

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5608097号  
(P5608097)

(45) 発行日 平成26年10月15日(2014.10.15)

(24) 登録日 平成26年9月5日(2014.9.5)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 471/04	104 Z
A 61 K 31/496	(2006.01)	C 07 D 471/04	C S P
A 61 K 31/5377	(2006.01)	A 61 K 31/496	
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 K 31/5377	
A 61 P 35/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	111

請求項の数 47 (全 122 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-542341 (P2010-542341)  
 (86) (22) 出願日 平成21年1月8日(2009.1.8)  
 (65) 公表番号 特表2011-509301 (P2011-509301A)  
 (43) 公表日 平成23年3月24日(2011.3.24)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/030443  
 (87) 國際公開番号 WO2009/089352  
 (87) 國際公開日 平成21年7月16日(2009.7.16)  
 審査請求日 平成23年12月19日(2011.12.19)  
 (31) 優先権主張番号 61/019,786  
 (32) 優先日 平成20年1月8日(2008.1.8)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 504344509  
 アレイ バイオファーマ、インコーポレイ  
 テッド  
 アメリカ合衆国 80301 コロラド、  
 ボルダー、ウォールナット ストリ  
 ト 3200  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 ブレーク、ジェームズ  
 アメリカ合衆国 コロラド 80301,  
 ボルダー、ウォールナット ストリ  
 ト 3200, アレイ バイオファー  
 マ インコーポレイテッド 気付  
 最終頁に続く

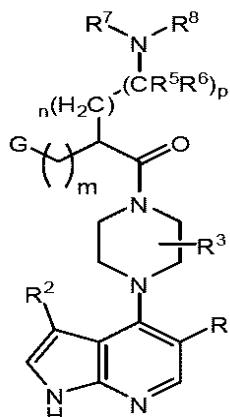
(54) 【発明の名称】キナーゼ阻害薬としてのピロロピリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化87】



I

から選択される化合物、ならびにその立体異性体および製薬上許容可能な塩

(式中、Gは、1~3個の別個のR<sup>4</sup>基により任意に置換されるシクロヘキシルまたはフェニルであるか、あるいはmが0である場合、Gは水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり

10

20

得、

$R^1$  は、水素、-C(=O)OR<sup>a</sup>、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニル（ここで、該ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニルは1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換され得る）から選択され、

$R^2$  は、水素、CH<sub>3</sub>または-NHC(=O)R<sup>f</sup>から選択されるが、但し、 $R^1$  が水素である場合、 $R^2$  は-NHC(=O)R<sup>f</sup>であり、

$R^3$  は、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルから選択され、

$R^4$  は、各々独立して、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>およびCNから選択され、

$R^5$  および $R^6$  は、独立して、水素またはCH<sub>3</sub>から選択され、

$R^7$  および $R^8$  は、独立して、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され、

$R^a$  は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり、

$R^b$  基は、各々独立して、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル（ハロゲン、OH、オキソ、5または6員ヘテロアリールまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される）から選択され、

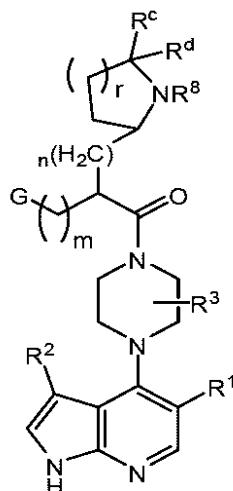
$R^f$  は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル（OHで任意に置換される）、5または6員複素環（オキソ、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルから選択される1または2つの基で任意に置換される）、あるいは5または6員ヘテロアリール（ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルから選択される1または2つの基で任意に置換される）であり、

$R^g$  および $R^h$  は、独立して、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルであり、

m、nおよびpは、独立して、0または1であるか、

あるいは、式Iの化合物が式II：

### 【化88】



### II

（式中、 $R^c$  および $R^d$  は、独立して、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルから選択され、そして

$r$  は、1または2である）

の構造を有するよう、 $R^5$  は水素であり、 $R^6$  および $R^7$  は、それらが結合される原子と一緒にになって1個の環窒素原子を有する任意置換5~6員複素環式環を形成し、 $R^8$  は、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル（OHまたはO（C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル）で任意に置換される）からなる群から選択される）。

### 【請求項2】

$R^1$  がC(=O)OR<sup>a</sup>である請求項1記載の化合物。

### 【請求項3】

$R^1$  がC(=O)OCH<sub>3</sub>である請求項2記載の化合物。

### 【請求項4】

10

20

30

40

50

R<sup>1</sup> が、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換される5または6員ヘテロアリールである請求項1記載の化合物。

【請求項5】

前記5または6員ヘテロアリールが、ピラゾリル、1-オキサ-3,4-ジアゾリル、チオフェニルおよびピリジニルから選択される請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R<sup>1</sup> が、1-メチル-1H-ピラゾール-イル、2-イソプロピル-1-オキサ-3,4-ジアゾール-5-イル、2-メチル-1-オキサ-3,4-ジアゾール-5-イル、ピリジン-3-イルおよびチオフェン-2-イルから選択される請求項4記載の化合物。

【請求項7】

R<sup>1</sup> が、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換されるフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項8】

R<sup>1</sup> が、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3-シアノフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-イソプロピルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-(1H-ピラゾール-1-イル)メチルフェニル、3-(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)フェニル、4-(C(=O)NHCH<sub>3</sub>)フェニル、3-フェニルアセトアミド、3-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル、4-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジフルオロフェニルおよび3-フルオロ-5-メトキシフェニルから選択される請求項7記載の化合物。

【請求項9】

R<sup>1</sup> が水素であり、R<sup>2</sup> が-NHC(=O)R<sup>f</sup> である請求項1記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>2</sup> が水素である請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R<sup>2</sup> がCH<sub>3</sub> である請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R<sup>2</sup> が-NHC(=O)R<sup>f</sup> である請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項13】

R<sup>2</sup> が、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>OHおよびニコチニアミドから選択される請求項12記載の化合物。

【請求項14】

R<sup>2</sup> が、-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>OH、ニコチニアミド、1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、5-クロロニコチニアミドおよび5-メチルニコチニアミドから選択される請求項12記載の化合物。

【請求項15】

R<sup>7</sup> が水素である請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項16】

R<sup>7</sup> がC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

R<sup>7</sup> がイソプロピルである請求項15記載の化合物。

【請求項18】

R<sup>8</sup> が水素である請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

R<sup>8</sup> がメチルである請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

pが1である請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物。

50

## 【請求項 2 1】

R<sup>5</sup> が水素である請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 2】

R<sup>5</sup> が C<sub>1</sub>H<sub>3</sub> である請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

R<sup>6</sup> が水素である請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 4】

R<sup>6</sup> がメチルである請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 5】

p が 0 である請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 2 6】

R<sup>3</sup> が水素である請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 7】

n が 0 である請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 8】

n が 1 である請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 9】

G がシクロヘキシルである請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 3 0】

G が 1 ~ 3 つの R<sup>4</sup> 基により任意に置換されるフェニルである請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

20

## 【請求項 3 1】

G が、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニルおよび 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルから選択される請求項 3 0 記載の化合物。

## 【請求項 3 2】

m が 0 である請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 3 3】

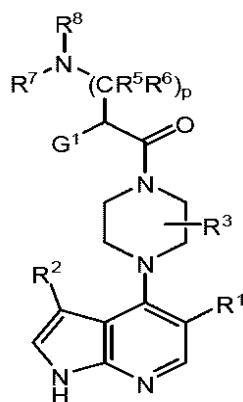
m が 1 である請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 3 4】

m が 0 であり、G が G<sup>1</sup> である請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物であって、式 V :

## 【化 8 9】



40

V

(式中、G<sup>1</sup> は水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである)  
の構造を有する化合物。

## 【請求項 3 5】

G<sup>1</sup> が水素である請求項 3 4 記載の化合物。

50

## 【請求項 3 6】

G<sup>1</sup> が C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである請求項 3 4 記載の化合物。

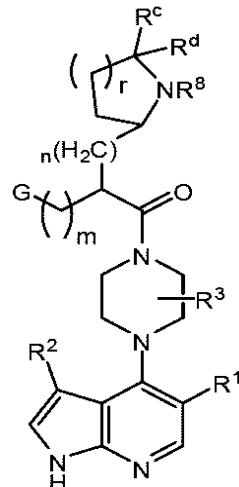
## 【請求項 3 7】

G<sup>1</sup> がイソプロピルである請求項 3 4 記載の化合物。

## 【請求項 3 8】

式 I の化合物が式 I I :

## 【化 9 0】



10

20

## II

の構造を有するよう、R<sup>5</sup> が水素であり、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が、それらが結合される原子と一緒にになって 1 個の環窒素原子を有する任意置換 5 ~ 6 員複素環式環を形成し、R<sup>8</sup> が、水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル (OH または O (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル) で任意に置換される) からなる群から選択される請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 3 9】

r が 1 である請求項 3 8 記載の化合物。

## 【請求項 4 0】

r が 2 である請求項 3 8 記載の化合物。

30

## 【請求項 4 1】

R<sup>c</sup> が水素である請求項 3 8 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4 2】

R<sup>c</sup> がメチルである請求項 3 8 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4 3】

R<sup>d</sup> が水素である請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4 4】

R<sup>d</sup> がメチルである請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4 5】

R<sup>8</sup> が水素である請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

40

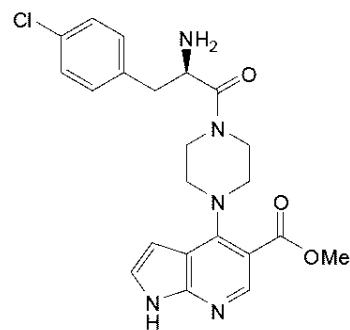
## 【請求項 4 6】

R<sup>8</sup> がメチルである請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

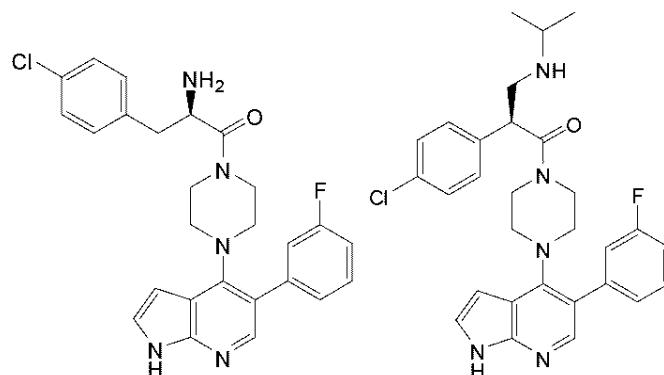
## 【請求項 4 7】

請求項 1 で定義され、以下の構造 :

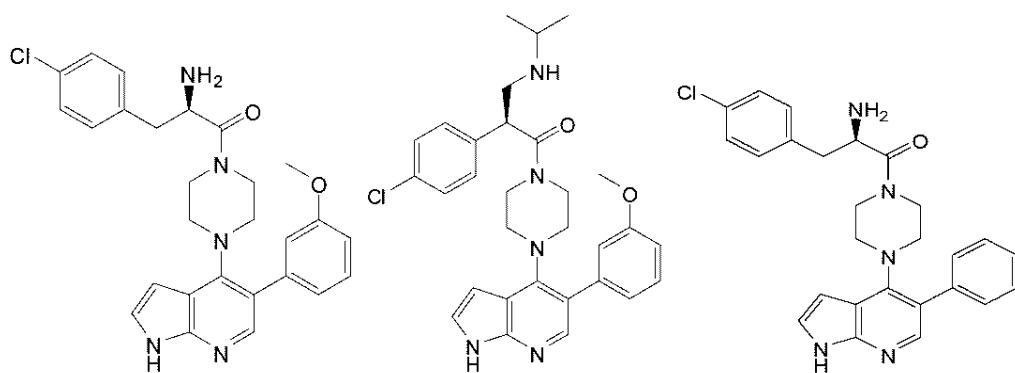
【化 1 A】



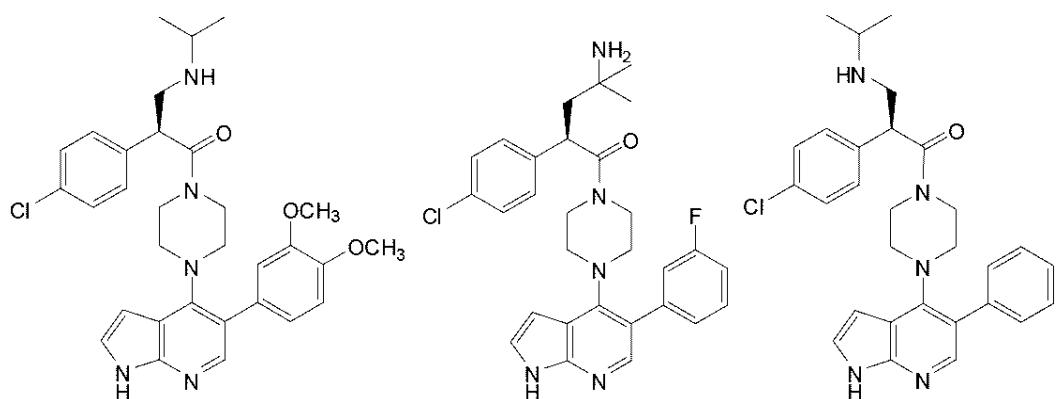
10



20

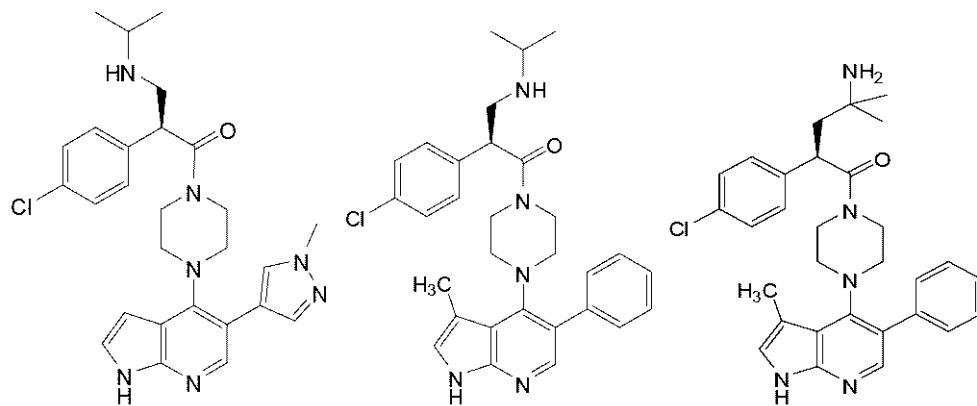


30

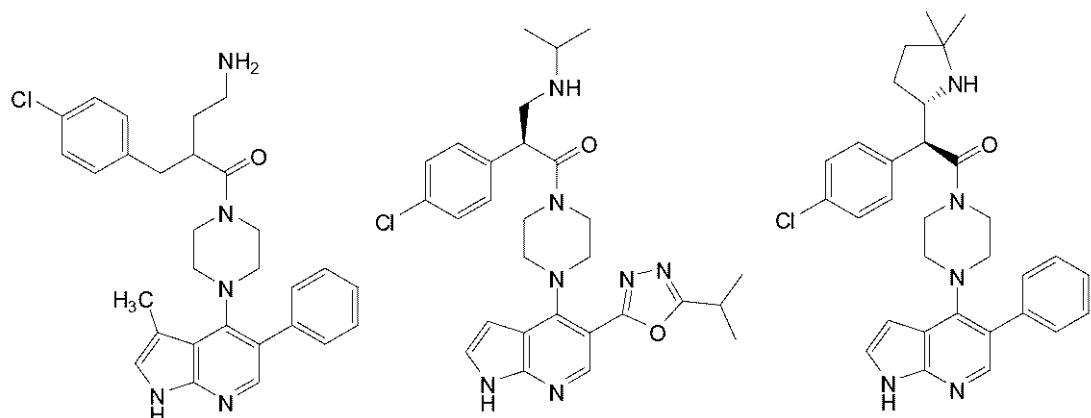


40

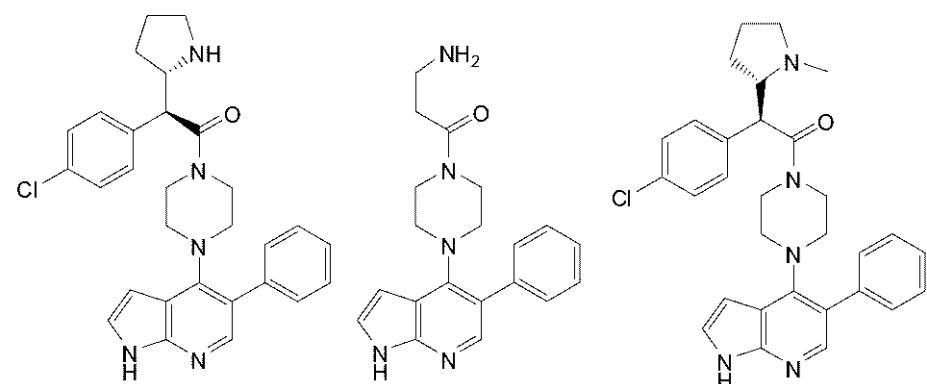
【化 2 A】



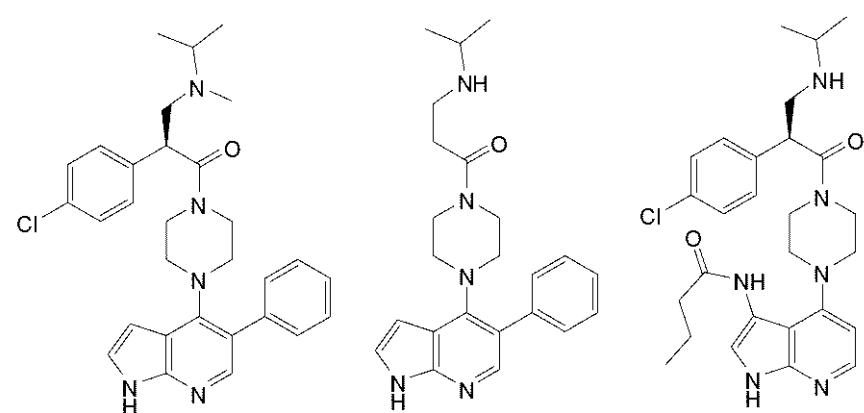
10



20

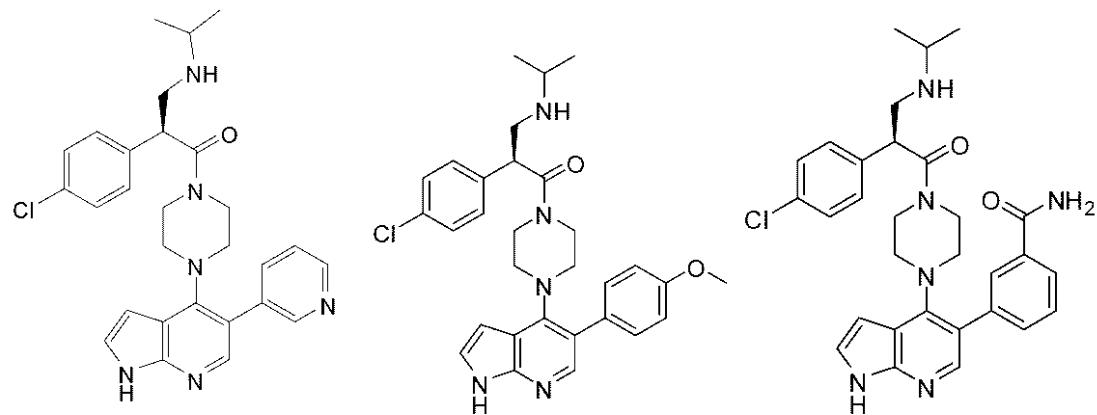


30

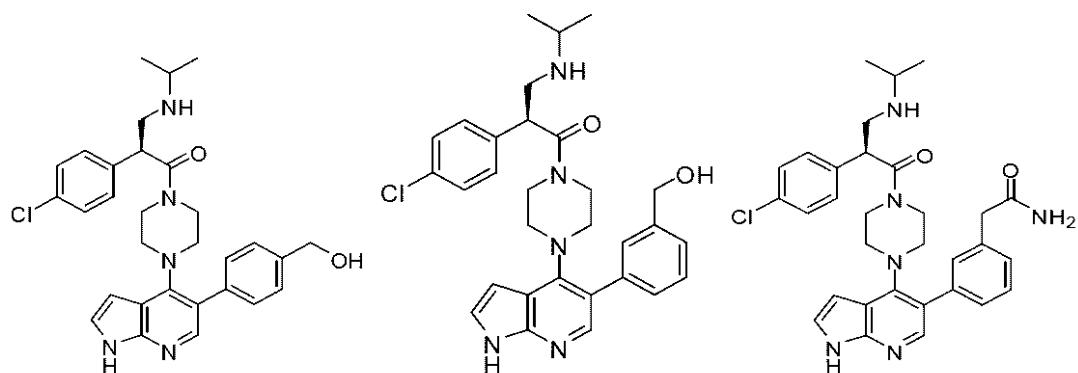


40

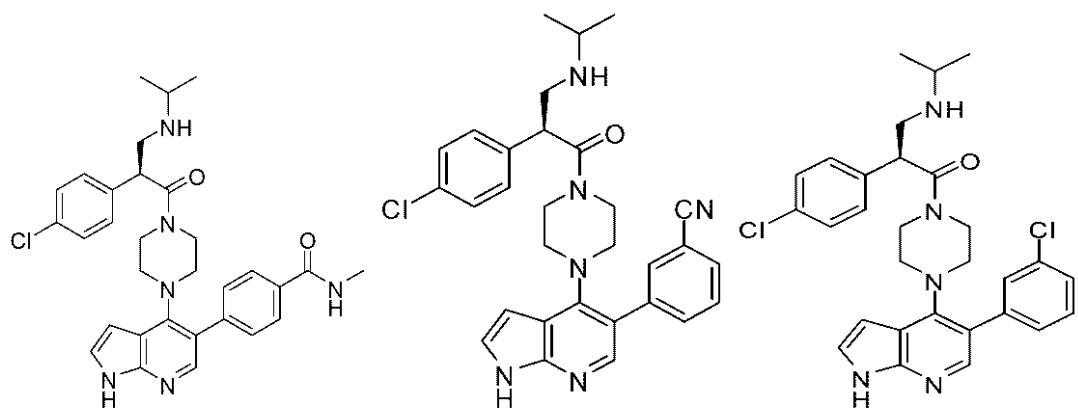
【化 3 A】



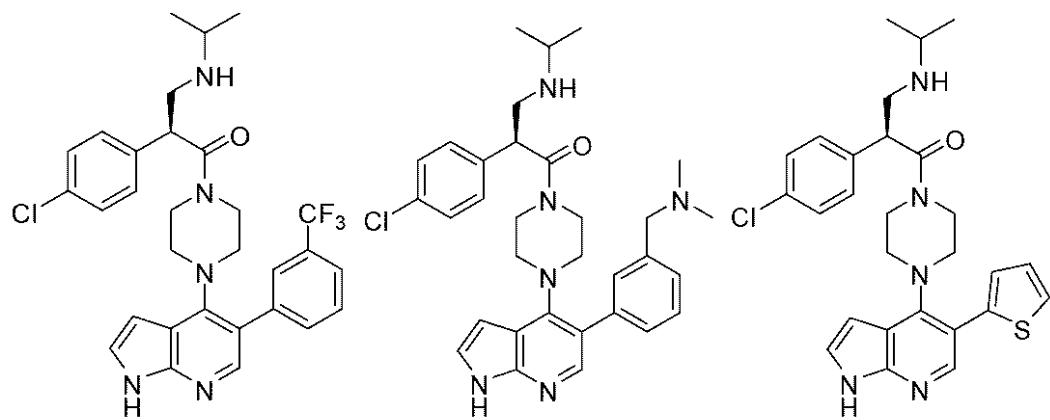
10



20

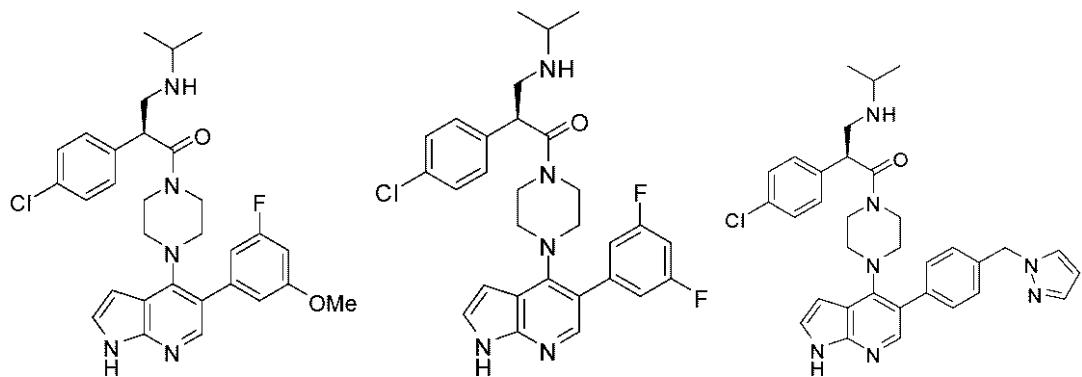


30

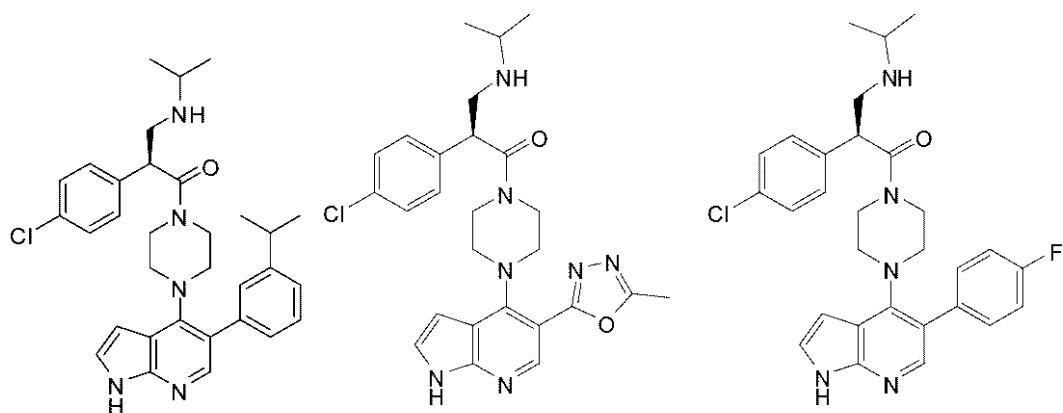


40

【化 4 A】

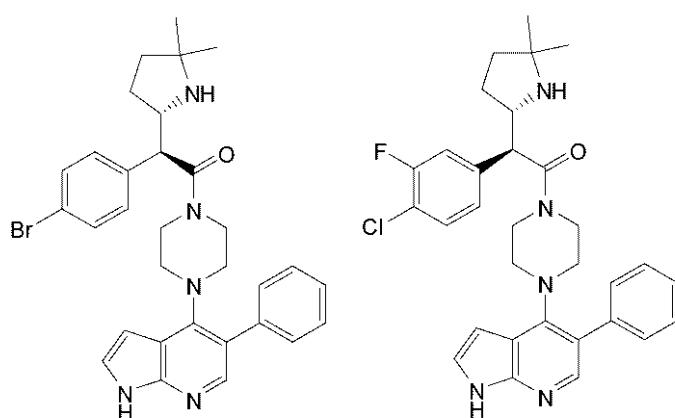


10



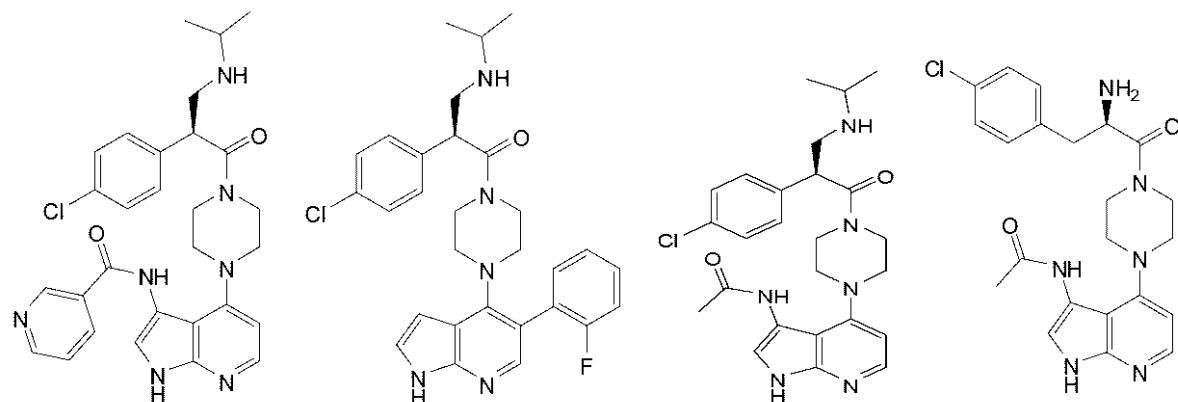
20

30

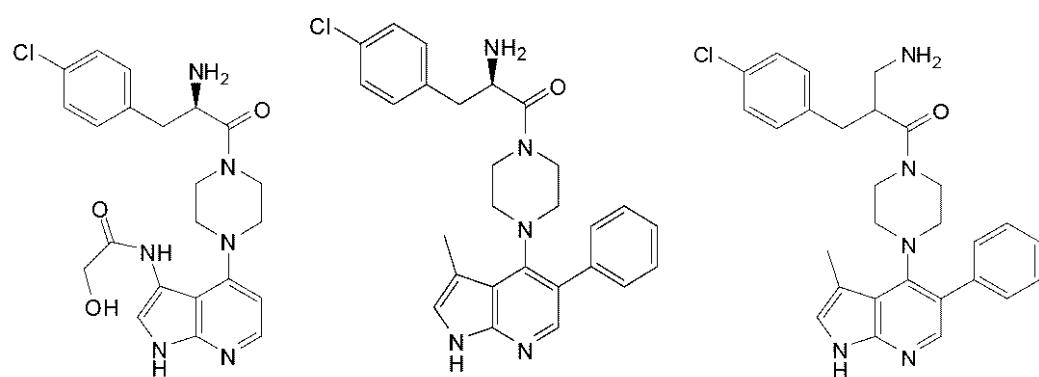


40

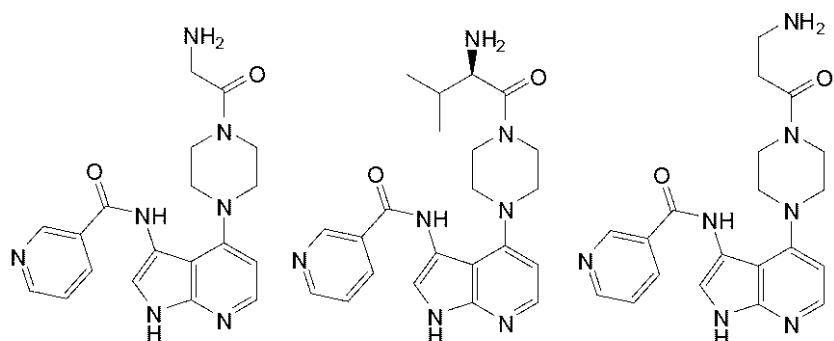
【化 5 A】



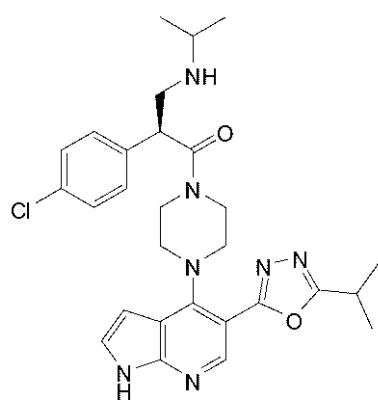
10



20

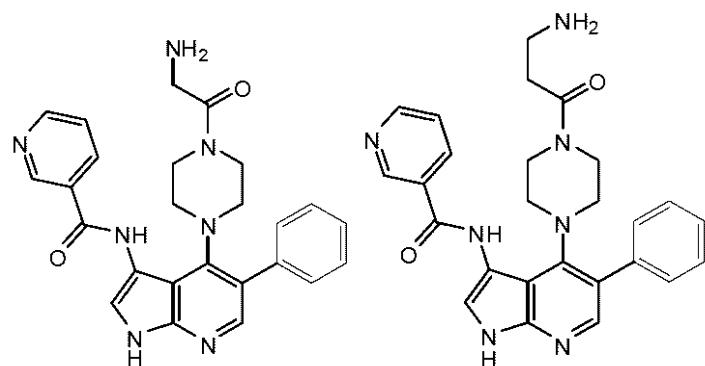


30

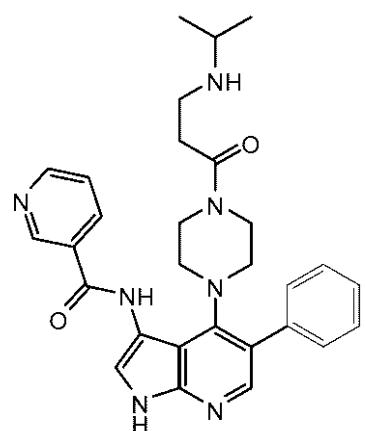


40

【化 6 A】



10



20

30

40

を有する、式 I の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

50

本発明は、新規の化合物に、該化合物を含む製剤組成物に、該化合物の製造方法に、ならびに療法における該化合物の使用に関する。さらに具体的には、本発明は、過剰増殖性疾患の治療および予防に有用なある種の4-置換ピロロ[2,3-b]ピリジンに関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、他のタンパク質をリン酸化するキナーゼ酵素である。これらのタンパク質のリン酸化は、通常は、タンパク質における機能的变化を生じる。ほとんどのキナーゼがセリンおよびトレオニンまたはチロシンに作用し、いくつかのキナーゼは3つ全てに作用する。これらの機能的变化により、キナーゼは、多数の細胞経路を調節し得る。タンパク質キナーゼ阻害薬は、これらのタンパク質キナーゼを抑制する化合物であり、したがって細胞経路に影響を及ぼすために用いられ得る。

【0003】

チェックポイントキナーゼ1(「CHK1」)は、セリン/トレオニンキナーゼである。CHK1は細胞周期進行を調節し、細胞内のDNA損傷応答における主要因子である。CHK1阻害薬は、種々の遺伝毒性作因、例えば化学療法および放射線に対して腫瘍細胞を感作することが示されている(Tse, Archie N., et al., "Targeting Checkpoint Kinase 1 in Cancer Therapeutics." *Clin. Cancer Res.* 13(7) (2007) 1955-1960)。多数の腫瘍はG<sub>1</sub> DNA損傷チェックポイント経路に欠陥があり、DNA損傷を修復し、生き残るためにSおよびG<sub>2</sub>チェックポイントに頼っている、ということが観察されている(Janetka, James W., et al., "Inhibitors of checkpoint kinases: From discovery to the clinic." *Drug Discovery & Development* Vol. 10, No. 4 (2007) 473-486)。SおよびG<sub>2</sub>チェックポイントは、CHK1により調節される。CHK1の抑制は、SおよびG<sub>2</sub>チェックポイントを取り消し、それによりDNA修復を減損して、腫瘍細胞死を増大することをもたらす。しかしながら、非癌性細胞は、機能しているG<sub>1</sub>チェックポイントを有して、DNA修復および存続に備えている。

【0004】

チェックポイントキナーゼ2(「CHK2」)も、セリン/トレオニンキナーゼである。CHK2の機能は、DNA損傷による細胞周期停止およびアポトーシスの誘導にとって重要である(Ahn, Jinwoo, et al., "The Chk2 protein kinase." *DNA Repair* 3 (2004) 1039-1047)。CHK2は、遺伝毒性損傷に応答して活性化され、いくつかの経路に沿ってチェックポイントシグナルを伝播し、これが最終的には、G<sub>1</sub>、SおよびG<sub>2</sub>/M期における細胞周期停止、DNA修復の活性化、ならびにアポトーシス性細胞死を引き起こす(Bartek, Jiri, et al., "CHK2 Kinase - A Busy Messenger." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* Vol. 2(12) (2001) 877-886)。癌細胞は、しばしば、1つまたは複数のゲノム完全性チェックポイントを欠き、したがってCHK2の抑制は、抗癌療法、例えば放射線またはDNA損傷薬に対して腫瘍細胞を選択的により感受性にする。正常細胞は、依然として他のチェックポイントを活性化し、回復するが、一方、チェックポイントを欠く癌細胞はおそらくは死亡する。CHK2のペプチドベースの阻害薬はG<sub>2</sub>チェックポイントを阻害し、DNA損傷作因に対してp53欠損癌細胞を感作した、ということが実証されている(Pommier, Yves, et al., "Targeting Chk2 Kinase: Molecular Interaction Maps and Therapeutic Rationale." *Current Pharmaceutical Design* Vol. 11, No. 22 (2005) 2855-2872)。

10

20

30

40

50

## 【0005】

CHK1および/またはCHK2阻害薬は、既知である（例えば、国際公開番号WO 2007/090493、国際公開番号WO 2007/090494、国際公開番号WO 2006/106326、国際公開番号WO 2006/120573、国際公開番号WO 2005/103036および国際公開番号WO 03/028724参照）。

## 【0006】

あるピロロピリジンが知られているが、しかしCHK1/2阻害薬としてではない（例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3および特許文献4参照）。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

10

## 【0007】

【特許文献1】米国特許出願公開第2005/0130954号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2007/0135466号明細書

【特許文献3】米国特許第7,115,741号明細書

【特許文献4】国際公開第2007/002433号

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

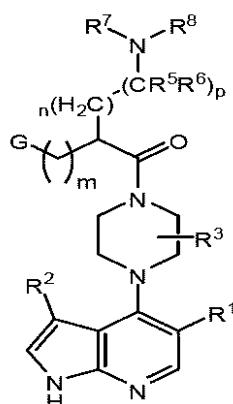
一態様において、本発明は、CHK1および/またはCHK2の阻害薬である化合物に関する。したがって、本発明の化合物は、CHK1および/またはCHK2タンパク質キナーゼの抑制により処置され得る疾患および症状の治療に有用である。

20

## 【0009】

さらに具体的には、本発明の一態様は、式I：

## 【化1】



I

30

の化合物、ならびにその立体異性体および製薬上許容可能な塩を提供する

（式中、G、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、m、nおよびpは、本明細書中で定義されるとおりである）。

40

## 【0010】

本発明の別の態様は、CHK1および/またはCHK2により調整される疾患または障害の予防または治療方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に有効量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を投与することを包含する方法を提供する。このような疾患および障害の例としては、過剰増殖性障害（例えば、癌）、神経変性、心肥大、疼痛、片頭痛および神経外傷性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0011】

本発明の別の態様は、癌の予防または治療方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に有効量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を

50

、単独で、または抗癌特性を有する1つまたは複数の付加的化合物と組合せて投与することを包含する方法を提供する。

【0012】

本発明の別の態様は、哺乳類における過剰増殖性疾患の治療方法であって、治療的有効量の本発明の化合物を哺乳類に投与することを包含する方法を提供する。

【0013】

本発明の別の態様は、療法に用いるための本発明の化合物を提供する。

【0014】

本発明の別の態様は、過剰増殖性疾患の治療における使用のための本発明の化合物を提供する。

10

【0015】

本発明の別の態様は、過剰増殖性疾患の治療のための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。さらなる実施形態では、過剰増殖性疾患は癌である。

【0016】

本発明の別の態様は、癌療法を受けている患者の治療においてCHK1および/またはCHK2阻害薬として用いるための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0017】

本発明の別の態様は、過剰増殖性疾患の治療における本発明の化合物の使用を提供する。さらなる態様では、過剰増殖性疾患は癌である。

20

【0018】

本発明の別の態様は、過剰増殖性疾患の治療における使用のための本発明の化合物を含む製剤組成物を提供する。

【0019】

本発明の別の態様は、癌の治療における使用のための本発明の化合物を含む製剤組成物を提供する。

【0020】

本発明の別の態様は、本発明の化合物またはその製薬上許容可能な塩、および製薬上許容可能な担体または賦形剤を含む製剤組成物を提供する。

30

【0021】

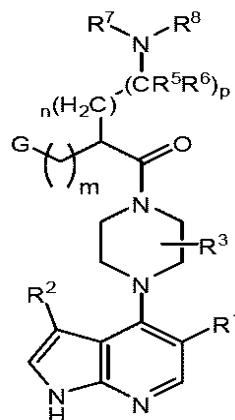
本発明の別の態様は、本発明の化合物の調製方法、分離方法および精製方法を包含する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式I:

【化87】



I

40

50

から選択される化合物、ならびにその立体異性体および製薬上許容可能な塩

(式中、Gは、1～3個の別個のR<sup>4</sup>基により任意に置換されるシクロヘキシルまたはフェニルであるか、あるいはmが0である場合、Gは付加的に存在しないかまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、CN、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲンで任意に置換される)、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-OR<sup>e</sup>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニル(ここで、該ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニルは1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換され得る)から選択され、

