3-イル}メチルアセテート
22		中間体 16 260 mg 5%	367.0 [MH] ⁺	{4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン-2-イル}メチルアセテート

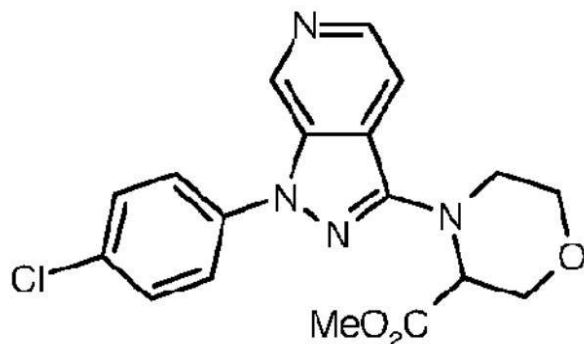
【0078】

中間体 23

メチル 4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン-3-カルボキシレート

【0079】

【化 11】



【0080】

中間体 18 (1.98 g、7.53 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (2.36 g、15.1 mmol)、Cu(OAc)₂ (2.74 g、15.1 mmol) およびピリジン (3.03 mL、37.7 mmol) を、DCE (52 mL) に懸濁させ、オーバーナイト攪拌した。前記反応混合物を、カラムクロマトグラフィーで精製して、暗黄色の固形物として、表題の化合物を得た (552 mg、20%)。LCMS (ES⁺) : 373.2 [MH]⁺。HPLC : R_f 5.23 分、純度 98.0%。

【0081】

10

20

30

40

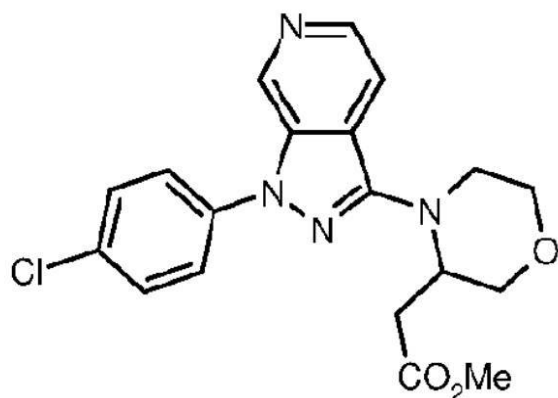
50

中間体 2 4

メチル 2 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - イル } アセテート

【 0 0 8 2 】

【 化 1 2 】



10

【 0 0 8 3 】

中間体 1 9 (1 . 6 4 g 、 5 . 9 4 m m o l) 、 4 - クロロフェニルボロン酸 (1 . 8 6 g 、 1 1 . 9 m m o l) 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2 . 1 6 g 、 1 1 . 9 m m o l) およびピリジン (2 . 3 9 m L 、 2 9 . 7 m m o l) を、DCE (4 1 m L) に懸濁させ、オーバーナイト攪拌した。前記反応混合物を、カラムクロマトグラフィーで精製して、黄色のゴムとして、表題の化合物を得た (8 6 6 m g 、 3 8 %) 。 LCMS (ES +) : 3 8 7 . 3 [MH] ⁺ 。 HPLC : R_f 5 . 3 2 分、純度 1 0 0 % 。

20

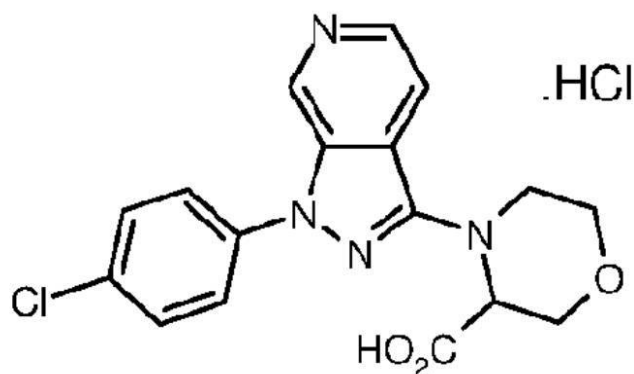
【 0 0 8 4 】

中間体 2 5

4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - カルボン酸・塩酸

【 0 0 8 5 】

【 化 1 3 】



30

40

【 0 0 8 6 】

中間体 2 3 (8 4 . 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を、1 : 1 T H F / 水 (2 m L) に溶解し、LiOH / H₂O (2 0 . 8 m g 、 0 . 5 0 m m o l) を添加した。前記反応混合物を、3 時間攪拌した。前記 T H F を、真空において除去した。水性残渣を、1 M HCl 水溶液 (1 m L) で、pH 1 に酸性化し、真空において濃縮して、オレンジ色のゴムとして、粗製の表題の化合物を得た (1 1 5 m g) 。 LCMS (ES +) : 3 5 9 . 2 [MH] ⁺ 。 HPLC : R_f 4 . 5 9 分、純度 9 7 . 1 % 。

【 0 0 8 7 】

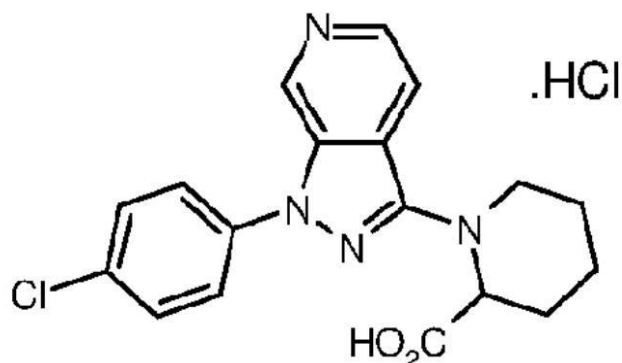
50

中間体 2 6

1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イ
ル] ピペリジン - 2 - カルボン酸・塩酸

【 0 0 8 8 】

【 化 1 4 】



10

【 0 0 8 9 】

中間体 2 6 を、中間体 2 3 に代えて実施例 2 3 を使用して、中間体 2 5 と同様に調製し
て、褐色の固形物として、粗製の表題の化合物を得た (3 3 2 m g) 。 L C M S (E S +
) : 3 5 7 . 0 [M H] ⁺ 。

20

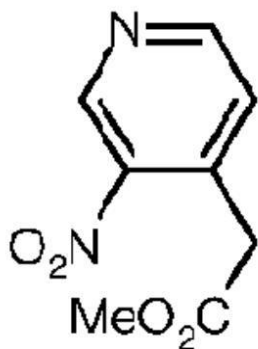
【 0 0 9 0 】

中間体 2 7

メチル 2 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル) アセテート

【 0 0 9 1 】

【 化 1 5 】



30

【 0 0 9 2 】

3 - ニトロピリジン (5 . 0 0 g 、 4 0 . 3 m m o l) およびメチルクロロアセテート
(7 . 3 0 g 、 6 7 . 3 m m o l) を、T H F (5 0 m L) に溶解し、T H F (5 0 m L)
における K O t B u (1 8 . 1 g 、 1 6 1 m m o l) のスラリーに、0 で滴下して添
加した。前記反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、0 に冷却し、飽和 N H ₄ C l 水溶液
(1 0 0 m L) で反応を停止させた。前記 T H F を、真空において除去した。前記反応混
合物を、D C M (7 5 m L) で希釈した。水性画分を、D C M (3 × 4 0 m L) で抽出し
た。組み合わせた有機画分を、塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、
真空において濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、暗褐色のオイルと
して、表題の化合物を得た (3 . 9 4 g 、 5 0 %) 。 L C M S (E S +) : 1 9 6 . 9 [M H] ⁺ 。

40

【 0 0 9 3 】

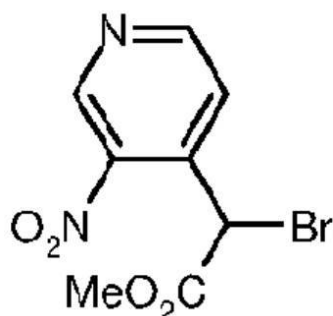
中間体 2 8

メチル 2 - ブロモ - 2 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル) アセテート

50

【 0 0 9 4 】

【 化 1 6 】



10

【 0 0 9 5 】

中間体 27 (2.66 g、13.6 mmol)、NBS (2.65 g、14.9 mmol) およびアゾビスイソブチロニトリル (66.8 mg、0.41 mmol) を、 CCl_4 (20 mL) に溶解した。前記反応混合物を、還流下において5時間加熱し、真空において濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、オレンジ色のオイルとして、表題の化合物を得た (3.25 g、87%)。LCMS (ES+) : 274.3, 276.3 [MH]⁺。

【 0 0 9 6 】

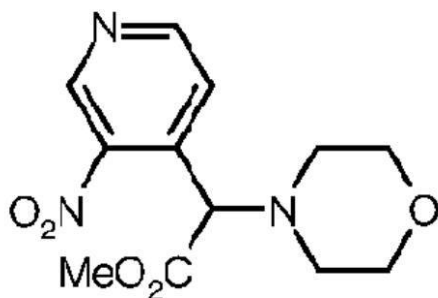
中間体 29

20

メチル 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル) アセテート

【 0 0 9 7 】

【 化 1 7 】



30

【 0 0 9 8 】

中間体 28 (2.00 g、7.27 mmol) を、MeCN (30 mL) に溶解し、モルホリン (944 μL 、10.9 mmol) を添加した。前記反応混合物を、オーバーナイト攪拌した。沈殿物を、ろ過により取り除いた。ろ液を、真空において濃縮した。残渣を、順相カラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固形物として、表題の化合物を得た (1.63 g、80%)。LCMS (ES+) : 282.0 [MH]⁺。

【 0 0 9 9 】

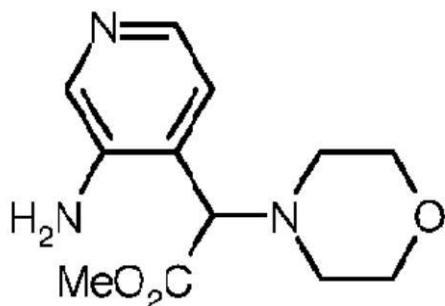
40

中間体 30

メチル 2 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 2 - (モルホリン - 4 - イル) アセテート

