

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7530360号
(P7530360)

(45)発行日 令和6年8月7日(2024.8.7)

(24)登録日 令和6年7月30日(2024.7.30)

(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 2

A 6 1 K 31/437(2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/444(2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/497(2006.01)

A 6 1 K 31/497

請求項の数 35 (全325頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-530887(P2021-530887)

(86)(22)出願日 令和1年11月27日(2019.11.27)

(65)公表番号 特表2022-509260(P2022-509260
A)

(43)公表日 令和4年1月20日(2022.1.20)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/063510

(87)国際公開番号 WO2020/112937

(87)国際公開日 令和2年6月4日(2020.6.4)

審査請求日 令和4年11月25日(2022.11.25)

(31)優先権主張番号 62/773,620

(32)優先日 平成30年11月30日(2018.11.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1
号

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁理士 山本 健策

(72)発明者
グリーンウッド, ジェレミー ロバート
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 1 2 3
8, ブルックリン, プロスペクト プ
最終頁に続く

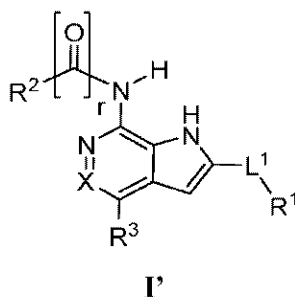
(54)【発明の名称】 T Y K 2 阻害剤およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I ' :

【化 1 4 8 】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 I ' において：

X は N または C H であり、

L¹ は、共有結合または C₁ ~ 4 の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここで該鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、必要に応じて独立して、 - C (R⁴)₂ - 、 - N (R) - 、 - N (R) C (O) - 、 - C (O) N (R) - 、 - N (R) S (O)₂ - 、 - S (O)₂ N (R) - 、 - O - 、 - C (O) - 、 - O C (O

20

) -、- C (O) O -、- S -、- S (O) -、または - S (O)₂ - によって置き換えられており；

R⁴は独立して、R^AまたはR^Bであり；

R^Aの各例は独立して、ハロゲン、- CN、- NO₂、- OR、- SR、- NR₂、- S (O)₂ R、- S (O) (NR) R、- S (O)₂ NR₂、- S (O) R、- S (O) NR₂、- C (O) R、- C (O) OR、- C (O) NR₂、- C (O) N (R) OR、- O C (O) R、- O C (O) NR₂、- N (R) C (O) OR、- N (R) C (O) R、- N (R) C (O) NR₂、- N (R) C (NR) NR₂、- N (R) S (O)₂ NR₂、- N (R) S (O)₂ R、もしくは - P (O) R₂であるか；または2個の例のR^Aは、必要に応じて一緒になって、オキソを形成し；

10

R^Bの各例は独立して、C₁~6脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環；3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々はq個の例のR^Cによって置換されており；

R^Cの各例は独立して、オキソ、ハロゲン、- CN、- NO₂、- OR、- SR、- NR₂、- S (O)₂ R、- S (O)₂ NR₂、- S (O) R、- S (O) NR₂、- C (O) R、- C (O) OR、- C (O) NR₂、- C (O) N (R) OR、- O C (O) R、- O C (O) NR₂、- N (R) C (O) OR、- N (R) C (O) R、- N (R) C (O) NR₂、- N (R) C (NR) NR₂、- N (R) NR₂、- N (R) S (O)₂ NR₂、- N (R) S (O)₂ R、- N = S (O) R₂、- S (NR) (O) R、- N (R) S (O) R、- N (R) CN、- P (O) (R) NR₂、- P (O) (R) ORもしくは - P (O) R₂であるか、またはC₁~6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~8員の飽和もしくは部分不飽和有橋二環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する6~10員の飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する6~11員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；独立して窒素、酸素、リン、ケイ素および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいはR^Bの各例に対して、必要に応じて；

20

30

同じ原子上の2個のR^C基は、該原子と一緒に、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4~7員の飽和スピロ環式複素環式環を形成し；

2個のR^C基は、それらの間にある原子と一緒に、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4~7員の飽和もしくは部分不飽和縮合環を形成し；または

40

2個のR^C基は、それらの間にある原子と一緒に、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている5~6員の縮合アリール環を形成し；

各Rは独立して、水素であるか、またはC₁~6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員の飽和もしくは

50

は部分不飽和二環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは：

同じ窒素上の 2 個の R 基は、該窒素と一緒に、該窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 4 ~ 7 員の単環式の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成し；

R¹ は C y¹ であり；

C y¹ は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；C y¹ は p 個の例の R^{1A} で置換されており；

R^{1A} の各例は独立して、R^A または R^B であり；

R² は、C₁ ~ 6 脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C によって置換されており；

R³ は、- C (O) N H₂、- C (O) N H C H₃、または - C (O) N H C D₃ であり；

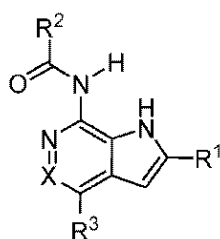
p および q の各々は独立して、0、1、2、3、または 4 であり；そして

r は 0 または 1 である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

前記化合物が、式 I I：

【化 1 4 9】



II

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3】

前記化合物が、式 I I I：

10

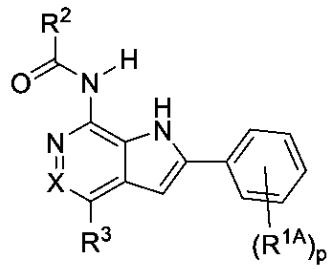
20

30

40

50

【化 1 5 0】



III

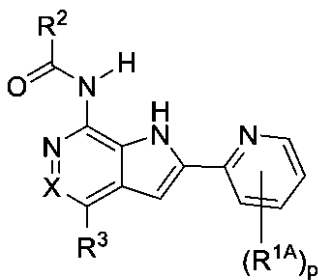
10

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4】

前記化合物が、式 I V :

【化 1 5 1】



IV

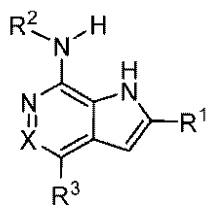
20

の化合物である、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5】

前記化合物が、式 V I :

【化 1 5 2】



VI

30

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

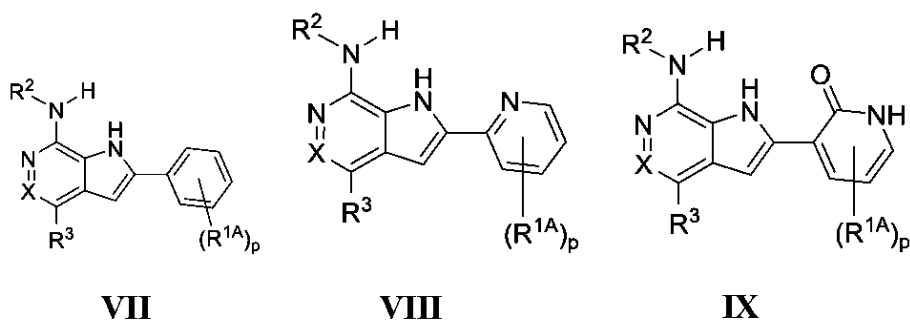
【請求項 6】

前記化合物が、式 V I I、V I I I、もしくは I X :

40

50

【化 1 5 3】



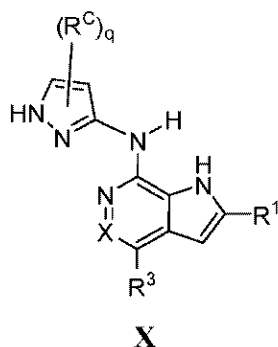
10

のうちの 1 つである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 7】

前記化合物が、式 X :

【化 1 5 4】



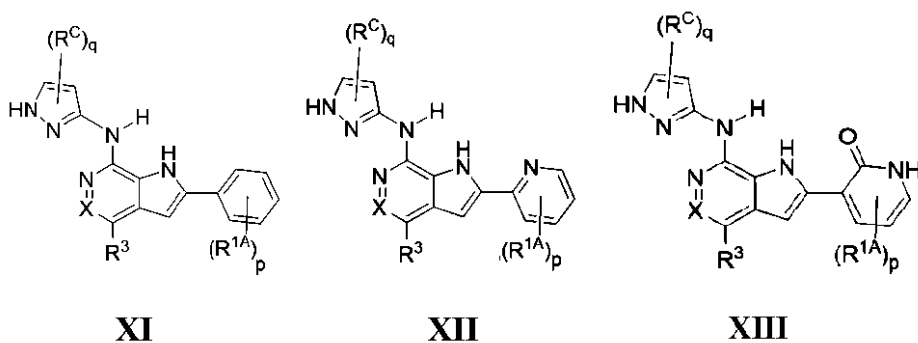
20

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

前記化合物が、式 X I、X I I、または X I I I :

【化 1 5 5】



40

のうちの 1 つである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 9】

C y¹ が、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアル環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリアル環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；C y¹ が p 個の例の R^{1A} で置換されている、請求項 1、2、5、または 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

50

Cy^1 が、フェニルまたは 1 ~ 2 個の窒素原子を有する 6 員の単環式ヘテロアリール環であり； Cy^1 が p 個の例の R^1A で置換されている、請求項 1、2、5、または 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

X が CH である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^2 が、3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環であり、 q 個の例の R^C によって置換されている、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 1 3】

R^2 がシクロプロピルまたはピラゾリルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

少なくとも 1 個の例の R^1A が R^B である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^B が、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環；3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；その各々が q 個の例の R^C で置換されている、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 1 6】

p が 1、2、または 3 である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

q が 0、1、または 2 である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

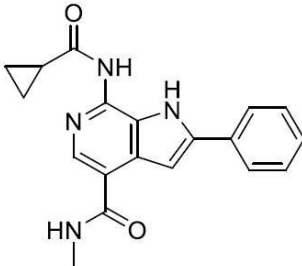
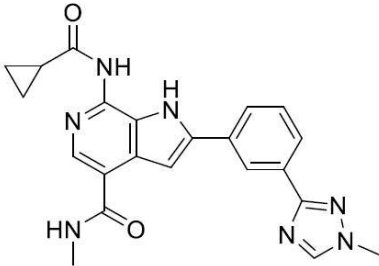
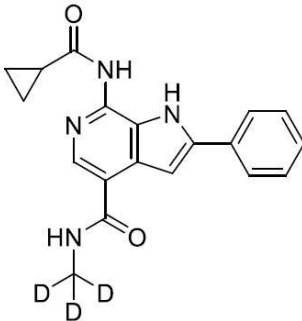
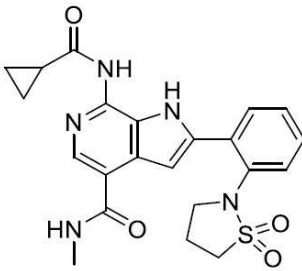
前記化合物が、以下の化合物：

30

40

50

【化 1 5 6 - 1】

化合物	構造
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

10

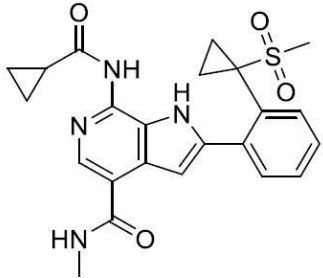
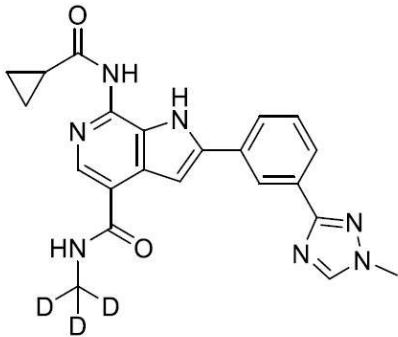
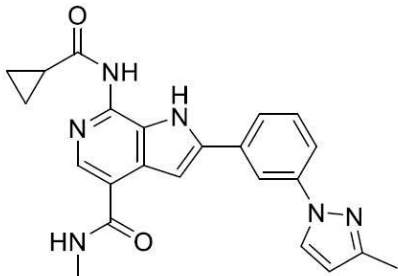
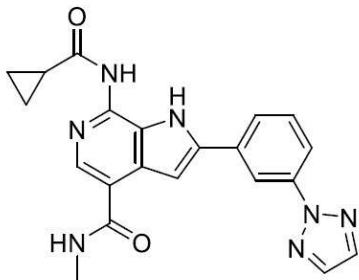
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 2】

I-5	
I-6	
I-7	
I-8	

10

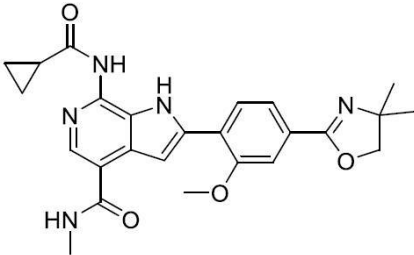
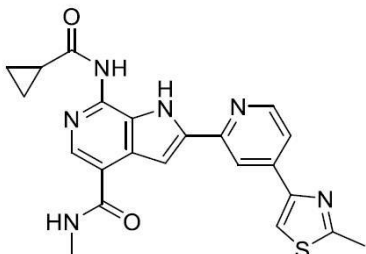
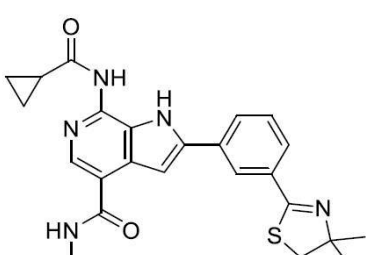
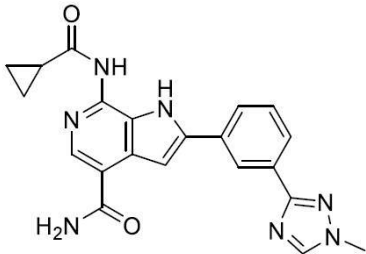
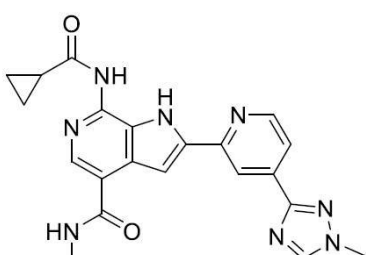
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 3】

I-9	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

10

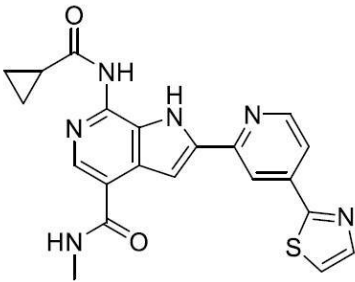
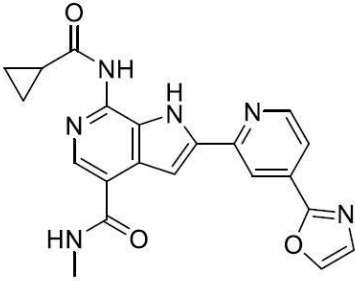
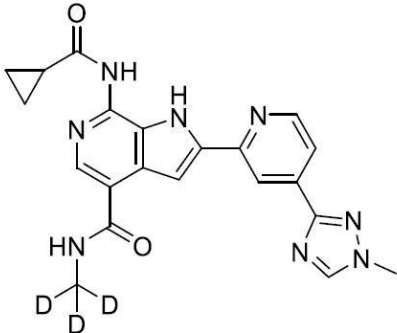
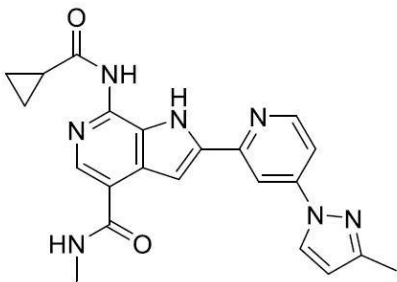
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 4】

I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

10

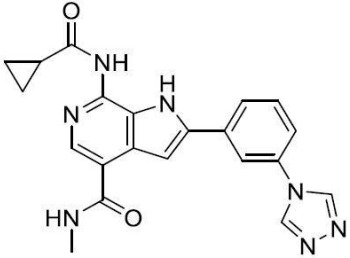
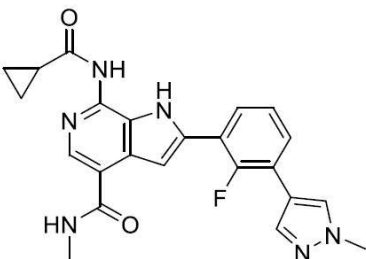
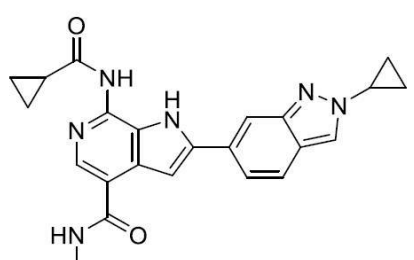
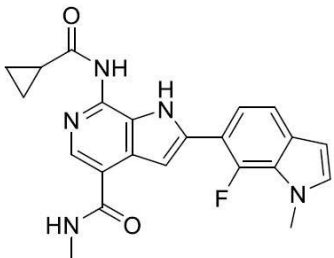
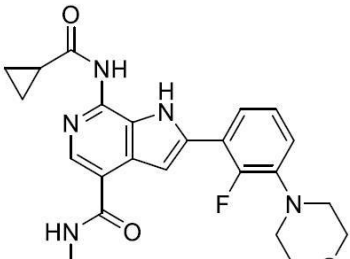
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 5】

I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

10

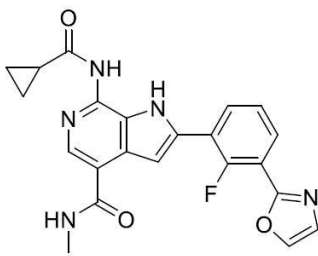
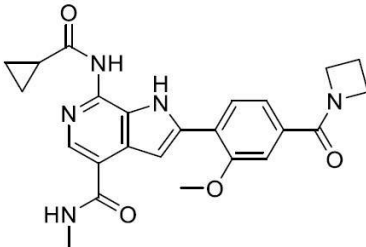
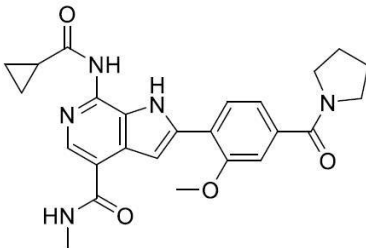
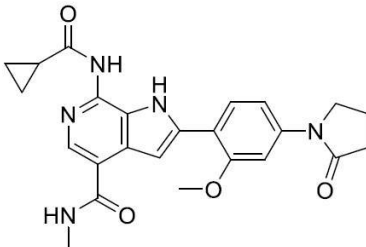
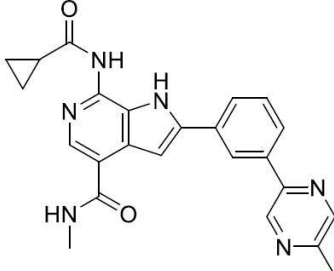
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 6】

I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	

10

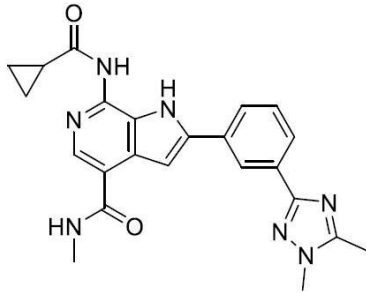
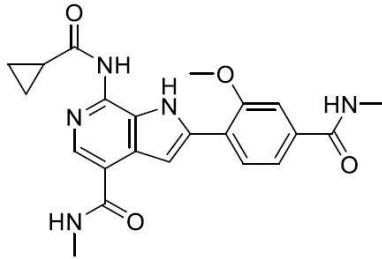
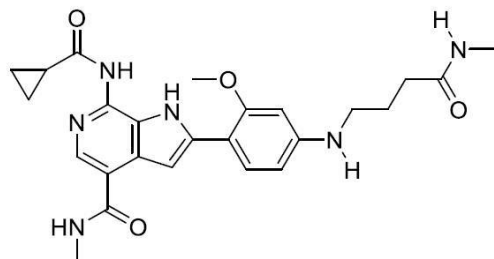
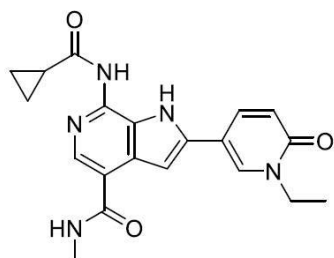
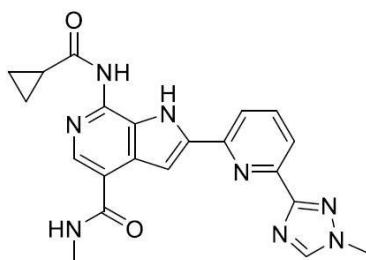
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 7】

I-28	
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	

10

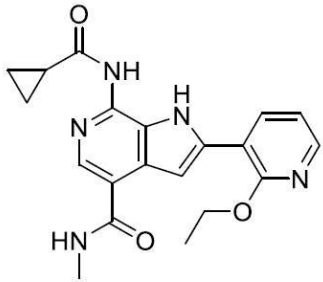
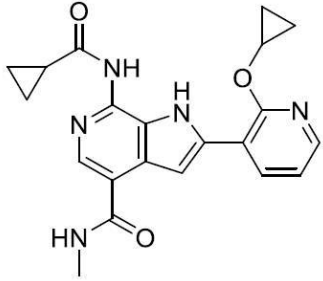
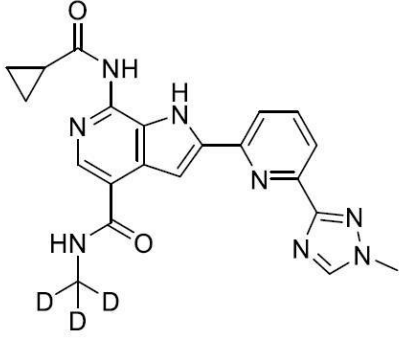
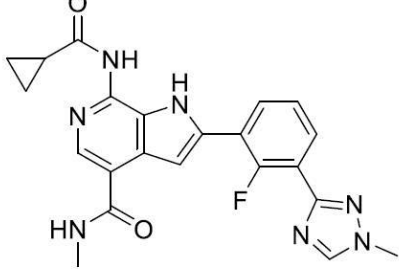
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 8】

I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

10

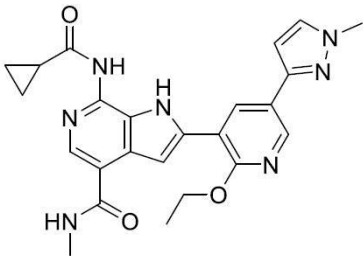
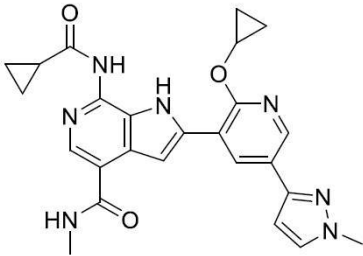
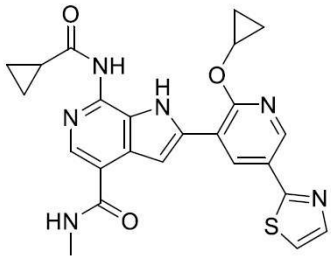
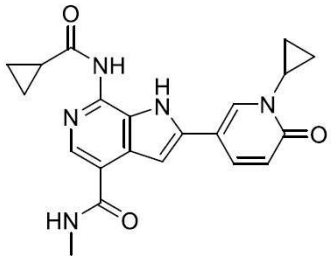
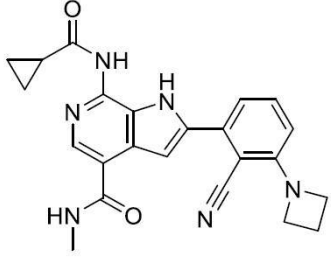
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 9】

I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

10

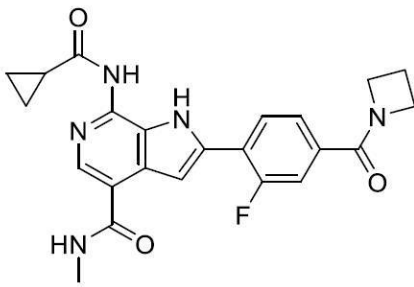
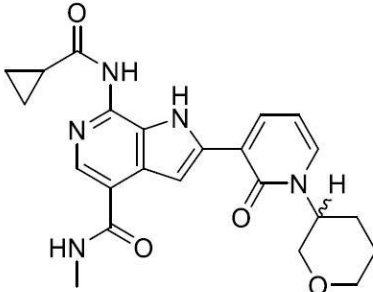
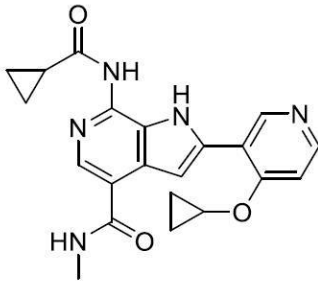
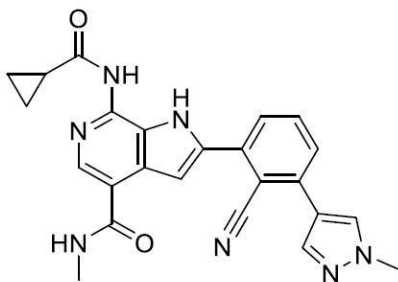
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 1 0】

I-42	
I-43	
I-44	
I-45	

10

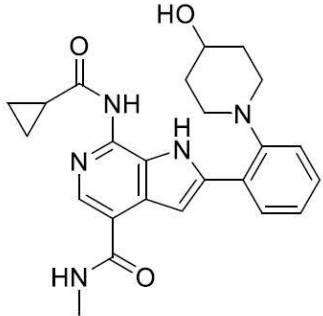
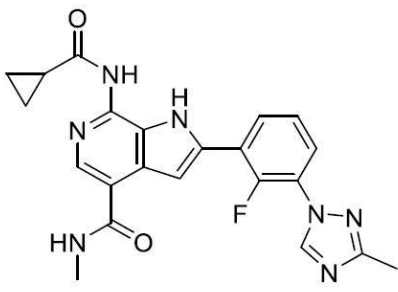
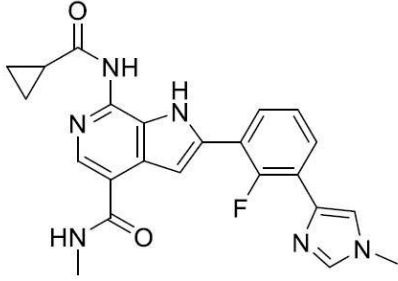
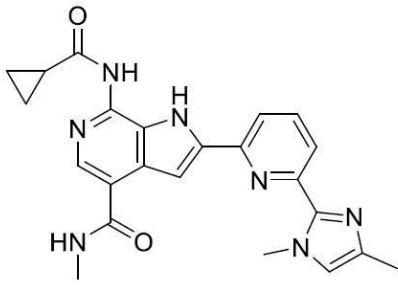
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 1 1】

I-46	
I-47	
I-48	
I-49	

10

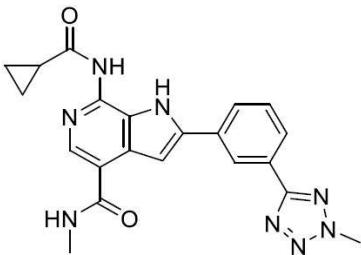
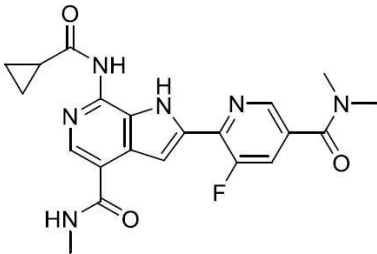
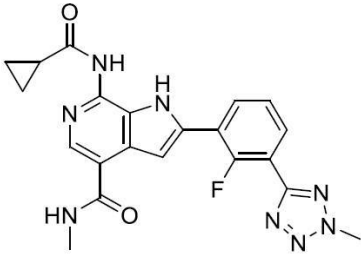
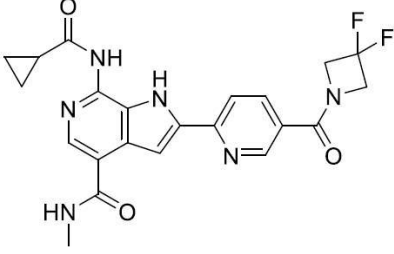
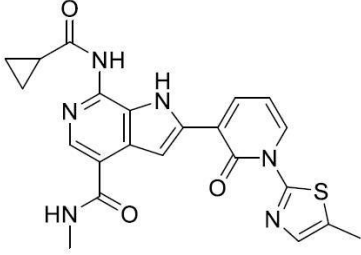
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 1 2 】

I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

10

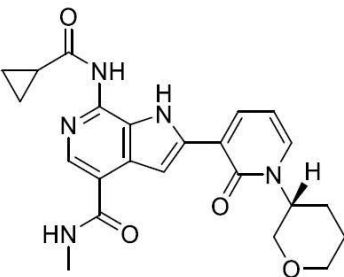
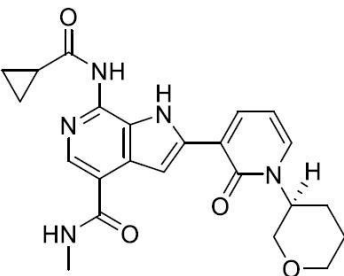
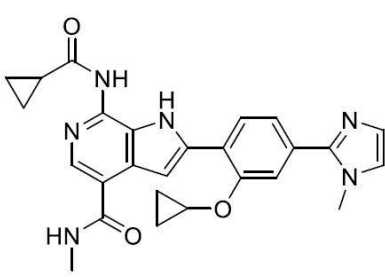
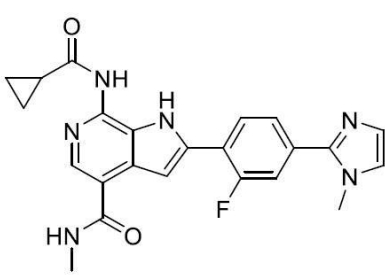
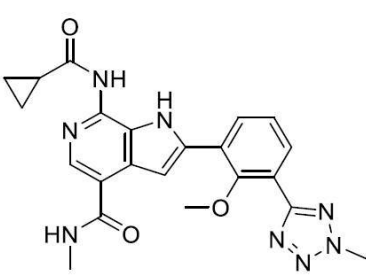
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 1 3】

I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	

10

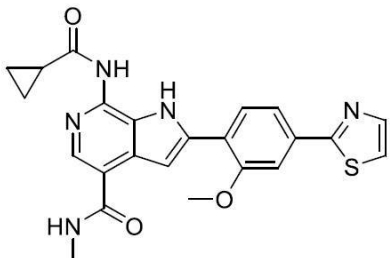
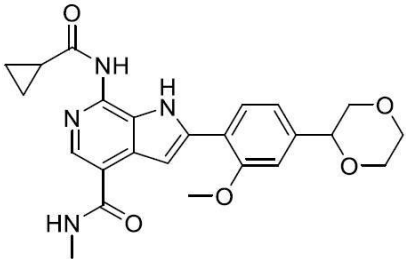
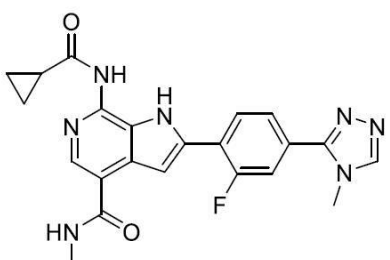
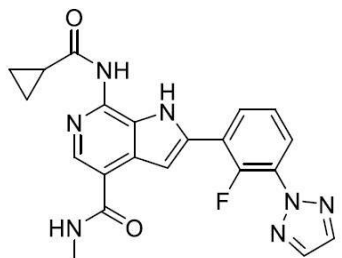
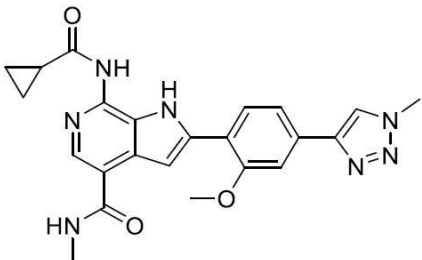
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 1 4】

I-60	
I-61	
I-62	
I-63	
I-64	

10

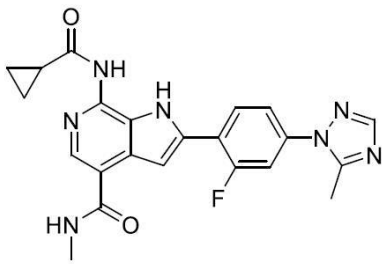
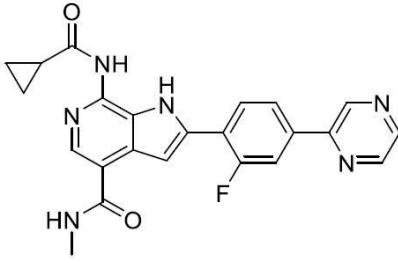
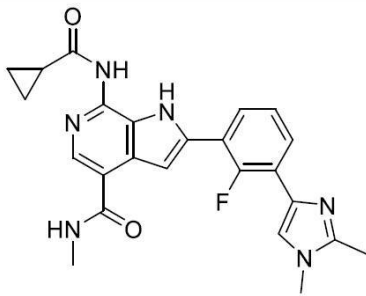
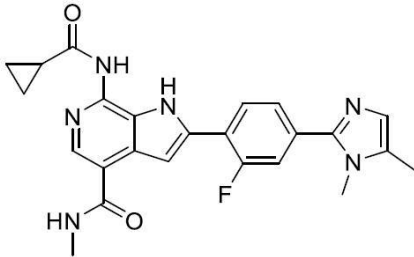
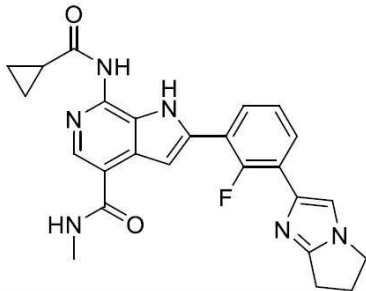
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 1 5 】

I-65	
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	

10

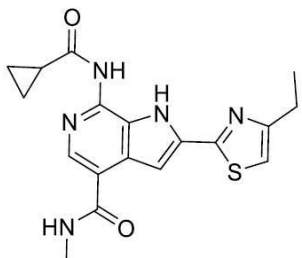
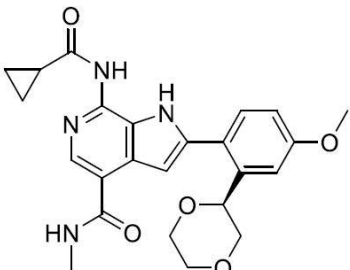
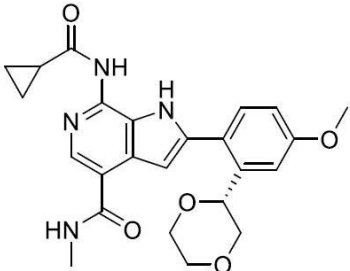
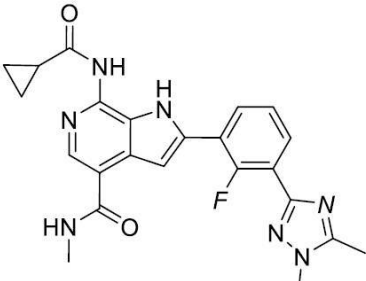
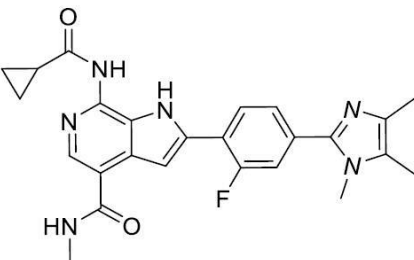
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 1 6】

I-70	
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	

10

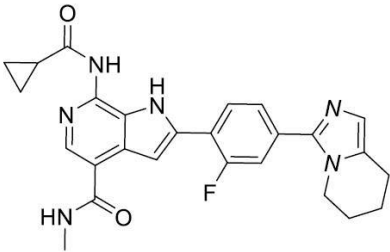
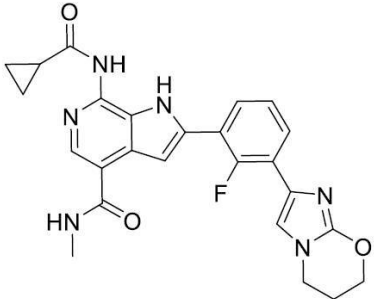
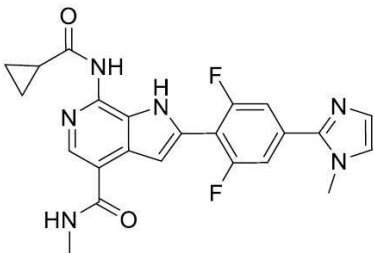
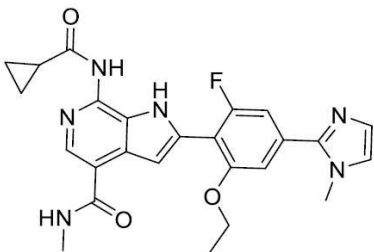
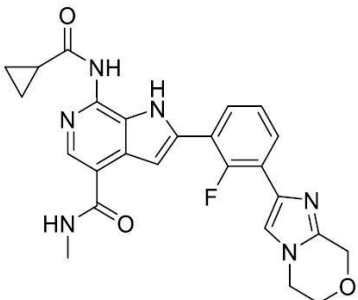
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 1 7】

I-75	
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	

10

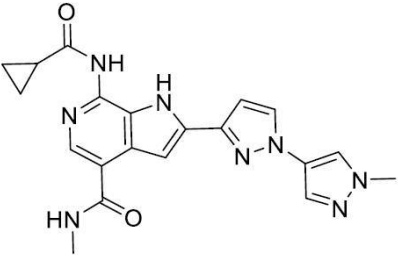
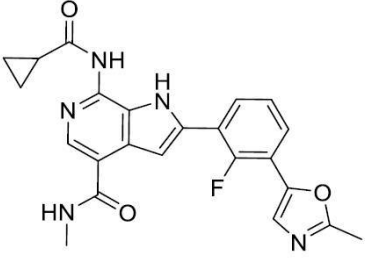
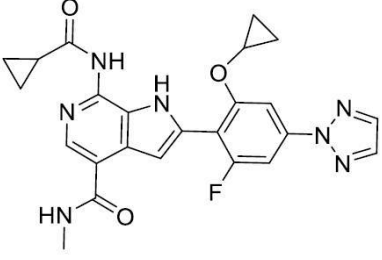
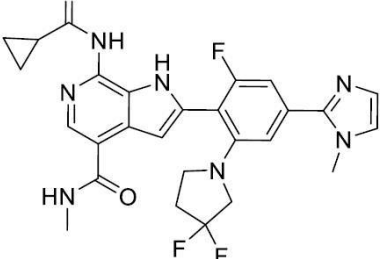
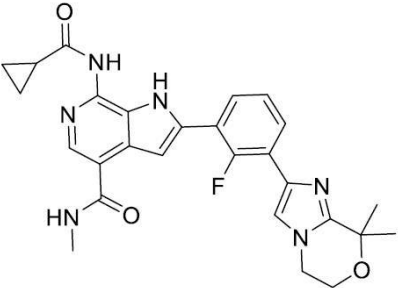
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 1 8】

I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	

10

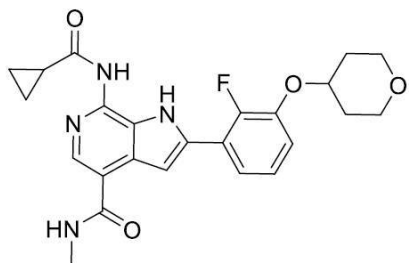
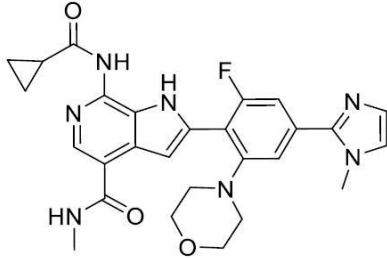
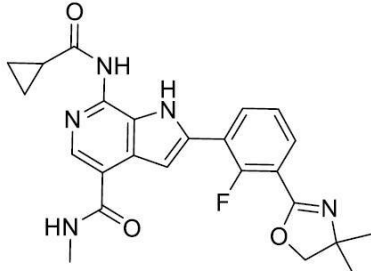
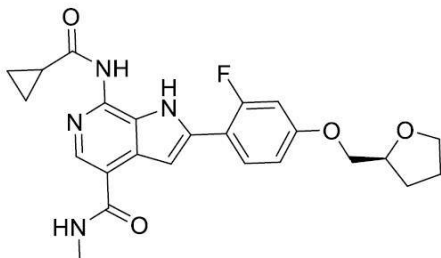
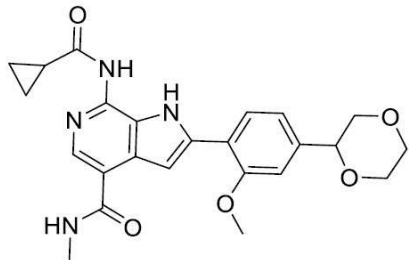
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 1 9】

I-85	
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	

10

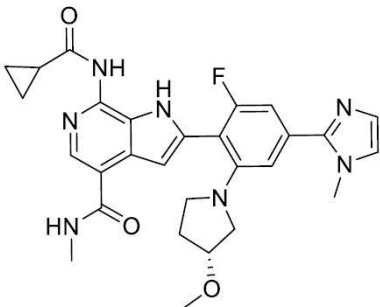
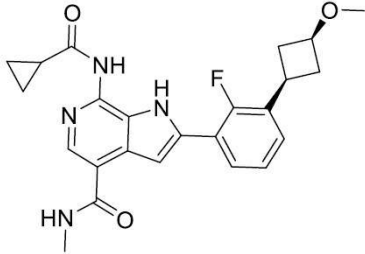
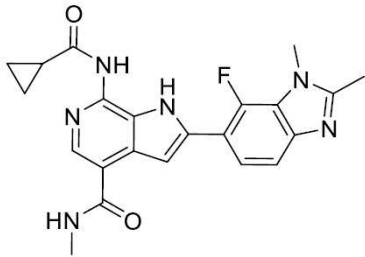
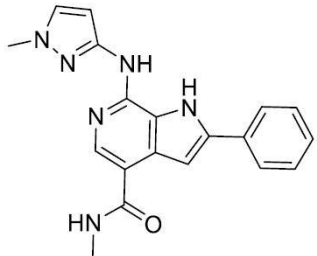
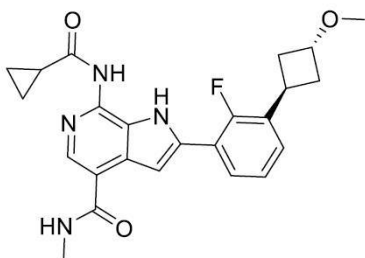
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 2 0】

I-90	
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	

10

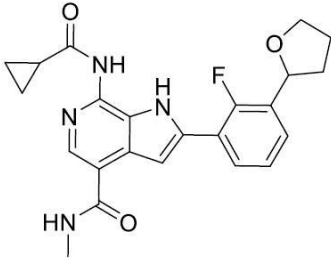
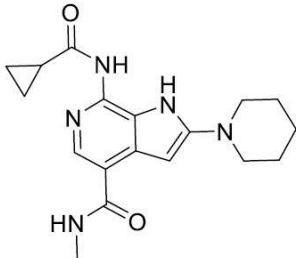
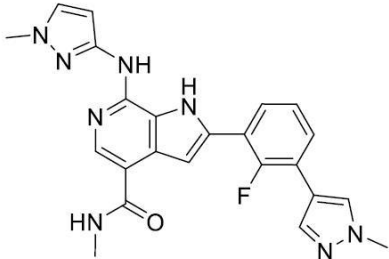
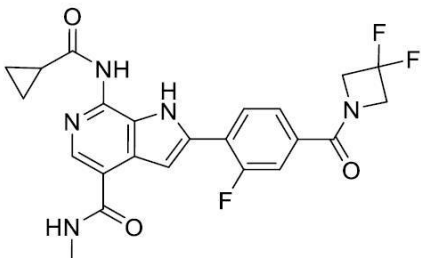
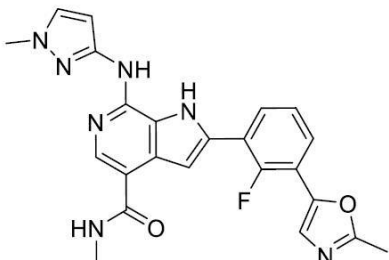
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 2 1】

I-95	
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	

10

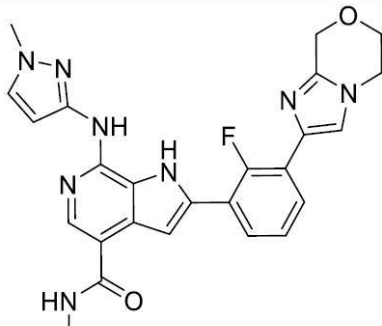
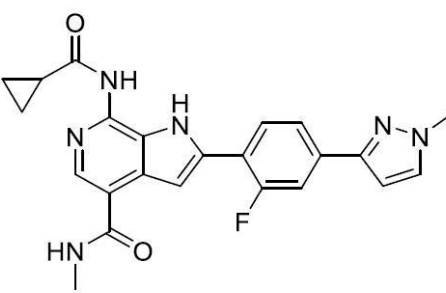
20

30

40

50

【化 1 5 6 - 2 2】

I-100	
I-101	

10

20

から選択される、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 1 9】

請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、薬学的組成物。

【請求項 2 0】

医薬として使用するための、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物、または請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 1】

T Y K 2 を生物学的サンプルにおいて阻害するための、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物、または請求項 1 9 に記載の薬学的組成物であって、該組成物または該薬学的組成物は、該生物学的サンプルと接触させられることを特徴とする、組成物。

30

【請求項 2 2】

患者において T Y K 2 媒介性の障害、疾患、または状態を処置するための、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物、または請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

【請求項 2 3】

前記障害は、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に関連する障害から選択される、請求項 2 2 に記載の組成物。

40

【請求項 2 4】

前記障害は自己免疫障害である、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記自己免疫障害は、1 型糖尿病、強直性脊椎炎、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、全身性硬化症、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記障害は炎症性障害である、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

50

前記炎症性障害は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記障害は、血液学的がん、白血病、または T Y K 2 における 1 つもしくはそれより多くの活性化変異に関連する障害から選択される増殖性障害である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記障害は移植に関連する、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記障害は移植拒絶または対宿主性移植片病である、請求項 29 に記載の組成物。

10

【請求項 31】

前記障害は内分泌性障害である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記内分泌性障害は多嚢胞性卵巣症候群、クルゾン症候群、または 1 型糖尿病である、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記障害は神経学的障害である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記神経学的障害はアルツハイマー病である、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

20

前記障害は、I 型インターフェロン、I L - 10、I L - 12、または I L - 23 のシグナル伝達に関連する、請求項 22 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体が本明細書中に参考として援用される 2018 年 11 月 30 日に出願した米国特許仮出願第 62/773,620 号の優先権を主張する。

【0002】

発明の技術分野

30

本発明は、非レセプターチロシン - プロテインキナーゼ 2 (「T Y K 2」) (チロシンキナーゼ 2 としても公知) を阻害するために有用な化合物および方法に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物、および種々の障害の処置においてこれらの組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

新たな治療剤の探索は、近年、疾患に関連する酵素または他の生体分子の構造のよりよい理解によって、大いに助けられている。広範な研究の主題である酵素の 1 つの重要なクラスは、プロテインキナーゼファミリーである。

40

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞内での種々のシグナル伝達プロセスの制御を担う、構造的に関連する酵素の大きなファミリーを構成する。プロテインキナーゼは、これらの構造および触媒機能の保存に起因して、共通の先祖遺伝子から進化したと考えられる。ほぼ全てのキナーゼが、類似の 250 ~ 300 アミノ酸の触媒ドメインを含む。これらのキナーゼは、これらがリン酸化する基質 (例えば、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン / トレオニン、脂質など) によって、ファミリーにカテゴリー化され得る。

【0005】

一般に、プロテインキナーゼは、ヌクレオシド三リン酸から、シグナル伝達経路に関与するタンパク質アクセプターへの、ホスホリル移動を起こすことによって、細胞内シグナ

50

ル伝達を媒介する。これらのリン酸化事象は、標的タンパク質の生物学的機能を変調または調節し得る、分子オン/オフスイッチとして働く。これらのリン酸化事象は、最終的に、種々の細胞外刺激および他の刺激に応答して、誘発される。このような刺激の例としては、環境ストレスシグナルおよび化学ストレスシグナル（例えば、浸透圧性ショック、熱ショック、紫外線放射、細菌性内毒素、および H_2O_2 ）、サイトカイン（例えば、インターロイキン-1（IL-1）、インターロイキン-8（IL-8）、および腫瘍壊死因子（TNF- α ））、ならびに増殖因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、および線維芽細胞増殖因子（FGF））が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、および細胞周期の調節に関連する、1またはそれより多くの細胞応答に影響を与え得る。

10

【0006】

多くの疾患が、キナーゼ媒介性事象により誘発される、異常な細胞応答に関連する。これらの疾患としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝病、神経学的疾患および神経変性疾患、がん、心臓血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、ならびにホルモン関連疾患が挙げられるが、これらに限定されない。従って、治療剤として有用であるプロテインキナーゼ阻害剤を見出す必要性が残っている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

20

発明の要旨

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、TYK2キナーゼの阻害剤として有効であることが、ここで見出された。

【0008】

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、TYK2キナーゼが関与するシグナル伝達経路の調節に関連する、種々の疾患、障害または状態を処置するために有用である。このような疾患、障害、または状態としては、本明細書中に記載されるものが挙げられる。

【0009】

本発明により提供される化合物はまた、生物学的および病理学的現象におけるTYK2酵素の研究；身体組織において起こる細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに新たなTYK2阻害剤またはキナーゼ、シグナル伝達経路、およびサイトカインレベルの他のレギュレーターの、インビトロまたはインビボでの比較評価のために有用である。

30

【発明を実施するための形態】

【0010】

特定の実施形態の詳細な説明

1. 本発明の特定の実施形態の一般的な説明：

本発明の化合物およびその組成物は、TYK2プロテインキナーゼの阻害剤として有用である。

【0011】

40

TYK2の偽キナーゼ結合ポケットは、複数の水和部位を含み、これらの水和部位の各々は、1分子の水によって占有される。これらの水分子の各々は、それに関連する安定性評価（stability rating）を有する。本明細書中で使用される場合、用語「安定性評価」とは、各水分子に関連するエンタルピー値、エントロピー値、および自由エネルギー値を含む数値計算をいう。この安定性評価は、TYK2の結合ポケットにおける水和部位を占有する水分子の相対的安定性の、測定可能な決定を可能にする。

【0012】

2. 5 kcal/mol より大きい安定性評価を有する、TYK2の結合ポケットにおける水和部位を占有する水分子は、「不安定な水」と呼ばれる。

【0013】

50

いずれの特定の理論によっても束縛されることを望まないが、不安定な水分子（すなわち、 2.5 kcal/mol より大きい安定性評価を有する水分子）の移動または破壊、あるいは安定な水（すなわち、 1 kcal/mol 未満の安定性評価を有する水分子）の阻害剤による置き換えは、この阻害剤のより固い結合をもたらすと考えられる。従って、1個またはそれより多くの不安定な水分子（すなわち、いずれの公知の阻害剤によっても移動させられない不安定な水分子）を移動させるように設計された阻害剤は、より固い結合剤であり、従って、不安定な水分子を移動させない阻害剤と比較して、より強力な阻害剤である。

【0014】

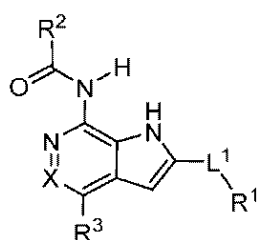
驚くべきことに、提供される化合物は、1個またはそれより多くの不安定な水分子を移動させるかまたは破壊することが見出された。いくつかの実施形態において、提供される化合物は、少なくとも2個の不安定な水分子を移動させるかまたは破壊する。

10

【0015】

特定の実施形態において、本発明は、式 I :

【化 1】



I

20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 I において、X、 L^1 、 R^1 、 R^2 、および R^3 の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、以下で定義され、そして本明細書中の実施形態において記載されるとおりである。

【0016】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、または希釈剤を含有する薬学的組成物を提供する。

30

【0017】

いくつかの実施形態において、本発明は、TYK2 媒介性の疾患、障害、または状態を処置する方法を提供し、この方法は、それを必要とする患者に、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。

2. 化合物および定義 :

【0018】

本発明の化合物は、本明細書中に一般的に記載された化合物を含み、そして本明細書中に開示されるクラス、サブクラス、および種によってさらに説明される。本明細書中で使用される場合、以下の定義が、他に示されない限り適用される。本発明の目的で、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版に従って同定される。さらに、有機化学の一般原理は、「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、ならびに「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者: Smith, M. B. および March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 に記載されており、その全内容は、本明細書中に参考として援用される。

40

【0019】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」とは、本明細書中で使用される場合、直鎖（すなわち、非分枝）または分枝鎖の、置換または非置換の、完全飽和であるかまたは1個もしくは

50

はそれより多くの不飽和単位を含む炭化水素鎖、または完全飽和であるかまたは1個もしくはそれより多くの不飽和単位を含むが、芳香族ではない単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素（本明細書中で「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも称される）であって、分子の残部への1つの結合点を有するものを意味する。他に特定されない限り、脂肪族基は、1個～6個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1個～5個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は、1個～4個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1個～3個の脂肪族炭素原子を含み、そしてなお他の実施形態において、脂肪族基は、1個～2個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、「脂環式」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）とは、完全飽和であるかまたは1個もしくはそれより多くの不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残部への1つの結合点を有する、単環式C₃～C₆炭化水素をいう。適切な脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖の、飽和または不飽和の、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびこれらのハイブリッド（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0020】

本明細書中で使用される場合、用語「有橋二環式」とは、飽和または部分不飽和の、少なくとも1つの橋を有する、任意の二環式環系（すなわち、炭素環式または複素環式）をいう。IUPACにより定義されるように、「橋」とは、2つの橋頭を接続する複数原子の非分枝鎖、または1つの原子、または原子価結合であり、ここで「橋頭」とは、3つ以上の骨格原子（水素以外）に結合している、その環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施形態において、有橋二環式基は、7個～12個の環員、および独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する。このような有橋二環式基は当該分野において周知であり、そして各基が任意の適切な炭素原子または窒素原子において分子の残部に結合する、以下に記載される基が挙げられる。他に特定されない限り、有橋二環式基は、脂肪族基について記載されたような1つ以上の置換基で、必要に応じて置換される。さらに、または代替的に、有橋二環式基の任意の置換可能な窒素は、必要に応じて置換される。例示的な有橋二環式としては：

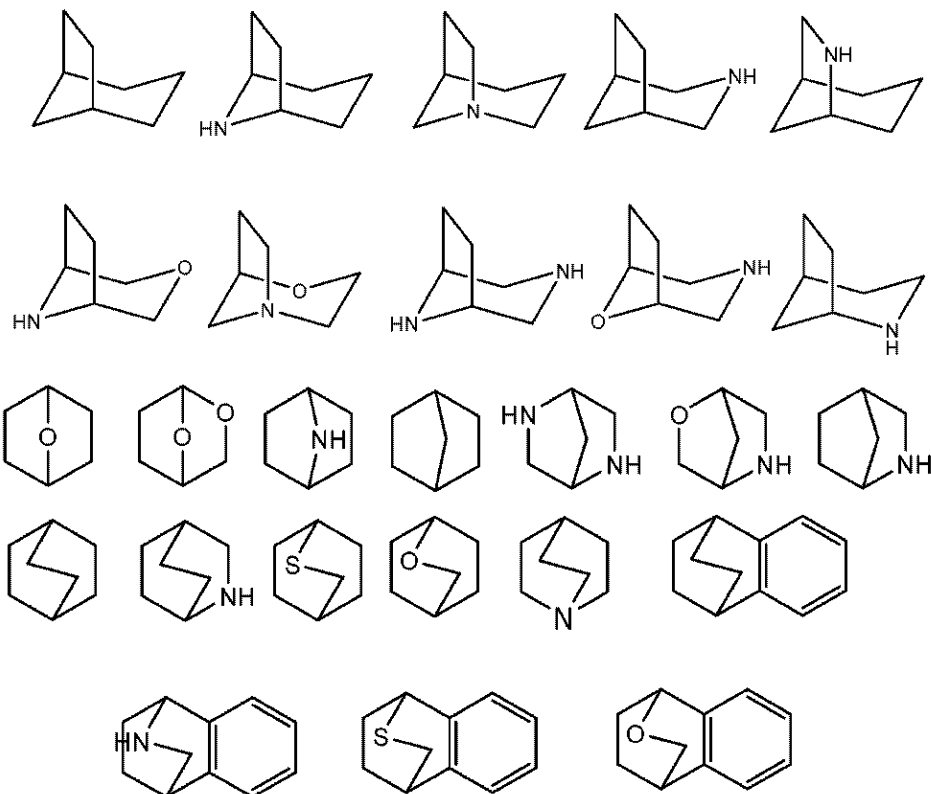
20

30

40

50

【化 2】



10

20

が挙げられる。

【0021】

用語「低級アルキル」とは、 $C_1 \sim 4$ の直鎖または分枝鎖のアルキル基をいう。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

【0022】

用語「低級ハロアルキル」とは、1個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されている、 $C_1 \sim 4$ の直鎖または分枝鎖のアルキル基をいう。

30

【0023】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の第四級化形態；あるいは複素環式環の置換可能な窒素（例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル)においてのような）、NH（ピロリジニルにおいてのような）または NR^+ （N-置換ピロリジニルにおいてのような）を含めて）のうちの1つまたはそれより多くを意味する。

【0024】

用語「不飽和」とは、本明細書中で使用される場合、1個またはそれより多くの不飽和単位を有する部分を意味する。

40

【0025】

本明細書中で使用される場合、用語「二価の $C_1 \sim 8$ （もしくは $C_1 \sim 6$ ）の飽和または不飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖」とは、本明細書中で定義されるような、直鎖または分枝鎖の、二価のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、およびアルキニレン鎖をいう。

【0026】

用語「アルキレン」とは、二価のアルキル基をいう。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、ここでnは、正の整数、好ましくは、1~6、1~4、1~3、1~2、または2~3である。置換アルキレン鎖は、1個またはそれより多くのメチレン水素が置換基で置き換えられている、ポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

50

【0027】

用語「アルケニレン」とは、二価のアルケニル基をいう。置換アルケニレン鎖は、少なくとも1個の二重結合を含み、1個またはそれより多くの水素原子が置換基で置き換えられている、ポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

【0028】

用語「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0029】

単独でかまたは「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリアルオキシアルキル」においてのようにより大きい部分の一部として使用される、用語「アリアル」とは、合計5個～14個の環員を有し、その系内の少なくとも1個の環が芳香族であり、そしてその系内の各環が3個～7個の環員を含む、単環式または二環式の環系をいう。用語「アリアル」は、用語「アリアル環」交換可能に使用され得る。本発明の特定の実施形態において、「アリアル」とは、芳香環系をいい、これには、フェニル、ピフェニル、ナフチル、およびアントラシルなどが挙げられるが、これらに限定されず、これらは、1個またはそれより多くの置換基を有してもよい。用語「用語」が本明細書中で使用される場合、またその範囲に含まれるものは、芳香環が1個またはそれより多くの非芳香環に縮合している基（例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなど）である。

【0030】

単独でかまたはより大きい部分（例えば、「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアラルコキシ」）の一部として使用される、用語「ヘテロアリアル」および「ヘテロアラ - 」とは、5個～10個の環原子、好ましくは5個、6個、または9個の環原子を有し；環状配置で共有された6個、10個、または14個の電子を有し；そして炭素原子に加えて1個～5個のヘテロ原子を有する基をいう。用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素、または硫黄をいい、そして窒素または硫黄の任意の酸化形態、および塩基性窒素の任意の第四級化形態を含む。ヘテロアリアル基としては、限定されないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルが挙げられる。用語「ヘテロアリアル」および「ヘテロアラ - 」はまた、本明細書中で使用される場合、複素芳香族環が1個またはそれより多くのアリアル環、脂環式環、または複素環式環に縮合しており、他に特定されない限り、そのラジカルまたは結合点がその複素芳香族環上にあるか、その複素芳香族環が縮合している環のうちの1つ上にある、基を包含する。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フトラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、およびテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。ヘテロアリアル基は、単環式であっても二環式であってもよい。用語「ヘテロアリアル」は、用語「ヘテロアリアル環」、「ヘテロアリアル基」または「複素芳香族」と交換可能に使用され得、これらの用語の任意のものは、必要に応じて置換されている環を含む。用語「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリアルによって置換されたアルキル基をいい、ここでアルキル部分およびヘテロアリアル部分は独立して、必要に応じて置換されている。

【0031】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、および「複素環式環」は、交換可能に使用され、そして安定な5員～7員の単環式、または7員～10員の二環式の、複素環式部分であって、飽和または部分不飽和のいずれかであり、そして炭素原子に加えて、1個またはそれより多く、好ましくは1個～4

10

20

30

40

50

個の、上で定義されたようなヘテロ原子を有するものをいう。複素環の環原子に関して使用される場合、用語「窒素」は、置換された窒素を包含する。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和の環において、この窒素は、N (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルにおいてのように) であっても、NH (ピロリジニルにおいてのように) であっても、⁺NR (N 置換ピロリジニルにおいてのように) であってもよい。

【 0 0 3 2 】

複素環式環は、その親基に、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子において結合し得、そしてこれらの環原子の任意のものは、必要に応じて置換され得る。このようは飽和または部分不飽和の複素環式ラジカルの例としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン、およびキヌクリジニルが挙げられる。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」、および「複素環式ラジカル」は、本明細書中で交換可能に使用され、そしてまた、ヘテロシクリル環が 1 個またはそれより多くのアリール環、ヘテロアリール環、または脂環式環に縮合している基 (例えば、インドリニル、3 H - インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニル) を包含する。ヘテロシクリル基は、単環式であっても二環式であってもよい。用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリルにより置換されたアルキル基をいい、ここでこのアルキル部分およびヘテロシクリル部分は独立して、必要に応じて置換されている。

【 0 0 3 3 】

本明細書中で使用される場合、用語「部分不飽和」とは、少なくとも 1 個の二重結合または三重結合を含む環部分をいう。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図されるが、本明細書中で定義されるようなアリール部分またはヘテロアリール部分を包含することは意図されない。

【 0 0 3 4 】

本明細書中に記載されるように、本発明の化合物は、「必要に応じて置換された」部分を含み得る。一般に、用語「置換された」とは、用語「必要に応じて」が先行しようと先行するまいと、指定される部分の 1 個またはそれより多くの水素が適切な置換基で置き換えられていることを意味する。他に示されない限り、「必要に応じて置換された」基は、適切な置換基をその基の各置換可能な部分に有し得、そして任意の所定の構造中の 1 個より多くの位置が、特定の群から選択される 1 個より多くの置換基で置換され得る場合、その置換基は、それぞれの位置において同じであっても異なってもいづれでもよい。本発明により想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物、または化学的に可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。用語「安定な」とは、本明細書中で使用される場合、それらの生成、検出、ならびに特定の実施形態において、本明細書中に開示される目的のうちの 1 つまたはそれより多くのためのそれらの回収、精製、および使用を可能にする条件に供される場合に、実質的に変化しない化合物をいう。

【 0 0 3 5 】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基は、独立して、ハロゲン； - (CH₂)_{0 ~ 4} R ； CH₂)_{0 ~ 4} OR ； - O (CH₂)_{0 ~ 4} R ； - O - (CH₂)_{0 ~ 4} C (O) OR ； - (CH₂)_{0 ~ 4} CH (OR)₂ ； - (CH₂)_{0 ~ 4} SR ； - (CH₂)_{0 ~ 4} Ph (これは、R で置換され得る) ； - (CH₂)_{0 ~ 4} O (CH₂)_{0 ~ 1} Ph (これは、R で置換され得る) ； - CH = CH Ph (これは、R で置換され得る) ； - (CH₂)_{0 ~ 4} O (CH₂)_{0 ~ 1} - ピリジル (これは、R で置換され得る) ； - NO₂ ； - CN ； - N₃ ； - (CH₂)_{0 ~ 4} N (R)₂ ； - (CH₂)_{0 ~ 4} N (R) C (O) R ； - N (R) C (S) R ； - (CH₂)_{0 ~ 4} N

$(R)C(O)NR_2$; $-N(R)C(S)NR_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}N(R)C(O)OR$; $-N(R)N(R)C(O)R$; $-N(R)N(R)C(O)NR_2$; $-N(R)N(R)C(O)OR$; $-N(R)C(NR)N(R)_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R$; $-C(S)R$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR_3$; $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R$; $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR$; $-SC(S)SR$; $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R$; $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR_2$; $-C(S)NR_2$; $-C(S)SR$; $-SC(S)SR$; $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR_2$; $-C(O)N(OR)R$; $-C(O)C(O)R$; $-C(O)CH_2C(O)R$; $-C(NOR)R$; $-(CH_2)_{0\sim4}SSR$; $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R$; $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR$; $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R$; $-S(O)_2NR_2$; $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R$; $-N(R)S(O)_2NR_2$; $-N(R)S(O)_2R$; $-N(OR)R$; $-C(NH)NR_2$; $-P(O)_2R$; $-P(O)R_2$; $-OP(O)R_2$; $-OP(O)(OR)_2$; SiR_3 ; $-(C_{1\sim4}$ の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン) $O-N(R)_2$; または $-(C_{1\sim4}$ の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン) $C(O)O-N(R)_2$ であり、ここで各 R は、以下で定義されるように置換され得、そして独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、 $-CH_2-(5員\sim6員のヘテロアリール環)$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記定義にかかわらず、 R の2個の独立した存在は、それらの間にある原子(単数または複数)と一緒に、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する、3員～12員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式環または二環式環を形成し、これは、以下で定義されるように置換され得る。

10

20

【0036】

R (R の2個の独立した存在がこれらの間の原子と一緒にすることにより形成された環)上の適切な一価置換基は独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim2}R$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}CH(OR)_2$; $-O(CH_2)_{0\sim2}R$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)R$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OR$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}SR$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NHR$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR_3$ 、 $-OSiR_3$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-(C_{1\sim4}$ の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン) $C(O)OR$ 、または $-SSR$ であり、ここで各 R は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。 R の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、 $=O$ および $=S$ が挙げられる。

30

【0037】

40

「必要に応じて置換された」基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、以下のものが挙げられる： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2\sim3}O-$ 、または $-S(C(R^*_2))_{2\sim3}S-$ 。ここで R^* の各独立した存在は、水素、以下で定義されるように置換され得る $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する非置換の5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。「必要に応じて置換された」基のビシナルの置換可能な炭素に結合する適切な二価置換基としては、 $-O(CR^*_2)_{2\sim3}O-$ が挙げられ、ここで R^* の各独立した存在は、水素、以下で定義されるように置換され得る $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテ

50

口原子を有する非置換の 5 員～6 員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。

【0038】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基としては、ハロゲン、 $-R$ 、 $-(\text{ハロ}R)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(\text{ハロ}R)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、または $-NO_2$ が挙げられ、ここで各 R は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1 個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

10

【0039】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な窒素上の適切な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が挙げられ；ここで各 R^+ は独立して、水素、以下で定義されるように置換され得る $C_1 \sim 6$ 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 員～6 員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記定義にかかわらず、 R^+ の 2 個の独立した存在は、これらの間の原子（単数または複数）と一緒にあって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する、非置換の 3 員～12 員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式環または二環式環を形成する。

20

【0040】

R^+ の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R$ 、 $-(\text{ハロ}R)$ 、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(\text{ハロ}R)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、または $-NO_2$ であり、ここで各 R は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1 個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

30

【0041】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、およびアレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するために適切であり、そして合理的な利益／危険比に釣り合う、塩をいう。薬学的に受容可能な塩は、当該分野において周知である。例えば、S. M. Berges は、薬学的に受容可能な塩を、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 において詳細に記載しており、これは、本明細書中に参考として援用される。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、適切な無機酸、無機塩基、有機酸、および有機塩基から誘導される塩が挙げられる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸）または有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸）と形成されたか、あるいはイオン交換などの当該分野において使用される他の方法を使用することによって形成された、アミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン

40

50

酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが挙げられる。

【0042】

適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩は、適切である場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成された、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオンを含む。

10

【0043】

他に記載されない限り、本明細書中に図示される構造はまた、その構造の全ての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または配座））形態、例えば、各不斉中心についてのR配置およびS配置、ZおよびEの二重結合異性体、ならびにZおよびEの配座異性体を包含することを意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または配座）混合物は、本発明の範囲内である。他に記載されない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形態は、本発明の範囲内である。さらに、他に記載されない限り、本明細書中に図示される構造はまた、1またはそれより多くの同位体が富化された原子の存在のみが異なる化合物を包含することを意味する。例えば、水素がジウテリウムもしくはトリチウムにより置き換えられた本発明の構造、または炭素が ^{13}C または ^{14}C を富化された炭素で置き換えられた本発明を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、本発明に従う分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療剤として、有用である。特定の実施形態において、与えられる化合物の弾頭（warhead）部分 R^1 は、1個またはそれより多くのジウテリウム原子を含む。特定の実施形態において、提供される化合物の環Bは、1個またはそれより多くのジウテリウム原子で置換され得る。

20

30

【0044】

本明細書中で使用される場合、用語「阻害剤」は、TYK2を測定可能な親和性で結合し、そして/または阻害する化合物であると定義される。特定の実施形態において、阻害剤は、約50 μM 未満、約1 μM 未満、約500 nM未満、約100 nM未満、約10 nM未満、または約1 nM未満の IC_{50} および/または結合定数を有する。

【0045】

本発明の化合物は、検出可能部分に繫留され得る。このような化合物は、画像化剤として有用であることが理解される。当業者は、検出可能部分を、適した置換基を介して提供される化合物と結合させてもよいということを認識する。本明細書において、用語「適した置換基」とは、検出可能部分に共有結合され得る部分をいう。このような部分は、当業者には周知であり、例えば、いくつか例を挙げると、カーボネート部分、アミノ部分、チオール部分またはヒドロキシル部分を含有する基が挙げられる。このような部分は、提供される化合物と直接結合されても、二価の飽和または不飽和炭化水素鎖などの繫留基を介して結合されてもよいことが理解される。いくつかの実施形態では、このような部分は、クリックケミストリーによって結合させられ得る。いくつかの実施形態では、このような部分は、必要に応じて銅触媒の存在下で、アルキンとのアジドの1,3 - 環化付加によって結合させられ得る。クリックケミストリーを使用する方法は、当技術分野で公知であり、Rostovtseva, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596 - 99およびSunら, Bioconjugate Chem., 2006, 17

40

50

、52 - 57によって記載されるものが挙げられる。

【0046】

本明細書において、用語「検出可能部分」は、用語「標識」と交換可能に使用され、検出され得る任意の部分、例えば、一次標識および二次標識に関する。放射性同位体（例えば、トリチウム、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、または ^{14}C ）、質量タグ、および蛍光標識などの一次標識は、さらなる修飾を行わずに検出され得るシグナル生成レポーター基である。検出可能部分としてはまた、発光基およびリン光基が挙げられる。

【0047】

本明細書において、用語「二次標識」とは、検出可能なシグナルの生成のために二次中間体の存在を必要とする、ピオチンおよび種々のタンパク質抗原などの部分をいう。ピオチンに対しては、二次中間体として、ストレプトアビジン - 酵素結合体を含み得る。抗原標識に対しては、二次中間体は、抗体 - 酵素結合体を含み得る。いくつかの蛍光基は、それらが、非放射性蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）のプロセスにおいてエネルギーを別の基に移動し、第2の基が検出されるシグナルを生じるので二次標識として作用する。

【0048】

本明細書において、用語「蛍光標識」、「蛍光色素」および「発蛍光団」は、規定の励起波長で光エネルギーを吸収し、異なる波長で光エネルギーを放出する部分をいう。蛍光標識の例として、Alexa Fluor色素（Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660およびAlexa Fluor 680）、AMCA、AMCA-S、BODIPY色素（BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665）、カルボキシローダミン6G、カルボキシ-X-ローダミン（ROX）、カスケードブルー、カスケードイエロー、クマリン343、シアニン色素（Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5）、ダンシル、ダポキシル（Dapoxyl）、ジアルキルアミノクマリン、4', 5'-ジクロロ-2', 7'-ジメトキシ-フルオレセイン、DM-NERF、エオシン、エリスロシン、フルオレセイン、FAM、ヒドロキシクマリン、IRDyes（IRD40、IRD700、IRD800）、JOE、リサミンローダミンB、マリーナブルー、メトキシクマリン、ナフトフルオレセイン、オレゴングリーン488、オレゴングリーン500、オレゴングリーン514、パシフィックブルー、PyMPO、ピレン、ローダミンB、ローダミン6G、ローダミングリーン、ローダミンレッド、ロドルグリーン、2', 4', 5', 7'-テトラ-プロモスルホン-フルオレセイン、テトラメチル-ローダミン（TMR）、カルボキシテトラメチルローダミン（TAMRA）、テキサスレッド、テキサスレッド-Xが挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

本明細書において、用語「質量タグ」とは、質量分析（MS）検出技術を使用してその質量によって一意的に検出され得る任意の部分を含む。質量タグの例として、N-[3-[4'-[(p-メトキシテトラフルオロベンジル)オキシ]フェニル]-3-メチルグリセロニル]イソニペコン酸、4'-[2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(ペンタフルオロフェノキシ)]メチルアセトフェノンおよびそれらの誘導体などのエレクトロフォア放出タグが挙げられる。これらの質量タグの合成および有用性は、米国特許第4, 650, 750号、同4, 709, 016号、同5, 360, 8191号、同5, 516, 931号、同5, 602, 273号、同5, 604, 104号、同5, 610, 020号および同5, 650, 270号に記載されている。質量タグのその他の例として、種々の長さおよび塩基組成のヌクレオチド、ジデオキシヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、オリゴペプチド、オリゴ糖および種々の長さおよびモノマー組成のその他の合成ポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。適切な質量範囲（100 ~ 2000ダルトン）の、

10

20

30

40

50

中性のものと荷電したものとの方の多種多様な有機分子（生体分子または合成化合物）を、質量タグとして使用してもよい。

【 0 0 5 0 】

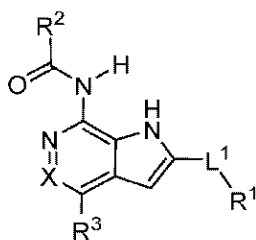
用語「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」とは、本明細書中で使用される場合、本発明の化合物またはその組成物および T Y K 2 プロテインキナーゼを含有するサンプルと、この化合物もその組成物も存在しない T Y K 2 プロテインキナーゼを含有する等価なサンプルとの間での、T Y K 2 プロテインキナーゼ活性の測定可能な変化を意味する。

3 . 例示的な実施形態の説明 :

【 0 0 5 1 】

上で記載されたように、特定の実施形態において、本発明は、式 I :

【化 3 】



I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 I において :

X は N または C H であり ;

L¹ は、共有結合または C₁ ~ 4 の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、必要に応じて独立して、- C (R⁴)₂ -、- N (R) -、- N (R) C (O) -、- C (O) N (R) -、- N (R) S (O)₂ -、- S (O)₂ N (R) -、- O -、- C (O) -、- O C (O) -、- C (O) O -、- S -、- S (O) -、または - S (O)₂ - によって置き換えられており ;

R⁴ は独立して、R^A または R^B であり ;

R^A の各例は独立して、ハロゲン、- C N、- N O₂、- O R、- S R、- N R₂、- S (O)₂ R、- S (O) (N R) R、- S (O)₂ N R₂、- S (O) R、- S (O) N R₂、- C (O) R、- C (O) O R、- C (O) N R₂、- C (O) N (R) O R、- O C (O) R、- O C (O) N R₂、- N (R) C (O) O R、- N (R) C (O) R、- N (R) C (O) N R₂、- N (R) C (N R) N R₂、- N (R) S (O)₂ N R₂、- N (R) S (O)₂ R、もしくは - P (O) R₂ であるか ; または 2 個の例の R^A は、必要に応じて一緒になって、オキソを形成し ;

R^B の各例は独立して、C₁ ~ 6 脂肪族 ; フェニル ; 独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアル環 ; 独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリアル環 ; 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環 ; 独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環 ; または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり ; その各々は q 個の例の R^C によって置換されており ;

R^C の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、- C N、- N O₂、- O R、- S R、- N R₂、- S (O)₂ R、- S (O)₂ N R₂、- S (O) R、- S (O) N R₂、- C (O) R、- C (O) O R、- C (O) N R₂、- C (O) N (R) O R、- O C (O) R、- O C (O) N R₂、- N (R) C (O) O R、- N (R) C (O) R、- N (R) C (O) N R₂、- N (R) C (N R) N R₂、- N (R) N R₂、- N (R) S (O)₂ N R₂

、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ もしくは $-P(O)R_2$ であるか、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～8員の飽和もしくは部分不飽和有橋二環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～10員の飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する6～11員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；独立して窒素、酸素、リン、ケイ素および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは R^B の各例に対して、必要に応じて：

10

同じ原子上の2個の R^C 基は、原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の飽和スピロ環式複素環式環を形成し；

2個の R^C 基は、それらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の飽和もしくは部分不飽和縮合環を形成し；または

2個の R^C 基は、それらの間にある原子と一緒にになって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている5～6員の縮合アリール環を形成し；

20

各 R は独立して、水素であるか、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは：

30

同じ窒素上の2個の R 基は、窒素と一緒にになって、この窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の単環式の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成し；

R^1 は Cy^1 であり；

Cy^1 は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり； Cy^1 は p 個の例の R^1A で置換されており；

40

R^1A の各例は独立して、 R^A または R^B であり；

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々

50

は q 個の例の R^C によって置換されており；

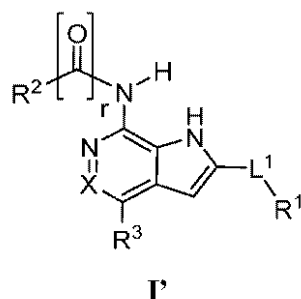
R^3 は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、または $-C(O)NHCD_3$ であり；そして

p および q の各々は独立して、0、1、2、3、または4である。

【0052】

上で記載されたように、特定の実施形態において、本発明は、式 I'：

【化4】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 I' において：

X は N または CH であり；

L^1 は、共有結合または $C_1 \sim 4$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は、必要に応じて独立して、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ によって置き換えられており；

20

R^4 は独立して、 R^A または R^B であり；

R^A の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NR)R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、もしくは $-P(O)R_2$ であるか；または2個の例の R^A は、必要に応じて一緒になって、オキソを形成し；

30

R^B の各例は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環で

40

あり；その各々は q 個の例の R^C によって置換されており；
 R^C の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ もしくは $-P(O)R_2$ であるか、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテ

50

ロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和有橋二環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 10 員の飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 11 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；独立して窒素、酸素、リン、ケイ素および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは R^B の各例に対して、必要に応じて：

同じ原子上の 2 個の R^C 基は、原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 4 ~ 7 員の飽和スピロ環式複素環式環を形成し；

10

2 個の R^C 基は、それらの間にある原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 4 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和縮合環を形成し；または

2 個の R^C 基は、それらの間にある原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 5 ~ 6 員の縮合アリール環を形成し；

各 R は独立して、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは：

20

同じ窒素上の 2 個の R 基は、窒素と一緒にあって、この窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 4 ~ 7 員の単環式の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成し；

R^1 は Cy^1 であり；

30

Cy^1 は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり； Cy^1 は p 個の例の R^{1A} で置換されており；

R^{1A} の各例は独立して、 R^A または R^B であり；

R^2 は、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C によって置換されており；

40

R^3 は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、または $-C(O)NHCD_3$ であり；

p および q の各々は独立して、0、1、2、3、または 4 であり；そして

50

r は 0 または 1 である。

【 0 0 5 3 】

上で一般的に定義されたように、 X は N または CH である。いくつかの実施形態において、 X は N である。いくつかの実施形態において、 X は CH である。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態において、 X は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【 0 0 5 5 】

上で一般的に定義されたように、 L^1 は、共有結合または $C_1 \sim 4$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、必要に応じて独立して、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ によって置き換えられている。

10

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は共有結合である。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $C_1 \sim 4$ の二価の飽和または不飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、必要に応じて独立して、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ によって置き換えられている。

20

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $C_1 \sim 4$ の二価の飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、必要に応じて独立して、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ によって置き換えられている。いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $C_1 \sim 4$ の二価の不飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は、必要に応じて独立して、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ によって置き換えられている。

30

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $C_1 \sim 4$ の二価の飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個のメチレン単位は、必要に応じて、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ によって置き換えられている。いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $C_1 \sim 4$ の二価の不飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個のメチレン単位は、必要に応じて、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ で置き換えられている。

40

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $C_1 \sim 4$ の二価の飽和または不飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $C_1 \sim 4$ の二価の飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $C_1 \sim 4$ の二価の不飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖である。

50

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、共有結合、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、または $-O-$ である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、共有結合または $-N(R)-$ である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $-C(R^4)_2-$ 、 $-N(R)-$ 、または $-O-$ である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、共有結合、 $-C(H)_2-$ 、 $-N(H)-$ 、または $-O-$ である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、共有結合または $-N(H)-$ である。いくつかの実施形態において、 L^1 は、 $-C(H)_2-$ 、 $-N(H)-$ 、または $-O-$ である。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

10

【 0 0 6 3 】

上で一般的に定義されたように、 R^4 の各例は独立して、 R^A または R^B である。いくつかの実施形態において、 R^4 は R^A である。いくつかの実施形態において、 R^4 は R^B である。

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、ハロゲン； $-OR$ ； q 個の例の R^C によって必要に応じて置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか；または2個の例の R^4 は一緒になって、オキソを形成する。いくつかの実施形態において、2個の例の R^4 は一緒になって、オキソを形成する。いくつかの実施形態において、 R^4 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 q 個の例の R^C によって必要に応じて置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^4 は $C_1 \sim 3$ 脂肪族である。

20

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【 0 0 6 6 】

上で一般的に定義されたように、 R^A の各例は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NR)R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、もしくは $-P(O)R_2$ であるか、または2個の例の R^A は必要に応じて一緒になって、オキソを形成する。

30

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態において、 R^A の各例は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NR)R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、または $-P(O)R_2$ である。いくつかの実施形態において、2個の例の R^A は一緒になって、オキソを形成する。

40

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態において、 R^A はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^A は $-CN$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-NO_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-SR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)(NR)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)_2NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-C(O)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-C(O)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-C(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-C(O)N(R)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-OC(O)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-OC(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(O)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(NR)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)S(O)_2NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)S(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-P(O)R_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-CN$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-NO_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-SR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)(NR)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)_2NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-C(O)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-C(O)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-C(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-C(O)N(R)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-OC(O)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-OC(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(O)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(NR)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)S(O)_2NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)S(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-P(O)R_2$ である。

50

は $-C(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-C(O)N(R)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-OC(O)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-OC(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(O)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(NR)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)S(O)_2NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)S(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-P(O)R_2$ である。

【0069】

いくつかの実施形態において、 R^A はハロゲン、 $-CN$ 、または $-NO_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-OR$ 、 $-SR$ 、または $-NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NR)R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、または $-S(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、または $-C(O)N(R)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-OC(O)R$ または $-OC(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、または $-N(R)C(NR)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)S(O)_2NR_2$ または $-N(R)S(O)_2R$ である。

【0070】

いくつかの実施形態において、 R^A は $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、または $-S(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^A は $-N(R)C(O)OR$ または $-N(R)C(O)NR_2$ である。

【0071】

いくつかの実施形態において、 R^A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ であるか、または2個の例の R^A は一緒になって、オキソを形成する。いくつかの実施形態において、 R^A はハロゲン、 $-OR$ であるか、または2個の例の R^A は一緒になって、オキソを形成する。

【0072】

いくつかの実施形態において、 R^A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ であるか、または2個の例の R^A は一緒になって、オキソを形成する。いくつかの実施形態において、 R^A は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-C(O)NR_2$ であるか、または2個の例の R^A は一緒になって、オキソを形成する。

【0073】

いくつかの実施形態において、 R^A は、下記の表1に図示されるものから選択される。

【0074】

上で一般的に定義されたように、 R^B の各例は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリアル環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々はq個の例の R^C によって置換されている。

【0075】

いくつかの実施形態において、 R^B は、q個の例の R^C によって置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^B は $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^B はq個の例の R^C によって必要に応じて置換されている $C_1 \sim 3$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^B は $C_1 \sim 3$ 脂肪族である。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態において、 R^B はフェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C によって置換されている。

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態において、 R^B は、 q 個の例の R^C で置換されているフェニルである。いくつかの実施形態において、 R^B は、 q 個の例の R^C で置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^B は、 q 個の例の R^C で置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 R^B は、 q 個の例の R^C で置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分不飽和単環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、 R^B は、 q 個の例の R^C で置換されている、3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態において、 R^B は、 q 個の例の R^C で置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和または部分不飽和二環式複素環式環である。

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態において、 R^B は、フェニルまたは3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^B は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^B は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^B は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態において、 R^B は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分不飽和単環式複素環式環；3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^B は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態において、 R^B は、 q 個の例の R^C によって置換されている3～7員の飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態において、 R^B は、 q 個の例の R^C によって置換されている3～7員の部分不飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態において、 R^B は、3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態において、 R^B はシクロプロピルである。

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態において、 R^B は、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。

10

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態において、 R^B は、 C_{1-6} 脂肪族；フェニル；または3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^B は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。

20

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態において、 R^B は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態において、 R^B は、下記の表1に図示されるものから選択される。

【 0 0 8 5 】

上で一般的に定義されたように、 R^C は、独立してオキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ もしくは $-P(O)R_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリアル環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～8員の飽和もしくは部分不飽和有橋二環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する6～10員の飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する6～11員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；独立して窒素、酸素、リン、ケイ素および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは R^B の各例に対して、必要に応じて；

30

40

同じ原子上の2個の R^C 基は、原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の飽和スピロ環式複素環式環を形成し；

50

2 個の R^C 基は、それらの間にある原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 4 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和縮合環を形成し；または

2 個の R^C 基は、それらの間にある原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 5 ~ 6 員の縮合アリール環を形成する。

【0086】

いくつかの実施形態において、 R^C は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ もしくは $-P(O)R_2$ であるか、または C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和有橋二環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 10 員の飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 11 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；独立して窒素、酸素、リン、ケイ素および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基である。

【0087】

いくつかの実施形態において、同じ原子上の 2 個の R^C 基は、原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 4 ~ 7 員の飽和スピロ環式複素環式環を形成する。

【0088】

いくつかの実施形態において、2 個の R^C 基は、それらの間にある原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 4 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和縮合環を形成する。

【0089】

いくつかの実施形態において、2 個の R^C 基は、それらの間にある原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 5 ~ 6 員の縮合アリール環を形成する。

【0090】

いくつかの実施形態において、 R^C は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-S(NR)(O)R$ 、 $-N(R)S(O)R$ 、 $-N(R)CN$ 、 $-P(O)(R)NR_2$ 、 $-P(O)(R)OR$ もしくは $-P(O)R_2$ であるか、または必要に応じて置換されている C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^C は、フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員の飽和または部分不飽和有橋二環式環；独立して窒素、酸素、および硫

黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 10 員の飽和または部分不飽和スピロ環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 11 員の飽和または部分不飽和二環式複素環式環；独立して窒素、酸素、リン、ケイ素および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和または部分不飽和単環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアル環から選択される必要に応じて置換されている基である。

【0091】

いくつかの実施形態において、 R^C は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、もしくは $-N(R)S(O)R$ であるか、または必要に応じて置換されている C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^C は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、または必要に応じて置換されている C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^C は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、または必要に応じて置換されている C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^C は、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、または必要に応じて置換されている C_{1-6} 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^C は、オキソ、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、または必要に応じて置換されている C_{1-6} 脂肪族である。

【0092】

いくつかの実施形態において、 R^C はメチルである。

【0093】

いくつかの実施形態において、 R^C は下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0094】

上で一般的に定義されたように、各 R は独立して、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリアル環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアル環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは：

同じ窒素上の 2 個の R 基は、窒素と一緒にあって、この窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている 4 ~ 7 員の単環式の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリアル環を形成する。

【0095】

いくつかの実施形態において、 R は、水素であるか、または C_{1-6} 脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリアル環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリアル環から選択される必要に応じて置換されている基である。

【0096】

いくつかの実施形態において、同じ窒素上の2個のR基は、窒素と一緒にあって、この窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の単環式の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成する。

【0097】

いくつかの実施形態において、Rは水素である。いくつかの実施形態において、Rは、C₁～6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基である。

10

【0098】

いくつかの実施形態において、Rは、C₁～6脂肪族；フェニル；およびナフタレニルから選択される必要に応じて置換されている基である。いくつかの実施形態において、Rは、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分不飽和単環式複素環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和または部分不飽和二環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基である。

20

【0099】

いくつかの実施形態において、Rは、水素、必要に応じて置換されているC₁～6脂肪族であるか、または同じ窒素上の2個のR基は、窒素と一緒にあって、この窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の単環式の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリール環を形成する。いくつかの実施形態において、Rは、水素、必要に応じて置換されているC₁～6脂肪族であるか、または同じ窒素上の2個のR基は、窒素と一緒にあって、この窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～1個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の単環式の飽和環を形成する。いくつかの実施形態において、Rは水素または必要に応じて置換されているC₁～6脂肪族である。いくつかの実施形態において、Rは水素または必要に応じて置換されているC₁～3脂肪族である。

30

【0100】

いくつかの実施形態において、Rは下記の表1に図示されるものから選択される。

【0101】

上で一般的に定義されたように、R¹はC_y¹である。

40

【0102】

いくつかの実施形態において、R¹は下記の表1に図示されるものから選択される。

【0103】

上で一般的に定義されたように、C_y¹は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式

50

環であり； Cy^1 は p 個の例の R^{1A} で置換されている。

【0104】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、 p 個の例の R^{1A} で置換されているフェニルである。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、 p 個の例の R^{1A} で置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、 p 個の例の R^{1A} で置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、 p 個の例の R^{1A} で置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分不飽和単環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、 p 個の例の R^{1A} で置換されている、3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、 p 個の例の R^{1A} で置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和または部分不飽和二環式複素環式環である。

10

【0105】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、フェニルまたは3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環であり； Cy^1 は p 個の例の R^{1A} で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり； Cy^1 は p 個の例の R^{1A} で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環であり； Cy^1 は p 個の例の R^{1A} で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり； Cy^1 は p 個の例の R^{1A} で置換されている。

20

30

【0106】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分不飽和単環式複素環式環；3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環であり； Cy^1 は p 個の例の R^{1A} で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり； Cy^1 は p 個の例の R^{1A} で置換されている。

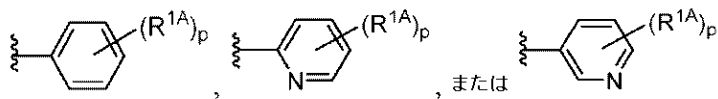
40

【0107】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり； Cy^1 は p 個の例の R^{1A} で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^1 は、フェ

50

【化 8】

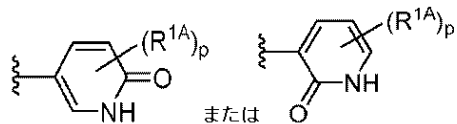


である。

【 0 1 1 3】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は、

【化 9】



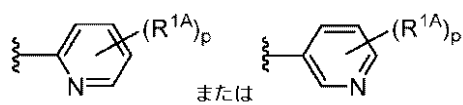
10

である。

【 0 1 1 4】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は、

【化 1 0】



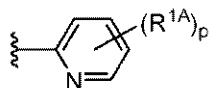
20

である。

【 0 1 1 5】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は、

【化 1 1】



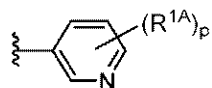
である。

30

【 0 1 1 6】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は、

【化 1 2】



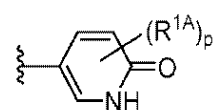
である。

【 0 1 1 7】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は、

40

【化 1 3】



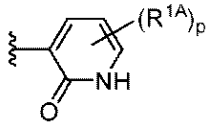
である。

【 0 1 1 8】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は、

50

【化 1 4】

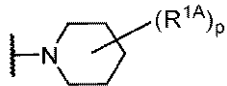


である。

【 0 1 1 9】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は、

【化 1 5】

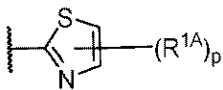


である。

【 0 1 2 0】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は、

【化 1 6】

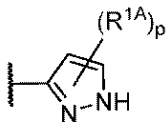


である。

【 0 1 2 1】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は、

【化 1 7】

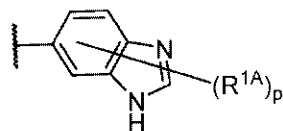


である。

【 0 1 2 2】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は、

【化 1 8】



である。

【 0 1 2 3】

いくつかの実施形態において、C y ¹ は 0 ~ 2 個の例の R ^A および 1 個の例の R ^B で置換されている。いくつかの実施形態において、C y ¹ は 0 ~ 1 個の例の R ^A および 1 個の例の R ^B で置換されている。

【 0 1 2 4】

いくつかの実施形態において、その R ^{1 A} 置換基と一緒になった C y ¹ は、以下から選択される：

10

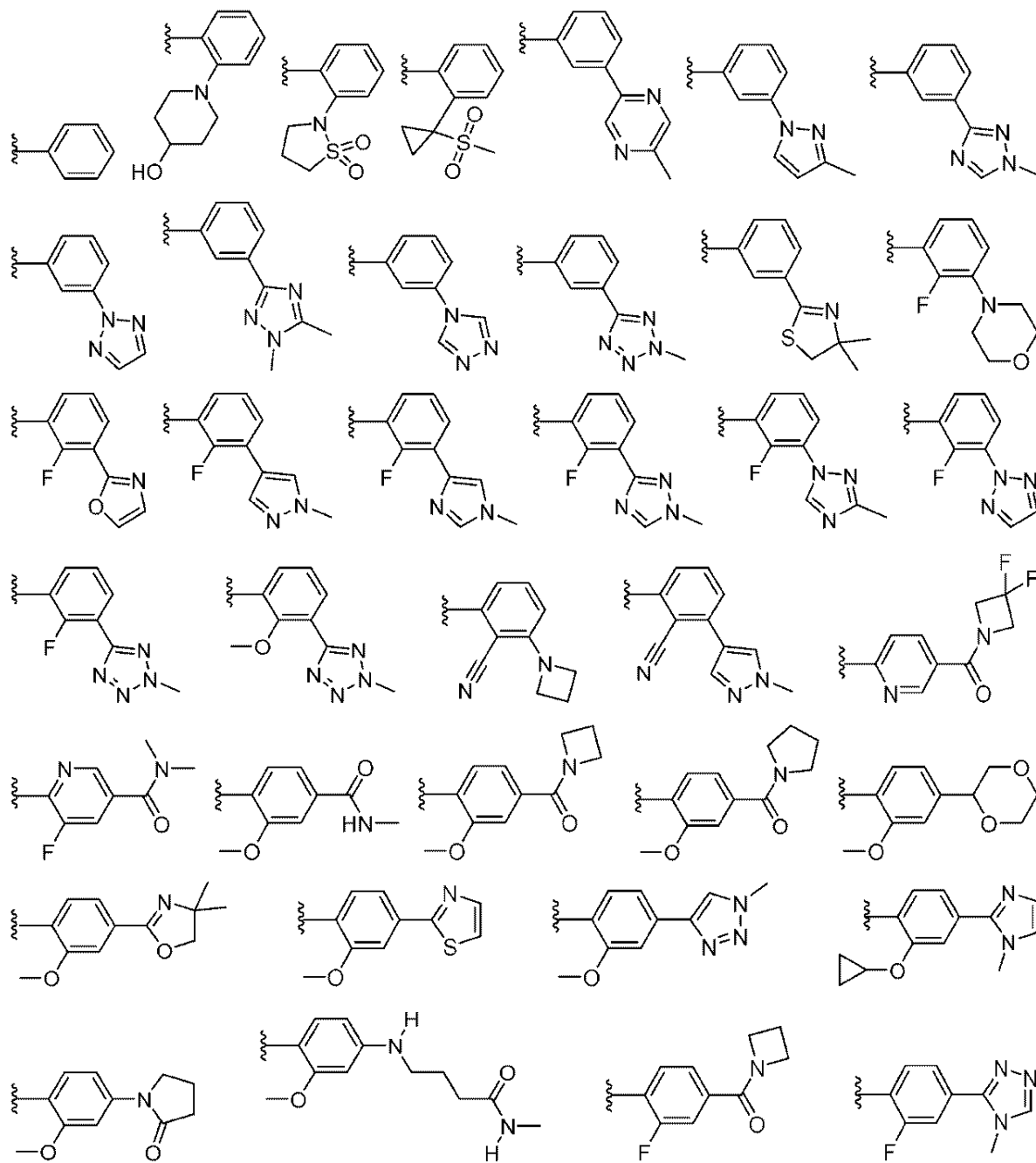
20

30

40

50

【化 19】



10

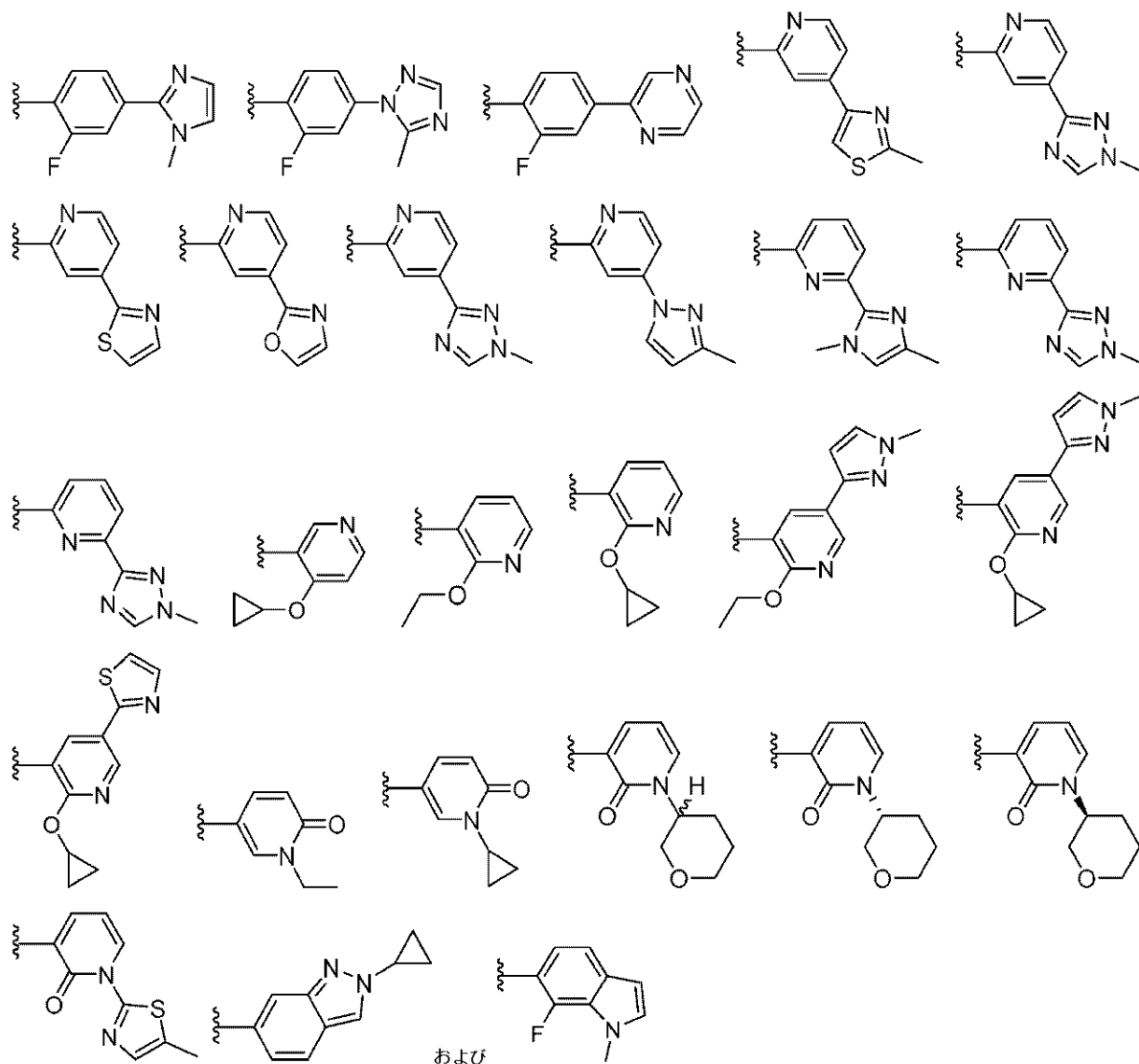
20

30

40

50

【化 2 0】



10

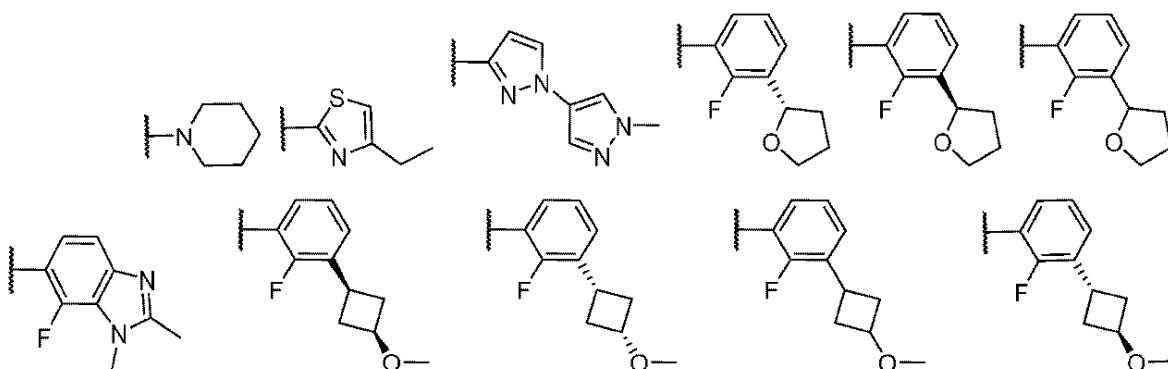
20

30

【 0 1 2 5】

いくつかの実施形態において、その R^{1A} 置換基と一緒になった Cy^1 は、以下から選択される：

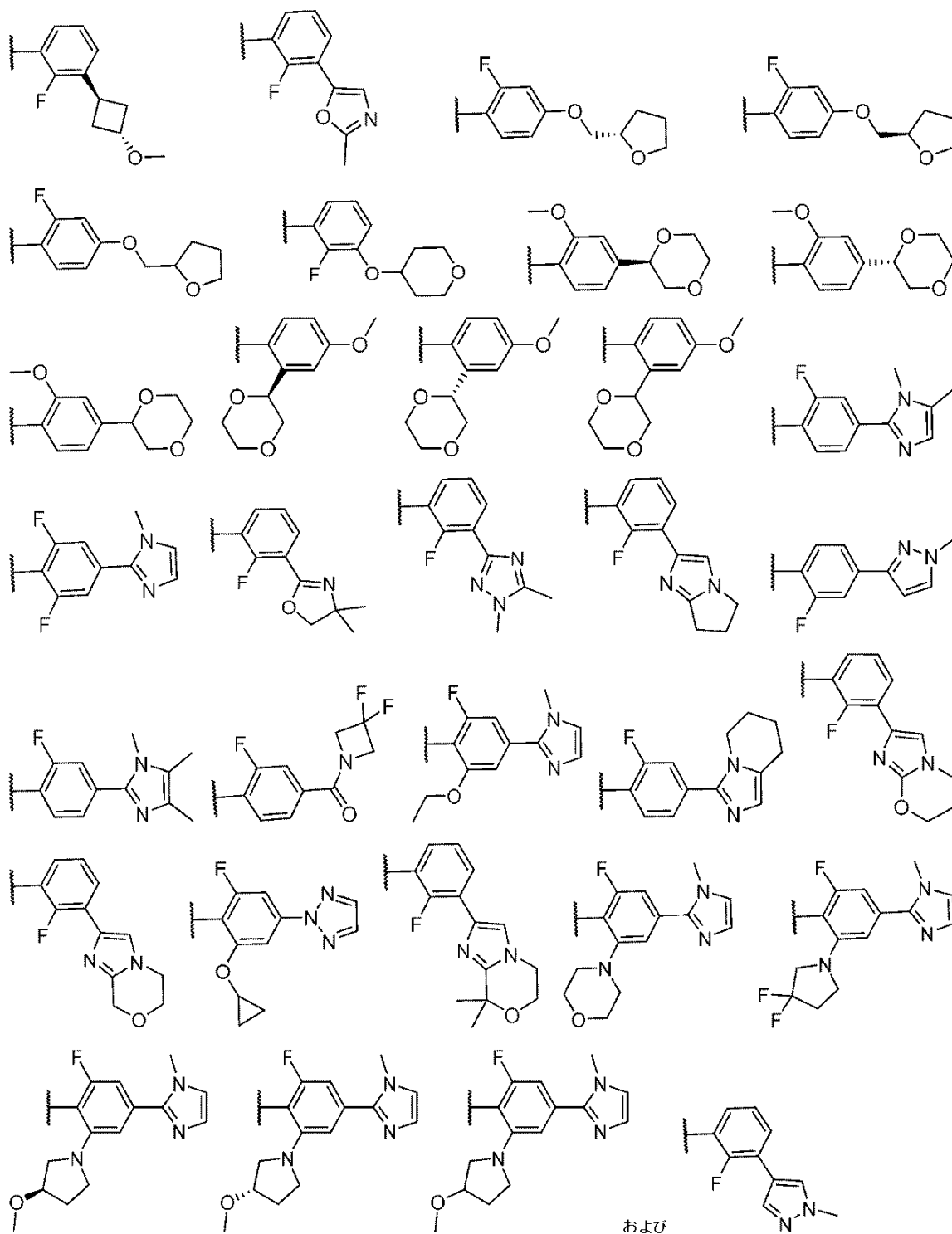
【化 2 1】



40

50

【化 2 2】



【0126】

いくつかの実施形態において、 Cy^1 は下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0127】

上で一般的に定義されたように、 R^{1A} の各例は独立して、 R^A または R^B である。いくつかの実施形態において、 R^{1A} は R^A である。いくつかの実施形態において、 R^{1A} は R^B である。

【0128】

いくつかの実施形態において、 R^{1A} は C_{1-6} 脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリ

10

20

30

40

50

ール環；3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分不飽和単環式複素環式環から選択される R^A または R^B であり；各 R^B は q 個の例の R^C で置換されているか；または2個の例の R^1A は一緒になって、オキソを形成する。

【0129】

いくつかの実施形態において、2個の例の R^1A は一緒になって、オキソを形成する。いくつかの実施形態において、 R^1A は、 $C_1\sim 6$ 脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環；3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分不飽和単環式複素環式環から選択される R^A または R^B であり；各 R^B は q 個の例の R^C で置換されている。

10

【0130】

いくつかの実施形態において、 R^1A は、 $C_1\sim 6$ 脂肪族；フェニル；および3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環から選択される R^A または R^B であり；各 R^B は q 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^1A は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分不飽和単環式複素環式環から選択される R^A または R^B であり；各 R^B は q 個の例の R^C で置換されている。

20

【0131】

いくつかの実施形態において、 R^1A は、ハロゲン； $-CN$ ； $-OR$ ； $-NR_2$ ； $-C(O)NR_2$ ；または $C_1\sim 6$ 脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環から選択される R^B であり；各 R^B は q 個の例の R^C で置換されている。

【0132】

いくつかの実施形態において、 R^1A は、ハロゲン； $-CN$ ； $-OR$ ； $-NR_2$ ； $-C(O)NR_2$ ；または $C_1\sim 6$ 脂肪族；フェニル；および3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環から選択される R^B であり；各 R^B は q 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^1A はハロゲン； $-CN$ ； $-OR$ ； $-NR_2$ ； $-C(O)NR_2$ ；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環から選択される R^B であり；各 R^B は q 個の例の R^C で置換されている。

30

【0133】

いくつかの実施形態において、少なくとも1個の例の R^1A は $-C(O)NR_2$ または R^B である。いくつかの実施形態において、少なくとも1個の例の R^1A は $-C(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、少なくとも1個の例の R^1A は R^B である。

40

【0134】

いくつかの実施形態において、少なくとも1個の例の R^1A は、 $-C(O)NR_2$ または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環から選択される R^B であり；各 R^B は q 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、少なくとも1個の例の R^1A は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員

50

の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C で置換されている。

【0135】

いくつかの実施形態において、少なくとも1個の例の R^{1A} は $-C(O)NR_2$ または R^B であり、ここで2個の R 基は、窒素と一緒にあって、この窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の単環式の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成する。いくつかの実施形態において、少なくとも1個の例の R^{1A} は $-C(O)NR_2$ であり、ここで2個の R 基は、窒素と一緒にあって、この窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4～7員の単環式の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成する。

10

【0136】

いくつかの実施形態において、少なくとも1個の例の R^{1A} は、 $-C(O)NR_2$ または R^B であり、ここで2個の R 基は、窒素と一緒にあって、この窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を必要に応じて有する、必要に応じて置換されている4～7員の単環式の飽和環を形成する。いくつかの実施形態において、少なくとも1個の例の R^{1A} は $-C(O)NR_2$ であり、ここで2個の R 基は、窒素と一緒にあって、この窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を必要に応じて有する、必要に応じて置換されている4～7員の単環式の飽和環を形成する。

20

【0137】

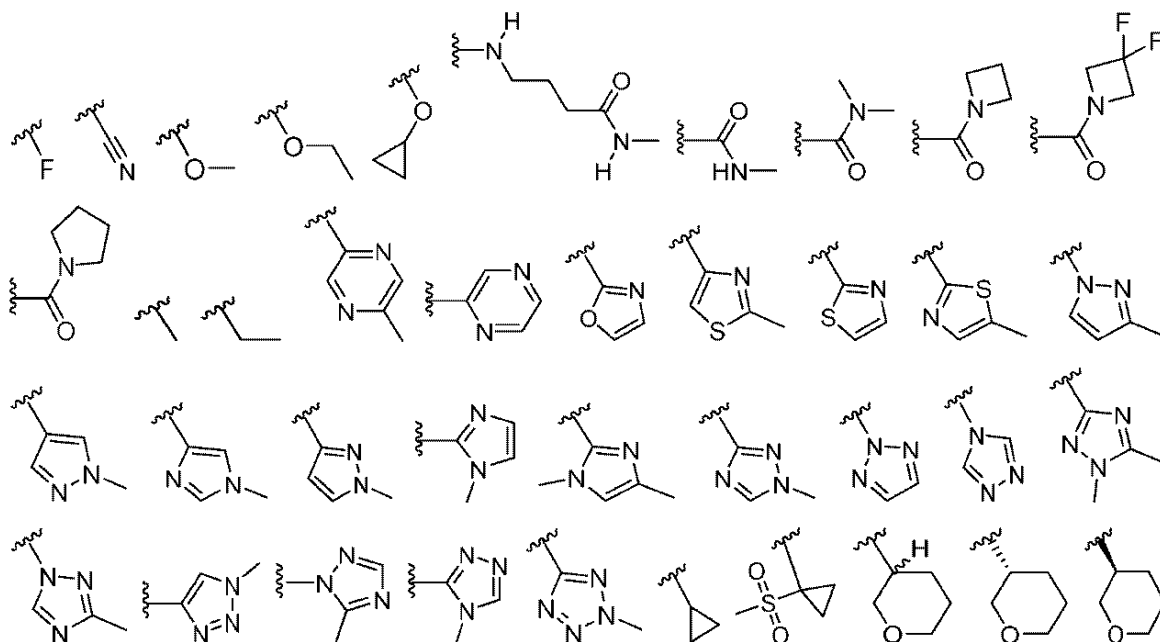
いくつかの実施形態において、少なくとも1個の例の R^{1A} は、 $-C(O)NR_2$ または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環から選択される R^B であり；各 R^B は q 個の例の R^C で置換されており、ここで2個の R 基は、窒素と一緒にあって、この窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を必要に応じて有する、必要に応じて置換されている4～7員の単環式の飽和環を形成する。