R<sup>2</sup>は、水素、CH<sub>3</sub>または-NHC(=O)R<sup>f</sup>から選択されるが、但し、R<sup>1</sup>が水素である場合、R<sup>2</sup>は-NHC(=O)R<sup>f</sup>であり、

R<sup>3</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択され、

R<sup>4</sup>は、各々独立して、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>およびCNから選択され、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、水素またはCH<sub>3</sub>から選択され、

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>b</sup>基は、各々独立して、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソ、5または6員ヘテロアリールまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択され、

R<sup>e</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHあるいは5または6員複素環で任意に置換される)であり、

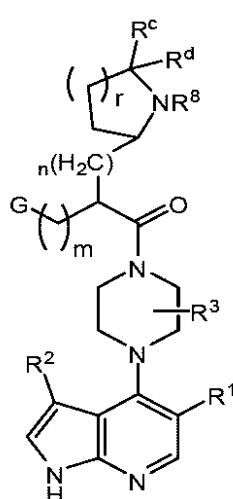
R<sup>f</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHで任意に置換される)、5または6員複素環(オキソ、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択される1または2つの基で任意に置換される)、あるいは5または6員ヘテロアリール(ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択される1または2つの基で任意に置換される)であり、

R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>は、独立して、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

m、nおよびpは、独立して、0または1であるか、

あるいは、式Iの化合物が式II：

【化88】



II

(式中、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、独立して、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルから選択され、そして

rは、1または2である)

の構造を有するよう、R<sup>5</sup>は水素であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合される原子と一緒にになって1個の環窒素原子を有する任意置換5～6員複素環式環を形成し、R<sup>8</sup>は、

10

20

30

40

50

水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHまたはO(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で任意に置換される)からなる群から選択される)。

(項目2)

R<sup>1</sup>がBrである項目1記載の化合物。

(項目3)

R<sup>1</sup>がCNである項目1記載の化合物。

(項目4)

R<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲンで任意に置換される)である項目1記載の化合物。

(項目5)

R<sup>1</sup>がCF<sub>3</sub>である項目4記載の化合物。

10

(項目6)

R<sup>1</sup>がC(=O)OR<sup>a</sup>である項目1記載の化合物。

(項目7)

R<sup>1</sup>がC(=O)OCH<sub>3</sub>である項目6記載の化合物。

(項目8)

R<sup>1</sup>が-OReである項目1記載の化合物。

(項目9)

R<sup>1</sup>が、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-モルホリン-4-イルおよび-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-モルホリン-4-イルから選択される項目8記載の化合物。

20

(項目10)

R<sup>1</sup>が、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換される5または6員ヘテロアリールである項目1記載の化合物。

(項目11)

前記5または6員ヘテロアリールが、ピラゾリル、1-オキサ-3,4-ジアゾリル、チオフェニルおよびピリジニルから選択される項目10記載の化合物。

(項目12)

R<sup>1</sup>が、1-メチル-1H-ピラゾール-イル、2-イソプロピル-1-オキサ-3,4-ジアゾール-5-イル、2-メチル-1-オキサ-3,4-ジアゾール-5-イル、ピリジン-3-イルおよびチオフェン-2-イルから選択される項目10記載の化合物。

30

(項目13)

R<sup>1</sup>が、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換されるフェニルである項目1記載の化合物。

(項目14)

R<sup>1</sup>が、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3-シアノフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-イソプロピルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル、3-(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)フェニル、4-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル、3-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル、3-フェニルアセトアミド、3-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル、4-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジフルオロフェニルおよび3-フルオロ-5-メトキシフェニルから選択される項目13記載の化合物。

40

(項目15)

R<sup>1</sup>が水素であり、R<sup>2</sup>が-NHC(=O)R<sup>f</sup>である項目1記載の化合物。

(項目16)

R<sup>2</sup>が水素である項目1～14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目17)

R<sup>2</sup>がCH<sub>3</sub>である項目1～14のいずれか一項に記載の化合物。

50

(項目 18)

R<sup>2</sup> が - NHC ( = O ) R<sup>f</sup> である項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 19)

R<sup>2</sup> が、 - NHC ( = O ) CH<sub>3</sub>、 - NHC ( = O ) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - NHC ( = O ) CH<sub>2</sub>OH およびニコチニアミドから選択される項目 18 記載の化合物。

(項目 20)

R<sup>2</sup> が、 - NHC ( = O ) CH<sub>3</sub>、 - NHC ( = O ) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - NHC ( = O ) CH<sub>2</sub>OH、ニコチニアミド、1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、5 - クロロニコチニアミドおよび 5 - メチルニコチニアミドから選択される項目 18 記載の化合物。

10

(項目 21)

R<sup>7</sup> が水素である項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 22)

R<sup>7</sup> が C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 23)

R<sup>7</sup> がイソプロピルである項目 21 記載の化合物。

(項目 24)

R<sup>8</sup> が水素である項目 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 25)

R<sup>8</sup> がメチルである項目 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目 26)

p が 1 である項目 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 27)

R<sup>5</sup> が水素である項目 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 28)

R<sup>5</sup> が CH<sub>3</sub> である項目 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 29)

R<sup>6</sup> が水素である項目 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 30)

R<sup>6</sup> がメチルである項目 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目 31)

p が 0 である項目 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 32)

R<sup>3</sup> が水素である項目 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 33)

n が 0 である項目 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 34)

n が 1 である項目 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 35)

G がシクロヘキシルである項目 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 36)

G が 1 ~ 3 つの R<sup>4</sup> 基により任意に置換されるフェニルである項目 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 37)

G が、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - プロモフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニルおよび 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルから選択される項目 36 記載の化合物。

(項目 38)

m が 0 である項目 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 39)

50

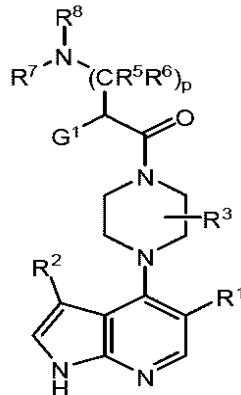
mが1である項目1～37のいずれか一項に記載の化合物。

(項目40)

mが0であり、GがG<sup>1</sup>である項目1～33のいずれか一項に記載の化合物であって、

式V:

【化89】



10

V

(式中、G<sup>1</sup>は存在しないかまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである)  
の構造を有する化合物。

20

(項目41)

G<sup>1</sup>が存在しない項目40記載の化合物。

(項目42)

G<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである項目40記載の化合物。

(項目43)

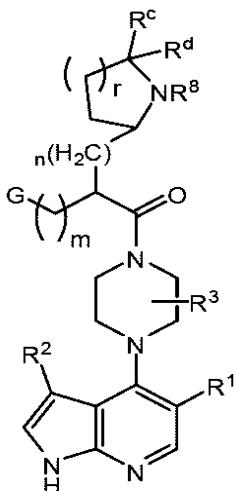
G<sup>1</sup>がイソプロピルである項目40記載の化合物。

(項目44)

式Iの化合物が式II:

【化90】

30



40

II

の構造を有するよう、R<sup>5</sup>が水素であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が、それらが結合される原子と一緒にになって1個の環窒素原子を有する任意置換5～6員複素環式環を形成し、R<sup>8</sup>が、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHまたはO(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で任意に置換される)からなる群から選択される項目1～20のいずれか一項に記載の化合物。

50

(項目 4 5)r が 1 である項目 4 4 記載の化合物。(項目 4 6)r が 2 である項目 4 4 記載の化合物。(項目 4 7)R<sup>c</sup> が水素である項目 4 4 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。(項目 4 8)R<sup>c</sup> がメチルである項目 4 4 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。(項目 4 9)R<sup>d</sup> が水素である項目 4 4 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 5 0)R<sup>d</sup> がメチルである項目 4 4 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。(項目 5 1)R<sup>e</sup> が水素である項目 4 4 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。(項目 5 2)R<sup>e</sup> がメチルである項目 4 4 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。(項目 5 3)項目 1 で定義され、本明細書中の実施例 1 ~ 7 4 のいずれかで名を挙げられる式 I の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。(項目 5 4)

20

項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物ならびに製薬上許容可能な担体または賦形剤を含む製剤組成物。(項目 5 5)CHK 1 および / またはCHK 2 により調整される疾患または障害の予防または治療方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に有効量の項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを包含する方法。(項目 5 6)癌の予防または治療方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に有効量の項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物を、単独で、または抗癌特性を有する 1 つまたは複数の付加的化合物と組合せて投与することを包含する方法。

30

(項目 5 7)哺乳類における過剰増殖性疾患の治療方法であって、治療的有効量の項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物を哺乳類に投与することを包含する方法。(項目 5 8)療法に用いるための項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物。(項目 5 9)過剰増殖性疾患の治療に用いるための項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物。(項目 6 0)過剰増殖性疾患の治療のための薬剤の製造における項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

40

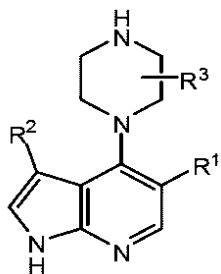
(項目 6 1)癌療法を受けている患者の治療にCHK 1 および / またはCHK 2 阻害薬として用いるための薬剤の製造における項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。(項目 6 2)過剰増殖性疾患の治療における項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む製剤組成物。(項目 6 3)癌の治療における使用のための項目 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物を含む製剤組成物。(項目 6 4)

50

項目 1 記載の式 I の化合物の製造方法であって：

( a ) カップリング試薬の存在下で、式 6：

【化 9 1】

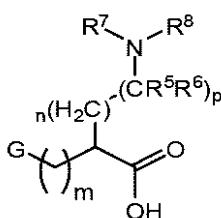


10

6

の化合物を、式 A：

【化 9 2】



20

A

の化合物を用いてアシル化し、

( b ) その後、R<sup>1</sup>を任意に誘導体化し、そして

( c ) その後、任意に脱保護して式 I の化合物を提供する

ステップを包含する方法。

【発明を実施するための形態】

【0022】

30

ここで、本発明のある実施形態について詳細に説明するが、それらの例は、添付の構造および式で示される。本発明を、列挙される実施形態とともに記載するが、本発明はそれらの実施形態に限定されるものではない、と理解されるべきである。これに対して、本発明は、特許請求の範囲により定義されるような本発明の範囲内に含まれ得る全ての代替物、変形物および等価物を網羅するよう意図される。本発明の実行に用いられ得る本明細書中に記載される方法および物質と類似のまたは等価の多数の方法および物質を、当業者は認識する。本発明は、如何なる点でも、記載される方法および物質に限定されない。定義される用語、用語使用法、記載される技法などを含めて、援用される文献および類似の物質のうちの 1 つまたは複数が本出願と異なるかまたは相反する事象では、本出願が規制する。

40

定義

【0023】

「アルキル」という用語は、炭素原子の直鎖状または分枝鎖ラジカルを包含する。いくつかのアルキル部分は、例えばメチル(「Me」)、エチル(「Et」)、プロピル(「Pr」)およびブチル(「Bu」)といったように短縮され、さらなる略語が、例えば 1 - プロピルまたは n - プロピル(「n-Pr」)、2 - プロピルまたはイソプロピル(「i-Pr」)、1 - ブチルまたは n - ブチル(「n-Bu」)、2 - メチル - 1 - プロピルまたはイソブチル(「i-Bu」)、1 - メチルプロピルまたは s - ブチル(「s-Bu」)、1, 1 - ジメチルエチルまたは t - ブチル(「t-Bu」)等といったように、化合物の特定の異性体を意味するために用いられる。略語は、時には、例えばメタノール

50

(「MeOH」) またはエタノール (「EtOH」) といったように、元素略語および化学構造と一緒に用いられる。

【0024】

本出願全体を通して用いられるさらなる略語は、ベンジル (「Bn」) およびフェニル (「Ph」) を包含する。

【0025】

「複素環」または「複素環式」という用語は、酸素、窒素およびイオウからなる群から選択される 1、2 または 3 個の異種原子を含有する 4 ~ 6 員環を意味する。

【0026】

「ヘテロアリール」という用語は、酸素、窒素およびイオウからなる群から選択される 1、2 または 3 個の異種原子を含有する 5 ~ 6 員芳香族環を意味する。

10

【0027】

「治療する」または「治療」という用語は、療法的、予防的、緩和的または防止的手段を指す。本発明の目的のために、有益なまたは所望の臨床結果としては、検出可能である場合でも検出不可能な場合でも、症候の軽減、疾患の程度縮小、疾患状態の安定化 (すなわち、悪化しないこと)、疾患進行の遅延または緩徐化、疾患状態の改善または緩和、ならびに寛解 (部分的であれ、全体的であれ) が挙げられるが、これらに限定されない。 「治療」は、治療を受けていない場合に予期される生存と比較して生存を延長させることも意味し得る。治療を必要とするものとしては、すでに症状または障害を有するもの、ならびに症状または障害を有する傾向があるもの、あるいは症状または障害が防止されるべきであるものが挙げられる。

20

【0028】

「治療的有効量」または「有効量」という語句は、このような治療を必要とする哺乳類に投与される場合、(i) 特定の疾患、症状または障害 (本明細書中に記載) を治療または予防するのに、(ii) 特定の疾患、症状または障害の 1 つまたは複数の症候を弱め、改善し、または排除するのに、あるいは (iii) 特定の疾患、症状または障害の 1 つまたは複数の症候の開始を防止するかまたは遅延するのに十分である本発明の化合物の量を意味する。このような量に対応する化合物の量は、特定の化合物、疾患症状およびその重症度、治療を必要とする哺乳類の独自性 (例えば、体重) のような因子によって変わるが、しかし、それにもかかわらず、当業者により普通に決定され得る。

30

【0029】

「癌」および「癌性」という用語は、典型的には非調節細胞増殖を特徴とする哺乳類における生理学的状態を指すかまたは説明する。「腫瘍」は、1 つまたは複数の癌性細胞を含む。癌の例としては、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫および白血病またはリンパ性悪性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。このような癌のさらに特定の例としては、扁平上皮癌 (例えば、上皮性扁平上皮癌)、肺癌、例えば小細胞肺癌、非小細胞肺癌 (「NSCLC」)、肺の腺癌および肺の扁平上皮癌、腹膜の癌、肝細胞癌、胃 (gastrectomy または stomach) 癌、例えば、消化器癌、膵臓癌、神経膠芽細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌、唾液腺癌、腎臓 (kidney または renal) 癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、皮膚癌、例えば黒色腫、ならびに頭部および頸部癌が挙げられる。

40

【0030】

「製薬上許容可能な」という語句は、物質または組成物が、ある処方物を構成する他の成分、および / またはそれで治療されている哺乳類と、化学的および / または毒物学的に適合性でなければならない、ということを示す。

【0031】

「製薬上許容可能な塩」という語句は、本明細書中で用いる場合、本発明の化合物の製薬上許容可能な有機または無機塩を指す。

【0032】

50

本発明の化合物は、必ずしも製薬上許容可能なでない、そして本発明の化合物を調製するかおよび／または精製するための、ならびに／あるいは本発明の化合物のエナンチオマーを分離するための中間体として有用であり得るこのような化合物の他の塩も包含する。

【0033】

「哺乳類」という用語は、本明細書中に記載される疾患を有するかまたはそれを発症する危険がある温血動物を意味し、例としては、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスターおよび靈長類、（例えばヒト）が挙げられるが、これらに限定されない。

CHK1 / 2 阻害薬化合物

【0034】

本発明は、CHK1 および／またはCHK2 により調整される疾患、症状および／または障害の治療に有用なCHK1 および／またはCHK2 阻害薬である、ある種の4-置換1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを提供する。

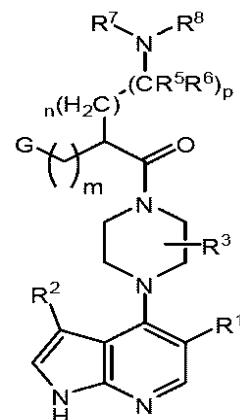
【0035】

3 および／または5位に特定の置換基を有する4-置換1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンはCHK1 および／またはCHK2 の阻害薬である、ということが、意外にも判明している。さらに、これらの化合物のいくつかは、ある種の他のタンパク質キナーゼを上回って、CHK1 に対して選択的であることが判明している。

【0036】

したがって、本発明は、式I：

【化2】



I

から選択される化合物、ならびにその立体異性体および製薬上許容可能な塩を提供する（式中、Gは、1～3個の別個のR<sup>4</sup>基により任意に置換されるシクロヘキシルまたはフェニルであるか、あるいはmが0である場合、Gは付加的に存在しないかまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、CN、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル（ハロゲンで任意に置換される）、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-OR<sup>e</sup>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニル（ここで、ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニルは1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換され得る）から選択され、

R<sup>2</sup>は、水素、CH<sub>3</sub>または-NHC(=O)R<sup>f</sup>から選択されるが、但し、R<sup>1</sup>が水素である場合、R<sup>2</sup>は-NHC(=O)R<sup>f</sup>であり、

R<sup>3</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択され、

R<sup>4</sup>は、各々独立して、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>およびCNから選択され、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、水素またはCH<sub>3</sub>から選択され、

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>b</sup>基は、各々独立して、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル（ハロゲン、OH、オキソ、5または6員ヘテロアリールまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換され

10

20

30

40

50

る)から選択され、

$R^e$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル( $OH$ あるいは5または6員複素環で任意に置換される)であり、

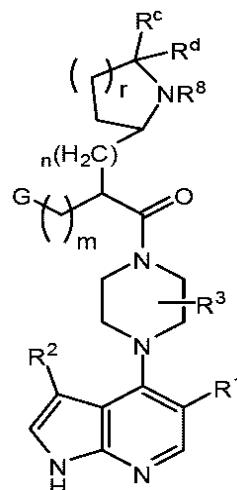
$R^f$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル( $OH$ で任意に置換される)、5または6員複素環(オキソ、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>または $C_1 \sim C_3$  アルキルから選択される1または2つの基で任意に置換される)、あるいは5または6員ヘテロアリール(ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>または $C_1 \sim C_3$  アルキルから選択される1または2つの基で任意に置換される)であり、

$R^g$  および $R^h$  は、独立して、水素または $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、

$m$ 、 $n$  および $p$  は、独立して、0または1であるか、

あるいは、式Iの化合物が式II:

【化3】



10

20

## II

(式中、 $R^c$  および $R^d$  は、独立して、水素または $C_1 \sim C_4$  アルキルから選択され、そして

$r$  は、1または2である)

30

の構造を有するよう、 $R^5$  は水素であり、 $R^6$  および $R^7$  は、それらが結合される原子と一緒にになって1個の環窒素原子を有する任意置換5～6員複素環式環を形成し、 $R^8$  は、水素または $C_1 \sim C_4$  アルキル( $OH$ またはO( $C_1 \sim C_3$  アルキル)で任意に置換される)からなる群から選択される)。

【0037】

ある実施形態では、Gはシクロヘキシルである。

【0038】

ある実施形態では、Gは、1～3個の $R^4$  基により任意に置換されるフェニルである。

ある実施形態では、 $R^4$  はハロゲンである。特定の実施形態では、Gは、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニルまたは3-クロロ-4-フルオロフェニルである。

40

【0039】

式IのG基に言及すると、例としては、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub> およびCNから独立して選択される1つまたは複数の $R^4$  基で任意に置換されるフェニルが挙げられる。

【0040】

ある実施形態では、mは0であり、Gはシクロヘキシル、フェニル(1～3個の別個の $R^4$  基により任意に置換される)であるか、存在しないか、または $C_1 \sim C_4$  アルキルである。

【0041】

ある実施形態では、mは0であり、Gは存在しない。

50

## 【0042】

ある実施形態では、mは0であり、GはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

## 【0043】

ある実施形態では、mは0であり、Gはイソプロピルである。

## 【0044】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、ハロゲン、CN、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル（ハロゲンで任意に置換される）、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-OR<sup>e</sup>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニル（ここで、ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニルは1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換され得る）から選択される。

## 【0045】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、Br、CN、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル（ハロゲンで任意に置換される）、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-OR<sup>e</sup>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、5または6員ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニル（ここで、ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニルは1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換され得る）から選択される。

## 【0046】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、ハロゲン、CN、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル（ハロゲンで任意に置換される）、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-OR<sup>e</sup>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニルまたは-O-フェニル（ここで、フェニルまたは-O-フェニルは1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換され得る）から選択される。

## 【0047】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、Br、CN、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル（ハロゲンで任意に置換される）、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-OR<sup>e</sup>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニルまたは-O-フェニル（ここで、フェニルまたは-O-フェニルは1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換され得る）から選択される。

## 【0048】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、CN、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル（ハロゲンで任意に置換される）、-C(O)OR<sup>a</sup>、-OR<sup>e</sup>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニルまたは-O-フェニル（ここで、フェニルまたは-O-フェニルは1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換され得る）から選択される。

## 【0049】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、CN、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル（ハロゲンで任意に置換される）、-C(O)OR<sup>a</sup>、-OR<sup>e</sup>、フェニルまたは-O-フェニル（ここで、フェニルまたは-O-フェニルは1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換され得る）から選択される。

## 【0050】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>はBrである。

## 【0051】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>はCNである。

## 【0052】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

## 【0053】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、ハロゲンで任意に置換されるC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

ある実施形態では、R<sup>1</sup>はCF<sub>3</sub>である。

## 【0054】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>はC(=O)OR<sup>a</sup>である。ある実施形態では、R<sup>a</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。さらなる実施形態では、R<sup>a</sup>はCH<sub>3</sub>である。ある実施形態では、R<sup>1</sup>はC(=O)OCH<sub>3</sub>である。

## 【0055】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は-OR<sup>e</sup>である。ある実施形態では、R<sup>e</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル（OHで任意に置換される）あるいは5または6員複素環である。

## 【0056】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、R<sup>e</sup>は5または6員複素環である。ある実施形態では、R<sup>e</sup>はモルホリニルである。

【0057】

ある実施形態では、R<sup>e</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。ある実施形態では、R<sup>e</sup>はイソプロピルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。

【0058】

ある実施形態では、R<sup>e</sup>は、OHで置換されるC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。ある実施形態では、R<sup>e</sup>は2-ヒドロキシブタンである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は-OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。

【0059】

ある実施形態では、R<sup>e</sup>は、5または6員複素環で任意に置換されるC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。ある実施形態では、R<sup>e</sup>は、モルホリニルで任意に置換されるC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。ある実施形態では、R<sup>e</sup>は、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-モルホリン-4-イルまたはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-モルホリン-4-イルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-モルホリン-4-イルである。

10

【0060】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>はC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルである。

【0061】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>はシクロプロピルである。

20

【0062】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換される5または6員ヘテロアリールである。ある実施形態では、5または6員ヘテロアリールは、ピラゾリル、1-オキサ-3,4-ジアゾリル、チオフェニルまたはピリジニルである。

【0063】

ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、各々独立して、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソ、5もしくは6員ヘテロアリールまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。

【0064】

ある実施形態では、R<sup>b</sup>は5または6員ヘテロアリールである。特定の実施形態では、R<sup>b</sup>はピラゾリルである。

30

【0065】

ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、各々独立して、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソ、ピラゾリルまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。

【0066】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換されるピラゾリルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1つのR<sup>b</sup>基で置換されるピラゾリルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>はメチルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は1-メチル-1H-ピラゾール-イルである。

40

【0067】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換される1-オキサ-3,4-ジアゾリルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1つのR<sup>b</sup>基で置換される1-オキサ-3,4-ジアゾリルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は2-イソプロピル-1-オキサ-3,4-ジアゾール-5-イルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は2-メチル-1-オキサ-3,4-ジアゾール-5-イルである。

【0068】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換されるピリジニルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>はピリジニルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>はピリジン-

50

3 - イルである。

【0069】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換されるチオフェニルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>はチオフェン-2-イルである。

【0070】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、各々独立して、ハロゲン、OCH<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソ、5もしくは6員ヘテロアリールまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。

【0071】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、各々独立して、ハロゲン、OCH<sub>3</sub>、-C(=O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソ、ピラゾリルまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。

10

【0072】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>はフェニルである。

【0073】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1または2つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソ、5もしくは6員ヘテロアリールまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。

20

【0074】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1または2つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソ、ピラゾリルまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。

【0075】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>はハロゲンである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、FまたはClで置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニルまたは4-フルオロフェニルである。

30

【0076】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>はCNである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、CNで置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、3-シアノフェニルである。

【0077】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>はOCH<sub>3</sub>である。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、OCH<sub>3</sub>で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、3-メトキシフェニルまたは4-メトキシフェニルである。

【0078】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>はイソプロピルである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、3-イソプロピルフェニルである。

40

【0079】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、ハロゲンで置換されるC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>はCF<sub>3</sub>である。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、3-トリフルオロメチルフェニルである。

【0080】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、1つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態

50

では、 $R^b$  は、 $OH$  で置換される  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。ある実施形態では、 $R^b$  は  $-CH_2OH$  である。ある実施形態では、 $R^1$  は、3-ヒドロキシメチルフェニルまたは4-ヒドロキシメチルフェニルである。

【0081】

ある実施形態では、 $R^1$  は、1つの $R^b$  基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^b$  は、5または6員ヘテロアリールで置換される  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。ある実施形態では、 $R^b$  は、ピラゾリルで置換される  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。ある実施形態では、 $R^b$  は (1H-ピラゾール-1-イル) メチルである。ある実施形態では、 $R^1$  は、4-((1H-ピラゾール-1-イル) メチル) フェニルである。

【0082】

ある実施形態では、 $R^1$  は、1つの $R^b$  基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^b$  は、 $NR^gR^h$  で置換される  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。ある実施形態では、 $R^g$  および $R^h$  はメチルである。ある実施形態では、 $R^b$  は  $-CH_2N(CH_3)_2$  である。ある実施形態では、 $R^1$  は、3-( $CH_2N(CH_3)_2$ ) フェニルである。

【0083】

ある実施形態では、 $R^1$  は、1つの $R^b$  基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^b$  は、オキソおよび $NR^gR^h$  で置換される  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。ある実施形態では、 $R^b$  は  $-C(=O)NR^gR^h$  である。ある実施形態では、 $R^g$  はメチルであり、 $R^h$  は水素である。ある実施形態では、 $R^b$  は  $-C(=O)NHCH_3$  (N-メチルホルムアミド) である。ある実施形態では、 $R^1$  は、4-( $C(=O)NHCH_3$ ) フェニルである。

【0084】

ある実施形態では、 $R^1$  は、1つの $R^b$  基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^b$  は、オキソおよび $NR^gR^h$  で置換される  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。ある実施形態では、 $R^b$  は  $-CH_2C(=O)NR^gR^h$  である。ある実施形態では、 $R^g$  および $R^h$  は水素である。ある実施形態では、 $R^b$  は  $-CH_2C(=O)NH_2$  である。ある実施形態では、 $R^1$  は、3-フェニルアセトアミド (フェニル- $CH_2C(=O)NH_2$ ) である。

【0085】

ある実施形態では、 $R^1$  は、1つの $R^b$  基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^b$  は、オキソおよび $NR^gR^h$  で置換される  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。ある実施形態では、 $R^g$  および $R^h$  は水素である。ある実施形態では、 $R^b$  は  $-C(=O)NH_2$  である。ある実施形態では、 $R^1$  は、3-( $C(=O)NH_2$ ) フェニルまたは4-( $C(=O)NH_2$ ) フェニルである。

【0086】

ある実施形態では、 $R^1$  は、2つの $R^b$  基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^b$  は  $OCH_3$  である。ある実施形態では、 $R^1$  は、 $OCH_3$  で二置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^1$  は、3,4-ジメトキシフェニルである。

【0087】

ある実施形態では、 $R^1$  は、2つの $R^b$  基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^b$  はハロゲンである。ある実施形態では、 $R^1$  は、F で二置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^1$  は、3,5-ジフルオロフェニルである。

【0088】

ある実施形態では、 $R^1$  は、2つの $R^b$  基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^b$  は、各々独立して、ハロゲンおよび $OCH_3$  から選択される。ある実施形態では、 $R^1$  は、F および $OCH_3$  で置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^1$  は、3-フルオロ-5-メトキシフェニルである。

【0089】

ある実施形態では、 $R^1$  は、3-フェニル位で少なくとも1つの $R^b$  基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、 $R^b$  は、各々独立して、ハロゲン、CN、 $OCH_3$  ま

10

20

30

40

50

たはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソもしくはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-イソプロピルフェニル、3-メトキシフェニル、3-シアノフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)フェニル、3-(CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニルまたは3-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニルである。

## 【0090】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、4-フェニル位で少なくとも1つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、各々独立して、ハロゲン、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OH、オキソ、5もしくは6員ヘテロアリールまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、各々独立して、ハロゲン、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OH、オキソ、ピラゾールまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-(1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニルまたは4-(C(=O)NHCH<sub>3</sub>)フェニルまたは4-(C(=O)NH<sub>2</sub>)フェニルである。

## 【0091】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、2-フェニル位で少なくとも1つのR<sup>b</sup>基により置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>はハロゲンである。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は2-フルオロフェニルである。

## 【0092】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、2つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、各々独立して、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソ、5もしくは6員ヘテロアリールまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、各々独立して、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソ、ピラゾリルまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択される。

## 【0093】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、3および4位で2つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、各々、OCH<sub>3</sub>である。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は3,4-ジメトキシフェニルである。

## 【0094】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は、3および5位で2つのR<sup>b</sup>基で置換されるフェニルである。ある実施形態では、R<sup>b</sup>は、各々独立して、ハロゲンまたはOCH<sub>3</sub>から選択される。ある実施形態では、R<sup>1</sup>は3,5-ジフルオロフェニルまたは3-フルオロ-5-メトキシフェニルである。

## 【0095】

ある実施形態では、R<sup>1</sup>は水素であるが、但し、R<sup>1</sup>が水素である場合には、R<sup>2</sup>は-NHC(=O)R<sup>f</sup>である。

## 【0096】

ある実施形態では、R<sup>2</sup>は水素である。

## 【0097】

ある実施形態では、R<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>である。

## 【0098】

ある実施形態では、R<sup>2</sup>は-NHC(=O)R<sup>f</sup>である。ある実施形態では、R<sup>f</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHで任意に置換される)、5または6員複素環(オキソ、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択される1または2つの基で任意に置換される)、あるいは5または6員ヘテロアリール(ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択される1または2つの基で任意に置換される)である。

## 【0099】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、 $R^f$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。ある実施形態では、 $R^f$  は、メチルまたはプロピルである。ある実施形態では、 $R^2$  は、 $-NHC(=O)CH_3$  または $-NHC(=O)CH_2CH_2CH_3$  である。

## 【0100】

ある実施形態では、 $R^f$  は、 $OH$  で置換される  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。ある実施形態では、 $R^f$  は、ヒドロキシメチルである。ある実施形態では、 $R^2$  は、 $-NHC(=O)CH_2OH$  である。

## 【0101】

ある実施形態では、 $R^f$  は、オキソ、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub> または  $C_1 \sim C_3$  アルキルから選択される 1 または 2 つの基で任意に置換される 5 または 6 員複素環である。

10

## 【0102】

ある実施形態では、 $R^f$  は 5 または 6 員ヘテロアリールである。ある実施形態では、 $R^f$  は ピリジニルである。ある実施形態では、 $R^2$  は ニコチニアミド ( $-NHC(=O)-$  ピリジン-3-イル) である。

## 【0103】

ある実施形態では、 $R^f$  は 5 または 6 員ヘテロアリールである。ある実施形態では、 $R^f$  は ピリジニルである。ある実施形態では、 $R^2$  は ニコチニアミドおよび 1H-ピラゾール-4-カルボキサミドから選択される。

## 【0104】

ある実施形態では、 $R^f$  は、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub> または  $C_1 \sim C_3$  アルキルから選択される 1 または 2 つの基で任意に置換される 5 または 6 員ヘテロアリールである。

20

## 【0105】

ある実施形態では、 $R^f$  は、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub> または  $C_1 \sim C_3$  アルキルから選択される 1 または 2 つの基で任意に置換される 5 または 6 員ヘテロアリールである。ある実施形態では、 $R^2$  は、5-クロロニコチニアミドおよび 5-メチルニコチニアミドから選択される。

## 【0106】

ある実施形態では、 $R^3$  は 水素である。

## 【0107】

ある実施形態では、 $m$  は、0 または 1 である。ある実施形態では、 $m$  は 0 である。ある実施形態では、 $m$  は 1 である。

30

## 【0108】

ある実施形態では、 $R^4$  は ハロゲンである。さらなる実施形態では、 $R^4$  は  $C_1$  である。

## 【0109】

ある実施形態では、 $n$  は、0 または 1 である。ある実施形態では、 $n$  は 0 である。ある実施形態では、 $n$  は 1 である。

## 【0110】

ある実施形態では、 $p$  は、0 または 1 である。ある実施形態では、 $p$  は 0 である。ある実施形態では、 $p$  は 1 である。

40

## 【0111】

いくつかの実施形態では、 $R^5$  および  $R^6$  は、独立して、水素または  $CH_3$  から選択される。ある実施形態では、 $R^5$  および  $R^6$  は 水素である。ある実施形態では、 $R^5$  および  $R^6$  は  $CH_3$  である。

## 【0112】

ある実施形態では、 $R^7$  および  $R^8$  は、独立して、水素または  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択される。

## 【0113】

ある実施形態では、 $R^7$  は 水素である。

## 【0114】

50

ある実施形態では、R<sup>8</sup>は水素である。

【 0 1 1 5 】

ある実施形態では、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は水素である。

【 0 1 1 6 】

ある実施形態では、 $R^7$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。さらなる実施形態では、 $R^7$  は  $C_3$  アルキルである。さらなる実施形態では、 $R^7$  はイソプロピル基である。ある実施形態では、 $R^8$  は水素またはメチルである。

【 0 1 1 7 】

ある実施形態では、R<sup>8</sup>はメチルである。

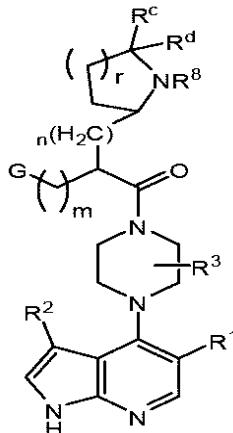
【 0 1 1 8 】

ある実施形態では、R<sup>7</sup>はイソプロピルであり、R<sup>8</sup>はメチルである。

【 0 1 1 9 】

ある実施形態では、式 I の化合物が、式 II :

【化 4 】



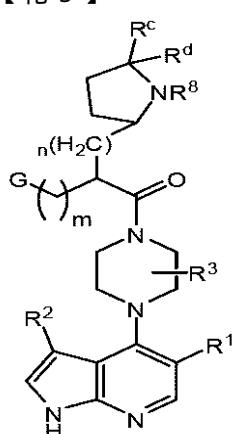
II (式中  $R^1, R^2, R^3, R^5, R^d, C, m, n$  および  $\tau$  は本明細書内で定義される)

の構造を有するよう、R<sup>5</sup>は水素であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合される原子と一緒にになって、1個の環窒素原子を有する任意置換5～6員複素環式環を形成し、そしてR<sup>8</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHまたはO(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で任意に置換される)からなる群から選択される。

直換される

ある実施形態では、 $r$  は 1 である（或  $T$  と  $\mathcal{S}$  の構造を有する）：

め る 天



IIIa

10

20

88

40

50

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、G、mおよびnは本明細書中で定義されるとおりである)。

【0121】

式IIaのある実施形態では、nは0である。

【0122】

式IIaのある実施形態では、R<sup>c</sup>は水素である。

【0123】

式IIaのある実施形態では、R<sup>d</sup>は水素である。

【0124】

式IIaのある実施形態では、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はともに水素である。

10

【0125】

式IIaのある実施形態では、R<sup>c</sup>はメチルである。

【0126】

式IIaのある実施形態では、R<sup>d</sup>はメチルである。

【0127】

式IIaのある実施形態では、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はともにメチルである。

【0128】

式IIaのある実施形態では、R<sup>8</sup>はHである。

【0129】

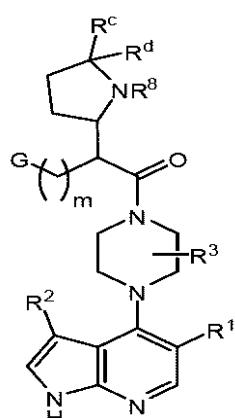
式IIaのある実施形態では、R<sup>8</sup>はメチルである。

20

【0130】

ある実施形態では、nは0であり、rは1である(式IIa1の構造を有する)：

【化6】



30

IIa1

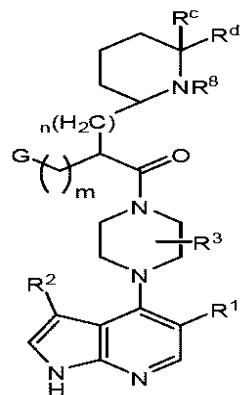
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、Gおよびmは本明細書中で定義されるとおりである)。

【0131】

ある実施形態では、rは2である(式IIbの構造を有する)：

40

## 【化7】



10

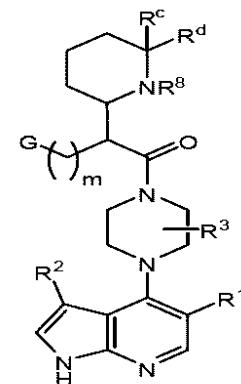
**IIIb**

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、G、mおよびnは本明細書中で定義されるとおりである)。

## 【0132】

ある実施形態では、nは0であり、rは2である(式IIIb1の構造を有する)：

## 【化8】



20

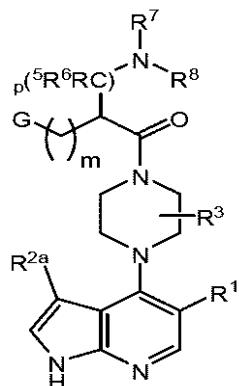
**IIIb1**

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、Gおよびmは本明細書中で定義されるとおりである)。

## 【0133】

ある実施形態では、式Iの化合物は、式III：

## 【化9】



40

**III**

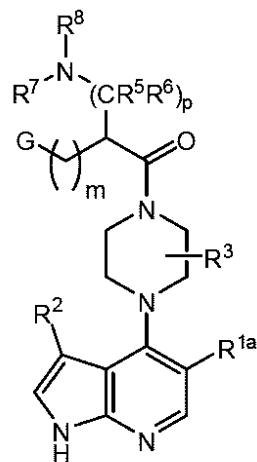
(式中、R<sup>2a</sup>はHまたはメチルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、G、mおよびpは本明細書中で定義されるとおりである)の構造を有する。

50

## 【0134】

ある実施形態では、式Iの化合物は、式IV：

## 【化10】



10

IV

(式中、R<sup>1a</sup>はハロゲンまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン(例えばCF<sub>3</sub>)で任意に置換される)であり、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、G、mおよびpは本明細書中で定義されるとおりである)

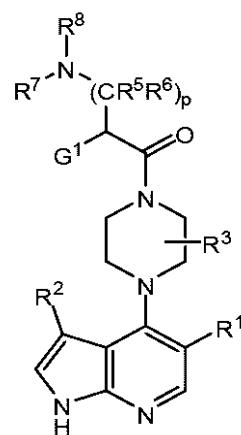
20

の構造を有する。

## 【0135】

ある実施形態では、式Iの化合物が、式V：

## 【化11】



30

V

(式中、G<sup>1</sup>は存在しないかC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびpは本明細書中で定義されるとおりである)の構造を有するよう、mは0であり、GはG<sup>1</sup>である。

40

## 【0136】

式Vのある実施形態では、G<sup>1</sup>は存在しない。

## 【0137】

式Vのある実施形態では、G<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

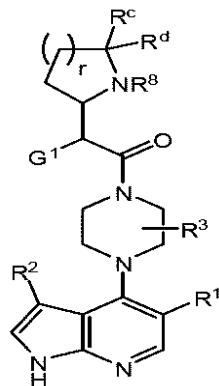
## 【0138】

式Vのある実施形態では、G<sup>1</sup>はイソプロピルである。

## 【0139】

ある実施形態では、式Iの化合物が、式VI：

## 【化12】



10

## VI

(式中、G<sup>1</sup>は存在しないかまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>およびrは本明細書中で定義されるとおりである)

の構造を有するよう、mおよびnは0であり、R<sup>5</sup>は水素であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合される原子と一緒にになって、1個の環窒素原子を有する任意置換5～6員複素環式環を形成し、R<sup>8</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHまたはO(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で任意に置換される)からなる群から選択され、そしてGはG<sup>1</sup>である。

## 【0140】

20

式VIのある実施形態では、G<sup>1</sup>は存在しない。

## 【0141】

式VIのある実施形態では、G<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

## 【0142】

式VIのある実施形態では、G<sup>1</sup>はイソプロピルである。

## 【0143】

式VIのある実施形態では、rは1である。

## 【0144】

式VIのある実施形態では、rは2である。

## 【0145】

30

式VIのある実施形態では、R<sup>8</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHまたはO(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で任意に置換される)からなる群から選択される。