【 0 1 0 0 】

【化 18】



10

【0101】

中間体 29 (989 mg、3.52 mmol) を、EtOAc (33 mL) および MeOH (37 mL) に溶解し、Thales H-cube (55、1 bar) を使用して、10% Pd/C により水素化した。前記反応混合物を真空において濃縮して、褐色のオイルとして、粗製の表題の化合物を得た (916 mg、100%)。LCMS (ES⁺): 252.0 [MH]⁺。

【0102】

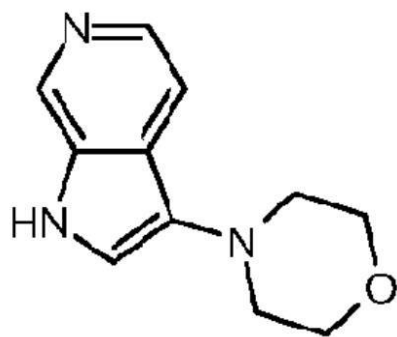
中間体 31

4 - {1H - ピロロ [2,3 - c] ピリジン - 3 - イル} モルホリン

【0103】

20

【化 19】



30

【0104】

中間体 30 (916 mg、3.65 mmol) を、THF (10 mL) に溶解し、-78 に冷却し、LiAlH₄ (2.28 mL、THF における 2.4 M、5.47 mmol) を添加した。前記反応混合物を、-78 で 1 時間攪拌し、更なる LiAlH₄ (759 μL、THF における 2.4 M、1.82 mmol) を添加した。前記反応混合物を、-78 で 1 時間攪拌した。前記反応混合物を、1 M NaOH 水溶液で反応を停止させ、セライトを通してろ過し、真空において濃縮した。残渣を、順相カラムクロマトグラフィーで精製して、淡い黄色のゴムとして、表題の化合物を得た (517 mg、70%)。LCMS (ES⁺): 204.0 [MH]⁺。

40

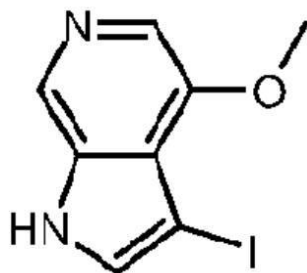
【0105】

中間体 32

3 - ヨード - 4 - メトキシ - 1H - ピロロ [2,3 - c] ピリジン

【0106】

【化 20】



【0107】

10

4 - メトキシ - 6 - アザインドール (662 mg、4.47 mmol) を、 CHCl_3 (20 mL) に溶解し、NIS (1.06 g、4.69 mmol) を添加した。前記反応混合物を、18 時間攪拌した。沈殿物を、ろ過により収集し、ろ液を、真空において濃縮した。残渣を、 EtOAc (50 mL) に溶解し、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) および水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空において濃縮し、前記沈殿物と組み合わせて、赤色の固形物として、表題の化合物を得た (1.12 g、91%)。LCMS (ES+) : 274.9 [MH]⁺。HPLC : Rf 3.98 分、純度 96%。

【0108】

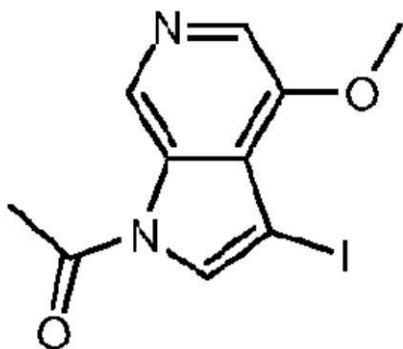
中間体 33

20

1 - {3 - ヨード - 4 - メトキシ - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 1 - イル} エタン - 1 - オン

【0109】

【化 21】



30

【0110】

中間体 32 (1.12 g、4.09 mmol) を、DCM (30 mL) に溶解し、DMAP (49.9 mg、0.41 mmol)、DIPEA (710 μL 、4.09 mmol) および Ac_2O (424 μL 、4.50 mmol) を添加した。前記反応混合物を、18 時間攪拌し、DCM (100 mL) で希釈し、1M Na_2CO_3 水溶液 (100 mL) および水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空において濃縮して、オレンジ色の固形物として、表題の化合物を得た (1.25 g、97%)。LCMS (ES+) : 316.9 [MH]⁺。HPLC : Rf 3.92 分、純度 97%。

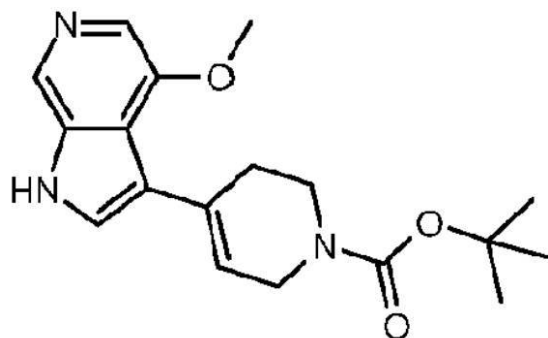
40

【0111】

tert - ブチル 4 - {4 - メトキシ - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 3 - イル} - 1,2,3,6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボキシレート

【0112】

【化 2 2】



10

【0113】

中間体 33 (1.14 g、3.61 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボキシレート (1.12 g、3.61 mmol) および Na_2CO_3 (1.15 g、10.8 mmol) を、ジオキサン (15 mL) および水 (3 mL) に溶解し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (624 mg、0.54 mmol) を添加した。前記反応混合物を、マイクロ波反応装置において、100 で2時間加熱し、水 (100 mL) で希釈し、DCM (2×100 mL) および EtOAc (2×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を乾燥させ (MgSO_4)、真空において濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、黄色の固形物として、表題の化合物を得た (502 mg、37%)。LCMS (ES+) : 330.0 [MH]⁺。

20

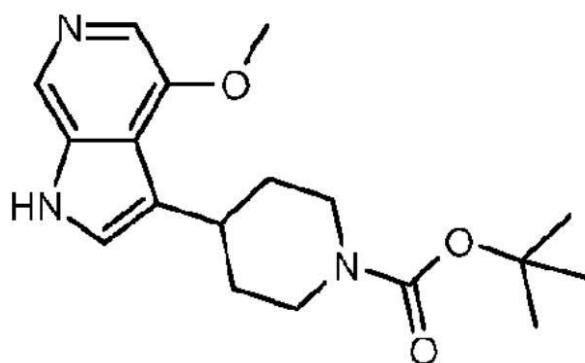
【0114】

中間体 35

tert-ブチル 4-{4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

【0115】

【化 2 3】



30

【0116】

中間体 35 を、中間体 1 に代えて中間体 34 を使用して、中間体 2 と同様に調製して、黄色のゴムとして、表題の化合物を得た (260 mg、51%)。LCMS (ES+) : 332.1 [MH]⁺。

40

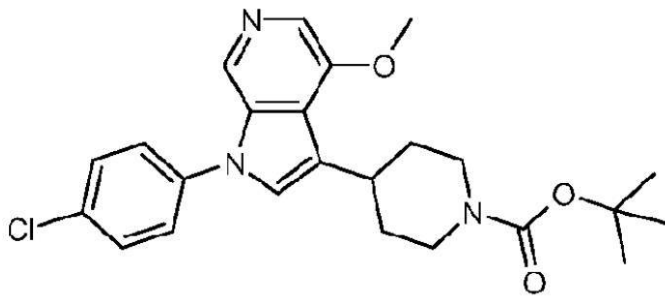
【0117】

中間体 36

tert-ブチル 4-[1-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0118】

【化 2 4】



10

【0 1 1 9】

中間体 3 6 を、中間体 2 に代えて中間体 3 5 を使用して、中間体 3 と同様に調製して、黄色の固形物として、表題の化合物を得た (141 mg、41%)。LCMS (ES+) : 442.0 [MH]⁺。

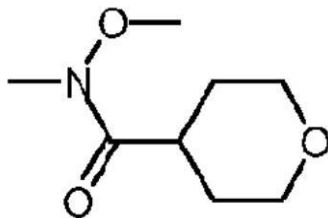
【0 1 2 0】

中間体 3 7

N - メトキシ - N - メチルオキサソ - 4 - カルボキサミド

【0 1 2 1】

【化 2 5】



20

【0 1 2 2】

N, O - ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸 (1.23 g、12.7 mmol) および N - メチルモルホリン (3.80 mL、34.5 mmol) を、DCM (20 mL) に溶解し、DCM (20 mL) におけるオキサソ - 4 - カルボニルクロリド (1.71 g、11.5 mmol) の溶液を、滴下して添加した。前記反応混合物を、2 時間攪拌し、ついで、DCM で 200 mL に希釈し、1 M HCl 水溶液 (2 × 100 mL)、1 M Na₂CO₃ 水溶液 (100 mL) および水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空において濃縮して、黄色のオイルとして、粗製の表題の化合物を得た (1.87 g、94%)。LCMS (ES+) : 174.1 [MH]⁺。

30

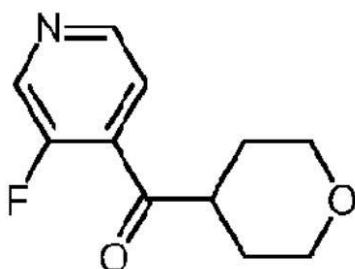
【0 1 2 3】

中間体 3 8

3 - フルオロ - 4 - [(オキサソ - 4 - イル)カルボニル]ピリジン

【0 1 2 4】

【化 2 6】



40

【0 1 2 5】

50

ジイソプロピルアミン (1.50 mL、10.8 mmol) を、THF (30 mL) に溶解し、窒素下において、-78 に冷却した。nBuLi (4.32 mL、ヘキサンにおける 2.5 M、10.8 mmol) を、滴下して添加した。得られた溶液を、-78 で 10 分間、0 で 30 分間攪拌し、ついで、-78 に再度冷却した。3-フルオロピリジン (0.93 mL、10.8 mmol) を、5 分にわたって滴下して添加した。前記反応混合物を、2 時間攪拌した。THF (15 mL) における中間体 37 (1.87 g、10.8 mmol) の溶液を添加した。前記反応混合物を、室温に温め、15 分間攪拌した。前記反応混合物を、飽和 NH₄OAc 水溶液 (10 mL) で反応を停止させ、EtOAc (200 mL) で希釈した。有機画分を、水 (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空において濃縮して、オレンジ色のオイルとして、粗製の表題の化合物を得た (1.45 g、64%)。LCMS (ES+) : 210.1 [MH]⁺。