【0138】

いくつかの実施形態において、 R^{1A} は、以下から選択されるか：

30

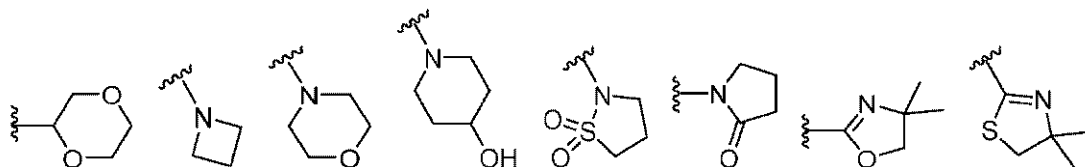
【化23】



40

50

【化 2 4】



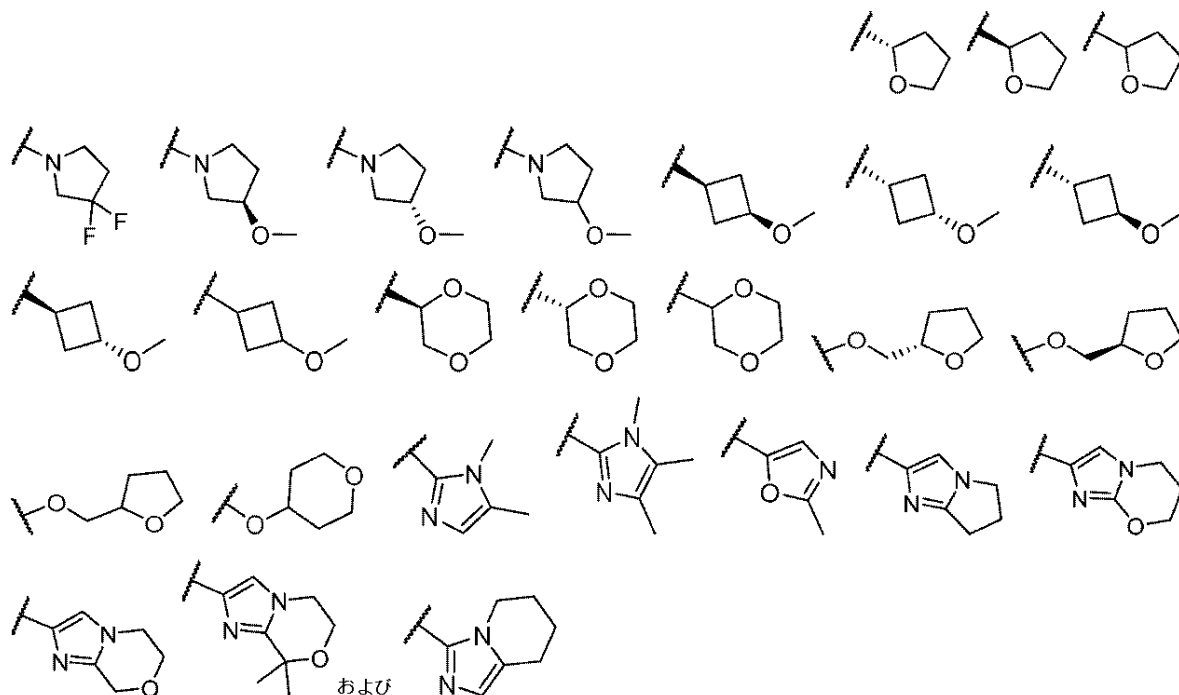
または 2 個の例の $R^1 A$ は一緒になって、オキソを形成する。

【0139】

いくつかの実施形態において、 $R^1 A$ は、以下から選択される：

10

【化 2 5】



20

30

【0140】

いくつかの実施形態において、 $R^1 A$ は下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0141】

上で一般的に定義されたように、 R^2 は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員の二環式ヘテロアリール環；3 ～ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ～ 12 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々は q 個の例の R^C によって置換されている。

40

【0142】

特定の実施形態において、 R^2 は、 q 個の例の R^C によって置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^2 は、 q 個の例の R^C によって置換されているフェニルである。特定の実施形態において、 R^2 は、 q 個の例の R^C によって置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、 R^2 は、 q 個の例の R^C によって置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員の二環式ヘテロアリール環である。特定の実施形態において

50

、 R^2 は、 q 個の例の R^C によって置換されている、3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環である。特定の実施形態において、 R^2 は、 q 個の例の R^C によって置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和または部分不飽和単環式複素環式環である。特定の実施形態において、 R^2 は、 q 個の例の R^C によって置換されている、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～12員の飽和または部分不飽和二環式複素環式環である。

【0143】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 q 個の例の R^C によって置換されている、3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 q 個の例の R^C によって置換されている、3～7員の飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、 q 個の例の R^C によって置換されている、3～7員の部分不飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態において、 R^2 は3～7員の飽和または部分不飽和単環式炭素環である。

10

【0144】

いくつかの実施形態において、 R^2 はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルであり；その各々は独立して、 q 個の例の R^C によって置換されている。

【0145】

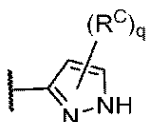
いくつかの実施形態において、 R^2 はシクロプロピルである。

20

【0146】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化26】



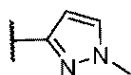
である。

【0147】

いくつかの実施形態において、その R^C 置換基と一緒に R^2 は、

30

【化27】



である。

【0148】

いくつかの実施形態において、 R^2 は下記の表1に図示されるものから選択される。

【0149】

40

上で一般的に定義されたように、 R^3 は $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、または $-C(O)NHCD_3$ である。

【0150】

いくつかの実施形態において、 R^3 は $-C(O)NH_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は $-C(O)NHCH_3$ または $-C(O)NHCD_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は $-C(O)NHCH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は $-C(O)NHCD_3$ である。

【0151】

いくつかの実施形態において、 R^3 は下記の表1に図示されるものから選択される。

【0152】

50

上で一般的に定義されたように、 p は 0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態において、 p は 0 である。いくつかの実施形態において、 p は 1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態において、 p は 1 である。いくつかの実施形態において、 p は 2 である。いくつかの実施形態において、 p は 3 である。いくつかの実施形態において、 p は 4 である。

【0153】

いくつかの実施形態において、 p は 1、2、または 3 である。いくつかの実施形態において、 p は 1 または 2 である。いくつかの実施形態において、 p は 1 または 3 である。いくつかの実施形態において、 p は 2 または 3 である。いくつかの実施形態において、 p は 2 または 4 である。いくつかの実施形態において、 p は 1、2、または 4 である。いくつかの実施形態において、 p は 1、3、または 4 である。いくつかの実施形態において、 p は 2、3、または 4 である。

10

【0154】

いくつかの実施形態において、 p は下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0155】

上で一般的に定義されたように、 q は 0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態において、 q は 0 である。いくつかの実施形態において、 q は 1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態において、 q は 1 である。いくつかの実施形態において、 q は 2 である。いくつかの実施形態において、 q は 3 である。いくつかの実施形態において、 q は 4 である。

20

【0156】

いくつかの実施形態において、 q は 1、2、または 3 である。いくつかの実施形態において、 q は 1 または 2 である。いくつかの実施形態において、 q は 1 または 3 である。いくつかの実施形態において、 q は 2 または 3 である。いくつかの実施形態において、 q は 2 または 4 である。いくつかの実施形態において、 q は 1、2、または 4 である。いくつかの実施形態において、 q は 1、3、または 4 である。いくつかの実施形態において、 q は 2、3、または 4 である。

【0157】

いくつかの実施形態において、 q は下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0158】

30

上で一般的に定義されたように、 r は 0 または 1 である。いくつかの実施形態において、 r は 0 である。いくつかの実施形態において、 r は 1 である。

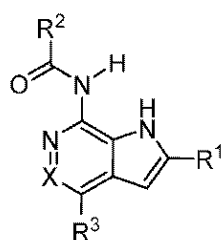
【0159】

いくつかの実施形態において、 r は下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0160】

いくつかの実施形態において、本発明は、 L^1 が共有結合であり、 r が 1 であり、これによって、式 I I :

【化 28】



II

40

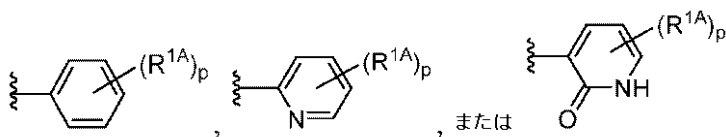
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する、式 I ' の化合物を提供し、ここで X 、 R^1 、 R^2 、および R^3 の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態において記載されるとおりである。

50

【 0 1 6 1 】

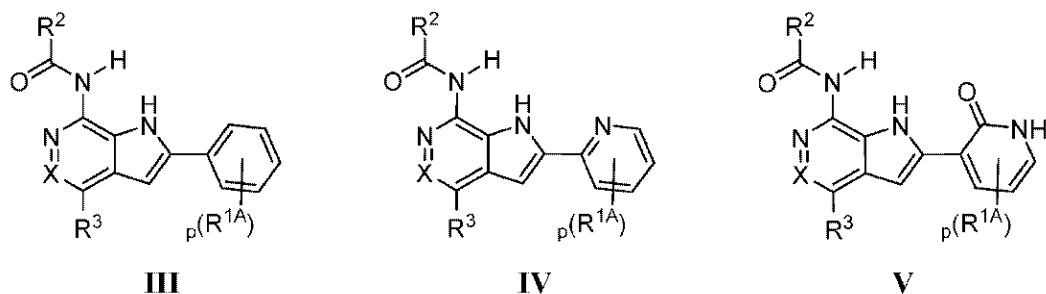
いくつかの実施形態において、本発明は、 R^1 が、

【化 2 9 】



であり、これによって、それぞれ式 I I I、I V、もしくは V :

【化 3 0 】

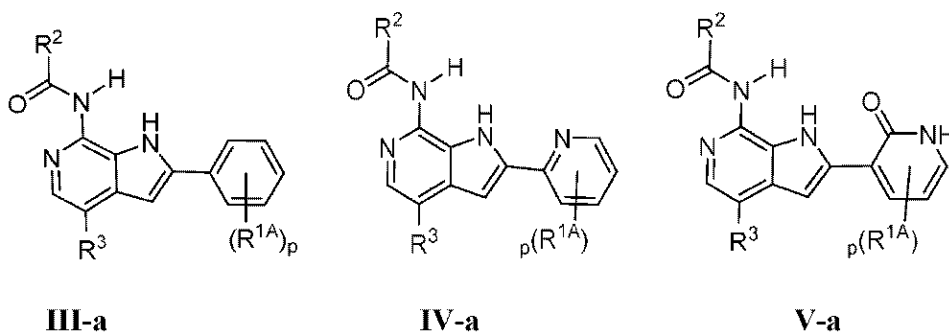
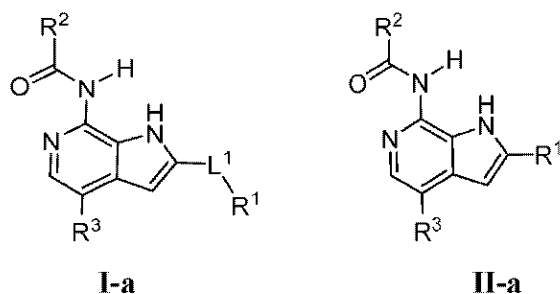


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する、式 I I の化合物を提供し、ここで X 、 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、および p の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態において記載されるとおりである。

【 0 1 6 2 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 r が 1 であり、 X が CH であり、これによって、それぞれ式 I - a、I I - a、I I I - a、I V - a、もしくは V - a :

【化 3 1 】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する、式 I '、I I、I I I、I V、または V の化合物を提供し、ここで L^1 、 R^1 、 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、および p の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態において記載

されたとおりである。

【 0 1 6 3 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^3 が $-C(O)NH_2$ である、式 I'、II、III、IV、V、I-a、II-a、III-a、IV-a、または V-a の化合物を提供する。

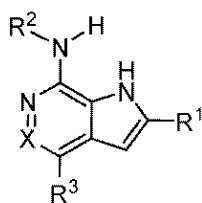
【 0 1 6 4 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^3 が $-C(O)NHCH_3$ または $-C(O)NHCD_3$ である式 I'、II、III、IV、V、I-a、II-a、III-a、IV-a、または V-a の化合物を提供する。

【 0 1 6 5 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 L^1 が共有結合であり、 r が 0 であり、これによって、式 VI :

【化 3 2】



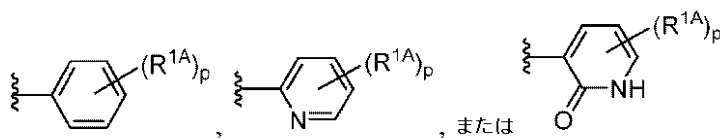
VI

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する、式 I' の化合物を提供し、ここで X 、 R^1 、 R^2 、および R^3 の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態において記載されたとおりである。

【 0 1 6 6 】

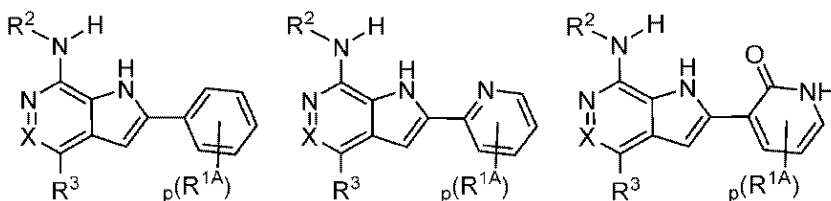
いくつかの実施形態において、本発明は、 R^1 が、

【化 3 3】



であり、これによって、それぞれ式 VII、VIII、もしくは IX :

【化 3 4】



VII

VIII

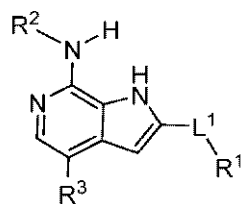
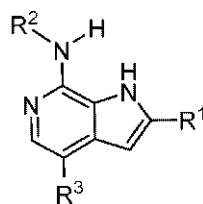
IX

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する、式 VI の化合物を提供し、ここで X 、 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、および p の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態において記載されたとおりである。

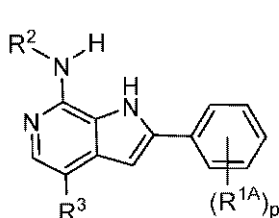
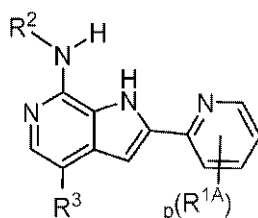
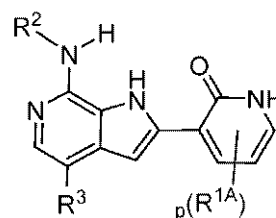
【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態において、本発明は、 r が 1 であり、 X が CH であり、これによって、それぞれ式 I' - a、VI - a、VII - a、VIII - a、もしくは IX - a :

【化 3 5】

**I'-a****VI-a**

10

**VII-a****VIII-a****IX-a**

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する、式 I'、VI、VII、VIII、または IX の化合物を提供し、ここで L¹、R¹、R^{1A}、R²、R³、および p の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態において記載されるとおりである。

20

【0168】

いくつかの実施形態において、本発明は、R³ が -C(O)NH₂ である、式 I' - a、VI - a、VII - a、VIII - a、または IX - a の化合物を提供する。

【0169】

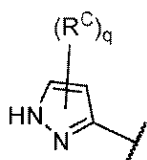
いくつかの実施形態において、本発明は、R³ が -C(O)NHCH₃ または -C(O)NHCD₃ である、式 I' - a、VI - a、VII - a、VIII - a、または IX - a の化合物を提供する。

30

【0170】

いくつかの実施形態において、本発明は、L¹ が共有結合であり、r が 0 であり、R² が

【化 3 6】

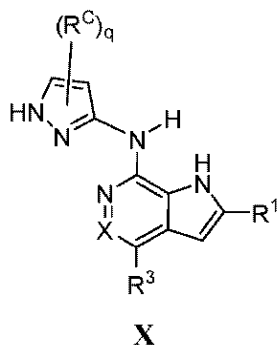


であり、これによって、式 X :

40

50

【化 3 7】



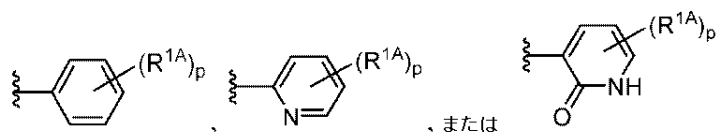
10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する、式 I' の化合物を提供し、ここで X、R¹、R²、R³、R^C、および q の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態において記載されるとおりである。

【0171】

いくつかの実施形態において、本発明は、R¹ が、

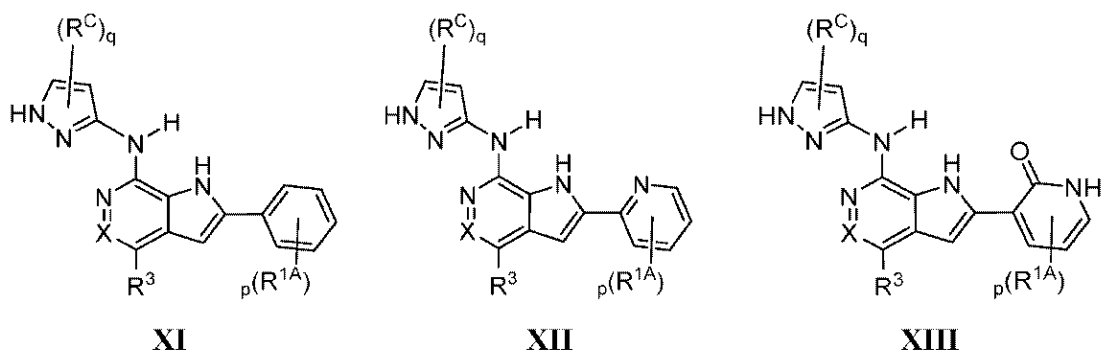
【化 3 8】



20

であり、これによって、それぞれ式 XI、XII、もしくは XIII :

【化 3 9】



30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する、式 X の化合物を提供し、ここで X、R^{1A}、R²、R³、R^C、p および q の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態において記載されるとおりである。

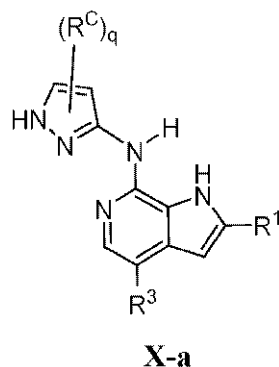
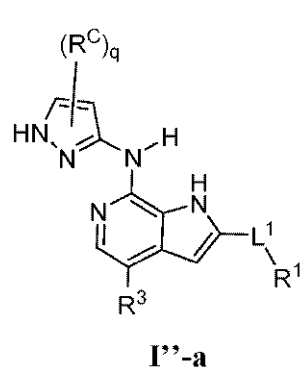
【0172】

いくつかの実施形態において、本発明は、r が 1 であり、X が CH であり、これによって、それぞれ式 I' - a、X - a、XI - a、XII - a、もしくは XIII - a :

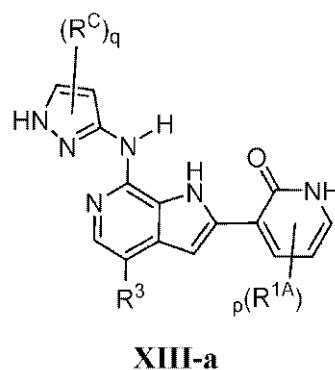
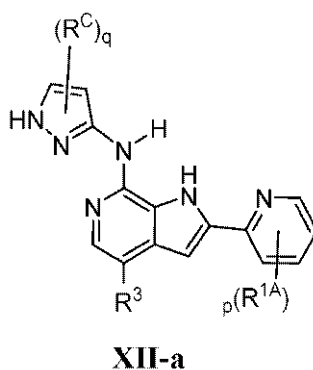
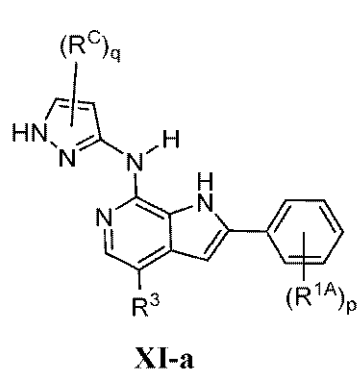
40

50

【化 4 0】



10



20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成する、式 I'、X、XI、XII、または XIII の化合物を提供し、ここで L¹、R¹、R^{1A}、R²、R³、R^C、p および q の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態において記載されるとおりである。

【0173】

いくつかの実施形態において、本発明は、R³ が -C(O)NH₂ である、式 I'-a、X-a、XI-a、XII-a、または XIII-a の化合物を提供する。

30

【0174】

いくつかの実施形態において、本発明は、R³ が -C(O)NHCH₃ または -C(O)NHCD₃ である、式 I'-a、X-a、XI-a、XII-a、または XIII-a の化合物を提供する。

【0175】

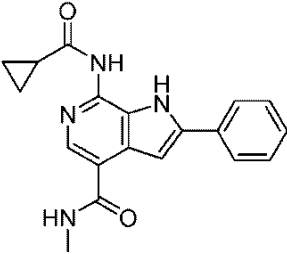
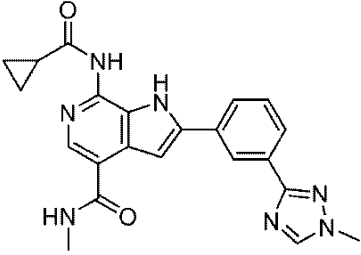
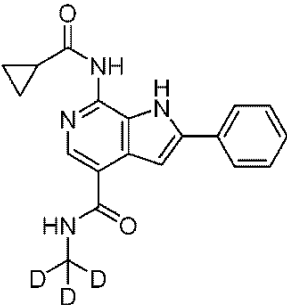
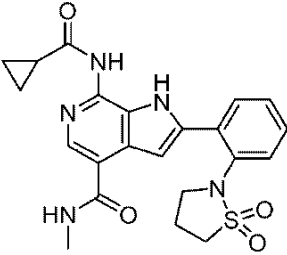
例示的な本発明の化合物は、以下の表 1 に記載されている。

40

50

【表 1 - 1】

表1. 選択された化合物

化合物	構造
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

10

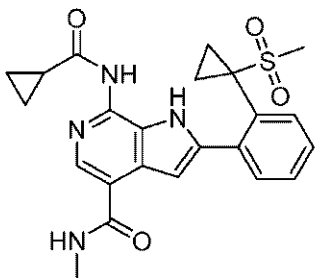
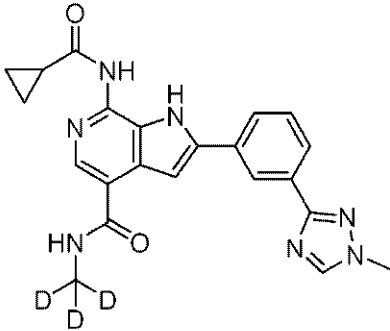
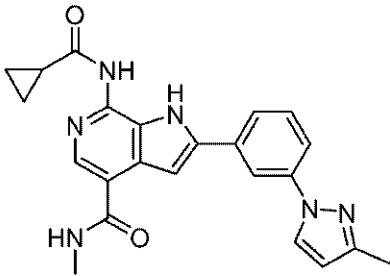
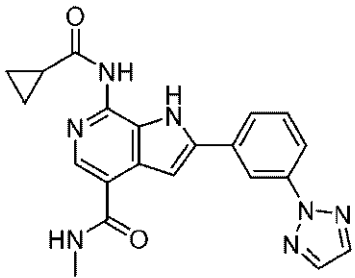
20

30

40

50

【表 1 - 2】

I-5	
I-6	
I-7	
I-8	

10

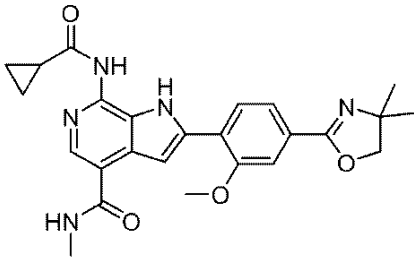
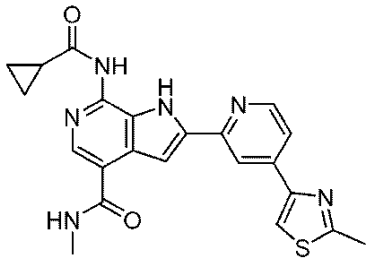
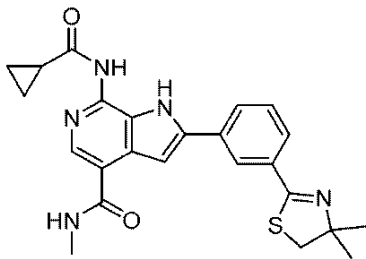
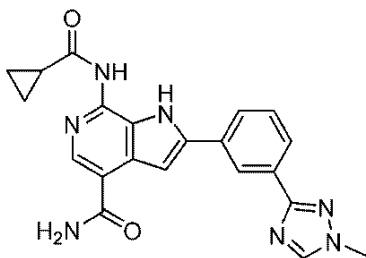
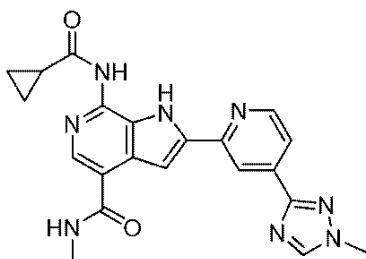
20

30

40

50

【表 1 - 3】

I-9	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

10

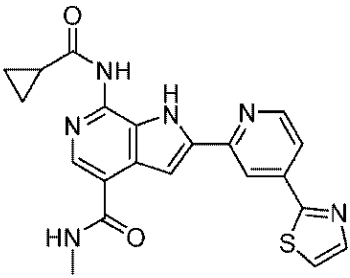
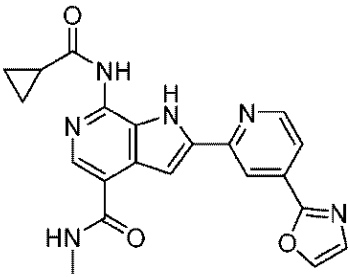
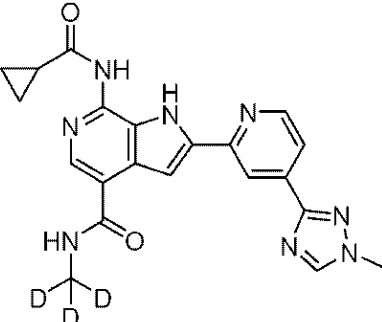
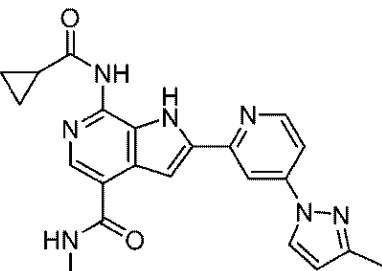
20

30

40

50

【表 1 - 4】

I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

10

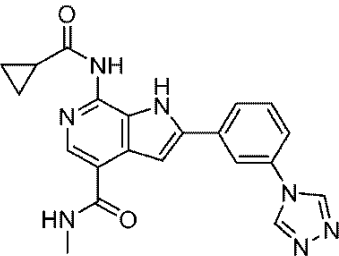
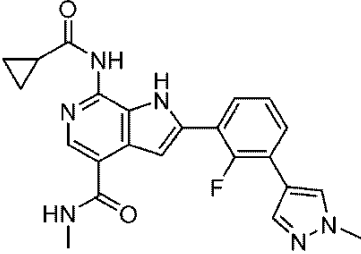
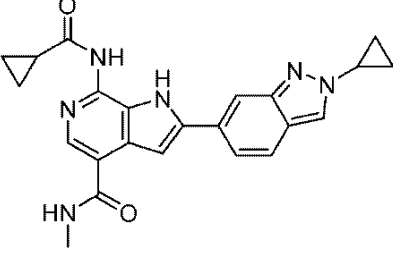
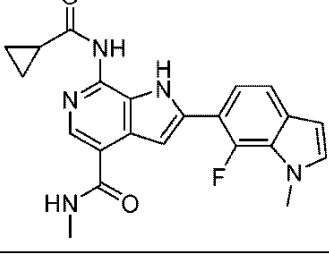
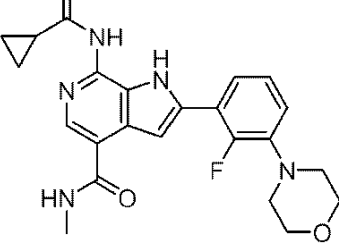
20

30

40

50

【表 1 - 5】

I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

10

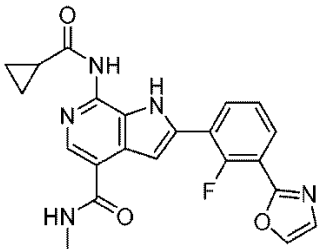
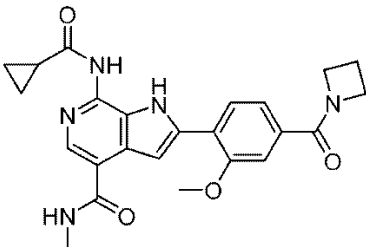
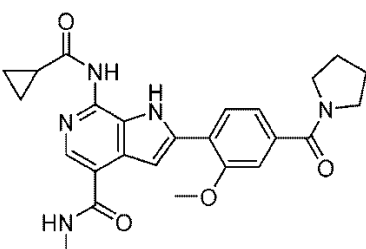
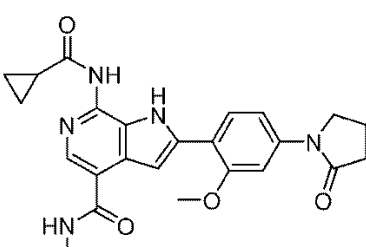
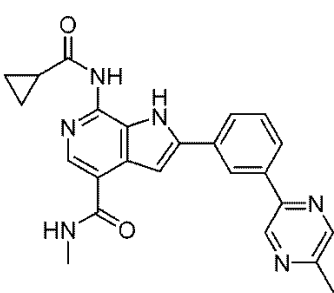
20

30

40

50

【表 1 - 6】

I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	

10

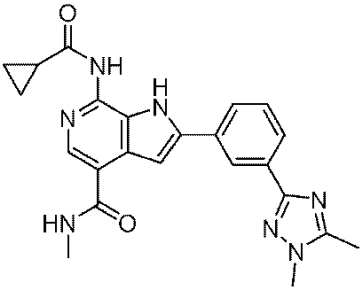
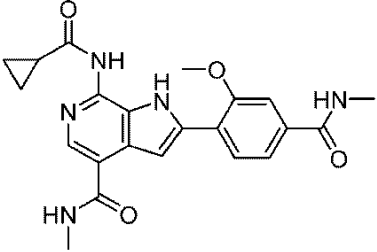
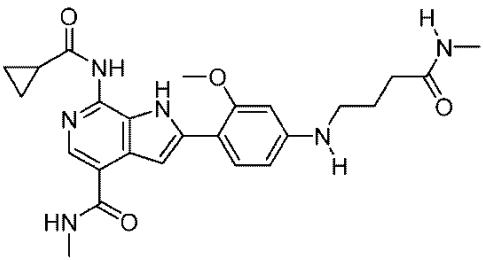
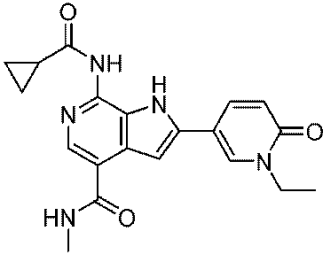
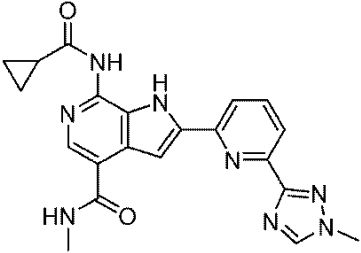
20

30

40

50

【表 1 - 7】

I-28	
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	

10

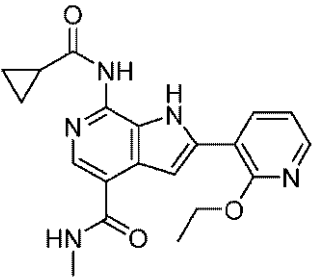
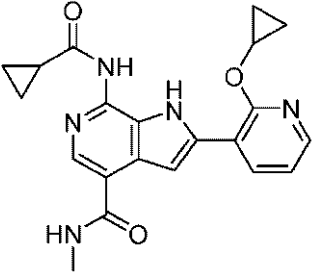
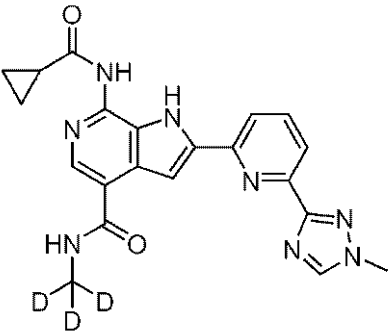
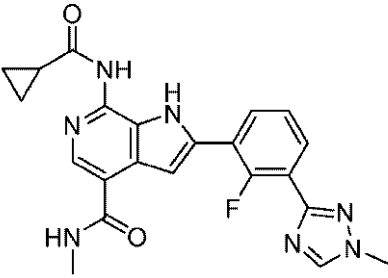
20

30

40

50

【表 1 - 8】

I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

10

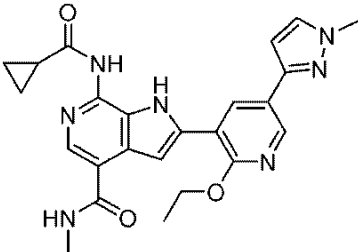
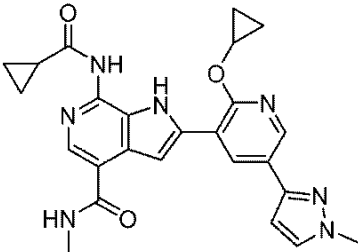
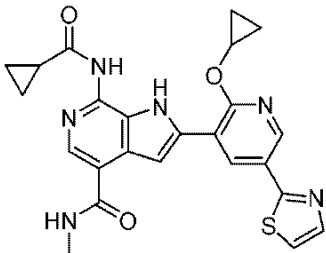
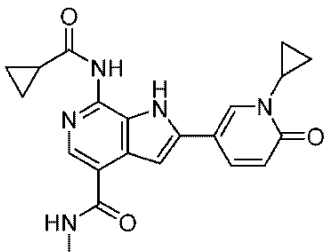
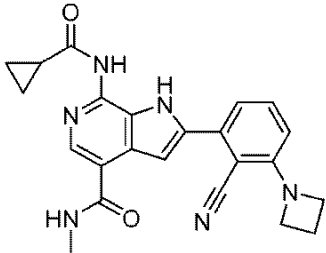
20

30

40

50

【表 1 - 9】

I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

10

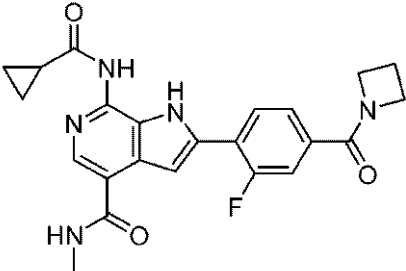
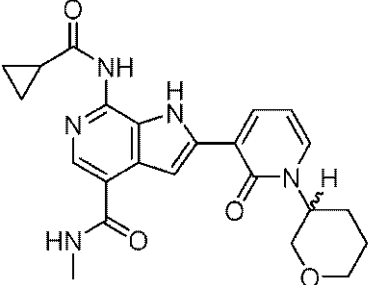
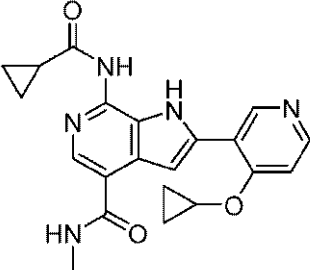
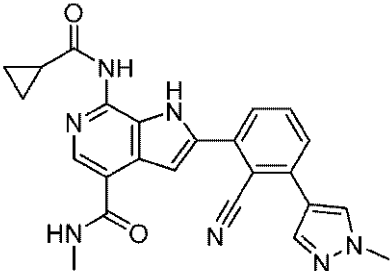
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

I-42	
I-43	
I-44	
I-45	

10

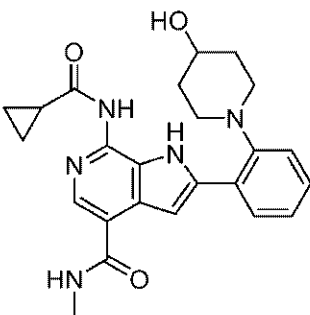
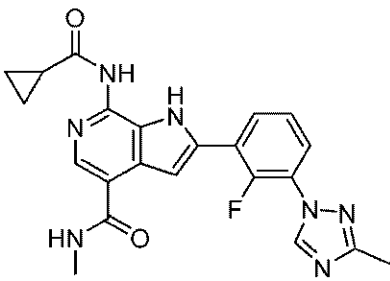
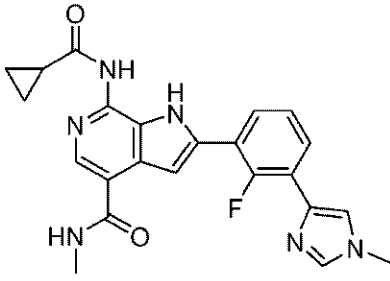
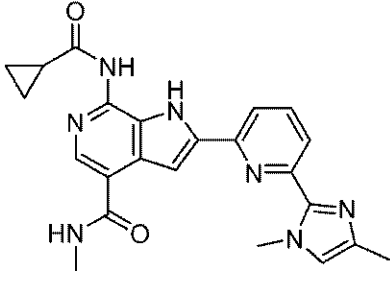
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

I-46	
I-47	
I-48	
I-49	

10

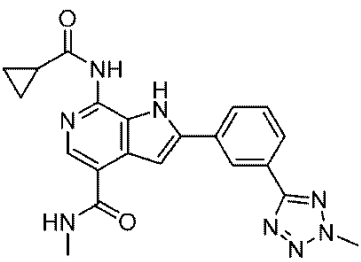
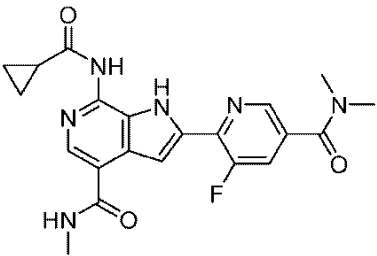
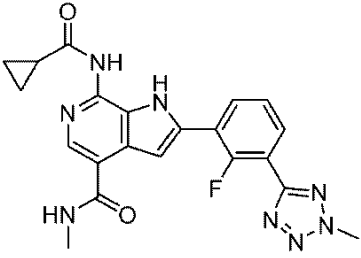
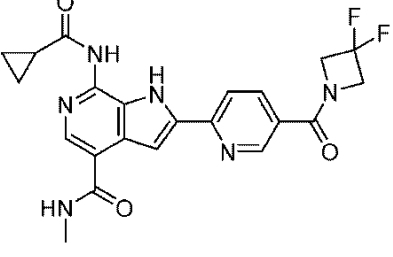
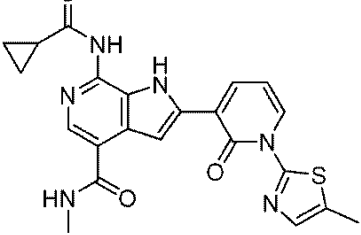
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

10

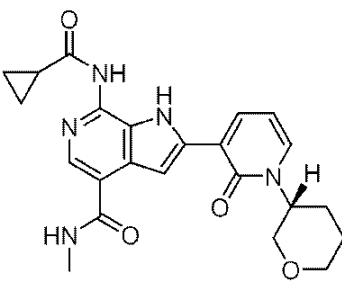
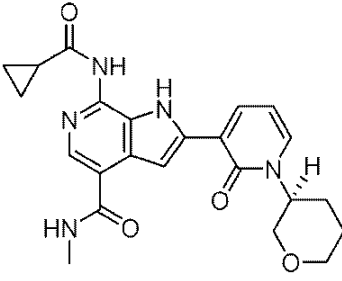
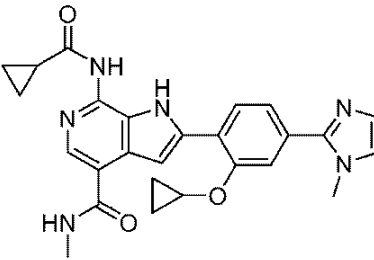
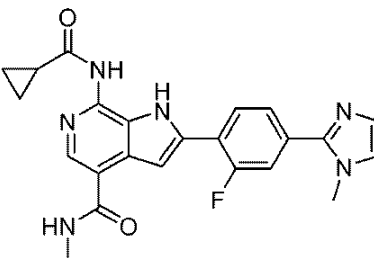
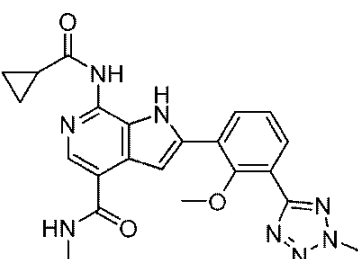
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	

10

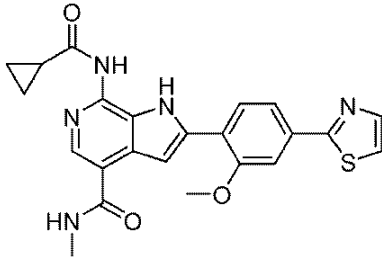
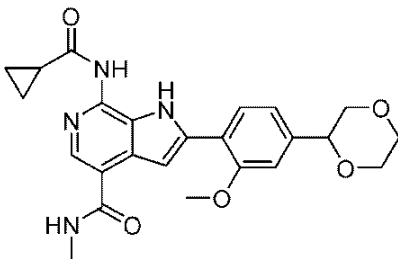
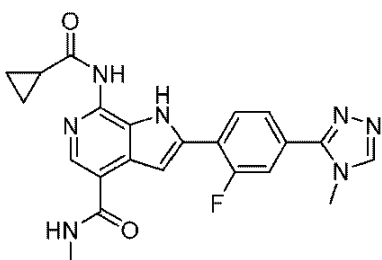
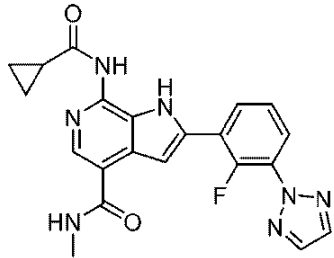
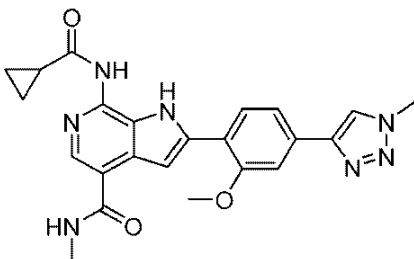
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

I-60	
I-61	
I-62	
I-63	
I-64	

10

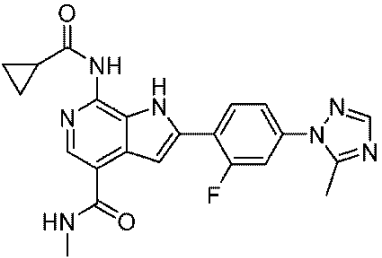
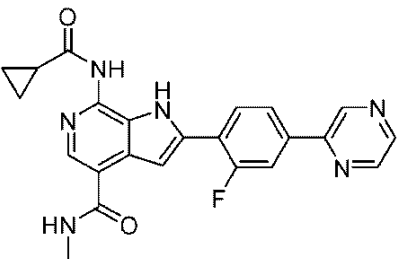
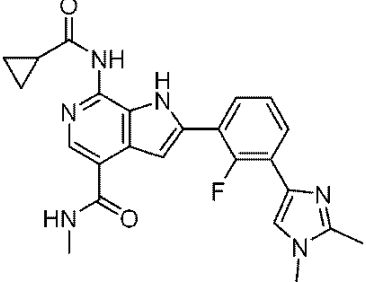
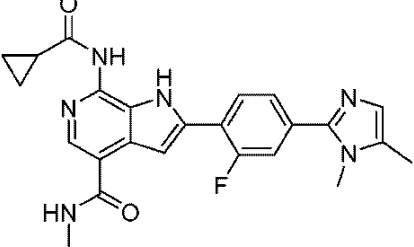
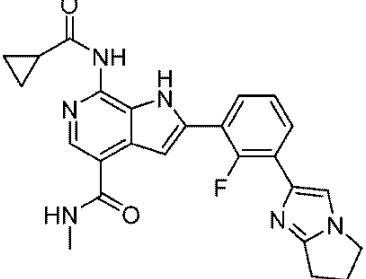
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

I-65	
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	

10

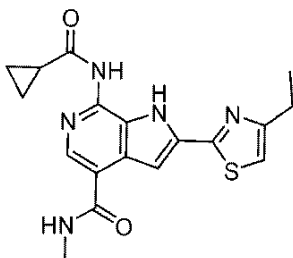
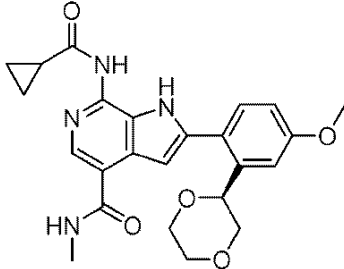
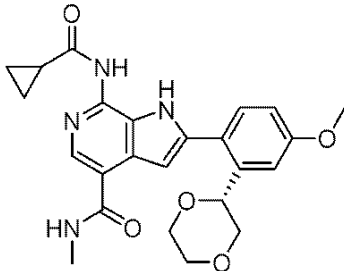
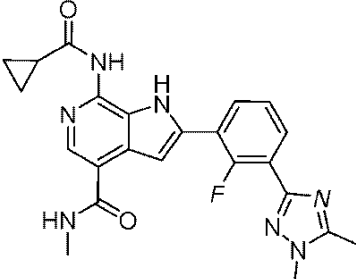
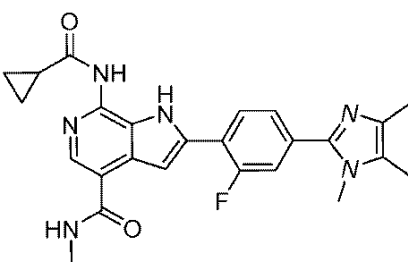
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

I-70	
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	

10

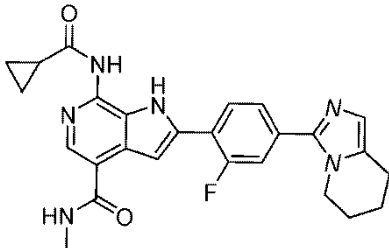
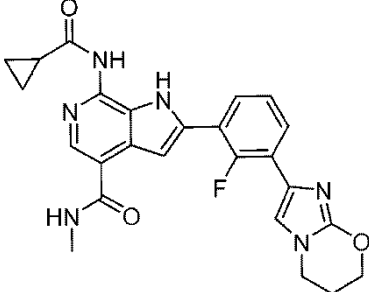
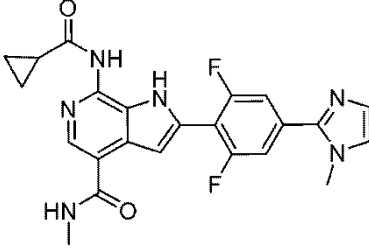
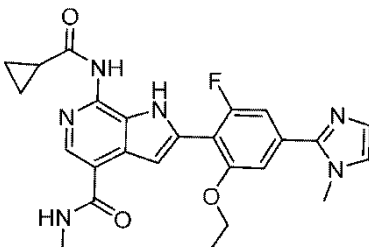
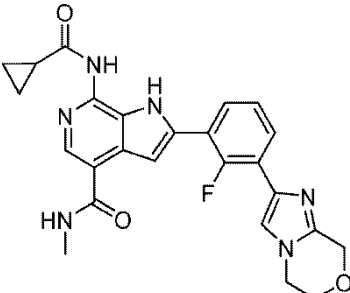
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

I-75	
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	

10

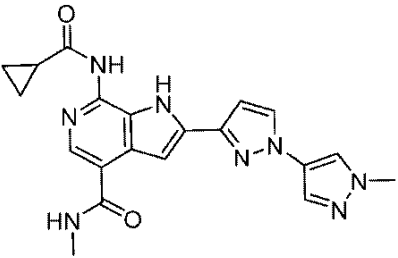
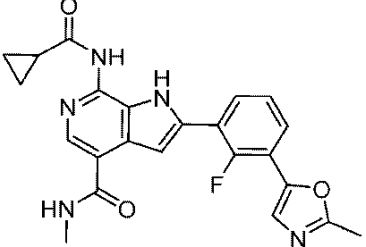
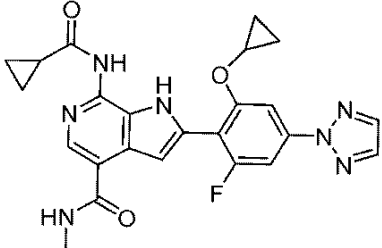
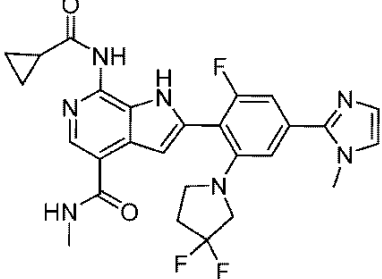
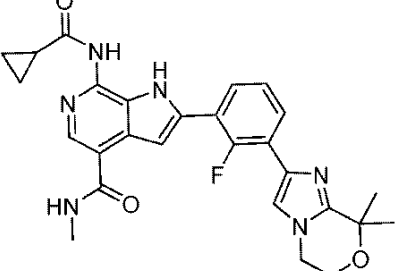
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	

10

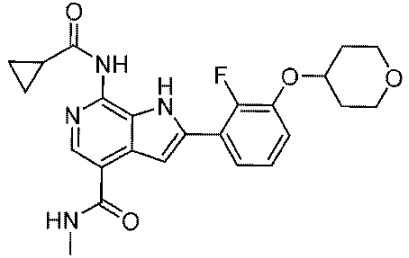
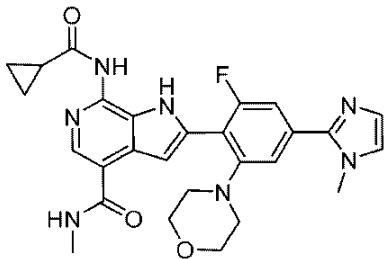
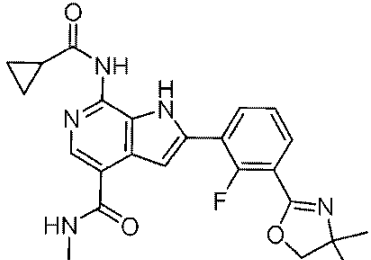
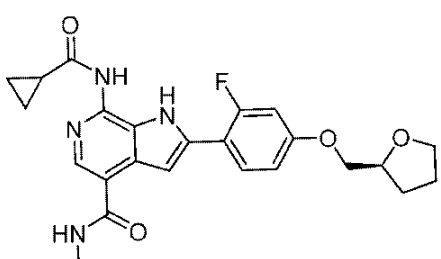
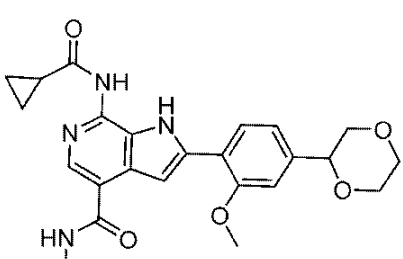
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

I-85	
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	

10

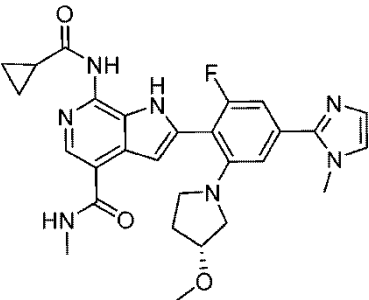
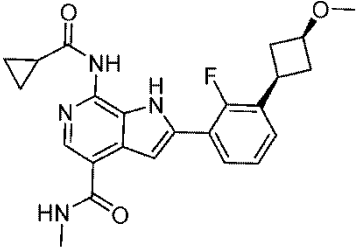
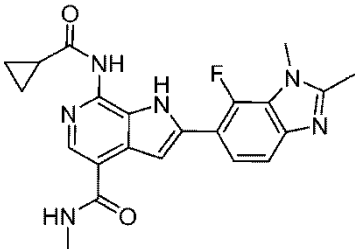
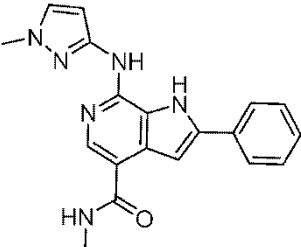
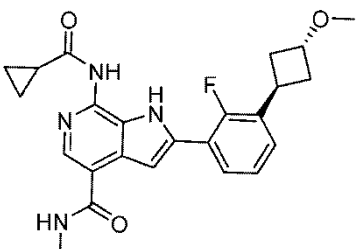
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

I-90	
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	

10

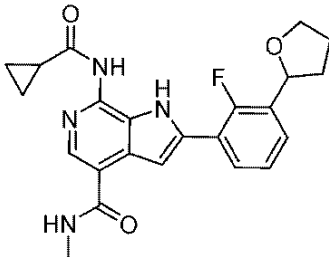
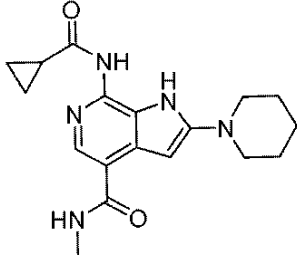
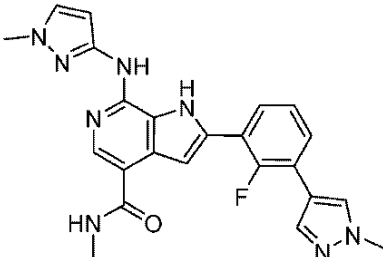
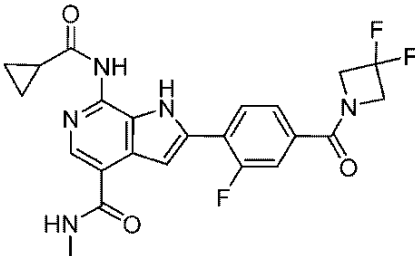
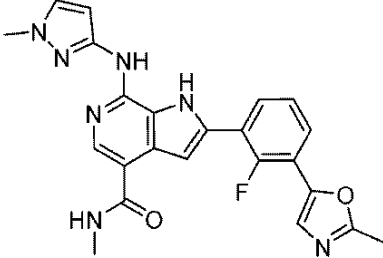
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

I-95	
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	

10

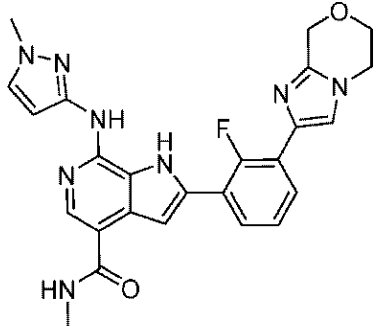
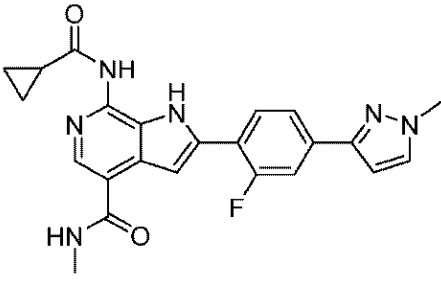
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

I-100	
I-101	

10

20

【0176】

いくつかの実施形態において、本発明は、上記表 1 に記載される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、上記表 1 に記載される化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、上記表 1 に記載される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、または希釈剤と一緒に含有する薬学的組成物を提供する。

【0177】

いくつかの実施形態において、本発明は、上記のような式 I または I' の化合物を提供し、この化合物は、表 2 に記載されているように「A」として表される。いくつかの実施形態において、本発明は、上記のような式 I または I' の化合物を提供し、この化合物は、表 2 に記載されているように「B」として表される。いくつかの実施形態において、本発明は、上記のような式 I または I' の化合物を提供し、この化合物は、表 2 に記載されているように「C」として表される。いくつかの実施形態において、本発明は、上記のような式 I または I' の化合物を提供し、この化合物は、表 2 に記載されているように「D」として表される。いくつかの実施形態において、本発明は、上記のような式 I または I' の化合物を提供し、この化合物は、表 2 に記載されているように「A」または「B」として表される。いくつかの実施形態において、本発明は、上記のような式 I または I' の化合物を提供し、この化合物は、表 2 に記載されているように「A」または「B」または「C」として表される。いくつかの実施形態において、本発明は、上記のような式 I または I' の化合物を提供し、この化合物は、表 2 に記載されているように「A」または「B」または「C」または「D」として表される。

30

40

【0178】

いくつかの実施形態において、本発明は、上で定義された式 I もしくは I' の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいは医薬としての使用のための、上で定義された式 I もしくは I' の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、もしくはビヒクルを含有する薬学的組成物を提供する。

【0179】

いずれの特定の理論によっても束縛されることを望まないが、阻害剤化合物、または阻害剤化合物のペンダント部分の、目的の水への近接は、この阻害剤化合物、または阻害剤化合物のペンダント部分による、この水の移動または破壊を容易にすると考えられる。い

50

くつかの実施形態において、阻害剤化合物、または阻害剤化合物のペンダント部分によって、移動させられるかまたは破壊される水分子は、不安定な水分子である。

【0180】

特定の実施形態において、この方法は、TYK2と阻害剤とを含む複合体を使用し、この複合体において、TYK2の少なくとも1個の不安定な水は、この阻害剤によって移動させられるかまたは破壊される。いくつかの実施形態において、選択された少なくとも2個の不安定な水は、この阻害剤によって移動させられるかまたは破壊される。

4. 本発明の化合物を提供する一般的な方法

【0181】

本発明の化合物は一般的に、類似の化合物に対して当業者に公知の合成および/または半合成方法により、ならびに本明細書の実施例で詳細に記載されている方法により、調製または単離することができる。

5. 使用、処方および投与

薬学的に受容可能な組成物

【0182】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、TYK2プロテインキナーゼまたはその変異体を、生物学的サンプル中または患者において、測定可能に阻害するために有効であるような量である。特定の実施形態において、本発明の組成物中の化合物の量は、TYK2プロテインキナーゼまたはその変異体を、生物学的サンプル中または患者において、測定可能に阻害するために有効であるような量である。特定の実施形態において、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者への投与のために処方される。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、患者への経口投与のために処方される。

【0183】

用語「患者」とは、本明細書中で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒトを意味する。

【0184】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル」とは、それが一緒に処方される化合物の薬理活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の組成物において使用され得る薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとしては、イオン交換物質、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、ホスフェート）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸のグリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素蓋ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蠟、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックコポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0185】

「薬学的に受容可能な誘導体」とは、レシipientに投与されると、直接または間接的のいずれかで、本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物もしくは残渣を与えることができる、本発明の化合物の非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体を意味する。

【0186】

本明細書中で使用される場合、用語「その阻害活性代謝産物または残渣」とは、その代謝産物または残渣が、TYK2プロテインキナーゼ、またはその変異体の阻害剤でもあることを意味する。

【0187】

10

20

30

40

50

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、直腸的に、経鼻的に、頰的に、腔的に、または移植されたレザバを介して、投与され得る。用語「非経口」は、本明細書中で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、滑液包内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病変内、および頭蓋内の、注射技術または注入技術を含む。好ましくは、これらの組成物は、経口投与、腹腔内投与、または静脈内投与される。本発明の組成物の滅菌注射可能形態は、水性または油性の懸濁物であり得る。これらの懸濁物は、当該分野において公知である技術に従って、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、処方され得る。滅菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口で受容可能な希釈剤または溶媒中の、滅菌注射可能な溶液または懸濁物（例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒のうちでもとりわけ、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌固定油が、溶媒または懸濁媒として従来使用されている。

10

【0188】

この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドが挙げられる、任意のブランドの固定油が使用され得る。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはヒマシ油の、特にそれらのポリオキシエチレン化バージョン）と同様に、注射可能物質の調製において有用である。これらの油溶液または油懸濁物はまた、長鎖アルコールの希釈剤または分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、または薬学的に受容可能な剤形（エマルジョンおよび懸濁剤が挙げられる）の処方において一般的に使用される類似の分散剤）を含有し得る。他の一般的に使用される界面活性剤（例えば、Tweens、Spansおよび薬学的に受容可能な固体、液体または他の剤形の製造において一般的に使用される他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤）もまた、処方の目的で使用され得る。

20

【0189】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、任意の経口で受容可能な剤形（カプセル剤、錠剤、水性懸濁物または溶液が挙げられるが、これらに限定されない）で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、代表的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁物が経口使用のために必要とされる場合、その活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と合わせられる。所望であれば、特定の甘味剤、矯味矯臭剤または着色剤もまた、添加され得る。

30

【0190】

あるいは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、この剤を、室温では固体であるが直腸温度では液体であることにより、直腸内で融解して薬物を放出する、適切な非刺激性賦形剤と混合することによって、調製され得る。このような物質としては、カカオ脂、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0191】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、処置の標的が局所適用により容易にアクセス可能な領域または器官を含む場合（眼、皮膚、または下方腸管の疾患が挙げられる）に特に、局所投与され得る。適切な局所処方物は、これらの領域または器官の各々について、容易に調製される。

40

【0192】

下方腸管のための局所適用は、直腸坐剤処方物（上記を参照のこと）または適切な浣腸処方物で行われ得る。局所経皮パッチもまた使用され得る。

【0193】

局所適用のために、提供される薬学的に受容可能な組成物は、1種またはそれより多くのキャリアに懸濁または分散した活性成分を含有する、適切な軟膏剤に処方され得る。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、鉱油、流動石油、白色ワセリン、プ

50

ロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟および水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、提供される薬学的に受容可能な組成物は、1種またはそれより多くの薬学的に受容可能なキャリアに懸濁または溶解した活性成分を含有する、適切なローションまたはクリームに処方され得る。適切なキャリアとしては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステル蠟、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

【0194】

眼用途のために、提供される薬学的に受容可能な組成物は、等張性のpHを調整された滅菌生理食塩水中の微細化懸濁物として、または好ましくは、等張性のpHを調整された滅菌生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコニウムクロリドなどの防腐剤ありまたはなしのいずれかで、処方され得る。あるいは、眼用途のために、薬学的に受容可能な組成物は、ワセリンなどの軟膏剤中に処方され得る。

10

【0195】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、製薬処方の分野において周知である技術に従って調製され、そして生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、ならびに/あるいは他の従来の可溶化剤または分散剤を使用して、調製され得る。

【0196】

最も好ましくは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与のために処方される。このような処方物は、食物を伴って投与されても伴わずに投与されてもよい。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物を伴わずに投与される。他の実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物を伴って投与される。

20

【0197】

単回剤形で処方物を製造するためにキャリア物質と合わせられ得る本発明の化合物の量は、処置される宿主、具体的な投与様式に依存して変わる。好ましくは、提供される組成物は、0.01mg/kg体重/日~100mg/kg体重/日の投薬量の阻害剤が、これらの組成物を受ける患者に投与され得るように処方されるべきである。

30

【0198】

任意の特定の患者についての具体的な投薬量および処置計画は、種々の要因（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与の時間、排出の速度、薬物の組み合わせ、ならびに処置する医師の判断および処置される特定の疾患の重篤度が挙げられる）に依存することもまた理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量はまた、その組成物中の特定の化合物に依存する。

化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用

【0199】

本明細書中に記載される化合物および組成物は、1種以上の酵素のキナーゼ活性の阻害のために、大いに有用である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物および方法によって阻害されるキナーゼは、TYK2である。

40

【0200】

TYK2は、プロテインキナーゼのJanusキナーゼ(JAK)ファミリーの非レセプターチロシンキナーゼメンバーである。哺乳動物JAKファミリーは、4つのメンバー、すなわちTYK2、JAK1、JAK2、およびJAK3からなる。JAKタンパク質(TYK2を含めて)は、サイトカインシグナル伝達のために統合される。TYK2は、I型およびII型のサイトカインレセプター、ならびにインターフェロンI型およびII型のレセプターの細胞質ドメインと会合し、そしてサイトカイン構築のときに、これらのレセプターによって活性化される。TYK2活性化に関与するサイトカインとしては、インターフェロン(例えば、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、IFN- δ 、IFN

50

- 、IFN - 、IFN - 、およびIFN - (リミチンとしても公知)、ならびにインターロイキン(例えば、IL - 4、IL - 6、IL - 10、IL - 11、IL - 12、IL - 13、IL - 22、IL - 23、IL - 27、IL - 31、オンコスタチンM、毛様体神経栄養因子、カルジオトロフィン1、カルジオトロフィン様サイトカイン、およびLIF)が挙げられる。Velasquezら、「A protein kinase in the interferon / signaling pathway」, Cell (1992) 70:313; Stahlら、「Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6 receptor components」, Science (1994) 263:92; Finbloomら、「IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of Tyk2 and Jak1 and the differential assembly of Stat1 and Stat3 complexes in human T cells and monocytes」, J. Immunol. (1995) 155:1079; Baconら、「Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine phosphorylation of Jak2 and Tyk2: differential use of Janus family kinases by IL-2 and IL-12」, J. Exp. Med. (1995) 181:399; Welhamら、「Interleukin-13 signal transduction in lymphohemopoietic cells: similarities and differences in signal transduction with interleukin-4 and insulin」, J. Biol. Chem. (1995) 270:12286; Parhamら、「A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R」, J. Immunol. (2002) 168:5699。次いで、活性化したTYK2は、さらなるシグナル伝達タンパク質(例えば、STATファミリーのメンバーであり、STAT1、STAT2、STAT4、およびSTAT6が挙げられる)のリン酸化に進む。

【0201】

IL - 23によるTYK2活性化は、炎症性腸疾患(IBD)、クローン病、および潰瘍性大腸炎と結び付けられている。Duerrら、「A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene」, Science (2006) 314:1461-1463。IL - 23の下流エフェクターとして、TYK2はまた、乾癬、強直性脊椎炎、およびベーチェット病において役割を果たす。Choら、「Genomics and the multifactorial nature of human auto-immune disease」, N. Engl. J. Med (2011) 365:1612-1623; Cortesら, "Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci," Nat. Genet. (2013) 45(7):730-738; Remmersら, 「Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease」, Nat. Genet. (2010) 42:698-702。2,622人の乾癬を有する個体のゲノムワイド関連解析は、疾患の感受性とTYK2との間の関連を同定した。Strangeら, 「A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1」, Nat. Genet. (2010

10

20

30

40

50

) 42:985-992。TYK2のノックアウトまたはチルホスチン阻害は、IL-23誘導およびIL-22誘導の両方の皮膚炎を有意に減少させる。Ishizakiら, 「Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation」, Intl. Immunol. (2013), doi: 10.1093/intimm/dxt062。

【0202】

TYK2はまた、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺がん、および嚢胞性線維症などの呼吸疾患において、役割を果たす。杯細胞過形成(GCH)および粘液過分泌は、TYK2のIL-13誘導活性化によって媒介され、これは次に、STAT6を活性化する。Zhangら, 「Docking protein Gab2 regulates mucin expression and goblet cell hyperplasia through TYK2/STAT6 pathway」, FASEB J. (2012) 26:1-11。

10

【0203】

低下したTYK2活性は、コラーゲン抗体誘導関節炎(ヒト関節リウマチのモデル)からの関節の保護をもたらす。機能的には、低下したTyk2活性は、Th1/Th17関連サイトカインおよびマトリックスメタロプロテアーゼ、ならびに他の主要な炎症マーカーの産生を低下させた。Ishizakiら, 「Tyk2 deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice」, Intl. Immunol. (2011) 23(9):575-582。

20

【0204】

TYK2ノックアウトマウスは、コントロールと比較して、実験的自己免疫脳脊髄炎(EAE、多発性硬化症(MS)の動物モデル)において、完全な抵抗性を示し、脊髄へのCD4 T細胞の浸潤がなかった。このことは、TYK2が、MSにおける病原性のCD4媒介性の疾患の発症のために必須であることを示唆する。Oyamadaら, 「Tyrosine Kinase 2 Plays Critical Roles in the Pathogenic CD4 T Cell Responses for the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis」, J. Immunol. (2009) 183:7539-7546。これは、増大したTYK2発現とMS感受性とを結び付ける、以前の研究の確証となる。Banら, 「Replication analysis identifies TYK2 as a multiple sclerosis susceptibility factor」, Eur J. Hum. Genet. (2009) 17:1309-1313。TYK2における機能変異の損失は、減少した脱髄およびニューロンの増加した髄鞘再形成をもたらし、MSおよび他のCNS脱髄障害の処置におけるTYK2阻害剤の役割をさらに示唆する。

30

【0205】

TYK2は、IL-12とIL-23とに共通する、単一のシグナル伝達メッセンジャーである。TYK2ノックアウトは、マウスにおいて、メチル化BSA注射誘導足蹠厚さ(footpad thickness)、イミキモッド誘導乾癬様皮膚炎症、およびデキストラン硫酸ナトリウムまたは2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸誘導大腸炎を減少させた。

40

【0206】

全身性エリテマトーデス(SLE、自己免疫障害)を用いる、種々のI型IFNシグナル伝達遺伝子の関節連結および結合研究(Joint linkage and association studies)は、TYK2に対する機能変異の損失と、罹患した構成員を含む家族におけるSLEの有病率の低下との間の、強い有意な相関を示した。Sigurdssonら, 「Polymorphisms in the Tyrosine

50

Kinase 2 and Interferon Regulatory Factor 5 Genes Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus», *Am. J. Hum. Genet.* (2005) 76:528-537. SLEを有する個体の、罹患していないコホートに対するゲノムワイド関連解析は、TYK2座とSLEとの間の非常に有意な相関を示した。Grahamら, 「Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with Systemic Lupus Erythematosus», *PLoS Genetics* (2011) 7(10):e1002341. 【0207】

TYK2は、腫瘍サーベイランスの維持において重要な役割を果たすことが示されており、そしてTYK2ノックアウトマウスは、損なわれた細胞傷害性T細胞応答、および加速した腫瘍発症を示した。しかし、これらの影響は、ナチュラルキラー(NK)および細胞傷害性Tリンパ球の十分な抑制に結び付けられており、このことは、TYK2阻害剤が、自己免疫障害または移植拒絶の処置のために非常に適切であることを示唆する。他のJAKファミリーメンバー(例えば、JAK3)は、免疫系において類似の役割を有するが、TYK2は、より少ない、より密接に関連したシグナル伝達経路に関与して、より少ないオフターゲット効果をもたらすので、より優れた標的であると示唆されている。Simmaら, 「Identification of an Indispensable Role for Tyrosine Kinase 2 in CTL-Mediated Tumor Surveillance», *Cancer Res.* (2009) 69:203-211. 【0208】

しかし、Simmaらによって観察された、減少した腫瘍サーベイランスとは矛盾して、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)における研究は、T-ALLが、抗アポトーシスタンパク質BCL2のアップレギュレーションによってがん細胞の生存を維持するために、STAT1媒介性のシグナル伝達を介するTYK2を介して、IL-10に高度に依存することを示す。TYK2のノックダウンは、細胞増殖を減少させたが、他のJAKファミリーメンバーのノックダウンは、細胞増殖を減少させなかった。がん細胞の生存を促進する、TYK2に対する特定の活性化変異としては、FERMドメイン(G36D、S47N、およびR425H)、JH2ドメイン(V731I)、ならびにキナーゼドメイン(E957DおよびR1027H)に対する活性化変異が挙げられる。しかし、TYK2のキナーゼ機能は、増大したがん細胞生存のために必要とされることもまた同定された。なぜなら、活性化変異(E957D)に加えて、キナーゼデット変異(kinase-dead mutation)(M978YまたはM978F)を特徴とするTYK2酵素は、形質転換の失敗をもたらしたからである。Sandraら, 「TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia», *Cancer Disc.* (2013) 3(5):564-577. 【0209】

従って、TYK2の選択的阻害は、IL-10および/またはBCL2中毒の腫瘍(例えば、成人T細胞白血病の症例のうちの70%)のための適切な標的であることが示唆されている。Fontanら, 「Discovering What Makes STAT Signaling TYK in T-ALL», *Cancer Disc.* (2013) 3:494-496. 【0210】

TYK2媒介性のSTAT3シグナル伝達はまた、アミロイド-(A)ペプチドにより引き起こされるニューロン細胞死を媒介することが示されている。A投与後の、STAT3の低下したTYK2リン酸化は、低下したニューロン細胞死をもたらし、そしてSTAT3の増大したリン酸化が、アルツハイマー病の患者の死後の脳において観察されている。Wanら, 「Tyk/STAT3 Signaling Mediates -

10

20

30

40

50

Amyloid - Induced Neuronal Cell Death: Implications in Alzheimer's Disease», J. Neurosci. (2010) 30(20):6873-6881。

【0211】

JAK-STATシグナル伝達経路の阻害はまた、発毛、および円形脱毛症に関連する脱毛の逆転にも関わる。Xing et al., "Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition," Nat. Med. (2014) 20: 1043-1049; Harel et al., "Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth," Sci. Adv. (2015) 1(9):e1500973。

【0212】

従って、TYK2の活性を阻害する化合物（特に、JAK2を超える選択性を有するもの）は、有利である。このような化合物は、本明細書中に記載される状態のうちの1つまたはそれより多くを、JAK2の阻害に関連する副作用なしで、好ましく処置する薬学的応答を誘導するはずである。

【0213】

TYK2阻害剤は当該分野において公知であるにもかかわらず、より効果的または優れた薬学的に関連する特性を有する、新規な阻害剤を提供することが、依然として必要とされている。例えば、増大した活性、他のJAKキナーゼ（特にJAK2）を超える選択性、およびADMET（吸収、分布、代謝、排出、および/または毒性）特性を有する化合物である。従って、いくつかの実施形態において、本発明は、JAK2を超える選択性を示す、TYK2の阻害剤を提供する。

【0214】

本発明において利用される化合物の、TYK2またはその変異体の阻害剤としての活性は、インビトロ、インビボ、または細胞株内で、アッセイされ得る。インビトロアッセイとしては、活性化したTYK2またはその変異体のリン酸化活性および/もしくはその後の機能的結果、またはATPアーゼ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイは、この阻害剤がTYK2に結合する能力を定量する。阻害剤結合は、結合前の阻害剤を放射線標識し、阻害剤/TYK2複合体を単離し、そして結合した放射線標識の量を決定することによって、測定され得る。あるいは、阻害剤結合は、新規阻害剤が、既知の放射性リガンドに結合したTYK2と一緒にインキュベートされる、競合実験を行うことによって、決定され得る。TYK2阻害剤を評価する際に有用な、代表的なインビトロアッセイおよびインビボアッセイとしては、例えば、に記載および開示されるものが挙げられ、その各々は、その全体が本明細書中に参考として援用される。本発明において、TYK2またはその変異体の阻害剤として利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に記載されている。

【0215】

本明細書中で使用される場合、用語「処置(treatment)」、「処置する(treat)」、および「処置する(treating)」とは、本明細書中に記載されるような、疾患または障害、あるいはその1つまたはそれより多くの症状の、逆転、軽減、発症の遅延、または進行の阻害をいう。いくつかの実施形態において、処置は、1つまたはそれより多くの症状が発症した後に施され得る。他の実施形態において、処置は、症状の非存在下で施され得る。例えば、処置は、症状の発症前に、感受性の個体に施され得る（例えば、症状の病歴を考慮して、そして/または遺伝因子もしくは他の感受性因子を考慮して）。処置はまた、症状が消散した後に、例えば、その症状の再発を予防するかまたは遅延させるために、続けられ得る。

【0216】

提供される化合物は、TYK2の阻害剤であるので、TYK2またはその変異体の活性に関連する1つまたはそれより多くの障害を処置するために有用である。従って、特定の実施形態において、本発明は、TYK2媒介性の障害を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な組成物を投与

10

20

30

40

50

する工程を包含する。

【0217】

本明細書中で使用される場合、用語「TYK2媒介性」の障害、疾患、および/または状態とは、本明細書中で使用される場合、TYK2またはその変異体が役割を果たすことが既知である、任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、本発明の別の実施形態は、TYK2またはその変異体が役割を果たすことが既知である、1つまたはそれより多くの疾患を処置するか、またはその疾患の重篤度を低下させることに関する。このようなTYK2媒介性の障害としては、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害および移植に関連する障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0218】

いくつかの実施形態において、本発明は、1つまたはそれより多くの障害を処置する方法を提供し、ここでこれらの障害は、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、および移植に関連する障害から選択され、この方法は、この処置を必要とする患者に、有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0219】

いくつかの実施形態において、この障害は、自己免疫障害である。いくつかの実施形態において、この障害は、1型糖尿病、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、ベーチェット病、P O E M S 症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される。

【0220】

いくつかの実施形態において、この障害は、炎症性障害である。いくつかの実施形態において、この炎症性障害は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、肝腫大、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患である。

【0221】

いくつかの実施形態において、この障害は、増殖性障害である。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、血液学的がんである。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、白血病である。いくつかの実施形態において、この白血病は、T細胞白血病である。いくつかの実施形態において、このT細胞白血病は、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T - A L L)である。

いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、真性赤血球増加症、骨髓線維症、本態性または血小板増加症である。

【0222】

いくつかの実施形態において、この障害は、内分泌性障害である。いくつかの実施形態において、この内分泌性障害は、多嚢胞性卵巣症候群、クルゾン症候群、または1型糖尿病である。

【0223】

いくつかの実施形態において、この障害は、神経学的障害である。いくつかの実施形態において、この神経学的障害は、アルツハイマー病である。

【0224】

いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、TYK2における1つまたはそれより多くの活性化変異に関連する。いくつかの実施形態において、TYK2における活性化変異は、F E R Mドメイン、J H 2ドメイン、またはキナーゼドメインに対する変異である。いくつかの実施形態において、TYK2における活性化変異は、G 3 6 D、S 4 7 N、R 4 2 5 H、V 7 3 1 I、E 9 5 7 D、およびR 1 0 2 7 Hから選択される。

【0225】

いくつかの実施形態において、この障害は、移植に関連する。いくつかの実施形態において、この移植に関連する障害は、移植拒絶、または対宿主性移植片病である。

【0226】

いくつかの実施形態において、この障害は、I型インターフェロン、I L - 1 0、I L

10

20

30

40

50

- 12、またはIL-23シグナル伝達に関連する。いくつかの実施形態において、この障害は、I型インターフェロンシグナル伝達に関連する。いくつかの実施形態において、この障害は、IL-10シグナル伝達に関連する。いくつかの実施形態において、この障害は、IL-12シグナル伝達に関連する。いくつかの実施形態において、この障害は、IL-23シグナル伝達に関連する。

【0227】

本発明の化合物はまた、皮膚の炎症状態またはアレルギー状態（例えば、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、尋常性ざ瘡）、および皮膚の他の炎症状態またはアレルギー状態の処置において有用である。

10

【0228】

本発明の化合物はまた、他の疾患または状態（例えば、炎症成分を有する疾患または状態）の処置（例えば、目の疾患および状態（例えば、眼のアレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎）、鼻に影響を与える疾患（アレルギー性鼻炎が挙げられる）、ならびに自己免疫反応が関与するか、または自己免疫成分もしくは病因を有する炎症性疾患（自己免疫性血液学的障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球ろうおよび突発性血小板減少症）、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ヴェーゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スチーブンス-ジョンソン症候群、突発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性結腸炎およびクローン病）、過敏性腸管症候群、セリアック病、歯周炎、硝子膜症、腎疾患、糸球体疾患、アルコール性肝臓疾患、多発性硬化症、内分泌性眼障害、グレーブズ病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺臓炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部および後部）、シェーグレン症候群、乾性角結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性突発性関節炎、クリオピリン関連周期性症候群、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎（ネフローゼ症候群（例えば、突発性ネフローゼ症候群もしくは微小変化型腎症（minimal change nephropathy）が挙げられる）を伴うものおよび伴わないもの）、慢性肉芽腫症、子宮内膜症、レプトスピラ症 腎疾患、緑内障、網膜疾患、加齢、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心臓肥大、筋肉消耗（muscle wasting）、異化障害（catabolic disorder）、肥満症、胎児成長遅滞、高コレステロール血症、心臓病、慢性心不全、中皮腫、無発汗性外胚葉性形成異常、ベーチェット病、色素失調症、パジエット病、脾臓炎、遺伝性周期熱症候群、喘息（アレルギー性および非アレルギー性、中程度、中等度、重篤、気管支炎性、および運動により惹起）、急性肺損傷、急性呼吸促迫症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、副鼻腔炎、眼のアレルギー、シリカにより誘導される疾患、COPD（損傷の減少、気道炎症、気管支過活動、再造型もしくは疾患進行）、肺疾患、嚢胞性線維症、酸により誘導される肺損傷、肺高血圧症、多発性神経障害、白内障、全身性硬化症に関連する筋肉の炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アディソン病、扁平苔癬、1型糖尿病、もしくは2型糖尿病、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶、大腸炎、結膜炎、クローン病、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、外上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、ヘーノホ-シェーンライン紫斑病、肝炎、汗腺膿瘍、免疫グロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、脾臓炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、耳管炎、静脈洞炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、膣炎、腱鞘炎、鞘膜炎、血管炎、もしくは外陰炎が挙げられる）の処置）のために使用され得る。

20

30

40

50

【 0 2 2 9 】

いくつかの実施形態において、本発明の方法によって処置され得る炎症性疾患は、急性痛風および慢性痛風、慢性痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性若年性発症性関節炎（S J I A）、クリオピリン関連周期性症候群（C A P S）、ならびに変形性関節症から選択される。

【 0 2 3 0 】

いくつかの実施形態において、本発明の方法によって処置され得る炎症性疾患は、 T_H1 または T_H17 媒介性疾患である。いくつかの実施形態において、この T_H17 媒介性疾患は、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、および炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性結腸炎が挙げられる）から選択される。

10

【 0 2 3 1 】

いくつかの実施形態において、本発明の方法によって処置され得る炎症性疾患は、シェーグレン症候群、アレルギー性障害、変形性関節症、目の状態（例えば、眼のアレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎および春季結膜炎）、ならびに鼻に影響を与える疾患（例えば、アレルギー性鼻炎）から選択される。

【 0 2 3 2 】

さらに、本発明は、本明細書中の定義による化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、または水和物もしくは溶媒和物の、自己免疫障害、炎症性障害、もしくは増殖性障害、または移植に関連して一般におこる障害の処置のための医薬の調製のための使用を提供する。

20

併用療法

【 0 2 3 3 】

処置されるべき特定の状態または疾患に依存して、その状態を処置するために通常投与されるさらなる治療剤が、本発明の化合物および組成物と組み合わせて投与され得る。本明細書中で使用される場合、特定の疾患または状態を処置するために通常投与されるさらなる治療剤は、「処置される疾患または状態のために適切である」として公知である。

【 0 2 3 4 】

特定の実施形態において、提供される組み合わせ物またはその組成物は、別の治療剤と組み合わせて投与される。

【 0 2 3 5 】

30

本発明の組み合わせ物がまた組み合わせられ得る剤の例としては、限定されないが：アルツハイマー病の処置剤（例えば、アリセプト（登録商標）およびExelon（登録商標））；HIVの処置剤（例えば、リトナビル）；パーキンソン病の処置剤（例えば、L-DOPA/カルビドパ、エンタカポン（entacapone）、ロピニロール（ropinirole）、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（trihexphenidyl）、およびアマンタジン；多発性硬化症（MS）を処置するための剤（例えば、インターフェロン（例えば、Avonex（登録商標）およびRebif（登録商標））、Copaxone（登録商標）、およびミトザントロン）；喘息の処置剤（例えば、アルブテロールおよびSingulair（登録商標））；精神分裂病を処置するための剤（例えば、ジプレクサ（zyprexa）、リスパダール、リスパダール、およびハロペリドール）；抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン）；免疫調節剤および免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン病剤）；心臓血管疾患を処置するための剤（例えば、 β -遮断薬、ACE阻害剤、利尿薬、ニトレート、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチン）；肝臓疾患を処置するための剤（例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤）；血液障害を処置す

40

50

るための剤（例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、増殖因子および成長因子）；薬物速度論を延長または改善する剤（例えば、シトクロム P 4 5 0 阻害剤（すなわち、代謝分解の阻害剤）および C Y P 3 A 4 阻害剤（例えば、ケトコナゾール（*ketokonazole*）およびリトナビル））、ならびに免疫不全障害を処置するための剤（例えば、グロブリン）が挙げられる。

【0236】

特定の実施形態において、本発明の併用療法またはその薬学的に受容可能な組成物は、モノクローナル抗体または s i R N A 治療剤と組み合わせて投与される。

【0237】

これらのさらなる剤は、提供される併用療法とは別に、複数投薬計画の一部として投与され得る。あるいは、これらの剤は、本発明の化合物と単一投薬組成物として混合された、単一剤形の一部であり得る。複数投薬計画の一部として投与される場合、これらの2つの活性剤は、同時にか、順番にか、または互いからある期間以内に（通常、互いから5時間以内に）与えられ得る。

10

【0238】

本明細書中で使用される場合、用語「組み合わせ」、「組み合わせられた」、および関連する用語は、本発明による複数の治療剤の同時または順番の投与をいう。例えば、本発明の組み合わせ物は、別の治療剤と、同時にか、別々の単位剤形中で順番にか、または単一の単位剤形中で一緒に投与され得る。

【0239】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性剤として含有する組成物中で通常投与される量より多くない。好ましくは、本開示の組成物中のさらなる治療剤の量は、その剤を唯一の治療上活性な剤として含有する組成物中に通常存在する量の、約 5 0 % ~ 1 0 0 % の範囲である。

20

【0240】

1つの実施形態において、本発明は、式 I または I ' の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を含有する組成物を提供する。この治療剤は、式 I または I ' の化合物と一緒に投与され得るか、または式 I または I ' の化合物の投与前もしくは投与後に投与され得る。適切な治療剤は、以下にさらに詳細に記載される。特定の実施形態において、式 I または I ' の化合物は、この治療剤の5分前、10分前、15分前、30分前、1時間前、2時間前、3時間前、4時間前、5時間前、6時間前、7時間前、8時間前、9時間前、10時間前、11時間前、12時間前、13時間前、14時間前、15時間前、16時間前、17時間前、または18時間前までに投与され得る。他の実施形態において、式 I または I ' の化合物は、この治療剤の5分後、10分後、15分後、30分後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、6時間後、7時間後、8時間後、9時間後、10時間後、11時間後、12時間後、13時間後、14時間後、15時間後、16時間後、17時間後、または18時間後までに投与され得る。

30

【0241】

別の実施形態において、本発明は、炎症性の疾患、障害または状態を、その必要がある患者に、式 I または I ' の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を投与することによって処置する方法を提供する。このようなさらなる治療剤は、低分子または組換え生物学的剤であり得、そして例えば、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（*NSAIDs*）（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（*Etoricoxib*（登録商標））およびセレコキシブ）、コルヒチン（*Colchicine*（登録商標））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、およびヒドロコルチゾンなど）、プロベネシド、アロプリノール、フェブキシostat（*Febuxostat*）（*Uloric*（登録商標））、スルファサラジン（*Sulfasalazine*（登録商標））、抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン（*Hydroxychloroquine*（登録商標））およびクロロキン（*Chloroquine*（登録商標）））、メトトレキサート（*Methotrexate*（登録商標））、金塩（例えば、金チオグルコ

40

50

ース (Solganal (登録商標))、チオリンゴ酸金 (Myochrysine (登録商標)) およびオーラノフィン (Ridaura (登録商標))、D - ペニシラミン (Depen (登録商標)) もしくは Cuprimine (登録商標))、アザチオプリン (Imuran (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、クロラムブシル (Leukeran (登録商標))、シクロスポリン (Sandimmune (登録商標))、レフルノミド (Arava (登録商標)) および「抗 - TNF」剤 (例えば、エタネルセプト (エンブレル (登録商標))、インフリキシマブ (レミケード (登録商標))、ゴリムマブ (golimumab) (Simponi (登録商標))、セルトリズマブペゴール (certolizumab pegol) (Cimzia (登録商標)) およびアダリムマブ (adalimumab) (Humira (登録商標)))、
 「抗 IL - 1」剤 (例えば、アナキンラ (anakinra) (Kineret (登録商標)) およびリロナセプト (rilonacept) (Arcalyst (登録商標)))、カナキマブ (canakinumab) (Ilaris (登録商標))、抗 J ak 阻害剤 (例えば、トファシチニブ (tofacitinib))、抗体 (例えば、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、
 「抗 T 細胞」剤 (例えば、アバタセプト (abatacept) (Orencia (登録商標)))、
 「抗 IL - 6」剤 (例えば、トシリズマブ (アクテムラ (登録商標)))、ジクロフェナク、コルチゾン、ヒアルロン酸 (Synvisc (登録商標)) もしくは Hyalgan (登録商標))、モノクローナル抗体 (例えば、タネズマブ (tanezumab))、抗凝固薬 (例えば、ヘパリン (Calciparine (登録商標)) もしくは Liqueamin (登録商標)) およびワルファリン (Coumadin (登録商標)))、下痢止め薬 (例えば、ジフェノキシラート (Lomotil (登録商標)) およびロペラミド (Imodium (登録商標)))、胆汁酸結合剤 (例えば、コレスチラミン)、アロセトロン (alosetron) (Lotronex (登録商標))、ルビプロストン (lubiprostone) (Amitiza (登録商標))、緩下薬 (例えば、マグネシアミルク、ポリエチレングリコール (MiraLax (登録商標))、Dulcolax (登録商標)、Correctol (登録商標) および Senokot (登録商標))、抗コリン作用薬もしくは鎮痙薬 (例えば、ジシクロミン (Bentyl (登録商標)))、Singulair (登録商標)、
 - 2 アゴニスト (例えば、アルブテロール (Ventolin (登録商標)) HFA、Proventil (登録商標) HFA)、レバルブテロール (levalbuterol) (Xopenex (登録商標))、メタプロテレノール (Alupent (登録商標))、酢酸ピルブテロール (Maxair (登録商標))、硫酸テルブタリン (Brethaire (登録商標))、キシナホ酸サルメテロール (セレベント (登録商標)) およびフォルモテロール (Foradil (登録商標)))、抗コリン作用剤 (例えば、イプラトロピウムブロミド (Atrovent (登録商標)) およびチオトロピウム (スピリーバ (登録商標)))、吸入用コルチコステロイド (例えば、ジプロピオン酸ベクロメタゾン (Beclivent (登録商標))、Qvar (登録商標))、および Vancerial (登録商標))、
 トリアムシノロンアセトニド (Azmacort (登録商標))、モメタゾン (Asthmanex (登録商標))、ブデソニド (Pulmocort (登録商標))、ならびにフルニソリド (Aerobid (登録商標)))、Afviar (登録商標)、Symbicort (登録商標)、Dulera (登録商標)、クロモリンナトリウム (Intal (登録商標))、メチルキサンチン (例えば、テオフィリン (Theo - Dur (登録商標))、Theolair (登録商標))、Slo - bid (登録商標)、Uniphyll (登録商標)、Theo - 24 (登録商標)) およびアミノフィリン)、IgE 抗体 (例えば、オマリズマブ (omalizumab) (Xolair (登録商標)))、ヌクレオシド逆トランスクリプターゼ阻害剤 (例えば、ジドブジン (Retrovir (登録商標))、アバカビル (Ziagen (登録商標))、アバカビル/ラミブジン (Epzicom (登録商標))、アバカビル/ラミブジン/ジドブジン (Trizivir (登録商標))、ジダノシン (ヴァイデックス (登録商標))、エムトリシタピン (エムトリバ (登録商標))、ラミブジン (エピビル (登録商標))、ラ

10

20

30

40

50

ミブジン/ジドブジン(コンビビル(登録商標))、スタブジン(stavudine)(ゼリット(登録商標))、およびザルシタピン(ハイビッド(登録商標))、非ヌクレオシド逆トランスクリプターゼ阻害剤(例えば、デラビルジン(レスクリプター(登録商標))、エファビレンツ(Sustiva(登録商標))、ネビラピン(ピラミュン(登録商標))およびエトラビリン(etravirine)(Intelence(登録商標))、ヌクレオチド逆トランスクリプターゼ阻害剤(例えば、テノホビル(ビリアード(登録商標))、プロテアーゼ阻害剤(例えば、アンブレナビル(amprenavir)(Agenerase(登録商標))、アタザナビル(レイアタツ(登録商標))、ダルナビル(darunavir)(Prezista(登録商標))、ホスアンブレナビル(レクシヴァ(登録商標))、インジナビル(クリキシバン(登録商標))、ロピナビル(lopinavir)およびリトナビル(カレトラ(登録商標))、ネルフィナビル(ピラセプト(登録商標))、リトナビル(ノービア(登録商標))、サキナビル(フォートベイス(登録商標)もしくはインビラーゼ(登録商標))、ならびにチプラナビル(tipranavir)(Aptivus(登録商標))、侵入阻害剤(entry inhibitor)(例えば、エンフビルチド(enfuvirtide)(Fuzeon(登録商標))およびマラビロク(maraviroc)(Selzentry(登録商標))、インテグラーゼ阻害剤(例えば、ラルテグラビル(raltegravir)(Isentress(登録商標))、ドキシルビシン(Hydrodunorubicin(登録商標))、ピンクリスチン(Oncovin(登録商標))、ボルテゾミブ(bortezomib)(Velcade(登録商標))、およびデキサメタゾン(Decadron(登録商標))の、レナリドミド(lenalidomide)(Revlimid(登録商標))と組み合わせたもの)、あるいはこれらの任意の組み合わせ物(単数または複数)が挙げられる。

【0242】

別の実施形態において、本発明は、関節リウマチを処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)(例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク(Lodine(登録商標))およびセレコキシブ)、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、およびヒドロコルチゾンなど)、スルファサラジン(Azulfidine(登録商標))、抗マラリア薬(例えば、ヒドロキシクロロキン(Plaquenil(登録商標))およびクロロキン(Aralen(登録商標))、メトトレキサート(Rheumatrex(登録商標))、金塩(例えば、金チオグルコース(Solganal(登録商標))、チオリンゴ酸金(Myochrysin(登録商標))およびオーラノフィン(Ridaura(登録商標))、D-ペニシラミン(Depen(登録商標)またはCuprimine(登録商標))、アザチオプリン(Imuran(登録商標))、シクロホスファミド(Cytosan(登録商標))、クロラムブシル(Leukeran(登録商標))、シクロスポリン(Sandimmune(登録商標))、レフルノミド(Arava(登録商標))ならびに「抗TNF」剤(例えば、エタネルセプト(エンブレル(登録商標))、インフリキシマブ(レミケード(登録商標))、ゴリムマブ(Simponi(登録商標))、セルトリズマブペゴール(Cimzia(登録商標))およびアダリムマブ(Humira(登録商標))、「抗IL-1」剤(例えば、アナキンラ(Kineret(登録商標))およびリロナセプト(Arcalyst(登録商標))、抗体(例えば、リツキシマブ(Rituxan(登録商標))、「抗T細胞」剤(例えば、アバタセプト(Orencia(登録商標))ならびに「抗IL-6」剤(例えば、トシリズマブ(アクテムラ(登録商標))から選択される。

【0243】

いくつかの実施形態において、本発明は、変形性関節症を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物および1種またはそれより多くの

10

20

30

40

50

さらなる治療剤を投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDS）（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（Lodine（登録商標））およびセレコキシブ）、ジクロフェナク、コルチゾン、ヒアルロン酸（Synvisc（登録商標））またはHyalgan（登録商標））ならびにモノクローナル抗体（例えば、タネズマブ）から選択される。

【0244】

いくつかの実施形態において、本発明は、皮膚エリテマトーデスまたは全身性エリテマトーデスを処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDS）（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（Lodine（登録商標））およびセレコキシブ）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、およびヒドロコルチゾンなど）、抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン（Plaquenil（登録商標））およびクロロキン（Aralen（登録商標）））、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、メトトレキサート（Rheumatrex（登録商標））、アザチオプリン（Imuran（登録商標））ならびに抗凝固薬（例えば、ヘパリン（Calciparine（登録商標））またはLiquaemin（登録商標））およびワルファリン（Coumadin（登録商標）））から選択される。

【0245】

いくつかの実施形態において、本発明は、クローン病、潰瘍性大腸炎、または炎症性腸疾患を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、メサラミン（mesalamine）（Asacol（登録商標））スルファサラジン（Azulfidine（登録商標））、下痢止め薬（例えば、ジフェノキシラート（Lomotil（登録商標））およびロペラミド（Imodium（登録商標）））、胆汁酸結合剤（例えば、コレステラミン、アロセトロン（Lotronex（登録商標））、ルビプロストン（Amitiza（登録商標）））、緩下薬（例えば、マグネシアミルク、ポリエチレングリコール（MiraLax（登録商標））、Dulcolax（登録商標）、Correctol（登録商標）およびSenokot（登録商標））、ならびに抗コリン作用薬（例えば、ジシクロミン（Bentyl（登録商標））などの鎮痙薬）、抗TNF治療剤、ステロイド、ならびに抗生物質（例えば、フラジールもしくはシプロフロキサシン）から選択される。

【0246】

いくつかの実施形態において、本発明は、喘息を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、Singulair（登録商標）、 β -2アゴニスト（例えば、アルブテロール（Ventolin（登録商標））HFA、Proventil（登録商標）HFA）、レバルブテロール（Xopenex（登録商標））、メタプロテレノール（Alupent（登録商標））、酢酸ピルブテロール（Maxair（登録商標））、硫酸テルブタリン（Brethaire（登録商標））、キシナホ酸サルメテロール（セレベント（登録商標））およびフォルモテロール（Foradil（登録商標）））、抗コリン作用剤（例えば、イプラトロピウムプロミド（Atrovent（登録商標））およびチオトロピウム（スピリーバ（登録商標）））、吸入用コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（Becloment（登録商標））、Qvar（登録商標）、およびVanceril（登録商標））、トリアムシノロンアセトニド（Azmacort（登録商標））、モメタゾン（Asthmanex（登録商標））、ブデソニド（Pulmocort（登録商標））、フルニソリド（Aerobid（登録商標））、Afviar（登録商標）、Symbicort（登録商標）、ならびにDulera（登録商標）、クロモリ

ンナトリウム (Intal (登録商標))、メチルキサンチン (例えば、テオフィリン (Theo-Dur (登録商標)、Theolair (登録商標)、Slo-bid (登録商標)、Uniphyll (登録商標)、Theo-24 (登録商標)) およびアミノフィリン)、ならびにIgE抗体 (例えば、オマリズマブ (Xolair (登録商標))) から選択される。

【0247】

いくつかの実施形態において、本発明は、COPDを処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、
 - 2アゴニスト (例えば、
 アルブテロール (Ventolin (登録商標) HFA、Proventil (登録商標) HFA)、
 レバルブテロール (Xopenex (登録商標))、
 メタプロテレノール (Alupent (登録商標))、
 酢酸ピルブテロール (Maxair (登録商標))、
 硫酸テルブタリン (Brethaire (登録商標))、
 キシナホ酸サルメテロール (セレベント (登録商標)) および
 フォルモテロール (Foradil (登録商標))、
 抗コリン作用剤 (例えば、イプラトロピウムブロミド (Atrovent (登録商標)) および
 チオトロピウム (スピリーバ (登録商標))、
 メチルキサンチン (例えば、テオフィリン (Theo-Dur (登録商標)、Theolair (登録商標)、Slo-bid (登録商標)、Uniphyll (登録商標)、Theo-24 (登録商標)) および
 アミノフィリン)、
 吸入用コルチコステロイド (例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、
 ジプロピオン酸ベクロメタゾン (Beclovent (登録商標)、Qvar (登録商標))、
 および Vanceril (登録商標))、
 トリアムシノロンアセトニド (Azmacort (登録商標))、
 モメタゾン (Asthmanex (登録商標))、
 ブデソニド (Pulmocort (登録商標))、
 フルニソリド (Aerobid (登録商標))、
 Afvair (登録商標)、
 Symbicort (登録商標)、
 ならびに Dulera (登録商標)) から選択される。

【0248】

別の実施形態において、本発明は、血液学的悪性腫瘍を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、
 リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、
 シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、
 ドキソルビシン (Hydrodaunorubicin (登録商標))、
 ピンクリスチン (Oncovin (登録商標))、
 プレドニゾン、
 ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、
 BTK阻害剤、
 JAK/pan-JAK阻害剤、
 PI3K阻害剤、
 SYK阻害剤、
 ならびにこれらの組み合わせから選択される。

【0249】

別の実施形態において、本発明は、固形腫瘍を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、
 リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、
 シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、
 ドキソルビシン (Hydrodaunorubicin (登録商標))、
 ピンクリスチン (Oncovin (登録商標))、
 プレドニゾン、
 ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、
 BTK阻害剤、
 JAK/pan-JAK阻害剤、
 PI3K阻害剤、
 SYK阻害剤、
 ならびにこれらの組み合わせから選択される。

【0250】

別の実施形態において、本発明は、血液学的悪性腫瘍を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物およびヘッジホッグ (Hh) シグナル伝達経路阻害剤を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、この血液学的悪性腫瘍は、DLBCL (Ramirezら「Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell

l y m p h o m a , L e u k . R e s . (2 0 1 2) , 7 月 1 7 日 に オ ン ラ イ ン で 公 開 さ れ、その全体は本明細書中に参考として援用される)である。

【 0 2 5 1 】

別の実施形態において、本発明は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、リツキシマブ(Rituxan(登録商標))、シクロホスファミド(Cytosan(登録商標))、ドキシソルビシン(Hydrodaunorubicin(登録商標))、ピンクリスチン(Oncovin(登録商標))、プレドニゾン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、およびこれらの組み合わせから選択される。

10

【 0 2 5 2 】

別の実施形態において、本発明は、多発性骨髄腫を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、ボルテゾミブ(Velcade(登録商標))、およびデキサメタゾン(Decadron(登録商標))、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、BTK阻害剤、JAK/JAK阻害剤、TYK2阻害剤、PI3K阻害剤、SYK阻害剤の、レナリドミド(Revlimid(登録商標))と組み合わせたものから選択される。

【 0 2 5 3 】

別の実施形態において、本発明は、疾患を処置するか、またはその重篤度を低下させる方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物およびBTK阻害剤を投与する工程を包含し、ここでこの疾患は、炎症性腸疾患、関節炎、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス(SLE)、血管炎、突発性血小板減少性紫斑病(ITP)、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、スティル病、若年性関節炎、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、オールド甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、グレーブズ病、自己免疫性甲状腺炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性硬化症、ライム神経ボレリア症(Lyme neuroborreliosis)、ギヤン-バレー症候群、急性散在性脳脊髄膜炎、アディソン病、オプソクローヌス-ミオクローヌス症候群(opsoclonus-mycoclonus syndrome)、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性胃炎、悪性貧血、セリアック病、グッドパスチャー症候群、突発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ヴェーゲナー肉芽腫症、乾癬、全身性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経障害、膜性糸球体腎症(membranous glomerulonephropathy)、子宮内膜症、間質性膀胱炎、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、神経性筋強直、強皮症、表在性の刺激あるいは灼熱感を訴える慢性の外陰病変(vulvodynia)、過剰増殖性疾患、移植された器官もしくは組織の拒絶、後天性免疫不全症候群(AIDS、HIVとしても公知)、1型糖尿病、対宿主性移植片病、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー(例えば、植物の花粉、ラテックス、薬物、食物、昆虫の毒、動物の毛、動物のふけ、イエダニ、もしくはゴキブリ腎杯に対するアレルギー)、I型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、およびアトピー性皮膚炎、喘息、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶、大腸炎、結膜炎、クローン病、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、外上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、ヘーノホ-シェーンライン紫斑病、肝炎、汗腺膿瘍、免疫グロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、脾臓炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、耳管炎、静脈洞炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、膣炎、腱鞘炎、鞘膜炎、血管炎、または外陰炎、B細胞増殖性障害(例え

20

30

40

50

ば、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾臓辺縁層リンパ腫、多発性骨髄腫（プラズマ細胞骨髄腫としても公知）、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、プラズマ細胞腫、節外性辺縁層 B 細胞リンパ腫、結節性辺縁層 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、パーキットリンパ腫／白血病、またはリンパ腫様肉芽腫症、乳がん、前立腺がん、または肥満細胞のがん（例えば、肥満細胞腫、肥満細胞性白血病、肥満細胞肉腫、全身性肥満細胞症）、骨がん、結腸直腸がん、膵臓がん、骨および関節の疾患（関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病が挙げられる）、ベーチェット病、シェーグレン症候群、全身性硬化症、骨粗しょう症、骨がん、骨転移が挙げられるが、これらに限定されない）、血栓塞栓障害（例えば、心筋梗塞、狭心症、血管形成術後の再閉塞、血管形成術後の再狭窄、大動脈冠状動脈バイパス後の再閉塞、大動脈冠状動脈バイパス後の再狭窄、脳卒中、一過性虚血、末梢動脈閉塞性疾患、肺動脈塞栓症、深部静脈血栓症）、炎症性骨盤疾患、尿道炎、皮膚の日焼け、静脈洞炎、肺臓炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵臓炎、胆嚢炎（*cholangitis*）、無ガンマグロブリン血症、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸管症候群、潰瘍性結腸炎、シェーグレン病、組織移植片拒絶、移植された器官に対する超急性拒絶、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、自己免疫性多発内分泌腺疾患（*autoimmune polyglandular disease*）（自己免疫性多発内分泌腺症候群としても公知）、自己免疫性脱毛症、悪性貧血、糸球体腎炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎、自己免疫性溶血状態および自己免疫性血小板減少状態、グッドパスチャー症候群、アテローム性動脈硬化症、アディソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、敗血症性ショック、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、変形性関節症、慢性突発性血小板減少性紫斑病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、変形性関節症、白斑、自己免疫性下垂体機能低下症、ギラン・バレー症候群、ベーチェット病、強皮症（*scleroderma*）、菌状息肉腫、急性炎症性応答（例えば、急性呼吸促進症候群および虚血／再灌流障害）、ならびにグレーブズ病から選択される。

【0254】

別の実施形態において、本発明は、疾患を処置するか、またはその重篤度を低下させる方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式 I または I' の化合物および P I 3 K 阻害剤を投与する工程を包含し、ここでこの疾患は、がん、神経変性障害、脈管形成障害、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、炎症性障害、ホルモン関連疾患、器官移植に関連する状態、免疫不全障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染症、細胞死に関連する状態、トロンピン誘導性血小板凝集、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、肝臓疾患、T 細胞活性化が関与する病的免疫状態、心臓血管障害、および CNS 障害から選択される。

【0255】

別の実施形態において、本発明は、疾患を処置するか、またはその重篤度を低下させる方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式 I または I' の化合物および P I 3 K 阻害剤を投与する工程を包含し、ここでこの疾患は、脳、腎臓（例えば、腎細胞癌（RCC））、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣、子宮内膜、子宮頸部、精巣、尿生殖路、食道、喉頭、皮膚、骨もしくは甲状腺の良性もしくは悪性の腫瘍、癌腫もしくは固形腫瘍；肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫もしくは胃腸がん（特に、結腸癌もしくは結腸腺腫または頭頸部腫瘍）、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新形成、上皮特徴の新形成、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞性肺癌、リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（N

HL) およびホジキンリンパ腫 (ホジキンもしくはホジキン病とも呼ばれる) が挙げられる)、乳癌、濾胞状癌、未分化癌、乳頭状癌、セミノーマ、黒色腫、または白血病、カウデン症候群、レーレルミット - ダクロス病 (L h e r m i t t e - D u d o s d i s e a s e) およびバナヤン - ゾナナ症候群 (B a n n a y a n - Z o n a n a s y n d r o m e) を含む疾患、またはPI3K / PKB経路が異常に活性化される疾患、内因性 (非アレルギー性) 喘息と外因性 (アレルギー性) 喘息との両方を含めた、あらゆる型または発生の喘息、中程度喘息、中等度喘息、重篤な喘息、気管支炎性喘息、運動により惹起される喘息、職業性喘息および細菌感染後に誘導される喘息、急性肺損傷 (ALI)、成人 / 急性呼吸促進症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺動脈疾患、慢性閉塞性気道疾患または慢性閉塞性肺疾患 (COPD、COADまたはCOLD) (それに関連する慢性気管支炎または呼吸困難を含む)、気腫、ならびに他の薬物治療 (特に、他の吸入薬物治療) の結果の気道の過活動の増悪、あらゆる型または発生の気管支炎 (急性、アラキシン酸、カタル性、クループ性、慢性もしくは結核性の気管支炎が挙げられるが、これらに限定されない)、あらゆる型または発生の塵肺症 (慢性であれ急性であれ、気道の閉塞を頻繁に伴い、粉塵の繰り返しの吸入により発症する、炎症性の一般的に職業的な肺の疾患) (例えば、アルミニウム肺症、炭粉症、石綿沈着症、石粉症、ダチョウ肺塵症、鉄症、珪肺症、タバコ中毒症および綿肺症が挙げられる)、レフラー症候群、好酸球性、肺炎、寄生生物性 (特に、後生動物の) インフェステーション (熱帯性好酸球増加症が挙げられる)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎 (チャグ - ストラウス症候群が挙げられる)、好酸球性肉芽腫、および薬物反応により引き起こされる気道を冒す好酸球関連障害) の結果であるかまたは同時に存在する、気道の好酸球関連障害、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡 (p e m p h i s u s)、後天性表皮水疱症、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎、鼻に影響を与える疾患 (アレルギー性鼻炎が挙げられる)、ならびに自己免疫反応が関与するかまたは自己免疫成分もしくはは病因を有する炎症性疾患 (自己免疫性血液学的障害 (例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球ろうおよび突発性血小板減少症)、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症 (s c l e r o d o m a)、ヴェーゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スチーブンス - ジョンソン症候群、突発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患 (例えば、潰瘍性結腸炎およびクローン病)、内分泌性眼障害、グレーヴズ病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺臓炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎 (前部および後部)、乾性角結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎 (ネフローゼ症候群 (例えば、突発性ネフローゼ症候群もしくは微小変化型腎症が挙げられる) を伴うかまたは伴わないもの) が挙げられる)、再狭窄、心臓肥大、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、虚血性発作およびうっ血性心不全、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病、および脳虚血、ならびに外傷、グルタミン酸神経毒性および低酸素症により引き起こされる神経変性疾患から選択される。

【0256】

いくつかの実施形態において、本発明は、疾患を処置するかまたはその重篤度を低下させる方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式IまたはI'の化合物およびBc1 - 2阻害剤を投与する工程を包含し、ここでこの疾患は、炎症性障害、自己免疫障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に関連する障害である。いくつかの実施形態において、この障害は、増殖性障害、狼瘡、またはループス腎炎である。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、慢性リンパ性白血病、びまん性大B細胞型リンパ腫、ホジキン病、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、骨髄異形成症候群、リンパ腫、血液学的新生物、または固形腫瘍である。