## 【0146】

式VIのある実施形態では、R<sup>c</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

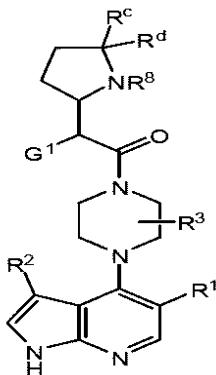
## 【0147】

式VIのある実施形態では、R<sup>d</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

## 【0148】

ある実施形態では、式Iの化合物が、式VIa：

## 【化13】



VIa

10

(式中、G<sup>1</sup>は存在しないかまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は本明細書中で定義されるとおりである)

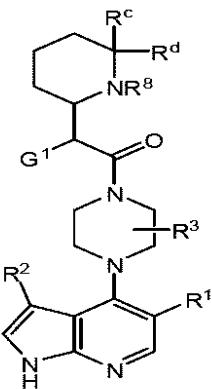
の構造を有するよう、mおよびnは0であり、R<sup>5</sup>は水素であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合される原子と一緒にになって、1個の環窒素原子を有する任意置換5員複素環式環を形成し、R<sup>8</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHまたはO(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で任意に置換される)からなる群から選択され、そしてGはG<sup>1</sup>である。

20

## 【0149】

ある実施形態では、式Iの化合物が、式VIb：

## 【化14】



VIb

30

(式中、G<sup>1</sup>は存在しないかまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は本明細書中で定義されるとおりである)

の構造を有するよう、mおよびnは0であり、R<sup>5</sup>は水素であり、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合される原子と一緒にになって、1個の環窒素原子を有する任意置換6員複素環式環を形成し、R<sup>8</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHまたはO(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)で任意に置換される)からなる群から選択され、そしてGはG<sup>1</sup>である。

40

## 【0150】

本発明のある化合物は不斉またはキラル中心を含有し、したがって異なる立体形態で存在し得る、と理解される。本発明の化合物の全ての立体形態、(例えばジアステレオマー、エナンチオマーおよびアトロブ異性体、ならびにその混合物、例えばラセミ混合物が挙げられるが、これらに限定されない)が、本発明の一部を構成する、と意図される。

## 【0151】

本明細書中に示される構造において、任意の特定のキラル原子の立体化学が明記されない場合には、全ての立体異性体が意図され、本発明の化合物として含まれる。立体化学が特定の立体配置を表す中黒楔または破線により明記される場合には、その立体異性体はそ

50

のように明記され、定義される。

【0152】

さらに、本発明の化合物は、水、エタノール等のような製薬上許容可能な溶媒による非溶媒和ならびに溶媒和形態で存在し得ると理解され、本発明は溶媒和および非溶媒和形態をともに包含する、と意図される。

化合物の合成

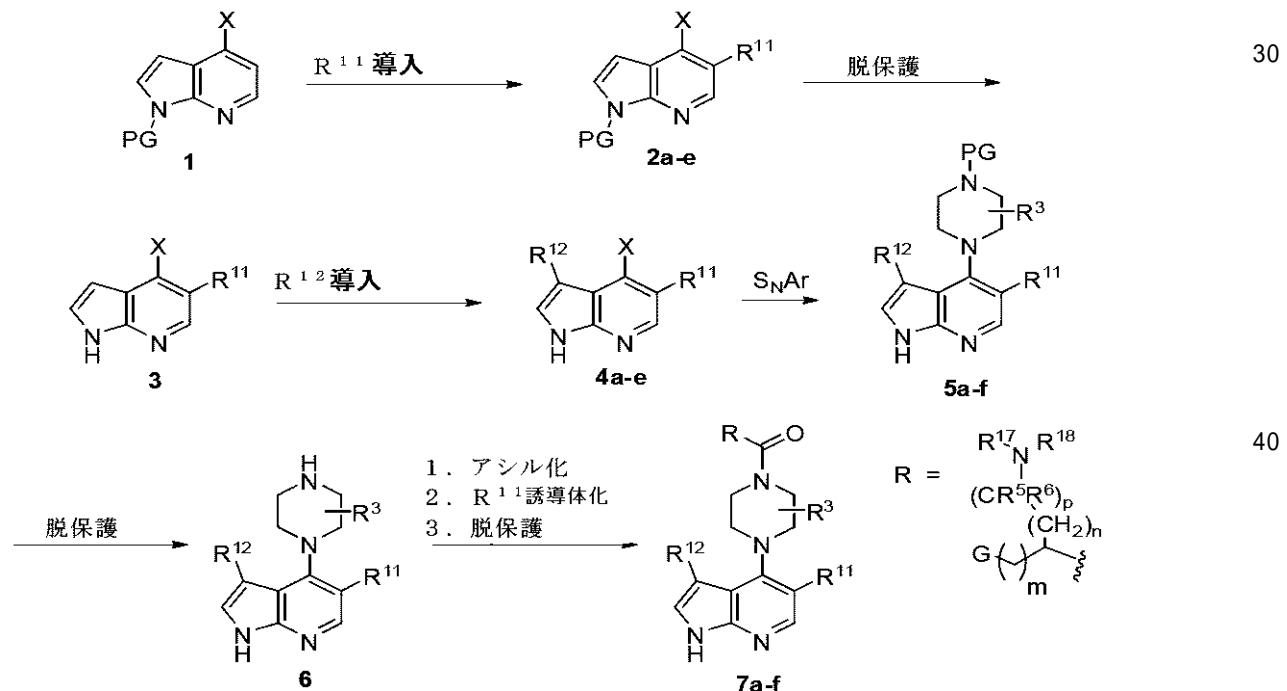
【0153】

本発明の化合物は、特に本明細書中に含入される記述にかんがみて、化学技術分野で周知のものと類似のプロセスを包含する合成経路により合成され得る。出発物質は、一般的に、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)、Alfa Aesar (Ward Hill, MA) または TCI (Portland, OR) のような商業的供給元から入手可能であるか、あるいは当業者に周知の方法を用いて容易に調製される（例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.) または Beilstein's Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlin (補遺を含む) (Beilsteinオンラインデータベースを介しても利用可能) に一般的に記載された方法により調製される）。

【0154】

例証のために、スキーム 1～6 およびスキーム A～H は、本発明の化合物の一般的調製方法、ならびに重要な中間体を示す。個々の反応段階のさらに詳細な説明に関しては、以下の実施例の節を参照されたい。本発明の化合物を合成するために他の合成経路が用いられることがある、と当業者は理解する。特定の出発物質および試薬がスキームに示され、以下で考察されるが、種々の誘導体および/または反応条件を提供するために他の出発物質および試薬が容易に代用され得る。さらに、下記の方法により調製される化合物の多くは、当業者に周知の慣用的化学を用いて、本開示にかんがみてさらに修飾され得る。

【化15】



【0155】

スキーム 1 は、式 I の化合物 7 の調製方法を示している。式中、R<sup>1-1</sup> は水素、ハロゲン

ン、CN、アルキル(ハロゲンで任意に置換される)、アリール(1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換される)、ヘテロアリール(1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換される)、-OR<sup>c</sup>または-C(=O)OR<sup>c</sup>であり、R<sup>c</sup>は、1または2つのR<sup>b</sup>基、ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、5～7員複素環またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル(OHあるいは5または6員複素環で任意に置換される)で任意に置換され、R<sup>j</sup>は、H、NH<sub>2</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>1～2</sup>は、W-Yまたは-NHC(=O)R<sup>u</sup>(ともにスキーム3で明示される)であり、そしてR<sup>3</sup>およびR<sup>b</sup>は本明細書中で定義されるとおりである。PGが保護基であり、Xがハロゲンである化合物1の調製は、文献に記載されたように実行され得る(L'Heureux, Alexandre, et al.,

"Synthesis of functionalized 7-azaindolines via directed ortho-matalations." Tetrahedron Lett. 45 (2004) 2317-2319およびThibault, Carl, et al., "Concise and efficient synthesis of 4-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine." Organic Letters 5, (2003), 5023-5025)。R<sup>1～1</sup>を導入するための化合物1の官能化は、標準条件下でのリチオ化(例えば、テトラヒドロフラン「THF」のような適切な溶媒中のs-BuLi)ならびに適切な求電子剤(スキーム2に詳述されるような、CBr<sub>4</sub>、(1R)-(-)-(10-カンファースルホニル)オキサジリジン、メチルクロロホルメート等)を用いたトラッピングにより実行されて、化合物2を生成し得る。標準条件下での保護基の除去(例えば、シリル基を除去するためのフッ化テトラ-N-ブチルアンモニウム('TBAF'))は、化合物3を生じる。R<sup>1～2</sup>基の導入は、スキーム3に記載されるように化合物3に対して実行されて、4を生じ得る。標準SNAr反応条件下で、化合物4と適切に置換されたピペラジンとを反応させることにより、化合物5が得られる。さらなる5の誘導体化(elaboration)は、スキーム4に示されるように、必要な場合に実行され得る。次に、化合物5は脱保護されて、化合物6を生じる。カップリング試薬(例えば、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスフェート、「HBTU」)の存在下での適切な酸による6のアシル化と、その後のR<sup>1</sup>の誘導体化(スキーム5に詳述)、ならびに脱保護(必要な場合)により、式Iの化合物7が得られる(式中、R<sup>1～7</sup>およびR<sup>1～8</sup>は、独立して、水素；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル(ハロゲン、オキソ、OH、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、4～6員複素環、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>アリール、5～6員ヘテロアリールで任意に置換され、そしてシクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールはさらに、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、OH、O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)、CF<sub>3</sub>、CN、シクロプロピルメチルまたはオキソ(シクロアルキルまたは複素環に関してのみ)から選択される1～3つの置換基で任意に置換される)；-O-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)(ここで、アルキルは、ハロゲン、オキソ、OH、O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)、CF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、4～6員複素環、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>アリール、5～6員ヘテロアリールで任意に置換され、そしてシクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールはさらに、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、OH、O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)、CF<sub>3</sub>、CN、シクロプロピルメチルまたはオキソ(シクロアルキルまたは複素環に関してのみ)から選択される1～3つの置換基で任意に置換される)；C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、4～6員複素環、C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>アリール、5～6員ヘテロアリール(ここで、シクロアルキル、複素環、アリールおよびヘテロアリールはさらに、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、OH、O(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル)、CF<sub>3</sub>、CN、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、シクロプロピル、シクロプロピルメチルまたはオキソ(シクロアルキルまたは複素環に関してのみ)から選択される1～3つの置換基で任意に置換される)；あるいは-C(H(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)-)CH(OH)フェニルから選択され；そしてR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、G、m、nおよびpは上記と同様である)。

10

20

30

40

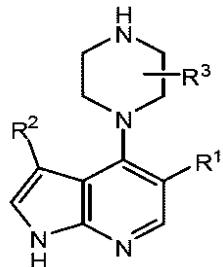
50

## 【0156】

本発明の別の実施形態では、式Iの化合物の調製方法であって、以下の：

(a) カップリング試薬の存在下で、式6：

## 【化16】



6

(式中、R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、CN、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲンで任意に置換される)、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-OR<sup>e</sup>、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、5もしくは6員ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニル(ここで、ヘテロアリール、フェニルまたは-O-フェニルは1または2つのR<sup>b</sup>基で任意に置換され得る)から選択され、

R<sup>2</sup>は、水素、CH<sub>3</sub>または-NHC(=O)R<sup>f</sup>から選択されるが、但し、R<sup>1</sup>が水素である場合、R<sup>2</sup>は-NHC(=O)R<sup>f</sup>であり、

R<sup>3</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択され、

R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、

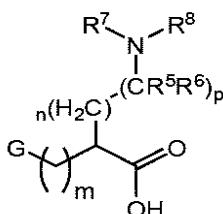
R<sup>b</sup>基は、各々独立して、ハロゲン、CN、OCH<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、オキソ、5もしくは6員ヘテロアリールまたはNR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>で任意に置換される)から選択され、

R<sup>e</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHで任意に置換される)あるいは5または6員複素環であり、

R<sup>f</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(OHで任意に置換される)、5または6員複素環(オキソ、ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択される1または2つの基で任意に置換される)、あるいは5または6員ヘテロアリール(ハロゲン、CN、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから選択される1または2つの基で任意に置換される)であり、

R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>は、独立して、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである)の化合物を、式A：

## 【化17】



A

(式中、Gは、シクロヘキシルまたはフェニル(1～3つの別個のR<sup>4</sup>基により任意に置換される)であり、

mが0である場合、Gは付加的に、存在しないかまたはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり得るし；

R<sup>4</sup>は、各々独立して、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>およびCNから選択され；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、水素またはCH<sub>3</sub>から選択され；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され；

m、nおよびpは、独立して、0または1である)

10

20

30

40

50

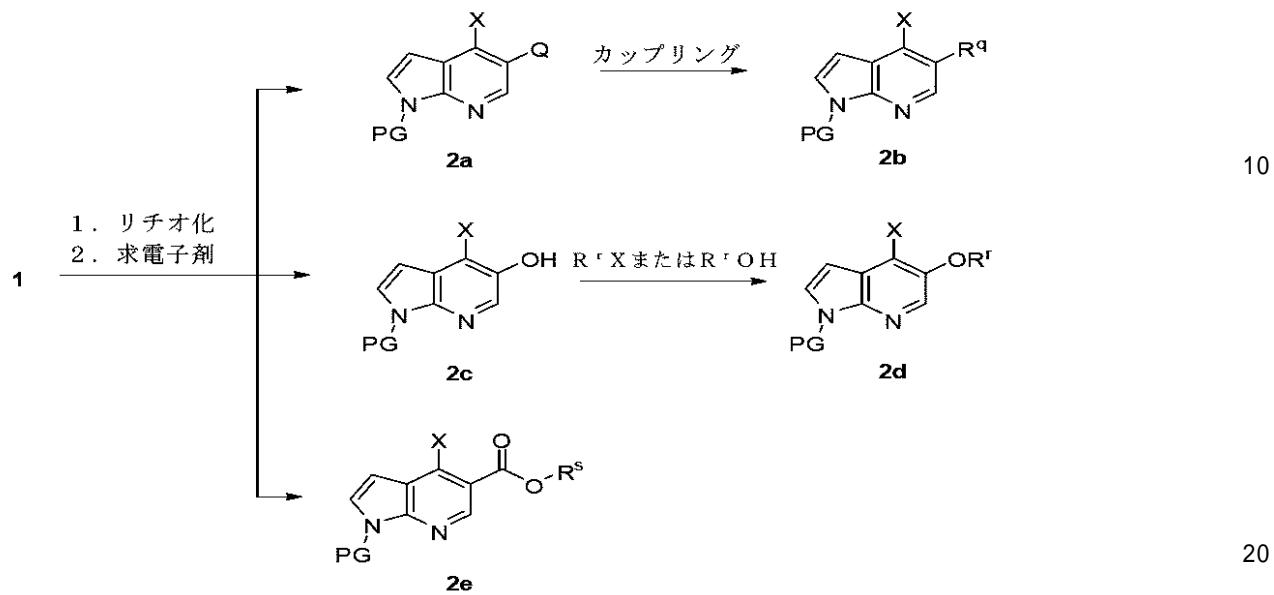
の化合物を用いてアシリ化し、

(b) その後、R<sup>1</sup>を任意に誘導体化し、そして

(c) その後、任意に脱保護して式Iの化合物を提供する

ステップを包含する方法が提供される。

【化18】

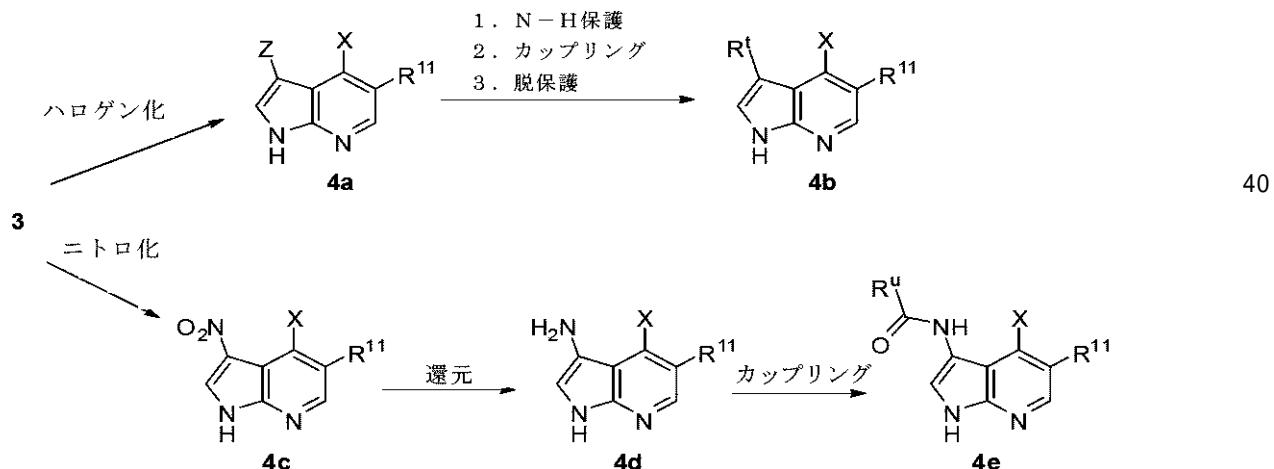


スキーム 2

【0157】

スキーム2は、化合物2a、2b、2c、2dおよび2eの調製方法を示すが、この場合、R<sup>s</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、R<sup>q</sup>はアルキル、アリールまたは5～7員ヘテロアリールであり、R<sup>r</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、5～7員複素環等であり、Qはハロゲンであり、XおよびPGはスキーム1に記載されたとおりである。スキーム1に記載されているように、化合物1のリチオ化、ならびに適切な求電子剤との反応は、化合物2a、2cまたは2eを生じる。さらに2aの誘導体化は、適切なカップリング反応（例えば、鈴木または根岸カップリング（これらに限定されない））を用いて実行して、化合物2bを生じ得る。化合物2cも、適切なアルキルハロゲン化物との置換反応、または適切なアルコールとの光延反応を用いて、化合物2dに転換され得る。

【化19】



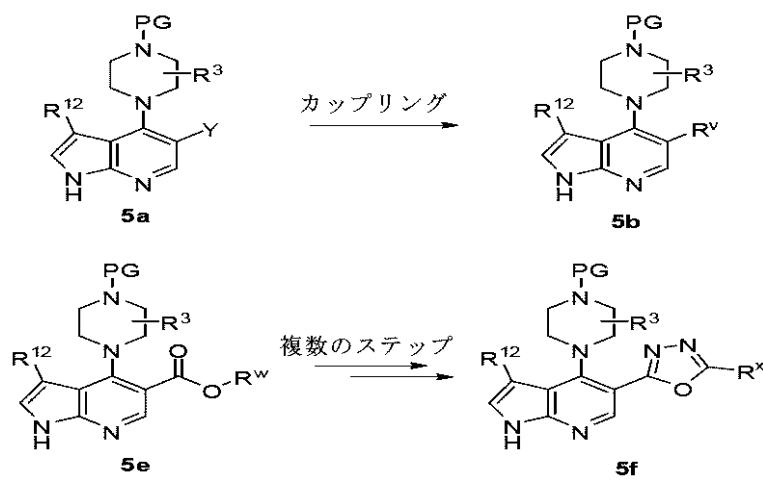
スキーム 3

【0158】

50

スキーム 3 は、 $R^{1-2}$  基を導入して化合物 4 a ~ e を提供するための方法を示す。標準条件下でのスキーム 1 の化合物 3 のハロゲン化は化合物 4 a を生じ、この場合、Z はハロゲンであり、 $R^{1-1}$  および X はスキーム 1 に定義されたとおりである。化合物 4 a は、ピロール N - H を保護し、その後適切にカップリング反応を実施することにより、化合物 4 b に転化され得るが、この場合、 $R^t$  は W - Y であり、W は O、CH<sub>2</sub>、NH または Y との直接結合であり、そして Y は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル（ここで、Y がアルケニルである場合、W は Y との直接結合である）、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、アリール、5 または 6 員複素環あるいは 5 または 6 員ヘテロアリールであり、ここで、アリール、複素環またはヘテロアリールはさらに、ハロゲン、OH、CF<sub>3</sub>、CN またはオキソ（複素環に関してのみ）から選択される 1 ~ 3 つの置換基で任意に置換され得るし、10 アルキル、アルケニルおよびシクロアルキルは、ハロゲン、OH、CF<sub>3</sub>、CN、オキソ、アリール、複素環またはヘテロアリールから選択される 1 ~ 3 つの置換基で任意に置換され得る。これらのカップリング反応としては、根岸、Heck、鈴木、または種々の遷移金属（例えば、種々の R<sup>t</sup> 基を導入するために用いられ得る Cu、Pd および Ni）媒介性カップリング法が挙げられるが、これらに限定されない。具体的なカップリング手法は、実施例の節で詳述される。次に、脱保護により、化合物 4 b が得られる。化合物 3 の二トロ化も実行されて化合物 4 c を生じ、これは次に、還元されてアミン 4 d となり得る。アミン 4 d と適切な酸または酸塩化物とのカップリングにより、化合物 4 e が生じる（この場合、R<sup>u</sup> は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリール、ヘテロアリール、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> 炭素環、5 20 ~ 7 員複素環等であり、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、複素環またはヘテロアリールは、ハロゲン、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、CF<sub>3</sub>、CN またはオキソ（アルキル、アルケニル、シクロアルキルまたは複素環に関してのみ）から選択される 1 ~ 3 つの置換基で任意に置換され得る）。代替的には、化合物 3 は、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12 (21), 5505 - 55 30 13 (2004) に記載されたように 3 - ホルミル - ピロロ [2,3-b] ピリジンに転化され得る（この場合、ホルミル置換は、さらに、種々の置換反応、例えば Wittig、Horner - Emmons または Emmons - Wadsworth 置換により R<sup>t</sup> を生じ得る）。さらに、ピロール窒素上で適切に保護された化合物 4 d は、還元的アミノ化、アルキル化または遷移金属媒介性カップリングにより、4 b（この場合、R<sup>t</sup> は NHY である）に転化され得る。反応条件の選択は、Y の性質に依っている。

## 【化 20】



## 【0159】

スキーム 4 は、スキーム 1 の化合物 5 の誘導体化の方法を示す。化合物 5 a（この場合、Y はハロゲンであり、R<sup>1-2</sup>、R<sup>3</sup> および PG はスキーム 1 で定義されたとおりである）は、スキーム 2 に記載された 2 a の 2 b への転化に関するものと同様の手法を用いて、化合物 5 b（この場合、R<sup>v</sup> = アリールまたはヘテロアリール）に転化され得る。代替的 40

10

20

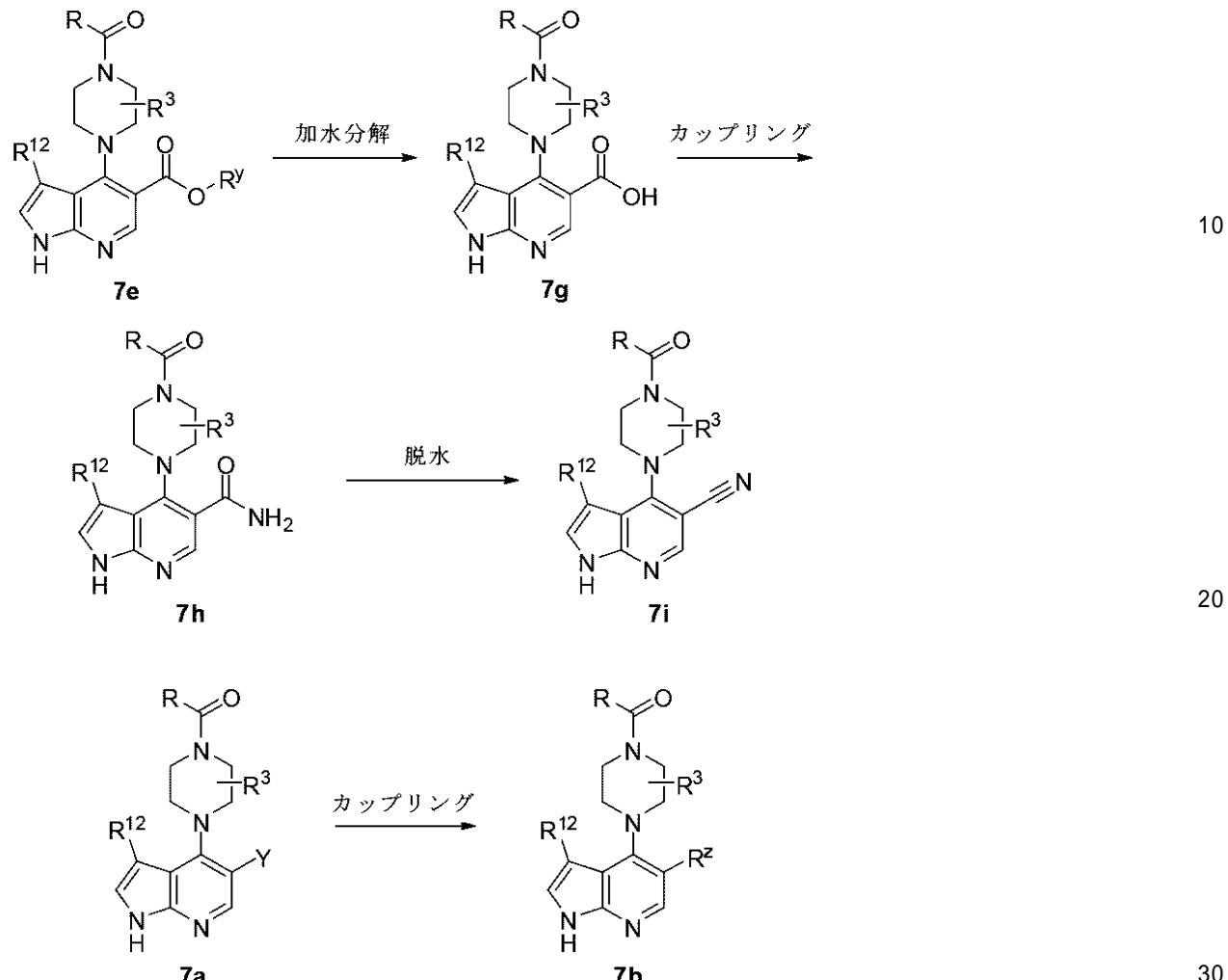
30

40

50

には、化合物 5 e (この場合、R<sup>w</sup> は C<sub>3</sub>H<sub>3</sub> である) は、実施例の節で詳述される手法を用いて、化合物 5 f (この場合、R<sup>x</sup> は C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである) に誘導体化される。

## 【化 21】

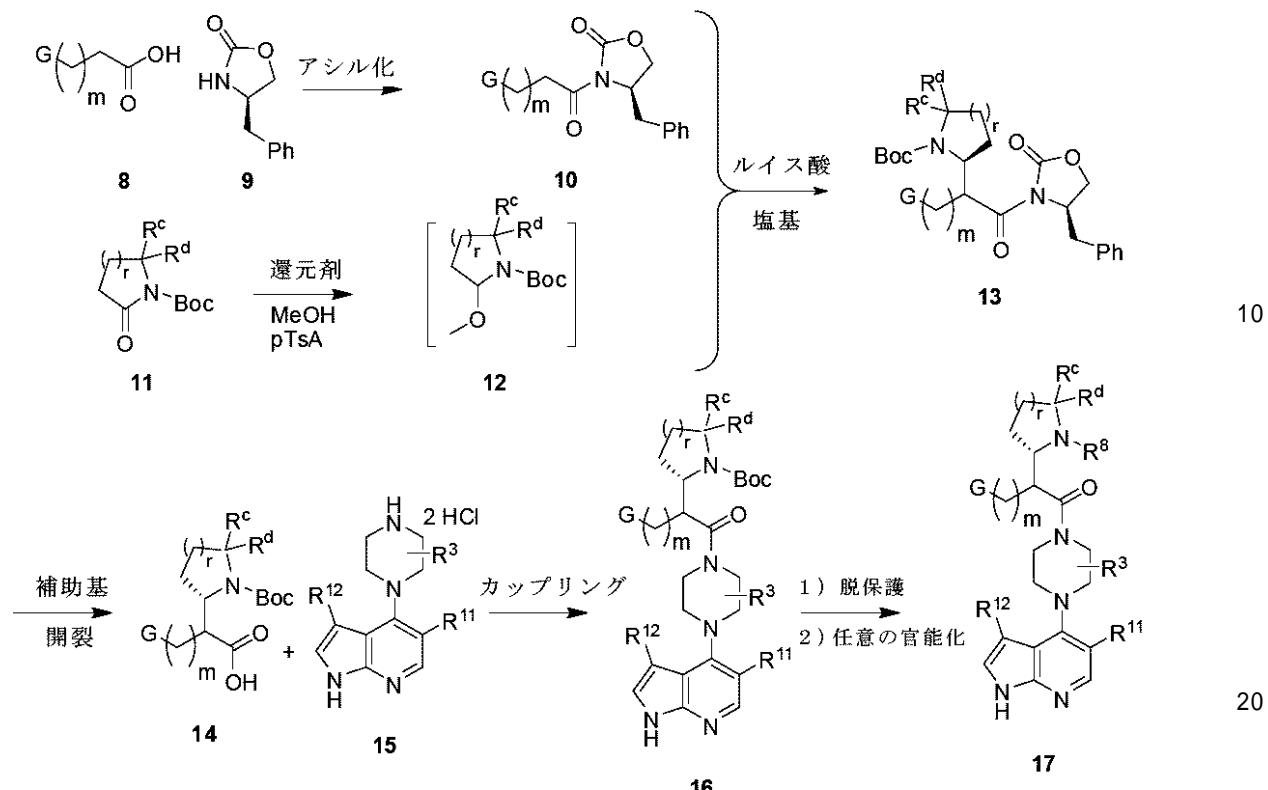


スキーム 5

## 【0160】

スキーム 5 は、式 1 の化合物 7 の誘導体化の方法を示す。塩基性条件下での化合物 7 e (この場合、R<sup>y</sup> はアルキルであり、R<sup>1~2</sup>、R<sup>3</sup> および R はスキーム 1 で定義されたとおりである) の加水分解により、酸 7 g が得られる。酸 7 g のカップリングは、アミド 7 h を生じる。アミド 7 h (この場合、R<sup>1~2</sup> は水素である) の脱水により、ニトリル 7 i が生じる。付加的には、化合物 7 a (この場合、Y はハロゲンである) は、スキーム 2 における 2 a の 2 b への転化と同様の条件を用いて、化合物 7 b (この場合、R<sup>z</sup> はアリールまたはヘテロアリールである) に転化され得る。

## 【化 2 2】



スキーム 6

## 【0161】

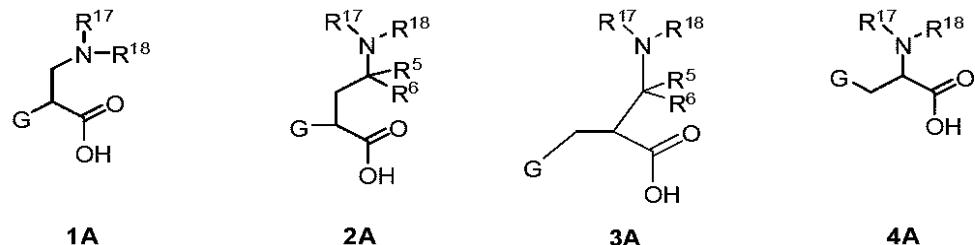
スキーム 6 は、化合物 17 の調製方法を示す。適切に置換されたフェニル酢酸 8 (この場合、G および m は本明細書中で定義されるとおりである) の、キラル補助基 (例えばエバンスのオキサゾリジノン 9) を用いる縮合は、ヒューニッヒの塩基のような第三級アミン塩基の存在下で、活性化剤として、酸塩化物、例えばピバロイル塩化物を用いて、実施され得る。還元剤 (例えば、-78 ~ 25 での水素化ジイソブチルアルミニウム (「DIBAL-H」)) を用いるラクタム 11 (この場合、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup> および r は、本明細書中で定義されるとおりである) の還元、ならびにメタノールを用いた、pTsOH のような酸の存在下でのクエンチングにより、中間体メトキシヘテロ環 12 が生成される。10 および 12 の縮合は、適切なルイス酸および穏やかな塩基 (例えば、四塩化チタンおよびジイソブチルエチルアミン) を用いて成し遂げられて、2-置換ヘテロ環 13 を形成する。この反応は、反応における許容可能なジアステレオ選択性を得るために、低温 (例えば、-100 ~ 0) で実行される必要があり得る。0 ~ 50 で塩基 (例えば、LiOH、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) を用いたキラル補助基の加水分解は、カルボン酸 14 を生じる。完全に誘導体化された類縁体は、ペプチド結合形成条件 (0 ~ 50 で、HBTU および N,N-ジイソブチルエチルアミン (「DIEA」)) を用いて、酸 14 をピペラジン中間体 15 (この場合、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> および R<sup>3</sup> は本明細書中で定義されるとおりである) とカップリングすることにより、合成され得る。無水酸 (例えば、ジオキサン中の HCl) を用いた化合物 16 の脱保護は、遊離アミンを生じる。所望により、このアミンの還元的アミノ化 (アルデヒドおよび還元剤 (例えば、NaBH(OAc)<sub>3</sub>) を使用) 、または標準条件下でのアルキル化は、第三級アミン 17 (この場合、R<sup>8</sup> は本明細書中で定義されるとおりである) の調製を可能にする。

## 【0162】

スキーム 1 ~ 6 で、および実施例で例示されるような本発明の化合物の合成に用いられるアミノ酸は、市販されているか、あるいは本明細書中に開示される方法に従って調製され得る。例えば、ある実施形態では、式 1 A の化合物を調製するために用いられるアミノ酸としては、式 1 A を有する - フェニルグリシンアミノ酸、式 2 A を有する - フェニル

グリシンアミノ酸、式3Aを有する-フェニルアラニンアミノ酸、および式4Aを有する-フェニルアラニンアミノ酸が挙げられる。

## 【化23】

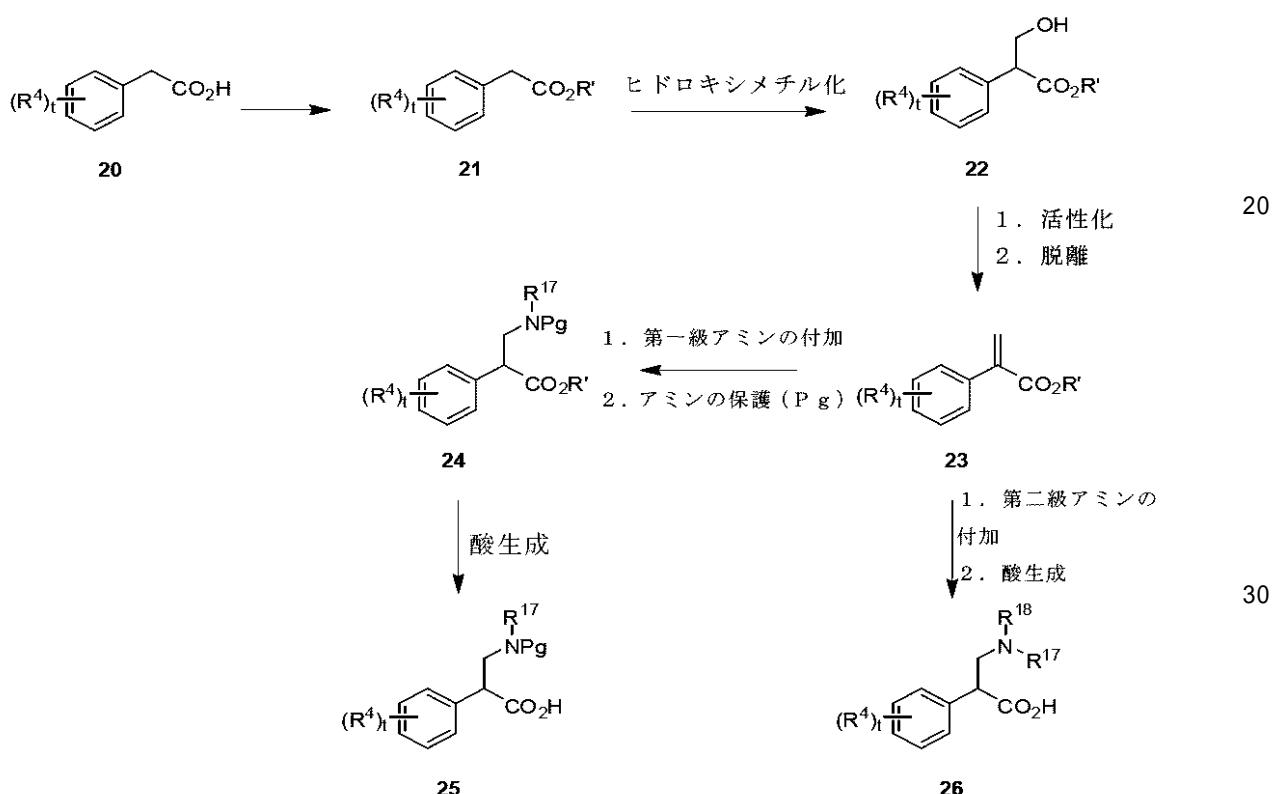


(式中、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、G、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、上記と同様である)。

## 【0163】

式1A～4Aのアミノ酸の製造方法を、スキームA～Hに示す。

## 【化24】



## スキームA

## 【0164】

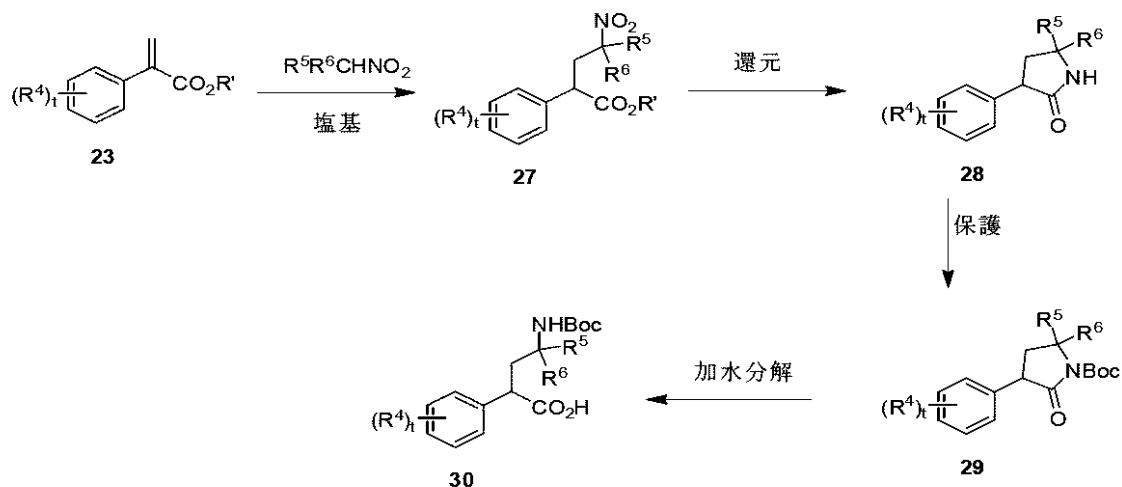
スキームAは、式1A(この場合、tは0～3であり、PGはアミン保護基であり、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>およびR<sup>4</sup>は上記と同様である)の任意置換-フェニルグリシンアミノ酸25および26の調製方法を例示する。スキームAによれば、酸20は、触媒量の酸(例えば、濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)またはカップリング剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(「DCC」)/4-ジメチルアミノピリジン(「DMAP」))の存在下で、適切なアルコール(例えば、MeOH)による処理のような標準条件を用いて、あるいは代替的には、適切な温度(例えば、-20～100)で、NEt<sub>3</sub>/DMAPのような塩基の存在下で、適切な求電子剤(例えば、MeI、EtBr、BnBr)での処理により、エステル21(この場合、R'はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである)に転化される。エステルの適切な選択は、合成終了時に酸を再形成するために必要とされる条件により決定され、多数の適切な例および条件が、'Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-I

nter science, third edition, Chapter 5 に列挙されている。化合物 22 を提供するためのヒドロキシメチル基の導入は、適切な温度（例えば、-20 ~ 室温）で、NaOEt のような塩基の存在下で、適切なアルデヒド（例えば、ホルムアルデヒド）での処理により実施され得る。脱離基（例えば、メシレート、トシレート、ハライド）を形成するための化合物 22 のアルコール基の活性化は、例えば、適切な温度（例えば、-20 ~ 室温）で、NEt<sub>3</sub>、DIEA または 1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン（「DBU」）のような過剰量の塩基の存在下で、塩化メタンスルホニルで処理により成し遂げられ得る。多くの場合、オレフィン 23 はこの手法から直接単離され得るが、他の場合には、加温（30 ~ 100）または付加的塩基（例えば、ハライドの場合には DBU）が、脱離を完了して化合物 23 を提供するために必要とされ得る。活性化オレフィン 23 は、適切な温度（例えば -20 ~ 還流温度）で、適切な溶媒（例えば THF）中で、所望の第一級アミン（例えばエチルアミン）で処理して、アミノエステル中間体を生成し得る。化合物 23 が電子豊富芳香族環または電子不足 / 嵩高い第一級アミンを有する場合、加熱（例えば、密閉管中で 30 ~ 240）またはマイクロ波化学が必要とされ得る。アミン基（例えば、t-ブトキシカルボニル（「Boc」）基）の保護は、標準条件下でジ-tert-ブチルジカルボネート（「Boc<sub>2</sub>O」）を用いて成し遂げられて、化合物 24（この場合、Pg は保護基である）を提供する。代替的保護基が用いられ得るし、多数の適切な例が、'Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7 に列挙されている。保護化アミノ酸 25 を生成するためのエステル 24 の鹹化は、エステルに適した条件を用いて成し遂げられ得る（例えば、メチルエステルに関しては水性 LiOH、ベンジルエステルに関しては水素添加、t-ブチルエステルに関しては酸）。