10

【0126】

中間体 39

3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【0127】

【化27】



20

【0128】

中間体 38 (255 mg、1.22 mmol) およびヒドラジン-水和物 (134 mg、2.68 mmol) を、NMP (3 mL) に溶解した。前記反応混合物を、マイクロ波において、160 で 20 分間加熱した。前記反応混合物を、SCX で精製して、オレンジ色のオイルとして、表題の化合物を得た (245 mg、99%)。LCMS (ES+) : 204.1 [MH]⁺。

30

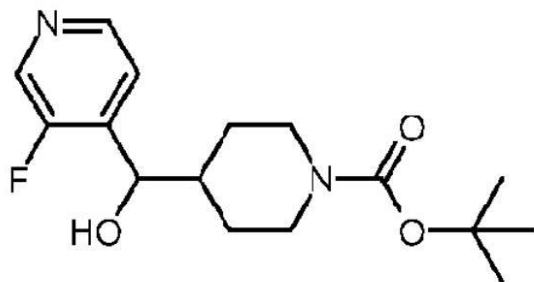
【0129】

中間体 40

tert-ブチル 4-[(3-フルオロピリジン-4-イル)(ヒドロキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0130】

【化28】



40

【0131】

ジイソプロピルアミン (0.66 mL、4.69 mmol) を、THF (30 mL) に溶解し、-78 に冷却した。nBuLi (2.13 mL、シクロヘキサンにおける 2.20 M、4.69 mmol) を、滴下して添加した。前記反応混合物を、-78 で 10

50

分間、0 で30分間攪拌し、-78 に再度冷却した。3-フルオロ-ピリジン(0.40 mL、4.69 mmol)を、5分にわたって滴下して添加した。前記反応混合物を、45分間攪拌した。THF(10 mL)におけるN-Boc-4-ピペリジンカルボキシルデヒド(1.00 g、4.69 mmol)の溶液を添加した。前記反応混合物を、室温に温め、15分間攪拌した。前記反応混合物を、飽和NH₄OAc水溶液(10 mL)で反応を停止させ、EtOAc(100 mL)で希釈し、水(2×50 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空において濃縮して、オレンジ色のオイルとして、表題の化合物を得た(1.42 g、98%)。LCMS(ES⁺): 255.0 [MH-t-Bu]⁺。

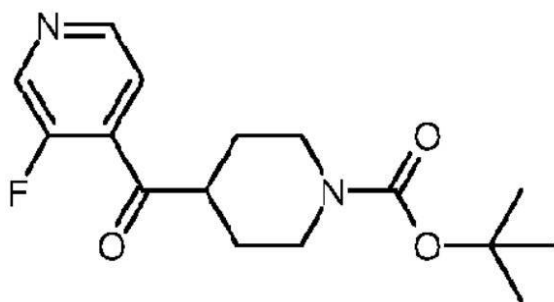
【0132】

中間体41

tert-ブチル 4-[(3-フルオロピリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0133】

【化29】



【0134】

中間体40(1.42 g、4.58 mmol)およびIBX(1.93 g、6.88 mmol)を、DCE(30 mL)に溶解した。前記反応混合物を、65 で16時間攪拌した。前記反応混合物を、冷却し、ろ過した。ろ液を真空において濃縮して、黄色の液体として、粗製の表題の化合物を得た(1.96 g)。LCMS(ES⁺): 209.1 [MH-Boc]⁺。

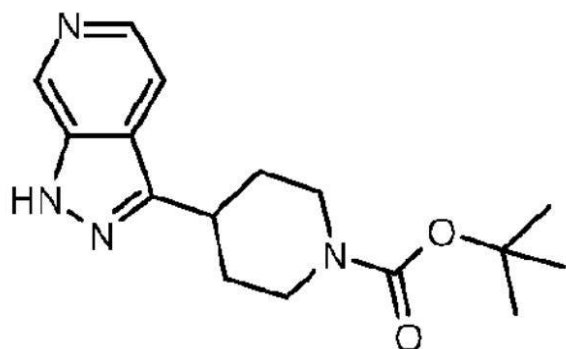
【0135】

中間体42

tert-ブチル 4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

【0136】

【化30】



【0137】

中間体41(1.42 g、4.61 mmol)およびヒドラジーン水和物(407 μL、8.31 mmol)を、NMP(5 mL)に溶解した。前記反応混合物を、マイクロ波反応装置において、160 で20分間加熱し、SCXおよびカラムクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

で精製して、オレンジ色のオイルとして、表題の化合物を得た (1 . 1 5 g 、 8 3 %) 。
 LCMS (ES +) : 3 0 3 . 1 [MH] ⁺ 。

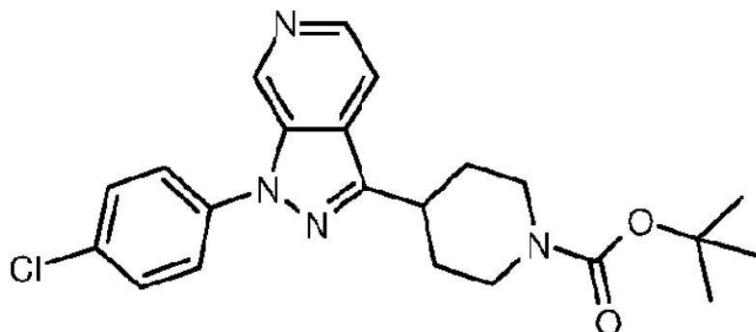
【 0 1 3 8 】

中間体 4 3

tert - ブチル 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c]
] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 1 3 9 】

【 化 3 1 】



10

【 0 1 4 0 】

中間体 4 3 を、中間体 2 に代えて中間体 4 2 を使用して、中間体 3 と同様に調製して、
 褐色のゴムとして、表題の化合物を得た (1 . 0 2 g 、 6 7 %) 。 LCMS (ES +) :
 4 1 3 . 0 [MH] ⁺ 。

20

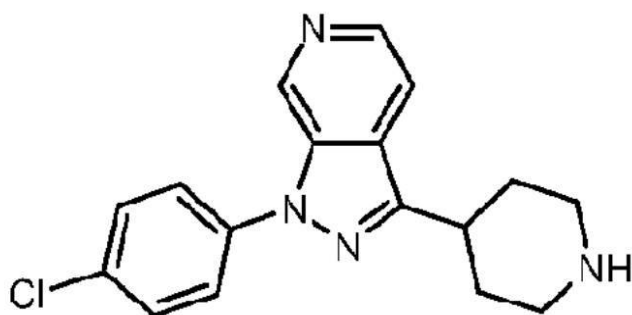
【 0 1 4 1 】

中間体 4 4

4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イ
 ル] ピペリジン

【 0 1 4 2 】

【 化 3 2 】



30

【 0 1 4 3 】

中間体 4 3 (1 . 0 2 g 、 2 . 4 6 mmol) を、DCM (5 0 mL) に溶解し、TFA (1 0 mL) を添加した。前記反応混合物を、1 時間攪拌し、真空において濃縮し、S
 CCXで精製して、褐色のオイルとして、表題の化合物を得た (6 9 6 mg 、 9 0 %) 。 L
 CMS (ES +) : 3 1 3 . 0 [MH] ⁺ 。

40

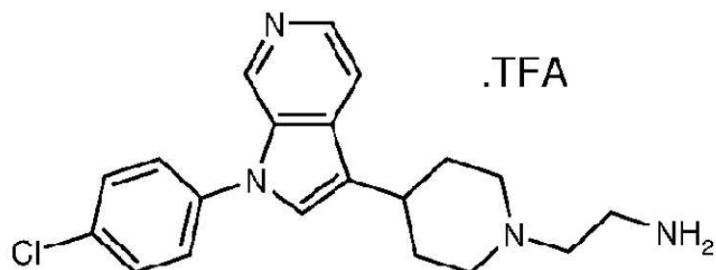
【 0 1 4 4 】

実施例 1

2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ; 2 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } エタン - 1 - アミン

【 0 1 4 5 】

【化 3 3】



【0146】

10

中間体 4 (200 mg、0.64 mmol) を、DCM (5 mL) に溶解し、tert-ブチル N-(2-オキソエチル)カルバメート (203 μ L、1.28 mmol) を添加した。前記反応混合物を、1 時間攪拌し、NaBH(OAc)₃ (340 mg、1.60 mmol) を添加した。前記反応混合物を、18 時間攪拌し、1 M Na₂CO₃ 水溶液 (50 mL) と DCM (50 mL) との間で分離した。水相を、DCM (2 \times 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、乾燥させ (MgSO₄)、真空において濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM (5 mL) および TFA (1 mL) に溶解し、3 時間攪拌した。前記反応混合物を、真空において濃縮し、1 M Na₂CO₃ 水溶液 (50 mL) に溶解し、DCM (3 \times 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、乾燥させ (MgSO₄)、真空において濃縮した。残渣を、(TFA でバッファーした) 逆相 HPLC で精製して、無色のゴムとして、表題の化合物を得た (1.10 mg、0.4%)。HRMS (ESI+) C₂₀H₂₃ClN₄ に関する計算値 355.1684、実測値 355.1687。HPLC: R_f 3.31 分、純度 97%。

