

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7134973号  
(P7134973)

(45)発行日 令和4年9月12日(2022.9.12)

(24)登録日 令和4年9月2日(2022.9.2)

(51)国際特許分類

F I

|                          |                 |         |
|--------------------------|-----------------|---------|
| C 0 7 D 471/04 (2006.01) | C 0 7 D 471/04  | 1 0 4 Z |
| A 6 1 K 31/4709(2006.01) | A 6 1 K 31/4709 |         |
| A 6 1 K 31/506(2006.01)  | A 6 1 K 31/506  |         |
| A 6 1 K 31/5377(2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |         |
| A 6 1 P 3/06 (2006.01)   | A 6 1 P 3/06    |         |

請求項の数 15 (全202頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-534721(P2019-534721)  
 (86)(22)出願日 平成29年12月20日(2017.12.20)  
 (65)公表番号 特表2020-502252(P2020-502252  
 A)  
 (43)公表日 令和2年1月23日(2020.1.23)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2017/067527  
 (87)国際公開番号 WO2018/119039  
 (87)国際公開日 平成30年6月28日(2018.6.28)  
 審査請求日 令和2年12月9日(2020.12.9)  
 (31)優先権主張番号 16460096.7  
 (32)優先日 平成28年12月23日(2016.12.23)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 515097373  
 フェリシテックス・セラピューティクス  
 , インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州,  
 ニュートン, リッジ・ロード45  
 (73)特許権者 512121901  
 セルピタ エス・エー.  
 ポーランド国 348 クラコウ 30,  
 ユーエル・ポブルジンスキエゴ 14  
 (74)代理人 100101890  
 弁理士 押野 宏  
 (74)代理人 100098268  
 弁理士 永田 豊  
 (72)発明者 ドレアス・アグニエシュカ  
 ポーランド国、30-392 クラコフ  
 最終頁に続く

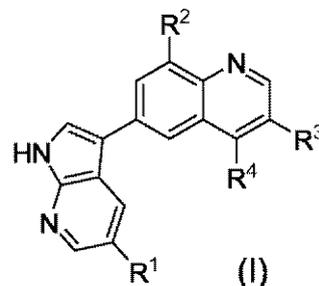
(54)【発明の名称】 D Y R K 1 Aおよび/またはD Y R K 1 Bキナーゼの阻害剤としてのキノリンの誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



またはその塩、立体異性体、もしくは互変異性体において、  
 式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、

(i) H、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基R<sup>7</sup>で置換されたもの；

(ii) C(=O)R<sup>5</sup>、C(=O)OR<sup>6</sup>、C(=O)SR<sup>6</sup>、C(=O)N(R<sup>6a</sup>)

) ( $R^{6b}$ )、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nR^6$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；

(iii) 3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環、および6～14員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記Nおよび/またはS原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^8$ で置換されたもの；

10

からなる群から独立して選択され、

$R^2$ は、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル、 $C_1\sim C_6$ -アルコキシ、および $C_1\sim C_6$ -ハロアルコキシからなる群から選択され、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、H、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル、 $C_1\sim C_6$ -アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^9$ で置換されたもの；ならびに、

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記Nおよび/またはS原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたもの、

20

からなる群から独立して選択され、

$R^7$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル、 $C_2\sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_n(R^6)$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；ならびに、

30

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環、および6～14員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択された1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記Nおよび/またはS原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^8$ で置換されたもの、

40

からなる群から選択され、

$R^8$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル、 $C_2\sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1\sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ および $S(=O)_nR^6$ 、からなる群から選択され、

$R^9$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1\sim C_6$ -アルキル、 $C_1\sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2\sim C_6$ -アルケニル、 $C_2\sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ -アルキニル、 $C_2\sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1\sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$ および $S(=O)_nR^{11}$ 、ならびに、

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前

50

記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記Nおよび/またはS原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたもの、

からなる群から選択され、

$R^{10}$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$ および $S(=O)_nR^{11}$ 、から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_6$ -アルキニルからなる群から独立して選択され、

nは、0、1、または2であり、

$R^4$ が、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ であるとき、 $R^{6a}$ は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^9$ で置換されたものからなる群から独立して選択され、 $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^9$ で置換されたものからなる群から独立して選択される、

化合物、またはその塩、立体異性体、もしくは、互変異性体。

#### 【請求項2】

請求項1に記載の化合物において、

$R^1$ は、

(i) H、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニルであって、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^7$ で置換されたもの；

(ii)  $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nR^6$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；

からなる群から選択され、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^7$ で置換されたものであり、

すべての他の置換基は、請求項1で定めたような意味を有する、化合物。

#### 【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物において、

$R^2$ は、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、ビニル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、および $C_1 \sim C_2$ -ハロアルコキシからなる群から選択され、

すべての他の置換基は、請求項1で定めたような意味を有する、化合物。

#### 【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物において、

$R^3$ は、

(i) H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニルであって、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^7$  で置換されたもの；

( i i )  $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nR^6$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；

からなる群から選択され、

すべての他の置換基は、請求項1で定めたような意味を有する、化合物。

#### 【請求項5】

請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物において、

$R^4$ は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる  $R^7$  で置換されたもの；および、

5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記Nおよび/またはS原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの；

からなる群から選択され、

すべての他の置換基は、請求項1で定めたような意味を有する、化合物。

#### 【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物において、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ および  $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの；および、

5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記Nおよび/またはS原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの；

からなる群から、互いから独立して選択されている、化合物。

#### 【請求項7】

請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物において、

$R^7$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_1 \sim C_5$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルキニル、 $OR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ ；ならびに、

5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環、および8～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記Nおよび/またはS原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの、

からなる群から選択されている、化合物。

#### 【請求項8】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物において、

$R^8$ は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボ

10

20

30

40

50

ニル、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル、および $N(R^{6a})(R^{6b})$ からなる群から選択されている、化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物において、

$R^9$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、および 5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環からなる群から選択され、

前記複素環は、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記Nおよび/またはS原子は、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子は、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかまたは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されている、化合物。

10

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物において、

$R^{10}$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル、および $N(R^{11a})(R^{11b})$ からなる群から選択されている、化合物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物において、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、H、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_3$ -アルキニルからなる群から独立して選択されている、化合物。

20

【請求項 12】

4-クロロ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン; 6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン; (3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン; 1-N-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)シクロヘキサ-1,4-ジアミン; (3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピロリジン-3-アミン; 4-(ピリジン-3-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン; 4-(ピリジン-4-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン; 4-フェニル-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン; {5-エテニル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル}(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)メタノール; N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-アミン; 8-クロロ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリンヒドロクロリド; 8-メチル-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリンヒドロクロリド; 8-フルオロ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン; 6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-(トリフルオロメトキシ)キノリン; 8-メトキシ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン; N-(フラン-3-イルメチル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-3-アミン; 8-メチル-4-フェニル-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン; 8-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン; 8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン; 3-(4-クロロキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(プロブ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド; メチル({3-[4-(ペント-4-エン-1-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}メチル)(プロブ-2-エン-1-イル)アミン; N-メチル-3-[4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド; N-メチル-3-[4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]-1H-

30

40

50



; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 3 - アミノ - 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] キノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } キノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - ( 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - [ 3 - アセタミド - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - メチル - 3 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - ( 3 - アミノキノリン - 6 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ] - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 3 - カルボニトリル ; N - メチル - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - ニトロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - アミン ; 1 - { 4 - [ ( 3 - アミノ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - イル } エタン - 1 - オン ; N - ( 3 - アミノプロピル ) - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド、および 3 - ( 3 - アセタミドキノリン - 6 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドからなる群から選択されている、化合物、またはその塩、立体異性体、もしくは、互変異性体。

10

20

30

#### 【請求項 1 3】

医薬組成物において、

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の、薬剂的に有効量の化合物と、  
オプションとして、薬剂的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤と、  
を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 1 4】

医薬品に使用するための、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 1 5】

神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、および代謝疾患からなる群から選択される疾患の治療に使用される、請求項 1 3 または 1 4 に記載の医薬組成物。

40

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【開示の内容】

#### 【0 0 0 1】

#### 〔発明の分野〕

本発明は、置換 7 - アザインドール - キノリン化合物、およびそれらの塩、立体異性体、互変異性体、または N - オキシドに関する。本発明は、置換 7 - アザインドール - キノリン化合物、またはそれらの塩、立体異性体、互変異性体、もしくは N - オキシドを、前記化合物を含む薬剤および医薬組成物として使用することにさらに関する。

50

## 【0002】

## 〔発明の背景〕

プロテインキナーゼは、リン酸基をATPから基質タンパク質に運ぶことができる酵素群である。リン酸化は、タンパク質間の相互作用、活性、標的タンパク質の局在化もしくは分解を変化させ得る。プロテインキナーゼは、事実上すべての生化学的経路に関与するので、主要調節因子とみなされており、突然変異するか、または誤って調節された (misregulated) 場合に、さまざまな疾患に関わる。

## 【0003】

二重特異性チロシンリン酸化調節キナーゼ (DYRK) は、DYRK1AおよびDYRK1Bを含むいくつかのアイソフォームを含むプロテインキナーゼのサブファミリーである。DYRK1AおよびDYRK1Bは、多くの細胞骨格タンパク質、シナプスタンパク質、および核タンパク質と相互作用することが知られており、細胞増殖およびアポトーシス誘導において重要な役割を果たすと考えられている (Yoshida et al., Biochem Pharmacol., 76(11):1389-94, 2008)。DYRK1AおよびDYRK1Bは、アミノ酸レベルで85%の同一性を共有するが、発現特性および機能特性は異なる (Aranda et al., FASEB 25, 449-462; 2011)。DYRK1Aは普遍的に発現されるが、DYRK1Bは、精巣および骨格筋などの限られた数の組織および器官で見られた (Leder et al., Biochem Biophys Res Commun 254, 474-9, 1999; Lee et al., Cancer Res 60, 3631-7, 2000)。DYRK1Aは、細胞増殖および神経分化で役割を果たす。DYRK1Aを過剰発現するトランスジェニックマウスは、学習および記憶障害を示す。ダウン症候群患者では、DYRK1Aをコード化する遺伝子が、3コピー存在する。DYRK1Aのトリソミーで駆動される過剰発現が、早期発症型アルツハイマー病と関連していることが、観察されている。遺伝子レベルでは、DYRK1Aの過剰発現は、200超の遺伝子の調節解除 (deregulation)、ならびにアルツハイマー病の病理発生において重要なタンパク質であるAPP、Tau、プレセニリン、およびセブチン-4を含む、多くのタンパク質のリン酸化の原因である (Ferrer et al., Neurobiol Dis 20, 392-400, 2005; EP 2744797)。

## 【0004】

さらに、DYRK1Aは、そのヘルパーT細胞の分化の阻害により炎症性ならびに自己免疫疾患に関わっている。多くの自己免疫疾患および他の炎症性疾患は、いったん必要とされなくなったら炎症プロセスを止める原因となる、制御性T細胞 (Treg細胞) により生じると考えられている。DYRK1A活性が増加するとTreg細胞の分化が阻害され、それによって炎症反応を止めることができないことが示唆されている (Khor et al., Elife, 22;4, 2015)。この背景に対して、ダウン症候群患者が、低機能性 (hypofunctional) Treg細胞を有し、それによって自己免疫疾患のリスクが増大しがちである (Pellegrini et al., Clin Exp Immunol., 169(3):238-43, 2012) ことも、注目に値する。

## 【0005】

癌に関しては、DYRK1Aは、アポトーシス促進性刺激に対する癌細胞の抵抗に関わっており、増殖の増加、移動、ならびに細胞死の減少をもたらすいくつかの経路を駆動する。その結果 (By consequence)、このような癌は、典型的には、非常に攻撃的な生物学的特徴を示す (Ionescu et al., Mini Rev Med Chem, 12(13):1315-29, 2012)。

## 【0006】

DYRK1Aとは対照的に、DYRK1Bをコードする遺伝子は、19番染色体に位置し (Leder et al., Biochem Biophys Res Commun 254, 474-9, 1999)、膵臓および卵巣癌細胞を含む癌細胞でしばしば増幅される (Friedman, J Cell Biochem 102: 274-279,

10

20

30

40

50

2007; Deng and Friedman, *Genes Cancer*, 5(9-10): 337-347, 2014)。

【0007】

DYRK1Bは、癌細胞の生存を支えることが立証されている(Deng et al., *Cancer Res*, 66(8):4149-58, 2006; Mercer et al., *Cancer Res*, 66(10):5143-50, 2006)。DYRK1Bは、膵管腺癌の組織サンプルの約89%および卵巣癌の75%で、また、グリオーマ、白血病、肺癌、乳癌、結腸癌、皮膚癌、および他の癌で、過剰発現される。DYRK1Bのレベルは、いくつかの癌細胞集団で10倍増大されるが、特に、化学療法剤、標的薬物、および放射線などの抗癌療法に比較的反応しにくいことが知られている、10  
 静止性の癌細胞では、必ずしもそうではない(Borst, *Open Biol* 2:120066, 2012; Komarova and Wodarz, *PLoS One* 2:e990, 2007)。細胞周期のリエントリー時、静止性の癌細胞は、腫瘍再増殖または再発を引き起こし得る(Ewton et al., *Mol Cancer Ther*, 10(11):2104-14, 2011)。発症機序について、DYRK1Bは、抗酸化遺伝子の発現を増大させ、その結果、活性酸素種の減少が生じ、そのため、静止性の細胞の生存能力が増大することが示された(Deng and Friedman, *Genes Cancer*, 5(9-10): 337-347, 2014)。さらに、DYRK1Bは、脂質生成およびグルコース恒常性において役割を果たし、その機能をメタボリックシンドロームなどの代謝疾患と関連付けることが示されている、20  
 (Keramati, *N Engl J Med*, 370(20): 1909-1919, 2014)。

【0008】

したがって、DYRKファミリーのキナーゼは、神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、および代謝疾患の治療の重要な標的と考えられる。前記疾患の治療に対する実行可能なアプローチは、天然または合成キナーゼ阻害剤の使用であり、そのうちのいくつかは、DYRK1AおよびDYRK1Bについて報告されている。

【0009】

天然化合物に関して、植物由来のポリフェノール没食子酸エピガロカテキン(EGCG)、 $\alpha$ -カルボリンアルカロイドハルミンおよびその類似体、海洋アルカロイドロイセタミン(leucettamine)Bおよびその類似体、ならびに海洋アルカロイドメリジアニンの類似体が、DYRK1A阻害剤として識別されている。ハルミンは、DYRK1Bも阻害することが分かっている。しかしながら、EGCGおよびハルミン、ならびに他の既知のDYRK1阻害剤は、選択性および/または活性が欠如しており、よって、選択的阻害剤としての価値が実質的に制限される。合成化合物に関して、ピリドピリミジン、ピラゾリジンジオン、およびベンゾチアゾールまたはチアゾール誘導体は、DYRK1Aを阻害することが立証されている。さらに、プルバラノールA(purvalanol A)、2-ジメチルアミノ-4,5,6,7-テトラプロモ-1H-ベンズイミダゾール(DMAT)および4,5,6,7-テトラプロモ-1H-ベンゾトリアゾール(TBB)などの他のプロテインキナーゼを阻害するようにもともと設計された、いくつかの小分子は、DYRK1A活性の阻害においていくらか有効なものとして記載された。しかしながら、前記阻害剤の限られた選択性および/または活性は、著しいマイナス面のままである(Becker and Sippl, *FEBS J*, 278(2):246-56, 2011)。さらに、WO2012/098068は、DYRK1AおよびDYRK1Bの阻害剤としてのピラゾロピリミジン、ならびに、癌、ダウン症候群および早期発症型アルツハイマー病を含む増殖性疾患の治療に関する。しかしながら、7-アザインドール-キノリン構造は記載されていない。

【0010】

WO2003/082868は、3,5-置換7-アザインドール誘導体、およびc-Jun N末端キナーゼの阻害のためのそれらの使用に関する。WO2005/0852

10

20

30

40

50

44は、3,5-置換アザインドール誘導体、およびc-Jun N末端キナーゼの阻害におけるそれらの使用に関する。

【0011】

前記を鑑みて、DYRK1Aおよび/またはDYRK1Bの異常な(abberant)発現および/または活性、より具体的には、DYRK1Aおよび/またはDYRK1Bの発現および/または活性の増加、に関連する疾患を治療することができるように、強力かつ/または選択的にDYRK1Aおよび/またはDYRK1Bキナーゼ活性を阻害する、さらなる化合物が必要とされている。具体的には、神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、および代謝疾患などの疾患の治療に適切な化合物が必要とされている。

【0012】

〔発明の目的および概要〕

したがって、本発明の目的は、好ましくは強力かつ/または選択的に、DYRK1Aおよび/またはDYRK1Bキナーゼ活性を阻害する化合物を提供することである。

【0013】

本発明の別の目的は、DYRK1Aおよび/またはDYRK1Bの発現および/または活性(の増大)に関連する疾患を治療することができる、化合物を提供することである。

【0014】

本発明のさらに別の目的は、脂質生成および/またはグルコース恒常性の調節異常(disregulation)を伴う神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、および代謝疾患からなる群から選択される疾患の治療に適切である、化合物を提供することである。

【0015】

特に、本発明の目的は、癌、ダウン症候群、および早期発症型アルツハイマー病の治療に適切である、化合物を提供することである。

【0016】

前述した目的は、本明細書に定めるような式(I)の化合物、およびその使用によって達成され得る。

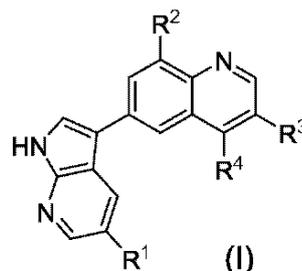
【0017】

本発明の発明者らは、特に驚くべきことに、本明細書中以下で定めるような(第1の態様を参照)式(I)の化合物が、DYRK1Aおよび/またはDYRK1Bの活性を阻害することを発見した。したがって、本明細書中以下で定めるような(第2の態様を参照)式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む医薬組成物は、DYRK1Aおよび/またはDYRK1Bの発現および/または活性(の増大)に関連する疾患、特に、神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、および代謝疾患の治療に使用され得る。

【0018】

したがって、第1の態様では、本発明は、式(I)の化合物

【化1】



またはその塩、立体異性体、互変異性体、もしくはN-オキシドに関し、  
式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、

(i) H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基R<sup>7</sup>で置換されたもの；

10

20

30

40

50

( i i )  $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nR^6$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$  ;

( i i i ) 3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環、および 6 ~ 14 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環 (carbocyclic or heterocyclic ring) であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの ;

10

からなる群から独立して選択され、

$R^2$  は、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  - アルコキシ、および  $C_1 \sim C_6$  - ハロアルコキシからなる群から選択され、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの ; ならびに、

20

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

からなる群から独立して選択され、

$R^7$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルキニル、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_n(R^6)$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$  ; ならびに、

30

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環、および 6 ~ 14 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、または S から選択された 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの、

40

からなる群から選択され、

$R^8$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルカルボニル、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$  および  $S(=O)_nR^6$ 、からなる群から選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、

50

$OR^{11}$  および  $S(=O)_nR^{11}$ ; ならびに

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$  および  $S(=O)_nR^{11}$ 、から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、は、H、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、および  $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、からなる群から独立して選択され、

n は、0、1、または2である。

#### 【0019】

一実施形態では、 $R^1$  は、

(i) H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルキニルであって、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^7$  で置換されたもの；

(ii)  $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nR^6$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；

からなる群から選択され、

好ましくは、 $R^1$  は、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_3$  - アルキニル、および  $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$  であって、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^7$  で置換されたもの；

からなる群から選択され、

さらに好ましくは、 $R^1$  は、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、および  $C_2 \sim C_3$  - アルキニルであって、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^7$  で置換されたもの；

からなる群から選択され、

すべての他の置換基は、前記で定めたような意味を有する。

#### 【0020】

特定の実施形態では、 $R^1$  は、 $R^1$  が塩化物または別のハロゲンでないという条件で (with the proviso)、前記に定めたとおりである。特定の実施形態では、 $R^1$  は、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  がHである場合、塩化物または別のハロゲンではない。特定の実施形態では、 $R^1$  は、H、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_3$  - アルキニル、および  $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$  であって、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^7$  で置換されたもの、

からなる群から選択される。

#### 【0021】

別の実施形態では、 $R^2$  は、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_2$  - アルキル、ビニ

10

20

30

40

50

ル、 $C_1 \sim C_2$  - アルコキシ、および  $C_1 \sim C_2$  - ハロアルコキシからなる群から選択され、

すべての他の置換基は、前記で定めたような意味を有する。

【0022】

別の実施形態では、 $R^3$  は、

(i) H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルキニルであって、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^7$  で置換されたもの；

(ii)  $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nR^6$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；

からなる群から選択され、

好ましくは、 $R^3$  は、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、からなる群から選択され、

すべての他の置換基は、前記で定めたような意味を有する。

【0023】

別の実施形態では、 $R^4$  は、H、ハロゲン、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる  $R^7$  で置換されたもの；および、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの；

からなる群から選択され、

すべての他の置換基は、前記で定めたような意味を有する。

【0024】

別の実施形態では、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_5$  - アルキル、 $C_2 \sim C_5$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_5$  - アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの；および、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの；

からなる群から、互いから独立して選択される。

【0025】

別の実施形態では、 $R^7$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_5$  - アルキル、 $C_1 \sim C_5$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_5$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_5$  - ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_5$  - アルキニル、 $C_2 \sim C_5$  - ハロアルキニル、 $OR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ ；ならびに、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および 8 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じか

10

20

30

40

50

または異なるヘテロ原子を含み、前記N - および / またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基R<sup>8</sup>で置換されたもの、

からなる群から選択される。

【0026】

別の実施形態では、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキニル、およびN(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、からなる群から選択される。

【0027】

別の実施形態では、R<sup>9</sup>は、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキニル、N(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>)、および5 ~ 6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および / またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基R<sup>10</sup>で置換されたもの、からなる群から選択される。

【0028】

別の実施形態では、R<sup>10</sup>は、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキニル、およびN(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>)、からなる群から選択される。

【0029】

別の実施形態では、R<sup>11</sup>、R<sup>11a</sup>およびR<sup>11b</sup>は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルケニル、およびC<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキニル、からなる群から独立して選択される。

【0030】

別の実施形態では、前記化合物は、4 - クロロ - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン; 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン; (3S) - 1 - (6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン; 1 - N - (6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - イル)シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン; (3S) - 1 - (6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - イル)ピロリジン - 3 - アミン; 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン; 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン; 4 - フェニル - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン; {5 - エテニル - 1 - アザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2 - イル}(6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - イル)メタノール; N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - アミン; 8 - クロロ - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリンヒドロクロリド; 8 - メチル - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリンヒドロクロリド; 8 - フルオロ - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン; 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル} - 8 - (トリフルオロメトキシ)キノリン; 8 - メトキシ - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン; N - (フラン - 3 - イルメチル) - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 3 - アミン; 8 - メチル - 4 - フェニル - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン; 8 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン; 8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン; 3 - (4 - クロロキノリン - 6 - イル) - N - メチル - N - (プロプ - 2 -

10

20

30

40

50

エン - 1 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; メチル  
 ( { 3 - [ 4 - ( ペント - 4 - エン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン ; N -  
 メチル - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - メチル - 3 - [ 4 - ( モルホリン - 4 -  
 イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミ  
 ド ; 3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - メチル - 3 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロ  
 ロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イ  
 ル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] 10  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル  
 - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カ  
 ルボキサミド ; 3 - ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2  
 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 -  
 ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジ  
 ン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H  
 - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - ベンジル - 3 - ( 8 - フル  
 オロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド  
 ; N - ベンジル - 3 - ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロ 20  
 ロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - ( 3 - アミノプロピル ) - 3 - ( 8  
 - クロロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキ  
 サミドヒドロクロリド ; N - ベンジル - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル )  
 ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;  
 N - ( 3 - アミノプロピル ) - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリ  
 ン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロ  
 リド ; 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メ  
 チル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5  
 - カルボキサミド ; 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イ  
 ル ] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - [ 30  
 8 - フルオロ - 4 - ( 2 - フェニルエチル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミ  
 ノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピ  
 ロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; N - メチル - 3 - [ 8  
 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3  
 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン -  
 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 -  
 b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; N - メチル - 3 - [ 8 - フルオロ -  
 4 - ( 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 -  
 b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - [ 8 - メトキシ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) 40  
 キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N  
 - { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピ  
 ロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } アセトアミド ; 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピ  
 リジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミ  
 ノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 -  
 イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリ  
 ド ; 3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン  
 - 6 - イル } - N - ( ピリミジン - 5 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリ  
 ジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; ベンジル ( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピ

リジン - 3 - イル) キノリン - 6 - イル] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル} メチル) アミン; ( 3 R ) - 1 - ( 6 - { 5 - [ ( ベンジルアミノ ) メチル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - 8 - フルオロキノリン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - アミン; ( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - { 3 - アミノ - 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] キノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } キノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - ( 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド; 3 - [ 3 - アセタミド - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド; N - メチル - 3 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 3 - [ ( オキサ - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド; 3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - [ ( オキサ - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - ( 3 - アミノキノリン - 6 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド; 3 - { 3 - [ ( オキサ - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド; 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ] - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 3 - カルボニトリル; N - メチル - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - ニトロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - アミン; 1 - { 4 - [ ( 3 - アミノ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - イル } エタン - 1 - オン; N - ( 3 - - アミノプロピル ) - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド、および 3 - ( 3 - アセタミドキノリン - 6 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドからなる群から選択される。

10

20

30

【 0 0 3 1 】

第 2 の態様では、本発明は、薬剂的に有効量の前記に定めたような式 ( I ) による化合物と、オプションとして、薬剂的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤と、を含む医薬組成物に関する。言い換えれば、本発明は、前記に定めたような式 ( I ) による化合物、または、医薬品に使用するための、薬剂的に有効量の前記に定めたような式 ( I ) による化合物を含む、医薬組成物に関する。

40

【 0 0 3 2 】

第 3 の態様では、本発明は、神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、および代謝疾患の治療に使用される、前記に定めたような式 ( I ) による化合物、または、薬剂的に有効量の前記に定めたような式 ( I ) による化合物を含む医薬組成物、に関する。

【 0 0 3 3 】

第 4 の態様では、本発明は、D Y R K 1 A および / または D Y R K 1 B キナーゼを調節または調整し、好ましくは阻害する方法に関し、前記キナーゼは、前記に定めたような式

50

(I)による少なくとも1つの化合物に曝露され、前記方法は、好ましくは、ヒトまたは動物の身体の外側で実行される。

【0034】

第5の態様では、本発明は、DYRK1Aおよび/またはDYRK1B調節剤好ましくは阻害剤として、前記に定めたような式(I)による化合物を使用することに関する。

【0035】

[詳細な説明]

以下では、前述した式(I)中の置換基の好適な実施形態をさらに詳細に説明する。

【0036】

以下の実施形態は、第1の態様で前記に定めたような $R^1$ に関する。実施形態1(A)では、 $R^1$ は、

(i) H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルケニル、またはC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^7$ で置換されたもの；または、

(ii) C(=O)R<sup>5</sup>、C(=O)OR<sup>6</sup>、C(=O)SR<sup>6</sup>、C(=O)N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、OR<sup>6</sup>、S(=O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>、S(=O)<sub>n</sub>N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、S(=O)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、N(R<sup>6</sup>)C(=O)R<sup>5</sup>、N(R<sup>6</sup>)C(=O)OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)C(=O)N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、N(R<sup>6</sup>)S(=O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)S(=O)<sub>n</sub>N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、もしくはN(R<sup>6</sup>)S(=O)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>である。

【0037】

好適な実施形態1(B)では、 $R^1$ は、(i) H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>-アルケニル、もしくはC<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>-アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^7$ で置換されたもの；または(ii) C(=O)N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)である。

【0038】

さらに好適な実施形態1(C)では、 $R^1$ は、(i) H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>-アルケニル、またはC<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>-アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^7$ で置換されたもの、である。

【0039】

特定の実施形態では、 $R^1$ は、 $R^1$ が塩化物または別のハロゲンであるという条件で、前記に定めたとおりである。特定の実施形態では、 $R^1$ は、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>がHである場合、塩化物または別のハロゲンである。特定の実施形態では、 $R^1$ は、H、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>-アルキニル、およびC(=O)N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)であって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^7$ で置換されたもの、からなる群から選択される。

【0040】

以下の置換基の意味は、実施形態1(A)、1(B)、および1(C)に関連して関連性があり、

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^9$ で置換されたもの；および、

3~9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されて

10

20

30

40

50

おらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの；

からなる群から独立して選択され、

$R^7$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_n(R^6)$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；ならびに、

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および6～14員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの；

からなる群から選択され、

$R^8$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$  および  $S(=O)_nR^6$ 、からなる群から選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$  および  $S(=O)_nR^{11}$ ；ならびに、

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの；

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$  および  $S(=O)_nR^{11}$ 、から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および  $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、からなる群から独立して選択され、

nは、0、1、または2である。

#### 【0041】

好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態1(A)、1(B)および1(C)に関連して関連性があり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの；ならびに、

5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されて

10

20

30

40

50

おらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの：

からなる群から、互いから独立して選択され、

$R^7$  は、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_5$  - アルキル、 $C_1 \sim C_5$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_5$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_5$  - ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_5$  - アルキニル、 $C_2 \sim C_5$  - ハロアルキニル、 $OR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ ；ならびに

5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および8～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、 $O$ 、 $N$ 、または $S$ から選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 $N$  - および/または $S$  - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの；

からなる群から選択され、

$R^8$  は、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、 $C_1 \sim C_3$  - アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$  - アルキニル、および $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、からなる群から選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$  - アルキル、 $C_2 \sim C_4$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  - アルキニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、および5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、 $O$ 、 $N$ 、または $S$ から選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 $N$  - および/または $S$  - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、 $C_1 \sim C_3$  - アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$  - アルキニル、および $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、からなる群から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、および $C_2 \sim C_3$  - アルキニル、からなる群から独立して選択される。

#### 【0042】

さらに好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態1(A)、1(B)、および1(C)に関連して関連性があり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_5$  - アルキル、 $C_2 \sim C_5$  - アルケニル、および $C_2 \sim C_5$  - アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる $R^9$ で置換されたもの、からなる群から、互いから独立して選択され、

$R^7$  は、 $N(R^{6a})(R^{6b})$  であり、

$R^9$  は、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、または5～6員の完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子 $O$ 、 $N$ 、 $S$ を含むもの、からなる群から選択され、

$R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、および $C_2 \sim C_3$  - アルキニルからなる群から独立して選択される。

#### 【0043】

さらなる実施形態1(D)では、 $R^1$ は $H$ である。

#### 【0044】

さらなる実施形態1(E)では、 $R^1$ は $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ である。

#### 【0045】

さらなる実施形態1(F)では、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルであり、前記アルキル部分中の各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる $R^7$ で置換されたものである。この置換基 $R^1$ の式は、式S9に対応する。

## 【 0 0 4 6 】

以下の置換基の意味は、実施形態 1 ( E ) または 1 ( F ) に関連して関連性があり、  
 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの；ならびに、

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

10

からなる群から独立して選択され、

$R^7$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_n(R^6)$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；ならびに、

20

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および 6 ~ 14 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの、

からなる群から選択され、

$R^8$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$  および  $S(=O)_nR^6$ 、からなる群から選択され、

30

$R^9$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$  および  $S(=O)_nR^{11}$ 、ならびに、

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

40

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$  および  $S(=O)_nR^{11}$ 、から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および  $C_2 \sim C_6$ -アルキニルからなる群から独立して選択され、

n は、0、1、または 2 である。

## 【 0 0 4 7 】

50

好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態 1 ( E ) および 1 ( F ) に関連して関連性があり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの、ならびに、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

からなる群から、互いから独立して選択され、

$R^7$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_1 \sim C_5$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルキニル、 $OR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ ; ならびに、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および 8 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの、

からなる群から選択され、

$R^8$  は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル、および  $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、からなる群から選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、および 5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル、および  $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、からなる群から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、H、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、および  $C_2 \sim C_3$ -アルキニルからなる群から独立して選択される。

#### 【0048】

さらに好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態 1 ( E ) または 1 ( F ) に関連して関連性があり、

$R^{6a}$ 、 $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および  $C_2 \sim C_6$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの、からなる群から独立して選択され、

$R^7$  は、 $N(R^{6a})(R^{6b})$  であり、

$R^9$  は、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、および 5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子 O、N、または S を含むもの、からなる群から選択され、

10

20

30

40

50

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_6$ -アルキニルからなる群から独立して選択される。

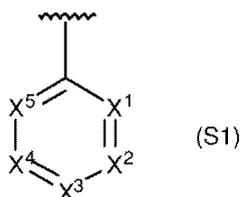
【0049】

好適な実施形態1(E1)では、 $R^1$ は $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ であり、 $R^{6a}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_5$ -アルキルであり、 $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、または $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであり、前述した部分中の各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または $N(R^{11a})(R^{11b})$ および以下に記載するような式S1から選択される置換基で置換されたものであり、

$R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、H、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_3$ -アルキニルからなる群から独立して選択され、

式S1の $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ は、CHおよびNからなる群から、互いから独立して選択される。

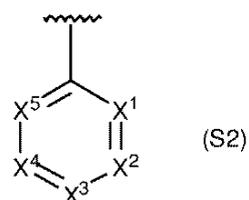
【化2】



【0050】

好適な実施形態1(F1)では、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、前記アルキル部分中の各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または $R^7$ で置換されたものであり、 $R^7$ は、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ であり、 $R^{6a}$ は、H、または $C_1 \sim C_5$ -アルキルであり、 $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、または $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであり、前述した部分中の各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または以下に示すような式S2の置換基で置換されたものであり、式S2の $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ は、CHおよびNからなる群から、互いから独立して選択される。

【化3】



【0051】

前述した置換基S1およびS2では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ のうちの少なくとも2つがCHを表すのが好ましい。

【0052】

S1については、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ のうちの少なくとも3つがCHを表すのがさらに好ましい。

【0053】

S2については、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ がCHを表すのがさらに好ましい。

【0054】

以下の実施形態は、第1の態様で前記に定めたような $R^2$ に関する。

【0055】

実施形態2(A)では、 $R^2$ は、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、ビニル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、または $C_1 \sim C_2$ -ハロアルコキシである。

【0056】

好適な実施形態2(B)では、 $R^2$ は、H、F、Cl、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、またはOCF

10

20

30

40

50

3である。

【0057】

さらなる実施形態2(C)では、 $R^2$ はHである。

【0058】

さらなる実施形態2(D)では、 $R^2$ はハロゲン、好ましくは、ClまたはFである。

【0059】

さらなる実施形態2(E)では、 $R^2$ は $C_1 \sim C_6$ -アルキル、好ましくは、メチルである。

【0060】

さらなる実施形態2(F)では、 $R^2$ は $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、好ましくは、メトキシである。

10

【0061】

さらなる実施形態2(G)では、 $R^2$ は $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシ、好ましくは、トリフルオロメトキシである。

【0062】

以下の実施形態は、第1の態様で前記に定めたような $R^3$ に関する。

【0063】

実施形態3(A)では、 $R^3$ は、

(i) H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^7$ で置換されたもの、

20

(ii)  $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nR^6$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ 、である。

【0064】

好適な実施形態3(B)では、 $R^3$ は、(i) H、ハロゲン、CNもしくは $NO_2$ 、または(ii)  $N(R^{6a})(R^{6b})$ もしくは $N(R^6)C(=O)R^5$ である。

【0065】

30

以下の置換基の意味は、実施形態3(A)および3(B)に関連して関連性があり、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^9$ で置換されたもの；ならびに、

3~9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたもの、

40

からなる群から独立して選択され、

$R^7$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_n(R^6)$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；ならびに、

3~9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および6~1

50

4員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^8$ で置換されたもの、

からなる群から選択され、

$R^8$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ および $S(=O)_nR^6$ 、からなる群から選択され、

10

$R^9$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$ および $S(=O)_nR^{11}$ ；ならびに、

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたもの、

20

からなる群から選択され、

$R^{10}$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$ および $S(=O)_nR^{11}$ 、から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、からなる群から独立して選択され、

nは、0、1、または2である。

#### 【0066】

好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態3(A)および3(B)に関連して関連性があり、

30

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^9$ で置換されたもの、ならびに、

5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたもの、

40

からなる群から、互いから独立して選択され、

$R^7$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_1 \sim C_5$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルキニル、 $OR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ ；ならびに、

5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および8～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる

50

る置換基  $R^8$  で置換されたもの、

からなる群から選択され、

$R^8$  は、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、 $C_1 \sim C_3$  - アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$  - アルキニル、および  $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、からなる群から選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$  - アルキル、 $C_2 \sim C_4$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  - アルキニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、および 5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、 $C_1 \sim C_3$  - アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$  - アルキニル、および  $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、からなる群から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、H、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、および  $C_2 \sim C_3$  - アルキニルからなる群から独立して選択される。

【0067】

さらに好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態 3 (A) および 3 (B) に関連して関連性があり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$  および  $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_5$  - アルキル、 $C_2 \sim C_5$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_5$  - アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの、からなる群から、互いから独立して選択され、

$R^7$  は、 $C_1 \sim C_5$  - アルキル、 $C_2 \sim C_5$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_5$  - アルキニル、からなる群から選択され、

$R^9$  は、5 ~ 6 員の飽和または完全不飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環は、1 つ以上のヘテロ原子 O を含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素は、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたものであり、

$R^{10}$  は、ハロゲンである。

【0068】

さらなる実施形態 3 (C) では、 $R^3$  は H である。

【0069】

さらなる実施形態 3 (D) では、 $R^3$  は CN である。

【0070】

さらなる実施形態 3 (E) では、 $R^3$  は  $NO_2$  である。

【0071】

さらなる実施形態 3 (F) では、 $R^3$  は  $N(R^{6a})(R^{6b})$  である。

【0072】

さらなる実施形態 3 (G) では、 $R^3$  は  $N(R^6)C(=O)R^5$  である。

【0073】

以下の置換基の意味は、実施形態 3 (F) および 3 (G) に関連して関連性があり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの、ならびに、

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されて

10

20

30

40

50

おらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

からなる群から独立して選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルキニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、N(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>)、OR<sup>11</sup>およびS(=O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>；ならびに、

3~9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

10

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルキニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、N(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>)、OR<sup>11</sup>およびS(=O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$  は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルケニル、およびC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルキニル、からなる群から独立して選択され、

nは、0、1、または2である。

20

#### 【0074】

好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態3(F)および3(G)に関連して関連性があり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>-アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの、ならびに、

5~6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

30

からなる群から、互いから独立して選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>-アルキニル、N(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>)および5~6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

40

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>-アルキニル、およびN(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>)、からなる群から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ および $R^{11b}$ は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>-アルケニル、およびC<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>-アルキニルからなる群から独立して選択される。

#### 【0075】

さらに好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態3(F)および3(G)に関連して関連性があり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>-アルケニ

50

ル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^9$ で置換されたもの、からなる群から、互いから独立して選択され、

$R^9$ は、5～6員の飽和または完全不飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環は、1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子O、N、またはSを含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素は、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたものであり、

$R^{10}$ は、ハロゲンである。

【0076】

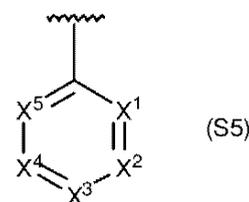
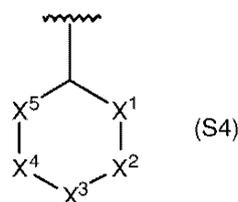
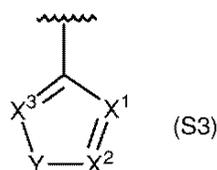
好適な実施形態3(F1)では、 $R^1$ は $N(R^{6a})(R^{6b})$ であり、 $R^{6a}$ は、Hであり、 $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであり、前述した部分中の各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または以下に示すような式S3、式S4および式S5から選択される置換基で置換されたものであり、

式S3の $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、CHおよびNからなる群から、互いから独立して選択され；Yは、 $CH_2$ 、O、NHおよびSからなる群から選択され；

式S4の $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ は、CH、O、SおよびNHからなる群から、互いから独立して選択される。

式S5の $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ は、CHおよびNからなる群から、互いから独立して選択され、各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なるハロゲンで置換されたものである。

【化4】



【0077】

前述した置換基S3、S4およびS5では、S3の $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ のうちの少なくとも2つ、またはS4もしくはS5の $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ および $X^5$ のうちの少なくとも2つが、CHを表すのが好ましい。

【0078】

好適な実施形態3(G1)では、 $R^1$ は $N(R^6)C(=O)R^5$ であり、 $R^6$ はHであり、 $R^5$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、または $C_2 \sim C_5$ -アルキニルである。

【0079】

以下の実施形態は、第1の態様で前記に定めたような $R^4$ に関する。

【0080】

実施形態4(A)では、 $R^4$ は、

(i) H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる $R^7$ で置換されたもの；

(ii)  $N(R^{6a})(R^{6b})$ ；

(iii) 5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^8$ で置換されたものである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 1 】

以下の置換基の意味は、実施形態 4 ( A ) に関連して関連性があり：

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの；ならびに、

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

10

からなる群から独立して選択され、

$R^7$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_n(R^6)$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；ならびに、

20

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および 6 ~ 14 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの、

からなる群から選択され、

$R^8$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$  および  $S(=O)_nR^6$ 、からなる群から選択され、

30

$R^9$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$  および  $S(=O)_nR^{11}$ ；ならびに、

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

40

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$  および  $S(=O)_nR^{11}$ 、から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および  $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、からなる群から独立して選択され、

n は、0、1、または 2 である。

## 【 0 0 8 2 】

50

好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態 4 (A) に関連して関連性があり：

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、および  $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの、ならびに、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

10

からなる群から、互いから独立して選択され、

$R^7$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_1 \sim C_5$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルキニル、 $OR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ ；ならびに、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および 8 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの、

20

からなる群から選択され、

$R^8$  は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル、および  $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、からなる群から選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、および 5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、からなる群から選択され、

30

$R^{10}$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル、および  $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、からなる群から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$  および  $R^{11b}$  は、H、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、および  $C_2 \sim C_3$ -アルキニルからなる群から独立して選択される。

#### 【0083】

さらに好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態 4 (A) に関連して関連性があり：

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、および  $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニル、および 5 ~ 6 員の飽和または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O および N から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、からなる群から、互いから独立して選択され、

40

$R^7$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_1 \sim C_5$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルキニル、 $OR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ ；ならびに、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および 8 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって

50

、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^8$ で置換されたもの、

からなる群から選択され、

$R^8$ は、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、および $C_2 \sim C_3$  - アルキニルからなる群から選択され、

$R^{10}$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、 $C_1 \sim C_3$  - アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$  - アルキニル、および $N(R^{11a})(R^{11b})$ からなる群から選択され、

10

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ は、H、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、および $C_2 \sim C_3$  - アルキニルからなる群から独立して選択される。

【0084】

さらなる実施形態4(B)では、 $R^4$ はHである。

【0085】

さらなる好適な実施形態4(C)では、 $R^4$ はハロゲンである。

【0086】

さらなる実施形態4(D)では、 $R^4$ は $C_1 \sim C_6$  - アルキルであり、前記アルキル部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または $R^7$ で置換されたものである。この置換基 $R^4$ の式は、式S9に対応する。

20

【0087】

さらなる実施形態4(E)では、 $R^4$ は $N(R^{6a})(R^{6b})$ である。

【0088】

以下の置換基の意味は、実施形態4(D)および4(E)に関連して関連性があり：

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  - アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^9$ で置換されたもの、ならびに、

3 ~ 9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたもの、

30

からなる群から独立して選択され、

$R^7$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  - アルキル、 $C_1 \sim C_6$  - ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$  - アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  - ハロアルキニル、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_n(R^6)$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；ならびに、

40

3 ~ 9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および6 ~ 14員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^8$ で置換されたもの、

50

からなる群から選択され、

$R^8$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$  および  $S(=O)_nR^6$ 、からなる群から選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$  および  $S(=O)_nR^{11}$  ; ならびに、

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

10

からなる群から選択され、

$R^{10}$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$  および  $S(=O)_nR^{11}$ 、から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$  は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および  $C_2 \sim C_6$ -アルキニルからなる群から独立して選択され、

20

n は、0、1、または2である。

#### 【0089】

好ましくは、以下の置換基の意味は、実施形態4(D)および4(E)に関連して関連性があり：

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、および  $R^{6b}$  は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの、ならびに、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、

30

からなる群から、互いから独立して選択され、

$R^7$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_1 \sim C_5$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_5$ -ハロアルキニル、 $OR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$  ; ならびに、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および8 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの、

40

からなる群から選択され、

$R^8$  は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル、および  $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、からなる群から選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -アル

50

キニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、および5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたもの、からなる群から選択され、

$R^{10}$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル、および $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、からなる群から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、および $R^{11b}$ は、H、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_3$ -アルキニルからなる群から独立して選択される。

10

#### 【0090】

さらに好ましくは、実施形態4(D)および4(E)では、前述したように、置換基 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、および $R^7$ は、以下の意味を有する：

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、および3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、1つ以上のヘテロ原子Nを含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または $R^{10}$ で置換されたもの、からなる群から独立して選択され、

$R^7$ は、3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および6～14員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であり、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^8$ で置換されたものであり、

20

$R^8$ は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、からなる群から選択され、

$R^{10}$ は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $NH_2$ 、から選択される。

30

#### 【0091】

好適な実施形態4(D1)では、 $R^4$ は $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、前記アルキル部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または $R^7$ で置換されたものであり、 $R^7$ が、6員の完全不飽和の炭素環および8員の飽和の複素二環式環からなる群から選択され、前記複素二環式環が、1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子O、N、またはSを含み、前述した二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または $R^8$ で置換されたものであり、

$R^8$ は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_3$ -アルキニルからなる群から選択される。

#### 【0092】

40

実施形態4(E1)では、 $R^4$ は $N(R^{6a})(R^{6b})$ であり、置換基 $R^{6a}$ は、H、または $C_1 \sim C_5$ -アルキルであり、 $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニル、および6員の飽和の炭素環または複素環からなる群から選択され、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたものであり、 $R^{10}$ は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル、および $NH_2$ 、からなる群から選択される。

#### 【0093】

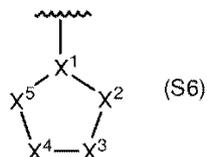
50

さらなる実施形態 4 ( F ) では、 $R^4$  は  $C_2 \sim C_6$  - アルケニルである。

【 0 0 9 4 】

さらなる実施形態 4 ( G ) では、 $R^4$  は、5 員の飽和の炭素環または複素環であり、前記炭素環または複素環が、1 つ以上のヘテロ原子 N を含み、前述した環状環 ( cyclic ring ) 中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または  $NH_2$  で置換されたものである。この置換基  $R^4$  の式は、式 S 6 に対応し、式中、 $X^1$  は  $CH$  または  $N$  であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  は、互いから独立して、 $CH_2$ 、 $O$ 、 $NH$ 、 $S$ 、または  $CHNH_2$  である。

【 化 5 】

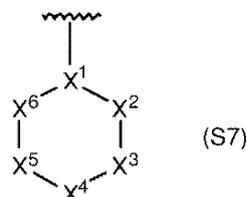


10

【 0 0 9 5 】

さらなる実施形態 4 ( H ) では、 $R^4$  は、6 員の飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環が、 $O$  および  $N$  から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または  $NH_2$  で置換されたものである。この置換基  $R^4$  の式は式 S 7 に対応し、式中、 $X^1$  は、 $CH$  または  $N$  であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  は、互いから独立して  $CH_2$ 、 $NH$ 、 $O$ 、 $S$ 、または  $CHNH_2$  である。