## 【0165】

代替的には、活性化オレフィン 23 は、適切な温度（例えば -20 ~ 還流温度）で、適切な溶媒（例えば THF）中で、第二級アミン（例えばジエチルアミン）で処理して、アミノエステル中間体（示されていない）を生成し得る。化合物 23 が電子豊富芳香族環または電子不足 / 嵩高い第二級アミンを有する場合、加熱（例えば、密閉管中で 30 ~ 240）またはマイクロ波化学が必要とされ得る。アミノ酸 26 を生成するためのエステルの鹹化は、エステルに適した条件を用いて成し遂げられ得る（例えば、メチルエステルに関しては水性 LiOH、ベンジルエステルに関しては水素添加、t-ブチルエステルに関しては酸等）。

## 【化 25】



スキーム B

## 【0166】

10

20

30

40

50

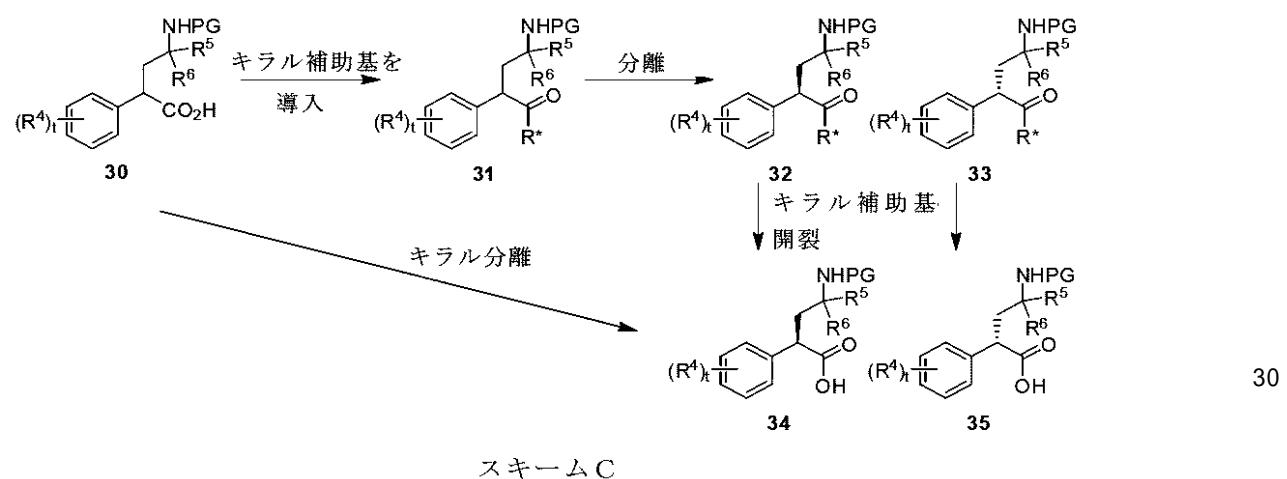
スキーム B は、式 2 A (この場合、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は本明細書中で定義されたとおりであり、t は 0 ~ 4 である) の任意置換 - フェニルグリシンアミノ酸 30 の調製方法を示す。出発不飽和エステル 23 (スキーム A に従って調製され得る) は、適切な温度 (例えば、0 ~ 室温) で、DBU のような塩基の存在下で、置換ニトロメタン誘導体 (例えば、ニトロエタン) で処理されて、ホモログ化付加物 27 を生じる。化合物 27 のニトロ基は、適切な温度 (例えば、室温 ~ 還流温度) で、標準条件 (例えば、水素添加、Zn / 酸等) を用いて還元され得、その結果生じる中間体は環化されて、ラクタム中間体 28 を生じ得る。化合物 29 を提供するための、例えば Boc 基によるアミンの保護は、標準条件下で Boc<sub>2</sub>O を用いて成し遂げられ得る。代替的保護基が用いられ得るし、多数の適切な例が、'Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7 に列挙されている。適切な温度 (例えば、0 ~ 100) で、LiOH または KOH のような水性塩基による化合物 29 の処理は、ラクタムの開環を実行して、適切に置換された保護アミノ酸化合物 30 を生じる。

## 【0167】

スキーム B の一代替物では、Boc は化合物 29 および 30 では R<sup>1</sup> に取り替えられ得る。

## 【0168】

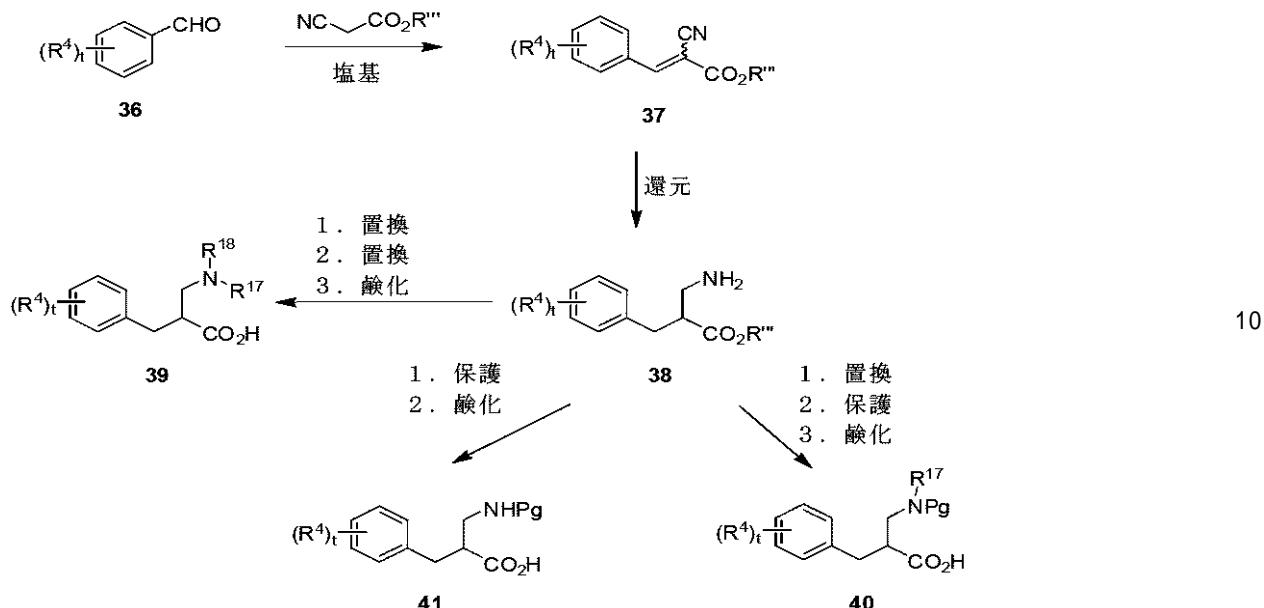
## 【化26】



## 【0169】

スキーム C は、アミノ酸 34 および 35 (この場合、t は 0 ~ 3 であり、PG はアミン保護基、例えば Boc であり、R\* はキラル補助基 (例えば、エバンスのオキサゾリジノン) であり、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は本明細書中で定義されるとおりである) の単一エナンチオマーを形成するための代表的方法を示す。考え得る一方法では、ラセミアミノ酸は、キラル固定相を用いるキラルクロマトグラフィー分離に付される。代替的には、慣用的クロマトグラフィーまたは結晶化技法により分離され得るジアステレオマー混合物が調製され得る。例えば、塩基性アミン (例えば、ヒューニッヒ塩基) の存在下で -20 ~ 50 での、化合物 30 (例えば、COCl<sub>2</sub>、塩基) の活性化ならびにキラル補助基 (例えば、エバンスのオキサゾリジノン) の導入は、化合物 32 および 33 のジアステレオマー混合物を生じる。この混合物は、標準条件 (例えば、カラムクロマトグラフィー、HPLC、SFC 等) を用いて分離されて、個々のジアステレオマーを生じ得る。これらは、キラル補助基の開裂により (エバンス補助基の場合は、-15 ~ 室温で、(例えば) LiOH / HOOH を用いることにより)、所望の酸に転化されて、化合物 34 および 35 を生じ得る。温度は、新規に分離されるキラル中心のラセミ化を防止するために低く保持される必要があり得る。

## 【化27】



スキームD

20

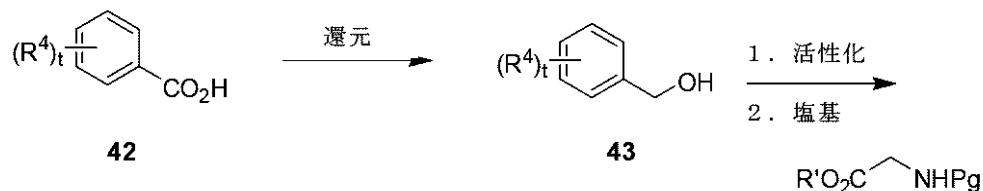
## 【0170】

スキームDは、式3A（この場合、tは0～3であり、PGはアミン保護基であり、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は上記と同様であり、R<sup>4</sup>は本明細書中で定義されるとおりである）の任意置換-フェニルアラニンアミノ酸39、40および41の調製方法を示す。適切に置換されたアルデヒド36は、適切な塩基（例えば、ピペリジン）の存在下で、適切な温度（例えば、室温～還流温度）で、式CN-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R'''（式中、R'''は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル（例えば、エチル2-シアノアセテート）である）のシアノアセテートで処理されて、不飽和エステル37を生じ得る。化合物37のオレフィンおよびニトリル基の還元は、多数の方法で成し遂げられ得る。例えば、オレフィンは、1,4-還元を実行することが知られている任意の試剤、例えばNaBH<sub>4</sub>で還元され得る。ニトリルは、ルイス酸、例えばBF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>またはトリフルオロ酢酸（「TFA」）の存在下で、LiAlH<sub>4</sub>またはNaBH<sub>4</sub>のような試剤を用いて還元され得る。例えば、'Reductions in Organic Chemistry' by Hudlicky, ACS monograph, 2<sup>nd</sup> edition, Chapter 18に列挙されているような、多数の代替的還元剤が用いられ得る。所望により、第一級アミン38は、標準条件（例えば、適切なアルデヒド、ルイス酸および還元剤を用いる還元的アミノ化）を用いて、この段階でモノアルキル化またはビスアルキル化されて、中間体（示されていない）が、化合物39および40生成の途中で、提供され得る。第一級および第二級アミンを調製するために、任意の数の保護基を用いて（例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」 by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7）、例えば、0～室温でBoc無水物を用いるBoc基として、保護が成し遂げられ得る。アミノ酸39、40または41を形成するためのエステル基の開裂は、水性塩基、例えばLiOHまたはKOH、あるいは前記の「Protecting Groups」テキストに列挙された代替的試薬のいずれかを用いて、成し遂げられ得る（例えば、ベンジルエステルの水素添加）。

30

40

## 【化28】



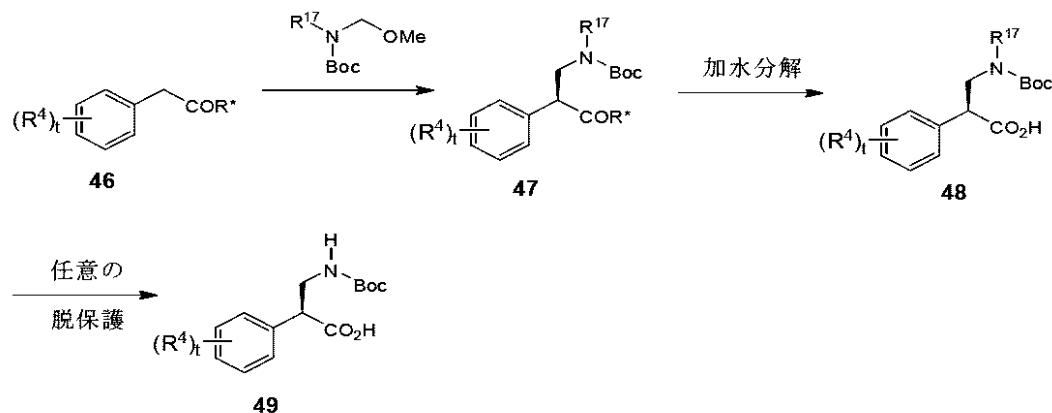
10

スキームE

## 【0171】

スキームEは、式4A（この場合、tは0～3であり、PGはアミン保護基であり、R<sup>4</sup>は本明細書中で定義されるとおりである）の任意置換-フェニルアラニンアミノ酸45の製造方法を示す。適切に置換された酸42は、例えばLiAlH<sub>4</sub>を用いて、室温～還流温度の範囲の温度で、ベンジルアルコール43に還元され得る。化合物43のアルコール基は、例えばPBr<sub>3</sub>、MsCl/NEt<sub>3</sub>等を用いて、脱離基（例えば、ハロゲン化物、メシレート等）として活性化され得る。強塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド（「LDA」）またはn-BuLiの存在下で、保護化グリシン誘導体、例えば2-（ジフェニルメチレンアミノ）酢酸エチルを用いるこの脱離基の置換は、アミノエステル中間体44（この場合、R'はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである）を提供する。適切な保護基は、'Protective Groups in Organic Synthesis' by Greene and Wuts, Wiley-Interscienceに列挙されている。アミン保護基は、この段階で、例えばBoc基を導入するよう変更され得る。適切な温度（例えば、0～還流温度）でのエステル44のその後の脱保護（例えば、3N HCl、LiOH、ベンジルエステルに対する水素添加等を用いる）は、所望のN-保護化アミノ酸45を提供する。

## 【化29】



20

30

40

スキームF

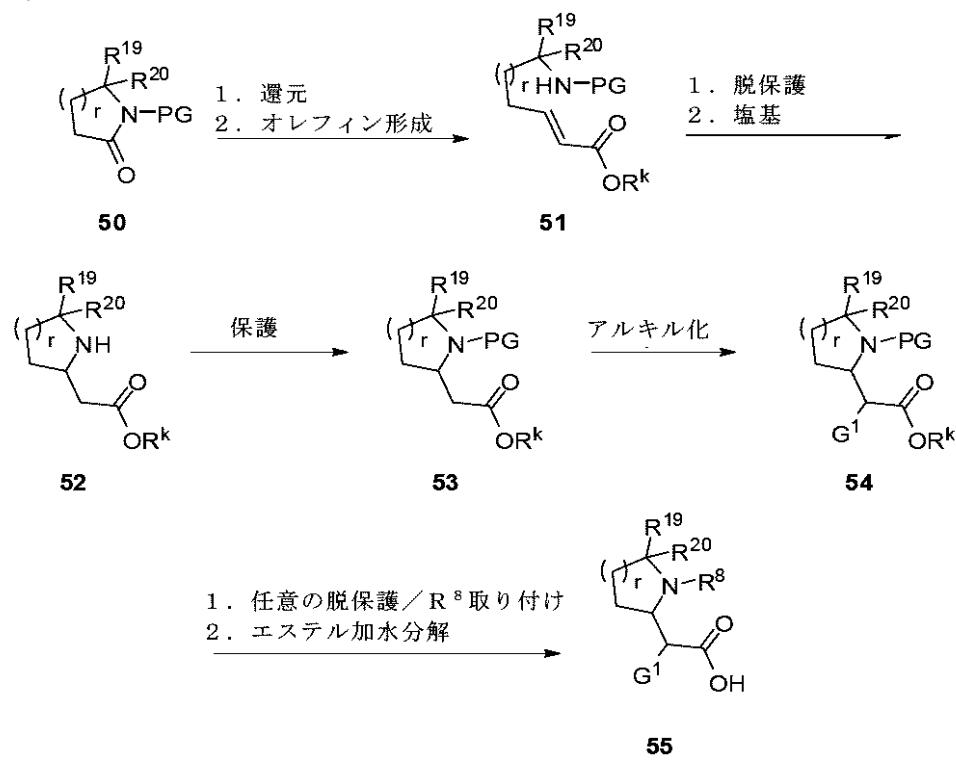
## 【0172】

スキームFに示された手法を用いて、-アミノ酸のどちらかのエナンチオマーが調製され得る。アミノ酸の位で所望の化学を生じるための適切な立体化学を伴う適切なキラル補助基（R<sup>\*</sup>）（例えばエバンスの補助基またはスルタム）を有する2-フェニルアセテート46（この場合、tは0～3であり、R<sup>4</sup>は本明細書中で定義されるとおりである）は、イミンまたはイミニウムイオン・シントン（例えば、ルイス酸（例えば、TiCl<sub>4</sub>）および適切に置換されたアルコキシメタンアミンまたはN-（アルコキシメチル）アミド/カルバメートの存在により、-100～50の温度で、in situで調製

50

される)で処理されて、化合物47(この場合、R<sup>17</sup>はアミン保護基であるかまたは上記のとおりである)を調製し得る。不斉付加は、最良レベルの立体化学の誘導を生じるために、ルイス酸(例えば、TiCl<sub>4</sub>)、アミン塩基(例えば、ヒューニッヒの塩基)およびより低い温度(例えば、-100~0)の存在を必要とし得る。ジアステレオ選択性が必要とされるものより低い場合、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化により、この段階で別個のジアステレオマーが分離され得る。次に、キラル補助基の開裂は、選択された補助基を開裂することが知られている方法(例えば、エバンス補助基に関しては、-50~50で、LiOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)を用いて、位に所望の立体化学を有する所望のN保護アミノ酸48をもたらす。さらに、R<sup>17</sup>が保護基でもある場合(例えば、2,4-ジメトキシベンジル)、それは、Boc基の存在下で除去され得(例えば、水素添加またはDDQ等)、Boc-アミノ酸71を生じ、これは、Boc基の除去時に、第一級アミン(示されていない)を提供し、これはさらに(ピリミジン-ピペラジン単位とのカップリングの前かまたは後に)、アルキル化、アシル化または還元的アミノ化により官能化され得る。代替的には、化合物48のBoc基は、R<sup>18</sup>(上記)へと誘導体化し得る。

## 【化30】

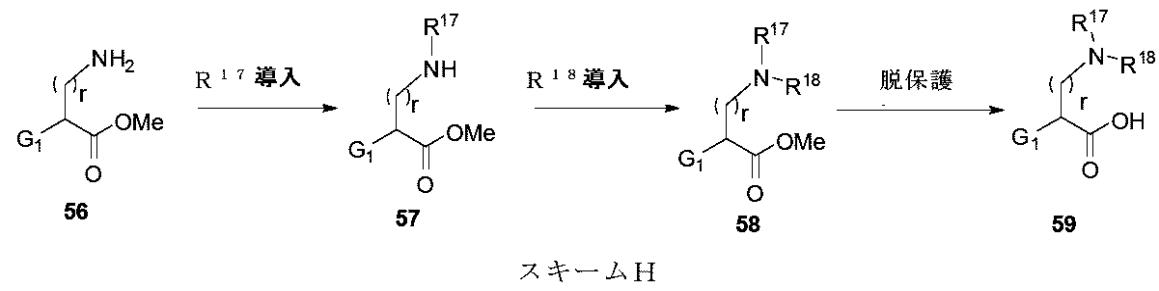


## 【0173】

スキームGは、式VII(式中、R<sup>k</sup>はメチルまたはエチルであり、R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル(ハロゲン、OH、CF<sub>3</sub>、CNまたはオキソから選択される1~3つの置換基で任意に置換される)から選択され、PGはアミン保護基であり、そしてR<sup>8</sup>、G<sup>1</sup>およびrは上記と同様である)の化合物を調製するのに用いられる任意置換アミノ酸55の製造方法を示す。適切に置換されたラクタム50は、例えばLiBEt<sub>3</sub>Hを用いて、アミナルに還元され得る。次に、アミナルは、水素化ナトリウムおよび(EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Etのような試薬で処理されて、不飽和エステル51を提供し得る。保護基PGの除去、ならびに塩基(例えば、Et<sub>3</sub>N)による処理は、環化化合物52を提供する。アミンのその後の保護は、化合物53を生じる。G<sup>1</sup>基の任意の導入は、適切な塩基(例えば、リチウムヘキサメチルジシラジド(「LHMDS」)およびアルキルハロゲン化物を用いて、化合物53に対して実行されて、化合物54を提供し得る。次に、エステル加水分解が、54に対して直接実行され

て、対応する酸を直接生じるか、あるいは化合物 54 が任意に脱保護され、その後、R<sup>8</sup> の導入およびエステル加水分解が実行されて、化合物 55 を生じ得る。

【化 31】



スキーム H

【0174】

スキーム H は、式 V (式中、PG1 は上記の PG と同一であり、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup> および G<sup>1</sup> は上記で定義されたとおりである) の化合物の調製に用いられる任意置換アミノ酸 59 の製造方法を示す。R<sup>17</sup> は、市販のアミノ酸メチルエステルの還元的アミノ化、アルキル化または遷移金属触媒カップリングにより導入され得るか、あるいは対応するアミノ酸から調製されて、化合物 57 を生じ得る。R<sup>18</sup> は、同様にして導入され、その後、加水分解されて、任意置換アミノ酸 59 を生じ得る。

【0175】

式 I の化合物の調製に際しては、中間体の遠隔官能基 (例えば、第一級または第二級アミン等) の保護が必要とされ得る。このような保護の必要性は、遠隔官能基の性質、ならびに調製方法の条件によって変わる。適切なアミノ保護基 (NH-Pg) としては、アセチル、トリフルオロアセチル、Boc、ベンジルオキシカルボニル (CBz) および 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が挙げられる。このような保護に対する必要性は、当業者により容易に決定される。保護基の一般的説明およびそれらの使用に関しては、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991 を参照されたい。

分離方法

【0176】

反応生成物を互いに、および / または出発物質から分離することは有益であり得る。各ステップまたは一連のステップの所望の生成物は、当該技術分野で一般的な技法により、分離され、および / または所望程度の均質性に精製される (以降、分離されると称する)。典型的には、このような分離は、多相抽出、溶媒または溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華またはクロマトグラフィーを包含する。クロマトグラフィーは、任意の数の方法、例えば逆相および順相、サイズ排除、イオン交換、高、中および低圧液体クロマトグラフィー法および装置、小規模分析用、擬似移動床 (SMB) および分取薄層または厚層クロマトグラフィー、ならびに小規模薄層およびフラッシュクロマトグラフィーの技法を包含し得る。所望の分離を達成すると最も考えられる技法を、当業者は適用する。

【0177】

ジアステレオマー混合物は、当業者に周知の方法により、例えばクロマトグラフィーおよび / または分別晶出により、それらの物理化学的差に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離され得る。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物 (例えば、キラル補助基、例えばキラルアルコールまたはモッシャーの酸塩化物) と反応させて、エナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に転化し、ジアステレオマーを分離して、個々のジアステレオ異性体を対応する純粋なエナンチオマーに転化する (例えば、加水分解する) ことにより分離され得る。エナンチオマーは、キラル HPLC カラムの使用によっても分離され得る。

【0178】

その立体異性体を実質的に有さない单一立体異性体、例えばエナンチオマーは、光学活

10

20

30

40

50

性分割剤を用いたジアステレオマーの形成といった方法を用いて、ラセミ混合物の分割により得られ得る (Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochimistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C.H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113 (3) : 283-302)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、以下のような任意の適切な方法により、分離され、単離され得る：(1) キラル化合物を用いたイオン、ジアステレオマー塩の形成、および分別晶出または他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬を用いたジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への転化、ならびに(3) キラル条件下での実質的に純粋なまたは富化された立体異性体の直接的分離。「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology», Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)」を参照されたい。

#### 【0179】

方法(1)下では、ジアステレオマー塩は、エナンチオマー的に純粋なキラル塩基、例えばブルシン、キニン、エフェドリン、ストリキニン、-メチル- -フェニルエチルアミン(アンフェタミン)等を、酸性官能基、例えばカルボン酸およびスルホン酸を保有する不斉化合物と反応させることにより形成され得る。ジアステレオマー塩は、分別晶出またはイオンクロマトグラフィーにより分離されるよう誘導され得る。アミノ化合物の光学異性体の分離に関しては、キラルカルボン酸またはスルホン酸、例えばカンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸または乳酸の付加が、ジアステレオマー塩の形成をもたらし得る。

#### 【0180】

代替的には、方法(2)により、分割されるべき基質がキラル化合物の1つのエナンチオマーと反応して、ジアステレオマー対を形成する (E. and Wilen, S. "Stereochimistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322)。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物をエナンチオマー的に純粋なキラル誘導体化試薬、例えばメンチル誘導体と反応させた後、ジアステレオマーを分離し、加水分解して、純粋または富化されたエナンチオマーを生じることにより、生成され得る。光学純度の確定方法は、ラセミ混合物のキラルエステル(例えばメンチルエステル(塩基の存在下での、(-)メンチルクロロホルメート)、またはモッシャーエステル、-メトキシ- - (トリフルオロメチル)フェニルアセート(*Jacob III. J. Org. Chem.*, (1982) 47: 4165)を作製すること、そして2つのアトロブ異性エナンチオマーまたはジアステレオマーの存在に関して<sup>1</sup>H NMRスペクトルを分析することを包含する。アトロブ異性化合物の安定ジアステレオマーは、アトロブ異性ナフチル-イソキノリンの分離のための方法に従って、順および逆相クロマトグラフィーにより分離され、単離され得る (WO 96/15111)。

#### 【0181】

方法(3)により、2つのエナンチオマーのラセミ混合物は、キラル固定相を用いたクロマトグラフィーにより分離され得る (W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York, "Chiral Liquid Chromatography" (1989); Okamoto, J. of Chromatogr., 513: 375-378 (1990))。富化されたまたは精製されたエナンチオマーは、旋光性および円二色性のような、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を峻別するために用いられる方法により、峻別され得る。

#### 投与および製剤処方物

#### 【0182】

本発明の化合物は、治療されるべき症状に適した任意の便利な経路により投与され得る

10

20

30

30

40

50

。適切な経路としては、経口、非経口（例えば皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、くも膜下腔内および硬膜外）、経皮、直腸、鼻、局所的（例えば、頬および舌下）、腔、腹腔内、肺内および鼻内が挙げられる。

【0183】

化合物は、任意の便利な投与形態、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、液剤、分散液、懸濁剤、シロップ、スプレー、坐薬、ゲル、乳剤、パッチ等の形態で投与され得る。このような組成物は、薬学的調製物中に慣用的な構成成分、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味剤、增量剤およびさらなる活性剤を含有し得る。非経口投与が所望される場合、組成物は、滅菌性であり、注射または注入に適した溶液または懸濁液形態である。

【0184】

典型的处方物は、本発明の化合物ならびに担体または賦形剤を混合することにより調製される。適切な担体および賦形剤は当業者によく知られており、例えば、Howard C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, (8<sup>th</sup> Ed. 2004); Alfonso R. Gennaro et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20<sup>th</sup> Ed. 2000); およびRaymond C. Rowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (5<sup>th</sup> Ed. 2005)に詳細に記載されている。处方物は、1つまたは複数の緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、酸化防止剤、不透明化剤、滑り剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、風味剤、希釈剤、ならびに薬剤（すなわち、本発明の化合物、またはその製剤組成物）の洗練された体裁を提供するその他の既知の添加剤、あるいは薬学的製品（すなわち医薬品）の製造における助剤も含み得る。

【0185】

本発明の一実施形態は、本発明の化合物あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を含む製剤組成物を包含する。さらなる実施形態では、本発明は、本発明の化合物あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を、製薬上許容可能な担体または賦形剤とともに含む製剤組成物を提供する。

本発明の化合物による治療方法

【0186】

本発明は、本発明の1つまたは複数の化合物あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を投与することにより疾患または症状を治療または予防する方法を包含する。一実施形態では、ヒト患者は、CHK1活性を検出可能的に抑制する量での本発明の化合物あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩、ならびに製薬上許容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルで治療される。

【0187】

本発明の別の実施形態では、CHK1および/またはCHK2により調整される疾患または障害の予防または治療方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に、有効量の本発明の化合物を投与することを包含する方法が提供される。

【0188】

本発明の別の実施形態では、哺乳類における過剰増殖性疾患の治療方法であって、治療的有効量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を哺乳類に投与することを包含する方法が提供される。

【0189】

別の実施形態では、このような治療を必要とする哺乳類における、以下で確認される状態を含めた癌の治療または予防方法であって、治療的有効量の本発明の化合物あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を上記哺乳類に投与することを包含する方法が提供される。

【0190】

10

20

30

40

50

多数の抗癌薬の活性を強化する C H K 1 阻害薬の能力のため、広範囲の腫瘍型が本発明の組成物および方法により治療され得る、と予期される。これらの症状としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：心臓性：肉腫（血管肉腫、纖維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、纖維腫、脂肪腫、および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；消化管：食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胰臓（腺管腺癌、胰島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、類癌腫、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経纖維腫、纖維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿路生殖器：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮細胞癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、纖維腫、纖維腺腫、類腺腫癌、脂肪腫）；肝臓：肝臓癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝臓芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、纖維肉腫、悪性纖維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液纖維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、脳室上衣細胞腫、胚細胞腫（松果体腫）、多型性神経膠芽細胞腫、乏突起神経膠細胞腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経纖維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科学：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸癌、前腫瘍性子宮頸異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性囊腺腫、粘液性囊腺腫、分類不能癌）、顆粒膜-包膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、纖維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、ファロピウス管（癌腫））；血液学的：血液（骨髄性白血病（急性および慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、脊髄形成異常性症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、奇胎異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚纖維腫、ケロイド、乾癬；乳房：侵襲性乳癌（侵襲性腺管癌および侵襲性小葉癌）等；副腎：神経芽細胞腫。過剰増殖性疾患という用語は、上記の同定症状を包含する。「癌性細胞」という用語は、本明細書中に提示する場合、上記の同定症状のうちのいずれか1つに罹患した細胞を包含する。

#### 【0191】

本発明の別の態様は、癌の治療のための薬剤の製造における、本発明の化合物あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩の使用を提供する。

#### 【0192】

別の実施形態では、C H K 1 および / または C H K 2 により調整される疾患または障害の治療または予防方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に、有効量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を投与することを包含する方法が提供される。

#### 【0193】

別の実施形態では、癌の予防または治療方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に、有効量の本発明の化合物を、単独で、または抗癌特性を有する1つまたは複数の付加的化合物と一緒に投与することを包含する方法が提供される。

#### 【0194】

C H K 1 阻害薬は、このような作用物質（単数または複数）がC H K 1 依存性細胞周期チェックポイントを誘発する場合、広範囲の抗癌薬の活性を強めると予期される。

#### 【0195】

本発明は、哺乳類における過剰増殖性疾患の治療のための組成物であって、治療的有効量の本発明の化合物あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を、有糸分裂阻害

10

20

30

40

50

剤、アルキル化剤、抗代謝物質、アンチセンスDNAまたはRNA、挿入抗生物質、増殖因子阻害剤、シグナル伝達阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、レチノイド受容体モジュレーター、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾因子、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、抗アンドロゲン、標的化抗体、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤およびブレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤から選択される抗腫瘍薬と組合せて含む組成物に関する。

【0196】

本発明は、哺乳類における過剰増殖性障害の治療のための方法であって、治療的有効量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、抗代謝物質、アンチセンスDNAまたはRNA、挿入抗生物質、増殖因子阻害剤、シグナル伝達阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、レチノイド受容体モジュレーター、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾因子、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、抗アンドロゲン、標的化抗体、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤およびブレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤から選択される抗腫瘍薬と組合せて含む組成物に関する。

10

【0197】

別の実施形態は、療法に用いるための本発明の化合物を提供する。

【0198】

別の実施形態は、過剰増殖性疾患の治療に用いるための本発明の化合物を提供する。さらなる実施形態では、過剰増殖性疾患は、上記の同定症状を含めた癌である。

20

【0199】

本発明は、哺乳類における異常細胞増殖を抑制するための製剤組成物であって、当該化合物、立体異性体または塩の量、ならびに化学療法薬の量がともに異常細胞増殖を抑制するのに有効である量の化学療法薬と組合せて、そのような量の本発明の化合物、あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を含む組成物にも関する。多数の化学療法薬が当該技術分野で知られている。ある実施形態では、化学療法薬は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、抗代謝物質、アンチセンスDNAまたはRNA、挿入抗生物質、増殖因子阻害剤、シグナル伝達阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、レチノイド受容体モジュレーター、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾因子、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、抗アンドロゲン、標的化抗体、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤および/あるいはブレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤から選択される。

30

【0200】

本発明は、哺乳類における異常細胞増殖を抑制するための、あるいは過剰増殖性障害を治療するための方法であって、ある量の本発明の化合物あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を、放射線療法と組合せて、哺乳類に投与することを包含する方法に関するが、この場合、放射線療法と組合せた化合物の量は、哺乳類における異常細胞増殖を抑制するのに、または過剰増殖性障害を治療するのに有効である。放射線療法を施すための技法は当該技術分野で知られており、これらの技法は、本明細書中に記載される併用療法で用いられ得る。この併用療法における本発明の化合物の投与は、本明細書中に記載されるように確定され得る。

40

【0201】

本発明の化合物は、このような細胞の増殖を死滅させるかおよび/またはそれを抑制する目的のための、放射線を用いた治療に対して異常細胞をより感受性にさせ得る、と考えられる。したがって、本発明はさらに、放射線による治療に対して哺乳類における異常細胞を感受性にするための方法であって、放射線治療に対して異常細胞を感受性にするのに有効である量の本発明の化合物あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩を哺乳類に投与することを包含する方法に関する。本方法に用いられるべき化合物、立体異性体または塩の量は、本明細書中に記載されるこのような化合物の有効量を確かめるための手段により、あるいは当業者に既知の方法により、確定され得る。

【0202】

50

本発明の別の実施形態は、過剰増殖性疾患の治療のための薬剤の製造における、本発明の化合物あるいはその立体異性体または製薬上許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態では、過剰増殖性疾患は、上記の同定症状を含めた癌であり得る。

【0203】

本発明の別の実施形態では、上記の同定症状を含めた癌の療法を受けている患者の治療においてCHK1および/またはCHK2阻害薬として用いるための薬剤の製造における、本発明の化合物の使用が提供される。

【0204】

本発明の別の実施形態は、過剰増殖性疾患の治療における本発明の化合物の使用を提供する。さらなる実施形態では、過剰増殖性疾患は、上記の同定症状を含めた癌である。

10

【0205】

別の実施形態は、癌療法を受けている患者の治療におけるCHK1および/またはCHK2阻害薬としての使用のための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【0206】

別の実施形態では、過剰増殖性疾患の治療において用いるための本発明の化合物を含む製剤組成物が提供される。

【0207】

別の実施形態では、癌の治療において用いるための本発明の化合物を含む製剤組成物が提供される。

20

併用療法

【0208】

本発明の化合物ならびにその立体異性体および製薬上許容可能な塩は、単独で、または他の治療薬と組合せて、治療のために用いられ得る。本発明の化合物は、異なる作用機序により働く化合物を含めた1つまたは複数の付加的薬剤と組合せて用いられ得る。薬学的組合せ処方物の第二化合物または用量投与レジメンは、それらが互いに悪影響を及ぼさないよう、好ましくは、本発明の化合物と相補的な活性を有する。このような分子は、適切には、意図された目的のために有効である量で、組合せて存在する。化合物は、単位製剤組成物中に一緒に、または別々に投与され得、そして、別々に投与される場合、これは、同時的に、または任意の順序で順次的に起こり得る。このような順次投与は、時間間隔が短いか、または時間間隔が隔たることもある。

30

【実施例】

【0209】

本発明を例証するために、以下の実施例を包含する。しかしながら、これらの実施例は本発明を限定せず、本発明の実施方法を示唆するよう意図されるに過ぎない、と理解されるべきである。記載される化学反応は、本発明の多数の他の化合物を調製するために容易に適合され得るし、本発明の化合物を調製するための代替的方法は本発明の範囲内であるとみなされる、と当業者は認識する。例えば、本発明による非例示的化合物の合成は、当業者に明らかな修飾により、例えば妨害基を適切に保護することにより、記載されたもの以外の当該技術分野で既知の他の適切な試薬を利用することにより、および/または反応条件の慣例的な修正により、首尾よく実施され得る。代替的には、本明細書中に開示されるかまたは当該技術分野で知られた他の反応は、本発明の他の化合物を調製するための適用可能性を有すると認識される。

40

【0210】

下記の実施例では、別記しない限り、温度は全て摂氏で記述される。試薬は、商業的供給元、例えばSigma-Aldrich、Alfa AesarまたはTCIから購入し、別記しない限り、さらに精製せずに用いた。

【0211】

以下で記述する反応は、一般的に、陽圧の窒素またはアルゴン下で（別記しない限り）無水溶媒中で乾燥管を用いて実行し、反応フラスコには、典型的には、注射器による基質および試薬の導入のためのゴム製隔壁を取り付ける。ガラス器はオープン乾燥するか、お

50

および/または加熱乾燥した。

【0212】

シリカゲルカラムを有する Biotope 系(製造業者: Dyax Corporation)で、またはシリカ SepPak カートリッジ(Waters)で、または(別記しない限り) C18H カラムを用いる Biotope S P4 系で、カラムクロマトグラフィーを実行した。400 MHz で操作する Varian 社製計器で、<sup>1</sup>H NMR スペクトルを記録した。参照標準として TMS を用いて、<sup>1</sup>H - NMR スペクトルを CDCl<sub>3</sub>、d<sub>6</sub> - DMSO、CH<sub>3</sub>OD または d<sub>6</sub> - アセトン溶液(ppmで記録)として得た。ピーク多密度を記録する場合、以下の略語を用いる: s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、br(広幅化)、dd(二重項の二重項)、dt(三重項の二重項)。結合定数(示される場合)は、ヘルツ(Hz)で報告する。

実施例 A

CHK1 酵素検定

【0213】

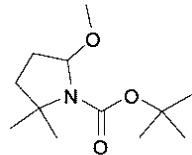
化合物を3倍連続希釈でジメチルスルホキシド(「DMSO」)中で希釈し、次に、反応物に添加して、最終濃度1%のDMSOを得る。バキュロウイルスから精製したカルボキシ末端に10個の付加的ヒスチジン残基を有するアミノ酸1~273のヒトCHK1キナーゼドメインを用いて、酵素検定で、化合物を試験した。基質は、In vitro genからの蛍光OmniaペプチドS/T11であった。アッセイは、25 μLの反応容積中に、25 mMのHEPES、pH 7.4、10 mMのMgCl<sub>2</sub>、1 mMのDTT、0.01%のトリトンX100、0.5 nMのCHK1酵素、2 μMのS/T11ペプチド基質、60 MのATP、試験化合物、1%DMSOを含有する。白色384ウエル・ポリプロピレンプレート(Nunc, Inc., Naperville, IL から入手可能)中で、室温で検定を実行し、340 nMの励起光、495 nMの発光で、Envision 読取装置(PerkinElmer, Inc., Waltham, MA)で、45分間、50秒毎にデータを収集した。各ウエルからの収集データを直線にフィットさせて、その結果生じた比率を用いて、対照のパーセントを算定した。各試験化合物に関するIC<sub>50</sub>値を、4パラメーター適合を用いて、対照のパーセント対化合物濃度プロットから確定した。

【0214】

実施例1~74の化合物を上記の検定で試験して、10.5 μM未満のIC<sub>50</sub>を有することを見出した。

実施例 B

【化32】



tert - ブチル 5 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【0215】

5,5-ジメチルピロリジン-2-オン(0.108 g、0.953 mmol、Ganem, B., et al., Tet Lett 26: 6413 (1985)に記載されるように調製)をTHF(3 mL)中に溶解し、-20に冷却した。溶液をLHMDS(1.05 mL、1.05 mmol)で処理し、-20で30分間攪拌した。ジ-tert-ブチルジカルボネート(0.250 g、1.14 mmol)を添加し、反応混合物を周囲温度に温めた。反応物を周囲温度で2時間攪拌し、次に、飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチして、酢酸エチルで希釈し、分離した。有機層を飽和NH<sub>4</sub>Clで、飽和NaHCO<sub>3</sub>、飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥して、真空濃縮して、油を得た。粗生成物をSiO<sub>2</sub>上でクロマトグラフィーに付して、4:1ヘキサン/酢酸エチル

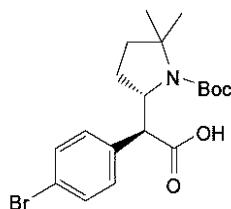
ルで溶離した。tert-ブチル2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(4:1のヘキサン/酢酸エチル中Rf 0.11)を固体として回収した(0.87g、43%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.48 (t, J = 7.8, 2H), 1.85 (t, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.47 (s, 6H).