20

【0147】

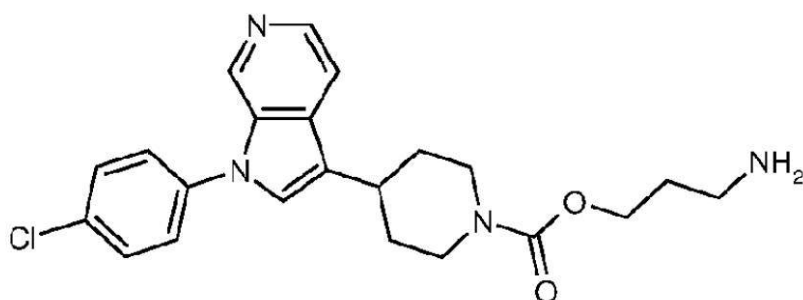
実施例 2

3-アミノプロピル 4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0148】

【化 3 4】

30



【0149】

40

トリホスゲン (119 mg、0.40 mmol) を、DCM (5 mL) に溶解し、DCM (1 mL) における tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)カルバメート (211 mg、1.20 mmol) および DIPEA (209 μ L、1.20 mmol) の溶液を添加した。前記反応混合物を、3 時間攪拌し、DCM (1 mL) における中間体 4 (250 mg、0.80 mmol) および DIPEA (209 μ L、1.20 mmol) の溶液を添加した。前記反応混合物を、3 日間攪拌し、EtOAc (50 mL) で希釈し、10% クエン酸水溶液 (50 mL) および 1 M Na₂CO₃ 水溶液 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空において濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、DCM (20 mL) および TFA (5 mL) に溶解し、2 時間攪拌した。前記反応混合物を、真空において濃縮し、1 M Na₂CO₃ 水溶液 (50 mL) に溶解し、DCM (3 \times 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、真空において濃縮

50

した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、無色のゴムとして、表題の化合物を得た(52.0 mg、16%)。HRMS (ESI+) C₂₂H₂₅ClN₄O₂に関する計算値413.1739、実測値413.1739。HPLC: R_f 3.96分、純度98%。

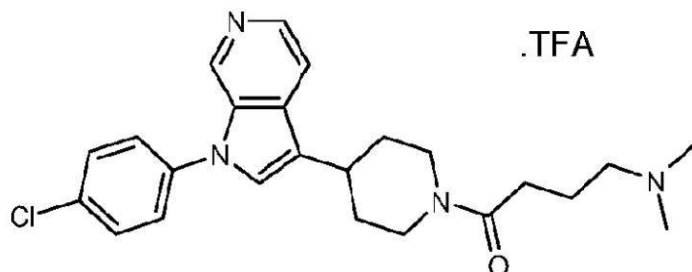
【0150】

実施例3

1 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 4 - (ジメチルアミノ) ブタン - 1 - オン ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸

【0151】

【化35】



【0152】

中間体4(200 mg、0.64 mmol)、4 - (ジメチルアミノ)ブタン酸・塩酸(140 mg、0.83 mmol)、HOBt(113 mg、0.83 mmol)およびDIPEA(290 μL、1.67 mmol)を、DMF(5 mL)に溶解し、EDC(160 mg、0.83 mmol)を添加した。前記反応混合物を、18時間攪拌し、真空において濃縮した。残渣を、1 M Na₂CO₃水溶液(50 mL)に溶解し、DCM(3 × 50 mL)で抽出した。組み合わせた有機画分を、乾燥させ(MgSO₄)、真空において濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーおよび(TFAでバッファーした)逆相HPLCで精製して、無色のゴムとして、表題の化合物を得た(37.0 mg、11%)。HRMS (ESI+) C₂₄H₂₉ClN₄Oに関する計算値425.2103、実測値425.2109。HPLC: R_f 4.00分、純度98%。

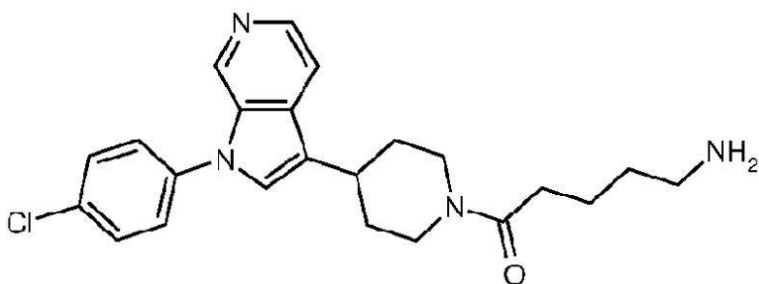
【0153】

実施例4

5 - アミノ - 1 - { 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } ペンタン - 1 - オン

【0154】

【化36】



【0155】

中間体4(200 mg、0.64 mmol)を、DMF(10 mL)に溶解し、5 - { [(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ } ペンタン酸(181 mg、0.83 mmol)、HOBt(113 mg、0.83 mmol)およびEDC(160 mg、0.83 mmol)を添加した。前記反応混合物を、3日間攪拌し、真空において濃縮した。残

10

20

30

40

50

渣を、1 M Na_2CO_3 水溶液 (50 mL) に溶解し、DCM (3 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、乾燥させ (MgSO_4)、真空において濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、DCM (10 mL) および TFA (2 mL) に溶解し、2 時間攪拌した。前記反応混合物を、真空において濃縮した。残渣を、1 M Na_2CO_3 水溶液 (50 mL) に溶解し、DCM (3 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、乾燥させ (MgSO_4)、真空において濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製して、無色のゴムとして、表題の化合物を得た (43.0 mg、16%)。HRMS (ESI+) $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}$ に関する計算値 411.1946、実測値 411.1947。HPLC: Rf 3.84 分、純度 99%。

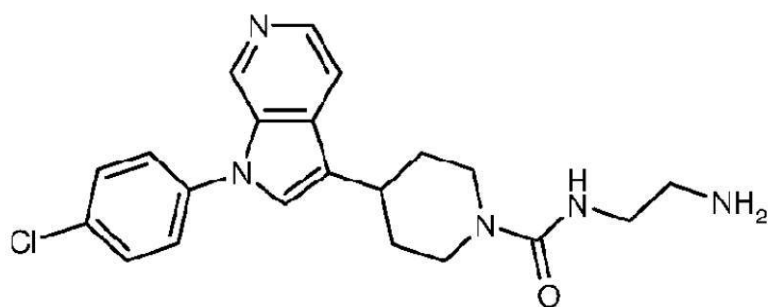
【0156】

実施例 5

N - (2 - アミノエチル) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【0157】

【化 37】



【0158】

CDI (125 mg、0.77 mmol) を、DCM (10 mL) に溶解し、DCM (1 mL) における tert - ブチル N - (2 - アミノエチル) カルバメート (123 mg、0.77 mmol) および DIPEA (167 μL 、0.96 mmol) の溶液を添加した。前記反応混合物を、18 時間攪拌し、DCM (1 mL) における中間体 4 (200 mg、0.64 mmol) および DIPEA (167 μL 、0.96 mmol) の溶液を添加した。前記反応混合物を、24 時間攪拌した。前記反応混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、10% クエン酸水溶液 (50 mL) および 1 M Na_2CO_3 水溶液 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空において濃縮した。残渣を、DCM (5 mL) および TFA (1 mL) に溶解し、1 時間攪拌した。前記反応混合物を、真空において濃縮した。残渣を、逆相 HPLC で精製して、無色のゴムとして、表題の化合物を得た (36.0 mg、14%)。HRMS (ESI+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ に関する計算値 398.1742、実測値 398.1745。HPLC: Rf 3.71 分、純度 99%。

【0159】

実施例 6

N - (3 - アミノプロピル) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【0160】

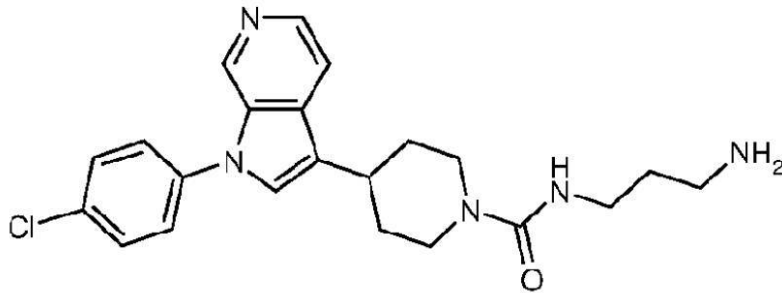
10

20

30

40

【化 3 8】



10

【0161】

実施例 6 (178 mg、8%) を、tert - ブチル N - (2 - アミノエチル) カルバメートに代えて、tert - ブチル N - (3 - アミノプロピル) カルバメートを使用して、実施例 5 と同様に調製した。HRMS (ESI+) C₂₂H₂₆ClN₅O に関する計算値 412.1899、実測値 412.1902。HPLC: R_f 3.82 分、純度 100%。

【0162】

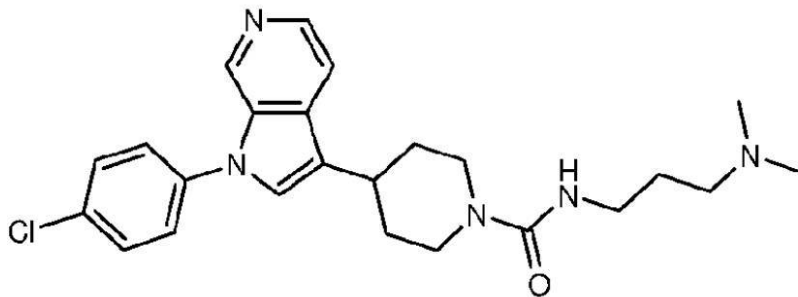
実施例 7

4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ[2,3 - c]ピリジン - 3 - イル] - N - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]ピペリジン - 1 - カルボキサミド

20

【0163】

【化 3 9】



30

【0164】

実施例 7 (99.0 mg、23%) を、tert - ブチル N - (2 - アミノエチル) カルバメートに代えて、(3 - アミノプロピル)ジメチルアミンを使用して(および、脱保護工程を行わず)、実施例 5 と同様に調製した。HRMS (ESI+) C₂₄H₃₀ClN₅O に関する計算値 440.2212、実測値 440.2213。HPLC: R_f 3.99 分、純度 99.7%。