【 化 6 】

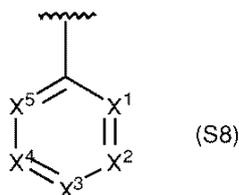


20

【 0 0 9 6 】

さらなる実施形態 4 ( I ) では、 $R^4$  は、6 員の完全不飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環が、1 つ以上のヘテロ原子 N を含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または  $CH_3$  で置換されたものである。この置換基  $R^4$  の式は、式 S 8 に対応し、式 S 5 の  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  は、 $CH$ 、 $N$ 、および  $CCH_3$  からなる群から、互いから独立して選択される。

【 化 7 】



30

40

【 0 0 9 7 】

前述した置換基 S 6、S 7 および S 8 では、S 7 の  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$  および  $X^6$  のうちの少なくとも 2 つ、または S 6 もしくは S 8 の  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  のうちの少なくとも 2 つが、 $CH$  を表すのが好ましい。

【 0 0 9 8 】

$R^1$  に関する前述した実施形態 1 ( D ) ~ 1 ( F )、 $R^2$  に関する実施形態 2 ( C ) ~ 2 ( G )、 $R^3$  に関する実施形態 3 ( C ) ~ 3 ( G )、および  $R^4$  に関する実施形態 4 ( B ) ~ 4 ( I ) はまた、互いに組み合わせて開示されることが、理解される。表 1 および 2 にまとめた以下の組み合わせが好ましい。表 1 中の置換基の意味はそれぞれ、さらに、

50

それ自体が、言及される組み合わせから独立して、特に好ましい置換基の意味である。

【0099】

一実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ の組み合わせは、表1および表2それぞれのライン1～38のうちのいずれか1つに対応する。

【0100】

好適な実施形態では、 $R^1$ が実施形態1(D)に対応し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も表1のライン1～17のうちのいずれか1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0101】

別の好適な実施形態では、 $R^1$ が実施形態1(E)に対応し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も表1のライン18～36のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

10

【0102】

別の好適な実施形態では、 $R^1$ が実施形態1(F)に対応し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も、表1のライン37および38のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0103】

別の好適な実施形態では、 $R^2$ が実施形態2(C)に対応し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も表1のライン1、6～11、14～22、および30～36のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

20

【0104】

別の好適な実施形態では、 $R^2$ が実施形態2(D)に対応し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も表1のライン2、12、24～26、および37～38のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0105】

別の好適な実施形態では、 $R^2$ が実施形態2(E)に対応し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も表1のライン3、13、および27のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0106】

別の好適な実施形態では、 $R^2$ が実施形態2(F)に対応し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も表1のライン4および23のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

30

【0107】

別の好適な実施形態では、 $R^2$ が実施形態2(G)に対応し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、表1のライン5に対応する、組み合わせが好ましい。

【0108】

別の好適な実施形態では、 $R^3$ が実施形態3(C)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も、表1のライン1～13、18～29、および37～38のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0109】

別の好適な実施形態では、 $R^3$ が実施形態3(D)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ が表1のライン15に対応する、組み合わせが好ましい。

40

【0110】

別の好適な実施形態では、 $R^3$ が実施形態3(E)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も、表1のライン16、32、および35のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0111】

別の好適な実施形態では、 $R^3$ が実施形態3(F)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も、表1のライン14、18、30、33、および36のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

50

## 【0112】

別の好適な実施形態では、 $R^3$ が実施形態3(G)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も、表1のライン31および36のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

## 【0113】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ が実施形態4(B)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表1のライン1~5、14、18、23、24、30、および31のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

## 【0114】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ が実施形態4(C)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表1のライン6および19のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

10

## 【0115】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ が実施形態4(D)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表1のライン10および28のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

## 【0116】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ が実施形態4(E)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表1のライン7、15~17、35、および36のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

20

## 【0117】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ が実施形態4(F)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が表1のライン22に対応する、組み合わせが好ましい。

## 【0118】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ が実施形態4(G)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が表1のライン9に対応する、組み合わせが好ましい。

## 【0119】

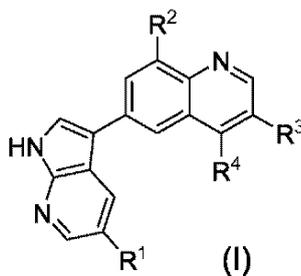
別の好適な実施形態では、 $R^4$ が実施形態4(H)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表1のライン8、21、26、29、32~34、および38のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

30

## 【0120】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ が実施形態4(I)に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表1のライン11~13、20、25、27、および37のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

## 【化8】



40

50

【表 1 - 1】

表 1

| ライン | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1   | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 2   | 1(D)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 3   | 1(D)           | 2(E)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 4   | 1(D)           | 2(F)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 5   | 1(D)           | 2(G)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 6   | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(C)           |
| 7   | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(E)           |
| 8   | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(H)           |
| 9   | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(G)           |
| 10  | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(D)           |
| 11  | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 12  | 1(D)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 13  | 1(D)           | 2(E)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 14  | 1(D)           | 2(C)           | 3(F)           | 4(B)           |
| 15  | 1(D)           | 2(C)           | 3(D)           | 4(E)           |
| 16  | 1(D)           | 2(C)           | 3(E)           | 4(E)           |
| 17  | 1(D)           | 2(C)           | 3(F)           | 4(E)           |
| 18  | 1(E)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 19  | 1(E)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(C)           |
| 20  | 1(E)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 21  | 1(E)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(H)           |
| 22  | 1(E)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(F)           |
| 23  | 1(E)           | 2(F)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 24  | 1(E)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(B)           |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

| ライン | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 25  | 1(E)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 26  | 1(E)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(H)           |
| 27  | 1(E)           | 2(E)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 28  | 1(E)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(D)           |
| 29  | 1(E)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(H)           |
| 30  | 1(E)           | 2(C)           | 3(F)           | 4(B)           |
| 31  | 1(E)           | 2(C)           | 3(G)           | 4(B)           |
| 32  | 1(E)           | 2(C)           | 3(E)           | 4(H)           |
| 33  | 1(E)           | 2(C)           | 3(F)           | 4(H)           |
| 34  | 1(E)           | 2(C)           | 3(G)           | 4(H)           |
| 35  | 1(E)           | 2(C)           | 3(E)           | 4(E)           |
| 36  | 1(E)           | 2(C)           | 3(F)           | 4(E)           |
| 37  | 1(F)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 38  | 1(F)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(H)           |

10

20

## 【 0 1 2 1】

さらに特に好ましい化合物が、以下の表 2 に列挙される。表 2 の置換基の意味はそれぞれ、さらにそれ自体が、言及される組み合わせから独立して、特に好ましい置換基の意味である。

## 【 0 1 2 2】

好適な実施形態では、R<sup>1</sup> が H に対応し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> が、いずれの場合も、表 2 のライン 1 ~ 17 のうちの 1 つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

## 【 0 1 2 3】

別の好適な実施形態では、R<sup>1</sup> が C(=O)N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>) に対応し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> が、いずれの場合も、表 2 のライン 18 ~ 36 のうちの 1 つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

30

## 【 0 1 2 4】

別の好適な実施形態では、R<sup>1</sup> が S<sub>9</sub> に対応し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> が、いずれの場合も、表 2 のライン 37 および 38 のうちの 1 つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

## 【 0 1 2 5】

別の好適な実施形態では、R<sup>2</sup> が H に対応し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> が、いずれの場合も、表 2 のライン 1、6 ~ 11、14 ~ 22、および 30 ~ 36 のうちの 1 つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

40

## 【 0 1 2 6】

別の好適な実施形態では、R<sup>2</sup> がハロゲンに対応し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> が、いずれの場合も、表 2 のライン 2、12、24 ~ 26、および 37 ~ 38 のうちの 1 つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

## 【 0 1 2 7】

別の好適な実施形態では、R<sup>2</sup> が C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>-アルキルに対応し、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> が、いずれの場合も、表 2 のライン 3、13、および 27 のうちの 1 つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

## 【 0 1 2 8】

50

別の好適な実施形態では、 $R^2$ が $C_1 \sim C_6$ -アルコキシに対応し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も、表2のライン4および23のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0129】

別の好適な実施形態では、 $R^2$ が $C_1 \sim C_6$ -ハロアルコキシに対応し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、表2のライン5に対応する、組み合わせが好ましい。

【0130】

別の好適な実施形態では、 $R^3$ がHに対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も、表2のライン1~13、18~29、および37~38のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

10

【0131】

別の好適な実施形態では、 $R^3$ がCNに対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ が表2のライン15に対応する、組み合わせが好ましい。

【0132】

別の好適な実施形態では、 $R^3$ が $NO_2$ に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も、表2のライン16、32、および35のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0133】

別の好適な実施形態では、 $R^3$ が、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も、表2のライン14、18、30、33、および36のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

20

【0134】

別の好適な実施形態では、 $R^3$ が $N(R^6)C(=O)R^5$ に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^4$ が、いずれの場合も、表2のライン31および36のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0135】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ がHに対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表2のライン1~5、14、18、23、24、30、および31のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0136】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ がハロゲンに対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表2のライン6および19のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

30

【0137】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ がS9に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表2のライン10および28のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【0138】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ が $N(R^{6a})(R^{6b})$ に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表2のライン7、15~17、35、および36のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

40

【0139】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ が $C_2 \sim C_6$ -アルケニルに対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、表2のライン22に対応する、組み合わせが好ましい。

【0140】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ がS6に対応し、および $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、表2のライン9に対応する、組み合わせが好ましい。

【0141】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ がS7に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表2のライン8、21、26、29、32~34、および38のうちの1つのライ

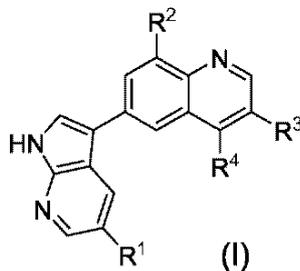
50

ンに対応する、組み合わせが好ましい。

【0142】

別の好適な実施形態では、 $R^4$ がS8に対応し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、いずれの場合も、表2のライン11~13、20、25、27、および37のうちの1つのラインに対応する、組み合わせが好ましい。

【化9】



【表2 - 1】

表 2

| ライン | $R^1$ | $R^2$                                   | $R^3$                     | $R^4$                     |
|-----|-------|---|---------------------------|---------------------------|
| 1   | H     | H                                       | H                         | H                         |
| 2   | H     | ハロゲン                                    | H                         | H                         |
| 3   | H     | C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -アルキル    | H                         | H                         |
| 4   | H     | C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -アルコキシ   | H                         | H                         |
| 5   | H     | C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -ハロアルコキシ | H                         | H                         |
| 6   | H     | H                                       | H                         | ハロゲン                      |
| 7   | H     | H                                       | H                         | N( $R^{6a}$ )( $R^{6b}$ ) |
| 8   | H     | H                                       | H                         | S7                        |
| 9   | H     | H                                       | H                         | S6                        |
| 10  | H     | H                                       | H                         | S9                        |
| 11  | H     | H                                       | H                         | S8                        |
| 12  | H     | ハロゲン                                    | H                         | S8                        |
| 13  | H     | C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -アルキル    | H                         | S8                        |
| 14  | H     | H                                       | N( $R^{6a}$ )( $R^{6b}$ ) | H                         |
| 15  | H     | H                                       | CN                        | N( $R^{6a}$ )( $R^{6b}$ ) |
| 16  | H     | H                                       | NO <sub>2</sub>           | N( $R^{6a}$ )( $R^{6b}$ ) |
| 17  | H     | H                                       | N( $R^{6a}$ )( $R^{6b}$ ) | N( $R^{6a}$ )( $R^{6b}$ ) |

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

| ライン | R <sup>1</sup>                             | R <sup>2</sup>                        | R <sup>3</sup>                        | R <sup>4</sup>                        |
|-----|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 18  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | H                                     | H                                     |
| 19  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | H                                     | ハロゲン                                  |
| 20  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | H                                     | S8                                    |
| 21  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | H                                     | S7                                    |
| 22  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | H                                     | C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> -アルケニル |
| 23  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -アルコキシ | H                                     | H                                     |
| 24  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | ハロゲン                                  | H                                     | H                                     |
| 25  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | ハロゲン                                  | H                                     | S8                                    |
| 26  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | ハロゲン                                  | H                                     | S7                                    |
| 27  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -アルキル  | H                                     | S8                                    |
| 28  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | ハロゲン                                  | H                                     | S9                                    |
| 29  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | ハロゲン                                  | H                                     | S7                                    |
| 30  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     |
| 31  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | N(R <sup>6</sup> )C(=O)R <sup>5</sup> | H                                     |
| 32  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | NO <sub>2</sub>                       | S7                                    |
| 33  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | S7                                    |
| 34  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | N(R <sup>6</sup> )C(=O)R <sup>5</sup> | S7                                    |
| 35  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | NO <sub>2</sub>                       | N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) |
| 36  | C(=O)N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | H                                     | N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) | N(R <sup>6a</sup> )(R <sup>6b</sup> ) |
| 37  | S9   | ハロゲン                                  | H                                     | S8                                    |
| 38  | S9   | ハロゲン                                  | H                                     | S7                                    |

## 【 0 1 4 3 】

表 2 では、以下の置換基の意味は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> に関連性がある。

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup> は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基 R<sup>9</sup> で置換されたもの、ならびに、

3 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基 R<sup>10</sup> で置換されたもの、

からなる群から独立して選択され、

R<sup>7</sup> は、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>-ハロアルキニル、C(=O)R<sup>5</sup>、C(=O)OR<sup>6</sup>、C(=O)SR<sup>6</sup>、C(=O)N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、OR<sup>6</sup>、S(=O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>、S(=O)<sub>n</sub>N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、S(=O)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、N(R<sup>6</sup>)C(=O)R<sup>5</sup>、N(R<sup>6</sup>)C(=O)OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)C(=O)N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、N(R<sup>6</sup>)S(=O)<sub>n</sub>(R<sup>6</sup>)、N(R<sup>6</sup>)S(=O)<sub>n</sub>N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、N(R<sup>6</sup>)S(=O)<sub>n</sub>

OR<sup>6</sup> ; ならびに、

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および6～14員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基R<sup>8</sup>で置換されたもの、

からなる群から選択され、

R<sup>8</sup>は、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-ハロアルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-ハロアルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)、OR<sup>6</sup>およびS(=O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>、からなる群から選択され、

R<sup>9</sup>は、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-ハロアルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-ハロアルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、N(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>)、OR<sup>11</sup>およびS(=O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> ; ならびに、

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基R<sup>10</sup>で置換されたもの、

からなる群から選択され、

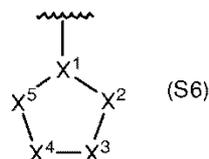
R<sup>10</sup>は、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-ハロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-ハロアルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-ハロアルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル、N(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>)、OR<sup>11</sup>およびS(=O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、から選択され、

R<sup>11</sup>、R<sup>11a</sup>、R<sup>11b</sup>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-アルケニル、およびC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>-アルキニル、からなる群から独立して選択され、

nは、0、1、または2である。

S<sub>6</sub>は、5員の飽和の炭素環または複素環であり、前記炭素環または複素環が、1つ以上のヘテロ原子Nを含み、前述した環状環中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、またはNH<sub>2</sub>で置換されたものである。この置換基R<sup>4</sup>の式は、式S<sub>6</sub>に対応し、X<sup>1</sup>はCHまたはNであり、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>は、互いから独立して、CH<sub>2</sub>、NH、O、S、またはCHNH<sub>2</sub>である。

【化10】



S<sub>7</sub>は、6員の飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環が、OおよびNから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、またはNH<sub>2</sub>で置換されたものである。この置換基R<sup>4</sup>の式は、式S<sub>7</sub>に対応し、X<sup>1</sup>はCHまたはNであり、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>およびX<sup>5</sup>は、互いから独立して、CH<sub>2</sub>、NH、O、S、またはCHNH<sub>2</sub>である。

。

10

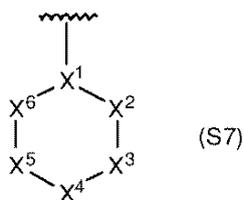
20

30

40

50

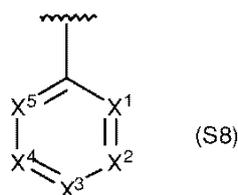
## 【化 1 1】



S 8 は、6 員の完全不飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環が、1 つ以上のヘテロ原子 N を含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または C H<sub>3</sub> で置換されたものである。この置換基 R<sup>4</sup> の式は、式 S 8 に対応し、式 S 5 中の X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> は、C H、N、および C C H<sub>3</sub> からなる群から、互いから独立して選択される。

10

## 【化 1 2】



S 9 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキルであり、前記アルキル部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる R<sup>7</sup> で置換されたものであり、R<sup>7</sup> は、前記に定めたとおりである。

20

## 【0 1 4 4】

前述した置換基 S 6、S 7 および S 8 では、S 7 の X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup> および X<sup>6</sup> のうちの少なくとも 2 つ、または S 6 もしくは S 8 の X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> のうちの少なくとも 2 つが、C H を表すのが好ましい。

## 【0 1 4 5】

好ましくは、表 2 では、以下の置換基の意味は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> に関連性があり、

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、および R<sup>6b</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> - アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> - アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基 R<sup>9</sup> で置換されたもの、ならびに、

30

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基 R<sup>10</sup> で置換されたもの、

からなる群から、互いから独立して選択され、

R<sup>7</sup> は、ハロゲン、C N、N O<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> - ハロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> - アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> - ハロアルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> - アルキニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> - ハロアルキニル、O R<sup>6</sup>、N (R<sup>6a</sup>) (R<sup>6b</sup>) ; ならびに、

40

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環および 8 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基 R<sup>8</sup> で置換されたもの、

からなる群から選択され、

50

$R^8$  は、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、 $C_1 \sim C_3$  - アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$  - アルキニル、および  $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、からなる群から選択され、

$R^9$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$  - アルキル、 $C_2 \sim C_4$  - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  - アルキニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、および 5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、または S から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記 N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの、からなる群から選択され、

10

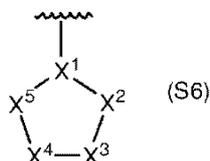
$R^{10}$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、 $C_1 \sim C_3$  - アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_3$  - アルキニル、および  $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、からなる群から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、および  $R^{11b}$  は、H、 $C_1 \sim C_3$  - アルキル、 $C_2 \sim C_3$  - アルケニル、および  $C_2 \sim C_3$  - アルキニルからなる群から独立して選択される。

S6 は、5 員の飽和の炭素環または複素環であり、前記炭素環または複素環が、1 つ以上のヘテロ原子 N を含み、前述した環状環中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または  $NH_2$  で置換されたものである。この置換基  $R^4$  の式は、式 S6 に対応し、 $X^1$  は、CH または N であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  は、互いから独立して、 $CH_2$ 、NH、O、S、または  $CHNH_2$  である。

20

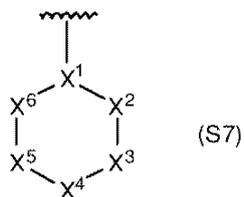
【化 1 3】



S7 は、6 員の飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環が、O および N から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または  $NH_2$  で置換されたものである。この置換基  $R^4$  の式は、式 S7 に対応し、 $X^1$  は CH または N であり、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  は、互いから独立して、 $CH_2$ 、NH、O、S、または  $CHNH_2$  である。

30

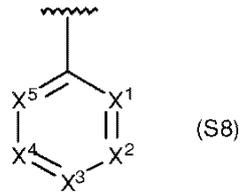
【化 1 4】



S8 は、6 員の完全不飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環が、1 つ以上のヘテロ原子 N を含み、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または  $CH_3$  で置換されたものである。この置換基  $R^4$  の式は式 S8 に対応し、式 S5 の  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  および  $X^5$  は、CH、N、および  $CCH_3$  からなる群から、互いから独立して選択される。

40

## 【化 1 5】



S 9 は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキルであり、前記アルキル部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる R<sup>7</sup> で置換されたものであり、R<sup>7</sup> は、前記に定めたとおりである。

10

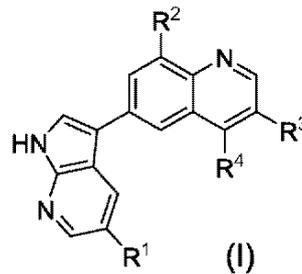
## 【0 1 4 6】

前述した置換基 S 6、S 7 および S 8 では、S 7 の X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup> および X<sup>6</sup> のうちの少なくとも 2 つ、または S 6 もしくは S 8 の X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup> および X<sup>5</sup> のうちの少なくとも 2 つが、CH を表すのが好ましい。

## 【0 1 4 7】

本発明のさらに好適な化合物を以下の表 3 に列挙する。表 3 中の置換基の意味はそれぞれ、さらにそれ自体が、言及される組み合わせから独立して、特に好ましい置換基の意味である。

## 【化 1 6】



20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

| ライン | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1   | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 2   | 1(D)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 3   | 1(D)           | 2(E)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 4   | 1(D)           | 2(F)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 5   | 1(D)           | 2(G)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 6   | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(C)           |
| 7   | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(E1)          |
| 8   | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(H)           |
| 9   | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(G)           |
| 10  | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(D1)          |
| 11  | 1(D)           | 2(C)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 12  | 1(D)           | 2(D)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 13  | 1(D)           | 2(E)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 14  | 1(D)           | 2(C)           | 3(F1)          | 4(B)           |
| 15  | 1(D)           | 2(C)           | 3(D)           | 4(E1)          |
| 16  | 1(D)           | 2(C)           | 3(E)           | 4(E1)          |
| 17  | 1(D)           | 2(C)           | 3(F1)          | 4(E1)          |
| 18  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 19  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(C)           | 4(C)           |
| 20  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 21  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(C)           | 4(H)           |
| 22  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(C)           | 4(F)           |
| 23  | 1(E1)          | 2(F)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 24  | 1(E1)          | 2(D)           | 3(C)           | 4(B)           |
| 25  | 1(E1)          | 2(D)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 26  | 1(E1)          | 2(D)           | 3(C)           | 4(H)           |

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

| ライン | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 27  | 1(E1)          | 2(E)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 28  | 1(E1)          | 2(D)           | 3(C)           | 4(D)           |
| 29  | 1(E1)          | 2(D)           | 3(C)           | 4(H)           |
| 30  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(F1)          | 4(B)           |
| 31  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(G1)          | 4(B)           |
| 32  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(E)           | 4(H)           |
| 33  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(F1)          | 4(H)           |
| 34  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(G1)          | 4(H)           |
| 35  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(E)           | 4(E1)          |
| 36  | 1(E1)          | 2(C)           | 3(F1)          | 4(E1)          |
| 37  | 1(F1)          | 2(D)           | 3(C)           | 4(I)           |
| 38  | 1(F1)          | 2(D)           | 3(C)           | 4(H)           |

10

## 【 0 1 4 8 】

20

最も好適な実施形態では、本発明の化合物は、4 - クロロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; ( 3 S ) - 1 - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - アミン ; 1 - N - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン ; ( 3 S ) - 1 - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - アミン ; 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 4 - フェニル - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; { 5 - エテニル - 1 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - イル } ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) メタノール ; N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - アミン ; 8 - クロロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリンヒドロクロリド ; 8 - メチル - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリンヒドロクロリド ; 8 - フルオロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - 8 - ( トリフルオロメトキシ ) キノリン ; 8 - メトキシ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; N - ( フラン - 3 - イルメチル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 3 - アミン ; 8 - メチル - 4 - フェニル - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 8 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; メチル ( { 3 - [ 4 - ( ペント - 4 - エン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン ; N - メチル - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - メチル - 3 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カ

30

40

50



ペリジン - 1 - イル } - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 3 - アミノ - 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] キノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } キノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - ( 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - [ 3 - アセタミド - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - メチル - 3 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 3 - [ ( オキサ - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - [ ( オキサ - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 3 - アミノキノリン - 6 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 3 - [ ( オキサ - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ] - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 3 - カルボニトリル ; N - メチル - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - ニトロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - アミン ; 1 - { 4 - [ ( 3 - アミノ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - イル } エタン - 1 - オン ; N - ( 3 - アミノプロピル ) - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド、および 3 - ( 3 - アセタミドキノリン - 6 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド、からなる群から選択される。

10

20

30

【 0 1 4 9 】

特に好適な実施形態では、R<sup>1</sup>は、実施形態1(D)に対応し、式(I)の化合物は、4 - クロロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; ( 3 S ) - 1 - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - アミン ; 1 - N - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) シクロヘキサ - 1 , 4 - ジアミン ; ( 3 S ) - 1 - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) ピロリジン - 3 - アミン ; 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 4 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 4 - フェニル - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; { 5 - エテニル - 1 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - イル } ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) メタノール ; N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - アミン ; 8 - クロロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリンヒドロクロリド ; 8 - メチル - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリンヒドロクロリド ; 8 - フルオロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - 8 - ( トリフルオロメトキシ ) キノリン ; 8 - メトキシ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; N - ( フラン - 3 - イル

40

50

メチル) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 3 - アミン ; 8 - メチル - 4 - フェニル - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 8 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ] - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 3 - カルボニトリル ; N - メチル - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - ニトロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - アミン、および 1 - { 4 - [ ( 3 - アミノ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - イル } エタン - 1 - オン、  
 からなる群から選択される。

10

## 【 0 1 5 0 】

特に好適な実施形態では、R<sup>1</sup>は、実施形態 1 ( E ) に対応し、式 ( I ) の化合物は、  
 3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - メチル - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - メチル - 3 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - メチル - 3 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - ベンジル - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - ベンジル - 3 - ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - ( 3 - アミノプロピル ) - 3 - ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; N - ( 3 - アミノプロピル ) - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; N - ベンジル - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - ( 3 - アミノプロピル ) - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( 2 - フェニルエチル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; N - メチル - 3 - [ 8 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 -

20

30

40

50

イル} - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; N - メチル - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - [ 8 - メトキシ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } アセトアミド ; 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 5 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 3 - アミノ - 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] キノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } キノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - ( 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - [ 3 - アセタミド - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - メチル - 3 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - ( 3 - アミノキノリン - 6 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 3 - アセタミドキノリン - 6 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド、からなる群から選択される。

10

20

30

【 0 1 5 1 】

特に好適な実施形態では、R<sup>1</sup>は、実施形態1 ( F ) に対応し、式 ( I ) の化合物は、メチル ( { 3 - [ 4 - ( ペント - 4 - エン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) ; ベンジル ( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) アミン ; ( 3 R ) - 1 - ( 6 - { 5 - [ ( ベンジルアミノ ) メチル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - 8 - フルオロキノリン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - アミン、および ( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン、からなる群から選択される。

40

【 0 1 5 2 】

〔 定義 〕

50

用語「本発明の化合物」は、用語「本発明による化合物」に等価であると理解されるものであり、したがって、その塩、立体異性体、互変異性体、またはN - オキシドも含む。

【0153】

本発明による化合物は、非晶質であってよく、または、安定性など、異なるマクロ的性質を有するか、もしくは活性など、異なる生物学的特性を示し得る、1つ以上の異なる結晶状態（多形）で存在し得る。本発明は、式Iの非晶質および結晶質の化合物、本発明の異なる結晶状態のそれぞれの化合物の混合物、ならびに、その非晶質または結晶質の塩に関する。

【0154】

本発明による化合物の塩は、好ましくは、薬剤的に許容可能な塩、例えば、米国FDAのオレンジブックデータベースに記載された製剤中に存在する対イオンを含有するものである。それらは、慣習に従って、例えば、本発明による化合物が塩基性官能基を有する場合に問題のアニオンの酸と化合物を反応させることによって、または、適切な塩基と本発明による酸性化合物を反応させることによって、形成され得る。

【0155】

適切なカチオン性対イオンは、具体的には、アルカリ土類金属、好ましくは、カルシウム、マグネシウム、およびバリウムの、また、遷移金属、好ましくは、マンガン、銅、銀、亜鉛、および鉄の、アルカリ金属、好ましくは、リチウム、ナトリウム、およびカリウム、また、アンモニウム ( $\text{NH}_4^+$ )、および水素原子のうちの1~4つがC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルキル、フェニル、またはベンジルで置換された、置換アンモニウムである。置換アンモニウムイオンの例は、メチルアンモニウム、イソプロピルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、ジイソプロピルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウム、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル-アンモニウム、ビス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム、ベンジルトリメチルアンモニウム、およびベンジルトリエチルアンモニウム、さらに1,4-ピペラジン、メグルミン、ベンザチン、およびリジンのカチオンを含む。

【0156】

適切な酸性対イオンは、具体的には、塩化物、臭化物、硫酸水素塩、硫酸塩、リン酸二水素、リン酸水素、リン酸塩、硝酸塩、重炭酸塩、炭酸塩、ヘキサフルオロケイ酸、ヘキサフルオロリン酸塩、安息香酸塩、ならびにC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルカン酸のアニオン、好ましくは、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、および酪酸塩、さらに、乳酸塩、グルコン酸塩、およびポリ酸、例えばコハク酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、およびクエン酸塩、さらに、スルホン酸アニオン、例えば、ベシル酸塩（ベンゼンスルホン酸塩）、トシラート（p-トルエンスルホン酸）、ナプシラート（ナフタレン-2-スルホネート）、メシレート（メタンスルホネート）、エシレート（エタンスルホネート）、およびエタンジスルホネートである。これらは、塩基性官能基を有する本発明による化合物を、対応するアニオンの酸と反応させることによって、形成され得る。

【0157】

置換パターンによって、本発明による化合物は、軸性キラリティを含む、キラリティの1つ以上の中心を有し得る。本発明は、本発明による化合物の純粋なエナンチオマーまたは純粋なジアステレオマー、およびラセミ混合物を含むそれらの混合物の両方を提供する。本発明による適切な化合物はまた、すべての可能な幾何立体異性体（シス/トランス異性体またはE/Z異性体）およびそれらの混合物を含む。シス/トランス異性体は、例えば、アルケン、炭素-窒素二重結合またはアミド基に対して、存在し得る。

【0158】

互変異性体は、ケト-エノール互変異性体、イミン-エナミン互変異性体、アミド-イミド酸互変異性体などといった互変異性体の形成を可能にする、置換基が式Iの化合物に

10

20

30

40

50

存在する場合に、形成され得る。

【0159】

用語「N - オキシド」は、酸化してN - オキシド部分になった少なくとも1つの第3級窒素原子を有する、本発明の任意の化合物を含む。

【0160】

本明細書で使用される用語「置換される」は、指定された原子に結合した水素原子が、特定の置換基で置き換えられることを意味し、ただし、置換の結果、安定したまたは化学的に実現可能な化合物を生じることを条件とする。別段の指示がない限り、置換される原子は、1つ以上の置換基を有し得、各置換基は、独立して選択される。

【0161】

用語「置換可能な」は、指定された原子に関して使用する場合、原子に付着するのが水素であり、これが、適切な置換基で置き換えられ得ることを、意味する。

【0162】

「1つ以上の」置換基で置換されている特定の原子または部分に言及する場合、用語「1つ以上」は、少なくとも1つの置換基、例えば、1～10個の置換基、好ましくは、1、2、3、4、または5個の置換基、さらに好ましくは、1、2または3個の置換基、最も好ましくは、1または2個の置換基を含むことが意図されている。用語「未置換」または「置換」のいずれも、ある部分に関して明白に言及されていない場合は、前記部分は、未置換であると考えられる。

【0163】

変数の前記定義で言及される有機部分は、用語ハロゲンのように、個々の基のメンバーを個別に列挙するための集合的用語である。接頭辞  $C_n \sim C_m$  は、いずれの場合も、その基における炭素原子の可能な数を示す。

【0164】

用語「ハロゲン」は、いずれの場合も、フッ素、臭素、塩素、またはヨウ素、特にフッ素または塩素を表す。

【0165】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、いずれの場合も、通常は1～6個の炭素原子、好ましくは1～5または1～4個の炭素原子、さらに好ましくは1～3または1～2または1個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖アルキル基を表す。アルキル基の例は、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、2 - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、1 - メチルブチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、2, 2 - ジメチルプロピル、1 - エチルプロピル、n - ヘキシル、1, 1 - ジメチルプロピル、1, 2 - ジメチルプロピル、1 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、1, 1 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、1 - エチルブチル、2 - エチルブチル、1, 1, 2 - トリメチルプロピル、1, 2, 2 - トリメチルプロピル、1 - エチル - 1 - メチルプロピル、および1 - エチル - 2 - メチルプロピルである。

【0166】

本明細書で使用される、またハロアルコキシのハロアルキル部分中の、用語「ハロアルキル」は、いずれの場合も、通常1～10個の炭素原子、しばしば1～6個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖アルキル基を表し、この基の水素原子は、部分的に、または全体が、ハロゲン原子で置き換えられている。好適なハロアルキル部分は、 $C_1 \sim C_4$  - ハロアルキルから、さらに好ましくは $C_1 \sim C_3$  - ハロアルキルまたは $C_1 \sim C_2$  - ハロアルキルから、特に $C_1 \sim C_2$  - フルオロアルキル、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1 - フルオロエチル、2 - フルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチルなど、から選択される。

【0167】

本明細書で使用される用語「アルケニル」は、いずれの場合も、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を任意の位置に含む、通常2～6個、好ましくは2～4個の炭素原子を有する不飽和の炭化水素基、例えば、ビニル(エテニル)、アリル(2-プロペン-1-イル)、1-プロペン-1-イル、2-プロペン-2-イル、メタリル(2-メチルプロブ-2-エン-1-イル)、2-ブテン-1-イル、3-ブテン-1-イル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、1-メチルブタ-2-エン-1-イル、2-エチルプロブ-2-エン-1-イルなどを表す。幾何異性体が二重結合に関して可能である場合、本発明は、E-およびZ-異性体の両方に関する。本発明による好適なアルケニル基は、末端アルケニル基である。ビニルの結合は以下に例示する。  
【化17】



## 【0168】

本明細書で使用される用語「ハロアルケニル」は、前記に定めたようなアルケニル基を指し、水素原子は一部または全体がハロゲン原子で置き換えられている。

## 【0169】

本明細書で使用される用語「アルキニル」は、いずれの場合も、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を任意の位置に含む、通常2～6個、好ましくは2～5個または2～4個の炭素原子、さらに好ましくは2～3個の炭素原子を有する不飽和の炭化水素基、例えば、エチニル、プロパルギル(2-プロピン-1-イル)、1-プロピン-1-イル、1-メチルプロブ-2-イン-1-イル)、2-ブチン-1-イル、3-ブチン-1-イル、1-ペンチン-1-イル、3-ペンチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、1-メチルブタ-2-イン-1-イル、1-エチルプロブ-2-イン-1-イルなどを表す。

## 【0170】

本明細書で使用される用語「ハロアルキニル」は、前記に定めたようなアルキニル基を指し、水素原子は一部または全体がハロゲン原子で置き換えられている。

## 【0171】

用語「アルキルカルボニル」( $C_1 \sim C_6 - C(=O) -$ )は、カルボニル基( $C=O$ )の炭素原子を介して、分子の残部に結合されている、前記に定めたような直鎖または分岐鎖アルキル基を指す。

## 【0172】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、いずれの場合も、酸素原子を介して結合され、通常1～6個の炭素原子、好ましくは1～2個の炭素原子、さらに好ましくは1個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖アルキル基を表す。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブチルオキシ、2-ブチルオキシ、イソ-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシなどである。

## 【0173】

本明細書で使用される用語「ハロアルコキシ」は、いずれの場合も、1～6個の炭素原子、好ましくは1～2個の炭素原子、さらに好ましくは1個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルコキシ基を表し、この基の水素原子は、一部または全体がハロゲン原子、特にフッ素原子で置き換えられている。好適なハロアルコキシ部分は、 $C_1$ -ハロアルコキシ、特に $C_1$ -フルオロアルコキシ、例えばトリフルオロメトキシなどを含む。

## 【0174】

用語「炭素環式」は、別段指示のない限り、3～9個、好ましくは4～8個または5～7個、さらに好ましくは5または6個の炭素原子を含む、一般的に3～9員、好ましくは4～8員または5～7員、さらに好ましくは5または6員の単環を含む。炭素環式化合物(carbocycle)は、飽和、部分的な不飽和、または完全不飽和であってよい。好ましくは、用語「炭素環式化合物」は、前記に定めたようなシクロアルキルおよびシクロアルケニル基、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、およびシクロヘキサン環を

10

20

30

40

50

含む。「完全不飽和」の炭素環式化合物に言及する場合、この用語は、「芳香族の」炭素環式化合物またはアリアルも含む。特定の好適な実施形態では、完全不飽和の炭素環式化合物は、以下に定めるような芳香族の炭素環式化合物、好ましくは6員の芳香族の炭素環式化合物である。フェニルが、好適な完全不飽和の炭素環式化合物である。

【0175】

用語「炭素二環式 (carbobicyclic)」は、6～14個、好ましくは7～12個または8～10個、さらに好ましくは8または9個の炭素原子を含む、一般的には二環式の6～14員、好ましくは7～12員または8～10員、さらに好ましくは8または9員の二環式環を含む。炭素二環式化合物 (carbocycle) は、飽和、部分的な不飽和、または完全不飽和であってよい。好ましくは、用語「炭素二環式化合物」は、ビシクロアルキル、ビシクロアルケニル、および二環式の芳香族基、例えば、ビシクロヘキサン (デカリン)、ビシクロヘプタン (例えばノルボルナン)、ビシクロオクタン (例えば、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.1]オクタンまたはビシクロ[4.2.0]オクタン)、ビシクロノナン (例えば、ビシクロ[3.3.1]ノナンまたはビシクロ[4.3.0]ノナン)、ビシクロデカン (例えば、ビシクロ[4.4.0]デカン)、ビシクロウンデカン (例えば、ビシクロ[3.3.3]ウンデカン)、ノルボルナン、ナフタレンなどを含む。特に好ましい炭素二環式化合物は、ノルボルナン (ビシクロ[2.2.1]ヘプタン (bicyclo[2.2.1]heptane)) である。

10

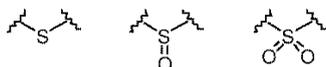
【0176】

用語「複素環式」は、別段指示のない限り、一般的には3～9員、好ましくは4～8員または5～7員、さらに好ましくは5または6員の、特に6員の単環を含む。複素環式化合物 (heterocycle) は、飽和、部分的な不飽和、または完全不飽和であってよい。この文脈で使用する場合、用語「完全不飽和」は、「芳香族」も含み得る。よって、好適な実施形態では、完全不飽和の複素環式化合物は、環のメンバーとしてN、OおよびSから選択される1つ以上、例えば、1、2、3、または4個、好ましくは、1、2、または3個のヘテロ原子を含む、芳香族の複素環式化合物、好ましくは、5または6員の芳香族の複素環式化合物であり、環のメンバーとしてのS-原子は、S、SO、またはSO<sub>2</sub>として存在し得る。芳香族の複素環式化合物の例は、「ヘタリール」の定義に関連して、以下に記載する。1つまたは複数の「ヘタリール」は、用語「複素環式化合物」によって包含される。飽和または部分的な不飽和の複素環式化合物は、環のメンバーとしてN、OおよびSから選択される通常1、2、3、4、または5個、好ましくは1、2、または3個のヘテロ原子を含み、環のメンバーとしてのS-原子は、S、SO、またはSO<sub>2</sub>として存在し得る。好ましくは、S原子は、完全不飽和の化合物中に酸化型で存在しない。特に、以下のシナリオが包含される：

20

30

【化18】



【0177】

当業者は、その酸化型の共鳴構造が可能となり得ることを知っている。

40

【0178】

飽和の複素環式化合物は、別段指示のない限り、3～9個、好ましくは4～8個または5～7個、さらに好ましくは5または6個の、少なくとも1つのヘテロ原子を含む原子を含む、一般的には3～9員、好ましくは4～8員または5～7員、さらに好ましくは5または6員の単環、例えばピロリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ジオキサソリン、またはピペラジンを含む。

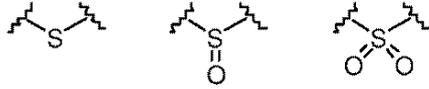
【0179】

用語「ヘタリール」または「ヘテロアリアル」または「芳香族の複素環式化合物」または「芳香族の複素環」は、環のメンバーとして、N、OおよびSから選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含む、単環式の5または6員の芳香族の複素環式化合物を

50

含み、環のメンバーとしての S - 原子は、S、SO、またはSO<sub>2</sub>として存在し得る。好ましくは、S 原子は、完全不飽和の化合物中で酸化型で存在しない。特に、以下のシナリオが包含される：

## 【化 19】



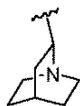
## 【0180】

当業者は、その酸化型の共鳴構造が可能となり得ることを知っている。5 または 6 員の芳香族の複素環式化合物の例は、ピリジル、すなわち、2 -、3 -、または 4 - ピリジル、ピリミジニル、すなわち、2 -、4 -、または 5 - ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、すなわち、3 - または 4 - ピリダジニル、チエニル、すなわち、2 - または 3 - チエニル、フリル、すなわち、2 - または 3 - フリル、ピロリル、すなわち、2 - または 3 - ピロリル、オキサゾリル、すなわち、2 -、3 -、または 5 - オキサゾリル、イソオキサゾリル、すなわち、3 -、4 -、または 5 - イソオキサゾリル、チアゾリル、すなわち、2 -、3 -、または 5 - チアゾリル、イソチアゾリル、すなわち、3 -、4 -、または 5 - イソチアゾリル、ピラゾリル、すなわち、1 -、3 -、4 -、または 5 - ピラゾリル、すなわち、1 -、2 -、4 -、または 5 - イミダゾリル、オキサジアゾリル、例えば、2 - または 5 - [ 1, 3, 4 ] オキサジアゾリル、4 - または 5 - ( 1, 2, 3 - オキサジアゾール ) イル、3 - または 5 - ( 1, 2, 4 - オキサジアゾール ) イル、2 - または 5 - ( 1, 3, 4 - チアジアゾール ) イル、チアジアゾリル、例えば、2 - または 5 - ( 1, 3, 4 - チアジアゾール ) イル、4 - または 5 - ( 1, 2, 3 - チアジアゾール ) イル、3 - または 5 - ( 1, 2, 4 - チアジアゾール ) イル、トリアゾリル、例えば、1 H -、2 H -、または 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル、2 H - トリアゾール - 3 - イル、1 H -、2 H -、または 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾリル、およびテトラゾリル、すなわち、1 H - または 2 H - テトラゾリル、を含む。

## 【0181】

用語「複素二環式」は、環のメンバーとして、N、O および S から選択される 1、2、3、または 4 個のヘテロ原子を含む、一般的には二環式の 6 ~ 14 員、好ましくは 7 ~ 12 員または 8 ~ 10 員、さらに好ましくは 8 または 9 員の二環式環を含み、環のメンバーとしての S - 原子は、S、SO、または SO<sub>2</sub>として存在し得る。複素二環式化合物 (heterobicyclic) は、飽和、部分的な不飽和、または完全不飽和であってよい。複素二環式化合物の例は、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサチアゾリル (benzoxathiazolyl)、ベンゾオキサジアゾリル (benzoxadiazolyl)、ベンゾチアジアゾリル (benzothiadiazolyl)、ベンゾオキサジニル (benzoxazinyl)、キノリニル、イソキノリニル (isoquinolinyl)、プリニル (purinyl)、1, 8 - ナフチリジル、プテリジル (pteridyl)、ピリド [ 3, 2 - d ] ピリミジル、ピリドイミダゾリル (pyridoimidazolyl)、トリエチレンジアミン、またはキヌクリジンなどを含む。キヌクリジンは、好適な複素二環式化合物である。これらの複素二環式基は、ヘテロ原子および炭素原子を含む任意の環原子を介して、分子の残部と結合され得る。好ましくは、キヌクリジンは、以下のように結合される：

## 【化 20】



## 【0182】

本明細書および特許請求の範囲で使用されるように、単数形「a」および「an」は、文脈上、そうでないとする別段の指示がない限り、対応する複数形の語も包含する。同じ

ことが、本明細書で使用される複数形にも当てはまり、これは、文脈上、そうでないとする別段の指示がない限り、単数形も含むものとする。

【0183】

本発明の文脈中の用語「約」および「およそ」は、問題となっている特徴の技術的效果を依然として確実にするために、当業者が理解する精度間隔を表す。この用語は、典型的には、示した数値から $\pm 10\%$ 、好ましくは $\pm 5\%$ のずれを示す。

【0184】

用語「含む」は、限定的でないことが理解される必要がある。本発明の目的で、用語「からなる」は、用語「で構成される (comprising of)」の好適な実施形態と考えられる。本明細書中以下で、少なくともいくつかの実施形態を含むようにある群が定義された場合、これは、好ましくはこれらの実施形態のみからなる群を包含することも意味する。

10

【0185】

本明細書で使用される用語「薬剂的に許容可能な賦形剤」は、当業者に既知である、医薬組成物中に一般的に含まれる化合物を指す。適切な賦形剤の例は、以下に例示的に列挙する。典型的には、薬剂的に許容可能な賦形剤は、薬剂的に不活性であるとして、定義され得る。

【0186】

用語「治療」は、「予防」のオプションも含むものとして理解される。よって、「治療」または「治療すること」に本明細書で言及する場合はいつも、「治療および/もしくは予防」または「治療すること/もしくは予防すること」と理解されるものとする。

20

【0187】

本発明による医薬組成物の説明

本発明による医薬組成物は、経口、口内、鼻、直腸、局所、経皮的または非経口適用のために調剤され得る。経口適用が好ましくなり得る。非経口適用も、好適となり得、静脈内、動脈内、腫瘍内、髄膜下、膀胱内、筋内、または皮下投与を含む。式(I)による化合物は、薬剂的に有効な量で、例えば本明細書中以下で述べるような量で、適用されなければならない。

【0188】

本発明の医薬組成物は、製剤または剤形と表すこともできる。式(I)の化合物は、以下において、(薬剂的に) 活性な物質または活性な化合物と表すこともできる。

30

【0189】

医薬組成物は、固形もしくは液体の剤形であってよく、または、中間の、例えば、特に投与経路に応じて、ゲル様の特徴、を有し得る。

【0190】

一般的に、本発明の剤形は、さまざまな薬剂的に許容可能な賦形剤を含み得、これらは、剤形のためにどの機能性が達成されるかに応じて選択される。本発明の意味における「薬剂的に許容可能な賦形剤」は、コーティング材料、フィルム形成材料、増量剤、崩壊剤、放出改変材料 (release-modifying materials)、担体材料、希釈剤、結合剤、および他の補助剤を含む、薬の剤形の調製に使用される任意の物質であってよい。典型的な薬剂的に許容可能な賦形剤は、スクロース、マンニトール、ソルビトール、デンプンおよびデンプン誘導体、ラクトース、および潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、崩壊剤、および緩衝剤などの物質を含む。

40

【0191】

用語「担体」は、薬剂的に許容可能な有機または無機担体物質を表し、これと活性成分が組み合わせられて、適用を容易にする。適切な薬剂的に許容可能な担体は、例えば、水、塩水溶液 (aqueous salt solutions)、アルコール、油、好ましくは、植物油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン (polyoxyethylene sorbitans)、ポリエチレン-ポリプロピレンブロックコポリマー、例えばポロキサマー 188 もしくはポロキサマー 407、ポリエチレングリコール、例えばポリエチレングリコール 200、300、400、600 など、ゼラチン、ラクトース、アミロース、ステアリン酸マグネシ

50

ウム、界面活性剤、香油、脂肪酸モノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリド、ポリオキシエチル化媒体もしくは長鎖脂肪酸、例えばリシノール酸、およびポリオキシエチル化脂肪酸モノ - 、ジ、およびトリグリセリド、例えばカプリン酸もしくはカプリル酸、ペトロエトラル脂肪酸エステル (petroethral fatty acid esters)、ヒドロキシメチルセルロース、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシプロピルアセテートサクシネート、ポリビニルピロリドン、クロスポビドン (crosspovidone) などを含む。医薬組成物は、無菌であってよく、所望される場合、活性化化合物と有害な反応を起こさない、潤滑剤、保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼす塩、緩衝剤、着色剤、香りづけ物質および/もしくは芳香剤などといった補助剤と混合され得る。

10

## 【0192】

液体剤形が本発明のために検討される場合、これらは、薬剂的に許容可能なエマルジョン、溶液、懸濁液、および水など当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有するシロップを含み得る。これらの剤形は、例えば、嵩を与えるための微結晶性セルロース、懸濁剤としてのアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウム、粘度増強剤としてのメチルセルロース、および甘味料/香味料を含有し得る。

## 【0193】

非経口適用では、特に適切なビヒクルは、溶液、好ましくは、油性もしくは水性溶液、ならびに懸濁液、エマルジョン、またはインプラントからなる。非経口投与のための医薬製剤は、特に好ましく、水溶性形態の式 (I) の化合物の水溶液を含む。さらに、式 (I) の化合物の懸濁液は、適切な油性注入懸濁液として調製され得る。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、脂肪油、例えばごま油、大豆油、もしくはトコフェロール、または合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルもしくはトリグリセリド、またはリポソームを含む。水性注入懸濁液は、懸濁液の粘度を上昇させる物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランを含有し得る。

20

## 【0194】

特に好ましい剤形は、式 (I) の化合物の注入可能な製剤である。よって、無菌の注入可能な水性もしくは油性懸濁液は、例えば、適切な分散剤、湿潤剤および/または懸濁剤を用いて、既知の技術に従って、調剤され得る。無菌の注入可能な製剤は、無菌の注入可能な溶液もしくは懸濁液または毒性のない非経口的に許容可能な希釈剤 (diluant) もしくは溶媒中のエマルジョンであってもよい。使用され得る許容可能なビヒクルおよび溶媒のなかには、水および等張塩化ナトリウム溶液がある。無菌の油も、従来は、溶媒または懸濁媒として使用されている。

30

## 【0195】

式 (I) の化合物の直腸投与のための座薬は、例えば、室温では固体であるが、直腸で溶けて式 (I) による化合物を前記座薬から放出するように直腸温度では液体である、適切な非刺激性の賦形剤、例えばカカオ脂、合成トリグリセリド、およびポリエチレングリコールと化合物を混合することによって、調製され得る。

## 【0196】

吸入による投与については、本発明による化合物は、好都合には、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを用いて、加圧パックまたはネブライザーから、エアロゾル・スプレーの形態で送達され得る。加圧エアロゾルの場合には、用量単位は、計量された量を送達するために弁を設けることによって、決定され得る。例えば、吸入器または吹き入れ器で使用されるゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物と適切な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプンとの混合粉体を含有して、調剤され得る。

40

## 【0197】

経口剤形は、液体もしくは固体であってよく、例えば、錠剤、トローチ剤、丸薬、カプセル、粉末、発泡性製剤、糖衣錠、および顆粒剤を含み得る。経口使用のための医薬製剤は、固体賦形剤として入手され得、オプションとして、錠剤、または糖衣錠のコアを得る

50

ために、所望される場合、適切な補助剤を添加した後で、結果として得られる混合物を粉碎し、顆粒剤の混合物を処理する。適切な賦形剤は、具体的には、増量剤、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、もしくはソルビトールを含む糖；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース製剤、および/もしくはポリビニルピロリドン（PVP）である。所望される場合、崩壊剤、例えば、架橋されたポリビニルピロリドン（クロスボビドン）、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムが、添加され得る。経口剤形は、式（I）の化合物の即時放出または式（I）の化合物の持続放出を確実にするように調剤され得る。

10

【0198】

固体剤形は、フィルムコーティングを含み得る。例えば、本発明の剤形は、いわゆるフィルム錠剤の形態であってよい。本発明のカプセルは、2部分からなる硬ゼラチンカプセル、2部分からなるヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル、野菜もしくは植物ベースのセルロースで作られた2部分からなるカプセル、または多糖類から作られた2部分からなるカプセルであってよい。

【0199】

本発明による剤形は、局所適用のために調剤され得る。このような適用のための適切な薬学的適用形態は、局所鼻腔用スプレー、舌下投与形態、ならびに制御および/または持続放出皮膚パッチであってよい。口内投与については、組成物は、従来の方法で調剤された錠剤または甘味入り錠剤の形態をとることができる。

20

【0200】

組成物は、好都合には、単位剤形で提供され得、また、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって、調製され得る。方法は、化合物を、1つ以上の補助成分を構成する担体と関連付けるステップを含み得る。一般的に、組成物は、化合物を、液体担体、微粉化固体担体、またはその両方と均一かつ密接に関連付け、その後、必要な場合、製品を成形することによって、調製される。液体の用量単位は、バイアルまたはアンプルである。固体の用量単位は、錠剤、カプセルおよび座薬である。

【0201】

人間の患者に関しては、式（I）の化合物は、有効量である、約0.001mg～約5000mg/日、好ましくは、約0.01mg～約100mg/日、さらに好ましくは、約0.1mg～約50mg/日の量で、患者に投与され得る。語句「有効量」は、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与される場合に、特定の疾患または健康状態を治療するか、または予防するのに十分である、化合物の量を意味する。

30

【0202】

さらに、医薬組成物は、式（I）の化合物、例えばそのエステルまたはアミドを、プロドラッグとして含有することもできる。プロドラッグは、生理学的条件下で、または加溶媒分解によって、本発明の化合物のうちのいずれかに変換される、任意の化合物である。プロドラッグは、投与前は不活性であり得るが、*in vivo*では本発明の活性化合物に変換され得る。

40

【0203】

本発明の化合物が使用され得る適応症

本発明による化合物は、好ましくは、神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、および代謝疾患からなる群から選択される疾患の治療に使用される。増殖性疾患は癌を含む。

【0204】

よって、一実施形態では、本発明の化合物は、上部消化管の癌、膵癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、脳腫瘍、精巣癌、喉頭癌、骨癌、骨肉腫、前立腺癌、網膜芽細胞腫、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、腎癌、甲状腺癌、食道癌、軟部組織肉腫、皮膚癌、骨肉腫、横紋筋肉腫、膀胱癌、または転移性癌などの癌の治療

50

に有用である。

【0205】

別の実施形態では、本発明の化合物は、造血障害、例えば急性骨髄性白血病（AML）、ホジキン病（Morbus Hodgkin）、非ホジキンリンパ腫、造血器疾患、急性非リンパ性白血病（ANLL）、骨髄増殖性疾患、急性前骨髄球性白血病（APL）、急性骨髄単球性白血病（AMMOL）、多発性骨髄腫、真性多血症、リンパ腫、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、ウィルムス腫瘍、またはユーイング肉腫の治療に有用である。

【0206】

好適な実施形態では、本発明の化合物は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、卵巣癌、結腸癌、膵癌、前立腺癌、乳癌、および/または造血障害、例えば、急性骨髄性白血病（AML）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、造血器疾患、急性非リンパ性白血病（ANLL）、骨髄増殖性疾患、急性前骨髄球性白血病（APL）、急性骨髄単球性白血病（AMMOL）、多発性骨髄腫、真性多血症、リンパ腫、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、ウィルムス腫瘍、またはユーイング肉腫の治療に有用である。

10

【0207】

代謝疾患は、代謝異常によって引き起こされる疾患であり、遺伝性酵素異常による先天的なものであるか、または、内分泌器官の疾患、もしくは代謝的に重要な器官、例えば肝臓もしくは膵臓の障害によってかかるかのどちらかであり得る。本発明は、特に代謝疾患、例えばメタボリックシンドロームもしくは糖尿病の治療で使用される式（I）の化合物を対象としている。さらに、本発明の化合物は、自己免疫疾患と関連する炎症、または全身性エリテマトーデス、アディソン病、多腺性自己免疫疾患（多腺性自己免疫症候群としても知られる）、糸球体腎炎、関節リウマチ、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、糸球体腎炎、関節リウマチ、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、喘息、気管支炎、急性膵炎、慢性膵炎、さまざまなタイプのアレルギー、または、潜在性アルツハイマー病（possibly Alzheimer's disease）を含む、炎症によって生じる疾患を治療するのに使用され得る。

20

【0208】

本発明の化合物は、アルツハイマー病（早期発症型アルツハイマー病を含む）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、老人性舞蹈病、シドナム舞蹈病、前頭側頭葉型認知症（frontotemporal lobar dementia）、脊髄小脳失調症、レビー小体型認知症、外傷性障害によって生じる脳虚血もしくは神経変性疾患、グルタミン酸神経毒性、低酸素症、単ニューロパチー、多発単神経炎もしくは多発ニューロパチーを含む末梢性ニューロパチーを含む、神経変性疾患を治療するのににも使用され得る。末梢性ニューロパチーの例は、真性糖尿病、ライム病もしくは尿毒症、毒物により生じる末梢性ニューロパチー、脱髄性疾患、例えば急性もしくは慢性炎症性多発ニューロパチー、白質ジストロフィー、またはギラン・バレー症候群、膠原血管病（collagen vascular disorder）（例えば、結節性多発動脈炎、SLE、シェーグレン症候群）に続発する多発単神経炎、サルコイドーシスに続発する多発単神経炎、代謝疾患（例えば、糖尿病もしくはアミロイドーシス）に続発する多発単神経炎、または感染性疾患（例えば、ライム病、もしくはHIV感染）に続発する多発単神経炎において見ることができる。特に好適な疾患はアルツハイマー病である。

30

40

【0209】

本発明の化合物は、ダウン症候群を治療するか、または改善するのににも使用され得る。

【0210】

本発明の医薬組成物に関する好適な実施形態では、前記医薬組成物は、前記化合物を唯一の薬剂的活性薬剤として含む。あるいは、前記医薬組成物は、少なくとも1つのさらなる独立した薬剂的活性薬剤を、前記化合物に加えて含み、前記追加の活性薬剤は、典型的

50

には、前記に概説したような意図する適応症に使用される。

【0211】

本発明は、以下の実施例によってさらに例示する。

【0212】

〔実施例〕

本出願中に出現し得るいくつかの略語は、以下に、次のとおり定義する。

【表4】

| 略語  | 意味   |
|---|--|
| AcOH  | 酢酸   |
| Boc   | tert-ブチルオキシカルボニル                                     |
| Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | テトラブチルアンモニウム硝酸塩                                      |
| DCE   | 1,2-ジメトキシエタン   |
| DIPEA   | N,N-ジイソプロピルエチルアミン                                    |
| DMAP  | N,N-ジメチルピリジン-4-アミン                                   |
| DMF   | N,N-ジメチルホルムアミド                                       |
| Et <sub>3</sub> N   | トリエチルアミン   |
| Et <sub>2</sub> O   | ジエチルエーテル   |
| EtOAc   | 酢酸エチル  |
| EtOH  | エタノール  |
| FCC   | フラッシュカラムクロマトグラフィー                                    |
| HPLC  | 高速液体クロマトグラフィー  |
| i-PrOH  | イソプロパノール   |
| [Ir(OMe)cod] <sub>2</sub>                                   | (1,5-シクロオクタジエン)(メトキシ)イリジウム(I)二量体                     |
| MeOH  | メタノール  |
| Me <sub>4</sub> Phen  | 3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリン                         |
| MeSNa   | 2-メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム                                 |
| NIS   | N-ヨードスクシンイミド   |
| NaOAc   | 酢酸ナトリウム  |
| Na(OAc) <sub>3</sub> BH                                     | ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド                                   |
| NaOtBu  | ナトリウムtert-ブトキシド                                      |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>                                     | [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)              |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> *CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>    | [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)<br>ジクロロメタン錯体 |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>  | 酢酸パラジウム(II)  |
| Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub>                          | テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)                           |
| PhNTf <sub>2</sub>  | N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)                          |
| rt  | 室温、すなわち、20~25 °C                                     |
| RuPhos  | 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル                  |
| TFAA  | トリフルオロ酢酸無水物  |
| THF   | テトラヒドロフラン  |
| TsCl  | 4-メチルベンゼンスルホンクロリド                                    |
| UPLC  | 超高速液体クロマトグラフィー                                       |
| UPLC-MS   | 超高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計                             |

【0213】

本発明の化合物は、適切な材料を用いて、以下のスキームおよび実施例の処置に従って、調製され得、以下の特定の実施例によりさらに例示される。以下の実施例に従って作ら

れた化合物の分析データを表4に示す。

【0214】

別段指定のない限り、すべての出発原料は、商業的供給業者から得られ、さらなる精製なしに使用される。特別の定めのない限り、すべての温度は、 で表され、すべての反応は、 r tで実施される。化合物は、シリカクロマトグラフィーまたは予備的HPLCのいずれかによって、精製される。

【0215】

<sup>1</sup>H NMR

<sup>1</sup>H NMRは、400MHzの分光計で記録される。化学シフト( )は、残留溶媒信号に対してppmで報告される(DMSO-d<sub>6</sub>中<sup>1</sup>H NMRについて = 2.5 ppm)。<sup>1</sup>H NMRデータは、以下の通り報告される：化学シフト(多重度、結合定数、および水素の数)。多重度は、以下の通り略語化される：s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、dd(二重項の二重項)、tt(三重項の三重項)、td(二重項の三重項)、br(広域)。以下に記載する実施例で提供されるNMR、UPLC、HPLC、およびMSデータは、以下において登録される：NMR：Bruker Avance III HD 400MHz、プローブBBO。

10

【0216】

HPLC

方法名：Kinetex-BCM

設備：UV-VisまたはDAD検出器でのHPLC；カラム：Kinetex XB C18 4.6×50mm 2.6μm；溶離剤：(A)0.1%ギ酸-水溶液、(B)0.1%ギ酸-ACN溶液。

20

【0217】

分析方法：オートサンプラー - 注入量：1μL；ポンプ - 流れ：0.5mL/分

【表5】

| 時間[分] | [%]B |
|-------|------|
| 0.0   | 20   |
| 6.7   | 80   |
| 7.5   | 80   |
| 7.8   | 95   |
| 9.5   | 95   |
| 10.0  | 20   |
| 12.0  | 20   |

30

【0218】

カラム区画：カラム温度：25 ；分析時間：12分；検出器-DAD

方法名：Kinetex-ROT

設備：UV-VisまたはDAD検出器でのHPLC；カラム：Kinetex XB C18 4.6×50mm 2.6μm；溶離剤：(A)0.1%ギ酸-水溶液、(B)0.1%ギ酸-ACN溶液

40

【0219】

分析方法：オートサンプラー - 注入量：1μL；ポンプ - 流れ：0.45mL/分

50

【表 6】

| 時間[分] | [%]B |
|-------|------|
| 0.0   | 5    |
| 2.0   | 5    |
| 9.5   | 80   |
| 10.5  | 80   |
| 12.0  | 5    |
| 14.0  | 5    |

10

## 【0220】

カラム区画：カラム温度：25；分析時間：14分；検出器 - DAD

方法名：BCM - 30

設備：UV - VisまたはDAD検出器でのHPLC；カラム：Waters Symmetry C18 3.9×150mm 5μm；溶離剤：(A) 0.1%ギ酸 - 水溶液；(B) 0.1%ギ酸 - ACN溶液

## 【0221】

分析方法：オートサンプラー - 注入量：3μL；ポンプ - 流れ：1.2mL/分

【表 7】

20

| 時間[分] | [%]B |
|-------|------|
| 0.0   | 20   |
| 20.0  | 80   |
| 22.0  | 80   |
| 22.5  | 95   |
| 25.0  | 95   |
| 25.3  | 20   |
| 30.0  | 20   |

30

## 【0222】

カラム区画：カラム温度：25；分析時間：30分；検出器：波長：254nm、最大吸収

方法名：ROT - C18 - 1

設備：UV - VisまたはDAD検出器でのHPLC；カラム：Waters Symmetry C18 3.9×150mm 5μm；溶離剤：(A) 0.1%ギ酸 - 水溶液、(B) 0.1%ギ酸 - ACN溶液

## 【0223】

分析方法：オートサンプラー - 注入量：3μL；ポンプ - 流れ：1.0mL/分

40

50

【表 8】

| 時間[分] | [%] A | [%] B |
|-------|-------|-------|
| 0.0   | 95    | 5     |
| 5.0   | 95    | 5     |
| 25.0  | 20    | 80    |
| 27.0  | 20    | 80    |
| 28.0  | 95    | 5     |
| 30.0  | 95    | 5     |

10

## 【0224】

カラム区画：カラム温度：25；分析時間：30分；検出器：DAD波長：254nm、最大吸収

## 【0225】

Shimadzu LC-MS：

方法名：lc-ms1-2-ba

設備：Shimadzu UPLC-MS 2020；UV-VisまたはDAD検出器によるHPLC；カラム：Waters Acquity UPLC HSS C18、50mm×2.1mm×1.8μm；溶離剤：(A)CAN中0.1%ギ酸、(B)水中0.1%ギ酸

20

## 【0226】

分析方法：オートサンプラー - 注入量：1μL；ポンプ - 流れ = 0.5mL/分

【表 9】

| 時間[分] | % B |
|-------|-----|
| 0.00  | 95  |
| 0.00  | 95  |
| 4.00  | 5   |
| 5.00  | 5   |
| 5.20  | 95  |
| 6.00  | 95  |

30

## 【0227】

カラム区画：カラム温度：25；分析時間：6分；検出器：DAD - 波長：254、230、270、280nm

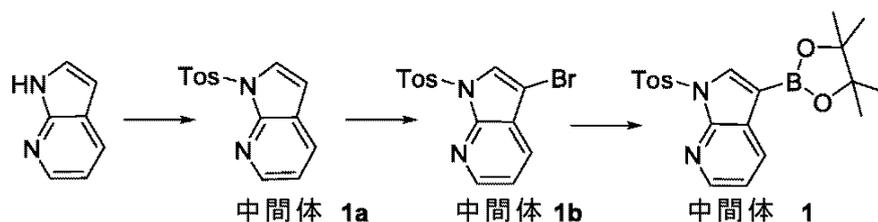
## 【0228】

MS：

ネブライザー：40psi；乾性ガス：9L/分；乾性ガス温度：365；スキャン：100～1000m/z；極性：正および/または負

40

## 【化21】



## 【0229】

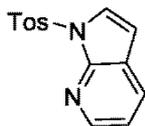
50

スキーム 1 .

中間体 1 a ( WO 2 0 1 3 / 0 0 6 6 3 4 A 2 による )

1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン

【化 2 2】



【 0 2 3 0】

7 - アザインドール ( 6 . 0 g 、 5 0 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量 ) の T H F ( 2 0 m L ) 攪拌溶液に、 N a H ( 鉱油に 6 0 % で分散、 2 . 2 g 、 6 6 . 0 m m o l 、 1 . 3 当量 ) が 0 で添加された。反応混合物は、 r t まで加温され、 3 0 分間攪拌された。 0 まで冷却した後、 T s C l ( 1 1 . 6 g 、 2 . 1 m m o l 、 1 . 2 当量 ) が反応混合物に添加され、 r t で一晩攪拌された。反応混合物は、水でクエンチされ、 E t O A c で抽出された。有機層が、ブラインで洗浄され、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥され、蒸発して乾燥状態になった。残留物が、カラムクロマトグラフィー ( ヘキサン中の E t O A c 勾配 ) によって精製され、 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 1 a ) を白色固体 ( 1 2 . 8 g ; 収量 : 9 3 % ; U P L C 純度 : 1 0 0 % ) として、生じた。

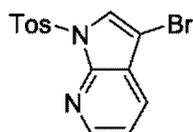
10

【 0 2 3 1】

中間体 1 b ( WO 2 0 1 3 / 0 0 6 6 3 4 A 2 による )

3 - ブロモ - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン

【化 2 3】



1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 1 a ) ( 1 2 . 8 g 、 4 7 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量 ) のクロロホルム ( 4 0 m L ) 溶液に、臭素 ( 2 . 7 m L 、 5 2 . 0 m m o l 、 1 . 1 当量 ) が、滴下漏斗を介して、 4 5 分間にわたって添加され、反応混合物が、 r t で 4 8 時間攪拌された。反応混合物は、 N a <sub>2</sub> S O <sub>3</sub> の飽和溶液でクエンチされた。有機層は、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥され、蒸発して乾燥状態になり、 3 - ブロモ - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 1 b ) をオフホワイト固体 ( 1 5 . 2 g ; 収量 : 9 2 % ; U P L C 純度 : 8 7 % ) として産出した。

30

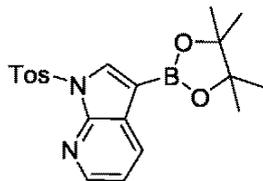
【 0 2 3 2】

中間体 1 . 基本手順 1

1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - ( テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン

40

【化 2 4】



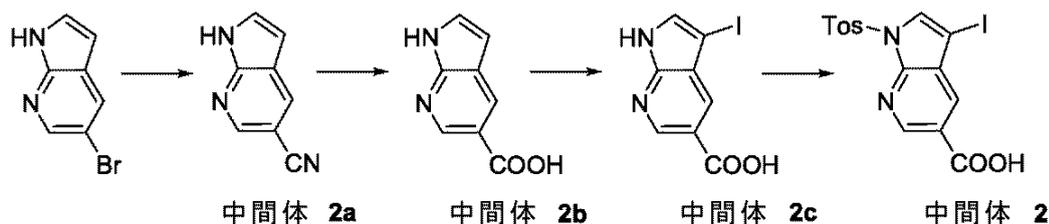
封管を、 3 - ブロモ - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 1 b ) ( 4 . 5 g 、 1 2 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 ビス ( ピ

50

ナコラート)ジボロン(4.9 g、19.2 mmol、1.5当量)、酢酸カリウム(3.1 g、31.0 mmol、2.5当量)、および1,4-ジオキサン(40 mL)で満たした。混合物は、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.28 g、0.38 mmol、0.03当量)が添加される前にアルゴンの流れの下、音波処理した。反応混合物は、85 °Cで一晩撹拌した。その後、これを冷却し、セライトのパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄して、濾液を濃縮した。粗生成物混合物をEtOAc中に溶解し、水で洗浄し、その後ブラインで洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過および濃縮して、ボロン酸エステル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1)と、ボロン酸-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]ボロン酸との、比率1:1の混合物を得た。いずれの生成物も、分離させず、さらなる精製なしで連続的なステップに使用した。

10

## 【化25】



20

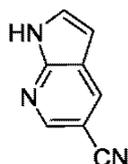
## 【0233】

スキーム2.

中間体2a(WO2005/085244A1による)

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

## 【化26】



30

5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(5.0 g、25.0 mmol、1.0当量)、Zn(CN)<sub>2</sub>(3.6 g、20.0 mmol、0.8当量)の乾燥DMF(65 mL)溶液を、アルゴンの流れで30分間酸素除去し、その後Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.7 g、1.5 mmol、0.06当量)を添加した。反応混合物を80 °Cで36時間加熱し、その後、水でクエンチして、EtOAcで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、蒸発させて乾燥状態とした。残留物を、少量のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で処理し、濾過した。収集された沈澱物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>ですすいで、空気上で乾燥させ、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(中間体2a)を白色固体(3.0 g; 収量: 83%; UPLC純度: 100%)として得た。

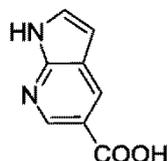
40

## 【0234】

中間体2b(US20070066641による)

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

## 【化27】



封管を、EtOH/水(1:1)の混合物(100 mL)中の1H-ピロロ[2,3-b]

50

b]ピリジン-5-カルボニトリル(中間体2a)(1.5g、10.0mmol、1.0当量)、KOH(11.7g、209.0mmol、21.0当量)で満たした。反応混合物を90で2日間加熱した。次に、EtOHを蒸発させ、水層を、水で100mLの全体積になるまで希釈し、濃縮HCl(20mL)で酸性化させ、NaOAcで中和した。沈澱物を濾過により収集し、水で十分にすすいで、空気上で乾燥させて、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(中間体2b)を、白色固体として提供し、これを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度:73%)。

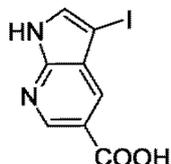
【0235】

中間体2c

3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

10

【化28】



1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(中間体2b)(1.4g、8.9mmol、1.0当量)とNIS(2.0g、8.9mmol、1.0当量)とのDMF溶液を、rtで一晩攪拌した。反応混合物を、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>の飽和溶液でクエンチした。形成された沈澱物を濾過により収集し、水ですすぎ、乾燥させて、3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(中間体2c)を淡黄色固体(1.76g;収量:69%;UPLC純度:98%)として得た。

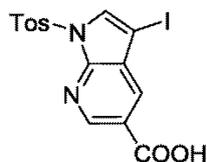
20

【0236】

中間体2(WO2012/129338A1による手順)

3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化29】

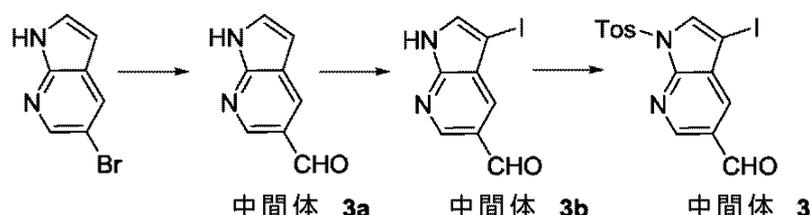


30

3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(中間体2c)(6.7g、23.0mmol、1.0当量)のDMF(20mL)攪拌溶液に、0でNaH(鋇油に60%で分散、1.22g、51.0mmol、2.2当量)を添加した。反応混合物をrtまで加温し、その後TsCl(5.3g、27.8mmol、1.2当量)を添加した。rtで一晩攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、濃縮HClで酸性化させ、その後、NaOAcで中和した。形成された沈澱物を、濾過によって収集し、水およびEt<sub>2</sub>Oですすぎ、空気上で乾燥させて、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(中間体2)を固体(8.7g;収量:85%;NMR純度:90%)として実行した(perform)。

40

【化30】



50

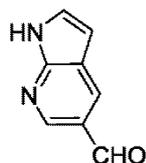
## 【0237】

スキーム3.

中間体3a

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

## 【化31】



アルゴン下、 $-78^{\circ}\text{C}$ の5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.0 g、5.0 mmol、1.0当量)の無水THF(50 mL)溶液に、1.6 Mのn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(6.7 mL、10.7 mmol、2.1当量)をゆっくりと添加し、反応混合物を、その後の40分間 $-78^{\circ}\text{C}$ で撹拌した。結果として得られた懸濁液に、1 mLの乾燥DMFを引き続き添加し、反応混合物の撹拌は、rtで一晩続けた。次に、反応混合物を $\text{NH}_4\text{Cl}$ の飽和溶液でクエンチした；有機層を分離し、水相をEtOAcで抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過および濃縮して、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(中間体3a)を黄色固体(1.0 g；収量：6.9%；UPLC純度：98%)として産出した。

10

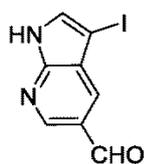
20

## 【0238】

中間体3b

3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

## 【化32】



1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(中間体3a)(2.4 g、16.3 mmol、1.0当量)とNIS(3.7 g、16.3 mmol、1.0当量)のDMF(25 mL)溶液を、rtで一晩撹拌した。反応混合物を水(50 mL)および $\text{Na}_2\text{SO}_3$ の飽和溶液(2 mL)で希釈した。形成された沈澱物を濾過により収集し、水ですすぎ、乾燥させて、3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(中間体3b)を固体(4.0 g；収量：91%；UPLC純度：100%)として得た。

30

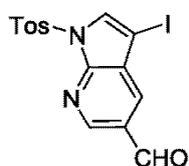
## 【0239】

中間体3

3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

40

## 【化33】



3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(中間体3b)(4.0 g、14.9 mmol、1当量)のDMF(60 mL)撹拌溶液に、0 でNaH(鉱油に60%で分散、0.7 g、17.8 mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物をrtまで加温し、次にTsCl(3.1 g、16.3 mmol、1.1当量)

50

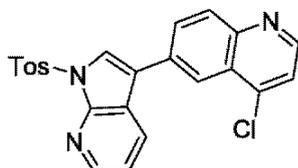
を添加した。rtで一晩攪拌した後、反応混合物を水(150 mL)で希釈し、形成された沈澱物を、濾過により収集し、水ですすぎ、空気上で乾燥させて、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(中間体3)をベージュの固体(5.9 g; 収量: 94%; UPLC純度: 98%)として実行した。

【0240】

中間体4. 基本手順2

4-クロロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン

【化34】



封管に、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(1.5 mL)中の1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1)(0.45 g, 1.1 mmol, 1.0当量)、6-ブromo-4-クロロキノリン(0.3 g, 1.1 mmol, 1.0当量)、炭酸カリウム(0.42 g, 3.0 mmol, 2.7当量)を、アルゴン下で満たした。この混合物は、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.04 g, 0.03 mmol, 0.03当量)を添加する前に、アルゴンの流れの下、音波処理した。反応混合物を120°Cで、マイクロ波照射下で25分間加熱した。その後、これを冷却し、セライトを通して濾過し、EtOAcで洗浄して、濾液を濃縮した。粗生成物混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中のEtOAc勾配に続いて、EtOAc中のMeOH勾配)によって精製し、4-クロロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(0.3 g; 収量: 61%, UPLC純度: 100%)を提供した。

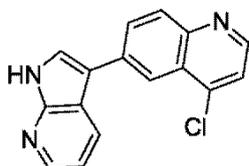
【0241】

実施例1

基本手順3

4-クロロ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン

【化35】



4-クロロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体4)(0.06 g, 0.14 mmol, 1.0当量)および炭酸セシウム(cesium carbonate)(0.18 g, 0.6 mmol, 4.0当量)の、THF/水の2:1混合物(3 mL)溶液を、rtで48時間攪拌した。反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として得られた残留物を、HPLCによって精製して、4-クロロ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン(0.025 g; 収量: 64%; UPLC純度: 100%)を得た。

【0242】

中間体5

10

20

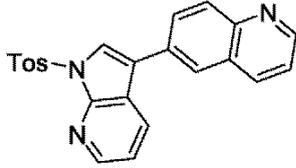
30

40

50

6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン  
- 3 - イル ] キノリン

【化 3 6】



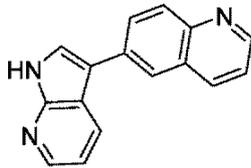
標記化合物は、基本手順 2 に従って、1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - ( 10  
テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
ピリジン ( 中間体 1 ) ( 0 . 1 6 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 1 当量 ) 、 6 - ブロモキノ  
リンヒドロクロリド ( 0 . 0 9 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 2  
g , 1 . 5 m m o l , 4 . 0 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 6  
g , 0 . 0 7 m m o l , 0 . 2 当量 ) で、1 , 4 - ジオキササン / 水の 3 : 1 混合物 ( 8 m  
L ) 中に調製した。FCC (ヘキサン中の EtOAc 勾配) による精製により、6 - [ 1  
- ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル  
] キノリンを茶色がかかった固体 ( 0 . 0 7 g ; 収量 : 4 7 % ; UPLC 純度 : 1 0 0 % )  
として提供した。

【0243】

実施例 2

6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン

【化 3 7】



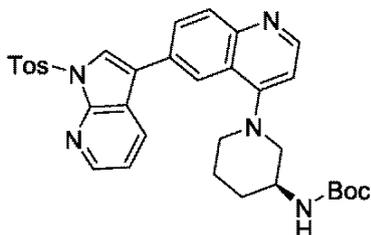
標記化合物は、基本手順 3 に従って、6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン ( 中間体 5 ) ( 0 . 0 7 g 、  
0 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、  $NaOtBu$  ( 0 . 0 3 g 、 0 . 4 m m o l 、 2 . 0 当  
量 ) を、1 , 4 - ジオキササン ( 2 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を 8 0 °C で一晩  
撹拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) による精製により、6 - { 1 H - ピ  
ロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリンを、黄色固体 ( 0 . 0 2 5 g ; 収量 :  
6 0 % ; HPLC 純度 : 9 7 % ) として提供した。

【0244】

中間体 6 . 基本手順 4

tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン  
- 3 - イル ] カルバメート

【化 3 8】



4 - クロロ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 -

10

20

30

40

50

b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体4)(0.15g、0.35mmol、1.0当量)、(S)-3-(Boc-アミノ)ピペリジン(0.14g、0.7mmol、2.0当量)、DIPEA(0.09g、0.7mmol、2.0当量)の、i-PrOH(3mL)溶液を、140°Cで、マイクロ波照射下で1.5時間加熱した。rtまで冷却した後、溶媒を蒸発させ、粗反応混合物を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度:71%)。

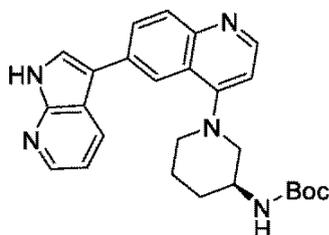
## 【0245】

中間体7

tert-ブチルN-[(3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

10

## 【化39】



標記化合物は、基本手順3に従って、tert-ブチルN-[(3S)-1-{6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体6)(0.08g、0.14mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.02g、0.2mmol、1.5当量)を、1,4-ジオキサン(3.5mL)に溶解して調製した。反応混合物を、80°Cで5時間撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)による精製によって、tert-ブチルN-[(3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(0.02g; 収量:29%; UPLC純度:94%)を提供した。

20

## 【0246】

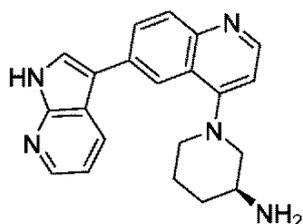
実施例3

基本手順5

(3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン

30

## 【化40】



40

tert-ブチルN-[(3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体7)(0.02g、0.04mmol、1.0当量)の、MeOH(1mL)溶液に、1,4-ジオキサン(3mL)中の4MのHClを添加した。反応混合物を、rtで一晩撹拌した。沈澱物を濾過により収集し、Et<sub>2</sub>Oによって洗浄し、空気上で乾燥させて、(3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミンを白色粉末(0.012g; 収量:60%; HPLC純度:95%)として提供した。

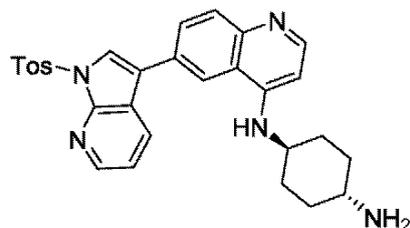
## 【0247】

中間体8

50

トランス - 1 - N - { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン

【化 4 1】



10

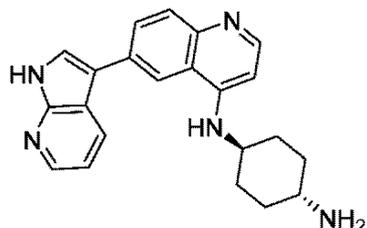
標記化合物は、基本手順 4 に従って、( 4 - クロロ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン ( 中間体 4 ) ( 0 . 1 2 g 、 0 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 トランス - シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン ( 0 . 0 6 g 、 0 . 5 5 m m o l 、 4 . 0 当量 ) 、 D I P E A ( 0 . 0 7 g 、 0 . 5 5 m m o l 、 4 . 0 当量 ) で、i - P r O H ( 3 m L ) 中に調製した。反応混合物を 1 7 0 ° C で、マイクロ波照射下において 1 時間加熱した。粗反応混合物を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した。

【 0 2 4 8 】

実施例 4

トランス - 1 - N - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン

【化 4 2】



30

標記化合物は、基本手順 3 に従って、トランス - 1 - N - { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン ( 中間体 8 ) ( 0 . 1 4 g 、 0 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) および炭酸セシウム ( 0 . 3 6 g 、 1 . 1 m m o l 、 4 . 0 当量 ) で、T H F / 水の 2 : 1 混合物 ( 3 m L ) 中に調製した。H P L C による精製によって、トランス - 1 - N - ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) シクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン ( 0 . 0 5 9 g ; 収量 : 6 2 % ; H P L C 純度 : 9 1 % ) を産出した。

【 0 2 4 9 】

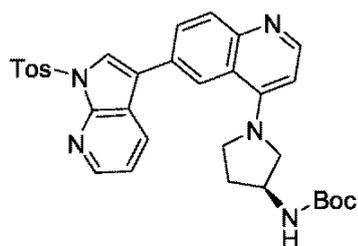
中間体 9

t e r t - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピロリジン - 3 - イル ] カルバメート

40

50

## 【化43】



標記化合物は、基本手順4に従って、4-クロロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体4)(0.12g、1.0mmol、1.0当量)、(S)-3-(Boc-アミノ)ピロリジン(0.15g、0.8mmol、3.0当量)、DIPEA(0.11g、0.8mmol、3.0当量)で調製した。反応混合物を、マイクロ波照射下において、155℃で1時間加熱した。粗生成物のtert-ブチルN-[(3S)-1-{6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピロリジン-3-イル]カルバメートを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した。

10

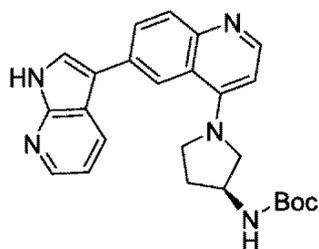
## 【0250】

中間体10

tert-ブチルN-[(3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

20

## 【化44】



標記化合物は、基本手順3に従って、tert-ブチルN-[(3S)-1-{6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピロリジン-3-イル]カルバメート(中間体9)(0.2g、0.3mmol、1.0当量)、炭酸セシウム(0.44g、1.4mmol、4.0当量)で、THF/水の2:1混合物(3mL)中に調製した。粗生成物のtert-ブチルN-[(3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメートを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した。

30

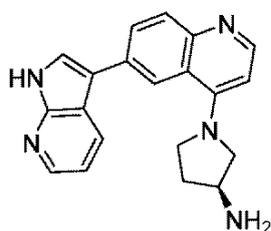
## 【0251】

実施例5

(3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピロリジン-3-アミン

40

## 【化45】



50

標記化合物は、基本手順5に従って、tert-ブチルN-[(3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート(中間体10)(0.14g、0.3mmol、1.0当量)で、1,4-ジオキサン(5mL)中の4MのHCl中に調製した。生成物を、HPLCで精製して、(3S)-1-(6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピロリジン-3-アミン(0.08g;収量:75%;HPLC純度:100%)を提供した。

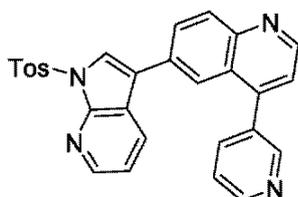
【0252】

中間体11

6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-3-イル)キノリン

10

【化46】



標記化合物を、基本手順2に従って、4-クロロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体4)(0.1g、0.2mmol、1.0当量)、3-ピリジルボロン酸(0.03g、0.25mmol、1.1当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.08g、0.6mmol、2.7当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.02g、0.02mmol、0.03当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(2mL)中に調製した。残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製して、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-3-イル)キノリン(0.11g;収量:64%;UPLC純度:100%)を提供した。

20

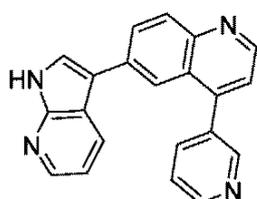
【0253】

実施例6

4-(ピリジン-3-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン

30

【化47】



標記化合物を、基本手順3に従って、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-3-イル)キノリン(中間体11)(0.07g、0.2mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.02g、0.2mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(3.5mL)に溶解して調製した。反応混合物を、80℃で一晩加熱した。粗反応混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)によって精製し、4-(ピリジン-3-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン(0.028g;収量:60%;UPLC純度:97%)を得た。

40

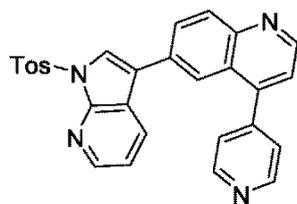
【0254】

中間体12

6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-4-イル)キノリン

50

## 【化48】



標記化合物を、基本手順2に従って、4-クロロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体4)(0.14g、0.3mmol、1.0当量)、4-ピリジルボロン酸(0.04g、0.3mmol、1.0当量)、 $K_2CO_3$ (0.12g、0.8mmol、2.7当量)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.011g、0.01mmol、0.03当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(4.5mL)中に調製した。残留物を、FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配;カラムは、0.1%の $Et_3N$ で、 $CH_2Cl_2$ 中で中和し、その後、精製前に $CH_2Cl_2$ で洗浄した)によって精製し、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-4-イル)キノリン(0.092g;収量:60%;UPLC純度:95%)を提供した。

10

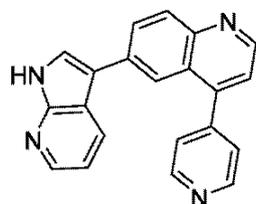
## 【0255】

## 実施例7

4-(ピリジン-4-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン

20

## 【化49】



標記化合物を、基本手順3に従って、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-4-イル)キノリン(中間体12)(0.09g、0.2mmol、1.0当量)、 $NaOtBu$ (0.027g、0.3mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(3mL)に溶解して調製した。反応混合物を80で3時間加熱した。粗反応混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の $EtOAc$ 勾配)で精製して、4-(ピリジン-4-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン(0.01g;収量:16%;HPLC純度:100%)を得た。

30

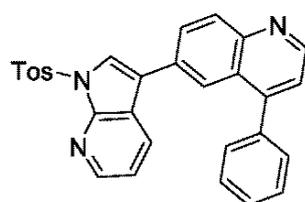
## 【0256】

## 中間体13

6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-フェニルキノリン

40

## 【化50】



標記化合物を、基本手順2に従って、4-クロロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体4)(0.1g、0.2mmol、1.0当量)、フェニルボロン酸(0.03g、0.2mmol、1.0当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(4.5mL)中に調製した。残留物を、FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配;カラムは、0.1%の $Et_3N$ で、 $CH_2Cl_2$ 中で中和し、その後、精製前に $CH_2Cl_2$ で洗浄した)によって精製し、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-フェニルキノリン(0.01g;収量:16%;HPLC純度:100%)を得た。

50

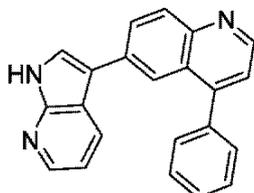
ol、1.0当量)、 $K_2CO_3$  (0.08 g、0.6 mmol、2.7当量)、 $Pd(PPh_3)_4$  (0.008 g、0.01 mmol、0.03当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(4.5 mL)中に調製した。残留物を、FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)で精製して、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-フェニルキノリン(0.1 g; 収量: 95%; UPLC純度: 95%)を提供した。

【0257】

実施例 8

4-フェニル-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン

【化51】



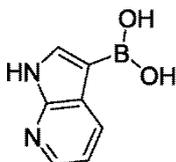
標記化合物を、基本手順3に従って、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-フェニルキノリン(中間体13)(0.11 g、0.2 mmol、1.0当量)、 $NaOtBu$  (0.027 g、0.3 mmol、1.2当量)で、1,4-ジオキサン(3 mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで48時間撹拌した。粗反応混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、4-フェニル-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリンを黄色固体(0.055 g; 収量: 65%; HPLC純度: 98%)として得た。

【0258】

中間体 14

{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}ボロン酸

【化52】



真空乾燥した封管に、7-アザインドール(0.12 g、1.0 mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.25 g、1.0 mmol、1.0当量)、 $Me_4Phen$  (0.009 g、0.05 mmol、0.04当量)、 $[Ir(OMe)cod]_2$  (0.007 g、0.01 mmol、0.01当量)を、THF(5 mL)中、アルゴンの流れの中で満たした。反応混合物を80 で一晩加熱し、その後、MeOHでクエンチし、濃縮した。残留物を、FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製して、{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}ボロン酸と出発原料(比率4:6)との分離できない混合物を黄色の油として産出し、これを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した。

【0259】

中間体 15

4-[(R)-{5-エテニル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル}(ヒドロキシ)メチル]キノリン-6-オル

10

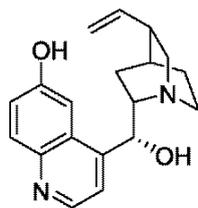
20

30

40

50

## 【化53】



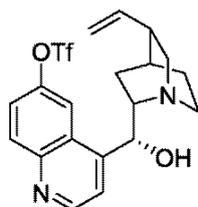
キニーネ (0.3 g、1.0 mmol、1.0 当量) および MeSNa (0.35 g、5.0 mmol、5.0 当量) の DMF (10 mL) 中懸濁液に、アルゴンを注入し、110 で一晩加熱した。rt まで冷却した後、反応混合物を、水で 100 mL に希釈し、濃縮 HCl (1 mL) で酸性化させ、その後、NaOAc で中和した。水層を EtOAc で抽出した。複合有機相 (Combined organic phase) を、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を Et<sub>2</sub>O で希釈し、沈澱物を濾過により収集した。UPLC-MS により、所望の生成物と出発原料との比率 55 : 45 の混合物が示された。水相を、NaCl で飽和させ、EtOAc で抽出した。再び、複合有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。残留物を Et<sub>2</sub>O で処理して、白色固体を産出し、これを、濾過により収集した。UPLC-MS 分析で、生成物と出発原料との比率 45 : 55 の混合物が示され、これを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した。

## 【0260】

中間体 16

4 - [ (R) - { 5 - エテニル - 1 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - イル } (ヒドロキシ) メチル ] キノリン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート

## 【化54】



4 - [ (R) - { 5 - エテニル - 1 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - イル } (ヒドロキシ) メチル ] キノリン - 6 - オル (中間体 15) (0.065 g、0.2 mmol、1.0 当量)、ピリジン (1 mL)、PhNTf<sub>2</sub> (0.07 g、2.1 mmol、1.0 当量)、DMA P (0.003 g、0.02 mmol、0.1 当量) の DCE (2 mL) 溶液を、40 で一晩加熱した。反応混合物を水で希釈し、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物の 4 - [ (R) - { 5 - エテニル - 1 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - イル } (ヒドロキシ) メチル ] キノリン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナートを茶色の油として、さらなる精製なしで、続くステップに使用した (UPLC 純度 : 71%)。

## 【0261】

実施例 9

{ 5 - エテニル - 1 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - イル } ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) メタノール

10

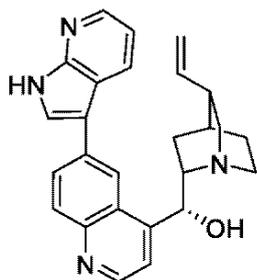
20

30

40

50

## 【化 5 5】



標記化合物を、基本手順 2 に従って、4 - [ ( R ) - { 5 - エテニル - 1 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - イル } ( ヒドロキシ ) メチル ] キノリン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホナート ( 中間体 1 6 ) ( 0 . 0 9 g , 0 . 2 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } ボロン酸 ( 中間体 1 4 ) ( 0 . 2 8 g , 1 . 1 m m o l , 5 . 5 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 0 8 g , 0 . 6 m m o l , 3 . 0 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 3 g , 0 . 0 4 m m o l , 0 . 2 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 3 : 1 混合物 ( 4 m L ) 中に調製した。HPLC 精製により、{ 5 - エテニル - 1 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン - 2 - イル } ( 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) メタノールを、茶色がかった固体 ( 0 . 0 0 7 g ; 収量 : 8 % ; HPLC 純度 : 8 7 % ) として産出した。

## 【 0 2 6 2】

中間体 1 7

6 - ブロモ - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - アミン

## 【化 5 6】



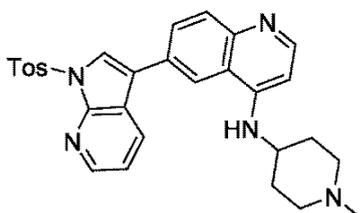
標記化合物を、基本手順 4 に従って、6 - ブロモ - 4 - クロロキノリン ( 0 . 4 g , 1 . 6 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 1 - メチル - 4 - ピペリジルアミン ( 1-methyl-4-piperidylamine ) ( 0 . 7 5 g , 6 . 6 m m o l , 4 . 0 当量 ) 、 DIPEA ( 0 . 8 5 g , 6 . 6 m m o l , 4 . 0 当量 ) で、i-PrOH ( 4 m L ) 中に調製した。反応混合物を、150 °C で、マイクロ波照射の下、16 時間加熱し、その後、加熱を、油浴中で、48 時間、120 °C で継続した。粗反応混合物を、FCC で精製し、6 - ブロモ - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - アミン ( 0 . 3 6 g ; 収量 : 6 8 % ; UPLC 純度 : 9 5 % ) を提供した。

## 【 0 2 6 3】

中間体 1 8

6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) キノリン - 4 - アミン

## 【化 5 7】



10

20

30

40

50

標記化合物を、基本手順2に従って、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1)(0.47g、1.5mmol、2.0当量)、6-ブロモ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-4-アミン(中間体17)(0.25g、0.7mmol、1.0当量)、 $K_2CO_3$ (0.2g、1.5mmol、2.0当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.06g、0.07mmol、0.1当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(4.5mL)中に調製し、80で3時間加熱した。残留物をFCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)で精製して、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-4-アミン(0.06g; 収量: 14%; UPLC純度: 94%)を提供した。

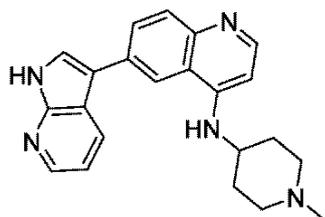
10

【0264】

実施例10

N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-アミン

【化58】



20

標記化合物を、基本手順3に従って、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-4-アミン(中間体18)(0.06g、0.12mmol、1.0当量)、 $NaOtBu$ (0.05g、0.2mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(2.0mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで12時間撹拌した。粗反応混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-アミンを黄色固体(0.009g; 収量: 21%; HPLC純度: 92%)として得た。

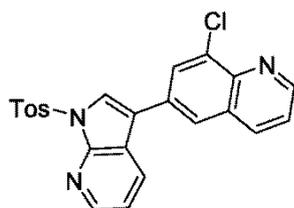
30

【0265】

中間体19

8-クロロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン

【化59】



40

標記化合物を、基本手順2に従って、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1)(0.18g、0.4mmol、1.0当量)、6-ブロモ-8-クロロキノリン(0.1g、0.4mmol、1.1当量)、 $K_2CO_3$ (0.15g、1.0mmol、2.7当量)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.01g、0.01mmol、0.03当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(1.5mL)中に調製した。反応混合物を80で3時間加熱した。残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾

50

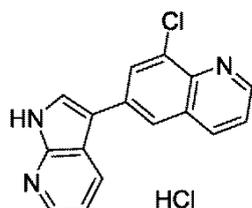
配)で精製して、8-クロロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリンを白色固体(0.04g;収量:23%;UPLC純度:98%)として提供した。

【0266】

実施例11

8-クロロ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリンヒドロクロリド

【化60】



10

標記化合物を、基本手順3に従って、8-クロロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体19)(0.04g、0.1mmol、1.0当量)、炭酸セシウム(0.12g、0.4mmol、4.0当量)で、THF(1mL)中に調製した。反応混合物を、還流させて48時間加熱した。得られた生成物を、HPLCで精製して、生成物のMeOH(1mL)への溶解および4MのHClの1,4-ジオキサンへの添加を介して、HCl塩へと変換した。沈澱物を濾過により収集し、8-クロロ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリンヒドロクロリドを黄色固体(0.004g;収量:13%;HPLC純度:96%)として提供した。

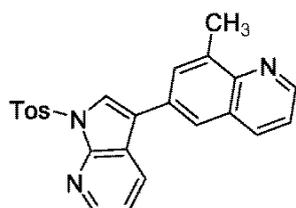
20

【0267】

中間体20

8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン

【化61】



30

標記化合物を、基本手順2に従って、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1)(0.3g、0.7mmol、1.1当量)、6-ブロモ-8-メチルキノリン(0.12g、0.7mmol、1.0当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.25g、1.8mmol、2.7当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.06g、0.005mmol、0.03当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6mL)中に調製した。残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製して、8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリンを白色固体(0.12g;収量:43%;UPLC純度:88%)として提供した。

40

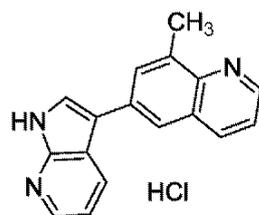
【0268】

実施例12

8-メチル-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリンヒドロクロリド

50

## 【化 6 2】



標記化合物を、基本手順 3 に従って、8 - メチル - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン ( 中間体 2 0 ) ( 0 . 1 2 g 、 0 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 Na O t B u ( 0 . 0 4 g 、 0 . 4 m m o l 、 1 . 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 3 . 5 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を 8 0 ° で一晩加熱した。得られた生成物を FCC で精製して、生成物の Me O H ( 1 m L ) への溶解および 4 M の H C l の 1 , 4 - ジオキサン ( 4 m L ) への添加を介して H C l 塩へと変換した。沈澱物を濾過により収集し、8 - メチル - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリンヒドロクロリドを白色固体 ( 0 . 0 1 g ; 収量 : 1 3 % ; H P L C 純度 : 9 7 % ) として提供した。

10

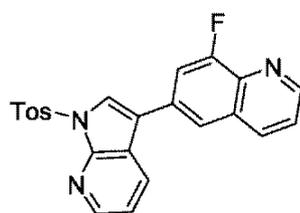
## 【 0 2 6 9 】

中間体 2 1

8 - フルオロ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン

20

## 【化 6 3】



標記化合物を、基本手順 2 に従って、1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - ( テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 1 ) ( 0 . 3 g 、 0 . 7 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 6 - ブロモ - 8 - フルオロキノリン ( 0 . 1 7 g 、 0 . 7 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 2 8 g 、 2 . 0 m m o l 、 2 . 7 当量 ) 、 Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 0 . 0 3 g 、 0 . 0 2 m m o l 、 0 . 0 3 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 7 . 5 m L ) 中に調製した。残留物を FCC ( ヘキサン中の Et O A c 勾配 ) で精製して、8 - フルオロ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリンを白色固体 ( 0 . 1 4 g ; 収量 : 4 5 % ; U P L C 純度 : 9 6 % ) として提供した。

30

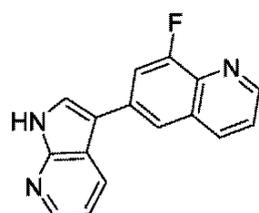
## 【 0 2 7 0 】

実施例 1 3

8 - フルオロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン

40

## 【化 6 4】



50

標記化合物を、基本手順3に従って、8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体21)(0.08g、0.2mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.03g、0.3mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(3.0mL)に溶解して調製した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、8-フルオロ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリンを白色固体(0.02g;収量:36%;HPLC純度:100%)として提供した。

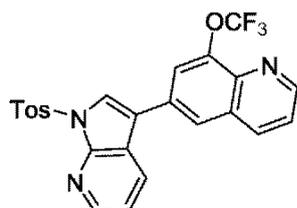
【0271】

中間体22

6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-8-(トリフルオロメトキシ)キノリン

10

【化65】



標記化合物を、基本手順2に従って、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1)(0.1g、0.3mmol、1.0当量)、6-ブromo-8-トリフルオロメトキシキノリン(0.07g、0.3mmol、1.0当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.09g、0.7mmol、2.7当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.08g、0.01mmol、0.03当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(7.5mL)中に調製した。残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製して、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-8-(トリフルオロメトキシ)キノリンを白色固体(0.06g;収量:55%;UPLC純度:99%)として提供した。

20

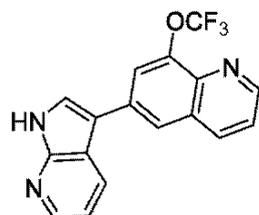
【0272】

実施例14

6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-(トリフルオロメトキシ)キノリン

30

【化66】



40

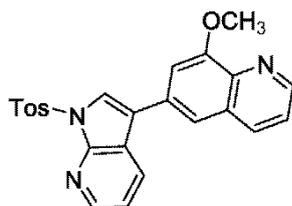
標記化合物を、基本手順3に従って、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-8-(トリフルオロメトキシ)キノリン(中間体22)(0.06g、0.1mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.02g、0.2mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(3mL)に溶解して調製した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-(トリフルオロメトキシ)キノリンを白色固体(0.05g;収量:11%;HPLC純度:96%)として提供した。

【0273】

中間体23

50

8 - メトキシ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン  
【化 6 7】



10

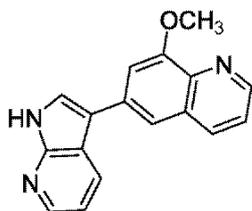
標記化合物を、基本手順 2 に従って、1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - ( テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 中間体 1 ) ( 0 . 1 7 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 6 - ブロモ - 8 - メトキシキノリン ( 0 . 0 8 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 6 g , 1 . 1 m m o l , 2 . 7 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 1 g , 0 . 0 1 m m o l , 0 . 0 3 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 4 . 5 m L ) 中に調製した。残留物を FCC ( ヘキサン中の EtOAc 勾配 ; カラムは 0 . 1 % の  $Et_3N$  で  $CH_2Cl_2$  中で中和し、その後、精製前に  $CH_2Cl_2$  で洗浄した ) で精製して、8 - メトキシ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリンを濃いオレンジ色の固体 ( 0 . 1 3 g ; 収量 : 7 0 % ; UPLC 純度 : 9 9 % ) として提供した。

20

【0274】

実施例 15

8 - メトキシ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン  
【化 6 8】



30

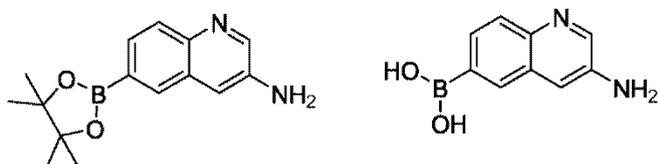
標記化合物を、基本手順 3 に従って、8 - メトキシ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン ( 中間体 2 3 ) ( 0 . 1 3 g , 0 . 3 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、  $NaOtBu$  ( 0 . 0 5 g , 0 . 5 m m o l , 1 . 7 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 3 m L ) に溶解して調製した。FCC ( ヘキサン中の EtOAc 勾配 ; カラムは 0 . 1 % の  $Et_3N$  で  $CH_2Cl_2$  中で中和し、その後、精製前に  $CH_2Cl_2$  で洗浄した ) での精製により、8 - メトキシ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリンを、黄色固体 ( 0 . 0 3 g ; 収量 : 3 1 % ; HPLC 純度 : 9 8 % ) として提供した。

40

【0275】

中間体 2 4

6 - ( テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) キノリン - 3 - アミン ; ( 3 - アミノキノリン - 6 - イル ) ボロン酸  
【化 6 9】



50

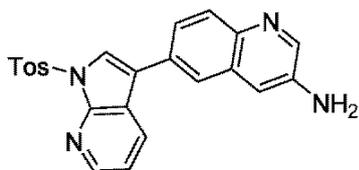
標記化合物を、基本手順 1 に従って、6 - ブロモキノリン - 3 - アミン (0.3 g、1.3 mmol、1.0 当量)、ピス(ピナコラート)ジボロン (0.4 g、1.5 mmol、1.1 当量)、酢酸カリウム (0.26 g、2.7 mmol、2.0 当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.05 g、0.07 mmol、0.05 当量)、および 1, 4 - ジオキサン (2 mL) で調製した。反応混合物を 80 °C で 5 時間加熱した。残留物を FCC (ヘキサン中の EtOAc 勾配) で精製して、生成物の 1 : 1 のボロン酸エステル/酸 - 6 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)キノリン - 3 - アミン / (3 - アミノキノリン - 6 - イル)ボロン酸の分離できない混合物を提供し、これを、分離なしで、続くステップに使用した (UPLC 純度 : 77%)。

【0276】

中間体 25

6 - [1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル]キノリン - 3 - アミン

【化70】



10

20

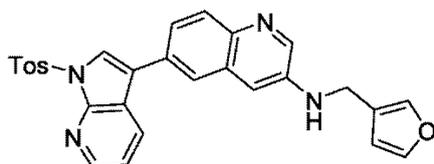
標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ブロモ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (中間体 1b) (0.26 g、0.7 mmol、1.0 当量)、6 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)キノリン - 3 - アミン / (3 - アミノキノリン - 6 - イル)ボロン酸 (中間体 24) (0.26 g、0.9 mmol、1.3 当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.2 g、1.4 mmol、2.0 当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.12 g、0.15 mmol、0.2 当量) で、1, 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 (6 mL) 中に調製した。残留物を、FCC (ヘキサン中の EtOAc 勾配) で精製して、6 - [1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル]キノリン - 3 - アミン (0.16 g ; 収量 : 53% ; UPLC 純度 : 72%) を提供した。

【0277】

中間体 26 . 基本手順 6

N - (フラン - 3 - イルメチル) - 6 - [1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル]キノリン - 3 - アミン

【化71】



6 - [1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル]キノリン - 3 - アミン (中間体 25) (0.16 g、0.4 mmol、1.0 当量)、フラン - 3 - カルバルデヒド (0.09 g、1.0 mmol、2.5 当量)、触媒量の AcOH (0.2 mL) の、MeOH (2 mL) 溶液を、rt で 30 分間撹拌した。その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g、0.8 mmol、2.0 当量) を添加し、撹拌を一晩続けた。反応混合物を水および EtOAc で希釈した。水層を EtOAc で抽出し、複合有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残留物を FCC (ヘキサン中の EtOAc 勾配) で精製し、N - (フラン - 3 - イルメチル) - 6 - [1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル]キノリン - 3 - アミン (0.06 g ; 収量 : 25% ; UPLC 純度 : 97%)

30

40

50

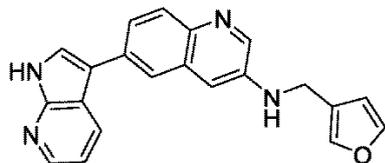
)を提供した。

【0278】

実施例16

N-(フラン-3-イルメチル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-3-アミン

【化72】



10

標記化合物を、基本手順3に従って、N-(フラン-3-イルメチル)-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-3-アミン(中間体26)(0.06g、0.1mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.02g、0.2mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(2mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、N-(フラン-3-イルメチル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-3-アミンをベージュの固体(0.01g; 収量: 33%; HPLC純度: 95%)として提供した。

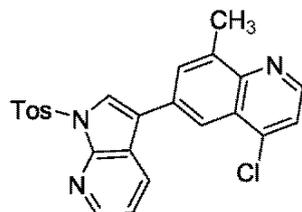
20

【0279】

中間体27

4-クロロ-8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン

【化73】



30

標記化合物を、基本手順2に従って、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1)(0.5g、1.3mmol、1.1当量)、6-ブromo-4-クロロ-8-メチルキノリン(0.3g、1.2mmol、1.0当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.4g、3.2mmol、2.7当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1g、0.1mmol、0.03当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(10mL)中に調製した。残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製し、4-クロロ-8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(0.12g; 収量: 22%; UPLC純度: 96%)を提供した。

40

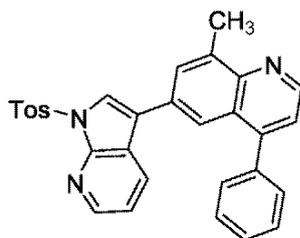
【0280】

中間体28

8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-フェニルキノリン

50

## 【化74】



標記化合物を、基本手順6に従って、4-クロロ-8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体27)(0.11g、0.3mmol、1.0当量)、フェニルボロン酸(0.03g、0.3mmol、1.0当量)、 $K_2CO_3$ (0.1g、0.7mmol、2.7当量)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.02g、0.02mmol、0.03当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(3mL)中に調製した。残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製し、8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-フェニルキノリン(0.12g; 収量: 97%; UPLC純度: 100%)を提供した。

10

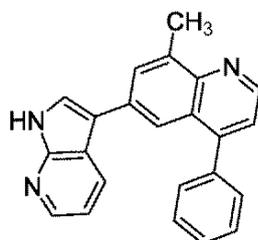
## 【0281】

## 実施例17

8-メチル-4-フェニル-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン

20

## 【化75】



標記化合物を、基本手順3に従って、8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-フェニルキノリン(中間体28)(0.12g、0.3mmol、1.0当量)、 $NaOtBu$ (0.04g、0.4mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(3.5mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配; カラムは、0.1%の $Et_3N$ で $CH_2Cl_2$ 中で中和し、その後、精製前に $CH_2Cl_2$ で洗浄した)での精製により、8-メチル-4-フェニル-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン(0.05g; 収量: 58%; HPLC純度: 100%)を提供した。

30

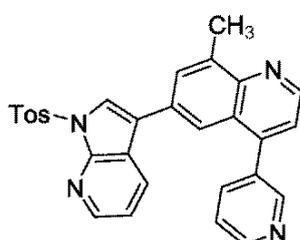
## 【0282】

## 中間体29

8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-3-イル)キノリン

40

## 【化76】



50

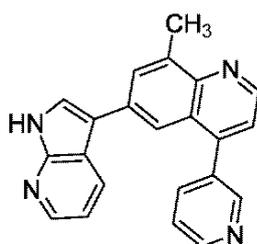
標記化合物を、基本手順2に従って、4-クロロ-8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体27)(0.13g、0.3mmol、1.0当量)、3-ピリジルボロン酸(0.05g、0.4mmol、1.5当量)、 $K_2CO_3$ (0.08g、0.6mmol、2.0当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.04g、0.1mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(2mL)中に調製した。分離作業(work up)後、粗製の8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-3-イル)キノリンを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度:89%)。

【0283】

実施例18

8-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン

【化77】



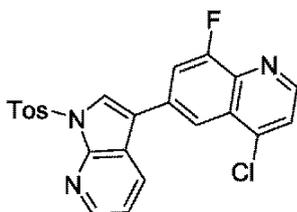
標記化合物を、基本手順3に従って、8-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-3-イル)キノリン(中間体29)(0.13g、0.3mmol、1.0当量)、 $NaOtBu$ (0.04g、0.4mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(3.5mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで3時間撹拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配;カラムは、0.1%の $Et_3N$ で $CH_2Cl_2$ 中で中和し、その後、精製前に $CH_2Cl_2$ で洗浄した)での精製により、8-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン(0.02g;収量:14%;HPLC純度:94%)を提供した。

【0284】

中間体30

4-クロロ-8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン

【化78】



標記化合物を、基本手順2に従って、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1)(1.0g、2.5mmol、1.2当量)、6-ブromo-4-クロロ-8-フルオロキノリン(0.5g、2.1mmol、1.0当量)、 $K_2CO_3$ (0.8g、6.3mmol、3.0当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.3g、0.4mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(4mL)中に調製した。反応混合物を80で4時間撹拌した。FCC(ヘキサン中のE

10

20

30

40

50

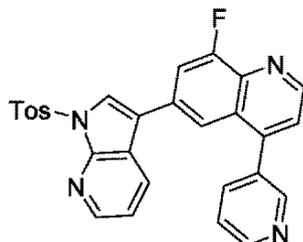
t O A c 勾配；カラムは、0.1%のEt<sub>3</sub>NでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で中和し、その後、精製前にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄した)での精製により、4-クロロ-8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(0.29g；収量：31%；UPLC純度：66%)を提供した。

【0285】

中間体31

8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-3-イル)キノリン

【化79】



10

標記化合物を、基本手順2に従って、4-クロロ-8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン(中間体30)(0.18g、0.4mmol、1.0当量)、3-ピリジルボロン酸(0.06g、0.5mmol、1.2当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.16g、1.2mmol、3.0当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.02g、0.02mmol、0.05当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(3mL)中に調製した。分離作業後、残留物をFCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配；カラムは、0.1%のEt<sub>3</sub>NでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で中和し、その後、精製前にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄した)で精製し、8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-3-イル)キノリン(0.17g；収量：73%；UPLC純度：94%)を提供した。

20

【0286】

実施例19

8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン

【化80】



40

標記化合物を、基本手順3に従って、8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-(ピリジン-3-イル)キノリン(中間体31)(0.17g、0.3mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.07g、0.7mmol、2.0当量)で、1,4-ジオキサン(10mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配；カラムは、0.1%のEt<sub>3</sub>NでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で中和し、その後、精製前にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄した)での精製により、8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン(0.07g；収量：59%；HPLC純度：98%)を提供した。

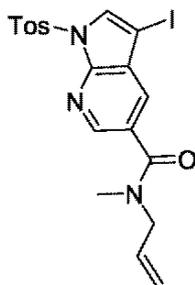
50

## 【0287】

中間体32 . 基本手順7

3 - ヨード - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

## 【化81】



10

3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 中間体 2 ) ( 1 . 0 g , 2 . 3 m m o l , 1 . 0 当量 ) を、S O C l <sub>2</sub> ( 5 m L ) 中、1 時間還流させた。結果として得られた混濁溶液を濃縮した。得られた固体を C H <sub>3</sub> C N ( 1 0 m L ) 中で懸濁させ、N - メチルアリルアミン ( 0 . 5 g , 6 . 8 m m o l , 3 . 0 当量 ) を注意深く添加した。反応混合物を r t で 3 日間攪拌し、その後、濃縮して、乾燥状態にした。残留物を E t O A c に溶解させ、水で洗浄した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮した。F C C ( ヘキサン中の E t O A c 勾配 ) での精製により、3 - ヨード - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドを薄茶色の発泡体 ( 0 . 6 3 g ; 収量 : 5 6 % ; U P L C 純度 : 9 9 % ) として提供した。

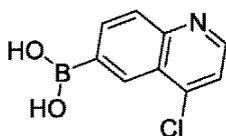
20

## 【0288】

中間体33

( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸

## 【化82】



30

標記化合物を、基本手順1に従って、4 - クロロ - 6 - プロモキノリン ( 2 . 0 g , 8 . 3 m m o l , 1 . 0 当量 )、ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 2 . 3 g , 9 . 1 m m o l , 1 . 1 当量 )、酢酸カリウム ( 1 . 6 1 g , 1 6 . 5 m m o l , 2 . 0 当量 )、P d ( d p p f ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 0 . 3 g , 0 . 4 m m o l , 0 . 0 5 当量 )、および 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) で調製した。反応混合物を 8 0 ° で一晩加熱した。生成物の ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( U P L C 純度 : 7 8 % )。

40

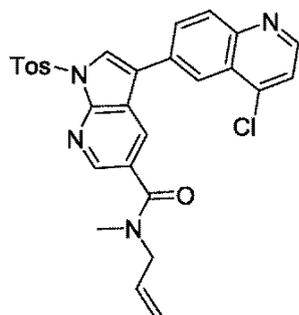
## 【0289】

中間体34

3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

50

## 【化 8 3】



10

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3-ヨード-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体 32)(0.4 g、0.8 mmol、1.0 当量)、(4-クロロキノリン-6-イル)ボロン酸(中間体 33)(0.3 g、1.1 mmol、1.3 当量)、 $K_2CO_3$ (0.22 g、1.6 mmol、2.0 当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.13 g、0.02 mmol、0.2 当量)で、1,4-ジオキサン/水の 2:1 混合物(6 mL)中に調製した。分離作業後、残留物を FCC(EtOAc)で精製し、3-(4-クロロキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.28 g; 収量: 66%; UPLC 純度: 99%)を提供した。

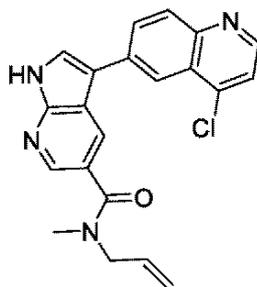
20

## 【0290】

## 実施例 20

3-(4-クロロキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

## 【化 8 4】



30

標記化合物を、基本手順 3 に従って、3-(4-クロロキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体 34)(0.05 g、0.09 mmol、1.0 当量)、 $NaOtBu$ (0.014 g、0.14 mmol、1.5 当量)で、1,4-ジオキサン(2 mL)に溶解して調製した。反応混合物を rt で 4 時間攪拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中の MeOH 勾配)での精製により、3-(4-クロロキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.013 g; 収量: 37%; HPLC 純度: 91%)を提供した。

40

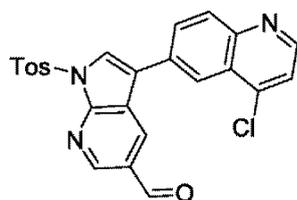
## 【0291】

## 中間体 35

3-(4-クロロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

50

## 【化 8 5】



標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド ( 中間体 3 ) ( 0 . 8 g 、 1 . 9 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 3 3 ) ( 0 . 6 g 、 2 . 1 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 7 7 g 、 5 . 6 m m o l 、 3 . 0 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 3 g 、 0 . 4 m m o l 、 0 . 2 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 1 6 m L ) 中に調製した。FCC (ヘキサン中の EtOAc 勾配) での精製により、3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド ( 0 . 5 3 g ; 収量 : 6 2 % ; UPLC 純度 : 9 3 % ) を提供した。

10

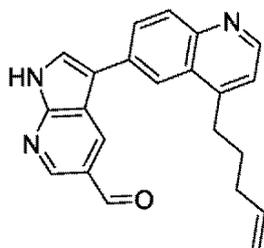
## 【 0 2 9 2 】

中間体 3 6 . 基本手順 8

3 - [ 4 - ( ペント - 4 - エン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド

20

## 【化 8 6】



トルエン ( 5 m L ) と水 ( 0 . 5 m L ) との混合物中、3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド ( 中間体 3 5 ) ( 0 . 2 g 、 0 . 4 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、カリウムトリフルオロ ( ペント - 4 - エン - 1 - イル ) ボラート ( 0 . 1 g 、 0 . 6 m m o l 、 1 . 5 当量 ) 、  $Pd(OAc)_2$  ( 0 . 0 0 2 g 、 0 . 0 1 m m o l 、 0 . 0 2 当量 ) 、  $RuPhos$  ( 0 . 0 8 g 、 0 . 0 2 m m o l 、 0 . 0 4 当量 ) 、 および  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 8 g 、 1 . 3 m m o l 、 3 . 0 当量 ) を、封管に入れ、フラスコを排気し、アルゴンで 2 回パージした。反応混合物を 8 0 ° で一晩加熱した。rt まで冷却した後、溶媒を蒸発させた。粗反応混合物を、FCC (ヘキサン中の EtOAc 勾配) で精製し、3 - [ 4 - ( ペント - 4 - エン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒドを黄色固体 ( 0 . 0 5 8 g ; 収量 : 3 6 % ; UPLC 純度 : 1 0 0 % ) として提供した。

30

40

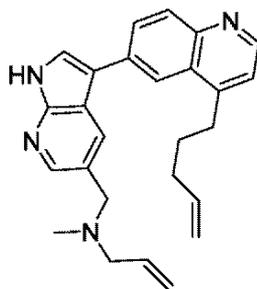
## 【 0 2 9 3 】

実施例 2 1

メチル ( { 3 - [ 4 - ( ペント - 4 - エン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン

50

## 【化 8 7】



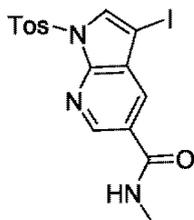
標記化合物を、基本手順 6 に従って、3 - [ 4 - ( ペント - 4 - エン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド ( 中間体 3 6 ) ( 0 . 0 5 g , 0 . 1 5 m m o l , 1 . 0 当量 )、N - メチルアリルアミン ( 0 . 0 2 g , 0 . 3 m m o l , 2 . 0 当量 )、Na ( O A c ) <sub>3</sub> B H ( 0 . 0 8 g , 0 . 4 m m o l , 2 . 5 当量 ) で、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 5 m L ) 中に調製した。反応混合物を r t で一晩攪拌し、その後、水および E t O A c で希釈した。水層を E t O A c で抽出し、複合有機層を Na <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残留物を F C C ( ヘキサン中の E t O A c 勾配 ) で精製し、メチル ( { 3 - [ 4 - ( ペント - 4 - エン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン ( 0 . 0 6 g ; 収量 : 2 5 % ; H P L C 純度 : 9 8 % ) を提供した。

## 【 0 2 9 4 】

中間体 3 7

3 - ヨード - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

## 【化 8 8】



標記化合物を、基本手順 7 に従って、3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 中間体 2 ) ( 2 . 0 g , 4 . 5 m m o l , 1 . 0 当量 ) および S O C l <sub>2</sub> ( 1 5 m L ) で調製した。次に、メチルアミンの 4 0 % 水溶液 ( 3 m L ) を添加し、反応混合物 r t で 1 時間攪拌し、その後、水、および N a H C O <sub>3</sub> の水溶液で希釈した。沈澱物を濾過により収集し、水ですすぎ、空気上で乾燥させて、3 - ヨード - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドを固体 ( 1 . 7 g ; 収量 : 8 3 % ; U P L C 純度 : 1 0 0 % ) として得た。

## 【 0 2 9 5 】

中間体 3 8

3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

10

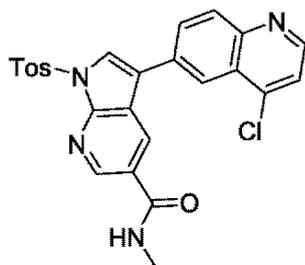
20

30

40

50

## 【化 8 9】



標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 3 7 ) ( 0 . 1 8 g 、 0 . 4 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 3 3 ) ( 0 . 1 3 g 、 0 . 4 4 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 6 g 、 1 . 2 m m o l 、 3 . 0 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 6 g 、 0 . 0 8 m m o l 、 0 . 2 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 1 6 m L ) 中に調製した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) での精製により、3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドを薄茶色の発泡体 ( 0 . 1 3 g ; 収量 : 6 9 % ; UPLC 純度 : 9 3 % ) として提供した。

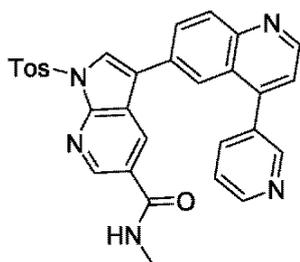
10

## 【 0 2 9 6】

中間体 3 9

N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド  
【化 9 0】

20



30

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 3 8 ) ( 0 . 1 3 g 、 0 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 3 - ピリジルボロン酸 ( 0 . 0 3 g 、 0 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 1 g 、 0 . 8 m m o l 、 3 . 0 当量 ) 、  $Pd(PPh_3)_4$  ( 0 . 0 2 g 、 0 . 0 1 m m o l 、 0 . 0 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 4 m L ) 中に調製した。分離作業後、残留物を FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) で精製し、N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 7 g ; 収量 : 4 8 % ; UPLC 純度 : 9 5 % ) を提供した。

40

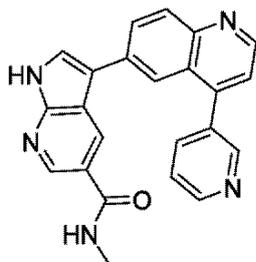
## 【 0 2 9 7】

実施例 2 2

N - メチル - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

50

## 【化 9 1】



標記化合物を、基本手順 3 に従って、N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 3 9 ) ( 0 . 0 7 g 、 0 . 0 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 Na O t B u ( 0 . 0 3 g 、 0 . 3 m m o l 、 2 . 3 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) 中に調製した。反応混合物を 8 0 ° で 3 時間攪拌した。H P L C での精製により、N - メチル - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 1 3 g ; 収量 : 2 6 % ; H P L C 純度 : 9 6 % ) を提供した。

10

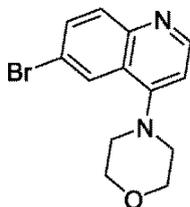
## 【 0 2 9 8 】

中間体 4 0

6 - ブロモ - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン

20

## 【化 9 2】



標記化合物を、基本手順 4 に従って、6 - ブロモ - 4 - クロロ ) キノリン ( 3 . 0 g 、 1 2 . 4 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、モルホリン ( 3 . 0 g 、 3 4 . 5 m m o l 、 3 . 0 当量 ) 、 D I P E A ( 4 . 5 6 g 、 3 5 . 3 m m o l 、 3 . 0 当量 ) で、i - P r O H ( 3 0 m L ) 中に調製した。反応混合物を 8 0 ° で一晩攪拌し、次に、さらに 3 . 0 当量のモルホリンを添加し、加熱をその後 4 8 時間、1 0 0 ° で続けた。反応混合物を C H 2 C l 2 および水で希釈し、水層を C H 2 C l 2 で洗浄した。複合有機層をブラインで洗浄し、N a 2 S O 4 下で乾燥させ、濃縮し、6 - ブロモ - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリンを薄茶色の固体 ( U P L C 純度 : 9 9 % ) として得た。

30

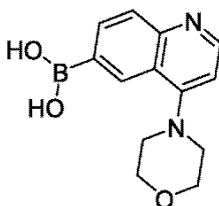
## 【 0 2 9 9 】

中間体 4 1

[ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] ボロン酸

## 【化 9 3】

40



標記化合物を、基本手順 1 に従って、6 - ブロモ - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン ( 中間体 4 0 ) ( 3 . 7 g 、 1 2 . 5 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 4 . 7 6 g 、 1 8 . 7 m m o l 、 1 . 5 当量 ) 、 K 3 P O 4 ( 3 . 7 g 、 3

50

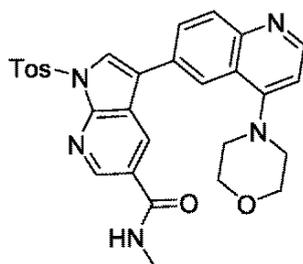
7.5 mmol、1.4当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.4 g、0.5 mmol、0.04当量)、および1,4-ジオキサン(20 mL)で調製した。反応混合物を80 °Cで3時間攪拌し、次に、さらに2.0当量のビス(ピナコラート)ジボロンおよび0.08当量のPd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を添加し、加熱をその後12時間、80 °Cで続けた。反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濃縮後、残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製し、[4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]ボロン酸をベージュの固体(2.43 g; 収量: 74%; UPLC純度: 75%)として提供した。

【0300】

中間体42

N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-[4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化94】



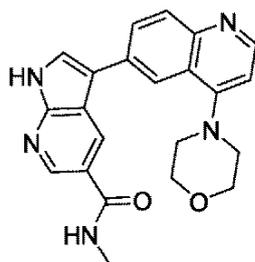
標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体37)(0.7 g、1.5 mmol、1.0当量)、[4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]ボロン酸(中間体41)(0.7 g、2.7 mmol、1.7当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.4 g、3.1 mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.12 g、0.15 mmol、0.1当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(12 mL)中に調製した。分離作業後、残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製し、N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-[4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(1.4 g; 収量: 83%; UPLC純度: 99%)を提供した。

【0301】

実施例23

N-メチル-3-[4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化95】



標記化合物を、基本手順3に従って、N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-[4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体42)(0.99 g、1.7 mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.34 g、3.5 mmol、2.0当量)で、1,4-ジオキサン(20 mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで3日間攪拌した。F C

10

20

30

40

50

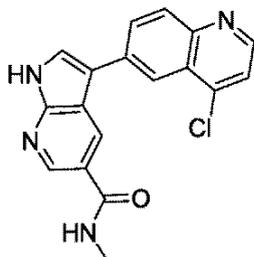
C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、N - メチル - 3 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 6 g ; 収量 : 79 % ; HPLC 純度 : 99 % ) を提供した。

【 0302】

実施例 24

3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【化 96】



10

標記化合物を、基本手順 3 に従って、3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 38 ) ( 0 . 12 g、0 . 2 mmol、1 . 0 当量 )、NaOtBu ( 0 . 05 g、0 . 5 mmol、2 . 0 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 5 mL ) 中に調製した。反応混合物を rt で一晩攪拌した。FCC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配 ) での精製により、3 - ( 4 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 03 g ; 収量 : 39 % ; HPLC 純度 : 98 % ) を提供した。

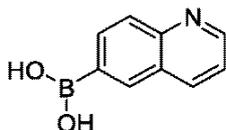
20

【 0303】

中間体 43

( キノリン - 6 - イル ) ボロン酸

【化 97】



30

標記化合物を、基本手順 1 に従って、6 - ブロモキノリンヒドロクロリド ( 0 . 2 g、0 . 8 mmol、1 . 0 当量 )、ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 0 . 21 g、0 . 9 mmol、1 . 1 当量 )、酢酸カリウム ( 0 . 23 g、2 . 3 mmol、3 . 0 当量 )、Pd ( dppf )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 03 g、0 . 04 mmol、0 . 05 当量 )、および 1 , 4 - ジオキサン ( 3 mL ) で調製した。反応混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。粗生成物を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( UPLC 純度 : 71 % )。

40

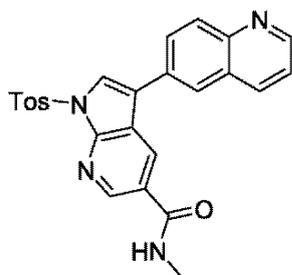
【 0304】

中間体 44

N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

50

## 【化 9 8】



標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 3 7 ) ( 0 . 1 5 g 、 0 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 ( キノリン - 6 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 4 3 ) ( 0 . 1 4 g 、 0 . 4 m m o l 、 1 . 3 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 0 9 g 、 0 . 7 m m o l 、 2 . 0 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 3 g 、 0 . 0 3 m m o l 、 0 . 1 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 3 : 1 混合物 ( 4 m L ) 中に調製した。分離作業後、残留物を FCC ( ヘキサン中の EtOAc 勾配 ) で精製し、N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 1 3 g ; 収量 : 8 7 % ; UPLC 純度 : 9 7 % ) を提供した。

10

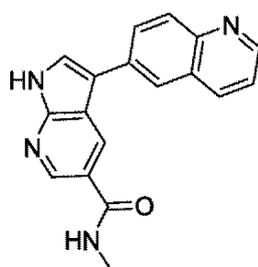
## 【 0 3 0 5】

20

## 実施例 2 5

N - メチル - 3 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

## 【化 9 9】



30

標記化合物を、基本手順 3 に従って、N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 4 4 ) ( 0 . 1 5 g 、 0 . 3 2 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、  $NaOtBu$  ( 0 . 1 3 g 、 0 . 4 8 m m o l 、 1 . 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 3 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を r t で 2 時間攪拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) での精製により、N - メチル - 3 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 7 g ; 収量 : 6 6 % ; HPLC 純度 : 9 9 % ) を提供した。

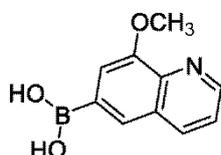
40

## 【 0 3 0 6】

## 中間体 4 5

( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) ボロン酸

## 【化 1 0 0】



標記化合物を、基本手順 1 に従って、6 - クロロ - 8 - メトキシキノリン ( 0 . 1 6 g

50

、0.8 mmol、1.0 当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.23 g、0.9 mmol、1.1 当量)、酢酸カリウム(0.16 g、1.6 mmol、2.0 当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.03 g、0.04 mmol、0.05 当量)、および1,4-ジオキサン(2 mL)で調製した。反応混合物を80 °Cで5時間攪拌した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、(8-メトキシキノリン-6-イル)ボロン酸(0.16 g; 収量: 69%; UPLC純度: 69%)を提供した。

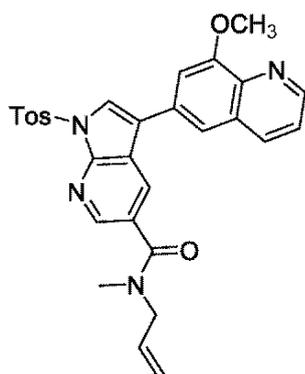
【0307】

中間体46

3-(8-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

10

【化101】



20

標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体32)(0.15 g、0.3 mmol、1.0 当量)、(8-メトキシキノリン-6-イル)ボロン酸(中間体45)(0.1 g、0.4 mmol、1.3 当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.08 g、0.6 mmol、2.0 当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.05 g、0.06 mmol、0.2 当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6 mL)中に調製した。分離作業後、残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製し、3-(8-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.06 g; 収量: 36%; UPLC純度: 99%)を提供した。

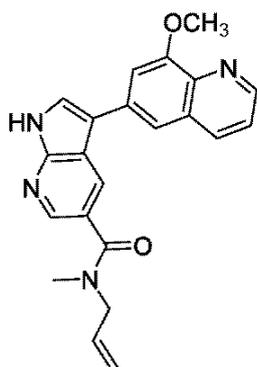
30

【0308】

実施例26

3-(8-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化102】



40

50

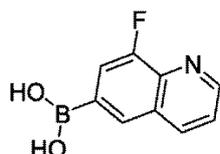
標記化合物を、基本手順3に従って、3-(8-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体46)(0.06g、0.11mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.015g、0.17mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(2mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで2時間撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、3-(8-メトキシキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.04g;収量:10%;HPLC純度:90%)を提供した。

【0309】

中間体47

(8-フルオロキノリン-6-イル)ボロン酸

【化103】



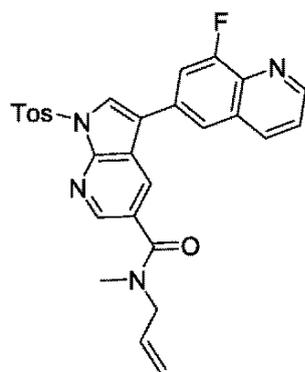
標記化合物を、基本手順1に従って、6-クロロ-8-フルオロキノリン(0.81g、3.6mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.0g、3.9mmol、1.1当量)、酢酸カリウム(0.7g、7.2mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.13g、0.2mmol、0.05当量)、および1,4-ジオキサン(18mL)で調製した。反応混合物を80℃で5時間撹拌した。得られた(8-フルオロキノリン-6-イル)ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度:92%)。

【0310】

中間体48

3-(8-フルオロキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化104】



標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体32)(0.2g、0.4mmol、1.0当量)、(8-フルオロキノリン-6-イル)ボロン酸(中間体47)(0.2g、0.4mmol、1.3当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.11g、0.8mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.08g;0.01mmol;0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(3mL)中に調製した。分離作業後、残留物を、FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製し、3-(8-フルオロキノリン-6-

10

20

30

40

50

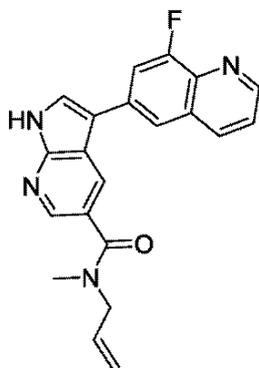
イル) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 1 1 g ; 収量 : 5 0 % ; U P L C 純度 : 9 4 % ) を提供した。

【 0 3 1 1 】

実施例 2 7

3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 化 1 0 5 】



10

標記化合物を、基本手順 3 に従って、3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 4 8 ) ( 0 . 1 1 g 、 0 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 Na O t B u ( 0 . 0 9 g 、 0 . 3 m m o l 、 1 . 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 4 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を r t で 2 時間攪拌した。F C C ( C H 2 C l 2 中の M e O H 勾配 ) での精製により、3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 4 5 g ; 収量 : 5 7 % ; H P L C 純度 : 9 8 % ) を提供した。

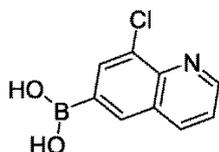
20

【 0 3 1 2 】

中間体 4 9

( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸

【 化 1 0 6 】



30

標記化合物を、基本手順 1 に従って、6 - ブロモ - 8 - クロロキノリン ( 0 . 5 9 g 、 2 . 4 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 0 . 6 g 、 2 . 4 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 酢酸カリウム ( 0 . 4 8 g 、 4 . 9 m m o l 、 2 . 0 当量 ) 、 P d ( d p p f ) 2 C l 2 \* C H 2 C l 2 ( 0 . 0 9 g 、 0 . 1 m m o l 、 0 . 0 5 当量 ) 、 および 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) で調製した。反応混合物を 8 0 ° で 5 時間攪拌した。得られた ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( U P L C 純度 : 9 2 % ) 。

40

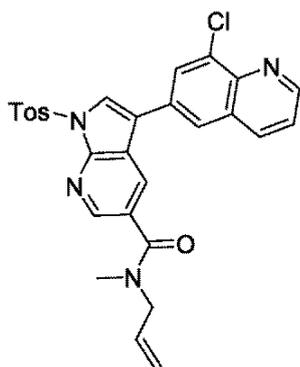
【 0 3 1 3 】

中間体 5 0

3 - ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

50

## 【化107】



10

標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体32)(0.15g、0.3mmol、1.0当量)、(8-クロロキノリン-6-イル)ボロン酸(中間体49)(0.1g、0.4mmol、1.2当量)、 $K_2CO_3$ (0.12g、0.9mmol、3.0当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.05g、0.06mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(3mL)中に調製した。反応混合物を80で3時間撹拌した。分離作業後、残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製し、3-(8-クロロキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドを薄黄色の発泡体(0.11g; 収量: 67%; UPLC純度: 98%)として提供した。

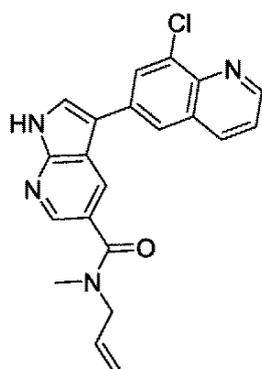
20

## 【0314】

## 実施例28

3-(8-クロロキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

## 【化108】



30

標記化合物を、基本手順3に従って、3-(8-クロロキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体50)(0.1g、0.2mmol、1.0当量)、 $NaOtBu$ (0.04g、0.4mmol、2.0当量)で、1,4-ジオキサン(4mL)中に調製した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)での精製により、3-(8-クロロキノリン-6-イル)-N-メチル-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.013g; 収量: 18%; HPLC純度: 97%)を提供した。

40

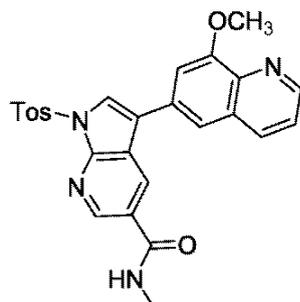
## 【0315】

50

## 中間体 5 1

3 - ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【化 1 0 9】



10

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 3 7 ) ( 0 . 1 5 g , 0 . 3 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 4 5 ) ( 0 . 1 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 3 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 0 9 g , 0 . 7 m m o l , 2 . 0 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 5 g , 0 . 0 7 m m o l , 0 . 2 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 3 m L ) 中に調製した。反応混合物を 8 0 で 3 時間攪拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) での精製により、3 - ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 7 g ; 収量 : 4 2 % ; UPLC 純度 : 1 0 0 % ) を提供した。

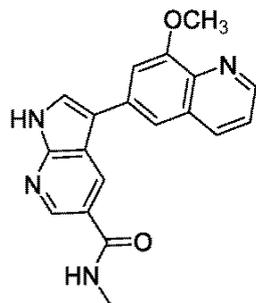
20

【 0 3 1 6 】

## 実施例 2 9

3 - ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【化 1 1 0】



30

標記化合物を、基本手順 3 に従って、3 - ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 5 1 ) ( 0 . 0 7 g , 0 . 1 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、  $NaOtBu$  ( 0 . 0 2 g , 0 . 2 m m o l , 1 . 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) 中に調製した。反応混合物を r t で 2 時間攪拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) での精製により、3 - ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 0 7 g ; 収量 : 1 5 % ; HPLC 純度 : 8 6 % ) を提供した。

40

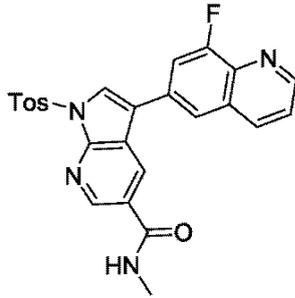
【 0 3 1 7 】

## 中間体 5 2

3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

50

## 【化 1 1 1】



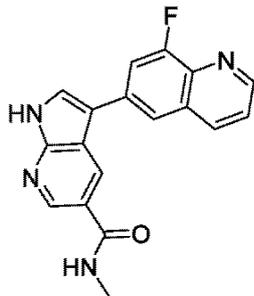
標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 3 7 ) ( 0 . 1 7 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 4 7 ) ( 0 . 1 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 3 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 g , 0 . 7 m m o l , 2 . 0 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 5 g , 0 . 0 7 m m o l , 0 . 2 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 3 m L ) 中に調製した。反応混合物を 8 0 で 3 時間攪拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) での精製により、3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 5 g ; 収量 : 3 7 % ; UPLC 純度 : 9 5 % ) を提供した。

## 【0318】

## 実施例 3 0

3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

## 【化 1 1 2】



標記化合物を、基本手順 3 に従って、3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 5 2 ) ( 0 . 0 6 g , 0 . 1 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、  $NaOtBu$  ( 0 . 0 2 g , 0 . 2 m m o l , 1 . 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を r t で 2 時間攪拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) での精製により、3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 0 4 g ; 収量 : 1 0 % ; HPLC 純度 : 9 7 % ) を提供した。

## 【0319】

## 中間体 5 3 . 基本手順 9

N - ベンジル - 3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

10

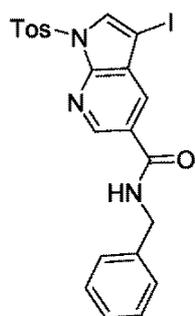
20

30

40

50

## 【化 1 1 3】



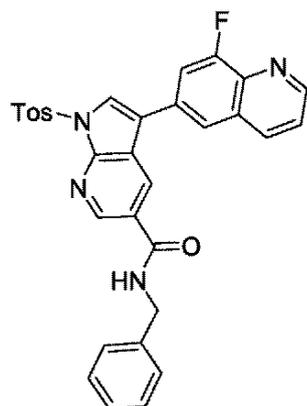
3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 中間体 2 ) ( 1 . 0 g , 2 . 3 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 ベンジルアミン ( 0 . 3 g , 2 . 7 m m o l , 1 . 2 当量 ) 、 D I P E A ( 0 . 9 g , 6 . 8 m m o l , 3 . 0 当量 ) の、  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 0 m L ) と DMF ( 4 m L ) との混合物中溶液を、 1 0 分間 r t で撹拌した。その後、 1 - プロパンホスホン酸環状無水物 ( 1 . 1 g , 3 . 4 m m o l , 1 . 5 当量 ) を添加し、撹拌を一晩続けた。反応混合物を水でクエンチし、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。複合有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過および濃縮した。粗反応混合物を、 FCC ( ヘキサン中の EtOAc 勾配 ) で精製し、 N - ベンジル - 3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 4 g 、 収量 : 3 7 % ; U P L C 純度 : 9 2 % ) を提供した。

## 【 0 3 2 0 】

中間体 5 4

N - ベンジル - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

## 【化 1 1 4】



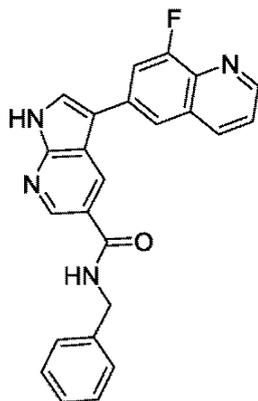
標記化合物を、基本手順 2 に従って、N - ベンジル - 3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 5 3 ) ( 0 . 1 8 g , 0 . 3 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 4 7 ) ( 0 . 1 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 3 当量 ) 、  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 1 g , 0 . 7 m m o l , 2 . 0 当量 ) 、  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 0 . 0 5 g , 0 . 0 7 m m o l , 0 . 2 当量 ) で、 1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 3 m L ) 中に調製した。反応混合物を 8 0 で 3 時間撹拌した。FCC (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の MeOH 勾配 ) での精製により、N - ベンジル - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 1 3 g ; 収量 : 7 0 % ; U P L C 純度 : 9 4 % ) を提供した。

## 【 0 3 2 1 】

実施例 3 1

N - ベンジル - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【化 1 1 5】



10

標記化合物を、基本手順 3 に従って、N - ベンジル - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 5 4 ) ( 0 . 1 3 g , 0 . 2 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 Na O t B u ( 0 . 1 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を r t で 2 時間攪拌した。F C C ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の M e O H 勾配 ) での精製により、N - ベンジル - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 3 g ; 収量 : 3 6 % ; H P L C 純度 : 9 6 % ) を提供した。

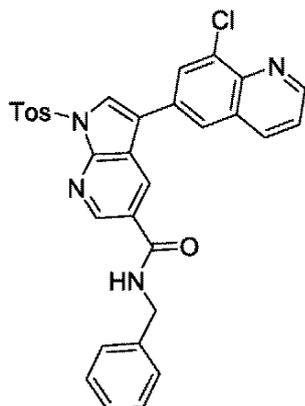
20

【 0 3 2 2 】

中間体 5 5

N - ベンジル - 3 - ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【化 1 1 6】



30

40

標記化合物を、基本手順 2 に従って、N - ベンジル - 3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 5 3 ) ( 0 . 2 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 4 9 ) ( 0 . 1 3 g , 0 . 4 m m o l , 1 . 2 当量 ) 、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 0 . 1 6 g , 1 . 1 m m o l , 3 . 0 当量 ) 、 P d ( d p p f ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> \* C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 0 . 0 6 g , 0 . 0 8 m m o l , 0 . 2 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 3 : 1 混合物 ( 4 m L ) 中に調製した。反応混合物を 8 0 ° で 3 時間攪拌した。F C C ( ヘキサン中の E t O A c 勾配 ) での精製により、N - ベンジル - 3 - ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドを、茶色がかった固体 ( 0 . 1 7 g ; 収量 : 8 0 % ; U P L C 純度 :

50

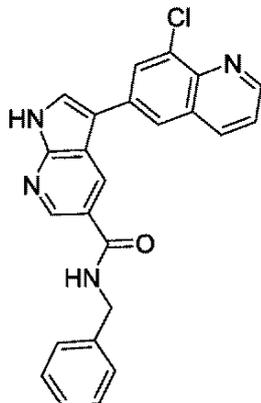
98%)として提供した。

【0323】

実施例32

N-ベンジル-3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化117】



10

標記化合物を、基本手順3に従って、N-ベンジル-3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体55)(0.16g、0.3mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.05g、0.5mmol、2.0当量)で、1,4-ジオキサン(5mL)に溶解して調製した。反応混合物を80℃で14時間攪拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、N-ベンジル-3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.02g; 収量: 18%; HPLC純度: 100%)を提供した。

20

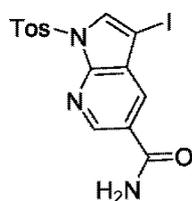
【0324】

中間体56

3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

30

【化118】



標記化合物を、基本手順7に従って、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(中間体2)(2.5g、5.6mmol、1.0当量)およびSOCl<sub>2</sub>(40mL)で調製した。次に、NH<sub>4</sub>OH(2mL)を添加し、反応混合物をrtで48時間攪拌した。反応混合物を水、およびNaHCO<sub>3</sub>の水溶液で希釈した。沈澱物を濾過により収集し、水ですすぎ、空気上で乾燥させて、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドを固体(0.5g; 収量: 71%; UPLC純度: 99%)として得た。

40

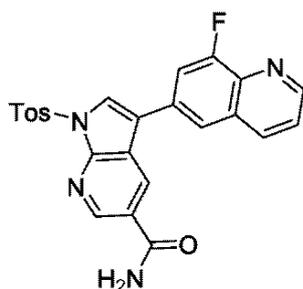
【0325】

中間体57

3-(8-フルオロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

50

## 【化 1 1 9】



10

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド (中間体 5 6)、( 0 . 7 8 g、1 . 8 m m o l、1 . 0 当量)、( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) ボロン酸 (中間体 4 7) ( 0 . 7 g、2 . 6 m m o l、1 . 5 当量)、 $K_2CO_3$  ( 0 . 5 g、3 . 5 m m o l、2 . 0 当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 1 3 g、0 . 0 3 m m o l、0 . 1 当量) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 1 2 m L ) 中に調製した。反応混合物を 8 0 °C で 3 時間攪拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) での精製により、3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドを提供した ( 0 . 1 9 g ; 収量 : 2 4 % ; UPLC 純度 : 9 8 % ) 。

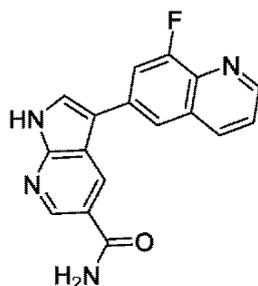
20

## 【 0 3 2 6】

## 実施例 3 3

3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

## 【化 1 2 0】



30

標記化合物を、基本手順 3 に従って、3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド (中間体 5 7) ( 0 . 1 9 g、0 . 4 m m o l、1 . 0 当量)、 $NaOtBu$  ( 0 . 1 7 g、0 . 6 m m o l、1 . 5 当量) で、1 , 4 - ジオキサン ( 8 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を r t で 2 時間攪拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) での精製により、3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドをベージュの固体 ( 0 . 0 6 g ; 収量 : 5 7 % ; HPLC 純度 : 9 5 % ) として提供した。

40

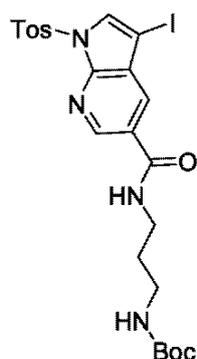
## 【 0 3 2 7】

## 中間体 5 8

t e r t - ブチル N - ( 3 - { [ 3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル] ホルムアミド } プロピル) カルバメート

50

## 【化121】



10

標記化合物を、基本手順9に従って、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(中間体2)(1.0g、2.3mmol、1.0当量)、n-Boc-1,3-ジアミノプロパン(0.5g、2.7mmol、1.2当量)、DIPEA(0.9g、6.8mmol、3.0当量)、および1-プロパンホスホン酸環状無水物(1.1g、3.4mmol、1.5当量)で、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中に調製した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、tert-ブチルN-(3-{[3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート(0.7g、収量:53%;UPLC純度:100%)を提供した。

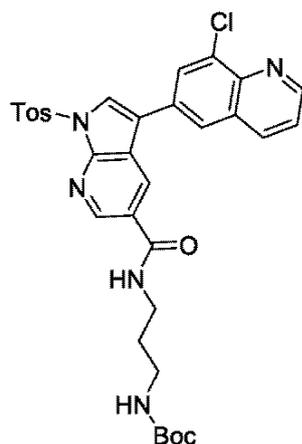
20

## 【0328】

中間体59

tert-ブチルN-(3-{[3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート

## 【化122】



30

標記化合物を、基本手順2に従って、tert-ブチルN-(3-{[3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート(中間体58)(0.3g、0.5mmol、1.0当量)、(8-クロロキノリン-6-イル)ボロン酸(中間体49)(0.19g、0.6mmol、1.3当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.14g、1.0mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.07g、0.1mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の3:1混合物(4mL)中に調製した。反応混合物を80℃で3時間加熱した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、tert-ブチルN-(3-{[3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメートを薄ページユの固体(0.23g;収量:74%;UPLC

40

50

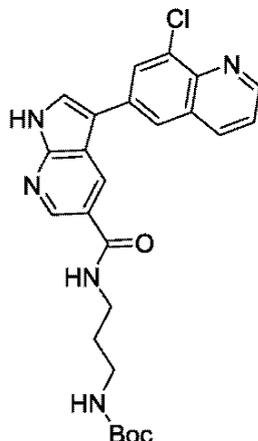
純度：96%）として提供した。

【0329】

中間体60

tert-ブチルN-(3-{[3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート

【化123】



10

標記化合物を、基本手順3に従って、tert-ブチルN-(3-{[3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート(中間体59)(0.2g、0.4mmol、1.0当量)、KOH(0.04g、0.7mmol、1.5当量)で、THF(15mL)に溶解して調製した。反応混合物を50℃で4時間撹拌した。沈澱物を濾過により収集し、tert-ブチルN-(3-{[3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメートを黄色がかった固体(0.07g;収量:33%;UPLC純度:98%)として提供した。

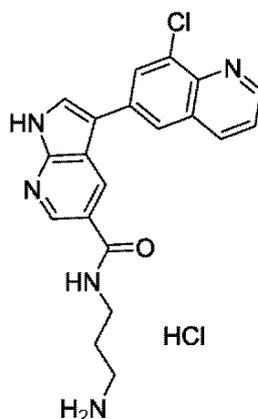
20

【0330】

実施例34

N-(3-アミノプロピル)-3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド

【化124】



40

標記化合物を、基本手順5に従って、tert-ブチルN-(3-{[3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート(中間体59)(0.06g、0.1mmol、1.0当量)で、1,4-ジオキサン(2mL)中のMeOH(0.5mL)および4MのHCl中に調製した。黄色固体を濾過により収集し、N-(3-アミノプロピル)-3-(8-ク

50

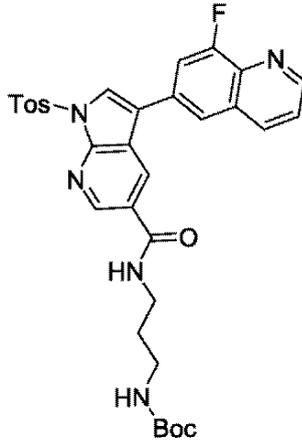
ロロキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド  
ヒドロクロリド ( 0 . 0 3 3 g ; 収量 : 7 0 % ; H P L C 純度 : 9 8 % ) を提供した。

【 0 3 3 1 】

中間体 6 1

tert - ブチル N - ( 3 - { [ 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 -  
- メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] ホル  
ムアミド } プロピル ) カルバメート

【 化 1 2 5 】



10

20

標記化合物を、基本手順 2 に従って、tert - ブチル N - ( 3 - { [ 3 - ヨード - 1  
- ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル  
] ホルムアミド } プロピル ) カルバメート ( 中間体 5 8 ) ( 0 . 3 g 、 0 . 5 m m o l 、  
1 . 0 当量 ) 、 ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 4 7 ) ( 0 . 1 8  
g 、 0 . 6 m m o l 、 1 . 3 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 4 g 、 1 . 0 m m o l 、 2 . 0  
当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 7 g 、 0 . 1 m m o l 、 0 . 2  
当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 3 : 1 混合物 ( 4 m L ) 中に調製した。反応混合物  
を 8 0 ° で 3 時間加熱した。FCC ( ヘキサン中の EtOAc 勾配 ) での精製により、  
tert - ブチル N - ( 3 - { [ 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メ  
チルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] ホルムア  
ミド } プロピル ) カルバメートを薄ベージュの固体 ( 0 . 2 5 g ; 収量 : 8 1 % ; U P L  
C 純度 : 9 7 % ) として提供した。

30

【 0 3 3 2 】

中間体 6 2

tert - ブチル N - ( 3 - { [ 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピ  
ロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] ホルムアミド } プロピル ) カルバメート

【 化 1 2 6 】



40

50

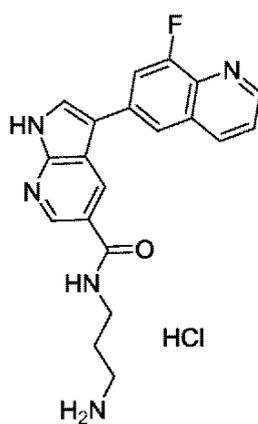
標記化合物を、基本手順3に従って、tert-ブチルN-(3-{[3-(8-フルオロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート(中間体61)(0.15g、0.2mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.1g、0.36mmol、2.9当量)で、1,4-ジオキサン(6mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで2時間撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、tert-ブチルN-(3-{[3-(8-フルオロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート(0.06g; 収量: 57%; UPLC純度: 95%)を提供した。

【0333】

実施例35

N-(3-アミノプロピル)-3-(8-フルオロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド

【化127】



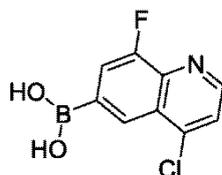
標記化合物を、基本手順5に従って、tert-ブチルN-(3-{[3-(8-フルオロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート(中間体62)(0.06g、0.01mmol、1.0当量)で、Et<sub>2</sub>O(3mL)中のTHF(1mL)および2MのHCl中に調製した。沈澱物を濾過により収集し、N-(3-アミノプロピル)-3-(8-フルオロキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド(0.024g; 収量: 63%; HPLC純度: 95%)を提供した。

【0334】

中間体63

(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)ボロン酸

【化128】



標記化合物を、基本手順1に従って、6-ブロモ-4-クロロ-8-フルオロキノリン(0.9g、3.5mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.9g、3.5mmol、1.0当量)、酢酸カリウム(0.7g、7.0mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.13g、0.2mmol、0.05当量)、および1,4-ジオキサン(10mL)で調製した。反応混合物を80℃で5時間加熱した。得られた(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度: 64%)。

10

20

30

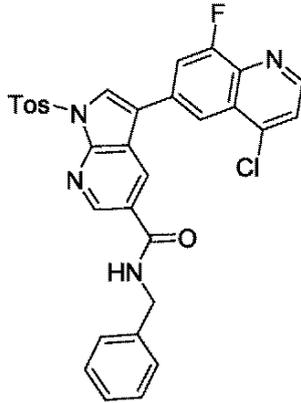
40

50

## 【0335】

中間体64

N - ベンジル - 3 - ( 4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド  
【化129】



10

標記化合物を、基本手順2に従って、N - ベンジル - 3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体53 ) ( 0 . 17 g、0 . 3 mmol、1 . 0 当量 )、( 4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸 ( 中間体63 ) ( 0 . 15 g、0 . 5 mmol、1 . 5 当量 )、 $K_2CO_3$  ( 0 . 09 g、0 . 6 mmol、2 . 0 当量 )、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 05 g、0 . 06 mmol、0 . 2 当量 ) で、1,4 - ジオキサン / 水の2 : 1 混合物 ( 6 mL ) 中に調製した。反応混合物を80 で3時間攪拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中のMeOH勾配 ) での精製により、N - ベンジル - 3 - ( 4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 78 g ; 収量 : 41% ; UPLC 純度 : 96% ) を提供した。

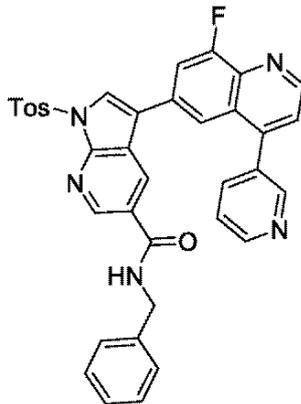
20

## 【0336】

中間体65

N - ベンジル - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド  
【化130】

30



40

標記化合物を、基本手順2に従って、N - ベンジル - 3 - ( 4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体64 ) ( 0 . 08 g、0 . 1 mmol、1 . 0 当量 )、3 - ピリジルボロン酸 ( 0 . 02 g、0 . 2 mmol、1 . 5 当量 )、 $K_2$

50

CO<sub>3</sub> (0.04 g, 0.3 mmol, 2.0 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.03 g, 0.03 mmol, 0.2 当量) で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(3 mL)中に調製した。粗生成物のN-ベンジル-3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度:64%)。

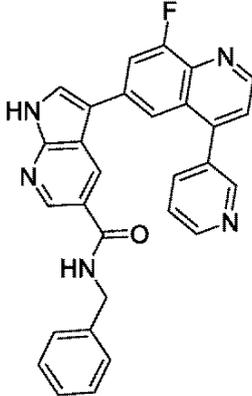
【0337】

実施例36

N-ベンジル-3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

10

【化131】



20

標記化合物を、基本手順3に従って、N-ベンジル-3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体65)(0.09 g, 0.2 mmol, 1.0 当量)、NaOtBu(0.06 g, 0.2 mmol, 1.5 当量)で、1,4-ジオキサン(6 mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで1.5時間攪拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、N-ベンジル-3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.02 g; 収量:43%; HPLC純度:92%)を提供した。

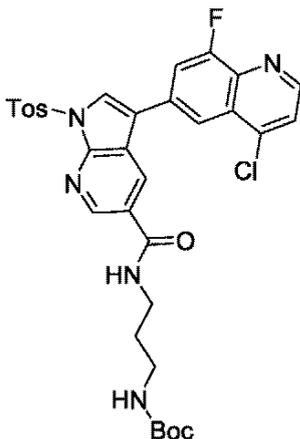
30

【0338】

中間体66

tert-ブチルN-(3-{[3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ホルムアミド}プロピル)カルバメート

【化132】



40

50

標記化合物を、基本手順2に従って、tert-ブチルN-(3-{[3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート(中間体58)(0.18g、0.3mmol、1.0当量)、(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)ボロン酸(中間体63)(0.12g、0.4mmol、1.3当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.08g、0.6mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.05g、0.06mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6mL)中に調製した。反応混合物を80℃で3時間加熱した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、tert-ブチルN-(3-{[3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート(0.1g;収量:51%;UPLC純度:97%)を提供した。

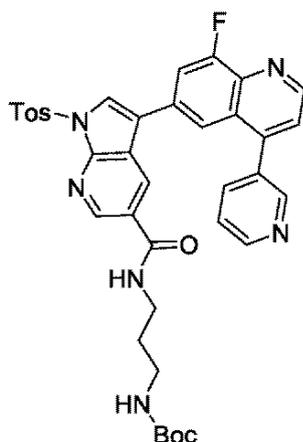
10

【0339】

中間体67

tert-ブチルN-[3-(3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ホルムアミド)プロピル]カルバメート

【化133】



20

30

標記化合物を、基本手順2に従って、tert-ブチルN-(3-{[3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]ホルムアミド}プロピル)カルバメート(中間体66)(0.1g、0.1mmol、1.0当量)、3-ピリジルボロン酸(0.02g、0.2mmol、1.1当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.06g、0.4mmol、2.7当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.01g、0.01mmol、0.03当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(3mL)中に調製した。25分のマイクロ波照射後、UPLC-MSは、少量の出発原料(中間体66)およびさらなる部分の3-ピリジルボロン酸(0.02g、0.2mmol、1.1当量)、ならびにPd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.01g、0.01mmol、0.03当量)が添加されたことを示した。攪拌は、その後25分間120℃で続けた。UPLC-MSは、以下の生成物: tert-ブチルN-[3-(3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ホルムアミド)プロピル]カルバメート、およびtert-ブチルN-[3-(3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ホルムアミド)プロピル]カルバメート、の混合物の形成を示し、これは、分離無しで、続くステップに使用した。

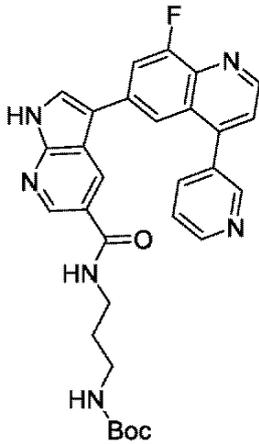
40

【0340】

50

## 中間体 68

*tert*-ブチルN-[3-( { 3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ホルムアミド)プロピル]カルバメート  
【化134】



10

標記化合物を、基本手順3に従って、*tert*-ブチルN-[3-( { 3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ホルムアミド)プロピル]カルバメート(中間体67)(0.1g、0.2mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.02g、0.2mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(3mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで3時間攪拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、*tert*-ブチルN-[3-( { 3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ホルムアミド)プロピル]カルバメート(0.035g; 収量: 42%; UPLC純度: 99%)を提供した。

20

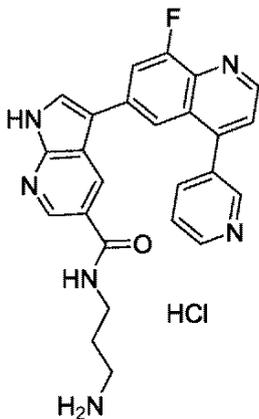
【0341】

## 実施例 37

N-(3-アミノプロピル)-3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド

30

【化135】



40

標記化合物を、基本手順5に従って、*tert*-ブチルN-[3-( { 3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ホルムアミド)プロピル]カルバメート(中間体68)(0.035g、0.006mmol、1.0当量)で、Et<sub>2</sub>O(3mL)(3mL)中のMeO

50

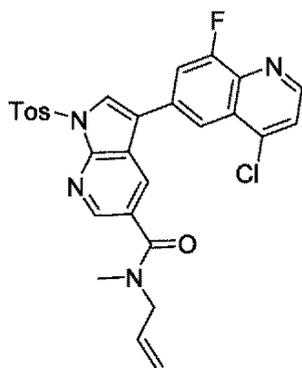
H ( 0 . 5 m L ) および 2 M の H C l 中 に 調 製 し た 。 黄 色 固 体 を 濾 過 に よ り 収 集 し 、 N - ( 3 - ア ミ ノ プ ロ ピ ル ) - 3 - [ 8 - フ ル オ ロ - 4 - ( ピ リ ジ ン - 3 - イ ル ) キ ノ リ ン - 6 - イ ル ] - 1 H - ピ ロ ロ [ 2 , 3 - b ] ピ リ ジ ン - 5 - カ ル ボ キ サ ミ ド ヒ ド ロ ク ロ リ ド ( 0 . 0 2 g ; 収 量 : 6 9 % ; H P L C 純 度 : 9 8 % ) を 提 供 し た 。

【 0 3 4 2 】

中 間 体 6 9

3 - ( 4 - ク ロ ロ - 8 - フ ル オ ロ キ ノ リ ン - 6 - イ ル ) - N - メ チ ル - 1 - ( 4 - メ チ ル ベ ン ゼ ン ス ル ホ ニ ル ) - N - ( プ ロ プ - 2 - エ ン - 1 - イ ル ) - 1 H - ピ ロ ロ [ 2 , 3 - b ] ピ リ ジ ン - 5 - カ ル ボ キ サ ミ ド

【 化 1 3 6 】



10

20

標 記 化 合 物 を 、 基 本 手 順 2 に 従 っ て 、 3 - ヨ ー ド - N - メ チ ル - 1 - ( 4 - メ チ ル ベ ン ゼ ン ス ル ホ ニ ル ) - N - ( プ ロ プ - 2 - エ ン - 1 - イ ル ) - 1 H - ピ ロ ロ [ 2 , 3 - b ] ピ リ ジ ン - 5 - カ ル ボ キ サ ミ ド ( 中 間 体 3 2 ) ( 0 . 2 g 、 0 . 4 m m o l 、 1 . 0 当 量 ) 、 ( 4 - ク ロ ロ - 8 - フ ル オ ロ キ ノ リ ン - 6 - イ ル ) ボ ロ ン 酸 ( 中 間 体 6 3 ) ( 0 . 1 6 g 、 0 . 5 m m o l 、 1 . 3 当 量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 1 g 、 0 . 8 m m o l 、 2 . 0 当 量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 6 g 、 0 . 0 8 m m o l 、 0 . 2 当 量 ) で 、 1 , 4 - ジ オ キ サ ン / 水 の 2 : 1 混 合 物 ( 6 m L ) 中 に 調 製 し た 。 反 応 混 合 物 を 8 0 ° C で 3 時 間 攪 拌 し た 。 F C C ( ヘ キ サ ン 中 の E t O A c 勾 配 ) で の 精 製 に よ り 、 3 - ( 4 - ク ロ ロ - 8 - フ ル オ ロ キ ノ リ ン - 6 - イ ル ) - N - メ チ ル - 1 - ( 4 - メ チ ル ベ ン ゼ ン ス ル ホ ニ ル ) - N - ( プ ロ プ - 2 - エ ン - 1 - イ ル ) - 1 H - ピ ロ ロ [ 2 , 3 - b ] ピ リ ジ ン - 5 - カ ル ボ キ サ ミ ド ( 0 . 1 5 g ; 収 量 : 6 7 % ; U P L C 純 度 : 9 3 % ) を 提 供 し た 。

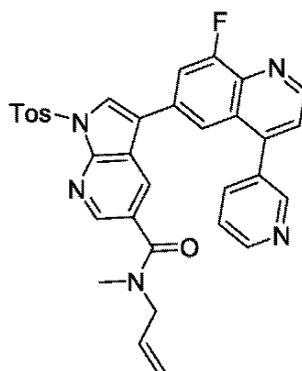
30

【 0 3 4 3 】

中 間 体 7 0

3 - [ 8 - フ ル オ ロ - 4 - ( ピ リ ジ ン - 3 - イ ル ) キ ノ リ ン - 6 - イ ル ] - N - メ チ ル - 1 - ( 4 - メ チ ル ベ ン ゼ ン ス ル ホ ニ ル ) - N - ( プ ロ プ - 2 - エ ン - 1 - イ ル ) - 1 H - ピ ロ ロ [ 2 , 3 - b ] ピ リ ジ ン - 5 - カ ル ボ キ サ ミ ド

【 化 1 3 7 】



40

50

標記化合物を、基本手順2に従って、3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体69)(0.15g、0.3mmol、1.0当量)、3-ピリジルボロン酸(0.04g、0.4mmol、1.3当量)、 $K_2CO_3$ (0.1g、0.7mmol、2.7当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.02g、0.02mmol、0.3当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(4mL)中に調製した。反応混合物を125で25分間攪拌した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.08g; 収量: 53%; UPLC純度: 99%)を産出した。

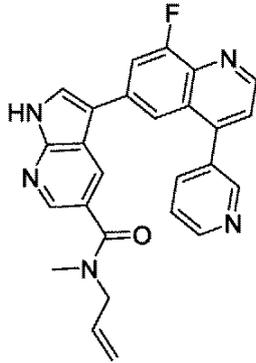
10

【0344】

実施例38

3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化138】



20

標記化合物を、基本手順3に従って、3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体70)(0.09g、0.2mmol、1.0当量)、 $KOH$ (0.01g、0.2mmol、1.5当量)で、THF(3mL)に溶解して調製した。反応混合物を50で3時間攪拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)での精製により、3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-N-(プロプ-2-エン-1-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.01g; 収量: 20%; HPLC純度: 99%)を産出した。

30

【0345】

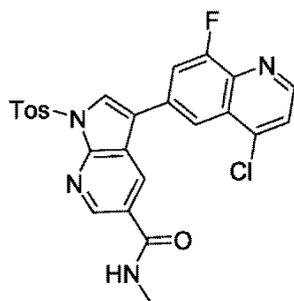
中間体71

3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

40

50

## 【化139】



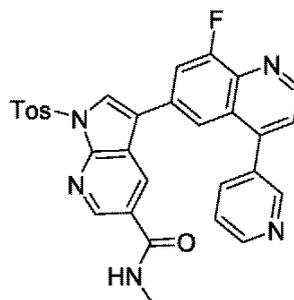
標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体37)(1.5g、3.3mmol、1.0当量)、(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)ボロン酸(中間体63)(1.3g、4.3mmol、1.3当量)、 $K_2CO_3$ (0.9g、6.6mmol、2.0当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.5g、0.7mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(18mL)中に調製した。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(1.1g;収量:66%;UPLC純度:88%)を産出した。

## 【0346】

中間体72

3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

## 【化140】



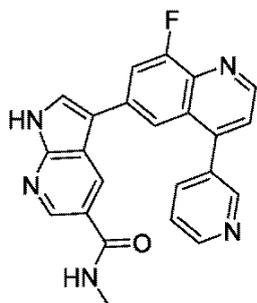
標記化合物を、基本手順2に従って、3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体71)(1.1g、1.1mmol、1.0当量)、3-ピリジルボロン酸(0.28g、1.2mmol、1.1当量)、 $K_2CO_3$ (0.8g、2.9mmol、2.7当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.14g、0.09mmol、0.3当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(22mL)中に調製した。反応混合物を120℃で25分間攪拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)での精製により、3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(1.2g;収量:46%;UPLC純度:88%)を産出した。

## 【0347】

実施例39

3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル

- 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド  
【化 1 4 1】



10

標記化合物を、基本手順 3 に従って、3 - [ 8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 7 2 ) ( 0 . 5 g 、 0 . 9 mmol 、 1 . 0 当量 ) 、 NaOtBu ( 0 . 13 g 、 1 . 4 mmol 、 1 . 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 8 mL ) に溶解して調製した。反応混合物を rt で 5 時間撹拌した。UPLC - MS は、40 % の出発原料を示した。追加の部分の NaOtBu ( 0 . 06 g 、 0 . 7 mmol 、 0 . 75 当量 ) を添加し、撹拌を一晩続けた。FCC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH 勾配 ; カラムは、0 . 1 % の Et<sub>3</sub>N で CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で中和し、その後、精製前に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄した ) での精製により、3 - [ 8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 14 g ; 収量 : 39 % ; HPLC 純度 : 99 % ) を提供した。

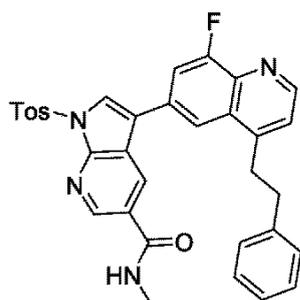
20

## 【 0 3 4 8 】

## 中間体 7 3

3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( 2 - フェニルエチル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

## 【化 1 4 2】



30

標記化合物を、基本手順 8 に従って、3 - ( 4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 7 1 ) ( 0 . 1 g 、 0 . 2 mmol 、 1 . 0 当量 ) 、 カリウムフェネチルトリフルオロボラート ( 0 . 09 g 、 0 . 4 mmol 、 2 . 0 当量 ) 、 Pd ( OAc )<sub>2</sub> ( 0 . 001 g 、 0 . 01 mmol 、 0 . 03 当量 ) 、 RuPhos ( 0 . 006 g 、 0 . 01 mmol 、 0 . 06 当量 ) 、 および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 08 g 、 0 . 6 mmol 、 3 . 0 当量 ) で、トルエン ( 3 mL ) と水 ( 0 . 3 mL ) との混合物中に調製した。23 時間加熱した後、UPLC - MS は、54 % の出発原料を示した。トルエン ( 2 mL ) と水 ( 0 . 2 mL ) との混合物中、追加量のカリウムフェネチルトリフルオロボラート ( 0 . 09 g 、 0 . 4 mmol 、 2 . 0 当量 ) 、 Pd ( OAc )<sub>2</sub> ( 0 . 03 当量 ) 、 RuPhos ( 0 . 06 当量 ) を添加し、加熱を 20 時間続けた。UPLC - MS は 31 % の出発原料を示した。24 時間さらに加熱すると、UPLC - MS

40

50

分析において68%の生成物を生じた。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、3-[8-フルオロ-4-(2-フェニルエチル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドをベージュの固体(0.05g;収量:42%;UPLC純度:94%)として得た。

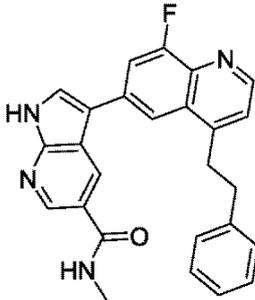
【0349】

実施例40

3-[8-フルオロ-4-(2-フェニルエチル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化143】

10



標記化合物を、基本手順3に従って、3-[8-フルオロ-4-(2-フェニルエチル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体73)(0.05g、0.09mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.01g、0.2mmol、2.0当量)で、1,4-ジオキサン(2mL)に溶解して調製した。反応混合物を80で1.5時間攪拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、3-[8-フルオロ-4-(2-フェニルエチル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドをベージュの固体(0.015g;収量:41%;HPLC純度:94%)として提供した。

20

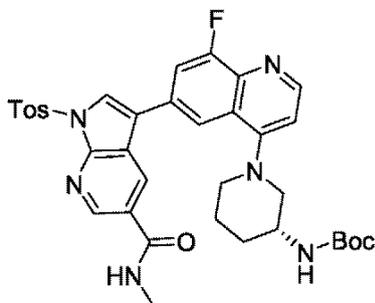
【0350】

中間体74

tert-ブチルN-[(3R)-1-{8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化144】

30



40

標記化合物を、基本手順4に従って、3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体71)(0.13g、0.3mmol、1.0当量)、(R)-3-(Boc-アミノ)ピペリジン(0.1g、0.5mmol、2.0当量)、DIPEA(0.07g、0.5mmol、2当量)で、i-PrOH(3mL)中に調製した。反応混合物を110で5日間攪拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、tert-ブチルN-[(3R)-1-{8-フルオ

50

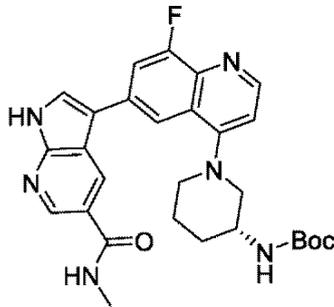
口 - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 0 . 0 5 g ; 収量 : 2 9 % ; U P L C 純度 : 9 7 % ) を産出した。

【 0 3 5 1 】

中間体 7 5

tert - ブチル N - [ ( 3 R ) - 1 - { 8 - フルオロ - 6 - [ 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート

【 化 1 4 5 】



10

標記化合物を、基本手順 3 に従って、tert - ブチル N - [ ( 3 R ) - 1 - { 8 - フルオロ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 中間体 7 4 ) ( 0 . 0 5 g 、 0 . 0 7 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 K O H ( 0 . 0 0 6 g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 5 当量 ) で、T H F ( 3 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を 5 0 で 3 時間 攪拌 した。分離 作業 後、残留 物を、さらなる 精製 なしで、続く ステップ に使用 した。

20

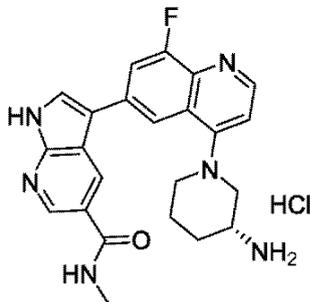
【 0 3 5 2 】

実施例 4 1

3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド

30

【 化 1 4 6 】



40

標記化合物を、基本手順 5 に従って、tert - ブチル N - [ ( 3 R ) - 1 - { 8 - フルオロ - 6 - [ 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 中間体 7 5 ) ( 0 . 0 2 g 、 0 . 0 3 m m o l 、 1 . 0 当量 ) で、E t <sub>2</sub> O ( 2 m L ) 中の M e O H ( 0 . 5 m L ) および 2 M の H C l 中に調製した。収集された沈澱物の H P L C 精製により、3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ( 0 . 0 0 9 g ; 収量 : 5 6 % ; H P L C 純度 : 1 0 0 % ) を提供した。

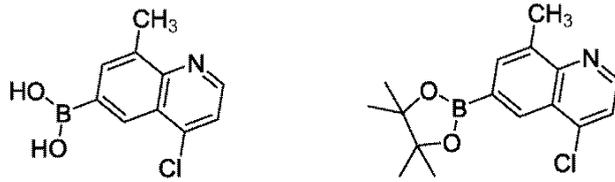
【 0 3 5 3 】

中間体 7 6

50

(4-クロロ-8-メチルキノリン-6-イル)ボロン酸; 4-クロロ-8-メチル-6-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン

【化147】



標記化合物を、基本手順1に従って、6-ブromo-4-クロロ-8-メチルキノリン(0.5 g、2.0 mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.5 g、2.0 mmol、1.0当量)、酢酸カリウム(0.47 g、5.0 mmol、2.5当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.08 g、0.01 mmol、0.05当量)、および1,4-ジオキサン(5 mL)で調製した。反応混合物を80 で4時間攪拌した。得られた、(4-クロロ-8-メチルキノリン-6-イル)ボロン酸と4-クロロ-8-メチル-6-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリンとの比率1:1の混合物を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した。

10

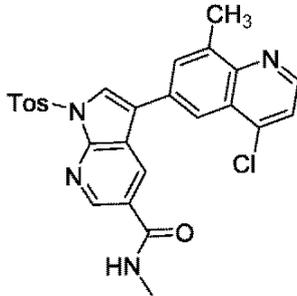
【0354】

中間体77

3-(4-クロロ-8-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

20

【化148】



30

標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体37)(0.2 g、0.4 mmol、1.0当量)、(4-クロロ-8-メチルキノリン-6-イル)ボロン酸、および4-クロロ-8-メチル-6-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン(中間体76)(0.15 g、0.5 mmol、1.1当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.1 g、0.9 mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.05 g、0.1 mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6 mL)中に調製した。反応混合物を80 で3時間攪拌した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、3-(4-クロロ-8-メチルキノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.076 g; 収量: 34%; UPLC純度: 90%)を産出した。

40

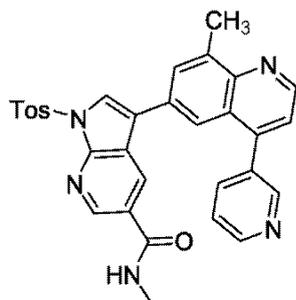
【0355】

中間体78

N-メチル-3-[8-メチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

50

## 【化 1 4 9】



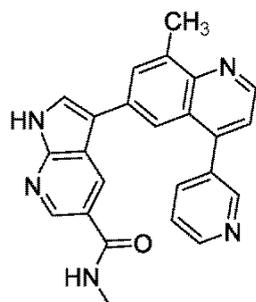
標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ( 4 - クロロ - 8 - メチルキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 7 7 ) ( 0 . 0 7 g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 3 - ピリジルボロン酸 ( 0 . 0 2 8 g 、 0 . 2 m m o l 、 1 . 5 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 0 4 g 、 0 . 3 m m o l 、 2 . 0 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2$  ( 0 . 0 6 g 、 0 . 0 8 m m o l 、 0 . 0 5 当量 ) を、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 5 m L ) 中に調製した。反応混合物に 1 2 0 ° で 4 0 分間マイクロ波を照射した。粗反応混合物からの U P L C - M S は、生成物 : N - メチル - 3 - [ 8 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドおよび保護されていない類似体 N - メチル - 3 - [ 8 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドの混合物を示し、これらは、さらなる精製なしで、続くステップに使用した。

## 【 0 3 5 6 】

## 実施例 4 2

N - メチル - 3 - [ 8 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

## 【化 1 5 0】



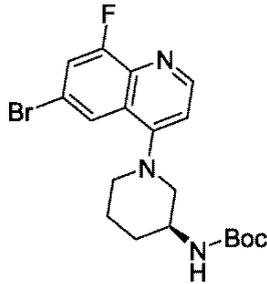
標記化合物を、基本手順 3 に従って、N - メチル - 3 - [ 8 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドと N - メチル - 3 - [ 8 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 7 8 ) との混合物 ( 0 . 0 7 g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、  $NaOtBu$  ( 0 . 0 1 8 g 、 0 . 2 m m o l 、 1 . 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を r t で 3 時間攪拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) での精製により、N - メチル - 3 - [ 8 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドを黄色がかった固体 ( 0 . 0 1 g ; 収量 : 2 0 % ; H P L C 純度 : 9 8 % ) として提供した。

## 【 0 3 5 7 】

## 中間体 7 9

*tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-(6-ブロモ-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化151】



10

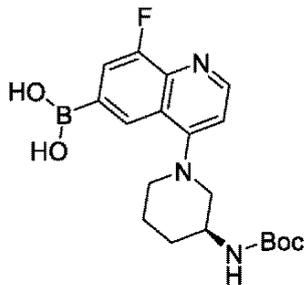
6-ブロモ-4-クロロ-8-フルオロキノリン(0.3 g、1.1 mmol、1.0当量)および(*S*)-3-(*Boc*-アミノ)ピペリジン(0.6 g、2.9 mmol、2.5当量)のCH<sub>3</sub>CN(5 mL)溶液を、80 で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物をFCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)で精製して、*tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-(6-ブロモ-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(0.2 g、収量：43%；UPLC純度：96%)を産出した。

【0358】

中間体80

{4-[(3*S*)-3-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル}ボロン酸

【化152】



30

標記化合物を、基本手順1に従って、*tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-(6-ブロモ-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体79)(0.2 g、0.5 mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.2 g、0.7 mmol、1.5当量)、酢酸カリウム(0.1 g、1.2 mmol、2.5当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.02 g、0.02 mmol、0.05当量)、および1,4-ジオキサン(10 mL)で調製した。反応混合物を80 で5時間撹拌した。得られた{4-[(3*S*)-3-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル}ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度：84%)。

40

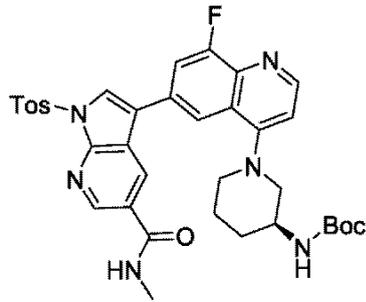
【0359】

中間体81

*tert*-ブチルN-[(3*S*)-1-{8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-(メチルカルバモイル)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート

50

## 【化153】



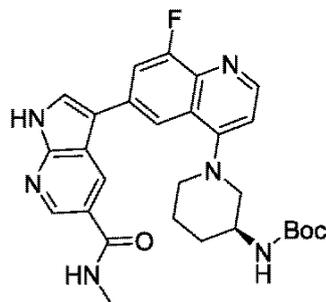
標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体37)(0.15g、0.3mmol、1.0当量)、{4-[(3S)-3-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル}ボロン酸(中間体80)(0.2g、0.4mmol、1.3当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.09g、0.7mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.05g、0.07mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6mL)で調製した。反応混合物を80℃で3時間撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、tert-ブチルN-[(3S)-1-{8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート(0.13g; 収量: 58%; UPLC純度: 96%)を産出した。

## 【0360】

中間体82

tert-ブチルN-[(3S)-1-{8-フルオロ-6-[5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート

## 【化154】

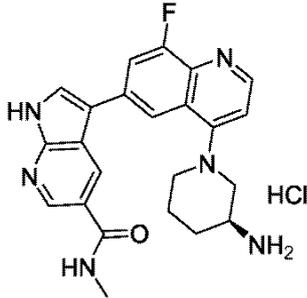


標記化合物を、基本手順3に従って、tert-ブチルN-[(3S)-1-{8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体81)(0.13g、0.2mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.08g、0.3mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(6mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、tert-ブチルN-[(3S)-1-{8-フルオロ-6-[5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメートをベージュの固体(0.04g; 収量: 40%; UPLC純度: 94%)として提供した。

## 【0361】

実施例43

3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド  
【化 1 5 5】



10

標記化合物を、基本手順 5 に従って、tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 8 - フルオロ - 6 - [ 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 中間体 8 2 ) ( 0 . 0 4 g 、 0 . 0 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) で、Et<sub>2</sub>O ( 3 m L ) 中の MeOH ( 1 m L ) および 2 M の HCl 中に調製した。黄色沈澱物を濾過により収集し、3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ( 0 . 0 3 g ; 収量 : 9 8 % ; HPLC 純度 : 9 4 % ) を提供した。

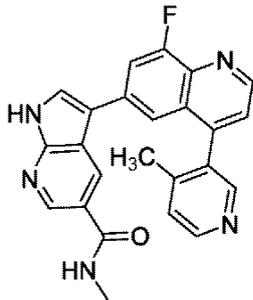
20

【 0 3 6 2】

実施例 4 4

N - メチル - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【化 1 5 6】



30

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ( 4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 7 1 ) ( 0 . 0 7 g 、 0 . 1 4 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 4 - メチルピリジン - 3 - ボロン酸 ( 0 . 0 3 g 、 0 . 2 m m o l 、 1 . 5 当量 ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 0 4 g 、 0 . 3 m m o l 、 2 . 0 当量 ) 、 Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 0 . 0 3 g 、 0 . 0 3 m m o l 、 0 . 2 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 3 m L ) 中に調製した。反応混合物を 1 2 0 °C で 2 5 分間攪拌した。FCC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH 勾配 ) での精製により、N - メチル - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 0 9 g ; 収量 : 1 1 % ; HPLC 純度 : 9 6 % ) を産出した。

40

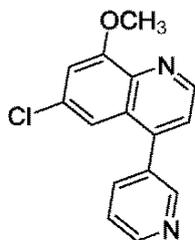
【 0 3 6 3】

中間体 8 3

6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン

50

## 【化 1 5 7】



標記化合物を、基本手順 2 に従って、4 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - メトキシキノリン (0.2 g、0.7 mmol、1.0 当量)、3 - ピリジルボロン酸 (0.1 g、0.8 mmol、1.1 当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.2 g、1.5 mmol、2.0 当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.03 g、0.15 mmol、0.05 当量) で、1,4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 (6 mL) 中に調製した。反応混合物を 80 ° で一晩撹拌した。FCC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH 勾配) での精製により、6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン (0.16 g ; 収量 : 78 % ; UPLC 純度 : 100 %) を産出した。

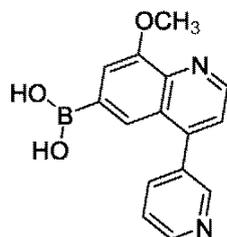
10

## 【0 3 6 4】

中間体 8 4

[ 8 - メトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 6 - イル ] ボロン酸

## 【化 1 5 8】



標記化合物を、基本手順 1 に従って、6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン (中間体 8 3) (0.16 g、0.6 mmol、1.0 当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.16 g、0.6 mmol、1.1 当量)、酢酸カリウム (0.11 g、1.2 mmol、2.0 当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.04 g、0.06 mmol、0.1 当量)、および 1,4 - ジオキサン (2 mL) で調製した。5 時間 80 ° で加熱した後、UPLC - MS は、60 % の出発原料を示した。追加部分の触媒 (0.1 eq) およびビス(ピナコラート)ジボロン (0.5 当量) を添加し、加熱をその後 8 時間続けた。分離作業後、得られた [ 8 - メトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 6 - イル ] ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した (UPLC 純度 : 71 %)。

30

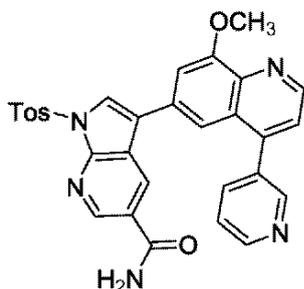
## 【0 3 6 5】

中間体 8 5

3 - [ 8 - メトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 6 - イル ] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

40

## 【化 1 5 9】



50

標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体56)(0.2g、0.5mmol、1.0当量)、[8-メトキシ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]ボロン酸(中間体84)(0.25g、0.7mmol、1.5当量)、 $K_2CO_3$ (0.13g、0.9mmol、2.0当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.04g、0.05mmol、0.1当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6mL)中に調製した。反応混合物を80℃で3時間撹拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)での精製により、3-[8-メトキシ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.12g; 収量: 4.7%; UPLC純度: 96%)を提供した。

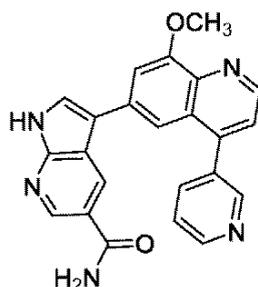
10

【0366】

実施例45

3-[8-メトキシ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化160】



20

標記化合物を、基本手順3に従って、3-[8-メトキシ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体85)(0.04g、0.07mmol、1.0当量)、 $NaOtBu$ (0.04g、0.1mmol、2.5当量)で、1,4-ジオキサン(4mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで4時間撹拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)での精製により、3-[8-メトキシ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドを黄色固体(0.015g; 収量: 5.2%; HPLC純度: 99%)として提供した。

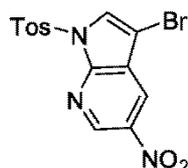
30

【0367】

中間体86(PCT2009/111278による)

3-プロモ-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-ニトロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【化161】



40

テトラブチルアンモニウムニトレート(7.3g、23.9mmol、1.5当量)を、乾燥 $CH_2Cl_2$ (10mL)に溶解し、溶液を0℃まで冷却した。その後、トリフルオロ酢酸無水物を添加し、反応混合物を0℃で20分間撹拌した。別のフラスコ内で、3-プロモ-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1b)(5.6g、15.9mmol、1.0当量)の、 $CH_2Cl_2$ (15

50

mL) 溶液を 0 まで冷却した。この溶液に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の予め冷却された  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{NO}_3^-$ 、TFAA の混合物を移した。反応混合物を rt で一晩攪拌し、その後水でクエンチした。有機層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。複合有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残留物を  $\text{Et}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 : 1) に溶解させ、15 分間音波処理した。沈澱物を濾過により収集し、 $\text{Et}_2\text{O}$  ですすぎ、空気上で乾燥させて 3 - プロモ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 5 - ニトロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (4.14 g ; 収量 : 65 % ; UPLC 純度 : 98 %) を提供した。

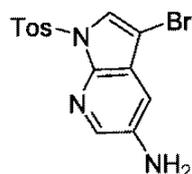
【0368】

中間体 87

3 - プロモ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - アミン

10

【化162】



3 - プロモ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 5 - ニトロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (中間体 86) (0.5 g、1.2 mmol、1.0 当量)、および ラネーニッケル (1 g) の  $\text{EtOH}$  (15 mL) 溶液に、ヒドラジーン水和物 (0.25 g、5.1 mmol、4.0 当量) を滴下した。反応混合物を rt で 1 時間攪拌し、次に、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。FCC (ヘキサン中の  $\text{EtOAc}$  勾配) での精製により、3 - プロモ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - アミン (0.22 g ; 収量 : 58 % ; UPLC 純度 : 79 %) を産出した。

20

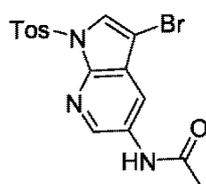
【0369】

中間体 88

N - [3 - プロモ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル] アセトアミド

30

【化163】



3 - プロモ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - アミン (中間体 87) (0.23 g、0.6 mmol、1.0 当量) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.6 g、6.3 mmol、10.0 当量) の、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 溶液を、0 まで冷却した。次に、塩化アセチル (0.15 g、1.9 mmol、3.0 当量) を滴下し、反応混合物を rt で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を  $\text{EtOAc}$  に溶解させ、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液で洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過および濃縮して、N - [3 - プロモ - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル] アセトアミド (0.25 g ; 収量 : 98 % ; UPLC 純度 : 81 %) を提供した。

40

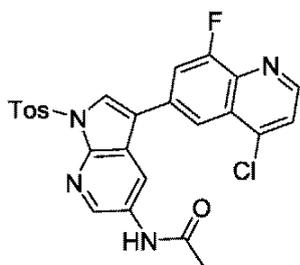
【0370】

中間体 89

N - [3 - (4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル] アセトアミド

50

## 【化164】



標記化合物を、基本手順2に従って、N-[3-ブromo-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]アセトアミド(中間体88)(0.25g、0.6mmol、1.0当量)、(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)ボロン酸(中間体63)(0.22g、0.7mmol、1.3当量)、 $K_2CO_3$ (0.15g、1.1mmol、2.0当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.09g、0.11mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6mL)中に調製した。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)での精製により、N-[3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]アセトアミド(0.09g;収量:32%;UPLC純度:82%)を提供した。

10

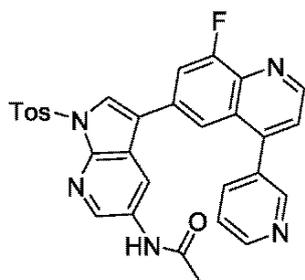
20

## 【0371】

中間体90

N-{3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}アセトアミド

## 【化165】



標記化合物を、基本手順2に従って、N-[3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]アセトアミド(中間体89)(0.09g、0.2mmol、1.0当量)、3-ピリジルボロン酸(0.02g、0.2mmol、1.5当量)、 $K_2CO_3$ (0.06g、0.5mmol、2.7当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.01g、0.01mmol、0.03当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(3mL)中に調製した。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)での精製により、N-{3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}アセトアミド(0.06g;収量:68%;UPLC純度:97%)を提供した。

30

40

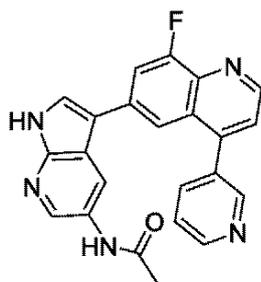
## 【0372】

実施例46

N-{3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}アセトアミド

50

## 【化166】



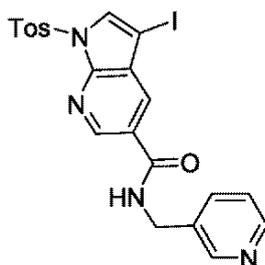
標記化合物を、基本手順3に従って、N - { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)キノリン - 6 - イル] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - イル}アセトアミド (中間体90) (0.06 g、0.1 mmol、1.0当量)、NaOtBu (0.02 g、0.2 mmol、1.5当量)で、1,4 - ジオキサン (3 mL) に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。FCC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配; カラムは、0.1%のEt<sub>3</sub>NでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中で中和し、その後、精製前にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄した)での精製により、N - { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)キノリン - 6 - イル] - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - イル}アセトアミドを黄色固体 (0.022 g; 収量: 4.7%; HPLC純度: 95%) として提供した。

## 【0373】

中間体91

3 - ヨード - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミド

## 【化167】



標記化合物を、基本手順7に従って、3 - ヨード - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボン酸 (中間体2) (1.0 g、2.3 mmol、1.0当量)で、SOCl<sub>2</sub> (8 mL) 中に調製した。SOCl<sub>2</sub>の蒸発後、CH<sub>3</sub>CN (10 mL) に溶解した得られた残留物に、3 - (アミノメチル)ピリジン (0.5 g、4.5 mmol、2.0当量) およびEt<sub>3</sub>N (0.7 g、6.8 mmol、3.0当量) を添加した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。FCC (ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、3 - ヨード - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミド (0.9 g; 収量: 75%; UPLC純度: 100%) を提供した。

## 【0374】

中間体92

3 - (4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミド

10

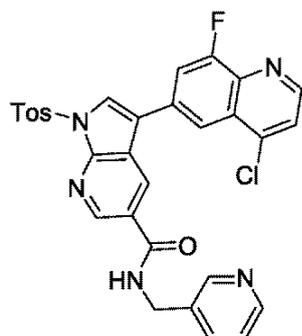
20

30

40

50

## 【化 1 6 8】



10

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体 91)(0.2 g、0.4 mmol、1.0 当量)、(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)ボロン酸(中間体 63)(0.15 g、0.5 mmol、1.3 当量)、 $K_2CO_3$ (0.1 g、0.8 mmol、2.0 当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.06 g、0.08 mmol、0.2 当量)で、1,4-ジオキサン/水の 2:1 混合物(6 mL)中に調製した。反応混合物を 80 で 3 時間加熱した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中の MeOH 勾配)での精製により、3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.16 g; 収量: 75%; UPLC 純度: 84%)を提供した。

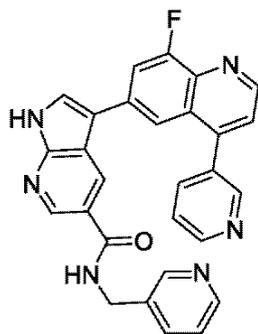
20

## 【0375】

## 実施例 47

3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

## 【化 1 6 9】



30

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3-(4-クロロ-8-フルオロキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体 92)(0.16 g、0.3 mmol、1.0 当量)、3-ピリジルボロン酸(0.04 g、0.4 mmol、1.3 当量)、 $K_2CO_3$ (0.1 g、0.7 mmol、2.7 当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.02 g、0.02 mmol、0.3 当量)で、1,4-ジオキサン/水の 2:1 混合物(6 mL)中に調製した。反応混合物を 120 で 25 分間攪拌した。鈴木カップリング後、UPLC-MS は、主要化合物として、非保護生成物を示した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中の MeOH 勾配)での精製により、3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.009 g; 収量: 7%; HPLC 純度: 91%)を産出した。

40

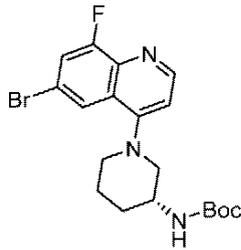
## 【0376】

50

## 中間体 9 3

*tert*-ブチルN-[(3*R*)-1-(6-ブロモ-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化170】



10

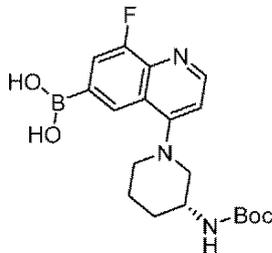
標記化合物を、基本手順4に従って、6-ブロモ-4-クロロ-8-フルオロキノリン(2.0g、7.7mmol、1.0当量)、(R)-3-(Boc-アミノ)ピペリジン(3.8g、19.2mmol、2.5当量)で、CH<sub>3</sub>CN(30mL)中に調製した。反応混合物を80℃で3日間加熱した。FCCでの精製により、*tert*-ブチルN-[(3*R*)-1-(6-ブロモ-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(1.2g; 収量: 37%; UPLC純度: 100%)を提供した。

【0377】

## 中間体 9 4

{4-[(3*R*)-3-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル}ボロン酸

【化171】



20

30

標記化合物を、基本手順1に従って、*tert*-ブチルN-[(3*R*)-1-(6-ブロモ-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体93)(1.22g、2.9mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.7g、2.9mmol、1.0当量)、酢酸カリウム(0.6g、5.7mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.1g、0.1mmol、0.05当量)、および1,4-ジオキサン(15mL)で調製した。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。得られた{4-[(3*R*)-3-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル}ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度: 98%)。

【0378】

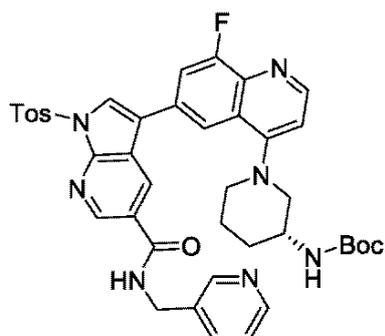
## 中間体 9 5

*tert*-ブチルN-[(3*R*)-1-{8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート

40

50

## 【化 1 7 2】



10

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 9 1 ) ( 0 . 2 5 g 、 0 . 5 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - { [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ } ピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } ボロン酸 ( 中間体 9 4 ) ( 0 . 2 g 、 0 . 5 m m o l 、 1 . 1 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 1 3 g 、 0 . 9 m m o l 、 2 . 0 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 6 g 、 0 . 0 7 m m o l 、 0 . 2 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 6 m L ) 中に調製した。反応混合物を 8 0 で 3 時間攪拌した。粗生成物の tert - ブチル N - [ ( 3 R ) - 1 - { 8 - フルオロ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメートを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( U P L C 純度 : 9 8 % ) 。

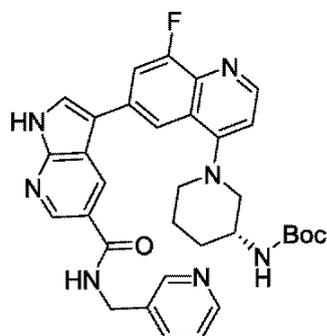
20

## 【 0 3 7 9】

中間体 9 6

tert - ブチル N - [ ( 3 R ) - 1 - ( 8 - フルオロ - 6 - { 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート

## 【化 1 7 3】



30

標記化合物を、基本手順 3 に従って、tert - ブチル N - [ ( 3 R ) - 1 - { 8 - フルオロ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 中間体 9 5 ) ( 0 . 3 5 g 、 0 . 6 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、  $NaOtBu$  ( 0 . 0 7 g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を r t で一晩攪拌した。U P L C - M S は、出発原料の存在を示した。追加部分の  $NaOtBu$  ( 1 . 5 当量 ) を添加し、反応混合物を 5 0 で 2 時間加熱した。F C C (  $CH_2Cl_2$  中の Me OH 勾配 ) での精製により、tert - ブチル N - [ ( 3 R ) - 1 - ( 8 - フルオロ - 6 - { 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4

40

50

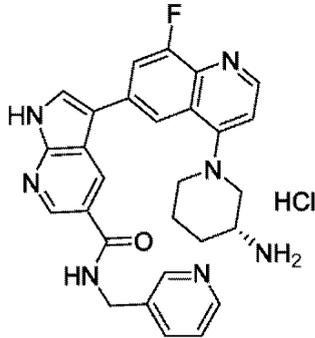
-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメートをベージュの固体(0.04g;収量:14%;UPLC純度:97%)として提供した。

【0380】

実施例48

3-{4-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド

【化174】



10

標記化合物を、基本手順5に従って、tert-ブチルN-[(3R)-1-(8-フルオロ-6-{5-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体96)(0.04g、0.07mmol、1.0当量)で、Et<sub>2</sub>O(3mL)中のMeOH(1mL)および2MのHCl中に調製した。黄色沈澱物を濾過により収集し、3-{4-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド(0.003g;収量:9%;HPLC純度:96%)を提供した。

20

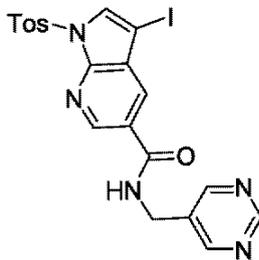
【0381】

中間体97

3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

30

【化175】



40

標記化合物を、基本手順7に従って、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(中間体2)(0.5g、1.1mmol、1.0当量)で、SOCl<sub>2</sub>(5mL)中で調製した。SOCl<sub>2</sub>の蒸発後、CH<sub>3</sub>CN(10mL)に溶解した得られた残留物に、3-(アミノメチル)ピリミジン(0.2g、2.3mmol、2.0当量)およびEt<sub>3</sub>N(0.2g、2.3mmol、2.0当量)を添加した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.34g;収量:57%;UPLC純度:98%)を提供した。

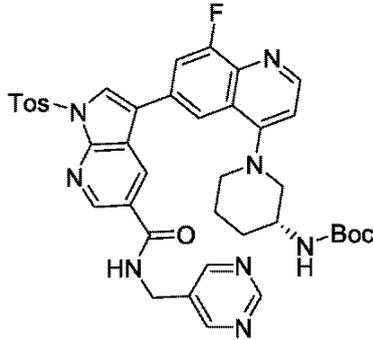
【0382】

50

## 中間体 9 8

*tert*-ブチルN-[(3R)-1-{8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-[(ピリミジン-5-イルメチル)カルバモイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化176】



10

標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体97)(0.34g、0.6mmol、1.0当量)、{4-[(3R)-3-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル}ボロン酸(中間体94)(0.3g、0.7mmol、1.1当量)、 $K_2CO_3$ (0.18g、1.3mmol、2.0当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.08g、0.1mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6mL)中に調製した。反応混合物を80℃で3時間撹拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)での精製により、*tert*-ブチルN-[(3R)-1-{8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-[(ピリミジン-5-イルメチル)カルバモイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメートを茶色がかった固体(0.22g; 収量: 46%; UPLC純度: 93%)として産出した。

20

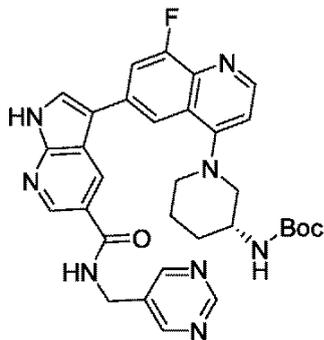
【0383】

30

## 中間体 9 9

*tert*-ブチルN-[(3R)-1-(8-フルオロ-6-{5-[(ピリミジン-5-イルメチル)カルバモイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化177】



40

標記化合物を、基本手順3に従って、*tert*-ブチルN-[(3R)-1-{8-フルオロ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-[(ピリミジン-5-イルメチル)カルバモイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体98)(0.3g、0.3mmol、1.0当量)、 $NaOtBu$ (0.06g、0.6mmol、2.0当量)で、1

50

, 4 - ジオキサン ( 5 mL ) に溶解して調製した。反応混合物を r t で一晩攪拌した。F C C ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の M e O H 勾配 ) での精製により、t e r t - ブチル N - [ ( 3 R ) - 1 - ( 8 - フルオロ - 6 - { 5 - [ ( ピリミジン - 5 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 0 . 0 3 g ; 収量 : 1 7 % ; U P L C 純度 : 9 1 % ) を提供した。

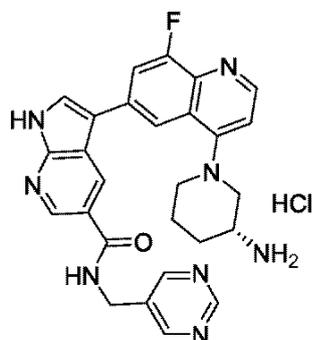
【 0 3 8 4 】

実施例 4 9

3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリミジン - 5 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド

10

【 化 1 7 8 】



20

標記化合物を、基本手順 5 に従って、t e r t - ブチル N - [ ( 3 R ) - 1 - ( 8 - フルオロ - 6 - { 5 - [ ( ピリミジン - 5 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 中間体 9 9 ) ( 0 . 0 3 g , 0 . 0 4 m m o l , 1 . 0 当量 ) で、E t <sub>2</sub> O ( 3 mL ) の M e O H ( 1 mL ) および 2 M の H C l 中に調製した。黄色沈澱物を濾過により収集し、H P L C によりさらに精製して、3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリミジン - 5 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ( 0 . 0 1 g ; 収量 : 4 2 % ; H P L C 純度 : 9 8 % ) を提供した。

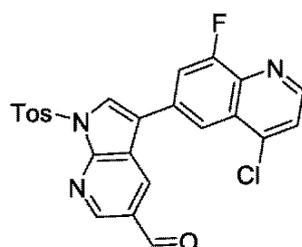
30

【 0 3 8 5 】

中間体 1 0 0

3 - ( 4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド

【 化 1 7 9 】



40

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド ( 中間体 3 ) ( 0 . 3 g , 0 . 7 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 ( 4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) ボロン酸 ( 中間体 6 3 ) ( 0 . 2 g , 0 . 7 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 0 . 3 g , 2 . 2 m m o l , 3 . 0 当量 ) 、 P d ( d p p f ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> \* C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 0 . 1 g , 0 . 0 4 m m o l , 0 . 2 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 3 : 1 混合物 ( 6 m

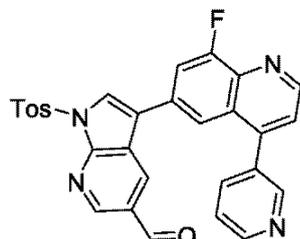
50

L) 中に調製した。FCC (ヘキサン中のEtOAc勾配) での精製により、3 - (4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルバルデヒド (0.04 g; 収量: 13%; UPLC純度: 85%) を提供した。

【0386】

中間体101

3 - [8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)キノリン - 6 - イル] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルバルデヒド  
【化180】



10

標記化合物を、基本手順2に従って、3 - (4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルバルデヒド (中間体100) (0.1 g, 0.2 mmol, 1.0 当量)、3 - ピリジンボロン酸 (0.03 g, 0.2 mmol, 1.2 当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.08 g, 0.6 mmol, 3.0 当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.01 g, 0.01 mmol, 0.05 当量) で、1, 4 - ジオキサン/水の2:1混合物 (3 mL) 中に調製した。残留物をFCC (ヘキサン中のEtOAc勾配) で精製して、3 - [8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)キノリン - 6 - イル] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルバルデヒドを、黄色がかった固体 (0.04 g; 収量: 42%; UPLC純度: 75%) として提供した。

20

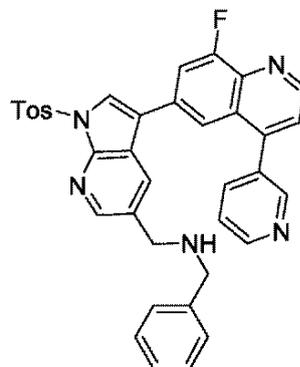
【0387】

中間体102

ベンジル ( { 3 - [8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)キノリン - 6 - イル] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル } メチル ) アミン

30

【化181】



40

標記化合物を、基本手順6に従って、3 - [8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)キノリン - 6 - イル] - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルバルデヒド (中間体101) (0.04 g, 0.09 mmol, 1.0 当量)、ベンジルアミン (0.02 g, 0.2 mmol, 1.5 当量)、およびNa(OAc)<sub>3</sub>BH (0.04 g, 0.2 mmol, 2.0 当量) で調製した。反応混合物をrtで3日間攪拌し、その後、水で希釈し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。複

50

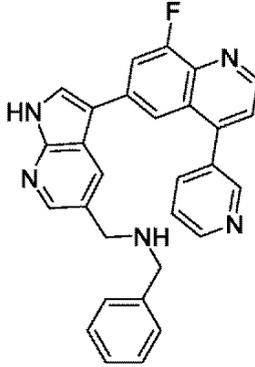
合有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過および濃縮した。粗生成物のベンジル ( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) アミンを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( U P L C 純度 : 9 8 % ) 。

【 0 3 8 8 】

実施例 5 0

ベンジル ( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) アミン

【 化 1 8 2 】



10

20

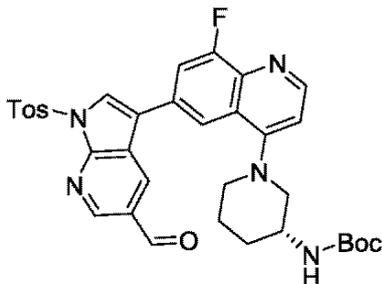
標記化合物を、基本手順 3 に従って、ベンジル ( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) アミン ( 中間体 1 0 2 ) ( 0 . 0 6 g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、  $\text{NaOtBu}$  ( 0 . 0 2 g 、 0 . 2 m m o l 、 2 . 0 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 3 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を 8 0 ° で 3 時間攪拌した。F C C (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の  $\text{MeOH}$  勾配 ) での精製により、ベンジル ( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) アミン ( 0 . 0 1 5 g ; 収量 : 3 4 % ; H P L C 純度 : 9 9 % ) を提供した。

【 0 3 8 9 】

中間体 1 0 3

*tert*-ブチル N - [ ( 3 R ) - 1 - { 8 - フルオロ - 6 - [ 5 - ホルミル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート

【 化 1 8 3 】



40

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルバルデヒド ( 中間体 3 ) ( 0 . 4 g 、 0 . 9 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - { [ ( *tert* - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ } ピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } ボロン酸 ( 中間体 9 4 ) ( 0 . 6 g 、 1 . 2 m m o l 、 1 . 3 当量 ) 、  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 2 g 、 1 . 9 m m o l 、 2 . 0 当量 ) 、  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 0 . 1 5

50

g、0.2 mmol、0.2 当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6 mL)中に調製した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、tert-ブチルN-[(3R)-1-{8-フルオロ-6-[5-ホルミル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート(0.56 g; 収量: 93%; UPLC純度: 87%)を提供した。

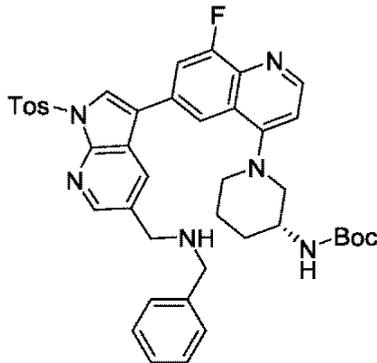
## 【0390】

中間体104

tert-ブチルN-[(3R)-1-(6-{5-[(ベンジルアミノ)メチル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

10

## 【化184】



20

標記化合物を、基本手順6に従って、tert-ブチルN-[(3R)-1-{8-フルオロ-6-[5-ホルミル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体103)(0.28 g、0.4 mmol、1.0 当量)、ベンジルアミン(0.07 g、0.6 mmol、1.5 当量)、およびNa(OAc)<sub>3</sub>BH(0.2 g、0.9 mmol、2.0 当量)で調製した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。UPLC-MSは、出発原料の存在を示し、追加部分のベンジルアミン(0.07 g、0.6 mmol、1.5 当量)およびNa(OAc)<sub>3</sub>BH(0.2 g、0.9 mmol、2.0 当量)を添加した。反応混合物をrtで5日間攪拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、tert-ブチルN-[(3R)-1-(6-{5-[(ベンジルアミノ)メチル]-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(0.096 g; 収量: 30%; UPLC純度: 82%)を産出した。

30

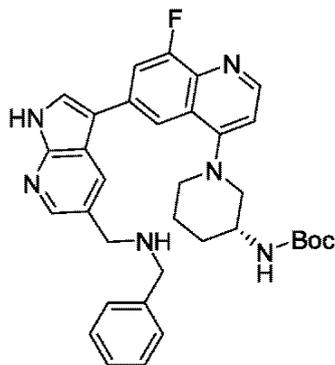
## 【0391】

中間体105

tert-ブチルN-[(3R)-1-(6-{5-[(ベンジルアミノ)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

40

## 【化 1 8 5】



10

標記化合物を、基本手順3に従って、tert-ブチルN-[(3R)-1-(6-{5-[(ベンジルアミノ)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体104)(0.096g、0.1mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.02g、0.2mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(3mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、tert-ブチルN-[(3R)-1-(6-{5-[(ベンジルアミノ)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(0.03g; 収量: 39%; UPLC純度: 91%)を提供した。

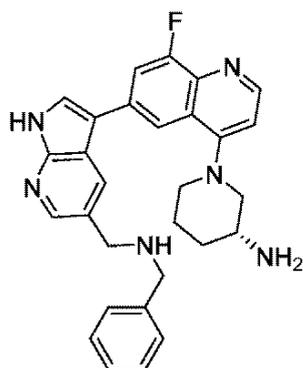
20

## 【0392】

## 実施例51

(3R)-1-(6-{5-[(ベンジルアミノ)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン

## 【化 1 8 6】



30

標記化合物を、基本手順5に従って、tert-ブチルN-[(3R)-1-(6-{5-[(ベンジルアミノ)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体105)(0.03g、0.05mmol、1.0当量)で、Et<sub>2</sub>O(2mL)中のMeOH(0.5mL)および2MのHCl中に調製した。沈澱物を濾過により収集し、水およびNaOHの2M溶液に溶解させた。生成物の(3R)-1-(6-{5-[(ベンジルアミノ)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミンを再び濾過により集め、空気上で乾燥させた(0.01g; 収量: 40%; HPLC純度: 91%)。

40

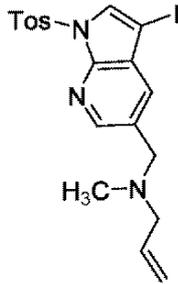
## 【0393】

## 中間体106

{[3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b

50

]ピリジン - 5 - イル]メチル} (メチル) (プロブ - 2 - エン - 1 - イル)アミン  
【化187】



10

標記化合物を、基本手順6に従って、3-ヨード - 1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルバルデヒド (中間体3) (2.2 g、5.2 mmol、1.0当量)、N-メチルアリルアミン (0.7 g、10.4 mmol、2.0当量)、Na(OAc)<sub>3</sub>BH (2.7 g、12.9 mmol、2.5当量) で、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (110 mL) 中に調製した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。FCC (ヘキサン中のEtOAc勾配) での精製により、{ [3-ヨード - 1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル]メチル} (メチル) (プロブ - 2 - エン - 1 - イル)アミンを白色固体 (1.4 g; 収量: 55%; HPLC純度: 99%) として提供した。

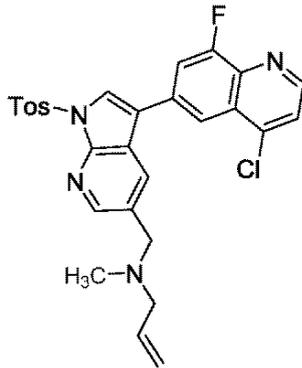
20

【0394】

中間体107

{ [3 - (4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル]メチル} (メチル) (プロブ - 2 - エン - 1 - イル)アミン

【化188】



30

標記化合物を、基本手順2に従って、{ [3-ヨード - 1 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル]メチル} (メチル) (プロブ - 2 - エン - 1 - イル)アミン (中間体106) (0.17 g、0.4 mmol、1.0当量)、(4-クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル)ボロン酸 (中間体63) (0.14 g、0.5 mmol、1.3当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1 g、0.7 mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.06 g、0.07 mmol、0.2当量) で、1,4-ジオキサン/水の3:1混合物 (6 mL) 中に調製した。FCC (ヘキサン中のEtOAc勾配) での精製により、{ [3 - (4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル]メチル} (メチル) (プロブ - 2 - エン - 1 - イル)アミン (0.1 g; 収量: 53%; UPLC純度: 98%) を提供した。

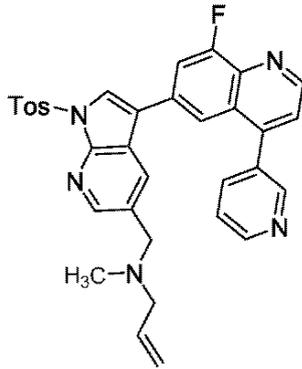
40

【0395】

中間体108

50

( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン  
【化 1 8 9】



10

標記化合物を、基本手順 2 に従って、{ [ 3 - ( 4 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ( メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン ( 中間体 1 0 7 ) ( 0 . 1 g , 0 . 2 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 3 - ピリジルボロン酸 ( 0 . 0 3 g 、 0 . 2 m m o l , 1 . 3 当量 ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 0 7 g , 0 . 5 m m o l , 2 . 7 当量 ) 、  $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  ( 0 . 0 1 g , 0 . 0 2 m m o l , 0 . 0 3 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 3 m L ) 中に調製した。残留物を FCC (  $CH_2Cl_2$  中の MeOH 勾配 ) で精製して、( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン ( 0 . 0 6 g ; 収量 : 5 4 % ; U P L C 純度 : 1 0 0 % ) を提供した。

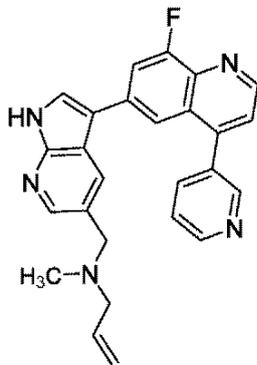
20

【 0 3 9 6】

実施例 5 2

( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン  
【化 1 9 0】

30



40

標記化合物を、基本手順 3 に従って、( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル } メチル ) ( メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン ( 中間体 1 0 8 ) ( 0 . 0 6 g , 0 . 1 m m o l , 1 . 0 当量 ) 、 KOH ( 0 . 0 0 8 g , 0 . 2 m m o l , 1 . 5 当量 ) で、THF ( 3 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を 5 0 で 3 時間攪拌し、その後 r t で一晩攪拌した。FCC (  $CH_2Cl_2$  中の

50

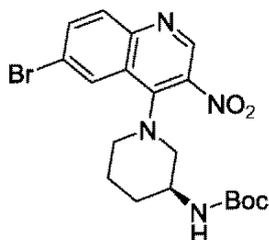
MeOH勾配)での精製により、( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)キノリン - 6 - イル] - 1H - ピロロ[ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - イル } メチル) (メチル) (プロブ - 2 - エン - 1 - イル) アミン ( 0 . 0 2 6 g ; 収量 : 6 0 % ; H P L C 純度 : 9 5 % ) を産出した。

【 0 3 9 7 】

中間体 1 0 9

tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - ( 6 - ブロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イル]カルバメート

【 化 1 9 1 】



10

標記化合物を、基本手順 4 に従って、6 - ブロモ - 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン ( 0 . 1 g、0 . 4 mmol、1 . 0 当量)、( S ) - 3 - ( Boc - アミノ)ピロリジン ( 0 . 0 7 g、0 . 4 mmol、1 . 0 当量)、DIPEA ( 0 . 0 9 g、0 . 7 mmol、2 . 0 当量)で、i - PrOH ( 2 mL ) 中に調製した。反応混合物を rt で 1 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。粗生成物の tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - ( 6 - ブロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イル]カルバメートを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( U P L C 純度 : 9 2 % ) 。

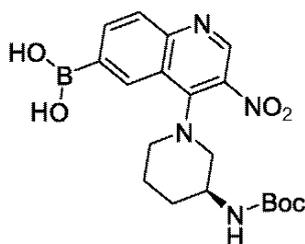
20

【 0 3 9 8 】

中間体 1 1 0

{ 4 - [ ( 3 S ) - 3 - { [ ( tert - ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン - 1 - イル] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル} ボロン酸

【 化 1 9 2 】



30

標記化合物を、基本手順 1 に従って、tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - ( 6 - ブロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イル]カルバメート ( 中間体 1 0 9 ) ( 0 . 2 g、0 . 4 mmol、1 . 0 当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン ( 0 . 1 g、0 . 4 mmol、1 . 2 当量)、酢酸カリウム ( 0 . 0 7 g、0 . 7 mmol、2 . 0 当量)、Pd ( dppf )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 0 2 g、0 . 0 2 mmol、0 . 0 5 当量)、および 1 , 4 - ジオキサン ( 5 mL ) で調製した。反応混合物を 8 0 °C で 7 時間攪拌した。得られた { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - { [ ( tert - ブトキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン - 1 - イル] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル} ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( U P L C 純度 : 6 3 % ) 。

40

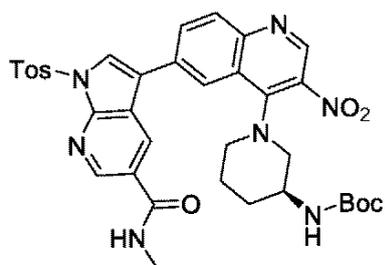
【 0 3 9 9 】

中間体 1 1 1

tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル) - 5 - (メチルカルバモイル) - 1H - ピロロ[ 2 , 3 - b ]ピリジン - 3 - イル] -

50

3 - ニトロキノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート  
【化 1 9 3】



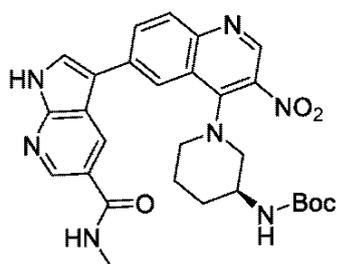
標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 3 7 ) ( 0 . 2 g , 0 . 4 mmol , 1 . 0 当量 ) 、 { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - { [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ } ピペリジン - 1 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } ボロン酸 ( 中間体 1 1 0 ) ( 0 . 3 g , 0 . 7 mmol , 1 . 5 当量 ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 1 2 g , 0 . 9 mmol , 2 . 0 当量 ) 、 Pd ( dppf )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 0 4 g , 0 . 0 4 mmol , 0 . 1 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 6 mL ) 中に調製した。反応混合物を 80 ° で 3 時間攪拌した。FCC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH 勾配 ) での精製により、tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 0 . 1 7 g ; 収量 : 5 5 % ; UPLC 純度 : 1 0 0 % ) を産出した。

## 【 0 4 0 0 】

中間体 1 1 2

tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 6 - [ 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート

## 【化 1 9 4】



標記化合物を、基本手順 3 に従って、tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 中間体 1 1 1 ) ( 0 . 0 7 g , 0 . 1 mmol , 1 . 0 当量 ) 、 NaOtBu ( 0 . 0 4 g , 0 . 1 mmol , 1 . 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン ( 3 mL ) に溶解して調製した。反応混合物を rt で 2 時間攪拌した。FCC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH 勾配 ) での精製により、tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 6 - [ 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 0 . 0 3 g ; 収量 : 6 0 % ; UPLC 純度 : 9 3 % ) を提供した。

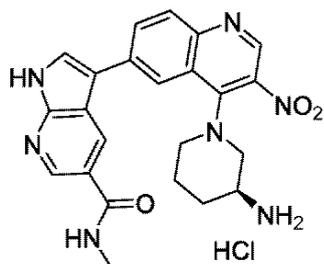
## 【 0 4 0 1 】

実施例 5 3

3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 6

-イル} - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド

【化 1 9 5】



10

標記化合物を、基本手順 5 に従って、tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 6 - [ 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 中間体 1 1 2 ) ( 0 . 0 3 g 、 0 . 0 6 m m o l 、 1 . 0 当量 ) で、Et<sub>2</sub>O ( 2 m L ) 中の MeOH ( 0 . 5 m L ) および 2 M の HCl 中に調製した。沈澱物を濾過により収集し、3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ( 0 . 0 2 g ; 収量 : 9 5 % ; HPLC 純度 : 9 1 % ) を提供した。

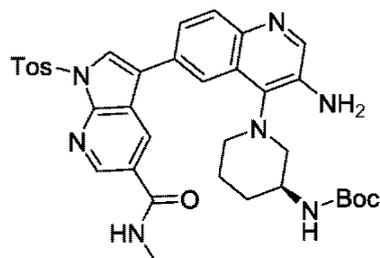
【0 4 0 2】

20

中間体 1 1 3 . 基本手順 1 0 .

tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 3 - アミノ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート

【化 1 9 6】



30

tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 中間体 1 1 1 ) ( 0 . 0 7 g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) およびラネーニッケル ( 0 . 5 g ) の、THF ( 3 m L ) 溶液を、水素が入ったバルーン下で、rt で 4 時間攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 3 - アミノ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメートを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( UPLC 純度 : 1 0 0 % ) 。

40

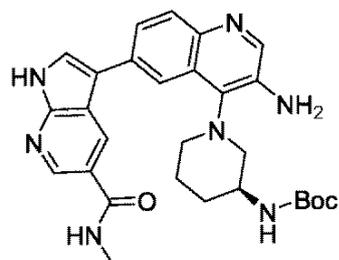
【0 4 0 3】

中間体 1 1 4

tert - ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - { 3 - アミノ - 6 - [ 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート

50

## 【化197】



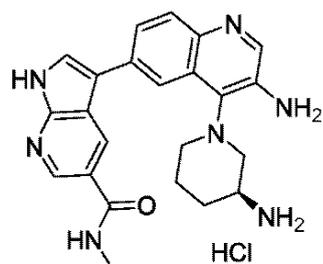
標記化合物を、基本手順3に従って、tert-ブチルN-[(3S)-1-{3-アミノ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体113)(0.05g、0.07mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.03g、0.1mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(3mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで2時間撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、tert-ブチルN-[(3S)-1-{3-アミノ-6-[5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート(0.04g; 収量: 64%; UPLC純度: 99%)を提供した。

## 【0404】

## 実施例54

3-{3-アミノ-4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]キノリン-6-イル}-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド

## 【化198】



標記化合物を、基本手順5に従って、tert-ブチルN-[(3S)-1-{3-アミノ-6-[5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体114)(0.04g、0.08mmol、1.0当量)で、Et<sub>2</sub>O(3mL)中のMeOH(0.5mL)および2MのHCl中に調製した。沈澱物を濾過により収集し、3-{3-アミノ-4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]キノリン-6-イル}-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド(0.02g; 収量: 98%; HPLC純度: 98%)を提供した。

## 【0405】

## 中間体115

tert-ブチルN-[(3S)-1-(3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

10

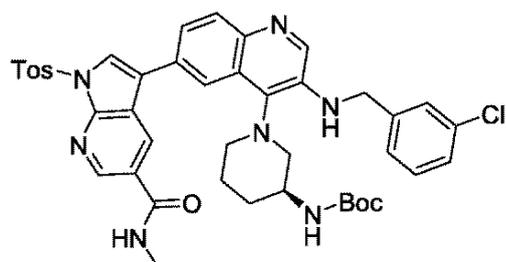
20

30

40

50

## 【化199】



標記化合物を、基本手順6に従って、tert-ブチルN-[(3S)-1-{3-アミノ-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル}ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体113)(0.12g、0.2mmol、1.0当量)、3-クロロベンズアルデヒド(0.06g、0.4mmol、2.5当量)、AcOH(1mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.02g、0.4mmol、2.0当量)で、MeOH(6mL)中に調製した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。FCCでの精製により、tert-ブチルN-[(3S)-1-(3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(0.08g;収量:56%;UPLC純度:100%)を提供した。

10

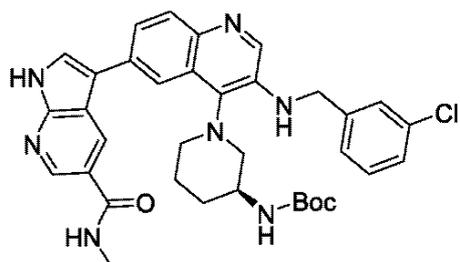
20

## 【0406】

中間体116

tert-ブチルN-[(3S)-1-(3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}-6-[5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

## 【化200】



30

標記化合物を、基本手順3に従って、tert-ブチルN-[(3S)-1-(3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(中間体115)(0.08g、0.1mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.04g、0.1mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(4mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで2時間撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、tert-ブチルN-[(3S)-1-(3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}-6-[5-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(0.01g;収量:16%;UPLC純度:99%)を産出した。

40

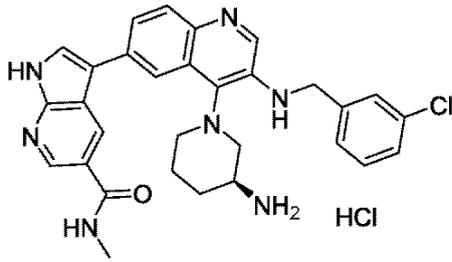
## 【0407】

実施例55

3-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}キノリン-6-イル}-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-

50

b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド  
【化 2 0 1】



10

標記化合物を、基本手順 5 に従って、tert-ブチル N - [ ( 3 S ) - 1 - ( 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } - 6 - [ 5 - ( メチルカルバモイル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - イル ] カルバメート ( 中間体 1 1 6 ) ( 0 . 0 1 g 、 0 . 0 2 m m o l 、 1 . 0 当量 ) で、Et<sub>2</sub>O ( 1 . 5 m L ) 中の MeOH ( 0 . 2 m L ) および 2 M の HCl 中にて調製した。沈澱物を濾過により収集し、3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] アミノ } キノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ( 0 . 0 0 8 g ; 収量 : 9 9 % ; HPLC 純度 : 9 5 % ) を提供した。

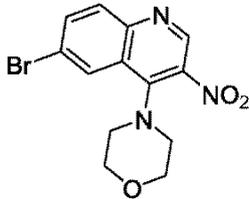
【 0 4 0 8 】

20

中間体 1 1 7

6 - ブロモ - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 3 - ニトロキノリン

【化 2 0 2】



標記化合物を、基本手順 4 に従って、6 - ブロモ - 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン ( 0 . 1 g 、 0 . 4 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、モルホリン ( 0 . 1 7 g 、 0 . 9 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、DIPEA ( 0 . 2 2 g 、 1 . 7 m m o l 、 2 . 0 当量 ) で、i-PrOH ( 3 m L ) 中に調製した。反応混合物を rt で 1 . 5 時間攪拌し、その後濃縮した。FCC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH 勾配 ) での精製により、6 - ブロモ - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 3 - ニトロキノリン ( 0 . 3 g 、 収量 : 9 1 % ; UPLC 純度 : 9 8 % ) を産出した。

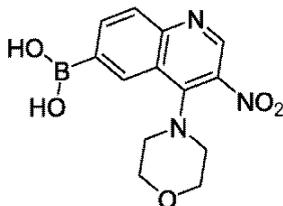
30

【 0 4 0 9 】

中間体 1 1 8

[ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル ] ボロン酸

【化 2 0 3】



40

標記化合物を、基本手順 1 に従って、6 - ブロモ - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) - 3 - ニトロキノリン ( 中間体 1 1 7 ) ( 0 . 3 g 、 0 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 0 . 3 g 、 1 . 2 m m o l 、 1 . 5 当量 ) 、酢酸カリウム ( 0

50

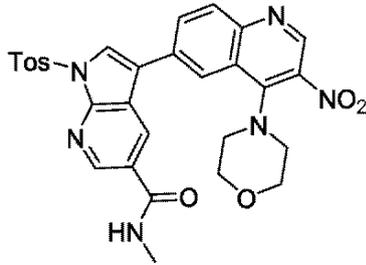
. 16 g、1.6 mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.06 g、0.08 mmol、0.1当量)、および1,4-ジオキサン(6 mL)で調製した。反応混合物を80℃で8時間攪拌した。得られた[4-(モルホリン-4-イル)-3-ニトロキノリン-6-イル]ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度: 87%)。

【0410】

中間体119

N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-[4-(モルホリン-4-イル)-3-ニトロキノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化204】



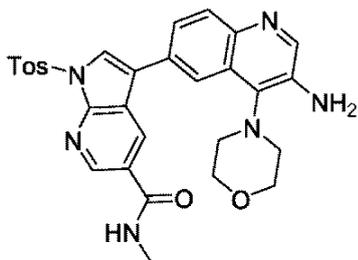
標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体37)(0.4 g、0.9 mmol、1.0当量)、[4-(モルホリン-4-イル)-3-ニトロキノリン-6-イル]ボロン酸(中間体118)(0.5 g、1.3 mmol、1.5当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.24 g、1.7 mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.07 g、0.09 mmol、0.1当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(12 mL)中で調製した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-[4-(モルホリン-4-イル)-3-ニトロキノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.32 g; 収量: 63%; UPLC純度: 99%)を提供した。

【0411】

中間体120

3-[3-アミノ-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化205】



標記化合物を、基本手順10に従って、N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-[4-(モルホリン-4-イル)-3-ニトロキノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体119)(0.32 g、0.6 mmol、1.0当量)、およびラネーニッケル(1 g)で、THF(3 mL)中に、水素が入ったバルーン下で調製した。反応混合物をrtで2時間攪拌し、次にセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。3-[3-アミノ-4-(モルホリン-4-

10

20

30

40

50

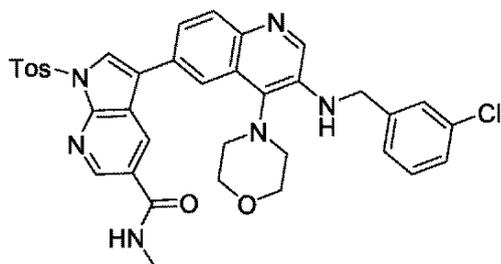
-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度:99%)。

【0412】

中間体121

3-(3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化206】



10

標記化合物を、基本手順6に従って、3-[3-アミノ-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体120)(0.10g、0.2mmol、1.0当量)、3-クロロベンズアルデヒド(0.06g、0.4mmol、2.5当量)、AcOH(0.5mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.02g、0.4mmol、2.0当量)で、MeOH(4mL)中に調製した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、3-(3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.07g;収量:59%;UPLC純度:99%)を提供した。

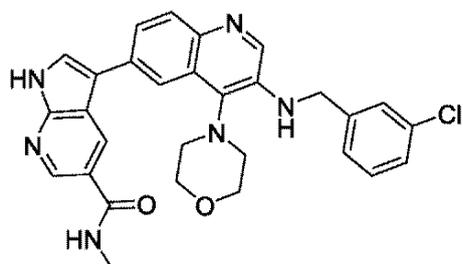
20

【0413】

実施例56

3-(3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化207】



40

標記化合物を、基本手順3に従って、3-(3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体121)(0.07g、0.1mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.04g、0.1mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(4mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで2時間撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、3-(3-{[(3-クロロフェニル)メチル]アミノ}-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]

50

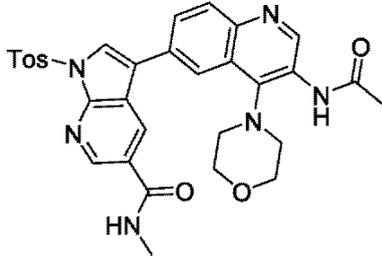
ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 2 g ; 収量 : 4 3 % ; H P L C 純度 : 9 9 % ) を産出した。

【 0 4 1 4 】

中間体 1 2 2

3 - [ 3 - アセタミド - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

【 化 2 0 8 】



10

3 - [ 3 - アミノ - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 1 2 0 ) ( 0 . 0 8 g , 0 . 1 m m o l , 1 . 0 当量 ) , E t <sub>3</sub> N ( 0 . 1 4 g , 1 . 4 m m o l , 1 0 . 0 当量 ) の、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 m L ) 溶液を 0 まで冷却し、その後、塩化アセチル ( 0 . 0 3 g , 0 . 4 m m o l , 3 . 0 当量 ) を滴下した。反応混合物を r t で一晩攪拌し、その後濃縮した。残留物を E t O A c に溶解させ、 N a H C O <sub>3</sub> の飽和溶液で抽出した。有機層を M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。粗反応混合物を F C C ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の M e O H 勾配 ) で精製し、 3 - [ 3 - アセタミド - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 2 g ; 収量 : 3 0 % ; U P L C 純度 : 9 7 % ) を産出した。

20

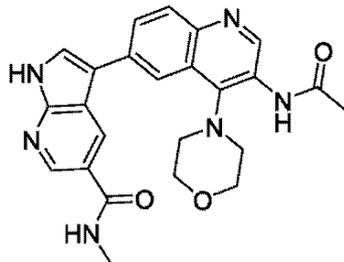
【 0 4 1 5 】

実施例 5 7

3 - [ 3 - アセタミド - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

30

【 化 2 0 9 】



40

標記化合物を、基本手順 3 に従って、 3 - [ 3 - アセタミド - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 1 2 2 ) ( 0 . 0 2 g , 0 . 0 4 m m o l , 1 . 0 当量 ) , N a O t B u ( 0 . 0 6 g , 0 . 0 6 m m o l , 1 . 5 当量 ) で、 1 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を r t で 7 時間攪拌した。 F C C ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の M e O H 勾配 ; カラムは、 0 . 1 % の E t <sub>3</sub> N で C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中で中和し、その後、精製前に C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で洗浄した ) での精製により、 3 - [ 3 - アセタミド - 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 0 . 0 0 8 g ; 収量 : 4 5 % ; H P L C 純度 : 9 2 % ) を産出した。

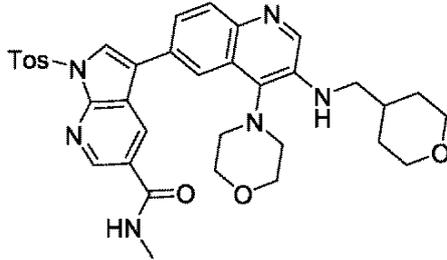
50

## 【0416】

## 中間体123

N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-[4-(モルホリン-4-イル)-3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

## 【化210】



10

標記化合物を、基本手順6に従って、3-[3-アミノ-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体120)(0.08g、0.1mmol、1.0当量)、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド(0.04g、0.4mmol、2.5当量)、AcOH(0.5mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.02g、0.3mmol、2.0当量)で、MeOH(2mL)中に調製した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-[4-(モルホリン-4-イル)-3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.07g; 収量: 69%; UPLC純度: 99%)を提供した。

20

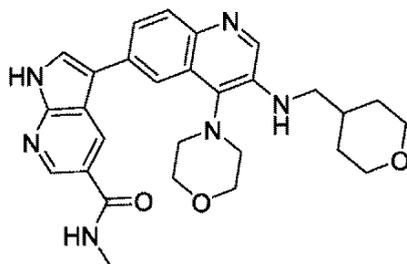
## 【0417】

## 実施例58

N-メチル-3-[4-(モルホリン-4-イル)-3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

30

## 【化211】



標記化合物を、基本手順3に従って、N-メチル-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-[4-(モルホリン-4-イル)-3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体123)(0.07g、0.1mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.01g、0.15mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(3mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。HPLC精製により、N-メチル-3-[4-(モルホリン-4-イル)-3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.005g; 収量: 10%; HPLC純度: 95%)を産出した。

40

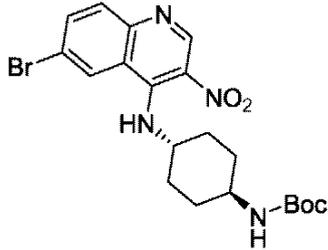
## 【0418】

## 中間体124

50

*tert*-ブチルN- { 4 - [ ( 6 - ブロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル ) アミノ ] シクロヘキシル } カルバメート

【化212】



10

標記化合物を、基本手順4に従って、6-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロキノリン(0.4g、1.4mmol、1.0当量)、トランス-N-Boc-1,4-シクロヘキサジアミン(0.36g、1.7mmol、1.2当量)、DIPEA(0.54g、4.2mmol、3.0当量)で、i-PrOH(2mL)中に調製した。反応混合物をrtで2時間攪拌し、その後溶媒を蒸発させた。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、*tert*-ブチルN- { 4 - [ ( 6 - ブロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル ) アミノ ] シクロヘキシル } カルバメート(0.6g; 収量: 95%; UPLC純度: 99%)を産出した。

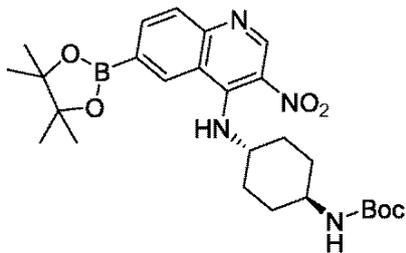
【0419】

20

中間体125

*tert*-ブチルN-(4-{[3-ニトロ-6-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル)カルバメート

【化213】



30

標記化合物を、基本手順1に従って、*tert*-ブチルN- { 4 - [ ( 6 - ブロモ - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル ) アミノ ] シクロヘキシル } カルバメート(中間体124)(0.8g、2.0mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.4g、2.0mmol、1.0当量)、酢酸カリウム(0.4g、4.0mmol、2.5当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.07g、0.08mmol、0.05当量)、および1,4-ジオキサン(10mL)で調製した。反応混合物を80で5時間攪拌した。得られた*tert*-ブチルN-(4-{[3-ニトロ-6-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル)カルバメートを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度: 46%)。

40

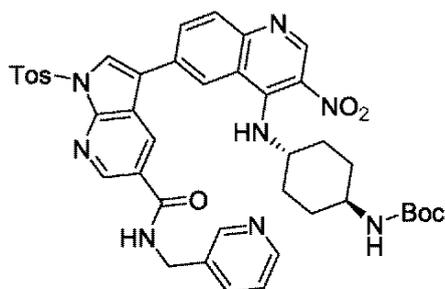
【0420】

中間体126

*tert*-ブチルN-[4-( { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメート

50

## 【化214】



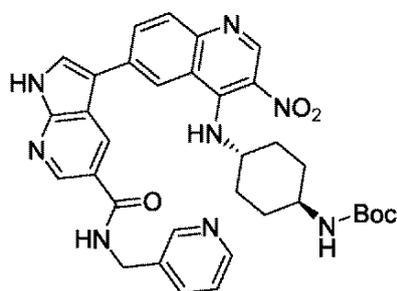
標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホンル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体91)(0.2g、0.4mmol、1.0当量)、tert-ブチルN-(4-{[3-ニトロ-6-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル)カルバメート(中間体125)(0.2g、0.4mmol、1.0当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.1g、1.0mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.05g、0.05mmol、0.15当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6mL)中に調製した。反応混合物を80で3時間撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、tert-ブチルN-[4-(6-[1-(4-メチルベンゼンスルホンル)-5-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル]カルバメートを黄色固体(0.24g; 収量: 87%; UPLC純度: 99%)として産出した。

## 【0421】

中間体127

tert-ブチルN-{4-[(3-ニトロ-6-{5-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}カルバメート

## 【化215】



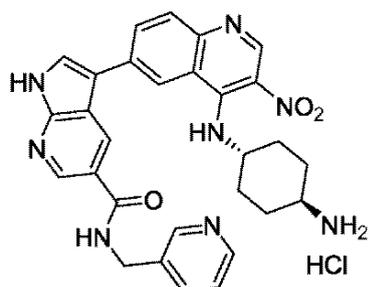
標記化合物を、基本手順3に従って、tert-ブチルN-[4-(6-[1-(4-メチルベンゼンスルホンル)-5-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル]カルバメート(中間体126)(0.24g、0.3mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.04g、0.4mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(5mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。分離作業後、tert-ブチルN-{4-[(3-ニトロ-6-{5-[(ピリジン-3-イルメチル)カルバモイル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}カルバメート(黄色固体)を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度: 99%)。

## 【0422】

## 実施例 59

3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド

【化 2 1 6】



10

標記化合物を、基本手順 5 に従って、tert-ブチル N - { 4 - [ ( 3 - ニトロ - 6 - { 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) アミノ ] シクロヘキシル } カルバメート ( 中間体 1 2 7 ) ( 0 . 1 g 、 0 . 0 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) で、Et<sub>2</sub>O ( 6 m L ) 中の MeOH ( 1 m L ) および 2 M の HCl 中に調製した。反応混合物を rt で一晩撹拌した。沈澱物を濾過により収集し、3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ( 0 . 0 0 8 g ; 収量 : 9 9 % ; HPLC 純度 : 8 7 % ) を提供した。

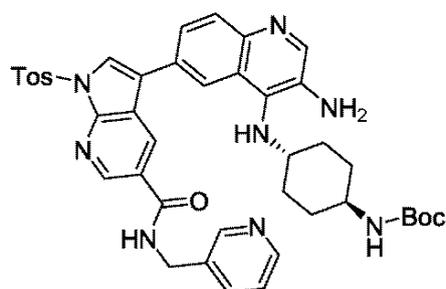
20

【0 4 2 3】

中間体 1 2 8

tert-ブチル N - [ 4 - ( { 3 - アミノ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメート

【化 2 1 7】



30

標記化合物を、基本手順 10 に従って、tert-ブチル N - [ 4 - ( { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメート ( 中間体 1 2 6 ) ( 0 . 4 9 g 、 0 . 6 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 およびラネーニッケル ( 1 g ) で、THF ( 1 2 m L ) 中に、水素が入ったバルーン下で調製した。FCC ( ヘキサン中の EtOAc 勾配 ) での精製により、tert-ブチル N - [ 4 - ( { 3 - アミノ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメート ( 0 . 1 7 g 、 収量 : 3 6 % ; UPLC 純度 : 9 9 % ) を提供した。

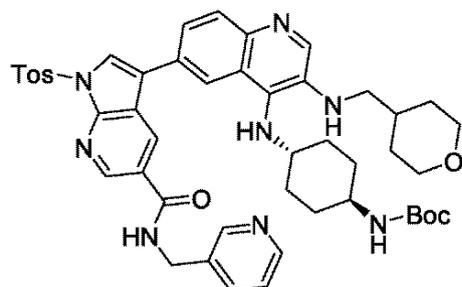
40

【0 4 2 4】

中間体 1 2 9

50

tert-ブチルN-[4-( { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメート  
【化 2 1 8】



10

標記化合物を、基本手順 6 に従って、tert-ブチルN-[4-( { 3 - アミノ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメート ( 中間体 1 2 8 ) ( 0 . 1 7 g 、 0 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 テトラヒドロピラン - 4 - カルバルデヒド ( 0 . 0 6 g 、 0 . 6 m m o l 、 2 . 5 当量 ) 、 A c O H ( 0 . 5 m L ) 、 シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 0 3 g 、 0 . 4 m m o l 、 2 . 0 当量 ) で、MeOH ( 6 m L ) 中に調製した。反応混合物を r t で一晩撹拌した。tert-ブチルN-[4-( { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメートを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( U P L C 純度 : 9 9 % ) 。

20

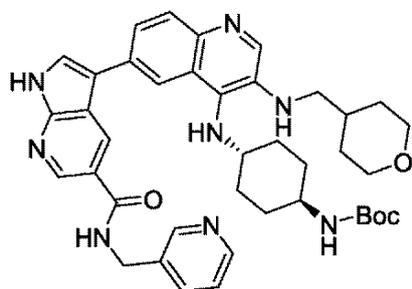
【 0 4 2 5】

中間体 1 3 0

tert-ブチルN-[4-( { 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] - 6 - { 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメート

30

【化 2 1 9】



40

標記化合物を、基本手順 3 に従って、tert-ブチルN-[4-( { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメート ( 中間体 1 2 9 ) ( 0 . 1 2 g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 NaOtBu ( 0 . 0 6 g 、 0 . 6 m m o l 、 4 . 0 当量 ) で、1,4-ジオキサン ( 8 m L ) に溶解して調製した。反応混合物を r t で一晩撹拌した。FCC ( ヘキサン中の EtOAc 勾配 ) での精製により、tert-ブチルN-[4-( { 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] - 6 - { 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン

50

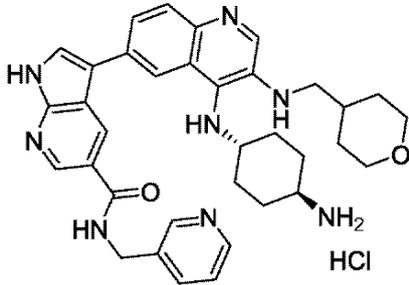
- 3 - イル } キノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメート ( 0 . 0 4 g ; 収量 : 3 9 % ; U P L C 純度 : 1 0 0 % ) を産出した。

【 0 4 2 6 】

実施例 6 0

3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド

【 化 2 2 0 】



10

標記化合物を、基本手順 5 に従って、tert - ブチル N - [ 4 - ( { 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] - 6 - { 5 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) カルバモイル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル } アミノ ) シクロヘキシル ] カルバメート ( 中間体 1 3 0 ) ( 0 . 0 4 g 、 0 . 0 5 m m o l 、 1 . 0 当量 ) で、Et<sub>2</sub>O ( 3 m L ) 中の MeOH ( 0 . 5 m L ) および 2 M の HCl 中に調製した。反応混合物を rt で一晩撹拌した。沈澱物を濾過により収集し、3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル ) アミノ ] - 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリドを黄色固体 ( 0 . 0 3 g ; 収量 : 8 5 % ; H P L C 純度 : 9 0 % ) として提供した。

20

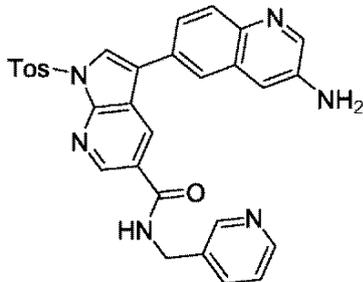
【 0 4 2 7 】

中間体 1 3 1

3 - ( 3 - アミノキノリン - 6 - イル ) - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

30

【 化 2 2 1 】



40

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3 - ヨード - 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 9 1 ) ( 0 . 2 7 g 、 0 . 0 2 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 6 - ( テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) キノリン - 3 - アミン ( 中間体 2 4 ) ( 0 . 1 4 g 、 0 . 5 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0 . 1 4 g 、 1 . 0 m m o l 、 2 . 0 当量 ) 、 Pd ( d p p f )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 0 6 g 、 0 . 0 7 m m o l 、 0 . 1 5 当量 ) で、1 , 4 - ジオキサン / 水の 2 : 1 混合物 ( 6 m L ) 中に調製した。反応混合物を 8 0 °C で 3 時間撹拌した。FCC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH

50

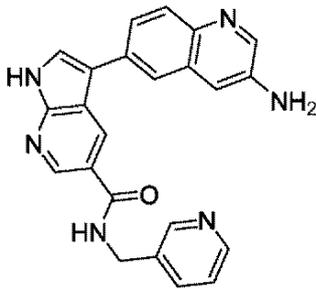
勾配)での精製により、3-(3-アミノキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドを黄色固体(0.18g;収量:65%;UPLC純度:97%)として産出した。

【0428】

実施例61

3-(3-アミノキノリン-6-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化222】



10

標記化合物を、基本手順3に従って、3-(3-アミノキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体131)(0.18g、0.3mmol、1.0当量)、NaOtBu(0.1g、0.5mmol、3.0当量)で、1,4-ジオキサン(4mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、3-(3-アミノキノリン-6-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.08g;収量:62%;HPLC純度:94%)を産出した。

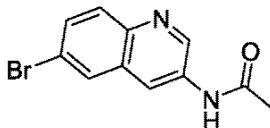
20

【0429】

中間体132

N-(6-ブロモキノリン-3-イル)アセトアミド

【化223】



30

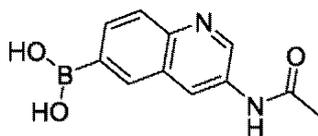
6-ブロモキノリン-3-アミン(0.33g、1.5mmol、1.0当量)の、無水酢酸(5mL)溶液を90で1時間加熱した。rtまで冷却した後、水を添加し、発生した白色沈澱物を、濾過で収集した。N-(6-ブロモキノリン-3-イル)アセトアミドを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度:97%)。

【0430】

中間体133

(3-アセタミドキノリン-6-イル)ボロン酸

【化224】



40

標記化合物を、基本手順1に従って、N-(6-ブロモキノリン-3-イル)アセトアミド(中間体132)(0.3g、1.2mmol、1.0当量)、ピス(ピナコラート

50

)ジボロン(0.3g、1.3mmol、1.1当量)、酢酸カリウム(0.2g、2.0mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.05g、0.06mmol、0.05当量)、および1,4-ジオキサン(5mL)で調製した。反応混合物を80℃で5時間撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、(3-アセタミドキノリン-6-イル)ボロン酸(0.23g;収量:63%;UPLC純度:83%)を提供した。

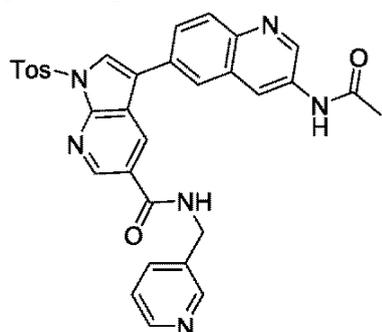
## 【0431】

中間体134

3-(3-アセタミドキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

10

## 【化225】



20

標記化合物を、基本手順2に従って、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体91)(0.4g、0.7mmol、1.0当量)、(3-アセタミドキノリン-6-イル)ボロン酸(中間体133)(0.23g、0.7mmol、1.0当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.21g、1.5mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.09g、0.1mmol、0.15当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6mL)中に調製した。反応混合物を80℃で3時間撹拌した。FCC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOH勾配)での精製により、3-(3-アセタミドキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.31g;収量:76%;UPLC純度:98%)を産出した。

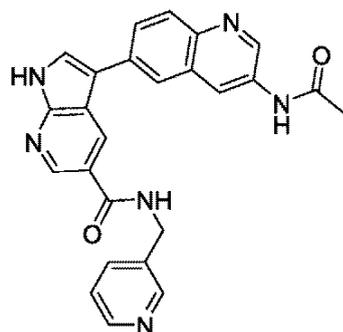
30

## 【0432】

実施例62

3-(3-アセタミドキノリン-6-イル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

## 【化226】



40

標記化合物を、基本手順3に従って、3-(3-アセタミドキノリン-6-イル)-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロ

50

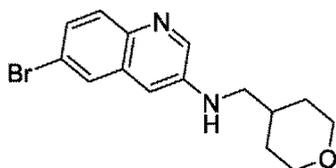
ロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ( 中間体 1 3 4 ) ( 0 . 3 1 g 、 0 . 5 mmol 、 1 . 0 当量 ) 、 NaOtBu ( 0 . 1 6 5 g 、 1 . 7 mmol 、 3 . 4 当量 ) で、 1 , 4 - ジオキサン ( 4 mL ) に溶解して調製した。反応混合物を rt で 5 日間撹拌した。FCC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH 勾配 ; カラムは、 0 . 1 % の Et<sub>3</sub>N で CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で中和し、その後、精製前に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄した ) での精製により、 3 - ( 3 - アセタミドキノリン - 6 - イル ) - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドをベージュの固体 ( 0 . 0 2 g ; 収量 : 1 2 % ; HPLC 純度 : 9 7 % ) として産出した。

## 【 0 4 3 3 】

中間体 1 3 5

6 - ブロモ - N - ( オキサン - 4 - イルメチル ) キノリン - 3 - アミン

## 【 化 2 2 7 】



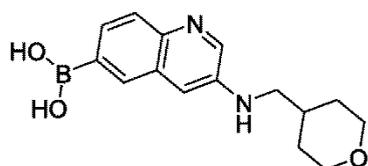
標記化合物を、基本手順 6 に従って、 6 - ブロモキノリン - 3 - アミン ( 0 . 2 g 、 0 . 9 mmol 、 1 . 0 当量 ) 、 テトラヒドロピラン - 4 - カルバルデヒド ( 0 . 2 6 g 、 2 . 2 mmol 、 2 . 5 当量 ) 、 AcOH ( 0 . 5 mL ) 、 シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 1 1 g 、 1 . 7 mmol 、 2 . 0 当量 ) で、 MeOH ( 5 mL ) 中で調製した。反応混合物を rt で一晩撹拌した。FCC ( ヘキサン中の EtOAc 勾配 ) での精製により、 6 - ブロモ - N - ( オキサン - 4 - イルメチル ) キノリン - 3 - アミン ( 0 . 2 3 g ; 収量 : 8 0 % ; UPLC 純度 : 9 0 % ) を得た。

## 【 0 4 3 4 】

中間体 1 3 6

{ 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } ボロン酸

## 【 化 2 2 8 】



標記化合物を、基本手順 1 に従って、 6 - ブロモ - N - ( オキサン - 4 - イルメチル ) キノリン - 3 - アミン ( 中間体 1 3 5 ) ( 0 . 2 3 g 、 0 . 7 mmol 、 1 . 0 当量 ) 、 ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 0 . 2 g 、 0 . 8 mmol 、 1 . 1 当量 ) 、 酢酸カリウム ( 0 . 1 4 g 、 1 . 4 mmol 、 2 . 0 当量 ) 、 Pd ( dppf )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 0 3 g 、 0 . 0 3 mmol 、 0 . 0 5 当量 ) 、 および 1 , 4 - ジオキサン ( 1 5 mL ) で調製した。反応混合物を 8 0 °C で一晩撹拌した。得られた { 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( UPLC 純度 : 6 1 % ) 。

## 【 0 4 3 5 】

中間体 1 3 7

1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 3 - { 3 - [ ( オキサン - 4 - イルメチル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } - N - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド

10

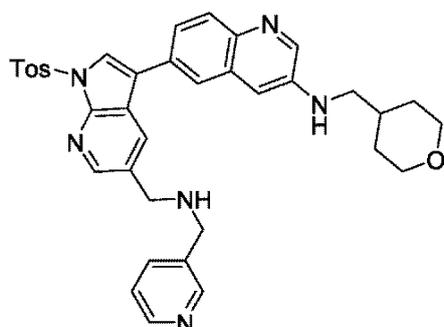
20

30

40

50

## 【化 2 2 9】



10

標記化合物を、基本手順 2 に従って、3-ヨード-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体 91)(0.09 g、0.2 mmol、1.0 当量)、{3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル}ボロン酸(中間体 136)(0.1 g、0.3 mmol、1.5 当量)、 $K_2CO_3$ (0.05 g、0.3 mmol、2.0 当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.01 g、0.02 mmol、0.1 当量)で、1,4-ジオキサン/水の 2:1 混合物(6 mL)中に調製した。反応混合物を 80 で 3 時間攪拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中の MeOH 勾配)での精製により、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-{3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(0.07 g; 収量: 59%; UPLC 純度: 100%)を産出した。

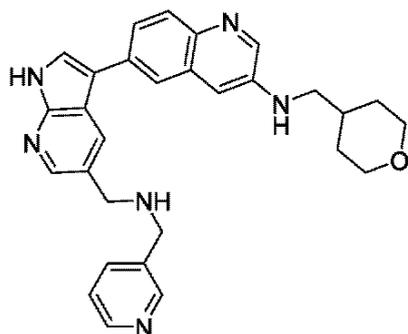
20

## 【0436】

## 実施例 63

3-{3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド

## 【化 2 3 0】



30

標記化合物を、基本手順 3 に従って、1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3-{3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(中間体 137)(0.07 g、0.1 mmol、1.0 当量)、 $NaOtBu$ (0.03 g、0.3 mmol、3.0 当量)で、1,4-ジオキサン(4 mL)に溶解して調製した。反応混合物を r.t で 3 日間攪拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中の MeOH 勾配)での精製により、3-{3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドをベージュの固体(0.03 g; 収量: 67%; HPLC 純度: 94%)として産出した。

40

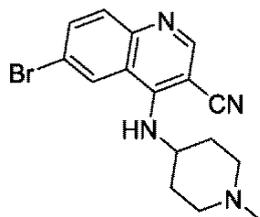
## 【0437】

## 中間体 138

50

6 - ブロモ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ] キノリン - 3 - カルボニトリル

【化 2 3 1】



10

標記化合物を、基本手順 4 に従って、6 - ブロモ - 4 - クロロキノリン - 3 - カルボニトリル ( 0 . 2 g 、 0 . 7 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 1 - メチルピペリジン - 4 - アミン ( 0 . 2 4 g 、 2 . 1 m m o l 、 3 . 0 当量 ) 、 D I P E A ( 0 . 2 7 g 、 2 . 1 m m o l 、 3 . 0 当量 ) で、i - P r O H ( 3 m L ) 中に調製した。反応混合物に、100 で 30 分間マイクロ波を照射した。反応混合物を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> と水とに分けた。水相を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で抽出した。複合有機相をブラインで洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濃縮して、6 - ブロモ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ] キノリン - 3 - カルボニトリルを薄オレンジ色の固体 ( 0 . 2 4 g ; 収量 : 9 9 % ; U P L C 純度 : 9 7 % ) として産出した。

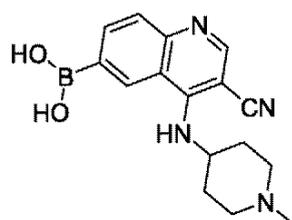
【0 4 3 8】

20

中間体 1 3 9

{ 3 - シアノ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } ボロン酸

【化 2 3 2】



30

標記化合物を、基本手順 1 に従って、6 - ブロモ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ] キノリン - 3 - カルボニトリル ( 中間体 1 3 8 ) ( 0 . 2 4 g 、 0 . 7 m m o l 、 1 . 0 当量 ) 、 ビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 0 . 2 6 g 、 1 . 0 m m o l 、 1 . 5 当量 ) 、 K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> ( 0 . 2 g 、 2 . 1 m m o l 、 3 . 0 当量 ) 、 P d ( d p p f ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> \* C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 0 . 0 4 g 、 0 . 0 5 m m o l 、 0 . 0 7 当量 ) 、 および 1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) で調製した。反応混合物を 100 で 20 時間攪拌した。U P L C - M S は、60 % の出発原料を示し、追加部分のビス ( ピナコラート ) ジボロン ( 0 . 5 当量 ) 、 および 10 モル % の触媒を添加した。反応混合物を 100 で 3 日間加熱した。分離作業後、{ 3 - シアノ - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ] キノリン - 6 - イル } ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した ( U P L C 純度 : 7 9 % ) 。

40

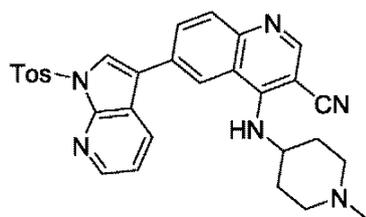
【0 4 3 9】

中間体 1 4 0

6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ] キノリン - 3 - カルボニトリル

50

## 【化233】



標記化合物を、基本手順2に従って、3-プロモ-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1b)(0.2g、0.5mmol、1.0当量)、{3-シアノ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]キノリン-6-イル}ボロン酸(中間体139)(0.17g、0.6mmol、1.1当量)、 $K_2CO_3$ (0.13g、1.0mmol、2.0当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.04g、0.05mmol、0.1当量)で、1,4-ジオキサン/水の3:1混合物(4.0mL)中に調製し、80 で20時間加熱した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]キノリン-3-カルボニトリル(0.06g; 収量: 22%; UPLC純度: 78%)を提供した。

10

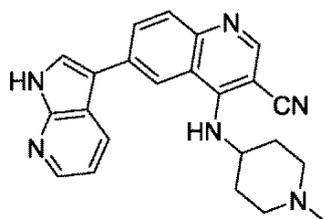
## 【0440】

20

## 実施例64

4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-3-カルボニトリル

## 【化234】



30

標記化合物を、基本手順3に従って、6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]キノリン-3-カルボニトリル(中間体140)(0.06g、0.1mmol、1.0当量)、 $NaOtBu$ (0.01g、0.2mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(6mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。UPLC-MSは、およそ30%の出発原料を示し、追加部分の $NaOtBu$ (0.1当量)を添加し、撹拌を一晩続けた。FCC(EtOAc中のMeOH勾配)での精製により、4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-3-カルボニトリルを黄色がかった固体(0.02g; 収量: 56%; HPLC純度: 97%)として産出した。

40

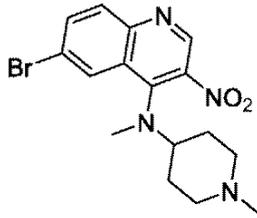
## 【0441】

## 中間体141

6-プロモ-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-ニトロキノリン-4-アミン

50

## 【化 2 3 5】



標記化合物を、基本手順 4 に従って、6 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - ニトロキノリン (0.3 g、1.0 mmol、1.0 当量)、1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) ピペリジン (0.16 g、1.2 mmol、1.2 当量)、DIPEA (0.40 g、3.1 mmol、3.0 当量) で、i - PrOH (2 mL) 中に調製した。反応混合物を rt で 2 時間攪拌し、次に濃縮した。FCC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH 勾配) での精製により、6 - プロモ - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (0.28 g ; 収量 : 70% ; UPLC 純度 : 100%) を産出した。

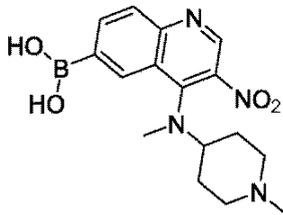
10

## 【0 4 4 2】

中間体 1 4 2

{ 4 - [メチル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } ボロン酸

## 【化 2 3 6】



20

標記化合物を、基本手順 1 に従って、6 - プロモ - N - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン (中間体 1 4 1) (0.28 g、0.7 mmol、1.0 当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.20 g、0.8 mmol、1.1 当量)、酢酸カリウム (0.14 g、1.4 mmol、2.0 当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.03 g、0.04 mmol、0.05 当量)、および 1, 4 - ジオキササン (3 mL) で調製した。反応混合物を 80 °C で 5 時間攪拌した。UPLC - MS は、30% の出発原料を示し、追加部分の Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> \* CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.05 当量) を添加した。反応混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。分離作業後、{ 4 - [メチル (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル } ボロン酸を、さらなる精製なしで、続くステップに使用した (UPLC 純度 : 70%)。

30

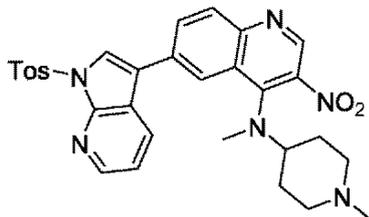
## 【0 4 4 3】

中間体 1 4 3

N - メチル - 6 - [1 - (4 - メチルベンゼンスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル] - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - ニトロキノリン - 4 - アミン

40

## 【化 2 3 7】



50

標記化合物を、基本手順2に従って、3-ブロモ-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1b)(0.06g、0.3mmol、1.0当量)、{4-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-ニトロキノリン-6-イル}ボロン酸(中間体142)(0.08g、0.2mmol、1.3当量)、 $K_2CO_3$ (0.05g、0.3mmol、2.0当量)、 $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.03g、0.03mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6.0mL)中に調製し、80 で3時間加熱した。分離作業後、N-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-ニトロキノリン-4-アミンを、さらなる精製なしで、続くステップに使用した(UPLC純度:80%)。

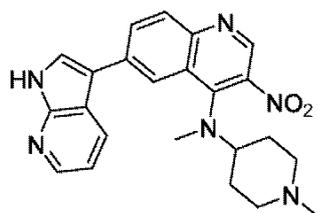
10

【0444】

実施例65

N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-ニトロ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-アミン

【化238】



20

標記化合物を、基本手順3に従って、N-メチル-6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-ニトロキノリン-4-アミン(中間体143)(0.05g、0.1mmol、1.0当量)、 $NaOtBu$ (0.01g、0.2mmol、1.5当量)で、1,4-ジオキサン(2mL)に溶解して調製した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)での精製により、N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-ニトロ-6-{1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}キノリン-4-アミンを黄色がかった固体(0.008g;収量:22%;HPLC純度:95%)として産出した。

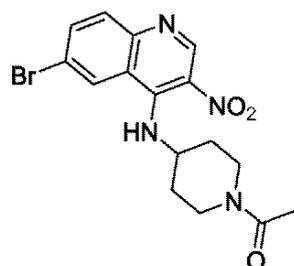
30

【0445】

中間体144

1-{4-[(6-ブロモ-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}エタン-1-オン

【化239】



40

標記化合物を、基本手順4に従って、6-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロキノリン(0.3g、1.0mmol、1.0当量)、1-アセチル-4-アミノピペリジン(0.17g、1.2mmol、1.2当量)、DIPEA(0.40g、3.1mmol、3.0当量)で、i-PrOH(2mL)中に調製した。反応混合物をrtで一晩攪拌し、次に濃縮した。FCC( $CH_2Cl_2$ 中のMeOH勾配)での精製により、1-{4-[

50

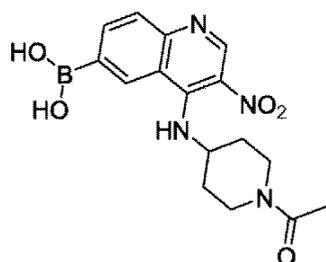
(6-プロモ-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}エタン-1-オン(0.21g;収量:52%;UPLC純度:96%)を産出した。

【0446】

中間体145

{4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-ニトロキノリン-6-イル}ボロン酸

【化240】



10

標記化合物を、基本手順1に従って、1-{4-[(6-プロモ-3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}エタン-1-オン(中間体144)(0.1g、0.3mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラート)ジボロン(0.07g、0.3mmol、1.1当量)、酢酸カリウム(0.05g、0.5mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.009g、0.01mmol、0.05当量)、および1,4-ジオキサン(2mL)で調製した。反応混合物を80で5時間撹拌した。FCC(EtOAc中のMeOH勾配)での精製により、{4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-ニトロキノリン-6-イル}ボロン酸(0.1g;収量:95%;UPLC純度:64%)を提供した。

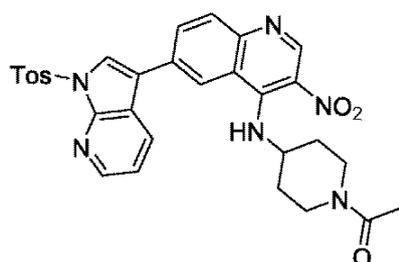
20

【0447】

中間体146

1-[4-({6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-3-ニトロキノリン-4-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オン

【化241】



30

標記化合物を、基本手順2に従って、3-プロモ-1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(中間体1b)(0.08g、0.2mmol、1.0当量)、{4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-ニトロキノリン-6-イル}ボロン酸(中間体145)(0.1g、0.3mmol、1.3当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.06g、0.5mmol、2.0当量)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.04g、0.05mmol、0.2当量)で、1,4-ジオキサン/水の2:1混合物(6.0mL)中に調製し、80で3時間加熱した。FCC(ヘキサン中のEtOAc勾配)での精製により、1-[4-({6-[1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-3-ニトロキノリン-4-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オン(0.13g;収量:99%;UPLC純度:77%)を産出した。

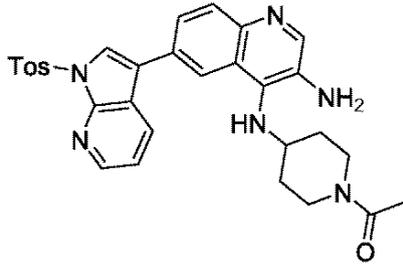
40

【0448】

50

## 中間体 147

1 - [ 4 - ( { 3 - アミノ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エタン - 1 - オン  
【化 2 4 2】



10

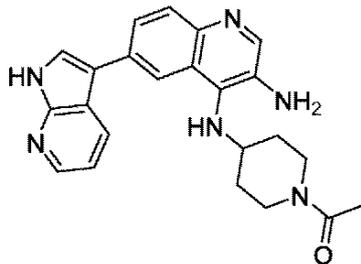
標記化合物を、基本手順 10 に従って、1 - [ 4 - ( { 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ニトロキノリン - 4 - イル } アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エタン - 1 - オン ( 中間体 146 ) ( 0 . 13 g、0 . 2 mmol、1 . 0 当量 )、ラネーニッケル ( 0 . 5 g ) で、THF ( 4 mL ) 中に、水素が入ったバルーン下で調製した。FCC ( ヘキサン中の EtOAc 勾配 ) での精製により、1 - [ 4 - ( { 3 - アミノ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エタン - 1 - オン ( 0 . 025 g、収量 : 20 % ; UPLC 純度 : 92 % ) を提供した。

20

【0449】

## 実施例 66

1 - { 4 - [ ( 3 - アミノ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - イル } エタン - 1 - オン  
【化 2 4 3】



30

標記化合物を、基本手順 3 に従って、1 - [ 4 - ( { 3 - アミノ - 6 - [ 1 - ( 4 - メチルベンゼンスルホニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル ] キノリン - 4 - イル } アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ] エタン - 1 - オン ( 中間体 147 ) ( 0 . 025 g、0 . 05 mmol、1 . 0 当量 )、NaOtBu ( 0 . 018 g、0 . 07 mmol、1 . 5 当量 ) で、1,4-ジオキサン ( 1 mL ) に溶解して調製した。反応混合物を rt で 7 日間攪拌した。FCC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の MeOH 勾配 ) での精製により、1 - { 4 - [ ( 3 - アミノ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン - 4 - イル ) アミノ ] ピペリジン - 1 - イル } エタン - 1 - オンを、赤色固体 ( 0 . 004 g ; 収量 : 22 % ; HPLC 純度 : 92 % ) として産出した。

40

【0450】

前述した実施例による化合物の分析データを、以下の表 4 で提供する。

50

【表 10 - 1】

表 4

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|--|---|--|
| 2         | 245.28 | 6-[1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イル]キノリン                                   | B 97% (M+H) <sup>+</sup><br>= 246.0     | δ 12.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H),<br>8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H),<br>8.32 (s, 2H), 8.18 (s, 1H),<br>8.11 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.06<br>(s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (s,<br>1H)  |
| 3         | 343.43 | (3 <i>S</i> )-1-(6-[1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イル]キノリン-4-イル)ピペリジン-3-アミン | B 95% (M+H) <sup>+</sup><br>= 344.2     | δ 12.52 (s, 1H), 8.79 – 8.23<br>(m, 9H), 7.32 (s, 2H), 4.25 (d,<br><i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> =<br>11.1 Hz, 1H), 3.78 – 3.62 (m,<br>2H), 3.61 – 3.46 (m, 1H), 2.22<br>– 2.02 (m, 2H), 1.85 (s, 2H)   |
| 6         | 322.37 | 4-(ピリジン-3-イル)-6-[1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イル]キノリン                     | B 99% (M+H) <sup>+</sup><br>= 323.3     | δ 12.56 (s, 1H), 9.22 (dd, <i>J</i> =<br>15.3, 3.4 Hz, 2H), 9.03 (dd, <i>J</i> =<br>5.3, 1.3 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> =<br>8.0 Hz, 1H), 8.52 (dt, <i>J</i> =<br>17.9, 5.3 Hz, 2H), 8.41 – 8.31<br>(m, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz,<br>1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H),<br>8.07 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.4 Hz, 1H),<br>8.00 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.30<br>(dd, <i>J</i> = 8.0, 4.9 Hz, 1H) |
| 7         | 322.37 | 4-(ピリジン-4-イル)-6-[1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イル]キノリン                     | R 100%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>323.2 | δ 12.64 (s, 1H), 9.26 – 9.11<br>(m, 3H), 8.54 – 8.42 (m, 3H),<br>8.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.33<br>(d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.28 –<br>8.20 (m, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.6<br>Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz,<br>1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz,<br>1H)   |

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

| 実施例番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度/ LC-MS                          | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-------|--------|--|---|---|
| 8     | 321.38 | 4-フェニル-6-[1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イル]キノリン                            | R 98% (M+H) <sup>+</sup><br>= 322.2     | δ 12.07 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 3H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 4H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.6 Hz, 1H)  |
| 10    | 357.46 | <i>N</i> -(1-メチルピペリジン-4-イル)-6-[1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イル]キノリン-4-アミン | KR 92%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>358.4 | δ 11.99 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.51 (td, <i>J</i> = 11.8, 7.4 Hz, 1H), 2.85 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 – 1.95 (m, 4H), 1.69 (qd, <i>J</i> = 12.1, 3.5 Hz, 2H) |
| 12    | 259.31 | 8-メチル-6-[1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イル]キノリンヒドロクロリド                      | R 99% (M+H) <sup>+</sup><br>= 260.0     | δ 12.29 (s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.43 – 8.32 (m, 2H), 8.33 – 8.18 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H)   |

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名   | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|---|---|--|
| 13        | 263.27 | 8-フルオロ-6-[1H-<br>ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジ<br>ン-3-イル]キノリン                    | R 100%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>264.0 | δ 12.15 (s, 1H), 8.88 (dd, <i>J</i> =<br>4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, <i>J</i> =<br>8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.53 (dt, <i>J</i> =<br>8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> =<br>4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =<br>2.7 Hz, 2H), 8.06 (dd, <i>J</i> =<br>12.7, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> =<br>8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> =<br>8.0, 4.6 Hz, 1H)         |
| 15        | 275.31 | 8-メトキシ-6-[1H-<br>ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジ<br>ン-3-イル]キノリン                    | R 98% (M+H) <sup>+</sup><br>= 276.1     | δ 12.07 (s, 1H), 8.77 (dd, <i>J</i> =<br>4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.54 (dd, <i>J</i> =<br>8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.42 – 8.29<br>(m, 2H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz,<br>1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H),<br>7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.23 (dd,<br><i>J</i> = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 4.08 (s,<br>3H)  |
| 16        | 340.39 | N-(フラン-3-イルメ<br>チル)-6-[1H-ピロロ<br>[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イ<br>ル]キノリン-3-アミン | KR 95%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>341.3 | δ 11.97 (s, 1H), 8.46 (dd, <i>J</i> =<br>8.7, 1.9 Hz, 2H), 8.31 (dd, <i>J</i> =<br>4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> =<br>4.3, 2.3 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> =<br>8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.9<br>Hz, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 1H),<br>7.64 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.24<br>– 7.18 (m, 2H), 6.61 – 6.56<br>(m, 2H), 4.22 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz,<br>2H) |

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名   | 分析方法/純度<br>/ LC-MS                      | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-----------|--------|---|---|---|
| 17        | 335.41 | 8-メチル-4-フェニル-6-[1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン         | R 100%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>336.3 | δ 12.02 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 4H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H)  |
| 18        | 336.40 | 8-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-6-[1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン  | KR 94%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>337.2 | δ 12.05 (s, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H) |
| 19        | 340.36 | 8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)-6-[1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]キノリン | KR 98%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>341.1 | δ 12.16 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.92 – 8.86 (m, 1H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.24 – 8.03 (m, 4H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H)   |

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名   | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-----------|--------|---|---|---|
| 20        | 376.84 | 3-(4-クロロキノリン-6-イル)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(プロップ-2-エン-1-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド | R 91% (M+H) <sup>+</sup><br>= 377.9     | δ 12.44 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.47 – 8.37 (m, 3H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 5.97 – 5.84 (m, 1H), 5.33 – 5.23 (m, 2H), 4.22 – 3.80 (m, 2H), 3.01 (s, 3H)   |
| 21        | 396.54 | メチル({3-[4-(ペント-4-エン-1-イル)キノリン-6-イル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-イル}メチル)(プロップ-2-エン-1-イル)アミン        | B 98% (M+H) <sup>+</sup><br>= 397.5     | δ 12.05 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 9.4, 1.9 Hz, 2H), 8.16 – 8.04 (m, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 5.97 – 5.82 (m, 2H), 5.26 – 4.96 (m, 4H), 3.64 (br s, 2H), 3.19 – 3.12 (m, 2H), 3.04 (dt, <i>J</i> = 6.3, 1.4 Hz, 2H), 2.21 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H) |
| 22        | 379.42 | <i>N</i> -メチル-3-[4-(ピロリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド                     | KR 96%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>380.2 | δ 12.31 (s, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.90 – 8.87 (m, 1H), 8.78 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.56 – 8.41 (m, 1H), 8.30 – 8.20 (m, 3H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 6.1, 2.2 Hz, 2H), 7.68 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.89 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H)        |

10

20

30

40

50

【表 10 - 6】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名   | 分析方法/純度<br>/LC-MS   | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-----------|--------|---|---|---|
| 23        | 387.44 | <i>N</i> -メチル-3-[4-(モ<br>ルホリン-4-イル)キノ<br>リン-6-イル]-1 <i>H</i> -<br>ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジ<br>ン-5-カルボキサミド | KR 99%<br>( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup> =<br>388.4 | δ 12.34 (s, 1H), 8.81 (q, <i>J</i> =<br>2.1 Hz, 2H), 8.68 (d, <i>J</i> = 4.9<br>Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz,<br>1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H),<br>8.20 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.15<br>(dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.04<br>(d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i><br>= 5.0 Hz, 1H), 3.95 (t, <i>J</i> = 4.5<br>Hz, 4H), 3.27 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz,<br>4H), 2.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H) |
| 24        | 336.78 | 3-(4-クロロキノリン<br>-6-イル)- <i>N</i> -メチル<br>-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]<br>ピリジン-5-カルボ<br>キサミド         | KR 98%<br>( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup> =<br>337.1 | δ 12.43 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H),<br>8.86 – 8.80 (m, 3H), 8.62 (d,<br><i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> =<br>1.9 Hz, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> = 8.8,<br>2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.5<br>Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz,<br>1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 2.85<br>(d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H)   |
| 25        | 302.34 | <i>N</i> -メチル-3-(キノリ<br>ン-6-イル)-1 <i>H</i> -ピ<br>ロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジ<br>ン-5-カルボキサミド                   | KR 99%<br>( <i>M</i> + <i>H</i> ) <sup>+</sup> =<br>303.2 | δ 12.32 (s, 1H), 8.91 – 8.85<br>(m, 2H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz,<br>1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H),<br>8.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.35<br>(d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (dd,<br><i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s,<br>1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H),<br>7.57 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.2 Hz, 1H),<br>2.87 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H)  |

10

20

30

40

50

【表 10 - 7】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/LC-MS                   | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|--|-------------------------------------|--|
| 27        | 360.39 | 3-(8-フルオロキノリン-6-イル)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(プロップ-2-エン-1-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド | R 98% (M+H) <sup>+</sup><br>= 361.5 | δ 12.38 (s, 1H), 8.88 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 – 8.50 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.32 – 8.26 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 12.5, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 5.91 (ddt, <i>J</i> = 17.1, 10.3, 5.2 Hz, 1H), 5.36 – 5.21 (m, 2H), 4.22 – 3.86 (m, 2H), 2.99 (s, 3H)    |
| 28        | 376.84 | 3-(8-クロロキノリン-6-イル)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(プロップ-2-エン-1-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド  | H 97%                               | δ 12.39 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.62 – 8.50 (m, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.92 (ddt, <i>J</i> = 15.2, 10.1, 5.0 Hz, 1H), 5.34 – 5.21 (m, 2H), 4.20 – 3.88 (m, 2H), 2.99 (s, 3H)                         |
| 29        | 332.36 | 3-(8-メトキシキノリン-6-イル)- <i>N</i> -メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド                             | R 86% (M+H) <sup>+</sup><br>= 333.3 | δ 12.32 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.82 – 8.77 (m, 2H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H) |

10

20

30

40

50

【表 10 - 8】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/LC-MS                        | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-----------|--------|--|--|---|
| 30        | 320.33 | 3-(8-フルオロキノリン-6-イル)- <i>N</i> -メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド | R 97% (M+H) <sup>+</sup><br>= 321.3      | δ 12.39 (s, 1H), 8.91 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.5 Hz, 2H), 8.81 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 12.4, 2.0 Hz, 2H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 12.5, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H)   |
| 31        | 396.43 | <i>N</i> -ベンジル-3-(8-フルオロキノリン-6-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド | H 96%                                    | δ 12.42 (s, 1H), 9.24 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (dt, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.29 – 8.21 (m, 2H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 12.5, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H) |
| 32        | 412.88 | <i>N</i> -ベンジル-3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド  | KB 100%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>413.2 | δ 12.44 (s, 1H), 9.24 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.99 – 8.94 (m, 2H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)                                 |

10

20

30

40

50

【表 10 - 9】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/ LC-MS                      | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|--|---|--|
| 33        | 306.30 | 3-(8-フルオロキノリン-6-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド                              | KR 95%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>307.1 | δ 12.39 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H),<br>8.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.91<br>(dd, <i>J</i> = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.86<br>(d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (dt, <i>J</i><br>= 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i><br>= 2.7 Hz, 1H), 8.25 – 8.19 (m,<br>2H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 12.5, 1.8<br>Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.2<br>Hz, 1H), 7.47 (s, 1H)  |
| 34        | 379.85 | <i>N</i> -(3-アミノプロピル)-3-(8-クロロキノリン-6-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド  | KR 98%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>380.4 | δ 12.44 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H),<br>9.08 – 8.94 (m, 2H), 8.84 (d,<br><i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.73 – 8.63<br>(m, 1H), 8.53 – 8.46 (m, 1H),<br>8.43 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.33<br>(d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (s,<br>2H), 3.49 – 3.37 (m, 2H), 2.97<br>– 2.83 (m, 2H), 1.88 (p, <i>J</i> =<br>6.9 Hz, 2H).   |
| 36        | 473.51 | <i>N</i> -ベンジル-3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド | KR 92%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>474.4 | δ 12.41 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H),<br>9.12 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.99<br>(d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.87 (d, <i>J</i><br>= 2.2 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.0<br>Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.7<br>Hz, 2H), 8.24 (dt, <i>J</i> = 7.9, 2.0<br>Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz,<br>1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 12.0, 1.8<br>Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz,<br>1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H),<br>7.56 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz, 1H),<br>7.42 – 7.34 (m, 5H), 7.31 –<br>7.25 (m, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 5.9<br>Hz, 2H) |

10

20

30

40

50

【表 10 - 10】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|--|---|--|
| 37        | 440.48 | N-(3-アミノプロピル)-3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド | KR 98%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>441.4 | δ 12.52 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.86 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 8.81 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 8.20 – 8.06 (m, 4H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 3.50 – 3.37 (m, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 2H)                        |
| 39        | 397.41 | 3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド                | KR 99%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>398.4 | δ 12.47 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 8.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 12.1, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.88 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H) |

10

20

30

40

50

【表 10 - 11】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名   | 分析方法/純度<br>/LC-MS                        | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|---|--|--|
| 40        | 424.48 | 3-[8-フルオロ-4-(2-フェニルエチル)キノリン-6-イル]- <i>N</i> -メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド                            | KB 94%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>425.2  | δ 12.39 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.62 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 2H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 12.0, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 3.50 (dd, <i>J</i> = 9.5, 6.5 Hz, 2H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.6 Hz, 2H), 2.83 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H)                                    |
| 41        | 418.48 | 3-[4-[(3 <i>R</i> )-3-アミノピペリジン-1-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル]- <i>N</i> -メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド | KR 100%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>419.2 | δ 12.41 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.64 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 12.1, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.41 – 3.28 (m, 2H), 3.12 – 3.00 (m, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.85 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.01 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.58 – 1.43 (m, 1H) |

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 1 2】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名   | 分析方法/純度<br>/ LC-MS                      | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|---|---|--|
| 42        | 393.45 | N-メチル-3-[8-メチル-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド                                      | KR 98%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>394.2 | δ 12.28 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H),<br>8.97 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.86<br>(d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (dd,<br><i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.74 (d,<br><i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =<br>2.0 Hz, 1H), 8.49 (t, <i>J</i> = 4.5<br>Hz, 1H), 8.22 (dt, <i>J</i> = 7.8, 2.0<br>Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d,<br><i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =<br>1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 7.8,<br>4.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 4.3<br>Hz, 1H), 2.88 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz,<br>3H), 2.87 (s, 3H) |
| 43        | 418.48 | 3-[4-[(3 <i>S</i> )-3-アミノピペリジン-1-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル]- <i>N</i> -メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド | KR 94%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>419.2 | δ 12.56 (s, 1H), 8.87 (s, 1H),<br>8.83 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 6.0<br>Hz, 1H), 8.69 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.4<br>Hz, 1H), 8.41 – 8.31 (m, 2H),<br>8.21 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 4.6<br>Hz, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 1H),<br>3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.74 –<br>3.65 (m, 1H), 2.85 (d, <i>J</i> = 4.3<br>Hz, 3H), 2.14 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz,<br>2H), 1.94 – 1.76 (m, 2H)  |
| 44        | 411.44 | 3-[8-フルオロ-4-(4-メチルピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]- <i>N</i> -メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド                       | KR 96%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>412.2 | δ 12.36 (s, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> =<br>4.3 Hz, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 1.9<br>Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz,<br>1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> =<br>3.6 Hz, 2H), 8.16 – 8.11 (m,<br>2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H),<br>7.52 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.46<br>(d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 2.88 (d, <i>J</i><br>= 4.5 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H)   |

10

20

30

40

50

【表 10 - 13】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-----------|--------|--|---|---|
| 45        | 395.42 | 3-[8-メトキシ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド              | KR 99%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>396.2 | δ 12.36 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (dt, <i>J</i> = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.12 (s, 3H)  |
| 46        | 397.41 | <i>N</i> -[3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-イル]アセトアミド | KR 95%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>398.1 | δ 12.08 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.77 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 12.1, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H) |

10

20

30

40

50

【表 10 - 14】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名   | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|---|---|--|
| 47        | 474.50 | 3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]- <i>N</i> -(ピリジン-3-イルメチル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド | KR 91%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>475.2 | δ 12.42 (s, 1H), 9.17 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 2H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H) |
| 50        | 459.53 | ベンジル({3-[8-フルオロ-4-(ピリジン-3-イル)キノリン-6-イル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-イル}メチル)アミン                  | KB 99%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>460.4 | δ 12.09 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dt, <i>J</i> = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 3.80 (s, 2H)   |

10

20

30

40

50

【表 10 - 15】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|--|---|--|
| 51        | 480.59 | (3 <i>R</i> )-1-(6-[5-[(ベン<br>ジリアミノ)メチル]<br>-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]<br>ピリジン-3-イル]-8-<br>フルオロキノリン-4-<br>イル)ピペリジン-3-<br>アミン   | KR 91%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>481.2 | δ 12.06 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =<br>5.0 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 1.9<br>Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz,<br>1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =<br>1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> =<br>12.4, 1.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.28<br>(m, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 1H),<br>7.05 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.86<br>(s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.59 –<br>3.40 (m, 3H), 3.06 (s, 1H),<br>2.86 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 2.62<br>(t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 1.85 (dt,<br><i>J</i> = 28.4, 11.3 Hz, 4H), 1.23<br>(d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H) |
| 52        | 423.50 | ([3-[8-フルオロ-4-<br>(ピリジン-3-イル)<br>キノリン-6-イル]<br>-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]<br>ピリジン-5-イル]<br>メチル)(メチル)(プロ<br>プ-2-エン-1-イル)<br>アミン | KR 95%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>424.4 | δ 12.13 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H),<br>8.96 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.87<br>(dd, <i>J</i> = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.81<br>(dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.21<br>– 8.16 (m, 3H), 8.13 (dd, <i>J</i> =<br>12.3, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i><br>= 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.69 –<br>7.66 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 4.3<br>Hz, 1H), 5.90 – 5.80 (m, <i>J</i> =<br>1H), 5.24 – 5.12 (m, 2H), 3.53<br>(s, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz,<br>2H), 2.07 (s, 3H)   |

10

20

30

40

50

【表 10 - 16】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-----------|--------|--|---|---|
| 53        | 445.48 | 3-[4-[(3 <i>S</i> )-3-アミノ<br>ピペリジン-1-イル]<br>-3-ニトロキノリン-6-<br>イル]- <i>N</i> -メチル-1 <i>H</i> -<br>ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン<br>-5-カルボキサミド<br>ヒドロクロリド | KR 91%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>446.3 | δ 12.54 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H),<br>9.08 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 1.9<br>Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz,<br>1H), 8.70 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H),<br>8.43 – 8.37 (m, 2H), 8.37 –<br>8.31 (m, 3H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.6<br>Hz, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 3H),<br>3.34 – 3.23 (m, 1H), 3.12 (dd,<br><i>J</i> = 11.8, 9.2 Hz, 1H), 2.86 (d,<br><i>J</i> = 4.2 Hz, 3H), 2.26 – 2.14<br>(m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H),<br>1.77 – 1.63 (m, 1H) |
| 54        | 415.50 | 3-[3-アミノ-4-[(3 <i>S</i> )<br>-3-アミノピペリジン<br>-1-イル]キノリン-6-<br>イル]- <i>N</i> -メチル-1 <i>H</i> -<br>ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン<br>-5-カルボキサミド<br>ヒドロクロリド | KR 98%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>416.3 | δ 12.56 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H),<br>8.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.86<br>(d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.74 (d, <i>J</i><br>= 5.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H),<br>8.48 – 8.38 (m, 2H), 8.36 –<br>8.29 (m, 2H), 8.26 – 8.17 (m,<br>2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H),<br>3.56 (s, 2H), 3.52 – 3.39 (m,<br>2H), 2.86 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 3H),<br>2.16 (s, 1H), 2.04 (s, 1H),<br>1.92 (s, 1H), 1.76 (d, <i>J</i> = 7.5<br>Hz, 1H)               |

10

20

30

40

50

【表 10 - 17】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-----------|--------|--|---|---|
| 55        | 540.07 | 3-[4-[(3S)-3-アミノ<br>ピペリジン-1-イル]<br>-3-[[3-クロロフェニ<br>ル)メチル]アミノ]キノ<br>リン-6-イル]-N-メチ<br>ル-1H-ピロロ[2,3- <i>b</i> ]<br>ピリジン-5-カルボ<br>キサミドヒドロクロリド | KR 95%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>540.2 | δ 12.56 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> =<br>15.9 Hz, 2H), 8.73 (d, <i>J</i> = 5.1<br>Hz, 1H), 8.56 – 8.49 (m, 2H),<br>8.39 – 8.31 (m, 2H), 8.23 (q,<br><i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H),<br>7.44 – 7.31 (m, 3H), 4.80 –<br>4.61 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m,<br>2H), 3.54 – 3.38 (m, 3H), 2.86<br>(d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 3H), 2.27 –<br>2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.89 (m,<br>1H), 1.89 – 1.74 (m, 1H)   |
| 56        | 527.03 | 3-(3-[[3-クロロフェ<br>ニル)メチル]アミノ<br>-4-(モルホリン-4-<br>イル)キノリン-6-<br>イル]-N-メチル-1H-<br>ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン<br>-5-カルボキサミド                       | KR 99%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>527.2 | δ 12.29 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> =<br>2.1 Hz, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.0<br>Hz, 1H), 8.54 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz,<br>1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> =<br>1.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H),<br>7.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.78<br>(dd, <i>J</i> = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49<br>(s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.37 –<br>7.33 (m, 1H), 7.28 (dt, <i>J</i> =<br>6.6, 2.2 Hz, 1H), 6.34 (t, <i>J</i> =<br>6.8 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 6.7<br>Hz, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 4H),<br>3.43 (br s, 4H), 2.84 (d, <i>J</i> =<br>4.5 Hz, 3H) |

10

20

30

40

50

【表 10 - 18】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|--|---|--|
| 57        | 444.50 | 3-[3-アセタミド-4-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]- <i>N</i> -メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミド                     | KR 92%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>445.2 | δ 12.41 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.88 – 8.82 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 4H), 3.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 4H), 2.85 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H)  |
| 58        | 500.60 | <i>N</i> -メチル-3-[4-(モルホリン-4-イル)-3-[(オキサン-4-イルメチル)アミノ]キノリン-6-イル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-5-カルボキサミドヒドロクロリド | KR 95%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>501.2 | δ 8.85 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 6H), 3.29 (q, <i>J</i> = 5.6, 4.6 Hz, 6H), 2.84 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.55 (s, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.29 (ddd, <i>J</i> = 25.3, 12.5, 4.7 Hz, 2H) |

10

20

30

40

50

【表 10 - 19】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/ LC-MS                      | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-----------|--------|--|---|--|
| 60        | 604.76 | 3-[4-[(4-アミノシクロ<br>ヘキシル)アミノ]-3-<br>[(オキサン-4-イルメ<br>チル)アミノ]キノリン<br>-6-イル]- <i>N</i> -(ピリジン<br>-3-イル)メチル)-1 <i>H</i> -<br>ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン<br>-5-カルボキサミド<br>ヒドロクロリド | KR 90%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>605.4 | δ 12.52 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H),<br>9.66 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.99<br>(d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (dd,<br><i>J</i> = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 8.81 (d,<br><i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H),<br>8.49 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.29<br>– 8.23 (m, 2H), 8.14 – 8.07<br>(m, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 2H),<br>7.49 (br s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> =<br>5.7 Hz, 2H), 3.92 (dd, <i>J</i> =<br>11.0, 4.2 Hz, 2H), 3.34 (t, <i>J</i> =<br>11.3 Hz, 2H), 3.07 (d, <i>J</i> = 6.7<br>Hz, 2H), 2.02 (dd, <i>J</i> = 37.4,<br>12.2 Hz, 4H), 1.77 (d, <i>J</i> =<br>13.0 Hz, 3H), 1.34 (q, <i>J</i> =<br>12.5, 11.9 Hz, 4H) |
| 61        | 394.44 | 3-(3-アミノキノリン<br>-6-イル)- <i>N</i> -(ピリジン<br>-3-イル)メチル)-1 <i>H</i> -<br>ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン<br>-5-カルボキサミド  | KR 94%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>395.1 | δ 12.29 (s, 1H), 9.37 (d, <i>J</i> =<br>5.4 Hz, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.1<br>Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz,<br>1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H),<br>8.50 – 8.44 (m, 1H), 8.40 (d,<br><i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =<br>1.9 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.9<br>Hz, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 3H),<br>7.38 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H),<br>7.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.70<br>(s, 2H), 4.58 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz,<br>2H)   |

10

20

30

40

50

【表 10 - 20】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度<br>/LC-MS                       | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-----------|--------|--|---|---|
| 62        | 436.48 | 3-(3-アセタミドキノ<br>リン-6-イル)-N-(ピリ<br>ジン-3-イルメチル)<br>-1H-ピロロ[2,3- <i>b</i> ]<br>ピリジン-5-カルボキ<br>サミド                   | KR 97%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>437.2 | δ 12.34 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H),<br>10.44 (s, 1H), 9.31 (t, <i>J</i> = 6.0<br>Hz, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz,<br>1H), 8.90 – 8.76 (m, 3H), 8.62<br>(d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.48 (dd,<br><i>J</i> = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.29 (d,<br><i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =<br>2.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 8.7,<br>2.1 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.7<br>Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.1<br>Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7<br>Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz,<br>2H), 2.17 (s, 3H)   |
| 63        | 492.58 | 3-[3-[(オキサン-4-<br>イルメチル)アミノ]<br>キノリン-6-イル]-N-<br>(ピリジン-3-イルメチ<br>ル)-1H-ピロロ[2,3- <i>b</i> ]<br>ピリジン-5-カルボキ<br>サミド | KR 94%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>493.2 | δ 12.31 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H),<br>9.30 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.88<br>(dd, <i>J</i> = 16.4, 2.0 Hz, 2H),<br>8.67 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.51<br>(dd, <i>J</i> = 16.0, 3.8 Hz, 2H),<br>8.09 (dd, <i>J</i> = 13.4, 2.3 Hz,<br>2H), 7.94 – 7.77 (m, 3H), 7.48<br>(dd, <i>J</i> = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.25<br>(d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.49 (s,<br>1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H),<br>3.90 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.1 Hz,<br>2H), 3.37 – 3.26 (m, 2H), 3.07<br>(d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.96 –<br>1.87 (m, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> =<br>12.9 Hz, 2H), 1.39 – 1.25 (m,<br>2H) |

10

20

30

40

50

【表 10 - 21】

| 実施例<br>番号 | MW     | IUPAC 名   | 分析方法/純度<br>/ LC-MS                      | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )  |
|-----------|--------|---|---|---|
| 64        | 382.47 | 4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-6-[1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イル]キノリン-3-カルボニトリル                     | KR 97%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>383.2 | δ 12.10 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 2.88 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 4H), 1.94 – 1.77 (m, 2H) |
| 65        | 416.49 | <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-ニトロ-6-[1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イル]キノリン-4-アミン | KR 95%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>417.3 | δ 12.19 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 3H), 8.32 – 8.24 (m, 1H), 8.16 – 8.06 (m, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.02 – 1.83 (m, 6H)  |

10

20

30

40

50

【表 10 - 22】

| 実施例番号 | MW     | IUPAC 名  | 分析方法/純度/ LC-MS                          | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )   |
|-------|--------|--|---|--|
| 66    | 400.49 | 1-[4-[(3-アミノ-6-{1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>b</i> ]ピリジン-3-イル)キノリン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]エタン-1-オン | KR 92%<br>(M+H) <sup>+</sup> =<br>401.3 | δ 12.00 – 11.95 (m, 1H), 8.41 – 8.35 (m, 2H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.65 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 3.01 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.64 – 1.40 (m, 2H) |

10

20

## 【0451】

*in vitro*での阻害活性の判定

本発明の化合物を、1回または数回、DYRK1AおよびDYRK1Bキナーゼに対する阻害活性に関して試験した。2回以上試験した場合、データは、平均値 (average value) として本明細書で報告し、平均値 (mean value) とも呼ばれる平均値は、得られた値を試験回数で割ったものの合計を表す。本発明の化合物のDYRK阻害活性は、以下の段落に記載するようなADP-Glo (商標) アッセイを使用して試験した。*in vitro*キナーゼアッセイにおいてADP-Glo (商標) アッセイでIC<sub>50</sub>値を判定する処置は以下の2つの部分からなる：

30

1. 至適条件下で行われるキナーゼ反応；

2. ADP-Glo (商標) システム (Promega) を使用した反応の生成物としてのADPの検出。

以下の表5に示す試験された化合物は、DMSOに溶解されて、その後、V-bottom PPプレートに運ばれ、9回連続希釈を (用量反応曲線を得るために) 25% DMSO中で、以下の表5に示すように行った。

## 【0452】

40

DYRK1A *in vitro* キナーゼアッセイを実行する至適条件は以下のとおりである：

50

【表 1 1】

| 試薬/条件                                   | 最終濃度               |
|---|--------------------|
| 緩衝剤                                     | 50 mM TRIS, pH 7.5 |
| MgCl <sub>2</sub>                       | 10 mM              |
| NaCl                                    | 25 mM              |
| DTT                                     | 0,1 mM             |
| ATP(Km)(超高純度、ADP-Glo(商標)キットより)          | 70 μM              |
| 基剤(Km): RRRFRPASPLRGPPK(Lipopharm)      | 3 μM               |
| 酵素-DYRK1A(Carna Bioscience)カタログ番号04-130 | 2 nM または 0.7nM     |
| 反応時間                                    | 30 分               |
| 反応温度                                    | rt                 |

10

【0 4 5 3】

DYRK1B *in vitro* キナーゼアッセイを実行する至適条件は以下のとおりである：

【表 1 2】

| 試薬/条件                                   | 最終濃度              |
|---|-------------------|
| 緩衝剤                                     | 5 mM MOPS, pH 7.5 |
| MgCl <sub>2</sub>                       | 5 mM              |
| EDTA                                    | 0.4 mM            |
| DTT                                     | 1 mM              |
| ATP(Km)(超高純度、ADP-Glo(商標)キットより)          | 15 μM             |
| 基剤(Km): RRRFRPASPLRGPPK(Lipopharm)      | 7 μM              |
| 酵素-DYRK1B(Carna Bioscience)カタログ番号04-131 | 1 nM または 0.3 nM   |
| 反応時間                                    | 1 時間              |
| 反応温度                                    | rt                |

20

30

【0 4 5 4】

化合物の試験では、以下のプロトコルを使用した：2つの混合物、基剤、ATP、および反応緩衝剤を含有する混合物1、ならびに、反応緩衝剤、およびキナーゼを含有する混合物2、を氷上で準備した。15 μL / ウェルの混合物1を、96ウェルプレートのウェルに移した。次に、試験される事前希釈化合物2 . 5 μLを混合物1に添加し、その後、12 . 5 μLの混合物2を加えた。全体的な反応体積は、30 μL / ウェルであった。この実験は、検査されている各データ点について、繰り返して (*in duplicate*) 行った。陽性対照の用量反応曲線は、基準の阻害化合物のスタウロスポリンを添加することによって各アッセイプレート上で実行した。各試験では、3つの対照も含めた：(i) 反応緩衝剤、ATP、キナーゼ、DMSOを基剤なしで含有する30 μLの反応混合物 (疑似陽性対照)；(ii) 反応緩衝剤、基剤、ATP、DMSOを、キナーゼなしで含有する30 μLの反応混合物 (バックグラウンド対照)；(iii) 反応緩衝剤、基剤、キナーゼ、ATP、DMSOを含有する30 μLの反応混合物 (ビヒクル対照)。この反応におけるDMSOの最終濃度は2%であった。キナーゼ反応中に生成されたADP量を検出するため、市販キットADP-Glo(商標)キナーゼアッセイ(Promega、カタログ番号

40

50

V9103)を使用した。検出に使用したプロトコルは、ADP-Glo(商標)キナーゼアッセイ(Promega)の技術広報に基づいており、以下で説明するような30 $\mu$ Lの反応混合物を含有する96ウェルプレートに適合させた。

【0455】

30 $\mu$ LのADP-Glo(商標)試薬を、30 $\mu$ Lの反応混合物を含有する96ウェルプレートの各ウェルに添加し、キナーゼ反応を終了させ、残りのATPを枯渇させた。プレートは、rtで、震盪器で60分間インキュベートした。60 $\mu$ Lのキナーゼ検出溶液を次に、60 $\mu$ Lの溶液を収容する96ウェルプレートの各ウェルに添加して、ADPをATPに変換し、新たに合成されたATPが、ルシフェラーゼ/ルシフェリン反応を用いて測定されることを可能にした(キナーゼ反応体積とADP-Glo(商標)試薬体積とキナーゼ検出溶液体積との比率は1:1:2に維持した)。プレートはrtで、震盪器で40分間インキュベートし、光から保護した。発光は、プレートリーダーで測定し、発光信号は、生じたADP濃度に比例し、そのため、キナーゼ活性と相関している。

10

【0456】

対照(完全な反応混合物および基剤なし対照)に対するデータ正規化、ならびに $X = 10 \log(X)$ を用いたX値(試験化合物濃度)の変換後、IC<sub>50</sub>値を、グラフパッドプリズム6.0[ $10 \log(\text{アゴニスト})$ 対正規化反応 - 可変傾斜(Variable slope)]を用いて決定した。

【0457】

表5では、Aは、10nM未満の、計算されたIC<sub>50</sub>値を表し; Bは、10nM以上であり、かつ100nM未満の、計算されたIC<sub>50</sub>値を表し; Cは、100nM以上の、計算されたIC<sub>50</sub>値を表す。

20

【表13-1】

表 5

| 実施例番号 | DYRK1B | DYRK1A |
|-------|--------|--------|
| 1     | NA     | B      |
| 2     | A      | A      |
| 3     | A      | A      |
| 4     | NA     | C      |
| 5     | NA     | A      |
| 6     | A      | A      |
| 7     | A      | A      |

30

40

50

【表 1 3 - 2】

| 実施例番号 | DYRK1B | DYRK1A |
|-------|--------|--------|
| 1     | NA     | B      |
| 8     | A      | A      |
| 9     | A      | A      |
| 10    | B      | B      |
| 11    | A      | A      |
| 12    | B      | C      |
| 13    | A      | A      |
| 14    | B      | C      |
| 15    | B      | C      |
| 16    | A      | A      |
| 17    | C      | C      |
| 18    | B      | B      |
| 19    | A      | A      |
| 20    | A      | B      |
| 21    | A      | B      |
| 22    | A      | A      |
| 23    | A      | A      |
| 24    | A      | A      |
| 25    | A      | A      |
| 26    | C      | C      |
| 27    | A      | A      |
| 28    | A      | B      |
| 29    | B      | C      |
| 30    | A      | A      |
| 31    | A      | A      |
| 32    | A      | B      |
| 33    | A      | A      |
| 34    | A      | A      |
| 35    | A      | A      |
| 36    | A      | B      |
| 37    | A      | A      |
| 38    | A      | B      |
| 39    | A      | A      |

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

| 実施例番号 | DYRK1B | DYRK1A |
|-------|--------|--------|
| 1     | NA     | B      |
| 40    | A      | A      |
| 41    | A      | A      |
| 42    | B      | C      |
| 43    | A      | A      |
| 44    | A      | A      |
| 45    | B      | C      |
| 46    | A      | A      |
| 47    | A      | A      |
| 48    | A      | A      |
| 49    | A      | A      |
| 50    | A      | A      |
| 51    | A      | A      |
| 52    | A      | B      |
| 53    | A      | B      |
| 54    | A      | A      |
| 55    | A      | B      |
| 56    | A      | B      |
| 57    | A      | A      |
| 58    | A      | B      |
| 59    | B      | B      |
| 60    | A      | B      |
| 61    | A      | A      |
| 62    | A      | A      |
| 63    | A      | A      |
| 64    | B      | B      |
| 65    | B      | B      |
| 66    | A      | A      |

NA—分析せず

【 0 4 5 8 】

〔 実施の態様 〕

( 1 ) 式 ( I ) の化合物

10

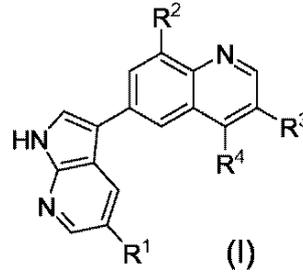
20

30

40

50

## 【化 2 4 4】



10

またはその塩、立体異性体、互変異性体もしくはN - オキシドにおいて、  
式中、

$R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、

(i) H、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  - アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  - アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  - アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^7$ で置換されたもの；

(ii)  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{SR}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $\text{OR}^6$ 、 $\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^6$ 、 $\text{S}(=\text{O})_n\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_n\text{OR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(=\text{O})_n\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(=\text{O})_n\text{OR}^6$ ；

20

(iii) 3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環、および6～14員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^8$ で置換されたもの；

からなる群から独立して選択され、

$R^2$ は、H、ハロゲン、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  - ハロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  - アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  - アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  - アルコキシ、および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  - ハロアルコキシからなる群から選択され、

30

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  - ハロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  - アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  - アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  - アルキルカルボニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^9$ で置換されたもの；ならびに、

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であり、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および/またはS - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたもの、

40

からなる群から独立して選択され、

$R^7$ は、ハロゲン、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  - ハロアルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  - アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  - ハロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  - アルキニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  - ハロアルキニル、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{SR}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $\text{OR}^6$ 、 $\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^6$ 、 $\text{S}(=\text{O})_n\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_n\text{OR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(=\text{O})_n(\text{R}^6)$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(=\text{O})_n\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(=\text{O})_n\text{OR}^6$ ；ならびに、

50

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環、および6～14員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であって、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはSから選択された1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^8$ で置換されたもの、

からなる群から選択され、

$R^8$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ および $S(=O)_nR^6$ 、からなる群から選択され、

10

$R^9$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$ および $S(=O)_nR^{11}$ 、ならびに、

3～9員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^{10}$ で置換されたもの、

20

からなる群から選択され、

$R^{10}$ は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル、 $N(R^{11a})(R^{11b})$ 、 $OR^{11}$ および $S(=O)_nR^{11}$ 、から選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_6$ -アルキニルからなる群から独立して選択され、

nは、0、1、または2である、

化合物、またはその塩、立体異性体、互変異性体もしくはN-オキシド。

30

(2) 実施態様1に記載の化合物において、

$R^1$ は、

(i) H、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニルであって、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^7$ で置換されたもの；

(ii)  $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nR^6$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；

40

からなる群から選択され、

好ましくは、 $R^1$ は、H、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル、および $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、からなる群から選択され、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基 $R^7$ で置換されたものであり、

さらに好ましくは、 $R^1$ は、H、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル、および $C_2 \sim C_3$ -アルキニルからなる群から選択され、

50

前述した部分中の各置換可能な炭素原子は、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^7$  で置換されたものであり、

すべての他の置換基は、実施態様1で定めたような意味を有する、化合物。

(3) 実施態様1または2に記載の化合物において、

$R^2$  は、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_2$ -アルキル、ビニル、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、および  $C_1 \sim C_2$ -ハロアルコキシからなる群から選択され、

すべての他の置換基は、実施態様1で定めたような意味を有する、化合物。

(4) 実施態様1、2、または3のいずれかに記載の化合物において、

$R^3$  は、

(i) H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ -ハロアルキニルであって、

前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^7$  で置換されたもの；

(ii)  $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)OR^6$ 、 $C(=O)SR^6$ 、 $C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $OR^6$ 、 $S(=O)_nR^6$ 、 $S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $S(=O)_nOR^6$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$ 、 $N(R^6)C(=O)OR^6$ 、 $N(R^6)C(=O)N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nR^6$ 、 $N(R^6)S(=O)_nN(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)S(=O)_nOR^6$ ；

からなる群から選択され、

好ましくは、 $R^3$  は、H、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $N(R^6)C(=O)R^5$  からなる群から選択され、

すべての他の置換基は、実施態様1で定めたような意味を有する、化合物。

(5) 実施態様1、2、3、または4のいずれかに記載の化合物において、

$R^4$  は、H、ハロゲン、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる  $R^7$  で置換されたもの；および、

5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^8$  で置換されたもの；

からなる群から選択され、

すべての他の置換基は、実施態様1で定めたような意味を有する、化合物。

【0459】

(6) 実施態様1、2、3、4、または5のいずれかに記載の化合物において、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ および $R^{6b}$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ -アルキニルであって、前述した部分中の各置換可能な炭素原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^9$  で置換されたもの；および、

5～6員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環であって、前記複素環が、O、N、またはSから選択される1つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N-および/またはS-原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または1つ以上の同じかもしくは異なる置換基  $R^{10}$  で置換されたもの；

からなる群から、互いから独立して選択されている、化合物。

(7) 実施態様1、2、3、4、5、または6のいずれかに記載の化合物において、

$R^7$  は、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、 $C_1 \sim C_5$ -ハロアルキル、

10

20

30

40

50

C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> - アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> - ハロアルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> - アルキニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>5</sub> - ハロアルキニル、OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>)；ならびに、

5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環、および 8 ~ 9 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素二環式環または複素二環式環であつて、前記複素環または複素二環式環が、O、N、またはS から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および / または S - 原子が、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分または二環式部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子が、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかもしくは異なる置換基 R<sup>8</sup> で置換されたもの、

からなる群から選択されている、化合物。

10

(8) 実施態様 1、2、3、4、5、6、または 7 に記載の化合物において、

R<sup>8</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキニル、および N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>6b</sup>) からなる群から選択されている、化合物。

(9) 実施態様 1、2、3、4、5、6、7、または 8 のいずれかに記載の化合物において、

R<sup>9</sup> は、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキニル、N(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>)、および 5 ~ 6 員の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和の炭素環または複素環からなる群から選択され、

前記複素環は、O、N、またはS から選択される 1 つ以上の同じかまたは異なるヘテロ原子を含み、前記N - および / または S - 原子は、独立して酸化されるか、または酸化されておらず、前述した環状部分中の各置換可能な炭素またはヘテロ原子は、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の同じかまたは異なる置換基 R<sup>10</sup> で置換されている、化合物。

20

(10) 実施態様 1、2、3、4、5、6、7、8、または 9 に記載の化合物において、

R<sup>10</sup> は、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキニル、および N(R<sup>11a</sup>)(R<sup>11b</sup>) からなる群から選択されている、化合物。

【0460】

(11) 実施態様 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 に記載の化合物において、

30

R<sup>11</sup>、R<sup>11a</sup> および R<sup>11b</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルケニル、および C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> - アルキニルからなる群から独立して選択されている、化合物。

(12) 実施態様 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または 11 のいずれかに記載の化合物において、

前記化合物は、4 - クロロ - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン；6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン；(3S) - 1 - (6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン；1 - N - (6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - イル)シクロヘキサン - 1,4 - ジアミン；(3S) - 1 - (6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - イル)ピロリジン - 3 - アミン；4 - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン；4 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン；4 - フェニル - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン；{5 - エテニル - 1 - アザピシクロ[2.2.2]オクタン - 2 - イル}(6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - イル)メタノール；N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - アミン；8 - クロロ - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリンヒドロクロリド；8 - メチル - 6 - {1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 3 - イル}キノリンヒドロクロリド；8 - フルオ

40

50

□ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 6 - { 1 H - ピ  
 ロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } - 8 - ( トリフルオロメトキシ ) キノリン ; 8  
 - メトキシ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; N - ( フ  
 ラン - 3 - イルメチル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キ  
 ノリン - 3 - アミン ; 8 - メチル - 4 - フェニル - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピ  
 リジン - 3 - イル } キノリン ; 8 - メチル - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 6 - { 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン -  
 3 - イル ) - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - イル } キノリン ; 3 - ( 4 - ク  
 ロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) -  
 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; メチル ( { 3 - [ 4 - ( ペ  
 ント - 4 - エン - 1 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジ  
 ン - 5 - イル } メチル ) ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) アミン ; N - メチル - 3 - [ 4  
 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン  
 - 5 - カルボキサミド ; N - メチル - 3 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) キノリン - 6  
 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 4 - クロ  
 ロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カル  
 ボキサミド ; N - メチル - 3 - ( キノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピ  
 リジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - メトキシキノリン - 6 - イル ) - N - メチル -  
 N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カル  
 ボキサミド ; 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2  
 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 -  
 ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - N - ( プロブ - 2 - エン - 1 - イル )  
 - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - ( 8 - メトキシキノ  
 リン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサ  
 ミド ; 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 -  
 b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - ベンジル - 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 -  
 イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - ベンジル - 3  
 - ( 8 - クロロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カル  
 ボキサミド ; 3 - ( 8 - フルオロキノリン - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピ  
 リジン - 5 - カルボキサミド ; N - ( 3 - アミノプロピル ) - 3 - ( 8 - クロロキノリン  
 - 6 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリ  
 ド ; N - ベンジル - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イ  
 ル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - ( 3 - アミノ  
 プロピル ) - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1  
 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; 3 - [ 8 - フ  
 ルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - N - ( プロブ  
 - 2 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ;  
 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル -  
 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - [ 8 - フルオロ - 4 -  
 ( 2 - フェニルエチル ) キノリン - 6 - イル ] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b  
 ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 -  
 イル ] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド ; N - メチル - 3 - [ 8 - メチル - 4 - (  
 ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5  
 - カルボキサミド ; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ] - 8 - フ  
 ルオロキノリン - 6 - イル } - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 -  
 カルボキサミドヒドロクロリド ; N - メチル - 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチル  
 ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 -  
 カルボキサミド ; 3 - [ 8 - メトキシ - 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) キノリン - 6 - イ  
 ル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボキサミド ; N - { 3 - [ 8 - フル

10

20

30

40

50

オロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)キノリン - 6 - イル] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - イル}アセトアミド; 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)  
 キノリン - 6 - イル] - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド; 3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 -  
 イル] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル} - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H  
 - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - { 4 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 8 - フルオロキノリン - 6 - イル} - N -  
 (ピリミジン - 5 - イルメチル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; ベンジル ( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)  
 キノリン - 6 - イル] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - イル}メチル)アミン; ( 3 R ) - 1 - ( 6 - { 5 - [ (ベンジルアミノ)メチル] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 3 - イル} - 8 - フルオロキノリン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - アミン; ( { 3 - [ 8 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)キノリン - 6 - イル] - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - イル}メチル) (メチル) (プロブ - 2 - エン - 1 - イル)アミン; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル} - N -  
 メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - { 3 - アミノ - 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル]キノリン - 6 - イル} - N -  
 メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - { 4 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル)メチル]アミノ}キノリン - 6 - イル} -  
 N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - ( 3 - { [ ( 3 - クロロフェニル)メチル]アミノ} - 4 - (モルホリン - 4 - イル)キノリン - 6 - イル) - N -  
 メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミド; 3 - [ 3 - アセタミド - 4 - (モルホリン - 4 - イル)キノリン - 6 - イル] - N - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド; N - メチル - 3 - [ 4 - (モルホリン - 4 - イル) - 3 - [ (オキサ - 4 - イルメチル)アミノ]キノリン - 6 - イル] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミド; 3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ] - 3 - ニトロキノリン - 6 - イル} - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]  
 ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - { 4 - [ ( 4 - アミノシクロヘキシル)アミノ] - 3 - [ (オキサ - 4 - イルメチル)アミノ]キノリン - 6 - イル} - N - (ピリジン - 3 -  
 イルメチル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド; 3 - ( 3 - アミノキノリン - 6 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミド; 3 - { 3 - [ (オキサ - 4 - イルメチル)アミノ]キノリン - 6 - イル} - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H -  
 ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミド; 4 - [ ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)アミノ] - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 3 -  
 カルボニトリル; N - メチル - N - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - ニトロ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - アミン; 1 - { 4 - [ ( 3 -  
 アミノ - 6 - { 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 3 - イル}キノリン - 4 - イル)アミノ]ピペリジン - 1 - イル}エタン - 1 - オン; N - ( 3 - アミノプロピル) - 3 - ( 8 -  
 フルオロキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミドヒドロクロリド、および 3 - ( 3 - アセタミドキノリン - 6 - イル) - N - (ピリジン - 3 -  
 イルメチル) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ]ピリジン - 5 - カルボキサミドからなる群から選択されている、化合物。

10

20

30

40

( 1 3 ) 医薬組成物において、

実施態様 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12のいずれかに記載の、薬剤的に有効量の化合物と、

オプションとして、薬剤的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤と、

を含む、医薬組成物。

50

( 1 4 ) 医薬品に使用するための、実施態様 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは 12 のいずれかに記載の化合物、または、実施態様 13 に記載の医薬組成物。

( 1 5 ) 神経変性疾患、増殖性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、および代謝疾患からなる群から選択される疾患の治療に使用される、実施態様 14 に記載の化合物、または実施態様 13 もしくは 14 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

|         |                  |         |        |       |       |
|---------|------------------|---------|--------|-------|-------|
| A 6 1 P | 3/10 (2006.01)   | A 6 1 P | 3/10   |       |       |
| A 6 1 P | 25/28 (2006.01)  | A 6 1 P | 25/28  |       |       |
| A 6 1 P | 29/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 29/00  |       |       |
| A 6 1 P | 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 35/00  |       |       |
| A 6 1 P | 37/02 (2006.01)  | A 6 1 P | 37/02  |       |       |
| A 6 1 P | 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 43/00  | 1 1 1 |       |
| C 0 7 D | 519/00 (2006.01) | C 0 7 D | 471/04 |       | C S P |
|         |                  | C 0 7 D | 519/00 | 3 1 1 |       |

、ユーエル・フェドロピツァ 3 3 / 1 5

- (72)発明者 ファブリティウス・チャールズ・ヘンリー  
ポーランド国、3 0 - 3 8 3 クラクフ、ユーエル・ツワイ 7 / 1 6
- (72)発明者 ジニア・アンドレイ  
ポーランド国、4 1 - 2 5 0 チェラチ、ユーエル・アレヤ・ルシュ 3 7
- (72)発明者 ブダ・アンナ  
ポーランド国、3 0 - 4 0 9 クラクフ、ユーエル・ルツァイ 1 8 / 3 3
- (72)発明者 ガレゾウスキ・ミカル  
ポーランド国、3 0 - 3 9 4 クラクフ、バタリオヌフ・フウォプスキフ 7 イー
- (72)発明者 カシコフスキー・ゲオルギー  
ポーランド国、3 0 - 3 4 8 クラクフ、ボブジンスキエゴ 2 9 / 2 0
- (72)発明者 クレシャ・ウルシュラ  
ポーランド国、3 0 - 3 9 2 クラクフ、ユーエル・ヤナ・カンテゴ・フェドロピツァ 2 9 / 2 3
- (72)発明者 クバイ・ブライツ・カタジナ  
ポーランド国、3 1 - 4 2 2 クラクフ、ユーエル・ストシエルツフ 1 7 / 5 8
- (72)発明者 サンボルスカ・グブル・アグニエシュカ  
ポーランド国、3 2 - 0 6 7 テンチネク、ユーエル・プジョソバ 1 1
- (72)発明者 ツァーディボン・ウォイチェフ  
ポーランド国、4 3 - 1 9 0 ミコウフ、ユーエル・ポラジンスキエイ 4 2 エイ
- (72)発明者 ビレンチク・マリア  
アメリカ合衆国、0 2 4 6 8 マサチューセッツ州、ニュートン、リッジ・ロード 4 5
- (72)発明者 フリッド・マイケル  
アメリカ合衆国、0 2 1 5 5 マサチューセッツ州、メドフォード、リビア・ビーチ・パークウェイ 3 0、アパートメント・ナンバー 4 1 4
- (72)発明者 クズネツォワ・アレクサンドラ  
アメリカ合衆国、0 1 7 6 0 マサチューセッツ州、ネイティック、ウォーカップ・コート 8

審査官 二星 陽帥

## (56)参考文献

- 特表 2 0 1 2 - 5 1 1 0 0 0 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 9 - 5 4 2 6 8 4 ( J P , A )  
 国際公開第 2 0 1 4 / 0 8 5 7 9 5 ( W O , A 1 )  
 特表 2 0 0 7 - 5 3 1 7 6 0 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 4 - 5 2 5 9 2 8 ( J P , A )  
 国際公開第 2 0 1 6 / 0 0 0 6 1 5 ( W O , A 1 )  
 国際公開第 2 0 1 2 / 0 9 8 0 6 8 ( W O , A 1 )  
 特表 2 0 1 3 - 5 2 6 6 0 9 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 8 - 5 2 3 0 8 5 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 3 - 5 3 2 7 2 7 ( J P , A )

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

- C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 - 5 1 9 / 0 0  
 A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9 - 3 1 / 5 3 7 7  
 A 6 1 P 3 / 0 6 - 4 3 / 0 0

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