## 【0216】

DIBAL-H (73.65mL, 110.5mmol, トルエン中1.5M)を、-78に冷却した乾性Et<sub>2</sub>O (200mL)中のtert-ブチル2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(23.10g, 108.3mmol)の溶液に、一部ずつ添加した。反応物を-78で1時間攪拌し、次に、室温に温めて、一晩攪拌した。反応をNH<sub>4</sub>OH (50mL)でクエンチして、20分間攪拌した。次に反応物をEtOAc (200mL)で希釈し、0.5Mロッシェル塩(100mL)を添加し、層を分離した。有機分画を0.5Mロッシェル塩(2×100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、濃縮し、油とした。油を、MeOH (200mL)中のp-TsOH-水和物(2.06g, 10.8mmol)の溶液中に取り入れ、室温で一晩攪拌した。次に、反応物を濃縮し、EtOAc (200mL)中に取り入れ、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×100mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)して、濃縮し、tert-ブチル5-メトキシ-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(24.07g、収率96.9%)を油として得た。

## 実施例C

## 【化33】



(S)-2-(4-ブロモフェニル)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)酢酸

## 【0217】

2-(4-ブロモフェニル)酢酸(7.85g, 36.5mmol)および(R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(3.23g, 18.3mmol)をトルエン(30mL)およびトリエチルアミン(10.2mL, 73.0mmol)中で合わせた。次に、溶液を80に加熱し、トルエン(7.5mL)中の塩化ピバロイル(4.49mL, 36.5mmol)の溶液を徐々に添加した。反応物を110に加熱し、一晩攪拌した。次に反応物を冷却し、トルエン溶液を2N HCl、水、5%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、次に、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥した。溶媒の除去後、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-ブロモフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(5.65g、83%)を固体として得た。

## 【0218】

トルエン(3.52mL, 3.52mmol)中の1.0MのTiCl<sub>4</sub>を、-78で、ジクロロメタン(「DCM」; 30mL)中の(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-ブロモフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(1.26g, 3.35mmol)の溶液に添加した。次に、DIEA(0.64mL, 3.69mmol)を、冷攪拌溶液に添加した。反応物を-78で15分間攪拌し、その後、DCM(10mL)中のtert-ブチル5-メトキシ-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(1.00g, 4.36mmol、実施例B参照)の溶液を添加した。次に、反応物を-10に温めて、2時間攪拌した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(20mL)でクエンチし、有機分画を単離して、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過して、濃縮した。その結果生

10

20

30

40

50

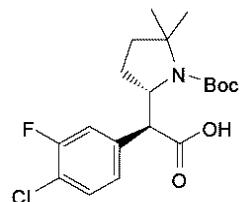
じた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-tert-ブチル5-((R)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(1.63g、85%)を固体として得た。

## 【0219】

30%  $H_2O_2$ (0.67mL、7.0mmol)を、THF/水(2:1、93mL)中のLiOH-H<sub>2</sub>O(0.24g、5.60mmol)の溶液に添加し、溶液を室温で10分間攪拌した。次に、溶液を0に冷却し、THF(10mL)中の(S)-tert-ブチル5-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(1.60g、2.80mmol)の溶液で処理した。反応物を0で2時間攪拌し、室温に温めて、一晩攪拌した。次に、反応物を0に冷却し、1MのNa<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(10mL)で処理し、10分間攪拌した。次に、反応物を室温に温めて、10分間攪拌した。反応物を次に濃縮し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。次に、水性層を1NのHClで酸性にして、pH約1~約2とし、DCM(2×20mL)で抽出した。合わせたDCM分画を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、(S)-2-((4-プロモフェニル)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)酢酸(1.01g、収率87%)を固体として得た。MS ESI(+)m/z 412検出。

## 実施例D

## 【化34】



(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)酢酸

## 【0220】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)酢酸(1.00g、5.30mmol)を、0でTHF(14mL)中に溶解し、トリエチルアミン(0.81mL、5.8mmol)で処理した。次に、塩化ピバロイル(0.69mL、5.6mmol)を溶液に添加し、混合物を0で1時間攪拌した。別個のフラスコ中で、(R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(0.987g、5.57mmol)をTHF(14mL)中に-78で溶解して、n-BuLi(2.54mL、5.83mmol)で処理した。上記の陰イオン溶液を20分間攪拌し、次に、-78で無水物中にカニューレを通して添加した。次に、反応物を-78で1時間攪拌して、その後、2時間、0に温めた。飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(20mL)を添加して混合物をクエンチし、真空濃縮した。次に、その結果生じた残渣を酢酸エチルおよび水間に分配した。水性層を酢酸エチルで1回抽出し、有機分画を合わせ、ブラインで洗浄して、分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥して、濾過し、真空濃縮した。その結果生じた残渣をカラムクロマトグラフィー(3:1ヘキサン:酢酸エチル)により精製して、(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(0.95g、51%)を油として得て、これを放置して固化した。

## 【0221】

トルエン中のTiCl<sub>4</sub>(7.79mL、7.79mmol)を、DCM(60mL)中の(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(2.58g、7.42mmol)の溶液に添加した。DIEA(1.42mL、8.16mmol)をこの攪拌冷溶液に添加し、その後、DCM(50

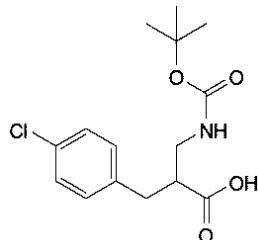
20 mL) 中の tert - プチル 5 - メトキシ - 2,2 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.21 g, 9.65 mmol) の溶液に添加した。反応物を -78 で 15 分間攪拌し、次に、 -10 に温めて、3 時間攪拌した。反応を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (20 mL) でクエンチして、有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒の除去後、その結果生じた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S) - tert - プチル 5 - ((R) - 2 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 1 - (4 - プロモフェニル) - 2 - オキソエチル) - 2,2 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.62 g, 65%) を固体として得た。

【 0 2 2 2 】

30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.159 mL, 1.65 mmol) を、2:1のTHF:H<sub>2</sub>O (40 mL) 中の LiOH-H<sub>2</sub>O (0.055 g, 1.32 mmol) の溶液に添加した。混合物を20分間攪拌し、次に、0℃に冷却した。THF (3 mL) 中の (S)-tert-butyl-2-((S)-2-((R)-4-phenyl-2-oxo-2-oxazoline-3-yl)-1-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2-oxazoline-2-yl)-2-oxazoline-2-yl) を次に徐々に添加した。添加完了時に、反応物を室温に温め、一晩攪拌した。次に、反応混合物を0℃に再冷却し、1MのNa<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (4 mL) を添加した。反応物を0℃で10分間攪拌し、次に室温に温めて、さらに10分間攪拌した。次に、反応物を真空濃縮してTHFを除去し、その結果生じた混合物を EtOAcで洗浄した。次に、有機分画を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、(S)-2-((S)-1-((tert-butylidene)bis(4-chlorophenyl))-5,5-dimethyl-2-oxazoline-2-yl)-2-oxazoline-2-yl) acetate (0.24 g, 94%) を粉末として得た。MS ES (+) m/z 386 検出。

## 実施例 E

【化 3 5】



3 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) - 2 - ( 4 - クロロベンジル ) プロパン酸  
【0223】

【 0 2 2 3 】

ニートの  $\text{SOCl}_2$  (25.7 g, 216.7 mmol) を、MeOH (100 mL) の -60 溶液に滴下した。添加完了時に、3-(4-クロロフェニル)プロパン酸 (10.0 g, 54.1 mmol) を、数度に分けて添加した。添加の完了時に、冷却浴を除去し、反応混合物を徐々に室温に温めて、一晩攪拌した。次に、反応物を濃縮乾燥し、その結果生じた残渣を DCM (100 mL) 中に溶解して、飽和  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) して、濾過し、濃縮して、メチル 3-(4-クロロフェニル)プロパンエートを油として得た (10.48 g, 97%)。

【 0 2 2 4 】

BuLi (5.2 mL、ヘキサン中1.6M)を、THF (40mL)中のジイソプロピルアミン (0.91g、9.0mmol)の0 溶液に添加した。次に、反応混合物を0 で30分間攪拌し、次いで、-78 に冷却した。THF (8mL)中の3-(4-クロロフェニル)プロパノエート (1.5g、7.5mmol)の溶液を徐々に添加し、反応混合物を-78 で40分間攪拌した。THF (5mL)中のtert-ブチル2-プロモアセテート (4.4g、22.7mmol)の溶液を次に添加した。次いで、反応物を-78 で30分間攪拌し、その後、室温に温めて、一晩攪拌した。次に、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、濃縮して、THFを除去した。次いで、反応物をEtOAc

cで抽出し、合わせた抽出物を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、真空乾燥して、4-tert-ブチル1-メチル2-(4-クロロベンジル)スクシネート(1.91g、81%)を油として得た。

【0225】

TFA(15mL)を、0でDCM(30mL)中の4-tert-ブチル1-メチル2-(4-クロロベンジル)スクシネート(1.91g、6.1mmol)の溶液に滴下した。次に、反応混合物を室温に温めて、5時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮乾燥して、3-(4-クロロベンジル)-4-メトキシ-4-オキソブタン酸をシロップ(1.55g、95%)として得て、これをさらに精製せずに用いた。

【0226】

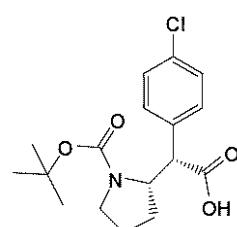
アジ化ジフェニルホスホリル(2.1g、76mmol)を、t-BuOH(40mL)中の3-(4-クロロベンジル)-4-メトキシ-4-オキソブタン酸(1.6g、6.4mmol)およびトリエチルアミン(「TEA」; 0.97g、9.58mmol)の溶液に添加した。次に、反応混合物を加熱還流して、6時間攪拌した。次に、反応物を室温に冷却し、濃縮して、油とした。カラムクロマトグラフィー(9:1~5:1のヘキサン:EtOAc)により精製して、メチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-クロロベンジル)プロパノエート(0.64g、31%)を得た。

【0227】

LiOH-H<sub>2</sub>O(0.09g、2.1mmol)を、2:1のTHF:H<sub>2</sub>O(20mL)中のメチル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-クロロベンジル)プロパノエート(0.64g、1.9mmol)の溶液に添加した。次に反応物を室温で3時間攪拌し、次に、H<sub>2</sub>O(50mL)で希釈して、エーテル(50mL)で洗浄した。次に、水性層を固体KHSO<sub>4</sub>で酸性にして、固体NaClで飽和し、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、濾過し、濃縮して、真空乾燥して、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-クロロベンジル)プロパン酸(0.523g、85%)を固体として得た。MS ESI(-) m/z 312検出。

実施例F

【化36】



(S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)propan-2-yl)-4-chlorobiphenyl-2-carboxylic acid

【0228】

2-(4-クロロフェニル)酢酸(20.00g、117.2mmol)および(R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(10.39g、58.62mmol)を、トルエン(100mL)中で合わせた。トリエチルアミン(32.68mL、234.5mmol)を添加し、溶液を80に加熱した。トルエン(25mL)中の塩化ピバロイル(14.42mL、117.2mmol)の溶液を滴下した。添加後、混合物を16時間、加熱還流した。反応物を冷却し、2N HCl(2×)、水、5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2×)、飽和NaClで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、真空濃縮して、固体とした。粗製固体をSiO<sub>2</sub>上のクロマトグラフィーに付して、4:1のヘキサン/酢酸エチルで溶離した。(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オンを固体として回収した(30.7g、80%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.34-7.26 (m, 7 H), 7.16

10

20

30

40

50

- 7 . 1 1 ( m , 2 H ) , 4 . 7 1 - 4 . 6 4 ( m , 1 H ) , 4 . 3 5 - 4 . 1 6 ( m , 4 H ) , 3 . 2 6 ( d d , J<sub>1</sub> = 2 . 9 , J<sub>2</sub> = 1 3 . 2 , 1 H ) , 2 . 7 6 ( d d , J<sub>1</sub> = 9 . 3 , J<sub>2</sub> = 1 3 . 2 , 1 H ) .

## 【0229】

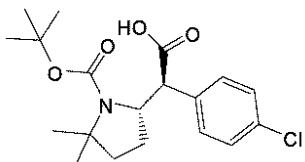
tert - ブチル 2 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 2 . 3 3 g , 6 6 . 5 7 mmol ) を Et<sub>2</sub>O ( 6 0 mL ) 中に溶解し、 - 7 8 に冷却した。懸濁液を DIBAL - H ( 4 5 . 2 7 mL , 6 7 . 9 0 mmol ; トルエン中 1 . 5 M ) で滴下処理し、混合物を - 7 8 で 2 時間攪拌した。混合物を浴を用いて周囲温度に温めて、一晩攪拌した。反応を、MeOH ( 7 5 mL ) 中の p - トルエンスルホン酸水和物 ( 0 . 0 7 5 g ) の溶液の添加によりクエンチした。混合物を、周囲温度で 1 6 時間攪拌した。懸濁液を真空濃縮して、固体とした。これを、ロッセル塩 ( 0 . 5 N ) および酢酸エチルの混合物中に再懸濁した。層を分離して、水性層を塩化メチレン ( 2 × ) で洗浄した。合わせた有機層を飽和 NaCl で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、真空濃縮して、油を得た。塩化チタン ( IV ) の溶液 ( 1 0 . 0 mL , 1 0 . 0 mmol ; トルエン中 1 M ) を 0 に冷却し、ジクロロメタン ( 2 0 mL ) 中に溶解された ( R ) - 4 - ベンジル - 3 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) アセチル ) オキサゾリジン - 2 - オン ( 3 . 0 0 g , 9 . 1 0 mmol ) の溶液で処理した。5 分後、ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 7 4 mL , 1 0 . 0 mmol ) を添加した。その結果生じた溶液を 0 で 1 時間攪拌した後、 - 2 0 に冷却した。ジクロロメタン ( 2 0 mL ) に溶解された tert - ブチル 2 - メトキシピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 2 . 5 5 g , 1 3 . 6 5 mmol ) の溶液を添加し、混合物を - 2 0 で 7 5 分間攪拌した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 約 1 0 0 mL ) でクエンチし、水で希釈して、固体を溶解した。分離後、水性層を塩化メチレン ( 3 × ) で洗浄した。合わせた有機物を水 ( 2 × ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥して、真空濃縮した。回収油を SiO<sub>2</sub> 上でのクロマトグラフィーに付して、8 : 1 のヘキサン / 酢酸エチルで溶離した。 ( S ) - tert - ブチル 2 - ( ( S ) - 2 - ( ( R ) - 4 - ベンジル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - オキソエチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを粘着性発泡体として回収した ( 1 . 5 5 g , 4 0 % ) 。 MS ( APCI+ ) [ M + Na ] 5 2 1 . 1 。

## 【0230】

水酸化リチウム水和物 ( 0 . 0 4 7 1 g , 1 . 1 2 mmol ) を、THF / 水 ( 3 : 1 、 1 9 mL ) の溶液に添加し、溶解するまで攪拌した。混合物を 0 に冷却し、3 0 % 過酸化水素 ( 0 . 2 3 1 mL , 2 . 2 4 mmol ) で処理して、1 0 分間攪拌した。THF ( 2 mL ) 中の ( S ) - tert - ブチル 2 - ( ( S ) - 2 - ( ( R ) - 4 - ベンジル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - オキソエチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 2 8 0 g , 0 . 5 6 1 mmol ) の溶液を添加した。反応物を、0 で 3 0 分間攪拌した。薄層クロマトグラフィー ( 「 TLC 」 ) は大した進行を示さなかったので、反応物を周囲温度に温めて、一晩攪拌した。1 . 5 M の Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ( 1 mL ) を添加して反応をクエンチして、1 5 分間攪拌した。反応混合物を Et<sub>2</sub>O で希釈して、分離した。水性部分を Et<sub>2</sub>O で 2 回洗浄し、次いで 3 N の HCl で pH を 1 に調整した。水性部分を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水 ( 2 × ) 、飽和 NaCl で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、真空濃縮して濃い油を得た。これは徐々に固化して、( S ) - 2 - ( ( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸を発泡体として生じた ( 0 . 5 5 g , 7 2 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 4 0 0 MHz ) 7 . 3 0 ( d , 2 H ) , 7 . 2 1 ( d , 2 H ) , 4 . 5 3 - 4 . 4 0 ( m , 1 H ) , 4 . 3 7 - 4 . 2 7 ( m , 1 H ) , 3 . 3 4 - 3 . 2 2 ( m , 1 H ) , 2 . 9 8 - 2 . 9 0 ( m , 1 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 9 0 ( m , 1 H ) , 1 . 8 3 - 1 . 7 4 ( m , 1 H ) , 1 . 6 4 - 1 . 5 3 ( m , 2 H ) , 1 . 5 0 ( s , 9 H ) 。

## 実施例 G

## 【化 3 7】



(S)-2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5,5-dimethylpyrrolidin-2-yl)-2-(4-chlorophenyl)acetic acid

## 【0231】

10

5,5-ジメチルピロリジン-2-オン(0.108 g、0.953 mmol、G an em, B. and Obsy, JO; Tet Lett 26: 6413 (1985)に記載されたと同様に調製し得る)を、THF(3 mL)中に溶解し、-20に冷却した。溶液をLHMDS(1.05 mL、1.05 mmol)で処理し、-20で30分間攪拌した。ジ-tert-ブチルジカルボネート(0.250 g、1.14 mmol)を添加し、反応混合物を周囲温度に温めた。反応物を周囲温度で2時間攪拌し、次に、飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチして、酢酸エチルで希釈し、分離した。有機層を飽和NH<sub>4</sub>Cl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥して、真空濃縮して、油とした。粗生成物をSiO<sub>2</sub>上のクロマトグラフィーに付して、4:1のヘキサン/酢酸エチルで溶離した。tert-ブチル2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(4:1のヘキサン/酢酸エチル中、0.11のRf)を、固体として回収した(0.087 g、43%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2.48(t, J = 7.8, 2H), 1.85(t, 2H), 1.54(s, 9H), 1.47(s, 6H).

20

## 【0232】

tert-ブチル2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(1.17 g、5.49 mmol)をEt<sub>2</sub>O(15 mL)中に溶解し、-78に冷却した。溶液をDIBAL-H(3.73 mL、5.60 mmol)で処理した。混合物を-78で2時間攪拌し、次いで、周囲温度に一晩温めた。反応物を、MeOH(12 mL)中のp-トルエンスルホン酸水和物(0.012 g)の溶液のアリコート(7 mL)の添加によりクエンチした。混合物を、周囲温度で60時間攪拌した。懸濁液を真空濃縮し、ロッシェル塩(0.5 N)および酢酸エチルの混合物中に再懸濁した。分離後、水性部分を酢酸エチル(2×)で洗浄した。次いで、合わせた有機物を飽和NaClで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空濃縮して、油を得た(92%)。トルエン中の塩化チタン(IV)(3.71 mL、3.71 mmol)の溶液を0に冷却し、ジクロロメタン(7 mL)中に溶解された(R)-4-ベンジル-3-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン(1.11 g、3.38 mmol)の溶液で処理した。5分後、ジイソプロピルエチルアミン(0.647 mL、3.71 mmol)を添加した。その結果生じた溶液を0で1時間攪拌した後、-20に冷却した。ジクロロメタン(7 mL)中のtert-ブチル5-ヒドロキシ-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレート(1.09 g、5.06 mmol)の溶液を添加し、混合物を-20で75分間攪拌した。混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(約4 mL)でクエンチし、水で希釈して、固体を溶解した。分離後、水性部分を塩化メチレン(3×)で洗浄した。合わせた有機物を水(2×)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥して、真空濃縮した。粗生成物をSiO<sub>2</sub>上のクロマトグラフィーに付して、9:1のヘキサン/酢酸エチルで溶離して、(S)-tert-ブチル5-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートを得た(1.62 g、61%)。MS(ESI+)[M+H] 526.7/528.8。

30

## 【0233】

40

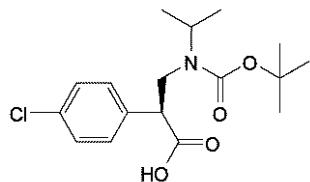
50

(S)-tert-ブチル5-((S)-2-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例Dに記載した手順に従つて、(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロフェニル)酢酸を調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.33-7.21 (m, 4H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.22 (s, 6H).

## 実施例H

10

## 【化38】



(S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(4-chlorophenyl)propanoic acid

## 【0234】

20

メチル2-(4-クロロフェニル)アセテート(36.7 g, 199 mmol)およびパラホルムアルデヒド(6.27 g, 209 mmol)を、DMSO(400 mL)中に溶解/懸濁し、NaOMe(537 mg, 9.94 mmol)で処理した。混合物を室温で2時間攪拌し、完了(粗製物のTLC分析による)した。反応物を氷冷水中に注ぎ入れ(700 mL; 乳濁液)、1MのHCl溶液を添加して中和した。水性層を酢酸エチル(3×)で抽出し、有機物を合わせた。有機層を水(2×)、ブライン(1×)で洗浄し、分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥して、濾過し、真空濃縮して、粗生成物を油として得た。残渣を、シリカゲルを有する大型フリット化フィルター上に載せて、出発物質/オレフィンが収集されるまで、9:1のヘキサン:酢酸エチルで溶離した。次に、純粋な所望の生成物が完全に溶離されるまで、プラグを1:1のヘキサン:酢酸エチルで溶離した。濃縮された純粋な分画は、メチル2-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエートを油として生じた(39.4 g, 92%)。

## 【0235】

メチル2-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノエート(39.4 g, 184 mmol)をDCM(500 mL)中に溶解し、TEA(64.0 mL, 459 mmol)で処理した。溶液を0℃に冷却し、MsCl(15.6 mL, 202 mmol)で徐々に処理し、次いで、30分間攪拌し、完了(TLC分析による)した。溶液を1N HCl溶液で分配して、水性層をDCMで1回抽出した。合わせた有機層を1N HCl溶液でもう一度洗浄し、分離して、希NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、分離した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥して、濾過し、真空濃縮して、油を得た。残渣を、シリカゲルのプラグを有する大型フリット化フィルター上に載せて、9:1のヘキサン:酢酸エチルで溶離して、純粋(TLC分析による)な所望の生成物を得た。濃縮された純粋な分画は、メチル2-(4-クロロフェニル)アクリレートを油として生じた(30.8 g, 85%)。このメチル2-(4-クロロフェニル)アクリレート(500 mg, 2.54 mmol)を、THF(1.35 mL)中の溶液として、0℃で、THF(5.0 mL)中のi-PrNH<sub>2</sub>(217 μL, 2.54 mmol)の攪拌溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌して、完了(LCMS分析による)した。Boc<sub>2</sub>O(584 μL, 2.54 mmol)を、ピペットで攪拌アミンに添加した。反応物を一晩攪拌して、を完了(混合物のLCM SおよびTLC分析による)した。溶液を真空濃縮して、メチル3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-(4-chlorophenyl)propanoic acidを生じた。

30

40

50

を油として得た (854 mg、94%)。LC/MS (APCI+) m/z 256.1 [M - Boc]<sup>+</sup>。

【0236】

メチル3 - (tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロパンエート (133 g、374 mmol) をTHF (1.0 L) 中に溶解し、室温でカリウムトリメチルシラノレート(「KOTMS」、56.0 g、392 mmol) で処理した。混合物を一晩攪拌して、粗製物のLCMS分析を完了した。混合物を真空濃縮して湿潤発泡体を得て、これを真空下で一晩乾燥して、3 - (tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロパン酸カリウムを固体として得た (148.7 g、105%)。LC/MS (APCI+) m/z 242.1 [M - Boc - K]<sup>+</sup>。

【0237】

3 - (tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロパン酸カリウム (77.2 g、203 mmol) をTHF (515 mL) 中に溶解し、室温で塩化ピバロイル (26.3 mL、213 mmol) で処理した。混合物を3時間攪拌して、混合無水物を形成した。別個のフラスコ中で、(S) - 4 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン (46.1 g、260 mmol) をTHF (600 mL) 中に溶解し、-78℃に冷却した。溶液をn-BuLi(ヘキサン中の2.50 M 溶液 102 mL、254 mmol) で処理し、1時間攪拌した。調製された無水物溶液をカニューレで攪拌Li - オキサゾリジノンに添加し、混合物を一晩室温に温めた。飽和塩化アンモニウム溶液を添加して混合物をクエンチし、次に、より多くの水および酢酸エチル間に分配した。水性層を数回抽出し、有機物を合わせた。有機層を水で、次いでブラインで洗浄して、分離し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥して、濾過し、真空濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、4:1 ヘキサン:酢酸エチルで溶離)により精製 / 分離(ジアステレオマー)して、完全に分離されたジアステレオマーを粘性油として得た: tert-ブチル(R) - 3 - ((S) - 4 - ベンジル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート (12.16 g、1/2の酸ラセミ化合物に基づいて24%) およびtert-ブチル(S) - 3 - ((S) - 4 - ベンジル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート (39.14 g、1/2の酸ラセミ化合物に基づいて77%)。LC/MS (APCI+) m/z 401.2 [M - Boc]<sup>+</sup>。

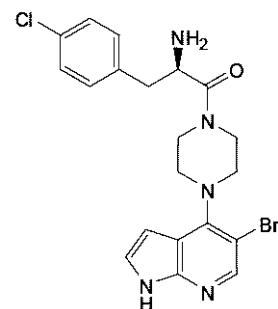
【0238】

LiOH - H<sub>2</sub>O (168 mg、4.00 mmol) を、それが溶解するまで、室温でTHF (30 mL) および水 (15 mL) の攪拌溶液に添加した。混合物を過酸化水素(水中の35重量%溶液 658 μL、8.00 mmol) で処理して、室温で10分間攪拌した。反応物を氷浴中で0℃に冷却し、THF (15 mL) 中の溶液として、添加漏斗を介して、tert-ブチル(S) - 3 - ((S) - 4 - ベンジル - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート (1.00 g、2.00 mmol) を10分間掛けて滴下した。混合物を、室温で一晩攪拌して、完了(粗製物のLCMS分析による)した。反応物を0℃に冷却し、次に、10分間に亘って、添加漏斗を介して、1 M のNa<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (9.00 mL) 溶液で処理した。添加完了後、混合物を、10分間、室温に温めた。混合物を濃縮してTHFを除去し、次いで、水で希釈した。水性層を酢酸エチルで2回洗浄した(廃棄)。水性層を酢酸エチルで分配し、次いで、約2 ~ 約3のpHが得られるまで、攪拌しながら1 M のHClを滴下した。水性層を酢酸エチルで2回抽出し、有機物を合わせた。有機物をブラインで洗浄し、分離して、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。油生成物を、1時間、高真空下で乾燥して、(S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル)(イソプロピル)アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル)プロパン酸を粘性油 / 発泡体として得た (685 mg、100%)。LC/MS (APCI+) m/z 242.1 [M - Boc]<sup>+</sup>

] +。

## 実施例 1

## 【化 3 9】



10

(R)-2-アミノ-1-[(4-[(5-ブロモ-2-ピリジル)プロパノイル]ピペラジン-1-イル)-3-[(4-クロロフェニル)プロパン-1-オン

## 【0239】

メタ-クロロ過安息香酸（「m-CPBA」、25.4 g、147 mmol）を、10で、1:2ジメトキシエタン（「DME」）:ヘプタン（80:160 mL）中の1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（15.0 g、127 mmol）に一部ずつ添加した。次に、反応物を室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾過し、1:2のDME:ヘプタンで洗浄した。次いで沈殿物を乾燥して、7-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イウム3-クロロベンゾエート（33.0 g、収率89.4%）を得た。

20

## 【0240】

POCl<sub>3</sub>（10 mL）を、7-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イウム3-クロロベンゾエート（1.0 g、3.4 mmol）に添加した。その結果生じた混合物を、18時間、90に加熱した。次に、混合物を室温に冷却し、濃縮した。その結果生じた残渣をアセトニトリル（「ACN」、3 mL）および水（3 mL）で希釈した。50%NaOHでpHを9に調整した。その結果生じた固体を濾過し、水で洗浄した。次いで、固体をDCMで洗浄して、4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（0.30 g、収率57%）を得た。

30

## 【0241】

NaH（0.177 g、4.42 mmol）を、0でジメチルホルムアミド（「DMF」、5 mL）中の4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（0.450 g、2.95 mmol）に添加した。次に、反応物を室温に温めて、1時間攪拌した。次に、反応物を0に冷却した。クロロトリイソプロピルシラン（0.945 mL、4.42 mmol）を混合物に添加した。反応混合物を70に温め、2時間攪拌した。次に、反応物を水（50 mL）中に注ぎ入れ、DCM（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機分画を乾燥（MgSO<sub>4</sub>）し、濾過し、濃縮した。その結果生じた残渣をカラムクロマトグラフィー（10:1のヘキサン:DCM）により精製して、4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た（0.55 g、収率60.4%）。

40

## 【0242】

4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（0.55 g、1.78 mmol）をTHF（15 mL）中に溶解し、-78に冷却した。次にs-BuLi（2.80 mL、3.92 mmol）を滴下した。次いで溶液を、-78で30分間、攪拌した。その後、CBBr<sub>4</sub>（1.48 g、4.45 mmol）をTHF（2 mL）溶液として添加した。反応物をさらに30分間攪拌して、0に温めた。反応を飽和NH<sub>4</sub>Clを用いてクエンチし、そして室温に温めた。次に、反応物をDCM（3×50 mL）で抽出して、乾燥し、濾過して、粗残渣を得た。粗残渣をヘキサンを用いたクロマトグラフィーにより精製して、5-ブロモ-4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た（0.502 g、収率72

50

. 7 %)。

【0243】

5 - プロモ - 4 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン (0 . 375 g, 0 . 96 mmol) およびピペラジン (0 . 666 g, 7 . 73 mmol) を N - メチルピロリドン (「NMP」、3 mL) 中に入れて、マイクロ波中で 3 時間、130 °C に加熱した。次に、反応物を DCM (15 mL) で希釈した。トリエチルアミン (0 . 20 mL, 1 . 45 mmol) および  $\text{Boc}_2\text{O}$  (3 . 17 g, 14 . 5 mmol) を次に添加した。反応物を、室温で 1 時間攪拌した。次に、飽和  $\text{NaHCO}_3$  で反応をクエンチし、DCM で抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これを 2 : 1 の THF : MeOH (総量 18 mL) 中に溶解した。次に、LiOH (4 . 83 mL, 14 . 5 mmol) を添加し、反応物を 1 時間攪拌した。次いで、反応物を水 (20 mL) で希釈し、メチル *tert* - ブチルエーテル (「MTBE」) で抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (500 : 7 の DCM : MeOH) により精製して、*tert* - ブチル 4 - (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た (0 . 2 g、収率 54 %)。

【0244】

*tert* - ブチル 4 - (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 40 g, 1 . 05 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。次に、TFA (0 . 3 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を最小量の DCM 中に溶解し、エーテル中の 1 M HCl の攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体を濾過により収集し、エーテルで洗浄して、乾燥し、5 - プロモ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン (0 . 28 g、収率 94 . 9 %) を二塩酸塩として得た。

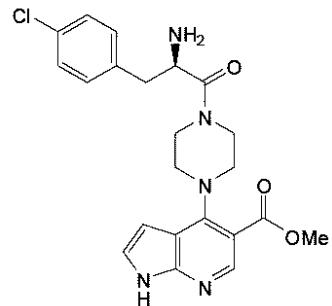
【0245】

5 - プロモ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンニ塩酸塩 (0 . 20 g, 0 . 56 mmol) および (R) - 2 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパン酸 (0 . 677 g, 2 . 25 mmol) を、室温で DCM (5 mL) 中に入れた。1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (「HOBT」) -  $\text{H}_2\text{O}$  (0 . 121 g, 0 . 79 mmol) 、1 - エチル - 3 - (3 - メチルアミノプロピル) カルボジイミド (「EDCI」、0 . 14 g, 0 . 73 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 39 mL, 2 . 82 mmol) を次に添加し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。次に、飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  で反応をクエンチして、DCM で抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (500 : 7 の DCM : MeOH) により精製して、(R) - *tert* - ブチル 1 - (4 - (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカルバメートを得た (0 . 20 g、収率 62 . 9 %)。

【0246】

(R) - *tert* - ブチル 1 - (4 - (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカルバメート (0 . 022 g, 0 . 039 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。次に、TFA (0 . 3 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。その結果生じた残渣を最小量の DCM 中に溶解し、エーテル中の 1 M HCl の攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体 (R) - 2 - アミノ - 1 - (4 - (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパン - 1 - オン (0 . 016 g、収率 88 %) を収集し、二塩酸塩として乾燥した。MS ESI (+) m/z 463 検出。

## 【化40】



10

(R)-メチル4-(4-(2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート

## 【0247】

4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.50g、1.612mmol、実施例1参照)を、THF(15mL)中に溶解し、-78に冷却した。次にs-BuLi(2.54mL、3.56mmol)を滴下し、溶液を、-78で30分間、攪拌した。その後、メチルクロロホルメート(0.38g、4.98mmol)をTHF(2mL)溶液として添加し、反応物をさらに30分間攪拌した。次に、反応物を飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチして、室温に温めた。次いで、反応物をDCM(3×50mL)で抽出して、乾燥し、濾過して、粗残渣を得た。粗残渣を5:1のヘキサン:DCMを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレートを得た(0.55g、収率91%)。

20

## 【0248】

メチル4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(0.45g、1.23mmol)およびピペラジン(0.845g、9.81mmol)をNMP(5mL)中に入れて、マイクロ波中で30分間、100に加熱した。次に、反応物をDCM(5mL)で希釈した。トリエチルアミン(0.259mL、1.84mmol)およびBoc<sub>2</sub>O(4.01g、18.4mmol)を添加し、反応物を、室温で1時間攪拌した。粗反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、DCMで抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(2:1~1:1のヘキサン:酢酸エチル(「EtOAc」)により精製して、1-tert-ブチル5-メチル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1,5-ジカルボキシレートを得た(0.40g、収率70.8%)。

30

## 【0249】

1-tert-ブチル5-メチル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1,5-ジカルボキシレート(0.34g、0.74mmol)を、室温でDCM(3mL)中に入れた。次に、TFA(0.5mL)を添加した。反応物を室温で4時間攪拌し、濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を最小量のDCM中に溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体メチル4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(0.19g、収率98.9%)を、二塩酸塩として収集し、乾燥した。

40

## 【0250】

メチル4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(0.23g、0.69mmol)および(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-クロロフェニル)プロパン酸(0.227g、0.759mmol)を、室温でDCM(5mL)中に入れた。HOBT-H<sub>2</sub>O(0.14

50

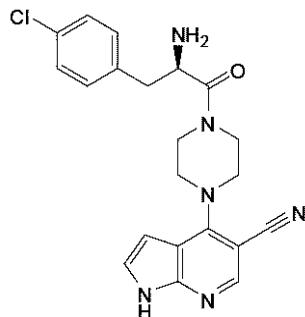
7 g、0.966 mmol)、EDCI (0.172 g、0.897 mmol) およびトリエチルアミン (0.48 mL、3.45 mmol) を次に添加し、反応物を室温で18時間攪拌した。次に、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で反応をクエンチして、DCMで抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (500:7のDCM:MeOH) により精製して、(R)-メチル4-(4-(2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5カルボキシレートを得た (0.11 g、収率29.4%)。

## 【0251】

(R)-メチル4-(4-(2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート (0.025 g、0.046 mmol) を、室温でDCM (3 mL) 中に入れた。次に、TFA (0.3 mL) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで濃縮した。その結果生じた残渣を最小量のDCM中に溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体 (R)-メチル4-(4-(2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート (0.015 g、収率74%) を収集し、二塩酸塩として乾燥した。MS ESI (+) m/z 442 検出。

## 実施例3

## 【化41】



(R)-4-(4-(2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

## 【0252】

(R)-メチル4-(4-(2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート (0.210 g、0.3874 mmol、実施例2参照) を、2:1のTHF:MeOH (6 mL) 中に入れた。3MのLiOH (水溶液、1.29 mL、3.87 mmol) を次に添加し、反応物を、2時間、65℃に加熱した。次に反応物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (20:1のDCM:MeOH) により精製して、(R)-4-(2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸を得た (0.050 g、収率24.4%)。

## 【0253】

(R)-4-(4-(2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (0.050 g、0.0947 mmol) を室温でDMF (3 mL) 中に入れた。次に、NH<sub>4</sub>Cl (0.020 g、0.378 mmol)、DIEA (d 0.742; 0.082 mL、0.473 mL) およびHBTU (0.071 g、0.189 mmol) を混合物に添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、水でクエンチして、EtOAcで抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残渣を精製

10

20

30

40

50

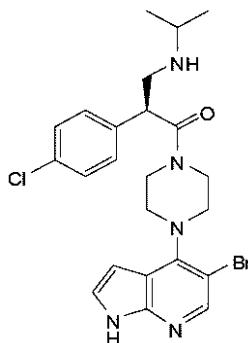
(20:1のDCM:MeOH)して、(R)-tert-ブチル1-(4-(5-カルバモイル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメートを得た(0.030g、收率60.1%)。

( 0 2 5 4 )

(R)-tert-ブチル1-(4-(5-カルバモイル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(0.035g, 0.066mmol)をPOCl<sub>3</sub>(2mL)中に入れて、70°で2時間加熱した。次に反応物を濃縮し、DCMで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣を精製(SPP4, 12+M、水/CAN 95/5->60/40、20CV)して、(R)-4-(4-(2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(0.002g、収率7.4%)を得た。MS ESI(+)m/z 409検出。

## 実施例 4

【化 4 2】



( S ) - 1 - ( 4 - ( 5 - プロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパン - 1 - オン

〔 0 2 5 5 〕

5 - ブロモ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジンニ  
塩酸塩 (0 . 1 0 0 g、0 . 2 8 2 mmol、実施例 1 参照)、(S) - 3 - (tert  
- プトキシカルボニル (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロパン  
酸 (0 . 1 4 5 g、0 . 4 2 4 mmol、実施例 H 参照)、HOBt - H<sub>2</sub>O (0 . 0 6  
0 6 g、0 . 3 9 5 mmol)、EDCI (0 . 0 7 0 4 g、0 . 3 6 7 mmol) および  
トリエチルアミン (0 . 0 3 9 4 mL、0 . 2 8 2 mmol) を、室温で 5 時間、DC  
M (5 mL) 中で攪拌した。次いで、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で反応物をクエンチし、DCM  
で抽出した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。精製 (500 : 6 の  
DCM : MeOH) により、(S) - tert - ブチル 3 - (4 - (5 - ブロモ - 1 H - ピ  
ロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフ  
エニル) - 3 - オキソプロピル (イソプロピル) カルバメートを得た (0 . 1 0 3 g、收  
率 60 . 2 %)。 40

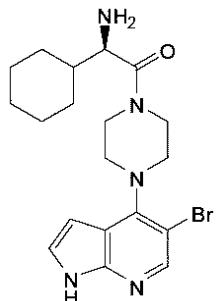
【 0 2 5 6 】

(S)-tert-ブチル3-(4-(5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-3-オキソブロピル(イソブロピル)カルバメート(0.040g, 0.066mmol)を、DCM(3mL)中に入れた。次に、TFA(0.3mL)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。次いで反応物を濃縮、乾燥し、最小量のDCM中に溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥し、(S)-1-(4-(5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペ

ラジン - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オン (0.03 g、収率 90%) を二塩酸塩として得た。MS ESI (+) m/z 505 検出。

#### 実施例 5

##### 【化 4 3】



10

(R) - 2 - アミノ - 1 - (4 - (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - シクロヘキシリエタノン

##### 【0257】

5 - プロモ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン (0.075 g、0.26 mmol、実施例 1 参照) および (R) - 2 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 2 - シクロヘキシリ酢酸 (0.205 g、0.80 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。次いで、HOBT - H<sub>2</sub>O (0.057 g、0.37 mmol)、EDCI (0.066 g、0.39 mmol) およびトリエチルアミン (0.18 g、1.33 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。次に、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で反応物をクエンチし、DCM へと抽出した。次いで、生成物を乾燥し、濾過し、濃縮した。生成物を精製 (500 : 5 の DCM : MeOH) して、(R) - tert - プチル 2 - (4 - (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシリ - 2 - オキソエチルカルバメートを得た (0.025 g、収率 18.0%)。

20

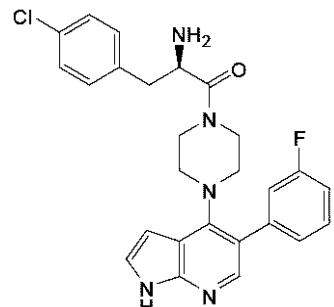
##### 【0258】

(R) - tert - プチル 2 - (4 - (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシリ - 2 - オキソエチルカルバメート (0.010 g、0.019 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。次に、TFA (0.3 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで反応物を濃縮、乾燥し、最小量の DCM 中に溶解し、エーテル中の 1 M HCl の攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥し、(R) - 2 - アミノ - 1 - (4 - (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - シクロヘキシリエタノン (0.005 g、収率 6.2%) を二塩酸塩として得た。MS ESI (+) m/z 421 検出。

30

#### 実施例 6

##### 【化 4 4】



40

(R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (3 - フルオロフ

50

エニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブロパン-1-オン

【0259】

5-ブロモ-4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(4.1g、10.57mmol、実施例1参照)を、室温でTHF(80mL)中に入れた。次いで、TBAF(1.1当量)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次に、反応物を水に注ぎ入れて、DCMで抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製固体を得た。次に固体を10:1のヘキサン:DCM中に懸濁し、濾過して、固体生成物5-ブロモ-4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た(2.20g、収率89.9%)。