【0165】

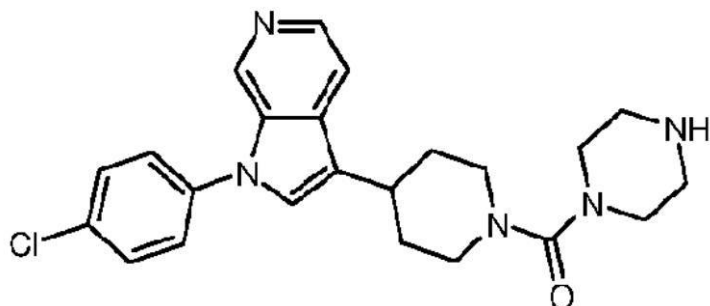
実施例 8

1 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロロ[2,3 - c]ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 1 - イル } カルボニル)ピペラジン

40

【0166】

【化 40】



10

【0167】

トリホスゲン (111 mg、0.37 mmol) を、DCM (10 mL) に溶解し、DCM (2 mL) における *tert*-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート (210 mg、1.13 mmol) および DIPEA (215 μ L、1.24 mmol) の溶液を添加した。前記反応混合物を、18時間攪拌し、DCM (2 mL) における中間体 4 (351 mg、1.13 mmol)、DIPEA (215 μ L、1.24 mmol) および DMAP (13.7 mg、0.11 mmol) の溶液を添加した。前記反応混合物を、24時間攪拌し、1 M Na_2CO_3 水溶液 (50 mL) で希釈し、DCM (3 \times 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、乾燥させ (MgSO_4)、真空において濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製し、DCM (10 mL) および TFA (2.5 mL) に溶解し、1時間攪拌した。前記溶媒を、真空において除去した。残渣を、1 M Na_2CO_3 水溶液 (50 mL) に溶解し、DCM (3 \times 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、乾燥させ (MgSO_4)、真空において濃縮した。残渣を逆相 HPLC で精製して、白色の固形物として、表題の化合物を得た (54.0 mg、11%)。HRMS (ESI+) $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}$ に関する計算値 424.1899、実測値 424.19。HPLC: *R_f* 3.93 分、純度 100%。

20

【0168】

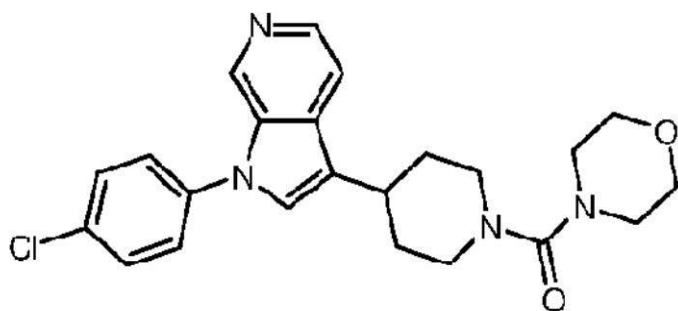
実施例 9

4-(4-(4-(4-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-1-morpholinyl-1-yl carbonyl) morpholine

30

【0169】

【化 41】



40

【0170】

中間体 4 (300 mg、0.96 mmol)、DIPEA (184 μ L、1.06 mmol) および DMAP (11.7 mg、0.10 mmol) を、DCM (10 mL) に溶解し、4-モルホリンカルボニルクロリド (158 mg、1.06 mmol) を添加した。前記反応混合物を、18時間攪拌し、1 M Na_2CO_3 水溶液 (50 mL) で希釈し、DCM (3 \times 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機画分を、乾燥させ (MgSO_4)、真空において濃縮した。残渣を、逆相 HPLC で精製して、白色の固形物として、表

50

題の化合物を得た (252 mg、62%)。HRMS (ESI+) C₂₃H₂₅ClN₄O₂ に関する計算値 425.1739、実測値 425.1742。HPLC: R_f 4.79 分、純度 96%。

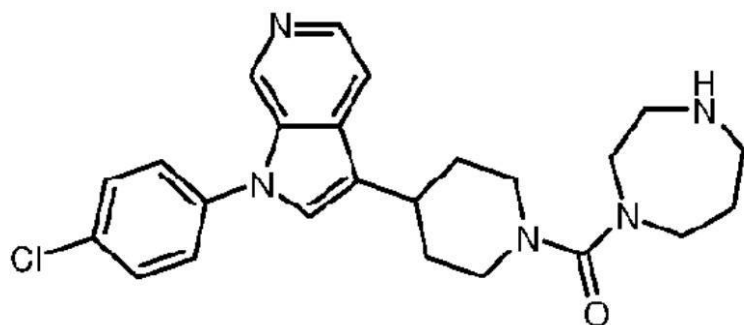
【0171】

実施例 10

1 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } カルボニル) - 1 , 4 - ジアゼパン

【0172】

【化 4 2】



【0173】

実施例 10 (70.0 mg、20%) を、tert - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレートに代えて、tert - ブチル 1,4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレートを使用して、実施例 8 と同様にして調製した。HRMS (ESI+) C₂₄H₂₈ClN₅O に関する計算値 438.2055、実測値 438.2056。HPLC: R_f 3.94 分、純度 100%。

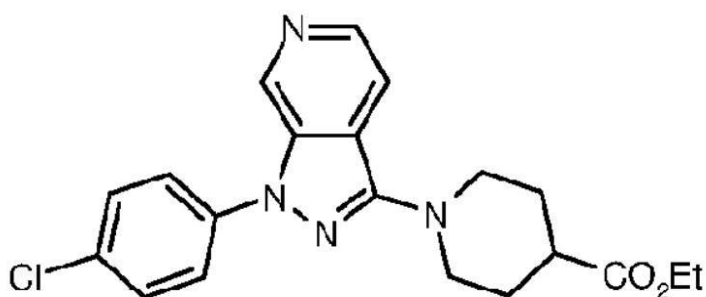
【0174】

実施例 11

エチル 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート

【0175】

【化 4 3】



【0176】

中間体 13 (3.49 g、12.7 mmol)、4 - クロロフェニルボロン酸 (3.98 g、25.5 mmol)、Cu(OAc)₂ (4.63 g、25.5 mmol) およびピリジン (5.13 mL、63.7 mmol) を、DCE (88 mL) に懸濁させ、オーバーナイト攪拌した。前記反応混合物を、カラムクロマトグラフィーで精製して、オフホワイト色の固形物として、表題の化合物を得た (619 mg、13%)。HRMS (ESI+) C₂₀H₂₁ClN₄O₂ に関する計算値 385.1426、実測値 385.143。HPLC: R_f 6.13 分、純度 98.9%。

【0177】

実施例 12

10

20

30

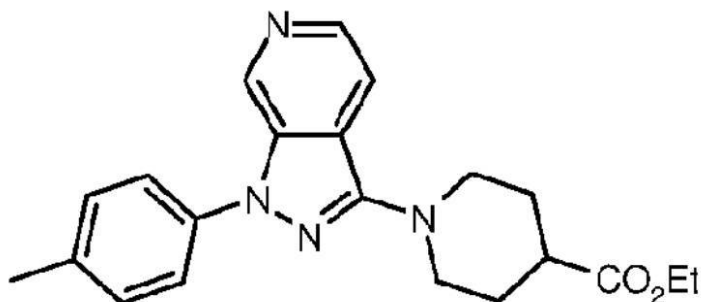
40

50

エチル 1 - [1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキシレート

【 0 1 7 8 】

【 化 4 4 】



10

【 0 1 7 9 】

実施例 1 2 を、 4 - クロロフェニルボロン酸に代えて、 4 - メチルベンゼンボロン酸を使用して、実施例 1 1 と同様に調製して、白色の固形物として、表題の化合物を得た (7 4 . 0 m g 、 5 6 %) 。 H R M S (E S I +) C 2 1 H 2 4 N 4 O 2 に関する計算値 3 6 5 . 1 9 7 2 、実測値 3 6 5 . 1 9 7 5 。 H P L C : R f 5 . 8 7 分、純度 9 9 . 1 % 。

【 0 1 8 0 】

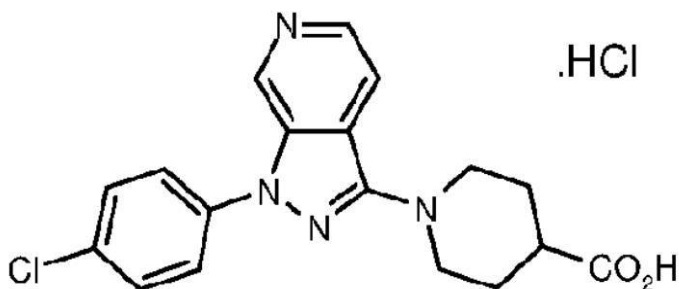
20

実施例 1 3

1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸・塩酸

【 0 1 8 1 】

【 化 4 5 】



30

【 0 1 8 2 】

実施例 1 1 (8 3 4 m g 、 2 . 1 7 m m o l) を、 1 : 1 T H F / 水 (1 6 m L) に溶解し、 L i O H . H 2 O (2 0 0 m g 、 4 . 7 7 m m o l) を添加した。前記反応混合物を、 3 時間攪拌した。前記 T H F を、真空において除去した。前記反応混合物を、 1 M H C l 水溶液 (5 m L) で、 p H 1 に酸性化した。沈殿物を、ろ過により収集し、水で洗浄して、オレンジ色の固形物として、表題の化合物を得た (4 5 0 m g 、 5 3 %) 。 H R M S (E S I +) C 1 8 H 1 7 C l N 4 O 2 に関する計算値 3 5 7 . 1 1 1 3 、実測値 3 5 7 . 1 1 1 2 。 H P L C : R f 4 . 9 2 分、純度 9 9 . 6 % 。

40

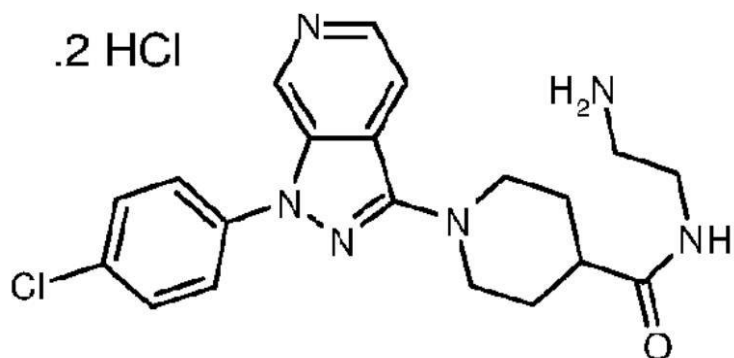
【 0 1 8 3 】

実施例 1 4

N - (2 - アミノエチル) - 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド・二塩酸

【 0 1 8 4 】

【化 4 6】



10

【0185】

実施例13(200mg、0.51mmol)を、DMF(2mL)に溶解し、HBTU(231mg、0.61mmol)を添加した。前記反応混合物を、30分間撹拌した。tert-ブチル N-(2-アミノエチル)カルバメート(97.8mg、0.61mmol)およびDIPEA(266mL、1.53mmol)を添加した。前記反応混合物を、オーバーナイト撹拌した。前記反応混合物を、真空において濃縮し、EtOAc(25mL)およびMeOH(10mL)から、2回碎いて洗浄した。残渣を、EtOH(5mL)における1.25M HClに溶解し、20時間撹拌し、真空において濃縮して、オレンジ色の固形物として、表題の化合物を収集した(50.1mg、95%)。HRMS(ESI+) C₂₀H₂₃ClN₆Oに関する計算値399.1695、実測値399.1694。HPLC: Rf 3.96分、純度99.8%。

20

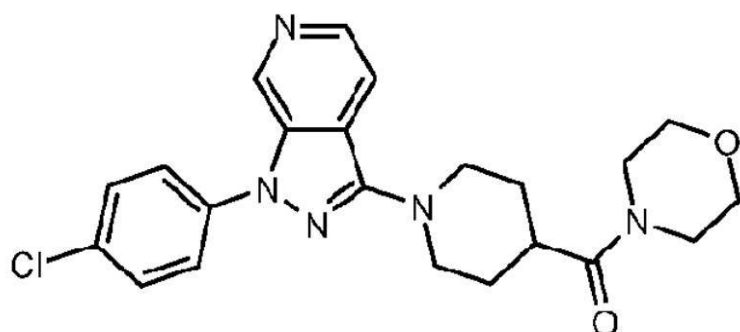
【0186】

実施例15

4-({ 1-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}カルボニル)モルホリン

【0187】

【化 4 7】



30

【0188】

実施例15を、tert-ブチル N-(2-アミノエチル)カルバメートに代えて、モルホリンを使用して(および、脱保護工程を行わず)、実施例14と同様に調製して、淡黄色の固形物として、表題の化合物を得た(78.7mg、36%)。HRMS(ESI+) C₂₂H₂₄ClN₅O₂に関する計算値426.1691、実測値426.1691。HPLC: Rf 4.96分、純度100%。

40

【0189】

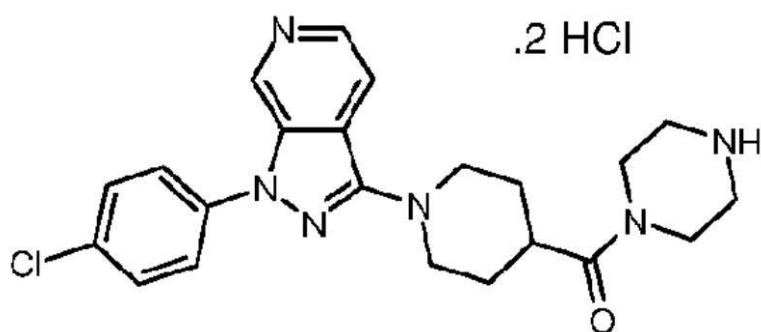
実施例16

1-({ 1-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}カルボニル)ピペラジン・二塩酸

【0190】

50

【化 48】



10

【0191】

実施例 16 を、*tert*-ブチル N-(2-アミノエチル)カルバメートに代えて、*tert*-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレートを使用して、実施例 14 と同様に調製して、オレンジ色の固形物として、表題の化合物を得た (122 mg、96%)。HRMS (ESI+) C₂₂H₂₅ClN₆O に関する計算値 425.1851、実測値 425.1846。HPLC: R_f 3.98 分、純度 98.8%。

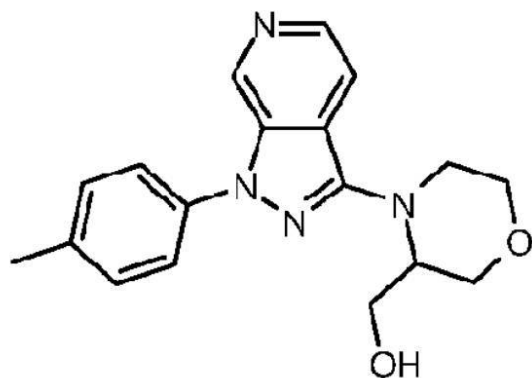
【0192】

実施例 17

{4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン-3-イル}メタノール

【0193】

【化 49】



30

【0194】

中間体 21 (50.0 mg、0.14 mmol) を、MeOH (1 mL) に溶解し、K₂CO₃ (75.4 mg、0.55 mmol) を添加した。前記反応混合物を、30 分間攪拌した。前記反応混合物を、真空において濃縮した。残渣を、DCM (10 mL) と水 (5 mL) との間で分離した。水性画分を、DCM (3 × 10 mL) で抽出し、組み合わせた有機画分を、乾燥させ (MgSO₄)、真空において濃縮して、黄色のゴムとして、表題の化合物を得た (40.0 mg、90%)。LCMS (ES+) : 325.1 [MH]⁺。HPLC: R_f 4.36 分、純度 94.9%。

40

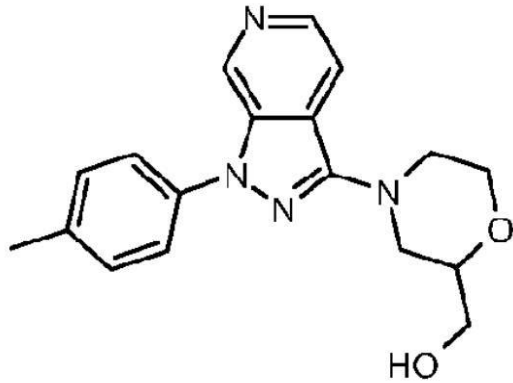
【0195】

実施例 18

{4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン-2-イル}メタノール

【0196】

【化 5 0】



10

【 0 1 9 7 】

実施例 18 を、中間体 21 に代えて中間体 22 を使用して、実施例 17 と同様に調製して、オレンジ色のゴムとして、表題の化合物を得た (3.74 mg、36%)。HRMS (ESI+) C₁₈H₂₀N₄O₂ に関する計算値 325.1659、実測値 325.1663。HPLC: R_f 4.29 分、純度 98.8%。

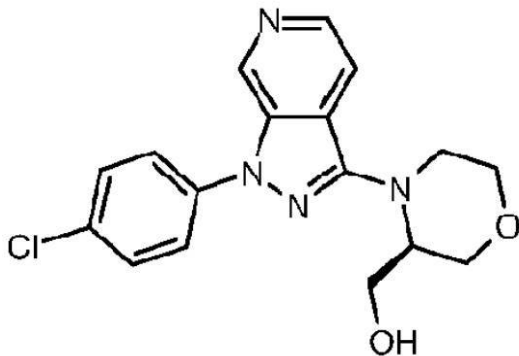
【 0 1 9 8 】

実施例 19

[(3R)-4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン-3-イル]メタノール 20

【 0 1 9 9 】

【化 5 1】



30

【 0 2 0 0 】

実施例 19 を、中間体 13 に代えて中間体 15 を使用して、実施例 11 と同様に調製して、暗黄色のゴムとして、表題の化合物を得た (11.6 mg)。HRMS (ESI+) C₁₇H₁₇ClN₄O₂ に関する計算値 345.1113、実測値 345.1117。HPLC: R_f 4.58 分、純度 100%。

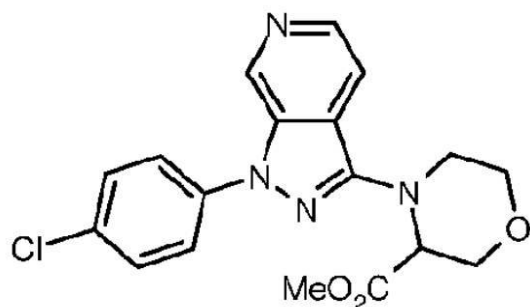
【 0 2 0 1 】

実施例 20

メチル 4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン-3-カルボキシレート 40

【 0 2 0 2 】

【化 5 2】



10

【 0 2 0 3】

実施例 20 を、中間体 13 に代えて中間体 18 を使用して、実施例 11 と同様に調製して、暗黄色の固形物として、表題の化合物を得た (552 mg、20%)。HRMS (ESI+) C₁₈H₁₇ClN₄O₃ に関する計算値 373.1062、実測値 373.1065。HPLC: R_f 5.23 分、純度 98.0%。

【 0 2 0 4】

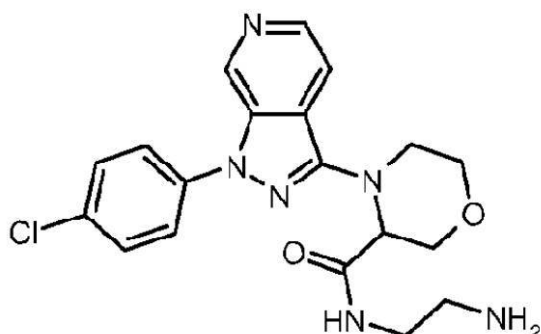
実施例 21

N - (2 - アミノエチル) - 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - カルボキサミド

【 0 2 0 5】

20

【化 5 3】



30

【 0 2 0 6】

中間体 25 (70.0 mg、0.18 mmol) を、DMF (1.1 mL) に溶解し、0 に冷却し、HBTU (67.2 mg、0.18 mmol)、tert - ブチル N - (2 - アミノエチル) カルバメート (34.1 mg、0.21 mmol) および DIPEA (30.9 μL、0.18 mmol) を添加した。前記反応混合物を、0 で 2.5 時間攪拌し、カラムクロマトグラフィーで精製した。残渣を、EtOH (1.00 mL) における 1.25 M HCl に溶解し、2 時間攪拌した。前記反応混合物を、真空において濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、淡い黄色の固形物として、表題の化合物を得た (3.09 mg、4%)。HRMS (ESI+) C₁₉H₂₁ClN₆O₂ に関する計算値 401.1487、実測値 401.149。HPLC: R_f 3.83 分、純度 100%。