【0257】

いくつかの実施形態において、本発明は、疾患を処置するか、またはその疾患の重2)ドメイン結合化合物およびTYK2キナーゼ (JH1)ドメイン結合化合物を投与する工

10

20

30

40

50

程を包含する。いくつかの実施形態において、疾患は、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に関連する障害である。いくつかの実施形態において、JH2結合化合物は式IまたはI'の化合物である。他の適切なJH2ドメイン結合化合物としては、その各々の全体が本明細書中に参考として援用されるWO2014074660A1、WO2014074661A1、WO2015089143A1に記載されているものが挙げられる。適切なJH1ドメイン結合化合物として、その全体が本明細書中に参考として援用されるWO2015131080A1に記載されているものが挙げられる。

【0258】

これらの化合物および組成物は、本発明の方法に従って、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に関連する障害を処置するため、またはその重篤度を低下させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。必要とされる正確な量は、被験体ごとに、その被験体の種、年齢および性別、感染の重篤度、特定の剤、その投与方法などに依存して変化する。本発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にしかつ投薬量を均一にするために、単位剤形に配合される。本明細書で使用する「単位剤形」という表現は、治療がなされる患者に適した薬剤の、物理的に切り離された単位をいう。しかし、本発明の化合物および組成物の1日当たりの総使用量は、正しい医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることになることが理解される。任意の特定の患者または生物に特異的な有効用量レベルは、治療される障害および障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康、性別、および食事；用いられる特定の化合物の投与時間、投与経路、および排出速度；治療の持続期間；用いられる特定の化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物；および医療分野で周知の同様の要因を含めた様々な要因に依存する。用語「患者」とは、本明細書中で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒトを意味する。

【0259】

本発明の、薬学的に受容可能な組成物は、ヒトおよびその他の動物に、治療がなされる感染の重症度に応じて経口的に、経直腸的に、非経口的に、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤、またはドロップ剤などによる）、経類的に、または経口スプレー剤もしくは経鼻スプレー剤などとして投与することができる。ある実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日に1回または複数回、1日当たりの被験体体重に対して約0.01mg/kgから約50mg/kg、好ましくは約1mg/kgから約25mg/kgの投薬レベルで経口的にまたは非経口的に投与され得る。

【0260】

経口投与用の液体剤形には、限定するものではないが薬学的に受容可能な乳剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。活性化化合物に加え、液体剤形は、例えば水またはその他の溶媒などの当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、可溶化剤、および乳化剤であって、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。不活性希釈剤の他、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、および懸濁化剤などのアジュバントと、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤も含むことができる。

【0261】

注射剤、例えば滅菌注射用の水性または油性の懸濁剤は、適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用する公知の技術により配合され得る。滅菌注射剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液、懸濁液、または乳濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いることができる、許容されるビヒ

10

20

30

40

50

クルおよび溶媒の中には、水、リンガー液、U.S.P.、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来通り用いられる。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含めた任意のブランド不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射物質の調製に使用される。

【0262】

注射製剤は、使用前に、例えば細菌保持フィルタを通した濾過によって、または滅菌水もしくはその他の滅菌注射媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0263】

本発明の化合物の効果を長続きさせるために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶質または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって実現され得る。したがって化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、この溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の遅延吸収は、油ビヒクルへの化合物の溶解または懸濁によって実現される。注射デポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなど、生分解性ポリマー内で化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。化合物とポリマーとの比、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。その他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(酸無水物)が含まれる。デポ注射製剤は、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン内に化合物を捕捉することによっても調製される。

【0264】

直腸投与または腔投与のための組成物は、好ましくは本発明の化合物と、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって直腸または腔内で溶解し活性化合物を放出するココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤蠟などの、適切な非刺激性賦形剤またはキャリアとを混合することによって調製できる坐薬である。

【0265】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化合物を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア、および/またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b)例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤、f)第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、およびi)滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの滑沢剤と混合する。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。

【0266】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用した軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤として用いてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬品配合の技術分野で周知のその他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延する様式で、腸管のある部分のみまたは優先的にその部分に(1種または複数の)活性成分を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質および蠟が含まれる。同様のタイ

10

20

30

40

50

ブの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いてもよい。

【0267】

活性化化合物は、上述の1種または複数の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態にすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬品配合の分野で周知のその他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形では、活性化化合物を、スクロースやラクトース、デンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混合してもよい。そのような剤形は、通常の実施の場合と同様に、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば錠剤成形滑沢剤およびステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースなどその他の錠剤成形助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延する様式で、腸管のある部分のみまたは優先的にその部分に(1種または複数の)活性成分を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質および蠟が含まれる。

10

【0268】

本発明の化合物の局所投与用剤形または経皮投与用剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、またはパッチ剤が含まれる。活性化化合物は、滅菌条件下で、薬学的に受容可能なキャリアおよび任意の必要とされる防腐剤または緩衝剤と、必要に応じて混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬も、本発明の範囲内にあると考えられる。さらに本発明は、身体に対して制御された化合物送達を行うことができるというさらなる利点を有する、経皮パッチの使用を企図するものである。そのような剤形は、適切な媒体に化合物を溶解しまたは分散させることによって作製され得る。吸収増強剤もまた、皮膚を横断する化合物の流れを増大させるために使用することができる。その速度は、速度制御膜を設けることによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって、制御することができる。

20

【0269】

1つの実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルを、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させる工程を含む、生物学的サンプルにおいてプロテインキナーゼ活性を阻害する方法に関する。

30

【0270】

別の実施形態によれば、本発明は、TYK2、またはその変異体の活性を、生物学的サンプルにおいて阻害する方法に関し、この方法は、この生物学的サンプルを、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物と接触させる工程を包含する。特定の実施形態において、本発明は、TYK2、またはその変異体の活性を、生物学的サンプルにおいて不可逆的に阻害する方法に関し、この方法は、この生物学的サンプルを、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物と接触させる工程を包含する。

【0271】

別の実施形態において、本発明は、TYK2を、JAK1、JAK2、およびJAK3のうちの1つまたはそれより多くを超えて選択的に阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、JAK1/2/3の2倍より高く選択的である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、JAK1/2/3の5倍より高く選択的である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、JAK1/2/3の10倍より高く選択的である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、JAK1/2/3の50倍より高く選択的である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、JAK1/2/3の100倍より高く選択的である。

40

【0272】

用語「生物学的サンプル」としては、本明細書中で使用される場合、限定されないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および

50

血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、もしくは他の体液またはその抽出物が挙げられる。

【 0 2 7 3 】

T Y K 2 (またはその変異体)の活性の、生物学的サンプルにおける阻害は、当業者に公知である種々の目的のために有用である。このような目的の例としては、輸血、器官移植、生物学的標本の保存、および生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 2 7 4 】

本発明の別の実施形態は、患者においてプロテインキナーゼ活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【 0 2 7 5 】

別の実施形態によれば、本発明は、患者において T Y K 2、またはその変異体の活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。特定の実施形態によれば、患者において T Y K 2、またはその変異体のうちの 1 つまたはそれより多くの活性を可逆的または非可逆的に阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。他の実施形態において、本発明は、T Y K 2、またはその変異体により媒介される障害の処置を必要とする患者において、その障害を処置する方法を提供し、この方法は、この患者に、本発明による化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含する。このような障害は、本明細書中に詳細に記載されている。

【 0 2 7 6 】

処置されるべき特定の状態または疾患に応じて、その状態を処置するために通常投与されるさらなる治療剤も、本発明の組成物中に存在し得る。本明細書において、特定の疾患または状態を処置するために通常投与されるさらなる治療剤は、「処置されている疾患または状態にとって適切なもの」として知られている。

【 0 2 7 7 】

本発明の化合物はまた、他の治療化合物と組み合わせて、有利に使用され得る。いくつかの実施形態において、これらの他の治療化合物は、他の抗増殖化合物である。このような抗増殖化合物としては、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン；トポイソメラーゼ I 阻害剤；トポイソメラーゼ II 阻害剤；微小管活性化化合物；アルキル化化合物；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化プロセスを誘導する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP 阻害剤；mTOR 阻害剤；抗腫瘍性代謝拮抗物質；プラチン化合物；タンパク質または脂質のキナーゼ活性を標的化/減少する化合物およびさらなる抗血管形成化合物；タンパク質または脂質のホスファターゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗男性ホルモン；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的反応修飾物質；抗増殖性抗体；ヘパラーゼ阻害剤；Ras がん遺伝子アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液学的悪性疾患の処置において使用される化合物；Flt-3 の活性を標的化、減少または阻害する化合物；Hsp90 阻害剤（例えば、17-AAG (17-アリルアミノゲルダナマイシン、NSC330507)、17-DMA (17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-ジメトキシ-ゲルダナマイシン、NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010 (Conforma Therapeutics 製))；テモゾロミド (テモダール (登録商標))；キネシン紡錘体タンパク質阻害剤 (例えば、SB715992 もしくは SB743921 (GlaxoSmithKline 製)、またはペンタミジン/クロルプロマジン (CombinaToRx 製))；MEK 阻害剤 (例えば、ARRY142886 (Array BioPharma 製)、AZD6244 (AstraZeneca 製)、PD181461 (Pfizer 製) およびロイコボリン) が挙げられるが、これらに限定されない。用語「アロマターゼ阻害剤」は、本明細書中で使用される場合、エストロゲン産

10

20

30

40

50

生（例えば、基質であるアンドロステンジオンおよびテストステロンの、それぞれエストロンおよびエストラジオールへの転換）を阻害する化合物に関する。この用語は、ステロイド（特に、アタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン（*formestane*））、ならびに特に、非ステロイド（特に、アミノグルテチミド、ログレチミド（*roglethimide*）、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール（*vorozole*）、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾール）を包含するが、これらに限定されない。エキセメスタンは、商品名アロマシンTMのもとで市場に出ている。フォルメスタンは、商品名レントロン（*Lentaron*）TMのもとで市場に出ている。ファドロゾールは、商品名アフエマTMのもとで市場に出ている。アナストロゾールは、商品名アリミデックスTMのもとで市場に出ている。レトロゾールは、商品名フェマーラTMまたはフェマール（*Femar*）TMのもとで市場に出ている。アミノグルテチミドは、商品名オリメテン（*Orimeten*）TMのもとで市場に出ている。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含有する本発明の組み合わせは、ホルモンレセプター陽性腫瘍（例えば、乳房腫瘍）の処置のために特に有用である。

【0278】

用語「抗エストロゲン」は、本明細書中で使用される場合、エストロゲンの効果をエストロゲンレセプターレベルで拮抗する化合物に関する。この用語は、タモキシフェン、フルベストラント（*fulvestrant*）、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンを包含するが、これらに限定されない。タモキシフェンは、商品名ノバルデックスTMのもとで市場に出ている。塩酸ラロキシフェンは、商品名エビスタTMのもとで市場に出ている。フルベストラントは、商品名ファスロデックス（*Faslodex*）TMのもとで投与され得る。抗エストロゲンである化学療法剤を含有する本発明の組み合わせは、エストロゲンレセプター陽性腫瘍（例えば、乳房腫瘍）の処置のために特に有用である。

【0279】

用語「抗男性ホルモン」は、本明細書中で使用される場合、男性ホルモンの生物学的効果を阻害し得る任意の物質に関し、そしてピカルタミド（カソデックスTM）が挙げられるが、これに限定されない。用語「ゴナドレリンアゴニスト」としては、本明細書中で使用される場合、アバレリクス（*abarelix*）、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンが挙げられるが、これらに限定されない。ゴセレリンは、商品名ゾラデックスTMのもとで投与され得る。

【0280】

用語「トポイソメラーゼⅠ阻害剤」は、本明細書中で使用される場合、トポテカン、ジヤイマテカン（*gimatecan*）、イリノテカン、カンプトテシン（*campthecin*）およびそのアナログ、9-ニトロカンプトテシンおよび高分子カンプトテシン結合体 PNU-166148 を包含するが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば、カンプトサー（*Camptosar*）TMの商品名のもとでその市場に出ている形態で、投与され得る。トポテカンは、商品名ハイカムチン（*Hycamtin*）TMのもとで市場に出ている。

【0281】

用語「トポイソメラーゼⅡ阻害剤」は、本明細書中で使用される場合、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン（セリックス（*Caelyx*）TMなどのリポソーム処方物を含む）、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン（*nemorubicin*））、アントラキノンであるミトザントロンおよびロソキサントロン（*losoxantrone*）、ならびにポドフィロトキシンであるエトポシドおよびテニポシドを包含するが、これらに限定されない。エトポシドは、商品名エトホス（*Etopophos*）TMのもとで市場に出ている。テニポシドは、商品名 VM 26-Bristol のもとで市場に出ている。ドキソルビシンは、商品名アクリバスタチン（*Acriblastin*）TMまたはアドリアマイシンTMのもとで市場に出ている。エピルビシンは、商品名ファルモルビシンTMのもとで市場に出ている。イダルビシンは、商品名ザベドス（*Zavedos*）TMのもとで市場に出ている。ミトザントロンは、商品名ノバン

トロンのもとで市場に出ている。

【0282】

用語「微小管活性剤」は、微小管安定化化合物、微小管不安定化化合物および微小管重合阻害剤に関し、タキサン類（例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル）；ビンカアルカロイド類（例えば、ビンブラスチンまたは硫酸ビンブラスチン、ピンクリスチンまたは硫酸ピンクリスチン、およびビノレルビン）；ディスコデルモリド（discodermolide）；コルヒチン（colchicine）およびエポチロン（epothilone）ならびにこれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。パクリタキセルは、商品名タキソールTMのもとで市場に出ている。ドセタキセルは、商品名タキソテールTMのもとで市場に出ている。硫酸ビンブラスチンは、商品名ビンブラスチンR・PTMのもとで市場に出ている。硫酸ピンクリスチンは、商品名ファルミスチン（Farmistatin）TMのもとで市場に出ている。

10

【0283】

用語「アルキル化剤」は、本明細書中で使用される場合、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソ尿素（BCNUもしくはグリアデル（Gliadel））を包含するが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、商品名シクロスチン（Cyclostine）TMのもとで市場に出ている。イホスファミドは、商品名ホロキサン（Holoxxan）TMのもとで市場に出ている。

【0284】

用語「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「HDAC阻害剤」は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物に関する。これには、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）が挙げられるが、これに限定されない。

20

【0285】

用語「抗腫瘍性代謝拮抗物質」は、5 - フルオロウラシルすなわち5 - FU、カペシタビン、ゲムシタビン、DNA脱メチル化合物（例えば、5 - アザシチジンおよびデシタビン（decitabine））、メトトレキサートおよびエダトレキサート、ならびに葉酸アンタゴニスト（例えば、ペメトレキセド（pemetrexed））を包含するが、これらに限定されない。カペシタビンは、商品名ゼローダTMのもとで市場に出ている。ゲムシタビンは、商品名ジェムザールTMのもとで市場に出ている。

【0286】

用語「プラチン化合物」は、本明細書中で使用される場合、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナム（cisplatinum）およびオキサリプラチンを包含するが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば、カルボプラット（Carboplat）TMの商品名のもとで市場に出ている形態で投与され得る。オキサリプラチンは、例えば、エロキサチン（Eloxatin）TMの商品名のもとで市場に出ている形態で投与され得る。

30

【0287】

用語「タンパク質または脂質のキナーゼ活性を標的化 / 減少する化合物；あるいはタンパク質または脂質のホスファターゼ活性を標的化 / 減少する化合物；あるいはさらなる抗血管形成化合物」は、本明細書中で使用される場合、プロテインチロシンキナーゼならびに / またはセリンおよび / もしくはスレオニンキナーゼ阻害剤、あるいは脂質キナーゼ阻害剤（例えば、a）血小板由来増殖因子レセプター（PDGFR）の活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、PDGFRの活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、特に、PDGFRレセプターを阻害する化合物であり、例えば、N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体であり、例えば、イマチニブ、SU101、SU6668およびGFB - 111）；b）線維芽細胞増殖因子レセプター（FGFR）の活性を標的化、減少または阻害する化合物；c）インスリン様成長因子レセプターI（IGF - IR）の活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、IGF - IRの活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、特に、IGF - Iレセプターのキナーゼ活性を阻害する化合物、またはIGF - Iレセプターもしくはその成長因子の細胞外ドメインを標的化す

40

50

る抗体) ; d) *Trk* レセプターチロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、減少または阻害する化合物、またはエフリンB4阻害剤 ; e) *AxI* レセプターチロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、減少または阻害する化合物 ; f) *Ret* レセプターチロシンキナーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物 ; g) *Kit/SCFR* レセプターチロシンキナーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物 (例えば、イマチニブ) ; h) *C-kit* レセプターチロシンキナーゼ (これは、*PDGFR* ファミリーの一部である) の活性を標的化、減少または阻害する化合物 (例えば、*c-Kit* レセプターチロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、特に、*c-Kit* レセプターを阻害する化合物であり、例えば、イマチニブ) ; i) *c-Ab1* ファミリー 10
のメンバー、それらの遺伝子融合産物 (例えば、*BCR-Ab1* キナーゼ) および変異体の活性を標的化、減少または阻害する化合物 (例えば、*c-Ab1* ファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、例えば、*N-フェニル-2-ピリミジン-アミン* 誘導体であり、例えば、イマチニブもしくはニロチニブ (*nilotinib*) (*AMN107*) ; *PD180970* ; *AG957* ; *NSC 680410* ; *PD173955* (*Parkedavis* 製) ; または *ダサチニブ* (*dasatinib*) (*BMS-354825*)) ; j) プロテインキナーゼC (*PKC*) およびセリン/スレオニンキナーゼの *Raf* ファミリーのメンバー、*MEK*、*SRC*、*JAK/pan-JAK*、*FAK*、*PDK1*、*PKB/Akt*、および *Ras/MAPK*、*PI3K*、*SYK*、*BTk* および *TEC* ファミリーのメンバー、ならびに/またはサイクリン依存性キナーゼファミリー (*CDK*) のメンバーの活性を標的化、減少または阻害する化合物 (スタウロスポリン誘導体 (例えば、ミドスタウリン) が挙げられる ; さらなる化合物の例としては、*UCN-01*、*サフィンゴール* (*safingol*)、*BAY 43-9006*、*ブリオスタチン* (*Bryostatins*) 1、*ペリホシン* (*Perifosine*) ; *イルモホシン* (*ilmofosine*) ; *RO 318220* および *RO 320432* ; *GO 6976* ; *lslis 3521* ; *LY333531/LY379196* ; *イソキノリン* (*isochinoline*) 化合物 ; *FTI* ; *PD184352* もしくは *QAN697* (*P13K* 阻害剤) または *AT7519* (*CDK* 阻害剤) が挙げられる) ; k) プロテイン-チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的化、減少または阻害する化合物 (例えば、プロテイン-チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、*メシル酸イマチニブ* (*グリベック* (*Gleevec*) TM) または *チルホスチン* (*tyrphostin*) (例えば、*チルホスチンA23/RG-50810* ; *AG 99* ; *チルホスチンAG 213* ; *チルホスチンAG 1748* ; *チルホスチンAG 490* ; *チルホスチンB44* ; *チルホスチンB44(+)* 鏡像異性体 ; *チルホスチンAG 555* ; *AG 494* ; *チルホスチンAG 556*、*AG957*) および *アダフォスチン* (*adaphostin*) (4-{[(2,5-ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ}-安息香酸アダマンチルエステル ; *NSC 680410*、*アダフォスチン*) が挙げられる) ; l) レセプターチロシンキナーゼの上皮増殖因子ファミリー (ホモ二量体またはヘテロ二量体としての、*EGFR₁*、*ErbB2*、*ErbB3*、*ErbB4*) およびそれらの変異体の活性を標的化、減少または阻害する化合物 (例えば、上皮増殖因子レセプターファミリーの活性を標的化、減少または阻害する化合物は、特に、*EGF* レセプターチロシンキナーゼファミリー (例えば、*EGF* レセプター、*ErbB2*、*ErbB3* および *ErbB4*) のメンバーを阻害するか、または *EGF* もしくは *EGF* 関連リガンド (*CP 358774*、*ZD 1839*、*ZM 105180*) に結合する、化合物、タンパク質または抗体である ; *トラスツズマブ* (*ハーセプチン* TM)、*セツキシマブ* (*cetuximab*) (*アービタックス* (*Erbibitux*) TM)、*イレッサ*、*タルセバ* (*Tarceva*)、*OSI-774*、*C1-1033*、*EKB-569*、*GW-2016*、*E1.1*、*E2.4*、*E2.5*、*E6.2*、*E6.4*、*E2.11*、*E6.3* または *E7.6.3*、および *7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン* 誘導体) ; m) *c-Met* レセプターの活性を標的化、減少または阻害する化合物 (例えば、*c-Met* の活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、特に、*c-Met* レセプターのキナーゼ活性を阻

10

20

30

40

50

害する化合物、またはc - M e tの細胞外ドメインを標的化するかもしくはH G Fに結合する抗体))、n) 1種またはそれより多くのJ A Kファミリーメンバー(J A K 1 / J A K 2 / J A K 3 / T Y K 2および/またはpan - J A K)のキナーゼ活性を標的化するか、低下させるか、または阻害する化合物(P R T - 0 6 2 0 7 0、S B - 1 5 7 8、バリシチニブ(bar ic it in ib)、パクリチニブ(p ac r it in ib)、モメロチニブ(m om el ot in ib)、V X - 5 0 9、A Z D - 1 4 8 0、T G - 1 0 1 3 4 8、トファシチニブ、およびルキソリチニブ(r ux ol it in ib)が挙げられるが、これらに限定されない); o) P I 3キナーゼ(P I 3 K)のキナーゼ活性を標的化するか、低下させるか、または阻害する化合物(A T U - 0 2 7、S F - 1 1 2 6、D S - 7 4 2 3、P B I - 0 5 2 0 4、G S K - 2 1 2 6 4 5 8、Z S T K - 4 7 4、ブ
10 パルリシブ(b up ar lis ib)、ピクトレリシブ(p ic t re lis ib)、P F - 4 6 9 1 5 0 2、B Y L - 7 1 9、ダクトリシブ(d ac to lis ib)、X L - 1 4 7、X L - 7 6 5、およびイデラリシブ(i de la lis ib)が挙げられるが、これらに限定されない); ならびにq) ヘッジホッグタンパク質(H h)またはスーズンドレセプター(S M O)経路のシグナル伝達効果を標的化するか、低下させるか、または阻害する化合物(シクロパミン(c y c lo p am in e)、ビスモデギブ(v is m o de g i b)、イトラコナゾール、エリスモデギブ(e ri sm o de g i b)、およびI P I - 9 2 6 (サリデギブ(s a ri de g i b))が挙げられるが、これらに限定
20 されない)を包含するが、これらに限定されない。

【0288】

用語「P I 3 K阻害剤」としては、本明細書中で使用される場合、ホスファチジルイノシトール - 3 - キナーゼファミリーの1種またはそれより多くの酵素(P I 3 K、P I 3 K、P I 3 K、P I 3 K - C 2、P I 3 K - C 2、P I 3 K - C 2、V ps 3 4、p 1 1 0 -、p 1 1 0 -、p 1 1 0 -、p 1 1 0 -、p 8 5 -、p 8 5 -、p 5 5 -、p 1 5 0、p 1 0 1、およびp 8 7が挙げられるが、これらに限定されない)に対する阻害活性を有する化合物が挙げられるが、これらに限定されない。本発明において有用であるP I 3 K阻害剤の例としては、A T U - 0 2 7、S F - 1 1 2 6、D S - 7 4 2 3、P B I - 0 5 2 0 4、G S K - 2 1 2 6 4 5 8、Z S T K - 4 7 4、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、P F - 4 6 9 1 5 0 2、B Y L - 7 1 9、ダ
30 クトリシブ、X L - 1 4 7、X L - 7 6 5、およびイデラリシブが挙げられるが、これらに限定されない。

【0289】

用語「B T K阻害剤」としては、本明細書中で使用される場合、ブルトンチロシンキナーゼ(B T K)に対する阻害活性を有する化合物(A V L - 2 9 2およびイブルチニブが
挙げられるが、これらに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0290】

用語「S Y K阻害剤」としては、本明細書中で使用される場合、脾臓チロシンキナーゼ(S Y K)に対する阻害活性を有する化合物(P R T - 0 6 2 0 7 0、R - 3 4 3、R - 3 3 3、エキセラリア(E x c e ll a ir)、P R T - 0 6 2 6 0 7、およびフォスタマチニブ(f os ta ma ti ni b)が挙げられるが、これらに限定されない)が挙げ
40 られるが、これらに限定されない。

【0291】

用語「B c l - 2阻害剤」とは、本明細書中で使用される場合、B細胞リンパ腫2タンパク質(B c l - 2)に対する阻害活性を有する化合物が挙げられるが、これらに限定されず、A B T - 1 9 9、A B T - 7 3 1、A B T - 7 3 7、アポゴシポール(a po go s sy po l)、A s c e n taのpan - B c l - 2阻害剤、クルクミン(およびそのアナログ)、二重B c l - 2 / B c l - x L阻害剤(I n f i n i t y P h a r m a c e u t i c a l s / N o v a r t i s P h a r m a c e u t i c a l s)、ゲナセンス(G e n a s e n s e)(G 3 1 3 9)、H A 1 4 - 1(およびそのアナログ; W O 2 0 0 8 1 1 8 8 0 2を参照のこと)、ナビトクラックス(n a v i t o c l a x)(および
50

そのアナログ、US 7 3 9 0 7 9 9を参照のこと)、NH - 1 (Shenayng Pharmaceutical University)、オバトクラックス (obato clax) (およびそのアナログ、WO 2 0 0 4 1 0 6 3 2 8を参照のこと)、S - 0 0 1 (Gloria Pharmaceuticals)、TW系列の化合物 (Univ. of Michigan)、ならびにベネトクラックス (venetoclax) が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、このBcl - 2 阻害剤は、低分子治療剤である。いくつかの実施形態において、このBcl - 2 阻害剤は、ペプチド模倣物 (peptidomimetic) である。

【0292】

BTk阻害化合物、および本発明の化合物と組み合わせるこのような化合物により処置可能な状態のさらなる例は、WO 2 0 0 8 0 3 9 2 1 8およびWO 2 0 1 1 0 9 0 7 6 0 (その全体は、本明細書中に参考として援用される) に見出され得る。

10

【0293】

SYK阻害化合物、および本発明の化合物と組み合わせるこのような化合物により処置可能な状態のさらなる例は、WO 2 0 0 3 0 6 3 7 9 4、WO 2 0 0 5 0 0 7 6 2 3、およびWO 2 0 0 6 0 7 8 8 4 6 (その全体は、本明細書中に参考として援用される) に見出され得る。

【0294】

PI3K阻害化合物、および本発明の化合物と組み合わせるこのような化合物により処置可能な状態のさらなる例は、WO 2 0 0 4 0 1 9 9 7 3、WO 2 0 0 4 0 8 9 9 2 5、WO 2 0 0 7 0 1 6 1 7 6、US 8 1 3 8 3 4 7、WO 2 0 0 2 0 8 8 1 1 2、WO 2 0 0 7 0 8 4 7 8 6、WO 2 0 0 7 1 2 9 1 6 1、WO 2 0 0 6 1 2 2 8 0 6、WO 2 0 0 5 1 1 3 5 5 4、およびWO 2 0 0 7 0 4 4 7 2 9 (その全体は、本明細書中に参考として援用される) に見出され得る。

20

【0295】

JAK阻害化合物、および本発明の化合物と組み合わせるこのような化合物により処置可能な状態のさらなる例は、WO 2 0 0 9 1 1 4 5 1 2、WO 2 0 0 8 1 0 9 9 4 3、WO 2 0 0 7 0 5 3 4 5 2、WO 2 0 0 0 1 4 2 2 4 6、およびWO 2 0 0 7 0 7 0 5 1 4 (その全体は、本明細書中に参考として援用される) に見出され得る。

【0296】

さらなる抗血管形成化合物としては、その活性について別の機構 (例えば、タンパク質または脂質のキナーゼ阻害に無関係) を有する化合物 (例えば、サリドマイド (サロミド (Thalomid)TM) およびTNP - 4 7 0) が挙げられる。

30

【0297】

本発明の化合物との組み合わせにおいて使用するために有用であるプロテアソーム阻害剤の例としては、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン - 3 - ガレート (epigallocatechin - 3 - gallate) (EGCG)、サリノスピラミドA (salinosporamide A)、カルフィルゾミブ (carfilzomib)、ONX - 0 9 1 2、CEP - 1 8 7 7 0、およびMLN 9 7 0 8が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0298】

タンパク質または脂質のホスファターゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ1の阻害剤、ホスファターゼ2Aの阻害剤、またはCDC 25の阻害剤 (例えば、オカダ酸またはその誘導体) である。

【0299】

細胞分化プロセスを誘導する化合物としては、レチン酸、 α -トコフェロール、 γ -トコフェロールもしくは δ -トコフェロール、または α -トコトリエノール、 γ -トコトリエノールもしくは δ -トコトリエノールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0300】

用語シクロオキシゲナーゼ阻害剤は、本明細書中で使用される場合、Cox - 2 阻害剤

50

、5 - アルキル置換 2 - アリールアミノフェニル酢酸および誘導体（例えば、セレコキシブ（セレブレックス（Celebrex）TM）、ロフェコキシブ（rofecoxib）（バイオックス（Vioxx）TM）、エトリコキシブ（etoricoxib）、バルデコキシブ（valdecoxib））、または5 - アルキル - 2 - アリールアミノフェニル酢酸（例えば、5 - メチル - 2 - （2' - クロロ - 6' - フルオロアニリノ）フェニル酢酸）、ルミラコキシブ（lumiracoxib））を包含するが、これらに限定されない。

【0301】

用語「ビスホスホネート」は、本明細書中で使用される場合、エチドロニク（etidronic）酸、クロドロニク酸、チルドロニク酸、パミドロニク酸、アレンドロニク酸、イバンドロニク（ibandronic）酸、リセドロニク酸およびゾレドロニク酸を包含するが、これらに限定されない。エチドロニク酸は、商品名ダイドロネルTMのもとで市場に出ている。クロドロニク酸は、商品名ボネフォス（Bonafos）TMのもとで市場に出ている。チルドロニク酸は、商品名スケリッド（Skelid）TMのもとで市場に出ている。パミドロニク酸は、商品名アレディアTMのもとで市場に出ている。アレンドロニク酸は、商品名フォサマックTMのもとで市場に出ている。イバンドロニク酸は、商品名ボンドラナト（Bondranat）TMのもとで市場に出ている。リセドロニク酸は、商品名アクトネルTMのもとで市場に出ている。ゾレドロニク酸は、商品名ゾメタTMのもとで市場に出ている。用語「mTOR阻害剤」は、哺乳動物ラパマイシン標的（mTOR）を阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物（例えば、シロリムス（sirolimus）（ラパミュン（Rapamune）（登録商標））、エベロリムス（サートイカン（Certican）TM）、CCI - 779およびABT578）に関する。

【0302】

用語「ヘパラーゼ阻害剤」とは、本明細書中で使用される場合、硫酸ヘパリン分解を標的化、減少または阻害する化合物をいう。この用語は、PI - 88を包含するが、これに限定されない。用語「生物的反応修飾物質」とは、本明細書中で使用される場合、リンホカインまたはインターフェロンをいう。

【0303】

用語「Rasがん遺伝子アイソフォームの阻害剤」（例えば、H - Ras、K - Ras、またはN - Ras）は、本明細書中で使用される場合、Rasのがん遺伝子活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、L - 744832、DK8G557またはR115777（ZarnestraTM）などの「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」）をいう。用語「テロメラーゼ阻害剤」とは、本明細書中で使用される場合、テロメラーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物をいう。テロメラーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物は、特に、テロメラーゼレセプターを阻害する化合物（例えば、テロメスタチン（telomestatin））である。

【0304】

用語「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」とは、本明細書中で使用される場合、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物をいう。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物としては、ベンガミド（bengamide）またはその誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0305】

用語「プロテアソーム阻害剤」とは、本明細書中で使用される場合、プロテアソームの活性を標的化、減少または阻害する化合物をいう。プロテアソームの活性を標的化、減少または阻害する化合物としては、ボルテゾミブ（ベルケイド（Velcade）TM）およびMLN 341が挙げられるが、これらに限定されない。

【0306】

用語「マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤」または（「MMP」阻害剤）は、本明細書中で使用される場合、コラーゲンペプチド模倣および非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体（例えば、ヒドロキサメートペプチド模倣阻害剤であるバチマスタット

10

20

30

40

50

(batimastat) およびその経口で生体利用可能なアナログであるマリマスタット(marimastat)(BB-2516)、プリノマスタット(prinomastat)(AG3340)、メタスタット(metastat)(NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996)を包含するが、これらに限定されない。

【0307】

用語「血液学的悪性疾患の処置において使用される化合物」は、本明細書中で使用される場合、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤(これらは、FMS様チロシンキナーゼレセプター(Flt-3R)の活性を標的化、減少または阻害する化合物である);インターフェロン、1--D-アラビノフラノシルシトシン(ara-c)およびブスルファン(bisulfan);ALK阻害剤(これらは、未分化リンパ腫キナーゼ(anaplastic lymphoma kinase)を標的化、減少または阻害する化合物である)、ならびにBcl-2阻害剤を包含するが、これらに限定されない。

【0308】

FMS様チロシンキナーゼレセプター(Flt-3R)の活性を標的化、減少または阻害する化合物は特に、Flt-3Rレセプターキナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体(例えば、PKC412、ミドスタウリン、スタウロsporin誘導体、SU11248およびMLN518)である。

【0309】

用語「HSP90阻害剤」は、本明細書中で使用される場合、HSP90の内因性ATPase活性を標的化、減少または阻害する化合物;ユビキチンプロテオソーム経路を介してHSP90ファミリー蛋白質が結合する蛋白質(HSP90 client protein)を分解、標的化、減少または阻害する化合物を包含するが、これらに限定されない。HSP90の内因性ATPase活性を標的化、減少または阻害する化合物は、特に、HSP90のATPase活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体(例えば、17-アリルアミノ、17-脱メトキシゲルダナマイシン(17AAG)、ゲルダナマイシン誘導体;他のゲルダナマイシン関連化合物;ラディシコール(radicicol)およびHDAC阻害剤)である。

【0310】

用語「抗増殖性抗体」は、本明細書中で使用される場合、トラスツズマブ(ハーセプチンTM)、トラスツズマブ-DM1、アービタックス、ベバシズマブ(bevacizumab)(アバスチン(Avastin)TM)、リツキシマブ(リツキサン(登録商標))、PRO64553(抗CD40)および2C4抗体を包含するが、これらに限定されない。抗体とは、インタクトなモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つのインタクトな抗体から形成された多重特異性抗体、および所望の生物学的活性を示す限り、抗体フラグメントを意味する。

【0311】

急性骨髄性白血病(AML)の処置のために、本発明の化合物は、標準的な白血病治療と組み合わせて、特に、AMLの処置のために使用される治療と組み合わせて、使用され得る。具体的には、本発明の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤ならびに/またはAMLの処置のために有用な他の薬物(例えば、ダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニボシド、ミトザントロン、イダルビシン、カルボプラチナム(Carboplatinum)およびPKC412)と組み合わせて投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明は、ITDおよび/またはD835Yの変異に関連するAMLを処置する方法を提供し、この方法は、本発明の化合物を、1つまたはそれより多くのFLT3阻害剤と一緒に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、これらのFLT3阻害剤は、キザルチニブ(quizartinib)、(AC220)、スタウロsporin誘導体(例えば、ミドスタウリンまたはレスタウルチニブ(lestaurtinib))、ソラフェニブ、タンズチニブ(tandutinib)、LY-2401401、LS-104、EB-10、ファミチニブ(fami

10

20

30

40

50

t i n i b)、NOV - 110302、NMS - P948、AST - 487、G - 749、SB - 1317、S - 209、SC - 110219、AKN - 028、フェドラチニブ (fed r a t i n i b)、トザセルチブ (t o z a s e r t i b)、およびスニチニブから選択される。いくつかの実施形態において、これらのFLT3阻害剤は、キザルチニブ、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、ソラフェニブ、およびスニチニブから選択される。

【0312】

他の抗白血病化合物としては、例えば、Ara - C、ピリミジンアナログ（これは、デオキシシチジンの2' - ヒドロキシリボース（アラビノシド）誘導体である）が挙げられる。ヒポキサンチンのプリンアナログ、6 - メルカプトプリン（6 - MP）およびリン酸フルダラビンもまた挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤の活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、酪酸ナトリウムおよびスベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA））は、ヒストンデアセチラーゼとして公知である酵素の活性を阻害する。具体的なHDAC阻害剤としては、MS275、SAHA、FK228（以前はFR901228）、トリコスタチン（Trichostatin）A、ならびに米国特許第6,552,065号に開示される化合物（N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[2 - (2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル) - エチル] - アミノ]メチル]フェニル] - 2E - 2 - プロペンアミドまたはその薬学的に受容可能な塩、およびN - ヒドロキシ - 3 - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル) {2 - (1H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ]メチル]フェニル] - 2E - 2 - プロペンアミドまたはその薬学的に受容可能な塩（特に、乳酸塩）が挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられる。ソマトスタチンレセプターアンタゴニストとは、本明細書中で使用される場合、ソマトスタチンレセプターを標的化、処置または阻害する化合物（例えば、オクトレオチドおよびSOM230）をいう。腫瘍細胞損傷アプローチとは、電離放射線などのアプローチをいう。上記および本明細書中以下に記載される、用語「電離放射線」とは、電磁線（例えば、X線およびγ線）または粒子（例えば、α粒子およびβ粒子）のいずれかとして発生する電離放射線を意味する。電離放射線は、限定されないが、放射線治療において提供され、そして当該分野において公知である。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology, Devitaら編, 第4版, 第1巻, pp. 248 - 275 (1993)を参照のこと。

【0313】

EDG結合剤およびリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤もまた含まれる。用語「EDG結合剤」とは、本明細書中で使用される場合、リンパ球再循環を調節する免疫抑制薬のクラス（例えば、FTY720）をいう。用語「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」とは、ピリミジンヌクレオシドアナログまたはプリンヌクレオシドアナログ（フルダラビンおよび/またはシトシンアラビノシド（ara - C）、6 - チオグアニン、5 - フルオロウラシル、クラドリピン、6 - メルカプトプリン（特に、ALLに対してara - Cと組み合わせて）および/またはペントスタチンが挙げられるが、これらに限定されない）をいう。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は特に、ヒドロキシ尿素または2 - ヒドロキシ - 1H - イソインドール - 1,3 - ジオン誘導体である。

【0314】

特に、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジンまたはその薬学的に受容可能な塩、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジンスクシネート；アンギオスタチン（Angiostatin）TM；エンドスタチン（Endostatin）TM；アントラニル酸アミド；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；ベバシズマブ；または抗VEGF抗体もしくは抗VEGFレセプター抗体（例えば、rhUMA bおよびRHUFab）、VEGFアプタマー（例えば、マクゴン（Macugon））；FLT - 4阻害剤、FLT - 3阻害剤、VEGFR - 2 IgG I抗体、アンジオザイム（Angiozyme）（RPI 4610）

およびベバシズマブ（アバスチンTM）などの、VEGFの化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体もまた、含まれる。

【0315】

光ダイナミック療法とは、本明細書中で使用される場合、がんを処置または予防するために、光感作化合物として既知である特定の化学物質を使用する治療をいう。光ダイナミック療法の例としては、ビスダイン（VisudyneTM）およびポルフィマーナトリウムなどの化合物を用いる処置が挙げられる。

【0316】

止血性ステロイドとは、本明細書中で使用される場合、血管新生を遮断または阻害する化合物（例えば、アネコルタブ（anecortave）、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-エピヒドロコルチゾール（11-epihydrocortisol）、コルテキソロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾン）をいう。

【0317】

コルチコステロイドを含有する移植体とは、フルオシノロンおよびデキサメタゾンなどの化合物をいう。

【0318】

他の化学療法化合物としては、植物アルカロイド、ホルモン性化合物およびアンタゴニスト；生物的反応修飾物質（好ましくは、リンホカインまたはインターフェロン）；アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAまたはsiRNA；あるいは多種多様な化合物または他の作用機構もしくは未知の作用機構を有する化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0319】

本発明の化合物はまた、特に、本明細書中で先に記載されたものなどの閉塞性または炎症性の気道疾患の処置において、他の薬物物質（例えば、抗炎症物質、気管支拡張物質または抗ヒスタミン薬物物質）と組み合わせて使用するための共治療化合物として有用である（例えば、このような薬物の治療活性の増強剤として、またはこのような薬物の必要とされる投薬量もしくは潜在的な副作用を低下させる手段として）。本発明の化合物は、一定の薬学的組成物中で他の薬物物質と混合され得るか、または他の薬物物質とは別に、その前にか、同時にか、もしくは後に投与され得る。従って、本発明は、本明細書中で先に記載されたような本発明の化合物と、抗炎症物質、気管支拡張物質、抗ヒスタミン物質または鎮咳性薬物物質との組み合わせを包含し、この本発明の化合物およびこの薬物物質は、同じ薬学的組成物中または異なる薬学的組成物中にある。

【0320】

適切な抗炎症薬としては、ステロイド（特に、糖質コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プロピオン酸ベクロメタゾン（becloamethasone dipropionate）、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフロ酸モメタゾン）；非ステロイド性糖質コルチコイドレセプターアゴニスト；LTB₄アンタゴニスト（例えば、LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247）；LTD₄アンタゴニスト（例えば、モンテルカストおよびザフィルルカスト）；PDE4阻害剤（例えば、シロミラスト（cilomilast）（Ariflo（登録商標）GlaxoSmithKline）、ロフルミラスト（Roflumilast）（Byk Gulden）、V-11294A（Napp）、BAY19-8004（Bayer）、SCH-351591（Schering-Plough）、アロフィリン（Arofylline）（Almirall Prodesfarma）、PD189659/PD168787（Parke-Davis）、AWD-12-281（Asta Medica）、CDC-801（Celgene）、SeICID（TM）CC-10004（Celgene）、VM554/UM565（Vernalis）、T-440（Tanabe）、KW-4490（Kyowa Hakkō Kogyō））；A2aアゴニスト；A2bアンタゴ

10

20

30

40

50

ニスト；ならびに - 2 アドレナリン作用性レセプターアゴニスト（例えば、アルブテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、ならびに特に、フォルモテロールおよびその薬学的に受容可能な塩）が挙げられる。適切な気管支拡張薬物としては、抗コリン作用性化合物または抗ムスカリン化合物、特に、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩およびCHF 4226 (Chiesi)、ならびにグリコピロレートが挙げられる。
【0321】

適切な抗ヒスタミン薬物としては、塩酸塩セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジン (desloratidine)、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキシフェナジン、アクリバスチン (activastine)、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチン (mizolastine) およびテルフェナジン (tefenadine) が挙げられる。

10

【0322】

本発明の化合物と抗炎症薬物との他の有用な組み合わせは、ケモカインレセプター（例えば、CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5）のアンタゴニスト、特に、CCR-5アンタゴニスト（例えば、Schering-PloughのアンタゴニストSC-351125、SCH-55700およびSCH-D、ならびにTakedaのアンタゴニスト（例えば、N-[4-[6,7-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)-5H-ベンゾ-シクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]フェニル]-メチル]テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2H-ピラン-4-アミニウムクロリド (TAK-770)）との組み合わせである。

20

【0323】

コード番号、一般名または商品名により識別される活性化合物の構造は、標準的な概説書「The Merck Index」の現行の版またはデータベース（例えば、Patents International（例えば、IMS World Publications））から得られ得る。

【0324】

本発明の化合物はまた、公知の治療プロセス（例えば、ホルモンまたは放射線の投与）と組み合わせて使用され得る。特定の実施形態において、提供される化合物は、放射線増感剤として（特に、放射線治療に対して乏しい感度を示す腫瘍の処置のために）使用される。

30

【0325】

本発明の化合物は、単独で投与されても、1種以上の他の治療化合物と組み合わせて投与されてもよく、可能な併用療法は、一定の組み合わせの形態、または本発明の化合物と1種以上の他の治療化合物との投与が交互であるか、もしくは互いに独立している形態、または一定の組み合わせと1種以上の他の治療化合物との組み合わせた投与の形態をとり得る。本発明の化合物は、それ以外に、またはそれに加えて、特に腫瘍治療のために、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科手術介入、またはこれらの組み合わせと組み合わせて、投与され得る。上で記載されたように、他の処置ストラテジーの観点で、補助的な治療と同様に、長期間の治療が可能である。他の可能な処置は、腫瘍回帰後の患者の状態を維持するための治療、またはさらに、例えば危険がある患者における化学防御治療である。

40

【0326】

これらのさらなる剤は、個々の化合物含有化合物とは別に、複数投薬計画の一部として投与され得る。あるいは、これらの剤は、本発明の化合物と単一の組成物に混合された、単一の剤形の一部であり得る。複数投薬計画の一部として投与される場合、これらの2種の活性剤は、同時にか、順番にか、または互いからある期間以内（通常、互いから5時間

50

以内)に与えられ得る。

【0327】

本明細書中で使用される場合、用語「組み合わせ」、「併用」、および関連する用語は、本発明に従う、複数の治療剤の同時または順番の投与をいう。例えば、本発明の化合物は、別の単位剤形中でかまたは単一の単位剤形中で一緒に、別の治療剤と同時にまたは順番に投与され得る。従って、本発明は、本発明の化合物、さらなる治療剤、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、単一の剤形を提供する。

【0328】

単一の剤形を製造するためにキャリア材料と組み合わせられ得る、本発明の化合物とさらなる治療剤との両方の(上記のようなさらなる治療剤を含有する組成物中での)量は、処置される宿主、および特定の投与形態に依存して変わる。好ましくは、本発明の組成物は、 0.01 mg/kg 体重/日 ~ 100 mg/kg 体重/日の投薬量の本発明の化合物が投与され得るように、処方されるべきである。

10

【0329】

さらなる治療剤を含有する組成物において、そのさらなる治療剤および本発明の化合物は、相乗作用し得る。従って、このような組成物中のさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法において必要とされる量より少ない。このような組成物において、 $0.01 \mu\text{g/kg}$ 体重/日 ~ $1,000 \mu\text{g/kg}$ 体重/日の投薬量のさらなる治療剤が投与され得る。

20

【0330】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、唯一の活性剤としてその治療剤を含む組成物で通常投与される量以下になる。好ましくは、本開示の組成物中のさらなる治療剤の量は、唯一の治療上活性な剤としてその剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%から100%に及ぶ。

【0331】

本発明の化合物またはその薬学的組成物はまた、装具、人工弁、移植血管、ステントおよびカテーテルなどの埋込み可能な医療デバイスをコーティングするための組成物中に組み込まれ得る。例えば、血管ステントは、再狭窄(損傷後の血管壁の再狭小化)を克服するために使用されている。しかし、ステントまたはその他の埋込み可能なデバイスを使用する患者には、血餅形成または血小板活性化のリスクがある。これらの不要な効果は、デバイスをキナーゼ阻害剤を含む薬学的に受容可能な組成物でプレコーティングすることによって、防ぐまたは軽減することができる。本発明の化合物でコーティングされた埋込み可能なデバイスが、本発明の別の実施形態である。

30

【実施例】

【0332】

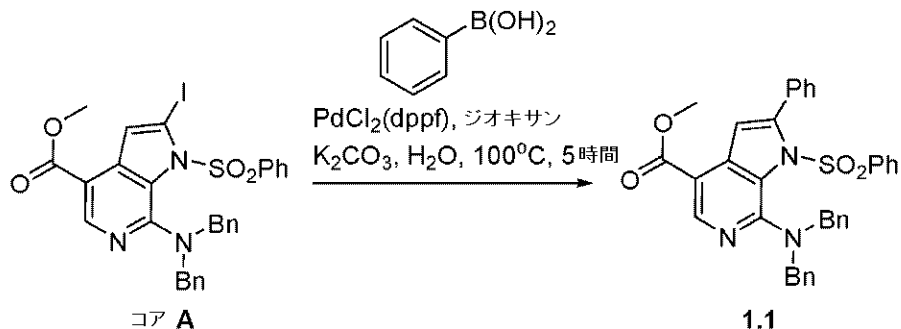
例示

以下の実施例に記載されるように、特定の例示的实施形態において、化合物は、以下の一般手順に従って調製される。本発明の化合物の合成を記載するが、以下の一般方法および当業者に公知である他の方法が、全ての化合物、ならびに本明細書中に記載されるようなこれらの化合物の各々のサブクラスおよび種に適用され得ることが、理解される。本発明の追加の化合物を、実施例にて本明細書に記載した方法と実質的に同様の方法および当業者に公知の方法により調製した。

40

一般的手順 A (鈴木カップリング) :

【化 4 1】



10

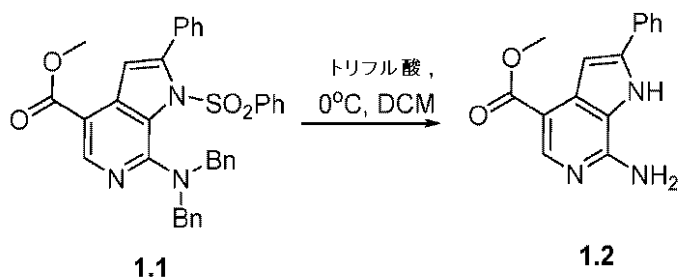
【 0 3 3 3】

化合物 1.1 の合成。アルゴンをコア A (0.2 g、0.313 mmol、1.0 eq)、フェニルボロン酸 (0.049 g、0.406 mmol、1.3 eq) および炭酸カリウム (0.107 g、0.782 mmol、2.5 eq) の 1,4-ジオキサン：水 (10 mL、9：1) 中撹拌溶液に通して 15 分間パージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (0.022 g、0.0313 mmol、0.1 eq) をこれに添加し、さらにパージを 10 分間行った。反応物を 100 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、1.1 を得た。(0.140 g、75.93%)。MS (ES) : m/z 588.19 $[M+H]^+$ 。

20

一般的手順 B (トリフル酸を用いる脱保護化) :

【化 4 2】



30

【 0 3 3 4】

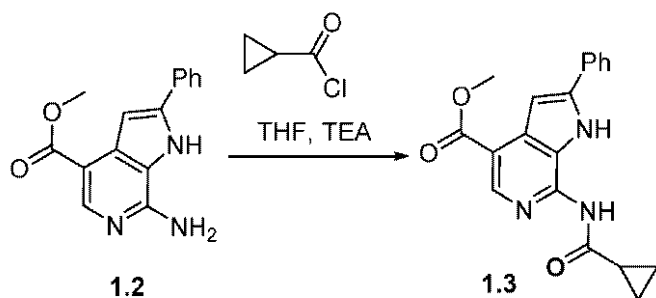
化合物 1.2 の合成。1.1 (0.140 g、0.238 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (2 mL) 中冷却溶液に、トリフル酸 (1 mL) を 0 で添加した。反応混合物を同一温度で 10 分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム溶液中に移し、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジエチルエーテルで摩砕することによりさらに精製して、1.2 を得た。(0.063 g、98.94%)、MS (ES) : m/z 268.10 $[M+H]^+$ 。

40

一般的手順 C (酸クロリドを用いるアミド生成) :

50

【化 4 3】



10

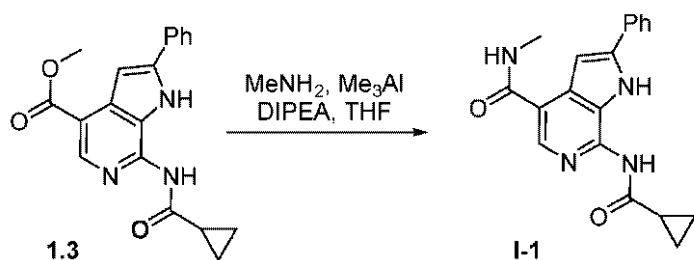
【 0 3 3 5】

化合物 1.3 の合成。化合物 1.2 (0.070 g、0.26 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 でトリエチルアミン (0.078 g、0.78 mmol、3.0 eq) を添加し、10 分間攪拌し、続いてシクロプロパンカルボニルクロリド (0.041 g、0.39 mmol、1.5 eq) を添加した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム溶液、続いてブライン溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、1.3 を得た。(0.025 g、収率：28.46%)。MS (ES) : m/z 336.13 $[M+H]^+$ 。

20

一般的手順 D (トリメチルアルミニウムにより媒介されるアミド生成) :

【化 4 4】



30

【 0 3 3 6】

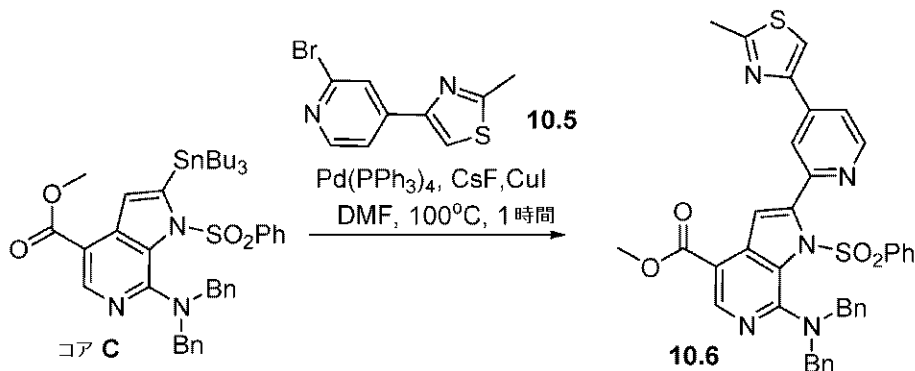
化合物 I - 1 の合成。化合物 1.3 (0.025 g、0.074 mmol、1.0 eq) およびメチルアミン (THF 中 2 M、0.11 mL、0.22 mmol、3.0 eq) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.028 g、0.22 mmol、3.0 eq) 続いてトリメチルアルミニウム (2 M、0.18 mL、0.37 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 1 (0.010 g、40.12%) を得た。MS (ES) : m/z 335.30 $[M+H]^+$ 。

40

一般的手順 E (スティールカップリング) :

50

【化 4 5】



10

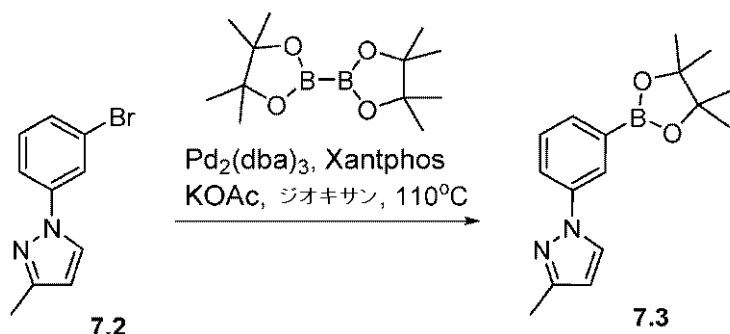
【 0 3 3 7】

化合物 10.6 の合成。アルゴンをコア C (0.9 g、1.12 mmol、1.0 eq)、化合物 10.5 (0.368 g、1.45 mmol、1.0 eq) およびフッ化セシウム (0.338 g、2.24 mmol、2.0 eq) のジメチルホルムアミド (10 mL) 中攪拌混合物に通して 15 分間パージした。ヨウ化銅 (I) (0.021 g、1.11 mmol、0.1 eq) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.064 g、0.056 mmol、0.05 eq) をこれに添加し、さらにパージを 10 分間行った。反応混合物を 100 で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、10.6 を得た。(0.120 g、15.57%)。MS (ES): m/z 686.19 $[M+H]^+$ 。

20

一般的手順 F (ボロン酸エステル調製 - $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ およびリガンド) :

【化 4 6】



30

【 0 3 3 8】

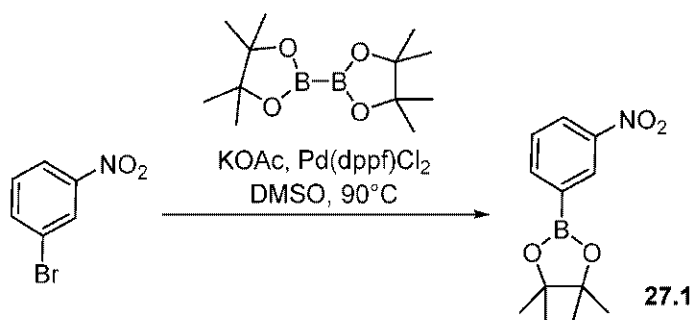
化合物 7.3 の合成。7.2 (1.3 g、5.48 mmol、1.0 eq) の 1,4-ジオキサン (48 mL) 中溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.6 g、6.57 mmol、1.2 eq) および酢酸カリウム (1.0 g、10.96 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いでトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.250 g、0.274 mmol、0.05 eq) および 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.312 g、0.54 mmol、0.1 eq) を添加し、5 分間再度脱気した。反応物を 110 で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3% メタノールを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 7.3 を得た。(1.0 g、64.18%)。MS (ES): m/z 285.17 $[M+H]^+$ 。

40

50

一般的手順 G (ボロン酸エステル調製 - Pd (dppf) Cl₂) :

【化 4 7】



10

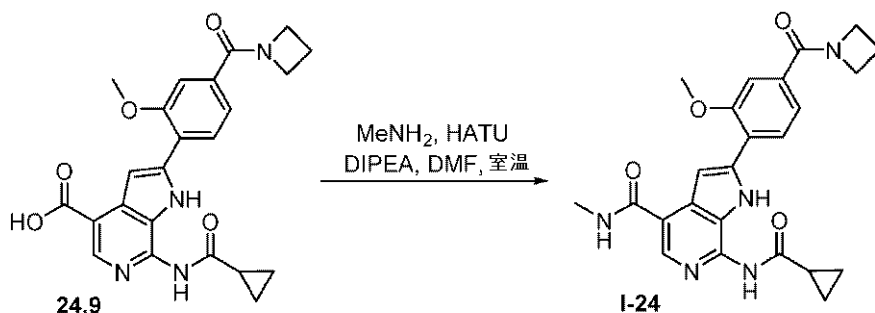
【 0 3 3 9 】

化合物 27.1 の合成。1 - ブロモ - 3 - ニトロベンゼン (1.0 g、4.95 mmol、1.0 eq) のジメチルスルホキシド (20 mL) 中溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.5 g、5.94 mmol、1.2 eq) および酢酸カリウム (0.970 g、9.9 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いで [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) (0.358 g、0.49 mmol、0.1 eq) を添加し、5 分間再度脱気した。反応物を 90 で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3 % メタノールを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 27.1 を得た。 (0.32 g、収率 : 25.95 %)。MS (ES) : m/z 250.12 [M + H]⁺。

20

一般的手順 H (HATU を用いるアミドカップリング) :

【化 4 8】



30

【 0 3 4 0 】

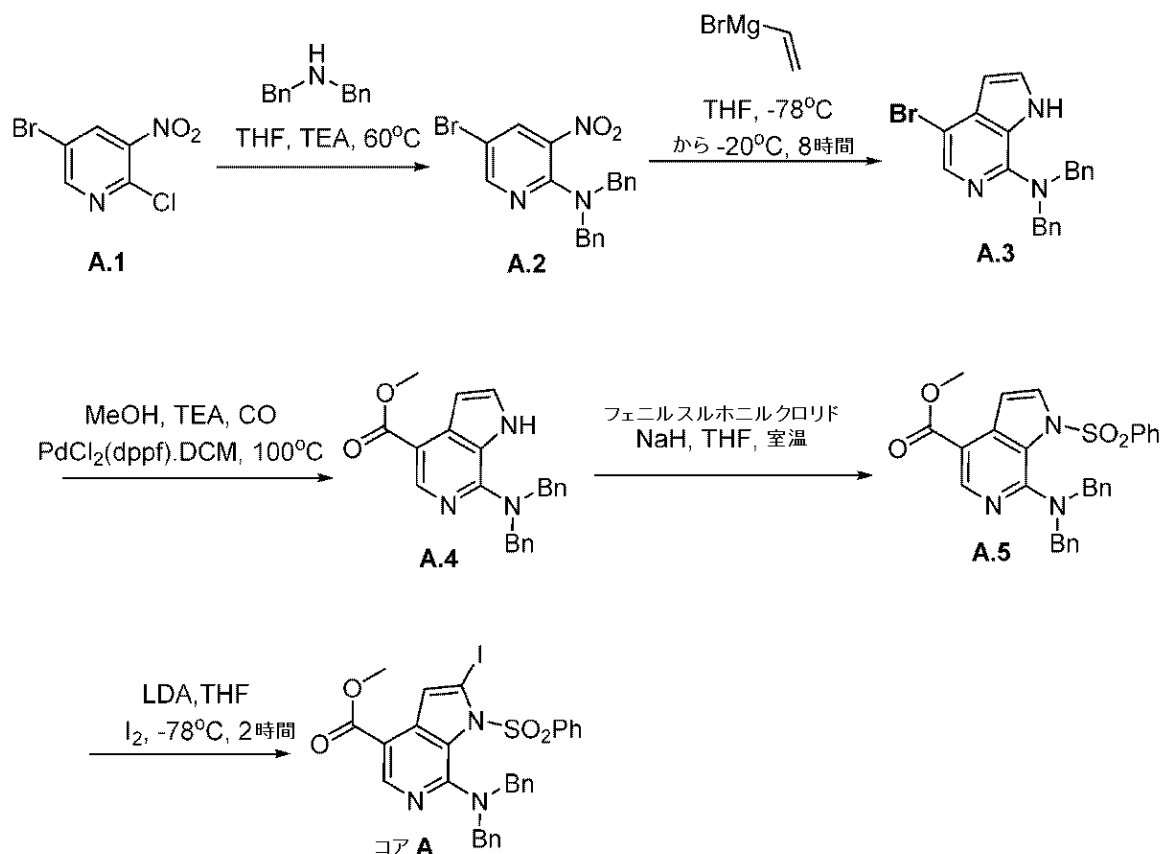
化合物 I - 24 の合成。化合物 24.9 (0.060 g、0.13 mmol、1.0 eq) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中溶液に、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.098 g、0.26 mmol、2.0 eq) を添加し、室温で 15 分間撹拌した。これにジイソプロピルエチルアミン (0.050 g、0.39 mmol、3.0 eq) を添加し、続いてメチルアミン (THF 中 2 M 0.078 mL、0.13 mmol、1.2 eq) を添加した。反応混合物を室温で 5 分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 40 % 酢酸エチル中で溶出して、I - 24 (0.030 g、収率 : 48.54 %) を得た。MS (ES) : m/z 448.37 [M + H]⁺。

40

50

コア A の調製：メチル 7 - (ジベンジルアミノ) - 2 - ヨード - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキシレート。

【化 4 9】



【 0 3 4 1】

化合物 A . 2 の合成。化合物 A . 1 (2 5 . 0 g、1 0 5 . 4 8 m m o l、1 . 0 e q) のテトラヒドロフラン (8 0 0 m L) 中溶液に、N , N - ジベンジルアミン (3 3 . 8 5 g、3 1 6 . 4 4 m m o l、3 . 0 e q) およびトリエチルアミン (3 1 . 9 6 g、3 1 6 . 4 4 m m o l、3 . 0 e q) を添加した。反応混合物を 6 0 で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、A . 2 を得た。(3 2 g、収率：7 6 . 3 1 %)。MS (ES) : m/z 3 9 9 . 0 4 [M + H] $^+$ 。

【 0 3 4 2】

化合物 A . 3 の合成。化合物 A . 2 (1 0 . 0 g、2 5 . 1 2 m m o l、1 . 0 e q) のテトラヒドロフラン (2 0 0 m L) 中溶液に、 -78°C でビニルマグネシウムブロミド (THF 中 1 M、7 5 m L、7 5 . 3 6 m m o l、3 . 0 e q) を添加した。反応混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 1 0 % 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、A . 3 を得た。(2 . 5 g、収率：2 5 . 5 8 %)。MS (ES) : m/z 3 9 3 . 0 7 [M + H] $^+$ 。

【 0 3 4 3】

化合物 A . 4 の合成。一酸化炭素を化合物 A . 3 (1 . 5 g、3 . 8 2 m m o l、1 . 0 e q) のメタノール (7 0 m L) 中攪拌溶液に通して 1 5 分間パージし、続いてトリエチルアミン (1 . 1 g、1 1 . 4 6 m m o l、3 . 0 e q) および [1 , 1 ' - ビス (ジフ

エニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、ジクロロメタンとの錯体(0.310 g、0.38 mmol、0.1 eq)を添加した。さらにパージを10分間行い、反応混合物を100 で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、A.4を得た。(1.0 g、73.9%)。MS(ES): m/z 372.17 $[M+H]^+$ 。

【0344】

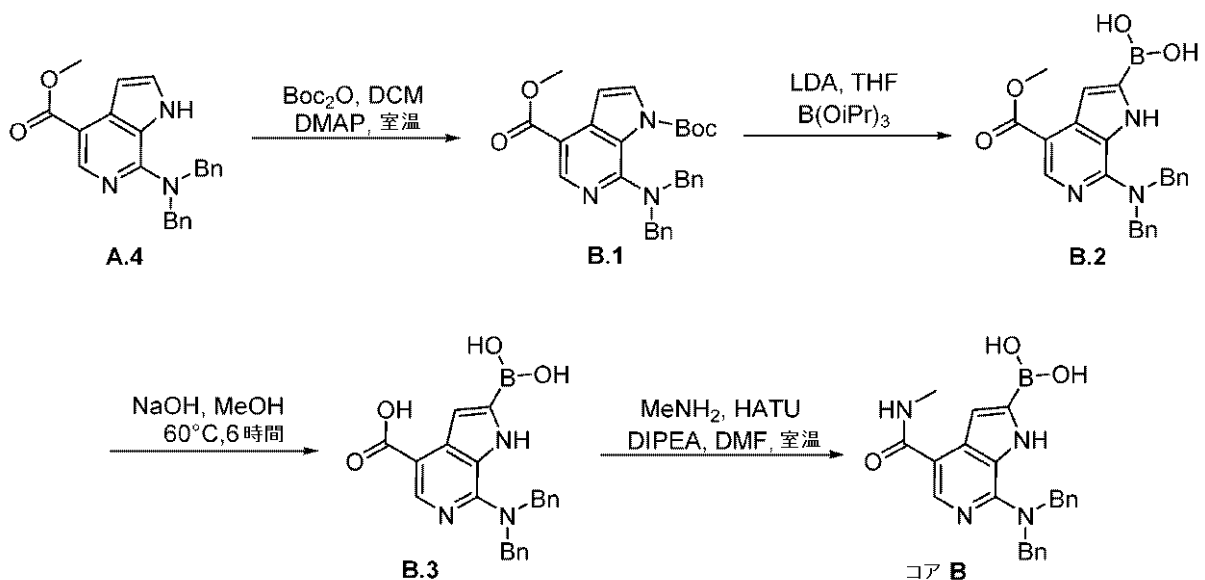
化合物A.5の合成。水素化ナトリウム(0.131 g、5.38 mmol、2.0 eq)のテトラヒドロフラン(10 mL)中懸濁液に、0 で化合物A.4(1.0 g、2.69 mmol、1.0 eq)のテトラヒドロフラン(10 mL)(1.0 g、2.69 mmol、1.0 eq)中溶液を滴下添加した。反応混合物を0 で30分間撹拌し、フェニルスルホニルクロリド(0.710 g、4.03 mmol、1.5 eq)をゆっくり滴下添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中15%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、A.5を得た。(0.800 g、収率: 58.08%)。MS(ES): m/z 512.16 $[M+H]^+$ 。

【0345】

コアAの合成。化合物A.5(0.8 g、1.56 mmol、1.0 eq)のテトラヒドロフラン(10 mL)中溶液に、-78 でリチウムジイソプロピルアミド(2.0 M、2.34 mL、4.68 mmol、3.0 eq)を添加した。反応混合物を-78 で1時間撹拌した。次いでヨウ素(0.475 g、1.87 mmol、2.0 eq)のテトラヒドロフラン(2 mL)中溶液を反応混合物に添加し、同一温度で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中7%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、コアAを得た。(0.620 g、収率: 63.39%)。MS(ES): m/z 626.06 $[M+H]^+$ 。

コアBの調製: (7-(ジベンジルアミノ)-4-(メチルカルバモイル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)ボロン酸。

【化50】



【0346】

化合物 B . 1 の合成。化合物 A . 4 (8 . 0 g 、 2 1 . 5 6 m m o l 、 1 . 0 e q) のジクロロメタン (8 0 m L) 中溶液に、ジ - t e r t - ブチルジカルボネート (8 . 4 g 、 3 8 . 8 0 m m o l 、 1 . 8 e q) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 2 6 3 g 、 2 . 1 5 m m o l 、 0 . 1 e q) を添加し、室温で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 2 0 % 酢酸エチル中で溶出して、純粋な B . 1 を得た。 (7 . 5 g 、 7 3 . 8 5 %) 。 M S (E S) : m / z 4 7 2 . 2 2 [M + H] ⁺。

【 0 3 4 7 】

10

化合物 B . 2 の合成。化合物 B . 1 (7 . 0 g 、 1 4 . 8 6 m m o l 、 1 . 0 e q) のテトラヒドロフラン (1 7 0 m L) 中溶液に、 - 7 8 でリチウムジイソプロピルアミド (2 . 0 M 、 1 4 . 8 m L 、 2 9 . 7 2 m m o l 、 3 . 0 e q) を添加した。反応物を - 7 8 で 1 時間撹拌した。次いでトリイソプロピルボレート (5 . 5 g 、 2 9 . 7 2 m m o l 、 2 . 0 e q) の溶液を反応混合物に添加した。反応混合物を 0 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 7 % 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、B . 2 を得た。 (4 . 1 g 、 6 6 . 5 1 %) 。 M S (E S) : m / z 4 1 6 . 1 7 [M + H] ⁺。

20

【 0 3 4 8 】

化合物 B . 3 の合成。化合物 B . 2 (1 . 0 g 、 2 . 4 0 m m o l 、 1 . 0 e q) のメタノール (1 0 m L) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0 . 4 8 0 g 、 1 2 m m o l 、 5 e q) を添加した。反応物を 6 0 で 6 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、1 0 で 1 N 塩酸にて酸性化して pH 約 6 ~ 6 . 5 に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 2 . 1 % メタノール中で溶出して、純粋な B . 3 を得た。 (0 . 6 5 0 g 、 6 7 . 2 7 %) 。 M S (E S) : m / z 4 0 2 . 1 6 [M + H] ⁺。

30

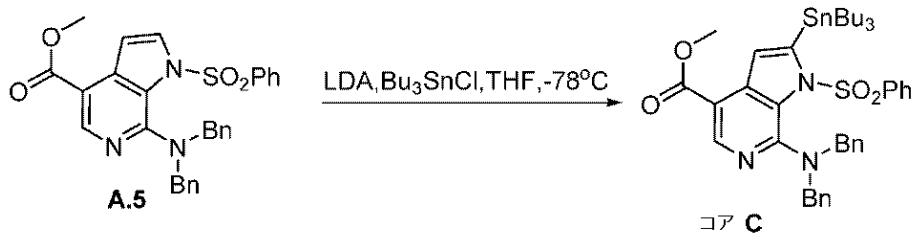
【 0 3 4 9 】

コア B の合成。化合物 B . 3 (0 . 6 5 0 g 、 1 . 6 2 m m o l 、 1 . 0 e q) の N , N - ジメチルホルムアミド (7 m L) 中溶液に、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (1 . 2 g 、 3 . 2 4 m m o l 、 2 . 0 e q) を添加し、室温で 1 5 分間撹拌した。これにジイソプロピルエチルアミン (0 . 8 m L 、 4 . 8 6 m m o l 、 3 . 0 e q) を添加し、続いてメチルアミン (T H F 中 2 M 、 1 . 0 5 m L 、 2 . 1 0 m m o l 、 1 . 3 e q) を添加した。反応混合物を室温で 5 分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 4 0 % 酢酸エチル中で溶出して、コア B を得た。 (0 . 4 0 0 g 、 5 9 . 6 0 %) 。 M S (E S) : m / z 4 1 5 . 1 9 [M + H] ⁺。

40

コア C の調製：メチル 7 - (ジベンジルアミノ) - 1 - (フェニルスルホニル) - 2 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキシレート

【化 5 1】



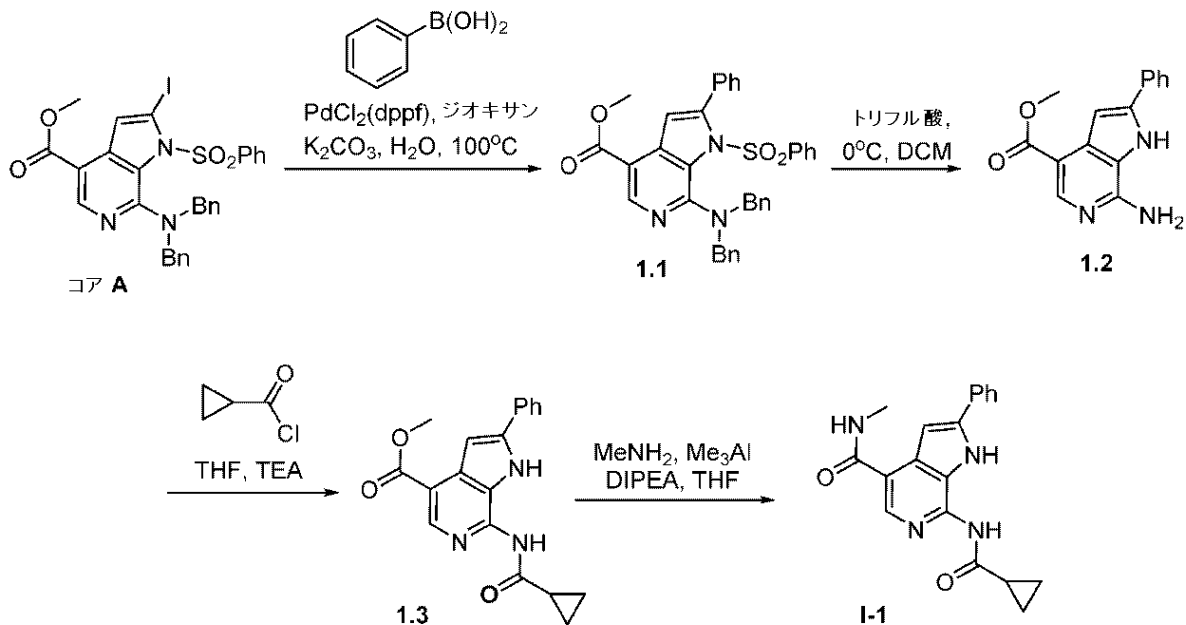
【0350】

コアCの合成。化合物A.5 (3.0 g、5.87 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中溶液に、-78 でリチウムジイソプロピルアミド (2.0 M、8.8 mL、17.61 mmol、3.0 eq) を滴下添加した。反応混合物を同一温度で30分間撹拌した。次いでトリブチルスズクロリド (1.90 mL、7.04 mmol、1.2 eq) を反応混合物に滴下添加し、同一温度で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中7%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、コアCを得た。(3.1 g、収率：66.03%)。MS (ES) : m/z 801.26 $[M+H]^+$ 。

(実施例1)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-メチル-2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド (I-1)。

【化 5 2】



【0351】

化合物1.1の合成。一般的手順Aを使用しコアAおよびフェニルボロン酸から化合物を合成して、1.1を得た。(0.140 g、75.93%)。MS (ES) : m/z 588.19 $[M+H]^+$ 。

【0352】

化合物1.2の合成。一般的手順Bを使用し化合物1.1から化合物を合成して、1.2を得た。(0.063 g、98.94%)、MS (ES) : m/z 268.10 $[M+H]^+$ 。

10

20

30

40

50

【 0 3 5 3 】

化合物 1 . 3 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 1 . 2 から化合物を合成して、1 . 3 を得た。(0 . 0 2 5 g、収率：2 8 . 4 6 %)。MS (ES) : m/z 3 3 6 . 1 3 [M + H] ⁺。

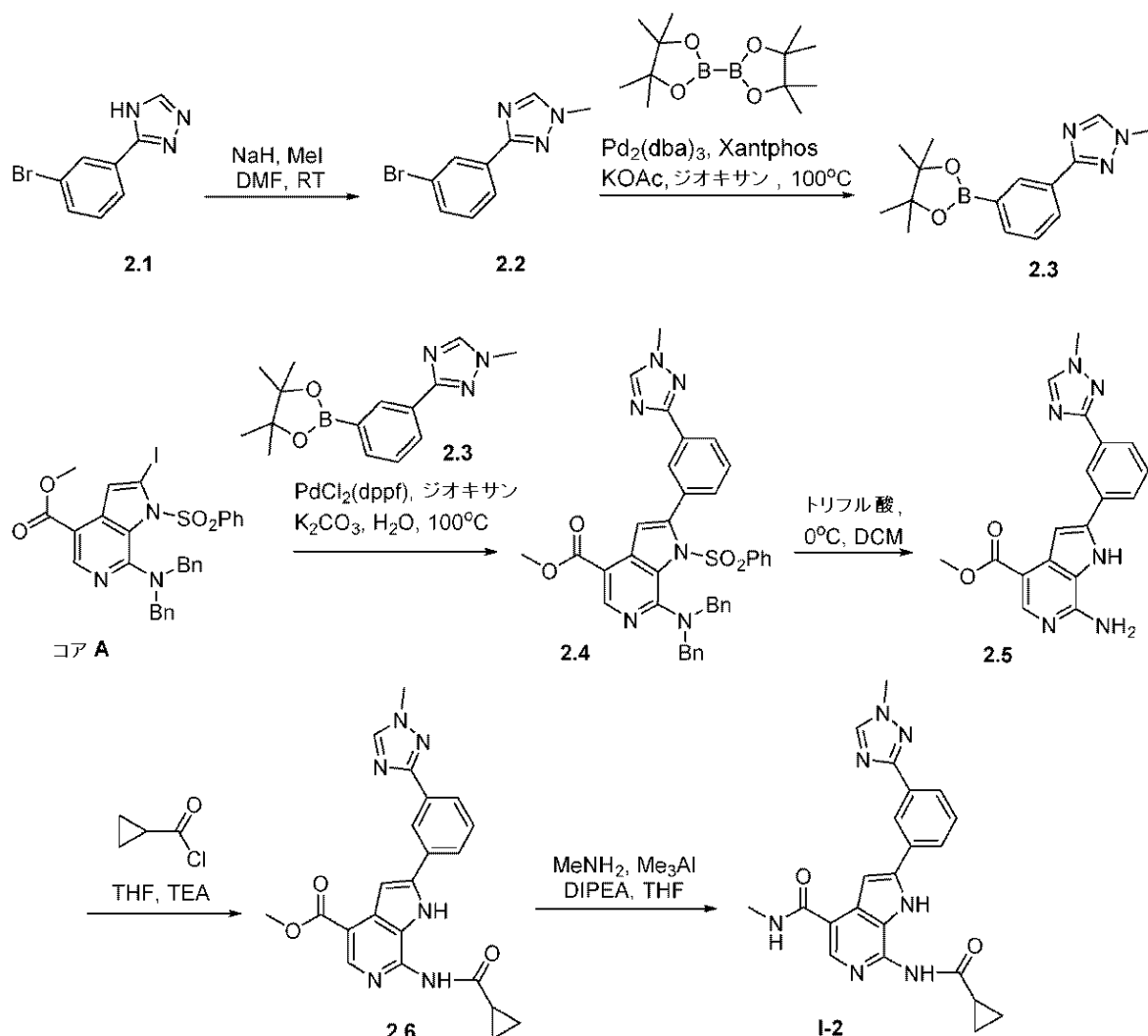
【 0 3 5 4 】

化合物 I - 1 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 1 . 3 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 1 (0 . 0 1 0 g、4 0 . 1 2 %) を得た。MS (ES) : m/z 3 3 5 . 3 0 [M + H] ⁺ LCMS 純度：9 6 . 5 5 %、HPLC 純度：9 7 . 6 5 %、¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): 8.34 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.56-7.52 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.46-7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.85-2.84 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.47 (s, 2H), 1.35-1.34 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.99 (bs, 2H)。

(実施例 2)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (3 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 2)。

【 化 5 3 】



【 0 3 5 5 】

化合物 2 . 2 の合成。化合物 2 . 1 (3 . 0 g、1 3 . 3 9 mmol、1 . 0 eq) のジメチルホルムアミド (3 0 mL) 中溶液に、ヨウ化メチル (2 . 0 g、1 4 . 7 2 mm

0.1、1.1 eq) を添加した。水素化ナトリウム (0.642 g、26.78 mmol、2 eq) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 2.2 を得た。(2.7 g、収率：84.70%)。MS (ES) : m/z 237.99 [M + H]⁺。

【0356】

化合物 2.3 の合成。化合物 2.2 (0.8 g、3.36 mmol、1.0 eq) の 1, 4 - ジオキサン (30 mL) 中溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.0 g、4.03 mmol、1.2 eq) および酢酸カリウム (0.659 g、6.72 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いでトリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (0.153 g、0.016 mmol、0.05 eq) および 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (0.159 g、0.033 mmol、0.1 eq) を添加し、5 分間再度脱気した。反応物を 100 で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3 % メタノールを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 2.3 (0.7 g、73.06%) を得た。MS (ES) : m/z 286.17 [M + H]⁺。

【0357】

化合物 2.4 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 2.3 から化合物を合成して、2.4 を得た。(0.210 g、84.58%)、MS (ES) : m/z 528.22 [M + H]⁺。

【0358】

化合物 2.5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 2.4 から化合物を合成して、2.5 を得た。(0.1 g、72.12%)、MS (ES) : m/z 349.14 [M + H]⁺。

【0359】

化合物 2.6 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 2.5 から化合物を合成して、2.6 を得た。(0.070 g、58.56%)、MS (ES) : m/z 417.16 [M + H]⁺。

【0360】

化合物 I - 2 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 2.6 およびメチルアミンから化合物を合成した。これをジクロロメタン中 2.5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 2 (0.030 g、42.96%) を得た。MS (ES) : m/z 416.38 [M + H]⁺ LCMS 純度：100%、HPLC 純度：99.87%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.61 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.37-8.36 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, J=8Hz, 1H), 7.91-7.89 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.67-7.63 (t, J=8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.58 (s, 1H), 2.87-2.86 (d, J=4.4Hz, 4H), 1.01 (bs, 2H), 0.96-0.94 (d, J=7.6Hz, 2H)。

(実施例 3)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - (メチル - d₃) - 2 - フェニル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 3)。

10

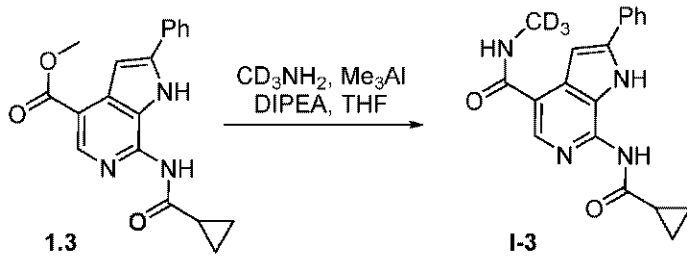
20

30

40

50

【化 5 4】



【 0 3 6 1】

化合物 I - 3 の合成。化合物 1 . 3 (0 . 0 5 0 g、0 . 1 4 m m o l、1 . 0 e q) およびメチル - d₃ - アミン塩酸塩 (0 . 0 2 9 g、0 . 4 2 m m o l、3 . 0 e q) のテトラヒドロフラン (2 m L) 中溶液に、0 で N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 5 4 g、0 . 4 2 m m o l、3 . 0 e q) 続いてトリメチルアルミニウム (2 M、0 . 3 5 m L、0 . 7 m m o l、5 . 0 e q) を添加した。反応混合物を 7 0 で 5 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 3 (0 . 0 2 7 g、5 3 . 6 7 %) を得た。

MS (ES) : 3 3 8 . 3 8 [M + H]⁺ LCMS 純度 : 1 0 0 %、HPLC 純度 : 9 9 . 5 2 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.53 (bs, 1H), 11.10 (bs, 1H), 7.94-7.93 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50-7.49 (d, J=4.4Hz, 4H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.33 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.20 (bs, 1H), 1.92 (s, 2H), 0.97 (bs, 1H), 0.94-0.92 (m, 1H).

(実施例 4)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - (1 , 1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 4)。

10

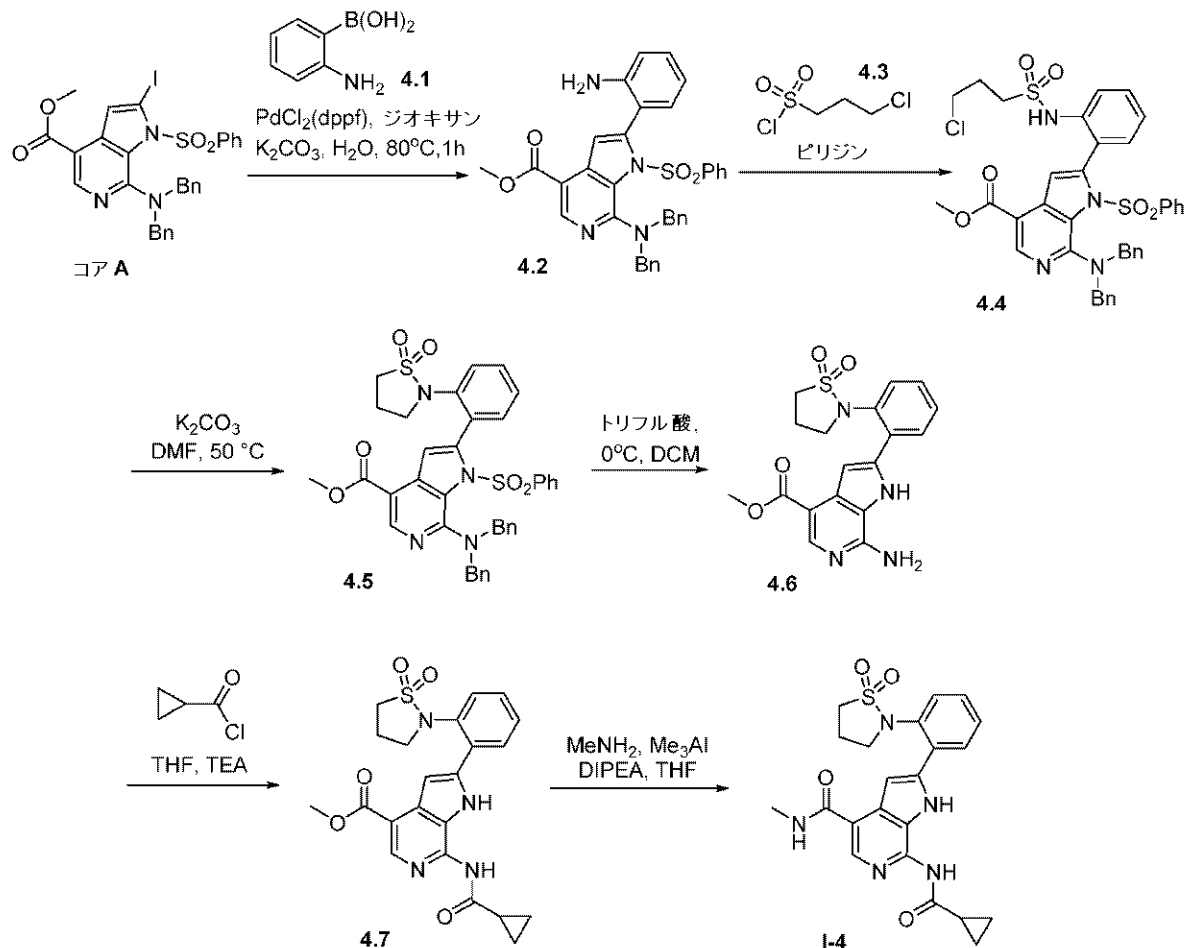
20

30

40

50

【化 5 5】



10

20

【 0 3 6 2】

化合物 4.2 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 4.1 から化合物を合成して、4.2 を得た。(0.160 g、収率：73.66%)、MS (ES) : m/z 603.20 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【 0 3 6 3】

化合物 4.4 の合成。4.2 (0.430 g、0.93 mmol、1.0 eq) のピリジン (4 mL) 中溶液に、0 で化合物 4.3 (0.197 g、1.11 mmol、1.2 eq) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 25% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、4.4 を得た。(0.320 g、収率：46.21%)。MS (ES) : m/z 744.17 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 3 6 4】

化合物 4.5 の合成。4.4 (0.320 g、0.43 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (3 mL) 中溶液に、室温で炭酸カリウム (0.178 g、1.29 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 10 分間脱気し、 50°C で 8 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 20% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、4.5 を得た。(0.260 g、収率：85.44%)。MS (ES) : m/z 707.20 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【 0 3 6 5】

化合物 4.6 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 4.5 から化合物を合成して、4.6 を得た。(0.1 g、収率：70.35%)、MS (ES) : m/z 387.11 [

50

$M + H]^+$ 。

【 0 3 6 6 】

化合物 4 . 7 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 4 . 6 から化合物を合成して、4 . 7 を得た。(0 . 0 6 4 g、5 4 . 4 1 %)、MS (ES) : m/z 4 5 5 . 1 3 [$M + H]^+$ 。

【 0 3 6 7 】

化合物 I - 4 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 4 . 7 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 4 (0 . 0 2 5 g、3 9 . 1 5 %) を得た。MS (ES) : 4 5 4 . 4 6 [$M + H]^+$ LCMS 純度 : 1 0 0 %、HPLC 純度 : 9 8 . 3 6 %、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.77 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 3H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.68-3.64 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.55-3.51 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.85-2.84 (d, $J=4$ Hz, 3H), 2.22 (bs, 1H), 1.11-1.07 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.95-0.93 (m, 3H).

(実施例 5)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (2 - (1 - (メチルスルホニル) シクロプロピル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 5) 。

10

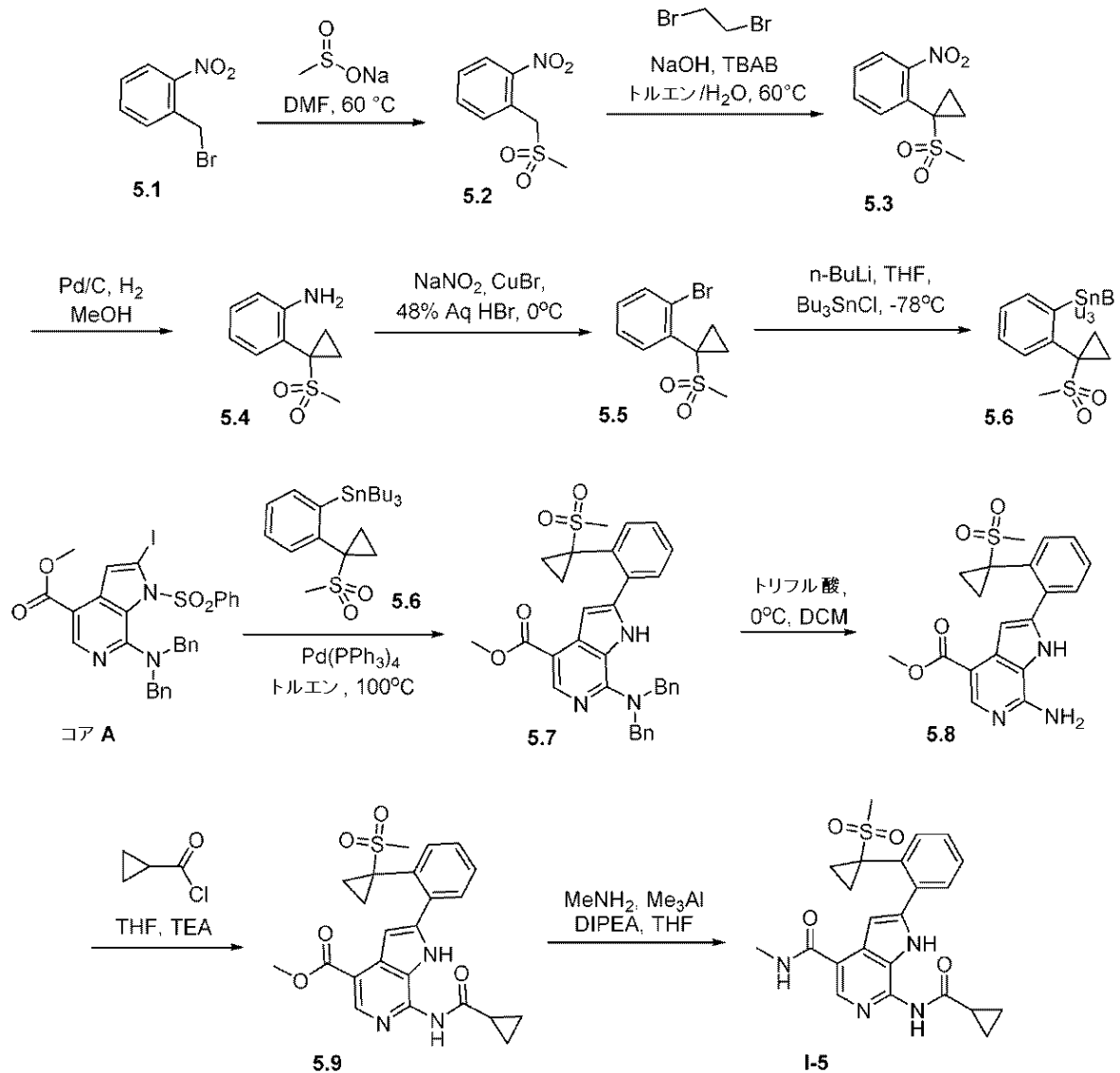
20

30

40

50

【化 5 6】



【 0 3 6 8】

化合物 5.2 の合成。化合物 5.1 (10.0 g、46.29 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (100 mL) 中溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム (5.1 g、50.91 mmol、1.1 eq) を添加した。反応混合物を 60 で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移して沈殿物を得、これを濾過し、乾燥して、5.2 を得た。(8.0 g、収率：80.30%)、MS (ES) : m/z 216.03 $[M+H]^+$ 。

【 0 3 6 9】

化合物 5.3 の合成。化合物 5.2 (8.0 g、37.20 mmol、1.0 eq) のトルエン (80 mL) 中溶液に、1,2-ジブロモエタン (10.4 g、55.8 mmol、1.5 eq) およびテトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド (1.79 g、5.58 mmol、0.15 eq) を添加した。反応混合物を撹拌し、水酸化ナトリウム水溶液 (10 N) (4.46 g、111.6 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 60 で 16 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移して沈殿物を得、これを濾過し、ヘキサンで洗浄し、乾燥して、5.3 を得た。(2.1 g、収率：23.42%)、MS (ES) : m/z 242.04 $[M+H]^+$ 。

【 0 3 7 0】

化合物 5.4 の合成。化合物 5.3 (2.1 g、8.71 mmol、1.0 eq) のメ

10

20

30

40

50

タノール (40 mL) 中溶液に、10%パラジウム炭素 (1.0 g) を添加した。水素を室温で4時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをn-ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な5.4を得た。(1.6 g、収率: 87.00%)。MS (ES): m/z 212.07 [M+H]⁺。

【0371】

化合物5.5の合成。化合物5.4 (1.6 g、7.58 mmol、1.0 eq) に0で臭化水素酸 (48%水溶液、3.2 mL) を滴下添加した。次いで0で亜硝酸ナトリウム (1.0 g、15.16 mmol、2.0 eq) の水5 mL中溶液を、続いてアセトン (13 mL) を添加した。反応混合物を0で5分間攪拌し、臭化銅 (I) (2.1 g、15.16 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物を0で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中7%酢酸エチル中で溶出して、5.5を得た。(1.3 g、収率: 62.39%)。MS (ES): m/z 274.97 [M+H]⁺。

【0372】

化合物5.6の合成。化合物5.5 (0.5 g、1.82 mmol、1.0 eq) の乾燥テトラヒドロフラン (15 mL) 中溶液に、-78でn-ブチルリチウム (ヘキサン中1.6 M、1.25 mL、2.00 mmol、1.1 eq) を滴下添加した。次いで反応混合物を同一温度で15分間攪拌した。次いでその後-78でトリブチルスズクロリド (1.14 g、3.64 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物を-78で2時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物に1 N塩酸を添加し、反応混合物を室温にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中4%酢酸エチル中で溶出して、5.6を得た。(0.1 g、収率: 11.34%)。MS (ES): m/z 486.16 [M+H]⁺。

【0373】

化合物5.7の合成。脱気したコアA (0.8 g、1.25 mmol、1.0 eq) および化合物5.6 (0.668 g、1.37 mmol、1.1 eq) のトルエン (40 mL) 中溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.144 g、0.12 mmol、0.1 eq) を添加し、反応混合物をN₂雰囲気下100で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶出液としてヘキサン中5.0%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な5.7を得た。(0.320 g、収率: 51.85%)。MS (ES): m/z 566.21 [M+H]⁺。

【0374】

化合物5.8の合成。一般的手順Bを使用し化合物5.7から化合物を合成して、5.8を得た。(0.1 g、57.23%)、MS (ES): m/z 386.11 [M+H]⁺。

【0375】

化合物5.9の合成。一般的手順Cを使用し化合物5.8から化合物を合成して、5.9を得た。(0.085 g、72.24%)、MS (ES): m/z 454.14 [M+H]⁺。

【0376】

化合物I-5の合成。一般的手順Dを使用し、化合物5.9およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-5 (0.027 g、31.83%) を得た。MS (ES): m/z 453.30 [M+H]⁺ LCM S純度: 100%、HPLC純度: 96.44%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.05 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.59-7.

10

20

30

40

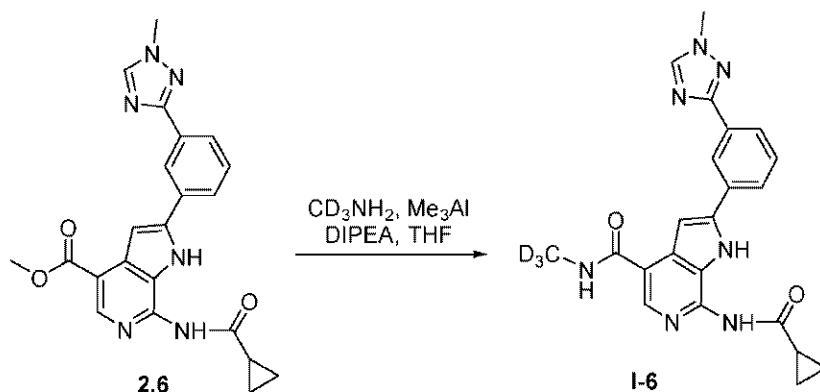
50

5.6 (m, 2H), 7.06 (bs, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.83-2.82 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 2.04 (bs, 1H), 1.60 (s, 2H), 0.96 (bs, 3H), 0.83-0.81 (m, 3H).

(実施例 6)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - (メチル - d_3) - 2 - (3 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 6)。

【化 57】



10

【0377】

20

化合物 I - 6 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 2.6 およびメチル - d_3 - アミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 6 (0.025 g、31.10%) を得た。MS (ES): m/z 419.45 $[M+H]^+$ LCMS 純度: 100%、HPLC 純度: 99.74%、 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.92 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06-8.05 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.90 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.63 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.44-3.41 (m, 1H), 1.01-0.94 (m, 4H).

(実施例 7)

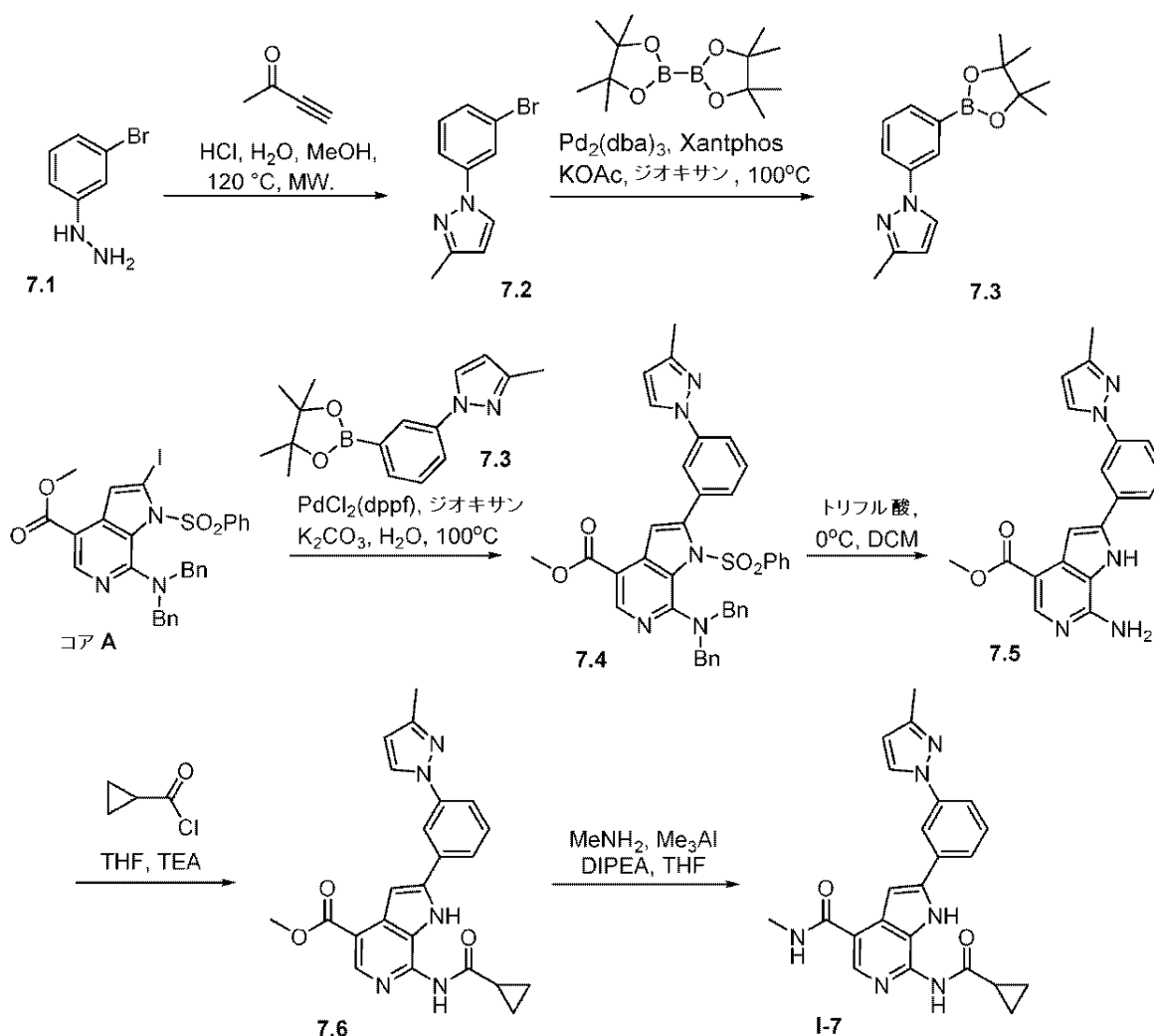
7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (3 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 7)。

30

40

50

【化 5 8】



【 0 3 7 8 】

化合物 7 . 2 の合成。化合物 7 . 1 (3 . 0 g 、 1 6 . 0 4 m m o l 、 1 . 0 e q) およびブタ - 3 - イン - 2 - オン (1 . 0 g 、 1 6 . 0 4 m m o l 、 1 . 0 e q) のメタノール (3 0 m L) 中溶液に、塩酸 (水中 4 . 0 M 、 0 . 4 m L 、 1 6 . 0 4 m m o l 、 1 . 0 e q) を添加した。反応混合物をマイクロ波中 1 2 0 ° で 1 5 分間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶液としてヘキサン中 7 % 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 7 . 2 を得た。(1 . 3 g 、 収率 : 3 4 . 1 8 %)。MS (ES) : m/z 237.99 [M + H]⁺。

【 0 3 7 9 】

化合物 7 . 3 の合成。一般的手順 F を使用し化合物 7 . 2 から化合物を合成して、7 . 3 を得た。(1 . 0 g 、 6 4 . 1 8 %)。MS (ES) : m/z 285.17 [M + H]⁺。

【 0 3 8 0 】

化合物 7 . 4 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 7 . 3 から化合物を合成して、7 . 4 を得た。(0 . 1 6 0 g 、 収率 : 7 6 . 3 7 %)、MS (ES) : m/z 668.23 [M + H]⁺。

【 0 3 8 1 】

化合物 7 . 5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 7 . 4 から化合物を合成して、7 . 5 を得た。(0 . 0 7 0 g 、 収率 : 8 4 . 1 0 %)、MS (ES) : m/z 348.1

4 [M + H]⁺.

【0382】

化合物 7.6 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 7.5 から化合物を合成して、7.6 を得た。(0.050 g、59.72%)、MS (ES): m/z 416.17 [M + H]⁺.

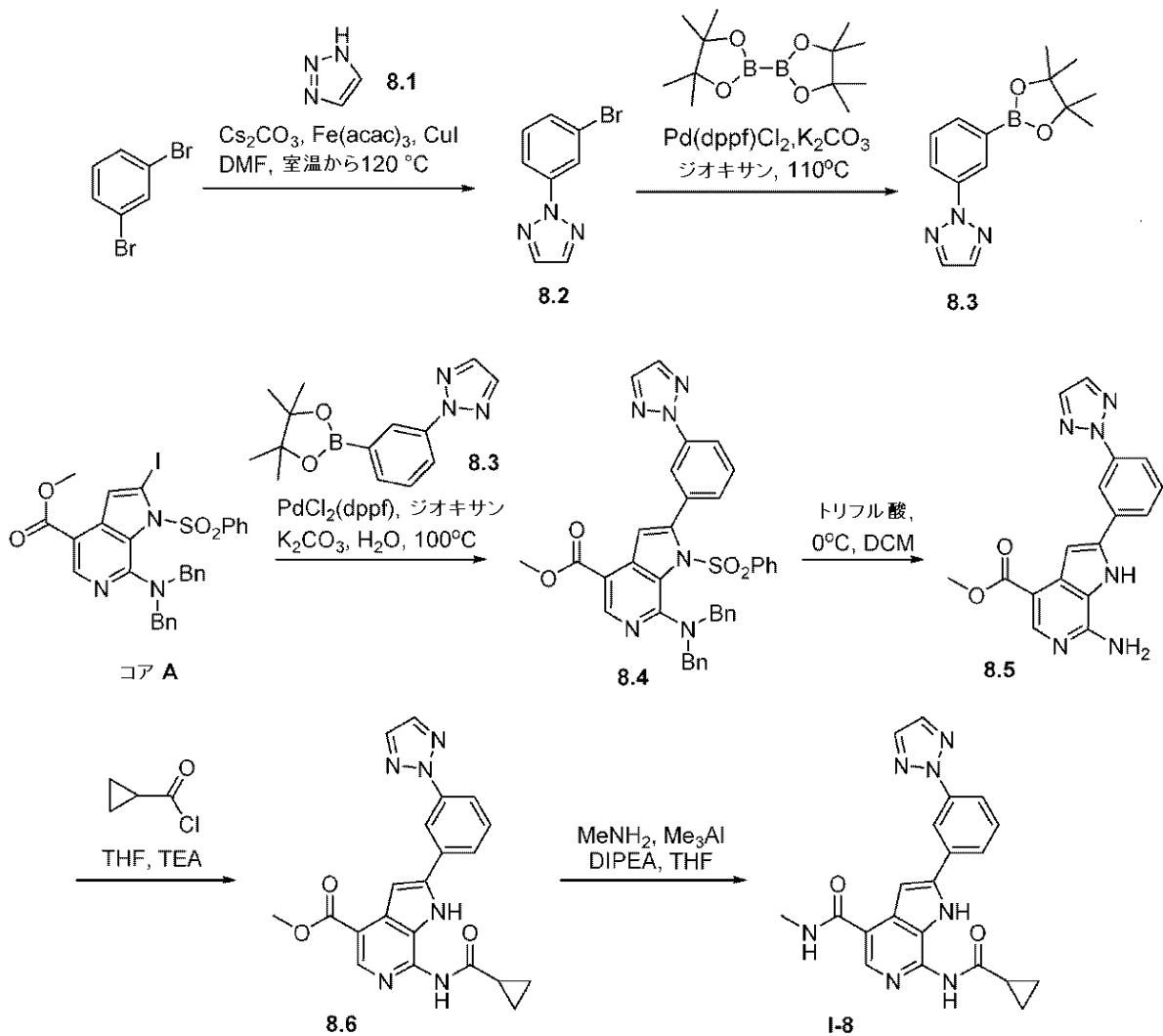
【0383】

化合物 I-7 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 7.6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-7 (0.020 g、40.09%) を得た。MS (ES): m/z 415.27 [M + H]⁺ LCMS 純度: 96.18%、HPLC 純度: 95.44%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.79 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.87-7.85 (d, J=8Hz, 1H), 7.71-7.70 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.65-7.61 (t, J=8Hz, 1H), 7.48 (bs, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.86-2.85 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (bs, 1H), 1.00-0.93 (m, 4H).