10

【0260】

5-ブロモ-4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.50g、2.160mmol)を、0でDMF(5mL)中に入れた。次いで、NaH(0.10g、2.59mmol)を添加し、反応物を20分間攪拌した。次に、塩化ベンゼンスルホニル(0.304mL、2.38mmol)を添加し、反応物を0で30分間攪拌した。水(50mL)を次に添加した。沈殿物を濾過し、水で洗浄して、エーテルで洗浄し、乾燥して、5-ブロモ-4-クロロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た(0.8g、収率99.6%)。

【0261】

5-ブロモ-4-クロロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.660g、1.78mmol)、3-フルオロフェニルボロン酸(0.298g、2.13mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.103g、0.0888mmol)および10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液、3.70mL、2.66mmol)を、2:1のトルエン:EtOH(6mL)のアルゴン脱気溶液に添加した。次いで、反応物を、18時間、80に加熱した。次に反応物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、カラムクロマトグラフィー(1:1のヘキサン:DCM)により精製して、4-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た(0.508g、収率73.9%)。

20

【0262】

4-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.100g、0.259mmol)およびピペラジン(0.356g、4.14mmol)をNMP(1mL)中に入れて、マイクロ波中で1時間、150に加熱した。次に、反応物をDCM(20mL)で希釈し、Boc<sub>2</sub>O(1.92g、8.79mmol)を添加した。反応物を次に1時間攪拌し、水中に注ぎ入れて、DCMで抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残渣を、精製(5:1~4:1のヘキサン:EtOAc)して、tert-ブチル4-(5-(3-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た(0.080g、収率57.7%)。

30

【0263】

tert-ブチル4-(5-(3-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.220g、0.410mmol)を、1:1のTHF:MeOH(6mL)中に入れた。3MのLiOH(0.683mL、2.05mmol)を次に添加し、反応物を50で1時間攪拌した。次いで反応物を冷却し、水に添加して、DCMで抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物tert-ブチル4-(5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得て(0.150g、収率92.29%)、これを、さらに精製せずに用いた。

40

【0264】

tert-ブチル4-(5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]

50

ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.162 g、0.409 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。次いで、TFA (0.3 mL) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次に反応物を濃縮、乾燥し、最小量の DCM 中に溶解して、エーテル中の 1 M HCl の攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥し、5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン (0.116 g、収率 95.8%) を二塩酸塩として得た。

## 【0265】

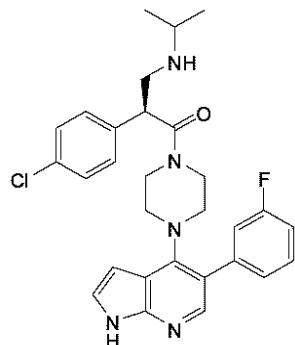
5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン (0.062 g、0.168 mmol) および (R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - クロロフェニル) プロパン酸 (0.604 g、0.201 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。HOBT - H<sub>2</sub>O (0.0360 g、0.235 mmol)、EDCI (0.0418 g、0.218 mmol) および DIEA (d 0.742; 0.146 mL、0.840 mmol) を次に添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。次に、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で反応をクエンチして、DCM で抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製油を得た。油をカラムクロマトグラフィー (500:5 の DCM:MeOH) により精製して、(R) - tert-ブチル 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカルバメートを得た (0.045 g、収率 46.3%)。 20

## 【0266】

(R) - tert-ブチル 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカルバメート (0.045 g、0.078 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。次に、TFA (0.3 mL) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで反応物を濃縮、乾燥し、最小量の DCM 中に溶解し、エーテル中の 1 M HCl の攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、(R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (0.018 g、収率 48%) を二塩酸塩として得た。MS ESI (+) m/z 478 検出。 30

## 実施例 7

## 【化45】



(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オン 40

## 【0267】

5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン (0.050 g、0.135 mmol、実施例 6 参照) および (S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェ 50

ニル) プロパン酸 (0.0555 g、0.162 mmol、実施例 H 参照) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。HOBT-H<sub>2</sub>O (0.0290 g、0.190 mmol) 、EDCI (0.0337 g、0.176 mmol) および DIEA (d 0.742; 0.118 mL、0.677 mmol) を次に添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。次に、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で反応をクエンチして、DCM で抽出した。生成物を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を精製 (500:5 の DCM:MeOH) して、(S)-tert-ブチル 2-(4-(クロロフェニル)-3-(4-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメートを得た (0.038 g、収率 45.2%)。

10

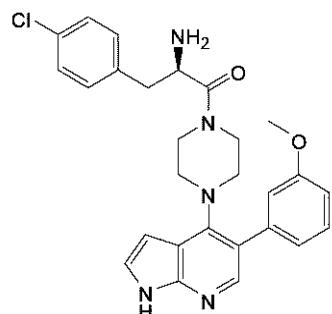
## 【0268】

(S)-tert-ブチル 2-(4-(クロロフェニル)-3-(4-(5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート (0.040 g、0.064 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。次に、TFA (0.3 mL) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで反応物を濃縮、乾燥して、最小量の DCM 中に溶解し、エーテル中の 1M HCl の攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、(S)-2-(4-(クロロフェニル)-1-(4-(5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン (0.020 g、収率 60%) を二塩酸塩として得た。MS ESI (+) m/z 521 検出。

20

## 実施例 8

## 【化46】



30

(R)-2-アミノ-3-(4-(クロロフェニル)-1-(4-(5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

## 【0269】

5-ブロモ-4-クロロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.750 g、2.01 mmol、実施例 6 参照)、3-メトキシフェニルボロン酸 (0.321 g、2.11 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.116 g、0.100 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.20 mL、3.02 mmol) を、2:1 のトルエン:EtOH (8 mL) の Ar 脱気溶液に添加した。次いで、反応物を、一晩、80℃ に加熱した。次に反応物を水中に注ぎ入れ、DCM で抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を精製 (1:1~1:2 のヘキサン:DCM) して、4-クロロ-5-(3-メトキシフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た (0.610 g、収率 75.8%)。

40

## 【0270】

4-クロロ-5-(3-メトキシフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.400 g、1.00 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.280 g、1.50 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0255 g、0.100 mmol)、キサントフォス (Xantphos) (0.0255 g、0.100 mmol) を、二塩酸塩として得た。

50

.0870g、0.150mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.490g、1.50mmol)を、脱気トルエン(4mL)中に入れた。混合物を、24時間、100℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮した。生成物を精製(500:5~500:7のDCM:MeOH)して、tert-ブチル4-(5-(3-メトキシフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た(0.160g、収率29.0%)。

## 【0271】

tert-ブチル4-(5-(3-メトキシフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.150g、0.273mmol)を、1:1のTHF:MeOH(6mL)中に溶解した。3MのLiOH(0.911mL、2.73mmol)を次に添加し、反応物を50℃で1時間加熱した。次いで反応物を室温に冷却し、水に添加して、DCMで抽出した。次いで、有機物質を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物tert-ブチル4-(5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得て(0.111g、収率99.4%)、これを、さらに精製せずに用いた。

## 【0272】

tert-ブチル4-(5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.111g、0.272mmol)を、室温でDCM(3mL)中に入れた。次いで、TFA(0.3mL)を添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。次に反応物を濃縮、乾燥し、最小量のDCM中に溶解して、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥して、5-(3-メトキシフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.083g、収率99%)を二塩酸塩として得た。

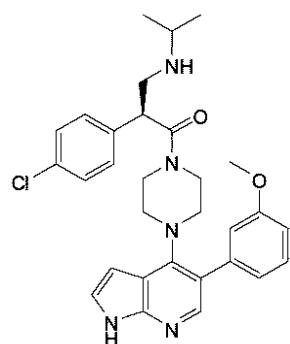
## 【0273】

5-(3-メトキシフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.045g、0.118mmol)および(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-クロロフェニル)プロパン酸(0.0425g、0.142mmol)を、DCM(3mL)中に入れた。HOBT-H<sub>2</sub>O(0.0253g、0.165mmol)、EDCI(0.0294g、0.153mmol)およびDIEA(d 0.742; 0.103mL、0.591mmol)を次に添加し、反応物を2時間攪拌した。次に、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で反応をクエンチして、DCMで抽出した。生成物を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を精製(500:5のDCM:MeOH)して、(R)-tert-ブチル3-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメートを得た(0.038g、収率54.6%)。

## 【0274】

(R)-tert-ブチル3-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(0.021g、0.036mmol)を、室温でDCM(3mL)中に入れた。次に、TFA(0.3mL)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで反応物を濃縮、乾燥して、最小量のDCM中に溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(0.015g、収率86%)を二塩酸塩として得た。MS ESI(+)m/z 491検出。

## 【化47】



10

(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(5-(3-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

## 【0275】

5-(3-メトキシフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.045g、0.118mmol、実施例8参照)および(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸(0.0424g、0.124mmol、実施例H参照)を、DCM(3mL)中に入れた。HOBT-H<sub>2</sub>O(0.0253g、0.165mmol)、EDCI(0.0294g、0.153mmol)およびDIEA(d 0.742; 0.103mL、0.590mmol)を次に添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。次に、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で反応をクエンチして、DCMで抽出した。生成物を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を精製(500:5のDCM:MeOH)して、(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメートを得た(0.040g、収率53.6%)。

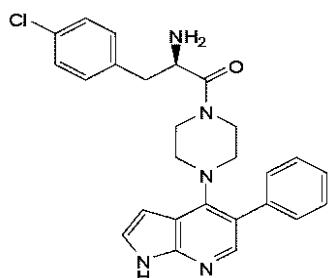
## 【0276】

(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート(0.041g、0.065mmol)を、室温でDCM(3mL)中に入れた。次に、TFA(0.3mL)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで反応物を濃縮、乾燥して、最小量のDCM中に溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(0.028g、収率81%)を二塩酸塩として得た。MS ESI(+) m/z 533 検出。

## 実施例10

40

## 【化48】



(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-フェニル-1H-ピリジン-4-イル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)プロパン-1-オール

50

ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン  
【 0 2 7 7 】

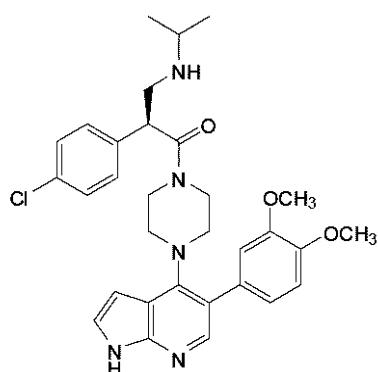
(R)-tert-ブチル1-(4-(5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(0.180g、0.320mmol、実施例1参照)、フェニルボロン酸(0.0468g、0.384mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0185g、0.0160mmol)および10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液、0.66mL、0.47mmol)を、2:1のトルエン:EtOH(3mL)のAr脱気溶液に添加した。次いで、反応物を、一晩、80℃に加熱した。次に反応物を室温に冷却し、水で希釈し、DCMで抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、精製(500:10~500:15)して、(R)-tert-ブチル3-(4-クロロフェニル)-1-オキソ-1-(4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イルカルバメートを得た(0.018g、収率10.0%)。

〔 0 2 7 8 〕

(R)-tert-ブチル3-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-イルカルバメート(0.020g, 0.036mmol)を、DCM(3mL)中に入れた。次いで、TFA(0.3mL)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次に反応物を濃縮、乾燥し、最小量のDCM中に溶解して、エーテル中の1M-HClの攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥して、(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(0.015g、収率79%)を二塩酸塩として得た。MS ESI(+)m/z 460検出。

### 案 例 1 1

文施例 1



(S)-2-(4-(4-(5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン

【 0 2 7 9 】

(S)-tert-ブチル3-(4-(5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-3-オキソブロピル(イソブロピル)カルバメート(0.100g, 0.165mmol, 実施例4参照)、3,4-ジメトキシフェニルボロン酸(0.0361g, 0.198mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.009g, 0.0083mmol)および10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液、0.344mL, 0.248mmol)を、2:1のトルエン:EtOH(3mL)のAr脱気溶液に添加した。次いで、反応物を、24時間、80℃に加熱した。次に反応物を室温に冷却し、水で希釈し、DCMで抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、精製(500:10~500:15)して、(S)-tert-ブチル2-(4-

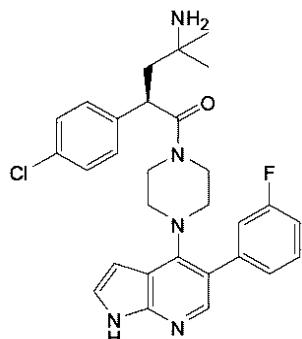
- クロロフェニル) - 3 - (4 - (5 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル(イソプロピル)カルバメートを得た(0.020g、収率18.2%)。

## 【0280】

(S) - t e r t - ブチル2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (5 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート(0.013g、0.020mmol)を、DCM(3mL)中に入れた。次いで、TFA(0.3mL)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次に反応物を濃縮、乾燥し、最小量のDCM中に溶解して、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥して、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ)プロパン - 1 - オン(0.009g、収率72%)を二塩酸塩として得た。MS ESI(+)m/z 563検出。

## 実施例12

## 【化50】



10

20

(R) - 4 - アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) ピペラジン) - 1 - イル) - 4 - メチルペンタン - 1 - オン

## 【0281】

30

メチル2 - (4 - クロロフェニル)アセテート(15.3g、82.7mmol)をDMSO(160mL)中に溶解し、この溶液を、パラホルムアルデヒド(2.61g、86.9mmol)およびNaOME(8.27mL、4.14mmol)に一度に添加した。混合物を、周囲温度で20時間攪拌した。次に、混合物を氷冷水(550mL)中に注ぎ入れ、1N HClで中和して、pHを約8~約8.5とした。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機分画をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥して、濃縮した。粗生成物メチル2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロパノエートを油(16.2g、91%)として回収し、さらに精製せずに用いた。

## 【0282】

40

メチル2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロパノエート(16.2g、75.5mmol)を、DCM(200mL)中に溶解した。次いで、トリエチルアミン(26.3mL、188.7mmol)を添加し、溶液を0℃に冷却した。次に、溶液を塩化メタンスルホニルホニル(5.84mL、75.5mmol)で処理し、混合物を0℃で30分間攪拌した。冷却溶液をpH1の酸性にして、塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を1N HCl、水、6%NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥して、濃縮した。粗製油をSiO<sub>2</sub>上でフィルタークロマトグラフィー処理(石膏、Aldrich 28, 852-7、350gを用いて)し、20:1のヘキサン:EtOAcで溶離して、メチル2 - (4 - クロロフェニル)アクリレートを得た(10.9g、73%)。

## 【0283】

1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン(33.7mL、225.

50

2 mmol) を、窒素下で、0 で、CH<sub>3</sub>CN (500 mL) 中のメチル2-(4-クロロフェニル)アクリレート (36.9 g, 187.7 mmol) および2-ニトロプロパン (20.2 mL, 225.2 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温に温めて、一晩攪拌した。溶液を真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘキサン) に付して、メチル2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-4-ニトロペンタノエート (52.9 g、収率98.7%) を油として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.31-7.29 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 1H), 2.87-2.81 (dd, 1H), 2.39-2.34 (dd, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

## 【0284】

Znダスト (128 g, 1.96 mol) を、エタノール (490 mL) 中に溶解されたメチル2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-4-ニトロペンタノエート (28 g, 98.0 mmol) の溶液で処理した。濃HCl (26.9 mL, 323 mmol) を徐々に添加した後、反応物を、2時間、70 に加熱した。反応混合物をSiO<sub>2</sub> およびセライトのプラグを通して濾過した。フィルターパッドを酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空濃縮した。残渣を最小量のエタノール中に溶解し、次いで水で処理した。3-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オンを溶液から沈殿させて、濾過により収集した。固体を水で洗浄し、風乾した (11.2 g、収率51%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) 7.35-7.32 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

## 【0285】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (36 mL, 36 mmol) を、窒素下で、-78 で、THF (200 mL) 中の3-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-オン (6.7 g, 30 mmol) の攪拌溶液に添加した。溶液を、-78 で30分間攪拌した。次に、THF (30 mL) 中のジ-tert-ブチルジカルボネート (7.6 mL, 33 mmol) の溶液を一度に添加した。溶液を室温に温めて、室温で一晩攪拌した。反応物を0.5 M HCl 溶液中に注ぎ入れ、酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、分離して、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、ほぼ純粋な生成物 (過剰量のBoc<sub>2</sub>O) を油として得た。カラムクロマトグラフィー (20% EtOAc/ヘキサン) により、純粋なtert-ブチル4-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレートを得た。LCMS (APCI+) [M-Boc+H]<sup>+</sup> 224.1; Rt: 3.68分。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.32-7.30 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.53 (s, 3H).

## 【0286】

水酸化リチウム水和物 (6.44 mL, 232 mmol) を、室温で、THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (30 mL/30 mL/30 mL) 中のtert-ブチル4-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-5-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (7.5 g, 23.2 mmol) の攪拌溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空濃縮した。混合物を水 (200 mL) 中に取り、EtOAc (100 mL) で洗浄し、濃HClで酸性にして、EtOAc (2×200 mL) 中に抽出した。混合物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、真空濃縮した。残留HClをトルエンから蒸発させて、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-クロロフェニル)-4-メチルペンタン酸 (5.0 g、収率63.2%) を固体として得た。LCMS (APCI+) [M-Boc+H]<sup>+</sup> 24

10

20

30

40

50

2.0; R t : 2.8 分。

【0287】

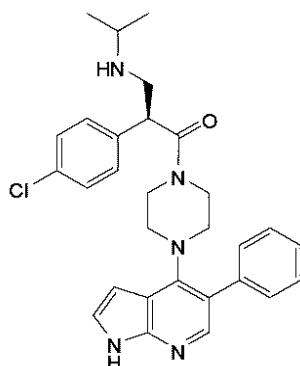
5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (0.040 g, 0.108 mmol、実施例6参照)、(R) - 4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチルペニタン酸 (0.0407 g, 0.119 mmol、キラルクロマトグラフィーを用いて分離)、HOBt - H<sub>2</sub>O (0.0232 g, 0.152 mmol) および EDCI (0.0270 g, 0.141 mmol) を、DCM (3 mL) 中に入れた。DIEA (d 0.742; 0.0943 mL, 0.542 mmol) を次に添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。次に、反応物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中に注ぎ入れて、DCMで抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮した。生成物を精製 (500:5~500:10 の DCM : MeOH) して、(R) - tert - プチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (4 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 5 - オキソペニタン - 2 - イルカルバメートを得た (0.022 g、収率 32.7%)。 10

【0288】

(R) - tert - プチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (4 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 5 - オキソペニタン - 2 - イルカルバメート (0.026 g, 0.042 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。次に、TFA (0.3 mL) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで反応物を濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を最小量の DCM 中に溶解し、エーテル中の 1 M HCl の攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体生成物を濾過により収集し、エーテルで洗浄し、乾燥して、(R) - 4 - アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチルペニタン - 1 - オン (0.019 g、収率 76%) を二塩酸塩として得た。MS ESI (+) m/z 521 検出。 20

実施例 13

【化51】



(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - (5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピロパン - 1 - オン 40

【0289】

(S) - tert - プチル 3 - (4 - (5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - オキソブロピル (イソプロピル) カルバメート (0.150 g, 0.248 mmol、実施例4参照)、フェニルボロン酸 (0.0363 g, 0.298 mmol)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0143 g, 0.0124 mmol) および 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (水溶液、0.517 mL、0.372 mmol) を、Ar 脱気 2:1 トルエン:EtOH に入れて、一晩、80 に加熱した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた 50

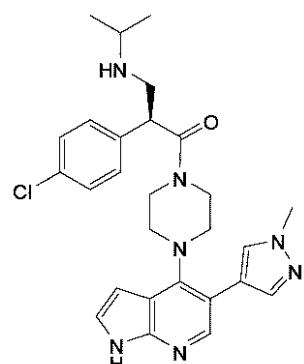
有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、精製(500:7のDCM:MeOH)して、(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-3-(4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロピル(イソプロピル)カルバメートを得た(0.003g、収率2.0%)。

## 【0290】

(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-3-(4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロピル(イソプロピル)カルバメート(0.003g, 0.0050mmol)を、室温でDCM(2mL)中に入れた。次いで、TFA(0.4mL)を添加し、反応物を1時間攪拌した。次に反応物を濃縮、乾燥した。粗残渣を最小量のDCM中に溶解して、エーテル(10mL)中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。次に、固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(0.001g、収率40%)を二塩酸塩として得た。MS ESI(+)m/z 503検出。

## 実施例14

## 【化52】



(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

## 【0291】

(S)-tert-ブチル3-(4-(5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート(0.05g, 0.083mmol、実施例4参照)を、ジオキサン(1mL)およびH<sub>2</sub>O(0.3mL)中のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液、0.087g, 0.82mmol)中に入れた。次いで、1-メチル-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)-1H-ピラゾール(0.034g, 0.16mmol)およびPS-Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.075g, 0.1g/mmol)を添加した。反応物を、マイクロ波中で1時間、150℃に加熱した。次に反応物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残渣の精製(500:10~500:20のDCM:MeOH)により、(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメートを得た(0.005g、収率9.9%)。

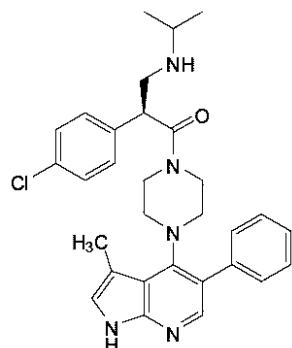
## 【0292】

(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート(0.005g, 0.008mmol)を、室温でDCM(2mL)中に入れた。次いで、TFA(0.4mL)を添加し、反応物を1時間攪拌した。次に反応物を濃縮、乾燥した。粗残渣を最小量のDCM中に溶解して、エーテル(10mL)中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。次に、固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(0.001g、収率40%)を二塩酸塩として得た。MS ESI(+)m/z 503検出。

0.4 mL) を添加し、反応物を 1 時間攪拌した。反応物を濃縮した。粗残渣を最小量の DCM 中に溶解して、エーテル (10 mL) 中の 1 M HCl の攪拌溶液に溶解した。次に、固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン (0.002 g、収率 48%) を三塩酸塩として得た。MS ESIMS (+) m/z 507 検出。

## 実施例 15

## 【化 5 3】



10

(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

20

## 【0293】

5-ブロモ-4-クロロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (3.70 g、9.96 mmol、実施例 6 参照) およびフェニルボロン酸 (1.27 g、10.5 mmol) を、2:1 のトルエン:EtOH (30 mL) 中に入れた。次に、内容物を Ar 下で脱気して、24 時間、80 に加熱した。反応物を室温に冷却し、DCM で希釈し、水中に注ぎ入れた。有機分画を濾過し、乾燥して、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (1:1~1:2 のヘキサン:DCM) により精製して、4-クロロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た (3.20 g、収率 87.1%)。

30

## 【0294】

4-クロロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.70 g、4.61 mmol) を、1:1 の THF:水 (30 mL) に入れた。3 M LiOH (水溶液、15.4 mL、46.1 mmol) を次に添加し、反応物を、18 時間、65 に加熱した。反応物を室温に冷却し、DCM (50 mL) で希釈して、水中に注ぎ入れた。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物 4-クロロ-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.01 g、収率 95.8%) を得て、これをさらに精製せずに用いた。

40

## 【0295】

4-クロロ-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.912 g、3.99 mmol) を、室温で CHCl<sub>3</sub> (5 mL) 中に入れた。N-ブロモスルホニンイミド (0.710 g、3.99 mmol) を次に添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を DCM で希釈して、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物 3-ブロモ-4-クロロ-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.1 g、収率 89.7%) を得た。

## 【0296】

3-ブロモ-4-クロロ-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.30 g、4.23 mmol) を、0 で DMF (10 mL) 中に入れた。次いで、NaH (0.203 g、5.07 mmol) を添加し、反応物を 20 分間攪拌した。次に、塩化

50

ベンゼンスルホニル (0.595 mL, 4.65 mmol) を添加し、反応物を 0 で 30 分間攪拌した。次いで、反応物を水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、精製 (2:1 の DCM:ヘキサン) し、3-プロモ-4-クロロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た (1.80 g、収率 95.1%)。

【0297】

メチル塩化亜鉛 (3.35 mL, 6.70 mmol) を、THF (10 mL) 中の 3-プロモ-4-クロロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.00 g, 2.23 mmol) および Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.129 g, 0.111 mmol) に添加した。次いで、反応物を、2 時間、80 に加熱して、室温に冷却し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチした。その結果生じた固体を濾過し、廃棄した。濾液を DCM (500 mL) で希釈し、水で洗浄した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製固体を得て、これをカラムクロマトグラフィー (2:1 の DCM:ヘキサン) により精製して、4-クロロ-3-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た (0.75 g、収率 87.7%)。

【0298】

4-クロロ-3-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.300 g, 0.784 mmol) およびピペラジン (0.675 g, 7.84 mmol) を NMP (1 mL) 中に入れて、マイクロ波中で 1 時間、200 に加熱した。次に、反応物を水中に注ぎ入れ、MTBE で抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物 3-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.339 g、収率 100%) を得て、これをさらに精製せずに用いた。

【0299】

3-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.600 g, 1.39 mmol) を、DCM (10 mL) 中に入れた。Boc<sub>2</sub>O (0.333 g, 1.53 mmol) を次に添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub> で反応をクエンチし、DCM 中に抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物 tert-ブチル 4-(3-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.738 g、収率 100%) を得て、これをさらに精製せずに用いた。

【0300】

tert-ブチル 4-(3-メチル-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.9 g, 1.69 mmol) を、1:1 の THF:MeOH (10 mL) 中に入れた。3 M の LiOH (水溶液、5.63 mL, 16.9 mmol) を添加し、反応物を 50 で 1 時間攪拌した。次いで反応物を冷却し、水に添加して、DCM で抽出した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これを精製 (500:3~500:8 の DCM:MeOH) して、tert-ブチル 4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートを得た (0.390 g、収率 58.8%)。

【0301】

tert-ブチル 4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.390 g, 0.994 mmol) を、室温で DCM (10 mL) 中に入れた。TFA (1 mL) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次に反応物を濃縮、乾燥し、最小量の DCM 中に溶解して、エーテル中の 1 M HCl の攪拌溶液に滴下した。固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥し、3-メチル-5-フェニル-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2

10

20

30

40

50

, 3 - b ] ピリジン (0.350 g、収率 96.4%) を得て、これをさらに精製せずに用いた。

【0302】

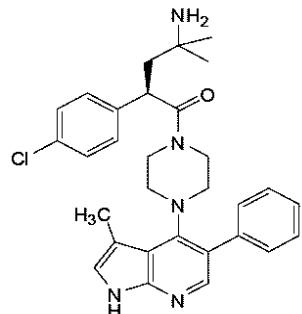
3 - メチル - 5 - フェニル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b ] ピリジン (0.050 g、0.137 mmol) および (S) - 3 - (tert - プトキシカルボニル (イソプロピル) アミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) プロパン酸 (0.0491 g、0.144 mmol、実施例 H) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。HOBT - H<sub>2</sub>O (0.0293 g、0.192 mmol)、EDCI (0.0341 g、0.178 mmol) および DIEA (d 0.742; 0.0954 mL、0.548 mmol) を次に添加し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。次に、飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中に反応物を注ぎ入れて、DCM で抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、精製 (500:5 の DCM : MeOH) し、(S) - tert - プチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル (イソプロピル) カルバメートを得た (0.047 g、収率 55.7%)。 10

【0303】

(S) - tert - プチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル (イソプロピル) カルバメート (0.047 g、0.076 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。次に、TFA (0.3 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を、最小量の DCM 中に溶解し、エーテル中の 1M HCl の攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体を濾過により収集し、エーテルで洗浄し、乾燥して、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (0.041 g、収率 91%) を二塩酸塩として得た。MS ESI (+) m/z 517 検出。 20

実施例 16

【化 54】



(R) - 4 - アミノ - 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 1 - (4 - (3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン) - 1 - イル) ペンタン - 1 - オン 40

【0304】

3 - メチル - 5 - フェニル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b ] ピリジン (0.040 g、0.110 mmol、実施例 15 参照)、(R) - 4 - (tert - プトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチルペンタン酸 (0.0412 g、0.120 mmol、実施例 12)、HOBT - H<sub>2</sub>O (0.0235 g、0.153 mmol) および EDCI (0.0273 g、0.142 mmol) を、室温で DCM (5 mL) 中に入れた。DIEA (d 0.742; 0.0954 mL、0.548 mmol) を次に添加し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。次に、反応物を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中に注ぎ入れて、DCM で抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、精製 (500:5 の DCM : MeOH) して、(R) - tert - 50

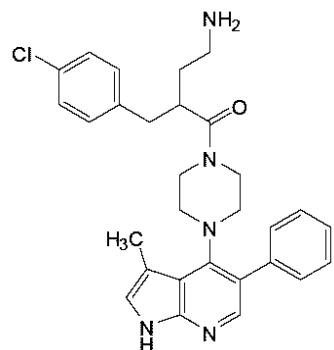
ブチル 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 5 - ( 4 - ( 3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - オキソペンタン - 2 - イルカルバメートを得た ( 0 . 0 4 0 g 、 収率 5 9 . 3 % ) 。

〔 0 3 0 5 〕

(R)-tert-ブチル4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-(4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタン-2-イルカルバメート(0.040g, 0.065mmol)を、DCM(3mL)中に入れた。次に、TFA(0.3mL)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで、濃縮、乾燥した。その結果生じた油を最小量のDCM中に溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体を濾過により収集し、エーテルで洗浄し、乾燥して、(R)-4-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-1-(4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ペンタン-1-オン(0.034g、収率89%)を二塩酸塩として得た。MS ESI(+)m/z 517検出。

### 寒施例 1 7

【化 5 5】



4 - アミノ - 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 - ( 4 - ( 3 - メチル - 5 - フェニル - 1 - H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン ) - 1 - イル ) ブタン - 1 - オン

〔 0 3 0 6 〕

LHMDS (28.3mL, 28.3mmol) を THF (90mL) 中に希釈し、-78℃ に冷却した。tert-ブチル 2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (5.00g, 27.0mmol) を THF (35mL) 中に溶解し、-78℃ で 5 分間に亘って、LHMDS に添加した。反応物を 45 分間攪拌し、次に、1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン (5.82g, 28.3mmol, 1.05 当量) の THF (35mL) 溶液を添加した。反応物を -78℃ で 1 時間攪拌し、次いで、3 時間掛けて室温に温めた。3M の LiOH 溶液 (90mL) の添加により混合物をクエンチして、室温で 48 時間攪拌した。次に、反応物を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水性層を 3M HCl で酸性にして、酢酸エチルで数回抽出した。合せた有機分画を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (60:40 のヘキサン:酢酸エチル) により精製して、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(4-クロロベンジル) ブタン酸を得た (0.84g, 9.4%)。

【 0 3 0 7 】

3 - メチル - 5 - フェニル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.050 g, 0.137 mmol, 実施例15参照)、4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (4 - クロロベンジル) ブタン酸 (0.0494 g, 0.151 mmol)、HOBT - H<sub>2</sub>O (0.0293 g, 0.192 mmol) およびEDCI (0.0341 g, 0.178 mmol) を、室温でDCM (3 mL) 中に入れた。DIEA (d = 0.742; 0.119 mL, 0.684 mmol) を次に添加

10

20

30

40

50

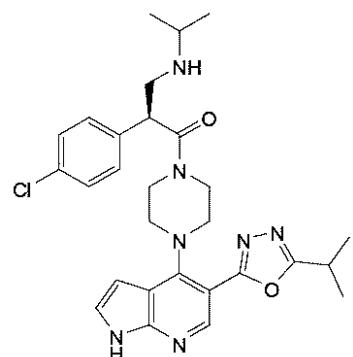
し、反応物を室温で15時間攪拌した。次に、反応物を飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 中に注ぎ入れて、DCMで抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、精製(500:5のDCM:MeOH)して、tert-ブチル3-(4-クロロベンジル)-4-(4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブチルカルバメートを得た(0.010g、収率12.1%)。

## 【0308】

tert-ブチル3-(4-クロロベンジル)-4-(4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブチルカルバメート(0.045g、0.075mmol)を、DCM(3mL)中に入れた。次に、TFA(0.3mL)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで、濃縮、乾燥した。その結果生じた油を最小量のDCM中に溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体を濾過により収集し、エーテルで洗浄し、乾燥して、4-アミノ-2-(4-クロロベンジル)-1-(4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン(0.032g、収率74%)を二塩酸塩として得た。MS ESI(+) m/z 503検出。

## 実施例18

## 【化56】



10

20

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-(5-イソプロピル-1,3-ジオキソラクトール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン

30

## 【0309】

メチル4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(5.0g、13.62mmol)を、NMP(40mL)中に入れた。ピペラジン(9.39g、10.9mmol)を次に添加し、反応物を、45分間、100℃に加熱した。次に、反応物を室温に冷却し、DCM(100mL)で希釈した。次いでBoc<sub>2</sub>O(44.60g、204.38mmol)を添加した後、トリエチルアミン(2.85mL、20.4mmol)を添加した。次に、反応物を1時間攪拌した。次いで、反応物を水中に注ぎ入れ、DCMで抽出し、クロマトグラフィー(100:1のDCM:MeOH)により精製して、メチル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(8.1g、16.4%)を得たが、これには、有意量のビスBoc-ピペラジンが夾雜していた。

40

## 【0310】

ヒドラジン(1.8g、5.5mmol)を、MeOH(200mL)中のメチル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(2.0g、5.5mmol)に添加して、反応物を、24時間、加熱還流した。冷却後、tert-ブチル4-(5-ヒドラジンカルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシ

50

レートが固体として沈殿した(1.3g、65%)。

【0311】

エチル2-エトキシキノリン-1(2H)-カルボキシレート(226mg、0.916mmol)を、THF/ACN(5mL)中の酢酸(50.0mg、0.832mmol)に添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。tert-ブチル4-(5-ヒドラジンカルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(300mg、0.832mmol)を添加し、反応物を、1時間、70に加熱した。次いで、溶液を濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣をDCMから結晶化して、tert-ブチル4-(5-(2-アセチルヒドラジンカルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを固体として得た(241mg、収率71.9%)。 10

【0312】

POCl<sub>3</sub>(1mL)中のtert-ブチル4-(5-(2-アセチルヒドラジンカルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(70mg、0.16mmol)を、1時間、90に加熱した。次いで、反応物を濃縮、乾燥して、2-メチル-5-(4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(58mg、収率125%)を油として得て、これをさらに精製せずに用いた。

【0313】

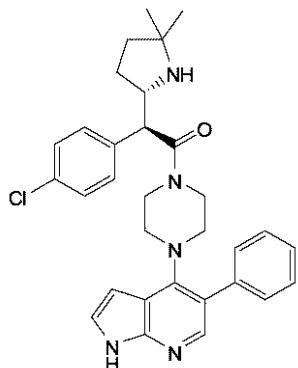
(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸(180mg、0.52mmol、実施例H参照)、N1-(エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩(134mg、0.70mmol)、HOBT·H<sub>2</sub>O(108mg、0.70mmol)およびトリエチルアミン(106mg、1mmol)を、DCM(10mL)中の2-メチル-5-(4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(100mg、0.36mmol)に添加した。反応物を、室温で18時間攪拌した。DCMで希釈後、混合物を1N HCl、10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、クロマトグラフィー(SP4、12+M、水/ACN 90/10->10/90、20CV)により精製して、(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート(60mg)を固体として得た。 20

【0314】

TFA(3mL)中の(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート(50mg、0.082mmol)を30分間攪拌し、次いで、濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を、最小量のDCM(0.2mL)中に溶解し、エーテル中の2N HClに添加した。その結果生じた固体を濾過し、窒素下で乾燥して、(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(21mg、収率50%)塩酸塩を、固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.10(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.35(s, 2H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.46-4.42(m, 1H), 7.40-7.36(m, 2H), 6.64(s, 1H), 4.58(m, 1H), 3.70-3.20(m, 10H), 3.01(s, 1H), 2.78(s, 1H), 2.54(s, 3H), 1.24(dq, 6H); m/z (ESI pos) 508.4(100%) [M]. 40 50

## 実施例 19

## 【化 5 7】



(S)-2-((S)-5,5-dimethylpyrrolidin-2-yl)-1-(4-(5-phenyl-1H-pyrazin-4-yl)-1H-pyrazin-4-yl)ethanone

## 【0315】

4-クロロ-5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.30g、0.81mmol)およびピペラジン(0.701g、8.13mmol)を、NMP(0.3mL)中に入れて、マイクロ波中で1時間、150℃に加熱した。次いで、反応物を水に注ぎ入れ、MTBEで抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これをDCM(10mL)中に入れた。次いでBoc<sub>2</sub>O(0.195g、0.895mmol)を添加した後、反応物を1時間攪拌した。飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30mL)の水溶液を添加し、反応物をDCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物tert-ブチル4-(5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.40g、収率95.4%)を得て、これを、さらに精製せずに次のステップに用いた。

## 【0316】

tert-ブチル4-(5-フェニル-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.10g、2.12mmol)を、1:1のTHF:MeOH(20mL)中に入れた。LiOH(3.54mL、10.6mmol)を次に添加し、反応物を、1時間、50℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、水中に注ぎ入れて、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、次に、カラムクロマトグラフィー(500:5のDCM:MeOH)により精製して、tert-ブチル4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た(0.40g、収率49.8%)。

## 【0317】

tert-ブチル4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.40g、1.06mmol)を、DCM(10mL)中に入れた。次に、TFA(2mL)を添加し、反応物を1時間攪拌した。反応物を濃縮、乾燥し、最小量のDCM中に再溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体を濾過により収集し、エーテルで洗浄して、乾燥して、5-フェニル-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン二塩酸塩(0.350g、収率94.3%)を得た。

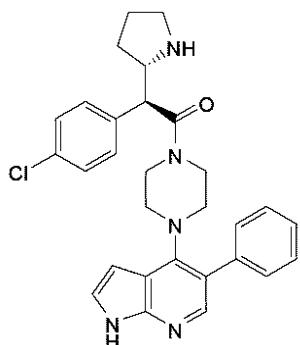
## 【0318】

DIEA(0.0833mL、0.478mmol)を、DCM(1mL)中の5-フェニル-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン二塩酸塩(0.042g、0.120mmol)、(S)-2-((S)-1-(tert-ブト

キシカルボニル) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) - 2 - ( 4 - クロロフェニル) 酢酸 ( 0 . 0 4 4 0 g 、 0 . 1 2 0 m m o l 、 実施例 G 参照) および O - ( ベンゾトリアゾ - ル - 1 - イル) - N , N , N , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート ( 「 T B T U 」 ; 0 . 0 4 6 1 g 、 0 . 1 4 3 m m o l ) に添加し、 室温で 1 時間攪拌した。混合物をカラム上に直接載せて、 クロマトグラフィー ( 1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル ) により精製して、 ( S ) - t e r t - ブチル 5 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 2 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エチル ) - 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキシレートを固体として得た。生成物を D C M ( 1 m L ) 中に溶解し、 T F A ( 0 . 2 m L ) を添加した。混合物を、 室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を D C M ( 0 . 5 m L ) 中に溶解し、 エーテル ( 1 m L ) 中の 2 M H C l を添加した。その結果生じた固体を濾過により収集して、 ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン二塩酸塩 ( 0 . 0 4 2 g 、 5 9 % ) を得た。 M S E S I ( + ) m / z 5 2 8 検出。

## 实施例 20

【化 5 8】



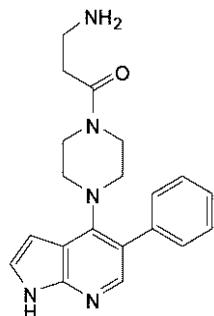
(S)-2-(4-(4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-ピロリジン-2-イル)エタノン

【 0 3 1 9 】

D I E A ( 0 . 1 0 3 m L 、 0 . 5 9 2 m m o l ) を、 D C M ( 1 m L ) 中の 5 - フェニル - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンニ塩酸塩 ( 0 . 0 5 2 g 、 0 . 1 5 m m o l 、 実施例 19 参照 ) 、 ( S ) - 2 - ( ( S ) - 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) 酢酸 ( 0 . 0 5 0 3 g 、 0 . 1 4 8 m m o l 、 実施例 F 参照 ) および T B T U ( 0 . 0 5 7 0 g 、 0 . 1 7 8 m m o l ) に添加し、 室温で 1 時間攪拌した。混合物をカラム上に直接載せて、 クロマトグラフィー ( 1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル ) により精製して、 ( S ) - t e r t - ブチル 2 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - オキソ - 2 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを固体として得た。次に、 固体を D C M ( 1 m L ) 中に溶解し、 T F A ( 0 . 2 m L ) を添加した。混合物を、 室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を D C M ( 0 . 5 m L ) 中に溶解し、 エーテル ( 1 m L ) 中の 2 M H C l を添加した。その結果生じた固体を濾過により収集して、 ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノンニ塩酸塩 ( 0 . 0 6 2 g 、 6 3 % ) を得た。 M S E S I ( + ) m / z 5 0 0 検出。