40

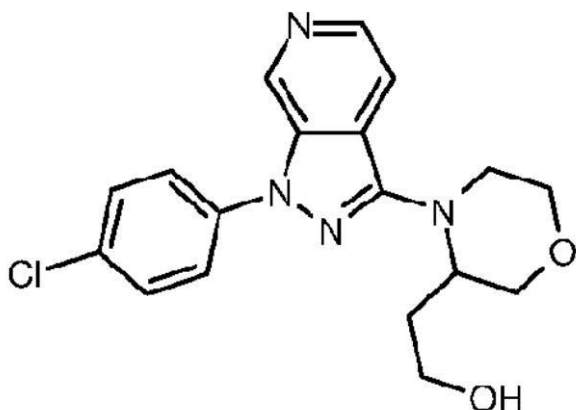
【 0 2 0 7】

実施例 22

2 - {4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 3 - イル] モルホリン - 3 - イル} エタン - 1 - オール

【 0 2 0 8】

【化 5 4】



10

【0209】

中間体 24 (50.0 mg、0.13 mmol) を、DCM (1 mL) に溶解し、0 に冷却し、DIBALH (0.47 mL、ヘプタンにおける 1.0 M、0.47 mmol) を、滴下して添加した。前記反応混合物を、48 時間攪拌し、0 に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 mL) で反応を停止させた。前記反応混合物を、DCM (5 × 20 mL) で抽出し、組み合わせた有機画分を、乾燥させ (MgSO₄)、真空において濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィーで精製して、淡い黄色の固形物として、表題の化合物を得た (13.9 mg、30%)。HRMS (ESI+) C₁₈H₁₉ClN₄O₂ に関する計算値 359.1269、実測値 359.1274。HPLC: R_f 4.72 分、純度 99.5%。

20

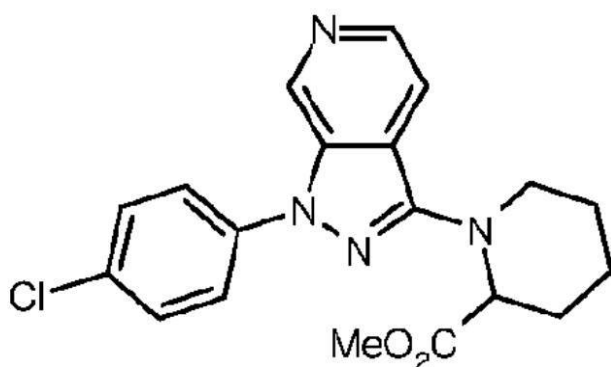
【0210】

実施例 23

メチル 1-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン-2-カルボキシレート

【0211】

【化 5 5】



30

【0212】

実施例 23 を、中間体 13 に代えて中間体 20 を使用して、実施例 11 と同様に調製して、暗黄色の固形物として、表題の化合物を得た (260 mg、28%)。HRMS (ESI+) C₁₉H₁₉ClN₄O₂ に関する計算値 371.1269、実測値 371.1273。HPLC: R_f 5.91 分、純度 99.3%。

40

【0213】

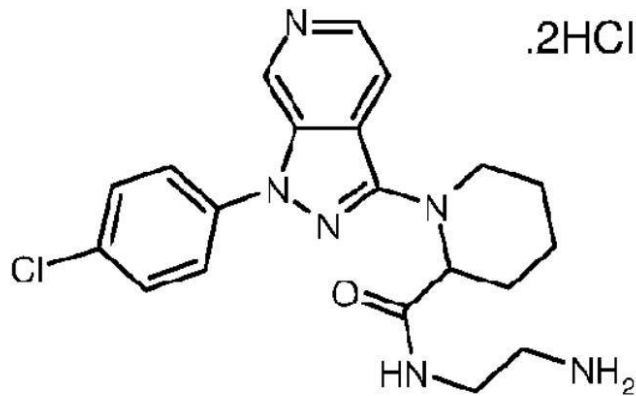
実施例 24

N-(2-アミノエチル)-1-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド・二塩酸

【0214】

50

【化 5 6】



10

【 0 2 1 5 】

実施例 2 4 を、中間体 2 5 に代えて中間体 2 6 を使用して、実施例 2 1 と同様に調製して、オレンジ色の固形物として、表題の化合物を得た (2 2 . 5 m g 、 2 8 %) 。 L C M S (E S +) : 3 9 9 . 0 [M H] ⁺ 。 H P L C : R f 4 . 1 0 分、純度 9 8 . 5 % 。

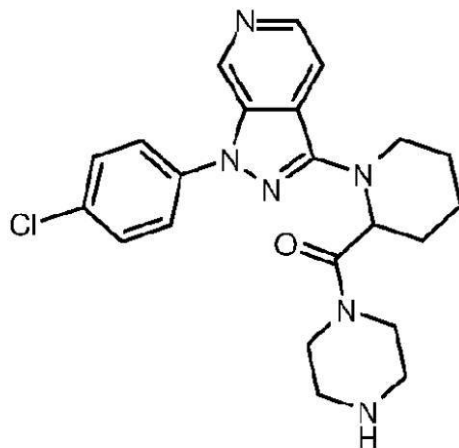
【 0 2 1 6 】

実施例 2 5

1 - ({ 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 2 - イル } カルボニル) ピペラジン 20

【 0 2 1 7 】

【化 5 7】



30

【 0 2 1 8 】

実施例 2 5 を、tert - ブチル N - (2 - アミノエチル) カルバメートに代えて、tert - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレートを使用して、実施例 2 4 と同様に調製して、黄色の固形物として、表題の化合物を得た (1 0 . 3 m g 、 1 4 %) 。 L C M S (E S +) : 4 2 4 . 9 [M H] ⁺ 。 H P L C : R f 3 . 9 1 分、純度 9 9 . 5 % 。

40

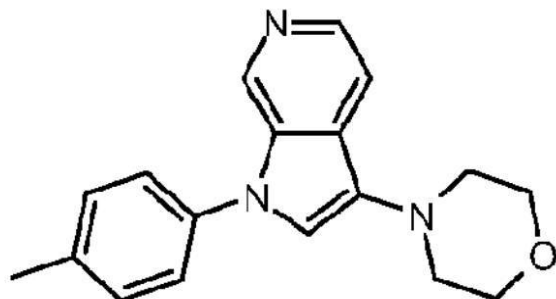
【 0 2 1 9 】

実施例 2 6

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

【 0 2 2 0 】

【化58】



10

【0221】

中間体31(81.0mg、0.40mmol)、4-ヨードトルエン(104mg、0.48mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(8.58μL、0.08mmol)および K_3PO_4 (178mg、0.84mmol)を、DMF(1mL)に懸濁させ、CuI(7.60mg、0.04mmol)を添加した。前記反応混合物を、マイクロ波反応装置において、170℃で1時間加熱し、真空において濃縮した。残渣を、MeOH(15mL)で希釈し、ろ過し、真空において濃縮し、逆相HPLCおよび順相カラムクロマトグラフィーで精製して、暗黄色のゴムとして、表題の化合物を得た(2.00mg、2%)。HRMS(ESI+) C₁₈H₁₉N₃Oに関する計算値294.1601、実測値294.1604。HPLC: R_f 4.43分、純度100%。

20

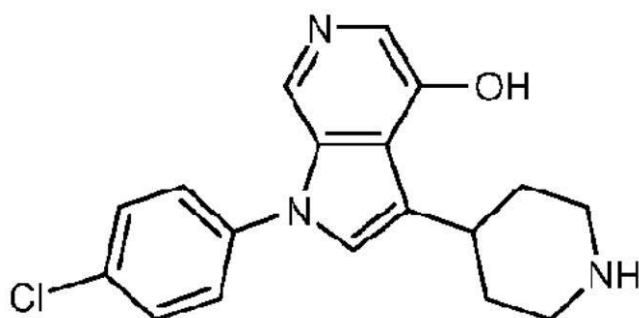
【0222】

実施例27

1-(4-クロロフェニル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-オール

【0223】

【化59】



30

【0224】

中間体36(130mg、0.29mmol)を、DCM(10mL)に溶解し、BB_r₃(84μL、0.88mmol)を添加した。前記反応混合物を、3時間攪拌し、1M NaOH水溶液(1mL)で反応を停止させ、1時間攪拌した。前記反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(25mL)で希釈し、DCM(3×25mL)で抽出した。水性画分を、AcOHでpH9に酸性化し、EtOAc(2×25mL)で抽出した。組み合わせた有機画分を、乾燥させ(MgSO₄)、真空において濃縮した。残渣を、逆相HPLCで精製して、無色のゴムとして、表題の化合物を得た(8.40mg、9%)。HRMS(ESI+) C₁₈H₁₈ClN₃Oに関する計算値328.1211、実測値328.1216。HPLC: R_f 3.70分、純度89%。

40

【0225】

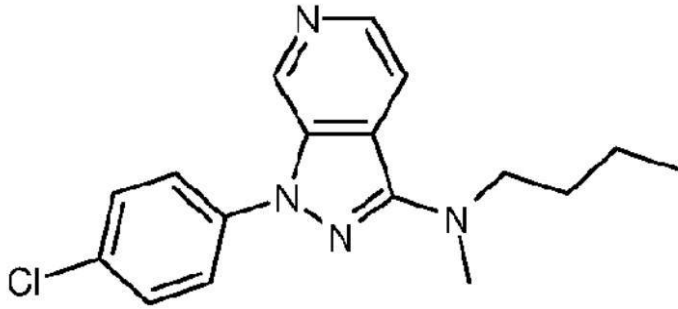
実施例28

N-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-アミン

【0226】

50

【化 6 0】



10

【0227】

実施例 28 を、中間体 31 に代えて中間体 17 を使用し、4 - ヨードトルエンに代えて 1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼンを使用して、実施例 26 と同様に調製して、黄色のゴムとして、表題の化合物を得た (212 mg、22%)。HRMS (ESI+) C₁₇H₁₉ClN₄ に関する計算値 315.1371、実測値 315.1375。HPLC: R_f 6.54 分、純度 100%。

【0228】

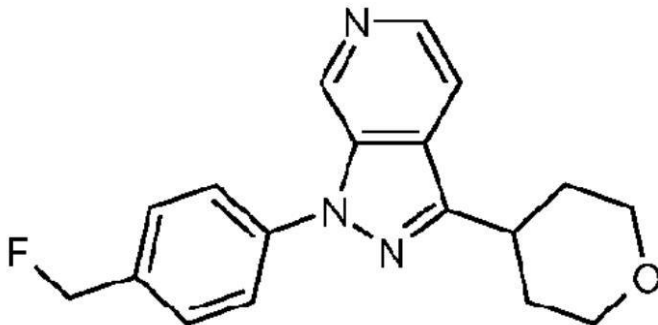
実施例 29

1 - [4 - (フルオロメチル)フェニル] - 3 - (オキサン - 4 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

20

【0229】

【化 6 1】



30

【0230】

実施例 29 を、中間体 31 に代えて中間体 39 を使用し、4 - ヨードトルエンに代えて 1 - ブロモ - 4 - フルオロメチルベンゼンを使用して、実施例 26 と同様に調製して、黄色のゴムとして、表題の化合物を得た (36.6 mg、7%)。HRMS (ESI+) C₁₈H₁₈FN₃O に関する計算値 312.1507、実測値 312.151。HPLC: R_f 4.84 分、純度 99.2%。

【0231】

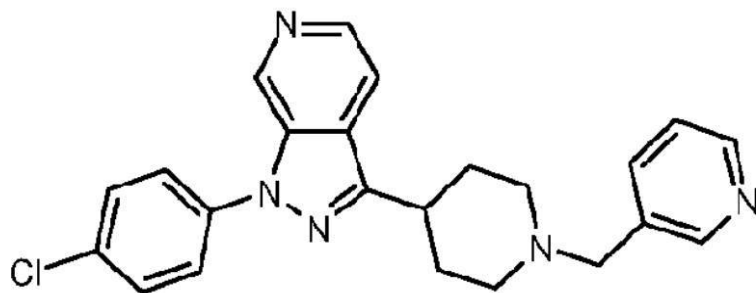
実施例 30

3 - ({ 4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } メチル) ピリジン

40

【0232】

【化 6 2】



【0233】

中間体 44 (232 mg、0.74 mmol) を、DCM (25 mL) に溶解し、3-ピリジナルカルボキシアリド (167 μ L、1.78 mmol)、AcOH (44.6 μ L、0.78 mmol) および NaBH(OAc)₃ (472 mg、2.23 mmol) を添加した。前記反応を、18 時間攪拌し、DCM (50 mL) で希釈し、水 (20 mL) で停止させた。有機画分を、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空において濃縮した。残渣を、逆相 HPLC で精製して、褐色のゴムとして、表題の化合物を得た (63.7 mg、21%)。HRMS (ESI+) C₂₃H₂₂ClN₅ に関する計算値 404.1636、実測値 404.1639。HPLC : R_f 4.63 分、純度 98.3%。

【0234】

生物学的試験

SSAO 酵素阻害剤の生物学的アッセイ

全ての主なアッセイを、精製した遺伝子組み換え的に発現させたヒト SSAO を使用して、室温で行った。酵素を、基本的に、Ohman ら (Protein Expression and Purification 46 (2006) 321-331) に記載のように調製した。さらに、二次的および選択的アッセイを、種々の組織から調製された SSAO または精製したラットの組換え SSAO を使用して行った。酵素活性を、¹⁴C-標識化基質を使用してベンズアルデヒドの産生を測定すること、または、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) 結合反応における過酸化水素の産生を使用することのいずれかにより、基質としてベンジルアミンを使用してアッセイした。簡潔に、試験化合物を、ジメチルスルホキシド (DMSO) に、10 mM の濃度に溶解した。用量-反応測定を、DMSO における 1:10 段階希釈を作製して 7 点円弧を生成すること、または、DMSO における 1:3 段階希釈を作製して 11 点円弧を生成することのいずれかによりアッセイした。最高濃度を、化合物の効能に応じて調節し、後に反応バッファーに希釈して、最終的な DMSO 濃度 2% にした。

【0235】

過酸化水素の検出:

西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) 結合反応において、10-アセチル-3,7-ジヒドロキシフェノキサジンの過酸化水素酸化により、レゾルフィンが産生された。前記レゾルフィンは、非常に蛍光性の化合物である (Zhou and Panchuk-Voloshina, Analytical Biochemistry 253 (1997) 169-174: Amplex (登録商標) Red 過酸化水素/ペルオキシダーゼアッセイキット、Invitrogen A22188)。50 mM リン酸ナトリウム、pH 7.4 における酵素および化合物を、HRP、ベンジルアミンおよび Amplex 試薬の混合物の添加により反応を開始する前に、平底マイクロタイタープレートにおいて、おおよそ 15 分間ブレインキュベートを開始した。ベンジルアミン濃度を、ミカエリス定数に相当する濃度に固定し、標準的な手順を使用して決定した。ついで、蛍光強度を、544 nm での励起および 590 nm での発光の読み取りをして、1~2 時間の間に、数回の時点で測定した。前記ヒトの SSAO アッセイに関して、アッセイウェルにおける

前記試薬の最終濃度は、SSAO酵素 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ベンジルアミン 100 μM 、Amplex試薬 20 μM 、HRP 0.1 U/mL および可変濃度の試験化合物とした。阻害を、阻害剤を含まない（希釈したDMSOのみの）コントロールと比較したシグナルの、%減少として測定した。SSAO酵素を含有しない試料からのバックグラウンドシグナルを、全てのデータ点から差し引いた。データを、4つのパラメタロジスティックモデルに当てはめ、 IC_{50} 値を、GraphPad Prism 4またはXLfit 4のプログラムを使用して算出した。

【0236】

アルデヒド検出：

SSAO活性を、14C - 標識ベンジルアミンを使用してアッセイし、放射性のベンズアルデヒドを測定することにより分析した。白色の96ウェルオブティプレート（Packard）において、20 μL の希釈した試験化合物を、20 μL のSSAO酵素と共に、連続して振とうしながら、室温でおおよそ15分間プレインキュベートした。全ての希釈を、PBSで行った。20 μL の、[7 - 14C]ベンジルアミン・塩酸（CFA589、GE Healthcare）を含有する、ベンジルアミン基質溶液を添加することにより、反応を開始した。前記プレートを、上記のように、1時間インキュベートした後に、酸性化（10 μL の1M HCl）により前記反応を停止させた。ついで、90 μL のMicro Scint-E溶液（Perkin-Elmer）を、各ウェルに添加した。前記プレートを、連続的に15分間混合した。すぐに相分離させ、Topcountシンチレーションカウンター（Perkin-Elmer）において、活性を読み取った。最終的な反応ウェルにおいて、前記ヒトの組換えSSAO濃度を、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。感度を最適化するために、前記基質の濃度を、放射性生成物のより高い画分を取得するために、前記HRP結合アッセイと比較して低下させた。前記ヒトのSSAOアッセイでは、ベンジルアミン濃度を、40 μM （0.2 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ ）とした。データを、上記の通り分析した。

【0237】

本発明の例示した全ての化合物は、SSAOにおいて、1 ~ 2500 nMの IC_{50} 値を有した（表4を参照のこと）。

【0238】

【表6】

表4：SSAO阻害活性

(A : <100 nM、B : 100 ~ 500 nM、C : 500 ~ 2500 nM)

化合物	IC_{50} (nM)	化合物	IC_{50} (nM)	化合物	IC_{50} (nM)
1	A	11	C	21	A
2	A	12	B	22	A
3	A	13	B	23	C
4	A	14	B	24	A
5	A	15	C	25	A
6	A	16	B	26	B
7	A	17	A	27	A
8	A	18	A	28	C
9	B	19	A	29	B
10	A	20	B	30	B

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 P 9/10	1 0 3
	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 エヴァンス デビッド

イギリス国 イーシー１エム ３エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード ９１－９３ サード フロア ブロクシマゲン リミテッド内

(72)発明者 カーリー アリソン

イギリス国 イーシー１エム ３エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード ９１－９３ サード フロア ブロクシマゲン リミテッド内

(72)発明者 スチュワート アリソン

イギリス国 イーシー１エム ３エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード ９１－９３ サード フロア ブロクシマゲン リミテッド内

(72)発明者 ヒギンボトム マイケル

イギリス国 イーシー１エム ３エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード ９１－９３ サード フロア ブロクシマゲン リミテッド内

(72)発明者 セイボリー エドワード

イギリス国 イーシー１エム ３エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード ９１－９３ サード フロア ブロクシマゲン リミテッド内

(72)発明者 シンプソン イアン

イギリス国 イーシー１エム ３エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード ９１－９３ サード フロア ブロクシマゲン リミテッド内

(72)発明者 ニルソン マリアンヌ

イギリス国 イーシー１エム ３エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード ９１－９３ サード フロア ブロクシマゲン リミテッド内

(72)発明者 ハラルドソン マーティン

- イギリス国 イーシー１エム ３エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード ９１－９３ サ
ード フロア プロクシマゲン リミテッド内
- (72)発明者 ノードリング エリック
- イギリス国 イーシー１エム ３エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード ９１－９３ サ
ード フロア プロクシマゲン リミテッド内
- (72)発明者 クールマイスター トビア
- イギリス国 イーシー１エム ３エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード ９１－９３ サ
ード フロア プロクシマゲン リミテッド内

審査官 堀 洋樹

- (56)参考文献 特表２０１３－５２９１７９（ＪＰ，Ａ）
特表２０００－５０１６９４（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５０４８２８（ＪＰ，Ａ）

- (58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）