(実施例 8)

2-(3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-7-(シクロロパンカルボキサミド)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド (I-8)。

【化59】



【0384】

10

20

30

40

50

化合物 8 . 2 の合成。1 , 3 - ジブロモベンゼン (2 . 0 g、8 . 4 7 m m o l、1 . 0 e q) のジメチルホルムアミド (2 0 m L) 中溶液に、化合物 8 . 1 (0 . 7 0 1 g、1 0 . 1 6 m m o l、1 . 2 e q)、ヨウ化銅 (I) (0 . 1 6 1 g、0 . 8 4 m m o l、0 . 1 e q)、トリス (アセチルアセトナト) 鉄 (I I I) (0 . 8 9 6 g、2 . 5 4 m m o l、0 . 3 e q) および炭酸セシウム (5 . 5 g、1 6 . 9 4 m m o l、2 . 0 e q) を添加した。反応混合物を N₂ 雰囲気下 1 2 0 ° で 1 6 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物を得た。これを溶出液としてヘキサン中 1 5 % 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 8 . 2 を得た。(0 . 4 5 0 g、収率 : 2 3 . 6 9 %)。MS (ES) : m / z 2 2 4 . 9 7 [M + H]⁺。

10

【 0 3 8 5 】

化合物 8 . 3 の合成。アルゴンを 8 . 2 (0 . 4 5 0 g、2 . 0 0 m m o l、1 . 0 e q) および炭酸カリウム (0 . 8 2 8 g、6 . 0 0 m m o l、3 . 0 e q) の 1 , 4 - ジオキサン (1 6 m L) 中攪拌溶液に通して 1 5 分間パージした。次いでビス (ピナコラト) ジボロン (0 . 6 0 9 g、2 . 4 m m o l、1 . 2 e q) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド (0 . 1 4 6 g、0 . 2 m m o l、0 . 1 e q) をこれに添加し、さらにパージを 1 0 分間行った。反応物を 1 1 0 ° で 5 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、8 . 3 を得た。(0 . 3 5 0 g、6 4 . 2 8 %)。MS (ES) : m / z 2 7 2 . 1 5 [M + H]⁺。

20

【 0 3 8 6 】

化合物 8 . 4 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 8 . 3 から化合物を合成して、8 . 4 を得た。(0 . 2 2 0 g、収率 : 7 1 . 4 0 %)、MS (ES) : m / z 6 5 5 . 2 1 [M + H]⁺。

【 0 3 8 7 】

化合物 8 . 5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 8 . 4 から化合物を合成して、8 . 5 を得た。(0 . 1 0 5 g、収率 : 9 3 . 4 7 %)、MS (ES) : m / z 3 3 5 . 1 2 [M + H]⁺。

【 0 3 8 8 】

化合物 8 . 6 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 8 . 5 から化合物を合成して、8 . 6 を得た。(0 . 1 g、収率 : 7 9 . 1 3 %)、MS (ES) : m / z 4 0 3 . 1 5 [M + H]⁺。

30

【 0 3 8 9 】

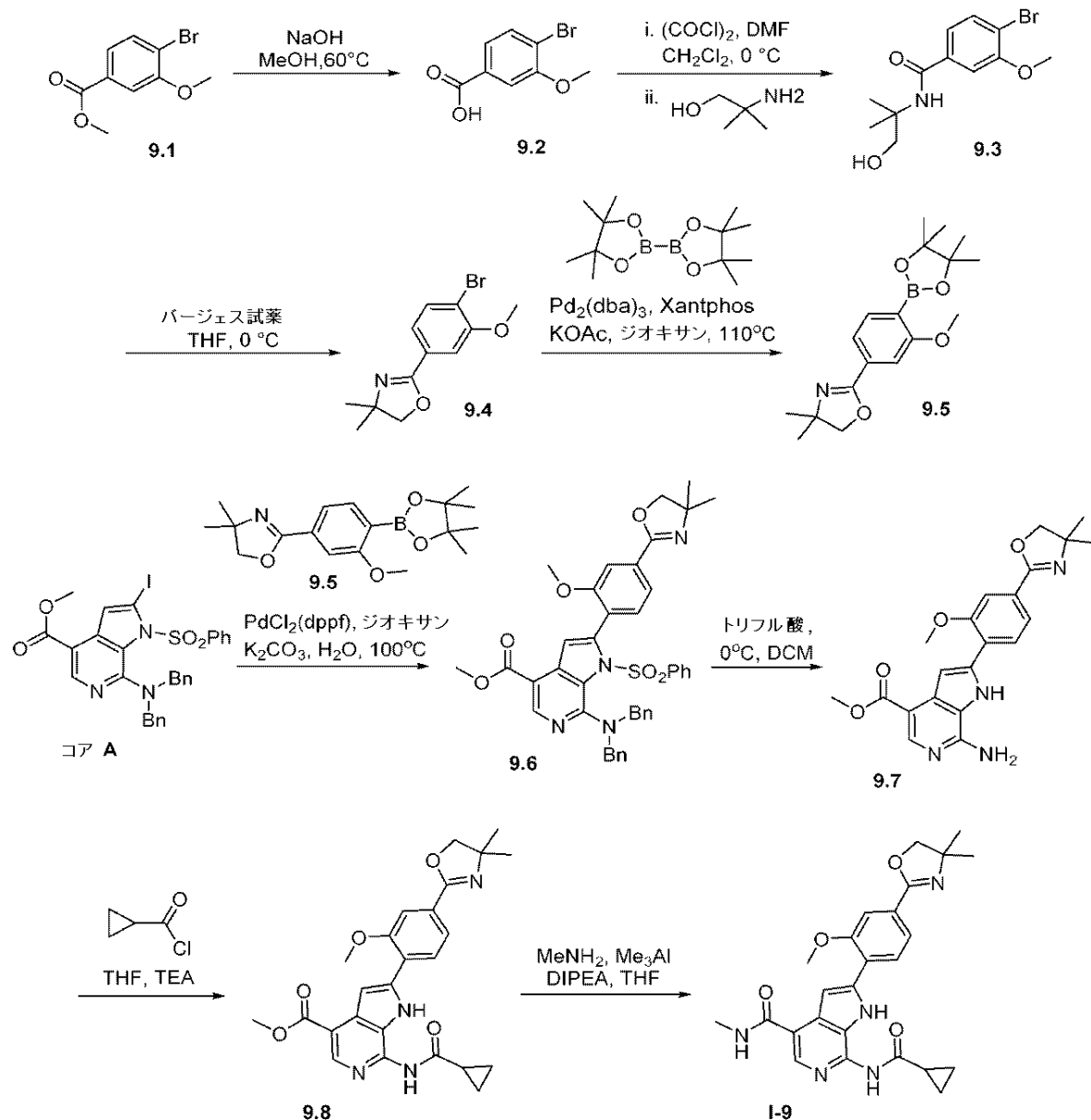
化合物 I - 8 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 8 . 6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 8 (0 . 0 2 5 g、2 5 . 0 6 %) を得た。MS (ES) : m / z 4 0 2 . 5 5 [M + H]⁺ LCMS 純度 : 1 0 0 %、HPLC 純度 : 9 8 . 2 1 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.82 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39-8.38 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.79-7.75 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 2.86-2.85 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.24 (bs, 1H), 1.00 (bs, 2H), 0.95-0.93 (m, 2H)。

40

(実施例 9)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (4 - (4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 9)。

【化 6 0】



【 0 3 9 0】

化合物 9.2 の合成。9.1 (3.0 g、12.24 mmol、1.0 eq) のメタノール (25 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (2.4 g、61.2 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を 60 で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で 1 N 塩酸にて酸性化して pH 約 6 に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 2.1% メタノール中で溶出して、純粋な 9.2 を得た。(2.4 g、84.86%)。MS (ES) : m/z 231.96 [M+H]⁺。

【 0 3 9 1】

化合物 9.3 の合成。化合物 9.2 (2.4 g、10.38 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (25 mL) 中溶液に、触媒のジメチルホルムアミド (1 mL) を添加し、塩化オキサリル (1.3 mL、15.57 mmol、1.5 eq) を 0 で滴下添加した。反応混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これに 0 でテトラヒドロフラン (10 mL) 続いてトリエチル

アミン (3 . 1 g、31 . 14 mmol、3 . 0 eq) および 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール (1 . 8 g、20 . 76 mmol、2 . 0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、9 . 3 を得た。 (1 . 6 g、収率：50 . 97 %)。MS (ES) : m/z 302 . 03 [M + H] ⁺。

【 0392 】

化合物 9 . 4 の合成。9 . 3 (1 . 6 g、5 . 29 mmol、1 . 0 eq) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液に、0 でパージェス試薬 (2 . 5 g、10 . 58 mmol、2 . 0 eq) を添加した。反応物を 0 で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3 % メタノールを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 9 . 4 を得た。 (0 . 7 g、46 . 52 %)。MS (ES) : m/z 285 . 02 [M + H] ⁺。

【 0393 】

化合物 9 . 5 の合成。一般的手順 F を使用し化合物 9 . 4 から化合物を合成して、9 . 5 を得た。 (0 . 5 g、61 . 28 %)。MS (ES) : m/z 332 . 20 [M + H] ⁺。

【 0394 】

化合物 9 . 6 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 9 . 5 から化合物を合成して、9 . 6 を得た。 (0 . 140 g、収率：49 . 94 %)、MS (ES) : m/z 715 . 25 [M + H] ⁺。

【 0395 】

化合物 9 . 7 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 9 . 6 から化合物を合成して、9 . 7 を得た。 (0 . 075 g、収率：97 . 09 %)、MS (ES) : m/z 395 . 17 [M + H] ⁺。

【 0396 】

化合物 9 . 8 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 9 . 7 から化合物を合成して、9 . 8 を得た。 (0 . 070 g、74 . 62 %)、MS (ES) : m/z 463 . 19 [M + H] ⁺。

【 0397 】

化合物 I - 9 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 9 . 8 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 9 (0 . 028 g、40 . 09 %) を得た。MS (ES) : m/z 462 . 45 [M + H] ⁺ LCMS 純度：95 . 00 %、HPLC 純度：95 . 13 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.59 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.59-7.58 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.87-2.85 (d, J=4.4Hz, 1H), 2.52 (bs, 3H), 2.26 (bs, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.02 (bs, 2H), 0.99-0.97 (d, J=7.6Hz, 2H)。

(実施例 10)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 10)。

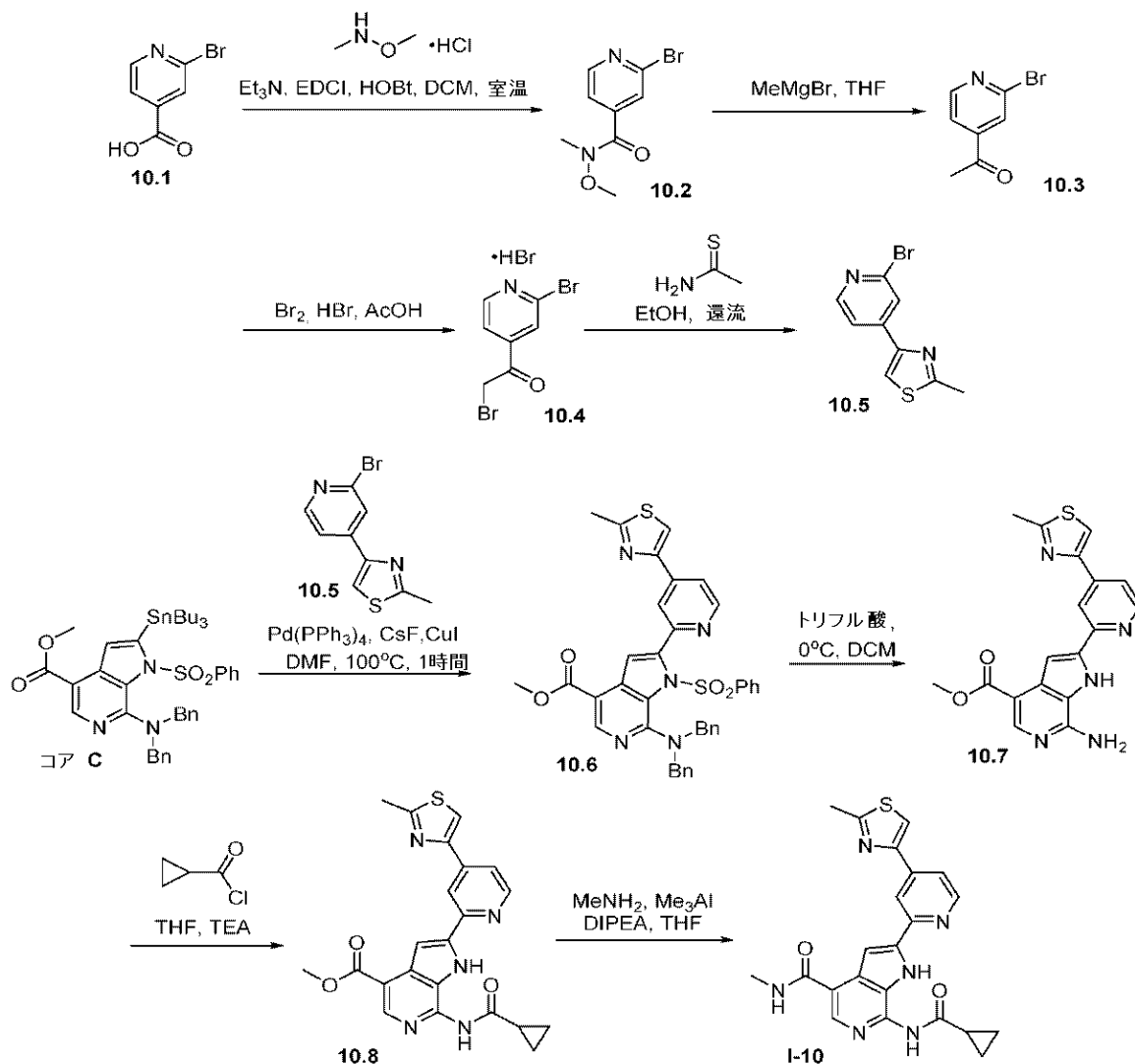
10

20

30

40

【化 6 1】



10

20

30

【 0 3 9 8 】

化合物 10.2 の合成。化合物 10.1 (2.0 g、9.90 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (40 mL) 中溶液に、0 で N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.4 g、14.85 mmol、1.5 eq)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (1.6 g、10.89 mmol、1.1 eq)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.4 g、10.89 mmol、1.1 eq) およびトリエチルアミン (3.9 g、39.6 mmol、4.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 40 % 酢酸エチル中で溶出して、10.2 を得た。(1.8 g、74.18%)。MS (ES) : m/z 244.9 [M + H]⁺。

40

【 0 3 9 9 】

化合物 10.3 の合成。化合物 10.2 (1.8 g、7.37 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (35 mL) 中溶液に、0 でメチルマグネシウムブロミド溶液 (ヘキサン中 3 M、3.68 mL、11.05 mmol、1.5 eq) を滴下添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、1 N 塩酸を反応混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに

50

精製し、化合物をヘキサン中 15% 酢酸エチル中で溶出して、10.3 を得た。(1.35 g、91.89%)。MS (ES): m/z 199.97 [M+H]⁺。

【0400】

化合物 10.4 の合成。化合物 10.3 (1.35 g、6.75 mmol、1.0 eq) に、15 で酢酸中 30% 臭化水素溶液 (10 mL) 続いて臭素 (0.34 mL、6.75 mmol、1.0 eq) を滴下添加した。反応混合物を 60 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を 20 に冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、30 分間撹拌した。沈殿した生成物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥して、純粋な 10.4 を得た。(1.1 g、58.43%)。MS (ES): m/z 278.87 [M+H]⁺。

10

【0401】

化合物 10.5 の合成。化合物 10.4 (1.1 g、3.95 mmol、1.0 eq) のエタノール (30 mL) 中溶液に、エタンチオアミド (0.296 g、3.95 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を 1 時間還流させた。反応が完了した後、反応混合物を冷却して沈殿物を得、これを濾過し、乾燥して、10.5 を得た。(0.650 g、64.60%)。MS (ES): m/z 254.95 [M+H]⁺。

【0402】

化合物 10.6 の合成。一般的手順 E を使用しコア C および化合物 10.5 から化合物を合成して、10.6 を得た。(0.120 g、15.57%)。MS (ES): m/z 686.19 [M+H]⁺。

20

【0403】

化合物 10.7 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 10.6 から化合物を合成して、10.7 を得た。(0.063 g、98.53%)。MS (ES): m/z 366.10 [M+H]⁺。

【0404】

化合物 10.8 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 10.7 から化合物を合成して、10.8 を得た。(0.060 g、72.25%)。MS (ES): m/z 434.12 [M+H]⁺。

【0405】

化合物 I - 10 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 10.8 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 10 (0.016 g、26.73%) を得た。MS (ES): m/z 433.32 [M+H]⁺ LCMS 純度: 100%、HPLC 純度: 97.41%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.14 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.76-8.74 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94-7.93 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.77-7.77 (d, J=2Hz, 1H), 2.88-2.87 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.35 (bs, 1H), 1.24 (m, 4H)。

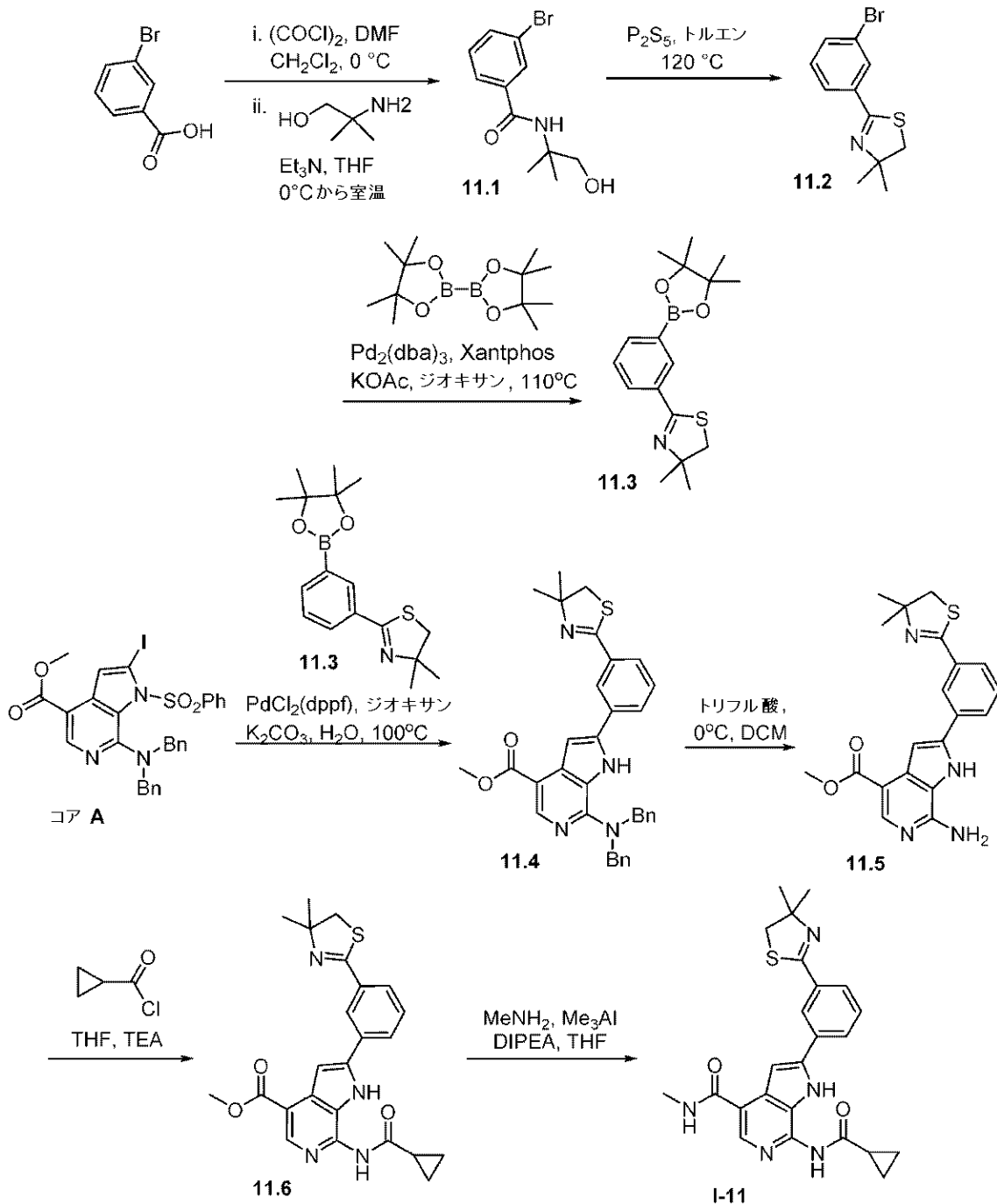
30

(実施例 11)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (3 - (4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル)フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 11)。

40

【化 6 2】



【0406】

化合物 11.1 の合成。3-ブロモ安息香酸 (3.0 g、14.92 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (30 mL) 中溶液に、0 で触媒のジメチルホルムアミド (1 mL) および塩化オキサリル (1.9 mL、22.38 mmol、1.5 eq) を滴下添加した。反応混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これに 0 でテトラヒドロフラン (15 mL) 続いてトリエチルアミン (4.5 g、44.76 mmol、3.0 eq) および 2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (2.6 g、29.84 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、次いで氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、11.1 を得た。(2.8 g、収率：68.94%)

。MS (ES) : m/z 273.02 [M + H]⁺。

【0407】

化合物11.2の合成。11.1 (2.8 g、10.29 mmol、1.0 eq) のトルエン (40 mL) 中溶液に、五硫化リン (1.4 g、5.14 mmol、0.5 eq) を添加した。反応混合物を120 で3時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中3%メタノール中で溶出して、11.2を得た。(1.0 g、35.97%)。MS (ES) : m/z 270.99 [M + H]⁺。

10

【0408】

化合物11.3の合成。一般的手順Fを使用し化合物11.2から化合物を合成して、11.3を得た。(0.650 g、55.36%)。MS (ES) : m/z 318.17 [M + H]⁺。

【0409】

化合物11.4の合成。一般的手順Aを使用しコアAおよび化合物11.3から化合物を合成して、11.4を得た。(0.190 g、収率：44.39%)、MS (ES) : m/z 546.22 [M + H]⁺。

【0410】

化合物11.5の合成。一般的手順Bを使用し化合物11.4から化合物を合成して、11.5を得た。(0.090 g、収率：67.94%)、MS (ES) : m/z 381.13 [M + H]⁺。

20

【0411】

化合物11.6の合成。一般的手順Cを使用し化合物11.5から化合物を合成して、11.6を得た。(0.070 g、収率：65.97%)、MS (ES) : m/z 449.16 [M + H]⁺。

【0412】

化合物I-11の合成。一般的手順Dを使用し、化合物11.6およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-11 (0.025 g、35.79%) を得た。MS (ES) : m/z 448.27 [M + H]⁺ LCMS純度：99.55%、HPLC純度：95.11%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.92 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, J=8Hz, 1H), 7.79-7.77 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.67-7.64 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.87-2.85 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.51 (s, 2H), 2.27 (bs, 1H), 1.44 (s, 6H), 0.99 (bs, 2H), 0.95-0.93 (d, J=7.6Hz, 2H)。

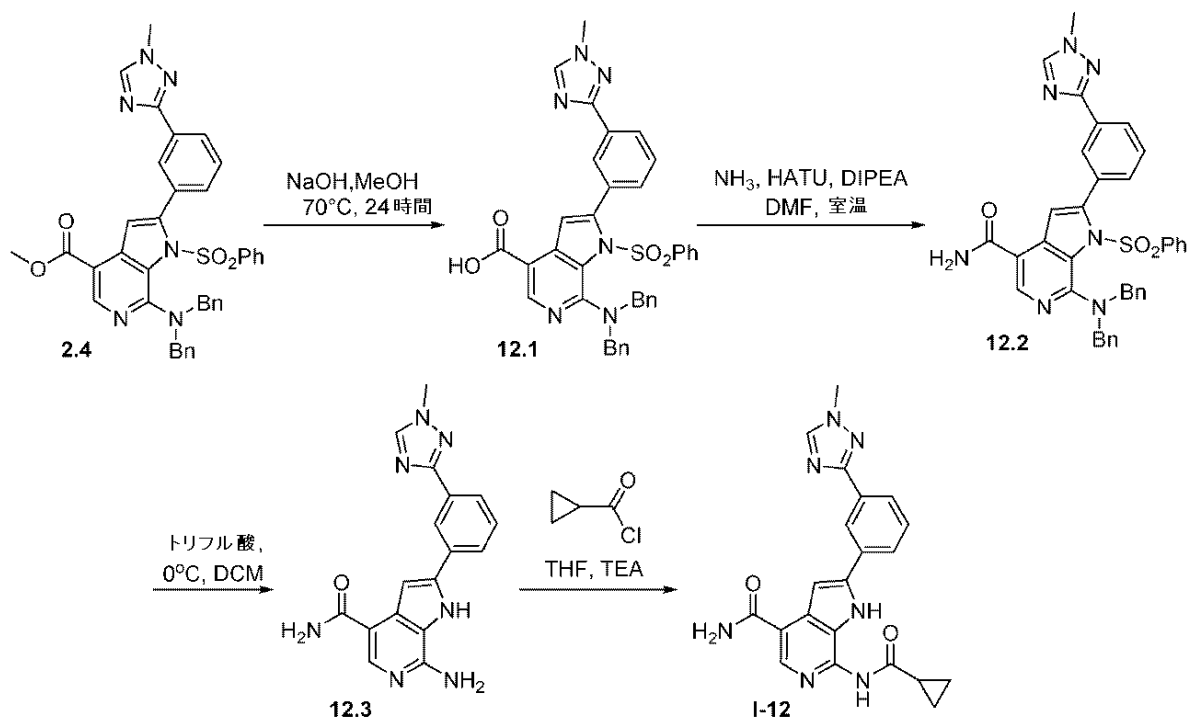
30

(実施例12)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (3 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I-12)。

40

【化 6 3】



10

20

【 0 4 1 3】

化合物 12.1 の合成。化合物 2.4 (0.190 g、0.28 mmol、1.0 eq) のメタノール (3 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0.056 g、1.4 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 24 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で 1 N 塩酸にて酸性化して pH 約 6 に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 2.1 % メタノール中で溶出して、純粋な 12.1 を得た。(0.110 g、59.14 %)

30

【 0 4 1 4】

化合物 12.2 の合成。化合物 12.1 (0.080 g、0.12 mmol、1.0 eq) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中溶液に、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.091 g、0.24 mmol、2.0 eq) を添加し、室温で 15 分間撹拌した。これにジイソプロピルエチルアミン (0.046 g、0.36 mmol、3.0 eq) を添加し、続いて 30 % アンモニア水溶液 (0.033 mL、0.12 mmol、1.3 eq) を添加した。反応混合物を室温で 5 分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 40 % 酢酸エチル中で溶出して、12.2 を得た。(0.070 g、87.63 %)。MS (ES) : m/z 654.22 [M + H]⁺。

40

【 0 4 1 5】

化合物 12.3 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 12.2 から化合物を合成して、12.3 を得た。(0.035 g、98.06 %)、MS (ES) : m/z 334.14 [M + H]⁺。

【 0 4 1 6】

化合物 I - 12 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 12.3 から化合物を合成して、

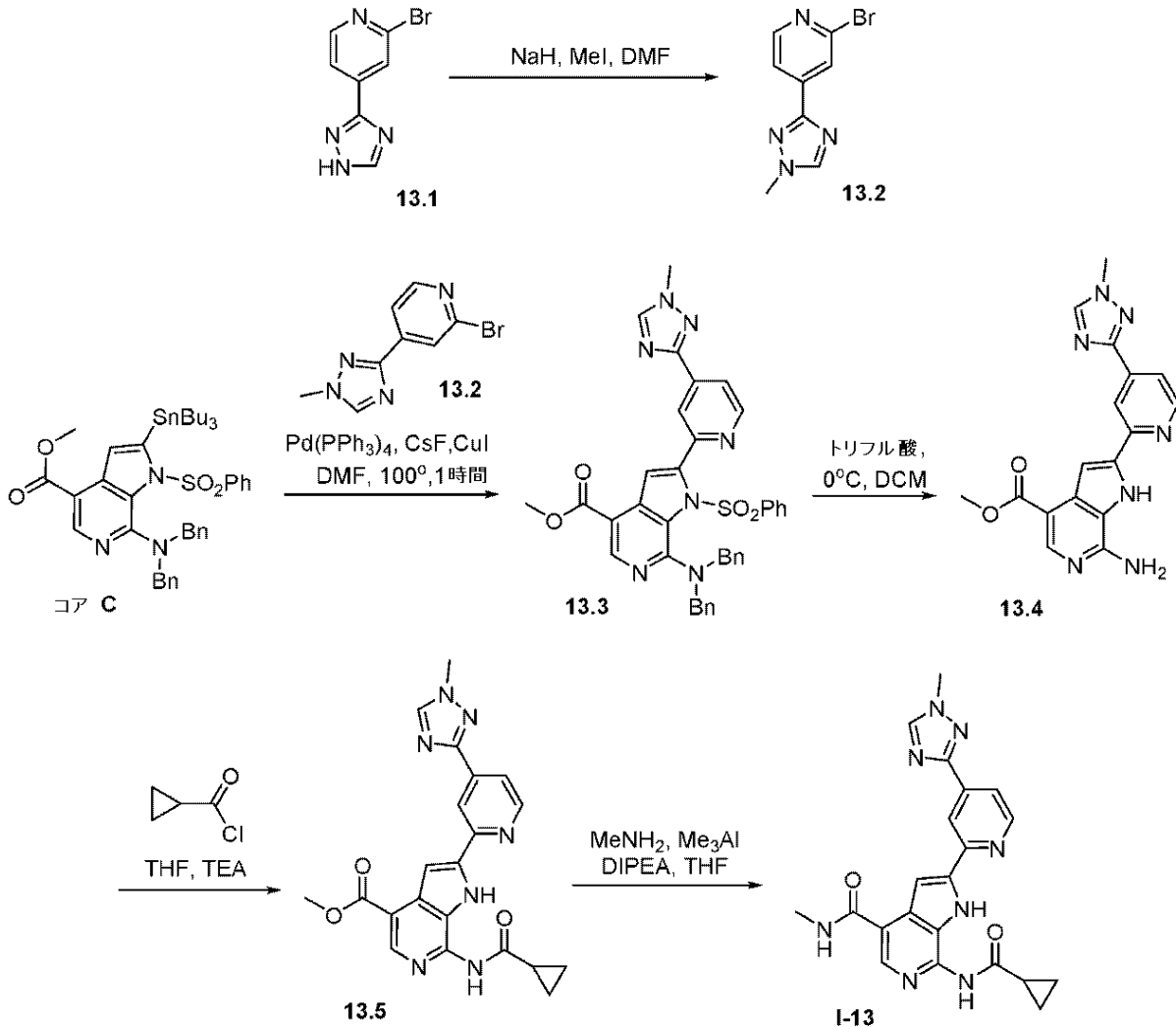
50

I-12 (0.030 g、62.28%)を得た。MS (ES): m/z 402.12 [M+H]⁺ LCMS純度: 99.30%、HPLC純度: 97.73%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.90 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, J=7.2Hz, 3H), 7.67-7.63 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.47 (bs, 2H), 7.42 (s, 1H), 2.29 (bs, 1H), 1.01 (bs, 2H), 0.96-0.95 (d, J=7.6Hz, 2H).

(実施例13)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-メチル-2-(4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-13)。

【化64】



【0417】

化合物13.2の合成。化合物13.1(2.8 g、12.44 mmol、1.0 eq)のジメチルホルムアミド(30 mL)中溶液に、0 で水素化ナトリウム(0.597 g、24.88 mmol、2 eq)を添加し、20分間撹拌した。ヨウ化メチル(1.9 g、13.68 mmol、1.1 eq)を添加し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な13.2を得た。(1.0 g、収率: 33.62%)。MS (ES): m/z 238.99 [M+H]⁺。

【0418】

10

20

30

40

50

化合物 13.3 の合成。一般的手順 E を使用しコア C および化合物 13.2 から化合物を合成して、13.3 を得た。(0.130 g、15.54%)。MS (ES): m/z 670.22 $[M+H]^+$ 。

【0419】

化合物 13.4 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 13.3 から化合物を合成して、13.4 を得た。(0.067 g、収率: 98.81%)、MS (ES): m/z 350.13 $[M+H]^+$ 。

【0420】

化合物 13.5 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 13.4 から化合物を合成して、13.5 を得た。(0.045 g、50.22%)、MS (ES): m/z 418.16 $[M+H]^+$ 。

【0421】

化合物 I-13 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 13.5 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-13 (0.027 g、60.14%) を得た。MS (ES): m/z 417.47 $[M+H]^+$ LCMS 純度: 98.74%、HPLC 純度: 95.00%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 12.21 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.81 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.84 (bs, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.56 (bs, 1H), 1.01-0.97 (m, 4H)。

(実施例 14)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (4 - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I-14)。

10

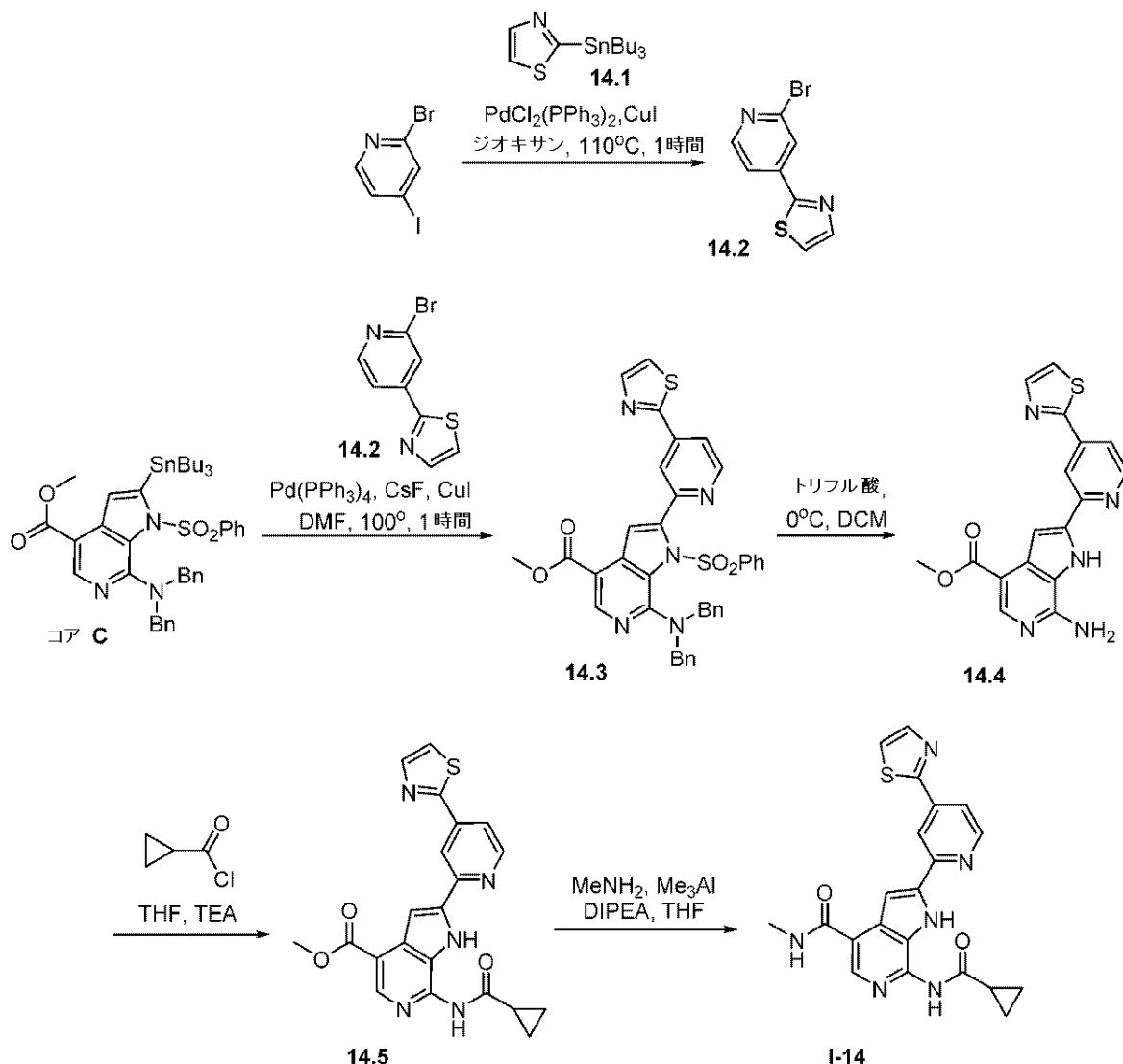
20

30

40

50

【化 6 5】



【0 4 2 2】

化合物 14.2 の合成。アルゴン下で 2 - ブロモ - 4 - ヨードピリジン (3.0 g、10.60 mmol、1.0 eq)、化合物 14.1 (5.1 g、13.78 mmol、1.3 eq) およびヨウ化銅 (I) (0.201 g、1.06 mmol、0.1 eq) の 1,4 - ジオキサン (50 mL) 中撹拌溶液に通して 15 分間パージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (0.743 g、1.06 mmol、0.1 eq) をこれに添加し、さらにパージを 10 分間行った。反応物を 110 °C で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、14.2 を得た。(0.7 g、27.47%)。MS (ES) : m/z 241.93 [M + H]⁺。

【0 4 2 3】

化合物 14.3 の合成。一般的手順 E を使用しコア C および化合物 14.2 から化合物を合成して、14.3 を得た。(0.130 g、15.49%)。MS (ES) : m/z 672.17 [M + H]⁺。

【0 4 2 4】

化合物 14.4 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 14.3 から化合物を合成して、14.4 を得た。(0.067 g、収率：98.53%)、MS (ES) : m/z 35

2.08 [M + H]⁺。

【0425】

化合物14.5の合成。一般的手順Cを使用し化合物14.4から化合物を合成して、14.5を得た。(0.058 g、63.10%)、MS(ES): m/z 420.11 [M + H]⁺。

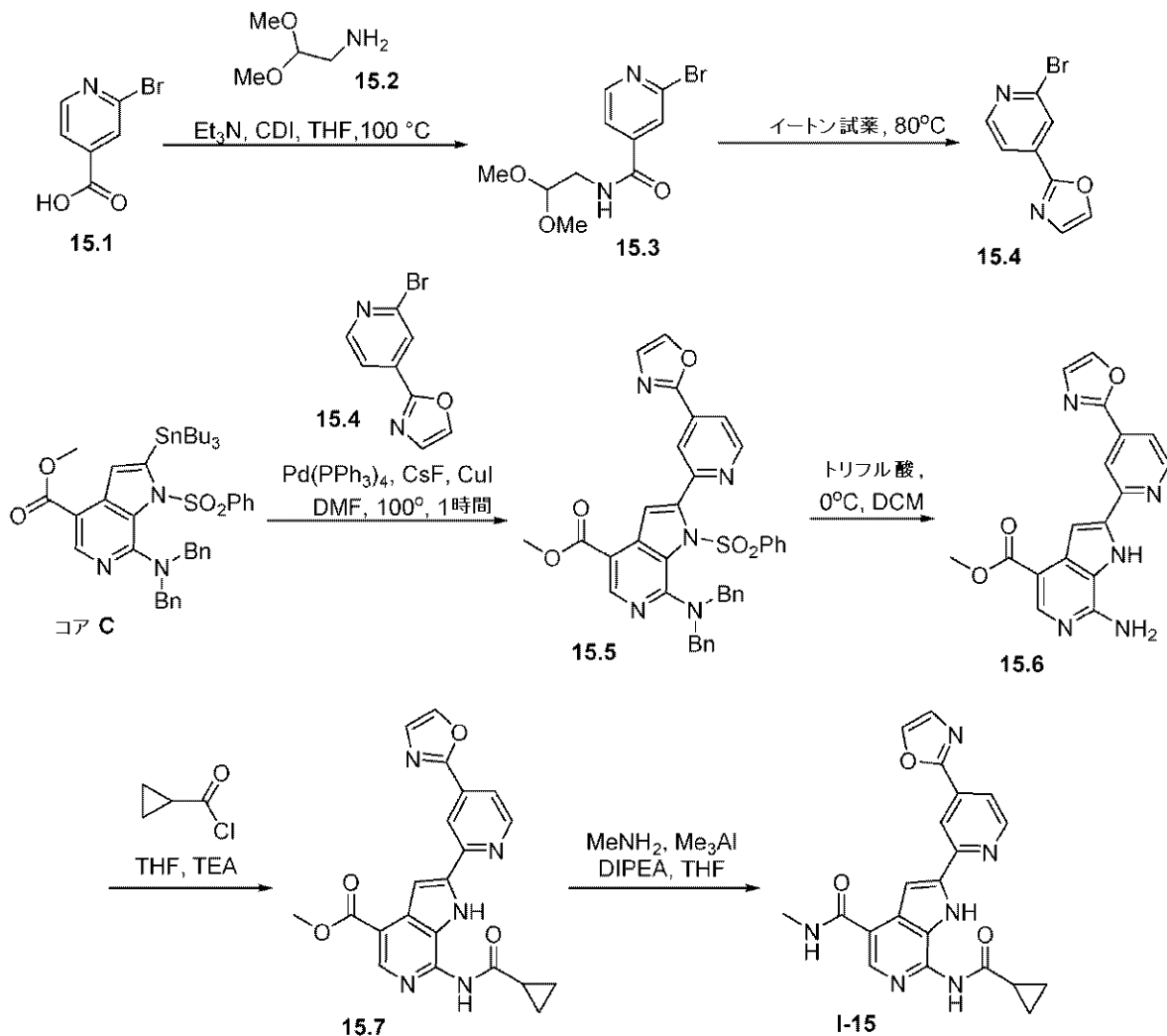
【0426】

化合物I-14の合成。一般的手順Dを使用し、化合物14.5およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-14(0.023 g、39.75%)を得た。MS(ES): m/z 419.80 [M + H]⁺ LCMS純度: 97.05%、HPLC純度: 98.91%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.20 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.84-8.83 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.57 (bs, 1H), 8.41-8.40 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.14-8.13 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.81 (d, J=2Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.84 (bs, 1H), 2.89-2.88 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.56 (bs, 1H), 1.01-0.96 (m, 4H)。

(実施例15)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-メチル-2-(4-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-15)。

【化66】



【0427】

10

20

30

40

50

化合物 15.3 の合成。15.1 (6.0 g、29.70 mmol、1.0 eq) および 15.2 (3.12 g、29.70 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (70 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (5.0 g、50.49 mmol、1.7 eq) およびカルボニルジイミダゾール (5.7 g、35.64 mmol、1.2 eq) を添加した。反応混合物を 100 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 15.3 を得た。(4.6 g、収率：53.57%)。MS (ES) : m/z 290.01 [M + H]⁺。

【0428】

10

化合物 15.4 の合成。化合物 15.3 (0.045 g、0.10 mmol、1.0 eq) にイートン試薬 (メタンスルホン酸中 7.7 重量%五酸化リン溶液) (0.5 mL) を添加した。次いで反応混合物を 80 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、15.4 を得た。(0.640 g、収率：17.87%)。MS (ES) : m/z 225.96 [M + H]⁺。

【0429】

化合物 15.5 の合成。一般的手順 E を使用しコア C および化合物 15.4 から化合物を合成して、15.5 を得た。(0.150 g、18.32%)。MS (ES) : m/z 656.19 [M + H]⁺。

20

【0430】

化合物 15.6 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 15.5 から化合物を合成して、15.6 を得た。(0.076 g、収率：99.08%)、MS (ES) : m/z 336.11 [M + H]⁺。

【0431】

化合物 15.7 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 15.6 から化合物を合成して、15.7 を得た。(0.046 g、68.46%)、MS (ES) : m/z 404.13 [M + H]⁺。

【0432】

化合物 I - 15 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 15.7 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 15 (0.025 g、35.80%) を得た。MS (ES) : m/z 403.42 [M + H]⁺ LCMS 純度：97.14%、HPLC 純度：95.00%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.08 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.88-8.87 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34-8.33 (d, J=4.4Hz, 2H), 8.06 (bs, 1H), 7.91-7.90 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.32-1.29 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 4H)。

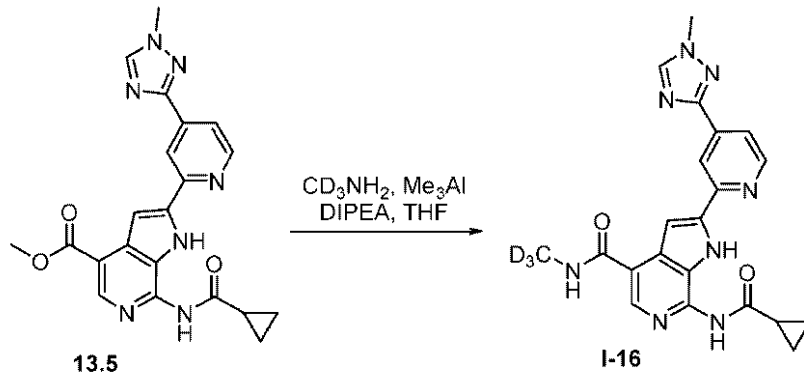
30

(実施例 16)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - (メチル - d₃) - 2 - (4 - (1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 16)。

40

【化 6 7】



10

【 0 4 3 3】

化合物 I - 16 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 13.5 およびメチル - d_3 - アミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 16 (0.025 g、38.28%) を得た。MS (ES): m/z 420.80 $[\text{M} + \text{H}]^+$ LCMS 純度: 95.11%、HPLC 純度: 97.40%、 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 12.01 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.93-7.91 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.27 (bs, 1H), 1.04-0.94 (m, 4H).

20

(実施例 17)

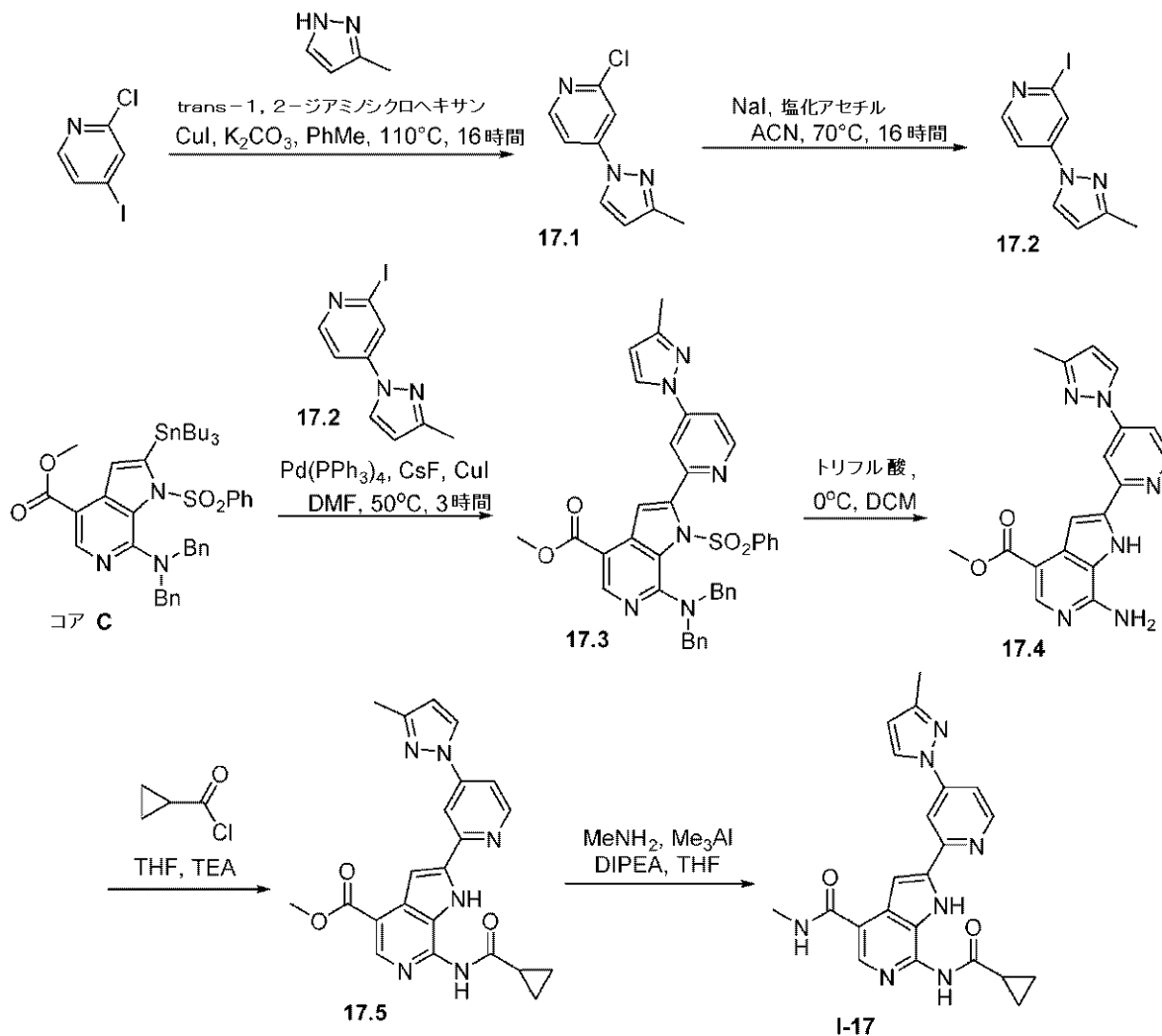
7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (4 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 17)。

30

40

50

【化 6 8】



【0434】

化合物 17.1 の合成。2 - クロロ - 4 - ヨードピリジン (1.0 g、4.18 mmol、1.0 eq) および炭酸カリウム (1.73 g、12.54 mmol、3.0 eq) のトルエン (15 mL) 中溶液に、3 - メチル - 1H - ピラゾール (1.0 g、12.54 mmol、3.0 eq)、trans - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン (0.190 g、1.67 mmol、0.4 eq) およびヨウ化銅 (I) (0.159 g、0.83 mmol、0.2 eq) を添加した。反応混合物を 110 で 16 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 20 % 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、17.1 を得た。(0.320 g、39.57%)、MS (ES) : m/z 194.04 [M + H]⁺。

【0435】

化合物 17.2 の合成。化合物 17.1 (0.320 g、1.65 mmol、1.0 eq) のアセトニトリル (5 mL) 中溶液に、ヨウ化ナトリウム (1.2 g、8.25 mmol、5 eq) および塩化アセチル (0.194 g、2.47 mmol、1.5 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 16 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 20 % 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、17.2 を得

た。(0.3 g、63.68%)、MS(ES): m/z 285.97 $[M+H]^+$ 。

【0436】

化合物17.3の合成。一般的手順Eを使用しコアCおよび化合物17.2から化合物を合成して、17.3を得た。(0.110 g、13.17%)。MS(ES): m/z 669.22 $[M+H]^+$ 。

【0437】

化合物17.4の合成。一般的手順Bを使用し化合物17.3から化合物を合成して、17.4を得た。(0.057 g、収率: 99.48%)、MS(ES): m/z 349.14 $[M+H]^+$ 。

【0438】

化合物17.5の合成。一般的手順Cを使用し化合物17.4から化合物を合成して、17.5を得た。(0.056 g、71.70%)、MS(ES): m/z 417.16 $[M+H]^+$ 。

【0439】

化合物I-17の合成。一般的手順Dを使用し、化合物17.5およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-17(0.025 g、38.28%)を得た。MS(ES): m/z 416.32 $[M+H]^+$ LCMS純度: 97.43%、HPLC純度: 98.38%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.97 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.47 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (bs, 1H), 1.03-0.94 (m, 4H)。

(実施例18)

2-(3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)-7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-18)。

10

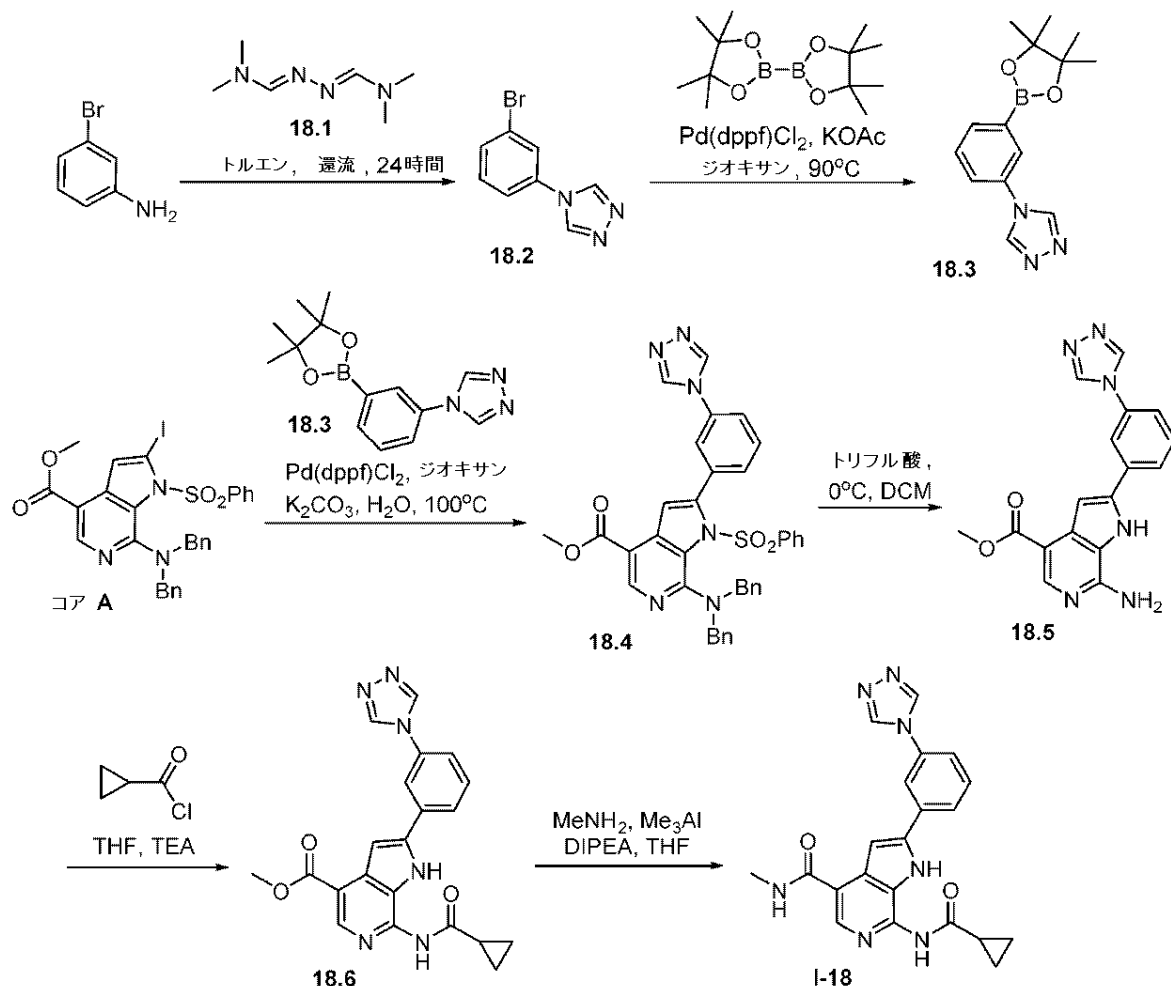
20

30

40

50

【化 6 9】



【 0 4 4 0】

化合物 18.2 の合成。3 - プロモアニリン (2.0 g、11.62 mmol、1.0 eq) のトルエン (30 mL) 中懸濁液に、化合物 18.1 (3.3 g、23.24 mmol、2.0 eq) を添加し、反応混合物を 120 で 24 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液に溶解し、ヘキサンで洗浄した。水性層を分離し、1 N 塩酸で pH 約 5 ~ 6 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して固体を得、これをヘキサンで摩砕して、純粋な 18.2 を得た。(0.650 g、収率：24.95%)。MS (ES) : m/z 224.97 [M + H]⁺。

【 0 4 4 1】

化合物 18.3 の合成。18.2 (0.650 g、2.90 mmol、1.0 eq) の 1,4 - ジオキサン (20 mL) 中溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (0.883 g、3.48 mmol、1.2 eq) および酢酸カリウム (0.568 g、5.8 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いで [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) (0.211 g、0.29 mmol、0.1 eq) を添加し、5 分間再度脱気した。反応物を 90 で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3 % メタノールを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 18.3 を得た。(0.4 g、収率：50.86%)。MS (ES) : m/z 272.15 [M + H]⁺。

【 0 4 4 2】

10

20

30

40

50

化合物 18 . 4 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 18 . 3 から化合物を合成して、18 . 4 を得た。(0 . 2 1 0 g、収率：40 . 8 9 %)、MS (ES) : m/z 655 . 21 [M + H] ⁺。

【 0 4 4 3 】

化合物 18 . 5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 18 . 4 から化合物を合成して、18 . 5 を得た。(0 . 1 0 6 g、収率：98 . 8 5 %)、MS (ES) : m/z 335 . 12 [M + H] ⁺。

【 0 4 4 4 】

化合物 18 . 6 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 18 . 5 から化合物を合成して、18 . 6 を得た。(0 . 0 7 0 g、収率：67 . 3 9 %)、MS (ES) : m/z 403 . 13 [M + H] ⁺。

【 0 4 4 5 】

化合物 I - 18 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 18 . 6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 18 (0 . 0 2 5 g、34 . 5 5 %) を得た。MS (ES) : m/z 402 . 79 [M + H] ⁺ LCMS 純度：100 %、HPLC 純度：98 . 9 5 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.74 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.41-8.40 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.89-7.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.60 (bs, 1H), 2.87-2.86 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.31 (bs, 1H), 1.01-0.94 (m, 4H)。

(実施例 19)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 19) 。

10

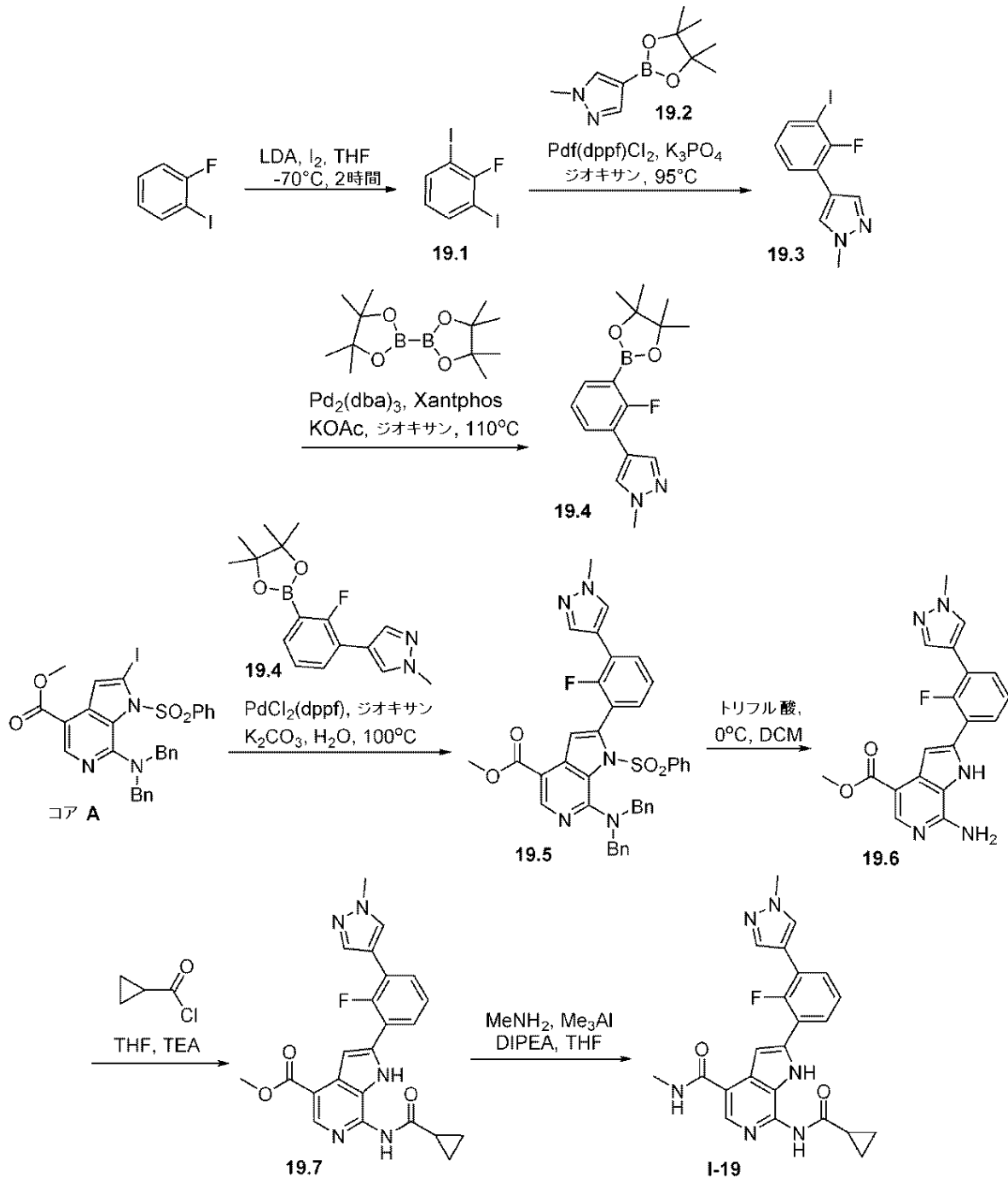
20

30

40

50

【化 7 0】



【0446】

化合物 19.1 の合成。1-フルオロ-2-ヨードベンゼン (2.0 g、9.00 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液に、 -78°C でリチウムジイソプロピルアミド (2 M) (9.0 mL、18.0 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物を -78°C で 1 時間撹拌した。次いでヨウ素 (2.2 g、18.0 mmol、2.0 eq) のテトラヒドロフラン (12 mL) 中溶液を反応混合物に添加し、同一温度で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 7% 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、19.1 を得た。(1.8 g、収率：57.43%)。MS (ES)： m/z 348.83 $[M+H]^+$ 。

【0447】

化合物 19.3 の合成。アルゴンで化合物 19.1 (1.6 g、4.61 mmol、1.0 eq)、化合物 19.2 (1.2 g、5.99 mmol、1.3 eq) およびリン酸三カリウム (2.4 g、11.52 mmol、2.5 eq) の 1,4-ジオキサン (60 mL) 中攪拌混合物に通して 15 分間パージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (0.336 mg、0.46 mmol、0.1 eq) をこれに添加し、さらにパージを 10 分間行った。反応物を 95 で 6 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水上に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、19.3 を得た。(0.650 g、収率：46.79%)。MS (ES) : m/z 302.97 [M+H]⁺。

10

【0448】

化合物 19.4 の合成。一般的手順 F を使用し化合物 19.3 から化合物を合成して、19.4 を得た。(0.4 g、収率：61.53%)。MS (ES) : m/z 303.16 [M+H]⁺。

【0449】

化合物 19.5 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 19.4 から化合物を合成して、19.5 を得た。(0.260 g、収率：53.71%)、MS (ES) : m/z 686.22 [M+H]⁺。

【0450】

化合物 19.6 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 19.5 から化合物を合成して、19.6 を得た。(0.120 g、収率：86.63%)、MS (ES) : m/z 366.13 [M+H]⁺。

20

【0451】

化合物 19.7 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 19.6 から化合物を合成して、19.7 を得た。(0.110 g、収率：77.27%)、MS (ES) : m/z 434.16 [M+H]⁺。

【0452】

化合物 I-19 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 19.7 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-19 (0.025 g、収率：22.78%) を得た。MS (ES) : m/z 433.51 [M+H]⁺ LCMS 純度：98.70%、HPLC 純度：97.71%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.18 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 6.82 (bs, 1H), 3.95 (bs, 3H), 1.56 (bs, 3H), 1.24 (bs, 1H), 1.03-0.97 (m, 4H)。

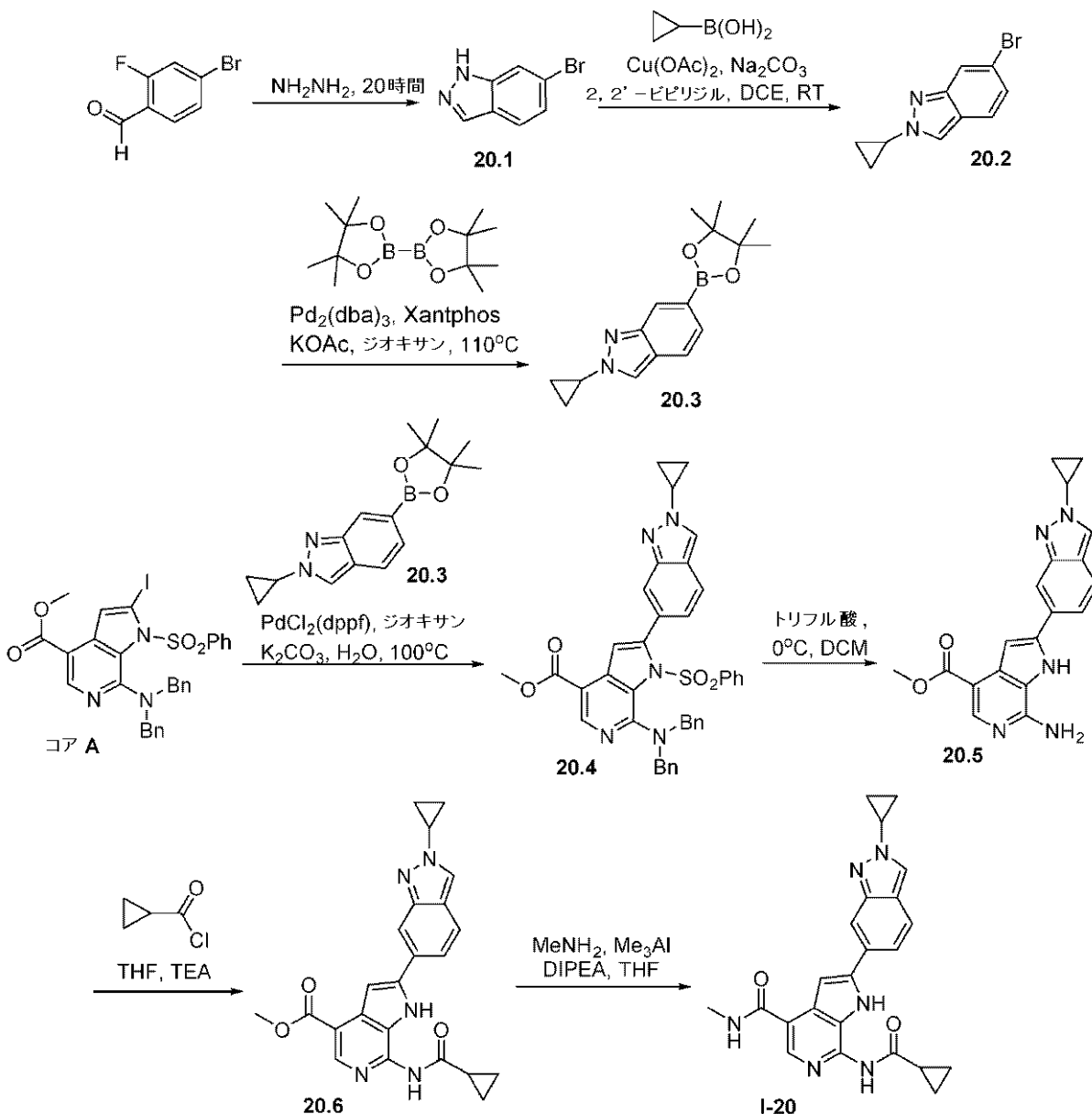
30

(実施例 20)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-シクロプロピル-2H-インダゾール-6-イル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド (I-20)。

40

【化 7 1】



【0453】

化合物 20.1 の合成。4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (3.0 g、14.77 mmol、1.0 eq) にヒドラジン水和物 (0.850 g、26.58 mmol、1.8 eq) を添加した。反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、20.1 を得た。(1.9 g、65.25%)、MS (ES): m/z 196.97 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0454】

化合物 20.2 の合成。化合物 20.1 (1 g、5.12 mmol、1.0 eq) の 1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中溶液に、シクロプロピルボロン酸 (0.528 g、6.14 mmol、1.8 eq)、炭酸ナトリウム (1.3 g、12.8 mmol、2.5 eq)、酢酸第二銅 (1.3 g、7.68 mmol、1.5 eq) およびビピリジン (1.5 g、10.24 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出し

た。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、20.2 を得た。(0.820 g、68.14 %)、MS (ES): m/z 237.99 [M + H]⁺。

【0455】

化合物 20.3 の合成。一般的手順 F を使用し化合物 20.2 から化合物を合成して、20.3 を得た。(0.4 g、47.68 %)。MS (ES): m/z 285.17 [M + H]⁺。

【0456】

化合物 20.4 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 20.3 から化合物を合成して、20.4 を得た。(0.210 g、44.55 %)、MS (ES): m/z 668.23 [M + H]⁺。

【0457】

化合物 20.5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 20.4 から化合物を合成して、20.5 を得た。(0.1 g、91.54 %)、MS (ES): m/z 348.14 [M + H]⁺。

【0458】

化合物 20.6 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 20.5 から化合物を合成して、20.6 を得た。(0.1 g、83.61 %)、MS (ES): m/z 416.17 [M + H]⁺。

【0459】

化合物 I - 20 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 20.6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 20 (0.032 g、32.08 %) を得た。MS (ES): m/z 415.27 [M + H]⁺ LCMS 純度: 95.82 %、HPLC 純度: 96.09 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 11.88 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49-7.48 (d, J=2 Hz, 1H), 2.86-2.85 (d, J=4 Hz, 3H), 2.26 (bs, 1H), 1.54 (bs, 1H), 1.23-1.17 (m, 4H), 1.01-0.93 (m, 4H)。

(実施例 21)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (7 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル) - N - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 21)。

10

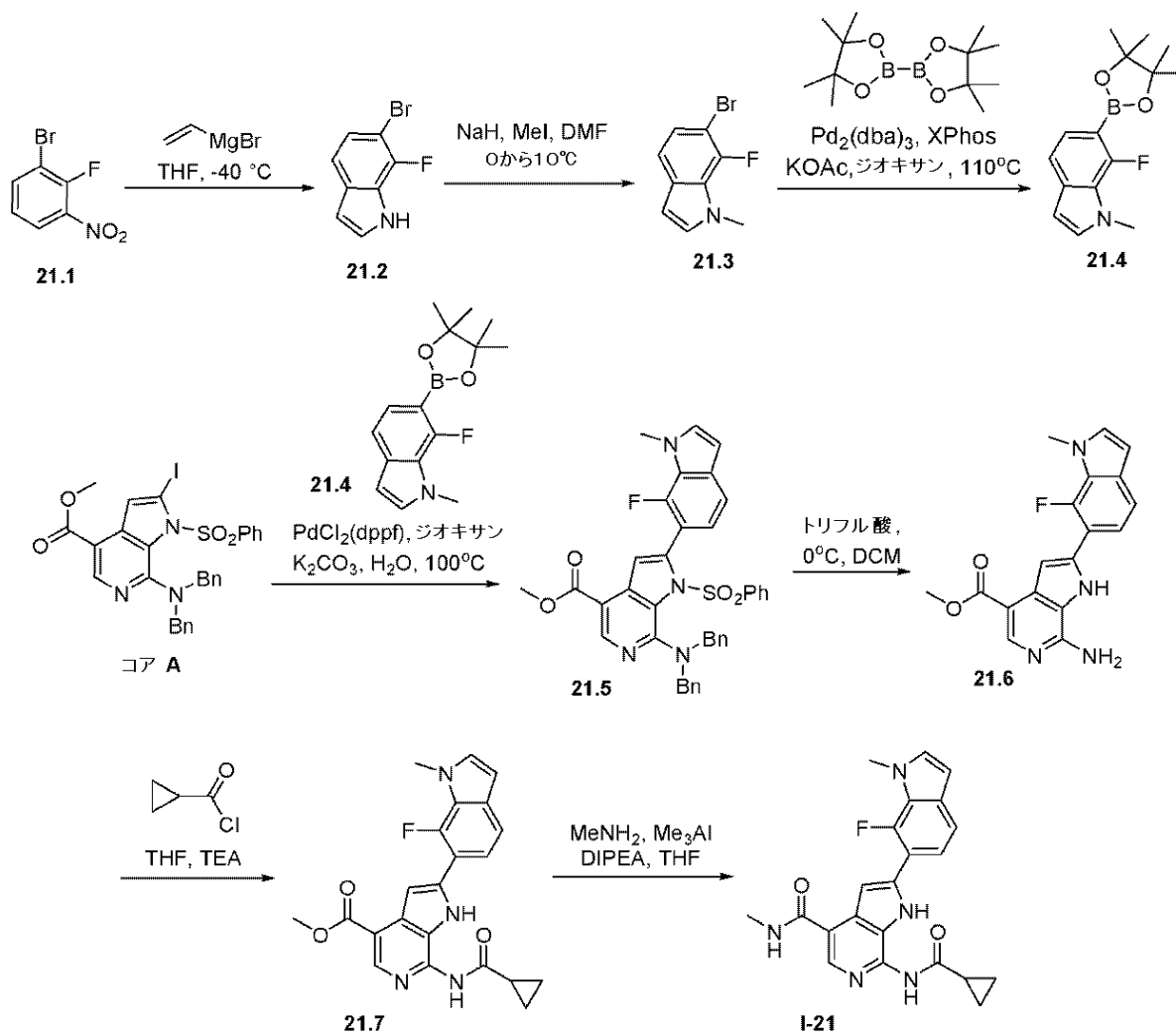
20

30

40

50

【化 7 2】



10

20

【0460】

30

化合物 21.2 の合成。化合物 21.1 (10.0 g、45.45 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (200 mL) 中溶液に、-78 °C でビニルマグネシウムブロミド (THF 中 1 M、136 mL、136.35 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を -40 °C で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 10 % 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、21.2 を得た。(1.5 g、収率：15.42%)。MS (ES) : m/z 214.96 $[M+H]^+$ 。

【0461】

40

化合物 21.3 の合成。21.2 (1.5 g、7.00 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (15 mL) 中溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (0.336 g、14.00 mmol、2 eq) を添加し、20 分間撹拌した。ヨウ化メチル (1.0 g、7.7 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を 10 °C で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 21.3 を得た。(1.2 g、収率：75.08%)。MS (ES) : m/z 228.97 $[M+H]^+$ 。

【0462】

化合物 21.4 の合成。2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルを 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテ

50

ンの代わりに使用し、一般的手順 F を使用し化合物 2 1 . 3 から化合物を合成して、2 1 . 4 を得た。(0 . 6 g、4 1 . 4 5 %)。MS (ES) : m/z 2 7 6 . 1 5 [M + H] ⁺。

【 0 4 6 3 】

化合物 2 1 . 5 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 2 1 . 4 から化合物を合成して、2 1 . 5 を得た。(0 . 1 9 0 g、4 0 . 8 6 %)、MS (ES) : m/z 6 5 9 . 2 1 [M + H] ⁺。

【 0 4 6 4 】

化合物 2 1 . 6 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 2 1 . 5 から化合物を合成して、2 1 . 6 を得た。(0 . 0 9 0 g、9 2 . 2 3 %)、MS (ES) : m/z 3 3 9 . 1 2 [M + H] ⁺。

【 0 4 6 5 】

化合物 2 1 . 7 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 2 1 . 6 から化合物を合成して、2 1 . 7 を得た。(0 . 0 9 0 g、8 3 . 2 5 %)、MS (ES) : m/z 4 0 7 . 1 5 [M + H] ⁺。

【 0 4 6 6 】

化合物 I - 2 1 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 2 1 . 7 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 2 1 (0 . 0 3 0 g、3 3 . 4 1 %) を得た。MS (ES) : m/z 4 0 6 . 2 0 [M + H] ⁺ LCMS 純度 : 9 8 . 4 5 %、HPLC 純度 : 9 5 . 0 7 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.98 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, J=4Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.09-7.07 (d, J=8Hz, 1H), 6.84-6.82 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.86-2.85 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.56 (bs, 1H), 1.01-0.95 (m, 4H)。

(実施例 2 2)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 2 2) 。

10

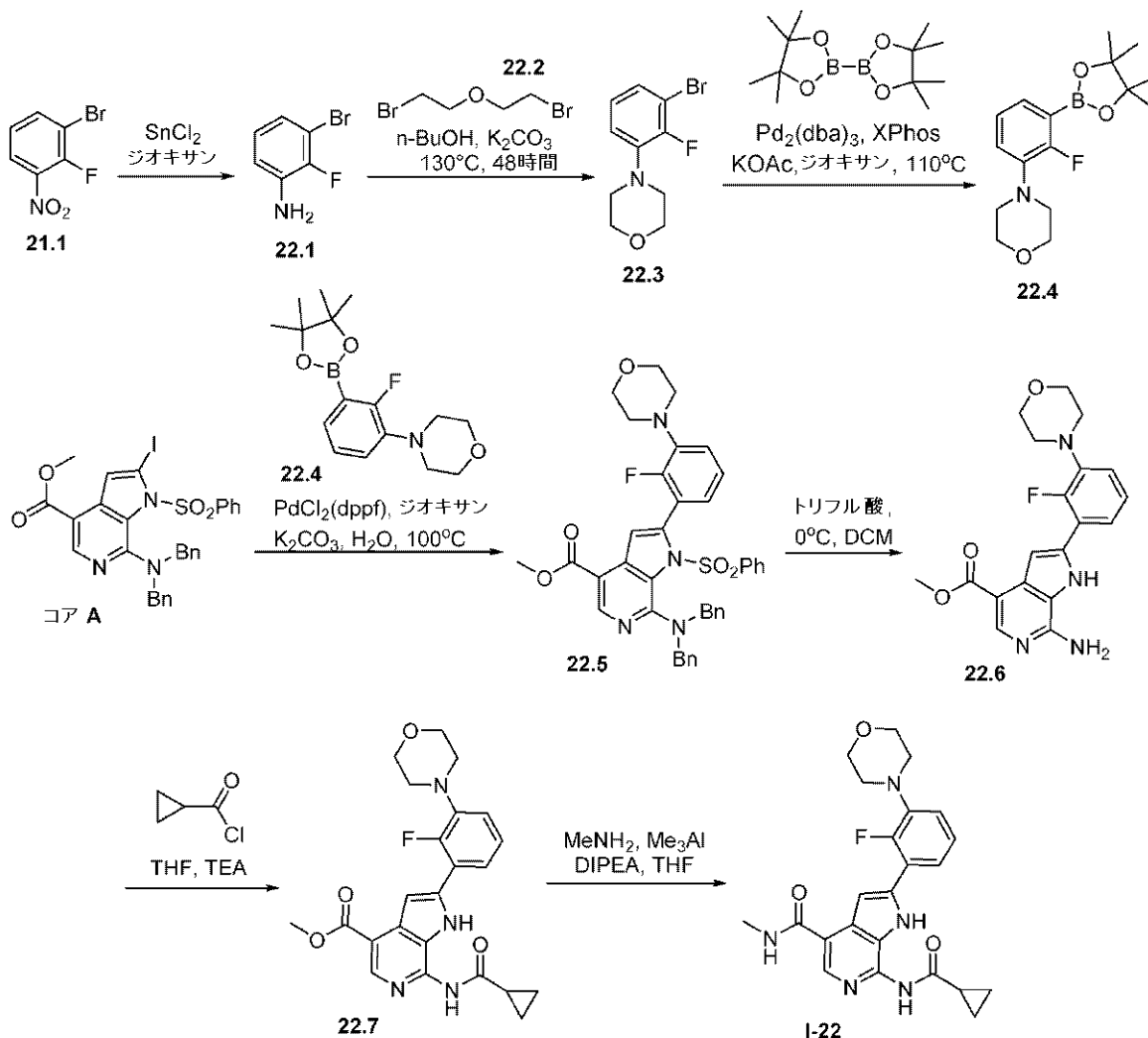
20

30

40

50

【化 7 3】



10

20

30

【 0 4 6 7】

化合物 22.1 の合成。化合物 21.1 (10.0 g、45.45 mmol、1.0 eq) の 1,4-ジオキサン (300 mL) 中溶液に、塩化スズ (II) (43.0 g、227.25 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、22.1 を得た。(5.0 g、57.89%)。MS (ES) : m/z 190.96 $[M+H]^+$ 。

【 0 4 6 8】

化合物 22.3 の合成。化合物 22.1 (5.0 g、26.31 mmol、1.0 eq) および 22.2 (7.2 g、31.57 mmol、1.2 eq) の *n*-ブタノール (150 mL) 中冷却溶液に、0 で炭酸カリウム (9.0 g、65.77 mmol、2.5 eq) を添加した。反応物を 130 で 48 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 20% 酢酸エチル中で溶出して、純粋な 22.3 を得た。(0.9 g、13.15%)。MS (ES) : m/z 261.00 $[M+H]^+$ 。

【 0 4 6 9】

化合物 22.4 の合成。2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソブ

40

50

ロピルビフェニルを 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順 F を使用し化合物 22.3 から化合物を合成して、22.4 を得た。(0.650 g、61.16%)。MS (ES): m/z 308.18 [M + H]⁺。

【0470】

化合物 22.5 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 22.4 から化合物を合成して、22.5 を得た。(0.220 g、45.12%)、MS (ES): m/z 691.23 [M + H]⁺。

【0471】

化合物 22.6 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 22.5 から化合物を合成して、22.6 を得た。(0.115 g、97.49%)、MS (ES): m/z 371.15 [M + H]⁺。

【0472】

化合物 22.7 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 22.6 から化合物を合成して、22.7 を得た。(0.110 g、71.48%)、MS (ES): m/z 439.17 [M + H]⁺。

【0473】

化合物 I - 22 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 22.7 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 22 (0.050 g、45.56%) を得た。MS (ES): m/z 438.42 [M + H]⁺ LCMS 純度: 100%、HPLC 純度: 99.42%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.94 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.52-7.49 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.31-7.27 (t, J=8 Hz, 1H), 7.17-7.13 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.79 (bs, 4H), 3.06 (bs, 4H), 2.84-2.83 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.24 (bs, 1H), 0.98-0.93 (m, 4H)。

(実施例 23)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (オキサゾール - 2 - イル)フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 23)。

10

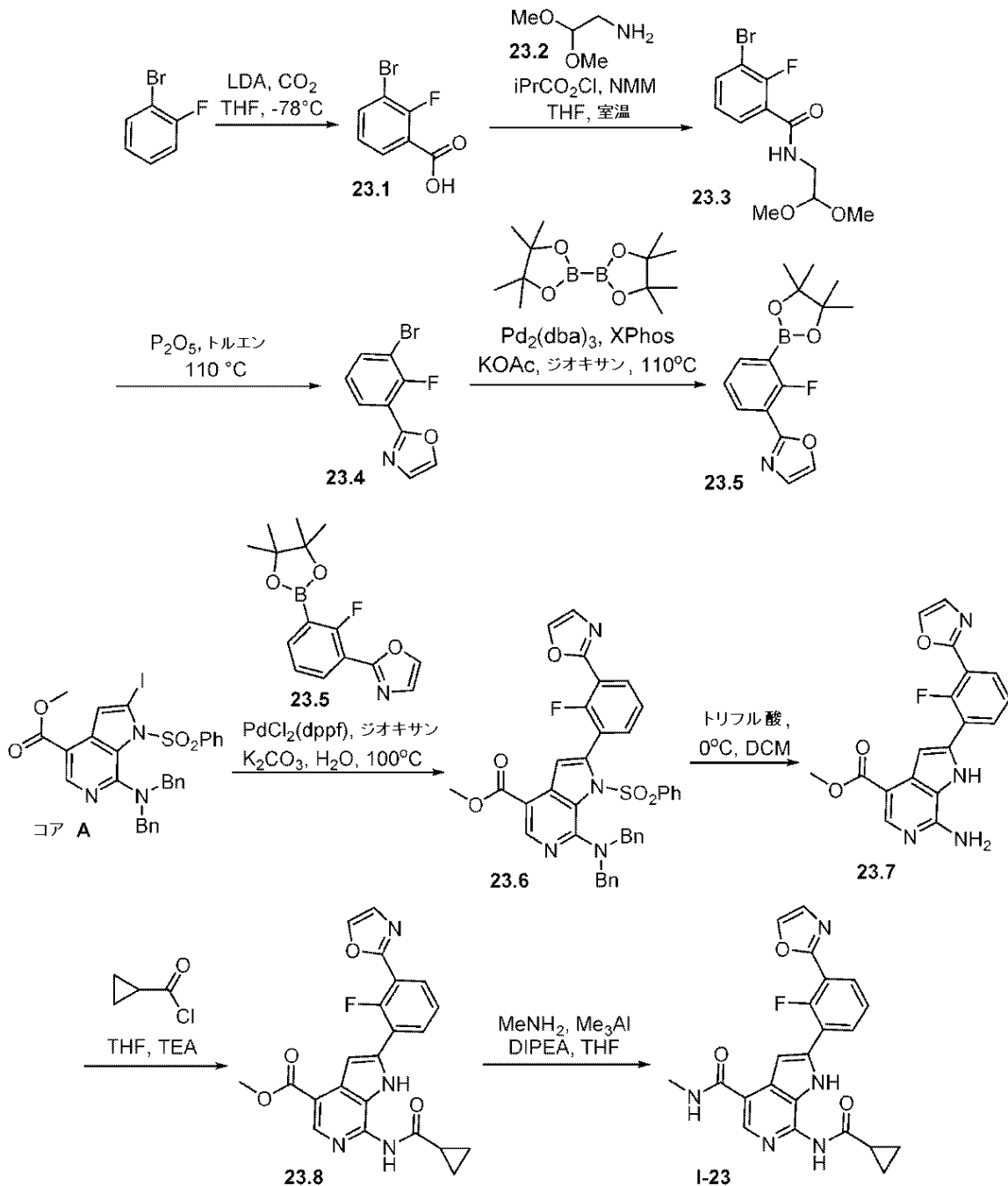
20

30

40

50

【化 7 4】



【0 4 7 4】

化合物 23.1 の合成。二酸化炭素を 1 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼン (5.0 g、28.57 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (70 mL) 中撹拌溶液に通して 15 分間パージし、続いて -78℃ でリチウムジイソプロピルアミド (2 M) (42.8 mL、85.71 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を -78℃ で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 7 % 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、23.1 を得た。(1.3 g、収率：20.78%)。MS (ES) : m/z 218.94 [M + H]⁺。

【0 4 7 5】

化合物 23.3 の合成。化合物 23.1 (1.3 g、5.96 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (40 mL) 中溶液に、イソプロピルカルボニルクロリド (1.1

g、11.92 mmol、2.0 eq)を添加し、室温で15分間撹拌した。これにN-メチルモルホリン(1.80 g、17.88 mmol、3.0 eq)を添加し、続いて化合物23.2(0.625 g、5.96 mmol、1.0 eq)を添加した。反応混合物を室温で5分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中40%酢酸エチル中で溶出して、23.3(0.9 g、収率：49.53%)を得た。MS(ES)： m/z 307.00 [M+H]⁺。

【0476】

化合物23.4の合成。23.3(0.9 g、2.94 mmol、1.0 eq)のトルエン(10 mL)中溶液に、五酸化リン(0.652 g、1.47 mmol、0.5 eq)を添加した。反応混合物を110℃で3時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中3%メタノール中で溶出して、23.4を得た。(0.6 g、収率：84.32%)。MS(ES)： m/z 242.95 [M+H]⁺。

【0477】

化合物23.5の合成。2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルを4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順Fを使用し化合物23.4から化合物を合成して、23.5を得た。(0.450 g、収率：62.79%)。MS(ES)： m/z 290.13 [M+H]⁺。

【0478】

化合物23.6の合成。一般的手順Aを使用しコアAおよび化合物23.5から化合物を合成して、23.6を得た。(0.210 g、収率：44.22%)。MS(ES)： m/z 673.19 [M+H]⁺。

【0479】

化合物23.7の合成。一般的手順Bを使用し化合物23.6から化合物を合成して、23.7を得た。(0.115 g、収率：87.63%)。MS(ES)： m/z 352.12 [M+H]⁺。

【0480】

化合物23.8の合成。一般的手順Cを使用し化合物23.7から化合物を合成して、23.8を得た。(0.100 g、収率：86.96%)。MS(ES)： m/z 421.14 [M+H]⁺。

【0481】

化合物I-23の合成。一般的手順Dを使用し、化合物23.8およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-23(0.027 g、収率：27.06%)を得た。MS(ES)： m/z 420.32 [M+H]⁺ LCMS純度：95.56%、HPLC純度：97.22%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)： 12.14 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.09 (bs, 2H), 6.84 (bs, 2H), 2.87-2.86 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.56 (bs, 1H), 1.01-0.95 (m, 4H)。

(実施例24)

2-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェニル)-7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-24)。

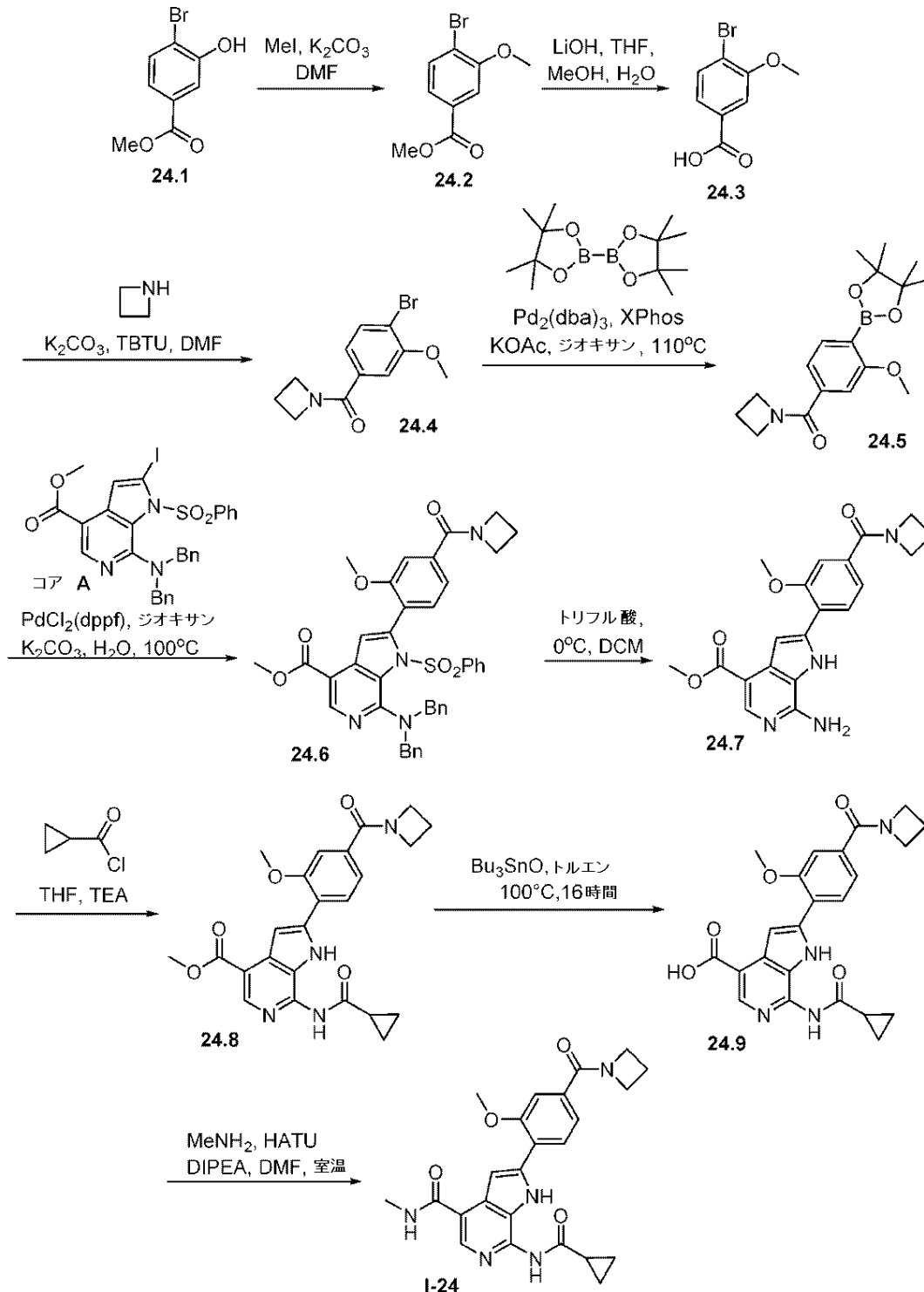
10

20

30

40

【化 7 5】



【 0 4 8 2】

化合物 24.2 の合成。化合物 24.1 (10.0 g、43.29 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (100 mL) 中溶液に、ヨウ化メチル (6.7 g、47.61 mmol、1.1 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、続いて炭酸カリウム (17.9 g、129.87 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 100 で 10 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、24.2 を得た。(

10

20

30

40

50

7.2 g、収率：67.88%）。MS (ES) : m/z 244.98 [M + H]⁺。
【0483】

化合物24.3の合成。化合物24.2 (7.2 g、29.38 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン：メタノール：水 (80 mL、2：2：1) 中溶液に、水酸化リチウム (7.0 g、293.8 mmol、10 eq) を添加した。反応物を60 で16時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で1 N塩酸にて酸性化してpH約6～6.5に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中2.1%メタノール中で溶出して、純粋な24.3を得た。(5.0 g、収率：73.66%)。MS (ES) : m/z 231.96 [M + H]⁺。

10

【0484】

化合物24.4の合成。化合物24.3 (1.0 g、4.32 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液に、アゼチジン (0.270 g、4.75 mmol、1.1 eq) および2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート (2.77 g、8.64 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下10分間脱気し、続いて炭酸カリウム (1.78 g、12.96 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を100 で10時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、24.4を得た。(0.8 g、収率：68.43%)。MS (ES) : m/z 271.00 [M + H]⁺。

20

【0485】

化合物24.5の合成。2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルを4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順Fを使用し化合物24.4から化合物を合成して、24.5を得た。(0.420 g、収率：44.71%)。MS (ES) : m/z 318.18 [M + H]⁺。

30

【0486】

化合物24.6の合成。一般的手順Aを使用しコアAおよび化合物24.5から化合物を合成して、24.6を得た。(0.310 g、収率：33.41%)、MS (ES) : m/z 701.24 [M + H]⁺。

【0487】

化合物24.7の合成。一般的手順Bを使用し化合物24.6から化合物を合成して、24.7を得た。(0.150 g、収率：89.14%)、MS (ES) : m/z 381.15 [M + H]⁺。

【0488】

化合物24.8の合成。一般的手順Cを使用し化合物24.7から化合物を合成して、24.8を得た。(0.110 g、収率：62.20%)、MS (ES) : m/z 449.18 [M + H]⁺。

40

【0489】

化合物24.9の合成。化合物24.8 (0.110 g、0.24 mmol、1.0 eq) のトルエン (2 mL) 中懸濁液に、トリブチルスズオキシド (0.286 g、0.48 mmol、2.0 eq) を添加し、反応混合物を100 で16時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液に溶解し、ヘキサンで洗浄した。水性層を分離し、1 N塩酸でpH約5～6に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して固体を得、これをヘキサンで摩砕して、純粋な24.9を得た。(0.060 g、収率：5

50

6.31%)、MS (ES) : m/z 435.16 $[M+H]^+$ 。

【0490】

化合物 I - 24 の合成。一般的手順 H を使用し、化合物 24.9 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 40% 酢酸エチル中で溶出して、I - 24 (0.030 g、収率：48.54%) を得た。MS (ES) : m/z 448.37 $[M+H]^+$ LCMS 純度：99.24%、HPLC 純度：95.14%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 12.53 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.06-8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35-7.33 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 6.82 (bs, 1H), 4.41-4.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.86-2.85 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 2.33-2.26 (m, 2H), 1.56 (bs, 1H), 1.01-3.96 (m, 4H).

10

(実施例 25)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - メトキシ - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル)フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ [2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 25)。

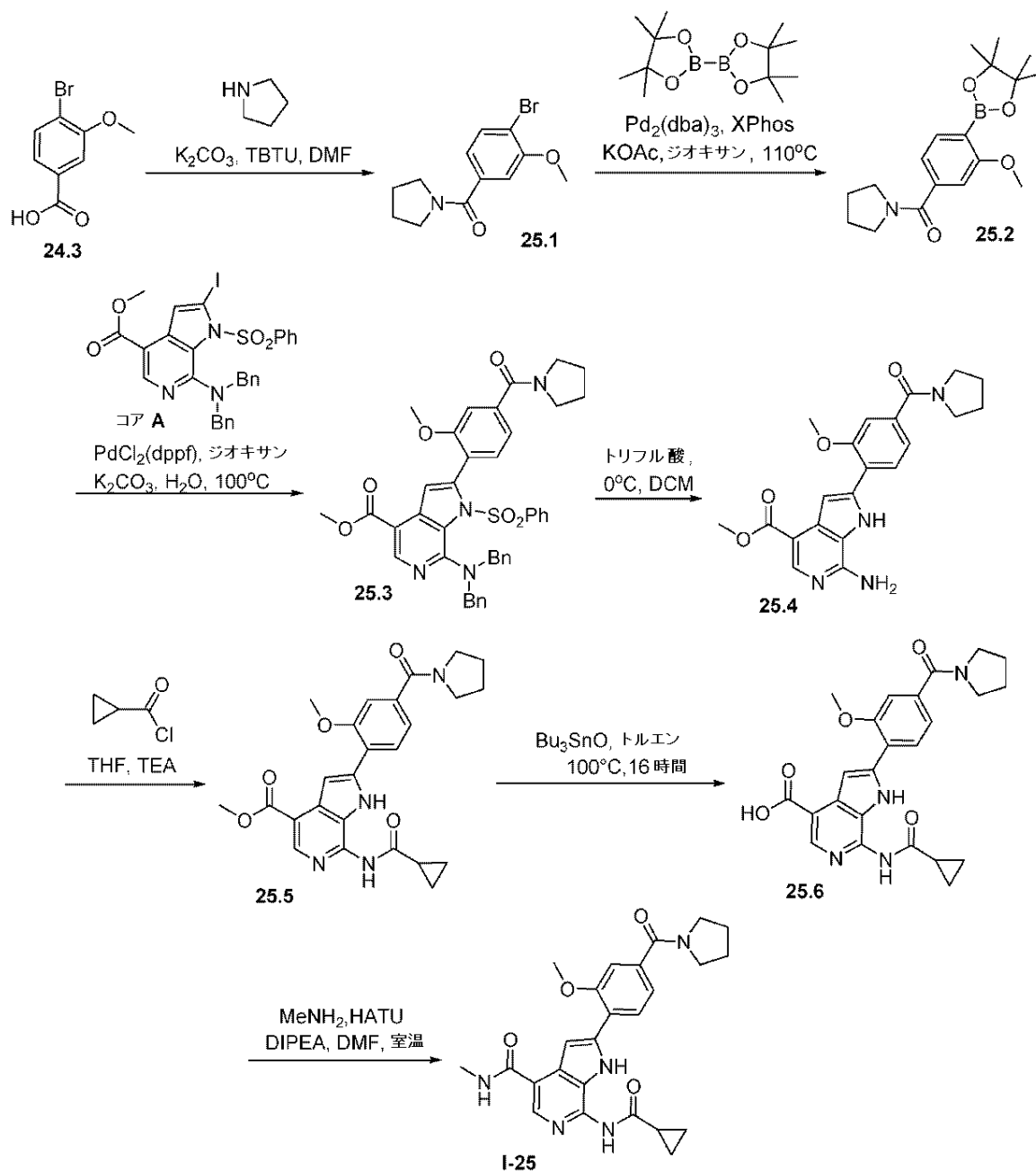
20

30

40

50

【化 7 6】



【 0 4 9 1】

化合物 25.1 の合成。化合物 24.3 (1.0 g、4.32 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液に、ピロリジン (0.337 g、4.75 mmol、1.1 eq) および 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート (2.77 g、8.64 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、続いて炭酸カリウム (1.78 g、12.96 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 100 で 10 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、25.1 を得た。(0.810 g、収率：65.86%)。MS (ES) : m/z 285.02 [M+H]⁺。

【 0 4 9 2】

化合物 25.2 の合成。2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソブ

10

20

30

40

50

ロピルビフェニルを 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順 F を使用し化合物 25.1 から化合物を合成して、25.2 を得た。(0.430 g、収率: 45.54%)。MS (ES): m/z 332.20 [M + H]⁺。

【0493】

化合物 25.3 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 25.2 から化合物を合成して、25.3 を得た。(0.4 g、収率: 43.10%)、MS (ES): m/z 715.25 [M + H]⁺。

【0494】

化合物 25.4 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 25.3 から化合物を合成して、25.4 を得た。(0.180 g、収率: 81.55%)、MS (ES): m/z 395.17 [M + H]⁺。

【0495】

化合物 25.5 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 25.4 から化合物を合成して、25.5 を得た。(0.140 g、収率: 66.33%)、MS (ES): m/z 463.19 [M + H]⁺。

【0496】

化合物 25.6 の合成。化合物 25.5 (0.140 g、0.30 mmol、1.0 eq) のトルエン (2 mL) 中懸濁液に、トリブチルスズオキシド (0.357 g、0.6 mmol、2.0) を添加し、反応混合物を 100 で 16 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液に溶解し、ヘキサンで洗浄した。水性層を分離し、1 N 塩酸で pH 約 5 ~ 6 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して固体を得、これをヘキサンで摩砕して、純粋な 25.6 を得た。(0.080 g、収率: 58.93%)、MS (ES): m/z 449.18 [M + H]⁺。

【0497】

化合物 I - 25 の合成。一般的手順 H を使用し、化合物 25.6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 40% 酢酸エチル中で溶出して、I - 25 (0.031 g、収率: 37.65%) を得た。MS (ES): m/z 462.56 [M + H]⁺ LCMS 純度: 100%、HPLC 純度: 98.72%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.49 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, J=8Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.49-3.46 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 4H), 1.23 (bs, 1H), 1.00-0.95 (m, 4H)。

(実施例 26)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - メトキシ - 4 - (2 - オキシピロリジン - 1 - イル)フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 26)。

10

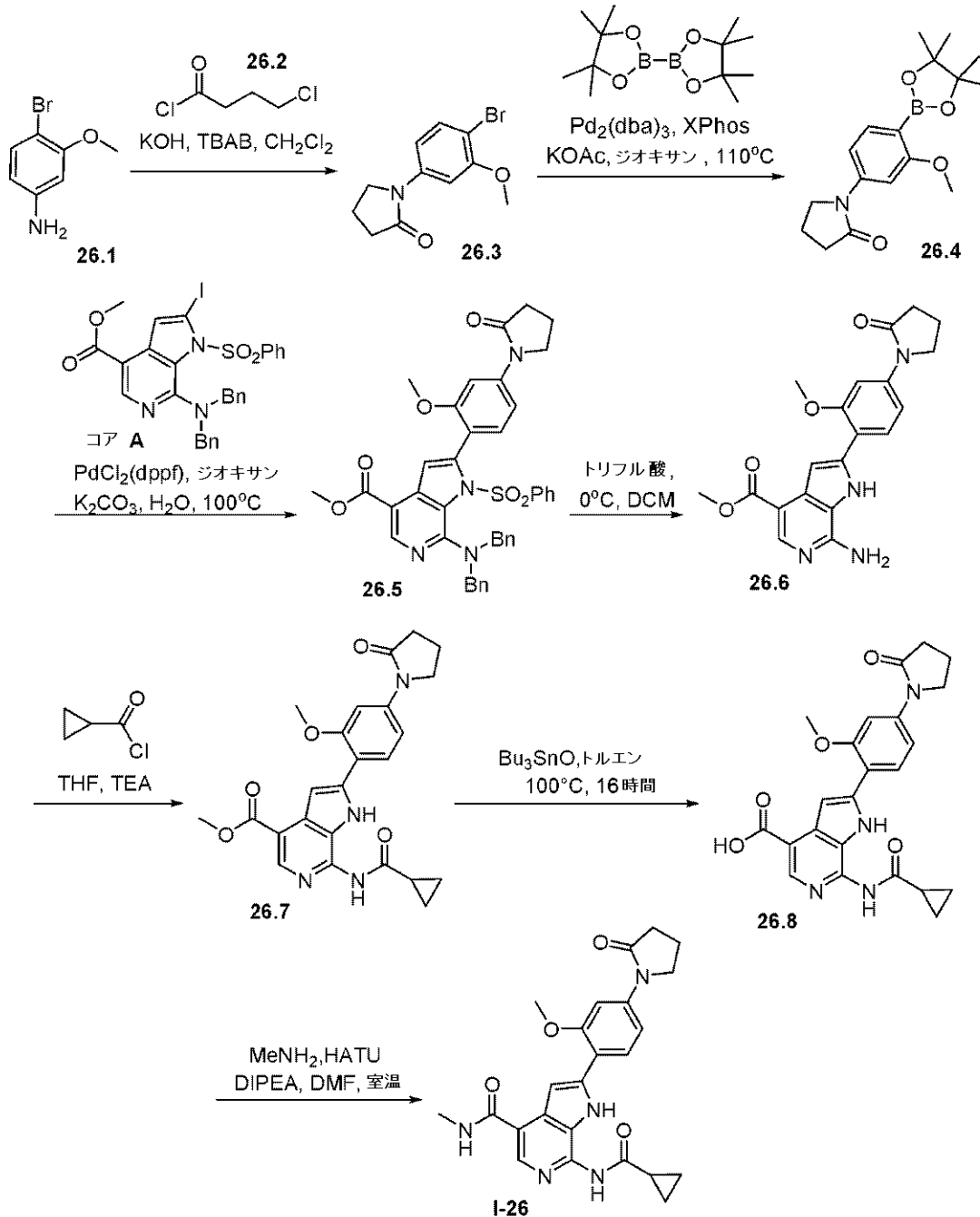
20

30

40

50

【化 7 7】



【0 4 9 8】

化合物 26.3 の合成。化合物 26.1 (1.0 g、4.95 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (15 mL) 中溶液に、0 で水酸化カリウム (0.388 g、6.93 mmol、1.4 eq) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をジクロロメタン中に注ぎ入れ、水で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 mL に溶解した。次いでテトラブチルアンモニウムブロミド (0.318 g、6.93 mmol、0.2 eq) および KOH (50%、6 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン (50 mL) 中に注ぎ入れ、水 (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮した。反応混合物を水中に移し、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して固体を得、これをペンタンで摩砕して、純粋な 26.3 を得た。(0.640 g、47.87%)。MS (ES) : m/z 271.00 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 4 9 9 】

化合物 2 6 . 4 の合成。2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニルを 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順 F を使用し化合物 2 6 . 3 から化合物を合成して、2 6 . 4 を得た。 (0 . 3 g 、 3 9 . 9 2 %) 。 M S (E S) : m / z 3 1 8 . 1 8 [M + H] ⁺。

【 0 5 0 0 】

化合物 2 6 . 5 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 2 6 . 4 から化合物を合成して、2 6 . 5 を得た。 (0 . 3 3 0 g 、 4 9 . 7 9 %) 、 M S (E S) : m / z 7 0 1 . 2 4 [M + H] ⁺。

10

【 0 5 0 1 】

化合物 2 6 . 6 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 2 6 . 5 から化合物を合成して、2 6 . 6 を得た。 (0 . 1 6 0 g 、 8 9 . 5 5 %) 、 M S (E S) : m / z 3 8 1 . 1 7 [M + H] ⁺。

【 0 5 0 2 】

化合物 2 6 . 7 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 2 6 . 6 から化合物を合成して、2 6 . 7 を得た。 (0 . 1 2 0 g 、 6 3 . 4 5 %) 、 M S (E S) : m / z 4 4 9 . 1 8 [M + H] ⁺。

【 0 5 0 3 】

化合物 2 6 . 8 の合成。化合物 2 6 . 7 (0 . 1 2 0 g 、 0 . 2 6 m m o l 、 1 . 0 e q) のトルエン (4 m L) 中懸濁液に、トリブチルスズオキシド (0 . 3 0 9 g 、 0 . 5 2 m m o l 、 2 . 0 e q) を添加し、反応混合物を 1 0 0 ° で 1 6 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液に溶解し、ヘキサンで洗浄した。水性層を分離し、1 N 塩酸で pH 約 5 ~ 6 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して固体を得、これをヘキサンで摩砕して、純粋な 2 6 . 8 を得た。 (0 . 0 7 0 g 、 6 0 . 2 2 %) 、 M S (E S) : 4 3 5 . 3 6 [M + H] ⁺。

20

【 0 5 0 4 】

化合物 I - 2 6 の合成。一般的手順 H を使用し、化合物 2 6 . 8 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 4 0 % 酢酸エチル中で溶出して、I - 2 6 (0 . 0 2 8 g 、 3 8 . 8 3 %) を得た。M S (E S) : m / z 4 4 8 . 4 6 [M + H] ⁺ L C M S 純度 : 1 0 0 % 、 H P L C 純度 : 9 6 . 9 1 % 、 ¹H N M R (D M S O - d ₆ , 4 0 0 M H z) : 1 2 . 1 8 (s , 1 H) , 1 0 . 8 4 (s , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (b s , 1 H) , 7 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 1 1 - 7 . 0 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 8 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 4 . 0 1 (s , 3 H) , 3 . 9 5 - 3 . 9 2 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 2 1 (s , 2 H) , 2 . 8 9 - 2 . 8 8 (d , J = 4 . 4 H z , 3 H) , 2 . 1 7 - 2 . 0 9 (m , 1 H) , 1 . 5 9 (b s , 2 H) , 1 . 0 3 - 0 . 9 4 (m , 4 H) 。

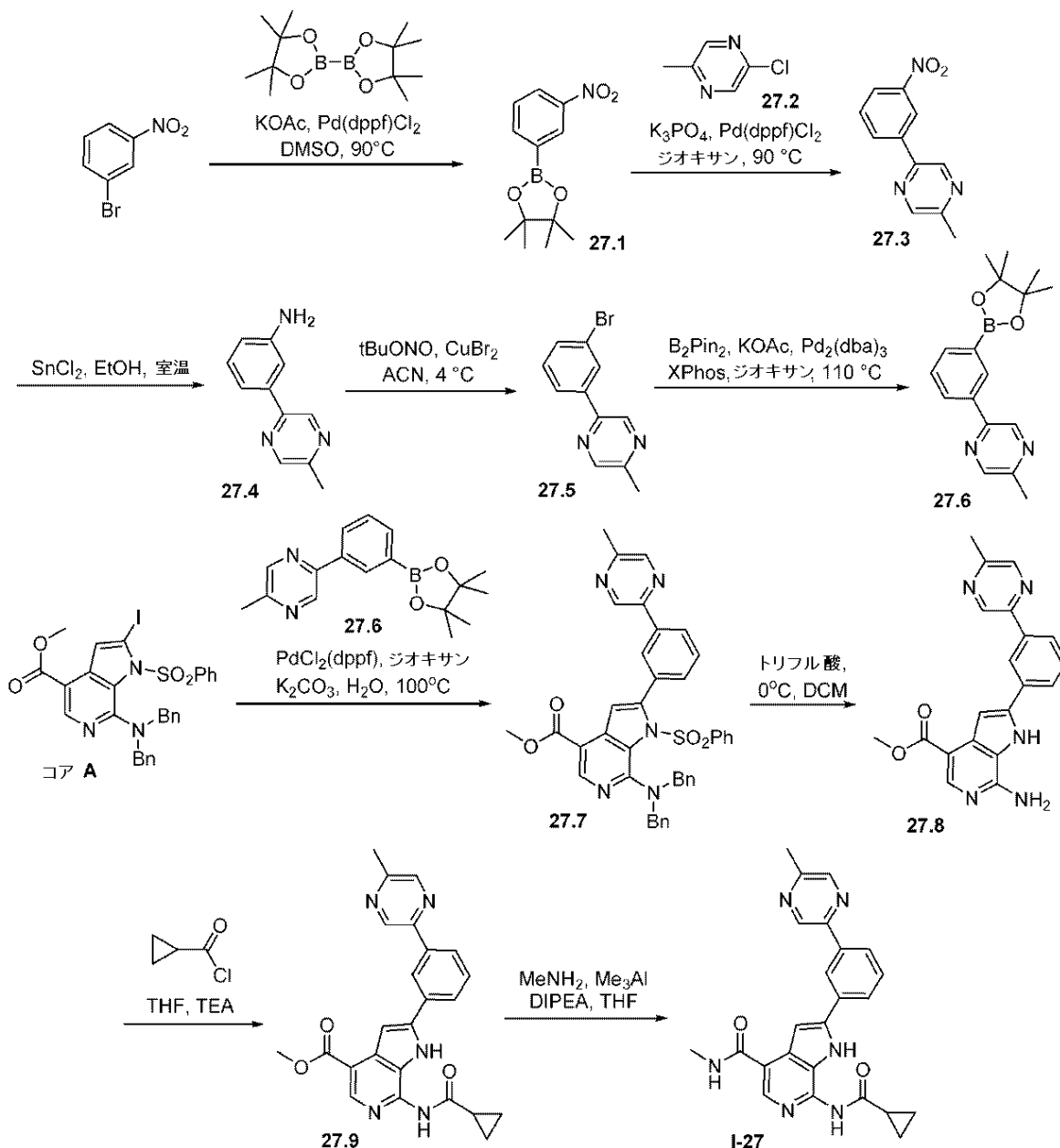
30

(実施例 2 7)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (3 - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 2 7) 。

40

【化 7 8】



【 0 5 0 5 】

化合物 27.1 の合成。一般的手順 G を使用し 1 - ブロモ - 3 - ニトロベンゼンから化合物を合成して、27.1 を得た。(3.2 g、収率：51.91%)。MS (ES) : m/z 250.12 [M + H]⁺。

【 0 5 0 6 】

化合物 27.3 の合成。アルゴン下で化合物 27.1 (3.0 g、12.00 mmol、1.0 eq)、27.2 (1.9 g、15.6 mmol、1.3 eq) およびリン酸三カリウム (6.3 g、30.0 mmol、2.5 eq) の 1,4 - ジオキサン (60 mL) 中撹拌混合物に通して 15 分間パージした。[1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (0.877 mg、1.2 mmol、0.1 eq) をこれに添加し、さらにパージを 10 分間行った。反応物を 90 で 6 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水上に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、27.3 を得た。(1.5 g、収率：57.87%)。MS (ES) : m/z 216.07 [M + H]⁺。

【0507】

化合物27.4の合成。化合物27.3 (1.5 g、6.97 mmol、1.0 eq) のエタノール (15 ml) 中溶液に、塩化スズ (II) (1.4 g、7.6 mmol、1.1 eq) を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、27.4を得た。(1.1 g、収率：85.20%)。MS (ES) : m/z 186.10 [M+H]⁺。

【0508】

化合物27.5の合成。化合物27.4 (1.1 g、5.91 mmol、1.0 eq) のアセトニトリル (15 ml) 中溶液に、亜硝酸tert-ブチル (0.669 g、6.50 mmol、1.1 eq) および臭化銅 (II) (2.6 g、11.82 mmol、2.0 eq) を添加した。反応物を4 で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、27.5を得た。(0.7 g、収率：47.32%)。MS (ES) : m/z 249.00 [M+H]⁺。

10

【0509】

化合物27.6の合成。2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニルを4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順Fを使用し化合物27.5から化合物を合成して、27.6を得た。(0.4 g、収率：48.06%)。MS (ES) : m/z 297.17 [M+H]⁺。

20

【0510】

化合物27.7の合成。一般的手順Aを使用しコアAおよび化合物27.6から化合物を合成して、27.7を得た。(0.220 g、収率：45.85%)、MS (ES) : m/z 680.23 [M+H]⁺。

【0511】

化合物27.8の合成。一般的手順Bを使用し化合物27.7から化合物を合成して、27.8を得た。(0.110 g、収率：94.58%)、MS (ES) : m/z 360.14 [M+H]⁺。

【0512】

30

化合物27.9の合成。一般的手順Cを使用し化合物27.8から化合物を合成して、27.9を得た。(0.1 g、収率：76.43%)、MS (ES) : m/z 428.17 [M+H]⁺。

【0513】

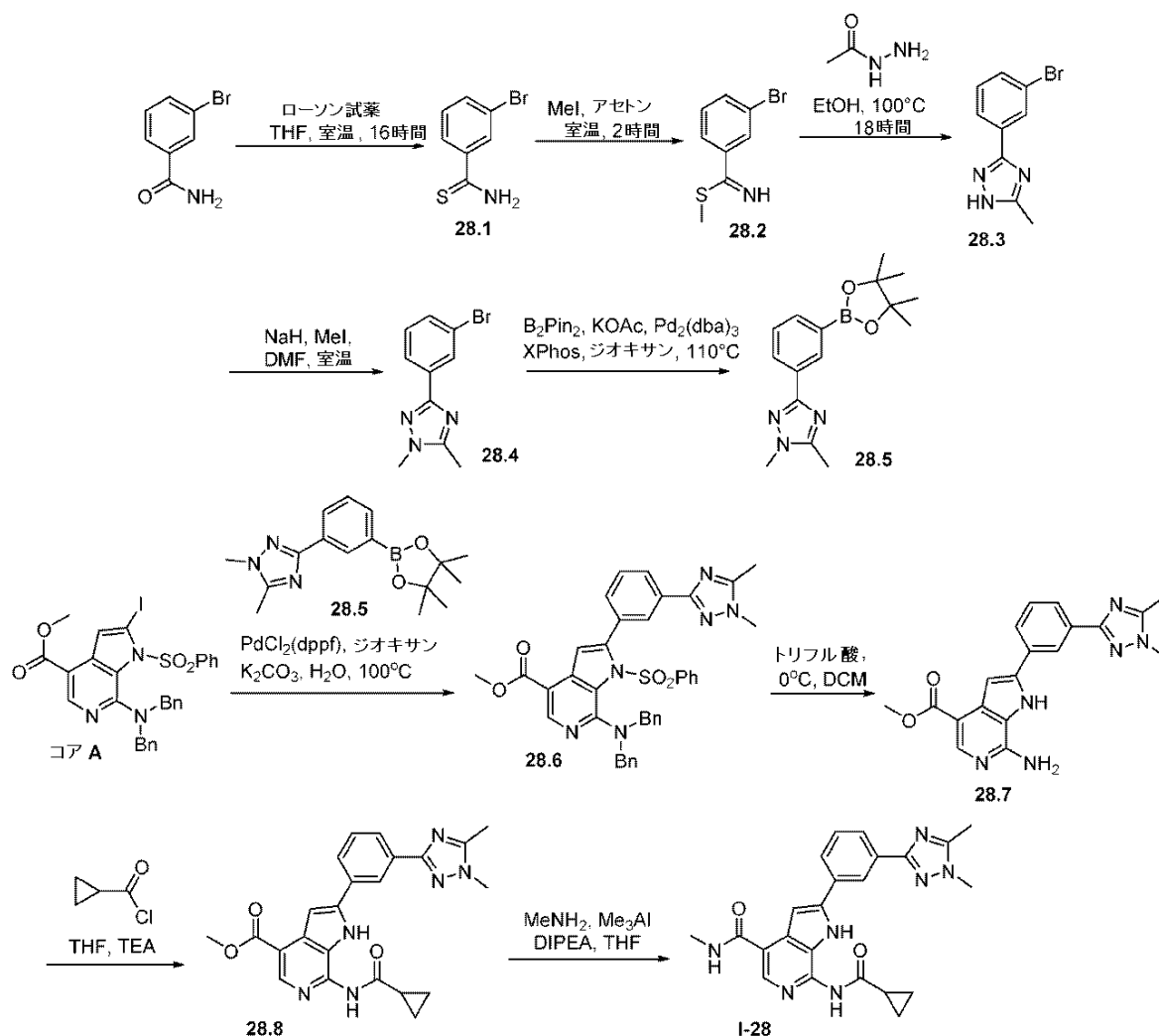
化合物I-27の合成。一般的手順Dを使用し、化合物27.9およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-27 (0.027 g、収率：27.06%) を得た。MS (ES) : m/z 427.17 [M+H]⁺ LCMS純度：95.11%、HPLC純度：96.25%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.84 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, J=8Hz, 1H), 7.97-7.95 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 2.88-2.87 (d, J=4Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.56 (bs, 1H), 1.01-0.87 (m, 4H)。

40

(実施例28)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(3-(1, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-28)。

【化 7 9】



10

20

30

【 0 5 1 4】

化合物 28.1 の合成。3 - プロモベンズアミド (4.0 g、20.0 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (80 mL) 中溶液に、0 でローソン試薬 (8.8 g、22.0 mmol、1.1 eq) を添加した。反応物を室温で 16 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3 % メタノールを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 28.1 を得た。(3.0 g、収率：69.43%)。MS (ES) : m/z 215.94 [M + H]⁺。

【 0 5 1 5】

化合物 28.2 の合成。化合物 28.1 (3.0 g、14.01 mmol、1.0 eq) のアセトン (30 mL) 中溶液に、ヨウ化メチル (2.1 g、15.41 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 28.2 を得た。(2.5 g、収率：78.25%)。MS (ES) : m/z 230.95 [M + H]⁺。

【 0 5 1 6】

化合物 28.3 の合成。化合物 28.2 (2.5 g、10.86 mmol、1.0 eq) のエタノール (25 mL) 中溶液に、アセトヒドラジド (1.2 g、16.29 mmol、1.5 eq) を添加し、反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 28.3 を得た。(2.0 g、収率：78.25%)。MS (ES) : m/z 245.10 [M + H]⁺。

40

50

1、1.5 eq) を添加した。反応物を 100 で 18 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 20% 酢酸エチル中で溶出して、28.3 を得た。(1.3 g、収率：50.26%)。MS (ES) : m/z 238.99 [M + H]⁺。

【0517】

化合物 28.4 の合成。化合物 28.3 (1.3 g、5.46 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (20 mL) 中溶液に、0 で水素化ナトリウム (0.262 g、10.92 mmol、2 eq) を添加し、20 分間撹拌した。ヨウ化メチル (0.852 g、6.00 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 28.4 を得た。(0.7 g、収率：50.85%)。MS (ES) : m/z 253.00 [M + H]⁺。

【0518】

化合物 28.5 の合成。2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニルを 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順 F を使用し化合物 28.4 から化合物を合成して、28.5 を得た。(0.5 g、収率：60.19%)。MS (ES) : m/z 300.18 [M + H]⁺。

【0519】

化合物 28.6 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 28.5 から化合物を合成して、28.6 を得た。(0.210 g、収率：43.57%)、MS (ES) : m/z 683.24 [M + H]⁺。

【0520】

化合物 28.7 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 28.6 から化合物を合成して、28.7 を得た。(0.1 g、収率：89.72%)、MS (ES) : m/z 363.15 [M + H]⁺。

【0521】

化合物 28.8 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 28.7 から化合物を合成して、28.8 を得た。(0.100 g、収率：84.19%)、MS (ES) : m/z 431.18 [M + H]⁺。

【0522】

化合物 I - 28 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 28.8 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 28 (0.027 g、収率：27.06%) を得た。MS (ES) : m/z 430.32 [M + H]⁺ LCMS 純度：100%、HPLC 純度：96.96%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.87 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.38-8.37 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.87-7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.64-7.60 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.40 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.86-2.85 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.27 (bs, 1H), 1.23 (bs, 3H), 1.00-0.93 (m, 4H)。

(実施例 29)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - メトキシ - 4 - (メチルカルバモイル)フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 29)。

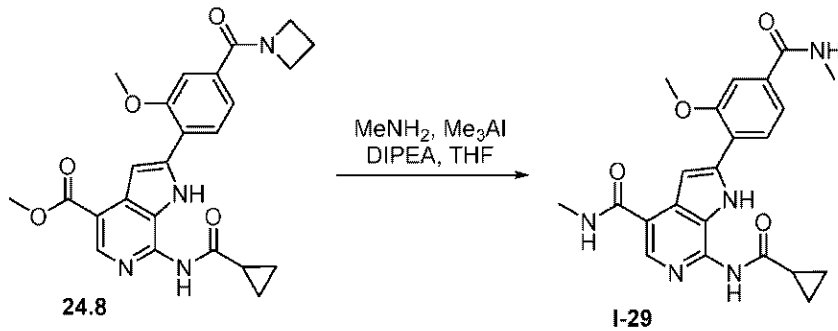
10

20

30

40

【化 8 0】



10

【 0 5 2 3】

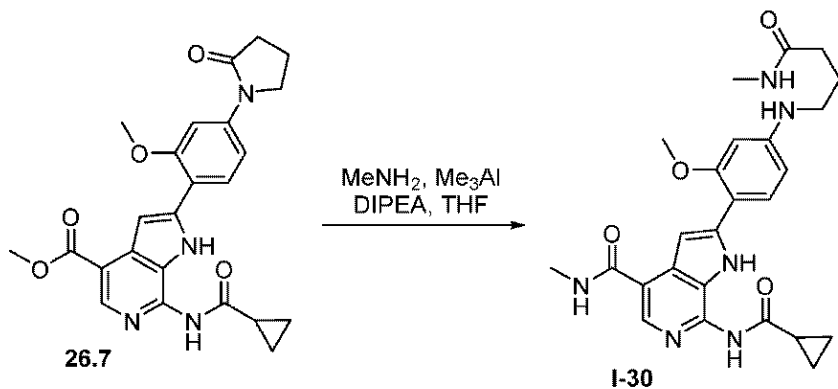
化合物 I - 29 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 24 . 8 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 29 (0 . 0 3 1 g、収率 : 37 . 6 5 %) を得た。MS (ES) : m / z 422 . 46 [M + H] ⁺ LCMS 純度 : 96 %、HPLC 純度 : 95 . 00 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.15 (s, 1H), 11.17 (bs, 1H), 11.05 (s, 1H) 8.21 (s, 1H), 7.79-7.78 (d, J=4Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.09-7.07 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.84-6.82 (d, J=7.6Hz, 1H), , 6.27 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.10-3.08 (d, J=5.2Hz, 3H), 2.85-2.84 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.56 (bs, 1H), 0.99-0.95 (m, 4H).

20

(実施例 3 0)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - メトキシ - 4 - ((4 - (メチルアミノ) - 4 - オキソブチル) アミノ) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロリジン [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 30)。

【化 8 1】



30

【 0 5 2 4】

化合物 I - 30 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 26 . 7 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 30 (0 . 0 2 0 g、収率 : 18 . 74 %) を得た。MS (ES) : m / z 479 . 32 [M + H] ⁺ LCMS 純度 : 100 %、HPLC 純度 : 100 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.15 (s, 1H), 11.17 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79-7.78 (d, J=4Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.09-7.07 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.84-6.82 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.33-6.31 (t, J=6Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.10-3.08 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.85-2.84 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.59-2.58 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.21-2.18 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.83-1.80 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.56 (bs, 1H), 1.24 (bs, 1H), 0.99-0.95 (m, 4H).

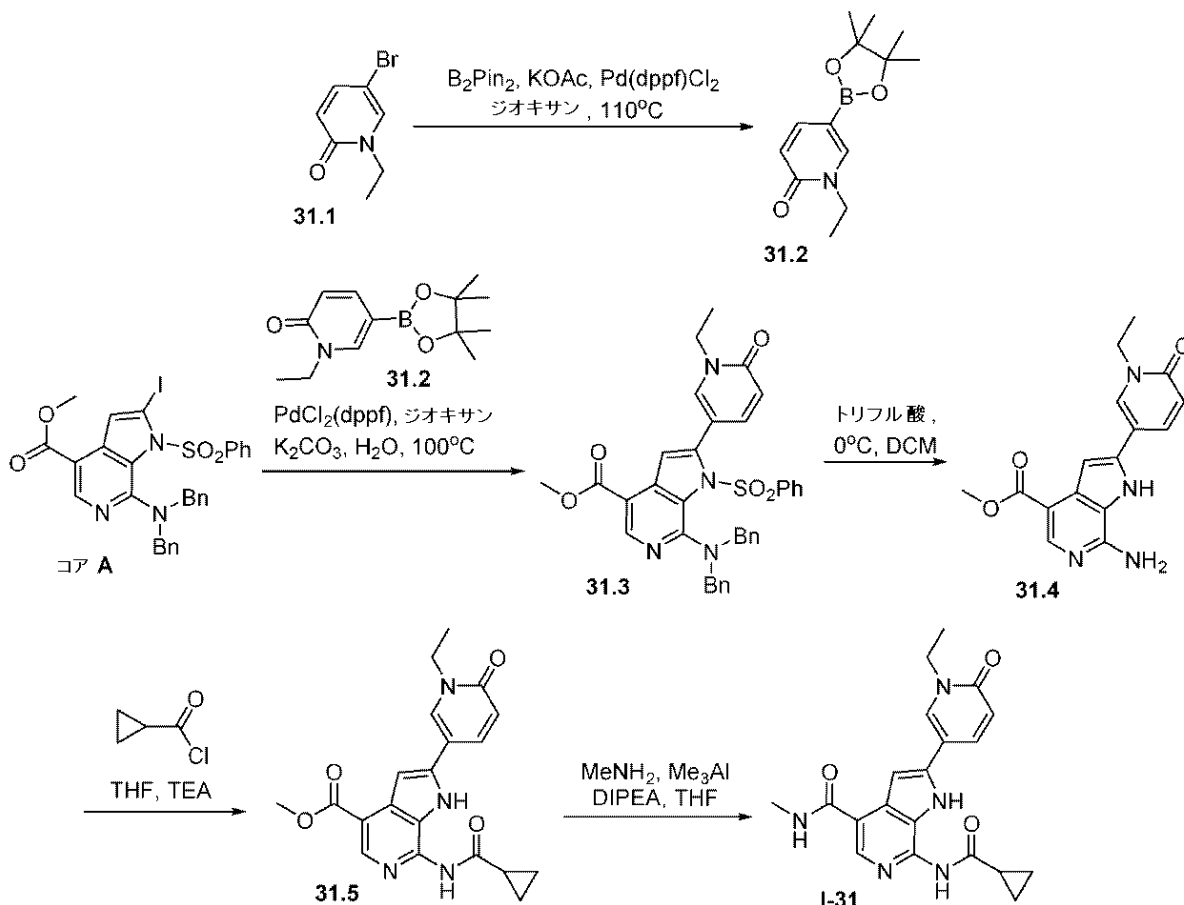
40

50

(実施例 31)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (1 - エチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 31)。

【化 8 2】



【0525】

化合物 31.2 の合成。一般的手順 G を使用し化合物 31.1 から化合物を合成して、31.2 を得た。(0.5 g、収率：40.55%)。MS (ES)： m/z 250.16 $[M+H]^+$ 。

【0526】

化合物 31.3 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 31.2 から化合物を合成して、31.3 を得た。(0.220 g、収率：55.41%)、MS (ES)： m/z 633.21 $[M+H]^+$ 。

【0527】

化合物 31.4 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 31.3 から化合物を合成して、31.4 を得た。(0.1 g、収率：92.08%)、MS (ES)： m/z 313.13 $[M+H]^+$ 。

【0528】

化合物 31.5 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 31.4 から化合物を合成して、31.5 を得た。(0.060 g、収率：49.26%)、MS (ES)： m/z 381.15 $[M+H]^+$ 。

【0529】

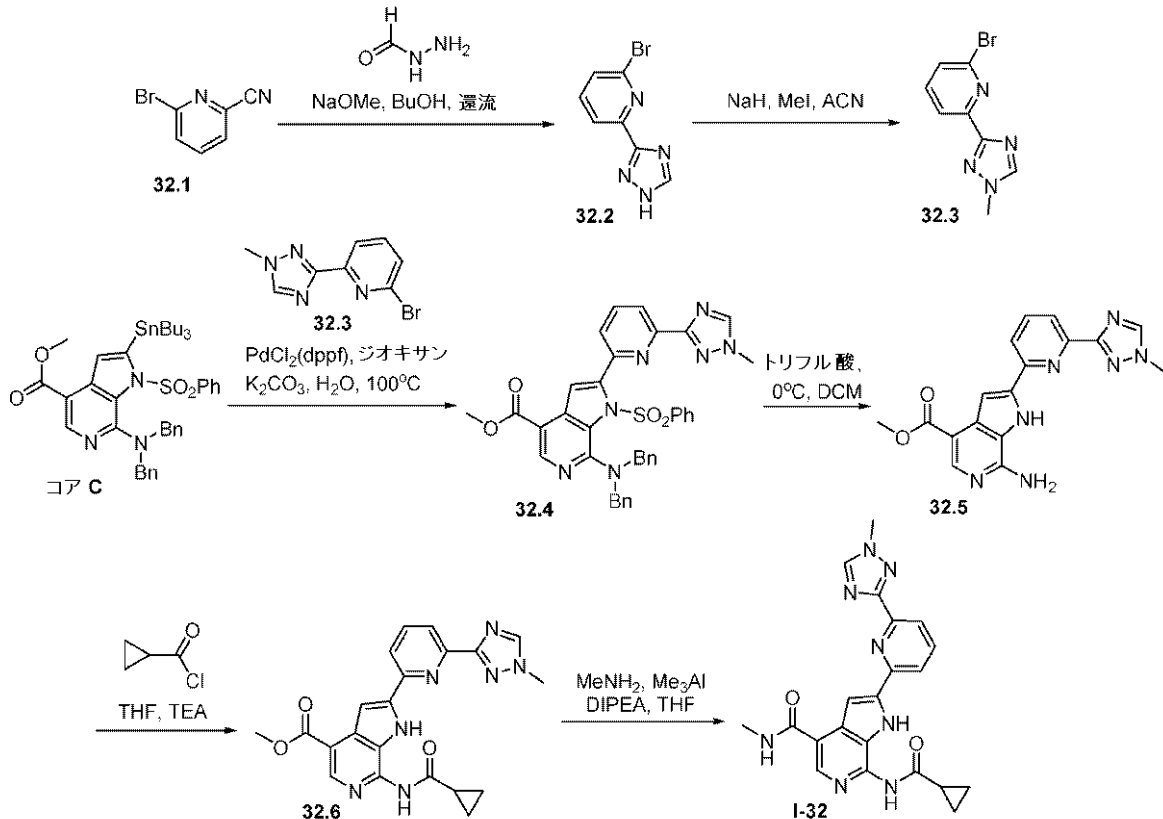
化合物 I - 31 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 1.3 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 31 (0.027 g、収率：27.06%) を

得た。MS (ES) : m/z 380.49 $[M+H]^+$ LCMS 純度 : 98.07%、HPLC 純度 : 99.07%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 12.23 (bs, 1H), 11.33 (bs, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.62-6.59 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 2.88-2.86 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 1.37-1.31 (m, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.03 (bs, 4H).

(実施例 32)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-メチル-2-(6-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-32)。

【化 83】



【0530】

化合物 32.2 の合成。化合物 32.1 (10 g、54.64 mmol、1.0 eq) のブタノール (100 mL) 中懸濁液に、ホルモヒドラジド (6.5 g、109.28 mmol、2.0) を添加し、反応混合物を 120 で 10 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 40% 酢酸エチル中

【0531】

化合物 32.3 の合成。化合物 32.2 (3.6 g、16.00 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (40 mL) 中溶液に、0 で水素化ナトリウム (0.768 g、32.00 mmol、2 eq) を添加し、20 分間攪拌した。ヨウ化メチル (2.4 g、17.6 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、攪拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 32.3 を得た。(1.4 g、収率 : 36.61%)。M

S (E S) : m/z 238.99 [M + H] ⁺.

【 0 5 3 2 】

化合物 3 2 . 4 の合成。一般的手順 E を使用しコア C および化合物 3 2 . 3 から化合物を合成して、3 2 . 4 を得た。(0 . 1 9 0 g、収率：4 0 . 8 6 %)、MS (E S) : m/z 670.22 [M + H] ⁺.

【 0 5 3 3 】

化合物 3 2 . 5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 3 2 . 4 から化合物を合成して、3 2 . 5 を得た。(0 . 0 9 0 g、収率：9 2 . 2 3 %)、MS (E S) : m/z 350.13 [M + H] ⁺.

【 0 5 3 4 】

化合物 3 2 . 6 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 3 2 . 5 から化合物を合成して、3 2 . 6 を得た。(0 . 8 0 g、収率：7 9 . 2 5 %)、MS (E S) : m/z 418.16 [M + H] ⁺.

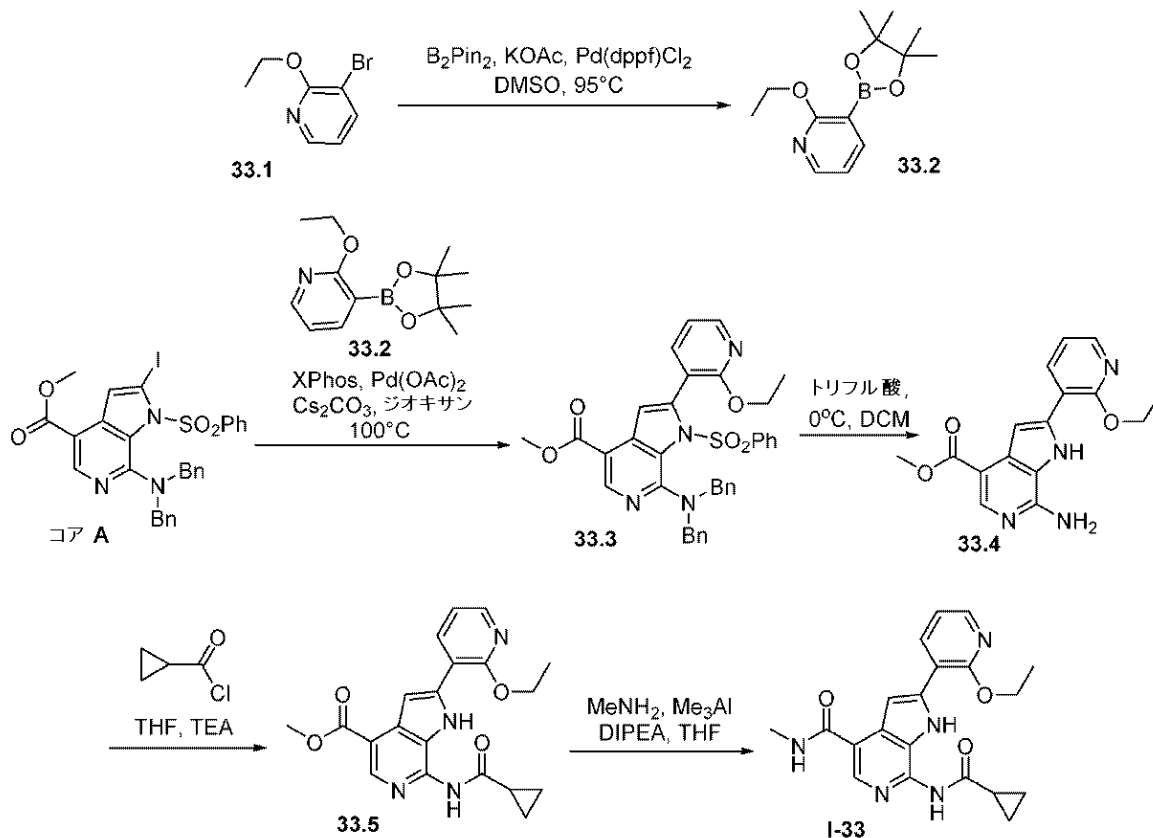
【 0 5 3 5 】

化合物 I - 3 2 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 3 2 . 6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 3 2 (0 . 0 3 0 g、収率：3 3 . 4 1 %) を得た。MS (E S) : m/z 417.32 [M + H] ⁺ LCMS 純度：9 5 . 8 4 %、HPLC 純度：9 5 . 0 0 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.93 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.82 (bs, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.13 (bs, 3H), 1.54 (bs, 1H), 1.02 (bs, 4H).

(実施例 3 3)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 3 3) .

【 化 8 4 】



【 0 5 3 6 】

10

20

30

40

50

化合物 33.2 の合成。一般的手順 G を使用し化合物 33.1 から化合物を合成して、33.2 を得た。(0.450 g、収率：36.50%)。MS (ES) : m/z 250.16 [M + H]⁺。

【0537】

化合物 33.3 の合成。コア A (0.450 g、0.70 mmol、1.0 eq) の 1, 4 ジオキサン (6 mL) 中溶液に、化合物 33.2 (0.210 g、0.84 mmol、1.2 eq) および炭酸セシウム (0.455 g、1.4 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いで酢酸パラジウム (II) (0.235 g、1.05 mmol、1.5 eq) および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル (0.033 g、0.07 mmol、0.1 eq) を添加し、5 分間再度脱気した。反応物を 100 で 4 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3% メタノールを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 33.3 を得た。(0.2 g、収率：44.78%)。MS (ES) : m/z 633.21 [M + H]⁺。

【0538】

化合物 33.4 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 33.3 から化合物を合成して、33.4 を得た。(0.098 g、収率：99.27%)、MS (ES) : m/z 313.13 [M + H]⁺。

【0539】

化合物 33.5 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 33.4 から化合物を合成して、33.5 を得た。(0.1 g、収率：74.64%)、MS (ES) : m/z 381.15 [M + H]⁺。

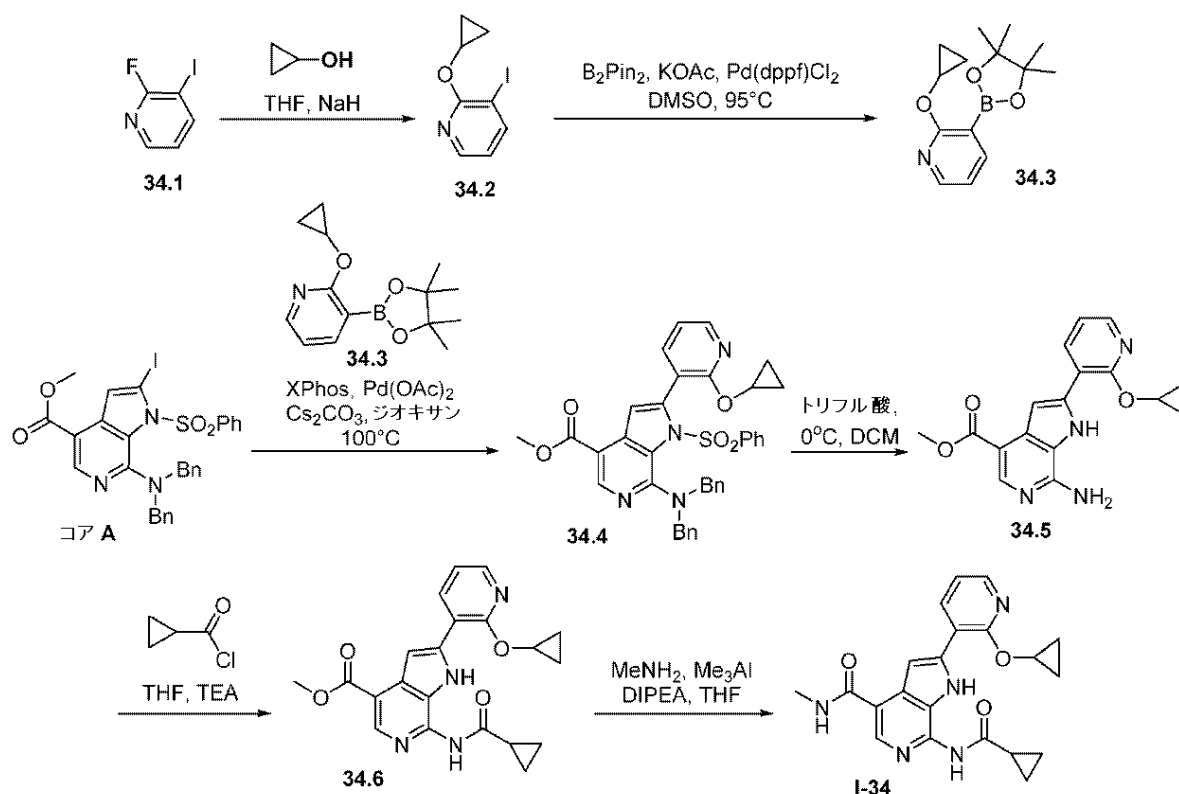
【0540】

化合物 I - 33 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 33.5 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 33 (0.028 g、収率：28.07%) を得た。MS (ES) : m/z 380.64 [M + H]⁺ LCMS 純度：97.05%、HPLC 純度：96.49%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.23 (bs, 1H), 11.33 (bs, 1H), 8.41-8.40 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.18 (bs, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 2.86-2.85 (d, J=3.6Hz, 3H), 2.25 (bs, 1H), 1.51-1.47 (t, J=6.8Hz, 3H), 0.97-0.95 (m, 4H)。

(実施例 34)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - シクロプロポキシピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 34)。

【化 8 5】



10

20

【0541】

化合物 34.2 の合成。化合物 34.1 (2.0 g、9.00 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液に、シクロプロパノール (0.574 g、9.9 mmol、1.1 eq) を添加した。水素化ナトリウム (0.432 g、18.0 mmol、2 eq) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷水中に移し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 34.2 を得た。(1.0 g、収率：42.71%)。MS (ES) : m/z 261.97 $[M+H]^+$ 。

30

【0542】

化合物 34.3 の合成。一般的手順 G を使用し化合物 34.2 から化合物を合成して、34.3 を得た。(0.4 g、収率：39.99%)。MS (ES) : m/z 262.16 $[M+H]^+$ 。

【0543】

化合物 34.4 の合成。コア A (0.450 g、0.70 mmol、1.0 eq) の 1,4-ジオキサン (6 mL) 中溶液に、化合物 34.3 (0.219 g、0.84 mmol、1.2 eq) および炭酸セシウム (0.455 g、1.4 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いで酢酸パラジウム (II) (0.235 g、1.05 mmol、1.5 eq) および 2-ジシクロヘキシルホスフィン-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (0.033 g、0.07 mmol、0.1 eq) を添加し、5 分間再度脱気した。反応物を 100 で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3% メタノールを使用するコンピフラッシュによりさらに精製して、純粋な 34.4 を得た。(0.180 g、収率：39.55%)。MS (ES) : m/z 645.21 $[M+H]^+$ 。

40

【0544】

50

化合物 34.5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 34.4 から化合物を合成して、34.5 を得た。(0.090 g、収率：99.39%)、MS (ES)： m/z 325.13 $[M+H]^+$ 。

【0545】

化合物 34.6 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 34.5 から化合物を合成して、34.6 を得た。(0.080 g、収率：64.83%)、MS (ES)： m/z 393.15 $[M+H]^+$ 。

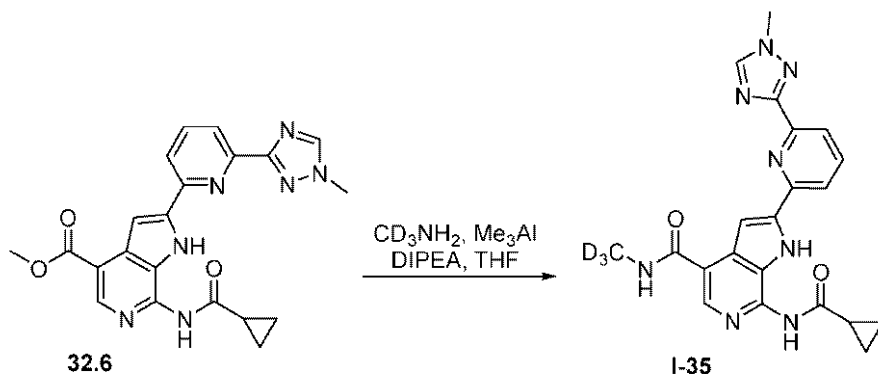
【0546】

化合物 I-34 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 34.6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-34 (0.026 g、収率：32.58%) を得た。MS (ES)： m/z 392.57 $[M+H]^+$ LCMS 純度：99.56%、HPLC 純度：99.20%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 12.03 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, $J=6$ Hz, 1H), 8.35-8.34 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.53 (bs, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 2.86-2.85 (d, $J=3.6$ Hz, 3H), 2.25 (bs, 1H), 1.06-0.97 (m, 6H), 0.86-0.80 (m, 2H).

(実施例 35)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(メチル- d_3)-2-(6-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド (I-35)。

【化 86】



【0547】

化合物 I-35 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 32.6 およびメチル- d_3 -アミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-35 (0.027 g、収率：22.39%) を得た。MS (ES)： m/z 420.72 $[M+H]^+$ LCMS 純度：96.23%、HPLC 純度：97.86%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.79 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 8.05-8.04 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.27 (bs, 1H), 1.06-0.96 (m, 4H).

(実施例 36)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド (I-36)。

10

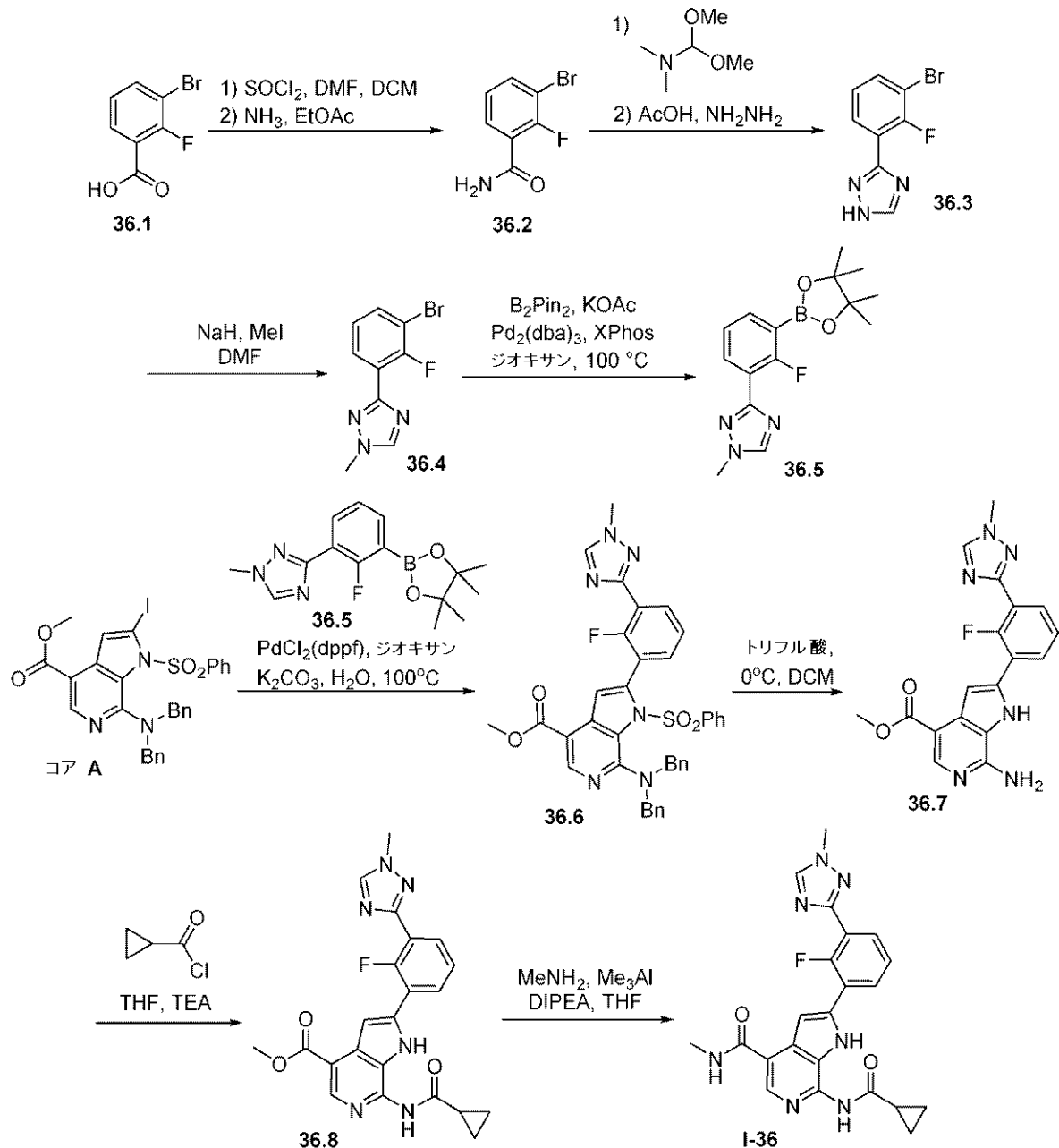
20

30

40

50

【化 8 7】



【 0 5 4 8 】

化合物 36.2 の合成。化合物 36.1 (1.0 g、4.56 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (15 mL) 中溶液に、0 で触媒のジメチルホルムアミド (0.5 mL) と共に塩化チオニル (3.28 mL、45.6 mmol、10.0 eq) を添加した。反応混合物を 70°C で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。この粗製物質に、酢酸エチル 20 mL 続いてアンモニア水溶液 20 mL を添加し、室温で 1 時間撹拌した。有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、36.2 を得た。(0.850 g、収率：85.38%)、MS (ES) : m/z 218.95 [M+H]⁺。

【 0 5 4 9 】

化合物 36.3 の合成。化合物 36.2 (0.850 g、3.89 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液に、ジメチルホルムアミドジメチルアセ

タール (0 . 5 5 5 g、4 . 6 6 m m o l、1 . 2 e q) を添加した。反応混合物を 1 2 0 で 1 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を冷却し、酢酸 (8 m L) 続いてヒドラジン水和物 (0 . 9 7 2 g、1 9 . 4 5 m m o l、5 . 0 e q) を添加し、1 2 0 で 2 時間再度加熱した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 4 0 % 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、3 6 . 3 を得た。(0 . 7 g、収率：7 4 . 1 8 %)、MS (E S) : m / z 2 4 2 . 9 6 [M + H] ⁺。

【 0 5 5 0 】

化合物 3 6 . 4 の合成。化合物 3 6 . 3 (0 . 4 5 0 g、1 . 8 5 m m o l、1 . 0 e q) のジメチルホルムアミド (5 m L) 中溶液に、ヨウ化メチル (0 . 2 8 8 g、2 . 0 3 m m o l、1 . 1 e q) を添加した。水素化ナトリウム (0 . 0 8 8 g、3 . 7 m m o l、2 . 0 e q) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 3 6 . 4 を得た。(0 . 4 7 2 g、収率：9 9 . 1 4 %)。MS (E S) : m / z 2 5 6 . 9 8 [M + H] ⁺。

【 0 5 5 1 】

化合物 3 6 . 5 の合成。2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニルを 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順 F を使用し化合物 3 6 . 4 から化合物を合成して、3 6 . 5 を得た。(0 . 4 g、収率：6 7 . 5 8 %)。MS (E S) : m / z 3 0 4 . 1 6 [M + H] ⁺。

【 0 5 5 2 】

化合物 3 6 . 6 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 3 6 . 5 から化合物を合成して、3 6 . 6 を得た。(0 . 2 1 0 g、収率：4 3 . 3 2 %)、MS (E S) : m / z 6 8 7 . 2 1 [M + H] ⁺。

【 0 5 5 3 】

化合物 3 6 . 7 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 3 6 . 6 から化合物を合成して、3 6 . 7 を得た。(0 . 1 1 5 g、収率：9 8 . 1 9 %)、MS (E S) : m / z 3 6 7 . 1 3 [M + H] ⁺。

【 0 5 5 4 】

化合物 3 6 . 8 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 3 6 . 7 から化合物を合成して、3 6 . 8 を得た。(0 . 1 1 0 g、収率：7 7 . 3 0 %)、MS (E S) : m / z 4 3 5 . 1 5 [M + H] ⁺。

【 0 5 5 5 】

化合物 I - 3 6 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 3 6 . 8 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 3 6 (0 . 0 2 5 g、収率：2 2 . 7 8 %) を得た。MS (E S) : m / z 4 3 4 . 5 6 [M + H] ⁺ LCMS 純度：9 7 . 8 2 %、HPLC 純度：9 7 . 6 8 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.10 (s, 1H), 11.32 (bs, 1H), 8.65 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.85 (bs, 3H), 2.23 (bs, 1H), 0.99-0.95 (m, 4H)。

(実施例 3 7)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - エトキシ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 3 7) 。

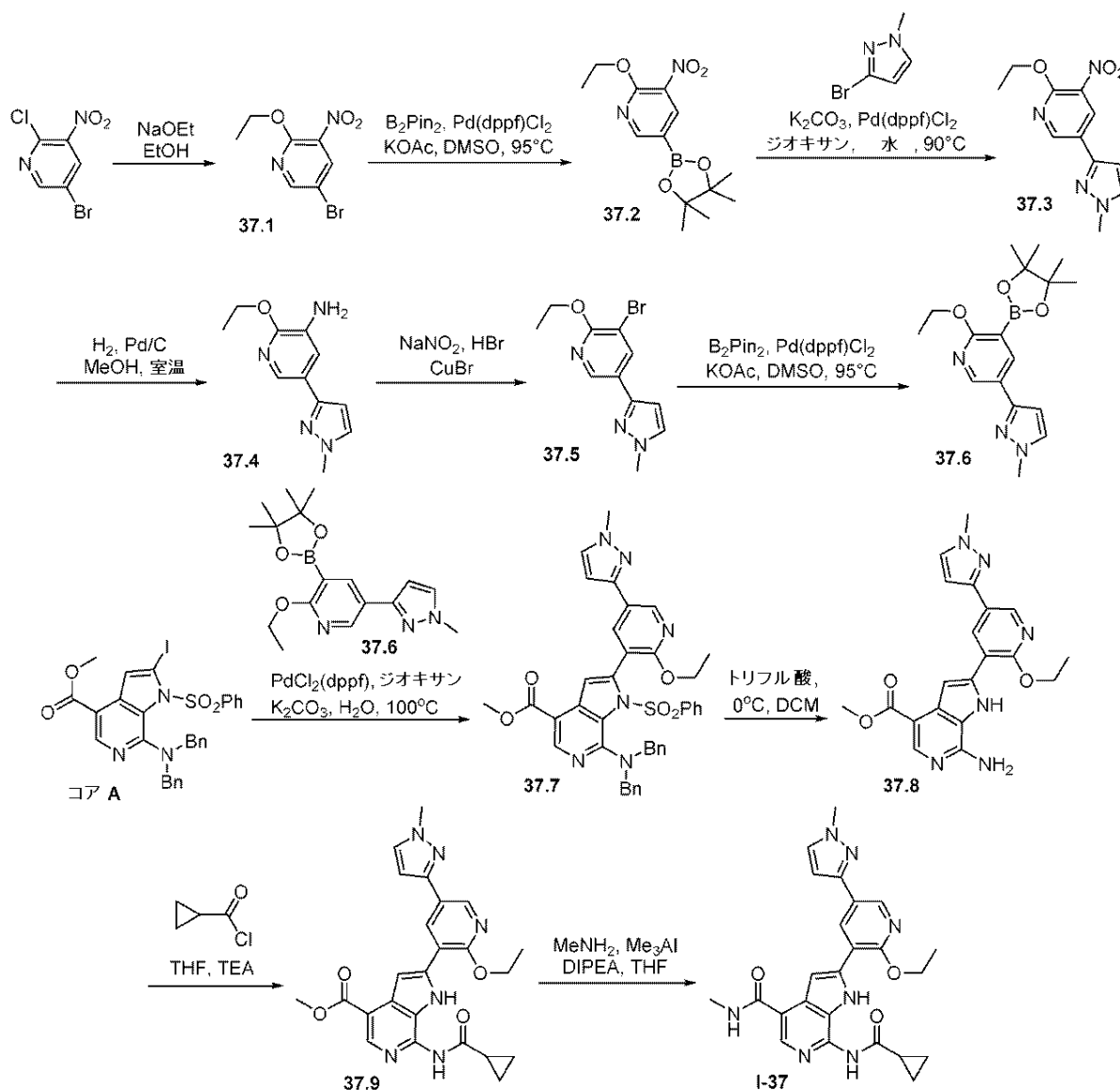
10

20

30

40

【化 8 8】



【0556】

化合物 37.1 の合成。5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (5.0 g、21.09 mmol、1.0 eq) のエタノール (250 mL) 中溶液に、ナトリウムエトキシド (8.3 mL、21%エタノール溶液、1.2 eq) を滴下添加した。反応混合物を攪拌し、80 で1時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、37.1 (3.0 g、収率：57.67%) を得た。MS (ES) : m/z 246.97 [M+H]⁺。

【0557】

化合物 37.2 の合成。一般的手順 G を使用し化合物 37.1 から化合物を合成して、37.2 を得た。(2.3 g、収率：64.40%)。MS (ES) : m/z 295.14 [M+H]⁺。

【0558】

化合物 37.3 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 37.2 および 3 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ピラゾールから化合物を合成して、37.3 を得た。(1.5 g、収率：77.27%)、MS (ES) : m/z 249.09 [M+H]⁺。

【0559】

化合物 37.4 の合成。化合物 37.3 (1.5 g、6.04 mmol、1.0 eq)

10

20

30

40

50

のメタノール（30 mL）中溶液に、パラジウム炭素（0.8 g）を添加した。水素を室温で4時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをn-ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な37.4を得た。（1.1 g、83.41%）。MS（ES）： m/z 219.11 [M+H]⁺。

【0560】

化合物37.5の合成。化合物37.4（1.1 g、5.02 mmol、1.0 eq）に0 で30%臭化水素酸（2.2 mL）を滴下添加した。亜硝酸ナトリウム（0.692 g、10.04 mmol、2.0 eq）およびアセトン（8.8 mL）をこの反応混合物に添加し、2分間撹拌した。次いで臭化銅（I）（1.4 g、10.04 mmol、2.0 eq）を添加し、反応混合物を15分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、37.5を得た。（0.7 g、収率：49.23%）。MS（ES）： m/z 282.02 [M+H]⁺。

10

【0561】

化合物37.6の合成。一般的手順Gを使用し化合物37.5から化合物を合成して、37.6を得た。（0.4 g、収率：57.14%）。MS（ES）： m/z 330.19 [M+H]⁺。

【0562】

化合物37.7の合成。一般的手順Aを使用しコアAおよび化合物37.6から化合物を合成して、37.7を得た。（0.2 g、収率：39.75%）、MS（ES）： m/z 713.25 [M+H]⁺。

20

【0563】

化合物37.8の合成。一般的手順Bを使用し化合物37.7から化合物を合成して、37.8を得た。（0.1 g、収率：90.82%）、MS（ES）： m/z 393.16 [M+H]⁺。

【0564】

化合物37.9の合成。一般的手順Cを使用し化合物37.8から化合物を合成して、37.9を得た。（0.095 g、収率：80.96%）、MS（ES）： m/z 461.19 [M+H]⁺。

30

【0565】

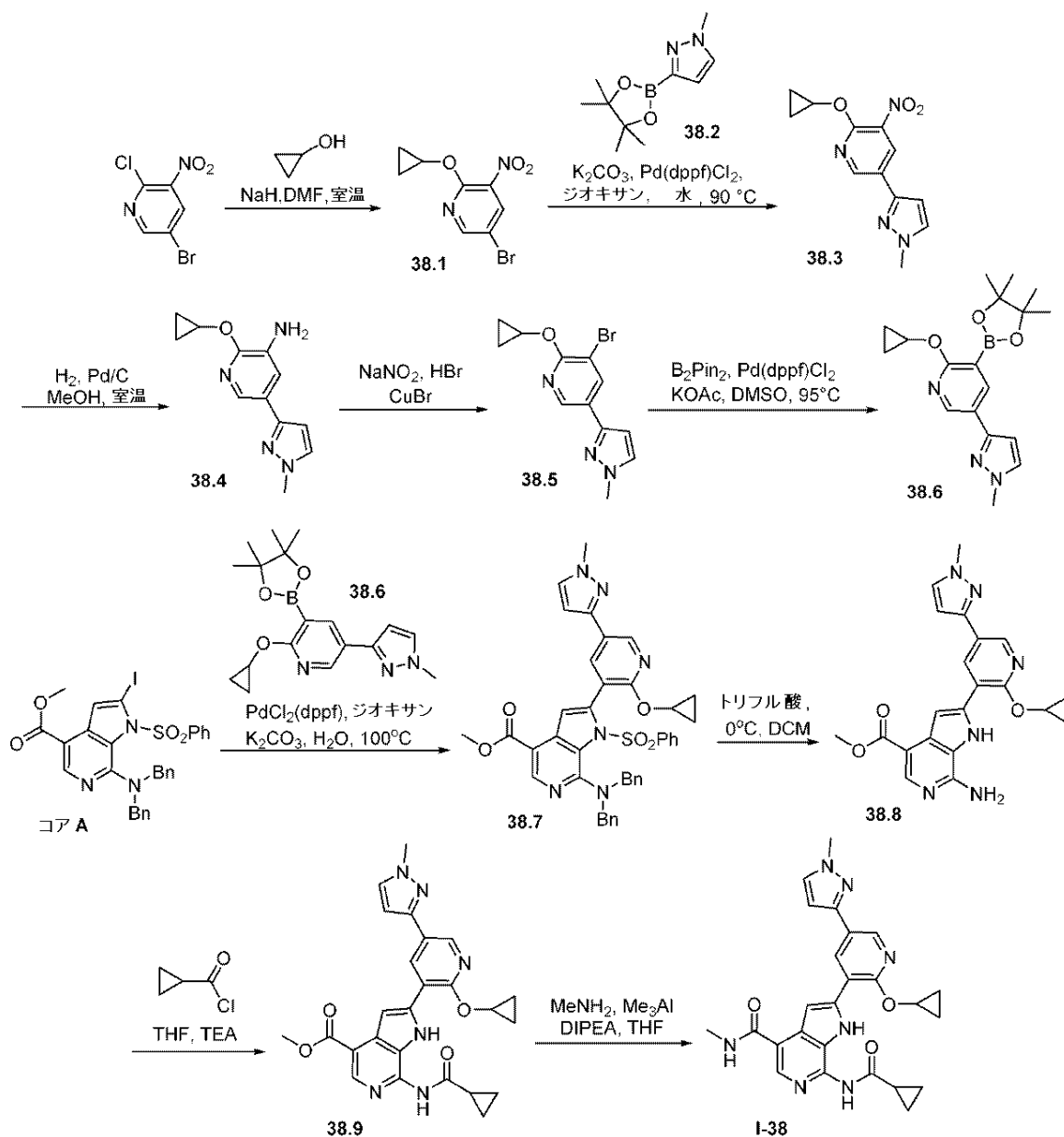
化合物I-37の合成。一般的手順Dを使用し、化合物37.9およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-37（0.080 g、収率：84.39%）を得た。MS（ES）： m/z 460.96 [M+H]⁺ LCMS純度：100%、HPLC純度：99.73%、¹H NMR（DMSO-d₆, 400MHz）：12.27（s, 1H），11.34（s, 1H），8.66（bs, 1H），8.64-8.63（d, J=2Hz, 1H），8.39-8.38（d, J=4.4Hz, 1H），8.30（s, 1H），7.80-7.80（d, J=2Hz, 1H），7.60（bs, 1H），6.89（bs, 1H），4.61-4.55（m, 2H），3.93（s, 3H），2.86-2.85（d, J=4.8Hz, 3H），2.24（bs, 1H），1.52-1.48（t, J=7.2Hz, 3H），0.98-0.95（m, 4H）。

40

（実施例38）

7-（シクロプロパンカルボキサミド）-2-（2-シクロプロポキシ-5-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピリジン-3-イル）-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド（I-38）。

【化 8 9】



【 0 5 6 6 】

化合物 38.1 の合成。5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (1 . 0 g、4 . 2 1 m m o l、1 . 0 e q) のジメチルホルムアミド (1 0 m L) 中溶液に、0 で水素化ナトリウム (0 . 2 0 2 g、8 . 4 2 m m o l、2 e q) を添加し、2 0 分間撹拌した。シクロプロパノール (0 . 2 6 8 g、4 . 6 3 m m o l、1 . 1 e q) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 38.1 を得た。(0 . 3 4 g、収率 : 3 1 . 1 6 %)。MS (ES) : m / z 2 5 9 . 9 6 [M + H] ⁺。

【 0 5 6 7 】

化合物 38.3 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 38.1 および 38.2 から化合物を合成して、38.3 を得た。(1 . 2 g、収率 : 7 4 . 6 6 %)、MS (ES) : m / z 2 6 1 . 0 9 [M + H] ⁺。

【 0 5 6 8 】

化合物 38.4 の合成。化合物 38.3 (1 . 2 g、4 . 6 1 m m o l、1 . 0 e q) のメタノール (2 5 m L) 中溶液に、パラジウム炭素 (0 . 6 g) を添加した。水素を室

10

20

30

40

50

温で4時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをn-ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な38.4を得た。(0.9 g、収率：84.77%)。MS(ES)： m/z 231.12 [M+H]⁺。

【0569】

化合物38.5の合成。化合物38.4(0.9 g、3.89 mmol、1.0 eq)に0 で30%臭化水素酸(1.8 mL)を滴下添加した。亜硝酸ナトリウム(0.536 g、7.78 mmol、2.0 eq)およびアセトン(7.2 mL)をこの反応混合物に添加し、2分間撹拌した。次いで臭化銅(I)(1.1 g、7.78 mmol、2.0 eq)を添加し、反応混合物を15分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、38.5を得た。(0.540 g、収率：46.97%)。MS(ES)： m/z 295.01 [M+H]⁺。

10

【0570】

化合物38.6の合成。一般的手順Gを使用し化合物38.5から化合物を合成して、38.6を得た。(0.4 g、収率：63.86%)。MS(ES)： m/z 342.19 [M+H]⁺。

【0571】

化合物38.7の合成。一般的手順Aを使用しコアAおよび化合物38.6から化合物を合成して、38.7を得た。(0.230 g、収率：44.95%)、MS(ES)： m/z 725.25 [M+H]⁺。

20

【0572】

化合物38.8の合成。一般的手順Bを使用し化合物38.7から化合物を合成して、38.8を得た。(0.115 g、収率：89.61%)、MS(ES)： m/z 405.16 [M+H]⁺。

【0573】

化合物38.9の合成。一般的手順Cを使用し化合物38.8から化合物を合成して、38.9を得た。(0.1 g、収率：74.43%)、MS(ES)： m/z 473.19 [M+H]⁺。

【0574】

30

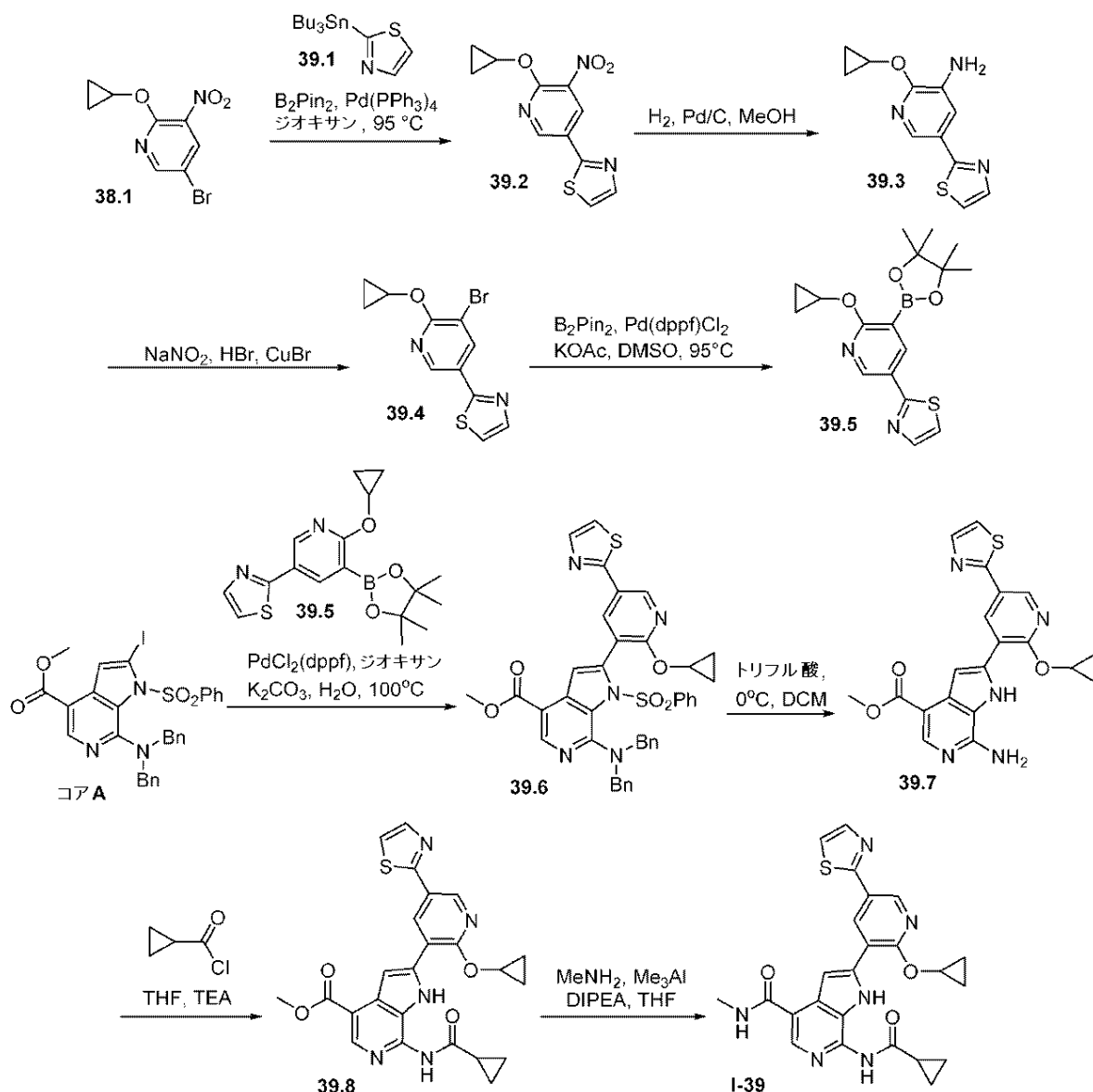
化合物I-38の合成。一般的手順Dを使用し、化合物38.9およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-38(0.074 g、収率：74.15%)を得た。MS(ES)： m/z 472.82 [M+H]⁺ LCMS純度：96.41%、HPLC純度：95.48%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)： 12.07 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.67 (bs, 2H), 8.38 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.60 (bs, 1H), 6.90 (bs, 1H), 4.59 (bs, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.86-2.85 (d, J=4.8Hz, 3H), 1.23 (bs, 2H), 1.08-1.02 (m, 5H), 0.83 (bs, 2H)。

(実施例39)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-シクロプロボキシ-5-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-39)。

40

【化 9 0】



【 0 5 7 5】

化合物 39.2 の合成。38.1 (1.1 g、4.24 mmol、1.0 eq) の 1, 4 - ジオキサソ (15 mL) 中溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.2 g、5.08 mmol、1.2 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.489 g、0.42 mmol、0.1 eq) および化合物 39.1 (1.5 g、5.08 mmol、1.0 eq) を添加し、5 分間再度脱気した。反応物を 95 で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3 % メタノールを使用するコンピフラッシュによりさらに精製して、純粋な 39.2 を得た。(1.1 g、収率：77.31%)。MS (ES) : m/z 264.04 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 5 7 6】

化合物 39.3 の合成。化合物 39.2 (1.1 g、4.16 mmol、1.0 eq) のメタノール (15 mL) 中溶液に、パラジウム炭素 (0.4 g) を添加した。水素を室温で 4 時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを n

- ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な 39.3 を得た。(0.8 g、収率：82.07%)。MS (ES) : m/z 234.07 [M+H]⁺。

【0577】

化合物 39.4 の合成。化合物 39.3 (0.8 g、3.41 mmol、1.0 eq) に、0 で 30% 臭化水素酸 (1.6 mL) を滴下添加した。亜硝酸ナトリウム (0.536 g、7.78 mmol、2.0 eq) およびアセトン (6.4 mL) をこの反応混合物に添加し、2 分間撹拌した。次いで臭化銅 (I) (0.975 g、6.82 mmol、2.0 eq) を添加し、反応混合物を 15 分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、39.4 を得た。(0.5 g、収率：49.06%)。MS (ES) : m/z 296.97 [M+H]⁺。

10

【0578】

化合物 39.5 の合成。一般的手順 G を使用し化合物 39.4 から化合物を合成して、39.5 を得た。(0.4 g、収率：69.06%)。MS (ES) : m/z 345.14 [M+H]⁺。

【0579】

化合物 39.6 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 39.5 から化合物を合成して、39.6 を得た。(0.180 g、収率：35.03%)、MS (ES) : m/z 728.20 [M+H]⁺。

【0580】

20

化合物 39.7 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 39.6 から化合物を合成して、39.7 を得た。(0.090 g、収率：89.32%)、MS (ES) : m/z 408.11 [M+H]⁺。

【0581】

化合物 39.8 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 39.7 から化合物を合成して、39.8 を得た。(0.080 g、収率：76.16%)、MS (ES) : m/z 476.13 [M+H]⁺。

【0582】

化合物 I - 39 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 39.8 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 39 (0.069 g、収率：86.43%) を得た。MS (ES) : m/z 475.82 [M+H]⁺ LCMS 純度：98.79%、HPLC 純度：96.44%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.13 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.86 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 4.64 (bs, 1H), 2.87-2.86 (d, J=4.8Hz, 3H), 1.24 (bs, 4H), 1.12 (bs, 1H), 0.87-0.86 (m, 4H)。

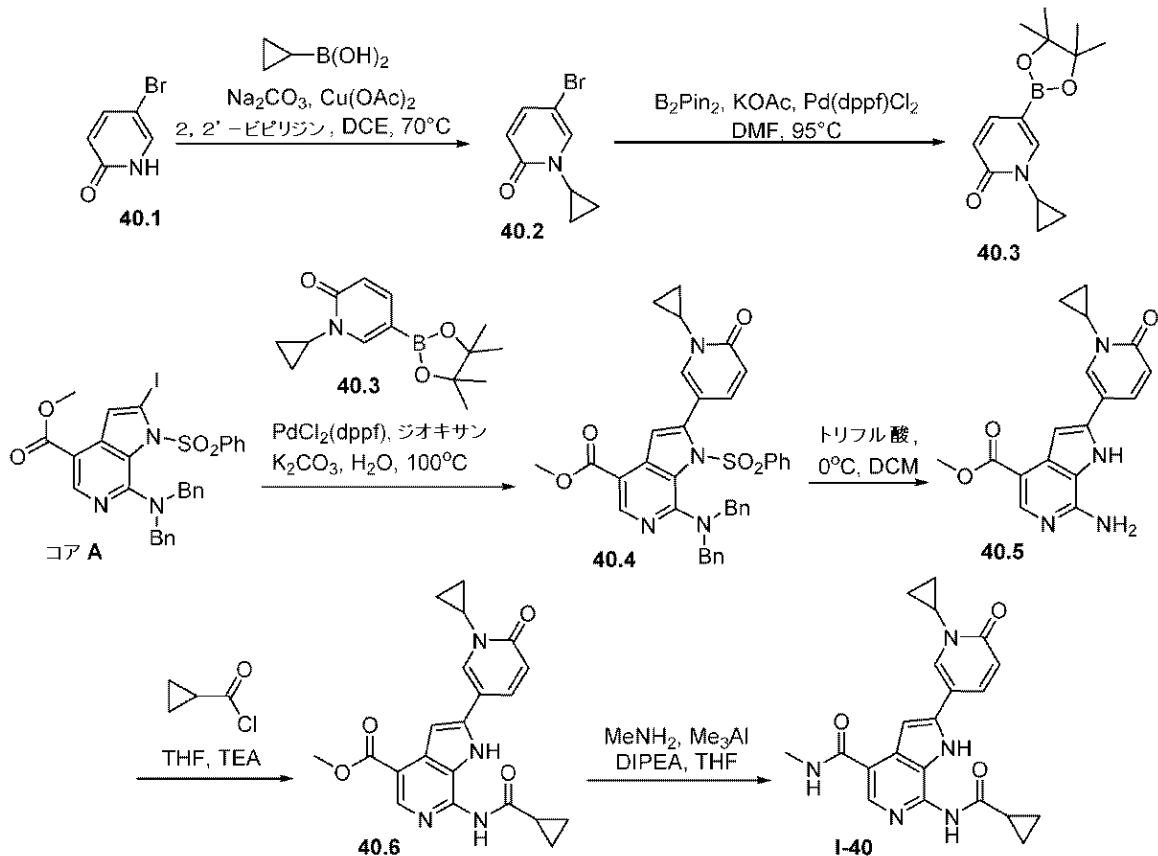
30

(実施例 40)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 40)。

40

【化 9 1】



【0583】

化合物 40.2 の合成。アルゴン下で化合物 40.1 (2.0 g、11.49 mmol、1.0 eq)、炭酸ナトリウム (3.6 g、34.4 mmol、3.0 eq)、シクロプロピルボロン酸 (1.2 g、14.93 mmol、1.3 eq) および酢酸第二銅 (5.1 g、28.72 mmol、2.5 eq) の 1,2-ジクロロエタン (80 mL) 中撹拌混合物に通して 15 分間パージした。2,2'-ビピリジン (0.182 mg、1.17 mmol、0.5 eq) をこれに添加し、さらにパージを 10 分間行った。反応物を 50 で 6 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水上に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、40.2 を得た。(1.0 g、収率：40.64%)。MS (ES) : m/z 213.98 [M+H]⁺。

【0584】

化合物 40.3 の合成。一般的手順 G を使用し化合物 40.2 から化合物を合成して、40.3 を得た。(0.4 g、収率：36.43%)。MS (ES) : m/z 262.16 [M+H]⁺。

【0585】

化合物 40.4 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 40.3 から化合物を合成して、40.4 を得た。(0.2 g、収率：43.94%)、MS (ES) : m/z 645.21 [M+H]⁺。

【0586】

化合物 40.5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 40.4 から化合物を合成して、40.5 を得た。(0.1 g、収率：99.39%)、MS (ES) : m/z 325.13 [M+H]⁺。

【0587】

化合物 40.6 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 40.5 から化合物を合成して、

40.6を得た。(0.090 g、収率：67.62%)、MS(ES)： m/z 393.15 $[M+H]^+$ 。

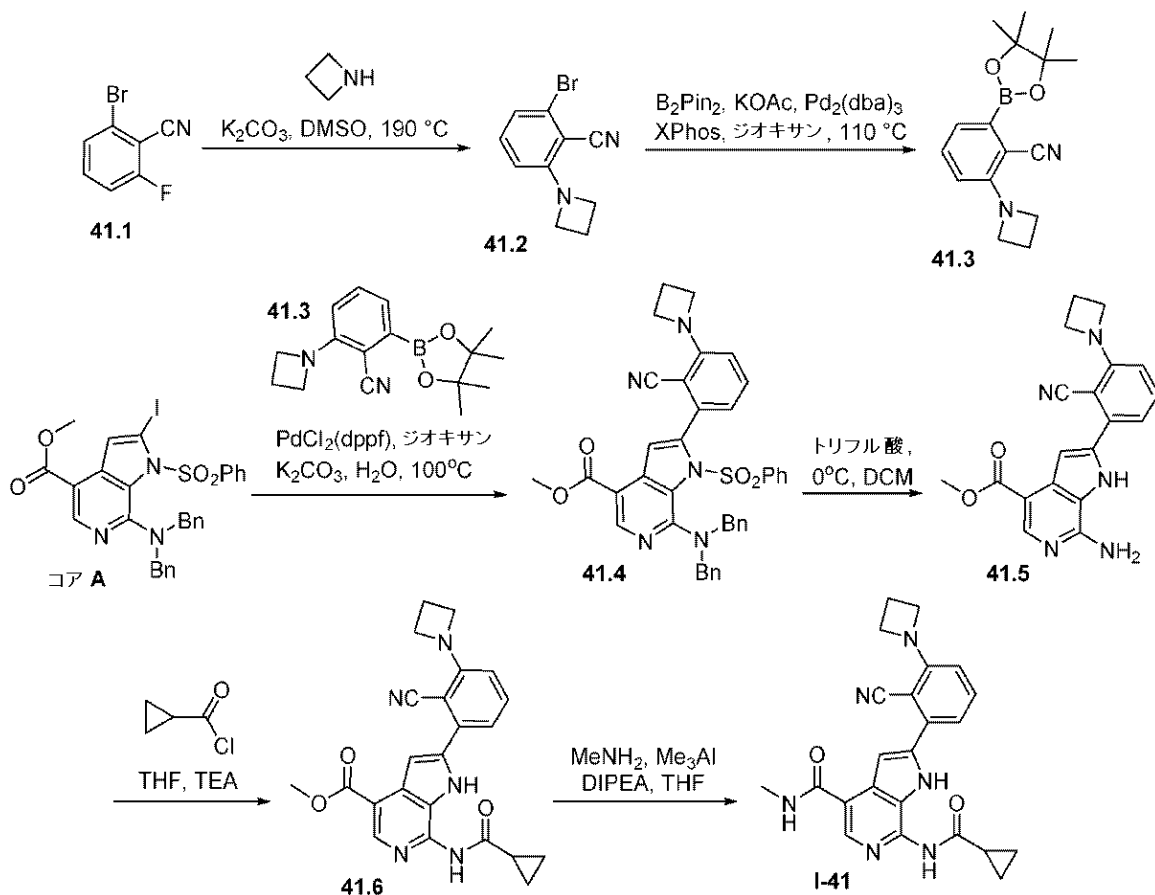
【0588】

化合物 I-40 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 40.6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-40 (0.026 g、収率：32.58%) を得た。MS(ES)： m/z 392.51 $[M+H]^+$ LCMS 純度：98.14%、HPLC 純度：98.14%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.34 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88-7.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.55-6.53 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.84-2.83 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 1.07-1.03 (m, 2H), 1.00-0.97 (m, 4H), 0.90 (m, 2H).

(実施例 41)

2-(3-(アゼチジン-1-イル)-2-シアノフェニル)-7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-41)。

【化 92】



【0589】

化合物 41.2 の合成。41.1 (1.0 g、5.00 mmol、1.0 eq) およびアゼチジン (0.855 g、15.00 mmol、3.0 eq) のジメチルスルホキシド (15 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (1.3 g、10.0 mmol、2.0 eq) を添加し、反応混合物を 190 で 10 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 25% 酢酸エチル中で溶出して、純粋な 41.2 (0.6 g、収率：50.61%) を得た。MS(ES)： m/z 237.99 $[M+H]^+$ 。

【 0 5 9 0 】

化合物 4 1 . 3 の合成。2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニルを 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順 F を使用し化合物 4 1 . 2 から化合物を合成して、4 1 . 3 を得た。(0 . 5 g、収率：6 9 . 5 3 %)。MS (ES) : m/z 2 8 5 . 1 7 [M + H] ⁺。

【 0 5 9 1 】

化合物 4 1 . 4 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 4 1 . 3 から化合物を合成して、4 1 . 4 を得た。(0 . 3 g、収率：6 3 . 6 4 %)、MS (ES) : m/z 6 6 8 . 2 3 [M + H] ⁺。

10

【 0 5 9 2 】

化合物 4 1 . 5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 4 1 . 4 から化合物を合成して、4 1 . 5 を得た。(0 . 1 3 0 g、収率：8 3 . 3 0 %)、MS (ES) : m/z 3 4 8 . 1 4 [M + H] ⁺。

【 0 5 9 3 】

化合物 4 1 . 6 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 4 1 . 5 から化合物を合成して、4 1 . 6 を得た。(0 . 1 1 0 g、収率：7 0 . 7 5 %)、MS (ES) : m/z 4 1 6 . 1 7 [M + H] ⁺。

【 0 5 9 4 】

化合物 I - 4 1 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 4 1 . 6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 4 1 (0 . 0 3 5 g、収率：3 1 . 8 9 %) を得た。MS (ES) : m/z 4 1 5 . 8 2 [M + H] ⁺ LCMS 純度：9 9 . 1 9 %、HPLC 純度：9 9 . 5 0 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.66 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.57-7.53 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, J=2Hz, 1H), 7.03-7.01 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.68-6.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.21-4.18 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.83-2.82 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.21 (bs, 1H), 0.95-0.90 (m, 4H).

20

(実施例 4 2)

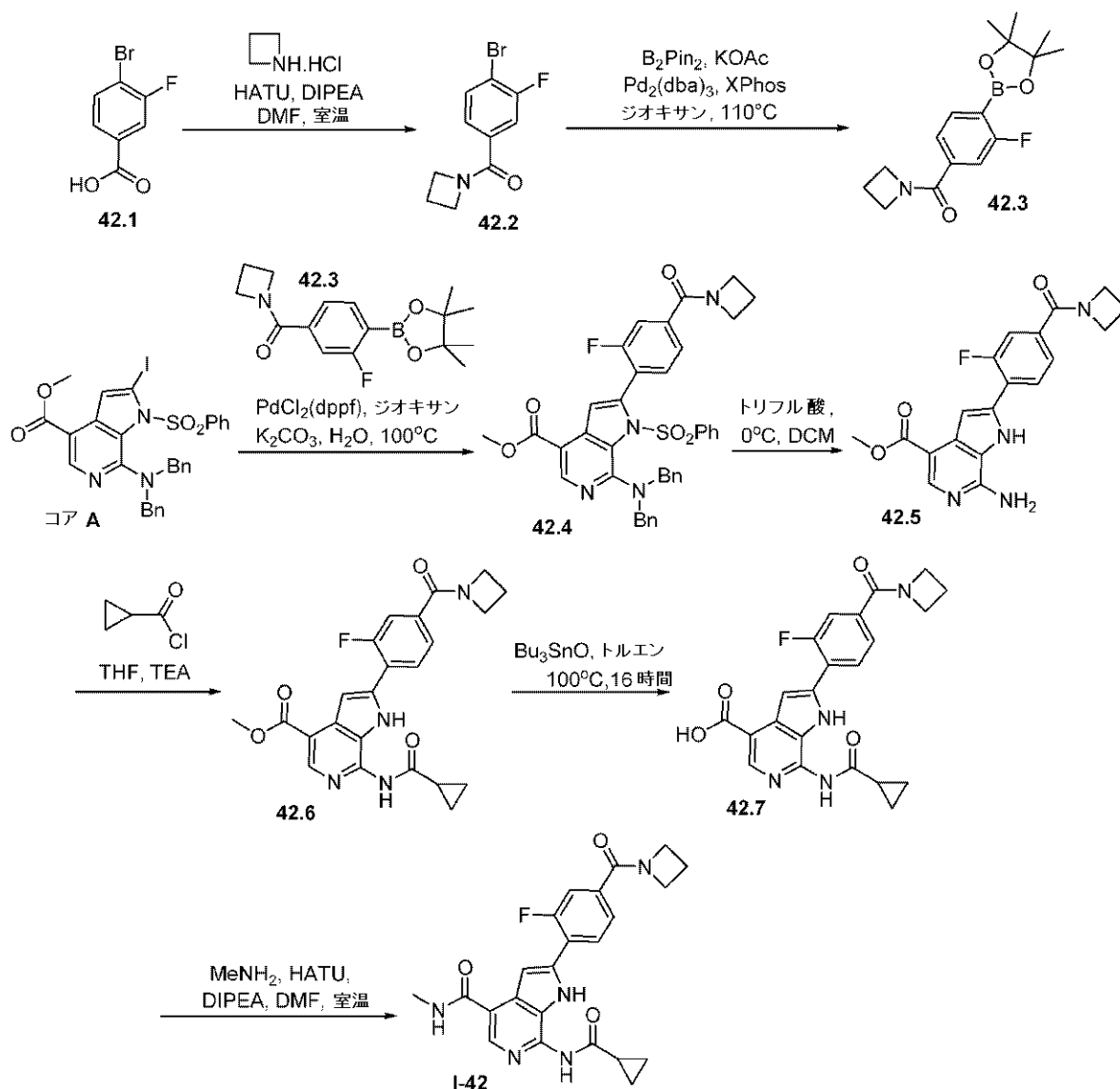
2 - (4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 4 2)。

30

40

50

【化 9 3】



【 0 5 9 5 】

化合物 42.2 の合成。一般的手順 H を使用し化合物 42.1 およびアゼチジン塩酸塩から化合物を合成して、42.2 (0.7 g、収率：59.40%) を得た。MS (ES) : m/z 258.98 [M + H]⁺。

【 0 5 9 6 】

化合物 42.3 の合成。2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニルを 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順 F を使用し化合物 42.2 から化合物を合成して、42.3 を得た。(0.4 g、収率：56.38%)。MS (ES) : m/z 306.16 [M + H]⁺。

【 0 5 9 7 】

化合物 42.4 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 42.3 から化合物を合成して、42.4 を得た。(0.280 g、収率：57.59%)、MS (ES) : m/z 689.22 [M + H]⁺。

【 0 5 9 8 】

化合物 42.5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 42.4 から化合物を合成して、42.5 を得た。(0.149 g、収率：99.50%)、MS (ES) : m/z 369.13 [M + H]⁺。

10

20

30

40

50

【0599】

化合物42.6の合成。一般的手順Cを使用し化合物42.5から化合物を合成して、42.6を得た。(0.130g、収率：73.15%)、MS(ES)：m/z 437.16 [M+H]⁺。

【0600】

化合物42.7の合成。化合物42.6(0.130g、0.29mmol、1.0eq)のトルエン(2mL)中懸濁液に、トリブチルスズオキシド(0.345g、0.58mmol、2.0eq)を添加し、反応混合物を100℃で16時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液に溶解し、ヘキサンで洗浄した。水性層を分離し、1N塩酸でpH約5~6に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して固体を得、これをヘキサンで摩砕して、純粋な42.7を得た。(0.070g、収率：55.63%)、MS(ES)：m/z 423.14 [M+H]⁺。

【0601】

化合物I-42の合成。一般的手順Hを使用し化合物42.7から化合物を合成して、I-42(0.025g、34.64%)を得た。MS(ES)：436.82 [M+H]⁺ LCMS純度：100%、HPLC純度：99.48%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)：12.15 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07-8.03 (t, J=8Hz, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.40-4.37 (t, J=7.6Hz, 2H), 4.09-4.05 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.84-2.83 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.32-2.24 (m, 3H), 0.98-0.93 (m, 4H)。

(実施例43)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-メチル-2-(2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-43)。

10

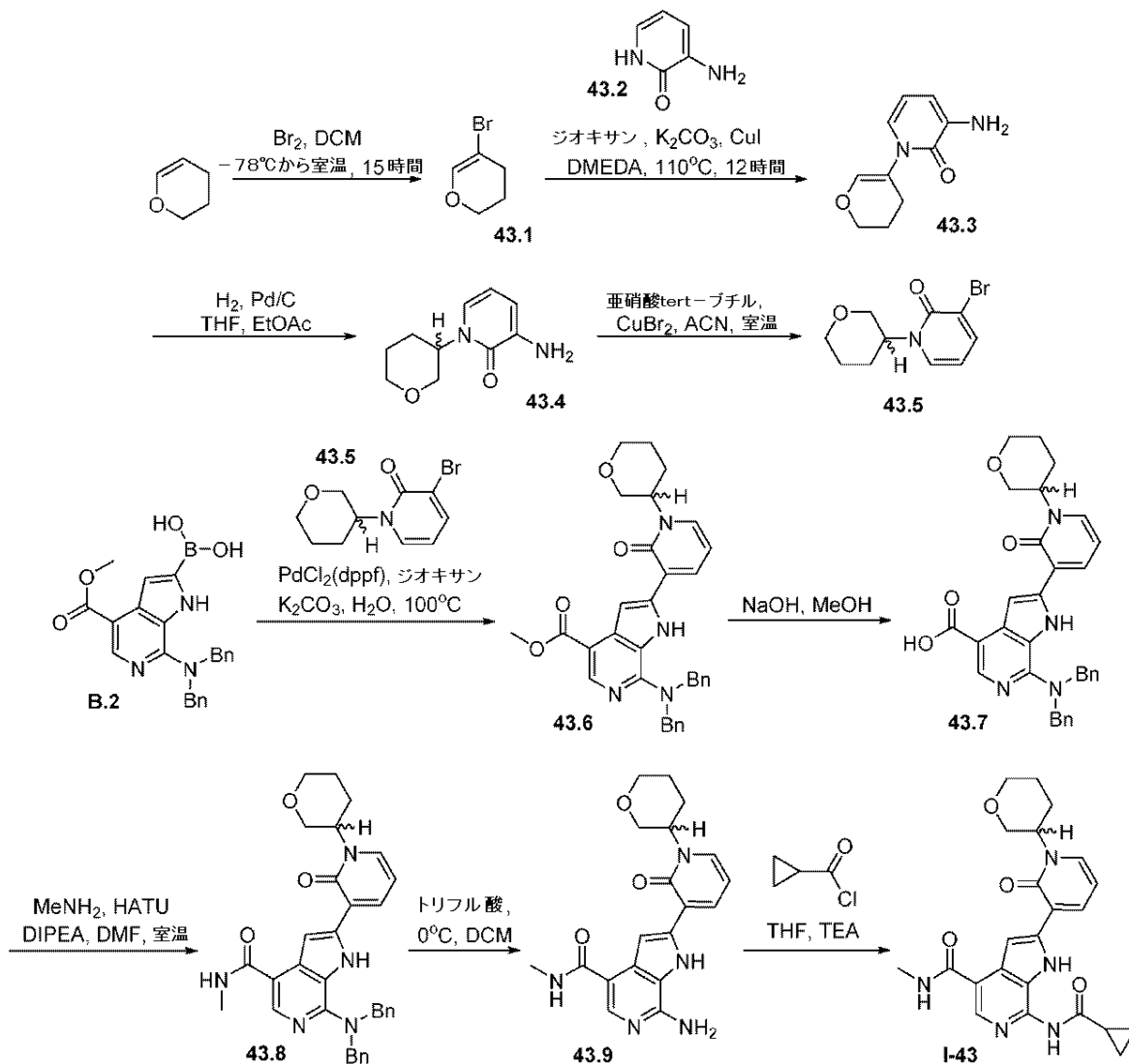
20

30

40

50

【化 9 4】



【0602】

化合物 43.1 の合成。3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (20.0 g、238.09 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (200 mL) 中溶液に、 -78°C でジクロロメタン (37.8 g、11.90 mmol、1.0 eq) 中にて臭素を滴下添加した。反応物を室温で 10 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルを添加し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを真空蒸留によりさらに精製して、純粋な 43.1 を得た。(16.0 g、収率：41.28%)。MS (ES) : m/z 163.97 [M+H]⁺。

【0603】

化合物 43.3 の合成。化合物 43.1 (16.0 g、98.15 mmol、1 eq) および化合物 43.2 (12.9 g、117.78 mmol、1.2 eq) の 1,4-ジオキサン (250 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (27.0 g、196.3 mmol、2.0 eq) を添加し、アルゴンで 15 分間脱気した。ヨウ化銅 (3.7 g、19.63 mmol、0.2 eq) および 1,2-ジメチルエチレンジアミン (3.4 g、39.26 mmol、0.4 eq) を添加し、反応混合物をアルゴンで 5 分間再度脱気し、続いて 110°C で 12 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 1.2% メタノール中で溶出して、純粋な

43.3を得た。(7.0 g、収率：37.10%)。MS (ES) : m/z 193.09 [M+H]⁺。

【0604】

化合物43.4の合成。化合物43.3 (7.0 g、36.26 mmol、1.0 eq) の酢酸エチルおよびテトラヒドロフラン (1:1、70 mL) 中溶液に、10%パラジウム炭素 (1.8 g) を添加した。水素を室温で4時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをn-ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な43.4を得た。(4.1 g、収率：57.96%)。MS (ES) : m/z 195.11 [M+H]⁺。

10

【0605】

化合物43.5の合成。化合物43.4 (4.1 g、21.13 mmol、1.0 eq) のアセトニトリル (70 mL) 中溶液に、窒素雰囲気下亜硝酸tert-ブチル (2.3 g、23.24 mmol、1.1 eq) および臭化銅(II) (4.7 g、21.13 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で10分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中20%酢酸エチル中で溶出して、純粋な43.5を得た。(1.1 g、収率：20.19%)。MS (ES) : m/z 259.00 [M+H]⁺。

20

【0606】

化合物43.6の合成。一般的手順Aを使用し化合物B.2および43.5から化合物を合成して、43.6を得た。(0.380 g、収率：38.35%)、MS (ES) : m/z 549.25 [M+H]⁺。

【0607】

化合物43.7の合成。化合物43.6 (0.380 g、0.69 mmol、1.0 eq) のメタノール (5 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0.138 g、3.45 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を60℃で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10℃で1N塩酸にて酸性化してpH約6に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中2.1%メタノール中で溶出して、純粋な43.7を得た。(0.3 g、収率：81.02%)。MS (ES) : m/z 535.23 [M+H]⁺。

30

【0608】

化合物43.8の合成。一般的手順Hを使用し、化合物43.7およびメチルアミンから化合物を合成して、43.8を得た。(0.250 g、収率：81.35%)。MS (ES) : m/z 548.26 [M+H]⁺。

【0609】

化合物43.9の合成。一般的手順Bを使用し化合物43.8から化合物を合成して、43.9を得た。(0.130 g、収率：77.51%)、MS (ES) : m/z 368.17 [M+H]⁺。

40

【0610】

化合物I-43の合成。一般的手順Cを使用し化合物43.9から化合物を合成して、I-43を得た。(0.090 g、収率：58.41%)、MS (ES) : m/z 436.77 [M+H]⁺ LCMS純度：100%、HPLC純度：98.75%、キラルHPLC：48.42%、51.58%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.63 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.03-8.02 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.45 (bs, 1H), 6.55-6.54 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.03 (bs, 1H), 3.87 (bs, 2H), 3.59-3.49 (m, 3H), 2.85-2.84 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.21(bs, 1H), 2.01

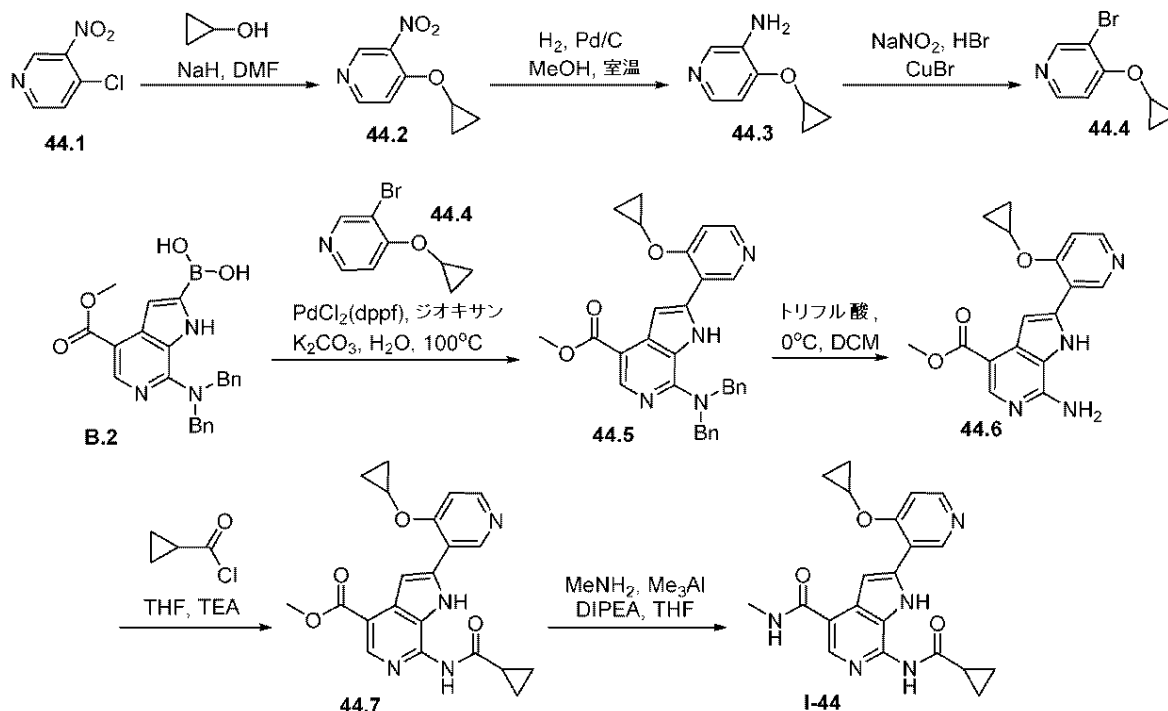
50

(bs, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.79 (bs, 2H), 0.97-0.93 (m, 4H).

(実施例 44)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (4 - シクロプロポキシピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 44)。

【化 95】



【0611】

化合物 44.2 の合成。化合物 44.1 (6.0 g、37.97 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (80 mL) 中溶液に、0 で水素化ナトリウム (1.8 g、75.94 mmol、2 eq) を添加し、20 分間撹拌した。シクロプロパノール (2.4 g、41.76 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 44.2 を得た。(4.3 g、収率：63.07%)。MS (ES)： m/z 181.06 [M + H]⁺。

【0612】

化合物 44.3 の合成。化合物 44.2 (4.3 g、23.88 mmol、1.0 eq) のメタノール (45 mL) 中溶液に、パラジウム炭素 (1.9 g) を添加した。水素を室温で 4 時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを n - ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な 44.3 を得た。(3.5 g、収率：97.65%)。MS (ES)： m/z 151.08 [M + H]⁺。

【0613】

化合物 44.4 の合成。化合物 44.3 (3.5 g、23.17 mmol、1.0 eq) に 0 で 30% 臭化水素酸 (6.0 mL) を滴下添加した。亜硝酸ナトリウム (3.1 g、46.34 mmol、2.0 eq) およびアセトン (25 mL) をこの反応混合物に添加し、2 分間撹拌した。次いで臭化銅 (I) (6.6 g、46.34 mmol、2.0 eq) を添加し、反応混合物を 15 分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、44.4 を得た。(2.1 g、収率：38.7

7 %)。MS (ES) : m/z 214.98 [M + H] ⁺。

【 0 6 1 4 】

化合物 4 4 . 5 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 B . 2 および 4 4 . 4 から化合物を合成して、4 4 . 5 を得た。(0 . 2 g、収率 : 4 1 . 1 5 %)、MS (ES) : m/z 505.22 [M + H] ⁺。

【 0 6 1 5 】

化合物 4 4 . 6 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 4 4 . 5 から化合物を合成して、4 4 . 6 を得た。(0 . 1 1 0 g、収率 : 8 5 . 5 7 %)、MS (ES) : m/z 325.13 [M + H] ⁺。

【 0 6 1 6 】

化合物 4 4 . 7 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 4 4 . 6 から化合物を合成して、4 4 . 7 を得た。(0 . 0 9 0 g、収率 : 6 7 . 6 2 %)、MS (ES) : m/z 393.15 [M + H] ⁺。

【 0 6 1 7 】

化合物 I - 4 4 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 4 4 . 7 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 4 4 (0 . 0 2 5 g、収率 : 2 7 . 8 5 %) を得た。MS (ES) : m/z 392.70 [M + H] ⁺ LCMS 純度 : 100 %、HPLC 純度 : 98.81 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.07 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.53-8.52 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.31-8.30 (d, J=6Hz, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 4.20 (bs, 1H), 2.86-2.85 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.25 (bs, 1H), 1.08 (bs, 2H), 0.99 (bs, 2H), 0.97-0.92 (m, 4H).

(実施例 4 5)

2 - (2 - シアノ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - (シクロプロパン - カルボキサミド) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 4 5)。

10

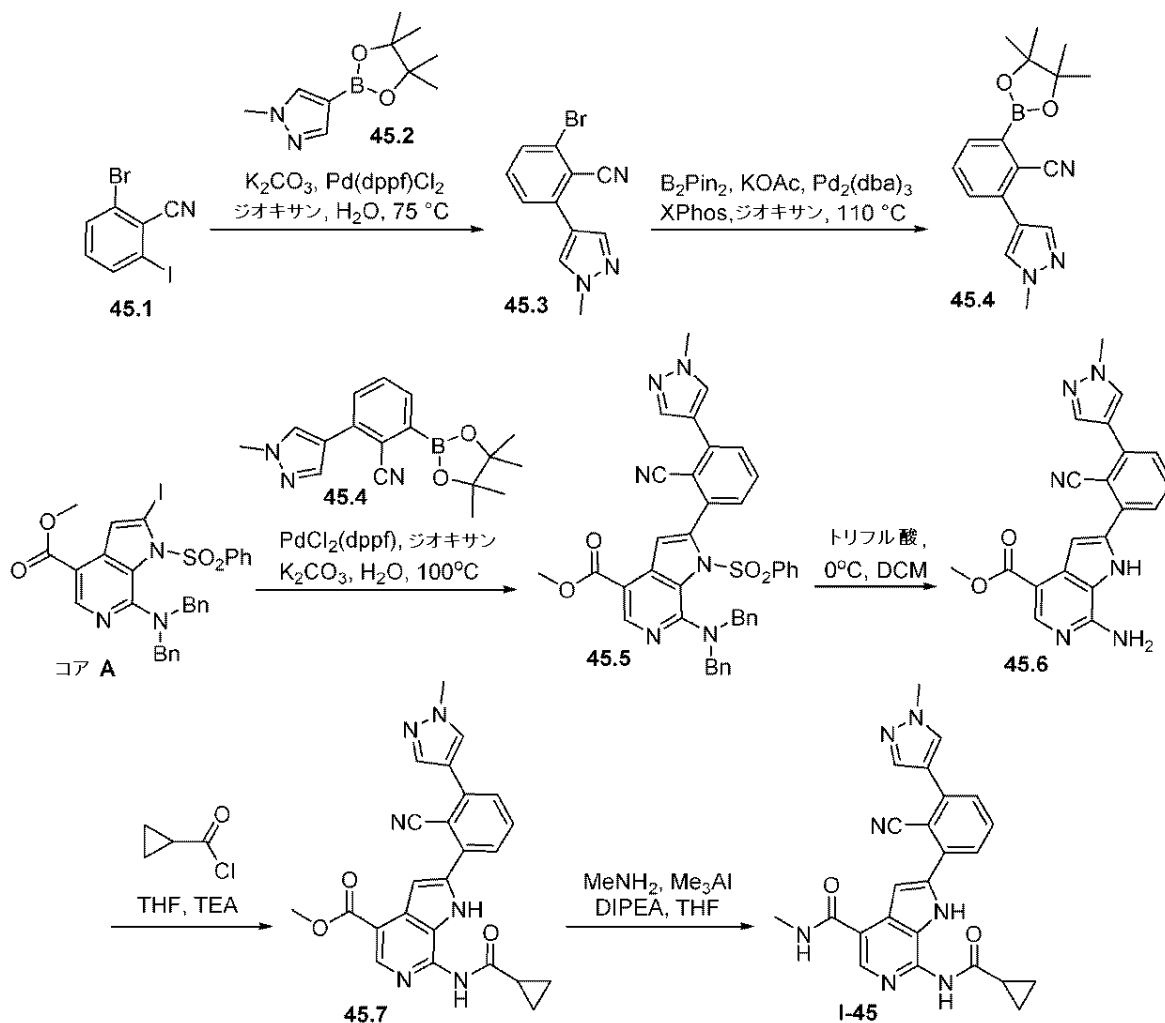
20

30

40

50

【化 9 6】



【0618】

化合物 45.3 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 45.1 および 45.2 から化合物を合成して、45.3 を得た。(0.650 g、収率：76.36%)、MS (ES) : m/z 262.99 $[M+H]^+$ 。

【0619】

化合物 45.4 の合成。2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルを 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順 F を使用し化合物 45.3 から化合物を合成して、45.4 を得た。(0.5 g、収率：84.78%)。MS (ES) : m/z 310.17 $[M+H]^+$ 。

【0620】

化合物 45.5 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 45.4 から化合物を合成して、45.5 を得た。(0.3 g、収率：61.35%)、MS (ES) : m/z 693.22 $[M+H]^+$ 。

【0621】

化合物 45.6 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 45.5 から化合物を合成して、45.6 を得た。(0.150 g、収率：93.02%)、MS (ES) : m/z 373.14 $[M+H]^+$ 。

【0622】

化合物 45.7 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 45.6 から化合物を合成して、45.7 を得た。(0.110 g、収率：62.00%)、MS (ES) : m/z 44

1.16 [M + H]⁺.

【0623】

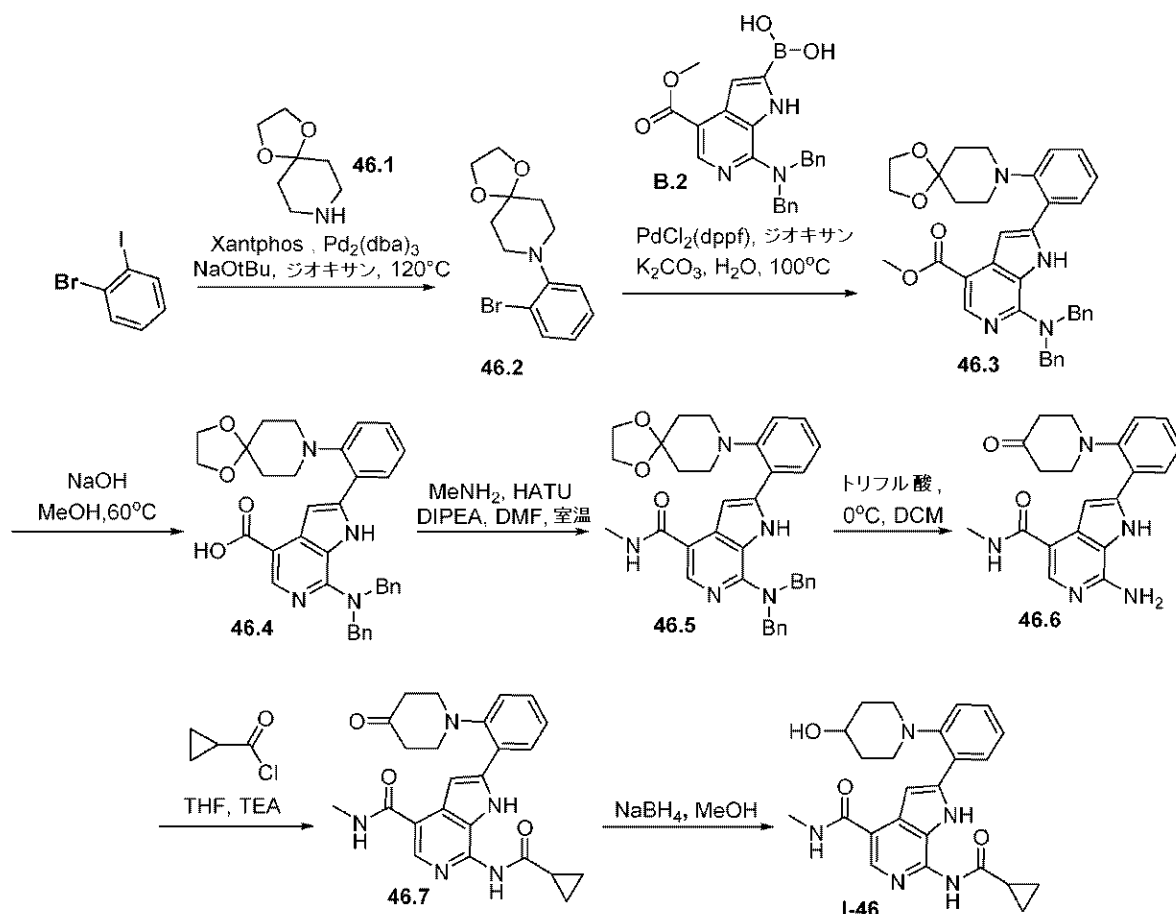
化合物 I - 45 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 45.7 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I - 45 (0.030 g、収率：27.33%) を得た。MS (ES) : m/z 440.42 [M + H]⁺ LCMS 純度：96.41%、HPLC 純度：97.91%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.77 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, J=4Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.77-7.75 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.71-7.69 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.84-2.83 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.21 (bs, 1H), 0.96-0.91 (m, 4H).

10

(実施例 46)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 46)。

【化97】



20

30

40

【0624】

化合物 46.2 の合成。1 - ブロモ - 2 - ヨードベンゼン (5.0 g、17.66 mmol、1.0 eq) の 1,4 - ジオキサン (80 mL) 中溶液に、化合物 46.1 (3.0 g、21.19 mmol、1.2 eq) およびナトリウム tert - ブトキシド (3.3 g、35.32 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いでトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.807 g、0.88 mmol、0.05 eq) および 4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9,9 - ジメチルキサンテン (1.0 g、1.76 mmol、0.1 eq) を添加し、5 分間再度脱気した。反応物を 120 で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合

50

物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中3%メタノールを使用するコンピフラッシュによりさらに精製して、純粋な46.2を得た。(1.2 g、収率：22.77%)。MS (ES) : m/z 299.03 [M+H]⁺。

【0625】

化合物46.3の合成。一般的手順Aを使用し化合物B.2および46.2から化合物を合成して、46.3を得た。(0.250 g、収率：31.66%)、MS (ES) : m/z 589.28 [M+H]⁺。

【0626】

化合物46.4の合成。化合物46.3 (0.250 g、0.60 mmol、1.0 eq) のメタノール (3 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0.120 g、3.0 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を60 で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で1 N塩酸にて酸性化してpH約6に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中2.1%メタノール中で溶出して、純粋な46.4を得た。(0.2 g、収率：81.95%)。MS (ES) : m/z 575.26 [M+H]⁺。

【0627】

化合物46.5の合成。一般的手順Hを使用し、化合物46.4およびメチルアミンから化合物を合成して、46.5を得た。(0.180 g、収率：88%)。MS (ES) : m/z 588.29 [M+H]⁺。

【0628】

化合物46.6の合成。一般的手順Bを使用し化合物46.5から化合物を合成して、46.6を得た。(0.090 g、収率：80.86%)、MS (ES) : m/z 364.17 [M+H]⁺。

【0629】

化合物46.7の合成。一般的手順Cを使用し化合物46.6から化合物を合成して、46.7を得た。(0.080 g、収率：74.87%)、MS (ES) : m/z 432.20 [M+H]⁺。

【0630】

化合物I-46の合成。化合物46.7 (0.080 g、0.18 mmol、1.0 eq) のメタノール (2 mL) 中溶液に、0 で水素化ホウ素ナトリウム (0.027 g、0.72 mmol、4.0 eq) を少しずつ添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。これに水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、I-46 (0.038 g、収率：47.28%) を得た。MS (ES) : m/z 434.71 [M+H]⁺ LCMS純度：95.29%、HPLC純度：95.00%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.40 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.33-8.32 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78-7.76 (s, J=7.2Hz, 1H), 7.39-7.36 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.28 (bs, 2H), 7.18-7.15 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.60 (bs, 1H), 2.97 (bs, 2H), 2.86-2.85 (d, J=4Hz, 3H), 2.61 (bs, 3H), 1.77 (bs, 2H), 1.65 (bs, 2H), 1.05 (bs, 2H), 0.90 (bs, 2H)。

(実施例47)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (3 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I-47)。

10

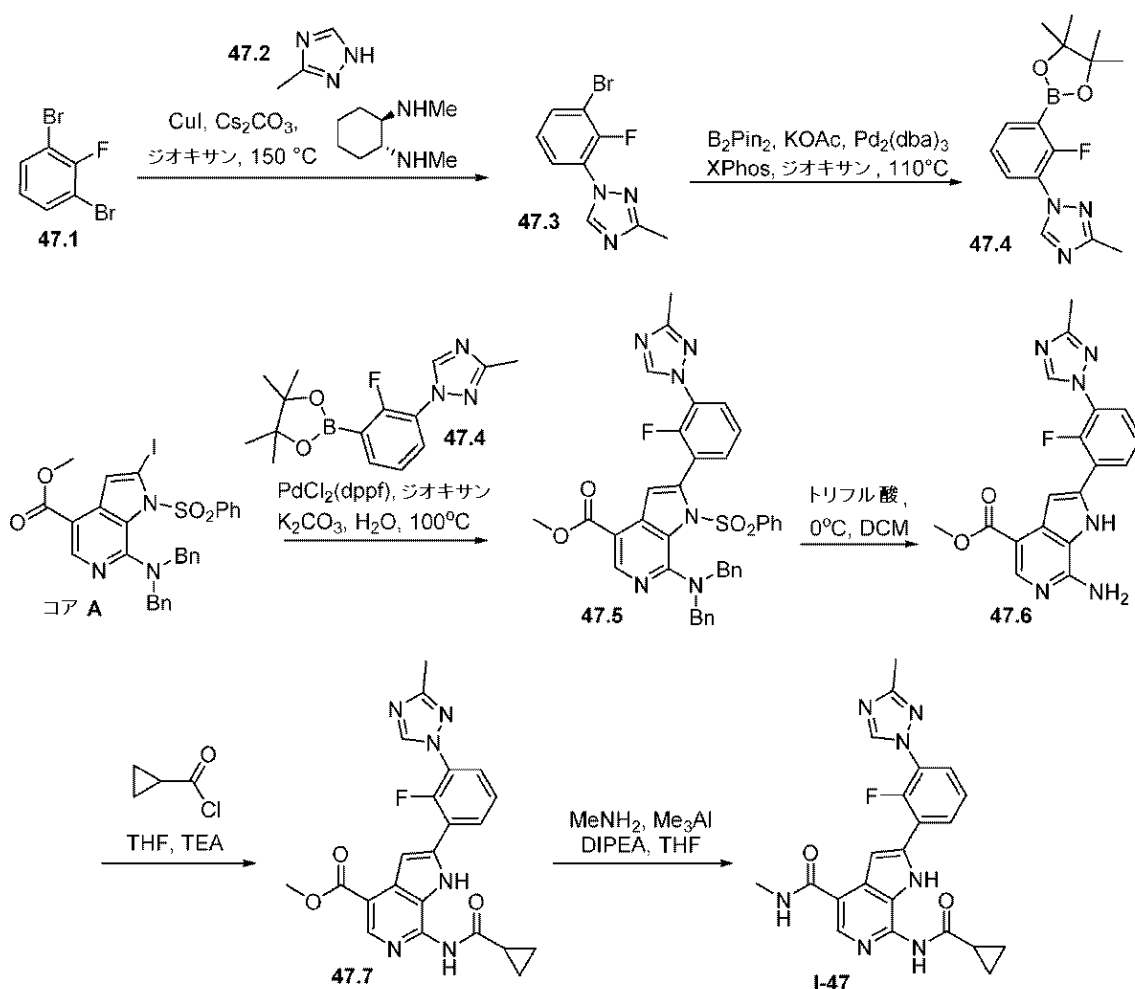
20

30

40

50

【化 9 8】



【0631】

化合物 47.3 の合成。化合物 47.1 (1.0 g、3.93 mmol、1 eq) および 47.2 (0.391 g、4.71 mmol、1.2 eq) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (2.5 g、7.86 mmol、2.0 eq) を添加し、アルゴンで 15 分間脱気した。ヨウ化銅 (0.149 g、0.78 mmol、0.2 eq) および (1R,2R)-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.279 g、1.96 mmol、0.5 eq) を添加し、反応混合物をアルゴンで 5 分間再度脱気し、続いて 150 で 16 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 1.2% メタノール中で溶出して、純粋な 47.3 (0.4 g、収率：39.66%) を得た。MS (ES) : m/z 256.98 [M+H]⁺。

【0632】

化合物 47.4 の合成。2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルを 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順 F を使用し化合物 47.3 から化合物を合成して、47.4 を得た。(0.3 g、収率：63.36%)。MS (ES) : m/z 304.16 [M+H]⁺。

【0633】

化合物 47.5 の合成。一般的手順 A を使用しコア A および化合物 47.4 から化合物を合成して、47.5 を得た。(0.240 g、収率：49.51%)、MS (ES) :

m/z 687.21 [M+H]⁺。

【0634】

化合物47.6の合成。一般的手順Bを使用し化合物47.5から化合物を合成して、47.6を得た。(0.120g、収率：93.73%)、MS(ES)： m/z 367.13 [M+H]⁺。

【0635】

化合物47.7の合成。一般的手順Cを使用し化合物47.6から化合物を合成して、47.7を得た。(0.090g、収率：63.25%)、MS(ES)： m/z 435.15 [M+H]⁺。

【0636】

化合物I-47の合成。一般的手順Dを使用し、化合物47.7およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-47(0.027g、収率：30.07%)を得た。MS(ES)： m/z 434.66 [M+H]⁺ LCMS純度：96.76%、HPLC純度：95.35%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.06 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05-8.01 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.82-7.78 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.08-7.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.83-6.81 (d, J=6.4Hz, 1H), 2.84-2.83 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (bs, 1H), 0.97-0.92 (m, 4H).

(実施例48)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-48)。

10

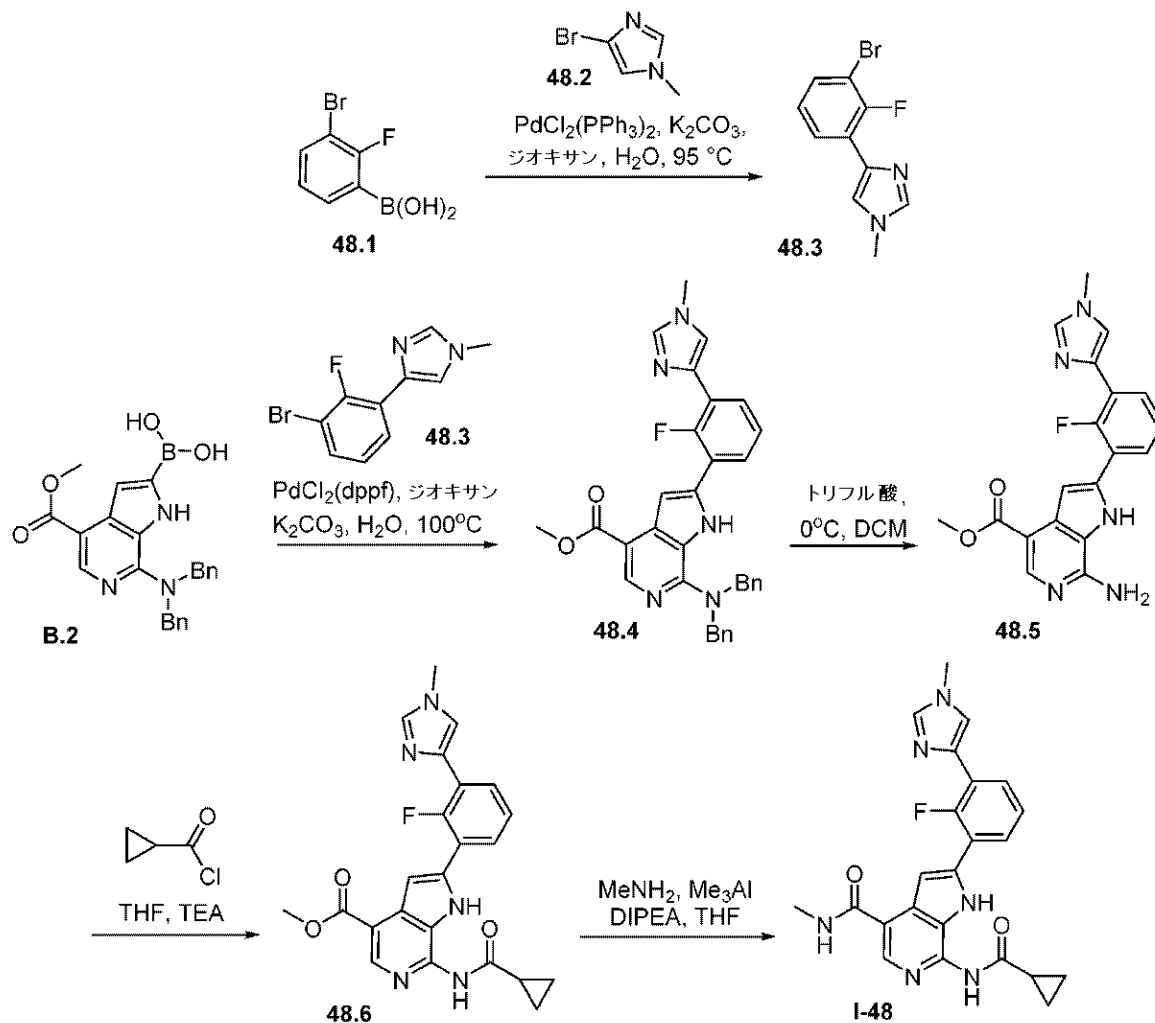
20

30

40

50

【化 9 9】



【0637】

化合物 48.3 の合成。アルゴン下で化合物 48.1 (1.0 g、4.58 mmol、1.0 eq)、48.2 (0.958 g、5.95 mmol、1.3 eq) および炭酸カリウム (1.5 g、11.45 mmol、2.5 eq) の 1,4-ジオキサン：水 (20 mL、9：1) 中撹拌溶液に通して 15 分間パージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.321 g、0.45 mmol、0.1 eq) をこれに添加し、さらにパージを 10 分間行った。反応物を 95°C で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、48.3 を得た。(0.220 g、収率：18.87%)。MS (ES)： m/z 254.99 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0638】

化合物 48.4 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 B.2 および 48.3 から化合物を合成して、48.4 を得た。(0.180 g、収率：45.66%)、MS (ES)： m/z 546.23 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0639】

化合物 48.5 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 48.4 から化合物を合成して、48.5 を得た。(0.1 g、収率：82.96%)、MS (ES)： m/z 366.13 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0640】

化合物 48.6 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 48.5 から化合物を合成して、

48.6を得た。(0.080 g、収率：67.44%)、MS(ES)： m/z 434.16 $[M+H]^+$ 。

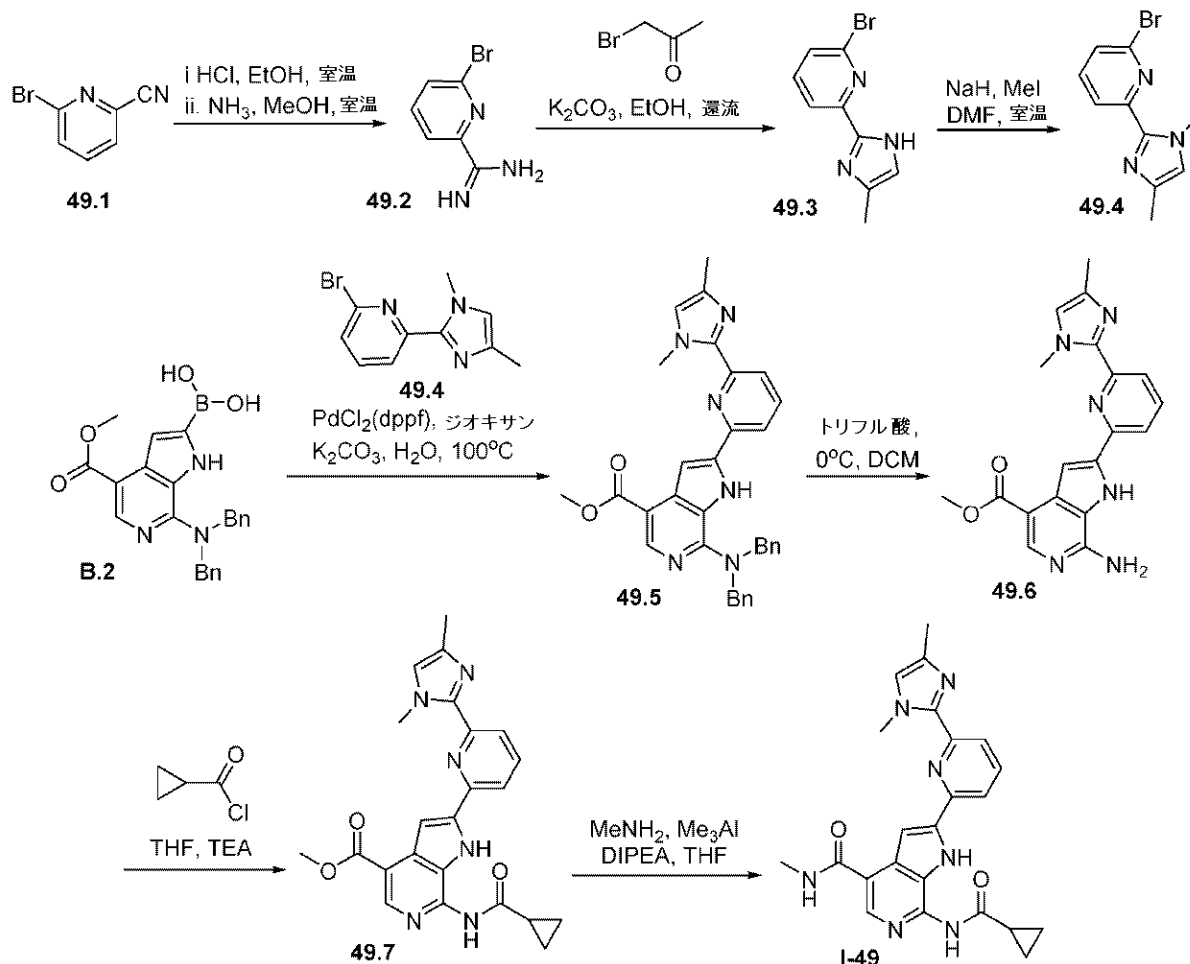
【0641】

化合物 I-48 の合成。一般的手順 D を使用し、化合物 48.6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中 2.5% メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-48 (0.025 g、収率：31.32%) を得た。MS(ES)： m/z 433.25 $[M+H]^+$ LCMS 純度：95.71%、HPLC 純度：96.83%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 12.08 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (bs, 1H), 8.09 (bs, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 3.82 (bs, 3H), 2.87 (bs, 3H), 2.25 (bs, 1H), 1.03-1.01 (m, 4H).

(実施例 49)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(6-(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-49)。

【化100】



【0642】

化合物 49.2 の合成。化合物 49.1 (5.0 g、27.32 mmol、1.0 eq) のエタノール (10 mL) 中溶液に、塩酸 (2.2 mL、27.32 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに 30% アンモニア水溶液を添加し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中 7% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 49.2 を得た。(3.5 g、収

率：64.04%）。MS (ES) : m/z 200.04 [M+H]⁺。

【0643】

化合物49.3の合成。化合物49.2 (3.5 g、17.5 mmol、1.0 eq) のエタノール (35 mL) 中溶液に、0 で炭酸カリウム (2.4 g、17.5 mmol、1.0 eq) 続いて1-プロモプロパン-2-オン (2.5 g、18.37 mmol、1.05 eq) を添加し、反応混合物を1時間還流させた。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを氷冷水中に移した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥して、49.3を得た。(1.0 g、収率：24.01%)。MS (ES) : m/z 238.99 [M+H]⁺。

【0644】

化合物49.4の合成。化合物49.3 (1.0 g、4.20 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液に、0 で水素化ナトリウム (0.201 g、8.4 mmol、2 eq) を添加し、20分間撹拌した。ヨウ化メチル (0.656 g、4.62 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な49.4を得た。(0.7 g、収率：66.11%)。MS (ES) : m/z 253.00 [M+H]⁺。

【0645】

化合物49.5の合成。一般的手順Aを使用し化合物B.2および49.4から化合物を合成して、49.5を得た。(0.250 g、収率：63.77%)、MS (ES) : m/z 543.25 [M+H]⁺。

【0646】

化合物49.6の合成。一般的手順Bを使用し化合物49.5から化合物を合成して、49.6を得た。(0.130 g、収率：77.86%)、MS (ES) : m/z 363.15 [M+H]⁺。

【0647】

化合物49.7の合成。一般的手順Cを使用し化合物49.6から化合物を合成して、49.7を得た。(0.1 g、収率：64.76%)、MS (ES) : m/z 431.18 [M+H]⁺。

【0648】

化合物I-49の合成。一般的手順Dを使用し化合物49.7およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-49 (0.030 g、収率：30.07%) を得た。MS (ES) : m/z 430.72 [M+H]⁺ LCMS純度：100%、HPLC純度：96.66%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.12 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, J=8Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (bs, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.88-2.87 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.57 (bs, 1H), 0.99-0.97 (m, 4H)。

(実施例50)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-メチル-2-(3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド (I-50)。

10

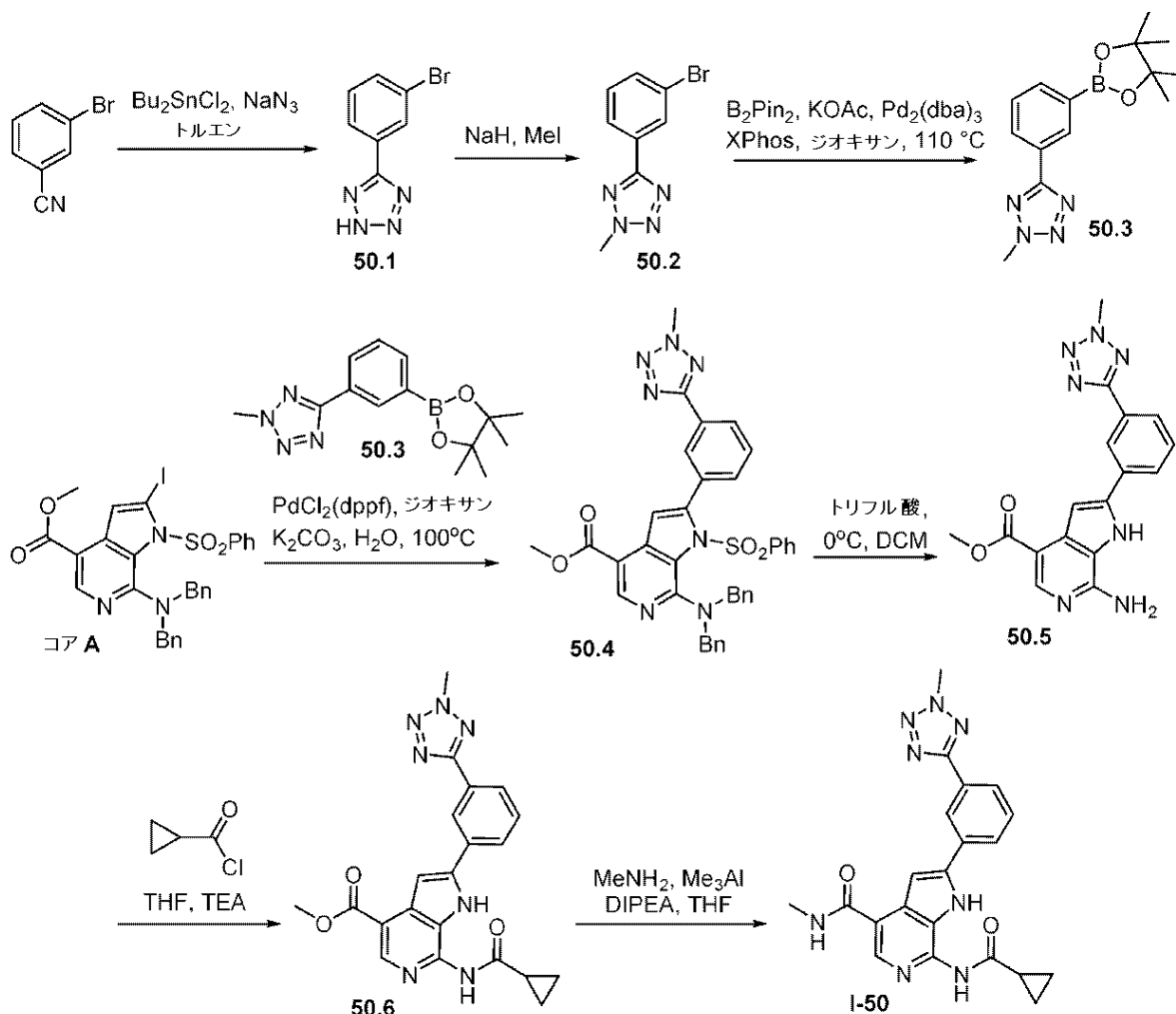
20

30

40

50

【化 1 0 1】



10

20

【0 6 4 9】

化合物 50.1 の合成。3 - プロモベンゾニトリル (5.0 g、5.49 mmol、1.0 eq) のトルエン (50 mL) 中溶液に、ジブチルスズクロリド (3.3 g、10.98 mmol、2.0 eq) およびアジ化ナトリウム (0.535 g、8.23 mmol、1.5 eq) を添加した。反応物を室温で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3 % メタノールを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 50.1 を得た。(2.5 g、収率：40.44%)。MS (ES) : m/z 255.97 $[M+H]^+$ 。

30

【0 6 5 0】

化合物 50.2 の合成。化合物 50.1 (1.0 g、4.44 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液に、0 で水素化ナトリウム (0.213 g、8.88 mmol、2 eq) を添加し、20 分間撹拌した。ヨウ化メチル (0.693 g、4.88 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 50.2 を得た。(0.7 g、収率：65.89%)。MS (ES) : m/z 239.98 $[M+H]^+$ 。

40

【0 6 5 1】

化合物 50.3 の合成。2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソブ

50

ロピルピフェニルを4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順Fを使用し化合物50.2から化合物を合成して、50.3を得た。(0.5g、収率：59.68%)。MS(ES)： m/z 287.16 [M+H]⁺。

【0652】

化合物50.4の合成。一般的手順Aを使用しコアAおよび化合物50.3から化合物を合成して、50.4を得た。(0.280g、収率：59.22%)、MS(ES)： m/z 670.22 [M+H]⁺。

【0653】

化合物50.5の合成。一般的手順Bを使用し化合物50.4から化合物を合成して、50.5を得た。(0.120g、収率：82.16%)、MS(ES)： m/z 350.13 [M+H]⁺。

【0654】

化合物50.6の合成。一般的手順Cを使用し化合物50.5から化合物を合成して、50.6を得た。(0.090g、収率：62.77%)、MS(ES)： m/z 418.16 [M+H]⁺。

【0655】

化合物I-50の合成。一般的手順Dを使用し、化合物50.6およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をジクロロメタン中2.5%メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、I-50(0.026g、収率：28.96%)を得た。MS(ES)： m/z 417.60 [M+H]⁺ LCMS純度：95.02%、HPLC純度：95.00%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)： 12.20 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.42-8.41 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.77-7.73 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.47 (bs, 1H), 4.49 (s, 3H), 2.87-2.86 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.21 (bs, 1H), 0.99-0.96 (m, 4H)。

(実施例51)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(5-(ジメチルカルバモイル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-51)。

10

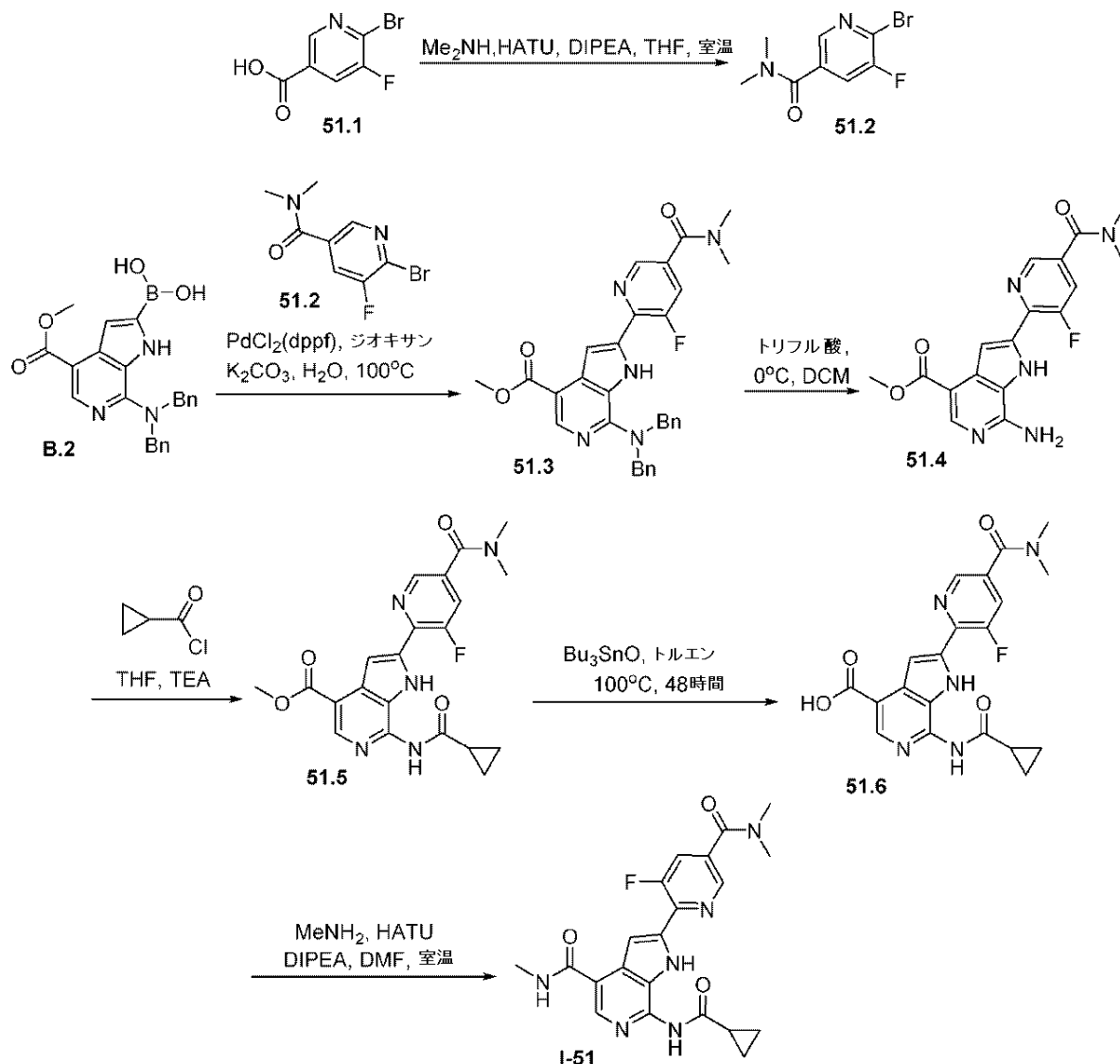
20

30

40

50

【化 1 0 2】



【 0 6 5 6】

化合物 51.2 の合成。一般的手順 H を使用し化合物 51.1 およびジメチルアミンから化合物を合成して、51.2 (0.7 g、収率：62.33%) を得た。MS (ES) : m/z 246.98 $[M+H]^+$ 。

【 0 6 5 7】

化合物 51.3 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 B.2 および 51.2 から化合物を合成して、51.3 を得た。(0.180 g、収率：46.35%)、MS (ES) : m/z 538.22 $[M+H]^+$ 。

【 0 6 5 8】

化合物 51.4 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 51.3 から化合物を合成して、51.4 を得た。(0.110 g、収率：61.11%)、MS (ES) : m/z 358.22 $[M+H]^+$ 。

【 0 6 5 9】

化合物 51.5 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 51.4 から化合物を合成して、51.5 を得た。(0.085 g、収率：97.65%)、MS (ES) : m/z 426.15 $[M+H]^+$ 。

【 0 6 6 0】

化合物 51.6 の合成。化合物 51.5 (0.075 g、0.17 mmol、1.0 e

10

20

30

40

50

q) のトルエン (2 m L) 中懸濁液に、トリブチルスズオキシド (0 . 2 0 2 g 、 0 . 3 4 m m o l 、 2 . 0 e q) を添加し、反応混合物を 1 0 0 で 4 8 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液に溶解し、ヘキサンで洗浄した。水性層を分離し、1 N 塩酸で pH 約 5 ~ 6 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して固体を得、これをヘキサンで摩砕して、純粋な 5 1 . 6 を得た。(0 . 0 4 0 g 、収率 : 5 5 . 1 5 %) 、MS (ES) : m / z 4 1 2 . 1 4 [M + H] ⁺。

【 0 6 6 1 】

化合物 I - 5 1 の合成。一般的手順 H を使用し、化合物 5 1 . 6 およびメチルアミンから化合物を合成した。物質をカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 4 0 % 酢酸エチル中で溶出して、I - 5 1 (0 . 0 1 2 g 、収率 : 7 7 . 5 4 %) を得た。MS (ES) : m / z 4 2 5 . 6 5 [M + H] ⁺ LCMS 純度 : 1 0 0 % 、HPLC 純度 : 9 5 . 7 1 % 、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.39 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.64 (bs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.17-7.15 (d, J=8Hz, 1H), 4.38 (bs, 3H), 3.15 (bs, 6H), 1.37 (bs, 1H), 0.92-0.90 (m, 4H).

(実施例 5 2)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 5 2) 。

10

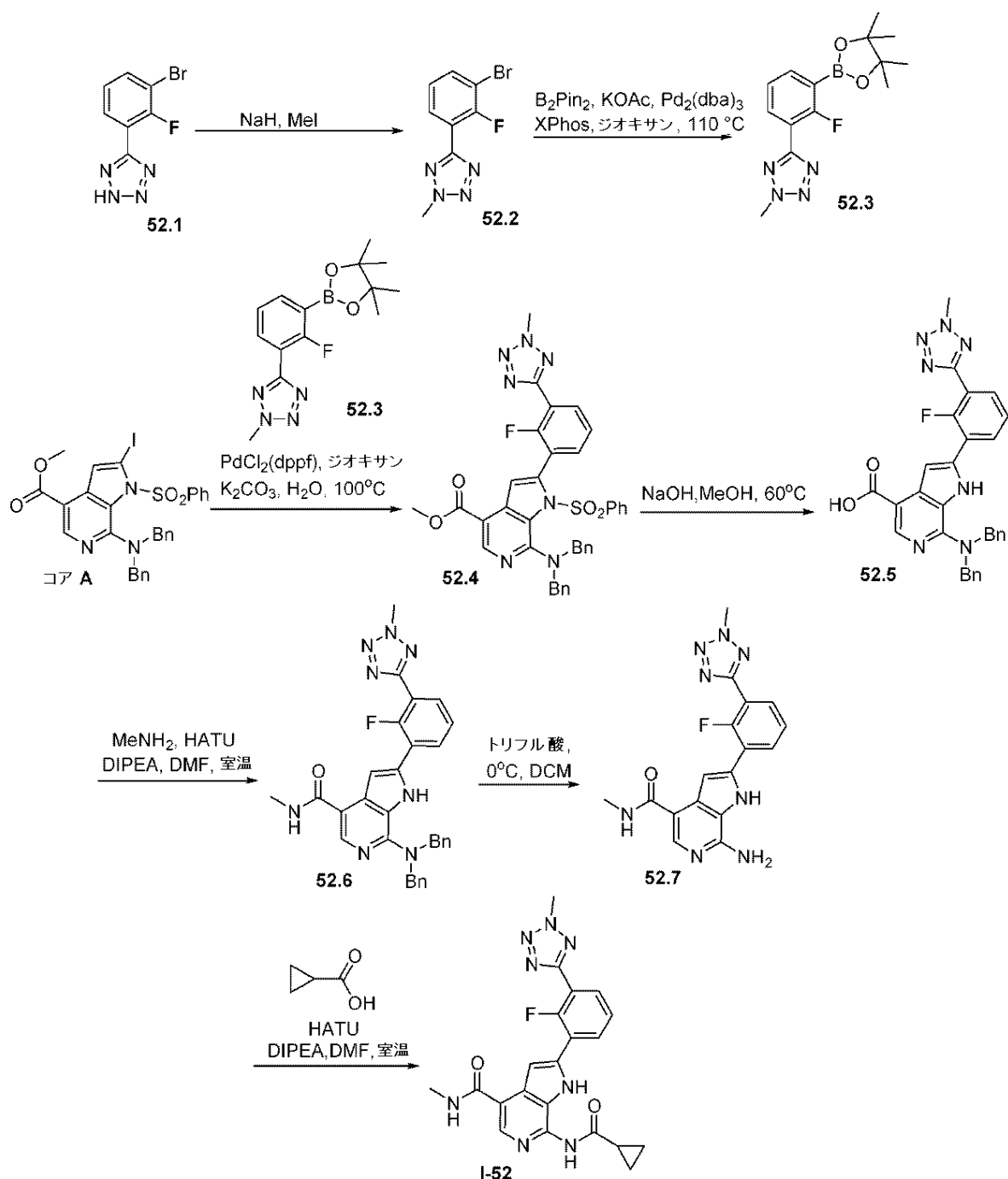
20

30

40

50

【化 1 0 3】



【 0 6 6 2】

化合物 52.2 の合成。化合物 52.1 (1.2 g、4.93 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (12 mL) 中溶液に、0 で水素化ナトリウム (0.236 g、9.86 mmol、2 eq) を添加し、20 分間攪拌した。ヨウ化メチル (0.770 g、5.42 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、攪拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 52.2 を得た。(0.8 g、収率：63.03%)。MS (ES) : m/z 256.98 [M+H]⁺。

【 0 6 6 3】

化合物 52.3 の合成。2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルを 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテ

ンの代わりに使用し、一般的手順Fを使用し化合物52.2から化合物を合成して、52.3を得た。(0.640 g、収率：67.62%)。MS (ES)： m/z 305.15 [M+H]⁺。

【0664】

化合物52.4の合成。一般的手順Aを使用しコアAおよび化合物52.3から化合物を合成して、52.4を得た。(0.260 g、収率：53.56%)、MS (ES)： m/z 688.21 [M+H]⁺。

【0665】

化合物52.5の合成。化合物52.4 (0.260 g、0.37 mmol、1.0 eq) のメタノール (5 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0.074 g、1.85 mmol、5 eq) を添加した。反応物を60 で6時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で1 N塩酸にて酸性化してpH約6～6.5に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中2.1%メタノール中で溶出して、純粋な52.5を得た。(0.160 g、収率：79.32%)。MS (ES)： m/z 534.20 [M+H]⁺。

【0666】

化合物52.6の合成。一般的手順Hを使用し、化合物52.5およびメチルアミンから化合物を合成して、52.6を得た。(0.140 g、収率：85.41%)。MS (ES)： m/z 547.23 [M+H]⁺。

【0667】

化合物52.7の合成。一般的手順Bを使用し化合物52.6から化合物を合成して、52.7を得た。(0.093 g、収率：99.11%)、MS (ES)： m/z 367.14 [M+H]⁺。

【0668】

化合物I-52の合成。化合物シクロプロパンカルボン酸 (0.027 g、0.32 mmol、1.0 eq) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.243 g、0.64 mmol、2.0 eq) を添加し、室温で15分間撹拌した。これにジイソプロピルエチルアミン (0.123 g、0.96 mmol、3.0 eq) を添加し、続いて52.7 (0.120 g、0.32 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で5分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。物質をカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中40%酢酸エチル中で溶出して、I-52 (0.045 g、収率：31.62%) を得た。MS (ES)： m/z 435.72 [M+H]⁺ LCMS純度：100%、HPLC純度：98.65%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.13 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.56 (bs, 2H), 4.52 (bs, 3H), 2.87 (bs, 3H), 1.24 (bs, 1H), 1.00-0.97 (m, 4H)。

(実施例53)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-53)。

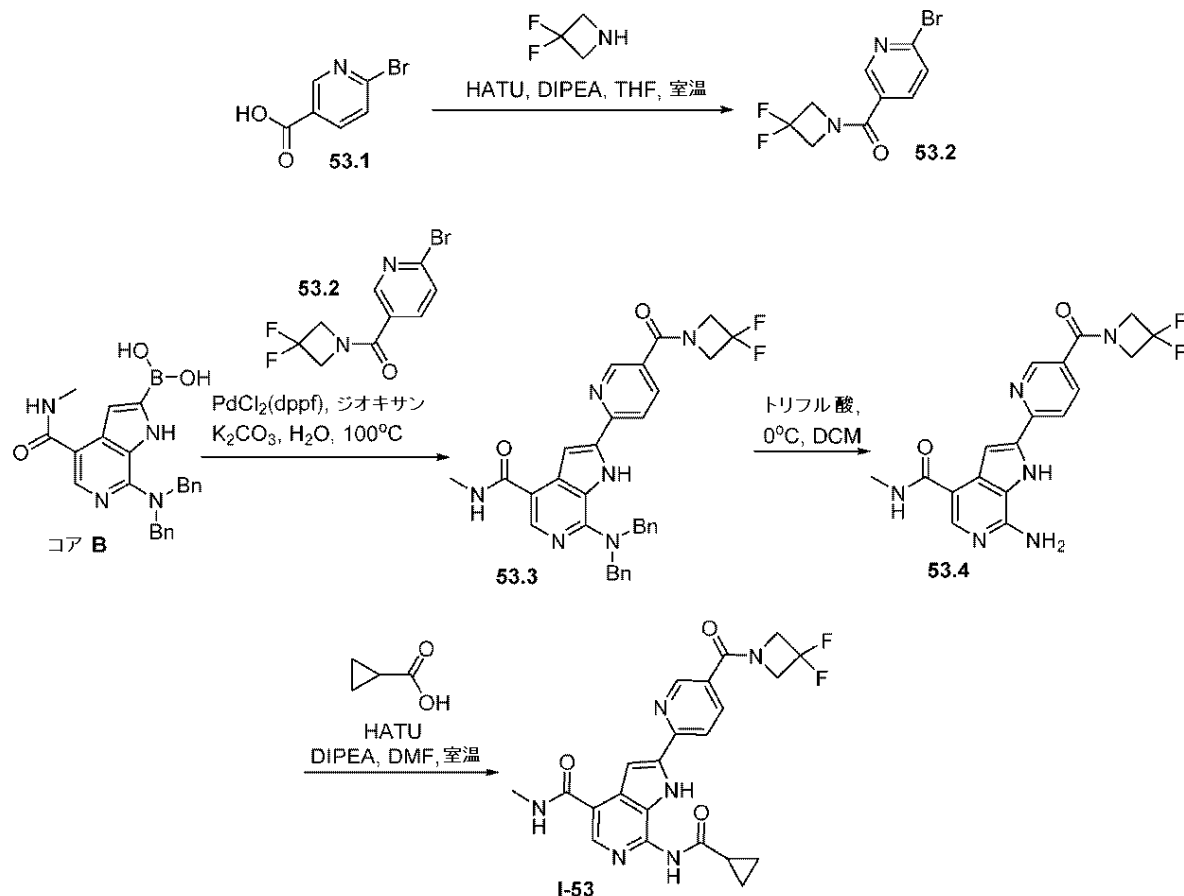
10

20

30

40

【化 104】



10

20

【0669】

化合物 53.2 の合成。一般的手順 H を使用し化合物 53.1 および 3,3-ジフルオロアゼチジンから化合物を合成して、53.2 (0.5 g、収率：36.45%) を得た。MS (ES) : m/z 276.97 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【0670】

化合物 53.3 の合成。一般的手順 A を使用しコア B および化合物 53.2 から化合物を合成して、53.3 を得た。(0.120 g、収率：58.49%)、MS (ES) : m/z 567.23 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0671】

化合物 53.4 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 53.3 から化合物を合成して、53.4 を得た。(0.070 g、収率：85.55%)、MS (ES) : m/z 387.13 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0672】

化合物 I-53 の合成。一般的手順 H を使用し化合物 53.4 およびシクロプロパンカルボン酸から化合物を合成した。物質をカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 40% 酢酸エチル中で溶出して、I-53 (0.026 g、収率：31.58%) を得た。MS (ES) : m/z 455.76 $[\text{M} + \text{H}]^+$ LCMS 純度：96%、HPLC 純度：95.77%、 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 12.19 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.96 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 4.94 (bs, 2H), 4.53 (bs, 2H), 2.85-2.84 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 2.26 (bs, 1H), 0.98-0.94 (m, 4H)。

40

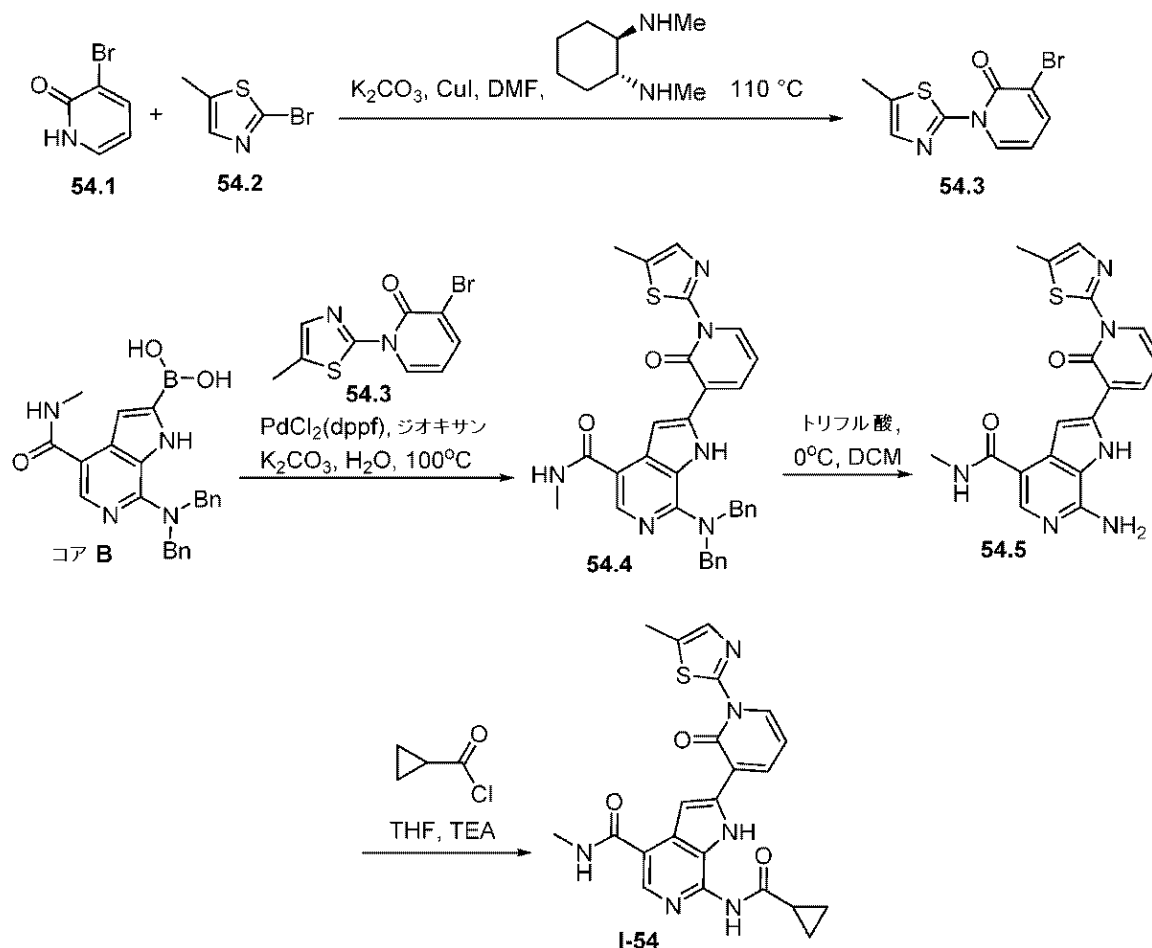
(実施例 54)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-メチル-2-(1-(5-メチルチアゾール-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[

50

2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-54)。

【化105】



【0673】

化合物54.3の合成。化合物54.1(1.0g、5.74mmol、1eq)および54.2(1.2g、6.88mmol、1.2eq)のジメチルホルムアミド(15mL)中溶液に、炭酸カリウム(1.5g、11.48mmol、2.0eq)を添加し、アルゴンで15分間脱気した。ヨウ化銅(0.262g、1.37mmol、0.2eq)および(1R,2R)-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.326g、2.29mmol、0.4eq)を添加し、反応混合物をアルゴンで5分間再度脱気し、続いて100で16時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中1.2%メタノール中で溶出して、純粋な52.3を得た。(0.5g、収率：32.09%)。MS(ES)： m/z 270.95 $[M+H]^+$ 。

【0674】

化合物54.4の合成。一般的手順Aを使用しコアBおよび化合物54.3から化合物を合成して、54.4を得た。(0.110g、収率：54.18%)、MS(ES)： m/z 561.20 $[M+H]^+$ 。

【0675】

化合物54.5の合成。一般的手順Bを使用し化合物54.4から化合物を合成して、54.5を得た。(0.065g、収率：87.09%)、MS(ES)： m/z 381.11 $[M+H]^+$ 。

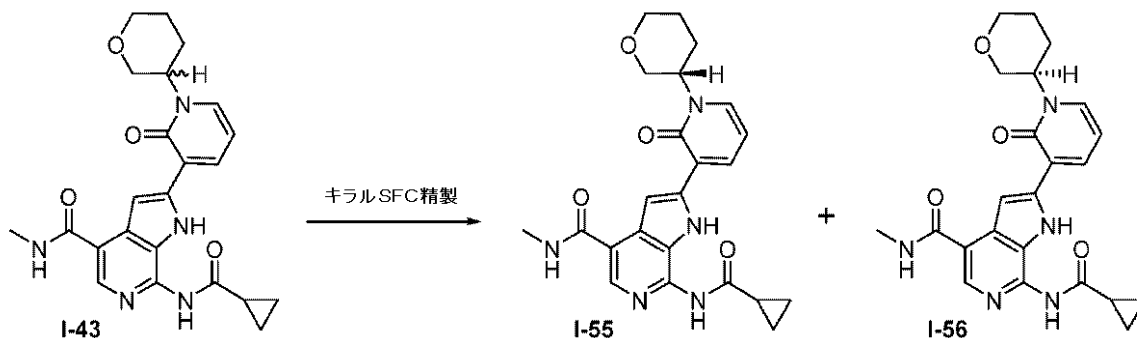
【0676】

化合物 I - 5 4 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 5 4 . 5 から化合物を合成して、I - 5 4 (0 . 0 2 8 g 、収率 : 3 6 . 5 4 %) を得た。MS (ES) : m/z 4 4 9 . 7 2 [M + H] ⁺ LCMS 純度 : 9 6 . 1 5 % 、HPLC 純度 : 9 5 . 0 0 % 、¹H NMR (DMSO-*d*₆ , 400MHz): 12.33 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.86-8.85 (bs, J=6Hz, 1H), 8.43-8.41 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.59-8.55 (d, J=12.4Hz, 1H), 6.83-6.81 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.85-2.84 (d, J=4Hz, 3H), 2.32 (bs, 3H), 2.23 (bs, 1H), 0.99-0.96 (m, 4H)。

(実施例 5 5 および 5 6)

(S) - 7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 5 5) および (R) - 7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 5 6) 。

【化 1 0 6】



化合物 I - 5 5 および I - 5 6 の合成。化合物 I - 4 3 の鏡像異性体を島津 LC - 2 0 AP および UV 検出器上により分離した。使用したカラムは CHIRALPAK AD - H (2 5 0 * 2 1 . 0) mm 、5 ミクロンであり、カラム流速は 1 8 . 0 ml / 分であった。使用した移動相は、メタノール中 0 . 1 % ジエチルアミンであった。UV スペクトルを 2 4 0 nm の Lambda max にて記録した。

均一溶媒比は以下に記載する通りであって、

【表 1 A】

時間(分)	移動相% (MeOH 中 0.1%DEA)
0.01	100
25	100

純粋なフラクション - 1 およびフラクション - 2 を得た。

フラクション - 1 を減圧下 3 0 で濃縮して、純粋な I - 5 5 (0 . 0 2 5 g) を得た。MS (ES) : m/z 4 3 6 . 6 2 [M + H] ⁺、LCMS 純度 : 9 7 . 0 1 % 、HPLC 純度 : 9 7 . 0 0 % 、キラル HPLC 純度 : 9 7 . 5 4 % 、¹H NMR (DMSO-*d*₆ , 400MHz): 12.63 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, J=5.6Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.03-8.02 (d, J=6Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.57-6.53 (t, J=6.8Hz, 1H), 5.03 (bs, 1H), 3.89-3.84 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.59-3.54 (t, J=10Hz, 1H), 3.51-3.47 (t, J=9.6Hz, 1H), 2.85-2.84 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.21 (bs, 1H), 2.01 (bs, 2H), 1.79 (bs, 1H), 1.24 (bs, 1H), 0.97-0.93 (m, 4H)。

【 0 6 7 7 】

フラクション - 2 を減圧下 3 0 で濃縮して、純粋な I - 5 6 (0 . 0 2 6 g) を得た。
MS (ES) : m / z 4 3 6 . 6 7 [M + H] ⁺、LCMS 純度 : 9 7 . 1 1 %、HPLC 純度 : 9 6 . 7 5 %、キラル HPLC 純度 : 9 8 . 4 0 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.63 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, J=5.6Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.03-8.02 (d, J=6Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.57-6.53 (t, J=6.8Hz, 1H), 5.03 (bs, 1H), 3.89-3.84 (t, J=8.4Hz, 2H), 3.59-3.54 (t, J=10Hz, 1H), 3.51-3.47 (t, J=9.6Hz, 1H), 2.85-2.84 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.21 (bs, 1H), 2.03 (bs, 2H), 1.79 (bs, 1H), 1.24 (bs, 1H), 0.97-0.93 (m, 4H).

(実施例 5 7)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - シクロプロポキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 5 7) 。

10

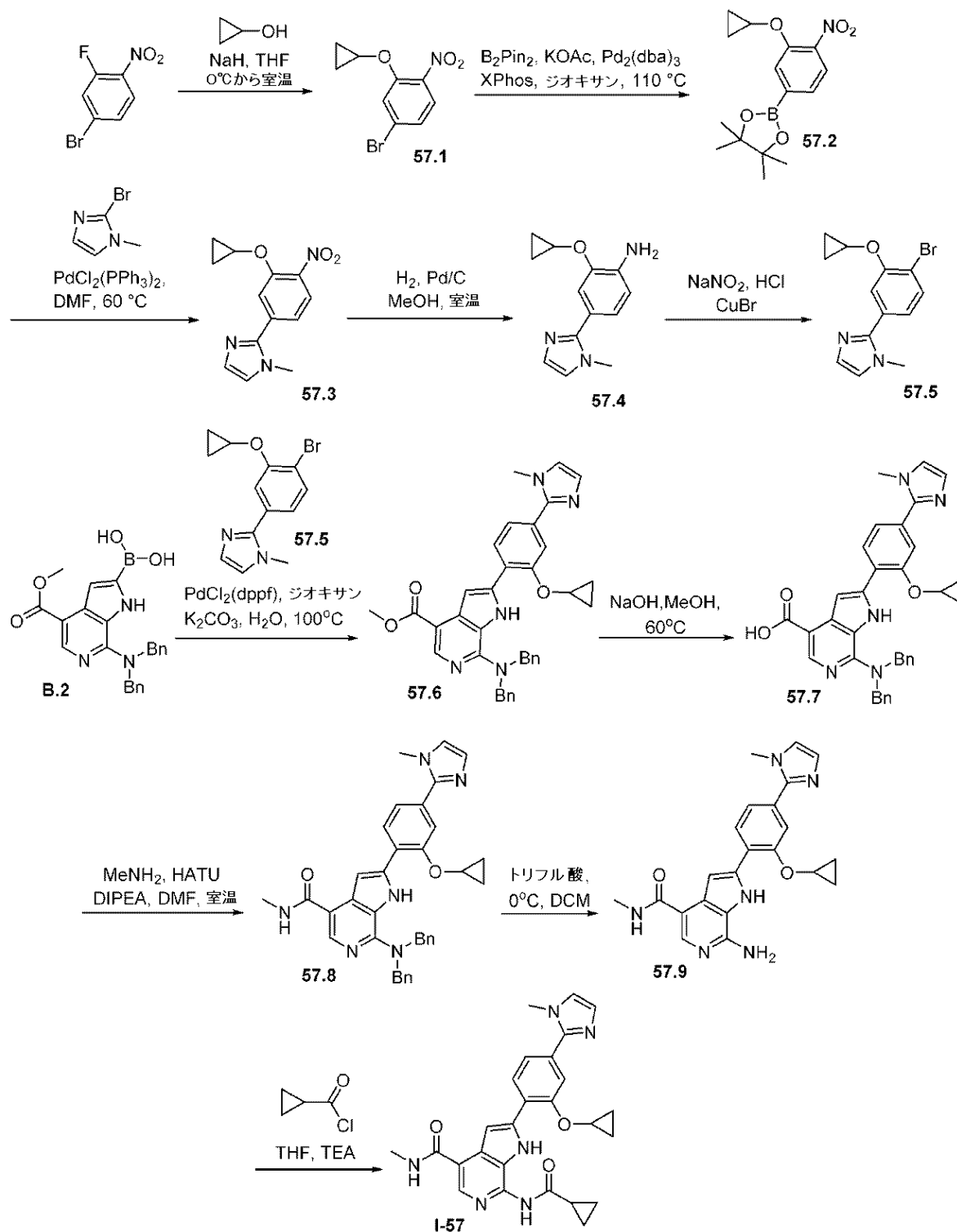
20

30

40

50

【化 107】



【0678】

化合物 57.1 の合成。4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (3.0 g、13.63 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中溶液に、0 で水素化ナトリウム (0.654 g、27.26 mmol、2 eq) を添加し、20 分間撹拌した。シクロプロパノール (0.869 g、14.99 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを蒸留によりさらに精製して、純粋な 57.1 を得た。(2.7 g、収率：76.72%)。MS (ES) : m/z 257.97 [M + H

10

20

30

40

50

]⁺。

【0679】

化合物57.2の合成。2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニルを4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンの代わりに使用し、一般的手順Fを使用し化合物57.1から化合物を合成して、57.2を得た。(1.3g、収率：40.72%)。MS(ES)： m/z 306.15 [M+H]⁺。

【0680】

化合物57.3の合成。アルゴンで化合物57.2(1.3g、4.26mmol、1.0eq)および2-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール(0.891g、5.53mmol、1.3eq)のジメチルホルムアミド(10mL)中撹拌溶液に通して15分間パージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.298g、0.42mmol、0.1eq)をこれに添加し、さらにパージを10分間行った。反応物を100℃で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、57.3を得た。(0.7g、収率：63.37%)。MS(ES)： m/z 260.09 [M+H]⁺。

10

【0681】

化合物57.4の合成。化合物57.3(0.7g、2.70mmol、1.0eq)のメタノール(14mL)中溶液に、パラジウム炭素(0.36g)を添加した。水素を室温で4時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをn-ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な57.4を得た。(0.6g、収率：96.92%)。MS(ES)： m/z 230.12 [M+H]⁺。

20

【0682】

化合物57.5の合成。化合物57.4(0.6g、2.60mmol、1.0eq)に0℃で30%臭化水素酸(1.2mL)を滴下添加した。亜硝酸ナトリウム(0.358g、5.2mmol、2.0eq)およびアセトン(4.8mL)をこの反応混合物に添加し、2分間撹拌した。次いで臭化銅(I)(0.743g、5.2mmol、2.0eq)を添加し、反応混合物を15分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、57.5を得た。(0.3g、収率：39.10%)。MS(ES)： m/z 293.02 [M+H]⁺。

30

【0683】

化合物57.6の合成。一般的手順Aを使用し化合物57.2および57.5から化合物を合成して、57.6を得た。(0.180g、収率：51.22%)。MS(ES)： m/z 584.26 [M+H]⁺。

【0684】

化合物57.7の合成。化合物57.6(0.180g、0.30mmol、1.0eq)のメタノール(2mL)中溶液に、水酸化ナトリウム(0.06g、1.5mmol、5.0eq)を添加した。反応混合物を60℃で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10℃で1N塩酸にて酸性化してpH約6に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中2.1%メタノール中で溶出して、純粋な57.7を得た。(0.140g、収率：79.69%)。MS(ES)： m/z 570.25 [M+H]⁺。

40

【0685】

化合物57.8の合成。一般的手順Hを使用し、化合物57.7およびメチルアミンから化合物を合成して、57.8を得た。(0.120g、収率：83.80%)。MS(

50

ES) : m/z 583.28 $[M+H]^+$.

【0686】

化合物57.9の合成。一般的手順Bを使用し化合物57.8から化合物を合成して、57.9を得た。(0.070 g、収率：84.46%)、MS(ES) : m/z 403.18 $[M+H]^+$.

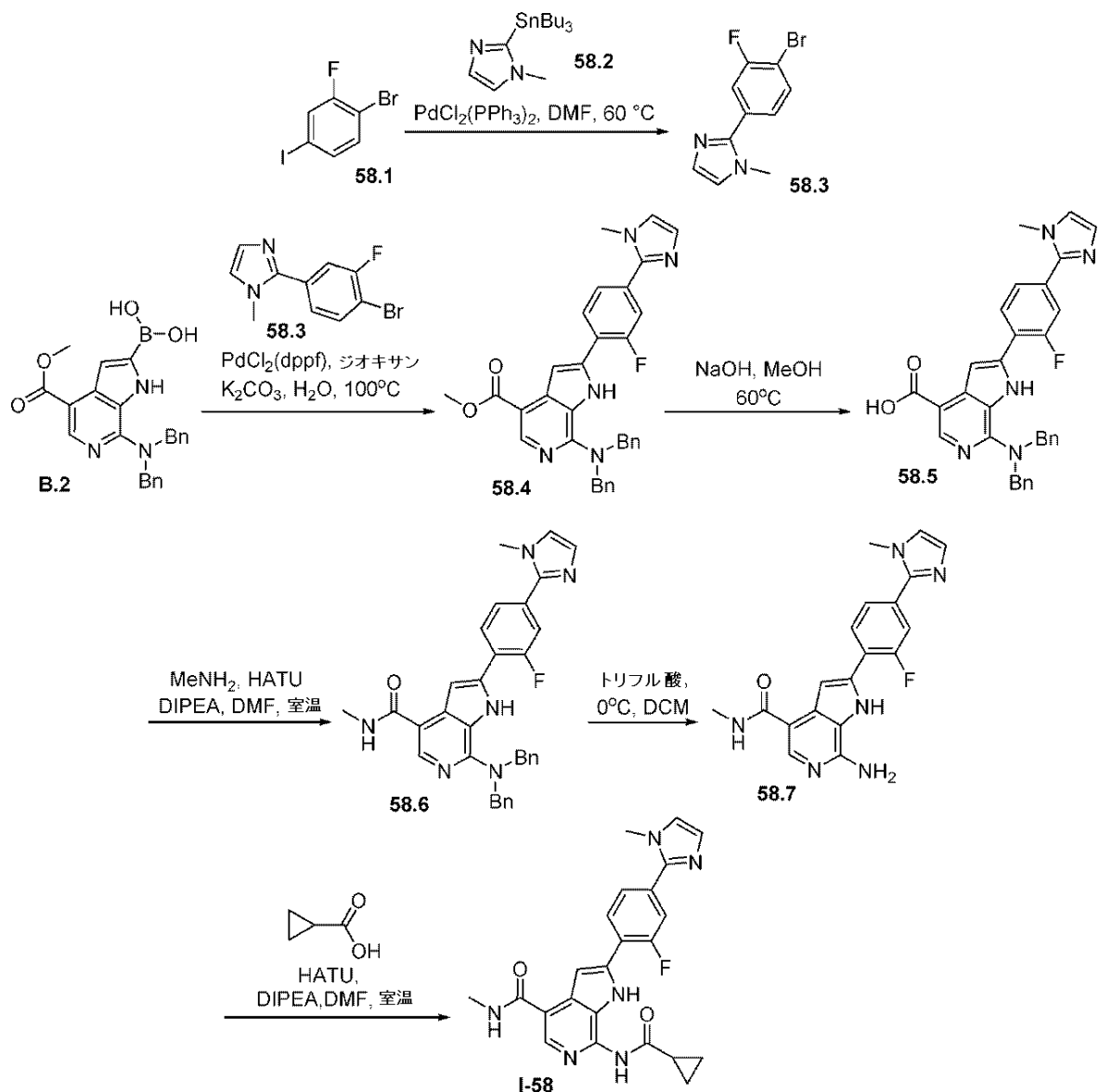
【0687】

化合物I-57の合成。一般的手順Cを使用し化合物57.9から化合物を合成して、I-57(0.028 g、収率：34.21%)を得た。MS(ES) : m/z 471.30 $[M+H]^+$ LCMS純度：95.37%、HPLC純度：96.11%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 12.27 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 8.71-8.69 (d, J=8Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.6 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.21 (bs, 1H), 1.09-1.00 (m, 4H), 0.86-0.83 (m, 4H).

(実施例58)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-58)。

【化108】



【0688】

化合物58.3の合成。アルゴンを化合物58.1(2.0g、6.66mmol、1.0eq)および58.2(3.2g、8.65mmol、1.3eq)のジメチルホルムアミド(50mL)中撹拌溶液に通して15分間パージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.466g、0.66mmol、0.1eq)をこれに添加し、さらにパージを10分間行った。反応物を60℃で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、58.3を得た。(0.160g、収率：10.44%)。MS(ES)： m/z 254.99 [M+H]⁺。

10

【0689】

化合物58.4の合成。一般的手順Aを使用し化合物B.2および58.3から化合物を合成して、58.4を得た。(0.180g、収率：54.80%)、MS(ES)： m/z 546.23 [M+H]⁺。

【0690】

化合物58.5の合成。化合物58.4(0.180g、0.33mmol、1.0eq)のメタノール(2mL)中溶液に、水酸化ナトリウム(0.066g、1.65mmol、5.0eq)を添加した。反応混合物を60℃で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10℃で1N塩酸にて酸性化してpH約6に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中2.1%メタノール中で溶出して、純粋な58.5を得た。(0.120g、収率：68.43%)。MS(ES)： m/z 532.21 [M+H]⁺。

20

【0691】

化合物58.6の合成。一般的手順Hを使用し、化合物58.5およびメチルアミンから化合物を合成して、58.6を得た。(0.1g、収率：81.34%)、MS(ES)： m/z 545.24 [M+H]⁺。

【0692】

化合物58.7の合成。一般的手順Bを使用し化合物58.6から化合物を合成して、58.7を得た。(0.050g、収率：74.73%)、MS(ES)： m/z 365.15 [M+H]⁺。

30

【0693】

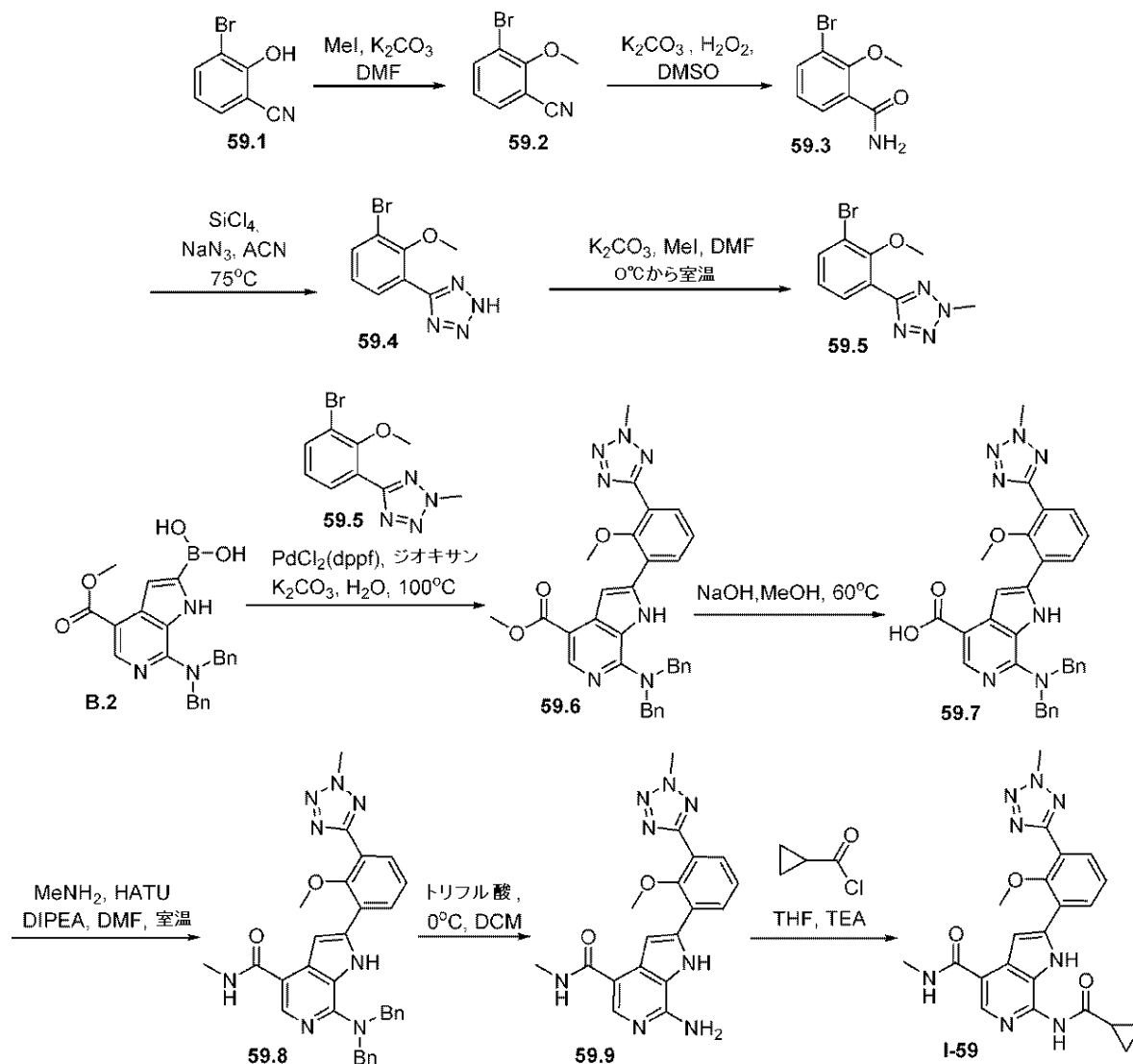
化合物I-58の合成。一般的手順Hを使用し化合物58.7およびシクロプロパンカルボン酸から化合物を合成した。物質をカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中40%酢酸エチル中で溶出して、I-58(0.030g、収率：50.56%)を得た。MS(ES)： m/z 433.72 [M+H]⁺ LCMS純度：99.02%、HPLC純度：96.75%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)： 12.16 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 9.06 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12-8.08 (t, J=8Hz, 1H), 7.81-7.76 (t, J=13.2Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87-2.86 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.35 (bs, 1H), 1.00-0.95 (m, 4H)。

40

(実施例59)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-メトキシ-3-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-59)。

【化 1 0 9】



【 0 6 9 4】

化合物 59.2 の合成。化合物 59.1 (1.0 g、5.05 mmol、1.0 eq) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液に、0 で炭酸カリウム (1.3 g、10.1 mmol、2.0 eq) を添加し、15 分間撹拌した。これにヨウ化メチル (1.4 g、10.1 mmol、2 eq) を滴下添加し、反応混合物を 60 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷水に移し、沈殿した生成物を濾過し、乾燥して、59.2 (0.9 g、収率：84.05%) を得た。MS (ES) : m/z 212.96 [M + H]⁺。

【 0 6 9 5】

化合物 59.3 の合成。化合物 59.2 (0.9 g、4.26 mmol、1.0 eq) のジメチルスルホキシド (10 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (0.293 g、2.13 mmol、0.5 eq) および過酸化水素 (0.159 g、4.68 mmol、1.1 eq) を滴下添加し、反応混合物を 60 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷水に移し、沈殿した生成物を濾過し、乾燥して、59.3 を得た。(0.85 g、収率：87.05%)。MS (ES) : m/z 230.97 [M + H]⁺。

【 0 6 9 6】

化合物 59.4 の合成。アジ化ナトリウム (0.719 g、11.07 mmol、3.0 eq) のアセトニトリル (10 mL) 中懸濁液に、四塩化ケイ素 (0.689 g、4.05 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を撹拌した。これに化合物 59.3 (

10

20

30

40

50

0.850 g、3.69 mmol、1.0 eq) を添加し、反応混合物を 75 で 16 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を添加した。固体が沈殿し、これを濾過し、乾燥して、59.4 を得た。(0.7 g、収率：74.28%)。MS (ES) : m/z 255.98 [M + H]⁺。

【0697】

化合物 59.5 の合成。59.4 (0.7 g、2.74 mmol、1.0 eq) の N, N - ジメチルホルムアミド (7 mL) 中溶液に、0 で炭酸カリウム (1.1 g、8.22 mmol、3.0 eq) を添加した。これにヨウ化メチル (0.505 g、3.56 mmol、1.3 eq) を滴下添加した。反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、示された位置異性体をヘキサン中 10% 酢酸エチル中で溶出して、純粋な 59.5 (0.250 g、収率：33.85%) を得た。MS (ES) : m/z 269.99 [M + H]⁺。

【0698】

化合物 59.6 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 B. 2 および 59.35 から化合物を合成して、59.6 を得た。(0.180 g、収率：53.43%)、MS (ES) : m/z 560.24 [M + H]⁺。

【0699】

化合物 59.7 の合成。59.6 (0.180 g、0.33 mmol、1.0 eq) のメタノール (2 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0.066 g、1.65 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を 60 で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で 1 N 塩酸にて酸性化して pH 約 6 に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 2.1% メタノール中で溶出して、純粋な 59.7 を得た。(0.110 g、収率：62.68%)。MS (ES) : m/z 546.22 [M + H]⁺。

【0700】

化合物 59.8 の合成。一般的手順 H を使用し、化合物 59.7 およびメチルアミンから化合物を合成して、59.8 を得た。(0.1 g、収率：88.79%)。MS (ES) : m/z 559.25 [M + H]⁺。

【0701】

化合物 59.9 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 59.8 から化合物を合成して、59.9 を得た。(0.060 g、収率：88.58%)、MS (ES) : m/z 379.16 [M + H]⁺。

【0702】

化合物 I - 59 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 59.9 から化合物を合成して、I - 59 (0.030 g、収率：42.38%) を得た。MS (ES) : m/z 447.46 [M + H]⁺ LCMS 純度：100%、HPLC 純度：95.77%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.30 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34-8.33 (d, J=4Hz, 1H), 8.04-8.02 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.81-7.87-7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.38-7.34 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.07-7.06 (bs, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.85-0.84 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.25 (bs, 1H), 0.97-0.92 (m, 4H)。

(実施例 60)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - メトキシ - 4 - (チアゾール - 2 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 60)。

10

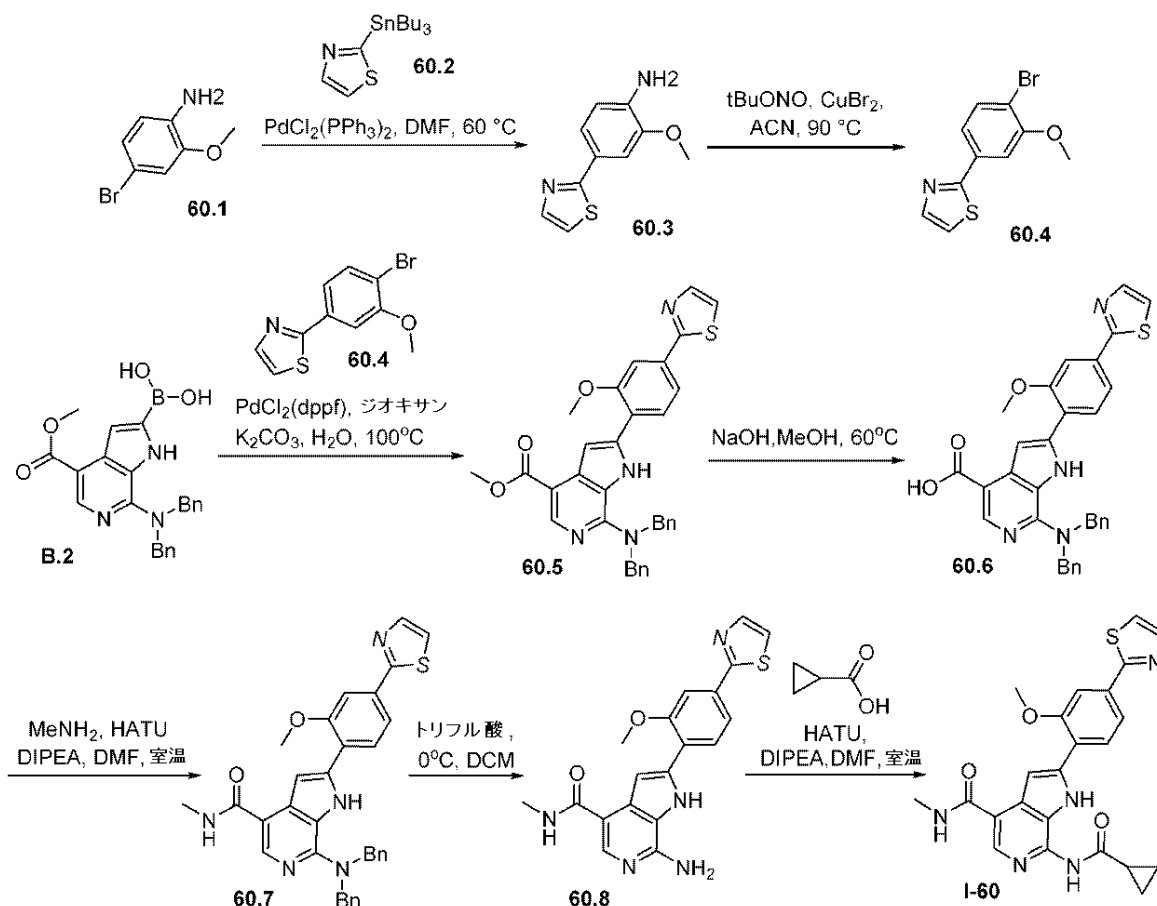
20

30

40

50

【化 1 1 0】



【0 7 0 3】

化合物 60.3 の合成。アルゴン下で化合物 60.1 (2.0 g、9.90 mmol、1.0 eq) および 60.2 (4.8 g、12.87 mmol、1.3 eq) のジメチルホルムアミド (30 mL) 中撹拌溶液に通して 15 分間パージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.694 g、0.99 mmol、0.1 eq) をこれに添加し、さらにパージを 10 分間行った。反応物を 60 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、60.3 を得た。(1.1 g、収率：53.88%)。MS (ES) : m/z 207.05 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

【0 7 0 4】

化合物 60.4 の合成。化合物 60.3 (1.0 g、4.85 mmol、1.0 eq) のアセトニトリル (15 mL) 中溶液に、亜硝酸tert-ブチル (0.549 g、5.33 mmol、1.1 eq) および臭化銅(II) (2.1 g、9.7 mmol、2.0 eq) を添加した。反応物を 90 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 40% 酢酸エチル中で溶出して、60.4 を得た。(0.4 g、収率：30.54%)。MS (ES) : m/z 270.95 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

【0 7 0 5】

化合物 60.5 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 B.2 および 60.4 から化合物を合成して、60.5 を得た。(0.210 g、収率：62.21%)、MS (ES) : m/z 561.19 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

【0 7 0 6】

化合物 60 . 6 の合成。化合物 60 . 5 (0 . 2 1 0 g、0 . 3 7 m m o l、1 . 0 e q) のメタノール (2 m L) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0 . 0 7 4 g、1 . 8 5 m m o l、5 . 0 e q) を添加した。反応混合物を 60 で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で 1 N 塩酸にて酸性化して pH 約 6 に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 2 . 1 % メタノール中で溶出して、純粋な 60 . 6 を得た。(0 . 1 8 0 g、収率：87 . 9 1 %)。MS (ES) : m / z 547 . 1 8 [M + H] ⁺。

【 0 7 0 7 】

10

化合物 60 . 7 の合成。一般的手順 H を使用し、化合物 60 . 6 およびメチルアミンから化合物を合成して、60 . 7 を得た。(0 . 1 4 0 g、収率：75 . 9 7 %)。MS (ES) : m / z 560 . 2 1 [M + H] ⁺。

【 0 7 0 8 】

化合物 60 . 8 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 60 . 7 から化合物を合成して、60 . 8 を得た。(0 . 0 9 0 g、収率：94 . 8 2 %)、MS (ES) : m / z 380 . 1 1 [M + H] ⁺。

【 0 7 0 9 】

化合物 I - 60 の合成。一般的手順 H を使用し化合物 60 . 8 およびシクロプロパンカルボン酸から化合物を合成した。物質をカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 40 % 酢酸エチル中で溶出して、I - 60 (0 . 0 3 2 g、収率：30 . 1 5 %) を得た。MS (ES) : m / z 448 . 8 [M + H] ⁺ LCMS 純度：100 %、HPLC 純度：98 . 4 3 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.55 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, J=8 Hz, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.69-7.67 (d, J=8Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.87 (bs, 3H), 2.26 (bs, 1H), 1.03-0.97 (m, 4H)。

20

(実施例 6 1)

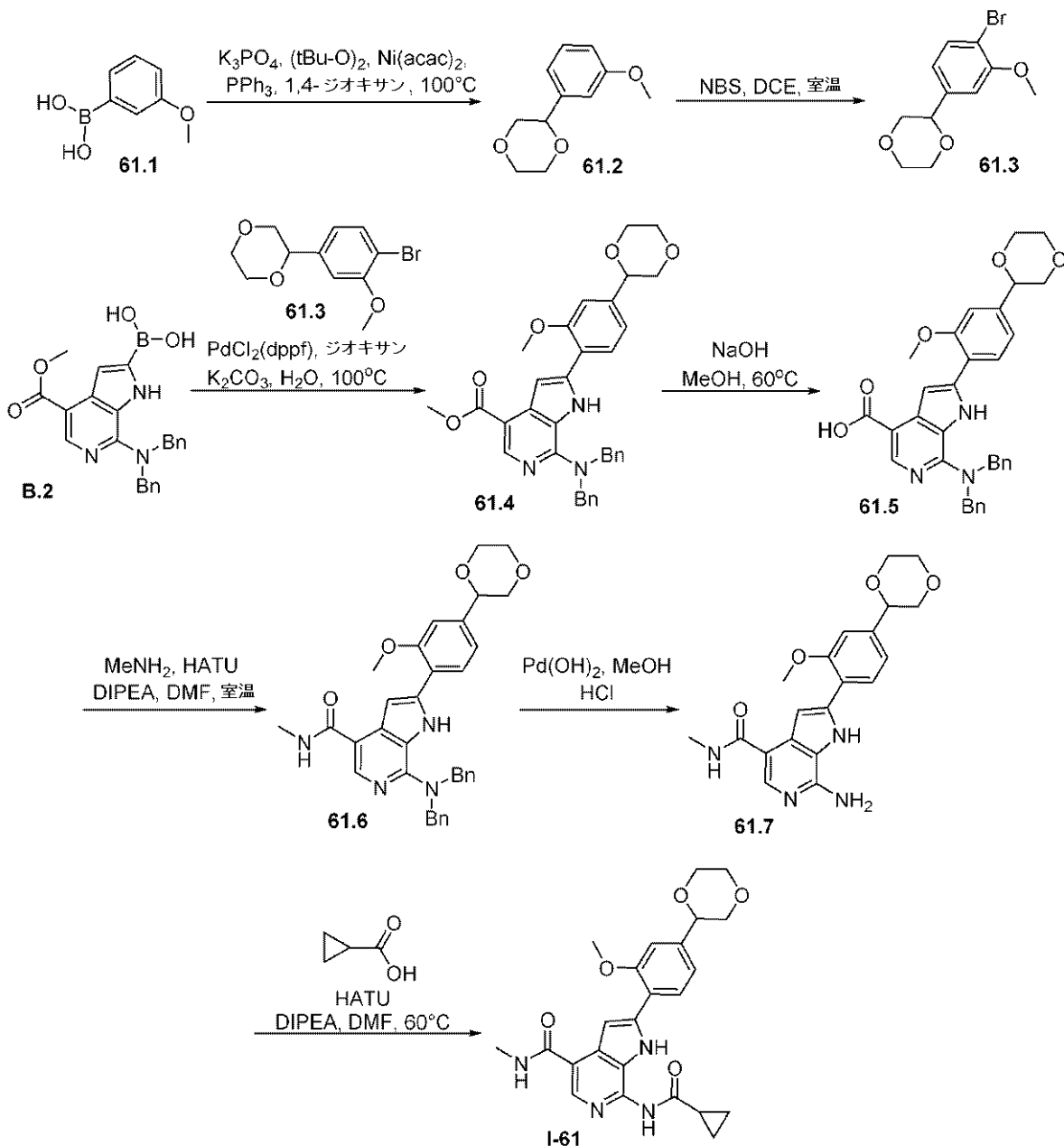
2 - (4 - (1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 6 1)。

30

40

50

【化 1 1 1】



【0 7 1 0】

化合物 61.2 の合成。化合物 61.1 (5.0 g、32.89 mmol、1.0 eq) の 1,4 ジオキサン (70 mL) 中溶液に、リン酸三カリウム (6.9 g、32.89 mmol、1.0 eq)、トリフェニルホスフィン (0.083 g、0.32 mmol、0.01 eq) およびニッケル (II) アセチルアセトネート (0.081 g、0.32 mmol、0.01 eq) を添加した。15 分間撹拌した後、t-ブチルヒドロペルオキシド (3.5 g、39.46 mmol、1.2 eq) を添加し、反応混合物を 100 で 16 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 15% 酢酸エチル中で溶出して、61.2 を得た。(2.1 g、収率：32.86%)。MS (ES) : m/z 195.10 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0 7 1 1】

化合物 61.3 の合成。化合物 61.2 (2.1 g、10.82 mmol、1.0 eq) の 1,2-ジクロロエタン (30 mL) 中溶液に、0 で N-ブロモスクシンイミド (

2.8 g、16.23 mmol、1.5 eq) を添加した。反応混合物を同一温度で30分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、61.3を得た。(0.860 g、収率：29.12%)。MS (ES) : m/z 273.01 [M + H]⁺。

【0712】

化合物61.4の合成。一般的手順Aを使用し化合物B.2および61.3から化合物を合成して、61.4を得た。(0.320 g、収率：42.86%)、MS (ES) : m/z 564.25 [M + H]⁺。

【0713】

化合物61.5の合成。化合物61.4 (0.320 g、0.56 mmol、1.0 eq) のメタノール (4 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0.112 g、2.8 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を60 で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で1N塩酸にて酸性化してpH約6に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中2.1%メタノール中で溶出して、純粋な61.5を得た。(0.280 g、収率：89.73%)。MS (ES) : m/z 550.23 [M + H]⁺。

【0714】

化合物61.6の合成。一般的手順Hを使用し、化合物61.5およびメチルアミンから化合物を合成して、61.6を得た。(0.250 g、収率：87.22%)、MS (ES) : m/z 563.24 [M + H]⁺。

【0715】

化合物61.7の合成。61.6 (0.250 g、0.44 mmol、1.0 eq) のメタノール (5 mL) 中溶液に、10%水酸化パラジウム炭素 (0.2 g) を添加した。水素を室温で6時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをn-ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な61.7を得た。(0.080 g、収率：47.08%)。MS (ES) : m/z 451.19 [M + H]⁺。

【0716】

化合物I-61の合成。一般的手順Hを使用し化合物61.7およびシクロプロパンカルボン酸から化合物を合成した。物質をカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中40%酢酸エチル中で溶出して、I-61 (0.025 g、収率：35.37%) を得た。MS (ES) : m/z 451.62 [M + H]⁺ LCMS純度：100%、HPLC純度：100%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.47 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 7.49-7.47 (d, J=8Hz, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.10-7.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (bs, 1H), 4.75-4.72 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71-3.68 (d, J=10Hz, 3H), 3.55-3.50 (s, 2H), 2.87-2.85 (d, J=4Hz, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.25 (bs, 1H), 1.00-0.92 (bs, 4H)。

(実施例62)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I-62)。

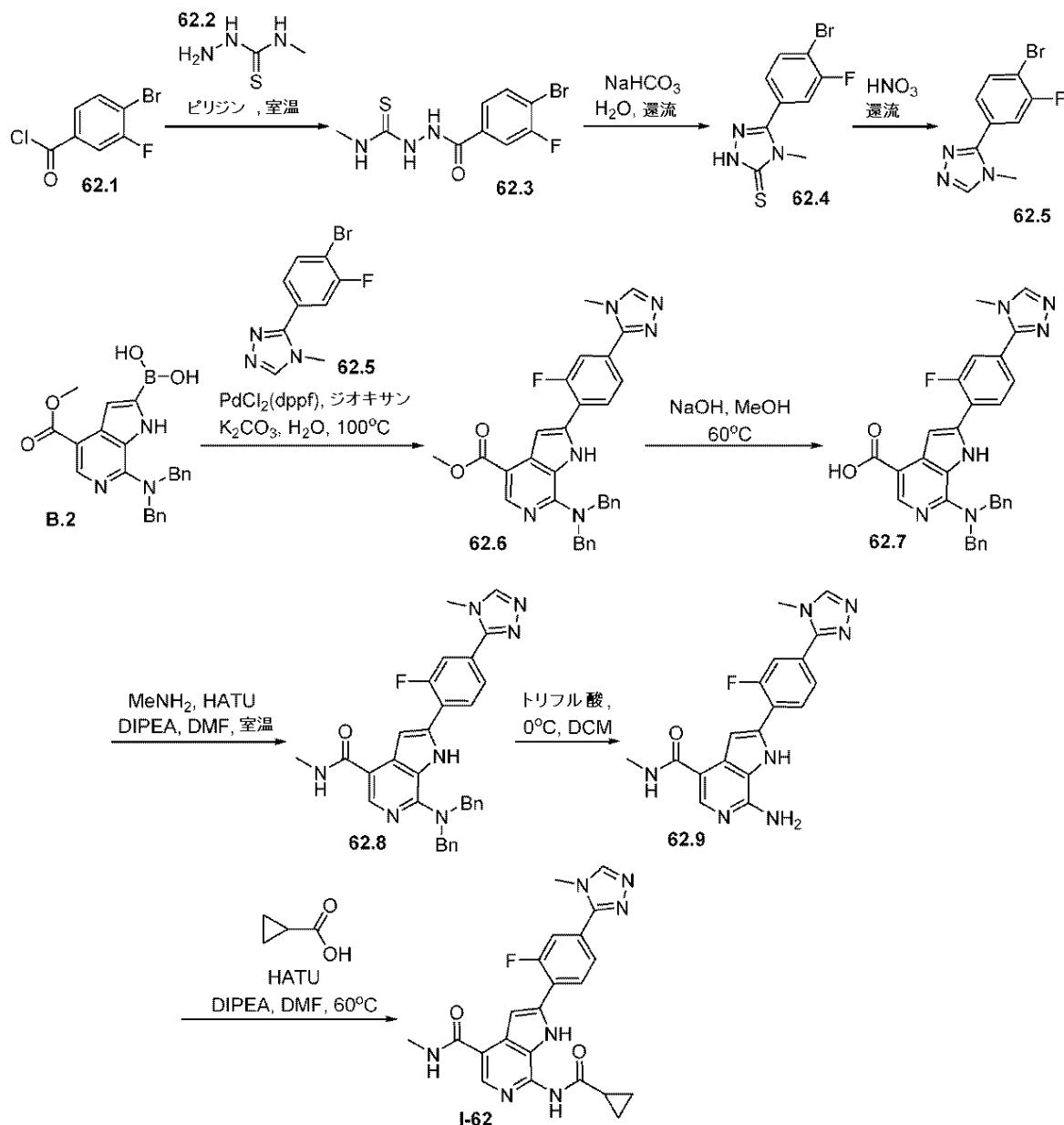
10

20

30

40

【化 1 1 2】



【0 7 1 7】

化合物 62.3 の合成。化合物 62.1 (4.0 g、16.87 mmol、1.0 eq) のピリジン (20 mL) 中溶液に、化合物 62.2 (1.7 g、16.87 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサンを使用する摩砕によりさらに精製して、62.3 を得た。(4.0 g、収率：77.56%)。MS (ES) : m/z 306.96 [M+H]⁺。

【0 7 1 8】

化合物 62.4 の合成。化合物 62.3 (4.0 g、13.07 mmol、1.0 eq) の 50% 重炭酸ナトリウム水溶液 (120 mL) 中溶液を 100 で 2 時間還流した。反応が完了した後、反応混合物を濾過した。濾液を室温に冷却し、希薄塩酸で酸性化した。濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 12% 酢酸エチル中で溶出して、純粋な 62.4 を得た。(2.0 g、収率：53.13%)。MS (ES) : m/z 288.95 [M+H]⁺。

【0719】

化合物62.5の合成。化合物62.4(2.0g、6.94mmol、1.0eq)の69%硝酸水溶液(10mL)および水(30mL)中溶液を徐々に加温した。反応は温度がゆっくり上昇することにより完了し、1時間還流させた。反応が完了した後、反応混合物を0に冷却し、水酸化ナトリウム水溶液により塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中20%酢酸エチル中で溶出して、純粋な62.5を得た。(0.7g、収率：39.38%)、MS(ES)： m/z 255.98 [M+H]⁺。

【0720】

化合物62.6の合成。一般的手順Aを使用し化合物B.2および62.5から化合物を合成して、62.6を得た。(0.210g、収率：53.18%)、MS(ES)： m/z 547.22 [M+H]⁺。

【0721】

化合物62.7の合成。化合物62.6(0.210g、0.38mmol、1.0eq)のメタノール(2mL)中溶液に、水酸化ナトリウム(0.076g、1.9mmol、5.0eq)を添加した。反応混合物を60で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10で1N塩酸にて酸性化してpH約6に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中2.1%メタノール中で溶出して、純粋な62.7を得た。(0.160g、収率：78.20%)。MS(ES)： m/z 534.21 [M+H]⁺。

【0722】

化合物62.8の合成。一般的手順Hを使用し、化合物62.7およびメチルアミンから化合物を合成して、62.8を得た。(0.130g、収率：79.31%)、MS(ES)： m/z 546.24 [M+H]⁺。

【0723】

化合物62.9の合成。一般的手順Bを使用し化合物62.8から化合物を合成して、62.9を得た。(0.060g、収率：68.92%)、MS(ES)： m/z 366.14 [M+H]⁺。

【0724】

化合物I-62の合成。一般的手順Hを使用し化合物62.9およびシクロプロパンカルボン酸から化合物を合成した。物質をカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中40%酢酸エチル中で溶出して、I-62(0.027g、収率：38.35%)を得た。MS(ES)： m/z 434.6 [M+H]⁺ LCMS純度：97.82%、HPLC純度：95.77%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.22 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.66 (bs, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19-8.15 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.58 (bs, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.87-2.86 (d, J=4Hz, 3H), 1.56 (bs, 1H), 1.00-0.97 (bs, 4H)。

(実施例63)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-フルオロ-3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-63)。

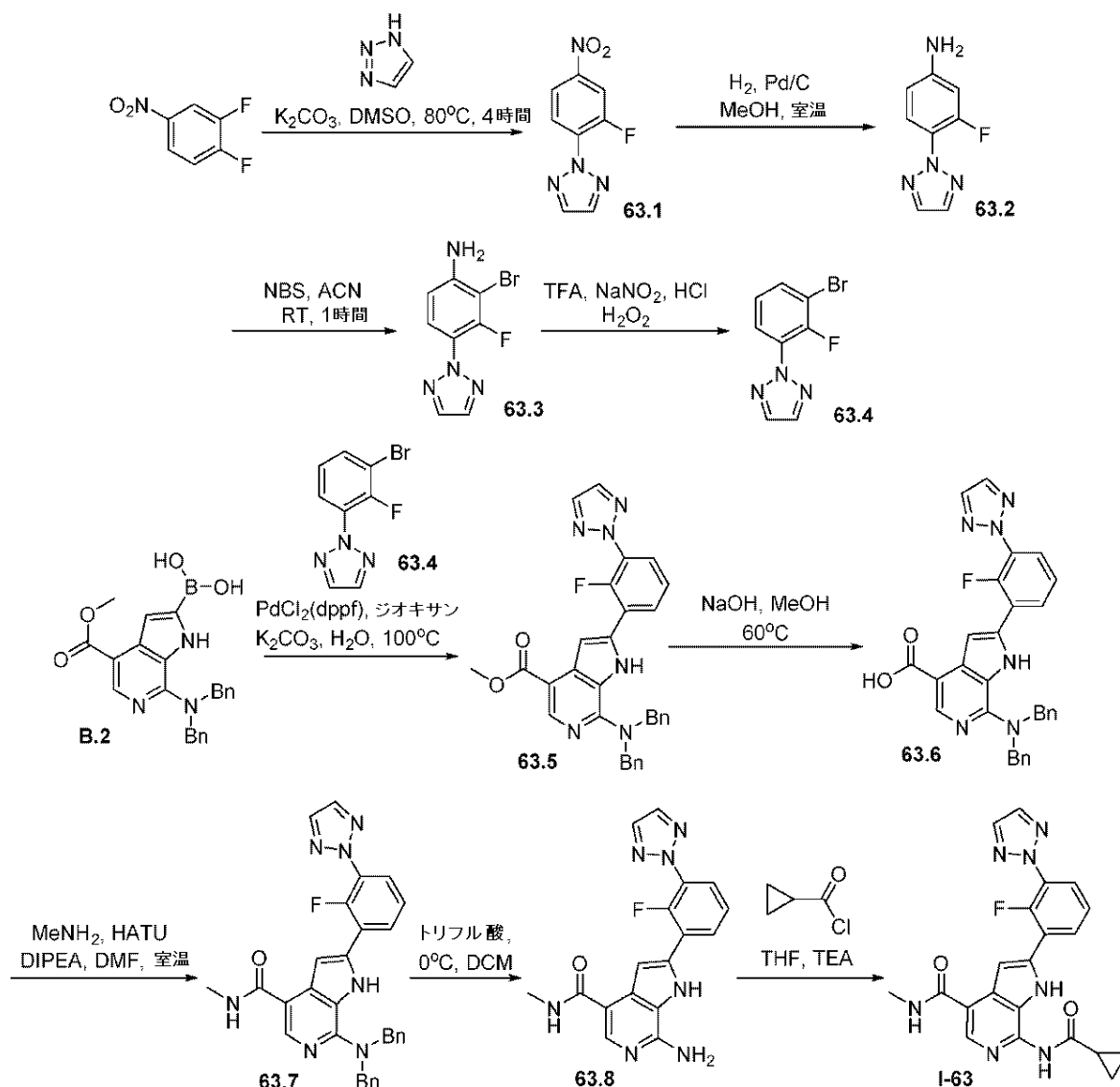
10

20

30

40

【化 1 1 3】



【0 7 2 5】

化合物 63.1 の合成。1, 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン (5.0 g、31.25 mmol、1.0 eq) および 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール (4.3 g、62.5 mmol、2.0 eq) のジメチルスルホキシド (60 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (8.6 g、11.56 mmol、2.0 eq) を添加し、反応混合物を 80 で 4 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を氷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 25 % 酢酸エチル中で溶出して、純粋な 63.1 を得た。(1.5 g、収率：22.93%)。MS (ES) : m/z 209.04 [M + H]⁺。

【0 7 2 6】

化合物 63.2 の合成。化合物 63.1 (1.5 g、7.21 mmol、1.0 eq) のメタノール (25 mL) 中溶液に、パラジウム炭素 (0.7 g) を添加した。水素を室温で 4 時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを n - ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な 63.2 を得た。(1.25 g、97.36%)。MS (ES) : m/z 179.07 [M + H]⁺。

【0 7 2 7】

化合物 63.3 の合成。化合物 63.2 (0.9 g、5.02 mmol、1.0 eq) のアセトニトリル (15 mL) 中溶液に、0 で N-ブロモスクシンイミド (1.3 g、7.53 mmol、1.5 eq) を添加した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、63.3 を得た。(0.650 g、収率：50.06%)。MS (ES) : m/z 257.97 [M + H]⁺。

【0728】

化合物 63.4 の合成。化合物 63.3 (0.650 g、2.52 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (7 mL) 中冷却溶液に、0 でトリフルオロ酢酸 (0.6 mL) を添加した。次いで 2 N 塩酸 (6.5 mL) を添加し、反応混合物を 5 分間撹拌した。次いで亜硝酸ナトリウム (0.173 g、2.52 mmol、1.0 eq) の水 5 mL 中溶液、続いて 3 % 過酸化水素 (6.5 mL) を添加し、反応混合物を 0 で 30 分間、次いで室温で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 7 % 酢酸エチル中で溶出して、63.4 を得た。(0.3 g、収率：49.02%)。MS (ES) : m/z 242.96 [M + H]⁺。

【0729】

化合物 63.5 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 B.2 および 63.4 から化合物を合成して、63.5 を得た。(0.220 g、収率：57.18%)、MS (ES) : m/z 533.21 [M + H]⁺。

【0730】

化合物 63.6 の合成。化合物 63.5 (0.220 g、0.40 mmol、1.0 eq) のメタノール (2 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0.080 g、2.0 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を 60 で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で 1 N 塩酸にて酸性化して pH 約 6 に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 2.1 % メタノール中で溶出して、純粋な 63.6 を得た。(0.160 g、収率：74.69%)。MS (ES) : m/z 519.19 [M + H]⁺。

【0731】

化合物 63.7 の合成。一般的手順 H を使用し、化合物 63.6 およびメチルアミンから化合物を合成して、63.7 を得た。(0.140 g、収率：85.35%)、MS (ES) : m/z 532.22 [M + H]⁺。

【0732】

化合物 63.8 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 63.7 から化合物を合成して、63.8 を得た。(0.070 g、収率：75.65%)、MS (ES) : m/z 352.01 [M + H]⁺。

【0733】

化合物 I-63 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 63.8 から化合物を合成して、I-63 (0.030 g、収率：37.14%) を得た。MS (ES) : m/z 420.75 [M + H]⁺ LCMS 純度：100%、HPLC 純度：99.49%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.78 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.35-8.34 (d, J=5.2Hz, 2H), 8.26 (bs, 3H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.74-7.69 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.85-2.84 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.21 (bs, 1H), 0.96-0.91 (m, 4H)。

(実施例 64)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2,

10

20

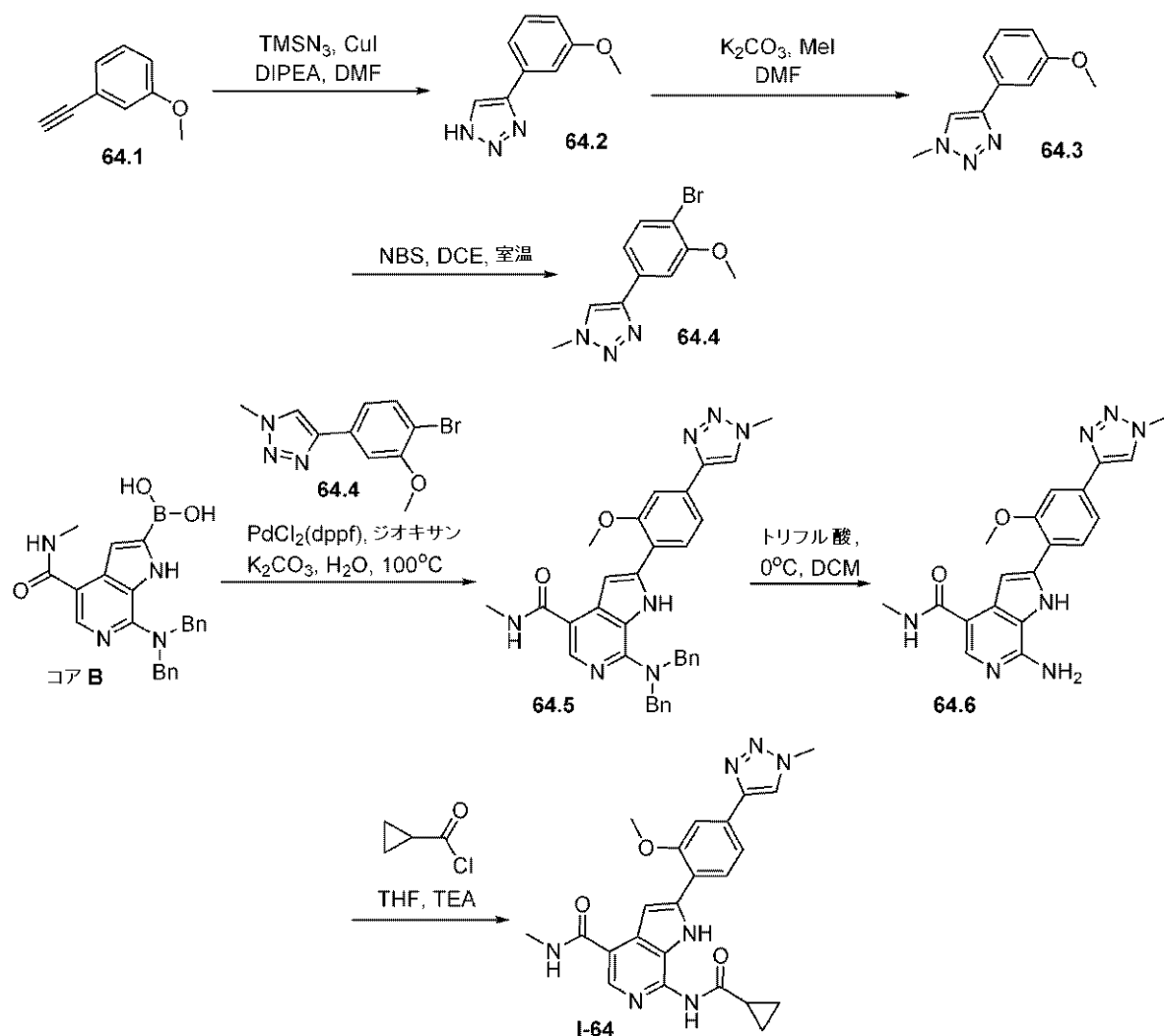
30

40

50

3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 6 4)。

【化 1 1 4】



【 0 7 3 4 】

化合物 64.2 の合成。化合物 64.1 (1.0 g、7.57 mmol、1.0 eq) の N,N -ジメチルホルムアミド (15 mL) 中溶液に、トリメチルシリルアジド (1.7 g、15.14 mmol、2.0 eq)、ヨウ化銅 (I) (1.5 g、7.94 mmol、1.05 eq) およびジイソプロピルエチルアミン (2.9 g、22.71 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 60 で 10 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、64.2 (0.74 g、収率：55.82%) を得た。MS (ES) : m/z 176.08 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 7 3 5 】

化合物 64.3 の合成。化合物 64.2 (2.2 g、12.57 mmol、1.0 eq) の N,N -ジメチルホルムアミド (25 mL) 中溶液に、0 で炭酸カリウム (3.4 g、25.14 mmol、2.0 eq) を添加し、15 分間撹拌した。これにヨウ化メチル (3.5 g、25.14 mmol、2 eq) を滴下添加し、反応混合物を 60 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷水に移し、沈殿した生成物を濾過し、乾燥して、64.3 (0.700 g、収率：29.46%) を得た。MS (ES) : m/z 190.09 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 7 3 6 】

化合物 64.4 の合成。化合物 64.3 (0.550 g、2.91 mmol、1.0 eq)

q) の 1, 2 - ジクロロエタン (6 mL) 中溶液に N - ブロモスクシンイミド (0 . 776 g、4 . 36 mmol、1 . 5 eq) を添加した。反応混合物を室温で 20 分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、64 . 4 を得た。(0 . 25 g、収率：32 . 08%)。MS (ES) : m / z 269 . 00 [M + H]⁺。

【 0737 】

化合物 64 . 5 の合成。一般的手順 A を使用しコア B および化合物 64 . 4 から化合物を合成して、64 . 5 を得た。(0 . 120 g、収率：44 . 57%)、MS (ES) : m / z 558 . 26 [M + H]⁺。

10

【 0738 】

化合物 64 . 6 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 64 . 5 から化合物を合成して、64 . 6 を得た。(0 . 060 g、収率：73 . 88%)、MS (ES) : m / z 378 . 16 [M + H]⁺。

【 0739 】

化合物 I - 64 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 64 . 6 から化合物を合成して、I - 64 (0 . 025 g、収率：35 . 30%) を得た。MS (ES) : m / z 446 . 76 [M + H]⁺ LCMS 純度：95 . 2%、HPLC 純度：95 . 4%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.21 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, J=8Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (bs, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (bs, 1H), 1.25 (bs, 4H)。

20

(実施例 65)

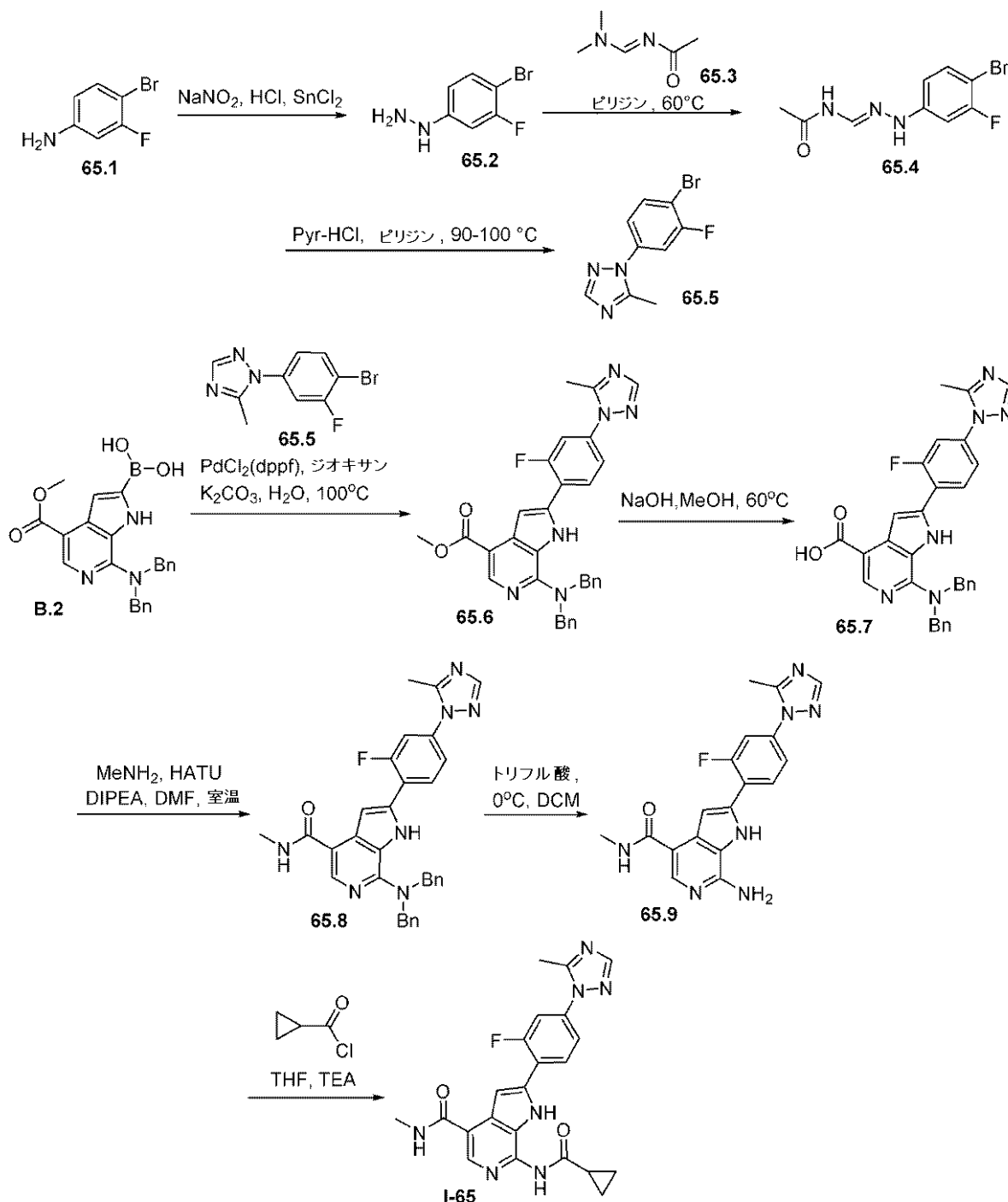
7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 65) 。

30

40

50

【化 1 1 5】



【0 7 4 0】

化合物 65.2 の合成。化合物 65.1 (2.0 g、10.52 mmol、1.0 eq) の水中 12 M 塩酸 (20 mL) 中溶液に、エタノール (10 mL) を添加し、-20 に冷却し、10 分間撹拌した。次いで亜硝酸ナトリウム (水中 5 mL) (1.0 g、14.72 mmol、1.4 eq) を滴下添加し、同一温度で 30 分間撹拌した。次いで塩化スズ (II) (3.9 g、21.04 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物を同一温度で 30 分間撹拌した。反応が完了した後、固体物質を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥して、65.2 を得た。(0.4 g、収率：18.54%)。MS (ES) : m/z 204.97 [M + H]⁺。

【0 7 4 1】

化合物 65.4 の合成。化合物 65.2 (1.0 g、4.87 mmol、1.0 eq)

10

20

30

40

50

のピリジン (10 mL) 中溶液に、化合物 65.3 (0.555 g、4.87 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を 60 で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサンを使用する摩擦によりさらに精製して、65.4 を得た。(0.5 g、収率：37.40%)。MS (ES) : m/z 273.99 [M+H]⁺。

【0742】

化合物 65.5 の合成。化合物 65.4 (0.5 g、1.83 mmol、1.0 eq) のピリジン (5 mL) 中溶液に、ピリジン塩酸塩 (0.105 g、0.91 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を 90 ~ 100 で 10 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、65.5 を得た。(0.250 g、収率：53.52%)。MS (ES) : m/z 255.98 [M+H]⁺。

10

【0743】

化合物 65.6 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 B.2 および 65.5 から化合物を合成して、65.6 を得た。(0.210 g、収率：53.18%)、MS (ES) : m/z 547.22 [M+H]⁺。

【0744】

化合物 65.7 の合成。化合物 65.6 (0.210 g、0.38 mmol、1.0 eq) のメタノール (2 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム (0.076 g、1.9 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を 60 で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で 1 N 塩酸にて酸性化して pH 約 6 に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 2.1% メタノール中で溶出して、純粋な 65.7 を得た。(0.150 g、収率：73.31%)。MS (ES) : m/z 533.21 [M+H]⁺。

20

【0745】

化合物 65.8 の合成。一般的手順 H を使用し、化合物 65.7 およびメチルアミンから化合物を合成して、65.8 を得た。(0.120 g、収率：78.09%)、MS (ES) : m/z 546.24 [M+H]⁺。

30

【0746】

化合物 65.9 の合成。一般的手順 B を使用し化合物 65.8 から化合物を合成して、65.9 を得た。(0.060 g、収率：74.67%)、MS (ES) : m/z 366.14 [M+H]⁺。

【0747】

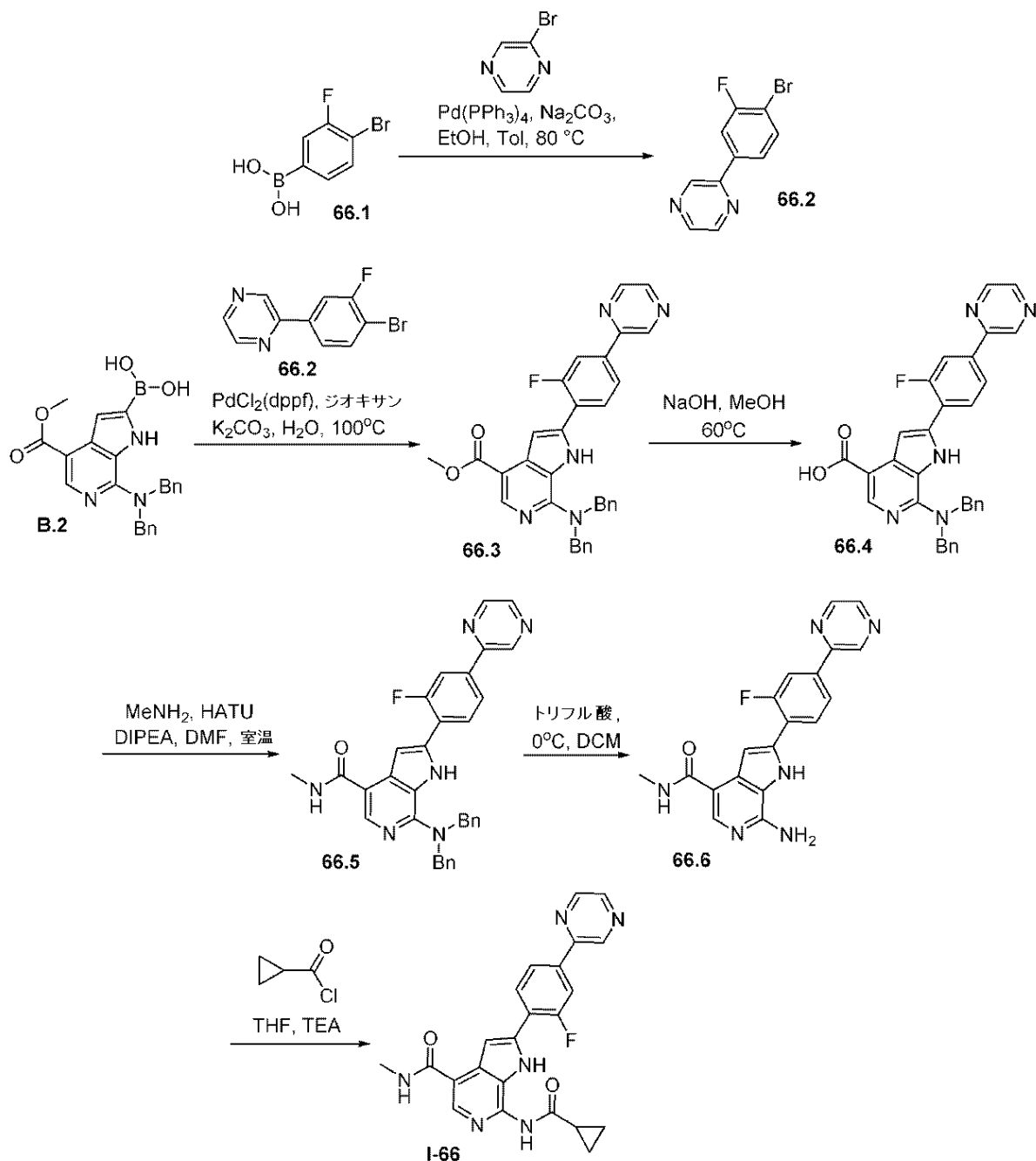
化合物 I-65 の合成。一般的手順 C を使用し化合物 65.9 から化合物を合成して、I-65 (0.030 g、収率：42.15%) を得た。MS (ES) : m/z 434.25 [M+H]⁺ LCMS 純度：100%、HPLC 純度：96.11%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.15 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81-7.78 (d, J=12Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.20 (bs, 1H), 0.95-0.90 (m, 4H)。

40

(実施例 66)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (ピラジン - 2 - イル)フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I-66)。

【化 1 1 6】



【0 7 4 8】

化合物 66.2 の合成。脱気した化合物 66.1 (1.0 g、4.58 mmol、1.0 eq) および 2 - プロモピラジン (0.952 g、5.95 mmol、1.3 eq) のエタノールおよびトルエン (1 : 1、20 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (1.2 g、9.16 mmol、2.0 eq) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.528 g、0.45 mmol、0.1 eq) をこれに添加し、さらにパージを 10 分間行った。反応物を 80°C で 5 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、66.2 を得た。(0.350 g、収率 : 30.26%)。MS (ES) : m/z 253.97 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0 7 4 9】

化合物 66.3 の合成。一般的手順 A を使用し化合物 B.2 および 66.2 から化合物を合成して、66.3 を得た。(0.220 g、収率 : 56.02%)、MS (ES) :

m/z 544.21 [M+H]⁺。

【0750】

化合物66.4の合成。化合物66.3(0.220g、0.40mmol、1.0eq)のメタノール(2mL)中溶液に、水酸化ナトリウム(0.080g、2.0mmol、5.0eq)を添加した。反応混合物を60℃で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10℃で1N塩酸にて酸性化してpH約6に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中2.1%メタノール中で溶出して、純粋な66.4を得た。(0.180g、収率：83.9%)。MS(ES)： m/z 530.19 [M+H]⁺。

10

【0751】

化合物66.5の合成。一般的手順Hを使用し、化合物66.4およびメチルアミンから化合物を合成して、66.5を得た。(0.150g、収率：81.33%)、MS(ES)： m/z 543.23 [M+H]⁺。

【0752】

化合物66.6の合成。一般的手順Bを使用し化合物66.5から化合物を合成して、66.6を得た。(0.070g、収率：69.88%)、MS(ES)： m/z 363.13 [M+H]⁺。

【0753】

20

化合物I-66の合成。一般的手順Cを使用し化合物66.6から化合物を合成して、I-66(0.028g、収率：33.67%)を得た。MS(ES)： m/z 431.25 [M+H]⁺ LCMS純度：96.59%、HPLC純度：95.77%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.16 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, J=4Hz, 1H), 8.23-8.14 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.07-7.06 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.82-6.81 (d, J=6.8Hz, 1H), 2.86-2.85 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.26 (bs, 1H), 1.00-0.94 (m, 4H).

(実施例67)

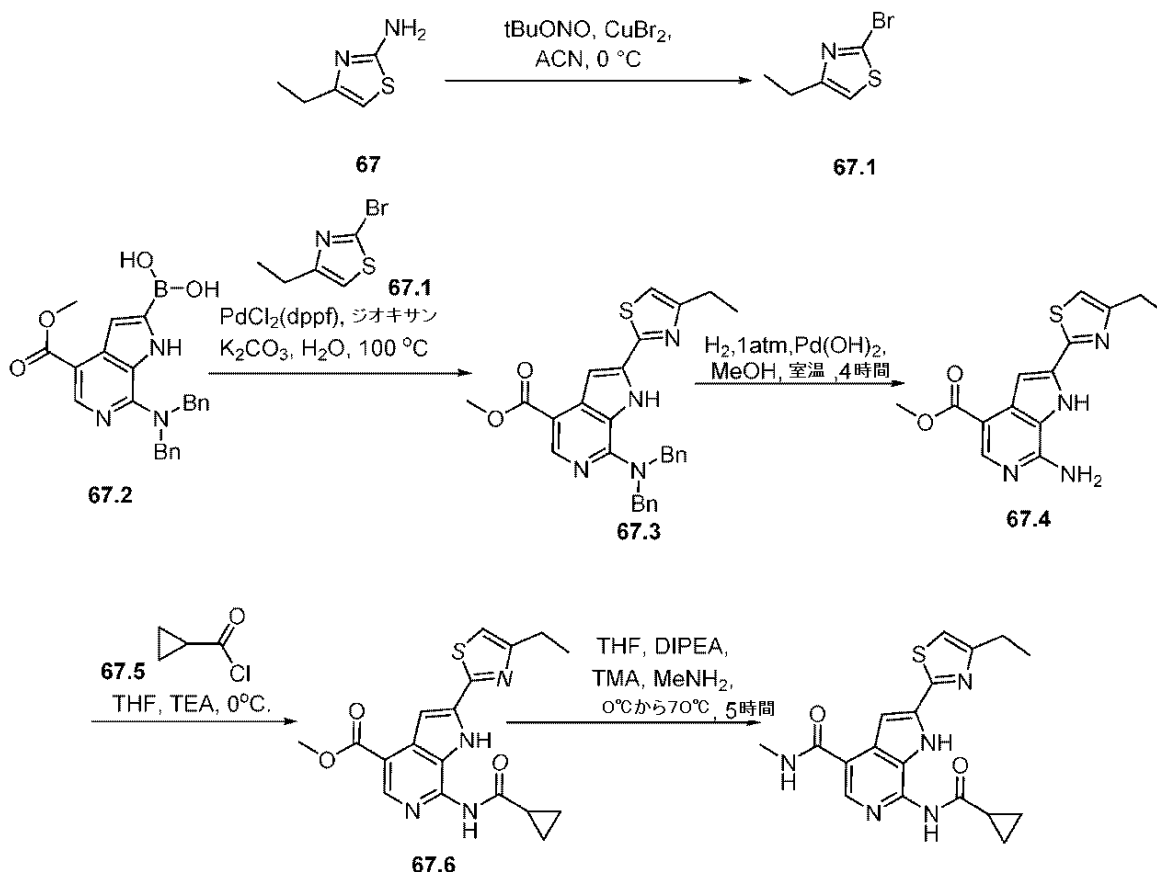
7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(4-エチルチアゾール-2-イル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-70)。

30

40

50

【化 1 1 7】



10

20

I-70

【0 7 5 4】

化合物 67.1 の合成。化合物 67 (0.5 g、3.90 mmol、1.0 eq) のアセトニトリル (10 mL) 中溶液に、0 で亜硝酸 t ert-ブチル (0.5 mL、4.29 mmol、1.1 eq) を添加し、10 分間攪拌した。臭化銅 (II) (0.608 g、2.73 mmol、0.7 eq) を添加し、反応混合物を 0 で 30 分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 2.0% 酢酸エチル中で溶出して、純粋な 67.1 を得た。(0.3 g、収率：40.04%)。MS (ES)： m/z 191.94 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【0 7 5 5】

化合物 67.2 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、67.2 を得た。(収率：66.51%)、MS (ES)： m/z 416.17 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【0 7 5 6】

化合物 67.3 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、67.3 を得た。(0.2 g、収率：49.17%)、MS (ES)： m/z 483.18 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0 7 5 7】

化合物 67.4 の合成。67.3 (0.2 g、0.41 mmol、1.0 eq) のメタノール (4 mL) 中溶液に、水酸化パラジウム炭素 (20%、0.150 g) を添加した。水素を室温で 4 時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た

50

。これを n - ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な 67.4 を得た。(0.120 g、収率：95.77%)、MS (ES) : m/z 303.09 [M + H]⁺。

【0758】

化合物 67.6 の合成。一般的手順 C を使用して化合物を合成して、67.6 を得た。

(0.080 g、収率：48.37%)、MS (ES) : m/z 371.11 [M + H]⁺。

【0759】

化合物 I - 70 の合成：化合物 67.6 (0.080 g、0.21 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL、0.63 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0.52 mL、1.05 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.031 mL、0.63 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5% メタノールによりさらに精製して、I - 70 (0.034 g、収率：42.61%) を得た。MS (ES) : 370.26 [M + H]⁺ LCMS 純度：100%、HPLC 純度：99.14%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.41 (bs, 3H), 8.33 (bs, 1H), 7.47-7.44 (d, J=13.2Hz, 2H), 2.83-2.82 (m, 3H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.18 (bs, 1H), 1.30-1.26 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.97-0.92 (m, 4H).

(実施例 68)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 68)。

10

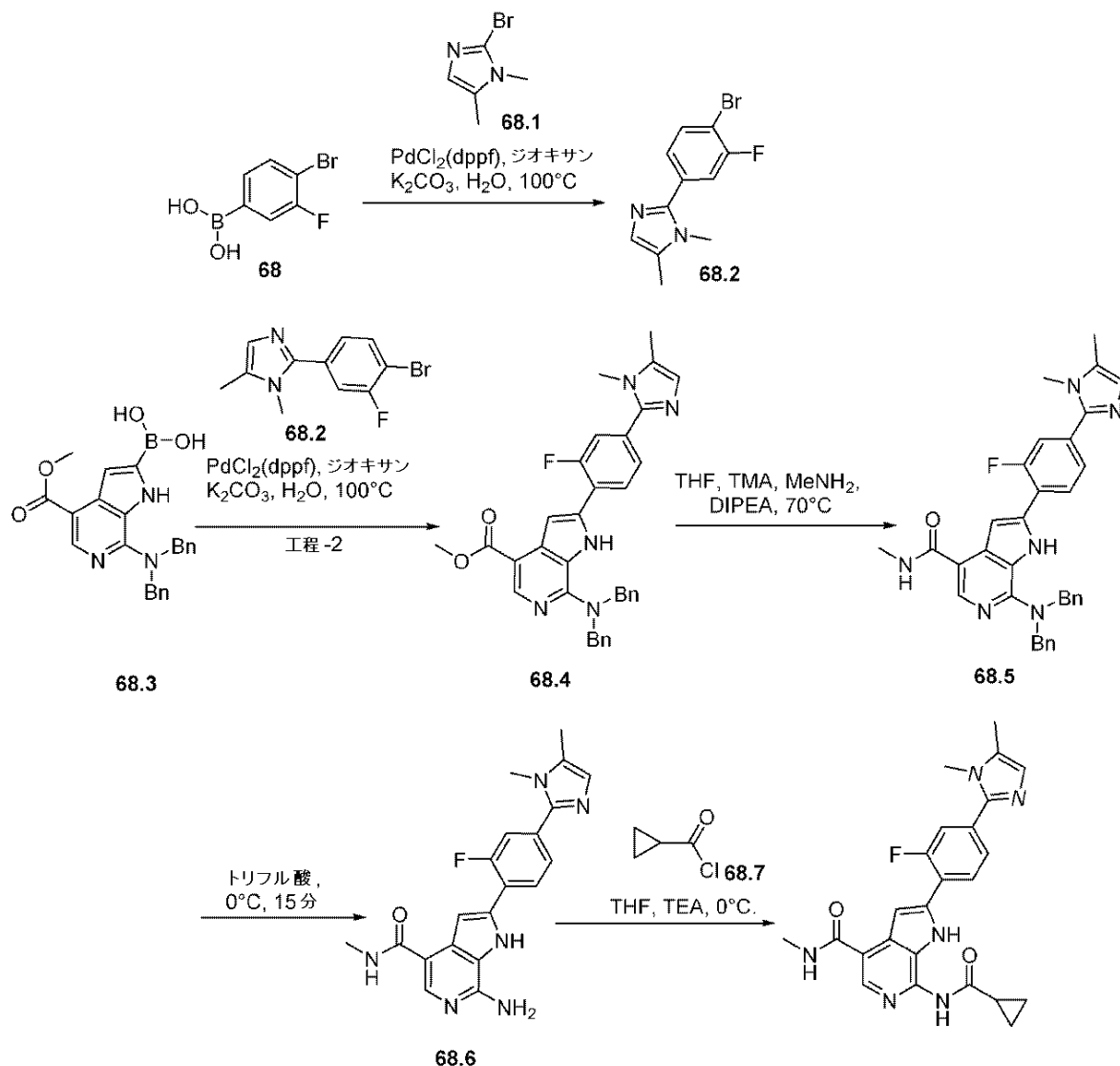
20

30

40

50

【化 1 1 8】



【0760】

化合物 68.2 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、68.2 を得た。
(0.8 g、収率：65.05%)、MS (ES)： m/z 270.00 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0761】

化合物 68.3 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、68.3 を得た。(収率：66.51%)、MS (ES)： m/z 416.17 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0762】

化合物 68.4 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、68.4 を得た。
(0.250 g、収率：61.83%)、MS (ES)： m/z 560.24 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0763】

化合物 68.5 の合成。化合物 68.4 (0.250 g、0.44 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.24 mL、1.32 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、1.1 mL、2.2 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.66 mL、1.32 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混

合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5%メタノールによりさらに精製して、68.5を得た。(0.180 g、収率：72.13%)、MS (ES) : m/z 559.26 $[M+H]^+$ 。

【0764】

化合物 68.6 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、68.6 を得た。

(0.120 g、収率：98.42%)、MS (ES) : m/z 379.16 $[M+H]^+$ 。

【0765】

化合物 I - 68 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 68 (0.060 g、収率：42.38%) を得た。MS (ES) : 447.52 $[M+H]^+$ LC MS 純度：98.45%、HPLC 純度：97.76%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 12.14 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09-8.05 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.71-7.70 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.87-2.86 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.24 (bs, 1H), 1.00-0.95 (m, 4H)。

(実施例 69)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (3 - (6,7-ジヒドロ - 5H - ピロロ [1,2-a] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 69)。

10

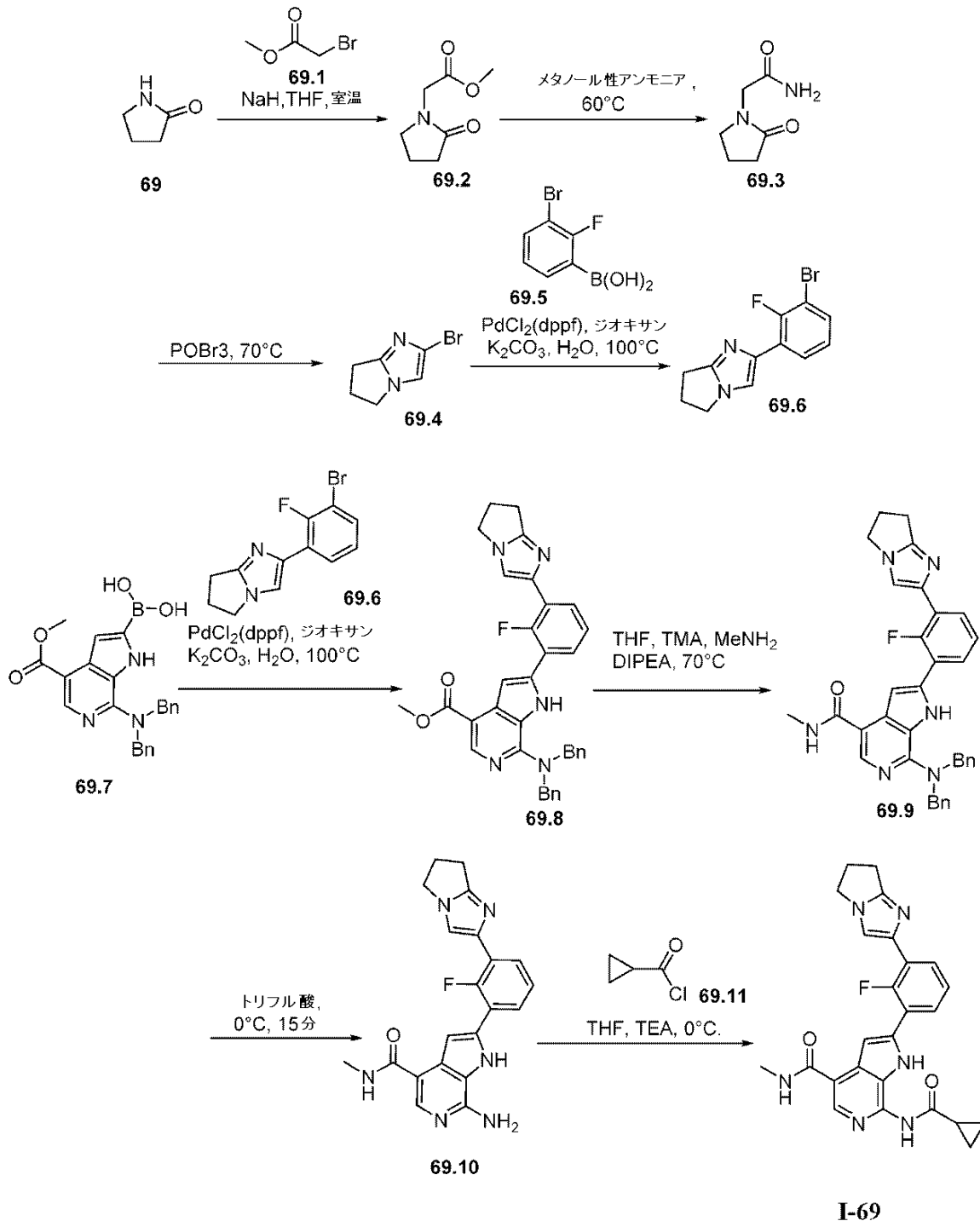
20

30

40

50

【化 1 1 9】



【0766】

化合物 69.2 の合成。水素化ナトリウム (1.69 g、70.58 mmol、1.2 eq) のテトラヒドロフラン (25 mL) 中懸濁液に、0 で 69 (5.0 g、58.82 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (25 mL) 中溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで 69.1 (10.7 g、70.58 mmol、1.2 eq) を反応混合物中に添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、69.2 を得た。(5.0 g、収率：54.15%)。MS (ES) : m/z 157.07 [M+H]⁺。

【0767】

10

20

30

40

50

化合物 69.3 の合成。化合物 69.2 (4.5 g、28.66 mmol、1.0 eq) およびメタノール性アンモニア (50 mL) の混合物を 60 で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで摩砕して、69.3 を得た。(1.87 g、収率：45.94%)。MS (ES) : m/z 143.08 [M + H]⁺。

【0768】

化合物 69.4 の合成。化合物 69.3 (1.87 g、13.16 mmol、1.0 eq) および臭化ホスホリル (0.9 g) の混合物を 70 で 3 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを n - ペンタンを使用する摩砕によりさらに精製して、純粋な 69.4 を得た。(0.970 g、収率：39.42%)。MS (ES) : m/z 185.9 [M + H]⁺。

【0769】

化合物 69.6 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、69.6 を得た。(1.1 g、収率：75.45%)。MS (ES) : m/z 280.0 [M + H]⁺。

【0770】

化合物 69.7 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、69.7 を得た。(収率：66.51%)、MS (ES) : m/z 416.17 [M + H]⁺

【0771】

化合物 69.8 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、69.8 を得た。(0.180 g、収率：56.85%)、MS (ES) : m/z 572.24 [M + H]⁺。

【0772】

化合物 69.9 の合成。化合物 69.8 (0.180 g、0.31 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.93 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0.7 mL、1.55 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.46 mL、0.93 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5% メタノールによりさらに精製して、69.9 を得た。(0.110 g、収率：61.22%)、MS (ES) : m/z 571.26 [M + H]⁺。

【0773】

化合物 69.10 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、69.10 を得た。(0.070 g、収率：93.02%)、MS (ES) : m/z 391.16 [M + H]⁺。

【0774】

化合物 I - 69 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 69 (0.040 g、収率：48.66%) を得た。MS (ES) : 459.60 [M + H]⁺ LC MS 純度：100%、HPLC 純度：97.45%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 11.99 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.39-8.38 (d, J=4Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09-8.06 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.74-7.71 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.60-7.59 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40-7.36 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 3H), 2.85-2.84 (d, J=4Hz, 3H), 1.55 (s, 4H), 1.00-0.93 (m, 4H)。

(実施例 70)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (3 - (1, 5 - ジメチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ

10

20

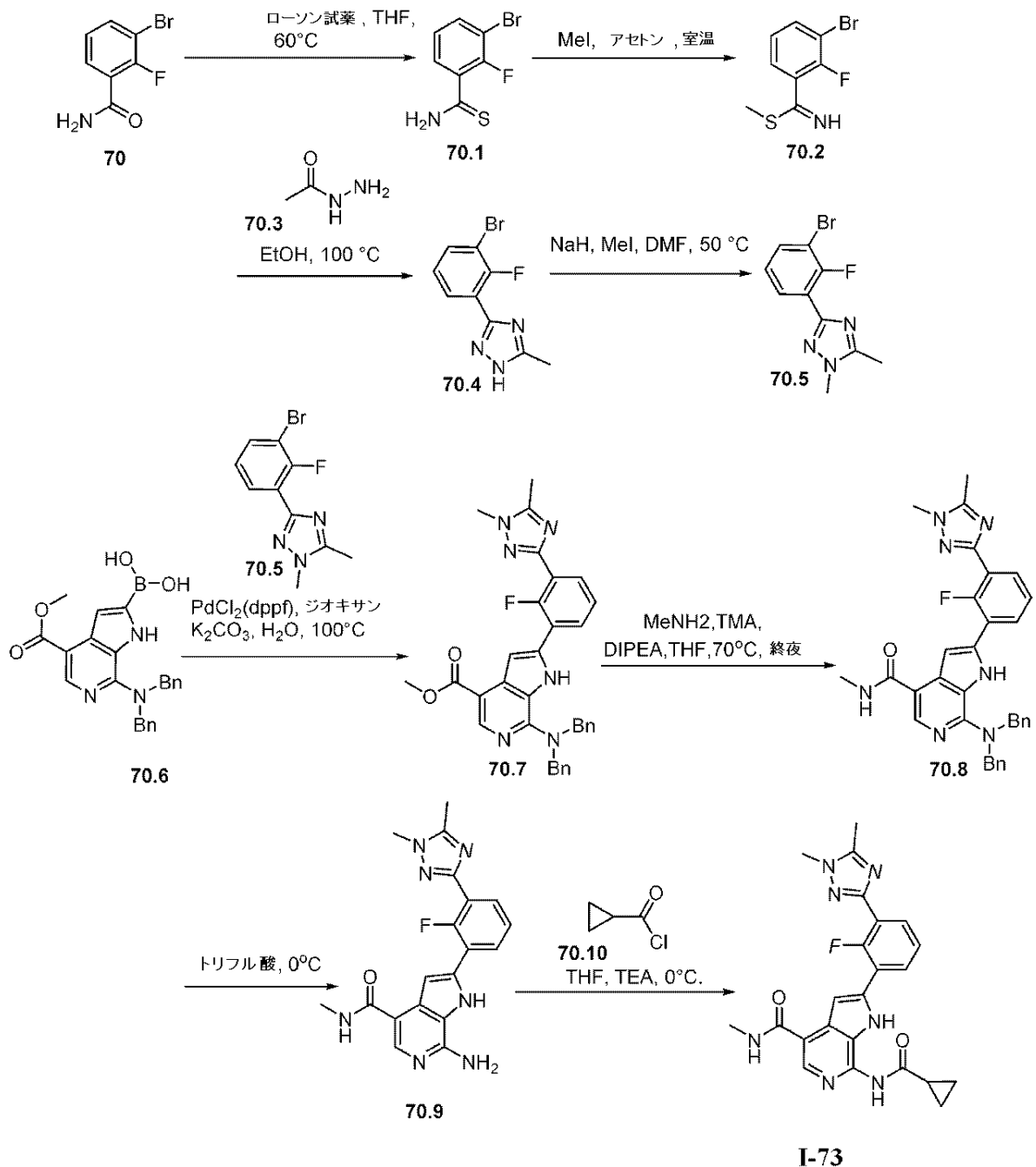
30

40

50

[2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 73)。

【化 1 2 0】



【 0 7 7 5】

化合物 70 の合成。I - 36 の実験プロトコールに従って化合物を合成して、70 を得た。(収率: 85.38%)、MS (ES): m/z 218.95 [M+H]⁺。

【 0 7 7 6】

化合物 70.1 の合成。化合物 70 (0.2 g、0.91 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (4 mL) 中溶液に、ローソン試薬 (0.183 g、0.45 mmol、0.5 eq) を添加した。反応混合物を 60 で 16 時間還流した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 15% 酢酸エチル中で溶出して、70.1 を得た。(0.160 g、収率: 74.51%)。MS (ES):

m/z 234.9 [M + H]⁺。

【0777】

化合物70.2の合成。化合物70.1(0.160 g、0.68 mmol、1.0 eq)のアセトン(4 mL)中溶液に、ヨウ化メチル(0.106 g、0.74 mmol、1.1 eq)を添加した。反応混合物を室温で15時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄した。得られた固体物質を50%炭酸カリウム水溶液(15 mL)と共に撹拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、70.2を得た。(0.120 g、収率：70.76%)。MS(ES)： m/z 248.9 [M + H]⁺。

【0778】

化合物70.4の合成。化合物70.2(0.120 g、0.48 mmol、1.0 eq)のエタノール(2 mL)中溶液に、70.3(0.035 g、0.48 mmol、1.0 eq)を添加した。反応混合物を100℃で1時間還流した。反応が完了した後、反応混合物をMilliporeで濾過し、減圧下で濃縮して、70.4を得た。(0.082 g、収率：66.21%)。MS(ES)： m/z 255.9 [M + H]⁺。

【0779】

化合物70.5の合成。70.4(0.082 g、0.32 mmol、1.0 eq)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中溶液に、0℃で水素化ナトリウム(0.015 g、0.64 mmol、2.0 eq)を添加し、20分間撹拌した。ヨウ化メチル(0.049 g、0.35 mmol、1.1 eq)を添加し、反応混合物を50℃で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷中に移し、撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、70.5を得た。(0.022 g、収率：25.44%)。MS(ES)： m/z 270.9 [M + H]⁺。

【0780】

化合物70.6の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、70.6を得た。(収率：66.51%)、MS(ES)： m/z 416.17 [M + H]⁺。

【0781】

化合物70.7の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、70.7を得た。(0.190 g、収率：43.30%)、MS(ES)： m/z 561.24 [M + H]⁺。

【0782】

化合物70.8の合成。化合物70.7(0.190 g、0.33 mmol、1.0 eq)のテトラヒドロフラン(3 mL)中溶液に、0℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.18 mL、0.99 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム(ヘキサン中2 M、0.82 mL、1.65 mmol、5.0 eq)およびメチルアミン(テトラヒドロフラン中2 M、0.49 mL、0.99 mmol、3.0 eq)を添加した。反応混合物を70℃で16時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、70.8を得た。(0.150 g、収率：79.09%)、MS(ES)： m/z 560.25 [M + H]⁺。

【0783】

化合物70.9の合成。一般的手順Bを使用して化合物を合成して、70.9を得た。(0.090 g、収率：88.51%)、MS(ES)： m/z 380.16 [M + H]⁺。

【0784】

化合物I-73の合成：一般的手順Cを使用して化合物を合成して、I-73(0.050 g、収率：47.10%)を得た。MS(ES)：448.72 [M + H]⁺ LC MS純度：98.58%、HPLC純度：98.17%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400M

10

20

30

40

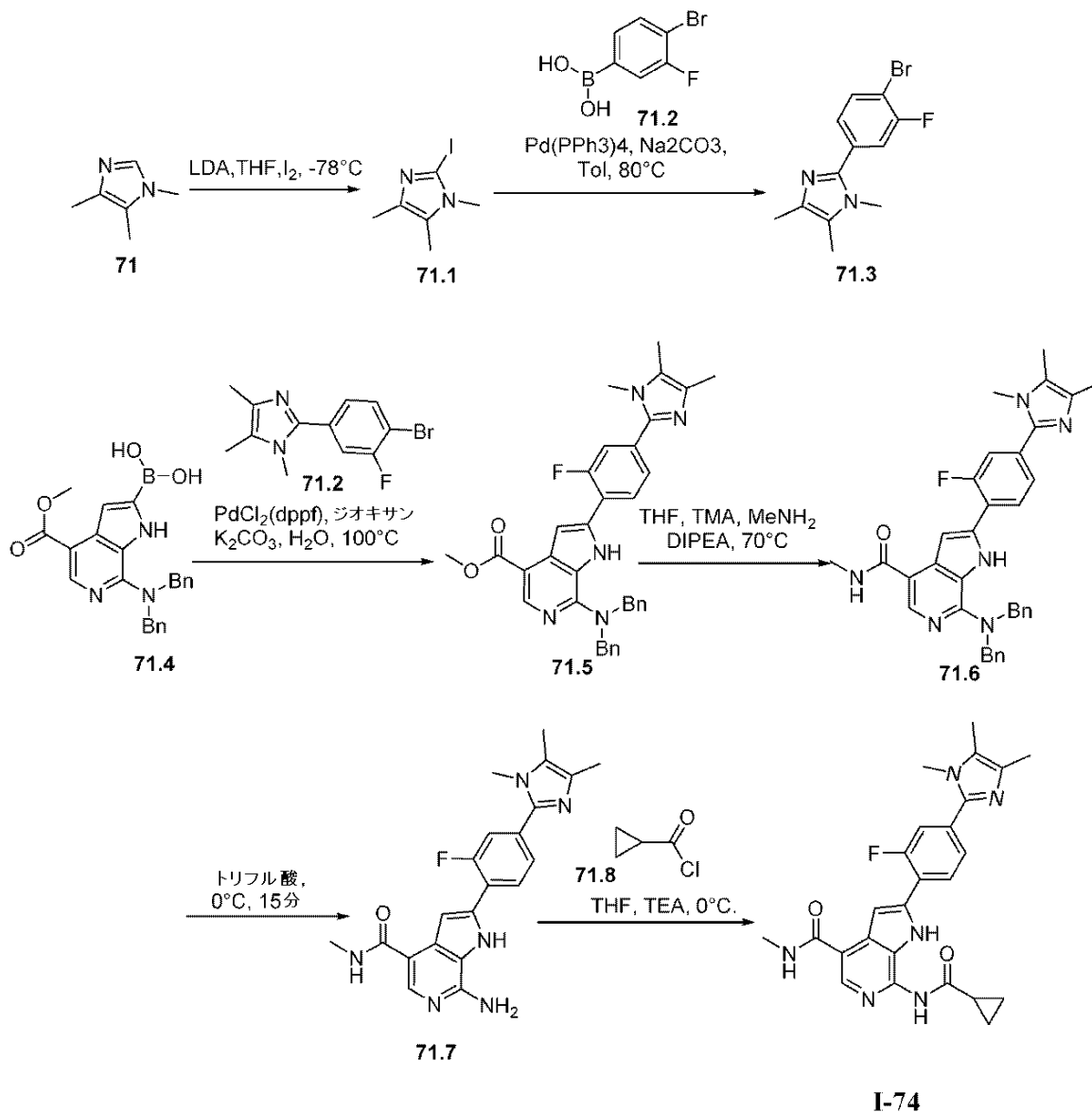
50

HZ): 12.25 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.03-8.01 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.86-2.85 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 0.99-0.94 (m, 4H).

(実施例 71)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (1, 4, 5 - トリメチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 74)。

【化 1 2 1】



【0785】

化合物 71.1 の合成。化合物 71 (4.2 g、38.18 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (42 mL) 中溶液に、-78 でリチウムジイソプロピルアミド (テトラヒドロフラン中 2 M) (57 mL、114.54 mmol、3.0 eq) を滴下添加した。反応混合物を -78 で 1 時間攪拌した。次いでヨウ素 (9.6 g、76.36 mmol、2.0 eq) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液を反応混合物に添加し、同一温度で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 7% 酢酸エチルによりさらに精製して、71.1 を得た。(1.6 g、収率：17.78%)。MS (ES) : m

50

m/z 236.9 $[M+H]^+$.

【0786】

化合物71.3の合成。アルゴンを71.1 (1.6 g、6.77 mmol、1.0 eq)、71.2 (1.9 g、8.80 mmol、1.3 eq) および炭酸ナトリウム (1.7 g、16.92 mmol、2.5 eq) のトルエン (30 mL) 中攪拌混合物に通して15分間パージした。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.781 g、0.67 mmol、0.1 eq) をこれに添加し、さらにパージを10分間行った。反応物を80 で5時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、71.3を得た。(0.7 g、収率：36.47%)。MS (ES) : m/z 284.01 $[M+H]^+$.

10

【0787】

化合物71.4の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、71.4を得た。(収率：66.51%)、MS (ES) : m/z 416.17 $[M+H]^+$.

【0788】

化合物71.5の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、71.5を得た。(0.160 g、収率：45.42%)、MS (ES) : m/z 574.26 $[M+H]^+$.

【0789】

化合物71.6の合成。化合物71.5 (0.160 g、0.27 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.81 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中2 M、0.6 mL、1.35 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中2 M、0.4 mL、0.81 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を70 で5時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、71.6を得た。(0.127 g、収率：79.51%)、MS (ES) : m/z 573.27 $[M+H]^+$.

20

30

【0790】

化合物71.7の合成。一般的手順Bを使用して化合物を合成して、71.7を得た。(0.067 g、収率：76.99%)、MS (ES) : m/z 393.18 $[M+H]^+$.

【0791】

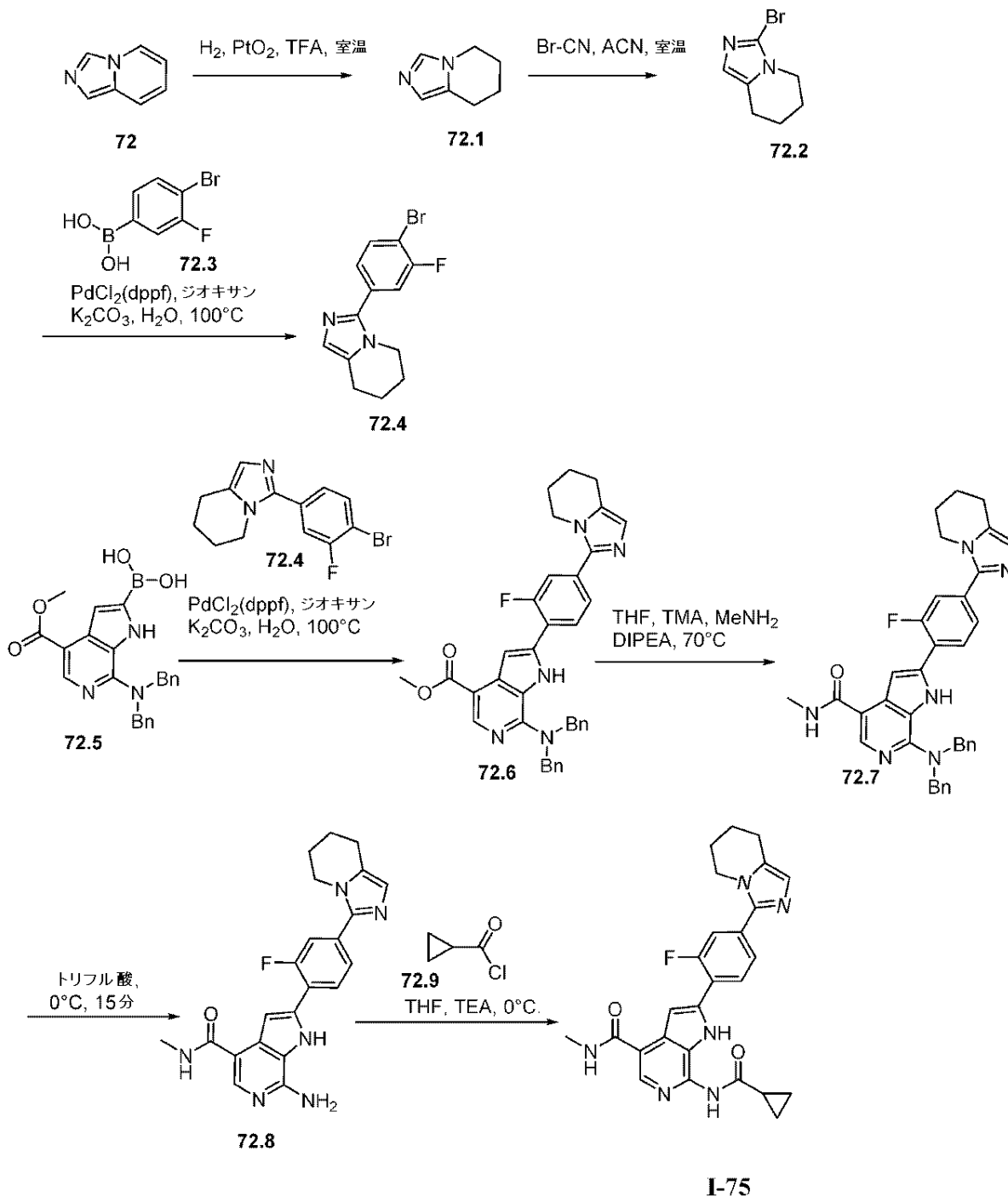
化合物I-74の合成：一般的手順Cを使用して化合物を合成して、I-74 (0.032 g、収率：40.70%) を得た。MS (ES) : 461.67 $[M+H]^+$ LC MS純度：97.11%、HPLC純度：96.81%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 12.13 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06-8.02 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.87-2.86 (d, $J=4.4$ Hz, 3H), 2.27 (bs, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.00-0.95 (m, 4H).

40

(実施例72)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I-75).

【化 1 2 2】



【0 7 9 2】

化合物 72.1 の合成。化合物 72 (5.0 g、42.37 mmol、1.0 eq) のトリフルオロ酢酸 (50 mL) 中溶液に、二酸化白金 (0.5 g) を添加した。水素を室温で 30 分間反応混合物に通してパージした。次いで反応混合物を水素圧下 18 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濃縮し、水酸化ナトリウム水溶液を使用することにより中和し、次いでジクロロメタン中 5 % メタノールで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、72.1 を得た。(2.73 g、収率：52.80%)。MS (ES) : m/z 123.09 [M+H]⁺。

【0 7 9 3】

化合物 72.2 の合成。化合物 72.1 (2.73 g、22.37 mmol、1.0 eq) のアセトニトリル (30 mL) 中溶液に、臭化シアン (2.3 g、22.37 mmol)

1、1.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液中に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中20%酢酸エチルによりさらに精製して、72.2を得た。(2.0 g、収率：44.51%)。MS (ES) : m/z 201.9 [M+H]⁺。

【0794】

化合物72.4の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、72.4を得た。(0.210 g、収率：7.15%)、MS (ES) : m/z 295.16 [M+H]⁺。

【0795】

化合物72.5の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、72.5を得た。(収率：66.51%)、MS (ES) : m/z 416.17 [M+H]⁺。

【0796】

化合物72.6の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、72.6を得た。(0.170 g、収率：48.21%)、MS (ES) : m/z 586.26 [M+H]⁺。

【0797】

化合物72.7の合成。化合物72.6 (0.170 g、0.29 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.87 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中2 M、0.72 mL、1.45 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中2 M、0.43 mL、0.87 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を70 で5時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、72.7を得た。(0.150 g、収率：88.38%)、MS (ES) : m/z 585.27 [M+H]⁺。

【0798】

化合物72.8の合成。一般的手順Bを使用して化合物を合成して、72.8を得た。(0.080 g、収率：77.10%)、MS (ES) : m/z 405.18 [M+H]⁺。

【0799】

化合物I-75の合成：一般的手順Cを使用して化合物を合成して、I-75 (0.042 g、収率：44.94%) を得た。MS (ES) : 473.67 [M+H]⁺ LC MS 純度：100%、HPLC 純度：97.95%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.12 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, J=4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07-8.03 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.72-7.71 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.23-4.20 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.87-2.86 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.27 (bs, 1H), 1.90 (bs, 3H), 1.79 (bs, 3H), 1.00-0.95 (m, 4H).

(実施例73)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (3 - (6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-2-イル) - 2 - フルオロフェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I-76)。

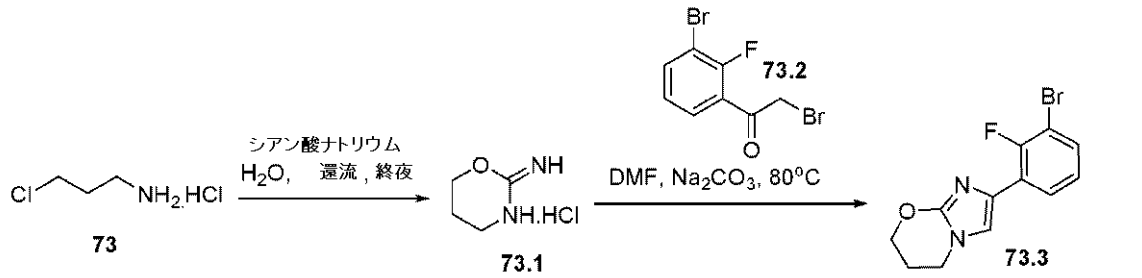
10

20

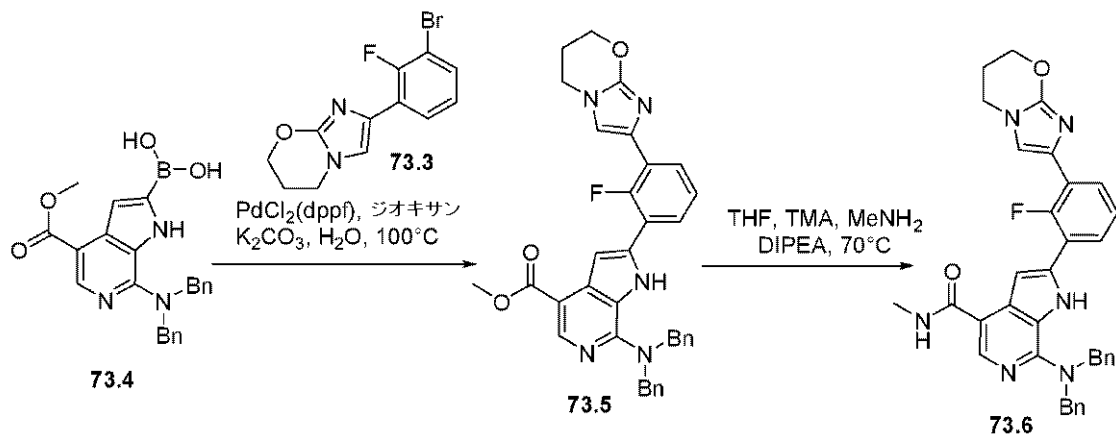
30

40

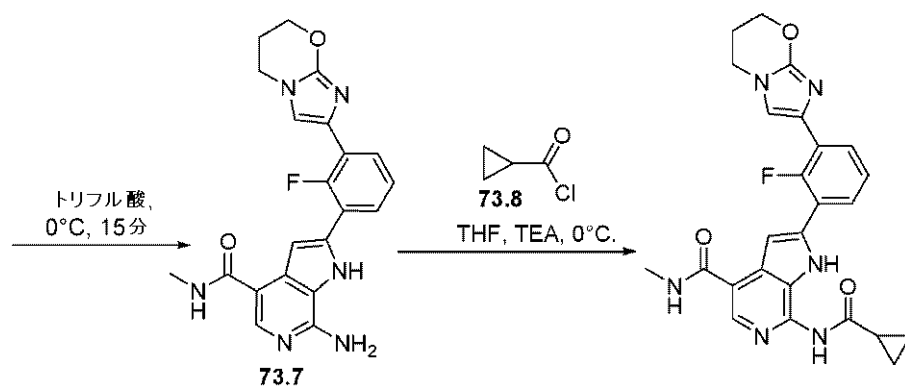
【化 1 2 3】



10



20



30

I-76

【0800】

化合物 73.1 の合成。化合物 73 (4.0 g、30.76 mmol、1.0 eq) およびシアン酸ナトリウム (1.9 g、30.76 mmol、1.0 eq) の水 (10 mL) 中混合物を 90 で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して半固体物質を得、これを熱エタノールで処理した。エタノール層を冷却し、ジエチルエーテルを添加した。沈殿した固体を濾過し、乾燥して、73.1 を得た。(2.2 g、収率：71.42%)。MS (ES) : m/z 136.04 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0801】

化合物 73.3 の合成。化合物 73.1 (0.3 g、2.22 mmol、1.0 eq) および 73.2 (0.654 g、2.22 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液に、炭酸ナトリウム (1.1 g、11.1 mmol、5.0 eq)

40

50

を添加した。反応混合物を 80 で 16 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 20 % 酢酸エチル中で溶出して、73.3 を得た。(0.150 g、収率：16.85%)。MS (ES) : m/z 297.9 [M + H]⁺。

【0802】

化合物 73.4 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、73.4 を得た。(収率：66.51%)、MS (ES) : m/z 416.17 [M + H]⁺

10

【0803】

化合物 73.5 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、73.5 を得た。(0.170 g、収率：48.05%)、MS (ES) : m/z 588.24 [M + H]⁺。

【0804】

化合物 73.6 の合成。化合物 73.5 (0.170 g、0.28 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL、0.84 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0.7 mL、1.4 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.42 mL、0.84 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5 % メタノールによりさらに精製して、73.6 を得た。(0.123 g、収率：72.47%)、MS (ES) : m/z 587.25 [M + H]⁺。

20

【0805】

化合物 73.7 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、73.7 を得た。(0.075 g、収率：88.02%)、MS (ES) : m/z 407.16 [M + H]⁺。

【0806】

30

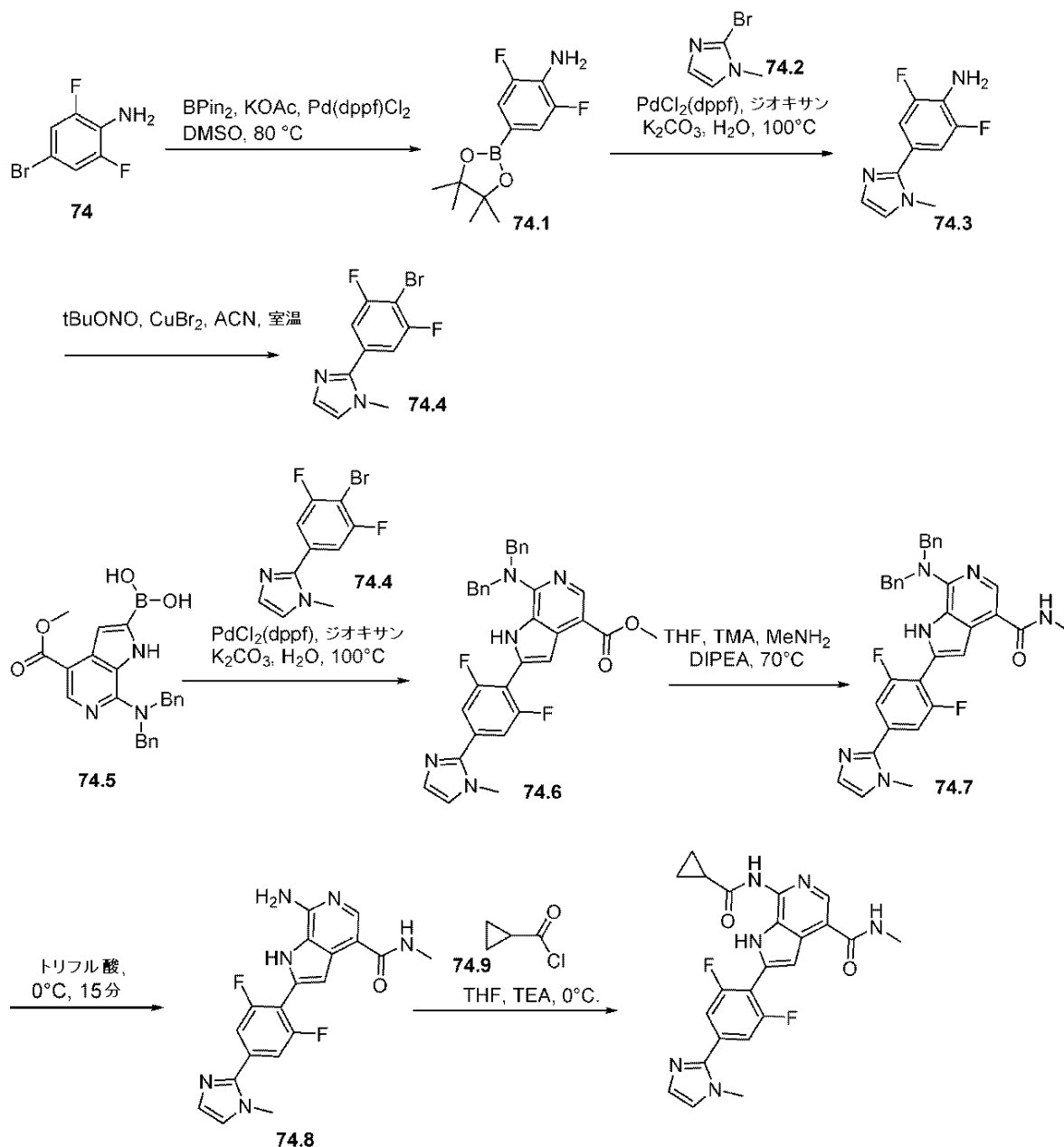
化合物 I - 76 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 76 (0.030 g、収率：34.26%) を得た。MS (ES) : 475.62 [M + H]⁺ LC MS 純度：99.35%、HPLC 純度：97.36%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 11.97 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98-7.95 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.73-7.69 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39-7.35 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.40 (bs, 1H), 4.08-3.97 (m, 4H), 2.86-2.85 (d, J=4.4 Hz, 3H), 1.56 (bs, 2H), 1.02-0.95 (m, 4H)。

(実施例 74)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル)フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 77)。

40

【化 1 2 4】



【0807】

化合物 74.1 の合成。74 (3.0 g、14.42 mmol、1.0 eq) のジメチルスルホキシド (60 mL) 中溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (4.0 g、15.86 mmol、1.1 eq) および酢酸カリウム (4.2 g、43.26 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いで [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) (0.171 g、0.21 mmol、0.015 eq) を添加し、5 分間脱気した。反応混合物を 80°C で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 3% メタノールを使用するコンピフラッシュによりさらに精製して、純粋な 74.1 を得た。(1.8 g、収率：48.93%)。MS (ES) : m/z 254.13 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0808】

化合物 74.3 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、74.3 を得た。(0.6 g、収率：40.64%)。MS (ES) : m/z 210.08 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0809】

化合物74.4の合成。化合物74.3 (0.550 g、2.63 mmol、1.0 eq) のアセトニトリル (10 mL) 中溶液に、亜硝酸tert-ブチル (0.541 g、5.26 mmol、2.0 eq) を添加し、反応混合物を0℃に冷却した。次いで臭化銅 (II) (1.1 g、5.26 mmol、2.0 eq) を反応混合物に添加し、室温で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中20%酢酸エチルを使用するコンピフラッシュによりさらに精製して、純粋な74.4を得た。(0.260 g、収率：36.21%)。MS (ES) : m/z 271.9 [M+H]⁺。

10

【0810】

化合物74.5の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、74.5を得た。(収率：66.51%)、MS (ES) : m/z 416.17 [M+H]⁺。

【0811】

化合物74.6の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、74.6を得た。(0.180 g、収率：53.05%)、MS (ES) : m/z 564.22 [M+H]⁺。

【0812】

化合物74.7の合成。化合物74.6 (0.180 g、0.31 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液に、0℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.93 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中2M、0.7 mL、1.55 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中2M、0.46 mL、0.93 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を70℃で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、74.7を得た。(0.110 g、収率：61.22%)、MS (ES) : m/z 563.23 [M+H]⁺。

20

【0813】

化合物74.8の合成。一般的手順Bを使用して化合物を合成して、74.8を得た。(0.070 g、収率：93.63%)、MS (ES) : m/z 383.14 [M+H]⁺。

30

【0814】

化合物I-77の合成：一般的手順Cを使用して化合物を合成して、I-77 (0.040 g、収率：48.51%) を得た。MS (ES) : 451.37 [M+H]⁺ LC MS純度：100%、HPLC純度：97.24%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 12.29 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71-7.68 (t, J=10.8Hz, 2H), 7.55 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 6.82 (bs, 1H), 3.89 (bs, 3H), 2.84 (bs, 3H), 1.54 (bs, 1H), 0.96-0.85 (m, 4H)。

40

(実施例75)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-エトキシ-6-フルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド (I-78)。

I-78

化合物 75 . 1 の合成。75 (5 . 0 g、21 mmol、1 . 0 eq) のエタノール (50 mL) 中溶液に、水酸化カリウム (2 . 3 g、42 mmol、2 . 0 eq) を添加した。反応混合物を 90 ° で 5 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中 10 % 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 75 . 1 を得た。 (3 . 2 g、収率：57 . 68 %)。MS (ES)： m / z 264 . 9 [M + H]⁺。

【0816】

化合物75.2の合成。75.1(1.0g、3.78mmol、1.0eq)の酢酸(2.1mL、37.8mmol、10.0eq)中溶液に、鉄粉(1.0g、18.9mmol、5.0eq)を添加した。反応混合物を90℃で30分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、セライト床で濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中5%酢酸エチル中で溶出して、75.2を得た。(0.7g、収率：78.97%)、MS(ES)： m/z 234.9 [M+H]⁺。

【0817】

化合物75.3の合成。75.2(0.7g、2.99mmol、1.0eq)の1,4-ジオキサン(15mL)中溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.835g、3.28mmol、1.1eq)および酢酸カリウム(0.880g、8.97mmol、3.0eq)を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下15分間脱気し、次いでトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.190g、0.20mmol、0.07eq)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(0.142g、0.29mmol、0.1eq)を添加し、5分間再度脱気した。反応混合物を110℃で4時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中4%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な75.3を得た。(0.560g、収率：66.61%)。MS(ES)： m/z 281.1 [M+H]⁺。

【0818】

化合物75.5の合成。アルゴンを75.3(0.560g、1.99mmol、1.0eq)および75.4(0.416g、2.58mmol、1.3eq)のジメチルホルムアミド(8mL)中撹拌溶液に通して15分間パージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.139g、0.19mmol、0.1eq)をこれに添加し、混合物を10分間さらにパージした。反応物を60℃で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、75.5を得た。(0.362g、収率：77.25%)。MS(ES)： m/z 236.1 [M+H]⁺。

【0819】

化合物75.6の合成。化合物75.5(0.3g、1.27mmol、1.0eq)のアセトニトリル(6mL)中溶液に、亜硝酸tert-ブチル(0.261g、2.54mmol、2.0eq)を添加し、反応混合物を0℃に冷却した。臭化銅(II)(0.566g、2.54mmol、2.0eq)を反応混合物に添加し、室温で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中20%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な75.6を得た。(0.150g、収率：39.32%)。MS(ES)： m/z 299.1 [M+H]⁺。

【0820】

化合物75.7の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、75.7を得た。(収率：66.51%)、MS(ES)： m/z 416.17 [M+H]⁺。

【0821】

化合物75.8の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、75.8を得た。(0.120g、収率：33.80%)、MS(ES)： m/z 590.25 [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

【 0 8 2 2 】

化合物 7 5 . 9 の合成。化合物 7 5 . 8 (0 . 1 2 0 g 、 0 . 2 0 m m o l 、 1 . 0 e q) のテトラヒドロフラン (3 m L) 中溶液に、0 で N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 1 m L 、 0 . 6 m m o l 、 3 . 0 e q) 、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M 、 0 . 5 m L 、 1 . 0 m m o l 、 5 . 0 e q) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M 、 0 . 3 m L 、 0 . 6 m m o l 、 3 . 0 e q) を添加した。反応混合物を 7 0 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールによりさらに精製して、7 5 . 9 を得た。(0 . 0 6 0 g 、 収率 : 5 0 . 0 8 %) 、 M S (E S) : m / z 5 8 9 . 2 [M + H] ⁺。

10

【 0 8 2 3 】

化合物 7 5 . 1 0 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、7 5 . 1 0 を得た。(0 . 0 3 3 g 、 収率 : 7 9 . 2 7 %) 、 M S (E S) : m / z 4 0 9 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 8 2 4 】

化合物 I - 7 8 の合成 : 一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 7 8 (0 . 0 2 5 g 、 収率 : 6 4 . 9 3 %) を得た。M S (E S) : 4 7 7 . 6 7 [M + H] ⁺ L C M S 純度 : 1 0 0 % 、 H P L C 純度 : 9 9 . 7 2 % 、 ¹H NMR (DMSO-d₆ , 400MHz) : 12.20 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38-7.34 (d, J=12.6Hz, 1H), 7.07-7.04 (d, J=11.6Hz, 2H), 6.82 (bs, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.84 (bs, 3H), 2.83-2.82 (d, J=4Hz, 3H), 2.23 (bs, 1H), 1.48-1.44 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.22 (bs, 1H), 0.95-0.85 (m, 4H)。

20

(実施例 7 6)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (3 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 7 9)

30

40

50

I-79

化合物 76 . 2 の合成。化合物 76 . 1 (1 . 5 g、12 . 71 mmol、1 . 0 eq) のジクロロメタン (25 mL) 中溶液に、ヨウ化メチル (1 . 9 g、13 . 98 mmol、1 . 1 eq) を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液を水 (50 mL) に注ぎ込み、抽出剤として酢酸エチル (20 mL) を追加し、さらに 10 分間攪拌する。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (20 mL) で再抽出する。有機相を合併し、乾燥剤として無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥させる。溶媒を減圧下で蒸留除去し、残残渣を真空下で乾燥させ、白色粉末状の化合物 76 . 2 を得る。収率 85%。

1、1.1 eq) を添加した。反応混合物を室温で15時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄した。得られた固体物質を50%炭酸カリウム水溶液(15 mL)で溶解し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、76.2を得た。(0.8 g、収率：47.63%)。MS (ES) : m/z 131.04 [M+H]⁺。

【0827】

化合物76.3の合成。化合物76.2(0.8 g、6.15 mmol、1.0 eq)のエタノール(15 mL)中溶液に、塩化アンモニウム(0.332 g、6.15 mmol、1.0 eq)を添加した。反応混合物を1時間還流させた。反応が完了した後、反応混合物をMilliporeで濾過し、減圧下で濃縮して、76.3を得た。(0.7 g、収率：84.05%)。MS (ES) : m/z 136.04 [M+H]⁺。

10

【0828】

化合物76.5の合成。化合物76.3(0.3 g、2.22 mmol、1.0 eq)および76.4(0.654 g、2.22 mmol、1.0 eq)のジメチルホルムアミド(10 mL)中溶液に、炭酸ナトリウム(1.1 g、11.1 mmol、5.0 eq)を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中20%酢酸エチル中で溶出して、76.5を得た。(0.190 g、収率：29.11%)。MS (ES) : m/z 297.9 [M+H]⁺。

20

【0829】

化合物76.6の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、76.6を得た。(収率：66.51%)、MS (ES) : m/z 416.17 [M+H]⁺。

【0830】

化合物76.7の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、76.7を得た。(0.170 g、収率：48.05%)、MS (ES) : m/z 588.24 [M+H]⁺。

【0831】

30

化合物76.8の合成。化合物76.7(0.170 g、0.28 mmol、1.0 eq)のテトラヒドロフラン(3 mL)中溶液に、0℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15 mL、0.84 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム(ヘキサン中2 M、0.7 mL、1.4 mmol、5.0 eq)およびメチルアミン(テトラヒドロフラン中2 M、0.42 mL、0.84 mmol、3.0 eq)を添加した。反応混合物を70℃で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、76.8を得た。(0.120 g、収率：70.71%)、MS (ES) : m/z 587.25 [M+H]⁺。

40

【0832】

化合物76.9の合成。一般的手順Bを使用して化合物を合成して、76.9を得た。(0.070 g、収率：84.20%)、MS (ES) : m/z 407.16 [M+H]⁺。

【0833】

化合物I-79の合成：一般的手順Cを使用して化合物を合成して、I-79(0.028 g、収率：34.26%)を得た。MS (ES) : 475.66 [M+H]⁺ LC MS純度：98.48%、HPLC純度：98.20%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 11.97 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09-8.05 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.76-7.73 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.66-7.

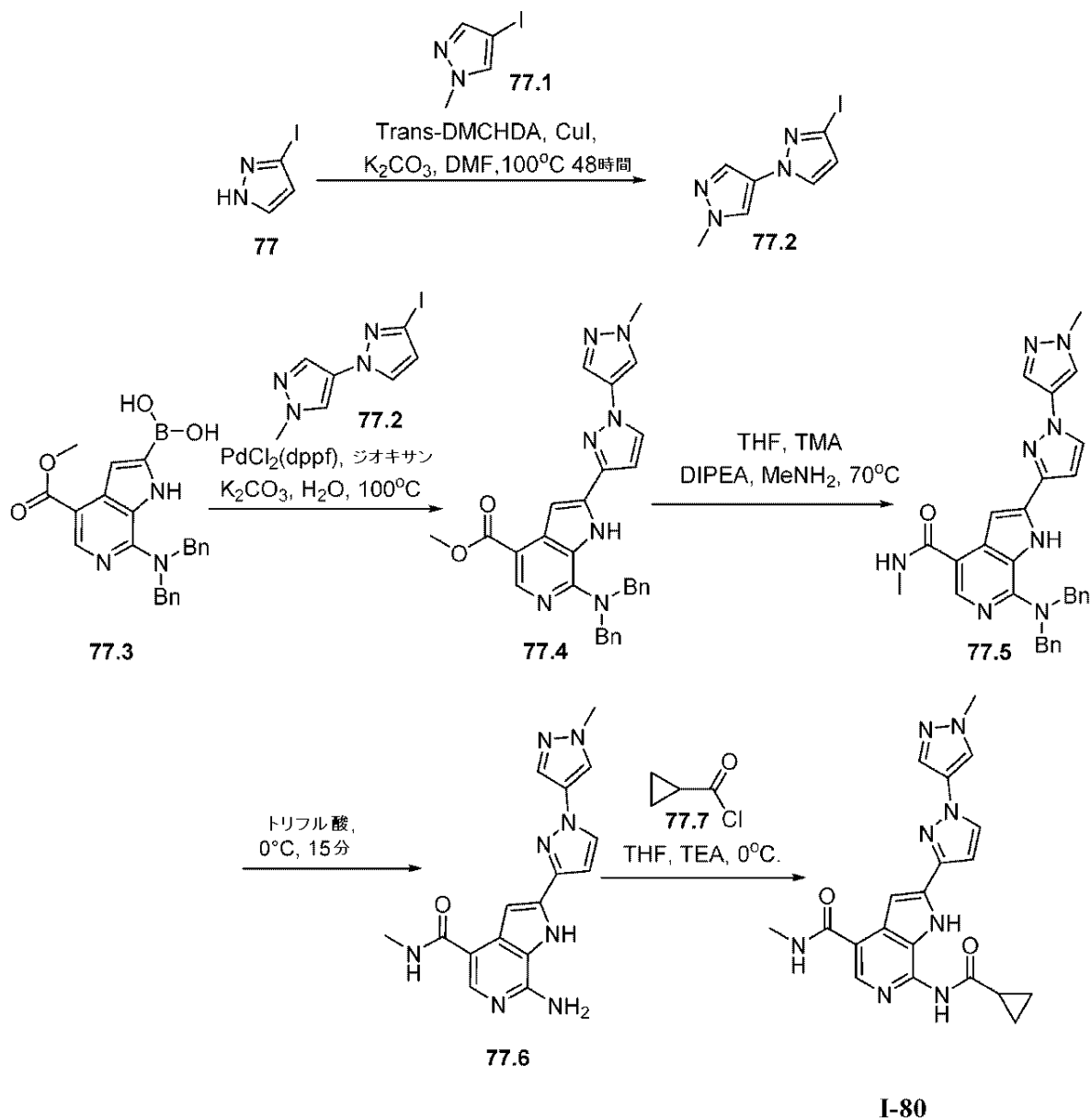
50

65 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.37 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.13-4.05 (m, 4H), 2.85-2.84 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 1.54 (bs, 2H), 1.00-0.94 (m, 4H).

(実施例 77)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (1' - メチル - 1' H - [1, 4' - ビピラゾール] - 3 - イル) - 1 H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 80)。

【化 127】



【0834】

化合物 77.2 の合成。77 (3.0 g、15.46 mmol、1.0 eq) および 77.1 (3.8 g、18.55 mmol、1.2 eq) の 1, 4 - ジオキサン (60 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (4.2 g、30.92 mmol、2.0 eq) を添加し、反応混合物をアルゴンで 15 分間脱気した。ヨウ化銅 (0.588 g、3.09 mmol、0.2 eq) および *trans* - N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (0.878 g、6.18 mmol、0.4 eq) を添加し、反応混合物をアルゴンで 5 分間再度脱気し、続いて 100 で 48 時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶

液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 1.2% メタノール中で溶出して、純粋な 77.2 を得た。(0.859 g、収率：20.27%)。MS (ES) : m/z 274.9 [M + H]⁺。

【0835】

化合物 77.3 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、77.3 を得た。(収率：66.51%)、MS (ES) : m/z 416.17 [M + H]⁺。

【0836】

化合物 77.4 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、77.4 を得た。(0.190 g、収率：50.81%)、MS (ES) : m/z 518.23 [M + H]⁺。

10

【0837】

化合物 77.5 の合成。化合物 77.4 (0.190 g、0.36 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL、1.08 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0.9 mL、1.8 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.54 mL、1.08 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5% メタノールによりさらに精製して、77.5 を得た。(0.148 g、収率：78.07%)、MS (ES) : m/z 517.24 [M + H]⁺。

20

【0838】

化合物 77.6 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、77.6 を得た。(0.052 g、収率：53.96%)、MS (ES) : m/z 337.15 [M + H]⁺。

【0839】

化合物 I - 80 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 80 (0.022 g、収率：35.19%) を得た。MS (ES) : 405.67 [M + H]⁺ LC MS 純度：97.82%、HPLC 純度：96.75%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.01 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, J=4Hz, 1H), 8.31 (bs, 1H), 8.27 (bs, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.13 (bs, 1H), 3.92 (bs, 3H), 2.85-2.86 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.02-0.92 (m, 4H)。

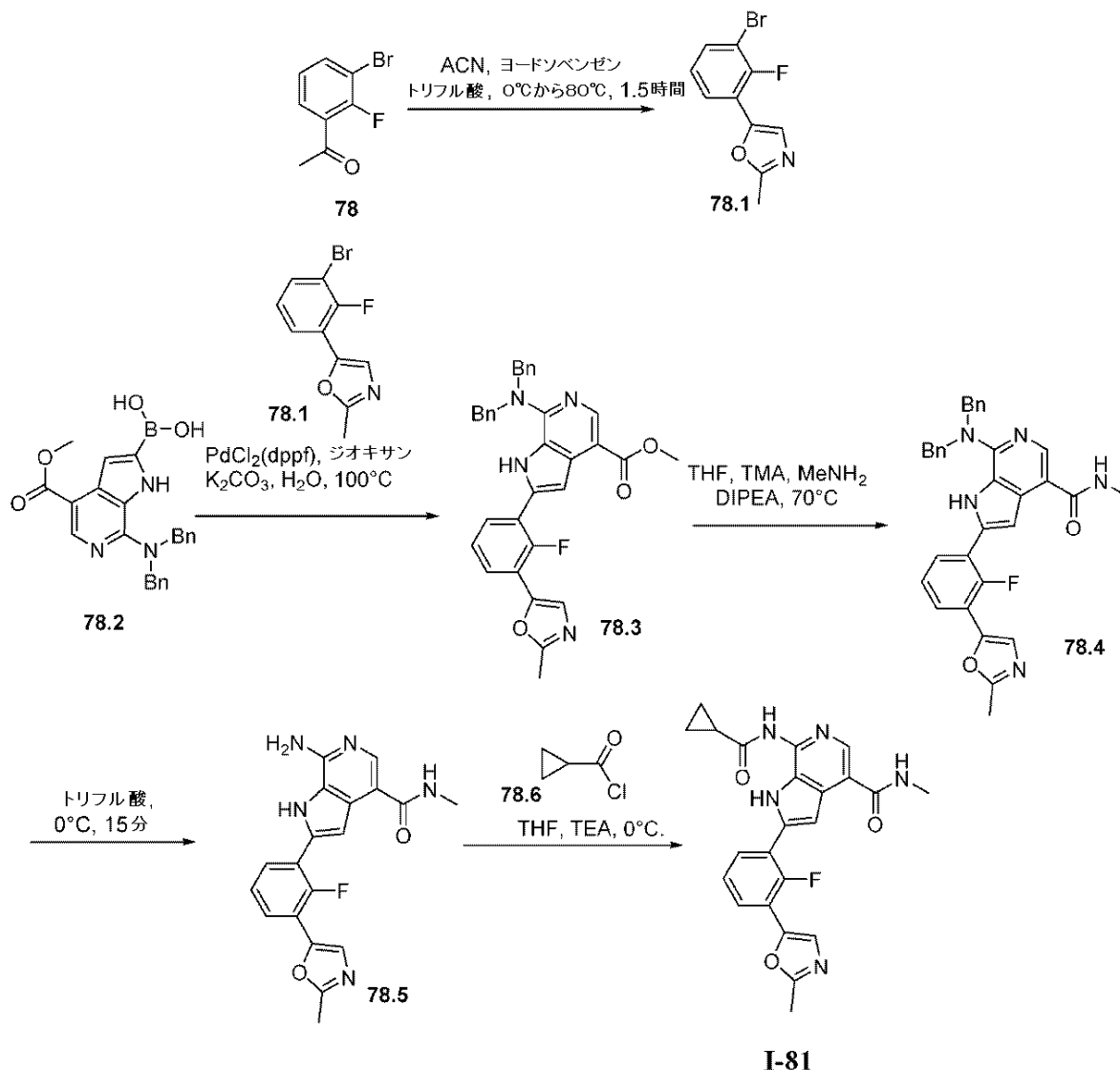
30

(実施例 78)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル)フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 81)。

40

【化 1 2 8】



【0 8 4 0】

化合物 78.1 の合成。ヨードソベンゼン (0.765 g、3.48 mmol、1.5 eq) およびトリフル酸 (0.5 g、2.31 mmol、3.0 eq) のアセトニトリル (10 mL) 中溶液に、0 で 78 (1.0 g、6.96 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を 80 で 1.5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 15% 酢酸エチルによりさらに精製して、78.1 を得た。(0.2 g、収率：33.90%)、MS (ES) : m/z 254.9 $[M+H]^+$ 。

【0 8 4 1】

化合物 78.2 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、78.2 を得た。(収率：66.51%)、MS (ES) : m/z 416.17 $[M+H]^+$ 。

【0 8 4 2】

化合物 78.3 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、78.3 を得た。(0.180 g、収率：45.58%)、MS (ES) : m/z 546.21 $[M+H]^+$ 。

【0 8 4 3】

10

20

30

40

50

化合物 78.4 の合成。化合物 78.3 (0.180 g、0.32 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.96 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0.8 mL、1.6 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.48 mL、0.96 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5 % メタノールによりさらに精製して、78.4 を得た。(0.110 g、収率：61.22%)、MS (ES) : m/z 546.23 [M+H]⁺。

10

【0844】

化合物 78.5 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、78.5 を得た。(0.055 g、収率：74.67%)、MS (ES) : m/z 366.13 [M+H]⁺。

【0845】

化合物 I - 81 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 81 (0.025 g、収率：38.32%) を得た。MS (ES) : 434.67 [M+H]⁺ LC MS 純度：96.41%、HPLC 純度：95.31%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.01 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.42-8.41 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94-7.91 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.84-7.80 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.56-7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (bs, 1H), 2.89-2.88 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.58 (bs, 1H), 0.95-0.86 (m, 4H)。

20

(実施例 79)

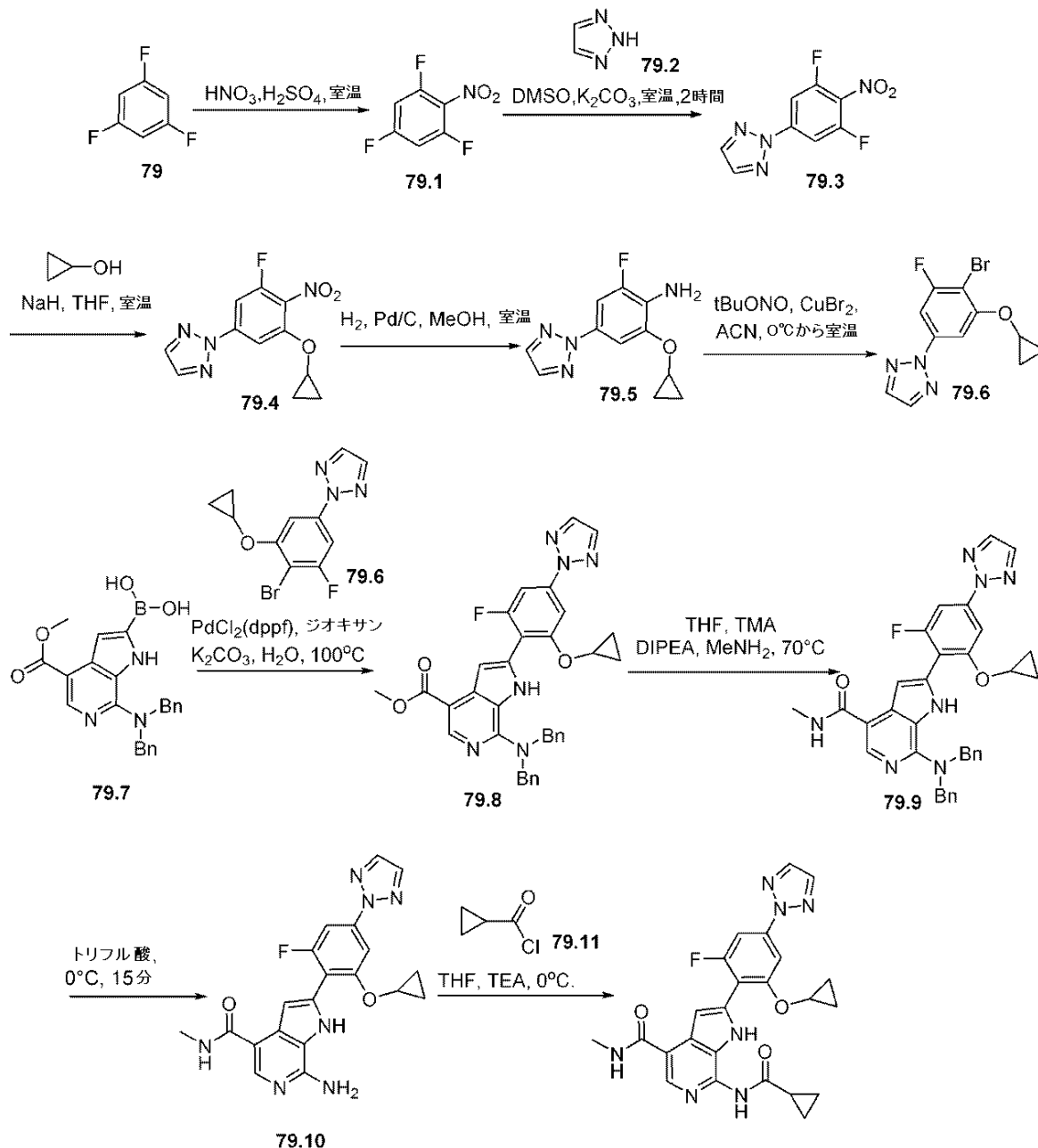
7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - シクロプロボキシ - 6 - フルオロ - 4 - (2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 82)。

30

40

50

【化 1 2 9】



I-82

【0 8 4 6】

化合物 79.1 の合成。79 (5.0 g、37.87 mmol、1.5 eq) の硫酸 (17 mL) 中溶液に、0 で硝酸 (23 mL) を滴下添加した。反応混合物を 0 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、79.1 を得た。(3.2 g、収率：47.74%)、MS (ES) : m/z 178.01 $[M+H]^+$ 。

【0 8 4 7】

化合物 79.3 の合成。79.1 (3.2 g、18.07 mmol、1.0 eq) および 79.2 (1.3 g、19.87 mmol、1.1 eq) のジメチルスルホキシド (35 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (4.9 g、36.14 mmol、2.0 eq) を添加し、反応混合物を 90 で 1 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、79.3 (2.05 g、収率：50.15%) を得た。M

S (E S) : m/z 227.03 [M + H] ⁺。

【0848】

化合物79.4の合成。シクロプロパノール(0.526 g、9.07 mmol、1.0 eq)のテトラヒドロフラン(40 mL)中溶液に、窒素雰囲気下0 で水素化ナトリウム(60%) (1.0 g、45.35 mmol、5.0 eq)をゆっくり添加した。10分後、79.3(2.05 g、9.07 mmol、1.0 eq)を反応混合物に添加し、これを室温で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中10%酢酸エチル中で溶出して、79.4を得た。(1.72 g、収率：71.81%)。MS (E S) : m/z 265.07 [M + H] ⁺。

10

【0849】

化合物79.5の合成。79.4(1.72 g、6.51 mmol、1.0 eq)のメタノール(25 mL)中溶液に、10%パラジウム炭素(0.8 g)を添加した。水素を室温で4時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをn-ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な79.5を得た。(0.4 g、収率：26.23%)。MS (E S) : m/z 235.10 [M + H] ⁺。

【0850】

化合物79.6の合成。79.5(0.5 g、2.13 mmol、1.0 eq)のアセトニトリル(5 mL)中溶液に、0 で臭化銅(II) (0.9 g、4.04 mmol、1.9 eq)を添加した。次いで亜硝酸tert-ブチル(0.5 mL、4.26 mmol、2.0 eq)を0 で反応混合物に滴下添加し、室温で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中3%酢酸エチル中で溶出して、79.6を得た。(0.280 g、収率：44.00%)、MS (E S) : m/z 298.9 [M + H] ⁺。

20

【0851】

化合物79.7の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、79.7を得た。(収率：66.51%)、MS (E S) : m/z 416.17 [M + H] ⁺。

30

【0852】

化合物79.8の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、79.8を得た。(0.195 g、収率：34.39%)、MS (E S) : m/z 589.2 [M + H] ⁺。

【0853】

化合物79.9の合成。化合物79.8(0.195 g、0.33 mmol、1.0 eq)のテトラヒドロフラン(3 mL)中溶液に、0 でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.18 mL、0.99 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム(ヘキサン中2 M、0.82 mL、1.65 mmol、5.0 eq)およびメチルアミン(テトラヒドロフラン中2 M、0.49 mL、0.99 mmol、3.0 eq)を添加した。反応混合物を70 で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、79.9を得た。(0.110 g、収率：56.50%)、MS (E S) : m/z 588.25 [M + H] ⁺。

40

【0854】

化合物79.10の合成。一般的手順Bを使用して化合物を合成して、79.10を得た。(0.045 g、収率：59.01%)、MS (E S) : m/z 408.15 [M

50

+ H] ⁺。

【 0 8 5 5 】

化合物 I - 8 2 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 8 2 (0 . 0 2 4 g、収率：4 5 . 7 0 %) を得た。MS (ES) : 4 7 6 . 4 1 [M + H] ⁺ LC MS 純度：9 6 . 6 9 %、HPLC 純度：9 7 . 2 8 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.26 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.54-8.53 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.24-7.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.11-7.09 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.98 (bs, 3H), 2.81-2.80 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.99 (bs, 1H), 1.77-1.74 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.55 (bs, 1H), 1.23 (bs, 3H).

10

(実施例 8 0)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 8 3)。

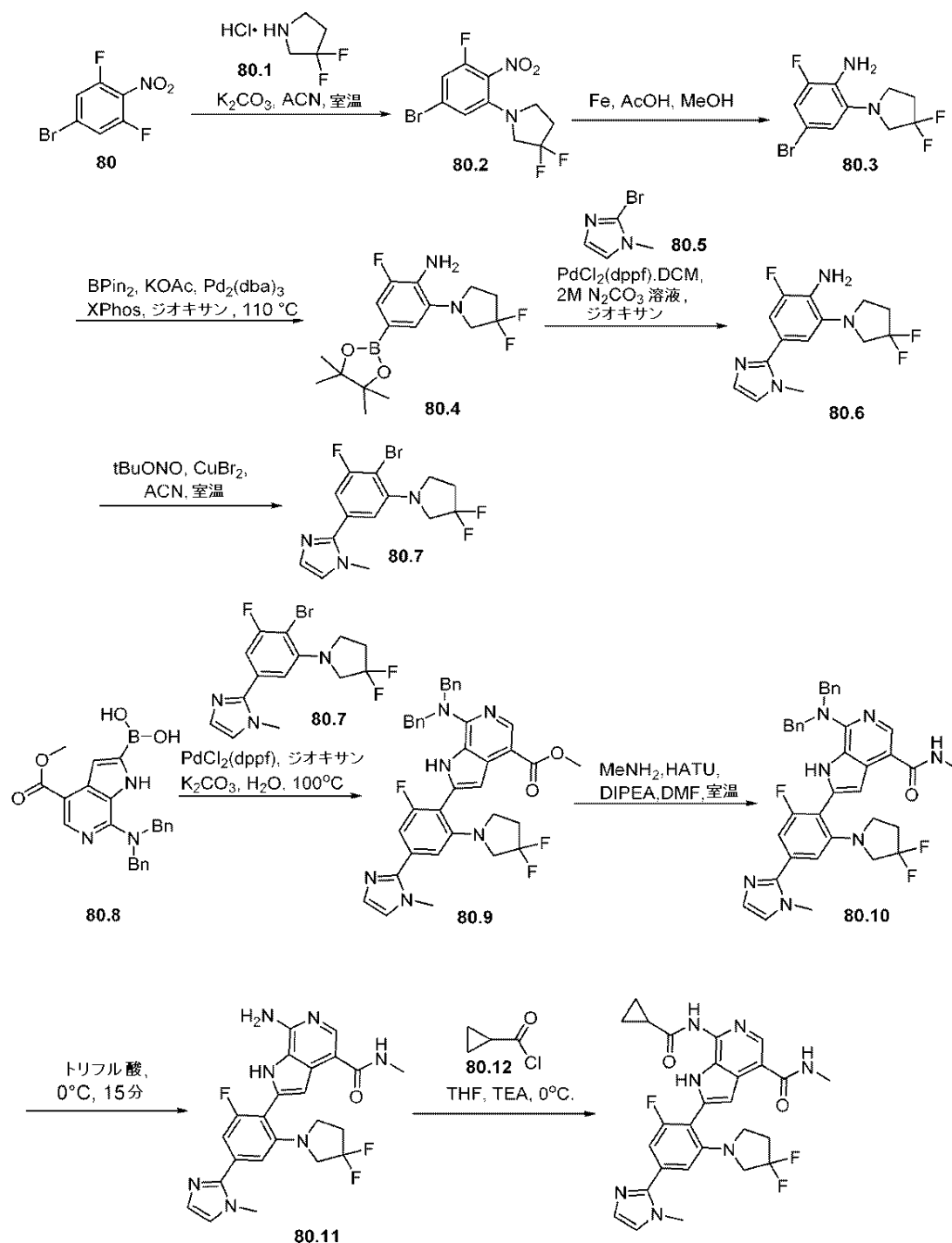
20

30

40

50

【化 1 3 0】



【 0 8 5 6】

化合物 80.2 の合成。80 (10 g、42.01 mmol、1.5 eq) および 80.1 (7.2 g、50.41 mmol、1.2 eq) のアセトニトリル (300 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (14.0 g、105.02 mmol、2.5 eq) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 2 % 酢酸エチル中で溶出して、80.2 を得た。(6 g、収率：43.92%)、MS (ES) : m/z 325.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0857】

化合物80.3の合成。80.2(2.0g、6.15mmol、1.5eq)の酢酸(3.5mL、61.5mmol、10.0eq)中溶液に、鉄粉(1.7g、30.75mmol、5.0eq)を添加した。反応混合物を90で30分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、セライト床で濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中5%酢酸エチル中で溶出して、80.3を得た。(1.12g、収率：61.69%)、MS(ES)： m/z 296.0 [M+H]⁺。

【0858】

化合物80.4の合成。80.3(1.12g、3.79mmol、1.0eq)の1,4-ジオキサン(22mL)中溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.0g、4.16mmol、1.1eq)および酢酸カリウム(1.1g、11.37mmol、3.0eq)を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下15分間脱気し、次いでトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.237g、0.26mmol、0.07eq)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(0.180g、0.37mmol、0.1eq)を添加し、5分間再度脱気した。反応混合物を110で4時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中4%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な80.4を得た。(0.620g、収率：47.74%)。MS(ES)： m/z 342.1 [M+H]⁺。

【0859】

化合物80.6の合成。80.4(0.5g、1.46mmol、1.0eq)の1,4-ジオキサン(5mL)中溶液に、80.5(0.164g、1.022mmol、0.7eq)および2M炭酸ナトリウム溶液(3.8mL)を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下15分間脱気し、次いで[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体(0.119g、0.14mmol、0.1eq)を添加し、5分間再度脱気した。反応混合物を100で1時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中7%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な80.6(0.310g、収率：71.60%)を得た。MS(ES)： m/z 297.13 [M+H]⁺。

【0860】

化合物80.7の合成。80.6(0.260g、0.87mmol、1.0eq)のアセトニトリル(3mL)中溶液に、0で臭化銅(II)(0.368g、1.65mmol、1.9eq)を添加した。次いで亜硝酸tert-ブチル(0.20g、1.74mmol、2.0eq)を0で反応混合物に滴下添加し、1時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中3%酢酸エチル中で溶出して、80.7(0.178g、収率：56.32%)を得た。MS(ES)： m/z 360.1 [M+H]⁺。

【0861】

化合物80.8の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、80.8を得た。(収率：66.51%)、MS(ES)： m/z 416.17 [M+H]⁺。

【0862】

化合物80.9の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、80.9を得た。

(0.192 g、収率：49.01%)、MS (ES) : m/z 651.27 [M + H]⁺。

【0863】

化合物80.10の合成。化合物80.9 (0.192 g、0.29 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.87 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中2 M、0.72 mL、1.45 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中2 M、0.43 mL、0.87 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を70 で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、80.10 (0.110 g、収率：57.38%) を得た。MS (ES) : m/z 650.28 [M + H]⁺。

10

【0864】

化合物80.11の合成。一般的手順Bを使用して化合物を合成して、80.11を得た。(0.070 g、収率：88.07%)、MS (ES) : m/z 470.19 [M + H]⁺。

【0865】

化合物I-83の合成：一般的手順Cを使用して化合物を合成して、I-83 (0.050 g、収率：62.38%) を得た。MS (ES) : 538.68 [M + H]⁺ LC MS純度：97.72%、HPLC純度：97.02%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 11.87 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27-7.24 (t, J=10.8 Hz, 1H), 7.19 (bs, 2H), 6.84 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.28-3.27 (d, J=2.8 Hz, 3H), 2.85-2.84 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.43-2.35 (m, 2H), 1.24 (bs, 2H), 0.94-0.86 (m, 4H)。

20

(実施例81)

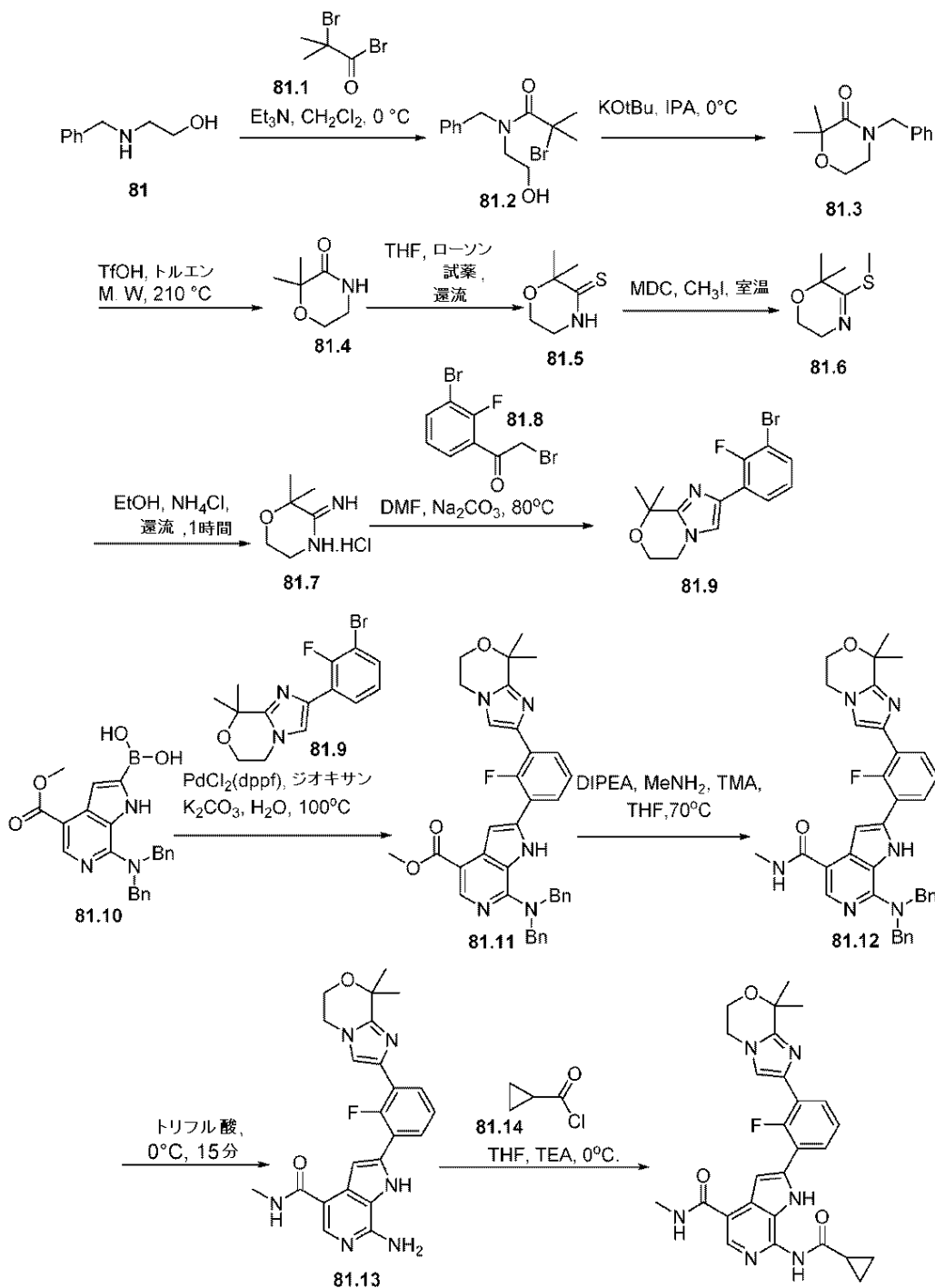
7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (3 - (8,8-ジメチル-5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル) - 2 - フルオロフェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I-84)。

30

40

50

【化 1 3 1】



I-84

【0 8 6 6】

化合物 81.2 の合成。化合物 81 (25.0 g、165.56 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (250 mL) 中溶液に、0 でトリエチルアミン (35 mL、248.34 mmol、1.5 eq) を添加した。反応混合物を 0 で 15 分間攪拌した。次いで化合物 81.1 (37.9 g、165.56 mmol、1.0 eq) を 0 で滴下添加し、反応混合物を 0 で 14 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 27% 酢酸エチル中で溶出して、81.2

を得た。(10.0 g、収率：20.15%)。MS (ES) : m/z 301.05 [M + H]⁺。

【0867】

化合物81.3の合成。化合物81.2 (25.0 g、83.33 mmol、1.0 eq) のイソプロピルアルコール (250 mL) 中溶液に、0 でカリウム *tert*-ブトキシド溶液 (テトラヒドロフラン中1 M、249 mL、249.99 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を0 で30分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中25%酢酸エチル中で溶出して、81.3 (8.0 g、収率：43.81%) を得た。MS (ES) : m/z 220.13 [M + H]⁺。

10

【0868】

化合物81.4の合成。化合物81.3 (8.0 g、36.52 mmol、1.0 eq) のトルエン (80 mL) 中溶液に、トリフル酸 (12.8 mL、146.08 mmol、4.0 eq) を添加した。反応混合物をマイクロ波中210 で15分間照射した。反応が完了した後、反応混合物をメタノール性アンモニアで中和し、濃縮して粗製物質を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物をジクロロメタン中2.0%メタノール中で溶出して、81.4を得た。(2.0 g、収率：42.44%)。MS (ES) : m/z 130.08 [M + H]⁺。

20

【0869】

化合物81.5の合成。化合物81.4 (1.0 g、7.75 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中溶液に、ローソン試薬 (1.56 g、3.87 mmol、0.5 eq) を添加した。反応混合物を70 で16時間還流した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中15%酢酸エチル中で溶出して、81.5を得た。(0.640 g、収率：56.92%)。MS (ES) : m/z 146.06 [M + H]⁺。

【0870】

30

化合物81.6の合成。化合物81.5 (0.640 g、4.41 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (15 mL) 中溶液に、ヨウ化メチル (0.688 g、4.85 mmol、1.1 eq) を添加した。反応混合物を室温で15分間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、固体をジクロロメタンで洗浄した。得られた固体物質を50%炭酸カリウム水溶液 (15 mL) で溶解し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、81.6 (0.280 g、収率：39.90%) を得た。MS (ES) : m/z 160.08 [M + H]⁺。

【0871】

化合物81.7の合成。化合物81.6 (0.280 g、1.76 mmol、1.0 eq) のエタノール (9 mL) 中溶液に、塩化アンモニウム (0.095 g、1.76 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を1時間還流させた。反応が完了した後、反応混合物をMilliporeで濾過し、減圧下で濃縮して、81.7 (0.265 g、収率：91.55%) を得た。MS (ES) : m/z 165.07 [M + H]⁺。

40

【0872】

化合物81.9の合成。化合物81.7 (0.265 g、1.61 mmol、1.0 eq) および81.8 (0.474 g、1.61 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (15 mL) 中溶液に、炭酸ナトリウム (0.853 g、8.05 mmol、5.0 eq) を添加した。反応混合物を80 で16時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムク

50

ロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 20% 酢酸エチル中で溶出して、81.9 を得た。(0.2 g、収率：38.21%)。MS (ES) : m/z 324.03 [M+H]⁺。

【0873】

化合物 81.10 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、81.10 (収率：66.51%) を得た。MS (ES) : m/z 416.17 [M+H]⁺。

【0874】

化合物 81.11 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、81.11 (0.250 g、収率：56.20%) を得た。MS (ES) : m/z 616.27 [M+H]⁺。

10

【0875】

化合物 81.12 の合成。化合物 81.11 (0.250 g、0.40 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (4 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.22 mL、1.2 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、1.0 mL、2.0 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.6 mL、1.2 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5% メタノールによりさらに精製して、81.12 (0.180 g、収率：72.12%) を得た。MS (ES) : m/z 614.28 [M+H]⁺。

20

【0876】

化合物 81.13 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、81.13 (0.096 g、収率：75.46%) を得た。MS (ES) : m/z 435.19 [M+H]⁺。

【0877】

化合物 I - 84 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 84 (0.050 g、収率：45.03%) を得た。MS (ES) : 503.46 [M+H]⁺ LC MS 純度：100%、HPLC 純度：97.20%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 11.98 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, J=4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12-8.08 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.60-7.59 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42-7.38 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.16-4.01 (m, 4H), 2.87-2.86 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.27 (bs, 1H), 1.57 (s, 6H), 0.90-0.80 (m, 4H)。

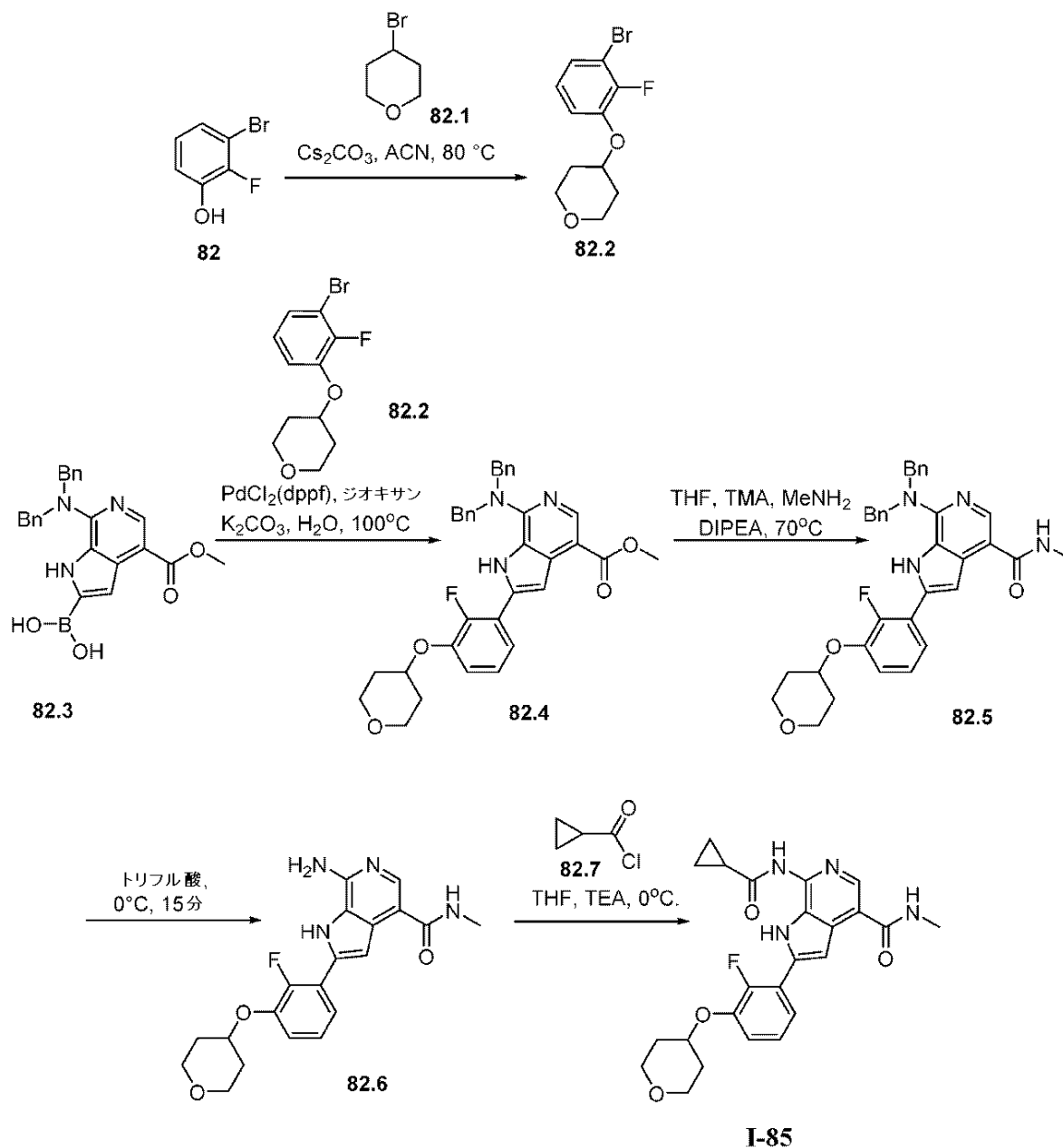
30

(実施例 82)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 85)。

40

【化 1 3 2】



【0 8 7 8】

化合物 **82.2** の合成。 **82** (1.0 g、5.23 mmol、1.0 eq) および **82.1** (3.4 g、20.92 mmol、4.0 eq) のアセトニトリル (25 mL) 中溶液に、炭酸セシウム (6.7 g、20.92 mmol、4.0 eq) を添加した。反応混合物を 80°C で 18 時間加熱還流した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 9% 酢酸エチル中で溶出して、**82.2** を得た。(0.450 g、収率：31.24%)、MS (ES) : m/z 275.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0 8 7 9】

化合物 **82.3** の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、**82.3** (収率：66.51%) を得た。MS (ES) : m/z 416.17 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

⁺。

【0880】

化合物82.4の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、82.4(0.190g、収率：46.49%)を得た。MS(ES)：m/z 566.2[M+H]⁺。

【0881】

化合物82.5の合成。化合物82.4(0.190g、0.33mmol、1.0eq)のテトラヒドロフラン(2mL)中溶液に、0 でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.18mL、0.99mmol、3.0eq)、トリメチルアルミニウム(ヘキサン中2M、0.82mL、1.65mmol、5.0eq)およびメチルアミン(テトラヒドロフラン中2M、0.49mL、0.99mmol、3.0eq)を添加した。反応混合物を70 で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、82.5(0.160g、収率：84.36%)を得た。MS(ES)：m/z 565.26[M+H]⁺。

【0882】

化合物82.6の合成。一般的手順Bを使用して化合物を合成して、82.6(0.083g、収率：76.20%)を得た。MS(ES)：m/z 385.16[M+H]⁺。

【0883】

化合物I-85の合成：一般的手順Cを使用して化合物を合成して、I-85(0.030g、収率：30.71%)を得た。MS(ES)：453.47[M+H]⁺ LCMS純度：96.20%、HPLC純度：95.70%、¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 12.06(s, 1H), 11.30(s, 1H), 8.37-8.36(d, J=4Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.50-7.47(t, J=6.8Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.36-7.32(t, J=8Hz, 1H), 7.28-7.24(t, J=8Hz, 1H), 4.69-4.67(m, 1H), 3.89-3.87(m, 2H), 3.51-3.47(t, J=9.6Hz, 2H), 2.84-2.83(d, J=4Hz, 3H), 2.24(bs, 1H), 2.03-2.00(m, 2H), 1.67-1.64(m, 2H), 0.98-0.93(m, 4H)。

(実施例83)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-モルホリノフェニル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-86)。

10

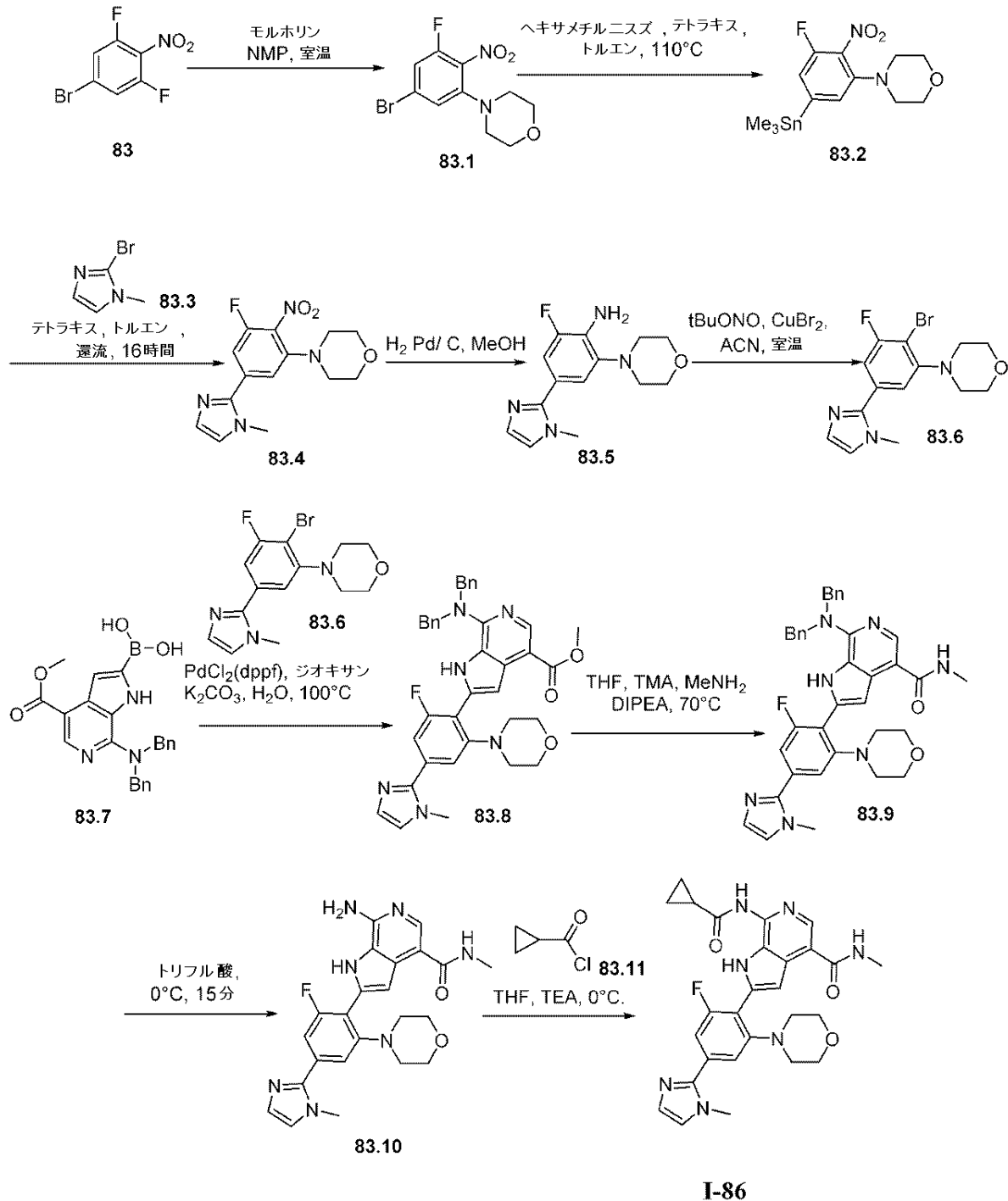
20

30

40

50

【化 1 3 3】



【0 8 8 4】

化合物 83.1 の合成。83 (2.0 g、8.47 mmol、1.0 eq) の N - メチル - 2 - ピロリドン (20 mL) 中溶液に、モルホリン (0.884 g、10.16 mmol、1.2 eq) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 20 % 酢酸エチル中で溶出して、83.1 を得た。(1.6 g、収率：62.40%)、MS (ES) : m/z 305.1 [M + H]⁺。

【0 8 8 5】

化合物 83.2 の合成。脱気した 83.1 (1.4 g、4.59 mmol、1.0 eq

）およびヘキサメチルニスズ（6.0 g、18.36 mmol、4.0 eq）のトルエン（15 mL）中溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.530 g、0.45 mmol、0.1 eq）を添加し、反応混合物をN₂下110 で1時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製の残渣を得、これを溶出液としてヘキサン中5%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な83.2を得た。（0.7 g、収率：39.21%）。MS（ES）：
m/z 390.0 [M + H]⁺。

【0886】

化合物83.4の合成。脱気した83.2（0.7 g、1.79 mmol、1.0 eq）のトルエン（14 mL）中溶液に、83.3（0.344 g、2.14 mmol、1.2 eq）を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下15分間脱気し、次いでテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.103 g、0.089 mmol、0.05 eq）を添加し、5分間再度脱気した。反応混合物をN₂下110 で16時間加熱還流した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製の残渣を得、これを溶出液としてヘキサン中6%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な83.4を得た。（0.320 g、収率：58.06%）。MS（ES）：
m/z 307.12 [M + H]⁺。

【0887】

化合物83.5の合成。83.4（0.320 g、1.04 mmol、1.0 eq）のメタノール（6 mL）中溶液に、10%パラジウム炭素（0.2 g）を添加した。水素を室温で4時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをn-ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な83.5（0.260 g、収率：90.07%）を得た。MS（ES）：
m/z 277.14 [M + H]⁺。

【0888】

化合物83.6の合成。化合物83.5（0.520 g、1.88 mmol、1.0 eq）のアセトニトリル（6 mL）中溶液に、亜硝酸tert-ブチル（0.387 g、3.76 mmol、2.0 eq）を添加し、反応混合物を0 に冷却した。次いで臭化銅（II）（0.838 g、3.76 mmol、2.0 eq）を反応混合物中に滴下添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中20%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な83.6を得た。（0.280 g、収率：43.74%）。MS（ES）：
m/z 340.2 [M + H]⁺。

【0889】

化合物83.7の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、83.7（収率：66.51%）を得た。MS（ES）：
m/z 416.17 [M + H]⁺。

【0890】

化合物83.8の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、83.8（0.142 g、収率：46.74%）を得た。MS（ES）：
m/z 631.28 [M + H]⁺。

【0891】

化合物83.9の合成。化合物83.8（0.142 g、0.22 mmol、1.0 eq）のテトラヒドロフラン（2 mL）中溶液に、0 でN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.12 mL、0.66 mmol、3.0 eq）、トリメチルアルミニウム（ヘキサン中2 M、0.55 mL、1.1 mmol、5.0 eq）およびメチルアミン（テトラヒドロフラン中2 M、0.33 mL、0.66 mmol、3.0 eq）を添加した。反応混合物を70 で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで

10

20

30

40

50

脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5%メタノールによりさらに精製して、83.9 (0.102 g、収率：71.94%) を得た。MS (ES) : m/z 630.29 [M+H]⁺。

【0892】

化合物 83.10 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、83.10 (0.070 g、収率：96.15%) を得た。MS (ES) : m/z 450.20 [M+H]⁺。

【0893】

化合物 I - 86 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 86 (0.032 g、収率：39.70%) を得た。MS (ES) : 518.51 [M+H]⁺ LC MS 純度：99.07%、HPLC 純度：98.16%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.29 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.42 (bs, 2H), 7.34 (bs, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.86 (bs, 3H), 3.67 (bs, 3H), 2.83-2.82 (d, J=3.6Hz, 3H), 1.54 (bs, 3H), 1.22 (bs, 3H), 1.00-0.95 (m, 4H).

(実施例 84)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (3 - (4, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 87)。

10

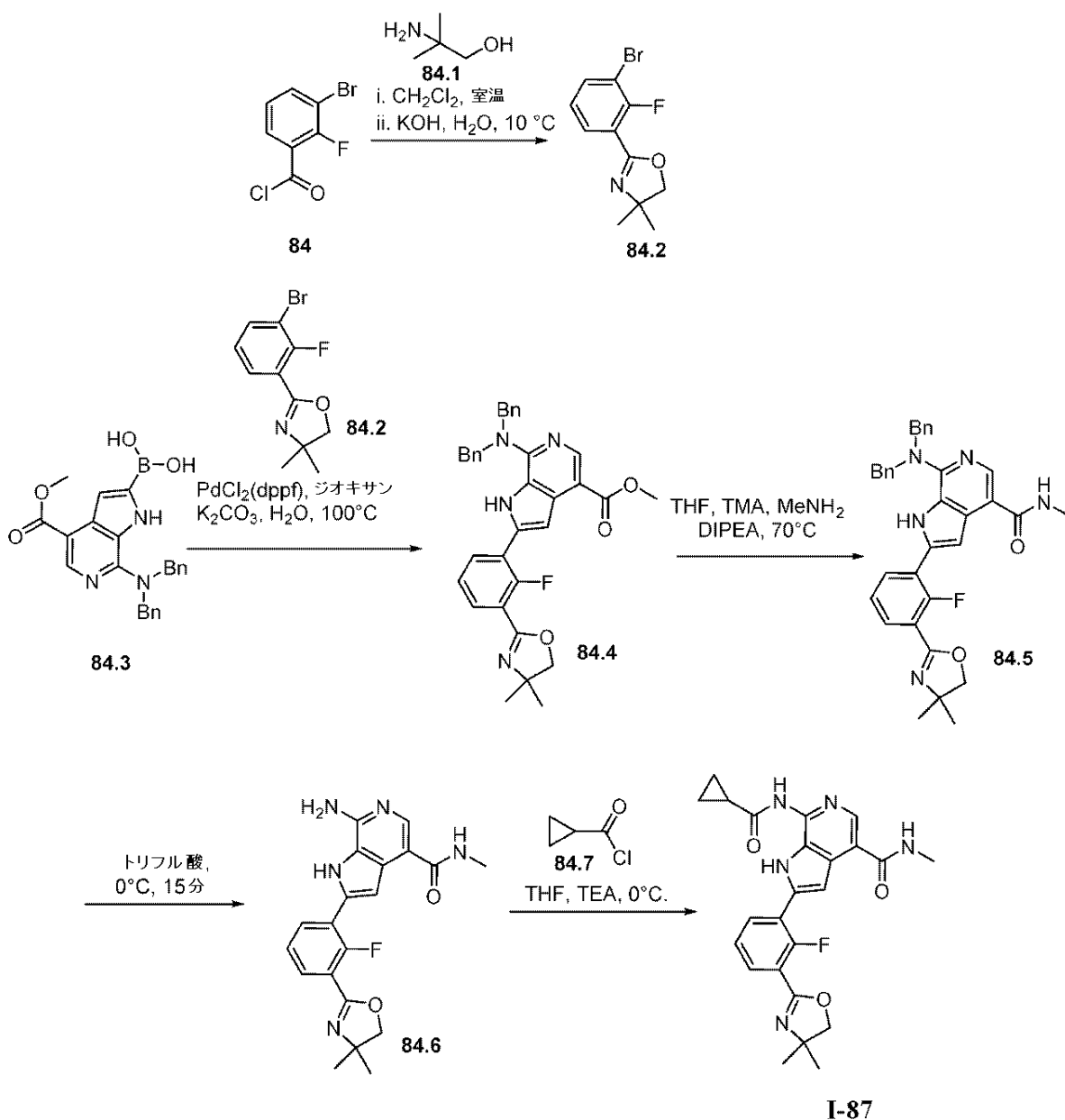
20

30

40

50

【化 1 3 4】



【0 8 9 4】

化合物 84.2 の合成。84 (2.0 g、8.43 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (20 mL) 中冷却溶液に、ジクロロメタン (20 mL) に溶解した 84.1 (1.8 g、21.07 mmol、2.5 eq) を 30 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、5 M 水酸化カリウム溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 5 % 酢酸エチル中で溶出して、84.2 (0.172 g、収率：7.50 %) を得た。MS (ES) : m/z 273.0 [M+H]⁺。

【0 8 9 5】

化合物 84.3 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、84.3 (収率：66.51 %) を得た。MS (ES) : m/z 416.17 [M+H]⁺。

【0 8 9 6】

化合物 84.4 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、84.4 (0.142 g、収率：52.40%) を得た。MS (ES) : m/z 563.2 [M+H]⁺。
【0897】

化合物 84.5 の合成。化合物 84.4 (0.142 g、0.25 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL、0.75 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0.62 mL、1.25 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.37 mL、0.75 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5% メタノールによりさらに精製して、84.5 (0.088 g、収率：62.08%) を得た。MS (ES) : m/z 562.26 [M+H]⁺。

【0898】

化合物 84.6 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、84.6 (0.040 g、収率：98.17%) を得た。MS (ES) : m/z 382.16 [M+H]⁺。

【0899】

化合物 I-87 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I-87 (0.025 g、収率：51.74%) を得た。MS (ES) : 450.66 [M+H]⁺ LC MS 純度：95.00%、HPLC 純度：98.19%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.21 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 8.42-8.41 (d, J=4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.82 (bs, 1H), 4.14 (bs, 2H), 2.85-2.84 (d, J=4Hz, 3H), 1.54 (bs, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.00-0.93 (m, 4H)。

(実施例 85)

(S)-7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-フルオロ-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド (I-88)。

10

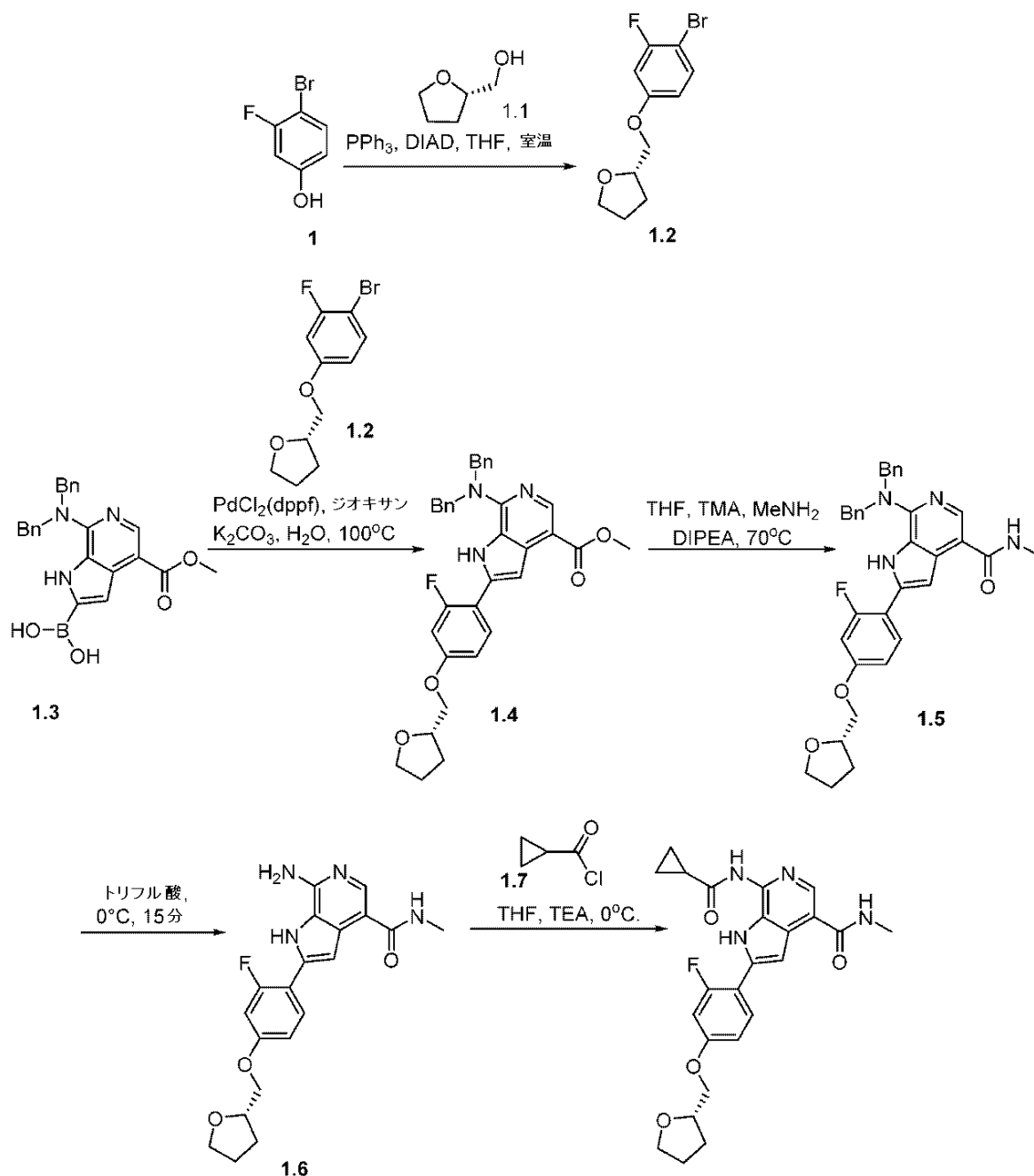
20

30

40

50

【化 1 3 5】



1-88

【0 9 0 0】

化合物 85.2 の合成。85 (2.0 g、10.47 mmol、1.0 eq) および 85.1 (1.3 mL、12.56 mmol、1.2 eq) のテトラヒドロフラン (25 mL) 中溶液に、トリフェニルホスフィン (3.4 g、13.08 mmol、1.25 eq) を添加し、反応混合物を 5 分間撹拌した。次いでジイソプロピルアゾジカルボキシレート (2.4 mL、12.56 mmol、1.2 eq) を滴下添加し、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、1 N 水酸化ナトリウム溶液を添加し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 6 % 酢酸エチルによりさらに精製して、85.2 を得た。(0.9 g、収率：31.24%)、MS (ES) : m/z 276.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 9 0 1 】

化合物 8 5 . 3 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、8 5 . 3 (収率 : 6 6 . 5 1 %) を得た。MS (ES) : m/z 4 1 6 . 1 7 [M + H]⁺。

【 0 9 0 2 】

化合物 8 5 . 4 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、8 5 . 4 (0 . 1 9 0 g、収率 : 3 9 . 8 5 %) を得た。MS (ES) : m/z 5 6 6 . 2 4 [M + H]⁺。

【 0 9 0 3 】

化合物 8 5 . 5 の合成。化合物 8 5 . 4 (0 . 1 9 0 g、0 . 3 3 mmol、1 . 0 eq) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液に、0 で N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 8 mL、0 . 9 9 mmol、3 . 0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0 . 8 2 mL、1 . 6 5 mmol、5 . 0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0 . 4 9 mL、0 . 9 9 mmol、3 . 0 eq) を添加した。反応混合物を 7 0 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2 . 5 % メタノールによりさらに精製して、8 5 . 5 (0 . 1 3 2 g、収率 : 6 9 . 5 9 %) を得た。MS (ES) : m/z 5 6 5 . 2 6 [M + H]⁺。

10

【 0 9 0 4 】

化合物 8 5 . 6 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、8 5 . 6 (0 . 0 7 0 g、収率 : 7 7 . 9 0 %) を得た。MS (ES) : m/z 3 8 5 . 1 6 [M + H]⁺。

20

【 0 9 0 5 】

化合物 I - 8 8 の合成 : 一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 8 8 (0 . 0 2 9 g、収率 : 3 5 . 2 0 %) を得た。MS (ES) : 4 5 3 . 4 7 [M + H]⁺ LC MS 純度 : 1 0 0 %、HPLC 純度 : 1 0 0 %、キラル HPLC : 1 0 0 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.96 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.90-7.85 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.09-7.06 (d, J=12.5Hz, 1H), 6.98 (bs, 1H), 4.19 (bs, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.69 (bs, 1H), 2.85-2.84 (d, J=3.8Hz, 3H), 2.25 (bs, 1H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.86 (bs, 2H), 1.69 (bs, 1H), 0.98-0.93 (m, 4H)。

30

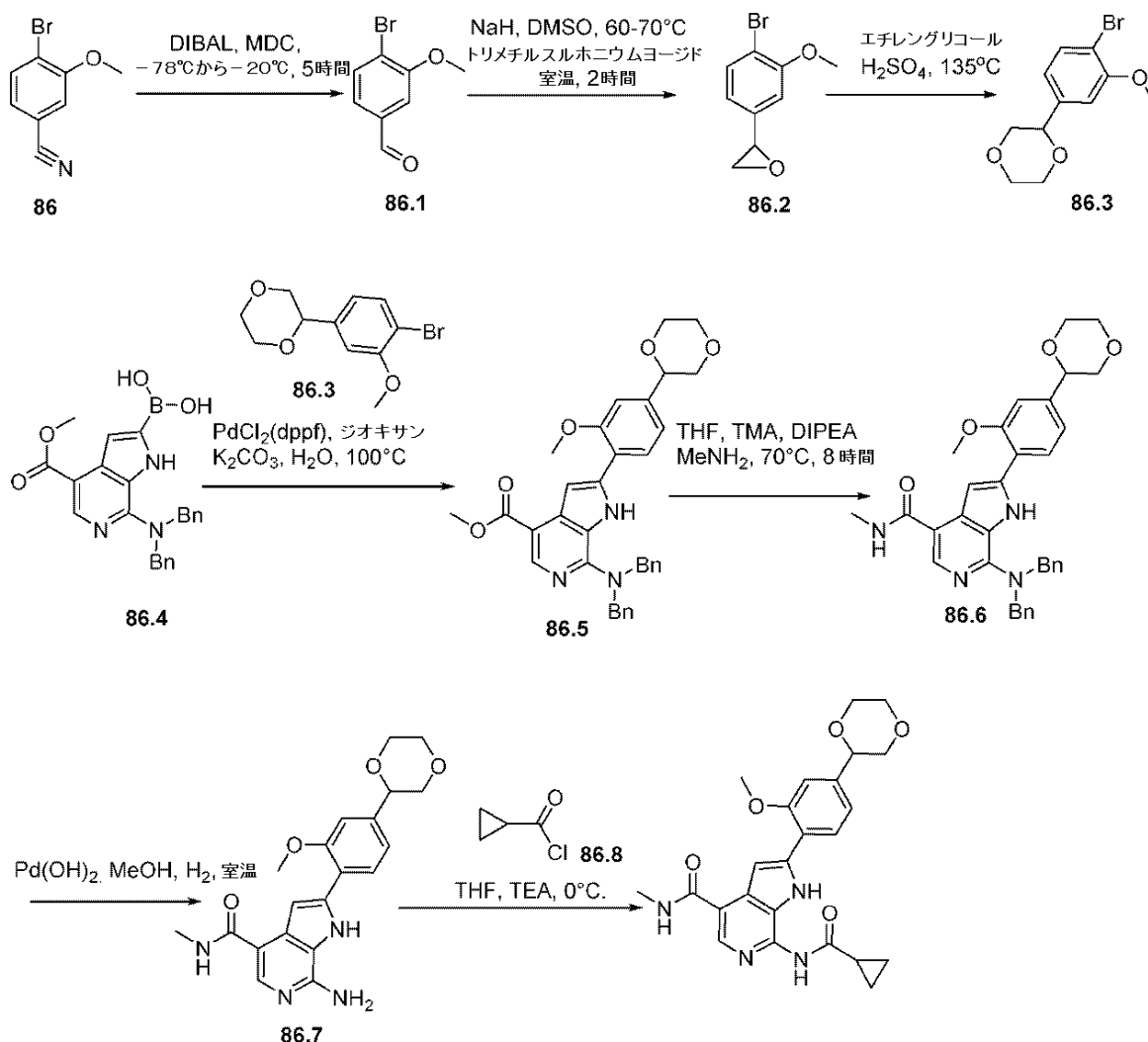
(実施例 8 6)

2 - (4 - (1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 8 9)。

40

50

【化 1 3 6】



10

20

I-89

30

【0906】

化合物 86.1 の合成。86 (3.0 g、14.15 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (35 mL) 中溶液に、 -78°C で水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中 1 M、28 mL、28.3 mmol、2.0 eq) を滴下添加した。反応混合物を室温で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、メタノールおよび 1 N 塩酸をこれに添加し、0 で 15 分間撹拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して粗製物質を得、これをヘキサン中 12 % 酢酸エチルにより精製して、86.1 を得た。(1.6 g、収率：52.59%)。MS (ES)： m/z 215.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【0907】

化合物 86.2 の合成。水素化ナトリウム (0.267 g、11.16 mmol、1.5 eq) のジメチルスルホキシド (15 mL) 中溶液を 70°C で 2 時間加熱した。反応混合物を 0°C に冷却し、テトラヒドロフラン (16 mL) およびトリメチルスルホニウムヨード (2.2 g、11.16 mmol、1.5 eq) を添加した。反応混合物を 0°C で 10 分間撹拌した。10 分後、86.1 (1.6 g、7.44 mmol、1.0 eq) を添加し、室温で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 15 % 酢酸エチルによりさら

50

に精製して、86.2 (0.950 g、収率：55.74%) を得た。MS (ES) : m/z 229.9 [M + H]⁺。

【0908】

化合物86.3の合成。86.2 (0.950 g、4.14 mmol、1.0 eq) のエチレングリコール (10 mL) 中溶液に、濃硫酸 (1 mL) を添加し、反応物を135 で2時間加熱した。完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中20%酢酸エチルによりさらに精製して、86.3 (0.160 g、収率：14.13%) を得た。MS (ES) : m/z 273.1 [M + H]⁺。

10

【0909】

化合物86.4の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、86.4 (収率：66.51%) を得た。MS (ES) : m/z 416.17 [M + H]⁺。

【0910】

化合物86.5の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、86.5 (0.470 g、収率：57.71%) を得た。MS (ES) : m/z 563.2 [M + H]⁺。

【0911】

化合物86.6の合成。化合物86.5 (0.470 g、0.83 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液に、0 でN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL、2.49 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中2 M、2.07 mL、4.15 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中2 M、1.24 mL、2.49 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を70 で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、86.6 (0.370 g、収率：78.86%) を得た。MS (ES) : m/z 562.2 [M + H]⁺。

20

【0912】

化合物86.7の合成。86.6 (0.370 g、0.65 mmol、1.0 eq) のメタノール (10 mL) 中溶液に、20%水酸化パラジウム炭素 (0.4 g) を添加した。水素を室温で12時間反応混合物に通してパージした。完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをn - ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な86.7 (0.140 g、収率：55.67%) を得た。MS (ES) : m/z 383.1 [M + H]⁺。

30

【0913】

化合物I - 89の合成：一般的手順Cを使用して化合物を合成して、I - 89 (0.030 g、収率：38.32%) を得た。MS (ES) : 451.47 [M + H]⁺ LC MS純度：97.44%、HPLC純度：95.11%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.58 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, J=8Hz, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.14 (bs, 1H), 7.03-7.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.07-5.04 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 2.96-2.94 (d, J=4.8Hz, 2H), 2.84-2.83 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.26 (bs, 1H), 1.22 (s, 1H), 1.01-0.93 (m, 4H)。

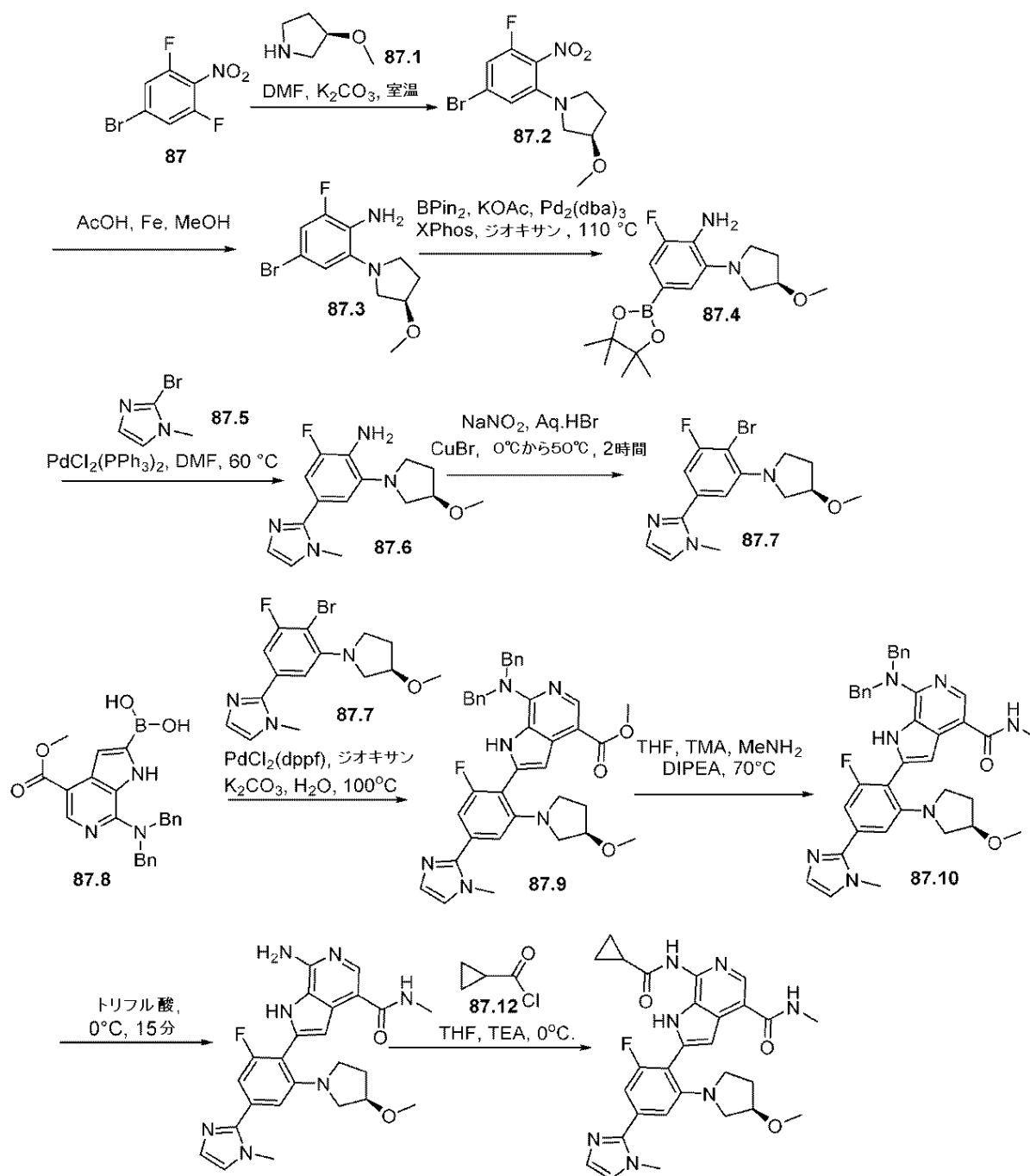
40

(実施例87)

(R) - 7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 90)。

50

【化 1 3 7】



10

20

30

I-90

40

【0 9 1 4】

化合物 87.2 の合成。87 (5.0 g、21.00 mmol、1.0 eq) のジメチルホルムアミド (70 mL) 中溶液に、87.1 (2.3 g、23.1 mmol、1.1 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、続いて炭酸カリウム (8.6 g、63.0 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 10 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 5 % 酢酸エチルによりさらに精製して、87.2 (4.2 g、収率：62.64%) を得た。MS (ES) : m/z 318.0 [M +

50

H]⁺。

【0915】

化合物87.3の合成。87.2(4.2g、13.16mmol、1.0eq)のメタノール中溶液に、酢酸(7.5mL、131.6mmol、10.0eq)および鉄粉(3.6g、65.8mmol、5.0eq)を添加した。反応混合物を90℃で30分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、セライト床で濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中10%酢酸エチル中で溶出して、87.3(3.6g、収率：94.60%)を得た。MS(ES)： m/z 289.15 [M+H]⁺。

【0916】

化合物87.4の合成。87.3(3.6g、12.45mmol、1.0eq)の1,4-ジオキサン(60mL)中溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.4g、13.69mmol、1.1eq)および酢酸カリウム(3.6g、37.35mmol、3.0eq)を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下15分間脱気し、次いでトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.796g、0.87mmol、0.07eq)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(0.592g、1.24mmol、0.1eq)を添加し、5分間脱気した。反応混合物を110℃で4時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中12%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な87.4を得た。(2.9g、収率：69.28%)。MS(ES)： m/z 336.2 [M+H]⁺。

【0917】

化合物87.6の合成。アルゴンを87.4(2.9g、8.63mmol、1.0eq)および87.5(1.8g、11.21mmol、1.3eq)のジメチルホルムアミド(30mL)中攪拌溶液に通して15分間バージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.605g、0.86mmol、0.1eq)を添加し、10分間さらにバージした。反応物を60℃で5時間攪拌した。完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、87.6(1.67g、収率：66.68%)を得た。MS(ES)： m/z 291.15 [M+H]⁺。

【0918】

化合物87.7の合成。化合物87.6(0.6g、2.06mmol、1.0eq)に0℃で30%臭化水素酸(1.2mL)を滴下添加した。亜硝酸ナトリウム(0.284g、4.12mmol、2.0eq)およびアセトン(4.8mL)を添加し、反応混合物を2分間攪拌した。臭化銅(I)(0.589g、4.12mmol、2.0eq)を添加し、反応混合物を2時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、87.7を得た。(0.090g、収率：12.29%)。MS(ES)： m/z 354.2 [M+H]⁺。

【0919】

化合物87.8の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、87.8(収率：66.51%)を得た。MS(ES)： m/z 416.17 [M+H]⁺。

【0920】

化合物87.9の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、87.9を得た。(0.055g、収率：35.42%)、MS(ES)： m/z 645.29 [M+H]⁺。

【0921】

化合物87.10の合成。化合物87.9(0.055g、0.085mmol、1.

10

20

30

40

50

0 eq) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.046 mL、0.25 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0.21 mL、0.42 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.12 mL、0.25 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5 % メタノールによりさらに精製して、87.10 (0.047 g、収率：85.59 %) を得た。MS (ES) : m/z 643.7 [M + H]⁺。

【0922】

10

化合物 87.11 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、87.11 (0.033 g、収率：97.52 %) を得た。MS (ES) : m/z 464.2 [M + H]⁺。

【0923】

化合物 I - 90 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 90 (0.028 g、収率：62.60 %) を得た。MS (ES) : 532.52 [M + H]⁺ LC MS 純度：99.64 %、HPLC 純度：98.04 %、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : 11.67 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23 (bs, 1H), 7.06-7.03 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.82-6.81 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.34 (bs, 2H), 4.45 (bs, 2H), 4.09 (bs, 2H), 3.99-3.94 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.83-2.82 (d, J=4.4 Hz, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.54 (bs, 1H), 0.90-0.88 (m, 4H).

20

(実施例 88)

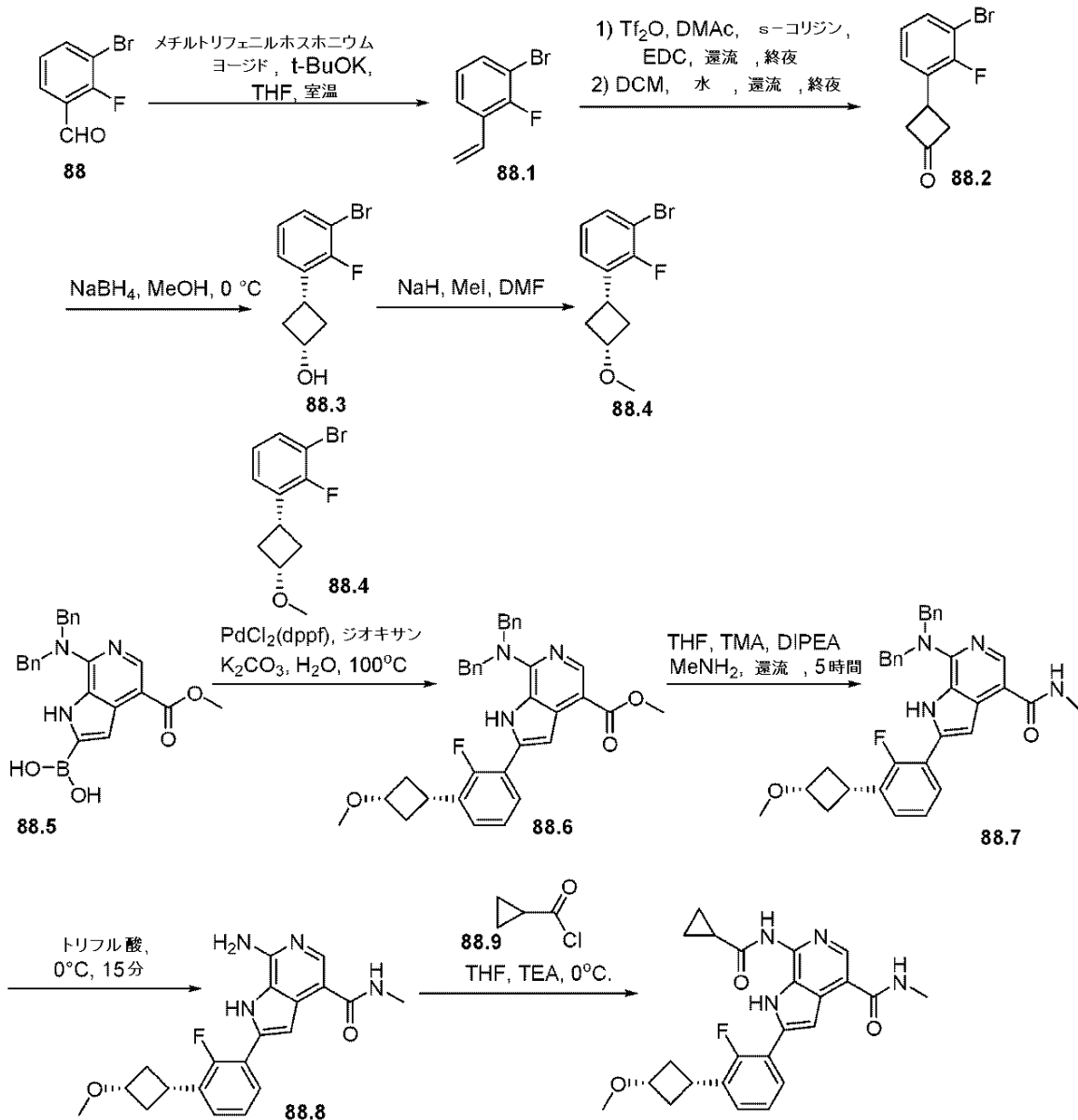
7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - ((1s, 3s) - 3 - メトキシシクロブチル)フェニル) - N - メチル - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 91)。

30

40

50

【化 1 3 8】



【0 9 2 4】

化合物 88.1 の合成。メチルトリフェニルホスホニウムヨード (24.8 g、61.57 mmol、2.5 eq) のテトラヒドロフラン (150 mL) 中溶液を 0 に冷却した。カリウム *tert*-ブトキシド (6.8 g、61.57 mmol、2.5 eq) を 15 分かけて少しずつ添加した。10 分後、88 (5.0 g、24.63 mmol、1.0 eq) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、15 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中 2% 酢酸エチルによりさらに精製して、88.1 (2.6 g、収率：52.51%) を得た。MS (ES) : m/z 201.04 [M + H]⁺。

【0 9 2 5】

化合物 88.2 の合成。ジメチルアセトアミド (1.2 g、14.22 mmol、1.1 eq) の 1,2-ジクロロエタン (26 mL) 中溶液を -12 に冷却した。トリフル酸無水物 (5.0 g、14.22 mmol、1.1 eq) を 30 分かけて添加した。15

分後、1, 2 - ジクロロエタン (15 mL) に溶解した 88.1 (2.6 g、12.93 mmol、1.0 eq) をゆっくり添加した。次いで 2, 4, 6 - コリジン (2.6 mL) を -12 で反応混合物に添加し、150 で4時間撹拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、80 に16時間再度加熱した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中6%酢酸エチルによりさらに精製して、88.2 (0.7 g、収率：22.27%) を得た。MS (ES) : m/z 243.08 [M+H]⁺。

【0926】

化合物 88.3 の合成。88.2 (0.7 g、2.88 mmol、1.0 eq) のメタノール (10 mL) 中溶液を 0 に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.119 g、3.16 mmol、1.1 eq) を少しずつ添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中10%酢酸エチルによりさらに精製して、88.3 (0.630 g、収率：89.26%) を得た。MS (ES) : m/z 245.9 [M+H]⁺。

【0927】

化合物 88.4 の合成。水素化ナトリウム (60%) (0.032 g、1.33 mmol、1.5 eq) の N, N - ジメチルホルムアミド (4.4 mL) 中冷却懸濁液に、0 で88.3 (0.220 g、0.89 mmol、1.0 eq) およびヨウ化メチル (0.150 g、1.06 mmol、1.2 eq) を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをヘキサン中10%酢酸エチルによりさらに精製して、88.4 (0.180 g、収率：77.39%) を得た。MS (ES) : m/z 259.12 [M+H]⁺。

【0928】

化合物 88.5 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、88.5 (収率：66.51%) を得た。MS (ES) : m/z 416.17 [M+H]⁺。

【0929】

化合物 88.6 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、88.6 (0.120 g、収率：60.44%) を得た。MS (ES) : m/z 550.2 [M+H]⁺。

【0930】

化合物 88.7 の合成。化合物 88.6 (0.120 g、0.21 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.63 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0.52 mL、1.05 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.31 mL、0.63 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、88.7 (0.087 g、収率：72.63%) を得た。MS (ES) : m/z 549.26 [M+H]⁺。

【0931】

化合物 88.8 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、88.8 (0.047 g、収率：80.45%) を得た。MS (ES) : m/z 369.1 [M+H]⁺。

【0932】

化合物 I - 91 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 91 (0.025 g、収率：44.90%) を得た。MS (ES) : 437.46 [M+H]⁺ LC

10

20

30

40

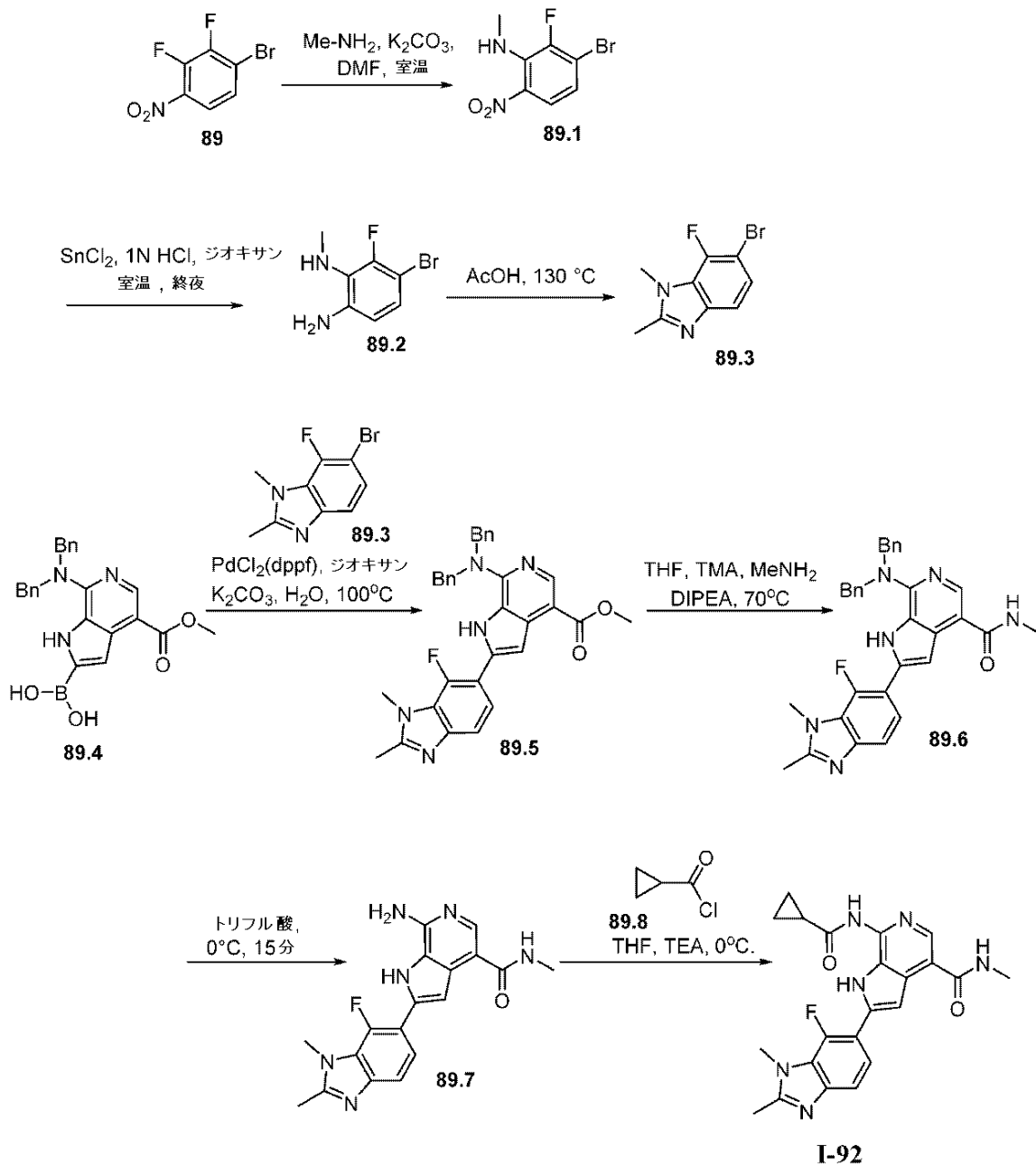
50

MS 純度：98.50%、HPLC 純度：95.00%、 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 12.11 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.38-7.35 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.07 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.86-2.85 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.56 (bs, 1H), 1.24 (bs, 1H), 1.20-1.17 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.00-0.96 (m, 4H).

(実施例 89)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(7-フルオロ-1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド (I-92)。

【化 139】



【0933】

化合物 89.1 の合成。89 (2.0 g、8.40 mmol、1.0 eq) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (2.3 g、16.8 mmol、2.0 eq) を添加した。次いでメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、5.0

4 mL、10.08 mmol、1.2 eq) を添加し、室温で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、89.1 (1.2 g、収率：57.34%) を得た。MS (ES) : m/z 249.0 [M+H]⁺。

【0934】

化合物89.2の合成。89.1 (1.2 g、4.81 mmol、1.0 eq) の1,4ジオキサン (15 mL) 中溶液に、塩化第一スズ二水和物 (5.4 g、24.05 mmol、5.0 eq) を添加した。次いで塩酸 (1.2 mL) を反応混合物に添加し、室温で16時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、1 N水酸化ナトリウム溶液を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをn-ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、89.2 (0.7 g、収率：66.32%) を得た。MS (ES) : m/z 219.06 [M+H]⁺。

10

【0935】

化合物89.3の合成。89.2 (0.7 g、3.19 mmol、1.0 eq) の酢酸 (10 mL) 中溶液を130 で4時間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液に移し、濾過し、減圧下で濃縮して、89.3 (0.350 g、収率：45.06%) を得た。MS (ES) : m/z 243.0 [M+H]⁺。

【0936】

化合物89.4の合成。コア合成Bの実験プロトコールに従って化合物を合成して、89.4 (収率：66.51%) を得た。MS (ES) : m/z 416.17 [M+H]⁺。

20

【0937】

化合物89.5の合成。一般的手順Aを使用して化合物を合成して、89.5 (0.2 g、収率：51.88%) を得た。MS (ES) : m/z 534.2 [M+H]⁺。

【0938】

化合物89.6の合成。化合物89.5 (0.2 g、0.37 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液に、0 でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL、1.11 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中2 M、0.92 mL、1.85 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中2 M、0.55 mL、1.11 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を70 で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、89.6を得た。(0.122 g、収率：61.11%)、MS (ES) : m/z 533.2 [M+H]⁺。

30

【0939】

化合物89.7の合成。一般的手順Bを使用して化合物を合成して、89.7 (0.052 g、収率：64.63%) を得た。MS (ES) : m/z 353.15 [M+H]⁺。

【0940】

40

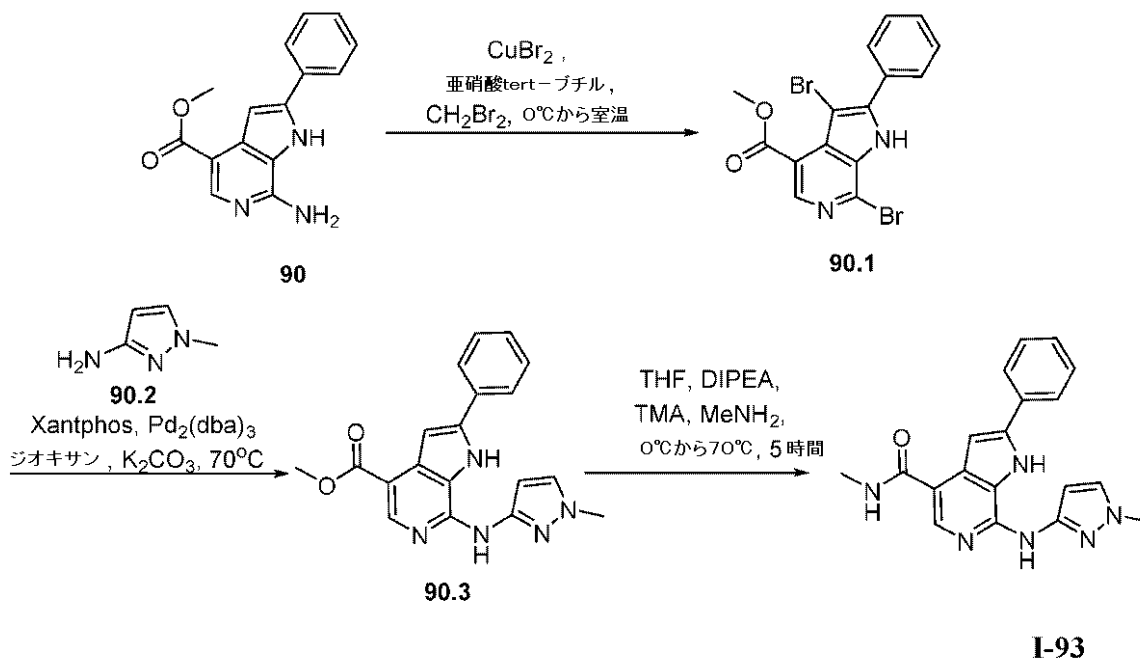
化合物I-92の合成：一般的手順Cを使用して化合物を合成して、I-92 (0.025 g、収率：40.29%) を得た。MS (ES) : 421.51 [M+H]⁺ LC MS純度：95.65%、HPLC純度：95.00%、¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.10 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67-7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.85-2.83 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.14-1.11 (t, J=7.2 Hz, 1H), 0.98-0.86 (m, 4H)。

(実施例90)

N-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ) -2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド (I-93)。

50

【化 1 4 0】



10

20

【0 9 4 1】

化合物 9 0 の合成。実験プロトコール I - 1 に従って化合物を合成して、9 0 を得た。
MS (ES) : m/z 268.10 [M+H]⁺。

【0 9 4 2】

化合物 9 0 . 1 の合成。化合物 9 0 (0.4 g、1.49 mmol、1.0 eq) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、亜硝酸tert-ブチル (0.168 g、1.63 mmol、1.1 eq) および臭化銅 (II) (0.166 g、0.74 mmol、0.5 eq) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、9 0 . 1 を得た。(0.150 g、収率：24.44%)。MS (ES) : m/z 410.07 [M+H]⁺。

30

【0 9 4 3】

化合物 9 0 . 3 の合成。9 0 . 1 (0.150 g、0.36 mmol、1.0 eq) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液に、9 0 . 2 (0.042 g、0.43 mmol、1.2 eq) および炭酸カリウム (0.1 g、0.73 mmol、2.0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いでトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.016 g、0.018 mmol、0.05 eq) および 4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9,9-ジメチルキサンテン (0.021 g、0.036 mmol、0.1 eq) を添加し、5 分間脱気した。反応物を 70 °C で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてジクロロメタン中 2.3% メタノールを使用するコンピフラッシュによりさらに精製して、純粋な 9 0 . 2 (0.064 g、収率：50.37%) を得た。MS (ES) : m/z 348.14 [M+H]⁺。

40

【0 9 4 4】

化合物 I - 9 3 の合成：化合物 9 0 . 2 (0.064 g、0.18 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液に、0 °C で N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.09 mL、0.54 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0.45 mL、0.9 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.27 mL、0.54 mmol、3.0 eq) を添加した。反応

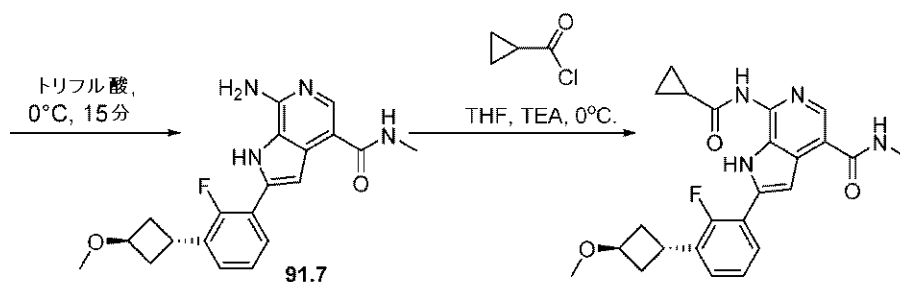
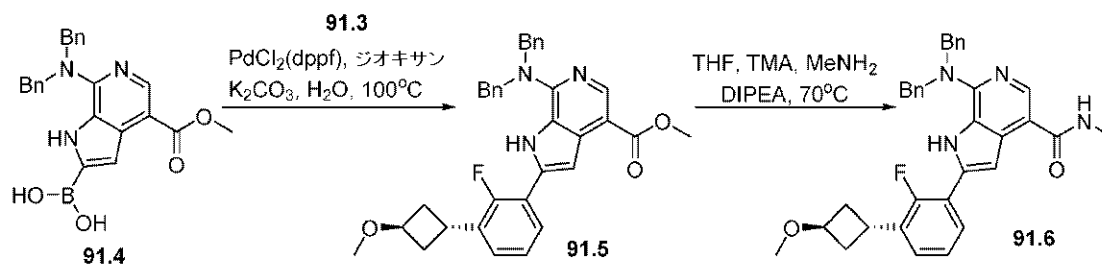
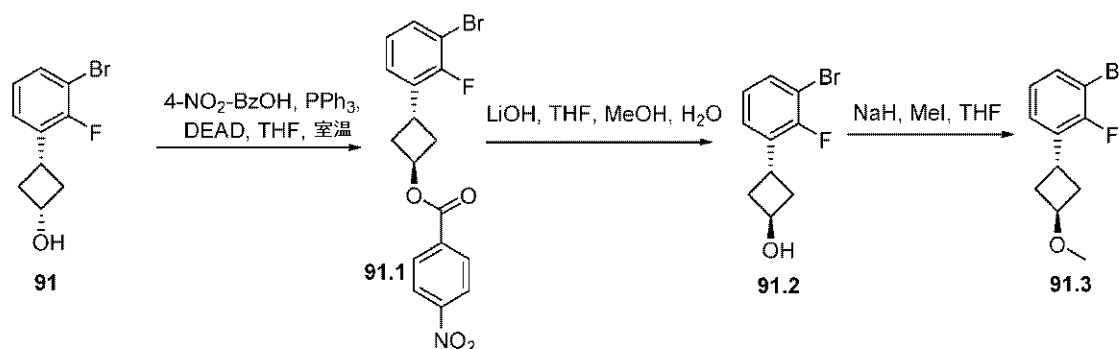
50

混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.5% メタノールを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、I-93 (0.028 g、収率：43.87%) を得た。MS (ES) : m/z 347.39 $[M+H]^+$ 、LCMS 純度：99.38%、HPLC 純度：98.44%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 11.79 (s, 1H), 9.60 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.87-7.86 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.82-2.81 (d, $J=4$ Hz, 3H)。

(実施例 91)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - ((1*r*, 3*r*) - 3 - メトキシシクロブチル)フェニル) - *N* - メチル - 1*H* - ピロロ[2,3-*c*]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I-94)。

【化 141】



I-94

【0945】

化合物 91 の合成。実験プロトコール I-91 に従って化合物を合成して、91 (収率：89.26%) を得た。MS (ES) : m/z 245.9 $[M+H]^+$ 。

【0946】

化合物 91.1 の合成。91 (0.5 g、2.04 mmol、1.0 eq) および 4 - ニトロ安息香酸 (0.681 g、4.08 mmol、2.0 eq) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に、0 でトリフェニルホスフィン (1.6 g、6.12 mmol、3.0 eq) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.2 g、6.12 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 20 % 酢酸エチル中で溶出して、91.1 (0.5 g、収率：90.08 %) を得た。MS (ES) : m/z 94.2 [M + H]⁺。

10

【0947】

化合物 91.2 の合成。91.1 (0.5 g、1.26 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン：メタノール：水 (16 mL、2 : 1) 中溶液に、水酸化リチウム (0.264 g、6.3 mmol、5.0 eq) を添加した。反応物を室温で 16 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。これに水を添加し、10 で 1 N 塩酸にて酸性化して pH 約 6 ~ 6.5 に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 2.1 % メタノール中で溶出して、純粋な 91.2 (0.230 g、収率：73.98 %) を得た。MS (ES) : m/z 245.09 [M + H]⁺。

20

【0948】

化合物 91.3 の合成。91.2 (0.205 g、0.83 mmol、1.0 eq) の N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中溶液に、0 で水素化ナトリウム (0.04 g、1.66 mmol、2 eq) を少しずつ添加し、20 分間撹拌した。ヨウ化メチル (0.130 g、0.91 mmol、1.1 eq) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷水中に移し、撹拌し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をジクロロメタン中 1.2 % メタノール中で溶出して、純粋な 91.3 (0.143 g、収率：65.98 %) を得た。MS (ES) : m/z 259.1 [M + H]⁺。

30

【0949】

化合物 91.4 の合成。コア合成の実験プロトコールに従って化合物を合成して、91.4 (収率：66.51 %) を得た。MS (ES) : m/z 416.1 [M + H]⁺。

【0950】

化合物 91.5 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、91.5 (0.122 g、収率：36.87 %) を得た。MS (ES) : m/z 550.2 [M + H]⁺。

【0951】

化合物 91.6 の合成。化合物 91.5 (0.122 g、0.22 mmol、1.0 eq) のテトラヒドロフラン (3 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.66 mmol、3.0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、0.55 mL、1.1 mmol、5.0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.33 mL、0.66 mmol、3.0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2.2 % メタノールによりさらに精製して、91.6 (0.106 g、収率：87.04 %) を得た。MS (ES) : m/z 549.2 [M + H]⁺。

40

【0952】

化合物 91.7 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、91.7 (0.070 g、収率：98.35 %) を得た。MS (ES) : m/z 369.1 [M + H]⁺。

50

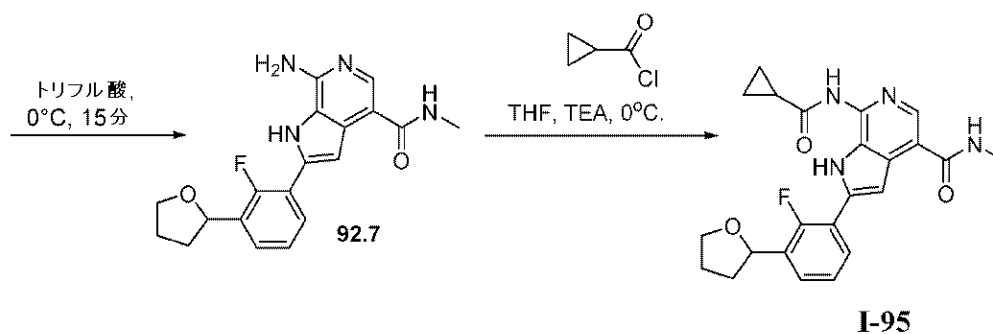
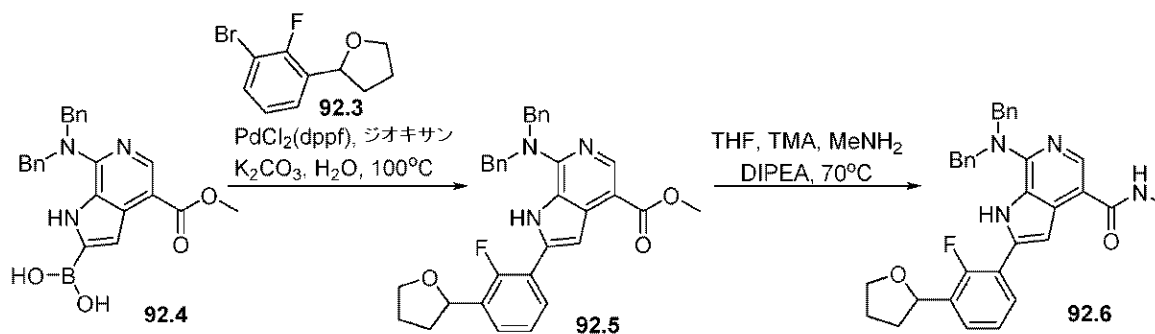
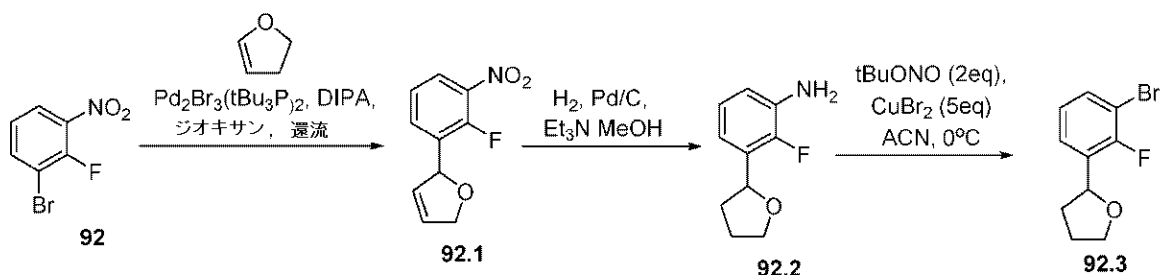
【 0 9 5 3 】

化合物 I - 94 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 94 (0 . 0 2 5 g 、 収率 : 3 0 . 1 4 %) を得た。MS (ES) : m/z 437.52 [M + H]⁺、LCMS 純度 96.87%、HPLC 純度 : 97.70%、¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): 11.99 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82-7.78 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.54-7.50 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.38-7.34 (t, J=8Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.85-3.84 (d, J=4Hz, 3H), 2.44-2.40 (m, 3H), 2.26 (bs, 1H), 0.99-0.94 (m, 3H), 0.87 (bs, 2H).

(実施例 9 2)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) フェニル) - N - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 9 5) 。

【 化 1 4 2 】



【 0 9 5 4 】

化合物 9 2 . 1 の合成。化合物 9 2 (5 . 0 g 、 2 2 . 7 2 m m o l 、 1 . 0 e q) の 1 , 4 - ジオキサン (2 5 m l) 中溶液に、2 , 3 - ジヒドロフラン (7 . 9 g 、 1 1 3

． 6 mmol、 5． 0 eq) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (4． 1 mL、 22． 72 mmol、 1． 0 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 10 分間脱気し、次いでプロモ (トリ - tert - ブチルホスフィン) パラジウム (I) 二量体 (0． 176 g、 0． 22 mmol、 0． 01 eq) を添加し、5 分間脱気した。反応物を 120 で 6 時間還流した。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中 5 % 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な 92． 1 (2． 7 g、収率： 56． 79 %) を得た。MS (ES) : m / z 209． 05 [M + H] ⁺。

【 0955 】

化合物 92． 2 の合成。水酸化パラジウム炭素 (20 %、 0． 6 g) を、 92． 1 (2． 7 g、 12． 91 mmol、 1． 0 eq) のメタノール (30 mL) 中溶液に添加した。次いでトリエチルアミン (1． 86 mL、 12． 91 mmol、 1． 0 eq) を反応混合物に添加し、水素を室温で 5 時間反応混合物に通してパージした。反応が完了した後、反応混合物をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを n - ペンタンで摩砕することによりさらに精製して、純粋な 92． 2 (0． 8 g、収率： 34． 20 %) を得た。MS (ES) : m / z 181． 09 [M + H] ⁺。

【 0956 】

化合物 92． 3 の合成。化合物 92． 2 (0． 8 g、 4． 41 mmol、 1． 0 eq) のアセトニトリル (10 mL) 中溶液に、臭化銅 (II) (4． 9 g、 22． 05 mmol、 5． 0 eq) および亜硝酸 tert - ブチル (0． 908 g、 8． 82 mmol、 2． 0 eq) を添加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、92． 3 (0． 730 g、収率： 67． 47 %) を得た。MS (ES) : m / z 245． 09 [M + H] ⁺。

【 0957 】

化合物 92． 4 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、92． 4 (収率： 66． 51 %) を得た。MS (ES) : m / z 416． 1 [M + H] ⁺。

【 0958 】

化合物 92． 5 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、92． 5 (0． 165 g、収率： 25． 58 %) を得た。MS (ES) : m / z 535． 2 [M + H] ⁺。

【 0959 】

化合物 92． 6 の合成。化合物 92． 5 (0． 165 g、 0． 30 mmol、 1． 0 eq) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中溶液に、0 で N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0． 16 mL、 0． 9 mmol、 3． 0 eq)、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M、 0． 75 mL、 1． 5 mmol、 5． 0 eq) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M、 0． 45 mL、 0． 9 mmol、 3． 0 eq) を添加した。反応混合物を 70 で 5 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2． 3 % メタノールによりさらに精製して、92． 6 (0． 135 g、収率： 81． 97 %) を得た。MS (ES) : m / z 534． 2 [M + H] ⁺。

【 0960 】

化合物 92． 7 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、92． 7 (0． 085 g、収率： 84． 99 %) を得た。MS (ES) : m / z 355． 1 [M + H] ⁺。

【 0961 】

化合物 I - 95 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、I - 95 (0． 013 g、収率： 12． 83 %) を得た。MS (ES) : m / z 423． 31 [M + H] ⁺、LCMS 純度： 96． 60 %、HPLC 純度： 97． 82 %、¹H NMR (DMSO-d₆,

10

20

30

40

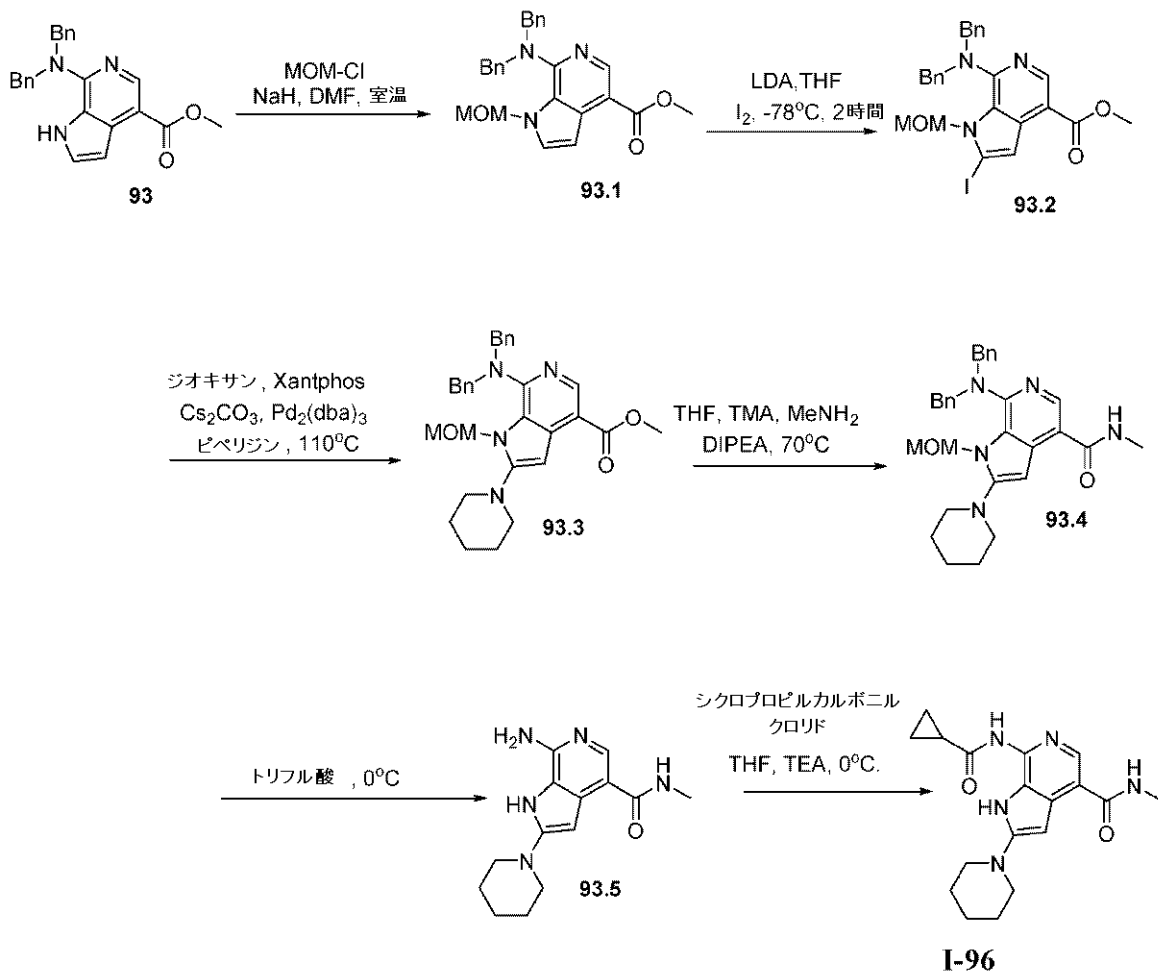
50

400MHz): 12.01 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88-7.84 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.34 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.18-5.15 (t, J=6.8Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 2.85-2.84 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.26 (bs, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.96-0.94 (m, 4H).

(実施例 93)

7 - (シクロプロパンカルボキサミド) - N - メチル - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 96)。

【化 143】



【0962】

化合物 93 の合成。コア合成 A の実験プロトコールに従って化合物を合成して、93 を得た。(収率: 79.93%)。MS (ES): m/z 372.17 [M+H]⁺。

【0963】

化合物 93.1 の合成。93 (2.0 g、5.39 mmol、1.0 eq) の N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) 中溶液に、0 で水素化ナトリウム (0.258 g、10.78 mmol、2 eq) を少しずつ添加し、30 分間撹拌した。N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解したクロロメチルメチルエーテル (0.646 g、8.08 mmol、1.5 eq) を反応混合物中に滴下添加し、50 で 16 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を冷水中に移し、撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 12% 酢酸エチル中で溶出して、純粋な 93.1 (1.9 g、収率: 84.93%) を得た。MS (ES): m/z 416.1 [M+H]⁺。

【0964】

化合物93.2の合成。化合物93.1(1.9g、4.57mmol、1.0eq)のテトラヒドロフラン(30mL)中溶液を-78で冷却し、リチウムジイソプロピルアミド(2.0mL、13.71mmol、3.0eq)を滴下添加し、同一温度で2時間撹拌した。次いでテトラヒドロフラン中ヨウ素(4.6g、18.28mmol、4.0eq)を添加し、同一温度で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を冷水中に移し、撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中8%酢酸エチル中で溶出して、純粋な93.2(0.8g、収率：32.31%)を得た。MS(ES)： m/z 541.09[M+H]⁺。

10

【0965】

化合物93.3の合成。93.2(0.8g、1.47mmol、1.0eq)の1,4-ジオキサン(20mL)中溶液に、ピペリジン(0.252g、2.94mmol、2.0eq)および炭酸セシウム(1.1g、3.67mmol、2.5eq)を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下10分間脱気し、次いでトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.134g、0.14mmol、0.1eq)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(0.169g、0.29mmol、0.2eq)を添加し、5分間脱気した。反応物を110で4時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中25%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な93.3(0.127g、収率：17.24%)を得た。MS(ES)： m/z 498.2[M+H]⁺。

20

【0966】

化合物93.4の合成：化合物93.3(0.127g、0.25mmol、1.0eq)のテトラヒドロフラン(3mL)中溶液に、0でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13mL、0.75mmol、3.0eq)、トリメチルアルミニウム(ヘキサン中2M、0.62mL、1.25mmol、5.0eq)およびメチルアミン(テトラヒドロフラン中2M、0.37mL、0.75mmol、3.0eq)を添加した。反応混合物を70で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.4%メタノールによりさらに精製して、93.4(0.099g、収率：78.11%)を得た。MS(ES)： m/z 497.2[M+H]⁺。

30

【0967】

化合物93.5の合成。一般的手順Bを使用して化合物を合成して、93.5(0.045g、収率：82.75%)を得た。MS(ES)： m/z 273.16[M+H]⁺。

【0968】

化合物I-96の合成：一般的手順Cを使用して化合物を合成して、I-96(0.031g、収率：55.15%)を得た。MS(ES)： m/z 342.50[M+H]⁺、LCMS純度：100%、HPLC純度：99.02%、¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 10.88(bs, 1H), 10.77(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.04-8.03(d, J=4.4Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 3.25(bs, 4H), 2.78-2.77(d, J=4.4Hz, 3H), 2.16(bs, 1H), 1.62(bs, 6H), 0.91(bs, 1H), 0.88-0.86(m, 3H)。

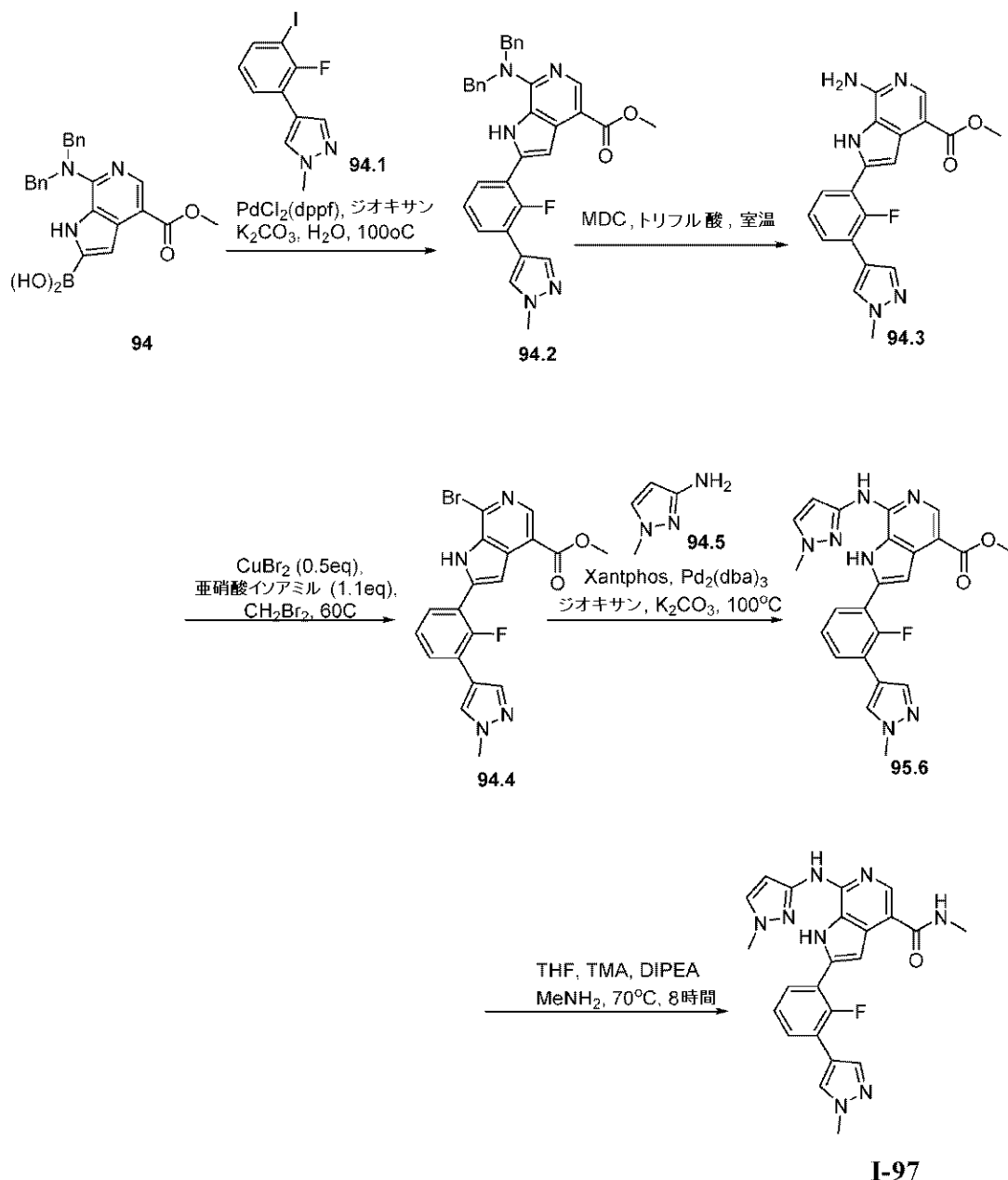
40

(実施例94)

2-(2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-97)。

50

【化 1 4 4】



10

20

30

【0 9 6 9】

化合物 9 4 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、9 4 (収率: 6 6 . 5 1 %) を得た。MS (ES): m/z 4 1 6 . 1 [M + H]⁺。

【0 9 7 0】

化合物 9 4 . 1 の合成。実験プロトコール I - 1 9 に従って化合物を合成して、9 4 . 1 (収率: 4 6 . 7 9 %) を得た。MS (ES): m/z 3 0 2 . 9 [M + H]⁺。

40

【0 9 7 1】

化合物 9 4 . 2 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、9 4 . 2 (0 . 2 7 2 g、収率: 6 0 . 8 9 %) を得た。MS (ES): m/z 5 4 5 . 2 [M + H]⁺。

【0 9 7 2】

化合物 9 4 . 3 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、9 4 . 3 (0 . 1 7 0 g、収率: 9 3 . 3 3 %) を得た。MS (ES): m/z 3 6 5 . 1 [M + H]⁺。

【0 9 7 3】

化合物 9 4 . 4 の合成。化合物 9 4 . 3 (0 . 1 2 0 g、0 . 3 2 mmol、1 . 0 eq) のジプロモメタン (3 mL) 中溶液に、亜硝酸イソアミル (0 . 0 4 1 g、0 . 3 5

50

mmol、1.1eq)および臭化銅(II)(0.035g、0.16mmol、0.5eq)を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、94.4を得た。(0.055g、収率：39.01%)。MS(ES)：m/z 430.03[M+H]⁺。

【0974】

化合物94.6の合成。94.4(0.055g、0.12mmol、1.0eq)の1,4-ジオキサン(2mL)中溶液に、94.5(0.023g、0.24mmol、2.0eq)および炭酸カリウム(0.041g、0.3mmol、2.5eq)を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下10分間脱気し、次いでトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.010g、0.012mmol、0.1eq)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(0.013g、0.02mmol、0.2eq)を添加し、5分間脱気した。反応物を100で4時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中28%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な94.6を得た。(0.037g、収率：64.82%)。MS(ES)：m/z 446.17[M+H]⁺。

【0975】

化合物I-97の合成：化合物94.6(0.037g、0.083mmol、1.0eq)のテトラヒドロフラン(54mL)中溶液に、0でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.045mL、0.24mmol、3.0eq)、トリメチルアルミニウム(ヘキサン中2M、0.2mL、0.41mmol、5.0eq)およびメチルアミン(テトラヒドロフラン中2M、0.12mL、0.24mmol、3.0eq)を添加した。反応混合物を70で8時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.2%メタノールによりさらに精製して、I-97(0.019g、収率：51.47%)を得た。MS(ES)：m/z 445.35[M+H]⁺、LCMS純度：100%、HPLC純度：99.76%、¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 11.81(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.15(bs, 1H), 8.00(s, 1H), 7.76-7.74(d, J=8.4Hz, 2H), 7.59(bs, 1H), 7.42-7.37(m, 2H), 6.85(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.79(s, 3H), 2.81-2.80(d, J=3.2Hz, 3H)。

(実施例95)

7-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-N-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-98)。

10

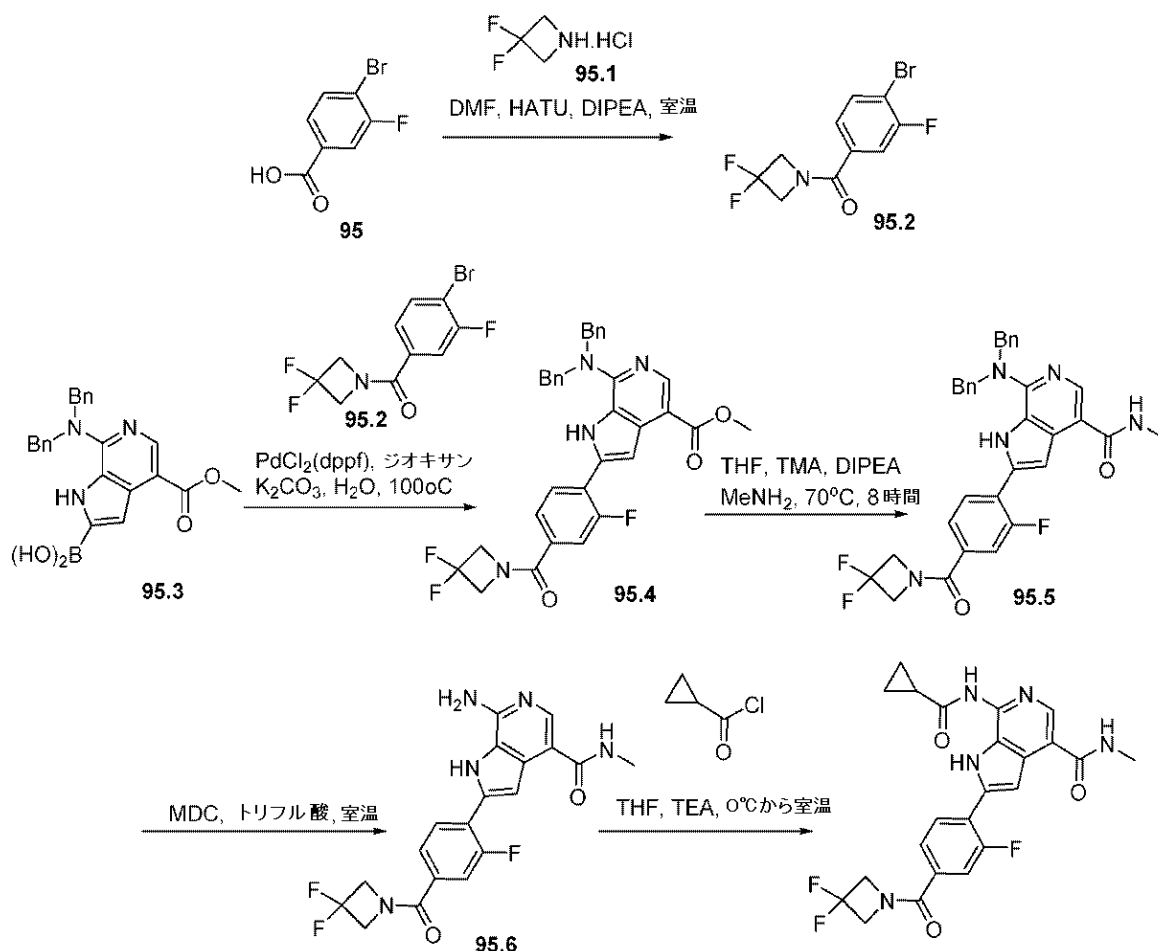
20

30

40

50

【化 1 4 5】



I-98

【0 9 7 6】

化合物 95.2 の合成。95 (1.0 g、4.60 mmol、1.0 eq) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中溶液に、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (3.4 g、9.2 mmol、2.0 eq) を添加し、反応物を室温で 15 分間攪拌した。これにジイソプロピルエチルアミン (2.54 mL、13.8 mmol、3.0 eq) を添加し、続いて 95.1 (0.593 g、4.60 mmol、1.0 eq) を添加した。反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーによりさらに精製し、化合物をヘキサン中 40% 酢酸エチル中で溶出して、95.2 (0.640 g、収率：47.66%) を得た。MS (ES) : m/z 294.07 [M + H]⁺。

【0 9 7 7】

化合物 95.3 の合成。コア合成 B の実験プロトコールに従って化合物を合成して、95.3 (収率：66.51%) を得た。MS (ES) : m/z 416.1 [M + H]⁺。

【0 9 7 8】

化合物 95.4 の合成。一般的手順 A を使用して化合物を合成して、95.4 (0.150 g、収率：26.64%) を得た。MS (ES) : m/z 585.2 [M + H]⁺。

【0 9 7 9】

化合物 95.5 の合成。化合物 95.4 (0.150 g、0.25 mmol、1.0 eq

q) のテトラヒドロフラン (5 m L) 中溶液に、 0 で N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 9 6 m L 、 0 . 7 5 m m o l 、 3 . 0 e q) 、トリメチルアルミニウム (ヘキサン中 2 M 、 0 . 6 2 m L 、 1 . 2 5 m m o l 、 5 . 0 e q) およびメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M 、 0 . 3 7 m L 、 0 . 7 5 m m o l 、 3 . 0 e q) を添加した。反応混合物を 7 0 で 8 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中 2 . 2 % メタノールによりさらに精製して、 9 5 . 5 (0 . 0 9 5 g 、収率： 6 3 . 4 4 %) を得た。MS (ES) : m / z 5 8 3 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 9 8 0 】

10

化合物 9 5 . 6 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、 9 5 . 6 (0 . 0 6 0 g 、収率： 9 1 . 3 8 %) を得た。MS (ES) : m / z 4 0 3 . 1 3 [M + H] ⁺。

【 0 9 8 1 】

化合物 I - 9 8 の合成：一般的手順 C を使用して化合物を合成して、 I - 9 8 (0 . 0 3 0 g 、収率： 4 2 . 7 8 %) を得た。MS (ES) : m / z 4 7 2 . 6 1 [M + H] ⁺、LCMS 純度： 1 0 0 % 、HPLC 純度： 9 8 . 2 5 % 、¹H NMR (DMSO-d₆ , 4 0 0 MHz) : 12.20 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.11-8.08 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.91 (bs, 2H), 4.54 (bs, 2H), 2.86-2.85 (d, J=3.2Hz, 3H), 2.26 (bs, 2H), 1.06-0.96 (m, 3H)。

20

(実施例 9 6)

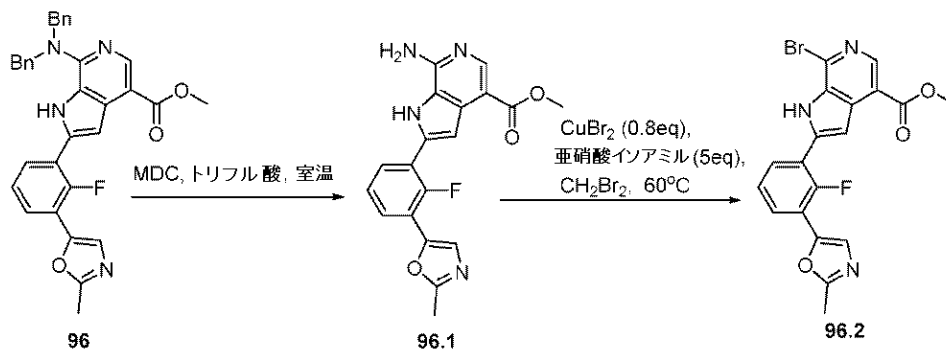
2 - (2 - フルオロ - 3 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル) - N - メチル - 7 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (I - 9 9) 。

30

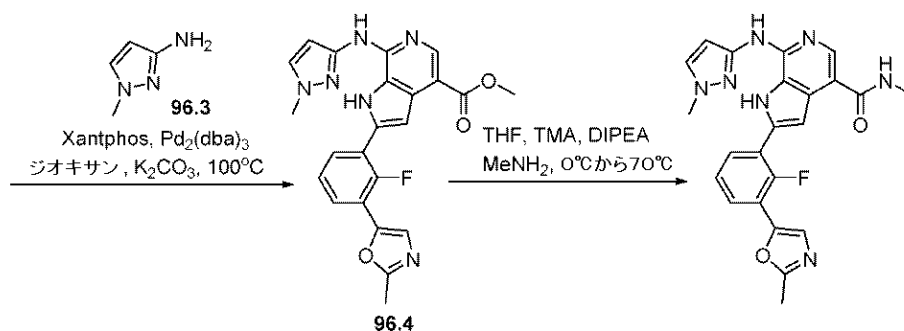
40

50

【化 1 4 6】



10



20

I-99

【0 9 8 2】

化合物 9 6 の合成。実験プロトコール I - 8 1 に従って化合物を合成して、9 6 (収率 : 4 5 . 5 8 %) を得た。MS (ES) : m / z 5 4 6 . 2 1 [M + H] ⁺。

【0 9 8 3】

化合物 9 6 . 1 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、9 6 . 1 (0 . 2 g、収率 : 4 5 . 9 1 %) を得た。MS (ES) : m / z 3 6 6 . 1 1 [M + H] ⁺。

30

【0 9 8 4】

化合物 9 6 . 2 の合成。化合物 9 6 . 1 (0 . 2 g、0 . 5 4 mmol、1 . 0 eq) のジブロモメタン (6 mL) 中溶液に、亜硝酸イソアミル (0 . 3 1 5 g、2 . 7 mmol、5 . 0 eq) および臭化銅 (II) (0 . 0 9 6 g、0 . 4 3 mmol、0 . 8 eq) を添加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、9 6 . 2 (0 . 0 4 7 g、収率 : 2 0 . 0 1 %) を得た。MS (ES) : m / z 4 3 0 . 0 1 [M + H] ⁺。

40

【0 9 8 5】

化合物 9 6 . 4 の合成。9 6 . 2 (0 . 0 4 7 g、0 . 1 0 mmol、1 . 0 eq) の 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) 中溶液に、9 6 . 3 (0 . 0 1 9 g、0 . 2 mmol、2 . 0 eq) および炭酸カリウム (0 . 0 3 4 g、0 . 2 5 mmol、2 . 5 eq) を添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 1 0 分間脱気し、次いでトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 0 1 0 g、0 . 0 1 mmol、0 . 1 eq) および 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (0 . 0 1 2 g、0 . 0 2 mmol、0 . 2 eq) を添加し、5 分間脱気した。反応物を 1 0 0 で 4 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧

50

下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中28%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な96.4を得た。(0.026g、収率：53.31%)。MS(ES)： m/z 446.15 $[M+H]^+$ 。

【0986】

化合物I-99の合成：化合物96.4(0.026g、0.058mmol、1.0eq)のテトラヒドロフラン(5mL)中溶液に、0 でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.032mL、0.17mmol、3.0eq)、トリメチルアルミニウム(ヘキサン中2M、0.14mL、0.29mmol、5.0eq)およびメチルアミン(テトラヒドロフラン中2M、0.08mL、0.17mmol、3.0eq)を添加した。反応混合物を70 で5時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.2%メタノールによりさらに精製して、I-99(0.025g、収率：96.37%)を得た。MS(ES)： m/z 446.61 $[M+H]^+$ 、LCMS純度：100%、HPLC純度：99.05%、 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): 12.05 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94-7.91 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.83-7.79 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.59-7.58 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.55-7.51 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.09-7.08 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

(実施例97)

2-(3-(5,6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-N-メチル-7-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(I-100)。

10

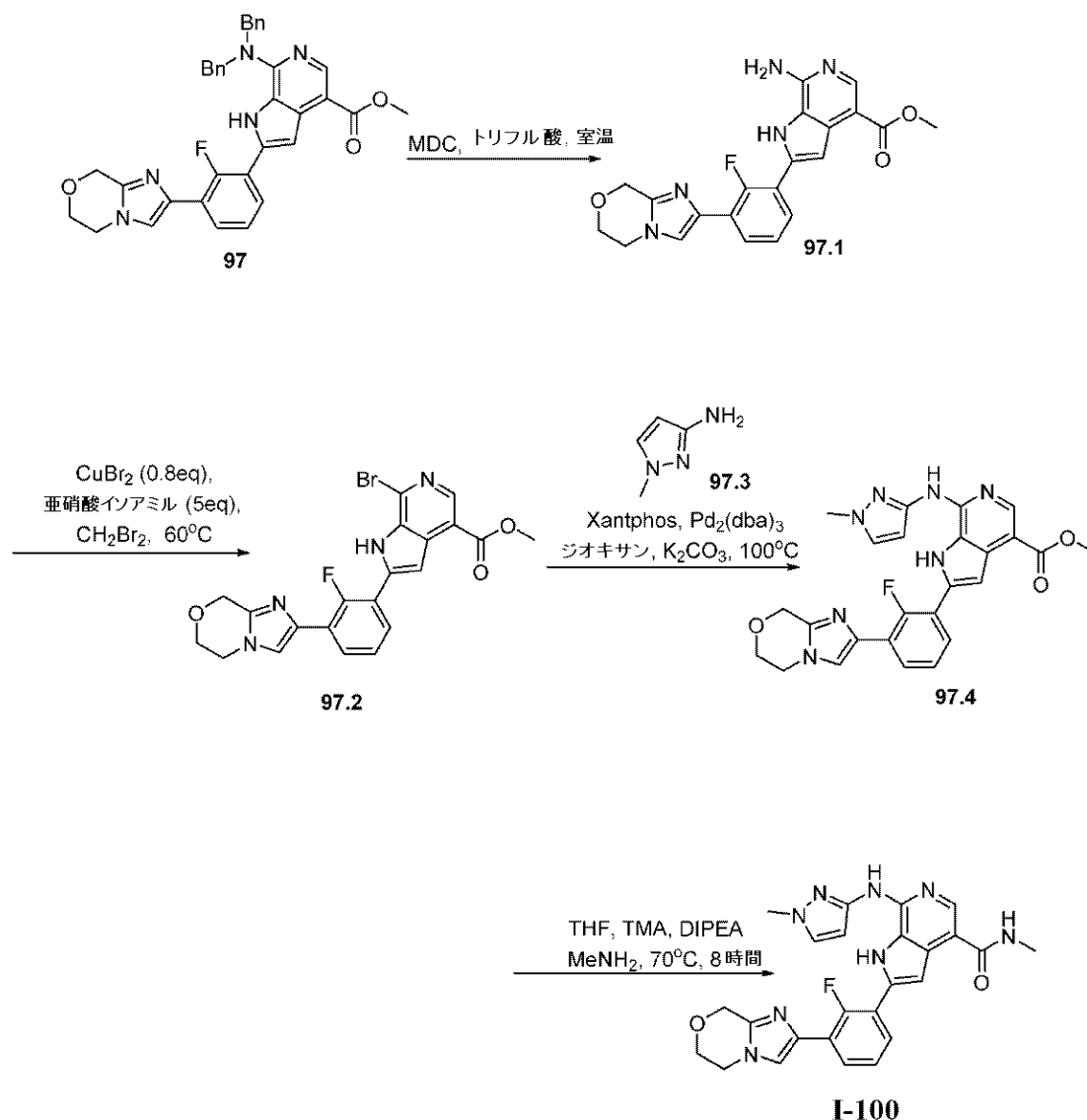
20

30

40

50

【化 1 4 7】



【0987】

化合物 97 の合成。実験プロトコール I - 79 に従って化合物を合成して、97 (収率 : 48.05%) を得た。MS (ES) : m/z 588.24 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0988】

化合物 97.1 の合成。一般的手順 B を使用して化合物を合成して、97.1 (0.310 g、収率 : 85.99%) を得た。MS (ES) : m/z 408.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0989】

化合物 97.2 の合成。化合物 97.1 (0.310 g、0.76 mmol、1.0 eq) のジブロモメタン (6 ml) 中溶液に、亜硝酸イソアミル (0.444 g、3.8 mmol、5.0 eq) および臭化銅 (II) (0.135 g、0.60 mmol、0.8 eq) を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、97.2 (0.150 g、収率 : 41.83%) を得た。MS (ES) : m/z 472.04 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0990】

化合物 97.4 の合成。97.2 (0.113 g、0.23 mmol、1.0 eq) の 1,4-ジオキサン (3 mL) 中溶液に、97.3 (0.044 g、0.46 mmol、2.0 eq) および炭酸カリウム (0.079 g、0.57 mmol、2.5 eq) を添

加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下10分間脱気し、次いでトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.021g、0.023mmol、0.1eq）および4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（0.026g、0.046mmol、0.2eq）を添加し、5分間脱気した。反応物を100で4時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これを溶出液としてヘキサン中28%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュによりさらに精製して、純粋な97.4を得た。（0.057g、収率：48.77%）。MS（ES）： m/z 487.1 [M+H]⁺。

【0991】

化合物I-100の合成：化合物97.4（0.057g、0.11mmol、1.0eq）のテトラヒドロフラン（3mL）中溶液に、0でN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.06mL、0.33mmol、3.0eq）、トリメチルアルミニウム（ヘキサン中2M、0.27mL、0.55mmol、5.0eq）およびメチルアミン（テトラヒドロフラン中2M、0.16mL、0.33mmol、3.0eq）を添加した。反応混合物を70で8時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を氷冷水中に移し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製物質を得た。これをジクロロメタン中2.5%メタノールによりさらに精製して、I-100（0.025g、収率：43.95%）を得た。MS（ES）： m/z 487.66 [M+H]⁺、LCMS純度：98.80%、HPLC純度：95.61%、¹H NMR（DMSO-d₆, 400MHz）：11.82（s, 1H）, 9.78（s, 1H）, 8.23（s, 1H）, 8.15（s, 1H）, 78.07-8.05（d, J=6.4Hz, 1H）, 7.76-7.71（m, 2H）, 7.61（s, 1H）, 7.44-7.40（m, 2H）, 6.86（s, 1H）, 4.84（s, 2H）, 3.81（s, 3H）, 2.83-2.82（d, J=4.4Hz, 3H）, 1.36-1.34（d, J=7.6Hz, 2H）, 1.24（bs, 2H）。

（実施例98）

TYK2 JH2ドメイン結合アッセイ

【0992】

JH2ドメインに対する本発明の化合物に対する結合定数をKINOMEScan（登録商標）アッセイ（DiscoverX）用の以下のプロトコールにより決定した。ヒトTYK2（JH2ドメイン-偽キナーゼ）（参照配列NP_003322.3に基づくアミノ酸G556~D888）およびNFκBのDNA結合ドメインの部分的な長さの構築物の融合タンパク質を、一時的にトランスフェクトしたHEK293細胞において発現させた。これらのHEK293細胞から、製造業者の使用説明書に従い、Protease Inhibitor Cocktail Complete（Roche）およびPhosphatase Inhibitor Cocktail Set II（Merck）の存在下で、抽出物をM-PER抽出緩衝液（Pierce）中で調製した。TYK2（JH2ドメイン-偽キナーゼ）融合タンパク質を、qPCR読出しのためアンプリコンに融合したNFκB結合部位（5'-GGGAATTCCC-3'）を含有するキメラ二本鎖DNAタグで標識し、これを発現抽出物（結合反応物におけるDNA-タグの最終濃度は0.1nM）に直接加えた。

【0993】

ストレプトアビジンをコーティングした磁気ビーズ（Dyna1 M280）をビオチン化小分子リガンドで、室温で30分間処理して、結合アッセイ用の親和性樹脂を生成した。リガンド化ビーズを過剰のビオチンで遮断し、遮断緩衝液（SeaBlock（Pierce）、1%BSA、0.05%Tween 20、1mM DTT）で洗浄して、未結合リガンドを除去し、非特異性結合を減少させた。

【0994】

16μlのDNAタグ付きキナーゼ抽出物、3.8μlのリガンド化親和性ビーズ、および0.18μlの試験化合物（PBS/0.05%Tween 20/10mM DTT

10

20

30

40

50

／ 0.1% BSA / 2 μg / ml の超音波処理したサケ精子 DNA) を含わせることにより、結合反応を組み立てた。抽出物は、10,000 倍の全ストック希釈 (最終 DNA タグ付き酵素濃度 < 0.1 nM) において、いかなる酵素精製ステップも用いることなく、結合アッセイにおいて直接使用した。抽出物に DNA タグを負荷し、2 ステッププロセスで結合反応物へと希釈した。第 1 の抽出物は、10 nM DNA タグを含有する、1 × 結合緩衝液 (PBS / 0.05% Tween 20 / 10 mM DTT / 0.1% BSA / 2 μg / ml の超音波処理したサケ精子 DNA) 中で 1 : 100 希釈した。この希釈物を、室温で 15 分間平衡化させ、続いて 1 × 結合緩衝液中で 1 : 100 希釈した。全ての反応はポリプロピレン 384 ウェルプレート内で実施した。各々は最終体積 0.02 mL であった。室温で 1 時間振盪させながらアッセイをインキュベートした。次いで、ビーズをペレット化し、洗浄緩衝液 (1 × PBS、0.05% Tween 20) で洗浄して、移動したキナーゼおよび試験化合物を除去した。洗浄したベースを溶出緩衝液 (1 × PBS、0.05% Tween 20、0.5 μM 非ビオチン化親和性リガンド) 中に再懸濁させ、振盪させながら室温で 30 分間インキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度を qPCR で測定した。2.5 μL のキナーゼ溶出液を、0.15 μM アンプリコンプライマーおよび 0.15 μM アンプリコンプローブを含有する 7.5 μL の qPCR マスターミックスに添加することにより、qPCR 反応を組み立てた。qPCR プロトコールは、95 で 10 分間の高温スタート、これに続く 95 で 15 秒間、60 で 1 分間のサイクル、35 回からなった。

10

【0995】

20

試験化合物を、100% DMSO 中 111 × ストックとして調製した。3 点の DMSO 対照と共に 11 点の 3 倍化合物希釈系列を使用して、 K_d 値を決定した。 K_d 測定のための全ての化合物は、100% DMSO 中アコースティック伝達 (非接触分注) により分配される。次いで、化合物をアッセイ中へ直接希釈し、DMSO の最終濃度が 0.9% となるようにした。化合物の最大濃度 30,000 nM を使用して、 K_d 値を決定した。 K_d 測定を二回反復で実施した。

【0996】

結合定数 (K_{ds}) は、Hill 方程式を使用して、標準用量応答曲線により計算した：

【数 1】

$$\text{応答} = \text{バックグラウンド} + \frac{(\text{シグナル}-\text{バックグラウンド})}{(1+(\frac{K_d^{\text{Hill勾配}}}{\text{用量}^{\text{Hill勾配}}})}$$

30

【0997】

Hill 勾配を -1 にセットした。Levenberg-Marquardt アルゴリズムにより非線形最小二乗フィットを使用して曲線をフィットさせた (Levenberg, K., A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, Q. Appl. Math. 2, 164-168 (1944))。

【0998】

TYK2 JH2 ドメイン結合アッセイの結果が表 2 に提示されている。「A」として表された化合物は、200 pM より低い K_d を有し、「B」として表された化合物は、200 pM ~ 1 nM の間の K_d を有し、「C」として表された化合物は、1 nM ~ 10 nM 間の K_d を有し、そして「D」として表された化合物は、10 nM より大きい K_d を有した。

40

【表 2 - 1】

表 2. Tyk2 JH2 ドメイン結合アッセイの結果

化合物	Tyk2 JH2 Kd
I-1	C
I-2	A
I-3	B
I-4	A
I-5	C
I-6	A
I-7	B
I-8	C
I-9	B
I-10	B
I-11	B
I-12	A
I-13	A
I-14	B
I-15	B
I-16	A
I-17	B
I-18	B
I-19	A
I-20	B
I-21	A
I-22	A
I-23	A
I-24	A
I-25	A
I-26	A
I-27	A
I-28	B
I-29	B
I-30	A
I-31	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物	Tyk2 JH2 Kd
I-32	B
I-33	B
I-34	A
I-35	B
I-36	A
I-37	C
I-38	C
I-39	C
I-40	C
I-41	C
I-42	A
I-43	B
I-44	A
I-45	B
I-46	B
I-47	A
I-48	A
I-49	A
I-50	B
I-51	B
I-52	A
I-53	B
I-54	A
I-55	B
I-56	B
I-57	C
I-58	A
I-59	B
I-60	A
I-61	D
I-62	A
I-63	B
I-64	D

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物	Tyk2 JH2 Kd
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-68	A
I-69	A
I-70	B
I-71	D
I-72	D
I-73	A
I-74	A
I-75	A
I-76	A
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	A
I-81	A
I-82	D
I-83	A
I-84	A
I-85	B
I-86	A
I-87	A
I-88	A
I-89	B
I-90	A
I-91	A
I-92	A
I-93	B
I-94	A
I-95	A
I-96	D
I-97	A

10

20

30

40

【表 2 - 4】

化合物	Tyk2 JH2 Kd
I-98	A
I-99	A
I-100	A
I-101	B

50

【 0 9 9 9 】

実施例 99：TYK2 および JAK2 の放射性キナーゼアッセイ

ペプチド基質 [KKSRGDYMTMQIG] (20 μM) を、反応バッファ (20 mM の HEPES (pH 7.5)、10 mM の MgCl₂、1 mM の EGTA、0.02 % の Brij 35、0.02 mg/mL の BSA、0.1 mM の Na₃PO₄、2 mM の DTT、1 % の DMSO) 中に調製した。TYK2 (Invitrogen) キナーゼを添加し、その後、DMSO 中の化合物を添加した。³³P ATP を添加して、10 μM の ATP 中で反応を開始させた。キナーゼ反応物を室温で 120 分間インキュベートし、そして反応を、P81 イオン交換濾紙 (Whatman # 3698-915) 上で停止させ、次いで 0.75 % のリン酸中で徹底的に洗浄し、その後、放射能計数を読み取った。JAK2 (Invitrogen) キナーゼアッセイについては、ペプチド基質のポリ [Glu:Tyr] (4:1)、0.2 mg/mL を、TYK2 についてと同様に行う反応において、使用した。

10

【 1 0 0 0 】

TYK2 および JAK2 放射性キナーゼアッセイは、TYK2 キナーゼドメイン (JH1) における阻害パーセントおよび JAK2 キナーゼドメイン (JH1) における阻害パーセントを測定する。アッセイの結果は 10 μM における阻害パーセントで表現される。

【 1 0 0 1 】

TYK2 および JAK2 放射性キナーゼアッセイの結果が表 3 に提示されている。「A」として表された化合物は、10 μM において 50 より低い阻害パーセントを有し、「B」として表された化合物は、10 μM において 50 ~ 70 の間の阻害パーセントを有し、「C」として表された化合物は、10 μM において 70 ~ 90 の間の阻害パーセントを有し、そして「D」として表された化合物は、10 μM において 90 より大きい阻害パーセントを有した。

20

30

40

50

【表 3】

表 3. TYK2&JAK2 放射性キナーゼアッセイ

化合物	10 μ M に おける TYK2 JH1 の 阻害(%)	10 μ M に おける JAK2 JH1 の 阻害(%)
I-1	A	A
I-2	A	A
I-3	A	A
I-4	A	A
I-5	A	A
I-6	A	A
I-7	A	A
I-8	A	A
I-9	A	A
I-10	A	A
I-11	A	A
I-12	D	D
I-13	A	A
I-14	A	A
I-15	A	A
I-16	A	A
I-17	A	A
I-18	A	A
I-19	A	A
I-20	A	A
I-21	A	A
I-22	A	A
I-23	A	A
I-24	A	A
I-25	A	A
I-26	A	A
I-27	A	A
I-28	A	A
I-29	A	A
I-30	A	A
I-31	A	A
I-32	A	A
I-33	A	A
I-34	A	A
I-35	A	A
I-36	A	A
I-37	A	A
I-38	A	A
I-39	A	A
I-40	A	A

10

20

30

40

【1002】

実施例 100 : TYK2 および JAK2 のカリパスアッセイ

カリパス機は、オフチップモビリティシフトアッセイを利用して、キナーゼアッセイからのリン酸化ペプチド基質を、マイクロ流体力学技術を使用して検出した。これらのアッセイを、ATP Km に等価な ATP 濃度、および 1 mM の ATP で行う。化合物を DMSO 中に系列希釈し、次いでアッセイバッファ (25 mM の HEPES (pH 7.5)、0.01% の Brij-35、0.01% の Triton、0.5 mM の EGTA) 中にさらに希釈した。5 μ l の希釈化合物を最初にウェルに添加し次いで 10 μ l の酵素ミックスをウェルに添加し、その後、10 μ l の基質ミックス (10 mM の MgCl₂ 中のペ

50

プチドおよびATP)を添加して、反応を開始させた。反応物を28℃で25分間インキュベートし、次いで25μlの停止バッファ(100mMのHEPES、0.015%のBrj-35、50mMのEDTA)を添加し、その後、カリパスで読み取った。1nMの最終濃度のJAK2および9.75nMのTYK2は、Carna製であり、そして使用した基質は、それぞれ20μMおよび16μMのATPである。JAK2アッセイはペプチド22を、そしてTYK2アッセイはペプチド30(Caliper)を、それぞれ3μMで使用する。

【1003】

実施例101。ヒトPBMCにおけるIL-12誘導pSTAT4。

ヒトPBMCをバフィコートから単離し、そして必要な場合、アッセイのために凍結貯蔵した。アッセイのための細胞を解凍し、そして血清を含む完全培地中に再懸濁させ、次いで細胞を、 1.67×10^6 細胞/mlに希釈して、1ウェルあたり120μlが200,000個の細胞になるようにした。15μlの化合物またはDMSOを、所望の濃度でそのウェルに添加し、そして37℃で1時間インキュベートした。調製した細胞溶解物を用いたpSTAT4および全STAT4分析の30分前に、15μlの刺激物質(1.7ng/mLのIL-12の最終濃度)を添加し、そして、製造業者のプロトコールに従ってMSD試薬により分析した。このアッセイにおける化合物の最終DMSO濃度は、0.1%であった。

【1004】

IL-12誘導pSTAT4アッセイは、TYK2/JAK2(ヘテロ二量体複合体)で媒介されたIL-12誘導STAT4リン酸化の阻害を評価する。

【1005】

ヒトPBMCにおけるIL-12誘導pSTAT4の結果は表4に提示されている。「A」として表された化合物は、0.1μMより低いIC₅₀を有し、「B」として表された化合物は、0.1~0.5μMの間のIC₅₀を有し、「C」として表された化合物は、0.5~1.0μMの間のIC₅₀を有し、そして「D」として表された化合物は、1.0μMより大きいIC₅₀を有した。

【表4】

表4.ヒトPBMCアッセイ結果におけるIL-12誘導pSTAT4。

化合物	IL-12-pSTAT4 IC ₅₀ (μM)
I-1	C
I-2	A
I-4	A
I-12	A
I-19	A
I-23	A
I-24	A
I-42	A
I-48	A
I-52	A
I-54	B

【1006】

実施例102。ヒトPBMCにおけるGM-CSF誘導pSTAT5。

細胞を、上記手順においてと同様に、分析のために調製し、そして調製した細胞溶解物を用いたpSTAT5および全STAT5分析の20分前に、15μlのGM-CSF(最終濃度5ng/mL)を添加し、そして、製造業者のプロトコールに従ってMSD試薬により分析した。このアッセイにおける化合物の最終DMSO濃度は、0.1%であった。

【1007】

GM-CSF誘導pSTAT5アッセイは、JAK2/JAK2ホモ二量体複合体により媒介されるGM-CSF誘導STAT5リン酸化の阻害を評価するJAK2細胞選択性アッセイである。

【1008】

GM-CSF誘導pSTAT5アッセイの結果は表5に提示されている。「A」として表された化合物は、 $IC_{50} > 50 \mu M$ を有し、「B」として表された化合物は、 > 12.5 、 > 20 、 > 25 、または $> 30 \mu M$ の IC_{50} の結果を有し、「C」として表された化合物は、 > 2.5 または $> 10 \mu M$ の IC_{50} の結果を有し、そして「D」として表された化合物は、 > 0.3 、 > 0.5 、または $> 1.0 \mu M$ の IC_{50} の結果を有した。

10

【表5】

表 5. GM-CSF 誘導 pSTAT5 アッセイの結果。

化合物	PBMC_GMCSF_pSTAT5 $IC_{50} (\mu M)$
I-1	A
I-2	A
I-4	B
I-12	D
I-19	D
I-23	A

20

(実施例103)

ex vivoマウスIL-12誘導IFN 実験

【1009】

C57/BL6マウスに、 $10 mL/kg$ の体積で、ビヒクルまたは異なる用量の化合物の単回経口投与を付与する。投薬から30分～1時間後、動物を安楽死させ、血液を、大静脈を介してナトリウムヘパリン血液採取チューブに収集し、数回反転させた。次いで、血液を抗CD3コーティングしたプレート上にプレーティングし、5%CO₂を有する加湿したインキュベーター内、RPMI培地中、 $2 ng/ml$ のマウスIL-12で、37で24時間刺激する。インキュベーションの終わりに、血液を260gで5分間遠心分離して、上澄み液を収集する。製造の使用説明書(Meso Scale Discovery)に従い、上澄み液中のIFN濃度を、マウスIFN MSDキットを用いて決定する。血液採取の時点で、LC-MS/MSによる薬物レベル分析用に血漿を収集する。

30

(実施例104)

T-ALL細胞増殖アッセイ

【1010】

T-ALL細胞株KOPT-K1、HPB-ALL、DND-41、PEER、およびCCRF-CEMを、RPMI-1640培地中で、10%ウシ胎児血清およびペニシリン/ストレプトマイシンと共に培養する。細胞は、96ウェルプレート内に、ウェル1つ当たり 1×10^4 個の細胞を三重にプレーティングする。T-ALL細胞株DU.528、LOUCY、およびSUP-T13を同じ培地中で培養し、ウェル1つ当たり 1.5×10^4 個の細胞密度でプレーティングする。細胞をDMSOまたは異なる濃度の本発明の各化合物で処理する。薬物への72時間の曝露における細胞生存度をCell Titer - Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega)で評価する。Cell Titer - Glo Reagentをウェルに加え、10分間インキュベートする。続いて、96ウェルプレート発光リーダーを使用して、発光を測定する。DMSO処理したサンプルを100%として使用して、細胞生存度を計算する。GraphPad Prismソフトウェアを使用して、非線形回帰により IC_{50}

40

50

値を計算する。

【1011】

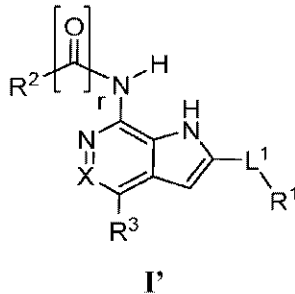
本発明の多数の実施形態を記載したが、本発明者の基本的な実施例は、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するように変更され得ることが、明らかである。従って、本発明の範囲は、例として与えられた具体的な実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されることが理解される。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式I'：

【化148】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式I'において：

XはNまたはCHであり、

L¹は、共有結合またはC₁~4の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここで該鎖の1個または2個のメチレン単位は、必要に応じて独立して、-C(R⁴)₂-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)₂-、-S(O)₂N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-によって置き換えられており；

R⁴は独立して、R^AまたはR^Bであり；

R^Aの各例は独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)(NR)R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂、-N(R)S(O)₂R、もしくは-P(O)R₂であるか；または2個の例のR^Aは、必要に応じて一緒になって、オキソを形成し；

R^Bの各例は独立して、C₁~6脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環；3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々はq個の例のR^Cによって置換されており；

R^Cの各例は独立して、オキソ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)C(NR)NR₂、-N(R)NR₂、-N(R)S(O)₂NR₂、-N(R)S(O)₂R、-N=S(O)R₂、-S(NR)(O)R、-N(R)S

10

20

30

40

50

(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR₂、-P(O)(R)ORもしくは-P(O)R₂であるか、またはC₁~6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~5個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~8員の飽和もしくは部分不飽和有橋二環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する6~10員の飽和もしくは部分不飽和スピロ環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する6~11員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；独立して窒素、酸素、リン、ケイ素および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいはR^Bの各例に対して、必要に応じて：

10

— 同じ原子上の2個のR^C基は、該原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4~7員の飽和スピロ環式複素環式環を形成し；

— 2個のR^C基は、それらの間にある原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~2個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4~7員の飽和もしくは部分不飽和縮合環を形成し；または

— 2個のR^C基は、それらの間にある原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている5~6員の縮合アリール環を形成し；

20

— 各Rは独立して、水素であるか、またはC₁~6脂肪族；フェニル；ナフタレニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環；ならびに独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員の単環式ヘテロアリール環から選択される必要に応じて置換されている基であるか；あるいは：

— 同じ窒素上の2個のR基は、該窒素と一緒にあって、該窒素に加えて、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換されている4~7員の単環式の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成し；

30

— R¹はCy¹であり；

— Cy¹は、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；Cy¹はp個の例のR^{1A}で置換されており；

40

— R^{1A}の各例は独立して、R^AまたはR^Bであり；

— R²は、C₁~6脂肪族；フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環；3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~12員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環式環であり；その各々はq個の例のR^Cによって置換されており；

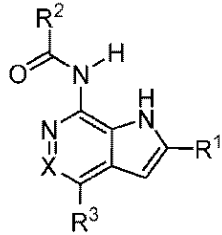
50

R^3 は、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、または $-C(O)NHCD_3$ であり；
 p および q の各々は独立して、0、1、2、3、または4であり；そして
 r は0または1である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

前記化合物が、式II：

【化149】



II

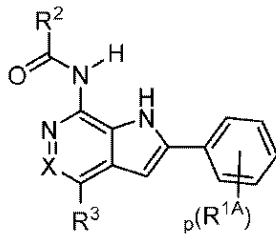
10

の化合物である、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目3)

前記化合物が、式III：

【化150】



III

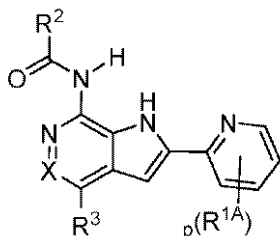
20

の化合物である、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目4)

前記化合物が、式IV：

【化151】



IV

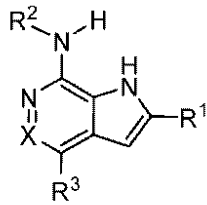
40

の化合物である、項目1または2のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目5)

前記化合物が、式VI：

【化 1 5 2】



VI

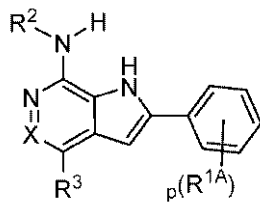
の化合物である、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

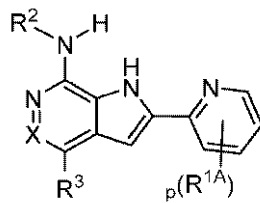
(項目 6)

前記化合物が、式 VII、VIII、もしくは IX：

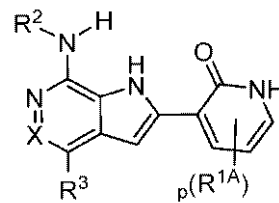
【化 1 5 3】



VII



VIII



IX

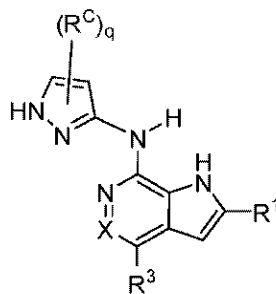
20

のうちの 1 つである、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 7)

前記化合物が、式 X：

【化 1 5 4】



X

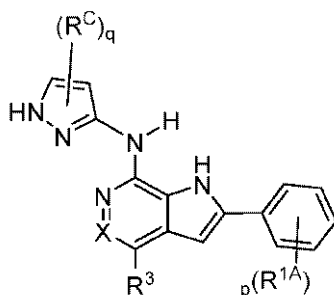
30

の化合物である、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

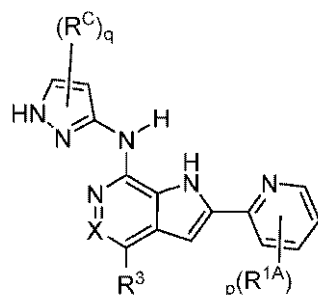
(項目 8)

前記化合物が、式 XI、XII、または XIII：

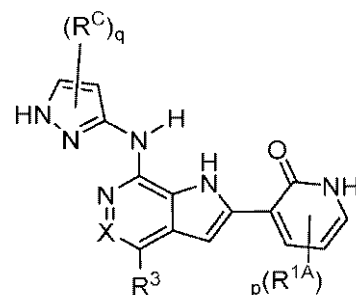
【化 1 5 5】



XI



XII



XIII

40

50

のうちの1つである、項目1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目9)

Cy^1 が、フェニル；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり； Cy^1 がp個の例の R^{1A} で置換されている、項目1、2、5、または7のいずれか1項に記載の化合物。

(項目10)

Cy^1 が、フェニルまたは1～2個の窒素原子を有する6員の単環式ヘテロアリール環であり； Cy^1 がp個の例の R^{1A} で置換されている、項目1、2、5、または7のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目11)

XがCHである、項目1～10のいずれか1項に記載の化合物。

(項目12)

R^2 が、3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環であり、q個の例の R^C によって置換されている、項目1～11のいずれか1項に記載の化合物。

(項目13)

R^2 がシクロプロピルまたはピラゾリルである、項目1～6のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目14)

少なくとも1個の例の R^{1A} が R^B である、項目1～13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目15)

R^B が、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環；または独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分不飽和単環式複素環式環であり；その各々がq個の例の R^C で置換されている、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目16)

pが1、2、または3である、項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目17)

qが0、1、または2である、項目1～16のいずれか1項に記載の化合物。

(項目18)

前記化合物が、表1に図示されている化合物から選択される、項目1～17のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目19)

項目1～18のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、薬学的組成物。

40

(項目20)

医薬として使用するための、項目1～18のいずれか1項に記載の化合物、または項目19に記載の薬学的組成物。

(項目21)

TYK2を生物学的サンプルにおいて阻害する方法であって、該サンプルを、項目1～18のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目19に記載の薬学的組成物と接触させる工程を包含する、方法。

(項目22)

患者においてTYK2媒介性の障害、疾患、または状態を処置する方法であって、該患

50

者に、項目 19 に記載の薬学的組成物、または項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、方法。

(項目 23)

前記障害は、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に関連する障害から選択される、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

前記障害は自己免疫障害である、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

前記自己免疫障害は、1 型糖尿病、強直性脊椎炎、皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、全身性硬化症、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、項目 24 に記載の方法。

(項目 26)

前記障害は炎症性障害である、項目 23 に記載の方法。

(項目 27)

前記炎症性障害は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記障害は増殖性障害である、項目 23 に記載の方法。

(項目 29)

前記増殖性障害は血液学的がんである、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記増殖性障害は白血病である、項目 28 に記載の方法。

(項目 31)

前記白血病は T 細胞白血病である、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

前記 T 細胞白血病は T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T - ALL) である、項目 31 に記載の方法。

(項目 33)

前記増殖性障害は、TYK2 における 1 つまたはそれより多くの活性化変異に関連する、項目 28 に記載の方法。

(項目 34)

前記障害は移植に関連する、項目 23 に記載の方法。

(項目 35)

前記障害は移植拒絶または対宿主性移植片病である、項目 34 に記載の方法。

(項目 36)

前記障害は内分泌性障害である、項目 23 に記載の方法。

(項目 37)

前記内分泌性障害は多嚢胞性卵巣症候群、クルゾン症候群、または 1 型糖尿病である、項目 36 に記載の方法。

(項目 38)

前記障害は神経学的障害である、項目 23 に記載の方法。

(項目 39)

前記神経学的障害はアルツハイマー病である、項目 38 に記載の方法。

(項目 40)

前記障害は、I 型インターフェロン、IL - 10、IL - 12、または IL - 23 のシグナル伝達に関連する、項目 22 に記載の方法。

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 K	31/5355(2006.01)	A 6 1 K	31/5355	
A 6 1 K	31/5365(2006.01)	A 6 1 K	31/5365	
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
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	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
		C 0 7 D	471/04	C S P
		C 0 7 D	519/00	3 0 1
		C 0 7 D	519/00	3 1 1

レイス 3 3 8 , アパートメント 3 イー

(72)発明者 マッセ , クレグ イー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , ハミルトン ストリート 1 2 2

審査官 藤代 亮

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 8 / 0 8 9 6 9 5 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 8 / 0 3 1 4 3 4 (W O , A 1)
 特表 2 0 1 7 - 5 1 4 8 3 8 (J P , A)
 特表 2 0 0 1 - 5 1 2 7 2 9 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 1 6 7 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 7
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 7
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 5 5
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 6 5
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 3
 A 6 1 P 1 / 0 4
 A 6 1 P 3 / 1 0
 A 6 1 P 5 / 0 0
 A 6 1 P 1 1 / 0 0
 A 6 1 P 1 1 / 0 6
 A 6 1 P 1 5 / 0 0
 A 6 1 P 1 7 / 0 0
 A 6 1 P 1 7 / 0 6
 A 6 1 P 1 9 / 0 8
 A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 2 8
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)