## 実施例 2 1

## 【化59】



10

3 - アミノ - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン ) - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン

## 【0320】

5 - フェニル - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン二塩酸塩 ( 0 . 1 0 g 、 0 . 2 8 5 m m o l 、 実施例 19 参照 ) 、 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) プロパン酸 ( 0 . 0 6 4 6 g 、 0 . 3 4 2 m m o l ) 、 H O B T - H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 6 1 0 g 、 0 . 3 3 9 m m o l ) および E D C I ( 0 . 0 7 0 9 g 、 0 . 3 7 0 m m o l ) を、 室温で D C M ( 5 m L ) 中に入れた。 D I E A ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 2 4 8 m L 、 1 . 4 2 m m o l ) を次に添加し、 反応物を室温で 1 8 時間攪拌した。次に、 反応物を飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 中に注ぎ入れて、 D C M で抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 精製 ( 5 0 0 : 1 0 の D C M : M e O H ) して、 t e r t - ブチル 3 - オキソ - 3 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロピルカルバメートを得た ( 0 . 0 5 5 g 、 収率 4 3 . 0 % ) 。

20

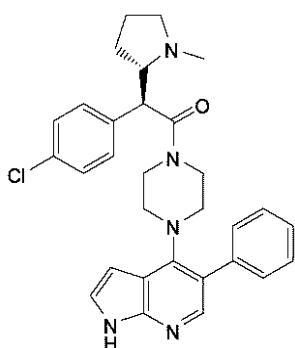
## 【0321】

t e r t - ブチル 3 - オキソ - 3 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロピルカルバメート ( 0 . 0 5 4 g 、 0 . 1 2 m m o l ) を、 室温で D C M ( 3 m L ) 中に入れた。 T F A ( 0 . 3 m L ) を添加し、 反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、 濃縮、 乾燥した。その結果生じた残渣を最小量の D C M 中に溶解し、 エーテル中の 1 M H C l の攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体を濾過により収集し、 エーテルで洗浄し、 乾燥して、 3 - アミノ - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ( 0 . 0 5 0 g 、 収率 9 9 % ) を得た。 M S E S I ( + ) m / z 3 5 0 検出。

30

## 実施例 22

## 【化60】



40

( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン

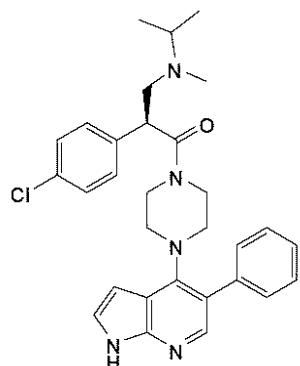
## 【0322】

50

M e O H ( 0 . 5 m L ) 中の ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) エタノン二塩酸塩 ( 0 . 0 6 0 m L , 0 . 1 0 5 mmol , 実施例 2 0 参照 ) を、約 0 ~ 約 5 の温度に冷却した。ホルムアルデヒド ( 0 . 0 2 3 4 m L , 0 . 3 1 4 mmol ) および N a C N B H <sub>3</sub> ( 0 . 0 1 3 2 g , 0 . 2 1 0 mmol ) を添加した。混合物を、約 1 4 ~ 約 1 6 の温度で 4 5 分間、攪拌した。メチルアミン ( 2 m L , T H F 中 2 . 0 M ) を添加し、反応物を 3 0 分間攪拌した。飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 5 m L ) を添加し、水性相を D C M ( 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機相をブライン ( 1 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒の除去後、その結果生じた残渣を D C M ( 0 . 5 m L ) 中に溶解し、エーテル ( 1 m L ) 中の 2 M H C l を添加した。その結果生じた固体を濾過により収集して、( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン二塩酸塩 ( 0 . 0 6 0 g , 9 8 % ) を得た。M S E S I ( + ) m / z 5 1 4 検出。

## 実施例 2 3

## 【化 6 1】



( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( イソプロピル ( メチル ) アミノ ) - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン

## 【0 3 2 3】

ホルムアルデヒド ( 0 . 0 7 1 2 m L , 0 . 9 5 7 mmol ) および N a C N B H <sub>3</sub> ( 0 . 0 1 2 0 g , 0 . 1 9 1 mmol ) を、M e O H ( 0 . 5 m L ) 中の ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( イソプロピルアミノ ) - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ( 0 . 0 5 5 g , 0 . 0 9 6 mmol , 実施例 1 3 参照 ) に添加した。混合物を、室温で 2 0 分間攪拌した。飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 5 m L ) を添加し、水性層を D C M ( 2 0 m L ) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒の除去後、残渣をクロマトグラフィー ( 2 0 : 1 : 0 . 1 の D C M : 酢酸エチル : 水酸化アンモニウム ) により精製して、( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( イソプロピル ( メチル ) アミノ ) - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ( 0 . 0 1 3 g , 2 3 % ) を固体として得た。M S E S I ( + ) m / z 5 1 6 検出。

## 実施例 2 4

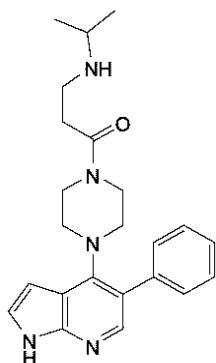
10

20

30

40

## 【化62】



10

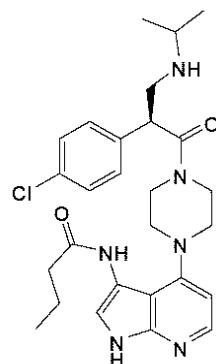
3 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - (5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

## 【0324】

3 - アミノ - 1 - (4 - (5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (0.040 g, 0.095 mmol) 、実施例21参照) およびアセトン (0.0696 mL, 0.947 mmol) を、1 : 1 のジクロロエチレン (「DCE」) : DMF (2 mL) 中に入れた。次に、DIEA (d 0.742; 0.0495 mL, 0.284 mmol) を添加し、その後、NaBH (OAc)<sub>3</sub> (0.0401 g, 0.189 mmol) を添加した。次いで、反応物を30分間攪拌した。次に、反応物をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液中に注ぎ入れ、DCMで抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。残渣をクロマトグラフィー (9 : 1 のDCM : MeOH) により精製して、純粋な生成物を得た。次に固体を最小量のMeOH中に溶解し、次いで、エーテル中の1M HClを添加した。沈殿を収集し、エーテルで洗浄し、乾燥して、3 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - (5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (0.005 g、収率11.4%) を二塩酸塩として得た。MS ESI (+) m/z 392 検出。

## 実施例25

## 【化63】



30

(S) - N - (4 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル) プチルアミド

## 【0325】

4 - フルオロ - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン (1.80 g, 13.2 mmol) 、上記のスキーム1で言及したように、Thiabalt等の記載どおりに調製) を、0度発煙HNO<sub>3</sub>に徐々に添加して、10分間攪拌した。次に氷を添加し、その後、水を添加した。次いで、反応物を濾過し、固体生成物を水で洗浄し、乾燥して、4 - フルオロ - 3 - ニトロ - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジンを得た (1.80 g、収率75.2%)。

40

50

## 【0326】

4 - フルオロ - 3 - ニトロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 0 . 3 0 0 g, 1 . 6 6 mmol ) および 1 - ベンジルピペラジン ( 0 . 3 5 0 g, 1 . 9 9 mmol ) を N M P ( 3 mL ) 中に入れて、マイクロ波中で 30 分間、 80 °C に加熱した。次に、反応物を水中に注ぎ入れ、 M T B E で抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残渣を最小量の D C M 中でスラリー化し、次いで、ヘキサンで粉碎して、 4 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 3 - ニトロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンを得た ( 0 . 4 2 5 g、収率 76 . 1 % )。

## 【0327】

4 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 3 - ニトロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 0 . 3 0 g, 0 . 8 8 9 mmol ) を、濃 H C l ( 5 mL ) の攪拌溶液に添加した。 S n C l 2 ( 0 . 8 4 3 g, 4 . 4 5 mmol ) を次に添加し、反応物を 1 時間攪拌した。次いで、反応物を 0 °C に冷却し、飽和 N a 2 C O 3 を用いて pH を 8 に上げた。次に反応物を水中に注ぎ入れ、 D C M 中に抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これをさらに精製せずに直ぐに用いた。粗製 4 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - アミン ( 0 . 1 2 5 g, 0 . 4 0 7 mmol ) を、 D C M ( 2 mL ) およびピリジン ( 1 mL ) 中に入れた。無水酪酸 ( 0 . 0 6 7 0 mL, 0 . 4 0 7 mmol ) を次に添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を水に注ぎ入れ、 E t O A c 中に抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー ( 500 : 5 の D C M : M e O H ) により精製して、 N - ( 4 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ブチルアミドを得た ( 0 . 0 7 0 g、収率 45 . 6 % )。

## 【0328】

N - ( 4 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ブチルアミド ( 0 . 0 7 0 g, 0 . 1 9 mmol ) を、 M e O H ( 1 mL ) 中に溶解した。 P d / C ( 0 . 0 1 9 7 g, 0 . 0 1 8 5 mmol ) を次に添加し、その後、 3 滴の濃 H C l を添加した。次に、反応物を、 18 時間、 H 2 バルーン下に置いた。次いで、反応物を濾過し、 M e O H で洗浄し、濃縮して、粗生成物 N - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ブチルアミドを得た ( 0 . 0 5 0 g、収率 93 . 8 % )。

## 【0329】

N - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ブチルアミド ( 0 . 0 5 0 g, 0 . 1 7 4 mmol ) 、 ( S ) - 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ( イソプロピル ) アミノ ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン酸 ( 0 . 0 6 2 5 g, 0 . 1 8 3 mmol 、実施例 H 参照 ) 、 H O B T - H 2 O ( 0 . 0 3 7 3 g, 0 . 2 4 4 mmol ) および E D C I ( 0 . 0 4 3 4 g, 0 . 2 2 6 mmol ) を、室温で D C M ( 5 mL ) 中に入れた。 D I E A ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 1 5 2 mL, 0 . 8 7 0 mmol ) を次に添加し、反応物を室温で 5 時間攪拌した。次いで、反応物を飽和 N a 2 C O 3 中に注ぎ入れ、 D C M へと抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー ( 500 : 10 ~ 500 : 20 の D C M : M e O H ) により精製して、 ( S ) - t e r t - ブチル 3 - ( 4 - ( 3 - ブチルアミド - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - オキソプロピル ( イソプロピル ) カルバメートを得た ( 0 . 0 5 0 g、収率 47 . 0 % )。

## 【0330】

( S ) - t e r t - ブチル 3 - ( 4 - ( 3 - ブチルアミド - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - オキソプロピル ( イソプロピル ) カルバメート ( 0 . 0 4 5 g, 0 . 0 7 4 mmol ) を、 D C M ( 5 mL ) 中に入れた。次に、 T F A ( 0 . 5 mL ) を添加した。反応物を室温で

10

20

30

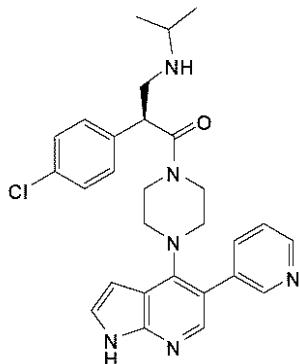
40

50

1時間攪拌し、次いで濃縮、乾燥した。次に、粗残渣を最小量のDCM中に溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。その結果生じた固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥し、(S)-N-(4-(4-(2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ブチルアミド(0.035g、収率81%)を二塩酸塩として得た。MS ESI(+)m/z 512検出。

## 実施例26

## 【化64】



10

(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

20

## 【0331】

ピリジン-3-イルボロン酸(20mg、0.17mmol)、PS-テトラキス(41mg、0.0041mmol)および炭酸ナトリウム(18mg、0.17mmol、2N水溶液)を、脱気(Ar)ジオキサン(1mL)中の(S)-tert-ブチル3-(4-(5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート(50mg、0.083mmol、実施例4参照)に添加した。反応物を、マイクロ波照射下で1時間、160℃に加熱した。冷却後、反応物をDCMで希釈し、濾過し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥して、濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー(水:ACN 4:1~1:9)により精製して、(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-3-(4-(5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロピル(イソプロピル)カルバメート(32mg、収率64%)を固体として得た。

30

## 【0332】

TFA(3mL)中の(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-3-(4-(5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロピル(イソプロピル)カルバメート(25mg、0.041mmol)を30分間攪拌し、次いで、濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を最小量のDCM(0.2mL)中に溶解して、エーテル中の2N HClに添加した。その結果生じた固体生成物を濾過し、窒素下で乾燥して、(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(16mg、収率77%)三塩酸塩を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.40 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 3.90-3.15 (m, 10H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 1.23 (dq

40

50

, 6 H) ; m/z (APCI pos) 503.3 (100%) [M].  
【0333】

上記の手順に従って、適切なボロン酸またはエステルを用いて、以下の化合物を調製した。

【表1-1】

表1

実施例番号	構造	名称	データ
27		(S)-2-(4-(4-(4-chlorophenyl)piperidin-1-yl)-4-(4-methylphenyl)butyl)amino-4-(5-(2-methoxyphenyl)-4-(1H-pyrazin-2-yl)-1H-pyrazin-2-yl)-4-oxobutyl	收率 83%; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.40 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 4H), 7.35-4.31 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60-3.15 (m, 10H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.22 (dq, 6H); m/z (APCI pos) 532.3 (100%)

10

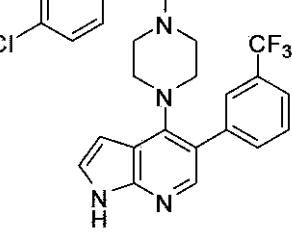
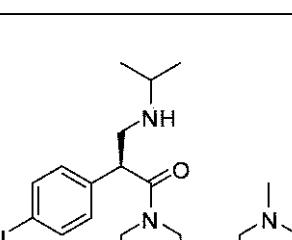
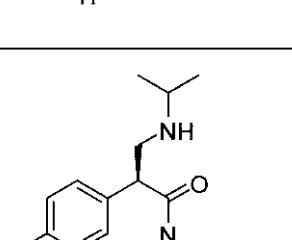
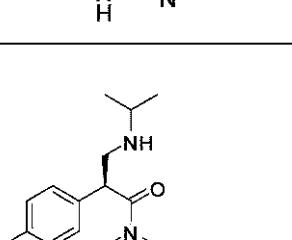
20

【表 1 - 2】

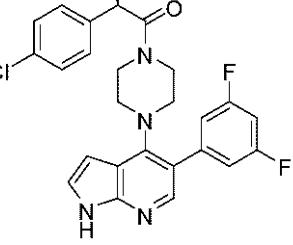
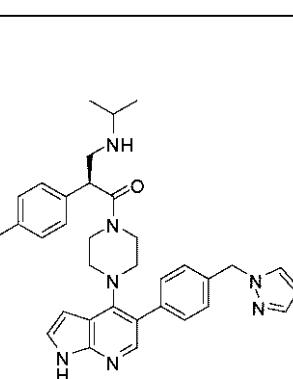
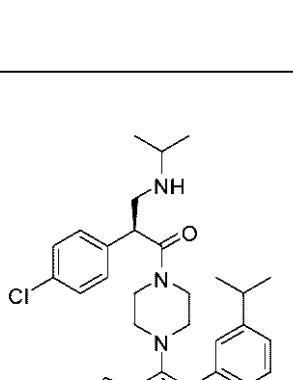
【表 1 - 3】

		セトアミド二塩酸塩	(APCI pos) 559.1 (100%) [M].
32		(S)-4-(4-(4-(2-(4-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1-azabutyl)phenyl)amino)butyl)benzyl carbamate	収率 83%; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.30 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.70-3.20 (m, 10H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.82 (d, 3H), 1.22 (dq, 6H); m/z (APCI pos) 559.1 (100%) [M].
33		(S)-3-(4-(4-(2-(4-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1-azabutyl)phenyl)amino)butyl)benzyl cyanide	収率 54%; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.38 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.70-3.20 (m, 10H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.22 (dq, 6H); m/z (APCI pos) 527.0 (60%) [M].
34		(S)-2-(4-(4-(2-(4-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1-azabutyl)phenyl)amino)butyl)benzyl chloride	収率 36%; m/z (APCI pos) 535.4 (30%) [M].

【表 1 - 4】

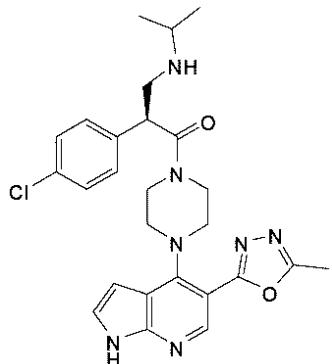
35		(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - (5 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン二塩酸塩  (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - (5 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン二塩酸塩	取率 55%; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.42 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.60-3.10 (m, 10H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 1.22 (dq, 6H); $m/z$ (APCI pos) 570.3 (20%) [M].
36		(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3 - ((ジメチルアミノ)メチル)フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オン三塩酸塩  (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3 - ((ジメチルアミノ)メチル)フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オン三塩酸塩	取率 47%; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.42 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.60-3.15 (m, 10H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 6H), 1.23 (dq, 6H); $m/z$ (APCI pos) 559.5 (100%) [M].
37		(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン二塩酸塩  (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン二塩酸塩	取率 90%; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.39 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.00-3.78 (m, 5H), 3.62-3.28 (m, 6H), 3.05-2.98 (m, 1H), 1.25 (dq, 6H); $m/z$ (APCI pos) 426.2 (100%) [M+H-チオフェン].
38		(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オン二塩酸塩  (S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オン二塩酸塩	取率 81%; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.34 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.95-6.82 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.80 (d, 3H), 3.70-3.20 (m, 10H), 2.97 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.23 (dq, 6H); $m/z$ (APCI pos) 550.5 (100%) [M].

【表 1 - 5】

39		<p>(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (3, 5 - デジフルオロフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オン二塩酸塩</p> <p>収率 76%; <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> 12.24 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.70-3.20 (m, 10H), 2.97 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.23 (dq, 6H); <math>m/z</math> (APCI pos) 538.3 (100%) [M].</p>
40		<p>(S) - 1 - (4 - ((1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オン三塩酸塩</p> <p>収率 47%; <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math> 12.30 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 10H), 3.01 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 1.24 (dq, 6H); <math>m/z</math> (APCI pos) 582.3 (100%) [M].</p>
41		<p>(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - (5 - (3 - イソプロピルフェニル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン</p> <p>収率 21%; <math>m/z</math> (APCI pos) 545 (100%) [M+H].</p>

## 実施例 4 2

【化 6 5】



(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]

10

20

30

40

50

## ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

## 【0334】

エチル 2 - エトキシキノリン - 1 ( 2 H ) - カルボキシレート ( 226 mg, 0.916 mmol ) を、 T H F / A C N ( 5 mL ) 中の酢酸 ( 50.0 mg, 0.832 mmol ) に添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。 t e r t - ブチル 4 - ( 5 - ヒドラジンカルボニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 300 mg, 0.832 mmol, 実施例 18 ) を添加し、反応物を、 1 時間、 70 に加熱した。次いで、溶液を濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を D C M から結晶化して、 t e r t - ブチル 4 - ( 5 - ( 2 - アセチルヒドラジンカルボニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを固体として得た ( 241 mg, 収率 71.9 % )。

## 【0335】

P O C 1<sub>3</sub> ( 1 mL ) 中の t e r t - ブチル 4 - ( 5 - ( 2 - アセチルヒドラジンカルボニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 70 mg, 0.16 mmol ) を、 1 時間、 90 に加熱した。反応物を濃縮、乾燥して、 2 - メチル - 5 - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール ( 58 mg, 収率 125 % ) を油として得て、これを次のステップに用いた。

## 【0336】

( S ) - 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ( イソプロピル ) アミノ ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン酸 ( 180 mg, 0.52 mmol, 実施例 H 参照 ) 、 N 1 - ( ( エチルイミノ ) メチレン ) - N 3 , N 3 - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 ( 134 mg, 0.70 mmol ) 、 H O B t - H<sub>2</sub>O ( 108 mg, 0.70 mmol ) およびトリエチルアミン ( 106 mg, 1 mmol ) を、 D C M ( 10 mL ) 中の 2 - メチル - 5 - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール ( 100 mg, 0.36 mmol ) に添加した。反応物を、室温で 18 時間攪拌した。 D C M で希釈後、混合物を 1 N H C l 、 1 0 % K<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> およびブラインで洗浄した。有機相を M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥し、クロマトグラフィー ( S P 4 、 12 + M 、水 / A C N 90 / 10 - > 10 / 90 、 20 C V ) により精製して、 ( S ) - t e r t - ブチル 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 5 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソプロピル ( イソプロピル ) カルバメート ( 60 mg ) を固体として得た。

## 【0337】

T F A ( 3 mL ) 中の ( S ) - t e r t - ブチル 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 5 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソプロピル ( イソプロピル ) カルバメート ( 50 mg, 0.082 mmol ) を 30 分間攪拌し、次いで、濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を、最小量の D C M ( 0.2 mL ) 中に溶解し、エーテル中の 2 N H C l に添加した。その結果生じた固体を濾過し、窒素下で乾燥して、 ( S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( イソプロピルアミノ ) - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ( 21 mg, 収率 50 % ) 塩酸塩を、固体として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 400 MHz, D M S O - d<sub>6</sub> ) 12.10 ( s , 1 H ) , 8.84 ( s , 1 H ) , 8.35 ( s , 2 H ) , 7.52 - 7.48 ( m , 2 H ) , 7.46 - 4.42 ( m , 1 H ) , 7.40 - 7.36 ( m , 2 H ) , 6.64 ( s , 1 H ) , 4.58 ( m , 1 H ) , 3.70 - 3.20 ( m , 10 H ) , 3.01 ( s , 1 H ) , 2.78 ( s , 1 H ) , 2.54 ( s , 3 H ) , 1.24 ( d q , 6 H ) ; M S E S I ( + ) m / z 508 検出。

10

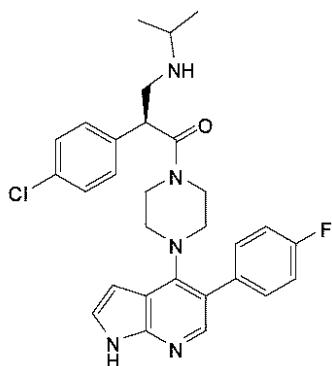
20

30

40

50

### 实施例 4 3 【化 6 6】



10

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロ-2-オキソ-3-ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソブロピルアミノ)プロパン-1-オン

【 0 3 3 8 】

4 - フルオロフェニルボロン酸 (44.0 mg、0.315 mmol)、PS - パラジウム・テトラキス (119 mg、0.0131 mmol) および 2 N 炭酸ナトリウム (262  $\mu$ L、0.525 mmol) を、ジオキサン (1 mL、Ar で脱気) 中の tert - プチル 4 - (5 - プロモ - 1H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.262 mmol、実施例 1 参照) に添加した。反応物を、マイクロ波照射下で 1 時間、150  $^{\circ}$ C に加熱した。次いで、反応物を冷却し、濾過した。濾液を DCM で希釈し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。濃縮後、残渣をクロマトグラフィー (SPE、25+M、水 / ACN 90 / 10 -> 10 / 90、20 CV) により精製して、tert - プチル 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 4 - イル ピペラジン - 1 - カルボキシレート (69 mg、収率 66.4 %) を固体として得た。

20

〔 0 3 3 9 〕

tert-ブチル4-(5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.15mmol)を、TFA(2mL)中で1時間、攪拌した。次に、溶液を濃縮して油とし、次のステップに用いた。

88

[ 0 3 4 0 ]

(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸(87mg、0.25mmol、実施例H参照)、N1-(エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩(65mg、0.34mmol)、HOBT-H<sub>2</sub>O(52mg、0.34mmol)およびトリエチルアミン(51mg、0.51mmol)を、DCM(10mL)中の5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(50mg、0.17mmol)に添加した。反応物を、18時間攪拌した。次いで、反応物をDCM(50mL)で希釈し、1N HCl、10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>およびブラインで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>での乾燥、および濃縮後、その結果生じた残渣をクロマトグラフィー(SP4、12+M、水/ACN 80/20->0/100、20CV)により精製して、(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート(42mg、収率40%)を固体として得た。

40

【 0 3 4 1 】

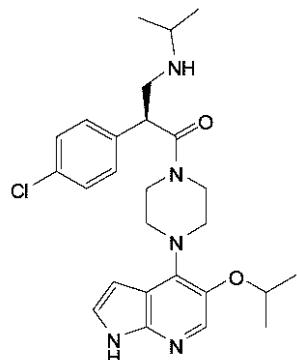
TFA (3 mL) 中の (S)-tert-ブチル 2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル

50

) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル (イソプロピル) カルバメート (3.0 mg, 0.048 mmol) を 30 分間攪拌し、次いで、濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を、最小量の DCM (0.2 mL) 中に溶解し、エーテル中の 2N HCl に添加した。その結果生じた固体を濾過し、窒素下で乾燥して、(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - (イソプロピルアミノ) プロパン - 1 - オン (2.3 mg、収率 9.1%) 二塩酸塩を得た。MS ESI (+) m/z 520 検出。

## 実施例 4 4

### 【化 6 7】



(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-イソプロポキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン

[ 0 3 4 2 ]

sec プチルリチウム (8.06 mL、11.3 mmol、シクロヘキサン中 1.4 M) を、-78 で THF (100 mL) 中の 4-フルオロ-1-(トライソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.5 g、5.13 mmol、L'Heureux, et al., Org. Lett., 5 (26) p. 5023 (2003) に記載されたように調製) に滴下した。反応物を 30 分間攪拌した。THF (10 mL) 中の (1R)-(-)-(10-カンファースルホニル)オキサジリジン (2.94 g、12.8 mmol) を迅速に添加し、反応物を -78 で 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウムの溶液 (50 mL) を添加し、反応混合物を室温にした。1 時間後、水性相を AcOEt で抽出し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮して固体として、これをエーテル中で粉碎した。固体 (樟脑副産物の大半) を濾し取り、濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (25 M、トルエン / AcOEt 95 / 5) により精製して、ペーストを得た。ペーストをヘキサンで粉碎し、濾液を濃縮、乾燥して、4-フルオロ-1-(トライソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-オール (820 mg、収率 51.8 %) を油として得て、これを放置して固化させた。

【 0 3 4 3 】

2 - プロモプロパン (120 mg、0.973 mmol) および炭酸カリウム (448 mg, 3.24 mmol) を、DMF (3 mL) 中の 4 - フルオロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 5 - オール (200 mg、0.648 mmol) に添加した。反応物を、密封管中で 18 時間、80 に加熱し、次いで、冷却した。反応混合物を、濃縮、乾燥した。混合物を次に DCM 中に懸濁し、濾過した。濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (SPE、12+M、水 / ACN 80/20 - > 10/90、20 CV) により精製して、4 - フルオロ - 5 - イソプロポキシ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン (65 mg、42%) を固体として得た。

ピペラジン (222 mg, 2.6 mmol) を、NMP (1 mL) 中の 4-フルオロ-5-イソプロポキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (50 mg, 0.26 mmol) に添加し、反応物を、マイクロ波照射下で 1 時間、200 に加熱した。反応物を、

高真空中で濃縮、乾燥し、次いで、クロマトグラフィー (S P 4、12+M、水/A C N 100/0 ->40/60、20 C V) により精製して、5-イソプロポキシ-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (33 mg、収率49%) を油として得た。

## 【0344】

(S)-3-(tert-ブトキカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸 (59 mg、0.17 mmol、実施例H参照)、N1-(エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩 (44 mg、0.23 mmol)、HOBt-H<sub>2</sub>O (35 mg、0.23 mmol) およびトリエチルアミン (12 mg、0.12 mmol) を、DCM (10 mL) 中の5-イソプロポキシ-4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (30 mg、0.12 mmol) に添加した。反応物を、室温で18時間攪拌した。次いで、反応物をDCM (50 mL) で希釈し、1N HCl、10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄した。MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥後、残渣を濃縮、乾燥し、クロマトグラフィー (S P 4、12+M、水/A C N 90/10 ->0/100、20 C V) により精製して、(S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(5-イソプロポキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート (42 mg、収率62%) を固体として得た。

## 【0345】

TFA (3 mL) 中の (S)-tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(5-イソプロポキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート (30 mg、0.051 mmol) を30分間攪拌し、次いで、濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を、最小量のDCM (0.2 mL) 中に溶解し、エーテル中の2N HClに添加した。その結果生じた固体を濾過し、窒素下で乾燥して、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-イソプロポキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン (15 mg、収率60%) 塩酸塩を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.85-3.50 (m, 7H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 12H); m/z (ESI pos) 484.4 (100%) [M].

## 【0346】

適切なアルキルハロゲン化物に関して同一手順に従って、以下の化合物を調製した：

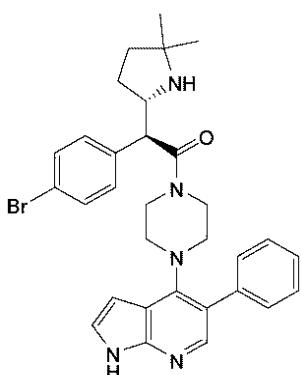
【表 2】

表 2

実施例番号	構造	名称	データ
45		(2S)-2-(4-(2-(4-(2-(4-(2-hydroxyethyl)ethoxy)quinolin-5-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acetyl)propan-2-ylmethylamine	収率 86%; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.19 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 3H), 6.67 (s, b) [2, 3-b]ピリジン-4-イル, 4.69 (m, 1H), 3.94-3.20 (m, 13H), 3.02 (s, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.25 (dq, 6H), 0.92 (t, 3H); m/z (APCI pos) 514.4 (20%) [M].
46		(S)-2-(4-(2-(4-(2-(4-(2-hydroxyethyl)ethoxy)quinolin-5-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acetyl)propan-2-ylmethylamine	収率 84%; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.33 (s, 1H), 11.69 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.00-3.62 (m, 9H), 3.60-3.20 (m, 11H), 3.02 (s, 1H), 1.26 (dq, 6H); m/z (APCI pos) 555.4 (100%) [M].
47		(S)-2-(4-(2-(4-(2-(4-(2-hydroxyethyl)ethoxy)quinolin-5-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acetyl)propan-2-ylmethylamine	収率 28%; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12.28 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.10 (dd, 2H), 4.01-3.00 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.26 (m, 6H); m/z (APCI pos) 569.2 (100%) [M].

## 実施例 4 8

## 【化 6 8】



(S)-2-(4-(2-(4-(2-(4-(2-hydroxyethyl)ethoxy)quinolin-5-yl)piperidin-1-yl)phenyl)acetyl)propan-2-ylmethylamine

10

20

30

40

50

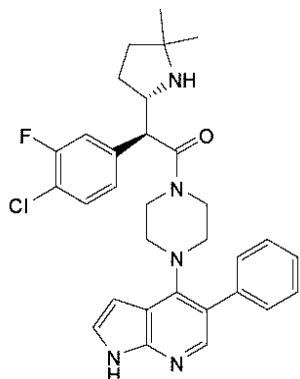
- イル) - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン

【 0 3 4 7 】

D C M ( 1 m L ) 中の 5 - フェニル - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン二塩酸塩 ( 0 . 0 1 5 9 g 、 0 . 0 4 5 4 m m o l 、 実施例 1 9 参照 ) 、 ( S ) - 2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 1 - ( t e r t - プトキシカルボニル ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) 酢酸 ( 0 . 0 1 7 g 、 0 . 0 4 1 2 m m o l 、 実施例 C 参照 ) および T B T U ( 0 . 0 1 5 9 g 、 0 . 0 4 9 5 m m o l ) を、 D I E A ( 0 . 0 2 8 7 m L 、 0 . 1 6 5 m m o l ) に添加し、 室温で 1 時間攪拌した。混合物をカラム上に直接載せて、クロマトグラフィー ( 1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル ) により精製して、 ( S ) - t e r t - プチル 5 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - オキソ - 2 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エチル ) - 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - カルボキシレートを固体として得た。固体を D C M ( 1 m L ) 中に溶解し、 T F A ( 0 . 2 m L ) を添加した。混合物を、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を D C M ( 0 . 5 m L ) 中に溶解し、エーテル ( 1 m L ) 中の 2 M H C l を添加した。その結果生じた固体を濾過により収集して、 ( S ) - 2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 - ( ( S ) - 5 , 5 - ジメチルピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - ( 5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン二塩酸塩 ( 0 . 0 2 5 g 、 9 5 % ) を得た。 M S A P C I ( + ) m / z 5 7 4 検出。

### 実施例 4.9

【化 6 9】



(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン

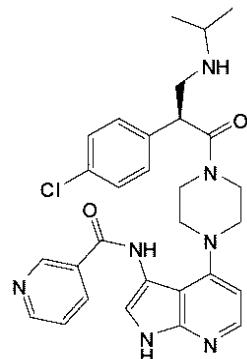
【 0 3 4 8 】

DCM (1 mL) 中の 5 - フェニル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [2,3-b] ピリジン二塩酸塩 (0.0200 g, 0.0570 mmol, 実施例 19 参照)、(S)-2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)酢酸 (0.020 g, 0.0518 mmol, 実施例 D 参照) および TBTU (0.0200 g, 0.0622 mmol) を、DIEA (0.0361 mL, 0.207 mmol) に添加し、室温で 1 時間攪拌した。混合物をカラム上に直接載せて、クロマトグラフィー (1:1 のヘキサン:酢酸エチル) により精製して、(S)-tert-ブチル 5-((S)-1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-2-(4-(5-フェニル-1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-カルボキシレートを固体として得た。固体を DCM (1 mL) 中に溶解し、TFA (0.2 mL) を添加した。混合物を、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去した。その結果生じた残渣を DCM (0.5 mL) 中に溶解し、エーテル (1 mL) 中の 2 M HCl を添加した。その結果生じた固体を濾過により収集して、(S)-2-

- (4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-((S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル)-1-(4-(5-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン二塩酸塩(0.009g、28%)を得た。MS APCI (+) m/z 546 検出。

## 実施例 50

## 【化70】



10

(S)-N-(4-(4-(2-(4-(4-((4-chlorophenoxy)methyl)piperazine-1-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-3-yl)amino)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-3-yl)amino)isobutylamine

## 【0349】

20

粗製4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-アミン(0.200g、0.651mmol、実施例25参照)、ニコチン酸(0.0961g、0.781mmol)およびトリエチルアミン(0.453mL、3.25mmol)を、室温でDMF(3mL)中に入れた。次いで、トリエチルアミン(0.453mL、3.25mmol)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次に、反応物をMeOH(5mL)で希釈し、3M LiOH(0.5mL)を添加し、10分間攪拌した。次いで、反応物を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中に注ぎ入れて、DCM中に抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(500:20~500:30のDCM:MeOH)により精製して、N-(4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチンアミドを得た(0.160g、収率59.6%)。

30

## 【0350】

N-(4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチンアミド(0.080g、0.19mmol)を、MeOH(2mL)中に入れた。Pd/C(0.0206g、0.0194mmol)を次に添加し、その後、4滴の濃HClを添加した。次に、反応物を、一晩、H<sub>2</sub>バルーン下に置き、攪拌した。反応物を濾過し、MeOHで洗浄し、濃縮して、粗生成物N-(4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチンアミド(0.050g、収率79.9%)を得て、これをさらに精製せずに用いた。

40

## 【0351】

N-(4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチンアミド(0.030g、0.0931mmol)および(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸(0.0334g、0.0977mmol、実施例H参照)を、室温でDCM(2mL)中に入れた。HOBT-H<sub>2</sub>O(0.020g、0.13mmol)、EDCI(0.023g、0.12mmol)およびDIEA(d 0.742; 0.0810mL、0.465mmol)を次に添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。次いで、反応物を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中に注ぎ入れ、DCM中に抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(500:10~500:30のDCM:MeOH)により精製して、(S)-tert-ブチル2-(4-

50

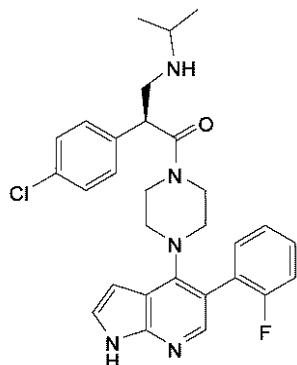
-クロロフェニル) -3 - (4 - (3 - (ニコチニアミド) -1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン -4 -イル)ピペラジン -1 -イル) -3 -オキソプロピル(イソプロピル)カルバメートを得た(0.010 g、収率16.6%)。

【0352】

(S) -tert-ブチル2 - (4 -クロロフェニル) -3 - (4 - (3 - (ニコチニアミド) -1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン -4 -イル)ピペラジン -1 -イル) -3 -オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート(0.010 g、0.015 mmol)を、室温でDCM(3 mL)中に入れた。次に、TFA(0.3 mL)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥し、最小量のDCM中に溶解した。次いで、DCM溶液を、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。その結果生じた固体を収集し、エーテルで洗浄して、乾燥して、(S) -N - (4 - (4 - (2 - (4 -クロロフェニル) -3 - (イソプロピルアミノ)プロパノイル)ピペラジン -1 -イル) -1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン -3 -イル)ニコチニアミド(0.007 g、収率73%)を二塩酸塩として得た。MS APCI (+) m/z 547 検出。

実施例51

【化71】



(S) -2 - (4 -クロロフェニル) -1 - (4 - (4 - (5 - (2 -フルオロフェニル) -1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン -4 -イル)ピペラジン -1 -イル) -3 - (イソプロピルアミノ)プロパン -1 -オン

【0353】

s - BuLi(53.7 mL、75.2 mmol、シクロヘキサン中1.4 M)を、-78でTHF(250 mL)中の4 -フルオロ -1 -(トリイソプロピルシリル) -1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(10.0 g、34.2 mmol、L'Heureux, et al., Org. Lett., 5(26) p. 5023 (2003)に記載されたように調製)の溶液に添加し、反応物を-78で30分間攪拌した。THF(40 mL)中のCBr<sub>4</sub>(28.3 g、85.5 mmol)の溶液を次に添加し、反応物をこの温度で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液(80 mL)を次に添加し、反応物をヘキサン(200 mL)で抽出し、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。次いで、粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン)により精製して、5 -プロモ -4 -フルオロ -1 -(トリイソプロピルシリル) -1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(7.8 g、収率61.4%)を得た。

【0354】

5 -プロモ -4 -フルオロ -1 -(トリイソプロピルシリル) -1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(12.60 g、33.9 mmol)を、0でTHF(200 mL)中に入れた。TBAF(33.9 mL、1 M THF溶液)を次に添加し、次いで、反応物を0で1時間攪拌した。NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)で反応物をクエンチして、DCM中に抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(500:5のDCM:MeOH)により精製して、5 -プロモ -4 -フルオロ -1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た(6.8 g、収率93.2%)。

10

20

30

40

50

## 【0355】

5 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 5 . 3 g, 24 . 7 mmol ) を、 0 °C で D M F ( 5 3 mL ) 中に入れた。次に、 N a H ( 1 . 1 8 g, 2 9 . 6 mL ) を添加し、 20 分間攪拌した。塩化ベンゼンスルホニル ( 3 . 4 7 mL, 2 7 . 1 mmol ) を次に添加し、 反応物を 0 °C で 30 分間攪拌した。次いで、水を添加し、 その結果生じた固体を濾過し、 乾燥した。次に、 1 : 1 のヘキサン : E t O A c 中で粗製固体を粉碎して、 5 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 5 . 2 g, 収率 59 . 4 % ) を得た。

## 【0356】

5 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 0 . 2 0 0 mL, 0 . 5 6 3 mmol, スキーム 1 に記載したように調製 ) 10 および 2 - フルオロフェニルボロン酸 ( 0 . 0 8 6 7 g, 0 . 6 1 9 mmol ) を脱気 2 : 1 トルエン : E t O H ( 3 mL ) 中に入れた。 P d ( P P h 3 ) 4 ( 0 . 0 3 2 5 g, 0 . 0 2 8 2 mmol ) を次に添加し、 その後、 K 2 C O 3 ( 水溶液、 1 . 1 7 mL, 0 . 8 4 5 mmol ) を添加した。次いで、反応物を、 18 時間、 80 °C に加熱した。次に反応物を室温に冷却し、 水中に注ぎ入れ、 D C M 中に抽出した。有機分画を合わせ、 乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 粗残渣を得て、 これを、 カラムクロマトグラフィー ( 1 : 1 のヘキサン : D C M ~ 4 : 1 のヘキサン : D C M ) により精製して、 4 - フルオロ - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンを得た ( 0 . 2 0 3 g, 収率 97 . 3 % )。 20

## 【0357】

4 - フルオロ - 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 0 . 2 0 0 g, 0 . 5 4 0 mmol ) および t e r t - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 2 1 g, 0 . 6 4 8 mmol ) を、 N M P ( 2 mL ) 中に入れた。次に、反応物をマイクロ波中に置いて、 1 時間、 160 °C に加熱した。次いで、反応物を冷却し、 水中に注ぎ入れて、 エーテルで抽出した。合わせた有機分画を乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 粗製油を得て、 これを、 カラムクロマトグラフィー ( 3 : 1 のヘキサン : E t O A c ) により精製して、 t e r t - ブチル 4 - ( 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た ( 0 . 1 0 2 g, 収率 35 . 2 % )。 30

## 【0358】

t e r t - ブチル 4 - ( 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( フェニルスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 1 0 0 g, 0 . 1 8 6 mmol ) を、 1 : 1 T H F : M e O H ( 6 mL ) 中に入れた。 L i O H ( 0 . 6 2 1 mL, 1 . 8 6 mmol ) を次に添加し、 反応物を 50 °C で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を水中に注ぎ入れ、 D C M 中に抽出した。有機分画を併合し、 乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 粗生成物 t e r t - ブチル 4 - ( 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 0 6 6 g, 収率 89 . 3 % ) を得て、 これをさらに精製せずに用いた。 40

## 【0359】

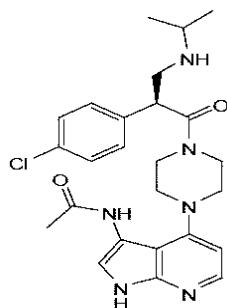
t e r t - ブチル 4 - ( 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 0 . 0 4 5 g, 0 . 1 1 mmol ) を、 室温で D C M ( 3 mL ) 中に入れた。 T F A ( 0 . 3 mL ) を次に添加し、 反応物を室温で 1 時間攪拌し、 濃縮、 乾燥した。次に、 その結果生じた残渣を最小量の D C M 中に溶解し、 エーテル中の 1 M H C l の攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体を濾過し、 エーテルで洗浄して、 乾燥して、 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 0 . 0 3 4 g, 収率 81 % ) を得た。

## 【0360】

5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 0 . 0 3 4 g 、 0 . 0 9 2 1 m m o l ) 、 ( S ) - 3 - ( t e r t - プトキシカルボニル ( イソプロピル ) アミノ ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン酸 ( 0 . 0 3 3 0 g 、 0 . 0 9 6 7 m m o l 、 実施例 H 参照 ) 、 H O B T - H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 1 9 7 g 、 0 . 1 2 9 m m o l ) および E D C I ( 0 . 0 2 2 9 g 、 0 . 1 2 0 m m o l ) を、 室温で D C M ( 5 m L ) 中に入れた。 D I E A ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 0 8 0 2 m L 、 0 . 4 6 0 m m o l ) を次に添加し、 反応物を室温で 5 時間攪拌した。 次に、 反応物を飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 中に注ぎ入れて、 D C M 中に抽出した。 有機分画を合わせ、 乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 粗生成物を得、 これをカラムクロマトグラフィー ( 5 0 0 : 1 0 の D C M : M e O H ) により精製して、 t e r t - プチル ( 2 S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソプロピル ( イソプロピル ) カルバメートを得た ( 0 . 0 4 0 g 、 収率 7 0 . 0 % ) 。 M S A P C I ( + ) m / z 5 2 0 検出。

## 実施例 5 2

## 【化 7 2】



10

20

( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド

## 【0 3 6 1】

4 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - アミン ( 0 . 3 5 g 、 1 . 1 4 m m o l 、 実施例 2 5 を参照 ) を、 D C M ( 2 m L ) およびピリジン ( 1 m L ) 中に入れた。 無水酢酸 ( 0 . 1 2 9 m L 、 1 . 3 7 m m o l ) を次に添加し、 反応物を室温で 1 時間攪拌した。 次いで、 反応物を M e O H ( 5 m L ) で希釈して、 3 M L i O H ( 0 . 5 m L ) を添加した。 反応物を 1 0 分間攪拌し、 次いで、 飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 中に注ぎ入れ、 D C M 中に抽出した。 有機分画を合わせ、 乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 粗残渣を得て、 これをカラムクロマトグラフィー ( 5 0 0 : 8 ~ 5 0 0 : 2 0 の D C M : M e O H ) により精製して、 N - ( 4 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミドを得た ( 0 . 3 5 g 、 収率 8 8 . 0 % ) 。

## 【0 3 6 2】

30

N - ( 4 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド ( 0 . 1 5 0 g 、 0 . 4 2 9 m m o l ) を、 M e O H ( 3 m L ) 中に入れた。 P d / C ( 0 . 0 9 1 4 g 、 0 . 0 4 2 9 m m o l ) を次に添加し、 その後、 3 滴の濃 H C l を添加した。 次に、 反応物を、 3 時間、 H <sub>2</sub> バルーン下に置いた。 次いで、 反応物を濾過したが、 しかし生成物は不溶性であった。 固体を、 1 : 1 の M e O H : T H F ( 5 × ) でスラリー化して、 濾過した。 次に濾液を濃縮して、 粗生成物 N - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド ( 0 . 1 1 0 g 、 収率 7 7 . 1 % ) を得て、 これをさらに精製せずに用いた。

## 【0 3 6 3】

N - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イ

40

50

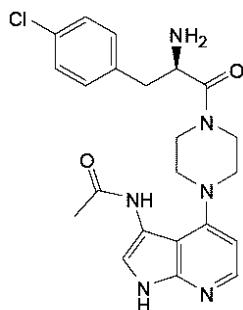
ル) アセトアミド (0.050 g、0.151 mmol)、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(イソプロピル)アミノ)-2-(4-クロロフェニル)プロパン酸 (0.0540 g、0.158 mmol、実施例H参照)、HOBT-H<sub>2</sub>O (0.0323 g、0.211 mmol) およびEDCI (0.0375 g、0.196 mmol) を、DCM (5 mL) 中に入れた。DIEA (d 0.742; 0.131 mL、0.752 mmol) を次に添加し、反応物を5時間攪拌した。次いで、反応物を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中に注ぎ入れ、DCM中に抽出した。有機分画を併合し、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー (500:13~500:18のDCM:MeOH) により精製して、(S)-tert-ブチル3-(4-(3-アセトアミド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメートを得た (0.043 g、収率48%)。 10

## 【0364】

(S)-tert-ブチル3-(4-(3-アセトアミド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピル(イソプロピル)カルバメート (0.043 g、0.074 mmol) を、室温でDCM (5 mL) 中に入れた。次に、TFA (0.5 mL) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥した。次に、粗残渣を最小量のDCM中に溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。その結果生じた固体を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥して、(S)-N-(4-(4-(2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アセトアミド (0.035 g、収率85%) を二塩酸塩として得た。MS APCI (+) m/z 484 検出。 20

## 実施例53

## 【化73】



30

(R)-N-(4-(4-(2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アセトアミド

## 【0365】

粗製N-(4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アセトアミド (0.050 g、0.15 mmol、実施例52参照)、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-クロロフェニル)プロパン酸 (0.0496 g、0.166 mmol)、HOBT-H<sub>2</sub>O (0.0323 g、0.211 mmol) およびEDCI (0.0375 g、0.196 mmol) を、DCM (5 mL) 中に入れた。DIEA (d 0.742; 0.131 mL、0.752 mmol) を次に添加し、反応物を5時間攪拌した。次いで、反応物を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中に注ぎ入れ、DCM中に抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これを、カラムクロマトグラフィー (500:13~500:18のDCM:MeOH) により精製して、(R)-tert-ブチル1-(4-(3-アセトアミド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメートを得た (0.047 g、収率57.7%)。 40

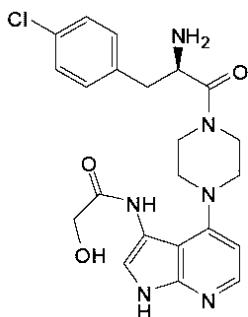
50

## 【0366】

(R)-tert-ブチル1-(4-(3-アセトアミド-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イルカルバメート(0.047g, 0.087mmol)を、室温でDCM(5mL)中に入れた。次に、TFA(0.5mL)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥した。次に、粗残渣を最小量のDCM中に溶解し、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。その結果生じた固体を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥して、(R)-N-(4-(4-(2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アセトアミド(0.04g、収率90%)を二塩酸塩として得た。MS APCI (+) m/z 441検出。

## 実施例54

## 【化74】



10

20

(R)-N-(4-(4-(2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド

## 【0367】

4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-アミン(0.30g, 0.976mmol、実施例25参照)、2-(ベンジルオキシ)酢酸(0.195g, 1.17mmol)およびビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホン酸クロリド(「BOP-Cl」; 0.298g, 1.17mmol)を、室温でDMF(3mL)中に入れた。次いで、トリエチルアミン(0.680mL, 4.88mmol)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物をMeOH(5mL)で希釈して、3M LiOH(0.5mL)を添加し、10分間攪拌した。次いで、反応物を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中に注ぎ入れ、DCM中に抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(500:10~500:20のDCM:MeOH)により精製して、2-(ベンジルオキシ)-N-(4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アセトアミドを得た(0.22g、収率49.4%)。

## 【0368】

2-(ベンジルオキシ)-N-(4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アセトアミド(0.100g, 0.219mmol)を、MeOH(2mL)中に入れた。Pd/C(0.0467g, 0.0220mmol)を次に添加し、その後、3滴の濃HClを添加した。次に、反応物を、3時間、H<sub>2</sub>充填バルーン下に置いた。さらなるPd/C(0.0467g, 0.0219mmol)を次に添加し、反応物を、さらに3時間、H<sub>2</sub>充填バルーン下に置いて、反応を完了させた。DIEAを添加して、溶解性を達成した。次いで、反応物を濾過し、MeOHで洗浄し、濃縮して、粗生成物2-ヒドロキシ-N-(4-(ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)アセトアミド(0.060g、収率99.2%)を得た。

## 【0369】

40

50

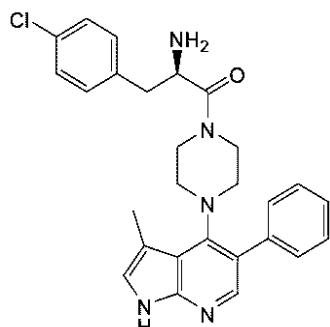
2 - ヒドロキシ - N - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド ( 0 . 0 6 0 g 、 0 . 2 2 m m o l ) 、 ( R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン酸 ( 0 . 0 7 1 9 g 、 0 . 2 4 0 m m o l ) 、 H O B T - H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 4 6 7 g 、 0 . 3 0 5 m m o l ) および E D C I ( 0 . 0 5 4 3 g 、 0 . 2 8 3 m m o l ) を、室温で D C M ( 5 m L ) 中に入れた。 D I E A ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 1 9 0 m L 、 1 . 0 9 m m o l ) を次に添加し、反応物を 5 時間攪拌した。次いで、反応物を飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 中に注ぎ入れ、 D C M 中に抽出した。反応物を乾燥し、濾過し、濃縮して、精製 ( 5 0 0 : 1 0 ~ 5 0 0 : 3 0 の D C M : M e O H ) して、 ( R ) - t e r t - ブチル 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ヒドロキシアセトアミド ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカルバメートを得た ( 0 . 0 4 0 g 、 収率 3 2 . 9 % ) 。 10

## 【 0 3 7 0 】

( R ) - t e r t - ブチル 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( 3 - ( 2 - ヒドロキシアセトアミド ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカルバメート ( 0 . 0 4 0 g 、 0 . 0 7 2 m m o l ) を、室温で D C M ( 3 m L ) 中に入れた。次に、 T F A ( 0 . 5 m L ) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥し、その結果生じた残渣を最小量の D C M 中に溶解した。溶液を、エーテル中の 1 M H C l の攪拌溶液に滴下した。その結果生じた固体を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥して、 ( R ) - N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ( 0 . 0 3 0 g 、 収率 7 9 % ) を二塩酸塩として得た。 M S A P C I ( + ) m / z 4 5 7 検出。 20

## 実施例 5 5

## 【 化 7 5 】



( R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( 3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン 30

## 【 0 3 7 1 】

3 - メチル - 5 - フェニル - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 4 m m o l 、 実施例 1 5 参照 ) 、 ( R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン酸 ( 0 . 0 4 5 1 g 、 0 . 1 5 1 m m o l ) 、 H O B T - H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 2 9 3 g 、 0 . 1 9 2 m m o l ) および E D C I ( 0 . 0 3 4 1 g 、 0 . 1 7 8 m m o l ) を、室温で D C M ( 5 m L ) 中に入れた。 D I E A ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 1 1 9 m L 、 0 . 6 8 4 m m o l ) を次に添加し、反応物を 5 時間攪拌した。次に、反応物を飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 中に注ぎ入れて、 D C M 中に抽出した。反応物を乾燥し、濾過し、濃縮して、精製 ( 5 0 0 : 5 の D C M : M e O H ) して、 ( R ) - t e r t - ブチル 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( 3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカルバメートを得た ( 0 . 0 3 0 g ) 。 40

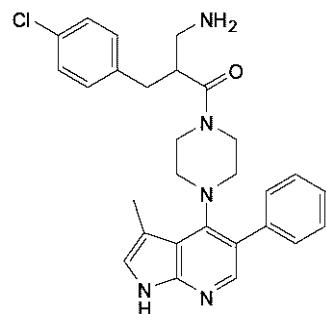
収率 38.1% ) 。

【 0372 】

( R ) - t e r t - ブチル 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( 3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカルバメート ( 0.029 g , 0.051 mmol ) を、室温で D C M ( 3 mL ) 中に入れた。次に、T F A ( 0.5 mL ) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥し、その結果生じた残渣を最小量の D C M 中に溶解した。溶液を、エーテル中の 1 M H C l の攪拌溶液に滴下した。その結果生じた固体を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、( R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( 3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ( 0.020 g , 収率 72% ) を二塩酸塩として得た。M S A P C I ( + ) m / z 475 検出。 10

実施例 56

【 化 76 】



20

3 - アミノ - 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 - ( 4 - ( 3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン

【 0373 】

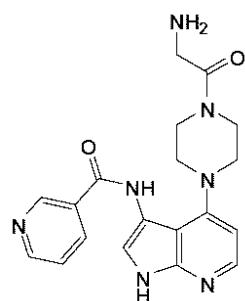
3 - メチル - 5 - フェニル - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 0.125 g , 0.428 mmol , 実施例 15 参照 ) 、 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 2 - ( 4 - クロロベンジル ) プロパン酸 ( 0.148 g , 0.470 mmol , 実施例 E 参照 ) 、 H O B T - H 2 O ( 0.0917 g , 0.599 mmol ) 、 E D C I ( 0.107 g , 0.556 mmol ) および D I E A ( d 0.742 ; 0.372 mL , 2.14 mmol ) を、 D C M ( 5 mL ) 中に入れた。反応物を室温で 3 時間攪拌し、次に、飽和 N a 2 C O 3 でクエンチした。次いで、混合物を D C M で抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製油を得て、これを、カラムクロマトグラフィー ( 500 : 6 ) により精製して、 t e r t - ブチル 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソプロピルカルバメートを得た ( 0.115 g , 収率 45.7% ) 。 30

【 0374 】

t e r t - ブチル 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソプロピルカルバメート ( 0.115 g , 0.196 mmol ) を、室温で D C M ( 3 mL ) 中に入れた。次に、T F A ( 0.5 mL ) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥し、その結果生じた残渣を最小量の D C M 中に溶解した。溶液を、エーテル中の 1 M H C l の攪拌溶液に滴下した。その結果生じた固体を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、3 - アミノ - 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 - ( 4 - ( 3 - メチル - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ( 0.092 g , 収率 83% ) を二塩酸塩として得た。M S A P C I ( + ) m / z 489 検出。 40

50

実施例 5 7  
【化 7 7】



10

N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - アミノアセチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド

## 【0375】

粗製 N - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド ( 0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 5 8 m m o l 、 実施例 5 0 参照 ) 、 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) 酢酸 ( 0 . 0 1 1 1 g 、 0 . 0 6 3 7 m m o l ) 、 H O B T - H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 1 2 4 g 、 0 . 0 8 1 1 m m o l ) および E D C I ( 0 . 0 1 4 4 g 、 0 . 0 7 5 m m o l ) を、 D C M ( 3 m L ) 中に入れた。 D I E A ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 0 5 0 4 m L 、 0 . 2 9 0 m m o l ) を次に添加した。反応物を 2 時間攪拌し、飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> でクエンチした。次に、混合物を D C M で抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製油を得て、これを、カラムクロマトグラフィー ( 5 0 0 : 2 0 ~ 5 0 0 : 3 0 ) により精製して、 t e r t - ブチル 2 - ( 4 - ( 3 - ニコチンアミド ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチルカルバメートを得た ( 0 . 0 1 3 g 、 収率 4 6 . 8 % ) 。

20

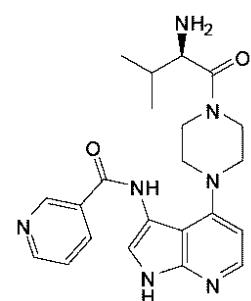
## 【0376】

t e r t - ブチル 2 - ( 4 - ( 3 - ニコチンアミド ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチルカルバメート ( 0 . 0 1 3 g 、 0 . 0 2 7 m m o l ) を、室温で D C M ( 3 m L ) 中に入れた。次に、 T F A ( 0 . 5 m L ) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を最小量の D C M 中に溶解し、次いで、エーテル中の 1 M H C l の攪拌溶液に滴下した。その結果生じた固体を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥して、 N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - アミノアセチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド ( 0 . 0 1 2 g 、 収率 9 1 % ) を三塩酸塩として得た。 M S A P C I ( + ) m / z 3 8 0 検出。

30

## 実施例 5 8

## 【化 7 8】



40

( R ) - N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド

## 【0377】

N - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド ( 0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 5 8 m m o l 、 実施例 5 0 参照 ) 、 ( R ) -

50

2 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) - 3 - メチルブタン酸 ( 0 . 0 1 3 8 g 、 0 . 0 6 3 7 mmol ) 、 H O B T - H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 1 2 4 g 、 0 . 0 8 1 1 mmol ) および E D C I ( 0 . 0 1 4 4 g 、 0 . 0 7 5 2 mmol ) を、 D C M ( 3 mL ) 中に入れた。 D I E A ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 0 5 0 4 mL 、 0 . 2 9 0 mmol ) を次に添加し、 反応物を 2 時間攪拌した。反応物を、 飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> でクエンチした。次に、 混合物を D C M で抽出した。有機分画を乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 粗製油を得て、 これを、 カラムクロマトグラフィー ( 5 0 0 : 2 0 ~ 5 0 0 : 2 8 ) により精製して、 ( R ) - t e r t - プチル 3 - メチル - 1 - ( 4 - ( 3 - ( ニコチニアミド ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバメートを得た ( 0 . 0 0 9 g 、 収率 2 9 . 7 % ) 。

10

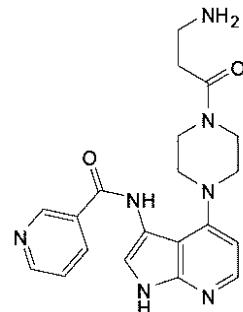
## 【 0 3 7 8 】

( R ) - t e r t - プチル 3 - メチル - 1 - ( 4 - ( 3 - ( ニコチニアミド ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバメート ( 0 . 0 1 4 g 、 0 . 0 2 7 mmol ) を、 室温で D C M ( 3 mL ) 中に入れた。次に、 T F A ( 0 . 5 mL ) を添加し、 反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、 反応物を濃縮、 乾燥した。その結果生じた残渣を最小量の D C M 中に溶解し、 次いで、 エーテル中の 1 M H C l の攪拌溶液に滴下した。その結果生じた固体を濾過し、 エーテルで洗浄して、 乾燥して、 ( R ) - N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチニアミド ( 0 . 0 0 9 g 、 収率 6 3 % ) を三塩酸塩として得た。 M S A P C I ( + ) m / z 4 2 2 検出。

20

## 実施例 5 9

## 【 化 7 9 】



30

N - ( 4 - ( 4 - ( 3 - アミノプロパノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチニアミド

## 【 0 3 7 9 】

N - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチニアミド ( 0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 5 8 mmol 、 実施例 5 0 参照 ) 、 3 - ( t e r t - プトキシカルボニルアミノ ) プロパン酸 ( 0 . 0 1 2 1 g 、 0 . 0 6 3 7 mmol ) 、 H O B T - H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 1 2 4 g 、 0 . 0 8 1 1 mmol ) および E D C I ( 0 . 0 1 4 4 g 、 0 . 0 7 5 3 mmol ) を、 D C M ( 3 mL ) 中に入れた。 D I E A ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 0 5 0 4 mL 、 0 . 2 9 0 mmol ) を次に添加した。反応物を 2 時間攪拌し、 飽和 N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> でクエンチした。次に、 混合物を D C M で抽出した。有機分画を乾燥し、 濾過し、 濃縮して、 粗製油を得て、 これを、 カラムクロマトグラフィー ( 5 0 0 : 2 0 ~ 5 0 0 : 4 0 ) により精製して、 t e r t - プチル 3 - ( 4 - ( 3 - ( ニコチニアミド ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソプロピルカルバメートを得た ( 0 . 0 1 4 g 、 収率 4 8 . 9 % ) 。

40

## 【 0 3 8 0 】

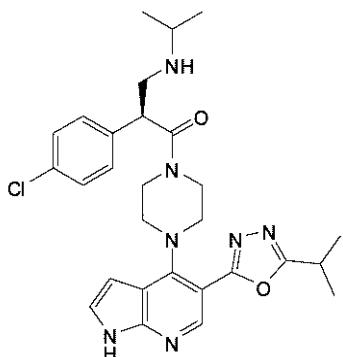
t e r t - プチル 3 - ( 4 - ( 3 - ( ニコチニアミド ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 3 - オキソプロピルカルバメート ( 0 . 0 0 9 g 、 0 . 0 2 mmol ) を、 室温で D C M ( 3 mL ) 中に入れた。次に、 T F A (

50

0.5 mL) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を最小量のDCM中に溶解し、次いで、エーテル中の1M HClの攪拌溶液に滴下した。その結果生じた固体を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥して、N-(4-(4-(3-アミノプロパノイル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチンアミド(0.005g、収率55%)を三塩酸塩として得た。MS APCI(+)m/z 394検出。

## 実施例 6 0

【化 8 0 】



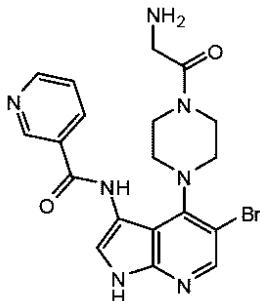
(S) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (イソプロピルアミノ) - 1 - (4 - (5 -  
(5 - イソプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン

〔 0 3 8 1 〕

イソ酪酸を用いて、実施例42に記載した手順に従って、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(5-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンを固体として単離した:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.05 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.44-4.42 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.65-3.20 (m, 10H), 3.02 (s, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.23 (dq, 6H); m/z (APCI pos) 536.3 (100%) [M].

### 実施例 6.1

【化 8 1】



N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - アミノアセチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド

【 0 3 8 2 】

5 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.100 g, 0.465 mmol, 実施例51参照)を、0 で発煙HNO<sub>3</sub>(5 mL)に徐々に添加して、10分間攪拌した。次に氷を添加し、その後、水を添加した。その結果生じた固体を

次に濾過し、水で洗浄し、乾燥して、5 - プロモ - 4 - フルオロ - 3 - ニトロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンを得た ( 0 . 1 0 5 g 、収率 8 6 . 8 % )。

【 0 3 8 3 】

5 - プロモ - 4 - フルオロ - 3 - ニトロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 2 . 0 g 、 7 . 7 mmol ) を、室温で 6 M HCl ( 30 mL ) 中に入れた。SnCl<sub>2</sub> ( 7 . 2 9 g 、 3 8 . 5 mmol ) を次に添加し、反応物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、反応物を 0 に冷却し、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の飽和水溶液を添加して、pH を 8 に上げた。次に、反応物を DCM で抽出した ( 最少量の MeOH で溶解性を手助けした )。合わせた有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物 5 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - アミン ( 0 . 5 0 g 、収率 2 8 . 2 % ) を得て、これを精製せずに用いた。 10

【 0 3 8 4 】

5 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - アミン ( 0 . 0 4 4 g 、 0 . 1 9 mmol ) 、ニコチン酸 ( 0 . 0 2 8 3 g 、 0 . 2 3 0 mmol ) および BOP - C1 ( 0 . 0 5 8 4 g 、 0 . 2 3 0 mmol ) を、室温で DMF ( 3 mL ) 中に入れた。トリエチルアミン ( 0 . 1 3 3 mL 、 0 . 9 5 6 mmol ) を次に添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を 3 M の LiOH ( 水溶液、 0 . 5 mL ) で希釈して、10 分間攪拌した。次に、反応物を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中に注ぎ入れ、DCM 中に抽出して、有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。粗残渣を、1 : 2 MeOH / DCM で粉碎して、N - ( 5 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド ( 0 . 0 3 5 g 、収率 5 4 . 6 % ) を固体として得た。 20

【 0 3 8 5 】

N - ( 5 - プロモ - 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 9 8 mmol ) およびピペラジン ( 0 . 2 5 7 g 、 2 . 9 8 mmol ) を、NMP ( 1 . 5 mL ) 中に入れて、マイクロ波中で 1 時間、100 に加熱した。次に、反応物を、ロータリーエバボレーションで 1 時間、70 に加熱して、余分量のピペラジンを除去した。反応物を次に水で希釈して、DCM で抽出した ( 最少量の MeOH で溶解性を手助けした )。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮した。その結果生じた N - ( 5 - プロモ - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミドの粗製 NMP 溶液を、さらに精製せずに用いた。 30

【 0 3 8 6 】

上記の N - ( 5 - プロモ - 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド ( 0 . 2 0 0 g 、 0 . 4 9 8 mmol ) の NMP 溶液、2 - ( tert - プトキシカルボニルアミノ ) 酢酸 ( 0 . 1 1 4 g 、 0 . 6 4 8 mmol ) 、HOBT - H<sub>2</sub>O ( 0 . 1 0 7 g 、 0 . 6 9 8 mmol ) および EDCI ( 0 . 1 2 4 g 、 0 . 6 4 8 mmol ) を、DCM ( 3 mL ) 中に入れた。DIEA ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 4 3 4 mL 、 2 . 4 9 mmol ) を次に添加し、反応物を室温で 4 時間攪拌した。次いで、反応物を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> でクエンチし、DCM 中に抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。これを、カラムクロマトグラフィー ( 5 0 0 : 1 5 ~ 5 0 0 : 2 5 の DCM : MeOH ) により精製して、tert - プチル 2 - ( 4 - ( 5 - プロモ - 3 - ( ニコチンアミド ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチルカルバメートを得た ( 0 . 1 1 2 g 、収率 4 0 . 2 % )。 40

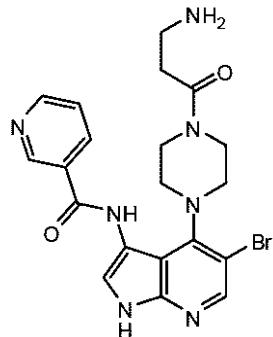
【 0 3 8 7 】

tert - プチル 2 - ( 4 - ( 5 - プロモ - 3 - ( ニコチンアミド ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチルカルバメート ( 0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 3 6 mmol ) を、DCM ( 3 mL ) 中に入れた。次に、TFA ( 0 . 5 mL ) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、 50

乾燥した。その結果生じた残渣を最小量の DCM 中に溶解し、エーテル中の 1 M HCl の攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥して、N - (4 - (4 - (2 - アミノアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 3 - イル) ニコチンアミド (0.015 g、収率 74%) を三塩酸塩として得た。MS APCI (+) m/z 459 検出。

## 実施例 6 2

## 【化 8 2】



10

N - (4 - (4 - (3 - アミノプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 3 - イル) ニコチンアミド

## 【0388】

20

粗製 N - (5 - ブロモ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 3 - イル) ニコチンアミド (0.200 g、0.498 mmol、実施例 6 1 参照)、3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸 (0.189 g、0.997 mmol)、HOBT - H<sub>2</sub>O (0.107 g、0.698 mmol) および ED CI (0.124 g、0.648 mmol) を、室温で DCM (5 mL) 中に入れた。DIEA (d 0.742; 0.434 mL、2.49 mmol) を次に添加し、反応物を 5 時間攪拌した。次いで、反応物を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中に注ぎ入れ、DCM 中に抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。これを、カラムクロマトグラフィー (500:15~500:25) により精製して、tert - ブチル 3 - (4 - (5 - ブロモ - 3 - (ニコチンアミド) - 1 H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピルカルバメートを得た (0.060 g、収率 21.0%)。

30

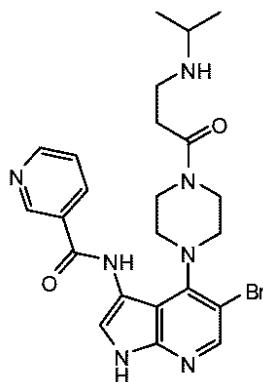
## 【0389】

tert - ブチル 3 - (4 - (5 - ブロモ - 3 - (ニコチンアミド) - 1 H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピルカルバメート (0.020 g、0.035 mmol) を、室温で DCM (3 mL) 中に入れた。次に、TFA (0.5 mL) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥し、最小量の DCM 中に溶解して、エーテル中の 1 M HCl の攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、乾燥して、N - (4 - (4 - (3 - アミノプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 3 - イル) ニコチンアミド (0.015 g、収率 74%) を三塩酸塩として得た。MS APCI (+) m/z 473 検出。

40

## 実施例 6 3

## 【化 8 3】



10

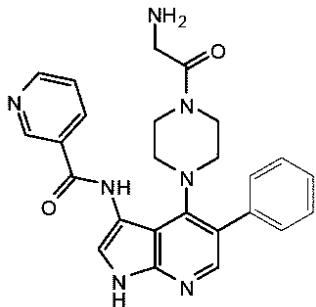
N - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 4 - ( 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド

## 【0390】

N - ( 4 - ( 4 - ( 3 - アミノプロパノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - ブロモ - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド ( 0 . 0 6 0 g , 0 . 1 0 3 m m o l , 実施例 6 2 参照 ) およびアセトン ( 0 . 0 5 9 9 g , 1 . 0 3 m m o l ) を、 1 : 1 の D C E : D M F ( 5 m L ) 中に入れた。次いで、 D I E A ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 0 8 9 8 m L , 0 . 5 1 6 m m o l ) を添加し、その後、 N a B H ( O A c ) 3 ( 0 . 0 4 3 7 g , 0 . 2 0 6 m m o l ) を添加した。次に、反応物を 3 0 分間攪拌し、 N a 2 C O 3 中に注ぎ入れ、 D C M 中に抽出した ( 3 × 3 0 m L ) 。有機分画を併合し、乾燥し、濾過し、濃縮した。その結果生じた残渣を逆相 H P L C により精製して、純生成物を得た。次に、生成物を最小量の D C M 中に溶解し、エーテル ( 1 0 m L ) 中の 1 M H C l の攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体を収集して、 N - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 4 - ( 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド ( 0 . 0 3 0 g , 収率 4 6 . 6 % ) を三塩酸塩として得た。 M S A P C I ( + ) m / z 5 1 5 検出。

## 実施例 6 4

## 【化 8 4】



30

N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - アミノアセチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド

## 【0391】

t e r t - ブチル 2 - ( 4 - ( 5 - ブロモ - 3 - ( ニコチンアミド ) - 1 H - ピロ口 [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキソエチルカルバメート ( 0 . 0 9 0 g , 0 . 1 6 m m o l ) およびフェニルボロン酸 ( 0 . 0 3 9 g , 0 . 3 2 m m o l ) を、ジオキサン ( 1 . 5 m L ) 中に入れて、 3 0 分間脱気した。 2 0 % N a 2 C O 3 ( 0 . 5 m L ) 溶液を次に添加し、その後、 P S - P d ( P P h 3 ) 4 ( 0 . 0 8 1 g , 0 . 0 0 8 1 m m o l ) を添加した。次いで、反応物を、マイクロ波中で 1 時間、 1 5 0 で加熱した。次に反応物を D C M で希釈し、濾過して、触媒を除去した。次いで、反応物を分取 H P L C により精製して、 t e r t - ブチル 2 - ( 4 - ( 3 - ( ニコ

40

50

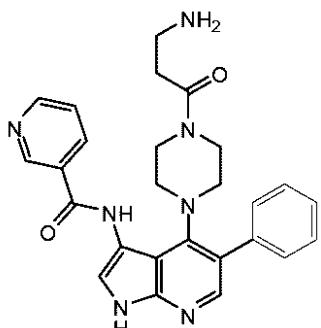
チニアミド) - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチルカルバメート(0.013 g、収率15%)とN-(5-フェニル-4-(ピペラジン-1-イル)-1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチニアミド(0.020 g、収率31%)の混合物を得た。

## 【0392】

t e r t - ブチル2-(4-(3-(ニコチニアミド)-5-フェニル-1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチルカルバメート(0.013 g、0.023 mmol)を、室温でDCM(3 mL)中に入れた。次いで、TFA(0.5 mL)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥した。その結果生じた残渣を最小量のDCM中に溶解して、エーテル中の1 M HClの攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、N-(4-(4-(2-アミノアセチル)ピペラジン-1-イル)-5-フェニル-1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチニアミド(0.04 g、収率38%)を三塩酸塩として得た。MS APCI(+)m/z 456検出。

## 実施例65

## 【化85】



N-(4-(4-(3-アミノプロパノイル)ピペラジン-1-イル)-5-フェニル-1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチニアミド

## 【0393】

N-(5-フェニル-4-(ピペラジン-1-イル)-1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチニアミド(0.050 g、0.125 mmol、実施例64参照)、3-(t e r t - ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(0.0475 g、0.251 mmol)、HOBT-H<sub>2</sub>O(0.0269 g、0.176 mmol)およびEDCI(0.0313 g、0.163 mmol)を、室温でDCM(5 mL)中に入れた。DIEA(d 0.742; 0.109 mL、0.627 mmol)を次に添加し、反応物を5時間攪拌した。次いで、反応物をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中に注ぎ入れ、DCM中に抽出した。有機分画を乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(500:20のDCM:MeOH)により精製して、t e r t - ブチル3-(4-(3-(ニコチニアミド)-5-フェニル-1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバメートを得た(0.065 g、収率90.9%)。

## 【0394】

t e r t - ブチル3-(4-(3-(ニコチニアミド)-5-フェニル-1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルカルバメート(0.020 g、0.035 mmol)を、室温でDCM(3 mL)中に入れた。次に、TFA(0.5 mL)を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮、乾燥し、最小量のDCM中に溶解して、エーテル中の1 M HClの攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥して、生成物N-(4-(4-(3-アミノプロパノイル)ピペラジン-1-イル)-5-フェニル-1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ニコチニアミド(0.008 g、収率39%)を三塩酸塩として得た。MS APCI(+)m/z 470検出。

10

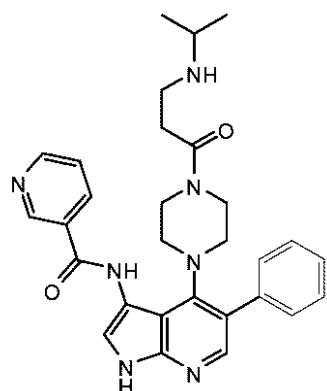
20

30

40

50

実施例 6 6  
【化 8 6】



10

N - ( 4 - ( 4 - ( 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド

## 【0395】

N - ( 4 - ( 4 - ( 3 - アミノプロパノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド ( 0 . 0 1 5 g , 0 . 0 2 6 mmol , 実施例 6 5 参照 ) およびアセトン ( 0 . 0 1 5 0 g , 0 . 2 5 9 mmol ) を、 1 : 1 の DCE : DMF ( 2 mL ) 中に入れた。次いで、 DI E A ( d 0 . 7 4 2 ; 0 . 0 2 2 6 mL , 0 . 1 3 0 mmol ) を添加し、その後、 NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 0 . 0 1 1 0 g , 0 . 0 5 1 8 mmol ) を添加した。次に、反応物を 30 分間攪拌し、 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中に注ぎ入れ、 DCM 中に抽出した。有機分画を合わせ、乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を逆相 HPLC により精製して、生成物を得た。次に、生成物を最小量の DCM および MeOH 中に溶解し、エーテル中の 1 M HCl の攪拌溶液に添加した。その結果生じた固体を収集して、 N - ( 4 - ( 4 - ( 3 - ( イソプロピルアミノ ) プロパノイル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - フェニル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド ( 0 . 0 0 1 g , 収率 6 . 2 % ) を三塩酸塩として得た。MS APCI ( + ) m/z 512 検出。

20

## 【0396】

30

表 3 に示した実施例 6 7 ~ 7 4 も、上記の方法に従って製造され得る。

## 【表 3 - 1】

表 3

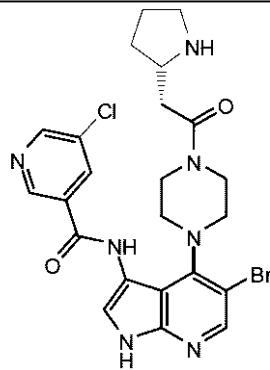
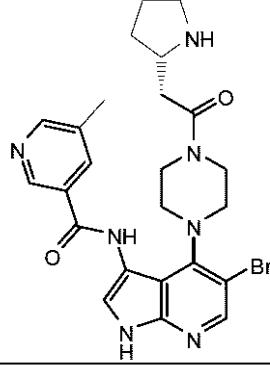
実施例番号	構造	名称	NMR / LCMS
67		N - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 4 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) アセチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ) ニコチンアミド塩酸塩	LCMS (APCI+) m/z 486 (M+H) <sup>+</sup>

40

【表3-2】

68		N-(5-bromo-4-(4-(2-(methylamino)acetyl)pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-N-(5-(2-(2-methylpropyl)pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)acetamide LCMS (APCI+) $m/z$ 472 (M+H) <sup>+</sup>	10
69		(S)-N-(5-bromo-4-(4-(2-(2-methylpropyl)pyrrolidin-1-yl)acetyl)pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-N-(5-(2-(2-methylpropyl)pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)acetamide LCMS (APCI+) $m/z$ 512 (M+H) <sup>+</sup>	10
70		(R)-N-(4-(4-(2-amino-3-(4-chlorophenyl)butyl)pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-N-(5-(2-(2-methylpropyl)pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)acetamide LCMS (APCI+) $m/z$ 535 (M+H) <sup>+</sup>	20
71		(S)-N-(5-bromo-4-(4-(2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-yl)acetyl)pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-N-(5-(2-(2-methylpropyl)pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)acetamide LCMS (APCI+) $m/z$ 565 (M+H) <sup>+</sup>	30
72		(S)-N-(5-bromo-4-(4-(2-(2-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-1-yl)acetyl)pyridin-2-yl)pyridin-3-yl)-N-(5-(2-(2-methylpropyl)pyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)acetamide LCMS (APCI+) $m/z$ 501 (M+H) <sup>+</sup>	40

【表3-3】

73		(S)-N-(5-bromo-4-((2-(2-(4-chlorophenyl)acetyl)pyridin-2-yl)acetyl)pyridin-3-yl)-2-(2-methylpropyl)propanamide LCMS (APCI+) $m/z$ 546 (M+H) <sup>+</sup>	10
74		(S)-N-(5-bromo-4-((2-(2-(2-methylpyridin-4-yl)acetyl)pyridin-2-yl)acetyl)pyridin-3-yl)-2-(2-methylpropyl)propanamide LCMS (APCI+) $m/z$ 526 (M+H) <sup>+</sup>	20

## 【0397】

列挙した実施形態と結びつけて本発明を説明してきたが、それらはその実施形態に本発明を限定するものではないことを意図する、と理解される。これに対して、本発明は、全ての代替物、修正および等価物を網羅するよう意図され、これらは、特許請求の範囲により定義される本発明の範囲内に含まれ得る。したがって、前記の説明は、本発明の原理の例証に過ぎないとみなされる。

## 【0398】

「～を含む」、「～からなる」、「～を包含する」、「～を含めて」および「～を包含する（三人称単数）」という語は、本明細書中で、ならびに以下の特許請求の範囲で用いられる場合、記述される特徴、整数、構成成分またはステップの存在を特定するよう意図されるが、しかしそれらは、1つまたは複数のその他の特徴、整数、構成成分、ステップまたはその群の存在または付加を排除しない。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/06
	A 6 1 P 25/00

(72)発明者 グナワーダナ， インドラニ ダブリュー。  
 アメリカ合衆国 コロラド 80301， ボルダー， ウォールナット ストリート 320  
 0， アレイ バイオファーマ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 レ フーロー， イワン  
 アメリカ合衆国 コロラド 80301， ボルダー， ウォールナット ストリート 320  
 0， アレイ バイオファーマ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 モーア， ピーター ジェイ。  
 アメリカ合衆国 コロラド 80301， ボルダー， ウォールナット ストリート 320  
 0， アレイ バイオファーマ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ウォーレース， エリー エム。  
 アメリカ合衆国 コロラド 80301， ボルダー， ウォールナット ストリート 320  
 0， アレイ バイオファーマ インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ワン， ピン  
 アメリカ合衆国 コロラド 80301， ボルダー， ウォールナット ストリート 320  
 0， アレイ バイオファーマ インコーポレイテッド 気付

審査官 井上 典之

(56)参考文献 特表2007-512364 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D  
 A 61 K  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )