

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6849197号  
(P6849197)

(45) 発行日 令和3年3月24日 (2021.3.24)

(24) 登録日 令和3年3月8日 (2021.3.8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/24 (2006.01)

C O 7 D 209/24 C S P

C O 7 D 209/30 (2006.01)

C O 7 D 209/30

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 14 (全 146 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-561294 (P2018-561294)  
 (86) (22) 出願日 平成29年2月10日 (2017.2.10)  
 (65) 公表番号 特表2019-504899 (P2019-504899A)  
 (43) 公表日 平成31年2月21日 (2019.2.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2017/000040  
 (87) 国際公開番号 W02017/136871  
 (87) 国際公開日 平成29年8月17日 (2017.8.17)  
 審査請求日 令和2年2月7日 (2020.2.7)  
 (31) 優先権主張番号 2016900478  
 (32) 優先日 平成28年2月12日 (2016.2.12)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 オーストラリア (AU)  
 (31) 優先権主張番号 2016902593  
 (32) 優先日 平成28年7月1日 (2016.7.1)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 オーストラリア (AU)

(73) 特許権者 518288073  
 ファーマクシス リミテッド  
 オーストラリア ニュー サウス ウェー  
 ルズ 2086 フレンチズ フォレスト  
 ロッドボロー ロード 20  
 (74) 代理人 100126505  
 弁理士 佐貫 伸一  
 (74) 代理人 100131392  
 弁理士 丹羽 武司  
 (72) 発明者 フィンドレー, アリソン ドロシー  
 オーストラリア ニュー サウス ウェー  
 ルズ 2086 フレンチズ フォレスト  
 ロッドボロー ロード 20

最終頁に続く

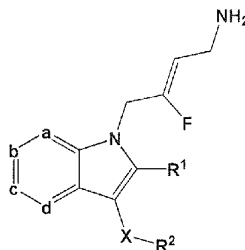
(54) 【発明の名称】 リジルオキシダーゼのインドールおよびアザインドールハロアリアルアミン誘導体阻害剤およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物であって：

【化 1】



式I

式中、

a は、N または C R<sup>3</sup> であり、b は、N または C R<sup>4</sup> であり、c は、N または C R<sup>5</sup> であり、d は、N または C R<sup>6</sup> あり、

a、b、c および d の 0 ~ 2 は N であり、

X は、O または - ( C H R<sup>7</sup> )<sub>m</sub> であり、

mは、1または2であり、

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>および-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>からなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>2</sup>はアリールまたはヘテロアリールであり、各R<sup>2</sup>は、1つ以上のR<sup>12</sup>で任意により置換され；

10

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ヒドロキシルおよびC<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から選択され；

20

R<sup>8</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換されるか；

30

または、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として0~2個の追加のヘテロ原子を有する3~7員環を形成し；

R<sup>11</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

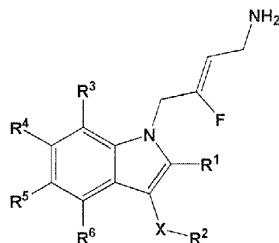
R<sup>12</sup>は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-S-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>および-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>からなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される、式Iの化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物もしくは互変異性体。

40

【請求項2】

式I aの化合物であって；

## 【化 2】



式I a

式中、

Xは、Oまたは $-(CHR^7)_m$ であり、

mは、1または2であり、

$R^1$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ および $-NR^9C(O)R^{11}$ からなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、OH、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$ はアリールまたはヘテロアリールであり、各 $R^2$ は、1つ以上の $R^{12}$ で任意により置換され；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

各 $R^7$ は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび $C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され；

$R^8$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$ および $R^{10}$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、 $R^9$ および $R^{10}$ は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として0～2個の追加のヘテロ原子を有する3～7員環を形成し；

$R^{11}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

$R^{12}$ は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アル

10

20

30

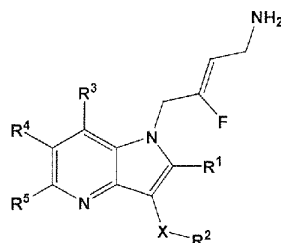
40

50

キル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ および $-S(O_2)R^{11}$ からなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される、式I aの化合物；または

式I bの化合物であって：

【化3】



式I b

式中、

Xは、Oまたは $-(CHR^7)_m$ であり、

mは、1または2であり、

$R^1$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ および $-NR^9C(O)R^{11}$ からなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$ はアリールまたはヘテロアリールであり、各 $R^2$ は、1つ以上の $R^{12}$ で任意により置換され；

$R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

各 $R^7$ は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび $C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され；

$R^8$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$ および $R^{10}$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換されるか；

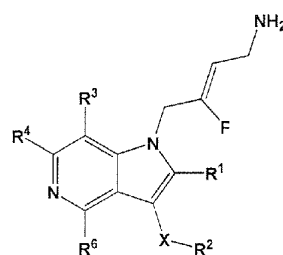
または、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し；

$R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

$R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される、式 I b の化合物；または

式 I c の化合物であって；

【化 4】



式 I c

式中、

$X$  は、 $O$  または  $-(CHR^7)_m-$  であり、

$m$  は、1 または 2 であり、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-NR^9C(O)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、各  $R^2$  は、1 つ以上の  $R^{12}$  で任意により置換され；

$R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^6$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

各  $R^7$  は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され

、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$  および  $R^{10}$  は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換されるか；

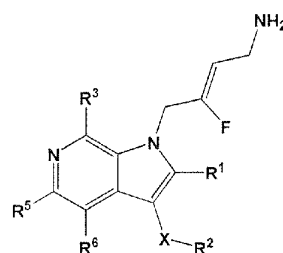
または、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し；

$R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

$R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される、式 I c の化合物；または

式 I d の化合物であって；

【化 5】



式 I d

式中、

$X$  は、 $O$  または  $-(CHR^7)_m$  であり、

$m$  は、1 または 2 であり、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-NR^9C(O)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、各  $R^2$  は、1 つ以上の  $R^{12}$  で任意により置換され；

$R^3$ 、 $R^5$ 、および  $R^6$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$

$0$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

各  $R^7$  は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$  および  $R^{10}$  は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換されるか；

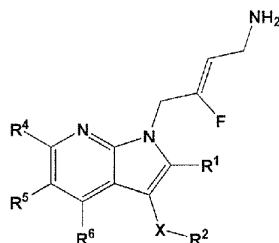
または、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し；

$R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

$R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される、式 I d の化合物；または

式 I e の化合物であって；

【化 6】



式 I e

式中、

$X$  は、 $O$  または  $-(CHR^7)_m$  であり、

$m$  は、1 または 2 であり、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-NR^9C(O)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲ

ン、OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>2</sup>はアリーールまたはヘテロアリーールであり、各R<sup>2</sup>は、1つ以上のR<sup>1 2</sup>で任意により置換され；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ヒドロキシルおよびC<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から選択され；

R<sup>8</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として0~2個の追加のヘテロ原子を有する3~7員環を形成し；

R<sup>11</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

R<sup>12</sup>は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-S-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>および-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>からなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される、式I eの化合物；または

式I fの化合物であって；

10

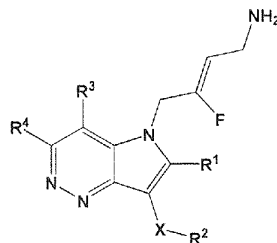
20

30

40



## 【化 7】



式I f

式中、

X は、O または  $-(CHR^7)_m-$  であり、

m は、1 または 2 であり、

R<sup>1</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-NR^9C(O)R^{11}$  からなる群から選択され、各 C<sub>1-6</sub> アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキルは、ハロゲン、OH、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>2</sup> はアリールまたはヘテロアリールであり、各 R<sup>2</sup> は、1 つ以上の R<sup>12</sup> で任意により置換され；

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各 C<sub>1-6</sub> アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

各 R<sup>7</sup> は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび C<sub>1-3</sub> アルキルからなる群から選択され；

R<sup>8</sup> は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキルからなる群から選択され、各 C<sub>1-6</sub> アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は、独立して、水素、C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキルからなる群から選択され、各 C<sub>1-6</sub> アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し；

R<sup>11</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキルからなる群から選択され、各 C<sub>1-6</sub> アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>3-7</sub> シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

R<sup>12</sup> は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub> アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アル

10

20

30

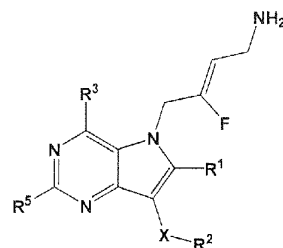
40

50

キル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ および $-S(O_2)R^{11}$ からなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される、式I fの化合物；または

式I gの化合物であって：

【化8】



式I g

式中、

$X$ は、 $O$ または $-(CHR^7)_m$ であり、

$m$ は、1または2であり、

$R^1$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ および $-NR^9C(O)R^{11}$ からなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$ はアリールまたはヘテロアリールであり、各 $R^2$ は、1つ以上の $R^{12}$ で任意により置換され；

$R^3$ および $R^5$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

各 $R^7$ は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび $C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され；

$R^8$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$ および $R^{10}$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-O-CF_3$

10

20

30

40

50

からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し；

$R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

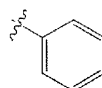
$R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される、式 I g 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許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

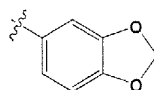
$R^2$  は、フェニル

【化 9】



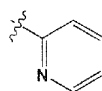
、1,3-ベンゾジオキサリル

【化 10】



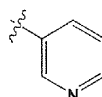
、2-ピリジニル

【化 11】



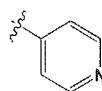
、3-ピリジニル

【化 12】



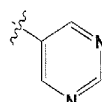
、4-ピリジニル

【化 13】



および 5-ピリミジニル

【化 14】



からなる群から選択され、各  $R^2$  は、任意により、1 つ以上の  $R^{12}$  によって置換される

、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

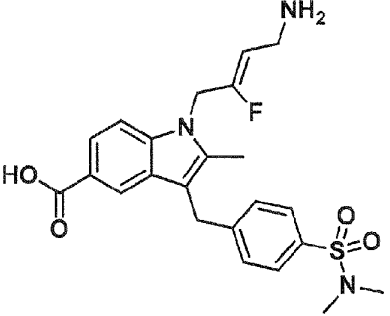
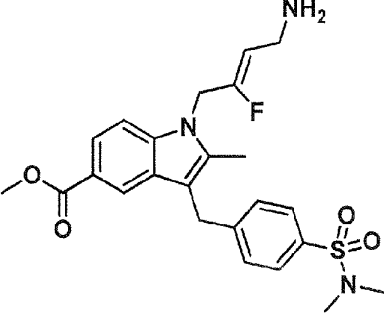
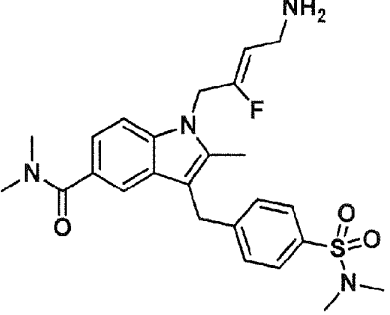
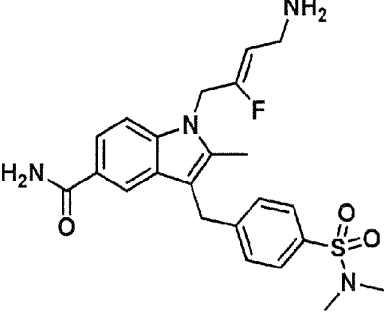
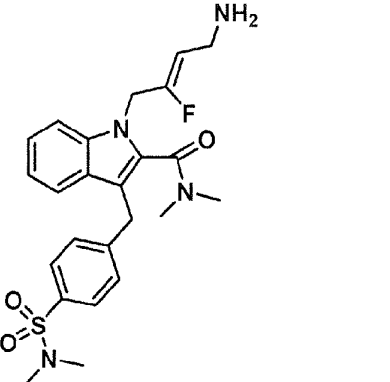
m は 1 であり、 $R^7$  は水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

$R^1$  が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシイソプロピル、クロロおよび  $-C(O)N(CH_3)_2$  からなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

【表 1 - 1】

1		(Z)-1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸
2		(Z)-メチル1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチルインドール-5-カルボキシレート
3		(Z)-メチル1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-カルボキシレート
4		(Z)-1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-カルボキサミド
5		(Z)-1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-N,N-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 1 - 2】

6		(Z) -1- (4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル) -3- (4- (N, N-ジメチルスルファモイル) ベンジル) -N, N, 2-トリメチル-1H-インドール-5-スルホンアミド
7		(Z) -1- (4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル) -3- (3- (N, N-ジメチルスルファモイル) ベンジル) -N, N, 2-トリメチル-1H-インドール-5-スルホンアミド
8		(Z) -4- ((1- (4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル) -2-メチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチル) -N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
9		(Z) -4- ((1- (4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル) -2, 5-ジメチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチル) -N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
10		(Z) -3-フルオロ-4- (2-メチル-3- (4- (メチルスルホニル) ベンジル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) ブタ-2-エン-1-アミン

10

20

30

40

【表 1 - 3】

11		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブター-2-エン-1-イル)-2, 6-ジメチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチル) -N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
12		(Z)-4-(2, 5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル) ベンジル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) -3-フルオロブター-2-エン-1-アミン
13		(Z)-4-(2, 5-ジメチル-3-((6-(メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メチル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) -3-フルオロブター-2-エン-1-アミン
14		(Z)-4-(2, 5-ジメチル-3-((5-(メチルスルホニル) ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) -3-フルオロブター-2-エン-1-アミン
15		(Z)-6-((1-(4-アミノ-2-フルオロブター-2-エン-1-イル)-2, 5-ジメチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチル) -N, N-ジメチルピリジン-3-スルホンアミド

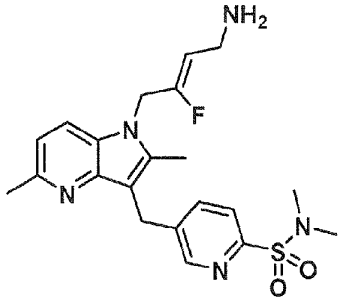
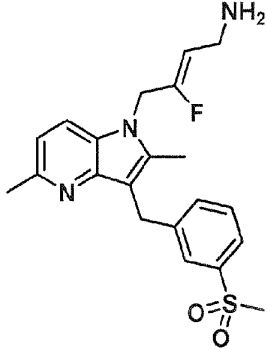
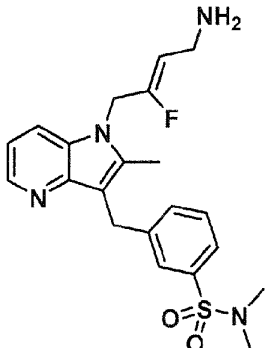
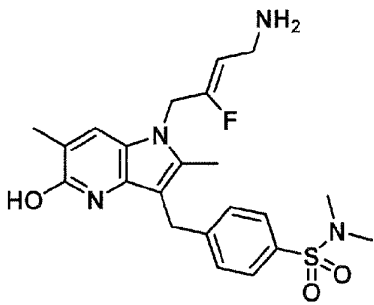
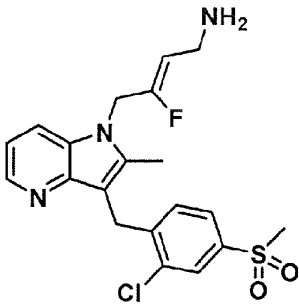
10

20

30

40

【表 1 - 4】

16		(Z)-5-((1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-2,5-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルピリジン-2-スルホンアミド
17		(Z)-4-(2,5-ジメチル-3-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロプロタ-2-エン-1-アミン
18		(Z)-3-((1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
19		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-5-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
20		(Z)-4-(3-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンジル)-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロプロタ-2-エン-1-アミン

10

20

30

40



【表 1 - 5】

21		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)オキシ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
22		(Z)-3-フルオロ-4-(2-イソプロピル-3-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-アミン
23		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
24		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)-6-フルオロ-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
25		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【表 1 - 6】

26		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブター-2-エン-1-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
27		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブター-2-エン-1-イル)-2-メチル-3-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロブター-2-エン-1-アミン
28		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブター-2-エン-1-イル)-5-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
29		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブター-2-エン-1-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
30		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブター-2-エン-1-イル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メチル-3-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロブター-2-エン-1-アミン

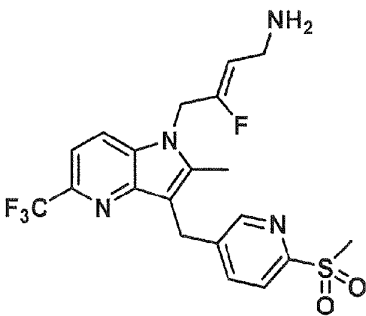
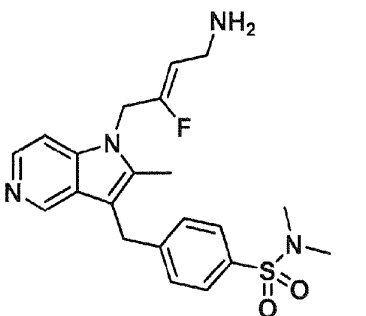
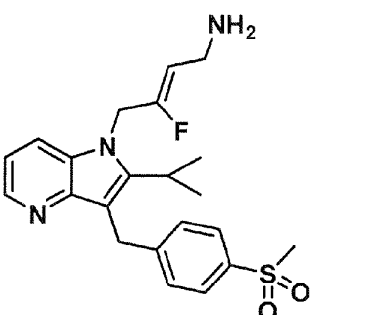
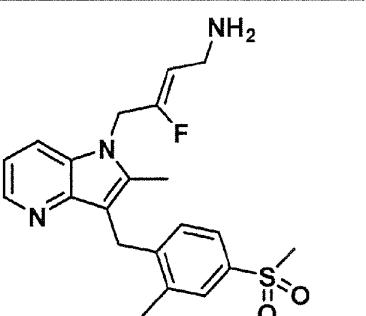
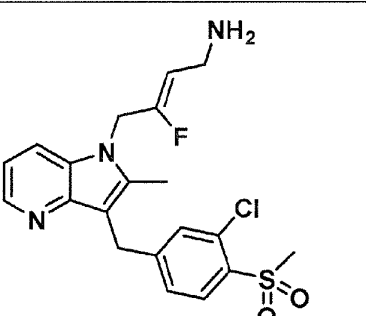
10

20

30

40

【表 1 - 7】

31		(Z)-3-フルオロ-4-(2-メチル-3-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-アミン
32		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
33		(Z)-3-フルオロ-4-(2-イソプロピル-3-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-アミン
34		(Z)-3-フルオロ-4-(2-メチル-3-(2-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-アミン
35		(Z)-4-(3-(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンジル)-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン

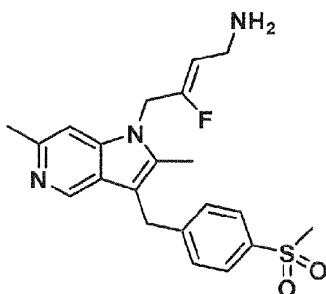
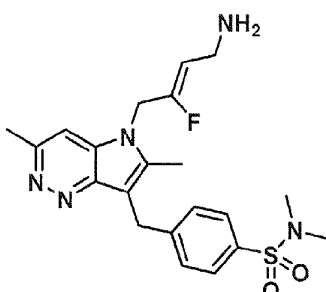
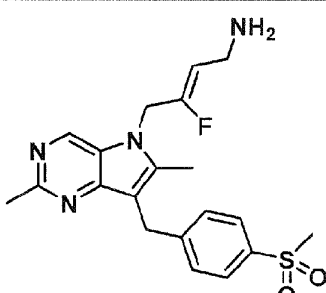
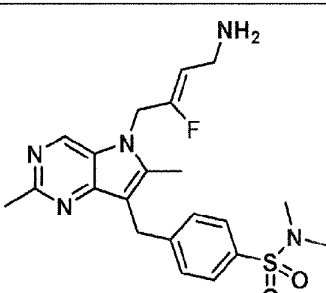
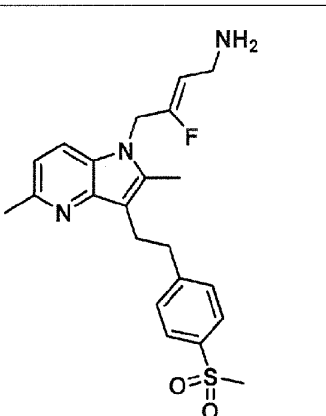
10

20

30

40

【表 1 - 8】

36		(Z)-4-((2,6-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
37		(Z)-4-((5-(4-アミノ-2-フルオロプロパ-2-エン-1-イル)-3,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-c]ピリダシ-7-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
38		(Z)-4-((2,6-ジメチル-7-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
39		(Z)-4-((5-(4-アミノ-2-フルオロプロパ-2-エン-1-イル)-2,6-ジメチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
40		(Z)-4-((2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン

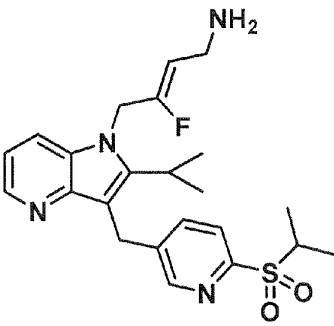
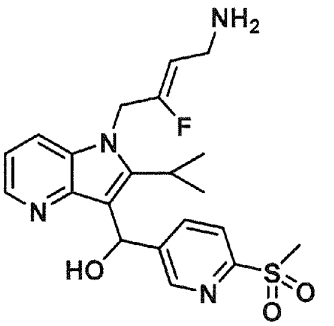
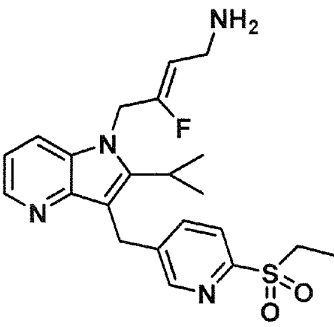
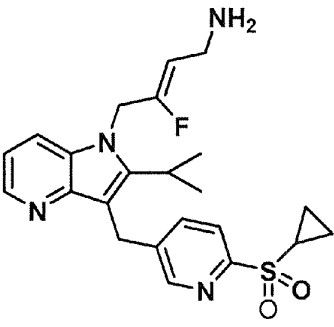
10

20

30

40

【表 1 - 9】

41		(Z) - 3-フルオロ-4- (2-イソプロピル-3- ((6- (イソプロピルスルホニル) ピリジン-3-イル) メチル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) ブター-2-エン-1-アミン
42		(Z) - (1- (4-アミノ-2-フルオロブター-2-エン-1-イル) -2-イソプロピル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) (6- (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メタノール
43		(Z) - 4- (3- ((6- (エチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メチル) -2-イソプロピル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) -3-フルオロブター-2-エン-1-アミン
44		(Z) - 4- (3- ((6- (シクロプロピルスルホニル) ピリジン-3-イル) メチル) -2-イソプロピル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) -3-フルオロブター-2-エン-1-アミン

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 8】

LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3 もしくは LOXL4 のいずれか 1 つのアミンオキシダーゼ活性を阻害するための、または LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3 もしくは LOXL4 タンパク質のいずれか 1 つに関連する状態を治療するための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記状態が肝障害である、請求項 8 に記載の医薬組成物であって、

前記肝障害が、胆道閉鎖症、胆汁うっ滞性肝疾患、慢性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、肝炎またはメタボリックシンドロームなどの疾患に関連する脂肪肝疾患；C 型肝炎感染、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、進行性線維症による肝損傷、肝線維症および肝硬変からなる群から選択される、組成物。

【請求項 10】

前記状態が腎障害である、請求項 8 に記載の医薬組成物であって、

前記腎障害が、腎線維症（kidney fibrosis）、腎線維症（renal fibrosis）、急性腎障害、慢性腎臓病、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、膀胱尿管逆流、尿細管間質性腎線維症および糸球体腎炎からなる群から選択される、組成物。

10

【請求項 11】

前記状態が心臓血管疾患である、請求項 8 に記載の医薬組成物であって、

前記心臓血管疾患が、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、高コレステロール血症および高脂血症からなる群から選択される、組成物。

【請求項 12】

前記状態が線維症である、請求項 8 に記載の医薬組成物であって、

前記線維症が、肝線維症、肺線維症、腎線維症、心筋線維症、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、放射線誘発線維症、眼の線維症、ペイロニー病および強皮症、または呼吸器系疾患、異常な創傷治癒および修復、手術後の手術、心停止関連線維症、繊維性物質の過剰または異常な沈着が、クローン病および炎症性腸疾患などの疾患に関連しているすべての状態からなる群から選択される、組成物。

20

【請求項 13】

前記状態が癌または血管新生である、請求項 8 に記載の医薬組成物であって、

前記癌が、肺癌；乳癌；結腸直腸癌；肛門癌；膀胱癌；前立腺癌；卵巣癌；肝管癌および胆管癌；食道癌；非ホジキンリンパ腫；膀胱癌；子宮癌；グリオーマ、グリア芽細胞腫、髄芽腫（medulloblastoma）、および脳の他の腫瘍；骨髄線維症、腎癌；頭頸部癌；胃癌；多発性骨髄腫；精巣癌；生殖細胞腫瘍；神経内分泌腫瘍；子宮頸癌；口腔癌；胃腸管、乳房および他の器官のカルチノイド；印環細胞癌；肉腫、線維肉腫、血管腫、血管腫症、血管外皮腫、PASH（pseudoangiomatous stromal hyperplasia）、筋線維芽細胞腫、線維腫症、炎症性筋線維芽細胞腫、脂肪腫、血管脂肪腫、顆粒細胞腫瘍、神経線維腫、シュワン細胞腫、血管肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、平滑筋腫または平滑筋肉腫等の間葉系腫瘍からなる群から選択される、組成物。

30

【請求項 14】

第 2 の治療剤をさらに含む、請求項 8 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記第 2 の治療剤が、抗癌剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、抗線維化剤、抗血管新生剤および免疫抑制剤からなる群から選択される、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、特定のアミノオキシダーゼ酵素を阻害することができる新規化合物に関する。これらの化合物は、ヒト対象ならびにペットおよび家畜における種々の適応症、例えば線維症、癌および/または血管新生の治療に有用である。さらに、本発明は、これらの化合物を含有する医薬組成物、ならびにその様々な使用に関する。

【背景技術】

【0002】

5 つの密接に関連する酵素ファミリーは、線維性疾患および転移性癌に関連している。この酵素は、記載されている最初のファミリーメンバーであるリジルオキシダーゼ（LOX）、ならびに 4 つの密接に関連する酵素、LOXL 様 1（LOXL1）、LOXL2、

50

LOXL3、およびLOXL4である(Kagan H.M. and Li W., *Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell*. *J Cell Biochem* 2003; 88: 660 - 672)。リジロキシダーゼアイソザイムは、コラーゲンとエラスチンとの共有結合架橋を開始させる銅依存性アミノキシダーゼである。リジロキシダーゼアイソザイムの主な機能は、隣接する残基と自然に反応するアルデヒドに対するリジンおよびヒドロキシリジンアミノ酸側鎖の酸化的脱アミノ化により、コラーゲンおよびエラスチンの架橋を促進することである。得られた架橋鎖は、細胞外マトリックス(ECM)の安定性に寄与する。リジロキシダーゼ活性は、骨格系、肺系および心血管系等の結合組織の引っ張り特性および弾性特性を維持するために不可欠である。LOXの生合成はよく理解されている。タンパク質は、細胞外環境に分泌される50 kDaのプロ酵素を生じる一連の翻訳後修飾を受けるプレプロLOXとして合成される。LOXおよびLOXL1について、骨形成タンパク質-1(BMP1)および他のプロコラーゲンC-プロテイナーゼによりタンパク質が分解することにより、成熟した活性型が放出される。LOXL2、LOXL3およびLOXL4は、スカベンジャー受容体システインに富むタンパク質ドメインを含み、活性型として直接分泌される。

#### 【0003】

リジロキシダーゼアイソザイムは、触媒補因子の性質によって説明されるフラビン依存性および銅依存性オキシダーゼを含む、より大きな群のアミノキシダーゼに属する。フラビン依存性酵素としては、モノアミノキシダーゼ-A(MAO-A)、MAO-B、ポリアミノキシダーゼおよびリジンデメチラーゼ(LSD1)が挙げられ、銅依存性酵素としては、セミカルバジド感受性アミノキシダーゼ(血管接着タンパク質-1、SSAO/VAP-1)、レチナールアミノキシダーゼ、ジアミノキシダーゼおよびリジロキシダーゼアイソザイムが挙げられる。銅依存性アミノキシダーゼは、酵素ごとにわずかに異なる第2の補因子を有する。SSAO/VAP-1では、この補因子は酸化チロシン残基(TPQ、酸化されてキノンになる)であるのに対し、リジロキシダーゼアイソザイムでは、TPQは(LTQを形成するために)隣接するリジン残基を付加することによってさらに処理されている。Kagan, H.M. and Li, W., *Lysyl oxidase: Properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell*. *J Cell Biochem* 2003; 88: 660 - 672を参照されたい。

#### 【0004】

リジロキシダーゼアイソザイムは、異なるインビボ発現パターンを呈することから、特定のアイソザイムは特定の生物学的役割を果たすと考えられている。LOXの触媒活性形態は、細胞質ゾルおよび核内コンパートメントにおいて同定されており、これは、細胞恒常性において定義されていないLOXの役割が存在することを示唆している。これらの役割を定義するための重要な研究が現在進行中である。LOX自体は、例えば、上皮間葉転換(EMT)、細胞移動、接着、形質転換および遺伝子調節において主要な役割を果たす。異なるパターンのLOX発現/活性は、線維性疾患、アルツハイマー病および他の神経変性プロセス、ならびに腫瘍の進行および転移等、異なる病理学的プロセスに関連している。例えば、Woznick, A.Rら、*Lysyl oxidase expression in bronchogenic carcinoma*. *Am J Surg* 2005; 189: 297 - 301を参照されたい。LOXL2の触媒活性形態もまた核内に見出され(*J Biol Chem*. 2013; 288: 30000 - 30008)、また、ヒストンH3中のリジン4を脱アミノ化することができる(*Mol Cell* 2012; 46: 369 - 376)。

#### 【0005】

損傷後の死んだまたは損傷した細胞と結合組織との指向置換は、全進化を通じて保存さ

10

20

30

40

50

れる生存機構を表しており、また置換は、この外傷性損傷、感染または疾患後に重要な役割を果たすヒトにおいて最も顕著であると考えられる。進行した瘢痕化は、罹患した器官の一部または全部に機能障害を引き起こす、より慢性の傷害、および／または傷害が繰り返された後に起こり得る。慢性感染、アルコールおよび他の毒素への慢性的な曝露、自己免疫およびアレルギー反応、または放射線療法および化学療法等の様々な原因が、すべて線維症につながるおそれがある。したがって、この病理学的過程は、身体のほとんどすべての器官または組織において生じ得、典型的には、この過程は、炎症、組織破壊および修復が同時に起き、数週間または数ヶ月間持続する状況から生じる。この設定では、線維症は肺、肝臓、皮膚および腎臓に最も頻繁に影響を与える。

#### 【0006】

10

肝線維症は、血色素症、ウィルソン病、アルコール依存症、住血吸虫症、ウイルス性肝炎、胆管閉塞、毒素への曝露および代謝障害の合併症として生じる。肝線維症は、正常な肝臓内とは質的に区別できる細胞外マトリックスの蓄積を特徴とする。この線維症は、肝硬変、肝不全、癌および最終的には死に進行することがある。これは、Kagan, H. M. Lysyl oxidase: Mechanism, regulation and relationship to liver fibrosis. *Pathology - Research and Practice* 1994; 190: 910 - 919. で検討されている。

#### 【0007】

線維性組織は、高血圧、高血圧性心疾患、アテローム性動脈硬化症および心筋梗塞の結果として、心臓および血管に蓄積するおそれがあり、細胞外マトリックスの蓄積または線維性沈着が脈管構造の硬化および心臓組織自体の硬化をもたらす。Lopez, B., *ら*, Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: H1 - H9. を参照されたい。

20

#### 【0008】

線維症と増加したリジロキシダーゼ活性との間の強い関連性は、例えば、以下において実証されている：ラットにおける実験的肝線維症 (Siegel, R. C., Chen, K. H. and Acquiar, J. M., *Biochemical and immunochemical study of lysyl oxidase in experimental hepatic fibrosis in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978; 75: 2945 - 2949)、肺線維症モデル (Counts, D. F., *ら*, Collagen lysyl oxidase activity in the lung decreases during bleomycin-induced lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 675 - 678)、動脈線維硬化 (Kagan, H. M., Raghavan, J. and Hollander, W., *Changes in aortic lysyl oxidase activity in diet-induced atherosclerosis in the rabbit. Arteriosclerosis* 1981; 1: 287 - 291.)、真皮線維化 (Chanoki, M., *ら*, Increased expression of lysyl oxidase in skin with scleroderma. *Br J Dermatol* 1995; 133: 710 - 715)、およびラットのアドリアマイシン誘発性腎線維症 (Di Donato, A., *ら*, Lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during chronic adriamycin nephropathy. *Nephron* 1997; 76: 192 - 200)。ヒト疾患のこれらの実験モデルのうちCCl<sub>4</sub>誘導肝線維症のラットモデルにおいて、酵素活性の最も顕著な増加が見られる。これらの研究では、健康な肝臓において低レベルの酵素活性が、線維性肝臓にお

30

40

50



いて15～30倍増加した。リジロキシダーゼアイソザイムブロッカーにより、線維症が一様に強力な阻害を受ける理由は、架橋活性が不足することで、コラーゲンがマトリックスメタロプロテイナーゼに対して感受性があるようになり、分解を引き起こすことである。したがって、リジロキシダーゼアイソザイム阻害剤による治療によって、いかなるタイプの線維症も逆転することになる。ヒトにおいては、血漿中で測定されたリジロキシダーゼの活性と肝線維症の進行との間にも有意な関連がある。リジロキシダーゼ活性レベルは、健康な対象の血清では通常無視できるが、慢性活動性肝炎においては有意に上昇し、かつ肝硬変においてはさらに有意に上昇することから、リジロキシダーゼは内部線維症のマーカーの役割をする可能性がある。

#### 【0009】

BAPN( - アミノプロピオニトリル)は、広く使用されている、非選択的リジロキシダーゼ阻害剤である。1960年代以降、BAPNは、動物研究(主にラット、マウス、ハムスター)で使用されており、様々なモデル(例えば、CCl<sub>4</sub>、ブレオマイシン、石英)および組織(例えば、肝、肺および真皮)において、コラーゲン含量の低減に有効であった。Kagan, H. M. および Li, W., *Lysyl oxidase: Properties, specificity and biological roles inside and outside of the cell*. *J Cell Biochem* 2003; 88: 660 - 672 を参照されたい。

#### 【0010】

リジロキシダーゼアイソザイムは、線維症を引き起こす2つの最も顕著な成長因子である、低酸素誘導因子1 (HIF-1) およびTGF- $\beta$  によって高度に調節される(Halbergら、*Hypoxia-inducible factor 1 induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue*. *Cell Biol* 2009; 29: 4467 - 4483)。コラーゲン架橋はあらゆるタイプの線維症で生じるために、リジロキシダーゼアイソザイム阻害剤は、特発性肺線維症、強皮症、腎線維症または肝線維症に使用され得る。リジロキシダーゼアイソザイムは、創傷治癒および線維症の間のエラスチンおよびコラーゲンの架橋に関与するだけでなく、細胞運動およびシグナル伝達を調節する。その細胞内および核内機能は遺伝子調節に関連しており、腫瘍形成および腫瘍進行をもたらすことがある(Siddikiuzzaman, Grace, V. M および Guruvayoorappan, C., *Lysyl oxidase: a potential target for cancer therapy*. *Inflammopharmacol* 2011; 19: 117 - 129)。腫瘍組織および癌細胞株におけるリジロキシダーゼアイソザイムのダウンレギュレーションおよびアップレギュレーションの両方が記載されており、転移プロモーター遺伝子および腫瘍抑制遺伝子としてのリジロキシダーゼアイソザイムおよびLOXプロペプチドの二重の役割を示唆している。

#### 【0011】

今日まで、リジロキシダーゼアイソザイムmRNAおよび/またはタンパク質の増加が、乳癌、CNS癌細胞株、頭頸部扁平上皮細胞、前立腺、明細胞腎細胞癌および肺癌、ならびに黒色腫および骨肉腫細胞株において観察されている。胸部、頭頸部扁平上皮細胞、前立腺および明細胞腎細胞癌においては、リジロキシダーゼアイソザイムの発現と腫瘍の進行との間において、統計的に有意な臨床相関が観察されている。腫瘍の進行におけるリジロキシダーゼアイソザイムの役割は、インビトロ遊走/浸潤モデル、ならびにインビボ腫瘍形成および転移マウスモデルを用いて、乳癌において最も広く研究されている。低酸素症患者では、リジロキシダーゼアイソザイムの発現が増加しており、この発現は、陰性エストロゲン受容体状態(ER-)と関連し、ER-患者、およびアジュバント全身治療を受けていないリンパ節転移陰性患者では、全生存率が低下し、かつER-患者およびリンパ節転移陰性患者では、無再発生存率がより短くなることが見出された。リジロキシダーゼアイソザイムmRNAは、浸潤性および転移性細胞株(MDA-MB-231およびHs578T)、ならびに、原発癌組織と比較してより攻撃的な乳癌細胞株お

10

20

30

40

50

よび遠隔転移組織において、アップレギュレーションがなされることが実証された。

【 0 0 1 2 】

頭頸部扁平上皮癌では、低酸素症のマーカーである C A - I X と関連して、リジルオキシダーゼアイソザイム発現の増加が癌特異的生存率の低下、全生存率の低下および転移のない生存率の低下と関連していた。口腔扁平上皮癌では、リジルオキシダーゼアイソザイムの m R N A 発現は正常粘膜に比べてアップレギュレートされていた。

【 0 0 1 3 】

神経膠腫の遺伝子発現プロファイリングにより、侵襲の指標となる分子シグネチャーの一部として過剰発現し、不良である患者の生存と強く相関する高悪性度腫瘍に関連するリジルオキシダーゼアイソザイムが同定された。リジルオキシダーゼアイソザイムタンパク質の発現は、グリア芽細胞腫および星細胞腫組織、および浸潤性 U 3 4 3 および U 2 5 1 培養星細胞腫細胞において増加した。

10

【 0 0 1 4 】

組織において、リジルオキシダーゼアイソザイム m R N A は、良性前立腺肥大と比較して、前立腺癌においてアップレギュレートされ、グリーソンスコアと関連しており、高グレードであること、および再発までの時間が短いことの両方に関連していた ( S t e w a r t , G . D . , ら、 A n a l y s i s o f h y p o x i a - a s s o c i a t e d g e n e e x p r e s s i o n i n p r o s t a t e c a n c e r : l y s y l o x i d a s e a n d g l u c o s e t r a n s p o r t e r - 1 e x p r e s s i o n c o r r e l a t e w i t h G l e a s o n s c o r e . O n c o l R e p 2 0 0 8 ; 2 0 : 1 5 6 1 - 1 5 6 7 ) 。

20

【 0 0 1 5 】

リジルオキシダーゼアイソザイム m R N A 発現のアップレギュレーションは、腎細胞癌 ( R C C ) 細胞株および組織で検出された。透明な細胞 R C C はまた、リジルオキシダーゼアイソザイムのアップレギュレーションを実証していた。実際に、 L O X の過剰発現は、混合させた透明かつ顆粒状であり、顆粒状、オキシフィル、管状乳頭状および嫌色素性の混合 R C C / オンコサイトーマ ( o n t o c y t o m a ) と比較して、明細胞 R C C において優先的に出現した。明細胞 R C C において、喫煙は、 L O X 遺伝子が局在化している染色体 5 q 2 3 . 1 での対立遺伝子の不均衡と関連しており、遺伝子の重複を伴い得る。

30

【 0 0 1 6 】

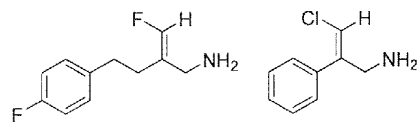
S i H a 子宮頸癌細胞は、低酸素 / 無酸素状態でインビトロでの浸潤の増加を示した。この増加は、 B A P N ならびに L O X アンチセンスオリゴ、 L O X 抗体、 L O X s h R N A または細胞外銅キレート化剤を用いた処置により、細胞外触媒活性リジルオキシダーゼ活性を阻害することによって抑制された。

【 0 0 1 7 】

科学文献および特許文献には、線維症および癌転移の動物モデルにおいて治療効果を有するリジルオキシダーゼアイソザイムの小分子阻害剤、ならびに L O X および L O X L 2 の抗体が記載されている。いくつかの既知の M A O 阻害剤も、リジルオキシダーゼアイソザイムを阻害することが報告されている (例えば、以下に例解する M A O - B 阻害剤モフェギリン)。この阻害剤は、 M A O 阻害剤のハロアリルアミンファミリーのメンバーであり、モフェギリン中のハロゲンがフッ素である。フルオロアリルアミン阻害剤は、米国特許明細書第 4 , 4 5 4 , 1 5 8 号に記載されている。フルオロアリルアミンおよびクロロアリルアミン、例えばリジルオキシダーゼの阻害剤として M D L 7 2 2 7 4 (以下に例解する)を請求する特許が存在する (米国特許明細書第 4 , 9 4 3 , 5 9 3 号、同第 4 , 9 6 5 , 2 8 8 号、同第 5 , 0 2 1 , 4 5 6 号、同第 5 , 0 5 9 , 7 1 4 号、同第 5 , 1 8 2 , 2 9 7 号、同第 5 , 2 5 2 , 6 0 8 号)。これらの特許に請求されている化合物の多くは、強力な M A O - B および S S A O / V A P - 1 阻害剤であることも報告されている。

40

## 【化 1】



モフェギリン

MDL 72274

## 【0018】

さらなるフルオロアリルアミン阻害剤は、米国特許明細書第4,699,928号に記載されている。モフェギリンに構造的に関連する他の例は、国際出願第WO2007/120528号に見出すことができる。

10

## 【0019】

国際出願第WO2009/066152号は、炎症性疾患等、様々な適応症の治療として有用なSSAO/VAP-1の阻害剤である3-置換3-ハロアリルアミンのファミリーを開示している。これらの文献のいずれも、本発明による式(I)のフルオロアリルアミン化合物を具体的に開示していない。

## 【0020】

LOXおよびLOXL2に対する抗体は、診断および治療用途への方法とともに、米国特許第2009/0053224号に開示されている。抗LOX抗体および抗LOXL2抗体は、線維性状態、血管新生等の状態を同定および治療するために、または上皮細胞状態から間葉細胞状態への移行を防止するために使用され得る(米国特許第2011/0044907号)。

20

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0021】

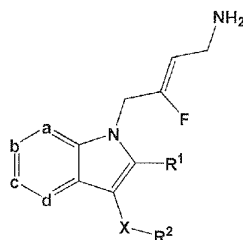
本発明は、リジロキシダーゼ(LOX)、リジロキシダーゼ様2(LOXL2)および他のリジロキシダーゼアイソザイムを阻害する置換フルオロアリルアミン化合物を提供する。驚くべきことに、これまで記述された3-置換-3-フルオロアリルアミン構造の改変は、ヒトLOXおよびLOXLアイソザイムの強力な阻害剤である新規化合物の発見につながった。さらに、これらの新規化合物のあるものは、アミノキシダーゼファミリーの他の酵素に関して特定のLOXおよびLOXLアイソザイムも選択的に阻害する。

30

## 【0022】

本発明の第1の態様は、式Iの化合物であって、

## 【化 2】



式I

40

式中、

aは、Nまたは $CR^3$ であり、

bは、Nまたは $CR^4$ であり、

cは、Nまたは $CR^5$ であり、

dは、Nまたは $CR^6$ あり、

a、b、cおよびdの0~2はNであり、

Xは、Oまたは $-(CHR^7)_m$ であり、

mは、1または2であり、

50

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-NR^9C(O)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、各  $R^2$  は、1 つ以上の  $R^{12}$  で任意により置換され；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

各  $R^7$  は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$  および  $R^{10}$  は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し；

$R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される化合物、またはその立体異性体、医薬的に許容される塩、多形体、溶媒和物、互変異性体もしくはプロドラッグを提供する。

#### 【0023】

本発明の第 2 の態様は、本発明の第 1 の態様による化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 2 4 】

本発明の第3の態様は、それを必要とする対象におけるLOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4のアミノキシダーゼ活性を阻害する方法を提供し、この方法は、本発明の第1の態様による有効量の化合物、またはその医薬上許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または本発明の第2の態様による医薬組成物を対象に投与することを含む。

## 【 0 0 2 5 】

本発明の第4の態様は、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4タンパク質に関連する状態を治療する方法を提供し、この方法は、それを必要とする対象に治療有効量の本発明の第1の態様による化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または本発明の第2の態様による医薬組成物を投与することを含む。

10

## 【 0 0 2 6 】

本発明の第5の態様は、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4タンパク質に関連する状態を治療するための薬剤を製造するための、本発明の第1の態様による化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用を提供する。

## 【 0 0 2 7 】

本発明の第6の態様は、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4タンパク質に関連する状態を治療する際に使用するための、本発明の第1の態様による化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

20

## 【 0 0 2 8 】

本発明の方法および使用の一実施形態では、状態は、肝障害、腎障害、心血管疾患、線維症、癌および血管新生から選択される。

## 【 0 0 2 9 】

本明細書では、肝疾患、腎疾患、心血管疾患、癌、線維症、血管新生および炎症の治療に使用される追加の治療剤を同時投与することをさらに含む併用療法が企図される。

## 【 0 0 3 0 】

定義

以下は、本発明の説明の理解に役立ち得るいくつかの定義である。これらは一般的な定義として意図されており、本発明の範囲をこれらの用語のみに限定するものではなく、以下の説明をよりよく理解するために提示される。

30

## 【 0 0 3 1 】

文脈が別のように、または特に反対のことを述べる必要がない限り、本明細書において単数の整数、ステップまたは要素として列挙される本発明の整数、ステップまたは要素は、列挙された整数、ステップまたは要素の単数形および複数形の両方を明確に包含する。

## 【 0 0 3 2 】

本明細書全体を通して、文脈が別途必要としない限り、用語「含む (comprise)」は、または「含む (comprises)」もしくは「含んでいる (comprising)」等の変形は、記載されたステップ、もしくは要素、もしくは整数、またはステップ、もしくは要素、もしくは整数のグループを含むが、任意の他のステップ、もしくは要素もしくは整数、または、要素もしくは整数のグループを除外するものではないことを意味することは理解されるであろう。したがって、本明細書の文脈において、「含んでいる (comprising)」という用語は、「主に含むが、しかし必ずしも必要ではない」ことを意味する。

40

## 【 0 0 3 3 】

当業者であれば、本明細書に記載された本発明が、具体的に記載されたもの以外の変形および修飾を受け易いことを理解するであろう。本発明は、このようなすべての変形および修正を含むことが理解されているものとする。本発明はまた、本明細書中で個別にもしくは集合的に参照するまたは示すステップ、特徴、組成物および化合物のすべて、ならび

50

に任意のおよびすべての組合せ、またはこれらのステップもしくは特徴のいずれか2つ以上を含む。

【0034】

本明細書で使用されるとき、用語「アルキル」には、その意味において、1～6個の炭素原子（例えば、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子）を有する1価の（「アルキル」）および2価の（「アルキレン」）直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基を含む。直鎖または分枝鎖アルキル基は、任意の利用可能な点で結合して、安定な化合物を生成する。例えば、用語アルキルとしては、これらに限定されないが、メチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、1-ブチル、2-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、アミル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、4-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、1,2,2-トリメチルプロピル、1,1,2-トリメチルプロピル等が挙げられる。

10

【0035】

本明細書で使用されるとき、用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、直鎖または分枝鎖アルキルオキシ（すなわち、O-アルキル）基を指し、アルキルは上で定義したとおりである。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシおよびイソプロポキシが挙げられる。

20

【0036】

本明細書で使用されるとき、用語「シクロアルキル」は、その意味において、1価の（「シクロアルキル」）および2価の（「シクロアルキレン」）飽和、単環式、2環式、多環式または縮合類似体を含む。本開示の文脈において、シクロアルキル基は、3～10個の炭素原子を有してもよい。本開示の文脈において、シクロアルキル基は、3～7個の炭素原子を有してもよい。シクロアルキル縮合類似体は、結合点が非芳香族部分上にあるアリールまたはヘテロアリール基に縮合した単環式環を意味する。シクロアルキルおよびその縮合類似体の例としては、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、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニル、アダマンチル等が挙げられる。

30

【0037】

本明細書で使用されるとき、用語「アリール」または「アリーレン」等の変形は、6～10個の炭素原子を有する芳香族炭化水素の一価（「アリール」）および二価（「アリーレン」）単一の、多核、コンジュゲートおよび縮合類似体を指す。アリールの縮合類似体は、結合点が芳香族部分上にある単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリル基に縮合したアリール基を意味する。アリールおよびその縮合類似体の例としては、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニル、1,3-ベンゾジオキサリル、1,4-ベンゾジオキサニル等が挙げられる。「置換アリール」は、任意の利用可能な原子に結合して、安定な化合物を生成する、1個以上、好ましくは1個、2個または3個の置換基により独立して置換されたアリールである。

40

【0038】

本明細書で使用されるとき、用語「アルキルアリール」は、その意味において、二価、飽和、直鎖または分枝鎖アルキレン基に結合した、一価（「アリール」）および二価（「アリーレン」）、単一の、多核、コンジュゲート、ならびに縮合芳香族炭化水素基を含む。アルキルアリール基の例としては、ベンジルが挙げられる。

【0039】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリール」および「ヘテロ芳香族基」または「ヘテロアリーレン」等の変形としては、その意味において、5～10個の原子を有する、一価（「ヘテロアリール」）および二価（「ヘテロアリーレン」）、単一の、多核、コンジュゲートおよび縮合複素芳香族基が挙げられ、1～4個の環原子、または1～2個の

50

環原子は、O、N、NHおよびSから独立して選択されるヘテロ原子である。ヘテロアリアルールは、スルフィニル、スルホニル、第三環窒素のN - オキシド等の酸化SまたはNを含むことが意図される。炭素または窒素原子は、ヘテロアリアルール環構造の結合点であり、これにより、安定な化合物が生成されるようになる。ヘテロ芳香族基は、C<sub>5</sub> - <sub>8</sub>ヘテロ芳香族であってもよい。ヘテロアリアルールの縮合類似体は、結合点が芳香族部分上にある単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリル基に縮合したヘテロアリアルール基を意味する。ヘテロアリアルール基およびその縮合類似体の例としては、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ(2, 3 - b)ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、2, 2' - ビピリジル、フェナントロリニル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾリニル、チアゾリニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル等が挙げられる。「窒素含有ヘテロアリアルール」は、任意のヘテロ原子がNであるヘテロアリアルールを指す。「置換ヘテロアリアルール」は、任意の利用可能な原子に結合して、安定な化合物を生成する、1個以上、好ましくは1個、2個または3個の置換基により独立して置換されたヘテロアリアルールである。

#### 【0040】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロシクリル」および「ヘテロシクロアルキル」等の変形は、その意味において、1価の(「ヘテロシクリル」)および2価の(「ヘテロシクリレン(heterocyclylene)」)の飽和単環式、2環式、または多環式、または3~10個の環原子を有する縮合炭化水素基が挙げられ、1~5個、または1~3個の環原子は、O、N、NHまたはSから独立して選択されるヘテロ原子であり、その結合点は、炭素または窒素であり得る。ヘテロシクリルの縮合類似体は、結合点が非芳香族部分上にあるアリアルール基またはヘテロアリアルール基に縮合した単環式複素環を意味する。ヘテロシクリル基は、C<sub>3</sub> - <sub>8</sub>ヘテロシクリルであってもよい。ヘテロシクロアルキル基は、C<sub>3</sub> - <sub>6</sub>ヘテロシクリルであってもよい。ヘテロシクリル基は、C<sub>3</sub> - <sub>5</sub>ヘテロシクリルであってもよい。ヘテロシクリル基およびその縮合類似体の例としては、アジリジニル、ピロリジニル、チアゾリジニル、ピベリジニル、ピベラジニル、イミダゾリジニル、2, 3 - ジヒドロフロ(2, 3 - b)ピリジル、ベンゾオキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリル、キヌクリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。この用語はまた、芳香族でない部分的に不飽和である単環式環、例えば、窒素またはN - 置換ウラシルを介して結合された2 - または4 - ピリドンを含む。

#### 【0041】

本明細書で使用されるとき、用語「ハロゲン」または「ハロゲン化物」または「ハロ」等の変形は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

#### 【0042】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロ原子」または「ヘテロ - 」または「ヘテログループ」等の変形は、O、N、NHおよびSを指す。

#### 【0043】

一般に、「置換された」は、中に含まれている水素原子への1つ以上の結合が、非水素原子または非炭素原子への結合によって置換される、本明細書で定義されている有機基(例えば、アルキル基)を指す。置換基は、炭素原子(複数可)または水素原子(複数可)への1つ以上の結合が、二重または三重結合など、1つ以上の結合によってヘテロ原子に置き換えられた基も含む。したがって、別段の指定がない限り、置換基は1つ以上の置換基によって置換される。いくつかの実施形態では、置換基は、1個、2個、3個、4個、5または6個の置換基によって置換される。

#### 【0044】

10

20

30

40

50

本明細書で使用されるとき、用語「任意により置換される」は、この用語が言及する基が非置換であってもよく、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルキニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、アルケニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}$  (アルキル)、 $\text{N}$  (アルキル) $_2$ 、ニトロアルキル、ニトロアルケニル、ニトロアルキニル、ニトロヘテロシクリル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミン、アルキニルアミノ、アシル、アルケノイル、アルキノイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、アシルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ヘテロシクロオキシ (heterocycloxy)、ヘテロシクロアミノ、ハロヘテロシクロアルキル、アルキルスルフェニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルチオ、アシルチオ、ホスホノおよびホスフィニル等のリン含有基、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アラルキル、アルキルヘテロアリール、シアノ、シアネート、イソシアネート、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2$  アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$  (アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$  (アルキル) $_2$  から独立して選択される 1 つ以上の基によって置換されてもよいことを意味する。好ましい置換基としては、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$  アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルコキシ、ヒドロキシ ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$  シクロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}_1 - \text{C}_4$  アルキル、 $\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$  および  $\text{CN}$  が挙げられる。特に好ましい置換基としては、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$  アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$  アルコキシ、ハロゲン、 $\text{OH}$ 、ヒドロキシ ( $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ) アルキル (例えば  $\text{CH}_2\text{OH}$ )、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル (例えば  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ )、および  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  ハロアルキル (例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ) が挙げられる。さらに好ましい任意の置換基としては、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{C}_1 - \text{C}_3$  アルキル、 $-\text{O} - \text{C}_1 - \text{C}_3$  アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  および  $-\text{O} - \text{CF}_3$  が挙げられる。

#### 【0045】

用語「生物学的等価体」は、原子または原子群の別の広義に類似の原子または原子群との交換から生じる化合物を指す。生物学的等価的置換の目的は、親化合物と同様の生物学的特性を有する新規化合物を創製することである。生物学的等価的置換は、生理化学または位相幾何学に基づいていてもよい。

#### 【0046】

本発明は、すべてのジアステレオマー異性体、ラセミ体、エナンチオマーおよびそれらの混合物など、本明細書に開示される化合物のすべての立体異性体および異性体形態をその範囲内に含む。式 I によって記述された化合物は、シスおよびトランス異性体としても知られる E および Z 異性体として存在し得ることも理解される。したがって、本開示には、それぞれの場合に適切であるように、例えば、化合物の E、Z、シス、トランス、(R)、(S)、(L)、(D)、(+) および / または (-) の形態を含むことを理解されたい。構造が、示された特定の立体異性を有さない場合には、任意かつすべての可能な異性体が包含されていることを理解されたい。本発明の化合物は、すべての配座異性体を包含する。本発明の化合物はまた、単一の互変異性体および互変異性体の混合物など、1 つ以上の互変異性体の形態で存在してもよい。本明細書中に開示される化合物のすべての多形体および結晶形態も、本発明の範囲に含まれる。

#### 【0047】

本発明は、その範囲内に異なる原子の同位体を含む。特定の同位体として特に指定されていない原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。したがって、本開示は、水素の重水素およびトリチウム同位体を含むと理解されるべきである。

#### 【0048】

本出願に引用されるすべての参考文献は、相互参照によりその全体が具体的に組み込まれる。そのような文書への言及は、その文書が共通の一般知識の一部を形成するか、または先行技術であることを認めるものと解釈されるべきではない。



## 【 0 0 4 9 】

本明細書の文脈において、用語「投与する ( administering )」および「投与する ( administering )」および「投与 ( administration )」等のその用語の変形には、本発明の化合物または組成物を、任意の適切な手段によって生物体または表面に接触させる、塗布する、送達させるまたは提供することが含まれる。本明細書の文脈において、用語「治療」は、疾患の状態または症状を改善し、疾患の確立を防止し、またはさもなければ、別の何らかの方法で、疾患の進行もしくは他の望ましくない症状を防止する、妨害する、遅らせる、または逆行させる任意のおよびすべての使用を指す。

## 【 0 0 5 0 】

本明細書の文脈において、用語「有効量」は、その意味において、所望の効果をもたらすために本発明の化合物または組成物の、十分であり、毒性のない量を含む。従って、用語「治療的有效量」は、その意味において、所望の治療効果を提供するために本発明の化合物または組成物の十分であるが、毒性のない量を含む。必要とされる正確な量は、治療される種、性別、対象の年齢および全身状態、治療される状態の重篤度、投与される特定の剤、投与様式等の要因に応じて、対象によって異なる。したがって、正確な「有効量」を特定することはできない。しかしながら、任意の所与の事例について、適切な「有効量」は、通常の実験のみを用いて当業者によって決定され得る。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 5 1 】

【 図 1 】肝線維症のラットモデルにおける線維症を減少させる化合物 2 2 の能力を示す図である。

【 図 2 】ステプトゾトシンおよび高脂肪食誘導性肝線維症のマウスモデルにおける線維症を減少させる化合物 2 2 の能力を示す図である。

【 図 3 】特発性肺線維症 ( IPF ) のインビトロ線維芽細胞病巣モデルにおけるコラーゲン架橋形成を減少させる化合物 2 2 の能力を示す図である。

## 【 発明を実施するための形態 】

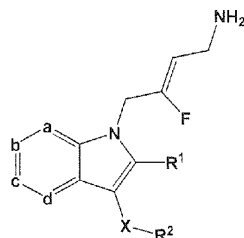
## 【 0 0 5 2 】

本発明は、リジロキシダーゼ ( LOX )、リジロキシダーゼ様 2 ( LOXL2 ) および他のリジロキシダーゼアイソザイムを阻害し得る置換フルオロアリルアミン誘導体に関する。特に、本発明は、インドールまたはアザインドール基を有する置換フルオロアリルアミン誘導体に関する。

## 【 0 0 5 3 】

特に、本発明は、式 I の化合物であって、

## 【 化 3 】



式I

式中、

a は、N または C R <sup>3</sup> であり、

b は、N または C R <sup>4</sup> であり、

c は、N または C R <sup>5</sup> であり、

d は、N または C R <sup>6</sup> あり、

a、b、c および d の 0 ~ 2 は N であり、

X は、O または - ( C H R <sup>7</sup> ) <sub>m</sub> であり、

mは、1または2であり、

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>および-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>からなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>2</sup>はアリールまたはヘテロアリールであり、各R<sup>2</sup>は、1つ以上のR<sup>12</sup>で任意により置換され；

10

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ヒドロキシルおよびC<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から選択され；

20

R<sup>8</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換されるか；

30

または、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として0~2個の追加のヘテロ原子を有する3~7員環を形成し；

R<sup>11</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>12</sup>は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-S-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>および-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>からなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される化合物、その立体異性体、医薬的に許容される塩、多形体、溶媒和物、互変異性体もしくはプロドラッグに関する。

40

#### 【0054】

本発明の化合物の一実施形態では、式Iの化合物がインドール誘導体であるように、a、b、cおよびdのいずれもNでなく、aはCR<sup>3</sup>であり、bはCR<sup>4</sup>であり、cはCR

50

<sup>5</sup>であり、dはC R<sup>6</sup>である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、式Iの化合物がアザインドール誘導体であるように、a、b、cおよびdのうちの1つがNである。本発明の化合物の別の実施形態では、aはNであり、bはC R<sup>4</sup>であり、cはC R<sup>5</sup>であり、かつdはC R<sup>6</sup>である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、aはC R<sup>3</sup>であり、bはNであり、cはC R<sup>5</sup>であり、dはC R<sup>6</sup>である。本発明の化合物の別の実施形態では、aはC R<sup>3</sup>であり、bはC R<sup>4</sup>であり、cはNであり、dはC R<sup>6</sup>である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、aはC R<sup>3</sup>であり、bはC R<sup>4</sup>であり、cはC R<sup>5</sup>であり、dはNである。本発明の化合物の別の実施形態では、a、b、cおよびdのうちの2つはNである。本発明の化合物のさらなる実施形態は、aはC R<sup>3</sup>であり、bはC R<sup>4</sup>であり、cはNであり、dはNである。本発明の化合物の別の実施形態では、aはC R<sup>3</sup>であり、bはNであり、cはC R<sup>5</sup>であり、dはNである。本発明の化合物の別の実施形態は、aはNであり、bはC R<sup>4</sup>であり、cはNであり、dはC R<sup>6</sup>である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、aはC R<sup>3</sup>であり、bはNであり、cはNであり、dはC R<sup>6</sup>である。本発明の化合物の別の実施形態では、aはNであり、bはNであり、cはC R<sup>5</sup>であり、かつdはC R<sup>6</sup>である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、aはNであり、bはC R<sup>4</sup>であり、cはC R<sup>5</sup>であり、dはNである。

#### 【0055】

本発明の化合物の一実施形態では、Xは、Oまたは-(C H R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>であり、mは、1または2であり、各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ヒドロキシル、およびC<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、Xは、Oである。本発明の化合物の別の実施形態において、Xは、-(C H R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>であり、mは、1であり、R<sup>7</sup>は、水素、ヒドロキシルおよびC<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から選択される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、Xは、-(C H R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>であり、mは、1であり、R<sup>7</sup>は、水素であり、したがってXは、-CH<sub>2</sub>-である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、Xは、-(C H R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>であり、mは、1であり、R<sup>7</sup>は、ヒドロキシルであり、したがってXは、-CHOH-である。本発明の化合物の別の実施形態において、Xは、-(C H R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>であり、mは、2であり、R<sup>7</sup>は、水素、ヒドロキシルおよびC<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から選択される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、Xは、-(C H R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>であり、mは、2であり、各R<sup>7</sup>は、水素であり、したがってXは、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-である。

#### 【0056】

本発明の化合物の一実施形態では、R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>および-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>からなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される。本発明の化合物の別の実施形態では、各R<sup>1</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキルおよび-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>からなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルは、ハロゲン、-OH、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、各R<sup>1</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキルおよび-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択され、各C<sub>1-3</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-3</sub>アルキルは、ハロゲンおよび-OHからなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される。本発明の化合物の一実施形態では、R<sup>1</sup>は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシイソプロピル、クロロおよび-C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、R<sup>1</sup>は、水素、メチルおよびイソプロピルからなる群から選択される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、

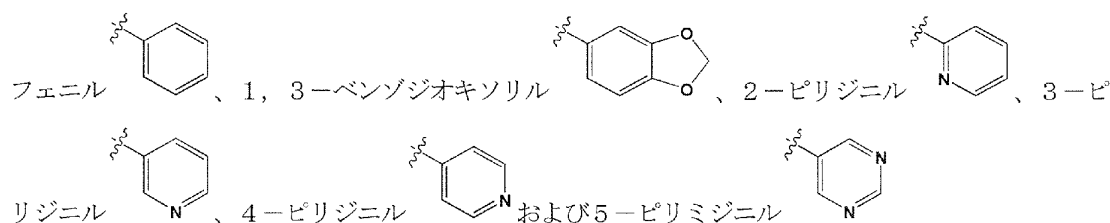
$R^1$  はメチルである。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^1$  はイソプロピルである。

【0057】

本発明の化合物の一実施形態では、 $R^2$  は、アリールまたはヘテロアリールであり、各  $R^2$  は、1 個以上の  $R^{12}$  により任意により置換される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^2$  は、1 個以上の  $R^{12}$  により任意により置換されたアリールである。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^2$  は、1 個の  $R^{12}$  によって置換されたフェニルである。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^2$  は、1 個以上の  $R^{12}$  によって置換されたヘテロアリールである。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^2$  は、1 個以上の  $R^{12}$  によって置換されたヘテロアリールである。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^2$  は

10

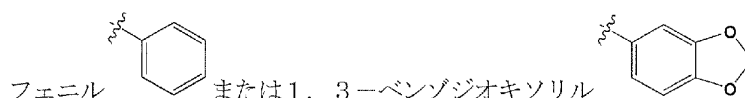
【化4】



、からなる群から選択され、各  $R^2$  は、任意により 1 個以上の  $R^{12}$  によって置換される  
。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^2$  は、1 個の  $R^{12}$  によって置換された

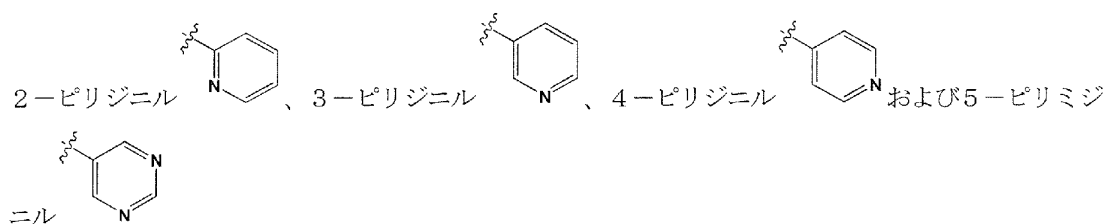
20

【化5】



である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^2$  は、

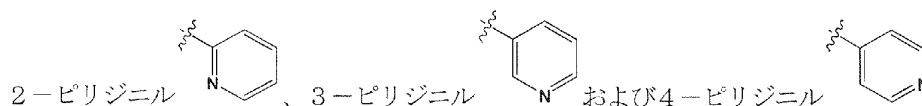
【化6】



30

からなる群から選択されるヘテロアリールであり、各  $R^2$  は、任意により 1 個以上の  $R^{12}$  によって置換される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^2$  は、

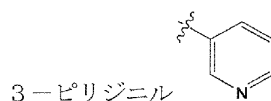
【化7】



40

からなる群から選択されるヘテロアリールであり、各  $R^2$  は 1 個または 2 個の  $R^{12}$  によって置換される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^2$  は、1 個または 2 個の  $R^{12}$  によって置換された

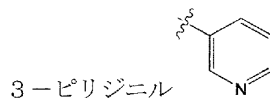
【化8】



である。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^2$  は、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$  または  $-S(O_2)R^{11}$  によって置換された

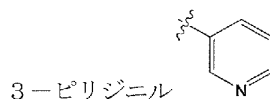
50

## 【化 9】



3 である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^2$  は、 $-S(O_2)N(CH_3)_2$  または  $-S(O_2)CH_3$  によって置換された

## 【化 10】



である。

## 【0058】

本発明の化合物の一実施形態では、 $R^2$  は、1 個の  $R^{12}$  によって置換される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^2$  は、2 個の  $R^{12}$  によって置換される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^2$  は、1 個または 2 個の  $R^{12}$  によって置換される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^2$  は、3 個の  $R^{12}$  によって置換される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^2$  は、4 個または 5 個の  $R^{12}$  によって置換される。

## 【0059】

本発明の化合物の一実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルは、ハロゲン、 $-OH$  および  $-O-C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して、水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、メチル、シクロプロピル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OMe$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾール、オキサジアゾール、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$  からなる群から選択される。

## 【0060】

本発明の化合物の一実施形態では、各  $R^7$  は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、各  $R^7$  は、水素およびヒドロキシルからなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、各  $R^7$  は、水素、ヒドロキシルおよびメチルからなる群から選択される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、各  $R^7$  は、水素である。本発明の化合物の別の実施形態では、各  $R^7$  は、ヒドロキシルである。

## 【0061】

10

20

30

40

50

本発明の化合物の一実施形態では、 $R^8$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^8$ は水素である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^8$ は、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{3-7}$ シクロアルキルである。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^8$ は、水素または $C_{1-6}$ アルキルである。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^8$ は $C_{1-6}$ アルキルである。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^8$ は $C_{1-3}$ アルキルである。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^8$ はメチルまたはエチルである。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^8$ は、水素、メチルおよびエチルからなる群から選択される。

10

#### 【0062】

本発明の化合物の一実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ は、独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ は、独立して、水素および $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ は水素である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ は $C_{1-6}$ アルキルである。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ はともにメチルである。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ は、独立して、水素および $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^9$ は水素であり、 $R^{10}$ は $C_{1-6}$ アルキルである。本発明の化合物の一実施形態では、 $R^9$ は水素であり、 $R^{10}$ はメチルまたはイソプロピルである。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^9$ はメチルであり、 $R^{10}$ はイソプロピルである。

20

#### 【0063】

本発明の化合物の一実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として0~2個の追加のヘテロ原子を有する3~7員環を形成する。別の実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として0~1個の追加のヘテロ原子を有する3~7員環を形成する。さらなる実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として1個の追加のヘテロ原子を有する3~7員環を形成する。別の実施形態では、 $R^9$ および $R^{10}$ は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として0個の追加のヘテロ原子を有する3~7員環を形成する。

30

#### 【0064】

本発明の化合物の一実施形態では、 $R^{11}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^{11}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^{11}$ は $C_{1-6}$ アルキルである。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^{11}$ は、メチル、エチルおよびイソプロピルからなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^{11}$ は、メチルおよびイソプロピルからなる群から選択される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^{11}$ は $C_{3-7}$ シクロアルキルである。本発明の化合物の別の実施形態で

40

50

は、 $R^{11}$  はシクロプロピルである。

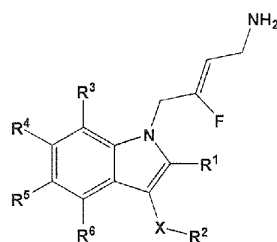
【0065】

本発明の化合物の一実施形態では、 $R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択される。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^{12}$  は、 $S(O_2)NR^9R^{10}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択される。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^{12}$  は、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$  である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^{12}$  は  $-S(O_2)N(CH_3)_2$  である。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^{12}$  は  $-S(O_2)R^{11}$  である。本発明の化合物のさらなる実施形態では、 $R^{12}$  は  $-S(O_2)CH_3$  である。本発明の化合物の別の実施形態では、 $R^{12}$  は  $-S(O_2)^iPr$  である。

【0066】

1つの実施形態では、本発明はまた、式Iaの化合物であって、

【化11】



式Ia

式中、

Xは、Oまたは $-(CHR^7)_m$ であり、

mは、1または2であり、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-NR^9C(O)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、各  $R^2$  は、1つ以上の  $R^{12}$  で任意により置換され；

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9$

$R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

各  $R^7$  は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$  および  $R^{10}$  は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し；

$R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。

#### 【0067】

本発明の式 I a の化合物の一実施形態では、 $X$  は  $CH_2$  であり； $R^1$  は水素、メチルまたは  $-C(O)NR^9R^{10}$  であり； $R^2$  は、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$  で任意により置換されたフェニルであり； $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は、独立して、水素、 $C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-S(O_2)NR^9R^{10}$  からなる群から選択される。

#### 【0068】

別の実施形態では、本発明はまた、式 I b の化合物であって、

10

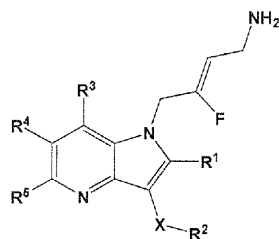
20

30

40



## 【化 1 2】



式I b

式中、

Xは、Oまたは $-(CH_2R^7)_m-$ であり、

mは、1または2であり、

$R^1$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ および $-NR^9C(O)R^{11}$ からなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、OH、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$ はアリールまたはヘテロアリールであり、各 $R^2$ は、1つ以上の $R^{12}$ で任意により置換され；

$R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

各 $R^7$ は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび $C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され；

$R^8$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$ および $R^{10}$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、 $R^9$ および $R^{10}$ は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として0~2個の追加のヘテロ原子を有する3~7員環を形成し；

$R^{11}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

$R^{1,2}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。

#### 【0069】

本発明の式 I b の化合物の一実施形態では、 $m$  は、1 または 2 であり、 $R^1$  は水素、メチル、塩素、イソプロピル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシイソプロピルであり、 $R^2$  は、1 個以上の  $R^{1,2}$  により任意により置換されたフェニルまたは 3 - ピリジルであり、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、シクロプロピル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$  および  $-C(O)NR^9R^{10}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲンおよび  $-OH$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され、 $R^{1,2}$  は、ハロゲン、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択される。

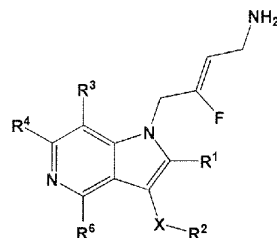
#### 【0070】

本発明の式 I b の化合物のさらなる実施形態において、 $m$  は、1 または 2 であり、 $R^1$  は、水素、メチル、塩素、イソプロピル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシイソプロピルであり、 $R^2$  は、1 個以上の  $R^{1,2}$  により任意により置換されたフェニルまたは 3 - ピリジルであり、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は、それぞれ独立して、水素、フッ素、塩素、ヒドロキシル、メチル、シクロプロピル、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OEt$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH^iPr$  からなる群から選択され、 $R^7$  は、水素またはヒドロキシルであり、 $R^{1,2}$  は、塩素、 $-SCH_3$ 、 $-S(O_2)N(CH_3)_2$ 、 $-S(O_2)CH_3$ 、 $-S(O_2)Et$ 、 $-S(O_2)^iPr$  および  $-S(O_2)$  シクロプロピルからなる群から選択される。

#### 【0071】

別の実施形態では、本発明はまた、式 I c の化合物であって、

#### 【化 13】



式 I c

式中、

$X$  は、 $O$  または  $-(CHR^7)_m$  であり、

$m$  は、1 または 2 であり、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-NR^9C(O)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲ

ン、OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>2</sup>はアリーールまたはヘテロアリーールであり、各R<sup>2</sup>は、1つ以上のR<sup>1 2</sup>で任意により置換され；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-CN、-NO<sub>2</sub>、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

各R<sup>7</sup>は、独立して、水素、ヒドロキシルおよびC<sub>1-3</sub>アルキルからなる群から選択され；

R<sup>8</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として0~2個の追加のヘテロ原子を有する3~7員環を形成し；

R<sup>11</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルからなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-SH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

R<sup>12</sup>は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-S-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-O-C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、-C(O)OR<sup>8</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>11</sup>、-S(O<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>、-S(O)R<sup>11</sup>および-S(O<sub>2</sub>)R<sup>11</sup>からなる群から選択され、各C<sub>1-6</sub>アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>3-7</sub>シクロアルキルは、ハロゲン、-OH、-C<sub>1-3</sub>アルキル、-O-C<sub>1-3</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>および-O-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。

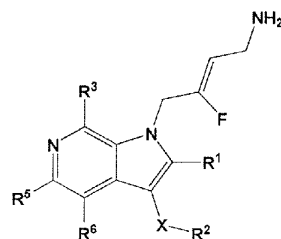
#### 【0072】

本発明の式I cの化合物の一実施形態では、XはCH<sub>2</sub>であり、R<sup>1</sup>はメチルであり、R<sup>2</sup>がS(O<sub>2</sub>)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>または-S(O<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>により任意により置換されたフェニルであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、水素およびメチルからなる群から選択される。

#### 【0073】

別の実施形態では、本発明はまた、式I dの化合物であって、

## 【化 1 4】



式Id

式中、

Xは、Oまたは $-(CHR^7)_m$ であり、

mは、1または2であり、

$R^1$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ および $-NR^9C(O)R^{11}$ からなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、OH、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$ はアリールまたはヘテロアリールであり、各 $R^2$ は、1つ以上の $R^{12}$ で任意により置換され；

$R^3$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{3-7}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

各 $R^7$ は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび $C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され；

$R^8$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$ および $R^{10}$ は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、 $R^9$ および $R^{10}$ は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として0~2個の追加のヘテロ原子を有する3~7員環を形成し；

$R^{11}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルからなる群から選択され、各 $C_{1-6}$ アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{3-7}$ シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ および $-O-CF_3$ からなる群から選択される1つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

$R^{12}$ は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アル

10

20

30

40

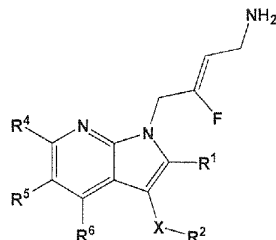
50

キル、 $C_3 - 7$  シクロアルキル、 $-O - C_3 - 7$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_1 - 6$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_1 - 6$  アルキルおよび  $C_3 - 7$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_1 - 3$  アルキル、 $-O - C_1 - 3$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O - CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。

# 【0074】

別の実施形態では、本発明はまた、式 I e の化合物であって、

# 【化15】



式Ie

式中、

X は、O または  $-(CHR^7)_m$  であり、

m は、1 または 2 であり、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 - 6$  アルキル、 $C_3 - 7$  シクロアルキル、 $-O - C_1 - 6$  アルキル、 $-O - C_3 - 7$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-NR^9C(O)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_1 - 6$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_1 - 6$  アルキルおよび  $C_3 - 7$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_1 - 3$  アルキル、 $-O - C_1 - 3$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O - CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、各  $R^2$  は、1 つ以上の  $R^{12}$  で任意により置換され；

$R^4$ 、 $R^5$ 、および  $R^6$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - 6$  アルキル、 $C_3 - 7$  シクロアルキル、 $-O - C_1 - 6$  アルキル、 $-O - C_3 - 7$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各  $C_1 - 6$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_1 - 6$  アルキルおよび  $C_3 - 7$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_1 - 3$  アルキル、 $-O - C_1 - 3$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O - CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

各  $R^7$  は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび  $C_1 - 3$  アルキルからなる群から選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_1 - 6$  アルキルおよび  $C_3 - 7$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_1 - 6$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_1 - 6$  アルキルおよび  $C_3 - 7$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_1 - 3$  アルキル、 $-O - C_1 - 3$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O - CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$  および  $R^{10}$  は、独立して、水素、 $C_1 - 6$  アルキルおよび  $C_3 - 7$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_1 - 6$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_1 - 6$  アルキルおよび  $C_3 - 7$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_1 -$

$_3$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し；

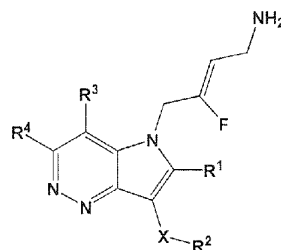
$R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

$R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。

【0075】

別の実施形態では、本発明はまた、式 I f の化合物であって、

【化 16】



式 I f

式中、

$X$  は、 $O$  または  $-(CHR^7)_m$  であり、

$m$  は、1 または 2 であり、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-NR^9C(O)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、各  $R^2$  は、1 つ以上の  $R^{12}$  で任意により置換され；

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選

択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

各  $R^7$  は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$  および  $R^{10}$  は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し；

$R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

$R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。

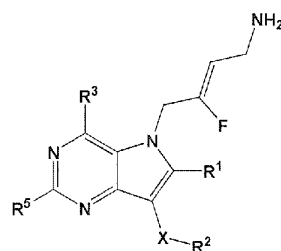
#### 【0076】

本発明の式 I f の化合物の一実施形態では、 $R^1$  は、 $C_{1-6}$  アルキルであり、 $X$  は、 $-(CHR^7)_m$  であり、 $R^7$  は、水素であり、 $m$  は、1 であり、 $R^2$  は、アリールであり、任意により 1 以上の  $R^{12}$  で置換される。式 I f の化合物の別の実施形態では、 $R^1$  は、メチルであり、 $X$  は、 $CH_2$  であり、 $R^2$  は、 $S(O_2)NR^9R^{10}$  で置換されたフェニルであり、 $R^3$  は、水素であり、 $R^4$  は、メチルである。

#### 【0077】

別の実施形態では、本発明はまた、式 I g の化合物であって、

#### 【化 17】



式 I g

式中、

$X$  は、 $O$  または  $-(CHR^7)_m$  であり、

$m$  は、1 または 2 であり、

$R^1$  は、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$  および  $-NR^9C(O)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^2$  はアリールまたはヘテロアリールであり、各  $R^2$  は、1 つ以上の  $R^{12}$  で任意により置換され；

$R^3$  および  $R^5$  は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)R^{11}$ 、テトラゾールおよびオキサジアゾールからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

各  $R^7$  は、独立して、水素、ヒドロキシルおよび  $C_{1-3}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^8$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；

$R^9$  および  $R^{10}$  は、独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換されるか；

または、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、同じ窒素原子に結合している場合、結合して、環員として 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し；

$R^{11}$  は、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルからなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換され；かつ

$R^{12}$  は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-O-C_{1-6}$  アルキル、 $-S-C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-O-C_{3-7}$  シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{11}$ 、 $-S(O_2)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O_2)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$  および  $-S(O_2)R^{11}$  からなる群から選択され、各  $C_{1-6}$  アルキルは直鎖または分岐鎖アルキルであり、各  $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$  アルキル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$  および  $-O-CF_3$  からなる群から選択される 1 つ以上の置換基により任意により置換される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。

#### 【0078】

本発明の式 I g の化合物の一実施形態では、 $R^1$  は、 $C_{1-6}$  アルキルであり、 $X$  は、 $-(CHR^7)_m$  であり、 $R^7$  は、水素であり、 $m$  は、1 であり、 $R^2$  は、アリールであり、任意により 1 つ以上の  $R^{12}$  で置換される。式 I g の化合物の別の実施形態では、



$R^1$  は、メチルであり、 $X$  は、 $CH_2$  であり、 $R^2$  は、 $S(O_2)N(CH_3)_2$  または  $S(O_2)CH_3$  で置換されたフェニルであり； $R^3$  は水素であり、 $R^5$  はメチルである。

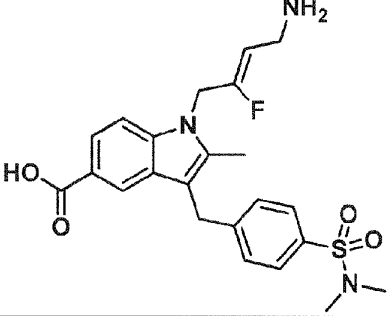
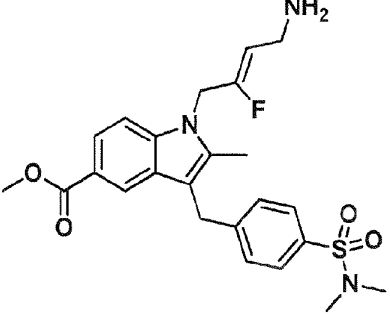
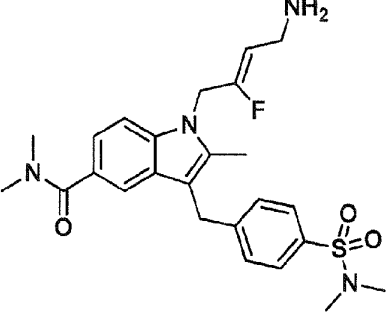
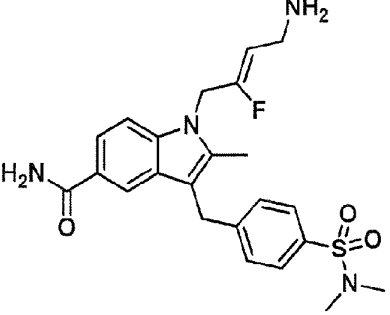
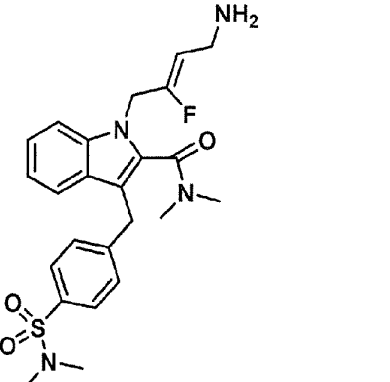
【0079】

本開示の文脈において、任意の1つ以上の態様または実施形態は、任意の他の態様または実施形態と組み合わせることができる。

【0080】

本発明による例示的な化合物としては、表1に示す化合物が挙げられる：

【表 1 - 1】

1		(Z)-1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N, N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸
2		(Z)-メチル1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N, N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチルインドール-5-カルボキシレート
3		(Z)-メチル1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N, N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-カルボキシレート
4		(Z)-1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N, N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-カルボキサミド
5		(Z)-1-(4-アミノ-2-フルオロプロタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N, N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-N, N-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 1 - 2】

6		(Z) -1- (4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル) -3- (4- (N, N-ジメチルスルファモイル) ベンジル) -N, N, 2-トリメチル-1H-インドール-5-スルホンアミド
7		(Z) -1- (4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル) -3- (3- (N, N-ジメチルスルファモイル) ベンジル) -N, N, 2-トリメチル-1H-インドール-5-スルホンアミド
8		(Z) -4- ((1- (4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル) -2-メチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチル) -N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
9		(Z) -4- ((1- (4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル) -2, 5-ジメチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチル) -N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
10		(Z) -3-フルオロ-4- (2-メチル-3- (4- (メチルスルホニル) ベンジル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) ブタ-2-エン-1-アミン

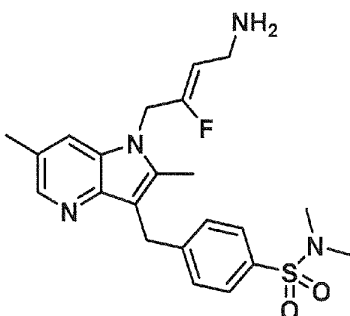
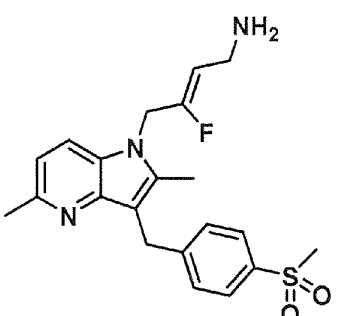
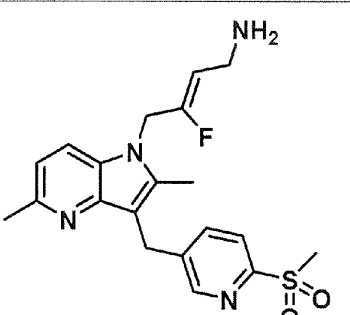
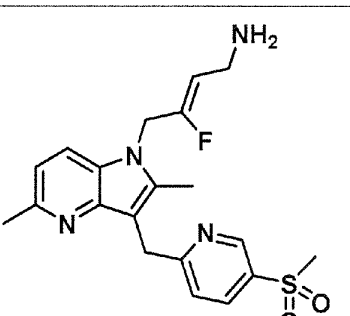
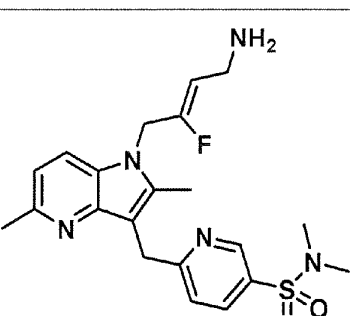
10

20

30

40

【表 1 - 3】

11		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル)-2, 6-ジ メチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン -3-イル) メチル) -N, N-ジメチルベン ゼンスルホンアミド
12		(Z)-4-(2, 5-ジメチル-3-(4- (メチルスルホニル) ベンジル) -1H-ピロ ロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) -3- フルオロブター-2-エン-1-アミン
13		(Z)-4-(2, 5-ジメチル-3-((6 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メチル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジ ン-1-イル) -3-フルオロブター-2-エン -1-アミン
14		(Z)-4-(2, 5-ジメチル-3-((5 - (メチルスルホニル) ピリジン-2-イル) メチル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジ ン-1-イル) -3-フルオロブター-2-エン -1-アミン
15		(Z)-6-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル)-2, 5-ジ メチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン -3-イル) メチル) -N, N-ジメチルピリ ジン-3-スルホンアミド

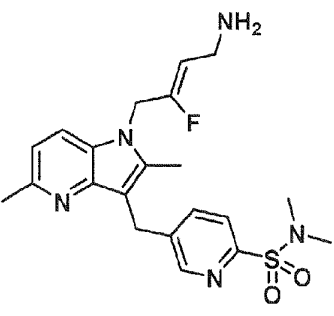
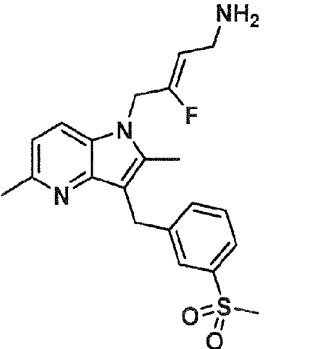
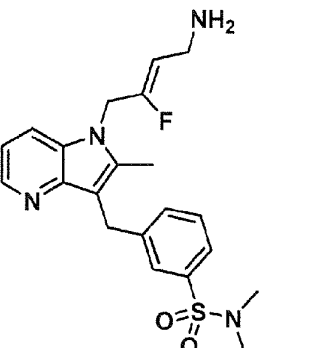
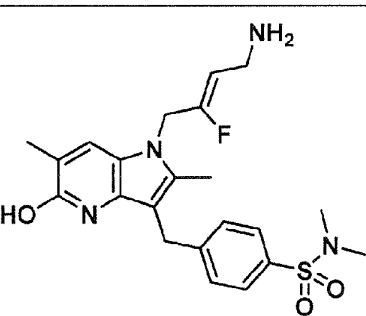
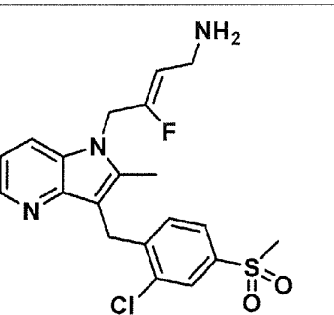
10

20

30

40

【表 1 - 4】

16		(Z)-5-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル)-2, 5-ジ メチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン -3-イル) メチル) -N, N-ジメチルピリ ジン-2-スルホンアミド
17		(Z)-4-(2, 5-ジメチル-3-(3- (メチルスルホニル) ベンジル) -1H-ピロ ロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) -3- フルオロブター-2-エン-1-アミン
18		(Z)-3-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル) -2-メチル -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3- イル) メチル) -N, N-ジメチルベンゼンス ルホンアミド
19		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル) -5-ヒドロ キシ-2, 6-ジメチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチル) -N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
20		(Z)-4-(3-(2-クロロ-4-(メチ ルスルホニル) ベンジル) -2-メチル-1H -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) -3-フルオロブター-2-エン-1-アミン

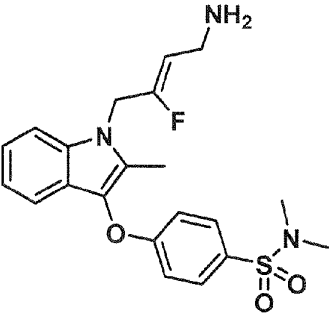
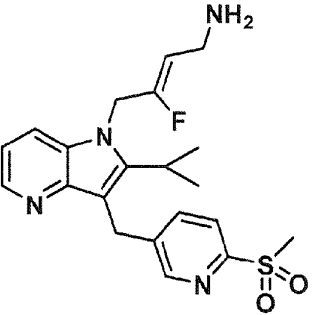
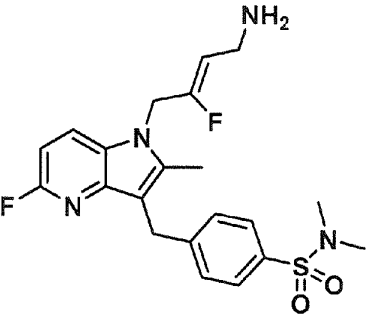
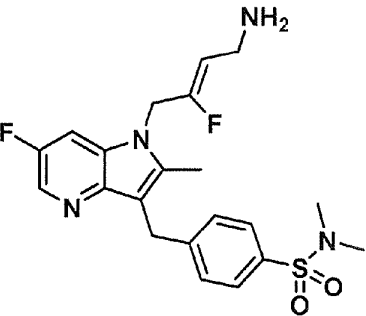
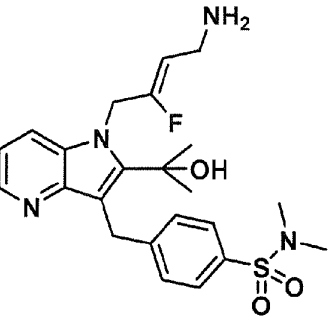
10

20

30

40

【表 1 - 5】

21		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル) -2-メチル -1H-インドール-3-イル) オキシ) - N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
22		(Z)-3-フルオロ-4-(2-イソプロピ ル-3-((6-(メチルスルホニル) ピリジ ン-3-イル) メチル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) ブター-2-エン -1-アミン
23		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル) -5-フルオ ロ-2-メチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチル) -N, N-ジメ チルベンゼンスルホンアミド
24		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル) -6-フルオ ロ-2-メチル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチル) -N, N-ジメ チルベンゼンスルホンアミド
25		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル) -2-(2- ヒドロキシプロピ-2-イル) -1H-ピロ ロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) メチ ル) -N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミ ド

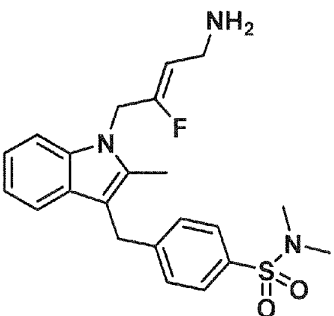
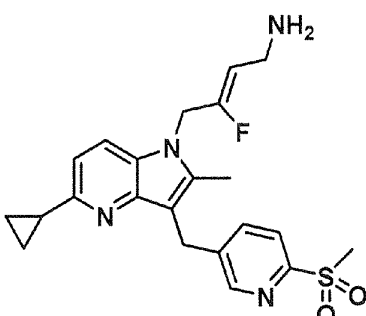
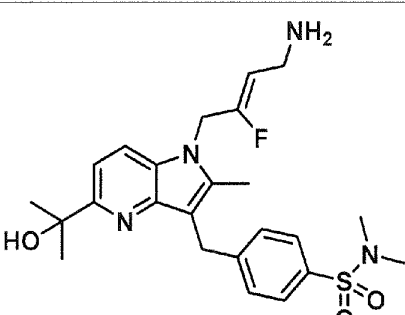
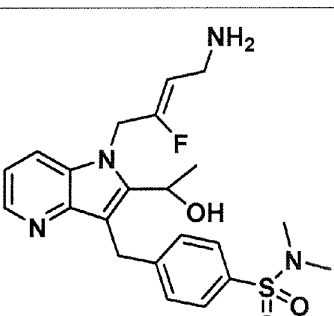
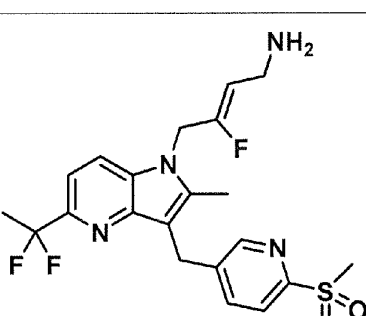
10

20

30

40

【表 1 - 6】

26		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル) -2-メチル -1H-インドール-3-イル) メチル) - N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
27		(Z)-4-(5-シクロプロピル-2-メチ ル-3-((6-(メチルスルホニル) ピリジ ン-3-イル) メチル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) -3-フルオロ ブター-2-エン-1-アミン
28		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル) -5-(2- ヒドロキシプロパニ-2-イル) -2-メチル -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-3- イル) メチル) -N, N-ジメチルベンゼンス ルホンアミド
29		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フル オロブター-2-エン-1-イル) -2-(1- ヒドロキシエチル) -1H-ピロロ [3, 2- b] ピリジン-3-イル) メチル) -N, N- ジメチルベンゼンスルホンアミド
30		(Z)-4-(5-(1, 1-ジフルオロエチ ル) -2-メチル-3-((6-(メチルスル ホニル) ピリジン-3-イル) メチル) -1H -ピロロ [3, 2-b] ピリジン-1-イル) -3-フルオロブター-2-エン-1-アミン

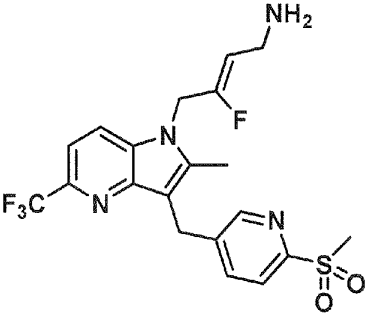
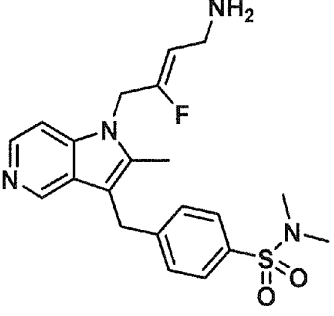
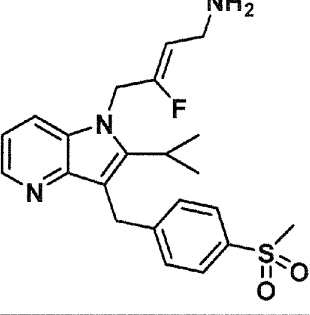
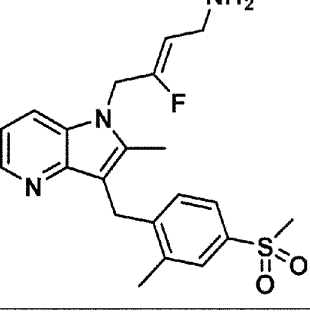
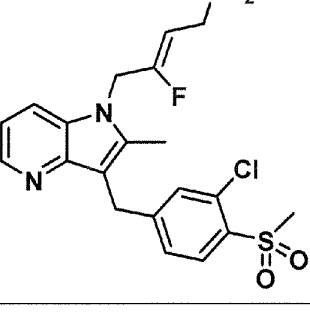
10

20

30

40

【表 1 - 7】

31		(Z)-3-フルオロ-4-(2-メチル-3-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ブター-2-エン-1-アミン
32		(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブター-2-エン-1-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
33		(Z)-3-フルオロ-4-(2-イソプロピル-3-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ブター-2-エン-1-アミン
34		(Z)-3-フルオロ-4-(2-メチル-3-(2-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ブター-2-エン-1-アミン
35		(Z)-4-(3-(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンジル)-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロブター-2-エン-1-アミン

10

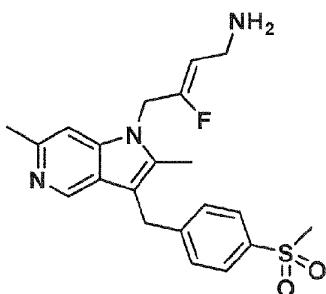
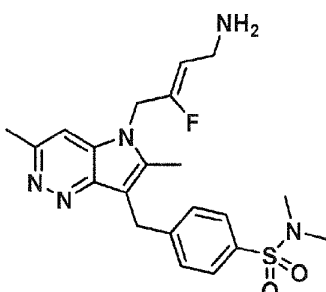
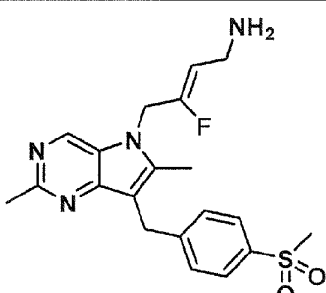
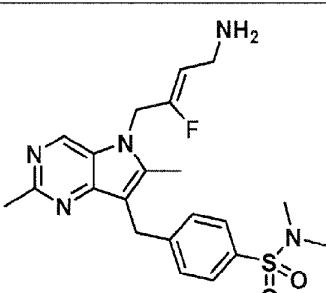
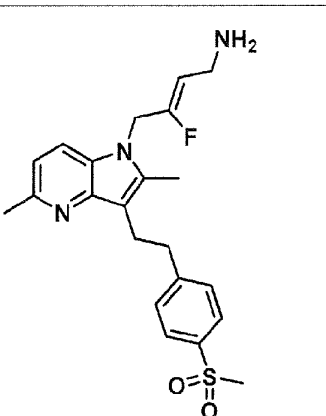
20

30

40



【表 1 - 8】

36		(Z)-4-((2, 6-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
37		(Z)-4-((5-(4-アミノ-2-フルオロプロパ-2-エン-1-イル)-3, 6-ジメチル-5H-ピロロ[3, 2-c]ピリダジ-ン-7-イル)メチル)-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
38		(Z)-4-((2, 6-ジメチル-7-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-5-イル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン
39		(Z)-4-((5-(4-アミノ-2-フルオロプロパ-2-エン-1-イル)-2, 6-ジメチル-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)メチル)-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
40		(Z)-4-((2, 5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェネチル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロプロパ-2-エン-1-アミン

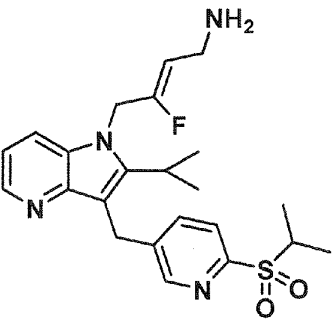
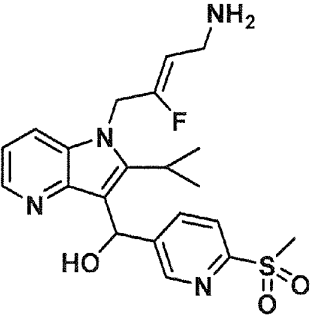
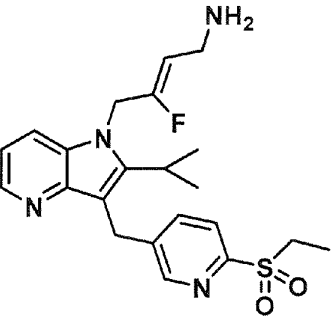
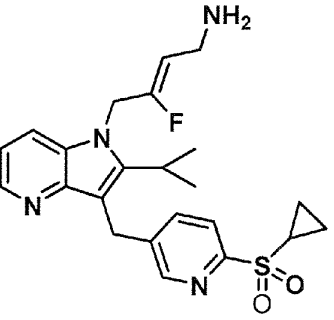
10

20

30

40

【表 1 - 9】

41		(Z)-3-フルオロ-4-(2-イソプロピル-3-((6-(イソプロピルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ブター-2-エン-1-アミン
42		(Z)-(1-(4-アミノ-2-フルオロブター-2-エン-1-イル)-2-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メタノール
43		(Z)-4-(3-((6-(エチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロブター-2-エン-1-アミン
44		(Z)-4-(3-((6-(シクロプロピルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-イソプロピル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロブター-2-エン-1-アミン

10

20

30

## 【0081】

## 式 I の化合物の調製

式 I の化合物は、当該分野で公知の方法および材料を使用して、「Advanced Organic Chemistry」(Jerry March (第3版、1985年, John Wiley and Sons)、「Comprehensive Organic Transformations」(Richard C. Larock (1989, VCH Publishers))等の標準的な教科書を参照して、容易に調製することができる。

40

## 【0082】

式 I の化合物は、下記のように合成することができる。以下のスキームは、本発明の代表的な非限定的実施形態の概要を提供する。当業者であれば、異なる異性体形態を含む式 I の類似体も類似の出発物質から調製することができることを認識するであろう。

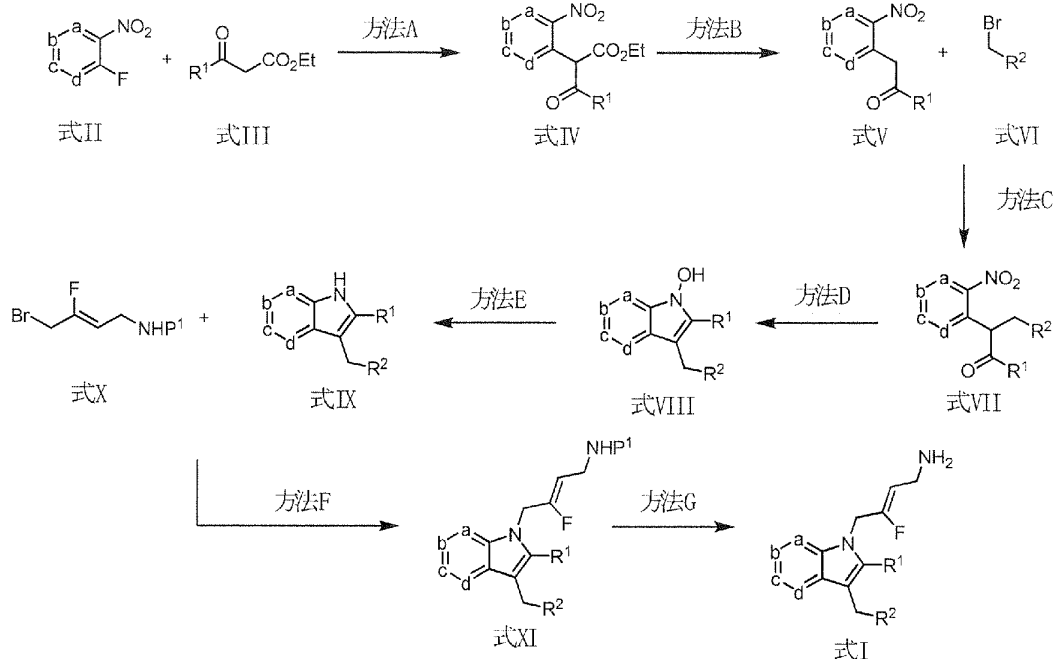
## 【0083】

50

## スキーム 1 :

式 I (式中、 $m = 1$  であり、 $R^7 = H$  である) によって記述された化合物の調製は以下のスキーム 1 に記載されている。

## 【化 18】



## スキーム 1

## 【0084】

$P^1$  は、窒素官能基を保護するために使用される官能基である。 $P^1$  の例は、tert-ブチルオキシカルボニル (BOC) 基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC) 基およびベンジルオキシカルボニル (CBZ) 基等の炭酸塩である。

## 【0085】

一般的なスキーム 1 において、式 II によって記述された出発物質は、商業的供給源から得ることができるか、または当技術分野で周知の多くの方法によって調製することができる。方法 A は、式 III によって記述されたように、この出発物質と、適切に置換された 1, 3-ジカルボニル化合物から誘導されたアニオンとの反応を含む。例えば、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の溶媒中、式 II および III によって記述された化合物を含む溶液を、室温で 24 時間以内の間、炭酸カリウム等の塩基で処理することができる。式 IV によって記述された生成物は、標準的な後処理手順によって回収することができる。

## 【0086】

式 V によって記述された化合物を式 VI によって記述された化合物へ変換するための便利なプロトコールは、方法 B であり、DMSO /  $H_2O$  (10 : 1) 中 155 °C で数時間加熱することを伴う。式 V により記述される生成物は、標準的な後処理手順によって回収することができる。

## 【0087】

一般的なスキーム 1 において、方法 C は、式 V および VI によって記述された化合物の反応による、式 VII によって記述されたカップリング生成物の生成を伴う。1つの便利なプロトコールは、周囲温度で短時間 (5 時間) DMSO などの溶媒中、ナトリウムメトキシドなどの塩基を用いて式 V によって記述された化合物を処理した後、式 VI によって記述された化合物を添加することを伴う。標準的な抽出および精製方法後に、式 VII によって記述された生成物を良好な収率および純度で得ることができる。

## 【0088】

10

20

30

40

50

式ⅤⅠⅠによって記述された化合物の変換のための便利なプロトコールの1つは、方法Dであり、テトラヒドロフラン中において、亜鉛粉末および塩化アンモニウムを用いて、周囲温度で、数時間処理することを伴う。式ⅤⅠⅠⅠによって記述された生成物は、標準的な後処理手順によって回収することができる。

【0089】

式ⅤⅠⅠⅠによって記述された化合物の変換のための1つの便利なプロトコールは、方法Eであり、メタノールなどの溶媒中において、2-ブロモアセトフェノンおよびトリエチルアミンなどの塩基を用いて、周囲温度で、数時間処理することを伴う。式ⅠⅩによって記述された生成物は、標準的な後処理手順によって回収することができる。

【0090】

方法Fによって記述された反応を達成するには、多くの方法があるが、1つの便利なプロトコールは、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等の溶媒中、周囲温度で約16時間、式ⅠⅩおよびⅩによって記述された化合物を炭酸セシウム等の塩基と反応させることを伴う。標準的な抽出および精製方法後に、式ⅩⅠによって記述された生成物を良好な収率および純度で得ることができる。

【0091】

式Ⅰによって記述された化合物に対して、式ⅩⅠによって記述された化合物の脱保護のために、多くの十分に確立された化学手順が存在する(方法G)。例えば、P<sup>1</sup>がBOC保護基である場合、式ⅩⅠによって記述された化合物は、ジエチルエーテルまたはジクロロメタン等の溶媒中、乾燥塩化水素等の酸性試薬で処理することで、式Ⅰによって記述された化合物を塩酸塩として得ることができる。一般に、遊離アミノ化合物は、取り扱いの容易さおよび化学的安定性の改善のために、酸付加塩に変換される。酸付加塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩およびトルエンスルホン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

シス/トランス(E/Z)異性体は、当業者に周知の従来の技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化によって分離することができる。

【0093】

治療上の使用および配合

本発明の別の態様は、式Ⅰの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤またはアジュバントとともに含む医薬組成物に関する。

【0094】

本発明はまた、治療、特にリジロキシダーゼファミリーメンバーであるLOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4のメンバーを阻害するための、式Ⅰの化合物の使用に関する。一実施形態では、本発明は、特異的リジロキシダーゼアイソザイムの選択的阻害をもたらす。別の実施形態では、本発明は、2個、3個または4個のLOXアイソザイムの同時阻害をもたらす。化合物の相対阻害効力は、種々の方法において、例えば組換えもしくは精製ヒトタンパク質、または組換えもしくは精製非ヒトタンパク質を用いたインビトロアッセイにおいて、通常のげっ歯類酵素を発現する細胞アッセイにおいて、ヒトタンパク質でトランスフェクションされた細胞アッセイにおいて、げっ歯類および他の哺乳動物種におけるインビボ試験において、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4のアミノキシダーゼ活性を阻害するために必要な量によって決定することができる。

【0095】

したがって、本発明のさらなる態様は、それを必要とする対象におけるLOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4のアミノキシダーゼ活性を阻害する方法であって、有効量の化合物式Ⅰの化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を対象に投与することを含む方法に関する。

【0096】

一実施形態では、本発明は、LOXL2のアミノキシダーゼ活性を阻害する方法に関する。別の実施形態では、本発明は、LOXおよびLOXL2のアミノキシダーゼ活性を阻害することに関する。

【0097】

前述のように、LOXおよびLOXL1-4酵素は、SSAO/VAP-1、モノアミノキシダーゼ-B(MAO-B)およびジアミノキシダーゼ(DAO)を含むフラビン依存性および銅依存性アミノキシダーゼの大きなファミリーのメンバーである。一実施形態では、本発明の化合物は、SSAO/VAP-1、MAO-Bおよびアミノキシダーゼファミリーの他のメンバーに関して、リジロキシダーゼアイソザイムファミリーのメンバーを選択的に阻害する。

10

【0098】

本発明はまた、線維性疾患に罹患している患者における1種以上のリジロキシダーゼアイソザイム(LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4)を阻害するために式Iによって記述された化合物を使用する方法、および線維性疾患を治療する方法を開示する。さらに、本発明は、転移性癌等の癌に罹患している患者における1種以上のリジロキシダーゼアイソザイム(LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4)を阻害するための式Iによって記述された化合物を使用するための方法、ならびに癌および転移性癌を治療するための方法を開示する。

【0099】

本発明のさらなる態様において、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4タンパク質に関連する状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

20

【0100】

別の態様では、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4によって調節される状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩、または溶媒和物、またはその医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0101】

本発明の方法の一実施形態では、状態は、線維症、癌および血管新生からなる群から選択される。

30

【0102】

別の態様では、本発明は、本明細書に記載の式Iのリジロキシダーゼアイソザイムファミリーのフルオロアリルアミン阻害剤でヒト対象、ペットおよび家畜を治療することによって細胞外マトリックスの形成を減少させる方法を提供する。

【0103】

上記の方法は、病状が肝障害である場合に適用可能である。本明細書に記載されるように、用語「肝障害」は、肝臓に影響を及ぼすあらゆる障害、特に肝細胞の病理学的破壊、炎症、変性および/または増殖を伴うあらゆる急性または慢性の肝疾患を含む。特に、肝障害は、肝線維症、肝硬変、または正常な血漿レベルと比較して、肝細胞傷害、変化または壊死のいくつかのマーカーの血漿中レベルが上昇する任意の他の肝疾患である。肝臓の活性および状況に関連するこれらの生化学マーカーは、文献に開示されているもの、特に、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アルカリホスファターゼ(AP)、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)、サイトケラチン-18(CK-18)、またはレジスチンから選択することができる。特定の実施形態では、肝疾患は脂肪肝疾患であり、これは肝生検によって確認することができることから、これらのマーカーのうちの1つ以上が上昇することは、肝臓における脂肪症に多少関連している。脂肪肝疾患の非網羅的なリストには、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、および肝炎またはメタボリックシンドローム(肥満、インスリン抵抗性、高トリグリセリド血症

40

50

など))等の障害に関連する脂肪肝疾患が含まれる。一実施形態では、肝障害は、胆道閉鎖症、胆汁うっ滞性肝疾患、慢性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、C型肝炎感染、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、進行性線維症による肝損傷、肝線維症および肝硬変からなる群から選択される。

#### 【0104】

上記の方法は、病状が腎障害である場合に適用可能である。一実施形態では、腎障害は、腎線維症(kidney fibrosis)、腎線維症(renal fibrosis)、急性腎障害、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、膀胱尿管逆流症、尿管間質腎線維症および糸球体腎炎からなる群から選択される。

10

#### 【0105】

上記の方法は、状態が心臓血管疾患である場合に適用可能である。一実施形態では、心臓血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、高コレステロール血症および高脂血症からなる群から選択される。

#### 【0106】

上記の方法は、状態が線維症である場合に適用可能である。本明細書で用いられる「線維症」は、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、肝線維症、腎線維症、強皮症、放射線誘発性線維症、眼線維症、ペイロニー病、瘢痕、ならびに過剰な線維化がクローン病および炎症性腸疾患等の疾患病理に寄与する他の疾患等の疾患が挙げられる。

#### 【0107】

一実施形態では、線維症は、肝線維症、肺線維症、腎線維症、心筋線維症、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、放射線誘発性線維症および強皮症からなる群から選択されるか、または呼吸器疾患、異常創傷治癒および修復、術後手術、心停止、および線維性物質の過剰または異常な沈着が疾患と関連しているすべての状態に関連している。別の実施形態では、線維症は、肝線維症、肺線維症、腎線維症、心筋線維症および強皮症からなる群から選択される。

20

#### 【0108】

一実施形態では、腎線維症としては、これらに限定されないが、糖尿病性腎症、膀胱尿管逆流、尿管間質性腎線維症、限局性分節性糸球体硬化症および膜性糸球体腎炎等の糸球体腎炎(glomerulonephritis)または糸球体腎炎(glomerular nephritis)、およびメサンギウム毛細管糸球体腎炎が挙げられる。一実施形態では、肝線維症は肝硬変をもたらす、慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、アルコール性脂肪性肝炎(ASH)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、胆汁性肝硬変および自己免疫性肝炎が挙げられる。

30

#### 【0109】

状態が癌である場合に、上記の方法も適用可能である。一実施形態では、癌は、肺癌；乳癌；結腸直腸癌；肛門癌；膀胱癌；前立腺癌；卵巣癌；肝管癌および胆管癌；食道癌；非ホジキンリンパ腫；膀胱癌；子宮癌；グリオーマ、グリア芽細胞腫、髄芽腫(medulloblastoma)、および脳の他の腫瘍；腎癌；骨髄線維症、頭頸部癌；胃癌；多発性骨髄腫；精巣癌；生殖細胞腫瘍；神経内分泌腫瘍；子宮頸癌；口腔癌；胃腸管、乳房および他の器官のカルチノイド；印環細胞癌；肉腫、線維肉腫、血管腫、血管腫症、血管外皮腫、PASH(pseudoangiomatous stromal hyperplasia)、筋繊維芽細胞腫、線維腫症、炎症性筋線維芽細胞腫、脂肪腫、血管脂肪腫、顆粒細胞腫瘍、神経線維腫、シュワン細胞腫、血管肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、平滑筋腫または平滑筋肉腫等の間葉系腫瘍からなる群から選択される。

40

#### 【0110】

一実施形態では、癌は、乳癌、頭頸部扁平上皮癌、脳癌、前立腺癌、腎細胞癌、肝癌、肺癌、口腔癌、子宮頸癌および腫瘍転移からなる群から選択される。

#### 【0111】

50

一実施形態では、肺癌としては、肺腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、気管支肺胞癌、非小細胞癌、小細胞癌および中皮腫が挙げられる。一実施形態では、乳癌としては、乳管癌、小葉癌、炎症性乳癌、明細胞癌、および粘液癌が挙げられる。一実施形態では、結腸直腸癌としては、結腸癌および直腸癌が挙げられる。一実施形態では、膵癌としては、膵腺癌、膵島細胞癌および神経内分泌腫瘍が挙げられる。

【0112】

一実施形態では、卵巣癌としては、漿液性腫瘍、子宮内膜性腫瘍および粘液性嚢胞腺腫、および性索間質腫瘍等の卵巣上皮癌または表面上皮間質腫瘍が挙げられる。一実施形態では、肝癌および胆管癌としては、肝細胞癌、胆管癌および血管腫が挙げられる。一実施形態では、食道癌としては、食道腺癌および扁平上皮癌が挙げられる。一実施形態では、子宮癌としては、子宮内膜腺癌、子宮乳頭漿液癌、子宮明細胞癌、子宮肉腫および平滑筋肉腫および混合ミューラー腫瘍が挙げられる。一実施形態では、腎癌としては、腎細胞癌、明細胞癌およびウィルムス腫瘍が挙げられる。一実施形態では、頭頸部癌としては、扁平上皮細胞癌が挙げられる。一実施形態では、胃癌としては、胃腺癌および消化管間質腫瘍が挙げられる。

10

【0113】

一実施形態では、癌は、結腸癌、卵巣癌、肺癌、食道癌、乳癌および前立腺癌からなる群から選択される。

【0114】

上記の方法は、その状態が血管新生である場合に適用可能である。

20

【0115】

本発明の方法の一実施形態では、対象は、ヒト、ペットおよび家畜からなる群から選択される。本発明の方法の別の実施形態では、対象はヒトである。

【0116】

本発明のさらなる態様は、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4タンパク質に関連する状態を治療するための薬剤を製造するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0117】

本発明の別の態様は、LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3およびLOXL4によって調節された状態を治療するための薬剤を製造するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

30

【0118】

医薬配合物および/または治療配合物

本発明の別の実施形態では、式Iを有する化合物および少なくとも1つのその医薬的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む組成物が提供される。式Iの化合物(複数可)はまた、薬学的に許容される塩など、好適な塩として存在してもよい。

【0119】

語句「薬学的に許容される担体」は、特定の投与様式に好適であることが当業者に公知の任意の担体を指す。さらに、化合物は、組成物中の唯一の薬学的活性成分として配合されてもよく、または他の活性成分と組み合わせられてもよい。

40

【0120】

語句「薬学的に許容される塩」は、医薬用途における使用に好適な任意の塩調製物を指す。薬学的に許容される塩とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに好適である塩を意味し、これらは、合理的な便益/リスク比に見合っている。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知であり、酸付加塩および塩基塩を含む。酸および塩基のヘミ塩(hemisalt)も形成され得る。薬学的に許容される塩としては、鉱酸のアミン塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩など)、有機酸のアミン塩(例えば、ホルマート、アセタート、ラクタート、マラート、タルトラート、シトラート、アスコルバート、スクシナート、マレアート、ブチラート、バレラート、フマラートなど)が挙げら

50

れる。

【0121】

塩基性部位を有する式(I)の化合物について、好適な薬学的に許容される塩は、酸付加塩であってもよい。こうした化合物の好適な薬学的に許容される塩は、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、炭酸、酒石酸、またはクエン酸等の薬学的に許容される酸と、本発明の化合物とを混合することによって調製され得る。

【0122】

SM Bergeetらは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19に薬学的に許容される塩について詳細に記載している。塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間に、または遊離塩基官能基を好適な有機酸と反応させることによって別々に、*in situ*で調製することができる。代表的な酸付加塩としては、アセテート、アジパート、アルギナート、アスコルバート、アスパラート、ベンゼンスルホナート、ベンゾエート、ビスルファート、ボラート、ブチラート、カンファラート、カンファスルホナート、シトラート、ジグルコナート、シクロペンタンプロピオナート、ドデシルスルファート、エタンスルホナート、フマラート、グルコヘプタナート、グリセロホスファート、ヘミスルファート、ヘプタナート、ヘキサノアート、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、ヒドロヨージド、2-ヒドロキシ-エタンスルホナート、ラクチオナート、ラクタート、ラウラート、ラウリルスルファート、マラート、マレアート、マロネート、メタンスルホナート、2-ナフタレンスルホナート、ニコチナート、ニトラート、オレアート、オキサラート、パルミタート、パモアート、ペクチナート、パースルファート、3-フェニルプロピオナート、ホスファート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ステアラート、スクシナート、スルファート、タルトラート、チオシアナート、トルエンスルホナート、ウンデカノアート、バレラートの塩、などが挙げられる。好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛の塩が挙げられる。代表的なアルカリ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、マグネシウムなど、ならびにこれらに限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、トリエタノールアミン等の非毒性アンモニウム、第四アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられる。

【0123】

式Iの化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、以下のものを含む当業者に公知の方法によって調製することができる：

(i) 式Iの化合物を所望の酸または塩基と反応させること、

(ii) 式Iの化合物の好適な前駆体から酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去すること、または所望の酸もしくは塩基を用いて好適な環状前駆体、例えばラクトンもしくはラクタムを開環すること、または、

(iii) 式Iの化合物の1つの塩を適切な酸または塩基との反応によって、または好適なイオン交換カラムによって別の塩に変換すること。

【0124】

上記反応(i)~(iii)は、典型的には溶液中で行われる。得られた塩は沈殿させて濾過により集められてもよく、または溶媒の蒸発によって回収されてもよい。得られる塩中のイオン化の程度は、完全イオン化からほぼ非イオン化まで異なり得る。

【0125】

したがって、例えば、本発明による化合物の好適な薬学的に許容される塩は、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、炭酸、酒石酸、またはクエン酸等の薬学的に許容される酸と、本発明の化合物と



を混合することによって調製され得る。したがって、本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩としては、酸付加塩が挙げられる。

【0126】

本発明の化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態の両方で存在し得る。本明細書では、用語「溶媒和物」は、本発明の化合物および化学量論的量の1つ以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えばエタノールを含む分子複合体を記載するために使用される。用語「水和物」は、溶媒が水の場合に用いられる。

【0127】

一実施形態では、式Iの化合物は、「プロドラッグ」の形態で投与することができる。語句「プロドラッグ」は、インビボ投与時に、1つ以上のステップまたはプロセスによって代謝されるか、または別の方法で生物学的、薬学的または治療的活性形態である化合物に変換される化合物を指す。プロドラッグは、修飾基を慣用の操作またはインビボのいずれかで開裂して、本明細書に記載の化合物とする様式で、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。例えば、プロドラッグとしては、哺乳動物対象に投与されたときに開裂して遊離ヒドロキシル、遊離アミノまたは遊離スルフヒドリル基がそれぞれ形成され得る場合、ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基が、任意の基に結合する本発明の化合物が挙げられる。代表的なプロドラッグとしては、例えば、本発明の化合物中のアルコール官能基およびアミン官能基のアミド、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、アセタート、ホルマート、ベンゾアート誘導体等が挙げられる。プロドラッグ形態は、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)$ シクロアルキル、 $-C(O)$ アリール、 $-C(O)$ -アリールアルキル、 $C(O)$ ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリールアルキル等から選択することができる。一旦薬学的に活性な化合物が知られると、薬力学的プロセスおよびインビボでの薬物代謝の知識により、当業者は、化合物のプロドラッグを設計することができる（例えば、Nogrody (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 388~392頁を参照されたい）。

【0128】

本明細書の組成物は、本明細書で提供される1つ以上の化合物を含む。一実施形態では、化合物は、経口投与用の溶液、懸濁液、錠剤、クリーム、ゲル、分散性錠剤、丸薬、カプセル、散剤、持続放出配合物もしくはエリキシル剤などの好適な医薬調製物、または非経口投与用の滅菌溶液もしくは懸濁液、ならびに経皮パッチ調製物および乾燥粉末吸入器に配合される。一実施形態では、上記の化合物は、当技術分野で周知の技術および手順を用いて医薬組成物に配合される（例えば、Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第4版、1985年、126を参照されたい）。

【0129】

組成物において、有効濃度の1つ以上の化合物またはその薬学的に許容される誘導体は、好適な医薬担体と混合される。化合物は、上記のように、配合前の対応する塩、エステル、エノールエーテルまたはエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、溶媒和物、水和物またはプロドラッグとして誘導体化することができる。組成物中の化合物の濃度は、投与時に、治療される疾患または障害のうちの1つ以上の症状を治療、予防、または改善する量の送達に有効である。

【0130】

一実施形態では、組成物は、単回投与用に配合される。組成物を配合するために、化合物の重量分画は、有効な濃度で、選択された担体に溶解、懸濁、分散または他の方法で混合される。これにより、治療を施された状態は、緩和され、予防され、または1つ以上の症状が改善されるようになる。

【0131】

活性化合物は、治療される患者への望ましくない副作用がなく、治療的に有用な効果を

発揮するのに十分な量で薬学的に許容される担体中に含まれる。治療上有効な濃度は、本明細書および国際特許出願公報W O 0 4 / 0 1 8 9 9 7号に記載のインビトロおよびインビボ系において化合物を試験することによって経験的に決定され得、次いでそこからヒト用の用量について外挿される。

【 0 1 3 2 】

医薬組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、分布、不活性化および排泄速度、化合物の物理化学的特性、投与スケジュール、および投与量、ならびに当業者にとって公知の他の因子に依存する。

【 0 1 3 3 】

一実施形態では、治療上有効な用量は、約  $0.1 \text{ ng/mL}$  ~ 約  $50 \sim 100 \mu\text{g/mL}$  の有効成分の血清濃度とするものとする。別の実施形態では、医薬組成物は、約  $0.001 \text{ mg/kg}$  / 日 ~ 約  $2000 \text{ mg/kg}$  / 日の化合物の投与量を提供するものとする。医薬投与単位形態は、約  $0.01 \text{ mg}$ 、 $0.1 \text{ mg}$  または  $1 \text{ mg}$  から約  $500 \text{ mg}$ 、 $1000 \text{ mg}$  または  $2000 \text{ mg}$  までを提供するように調製され、一実施形態では、投与単位形態あたり約  $10 \text{ mg}$  ~ 約  $500 \text{ mg}$  の有効成分または必須成分の組合せを提供するように調製される。

【 0 1 3 4 】

投与は、数分、数時間、数日、数週間、数ヶ月または数年の間隔で、またはこれらの期間のいずれか1つにわたって連続して起こり得る。好適な投与量は、1投与あたり約  $0.1 \text{ ng/kg}$  ~  $1 \text{ g/kg}$  の範囲にある。投与量は、好ましくは1投与あたり  $1 \mu\text{g/kg}$  ~  $1 \text{ g/kg}$  の範囲であり、例えば1投与あたり  $1 \text{ mg/kg}$  ~  $1 \text{ g/kg}$  の範囲である。好適には、投与量は、1投与あたり  $1 \mu\text{g/kg}$  ~  $500 \text{ mg/kg}$  の範囲、例えば、1投与あたり  $1 \mu\text{g/kg}$  ~  $200 \text{ mg/kg}$  の範囲、または1投与あたり  $1 \mu\text{g/kg}$  ~  $100 \text{ mg/kg}$  の範囲である。他の好適な投与量は、1投与あたり  $1 \text{ mg/kg}$  ~  $10 \text{ mg/kg}$ 、 $20 \text{ mg/kg}$ 、 $50 \text{ mg/kg}$ 、 $50 \text{ mg/kg}$  もしくは  $100 \text{ mg/kg}$ 、または1投与あたり  $10 \mu\text{g/kg}$  ~  $100 \text{ mg/kg}$  など、 $1 \text{ mg/kg}$  ~  $250 \text{ mg/kg}$  の範囲である。

【 0 1 3 5 】

好適な投与量および投薬レジメンは、主治医によって決定され得、かつ治療される特定の状態、状態の重篤度、ならびに対象の一般的な健康状態、年齢および体重に依存し得る。

【 0 1 3 6 】

化合物が不十分な溶解性を呈する場合、化合物を可溶化する方法を使用することができる。このような方法は、当業者に公知であり、これに限定するものではないが、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の共溶媒の使用、TWEEN (登録商標) 等の界面活性剤の使用、重炭酸ナトリウム水溶液中での溶解、ナノ粒子として目的の化合物の配合などが挙げられる。化合物の誘導体 (例えば、化合物のプロドラッグ) はまた、有効な医薬組成物を配合する際に使用され得る。

【 0 1 3 7 】

化合物 (複数可) を混合または添加する場合、得られる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであってもよい。得られる混合物の形態は、意図される投与様式および選択された担体またはビヒクル中の化合物の可溶性など、複数の因子に依存する。有効濃度は、治療される疾患、障害または状態の症状を改善するのに十分であり、この濃度は、経験的に決定され得る。

【 0 1 3 8 】

医薬組成物は、錠剤、カプセル、丸剤、散剤、顆粒剤、滅菌非経口溶液または懸濁液、および経口溶液または懸濁液、および好適な量の化合物またはその薬学的に許容される誘導体を含む油水エマルジョン等の単回投与形態で、ヒトおよび動物へ投与するために提供される。一実施形態では、薬学的に治療的に活性な化合物およびその誘導体は、単回

10

20

30

40

50

投与形態または複数回投与形態で配合され、投与される。活性成分は、一度に投与されてもよく、または時間間隔で投与される複数の少ない用量に分割されてもよい。本明細書で使用する単回用量形態は、ヒトおよび動物対象に好適である物理的に別個の単位を指し、当技術分野で知られているように個別に包装される。各単回用量は、必要とされる薬学的担体、ビヒクルまたは希釈剤に関連して、所望の治療効果を生み出すのに十分な治療活性化合物の所定量を含む。単回用量形態の例としては、アンプルおよびシリンジ、ならびに個別に包装された錠剤またはカプセルが挙げられる。単回用量形態は、その分数または倍数で投与することができる。複数回投与形態は、分離させた単回投与形態で投与される単一の容器に包装された複数の同一の単回投与形態である。複数回投与形態の例としては、バイアル、錠剤またはカプセルのボトル、またはポイントまたはガロンのボトルが挙げられる。したがって、複数回投与形態は、包装中に分離されていない単回投与量の倍数である。

10

#### 【0139】

このような剤形を調製する実際の方法は、当業者には公知であるか、または明らかであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第15版, 1975年)を参照されたい。

#### 【0140】

0.005% ~ 100% (重量%) の範囲の有効成分を含有し、残量が非毒性担体から構成されている剤形または組成物を調製することができる。これらの組成物の調製方法は、当業者に公知である。企図される組成物は、0.001% ~ 100% (重量%) の活性成分、一実施形態では0.1 ~ 95% (重量%)、別の実施形態では75% ~ 85% (重量%) の活性成分を含有し得る。

20

#### 【0141】

投与様式

簡便な投与様式としては、注射(皮下、静脈内など)、経口投与、吸入、経皮塗布、局所クリームもしくはゲルまたは粉末、膣または直腸投与が挙げられる。投与経路に依存して、配合物および/または化合物は、酵素、酸、および化合物の治療活性を不活性化し得る他の自然条件の作用から化合物を保護するための材料でコーティングされ得る。化合物はまた、非経口投与または腹腔内投与され得る。

30

#### 【0142】

経口投与のための組成物

経口医薬剤形は、固体、ゲルまたは液体のいずれかである。固体剤形は、錠剤、カプセル、顆粒、およびバルク粉末である。経口錠剤の種類には、腸溶コーティング、糖コーティングまたはフィルムコーティングされ得る圧縮、咀嚼錠剤および錠剤が含まれる。カプセルは、硬質または軟質ゼラチンカプセルであり得るが、顆粒および粉末は、非発泡性形態または発泡性形態で、当業者に公知の他の成分の組み合わせと共に提供され得る。

#### 【0143】

経口投与のための固体組成物

特定の実施形態では、配合物は、固体剤形であり、一実施形態ではカプセルまたは錠剤である。錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは、以下の成分、または類似の性質の化合物のうちの1つ以上を含むことができる: バインダー、潤滑剤、希釈剤、流動促進剤、崩壊剤、着色剤、甘味剤、香味剤、湿潤剤、催吐コーティング、フィルムコーティング。バインダーの例としては、微結晶性セルロース、トラガントガム、グルコース溶液、アカシア粘液、ゼラチン溶液、糖蜜、ポリビニルピロリジン、ポビドン、クロスポビドン、スクロースおよびデンプンペーストが挙げられる。潤滑剤としては、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム、セキショウシ、およびステアリン酸が挙げられる。希釈剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、デンプン、カオリン、塩、マンニトールおよびリン酸二カルシウムが挙げられる。流動促進剤としては、コロイド状二酸化ケイ素が含まれるが、これに限定されない。崩壊剤としては、クロスカル

40

50

メロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、コーンスターチ、バレイショデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天およびカルボキシメチルセルロースが挙げられる。着色剤としては、例えば、認可された水溶性FDおよびC染料のいずれか、それらの混合物、アルミナ水和物に懸濁した水不溶性のFDおよびC染料が挙げられる。甘味剤としては、スクロース、ラクトース、マンニトールおよび人工甘味剤、例えばサッカリン、ならびに任意の数の噴霧乾燥香料が挙げられる。香味剤としては、果物等の植物から抽出された天然フレーバー、ならびにこれらに限定されないがペパーミントおよびサリチル酸メチル等の心地よい感覚を生じる化合物の合成ブレンドが挙げられる。湿潤剤としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウラルエーテルが挙げられる。催吐剤コーティングとしては、脂肪酸、脂肪、ワックス、シェラック、アンモニア化シェラックおよび酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。フィルムコーティングとしては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000および酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。

10

#### 【0144】

化合物またはその薬学的に許容される誘導体は、胃の酸性環境から保護する組成物中に提供されてもよい。例えば、組成物は、胃内での完全性を維持し、腸内で活性化合物を放出する腸溶性コーティング中に配合することができる。組成物は、制酸剤または他のそのような成分と組み合わせて配合してもよい。

#### 【0145】

20

投与単位形態がカプセルである場合、組成物は、上記のタイプの物質に加えて、脂肪油等の液体担体を含むことができる。さらに、投与単位形態は、投与単位の物理的形態を改変する種々の他の物質、例えば糖コーティングおよび他の腸溶剤のコーティングを含むことができる。化合物は、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハー、スプリンクル、チューインガム等の構成成分としても投与することができる。シロップ剤は、活性化合物に加えて、甘味剤としてのスクロースおよびある種の防腐剤、染料および着色剤および香料を含むしてもよい。

#### 【0146】

活性物質はまた、所望の作用を損なわない他の活性物質、または制酸剤、H<sub>2</sub>遮断薬、および利尿薬等の所望の作用を補う物質と混合することもできる。活性成分は、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される誘導体である。約98重量%以下の高濃度の活性成分が含まれていてもよい。

30

#### 【0147】

すべての実施形態では、錠剤およびカプセル配合物は、活性成分の溶解を改変または持続させるために、当業者に公知のようにコーティングされてもよい。従って、これらは、例えば、サリチル酸フェニル、ワックスおよび酢酸フタル酸セルロース等の従来の腸内消化可能なコーティングでコーティングすることができる。

#### 【0148】

経口投与のための液体組成物

液体経口剤形としては、水溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成された溶液および/または懸濁液、ならびに発泡性顆粒から再構成された発泡性調製物が挙げられる。水溶液としては、例えば、エリキシル剤およびシロップ剤が挙げられる。エマルジョンは、水中油型または油中水型のいずれかである。

40

#### 【0149】

液体の医薬的に投与可能な組成物は、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノール等の担体中で、上記で定義した活性化合物および任意の医薬アジュバントを溶解、分散または他の方法で混合することによって、調製し、これによって溶液または懸濁液を形成することができる。所望の場合、投与される医薬組成物はまた、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、pH緩衝剤などの少量の非毒性補助物質、例えば酢酸塩、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、モノラウリン酸ソルビタン

50

、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミン、および他のこのような剤を含んでもよい。

【 0 1 5 0 】

エリキシル剤は、透明な、甘くした、水アルコール調製物である。エリキシル剤に使用される薬学的に許容される担体には、溶媒が含まれる。シロップ剤は、例えばスクロース等の糖の濃縮水溶液であり、防腐剤を含むことができる。エマルジョンは、一方の液体が別の液体全体中に小球の形態で分散されている二相系である。エマルジョンに使用される薬学的に許容される担体は、非水性液体、乳化剤および防腐剤である。懸濁液は、薬学的に許容される懸濁剤および防腐剤を使用する。液体経口剤形に再構成される非発泡性顆粒に使用される薬学的に許容される物質としては、希釈剤、甘味剤および湿潤剤が挙げられる。液体経口剤形に再構成するために発泡性顆粒に使用される薬学的に許容される物質には、有機酸および二酸化炭素の供給源が含まれる。着色剤および香味剤は、上記の剤形のすべてにおいて使用される。

10

【 0 1 5 1 】

溶媒としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップが挙げられる。防腐剤の例としては、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウムおよびエタノールが挙げられる。エマルジョンに使用される非水性液体の例としては、鉱油および綿実油が挙げられる。乳化剤の例としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、およびモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン等の界面活性剤が挙げられる。懸濁剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガムおよびアカシアが挙げられる。甘味剤としては、スクロース、シロップ、グリセリンおよびサッカリン等の人工甘味料が挙げられる。湿潤剤としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。有機酸としては、クエン酸および酒石酸が挙げられる。二酸化炭素の供給源は、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、認可された水溶性FDおよびC染料のいずれか、およびそれらの混合物が挙げられる。香味剤としては、果物等の植物から抽出された天然香料、および心地よい味覚を生じる化合物の合成ブレンドが挙げられる。

20

【 0 1 5 2 】

固体剤形の場合、例えばプロピレンカーボナート、植物油またはトリグリセリド中での溶液または懸濁液は、一実施形態では、ゼラチンカプセルに封入される。液体投与形態の場合、溶液、例えばポリエチレングリコール中の溶液は、投与のために容易に測定されるのに十分な量の薬学的に許容される液体担体、例えば水で希釈することができる。

30

【 0 1 5 3 】

あるいは、液体または半固体の経口配合物は、活性化合物または塩を植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えばプロピレンカーボナート）および他のこのような担体に溶解または分散させ、これらの溶液または懸濁液を硬質ゼラチンカプセル殻または軟質ゼラチンカプセル殻中に封入することによって調製してもよい。他の有用な配合物としては、米国特許明細書第RE 28, 819号、および同第4, 358, 603号に記載されているものが挙げられる。簡潔には、このような配合物としては、これらに限定するものではないが、本明細書で提供される化合物を含む配合物、これらに限定するものではないが、1, 2 - ジメトキシメタン、ジグライム、トリグライム、テトラグリム、ポリエチレングリコール - 350 - ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール - 550 - ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール - 750 - ジメチルエーテル等のジアルキル化モノ - またはポリ - アルキレングリコールを含むものが挙げられ、350、550、および750は、ポリエチレングリコール、および1種以上の酸化防止剤、例えばブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、プロピルガラート、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオ

40

50

ジプロピオン酸およびそのエステル、ならびにジチオカルバマートなど、のおおよその平均分子量を意味する。

【 0 1 5 4 】

他の配合物としては、薬学的に許容されるアセタール等のアルコール水溶液が挙げられるが、これに限定されない。これらの配合物に使用されるアルコールは、これらに限定されないが、プロピレングリコールおよびエタノールなど、1つ以上のヒドロキシル基を有する任意の薬学的に許容される水混和性溶媒である。アセタールとしては、アセトアルデヒドジエチルアセタール等の低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタールが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 5 5 】

注射剤、溶液およびエマルジョン

皮下、筋肉内、または静脈内のいずれかの注射によって特徴付けられる一実施形態では、非経口投与もまた本明細書において企図される。注射剤は、液体溶液または懸濁液のいずれかの従来の形態、注射前の液体中の溶液または懸濁液に好適な固体形態、またはエマルジョンとして調製することができる。注射用溶液およびエマルジョンはまた、1つ以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールである。さらに、所望であれば、投与される医薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、安定化剤、溶解度向上剤、および他のこのような薬剤、例えば酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミンおよびシクロデキストリン等の少量の非毒性補助物質を含んでもよい。

【 0 1 5 6 】

一定レベルの投与量が維持されるような徐放性（*slow-release*）または持続放出性（*sustained-release*）システムの埋め込みも、本明細書中では企図される。簡潔には、本明細書において提供される化合物は、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボナート共重合体、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールおよび外側の高分子膜によって取り囲まれている架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル等の親水性ポリマー、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/エチルアクリレート共重合体、エチレン/酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ビニルアセタートとの塩化ビニル共重合体、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、およびエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体など、固体の内部マトリックス中に分散され、すなわち、体液に不溶性である。化合物は、放出速度制御ステップにおいて外側のポリマー膜を通して拡散する。このような非経口組成物に含まれる活性化合物の割合は、その特定の性質、ならびに化合物の活性および対象の必要性に大きく依存する。

【 0 1 5 7 】

組成物の非経口投与としては、静脈内投与、皮下投与および筋肉内投与が挙げられる。非経口投与用の調製物としては、注射用に準備された滅菌溶液、皮下錠剤など、使用直前に溶媒と混合するように準備された凍結乾燥粉末等の滅菌乾燥可溶性生成物、注射用に準備された滅菌懸濁液、使用直前のビヒクルと組み合わせられるように準備された滅菌乾燥不溶性生成物、および滅菌エマルジョンが挙げられる。溶液は、水性でも非水性でもよい。

【 0 1 5 8 】

静脈内投与される場合、好適な担体としては、生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、および増粘剤および可溶化剤、例えばグルコース、ポリエチレングリコール

10

20

30

40

50

、およびポリプロピレングリコールおよびそれらの混合物を含有する溶液が挙げられる。

【0159】

非経口調製物に使用される薬学的に許容される担体としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、および他の薬学的に許容される物質が挙げられる。

【0160】

水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、等張性デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロースおよび乳酸加リンガー注射液が挙げられる。非水性非経口ビヒクルとしては、植物起源の固定油、オリーブ油、綿実油、コーン油、ゴマ油およびピーナッツ油が挙げられる。フェノールまたはクレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピル p - ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムを含む複数回投与容器に包装された非経口調製物には、抗菌剤を含む静菌性または静真菌性濃縮物を添加しなければならない。等張剤としては、塩化ナトリウムおよびデキストロースが挙げられる。緩衝液としては、ホスファートおよびシトラートが挙げられる。酸化防止剤としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。局所麻酔薬としては、塩酸プロカインが挙げられる。懸濁剤および分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。乳化剤としては、ポリソルベート 80 (TWEEN (登録商標) 80) が挙げられる。金属イオンの金属イオン封鎖剤またはキレート剤としては、EDTA が挙げられる。また、薬学的担体としては、水混和性ビヒクルのためのエチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコール、pH 調節のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸が挙げられる。

【0161】

薬学的に活性である化合物の濃度は、注射が所望の薬理学的効果を生じるのに有効な量を提供するように調節される。正確な用量は、当該分野で公知の患者または動物の年齢、体重および状態に依存する。

【0162】

単回用量の非経口調製物は、アンプル、バイアルまたは針付きシリンジ内に入れられる。非経口投与用のすべての調製物は、当該技術分野において公知であり、実施されているように無菌でなければならない。

【0163】

実例として、活性化合物を含有する滅菌水溶液の静脈内または動脈内注入は、有効な投与様式である。別の実施形態は、所望の薬理学的効果を生じるために必要に応じて注入した活性物質を含む滅菌水性または油性溶液または懸濁液である。

【0164】

注射剤は、局所投与および全身投与のために設計される。一実施形態では、治療される組織（複数可）に対する治療上有効な投与量は、少なくとも約 0.1 w/w % ~ 約 90 w/w % 以下、ある実施形態では 1 w/w % を超える濃度の活性化合物を含むように配合される。

【0165】

化合物は、微粉化された形態または他の好適な形態で懸濁させることができ、またはより可溶性の活性生成物を生成するために、またはプロドラッグを生成するために誘導体化することができる。得られる混合物の形態は、意図される投与様式および選択された担体またはビヒクル中の化合物の可溶性など、複数の因子に依存する。有効濃度は、状態の症状を改善するのに十分であり、経験的に決定され得る。

【0166】

凍結乾燥粉末

本明細書では、溶液、エマルジョンおよび他の混合物として投与するために再構成することができる凍結乾燥粉末もまた対象である。これらはまた、固体またはゲルとして再構

10

20

30

40

50

成および配合されてもよい。

【0167】

滅菌凍結乾燥粉末は、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される誘導体を好適な溶媒に溶解することによって調製される。溶媒は、粉末または粉末から調製され、再構成された溶液の安定性または他の薬理学的構成成分を改善する賦形剤を含んでもよい。使用され得る賦形剤としては、デキストロース、ソルビタール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロースまたは他の好適な剤が挙げられるが、これらに限定されない。溶媒はまた、クエン酸塩、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウム等の緩衝液、または一実施形態では中性pH付近の当業者に公知の他のこうした緩衝液を含むことができる。その後の溶液の滅菌濾過に続いて、当業者に公知の標準的な条件下での凍結乾燥により、所望の配合物がもたらされる。一実施形態では、得られた溶液は、凍結乾燥のためにバイアルに分配される。各バイアルは、化合物の単回投与量または複数回投与量を含む。凍結乾燥粉末は、約4～室温等の適切な条件下で保存することができる。

10

【0168】

この凍結乾燥粉末を注射用水で再構成することにより、非経口投与に使用するための配合物がもたらされる。再構成のために、凍結乾燥粉末を滅菌水または他の好適な担体に添加する。正確な量は、選択された化合物に依存する。このような量は経験的に決定することができる。

【0169】

20

局所投与

局所混合物は、局所投与および全身投与について記載したように調製する。得られた混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであってもよく、クリーム、ゲル、軟膏、エマルジョン、溶液、エリキシル剤、ローション剤、懸濁剤、チンキ剤、ペースト剤、フォーム剤、エアロゾル剤、洗腸剤、スプレー剤、坐剤、包帯剤、皮膚貼付剤または局所投与に好適な他の配合物として配合される。

【0170】

化合物またはその薬学的に許容される誘導体は、吸入などによる局所適用のためのエアロゾルとして配合することができる。気道への投与のためのこれらの配合物は、ネブライザーのためのエアロゾルまたは溶液の形態で、または吸入剤のための微細粉末として、単独で、またはラクトース等の不活性担体との組み合わせであってもよい。このような場合、配合物の粒子は、一実施形態では50ミクロン未満の直径を有し、一実施形態では10ミクロン未満の直径を有する。

30

【0171】

化合物は、ゲル、クリームおよびローションの形態で、皮膚および眼内などの粘膜に局所適用するため、眼に適用するため、または胸骨内もしくは髄腔内適用するためなど、局所もしくは局部適用するために配合されてもよい。局部投与は、経皮送達のために、また眼もしくは粘膜への投与のため、または吸入療法のために企図される。活性化合物の単独または他の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた経鼻溶液も投与することができる。

【0172】

40

これらの溶液、特に眼用に意図された溶液は、適切な塩を用いて0.01%～10%(v/v)の等張溶液(pH約5～7)として配合してもよい。

【0173】

他の投与経路のための組成物

イオントフォoresisおよび電気泳動装置、腔内および直腸投与など、経皮パッチのような他の投与経路もまた本明細書において企図される。

【0174】

イオントフォoresisおよび電気泳動装置等の経皮パッチは、当業者に周知である。例えば、直腸投与のための医薬剤形は、全身効果のための直腸坐剤、カプセル剤および錠剤である。直腸坐剤は、本明細書に使用される場合、1つ以上の薬理学的または治療的に活性

50



な成分を放出する、体温で融解または軟化する、直腸へ挿入するための固体を意味する。直腸坐剤に使用される薬学的に許容される物質は、融点を上昇させる塩基またはビヒクルおよび剤である。塩基の例としては、カカオバター（カカオ脂）、グリセリン - ゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）および脂肪酸のモノ - 、ジ - およびトリグリセリドの適切な混合物が挙げられる。様々な塩基の組み合わせを使用することができる。坐剤の融点を上昇させる剤としては、鯨蠟およびワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮された方法または成形のいずれかによって調製されてもよい。一実施形態では、直腸坐剤の重量は約 2 ~ 3 g m である。

#### 【0175】

直腸投与のための錠剤およびカプセル剤は、経口投与のための配合物と同じ薬学的に許容される物質および同じ方法を用いて製造される。

#### 【0176】

標的配合物

また、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される誘導体は、治療される対象の身体の特定の組織、受容体、または他の領域に標的化されるように配合され得る。このような標的化方法の多くは、当業者に周知である。本明細書中では、このような標的化方法はすべて、即時性組成物 ( i n s t a n t c o m p o s i t i o n ) での使用のために企図される。

#### 【0177】

一実施形態では、組織標的化リポソーム（例えば、腫瘍標的化リポソーム）を含むリポソーム懸濁液も、薬学的に許容される担体として好適であり得る。これらは、当業者に公知の方法に従って調製することができる。例えば、リポソーム配合物は、米国特許明細書第 4, 5 2 2, 8 1 1 号に記載されているように調製することができる。簡潔には、フラスコの内部で、卵ホスファチジルコリンおよび脳ホスファチジルセリン（モル比 7 : 3）を乾燥させることによって、多重層ベシクル（MLV）等のリポソームを形成させることができる。本明細書で提供される化合物を含む、二価カチオンを含まないリン酸緩衝食塩水（PBS）溶液を加え、脂質膜が分散するまでフラスコを振盪する。得られた小胞を洗浄して封入されていない化合物を除去し、遠心によってペレット化し、次いで PBS に再懸濁する。

#### 【0178】

他剤との同時投与

本発明の別の態様によれば、本明細書に記載の式 I の化合物を、それを必要とする対象に、目的の状態について、当業者が現在の治療標準であると考える薬物と組み合わせで投与されることが企図される。このような組み合わせは、例えば、同様の利益を達成するために投与量を減少すること、より短い時間で所望の緩和効果を獲得することなどを必要とする、1 つ以上の利点を対象に提供する。

#### 【0179】

本発明による化合物は、他の薬物を用いた治療レジメンの一部として投与することができる。例えば、特定の疾患または状態を治療する目的で、活性化合物の組み合わせを投与することが望ましい場合がある。したがって、2 つ以上の医薬組成物であって、少なくともそのうちの 1 つが本発明の式 ( I ) の化合物を含有する 2 つ以上の医薬組成物を、これらの組成物の共投与に好適なキットの形態で組み合わせ得ることは、本発明の範囲内である。

#### 【0180】

本発明の方法の一実施形態では、式 I の化合物は、第 2 の治療剤と共に投与され得る。一実施形態では、第 2 の治療剤は、抗癌剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、抗線維症剤、抗血管新生剤および免疫抑制剤からなる群から選択される。

#### 【0181】

2 種以上の活性成分を共投与する場合、有効成分は同時に、逐次的にまたは別々に投与することができる。一実施形態では、式 I の化合物は、第 2 の治療剤と同時に共投与され

10

20

30

40

50

る。別の実施形態では、式 I の化合物および第 2 の治療剤は、連続的に投与される。さらなる実施形態では、式 I の化合物および第 2 の治療剤は、別々に投与される。

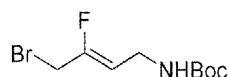
【0182】

本発明は、以下の非限定的な実施例を参照して、例示としてのみより詳細に記載される。これらの実施例は、本発明を例解するためのものであり、本明細書を通しての説明の開示の一般性を限定するものと解釈されるべきではない。

【0183】

実施例 1

【化19】



10

(Z) - tert - ブチル ( 4 - ブロモ - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) カルバマートの調製

【0184】

手順 A : tert - ブチル 2 - オキシエチルカルバマートの調製

【化20】



20

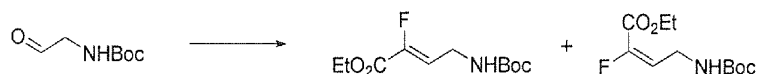
3 - アミノ - 1 , 2 - プロパンジオール ( 20 . 0 g 、 0 . 22 mol ) を含む攪拌水溶液 ( 200 mL ) にジ - tert - ブチルジカーボナート ( 55 . 5 mL 、 0 . 24 mol ) を 0 ~ 5 で加えた。NaOH ( 6 N ) 水溶液を加え、溶液のアルカリ度を pH 約 9 に調整した後、混合物を室温で 18 時間攪拌しておいた。反応混合物を 0 ~ 5 に冷却し、次いで酸性化して、pH 約 6 にした後、メタ過ヨウ素酸ナトリウム ( 56 . 3 g 、 0 . 26 mol ) を加えた。得られた懸濁液を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濾過してすべての固体を除去し、濾液を分液漏斗に移し、酢酸エチル ( 200 mL ) で抽出した。飽和溶液が得られるまで塩化ナトリウムを水層に加えた。次いで、水層を酢酸エチル ( 100 mL ) でさらに抽出した。合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、次いで減圧濃縮して、粗 tert - ブチル 2 - オキシエチルカルバマート ( 45 . 7 g ) を黄色のゴムとして得た。粗物質は、精製せずに次のステップで使用した。

30

【0185】

手順 B : ( E ) - エチル 4 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 2 - フルオロブタ - 2 - エノアートおよび ( Z ) - エチル 4 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 2 - フルオロブタ - 2 - エノアートの調製

【化21】



粗 tert - ブチル 2 - オキシエチルカルバマート ( 43 . 7 g 、 0 . 22 mol ) および硫酸マグネシウム ( 32 . 0 g ) を含むアセトニトリル ( 200 mL ) 攪拌懸濁液に、エチル 2 - フルオロホスホノアセタート ( 55 . 7 mL 、 0 . 27 mol ) および 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( 32 . 8 mL 、 0 . 22 mol ) を 0 、  $\text{N}_2$  下で、順次添加した。反応混合物を室温まで加温し、攪拌を 3 時間続けた。減圧下で溶媒を除去した後、残留物を酢酸エチル ( 200 mL ) に取り、分液漏斗に移した。有機物を HCl ( 2 M ; 100 mL  $\times$  2 ) 水性溶液、NaOH ( 2 M ; 100 mL  $\times$  2 ) 水性溶液および飽和食塩水 ( 100 mL ) で連続的に洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた後、有機物を減圧濃縮して、E / Z 異性体の混合物として所望の粗生成物を得た ( 2 : 3 ; 57 . 0 g ) 。この粗物質を精製せずに次のステップに進めた。

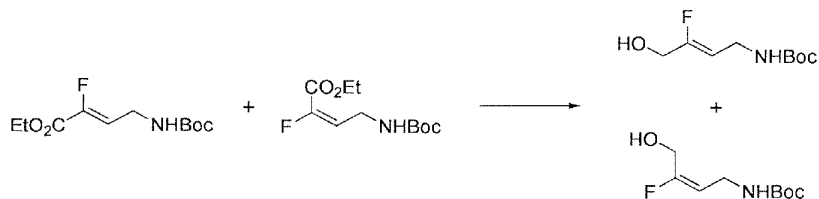
40

【0186】

50

手順 C : ( E ) - t e r t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブタ - 2 - エニルカルバマートおよび ( Z ) - t e r t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブタ - 2 - エニルカルバマートの調製

【化 2 2】



10

粗 E / Z - エチル 4 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 2 - フルオロブタ - 2 - エノアート ( 18.0 g、72.8 mmol ) を含む T H F 攪拌溶液 ( 150 mL ) に、ジイソブチルアルミニウム水素化物 ( トルエン中 1 M、182 mL、182 mmol ) を 0、N<sub>2</sub> 下で、45 分かけて滴下した。添加完了後、混合物を 0 で 3 時間攪拌したままにした。反応混合物を分液漏斗に移し、氷 ( 100 g ) および N a O H ( 2 M ; 200 mL ) 水溶液を含む攪拌混液に滴下した。添加後、混合物を 2 時間攪拌した。クエンチした反応混合物をジエチルエーテル ( 100 mL × 2 ) で抽出し、合わせた有機物を飽和食塩水 ( 100 mL ) で洗浄した。M g S O<sub>4</sub> で乾燥させた後、有機物を減圧濃縮して粗アルコールを E / Z 異性体の混合物として得た。この混合物は、25 % 酢酸エチルを含む n - ヘキサンで溶出するシリカゲル ( 135 g ) で精製して、( Z ) - t e r t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブタ - 2 - エニルカルバマート ( 3 ステップで、6.20 g、30 % )、( E ) - t e r t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブタ - 2 - エニルカルバマート ( 3 ステップで、1.85 g、8.9 % ) を得た。( E ) - t e r t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブタ - 2 - エニルカルバマート : <sup>1</sup>H-NMR ( 200 MHz ; C D C l<sub>3</sub> ) ppm: 1.43 ( 9H, s ), 3.72 ( 2H, dd, J 7.5, 5.4 Hz ), 4.25 ( 2H, d, J 21.5 Hz ), 4.85 ( 1H, br. s ), 5.18 ( 1H, dt, J 19.2, 8.5 Hz ). ( Z ) - t e r t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブタ - 2 - エニルカルバマート : <sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz ; C D C l<sub>3</sub> ) ppm: 1.46 ( 9H, s ), 3.84 ( 2H, dd, J 6.2, 6.2 Hz ), 4.13 ( 2H, d, J 13.9 Hz ), 4.68 ( 1H, br. s ), 5.03 ( 1H, dt, J 36.0, 7.1 Hz )

20

【 0 1 8 7】

30

手順 D : ( Z ) - t e r t - ブチル 4 - ブロモ - 3 - フルオロブタ - 2 - エニルカルバマートの調製

【化 2 3】



( Z ) - t e r t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシブタ - 2 - エニルカルバマート ( 6.20 g、30.2 mmol ) およびトリエチルアミン ( 6.32 mL、45.3 mmol ) を含むアセトン攪拌溶液 ( 100 mL ) にメタンスルホニルクロリド ( 2.81 mL、36.3 mmol ) を 0 で滴下した。添加完了後、混合物を 0 で 30 分間攪拌したままにした。この時間の後、臭化リチウム ( 13.1 g、0.15 mol ) を少しずつ加え、得られた懸濁液をさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過してすべての固体を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水 ( 50 mL ) と C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 50 mL ) に分配し、水層をさらに C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 50 mL × 2 ) で抽出した。合わせた有機物を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。粗残留物は、n - ヘキサン、その後 25 % 酢酸エチルを含む n - ヘキサンで溶出するシリカゲル ( 100 g ) で精製して、( Z ) - t e r t - ブチル 4 - ブロモ - 3 - フルオロブタ - 2 - エニルカルバマート ( 7.00 g、86 % ) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz ; C D C l<sub>3</sub> ) ppm: 1.46 ( 9H, s ), 3.85 ( 2H, dd, J 6.2, 6.2 Hz ), 3.93 ( 2H, d, J 19.5 Hz ), 4.66 ( 1H, br. s ), 5.16 ( 1H, dt, J 34.0, 6.5 Hz )

40

50

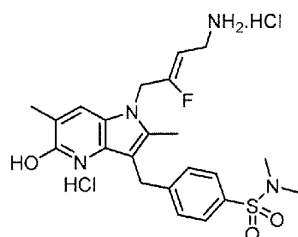
## 【 0 1 8 8 】

## 実施例 2

以下の化合物を手順 E、F、G、H、I、J および K に従って調製した。

(Z) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 5 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 1 9 )

## 【 化 2 4 】

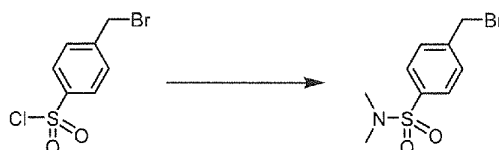


10

## 【 0 1 8 9 】

手順 E : 4 - ( ブロモメチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製

## 【 化 2 5 】



20

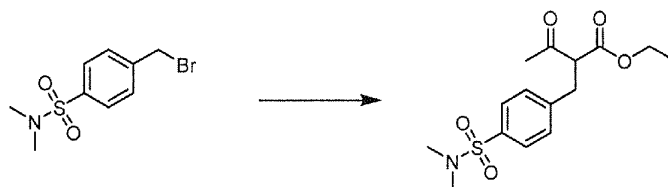
4 - ( ブロモメチル ) ベンゼンスルホニルクロリド ( 5 . 0 0 g 、 1 8 . 6 m m o l ) を含む  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  撹拌溶液 ( 4 0 m L ) に、ジメチルアミン ( 5 . 8 0 m L 、 4 6 . 4 m m o l ) を 0 で滴下した。添加後、得られた混合物をこの温度で 4 5 分間撹拌したままにした後、 $\text{HCl}$  ( 1 M 、 1 0 0 m L ) 水溶液および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 5 0 m L ) に分配した。有機層をさらに  $\text{HCl}$  ( 1 M 、 1 0 0 m L ) 水溶液および水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮して、4 - ( ブロモメチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 . 2 0 g 、 4 3 % ) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz ;  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) ppm: 2.74 ( 6H , s ) , 4.52 ( 2H , s ) , 7.58 ( 2H , d , J 8.4 Hz ) , 7.77 ( 2H , d , J 8.3 Hz )

30

## 【 0 1 9 0 】

手順 F : エチル 2 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 3 - オキソブタノアートの調製

## 【 化 2 6 】



40

エチル 3 - オキソブタノアート ( 0 . 4 1 m L 、 3 . 2 4 m m o l ) を含む DMF ( 2 . 5 m L ) 撹拌溶液に、炭酸セシウム ( 0 . 5 9 g 、 1 8 0 m m o l ) を加え、得られた懸濁液を室温で 5 分間撹拌した。これに 4 - ( ブロモメチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 0 . 5 0 g 、 1 . 8 0 m m o l ) を加え、2 時間撹拌を続けた。反応混合物を酢酸エチル ( 2 0 m L ) と水 ( 2 0 m L ) に分配した。有機層をさらなる水、飽和食塩水で洗浄し、次いで  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧除去して粗褐色ガムを得た。粗物質は、2 0 % を含むヘキサン、続いて 4 0 % 酢酸エチルを含むヘキサンの溶出するシリカゲルで精製して、表題化合物エチル 2 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 3 - オキソブタノアート ( 2 0 0 m g 、 3 3 % ) を透明油状物として

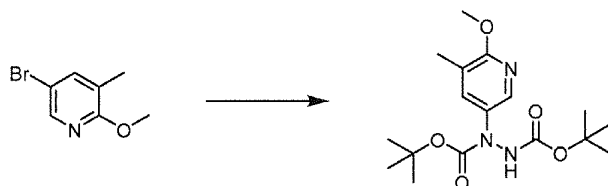
50

得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.42 - 4.03 (m, 2H), 3.80 (t, 1H), 3.35 - 3.13 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.38 - 1.08 (m, 3H)

【0191】

手順G：ジ - tert - ブチル 1 - ( 6 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) ヒドラジン - 1 , 2 - ジカルボキシラートの調製

【化27】



10

5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - メチルピリジン ( 606 mg、3.00 mmol ) を含む THF ( 8 mL ) 攪拌溶液に、n - ブチルリチウム ( ヘキサン中 2 M ; 1.65 mL、3.30 mmol ) を窒素下、- 40 で滴下し、ドライアイス浴が - 50 ~ - 40

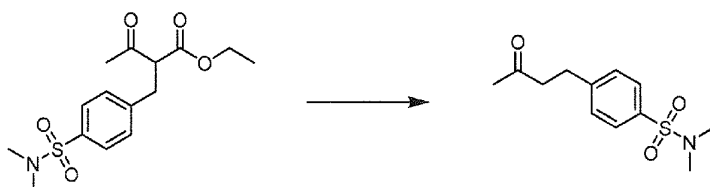
の間にあることを確認した。添加完了後、反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌し、その後、tert - ブチル ( NE ) - N - tert - ブトキシカルボニルイミノカルバマート ( 760 mg、3.30 mmol ) を含む THF ( 8 mL ) 溶液を滴下して加え、温度が - 50 ~ - 40 に維持されていることを確認した。- 40 未満で 30 分間攪拌を続けた後、反応混合物を室温まで加温した。反応物を氷水上でクエンチし、酢酸エチル ( 2 x 20 mL ) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。次いで、溶媒を減圧除去して粗生成物を得た。粗物質は、10%酢酸エチルを含むヘキサン、続いて20%酢酸エチルを含むヘキサンで溶出するシリカゲルで精製して、ジ - tert - ブチル 1 - ( 6 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) ヒドラジン - 1 , 2 - ジカルボキシラート ( 700 mg、56% ) を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.48 (s, 18H)

20

【0192】

手順H：N , N - ジメチル - 4 - ( 3 - オキソブチル ) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化28】



エチル 2 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 3 - オキソブタノアート ( 200 mg、0.61 mmol ) を含む DMSO ( 4 mL ) および水 ( 1 mL ) 攪拌溶液を、6 時間加熱環流した。この時間後の TLC は、出発物質が完全に消費されていることを示した。反応混合物を飽和食塩水 ( 30 mL )、水 ( 10 mL ) および酢酸エチル ( 30 mL ) の混液に注いだ。有機層をさらに飽和食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を減圧除去して、粗油状物を得た。粗物質を、30%酢酸エチル、次いで40%酢酸エチルを含むn - ヘキサンで溶出する順相フラッシュクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物 N , N - ジメチル - 4 - ( 3 - オキソブチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 89.0 mg、57% ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.19 (s, 3H)

40

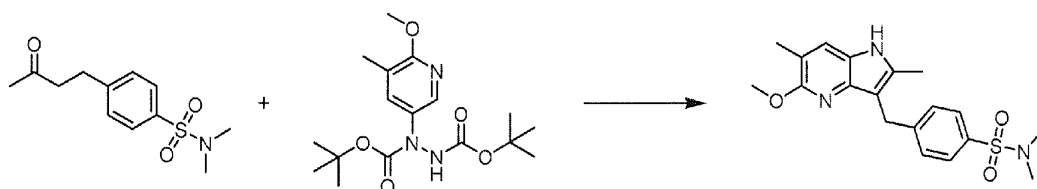
【0193】

手順I：4 - ( ( 5 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジ

50

ン - 3 - イル)メチル) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 9】

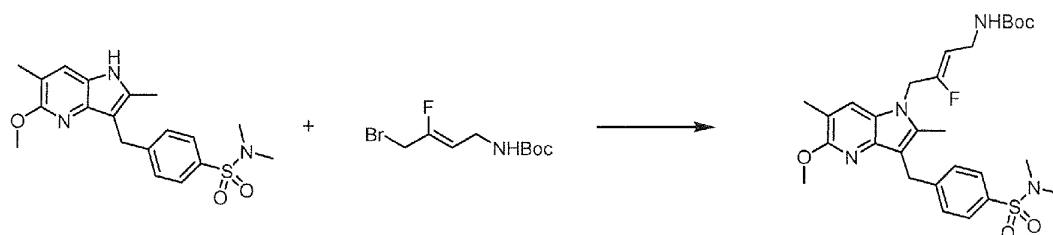


ジ - t e r t - ブチル 1 - ( 6 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル ) ヒドラジ  
ン - 1 , 2 - ジカルボキシレート ( 1 5 3 m g 、 0 . 4 3 m m o l ) および - N , N - ジ  
メチル - 4 - ( 3 - オキソブチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 8 5 . 0 m g 、 0 . 3 3 m  
m o l ) を含む 4 % 硫酸 ( 2 . 0 0 m L ) 懸濁液を穏やかに還流させながら 3 時間加熱し  
た。反応混合物は室温まで冷却した。飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  ( 1 5 m L ) を加え、生成物  
を酢酸エチル ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、  
減圧濃縮した。粗製物は、20 % 酢酸エチルを含む n - ヘキサンで溶出するシリカゲルで  
精製して、4 - ( ( 5 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリ  
ジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 5 6 . 0 m g 、  
4 1 % ) を黄色泡状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.65 ( d , J = 8.3 Hz,  
2H ) , 7.56 ( d , J = 8.4 Hz, 2H ) , 7.29 ( d , J = 1.0 Hz, 1H ) , 4.16 ( s , 2H ) , 4.01 ( s ,  
3H ) , 2.68 ( s , 6H ) , 2.38 ( s , 3H ) , 2.27 ( s , 3H )

【 0 1 9 4】

手順 J : t e r t - ブチル ( Z ) - ( 4 - ( 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル )  
ベンジル ) - 5 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリ  
ジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) カルバマートの調製

【化 3 0】

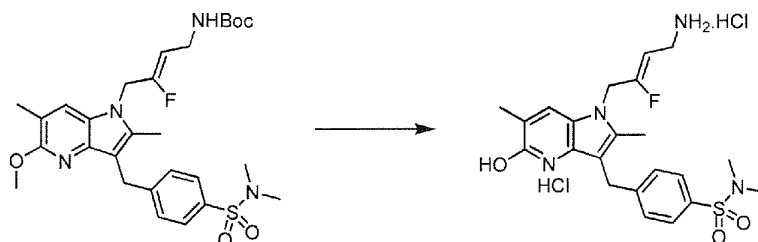


水酸化カリウム ( 1 5 . 8 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) を含む DMF ( 1 . 0 0 m L ) 攪  
拌溶液に、最初に 4 - ( ( 5 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ]  
ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 5 6 . 0  
m g 、 0 . 1 5 m m o l ) 、次いで t e r t - ブチル ( Z ) - ( 4 - ブロモ - 3 - フルオ  
ロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) カルバマート ( 4 0 . 2 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) を室温  
で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 ( 2 0 m L ) を加えて反応をクエンチ  
させた。これを酢酸エチル ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽  
和水溶液 ( 2 0 m L ) および飽和食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄した。次いで、それを  $\text{Na}_2$   
 $\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質は、Reveleris を介して精製して、t  
e r t - ブチル ( Z ) - ( 4 - ( 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジ  
ル ) - 5 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イ  
ル ) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) カルバマート ( 4 1 m g 、 4 9 % ) を黄  
色のガムとして得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) 7.64 ( d , J = 8.3 Hz, 2H ) , 7.53 ( d  
 , J = 8.4 Hz, 2H ) , 7.26 ( d , J = 1.0 Hz, 1H ) , 4.81 - 4.40 ( m , 4H ) , 4.17 ( s , 2H ) ,  
4.00 ( s , 3H ) , 3.76 ( s , 2H ) , 2.68 ( s , 6H ) , 2.35 ( s , 3H ) , 2.29 ( s , 3H ) , 1.42 ( s , 9  
H )

【 0 1 9 5】

手順 K : ( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル )

- 2, 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩の調製  
【化 3 1】



10

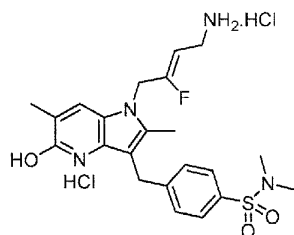
tert - ブチル ( Z ) - ( 4 - ( 3 - ( 4 - ( N, N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 5 - メトキシ - 2, 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロブタ 2 - エン - 1 - イル ) カルバマート ( 41 mg、0.07 mmol ) を含むジクロロメタン ( 2.00 mL ) 攪拌溶液に三臭化ホウ素 ( 219  $\mu$ L、0.22 mmol ) を 0 ( 氷浴 )、窒素下で、滴下した。得られた混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いでそれを室温まで加温し、さらに 1 時間攪拌した。氷 ( 2 g ) を加えて反応をクエンチさせ、10 分間攪拌を続けた。次にそれを NaHCO<sub>3</sub> ( 20 mL ) 飽和水溶液で希釈 / 塩基性化し、室温で 30 分間攪拌した。この間にオフホワイトの固体が沈殿した。濾過により固体を単離し、乾燥させて粗生成物を得た。粗物質を逆相カラムで精製して、( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2, 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩 ( 32 mg、73% ) を黄色ガムとして得た。

20

【 0 1 9 6 】

( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 5 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 19 )

【化 3 2】



30

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, メタノール - d<sub>4</sub> ) ppm: 8.31 ( s, 1H ), 7.71 ( d, J = 8.1 Hz, 2H ), 7.40 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 5.19 ( d, J = 11.8 Hz, 2H ), 5.14 ( dt, J = 35.1, 7.4 Hz, 1H ), 4.29 ( s, 2H ), 3.65 ( d, J = 7.4 Hz, 2H ), 2.67 ( s, 6H ), 2.46 ( s, 3H ), 2.43 ( s, 3H )

【 0 1 9 7 】

40

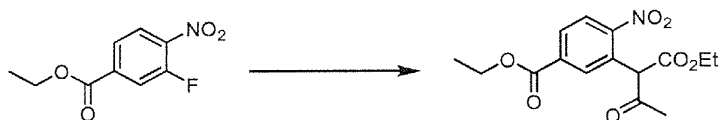
実施例 3

以下の化合物を、手順 E、L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

【 0 1 9 8 】

手順 L : エチル 3 - ( 1 - エトキシカルボニル - 2 - オキソ - プロピル ) - 4 - ニトロ - ベンゾアートの調製

【化 3 3】



50

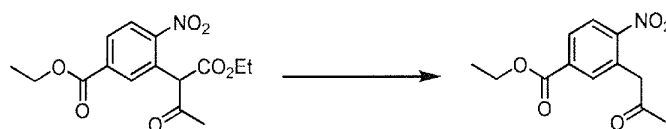
エチル 3 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゾアート ( 5 . 3 0 g、2 4 . 9 m m o l ) およびエチルアセトアセタート ( 3 . 8 0 m L、2 9 . 9 m m o l ) を含む D M F 攪拌混液 ( 2 5 m L ) に炭酸カリウム ( 6 . 8 7 g、4 9 . 8 m m o l ) を室温で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、H C l 水溶液 ( 1 M、4 0 m L ) に注いだ。混合物を水 ( 2 0 0 m L ) でさらに希釈し、E t O A c ( 1 0 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を N H <sub>4</sub> C l 飽和溶液 ( 5 0 m L ) および飽和食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、エチル 3 - ( 1 - エトキシカルボニル - 2 - オキソ - プロピル ) - 4 - ニトロ - ベンゾアート ( 8 . 7 0 g、9 7 % ) を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz ; C D C l <sub>3</sub> ) ppm: 1.13 ( 3H, t, J 6.9 Hz), 1.44 ( 3H, t, J 7.2 Hz), 1.90 ( 3H, s), 2.29 ( 1H, s), 4.17 - 4.31 ( 2H, m), 4.44 ( 2H, q, J 6.9 Hz), 7.99 ( 1H, d, J 1.8 Hz), 8.02 ( 1H, d, J 8.5 Hz), 8.12 ( 1H, d, J 8.5 Hz), 13.07 ( 1H, s)

10

【 0 1 9 9 】

手順 M : エチル 3 - アセトニル - 4 - ニトロ - ベンゾアートの調製

【 化 3 4 】



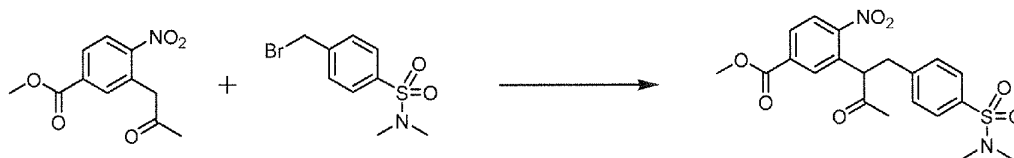
エチル 3 - ( 1 - エトキシカルボニル - 2 - オキソ - プロピル ) - 4 - ニトロ - ベンゾアート ( 8 . 7 0 g、2 4 . 2 m m o l ) および水 ( 7 m L ) を含む D M S O 攪拌混液 ( 7 0 m L ) を 1 5 5 °C で 2 時間加熱した。次いで、混合物を室温まで冷却し、水 ( 2 5 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 2 0 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。このようにして得られた粗残留物は、2 5 %、次いで 4 0 % 酢酸エチルを含む n - ヘキサンで溶出するシリカゲル ( 1 0 0 g ) で精製して、エチル 3 - アセトニル - 4 - ニトロ - ベンゾアート ( 5 . 0 3 g、8 3 % ) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz ; C D C l <sub>3</sub> ) ppm: 1.43 ( 3H, t, J 7.2 Hz), 2.35 ( 3H, s), 4.22 ( 2H, s), 4.45 ( 2H, q, J 7.2 Hz), 7.96 ( 1H, d, J 1.2 Hz), 8.10-8.18 ( 2H, m)

20

【 0 2 0 0 】

手順 N : メチル 3 - ( 1 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) フェニル ) - 3 - オキソブタン - 2 - イル ) - 4 - ニトロベンゾアートの調製。

【 化 3 5 】



冷水浴中において、メチル 3 - アセトニル - 4 - ニトロ - ベンゾアート ( 3 0 0 m g、1 . 2 6 m m o l ) を含む D M S O ( 3 . 5 m L ) 攪拌溶液に、ナトリウムメトキシド ( 6 8 m g、1 . 2 6 m m o l ) を加え、混合物を 5 分間攪拌した。次いで、4 - ( ブロモメチル ) - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド ( 4 2 2 m g、1 . 5 2 m m o l ) を含む D M S O ( 1 . 5 m L ) 溶液を導入し、反応物を室温まで加温し、1 . 5 時間攪拌した。次いで、飽和塩化アンモニウム溶液 ( 1 0 m L ) を加えて反応をクエンチさせ、有機層を酢酸エチル ( 1 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 1 0 m L ) および飽和食塩水 ( 1 0 m L ) でさらに洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。このようにして得られた粗製残渣を、3 0 ~ 4 0 % 酢酸エチルを含む n - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲル ( 4 0 g ) で精製して、メチル 3 - ( 1 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) フェニル ) - 3 - オキソブタン - 2 - イル ) - 4 - ニトロベンゾアート ( 1 9 7 m g、3 1 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz ; C D C l <sub>3</sub> ) ppm: 2.1

40

50



5 (3H, s), 2.70 (6H, s), 3.03 (1H, dd, J 13.7, 8.0 Hz), 3.54 (1H, dd, J 13.7, 6.8 Hz), 4.00 (3H, s), 4.59 (1H, dd, J 7.8, 7.0 Hz), 7.17 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.62 (2H, d, J 8.3 Hz), 7.81 (1H, d, J 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J 1.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J 8.4, 1.8 Hz)

【0201】

手順O：メチル3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-1-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-5-カルボキシラートの調製

【化36】



10

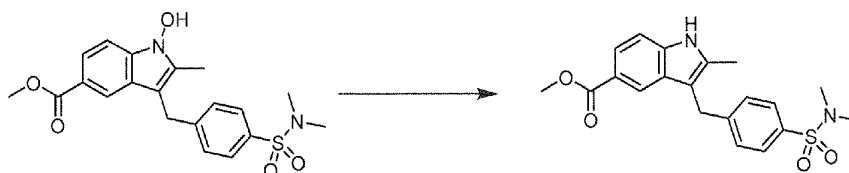
メチル3-(1-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)-3-オキソブタン-2-イル)-4-ニトロベンゾアート(197mg、0.45mmol)を含むTHF(2mL)攪拌溶液、および塩化アンモニウム飽和溶液(2mL)に、亜鉛粉末(296mg、4.53mmol)を少しずつ加えた。次いで、反応物を室温で2時間攪拌した後、重炭酸ナトリウム飽和水溶液を加えた。得られた懸濁液を10分間激しく攪拌し、濾過し、濾液を酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL)および飽和食塩水(10mL)でさらに洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧濃縮した。このようにして得られた粗黄色油状物をメチル3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-カルボキシラートの調製に直ちに使用した。

20

【0202】

手順P：メチル3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-カルボキシラートの調製

【化37】



30

粗メチル3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-1-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-5-カルボキシレート(169mg、0.42mmol)およびトリエチルアミン(135μL、0.97mmol)を含むMeOH(2mL)攪拌溶液に、2-ブロモアセトフェノン(84mg、0.42mmol)を室温で一度に加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、次いで水(10mL)および酢酸エチル(10mL)に分配した。有機層を分離し、水相をさらなる酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(10mL)および飽和食塩水(10mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧濃縮した。このようにして得られた物質を、40%酢酸エチルを含むn-ヘキサンで溶出するシリカゲル(12g)で精製し、純粋なメチル3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-カルボキシレート(147mg、91%)を黄色油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.42 (3H, s), 2.70 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.33 (1H, d, J 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J 8.5 Hz), 7.67 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.87 (1H, dd, J 8.5, 1.6 Hz), 8.06 (1H, br. s), 8.14 (1H, br. s)

40

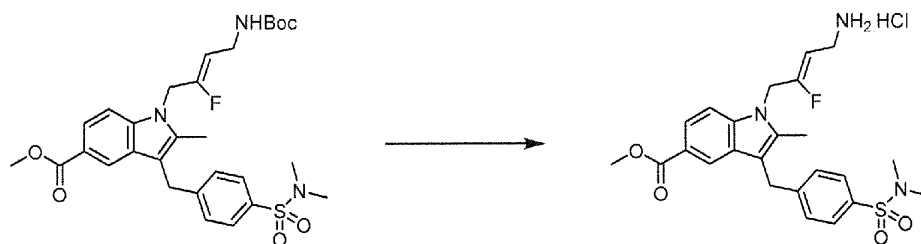
【0203】

手順Q：メチル(Z)-1-(4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)-3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-2-メチル-1H-インド

50

## ール - 5 - カルボキシラート塩酸塩の調製

## 【化 3 8】

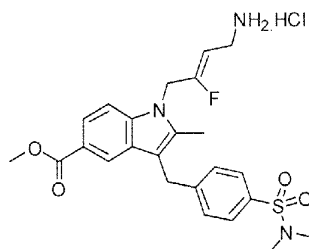


メチル (Z) - 1 - ( 4 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - フルオ  
ロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジ  
ル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボキシラート ( 2 0 . 0 m g 、 0 . 0 3  
m m o l ) を含む M e O H ( 5 0 0 μ L ) 攪拌溶液に、 H C l ( ジエチルエーテル中 2 M  
; 2 . 0 0 m L 、 4 . 0 0 m m o l ) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪  
拌した。次いで、反応混合物を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル ( 5 . 0 0 m L ) を加え  
、固体沈殿を生成させた。混合物をひとまとめにしてバイアルに移し、次いでバイアルを  
遠心分離機 ( 4 0 0 0 r p m 、 4 分間 ) で遠心沈殿させた。上清をデカントし、固形物「  
ケーキ」をさらに酢酸エチル ( 5 . 0 m L ) で洗浄した。短時間超音波処理した後、バイ  
アルを遠心分離機に戻して遠心沈殿させた。もう一度、上清をデカントして「ケーキ」を  
残した。このプロセスを合計 3 回繰り返した。次いで、固体「ケーキ」を高真空下で乾燥  
させて、メチル ( Z ) - 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) -  
3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 1 H - インド  
ール - 5 - カルボキシラート塩酸塩 ( 1 5 m g 、 8 4 % ) をピンク色の固体として得た。

## 【 0 2 0 4 】

メチル ( Z ) - 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 4  
- ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5  
- カルボキシラート塩酸塩 ( 化合物 2 )

## 【化 3 9】

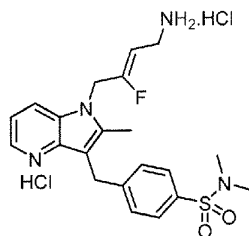


淡ピンク色の固体 ; m.p 195-198 ;  $^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz ; メタノール- $d_4$  ) ppm: 2.  
49 ( 3H, s ), 2.66 ( 6H, s ), 3.61 ( 2H, br. d, J 7.4 Hz ), 3.88 ( 3H, s ), 4.27 ( 2H, s )  
, 4.72 - 4.92 ( 1H, m ), 5.10 ( 2H, d, J 8.9 Hz ), 7.46 ( 3H, 見かけの d, J 8.6 Hz ), 7  
.68 ( 2H, d, J 8.1 Hz ), 7.84 ( 1H, d, J 8.8 Hz ), 8.09 ( 1H, s )

## 【 0 2 0 5 】

( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 - メ  
チル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベ  
ンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 8 )

## 【化 4 0】

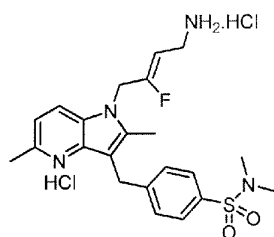


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm: 8.70 (s, 1H), 8.59 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.17 (s, 3H), 7.71 - 7.59 (m, 3H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.40 (d,  $J = 14.3$  Hz, 2H), 5.27 (dt,  $J = 36.2, 7.3$  Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.57 (s, 2H)

## 【0206】

(Z)-4-((1-((4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)-2,5-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物 9)

## 【化 4 1】

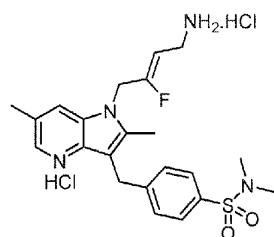


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $\text{d}_4$ ) ppm: 8.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.35 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.33 (dt,  $J = 35.3, 7.3$  Hz, 1H), 3.66 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.57 (s, 3H)

## 【0207】

(Z)-4-((1-((4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)-2,6-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物 11)

## 【化 4 2】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $\text{d}_4$ ) ppm: 8.61 - 8.58 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.34 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 5.25 (dt,  $J = 35.2, 7.4$  Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.66 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

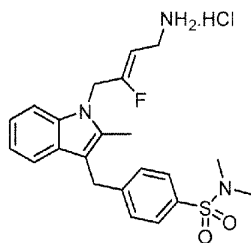
## 【0208】

## 実施例 4

以下の化合物を手順 E、R、J および Q に従って調製した。

(Z)-4-((1-((4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)-2-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物 26)

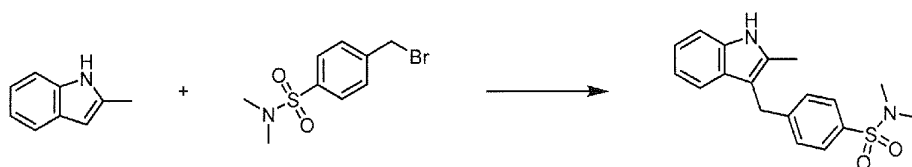
## 【化 4 3】



## 【 0 2 0 9 】

手順 R : N , N - ジメチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) メチル )  
ベンゼンスルホンアミドの調製 10

## 【化 4 4】

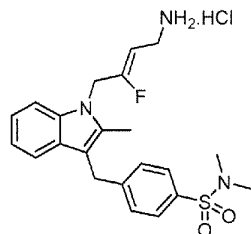


2 - メチル - 1 H - インドール ( 5 2 5 m g 、 4 . 0 0 m m o l ) および 4 - ( ブロ  
メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 1 . 4 1 g 、 4 . 8 0 m m o l )  
を入れた丸底フラスコに、D M F ( 6 . 0 0 m L ) を加えた。次いで、溶解した混合物を  
2つのマイクロ波バイアルに等しく分けた。各バイアルを、マイクロ波反応器中で、20  
Wで25分間、120 に加熱した。冷却後、2つの反応混合物を合わせ、水 ( 2 5 m L  
) に注いだ。混合物を5分間攪拌し、その間に褐色のゴムが形成された。粗物質を酢酸エ  
チル ( 5 0 m L ) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、次  
いで減圧濃縮して茶色のタールを得た。メタノール ( 1 0 m L ) を加え、混合物を室温で  
45分間攪拌して、明褐色の沈殿物を得た。固体を濾過により単離し、乾燥させて、N ,  
N - ジメチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) メチル ) ベンゼンス  
ルホンアミド ( 5 4 3 m g 、 3 7 % ) を灰色 / 褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C  
DCl<sub>3</sub>) 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.21 - 6.98  
(m, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.42 (s, 3H) 30

## 【 0 2 1 0 】

( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 - メ  
チル - 1 H - インドール - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミ  
ド塩酸塩 ( 化合物 2 6 )

## 【化 4 5】



<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm: 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J =  
8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J =  
8.2, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 7.8,  
1.3 Hz, 2H), 4.70 (dt, J = 34.1, 7.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H),  
2.65 (s, 6H), 2.46 (s, 3H)

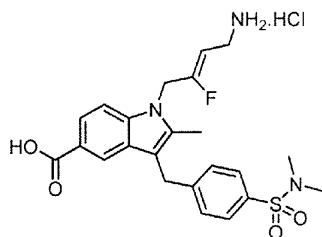
## 【 0 2 1 1 】

## 実施例 5

以下の化合物を手順 E、L、M、N、P、Q、J、S および T に従って調製した。

(Z) - 1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)ベンジル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - カルボン酸塩酸塩 (化合物 1)

【化 4 6】

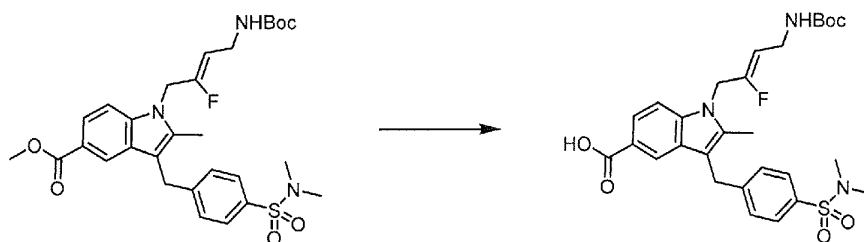


10

【0212】

手順 S : (Z) - 1 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)ベンジル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - カルボン酸の調製

【化 4 7】



20

50 mL 丸底フラスコに、メチル (Z) - 1 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)ベンジル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - カルボキシレート (20.0 mg、0.034 mmol)、次いで、メタノール (2.0 mL)、THF (2.0 mL) および 10% KOH 水溶液 (2.0 mL) を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。この時間の後の Tlc は約 30% の転化率のみ示した。次いで、反応混合物を 60 に加熱し、撹拌をさらに 6 時間続けた。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水 (5 mL) を加えた。次いで、pH = 5 になるまで 2 M HCl を添加することによって酸性化した。生成物を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮して、(Z) - 1 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)ベンジル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - カルボン酸 (19 mg、97%) を黄色固体として得た。この粗物質を精製せずに次のステップに進めた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 4.97 - 4.39 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)

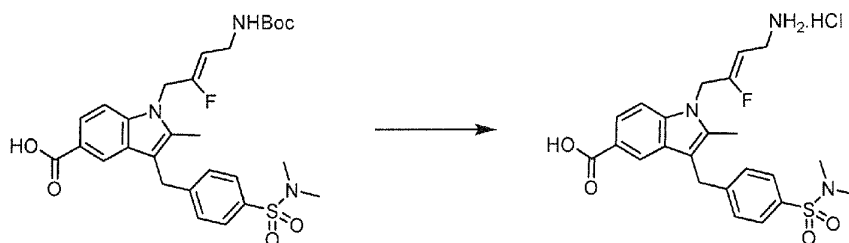
30

【0213】

手順 T : (Z) - 1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)ベンジル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - カルボン酸塩酸塩 (化合物 1) の調製

40

## 【化 4 8】

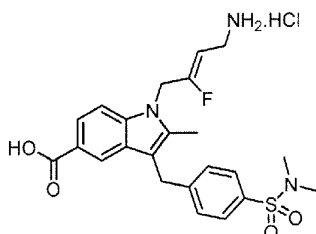


(Z) - 1 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ベンジル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (19.0 mg、0.03 mmol) を含むジクロロメタン (1.0 mL) 攪拌溶液に、HCl (ジエチルエーテル中 2 M; 2.00 mL、4.00 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。次いで、反応混合物を減圧濃縮してピンク色の固体を得た。固体を酢酸エチル (2 × 5 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させて、(Z) - 1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ベンジル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸塩酸塩 (14.0 mg、83%) をピンク色の固体として得た。

## 【0214】

(Z) - 1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ベンジル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸塩酸塩 (化合物 1)

## 【化 4 9】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.09 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 4.80 (dt,  $J = 35.2, 7.5$  Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.61 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.50 (s, 3H)

## 【0215】

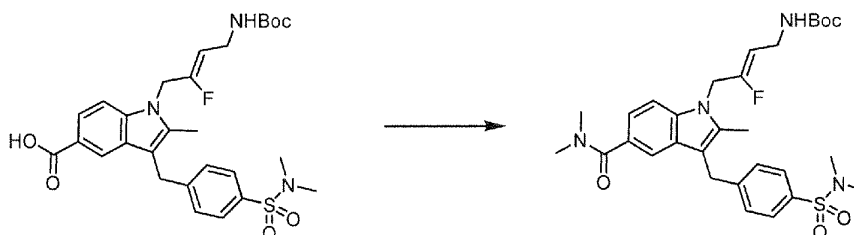
## 実施例 6

以下の化合物を手順 E、L、M、N、O、P、J、S、U および Q に従って調製した。

## 【0216】

手順 U: tert - ブチル (Z) - (4 - (5 - (ジメチルカルバモイル) - 3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ベンジル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) カルバマートの調製

## 【化 5 0】



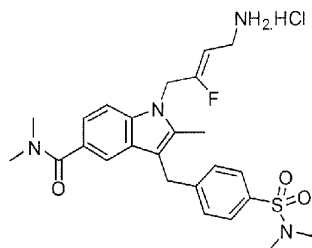
N, N - ジメチルアミン塩酸塩 (8.74 mg、0.11 mmol) を含む DMF (1

． 0 0 m L ) 攪拌混合物に、トリエチルアミン ( 5 0  $\mu$  L 、 0 . 3 6 m m o l ) を室温で加えた。 1 0 分間攪拌後、 ( Z ) - 1 - ( 4 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 ( 4 0 m g 、 0 . 0 7 2 m m o l ) 、 続いて H A T U ( 3 3 m g 、 0 . 0 9 m m o l ) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。水 ( 1 5 m L ) を加え、生成物を酢酸エチル ( 3  $\times$  2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を H C l ( 1 M 、 1 5 m L ) 水溶液、 N H <sub>4</sub> C l ( 1 5 m L ) 飽和水溶液および飽和食塩水 ( 1 5 m L ) で順次洗浄した。 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた後、有機物を減圧濃縮した。粗物質は 6 6 % 酢酸エチルを含むヘキサン、続いて 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルで精製して、 t e r t - ブチル ( Z ) - ( 4 - ( 5 - ( ジメチルカルバモイル ) - 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル ) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) カルバマート ( 4 0 . 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l 、 9 5 % ) を黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.97 - 4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.69 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)

## 【 0 2 1 7 】

( Z ) - 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - N , N , 2 - トリメチル - 1 H - インドール - 5 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 3 )

## 【 化 5 1 】

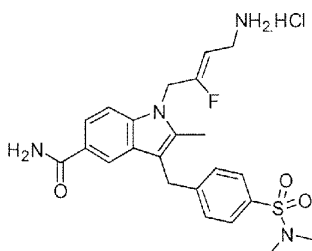


淡ピンク色の固体 ; m.p 130-133 ; <sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz ; メタノール-*d*<sub>4</sub> ) ppm: 2.50 (3H, s), 2.65 (6H, s), 2.98 (3H, br. s), 3.09 (3H, br. s), 3.61 (2H, br. d, J 7.1 Hz), 4.24 (2H, s), 4.82 (1H, dt, J 33.8, 7.5 Hz), 5.08 (2H, d, J 9.1 Hz), 7.23 (1H, dd, J 8.3, 1.3 Hz), 7.46 (4H, 見かけのd, J 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J 8.3 Hz)

## 【 0 2 1 8 】

( Z ) - 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 4 )

## 【 化 5 2 】



白色固体 ; m.p 163-165 ; <sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz ; メタノール-*d*<sub>4</sub> ) ppm: 2.48 (3H, s), 2.65 (6H, s), 3.61 (2H, br. d, J 7.4 Hz), 4.27 (2H, s), 4.79 (1H, dt, J 30.0, 7.6 Hz), 5.09 (2H, d, J 8.9 Hz), 7.47 (1H, d, J 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J 8.6, 1.8 Hz), 8.05 (1H, d, J 1.4 Hz)

## 【 0 2 1 9 】

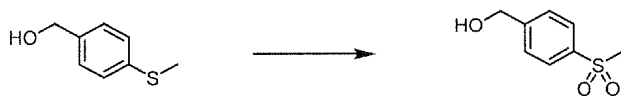
## 実施例 7

以下の化合物を、手順 V、W、L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

## 【0220】

手順 V：(4-(メチルスルホニル)フェニル)メタノールの調製

## 【化53】

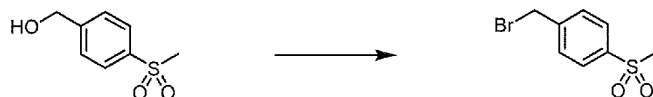


(4-(メチルチオ)フェニル)メタノール(5.00 g、32.4 mmol)を含むジクロロメタン攪拌溶液に、3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸(23.6 g、105 mmol)を、0℃で、少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を10%  $K_2CO_3$  (300 mL) 水溶液に注ぎ、室温で10分間攪拌を続けた。水層をジクロロメタン(100 mL × 3)、酢酸エチル(100 mL × 3)で抽出した。合わせた有機物を10%  $Na_2SO_5$  (100 mL) 水溶液および飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質を50%酢酸エチル、次いで50%酢酸エチル/5% MeOHを含むヘキサンで溶出するシリカゲルで精製して、(4-(メチルスルホニル)フェニル)メタノール(2.00 g、33%)を白色固体として得た。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm: 7.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J$  = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.07 (s, 3H)

## 【0221】

手順 W：1-(ブロモメチル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンの調製

## 【化54】

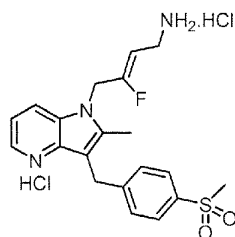


(4-(メチルスルホニル)フェニル)メタノール(2.00 g、10.7 mmol)およびトリエチルアミン(2.24 mL、16.1 mmol)を含むアセトン(25 mL)攪拌溶液に、メタンスルホニルクロリド(1.00 mL、12.9 mmol)を0℃で滴下した。得られた混合物をこの温度で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液に臭化リチウム(4.66 g、53.7 mmol)を3回に分けて0℃で加えた。得られた混合物をこの温度で5分間攪拌し、次いで室温まで1.5時間加温した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。水(50 mL)で希釈した後、生成物をジクロロメタン(50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機物を $Na_2SO_4$  で乾燥させ、減圧濃縮して、1-(ブロモメチル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン(2.80 g、100%)を白色固体として得た。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) ppm: 7.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.08 (s, 3H)

## 【0222】

(Z)-3-フルオロ-4-(2-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-アミン二塩酸塩(化合物10)

## 【化55】



$^1H$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.75 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J$  =

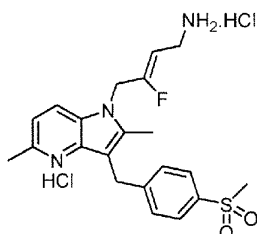


5.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.28 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 6.7, 4.3 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)

【0223】

(Z) - 4 - (2, 5 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン  
二塩酸塩 (化合物 12)

【化56】



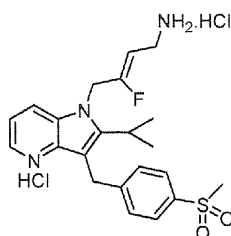
10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm: 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 5.32 (dt, J = 35.1, 7.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)

【0224】

(Z) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - イソプロピル - 3 - (4 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 1 - イル)ブタ - 2 - エン - 1 - アミン  
二塩酸塩 (化合物 33)

【化57】



30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm: 8.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.49 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 34.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.74 - 3.53 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 6H)

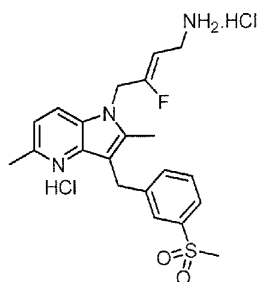
【0225】

#### 実施例 8

以下の化合物を手順 X、Y、W、L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

(Z) - 4 - (2, 5 - ジメチル - 3 - (3 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン  
二塩酸塩 (化合物 17)

【化58】



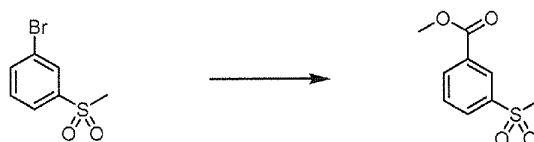
50

40

## 【 0 2 2 6 】

手順 X : メチル 3 - ( メチルスルホニル ) ベンゾアートの調製

## 【 化 5 9 】



1 - ブロモ - 3 - ( メチルスルホニル ) ベンゼン ( 1 . 0 0 g 、 4 . 2 5 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 1 . 1 9 m L 、 8 . 5 1 m m o l ) を含むメタノール ( 4 m L ) および D M F ( 8 m L ) 攪拌溶液は、N<sub>2</sub> ガス流を 5 分間通すことによって脱気した。次いでジアセトキシパラジウム ( 9 5 . 5 m g 、 0 . 4 3 m m o l ) およびジフェニルホスファニルプロピル - ( ジフェニル ) ホスファン ( 1 7 5 m g 、 0 . 4 3 m m o l ) を加えた。得られた混合物に一酸化炭素ガスを 5 分間バブリングした後、混合物を C O 雰囲気下、9 0 ° で、一晩加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を酢酸エチル ( 3 0 m L ) および水 ( 8 0 m L ) に分配した。水相をさらに酢酸エチル ( 3 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機物を N H<sub>4</sub> C l 飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質は、2 5 % 酢酸エチルを含むヘキサンで溶出するシリカゲルで精製して、メチル 3 - ( メチルスルホニル ) ベンゾアート ( 9 5 0 m g 、 1 0 0 % ) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) ppm: 8.63 (dd, J = 1.8 H z , 1H), 8.35 (dt, J = 7.8, 1.4 H z , 1H), 8.17 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.2 H z , 1H), 4.00 (s, 3H), 3.11 (s, 3H)

## 【 0 2 2 7 】

手順 Y : ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) メタノールの調製

## 【 化 6 0 】

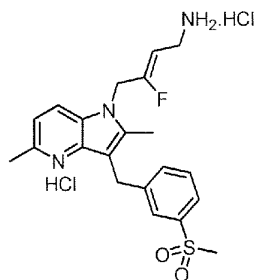


メチル 3 - ( メチルスルホニル ) ベンゾアート ( 9 5 0 m g 、 4 . 4 3 m m o l ) を含むエタノール ( 2 0 m L ) および T H F ( 1 0 m L ) 攪拌溶液に、塩化カルシウム ( 4 9 2 m g 、 4 . 4 3 m m o l ) 、続いて水素化ホウ素ナトリウム ( 3 3 6 m g 、 8 . 8 7 m m o l ) を - 1 0 ° で加えた。次いで、得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。この時間の後の T l c は、非常に低い転化率を示した。さらなる量の N a B H<sub>4</sub> ( 3 3 6 m g 、 8 . 8 7 m m o l ) を加え、混合物を室温でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物を N a H C O<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 3 0 m L ) に注いだ。生成物を酢酸エチル ( 5 0 m L × 5 ) で抽出し、合わせた有機物を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮して、( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) メタノール ( 8 0 0 m g 、 8 2 % ) を明黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) ppm: 7.98 (s, 1H), 7.88 (dt, J = 7.6, 1.6 H z , 1H), 7.68 (d, J = 8.1 H z , 1H), 7.59 (dd, J = 7.7 H z , 1H), 4.83 (s, 2H), 3.08 (s, 3H)

## 【 0 2 2 8 】

( Z ) - 3 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 1 7 )

## 【化 6 1】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 5.21 (dt,  $J = 34.2, 7.4$  Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)

## 【0229】

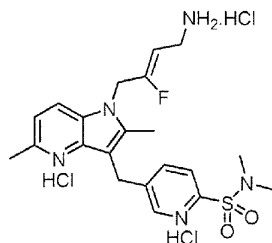
## 実施例 9

以下の化合物を手順 Y、W、L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

## 【0230】

(Z) - 5 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルピリジン - 2 - スルホンアミド三塩酸塩 ( 化合物 1 6 )

## 【化 6 2】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.59, (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 13.8$  Hz, 2H), 5.32 (dt,  $J = 34.5, 7.3$  Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)

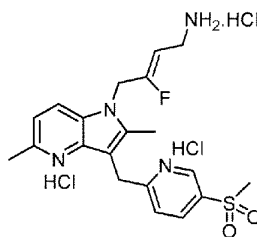
## 【0231】

## 実施例 10

以下の化合物を手順 Z、Y、W、L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

(Z) - 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( ( 5 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン三塩酸塩 ( 化合物 1 4 )

## 【化 6 3】



## 【0232】

手順 Z : メチル 5 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ピコリナートの調製

10

20

30

40

## 【化 6 4】



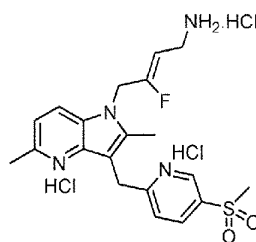
5 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ピコリン酸 ( 2 3 0 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) を含むジクロロメタン ( 1 0 m L ) およびメタノール ( 5 m L ) 攪拌溶液に、ジアゾメチル ( トリメチル ) - シラン ( 0 . 7 5 m L 、 1 . 5 0 m m o l ) を 0 で滴下した。得られた混合物をこの温度で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して、メチル 5 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ピコリナート ( 2 3 5 m g 、 9 6 % ) をピンク色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm: 9.11 ( s, 1H), 8.39 - 8.14 ( m, 2H), 7.71 ( dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.08 ( s, 3H), 2.80 ( s, 6H)

10

## 【 0 2 3 3】

( Z ) - 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( ( 5 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロプタ - 2 - エン - 1 - アミン三塩酸塩 ( 化合物 1 4 )

## 【化 6 5】



20

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub> ) ppm: 8.98 ( dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H ), 8.55 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 8.32 ( dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H ), 7.67 ( d, J = 8.2 Hz, 1H ), 7.52 ( d, J = 8.5 Hz, 1H ), 5.32 ( d, J = 13.5 Hz, 2H ), 5.28 ( dt, J = 35.4, 7.4 Hz, 1H ), 4.60 ( s, 2H ), 3.64 ( d, J = 7.3 Hz, 2H ), 3.20 ( s, 3H ), 2.87 ( s, 3H ), 2.62 ( s, 3H )

## 【 0 2 3 4】

30

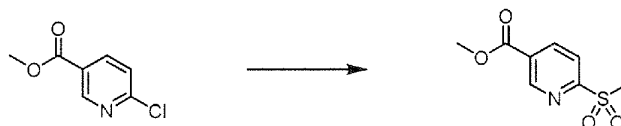
## 実施例 1 1

以下の化合物を手順 A A、Y、W、L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

## 【 0 2 3 5】

手順 A A : メチル 6 - ( メチルスルホニル ) ニコチナートの調製

## 【化 6 6】



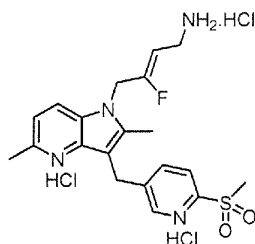
40

メチル 6 - クロロニコチナート ( 2 . 0 0 g 、 1 1 . 7 m m o l ) を含む D M S O ( 1 0 m L ) 攪拌溶液に、メタンスルフィン酸ナトリウム ( 1 . 7 8 g 、 1 7 . 5 m m o l ) を室温で、1ロットで加えた。得られた混合物を 1 0 0 まで 1 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで水 ( 1 0 0 m L ) で希釈した。次いで、生成物を酢酸エチル ( 3 0 m L × 3 ) で抽出し、合わせた有機物を水 ( 2 0 m L ) および飽和食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた後、溶媒を減圧除去してメチル 6 - ( メチルスルホニル ) ニコチナート ( 2 . 2 0 g 、 8 8 % ) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm: 9.31 ( dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H ), 8.59 ( dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H ), 8.20 ( dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H ), 4.04 ( s, 3H ), 3.30 ( s, 3H )

## 【 0 2 3 6】

50

(Z) - 4 - (2, 5 - ジメチル - 3 - ((6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン三塩酸塩 (化合物 13)  
【化 67】



10

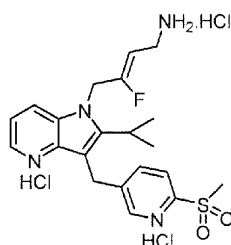
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.63 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 8.60 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.35 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H), 5.31 (dt,  $J$  = 35.2, 7.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)

【0237】

(Z) - 4 - ((1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド三塩酸塩 (化合物 22)

【化 68】

20



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.74 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 5.48 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 2H), 5.30 (dt,  $J$  = 34.3, 7.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.68 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.43 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H)

30

【0238】

#### 実施例 12

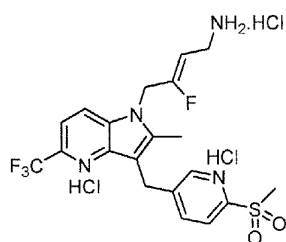
以下の化合物を手順 A A、Y、W、L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

【0239】

(Z) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 3 - ((6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 1 - イル)ブタ - 2 - エン - 1 - アミン三塩酸塩 (化合物 31)

40

【化 69】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 8.79 (dd,  $J$  = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J$  = 8.1, 2.1 Hz, 2H), 7.94 (dd,  $J$  = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.

50

63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 5.06 (dt,  $J = 36.0, 7.2$  Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.44 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)

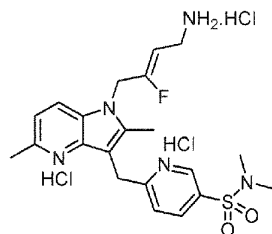
【0240】

#### 実施例 13

以下の化合物を手順 E、A B、A C、Y、W、L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

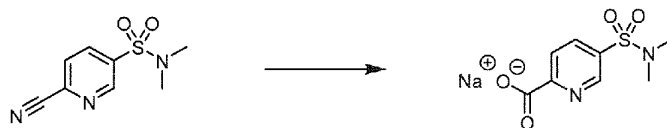
(Z) - 6 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルピリジン - 3 - スルホンアミド三塩酸塩 ( 化合物 15 )

【化70】



【0241】

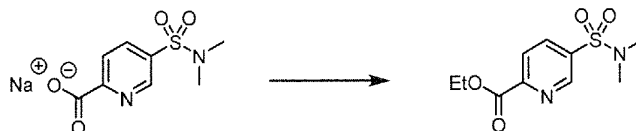
手順 A B : 5 - ( ジメチルスルファモイル ) ピリジン - 2 - カルボン酸ナトリウムの調製  
【化71】



6 - シアノ - N , N - ジメチルピリジン - 3 - スルホンアミド ( 1 . 00 g、4 . 73 mmol ) を含む 1 , 4 - ジオキサン 攪拌溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 ( 6 N、4 . 00 mL、24 . 0 mmol ) を室温で加えた。得られた混合物を加熱還流し、激しい攪拌を一晩続けた。室温まで冷却した後、大量の白色固体を濾過によって集め、フィルターケーキをジエチルエーテルで洗浄した。次いで、固体を高真空下で乾燥させて、5 - ( ジメチルスルファモイル ) ピリジン - 2 - カルボン酸ナトリウム ( 1 . 25 g、100% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz、酸化ジユウテリウム ) ppm: 8.89 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.71 (s, 6H)

【0242】

手順 A C : エチル 5 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ピコリナートの調製  
【化72】



5 - ( ジメチルスルファモイル ) ピリジン - 2 - カルボン酸ナトリウム ( 1 . 00 g、3 . 96 mmol ) を含むエタノール ( 20 mL ) 攪拌懸濁液に濃硫酸 ( 0 . 1 mL ) を室温で加えた。得られた混合物を 2 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応混合物を約 1 / 2 の体積に減圧濃縮した。得られた残渣を水 ( 40 mL ) および酢酸エチル ( 40 mL ) に分配した。水層をさらに酢酸エチル ( 30 mL x 2 ) で抽出した。合わせた有機物を NaHCO<sub>3</sub> ( 40 mL ) 飽和水溶液、NaCl ( 40 mL ) 飽和水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、次いで、減圧濃縮して、エチル 5 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ピコリナート ( 880 mg、86% ) を白色固体として得た。

【0243】

(Z) - 6 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメ

10

20

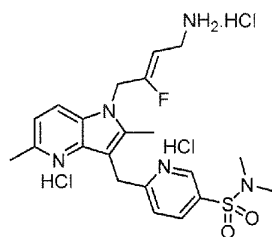
30

40

50

チルピリジン - 3 - スルホンアミド三塩酸塩 (化合物 15)

【化 73】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.85 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.32 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 5.30 (dt,  $J = 35.2, 7.4$  Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.64 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.64 (s, 3H)

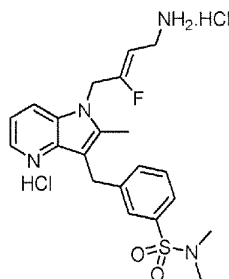
【0244】

実施例 14

以下の化合物を手順 E、A D、W、L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

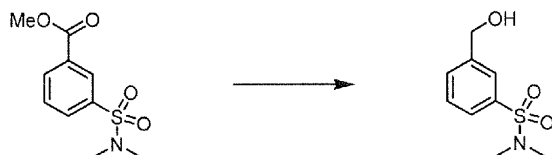
(Z) - 3 - ((1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物 18)

【化 74】



【0245】

手順 A D: 3 - (ヒドロキシメチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製  
【化 75】

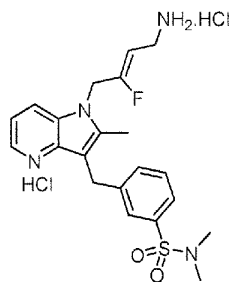


メチル 3 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ベンゾアート (910 mg、3.74 mmol) を含むエタノール (18 mL) 攪拌溶液に、水素化ホウ素リチウム (172 mg、7.48 mmol) を 0 で加えた。得られた濁った溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣を酢酸エチル (50 mL) に取った。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。溶媒を減圧除去すると、3 - (ヒドロキシメチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド (560 mg、70%) が黄色のフィルムとして得られた。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 7.80 (dt,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 7.72 (dt,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 1.94 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H)

【0246】

(Z) - 3 - ((1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物 18)

## 【化 7 6】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) 8.76 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J = 6.0$ , 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.3$ , 5.9 Hz, 1H), 7.66 (dt,  $J = 7.0$ , 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 5.41 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 5.32 (dt,  $J = 35.2$ , 7.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 2.65 (s, 9H)

## 【0 2 4 7】

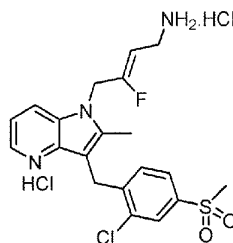
## 実施例 1 5

以下の化合物を手順 L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

## 【0 2 4 8】

(Z) - 4 - (3 - (2 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) ベンジル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸塩 (化合物 2 0)

## 【化 7 7】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J = 6.0$ , 1.0 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 8.1$ , 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.3$ , 5.9 Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.41 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 5.36 (dt,  $J = 34.2$ , 7.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.67 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

## 【0 2 4 9】

## 実施例 1 6

以下の化合物を手順 A E、A F、A G、A H、L、M、N、O、P、J および Q に従って、調製した。

## 【0 2 5 0】

手順 A E : 3 - クロロ - 4 - (メチルチオ) ベンズアルデヒドの調製

## 【化 7 8】



3 - クロロ - 4 - フルオロベンズアルデヒド (24.0 g, 0.15 mol、1.0 当量) を含む DMF (120 mL) 溶液に、ナトリウムメタンチオラート (79.4 g, 0.23 mol、1.5 当量) を - 5 で加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc、20 : 1) シリカゲルで精製して、3 - クロロ - 4 - (メチルチオ) ベンズアル



デヒド (10.3 g、36%) を白色固体として得た。

【0251】

手順AF: (3-クロロ-4-(メチルチオ)フェニル)メタノールの調製

【化79】



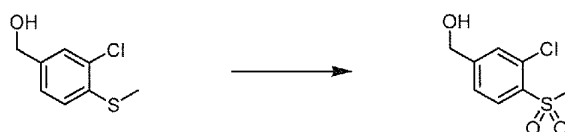
3-クロロ-4-(メチルチオ)ベンズアルデヒド (10.0 g、0.05 mol、1.0 当量) を含む THF / H<sub>2</sub>O (120 mL / 18 mL) 溶液に、NaBH<sub>4</sub> (8.2 g、0.22 mol、4.4 当量) を室温で一度に加えた。混合物は、室温で2時間撹拌した。反応を1N HClでクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗淨し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮して、(3-クロロ-4-(メチルチオ)フェニル)メタノール (9.70 g、96%) を白色固体として得た。

10

【0252】

手順AG: (3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)メタノールの調製

【化80】



20

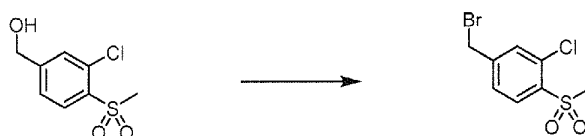
(3-クロロ-4-(メチルチオ)フェニル)メタノール (14.2 g、0.08 mol、1.0 当量) を含む MeOH / H<sub>2</sub>O (100 mL / 500 mL) 混液に、オキシソ (商標) (76.0 g、0.45 mol、6.0 当量) を室温で一度に加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗淨し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮して、(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)メタノール (14.9 g、90%) を白色固体として得た。

【0253】

手順AH: 4-(ブromoメチル)-2-クロロ-1-(メチルスルホニル)ベンゼンの調製

30

【化81】



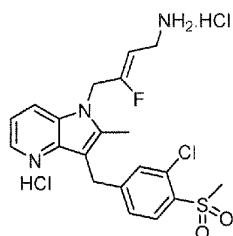
(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)メタノール (7.0 g、0.03 mol、1.0 当量) を含むジオキサン (70 mL) 溶液に、室温でPBr<sub>3</sub> (6.30 g、0.02 mol) を滴下した。添加後、混合物を100 で1時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、反応を氷水でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗淨し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮して、4-(ブromoメチル)-2-クロロ-1-(メチルスルホニル)ベンゼン (8.70 g、97%) を白色固体として得た。

40

【0254】

(Z)-4-(3-(3-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンジル)-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン二塩酸塩 (化合物35)

## 【化 8 2】

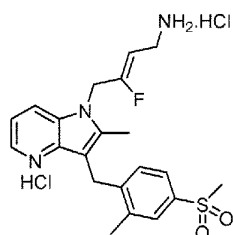


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J$  = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.40 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 2H), 5.35 (dt,  $J$  = 35.2, 7.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.66 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)

## 【0 2 5 5】

(Z) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 3 - (2 - メチル - 4 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 1 - イル)ブタ - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸塩 (化合物 34)

## 【化 8 3】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.76 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J$  = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$  = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.43 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.37 (dt,  $J$  = 35.6, 7.4 Hz, 1H), 3.68 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

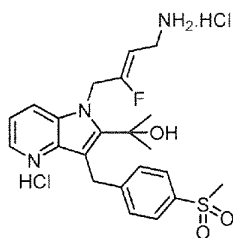
## 【0 2 5 6】

## 実施例 17

以下の化合物を手順 V、W、A I、A J、A K、A L、J、A M および Q に従って調製した。

(Z) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (4 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 2 - イル)プロパン - 2 - オール二塩酸塩 (化合物 25)

## 【化 8 4】



## 【0 2 5 7】

手順 A I : トリブチル (4 - (メチルスルホニル)ベンジル) スタンナンの調製

## 【化 8 5】



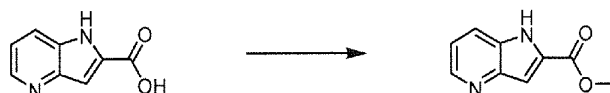
4 - ( ブロモメチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 . 2 3 g 、 8 . 0 0 m m o l ) およびヘキサ - n - ブチルジシラン ( 4 . 4 5 m L 、 8 . 8 0 m m o l ) を含むトルエン ( 3 0 m L ) 攪拌溶液は、室温で、その中にアルゴンガス流を 5 分通過させて脱気させた。次いで、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 4 6 2 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) を加え、混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗物質をシリカゲルに直接吸着させた。シリカゲルで精製して、N , N - ジメチル - 4 - ( ( トリブチルスタニル ) メチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 1 . 8 1 g 、 4 6 % ) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm: 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 6H), 1.34 - 1.19 (m, 6H), 0.94 - 0.80 (m, 9H)

10

## 【 0 2 5 8】

手順 A J : メチル 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシラートの調製

## 【化 8 6】



20

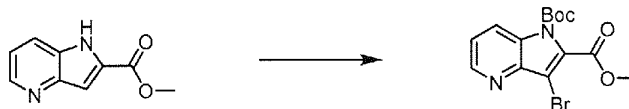
1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 4 8 6 m g 、 3 . 0 0 m m o l ) を含む DMF ( 4 . 5 m L ) 懸濁液に、ジアゾメチル ( トリメチル ) シラン ( ヘキサン中 2 M 、 2 . 2 5 m L 、 4 . 5 0 m m o l ) を滴下した。添加完了後、氷浴を外し、混合物を周囲温度で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を水 ( 5 0 m L ) で希釈し、得られた懸濁液を室温で 1 5 分間攪拌した。固体を濾過し、水で洗浄し、6 0 °C のオーブンで 1 時間乾燥させて、メチル 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 3 1 5 m g 、 6 0 % ) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm: 9.08 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)

## 【 0 2 5 9】

30

手順 A K : 1 - ( tert - ブチル ) 2 - メチル 3 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 , 2 - ジカルボキシラートの調製

## 【化 8 7】



1 - ブロモピロリジン - 2 , 5 - ジオン ( NBS ; 3 3 4 m g 、 1 . 8 8 m m o l ) をメチル 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 3 1 5 m g 、 1 . 7 9 m m o l ) を含む DMF ( 2 . 0 m L ) 溶液に 1 ロットで加えた。透明な淡黄色の溶液が得られた。混合物を周囲温度で 3 0 分間攪拌した。この時間の後の TLC は、出発物質が存在しないことを示した。ジ - tert - ブチルジカーボネート ( 8 5 9 m g 、 3 . 9 3 m m o l ) を加え、続いて 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 2 2 9 m g 、 1 . 8 8 m m o l ) を加えた。得られた混合物を 3 0 分間攪拌した。その後、TLC は出発物質が存在していないことを示した。反応混合物を水 ( 2 0 m L ) で希釈した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、6 0 °C のオーブン中で 2 時間乾燥させて、1 - ( tert - ブチル ) 2 - メチル 3 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート ( 6 0 0 m g 、 9 4 % ) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm: 8.69 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.65 (s, 9H)

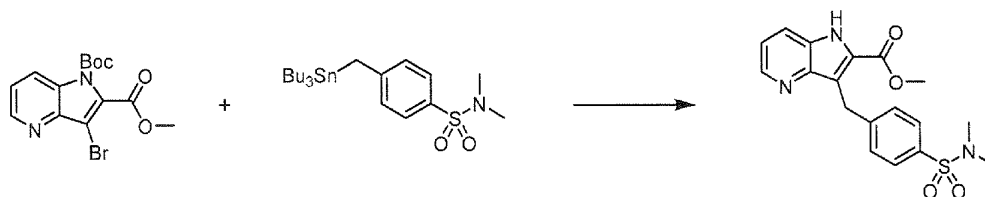
40

50

## 【 0 2 6 0 】

手順 A L : メチル 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシラートの調製

## 【 化 8 8 】



10

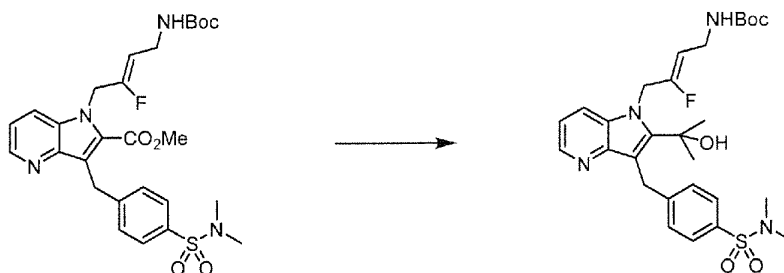
N, N - ジメチル - 4 - ( (トリブチルスタンニル) メチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 439 mg、0.90 mmol ) および 1 - ( tert - ブチル ) 2 - メチル 3 - ブロモ - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 , 2 - ジカルボキシラート ( 200 mg、0.56 mmol ) を含む DMF ( 2.5 mL ) 攪拌混液は、アルゴンを 10 分間パージすることによって脱気した。次いで、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 65.1 mg、0.06 mmol ) を加え、混合物を 100 で 8 時間加熱した。反応混合物を水 ( 25 mL ) で希釈し、生成物を酢酸エチル ( 25 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、次いで減圧濃縮した。粗物質をシリカゲルで精製して、メチル 3 - ( 4 - ( メチルスルファモイル ) ベンジル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシラート ( 175 mg、83% ) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) ppm: 8.49 (dd,  $J = 4.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.32 (dd,  $J = 8.4, 4.4$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (s, 6H)

20

## 【 0 2 6 1 】

手順 A M : tert - ブチル ( Z ) - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) ブタ - 2 - エン - 1 - イル ) カルバマートの調製

## 【 化 8 9 】



30

メチル 3 - ( 4 - ( メチルスルファモイル ) ベンジル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 2 - カルボキシラート ( 145 mg、0.26 mmol ) を含む THF ( 4 mL ) 攪拌溶液に、メチルマグネシウムブロミド ( THF 中 3 M、2.50 mL、7.50 mmol ) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、反応混合物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液に注いだ。生成物を酢酸エチル ( 10 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィーで精製し、tert - ブチル ( Z ) - ( 4 - ( 3 - ( 4 - ( N, N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) カルバマート ( 75.0 mg、52% ) を泡状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm: 8.46 (dd,  $J = 4.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.18 (dd,  $J = 8.3, 4.6$  Hz, 1H), 5.29 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.42 (dt,  $J = 3.6, 6.2, 6.9$  Hz, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.39 (s, 9H)

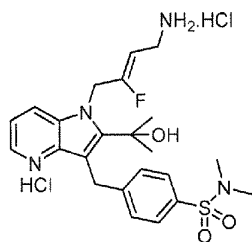
40

50

## 【 0 2 6 2 】

( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 2 5 )

## 【化 9 0】



10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 7.7, 5.5$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 5.84 (d,  $J = 9.4$  Hz, 2H), 5.05 (dt,  $J = 34.3, 7.1$  Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.66 (dd,  $J = 6.9, 2.9$  Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)

## 【 0 2 6 3 】

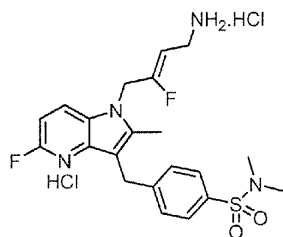
## 実施例 1 8

以下の化合物を手順 E、A N、A O、A P、J および Q に従って調製した。

( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 2 3 )

20

## 【化 9 1】

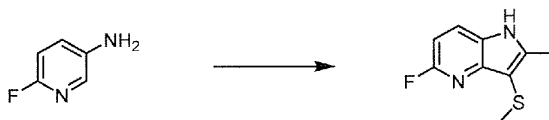


30

## 【 0 2 6 4 】

手順 A N : 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジンの調製

## 【化 9 2】



6 - フルオロピリジン - 3 - アミン ( 2 . 5 0 g、2 2 . 0 m m o l ) を含むジクロロメタン ( 4 0 m L ) 懸濁液に、t - B u O C l ( 2 . 5 0 m L ) を含むジクロロメタン ( 5 m L ) 溶液を - 6 5 で加えた。次いで、得られた混合物を 0 . 5 時間攪拌した後、1 - メチルチオプロパノン ( 2 . 3 m L ) を含むジクロロメタン ( 5 m L ) 溶液を加えた。攪拌を - 6 5 で 2 時間続けた。次いで、トリエチルアミン ( 3 . 2 m L ) を加え、得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。水 ( 1 5 m L ) を加え、攪拌を 0 . 5 時間続けた。このようにして形成された固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を分液漏斗に移し、有機層を分離し、濃縮した。第 2 の固体の生成物を濾過し、前の固体と合わせ、高真空下で乾燥させて、5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 1 . 8 g、収率 : 4 2 % ) をオフホワイトの固体として得た。

40

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ppm: 8.41 (bs, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.35 (s, 3H)

50

## 【 0 2 6 5 】

手順 A O : 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジンの調製

## 【 化 9 3 】



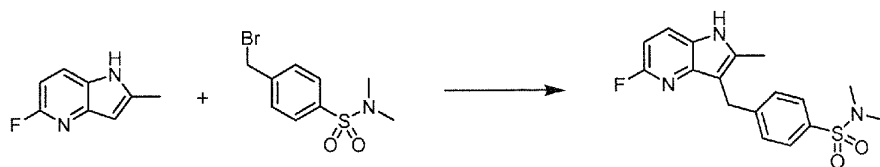
5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 1 . 8 0 g 、 9 . 2 0 m m o l ) を含むエタノール / 酢酸 ( 9 : 1 , 1 . 0 ) 混液に、ラネーニッケル ( 2 5 . 0 g ) を分割して室温で加えた。次いで、混液を室温で一晩攪拌した。水 ( 1 5 0 m L ) を加え、固体を注意深く濾過し、水で洗浄した。濾液を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和水溶液で  $\text{pH} = 8$  に調整し、酢酸エチル (  $3 \times 100 \text{ mL}$  ) で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質を、石油エーテル / 酢酸エチル ( 5 : 1 ) で溶出するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 1 . 2 0 g 、 8 7 % ) を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : ppm : 8.84 ( bs , 1H ) , 7.65-7.60 ( m , 1H ) , 6.66-6.63 ( m , 1H ) , 6.30 ( s , 1H ) , 2.49 ( s , 3H )

10

## 【 0 2 6 6 】

手順 A P : 4 - ( ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製

## 【 化 9 4 】



5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 0 . 5 0 g 、 3 . 3 0 m m o l ) および 4 - ( ブロモメチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 1 . 1 0 g 、 4 . 0 0 m m o l ) を 1 0 m L の密封可能なチューブ内で水 ( 2 . 5 m L ) に懸濁させた。混合物をマイクロ波中で 1 5 0 に加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和水溶液で塩基性化した。次いで、水相を酢酸エチル ( 5 0 m L  $\times$  3 ) で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質は、分取 TLC を用いて精製して、4 - ( ( 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 1 3 0 m g 、 1 1 % ) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : ppm : 8.18 ( s , 1H ) , 7.64-7.59 ( m , 3H ) , 7.42-7.39 ( m , 2H ) , 6.70-6.66 ( m , 1H ) , 4.17 ( s , 2H ) , 2.66 ( s , 6H ) , 2.37 ( s , 3H )

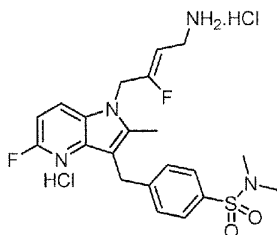
30

## 【 0 2 6 7 】

( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 2 3 )

40

## 【 化 9 5 】



$^1\text{H NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) ppm : 8.09 ( s , 3H ) , 8.08 ( dd ,  $J = 8.7, 7.1 \text{ Hz}$  , 1H ) ,

50

7.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.85 (dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz, 1H), 5.16 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 5.06 (dt,  $J = 35.4, 7.2$  Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.44 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.46 (s, 3H)

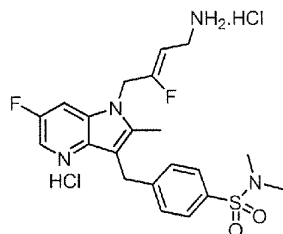
【0268】

#### 実施例 19

以下の化合物を手順 E、A Q、A N、A O、A R、J および Q に従って調製した。

(Z) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 2 4 )

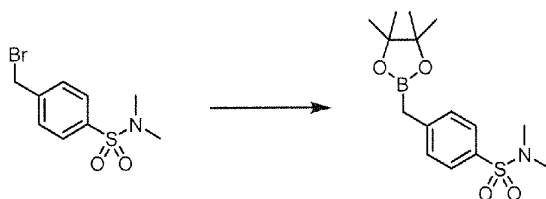
【化 9 6】



【0269】

手順 A Q : N , N - ジメチル - 4 - ( ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) メチル ) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 9 7】

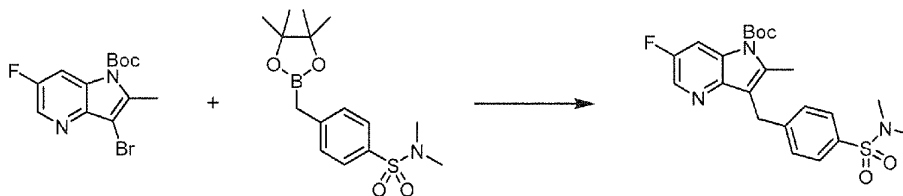


(PinB)<sub>2</sub> (49.0 g、0.19 mol)、Fe(acac)<sub>3</sub> (1.90 g、5.50 mmol) および TMEDA (0.83 mL) を含む THF (400 mL) 撹拌懸濁液にエチルマグネシウムブロミド (1 M、200 mL) を 0 で滴下した。反応混合物を 0.5 時間撹拌し、その時点で 4 - (プロモメチル) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミドを含む THF (50 mL) 溶液 (15.4 g、0.06 mol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液でクエンチし、生成物を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。酢酸エチル / ヘキサン (1 : 15)、続いて酢酸エチル / ヘキサン (1 : 7) で溶出するシリカゲルでの精製により、N , N - ジメチル - 4 - ( ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) メチル ) ベンゼンスルホンアミド (5.30 g、30%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 7.65-7.62 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.37 (s, 2H), 1.23 (s, 12H)

【0270】

手順 A R : tert - ブチル 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - カルボキシラートの調製

【化 9 8】



10

20

30

40

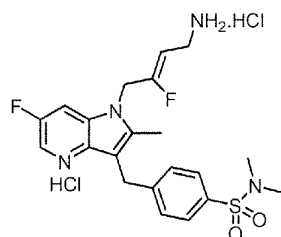
50

tert - ブチル 3 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - カルボキシレート ( 33 . 0 mg , 0 . 18 mmol ) および N , N - ジメチル - 4 - ( ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) メチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 114 mg , 0 . 35 mmol ) を含むトルエン ( 2 mL ) 攪拌溶液に、 $K_3PO_4$  ( 85 mg , 0 . 40 mmol ) を含む水溶液 ( 0 . 2 mL ) 、続いて  $Pd(dppf)Cl_2$  ( 20 mg ) を加えた。得られた混合物を  $N_2$  で 3 分間パージし、次いで 65 で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル ( 20 mL ) で希釈し、有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、蒸発させて粗 tert - ブチル 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - カルボキシレートを得、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。この反応を 20 回繰り返して、tert - ブチル 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - カルボキシレート 110 mg を得た。

#### 【 0271 】

( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 24 )

#### 【 化 99 】



$^1H$  NMR ( 300 MHz,  $DMSO-d_6$  ) ppm: 8.50 (dd,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 8.14 (s, 3H), 7.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.21 (d,  $J = 13.6$  Hz, 2H), 5.15 (dt,  $J = 35.2, 7.2$  Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.45 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.50 (s, 3H)

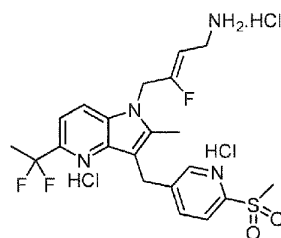
#### 【 0272 】

#### 実施例 20

以下の化合物を手順 A A、Y、W、A S、A T、A U、A V、A P、A W、A X、A Y、J および Q に従って調製した。

( Z ) - 4 - ( 5 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル ) - 2 - メチル - 3 - ( ( 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン三塩酸塩 ( 化合物 30 )

#### 【 化 100 】

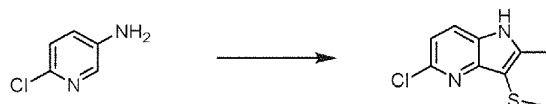


#### 【 0273 】

手順 A S : 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジンの調製



## 【化 1 0 1】



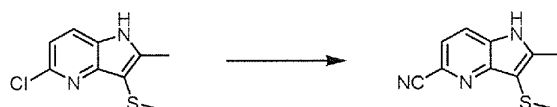
6 - クロロピリジン - 3 - アミン ( 5 . 0 0 g、4 6 . 0 m m o l ) を含むジクロロメタン ( 1 1 0 m L ) 溶液に、t - B u O C l ( 9 2 m m o l、1 0 . 4 m L ) を含むジクロロメタン溶液 ( 4 0 m L ) を - 7 8 で加えた。メチルチオアセトン ( 4 6 . 0 m m o l、4 . 8 0 g ) を含むジクロロメタン ( 4 0 m L ) を加える前に、反応物を 3 0 分間撹拌した。9 0 分後、N E t<sub>3</sub> ( 4 6 . 0 m m o l、7 . 1 0 m L ) を含むジクロロメタン ( 4 5 0 m L ) 溶液を加え、反応物を周囲温度まで加温した。反応は、水の添加によりクエンチさせ、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー ( C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> : M e O H = 2 0 : 1 ) で精製し、5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 7 . 1 g、7 2 % ) を得た。

## 【 0 2 7 4 】

手順 A T : 2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリルの調製

## 【 0 2 7 5 】

## 【化 1 0 2】



5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 1 . 0 0 g、4 . 7 0 m m o l )、Z n ( C N )<sub>2</sub> ( 0 . 8 4 g、7 . 1 0 m m o l )、P d ( P P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 5 4 3 m g、0 . 4 7 m m o l ) および N M P ( 1 0 m L ) を含む撹拌混合物を 1 0 0 で 1 時間、M W 下で加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル ( 5 0 m l × 3 ) で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮して、2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( 0 . 7 0 g ) を得、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

## 【 0 2 7 6 】

手順 A U : 1 - ( 2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - イル ) エタン - 1 - オンの調製

## 【化 1 0 3】



2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル ( 2 . 8 g、1 3 . 8 m m o l ) を含む乾燥 T H F ( 5 0 m L ) 撹拌溶液に、メチルマグネシウムブロミド ( ジエチルエーテル中 3 M、1 3 . 8 m L、4 1 . 4 m m o l ) を窒素下、0 で滴下した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を N H<sub>4</sub> C l 水溶液に注ぎ、3 0 分間撹拌を続けた。水相を酢酸エチル ( 1 0 0 m L × 3 ) で抽出し、合わせた有機相を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質をシリカゲルで、酢酸エチル / ヘキサン ( 5 : 1 ) にて精製し、1 - ( 2 - メチル - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - イル ) エタン - 1 - オン ( 2 . 1 0 g、6 9 % ) を白色固体として得た。

## 【 0 2 7 7 】

10

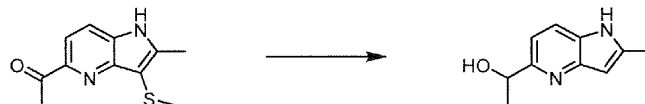
20

30

40

50

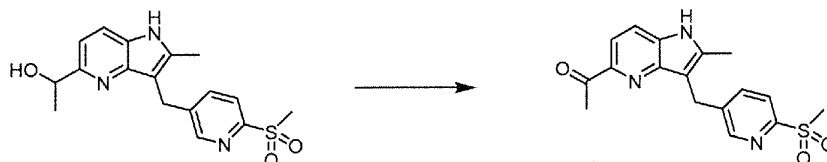
手順AV：1 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル)エタン - 1 - オールの調製  
【化104】



1 - (2 - メチル - 3 - (メチルチオ) - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル)エタン - 1 - オン(2.80 g、0.01 mol)を含むエタノール(60 mL)およびAcOH(15 mL)混合物に、ラネーニッケル(30 g)を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。水(100 mL)を加え、得られた固体を濾過し、水で洗浄した。濾液を $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液でpH 8に調整し、次いで酢酸エチル(100 mL  $\times$  3)で抽出した。合わせた有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、 $\text{NaBH}_4$ (0.20 g、5.20 mmol)を加えた。次いで、得られた混合物を室温で1時間撹拌した。反応を2 M HCl水溶液でクエンチし、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ でpHを8に調整した。減圧濃縮後、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL  $\times$  3)で抽出した。次いで、合わせた有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質をジクロロメタン/MeOH(20:1)で溶出するシリカゲルで精製して、1 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル)エタン - 1 - オール(0.80 g、33%)を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

【0278】

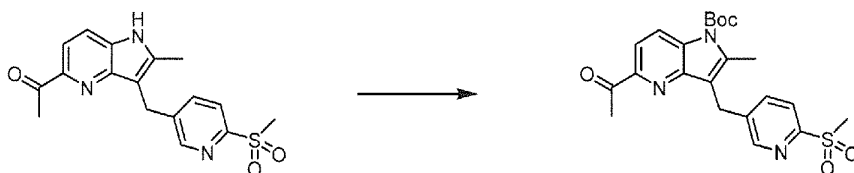
手順AW：1 - (2 - メチル - 3 - ((6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル)エタン - 1 - オールの調製  
【化105】



1 - (2 - メチル - 3 - ((6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル)エタン - 1 - オン(0.4 g、1.15 mmol)、ジクロロメタン(10 mL)、MeCN(10 mL)および活性化 $\text{MnO}_2$ (1.00 g)の混合物を室温で一晩撹拌した。固体を濾別し、濾液を蒸発させて、1 - (2 - メチル - 3 - ((6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル)エタン - 1 - オン(0.30 g、75%)を淡黄色固体として得た。この物質をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

【0279】

手順AX：tert - ブチル 5 - アセチル - 2 - メチル - 3 - ((6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキシラートの調製  
【化106】



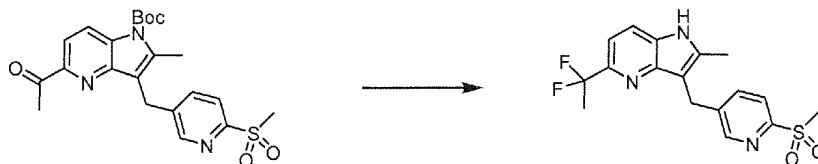
1 - (2 - メチル - 3 - ((6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イル)エタン - 1 - オン(0.3 g、0.

87 mmol)、Et<sub>3</sub>N (0.18 g、1.75 mmol) および Boc<sub>2</sub>O (0.29 g、1.31 mmol) を含むジクロロメタン (10 mL) 攪拌溶液に、DMAP (20 mg) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水に分配し、有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質を分取TLCにより精製して、tert-ブチル 5-アセチル-2-メチル-3-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート (0.15 g、39%) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 8.77 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 3H), 6.50-6.48 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)

【0280】

手順AY: tert-ブチル 3-ブromo-5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレートの調製

【化107】

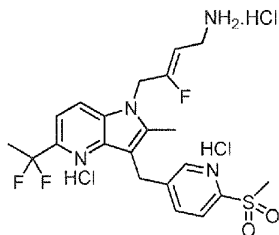


tert-ブチル 5-アセチル-2-メチル-3-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート (0.15 g、0.34 mmol) および DAST (15 mL) の混合物を 50 で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷/NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液でクエンチし、pH > 8 にした。粗生成物をジクロロメタン (2 x 50 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をメタノール (1 mL) に溶解し、次いで HCl (酢酸エチル中 3 M; 10 mL) を加えた。次いで、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。減圧濃縮後、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で pH を > 8 に調整した。次いで、粗物質を分取TLCで精製して、5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メチル-3-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (0.15 g、収率 65%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 11.66-11.64 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.05-8.02 (s, 1H), 7.93-7.91 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 3H)

【0281】

(Z)-4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メチル-3-((6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン三塩酸塩 (化合物30)

【化108】



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 8.82 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 5.01 (dt, J = 36.2, 7.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.07 (t, J = 18.9 Hz, 3H)

【0282】

10

20

30

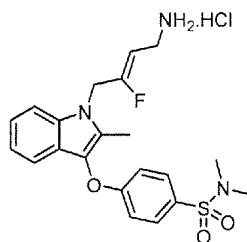
40

50

## 実施例 2 1

以下の化合物を、手順 A Z、A A A、A A B、A A C、J および Q に従って調製した。  
(Z) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 - メ  
チル - 1 H - インドール - 3 - イル ) オキシ ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミ  
ド塩酸塩 ( 化合物 2 1 )

【化 1 0 9】

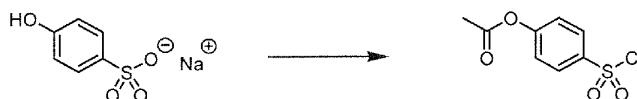


10

【0 2 8 3】

手順 A Z : 4 - ( クロロスルホニル ) フェニルアセテートの調製

【化 1 1 0】



20

無水酢酸 ( 3 3 . 9 g 、 3 3 2 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 5 9 . 4 m L 、 4  
2 6 m m o l ) を含む攪拌混合物に、4 - ヒドロキシベンゼンスルホン酸ナトリウム二水  
和物 ( 2 2 . 0 g 、 9 4 . 8 m m o l ) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した  
。揮発性物質を減圧除去し、残留水をトルエンとの共沸により除去した。熱酢酸エチル ( 2 5 0 m L ) を加え、固体を熱い溶液から濾過し、乾燥させた。このようにして得られた  
固体を含む純粋な塩化チオニル ( 6 6 . 0 m L 、 9 0 0 m m o l ) 攪拌溶液に、DMF ( 4 . 4 0 m L 、 5 6 . 9 m m o l ) を加え、反応混合物を還流下で 2 時間攪拌した。室温  
まで冷却した後、反応混合物を氷 / 水 ( 約 2 5 0 m L ) に注意深く注ぎ、生成物をジクロ  
ロメタン ( 8 0 m L × 2 ) で抽出した。合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、溶媒  
を減圧除去して、表題化合物 4 - ( クロロスルホニル ) フェニルアセテート ( 1 4 . 8 g  
、 6 6 % ) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm: 8.07 ( 30  
d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)

【0 2 8 4】

手順 A A A : 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 1 1】



ジメチルアミン塩酸塩 ( 2 . 0 8 g 、 2 5 . 6 m m o l ) を含むジクロロメタン ( 2 0  
m L ) 攪拌混合物に、トリエチルアミン ( 4 . 7 5 m L 、 3 4 . 1 m m o l ) を 0 で加  
えた。得られた混合物をこの温度で 3 0 分間攪拌した。これにピリジン ( 4 . 1 4 m L 、  
5 1 . 1 m m o l ) 、続いて 4 - ( クロロスルホニル ) フェニルアセテート ( 2 . 0 0 g  
、 8 . 5 2 m m o l ) を含むジクロロメタン ( 4 m L ) 溶液を滴下した。反応混合物を室  
温まで加温し、攪拌を一晩続けた。溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチル ( 2 5 m L ) に  
取った。有機物を、HCl ( 2 M 、 2 5 m L ) 水溶液、水 ( 2 5 m L ) 、次いで飽和食塩  
水 ( 2 5 m L ) で洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた後、溶媒を減圧除去して、表題化  
合物 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 1 . 5 7 g 、 9 2 % )  
を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm: 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8$   
.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H)

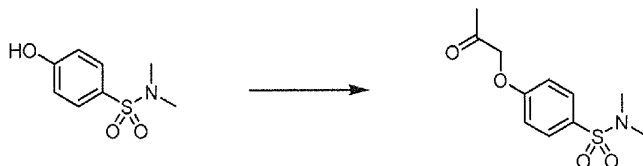
【0 2 8 5】

40

50

手順 A A B : N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - オキソプロポキシ ) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 1 2】

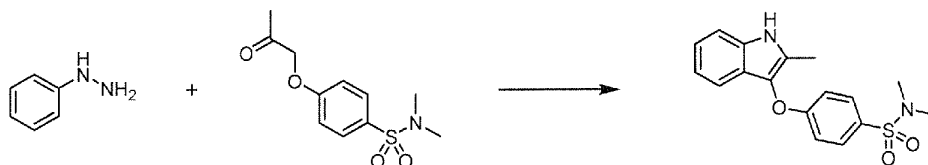


1 - クロロプロパン - 2 - オン ( 0 . 2 4 m L 、 3 . 0 1 m m o l ) 、 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド ( 5 5 0 m g 、 2 . 7 4 m m o l ) および炭酸カリウム ( 5 6 7 m g 、 4 . 1 0 m m o l ) を含む D M F ( 2 . 5 m L ) 溶液を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を水 ( 2 5 m L ) で希釈し、生成物を酢酸エチル ( 2 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 2 0 m L × 2 ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮して、N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - オキソプロポキシ ) ベンゼンスルホンアミド ( 5 2 0 m g 、 7 4 % ) を、放置され凝固した赤色の油状物として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm: 7.75 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.70 (d,  $J = 2.0$  Hz, 6H), 2.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 3H)

【 0 2 8 6】

手順 A A C : N , N - ジメチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) オキシ ) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 1 3】

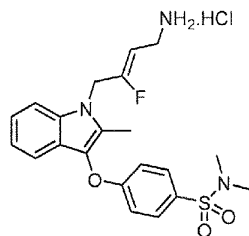


N , N - ジメチル - 4 - ( 2 - オキソプロポキシ ) ベンゼンスルホンアミド ( 5 1 4 m g 、 2 . 0 0 m m o l ) およびフェニルヒドラジン ( 2 1 6 m g 、 2 . 0 0 m m o l ) を含むエタノール ( 1 0 m L ) 混合物に酢酸 ( 0 . 1 m L ) を室温に加えた。得られた混合物を 6 時間加熱還流した。反応混合物を真空下で濃縮し、褐色になったとき、粘性の残渣が得られた。この残渣に 4 % 硫酸水溶液 ( 5 . 0 0 m L 、 2 . 0 0 m m o l ) を加えた。次いで、混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、生成物を酢酸エチル ( 2 0 m L × 3 ) で抽出した。合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルに吸着させた。粗物質は、Reveleris クロマトグラフィーシステムを用いて精製して、表題化合物 N , N - ジメチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) オキシ ) ベンゼンスルホンアミド ( 8 4 . 0 m g 、 1 1 % ) を茶色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm: 7.80 (s, 1H), 6.94 - 7.39 (m, 6H), 7.70 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.36 (d,  $J = 2.1$  Hz, 3H)

【 0 2 8 7】

( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) オキシ ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩 ( 化合物 2 1 )

## 【化 1 1 4】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 7.74 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.48 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.05 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 0.9$  Hz, 1H), 5.07 (dd,  $J = 8.6, 1.2$  Hz, 2H), 4.80 - 4.73 (m, 2H), 4.82 (dt,  $J = 34.9, 7.3$  Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.36 (s, 3H)

10

## 【0 2 8 8】

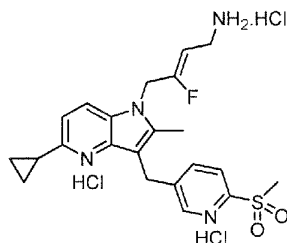
## 実施例 2 2

以下の化合物は、手順 A A D、A A E、A O、A A F、A A G、A A H、A A I、A A J、A A K、J および Q に従って調製した。

(Z) - 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - ((6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロプタ - 2 - エン - 1 - アミン三塩酸塩 (化合物 2 7)

20

## 【化 1 1 5】

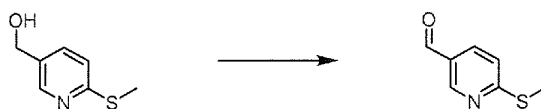


## 【0 2 8 9】

手順 A A D : 6 - (メチルチオ)ニコチンアルデヒドの調製

30

## 【化 1 1 6】



(6 - (メチルチオ)ピリジン - 3 - イル)メタノール (310 mg、2.00 mmol) および二酸化マンガン (1.39 g、16.0 mmol) を含む  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) 懸濁液を室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライト (商標) で濾過し、濾過物を減圧濃縮して、表題化合物 6 - (メチルチオ)ニコチンアルデヒド (309 mg、100%) を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 10.01 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 8.85 (dd,  $J = 2.2, 0.8$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 1H), 7.32 (dt,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)

40

## 【0 2 9 0】

手順 A A E : 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジンの調製

## 【化 1 1 7】



50

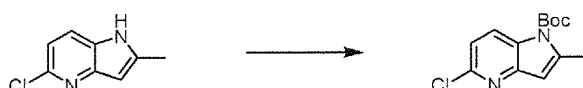
t - BuOC1 (124 mmol、14 mL) を含む  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (50 mL) を -78 で、6 - クロロピリジン - 3 - アミン (6.72 g、62.0 mmol) を含む  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) 溶液に加えた。反応物を30分間撹拌した後、メチルチオアセトン (62.0 mmol、6.47 g) を含む  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) を加えた。90分後、 $\text{NEt}_3$  (62.0 mmol、9.60 mL) を含む  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 溶液を添加し、反応物を周囲温度まで加温した。水の添加により反応をクエンチさせ、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。残留物は、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH (20 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (メチルチオ) - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン (9.50 g、72%) を得た。

10

## 【0291】

手順AAF: tert - ブチル5 - クロロ - 2 - メチル - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキシラートの調製

## 【化118】



5 - クロロ - 2 - メチル - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン (250 mg、1.50 mmol) を含む DMF (1.5 mL) 撹拌溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボナート (655 mg、3.00 mmol)、続いて4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (183 mg、1.50 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を水 (15 mL) で希釈した。得られた固体を濾過し、水 (3 mL x 2) で洗浄した。このようにして得られた固体をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮して、tert - ブチル5 - クロロ - 2 - メチル - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキシラート (380 mg、95%) を黄褐色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 8.28 (dd,  $J = 8.7, 0.7$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.48 (dq,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 2.66 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H), 1.70 (s, 9H)

20

## 【0292】

手順AAG: tert - ブチル5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキシラートの調製

30

## 【化119】



tert - ブチル5 - クロロ - 2 - メチル - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキシラート (150 mg、0.56 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (96.6 mg、1.12 mmol)、第三リン酸カルシウム (389 mg、1.69 mmol)、およびトリシクロヘキシルホスファン (31.5 mg、0.11 mmol) を含むトルエン (mL) の入ったマイクロ波容器は、その中で窒素を10分間バブリングすることによって脱気した。これにジアセトキシパラジウム (12.6 mg、0.06 mmol) を加え、容器を密封した。次いで、反応容器を120 で2時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、次いでセライト (商標) を介して濾過した。濾液を水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。40 gのRediSepカートリッジを用いて、10 ~ 50% 酢酸エチルを含むヘキサンの勾配で溶出して精製し、表題化合物 tert - ブチル5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 1H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - カルボキシラート (81.0 mg、53%) を白色固体として得た。

40

## 【0293】

50

手順 A A H : 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジンの調製

【化 1 2 0】

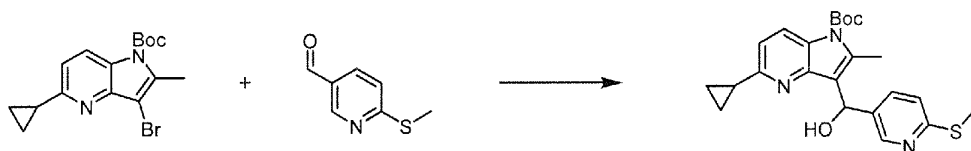


tert - ブチル 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 8 3 m g 、 0 . 6 7 m m o l ) を含むジクロロメタン ( 2 m L ) 攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 2 . 0 0 m L 、 0 . 6 7 m m o l ) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣を酢酸エチルに取り、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮して、表題化合物 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 1 1 5 m g 、 9 9 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm: 10.88 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H)

【 0 2 9 4】

手順 A A I : tert - ブチル 5 - シクロプロピル - 3 - ( ヒドロキシ ( 6 - ( メチルチオ ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【化 1 2 1】



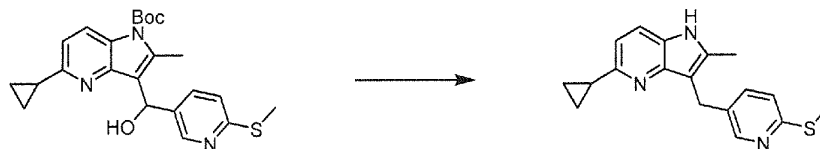
tert - ブチル 3 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 5 4 m g 、 0 . 4 4 m m o l ) を含む THF ( 3 m L ) 攪拌溶液に、- 7 8 、窒素下で、tert - ブチルリチウム ( 0 . 5 7 m L 、 0 . 9 6 m m o l ) を滴下した。2 分間攪拌後、6 - ( メチルチオ ) ニコチンアルデヒド ( 7 3 . 9 m g 、 0 . 4 8 m m o l ) を含む THF ( 1 m L ) 溶液を加えた。- 7 8 で 3 0 分間攪拌を続けた後、室温まで加温した。反応混合物を水 ( 1 m L ) 、NH<sub>4</sub>Cl ( 1 m L ) 飽和水溶液で希釈し、次いで酢酸エチル ( 2 0 m L ) と水 ( 1 0 m L ) の混合物に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。精製は 1 2 g の Redi Sep カートリッジを用いて、1 0 ~ 4 0 % 酢酸エチルを含むヘキサンの勾配で溶出して行い、tert - ブチル 5 - シクロプロピル - 3 - ( ヒドロキシ ( 6 - ( メチルチオ ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - カルボキシレート ( 8 4 . 0 m g 、 3 8 % ) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm: 8.44 (dt, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.3, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H)

【 0 2 9 5】

手順 A A J : 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - ( ( 6 - ( メチルチオ ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジンの調製



## 【化 1 2 2】

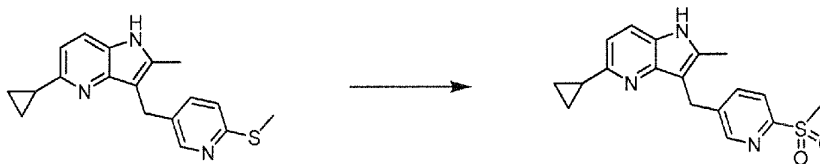


tert - ブチル 5 - シクロプロピル - 3 - ( ヒドロキシ ( 6 - ( メチルチオ ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - カルボキシレート ( 84 . 0 mg 、 0 . 17 mmol ) を含むジクロロメタン ( 2 mL ) 攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 0 . 13 mL 、 1 . 68 mmol )、次いでトリエチルシラン ( 0 . 08 mL 、 0 . 50 mmol ) を室温、窒素下で加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。すべての揮発性物質を減圧除去して、粗 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - ( ( 6 - ( メチルチオ ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 60 mg ) を得た。この物質は、精製することなく次のステップに進めた。

## 【 0 2 9 6】

手順 AAK : 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - ( ( 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジンの調製

## 【化 1 2 3】

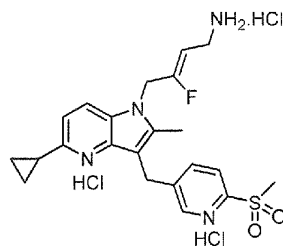


5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - ( ( 6 - ( メチルチオ ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 61 . 0 mg 、 0 . 17 mmol ) を含む THF : MeOH ( 1 : 1 , 4 mL ) 攪拌溶液に、水溶液 ( 4 mL ) として、オキソン ( 商標 ) ( 412 mg 、 0 . 67 mmol ) を加えた。得られた混合物を室温で 20 分間攪拌した。反応物を酢酸エチルおよび水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。20 ~ 70 % 酢酸エチルを含むヘキサンの勾配で溶出する 12 g の Redi Sep カートリッジを使用して精製を行い、表題化合物 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - ( ( 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン ( 31 . 0 mg 、 54 % ) を無色泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm: 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

## 【 0 2 9 7】

( Z ) - 4 - ( 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - ( ( 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン三塩酸塩 ( 化合物 27 )

## 【化 1 2 4】



<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub> ) ppm: 8.64 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H)

, 7.19 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.30 (dt,  $J = 34.5, 7.4$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.49 (tt,  $J = 8.3, 5.0$  Hz, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 2H)

## 【0298】

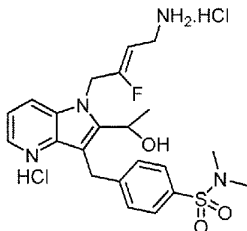
## 実施例23

以下の化合物を手順E、A I、A J、A K、A L、A A L、A A M、J、A A NおよびQに従って調製した。

(Z)-4-((1-(4-アミノ-2-フルオロブタ-2-エン-1-イル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩(化合物29)

10

## 【化125】

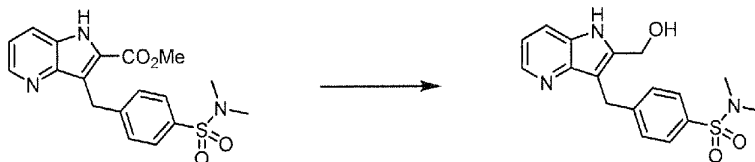


## 【0299】

手順A A L: 4-((2-ヒドロキシメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製

20

## 【化126】



メチル3-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキシレート(165 mg, 0.4418 mmol)を含むTHF(10 mL)攪拌溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中1 M、2.21 mL、2.21 mmol)を室温で滴下した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を $\text{NH}_4\text{Cl}$ (25 mL)飽和水溶液で希釈し、生成物を酢酸エチル(20 mL  $\times$  3)で抽出した。合わせた有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧濃縮して、4-((2-(ヒドロキシメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド、90%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 8.82 (s, 1H), 8.39 (dd,  $J = 4.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.10 (dd,  $J = 8.2, 4.7$  Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.64 (s, 6H)

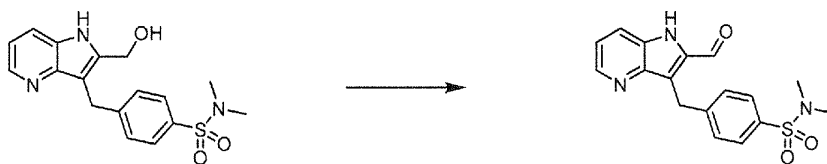
30

## 【0300】

手順A A M: 4-((2-ホルミル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製

40

## 【化127】



4-((2-(ヒドロキシメチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(138 mg, 0.40 mmol)

50

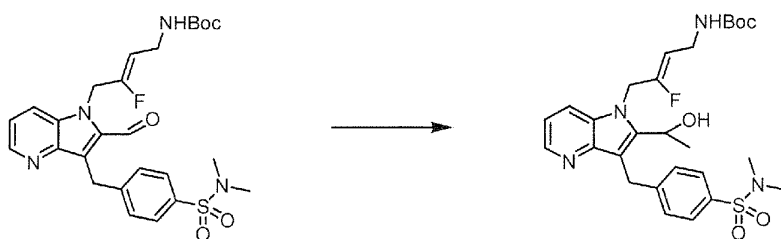
を含むジクロロメタン攪拌溶液に、室温で Dess - Martin ペルヨージナン (237 mg、0.56 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、イソプロパノール (0.5 mL) を添加して未反応 Dess - Martin ペルヨージナンをクエンチさせた。粗反応混合物をシリカゲルに直接吸着させ、精製を Reveleris 自動クロマトグラフィーシステムで行い、4 - ((2 - ホルミル - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド (138 mg、100%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 12.08 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 4H), 7.36 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.56 (s, 6H)

10

## 【0301】

手順 AAN: tert - ブチル (Z) - (4 - (3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)ベンジル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル)カルバマートの調製

## 【化128】



20

tert - ブチル (Z) - (4 - (3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)ベンジル) - 2 - ホルミル - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル)カルバマート (57.0 mg、0.11 mmol) を含む THF (2 mL) 攪拌溶液に、メチルマグネシウムブロミド (0.32 mL、0.97 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を NH<sub>4</sub>Cl (0.5 mL) 飽和水溶液を添加することによりクエンチし、生成物は酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィーにより精製し、tert - ブチル (Z) - (4 - (3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)ベンジル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル)カルバマート (30.0 mg、51%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 8.43 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 5.31 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 17.3, 7.4 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.58 (dt, J = 36.1, 6.9 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.73 (q, J = 6.7, 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

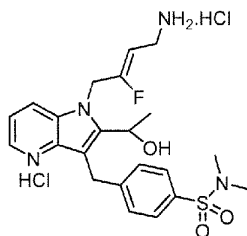
30

## 【0302】

(Z) - 4 - ((1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 3 - イル)メチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物 29)

40

## 【化 1 2 9】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.4, 5.9$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.69 (dd,  $J = 17.1, 10.8$  Hz, 1H), 5.55 (dd,  $J = 17.3, 12.5$  Hz, 1H), 5.45 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.23 (dt,  $J = 34.5, 7.4$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.47 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)

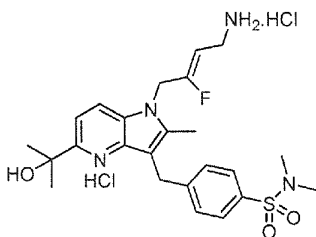
## 【 0 3 0 3】

## 実施例 2 4

以下の化合物を手順 E、A I、A A O、A K、A L、A A P、J および Q に従って調製した。

(Z) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 2 8 )

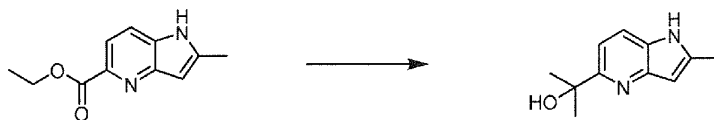
## 【化 1 3 0】



## 【 0 3 0 4】

手順 A A O : 2 - ( 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - イル ) プロパン - 2 - オールの調製

## 【化 1 3 1】



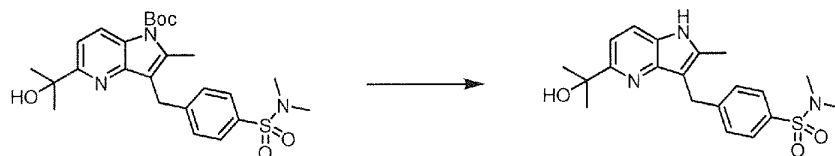
エチル 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - カルボキシレート ( 1 . 23 g、6 . 00 mmol ) を含む THF ( 20 mL ) 攪拌溶液にメチルマグネシウムブロミド ( THF 中、3 M、10 . 0 mL、30 . 0 mmol ) を室温で 5 分かけて加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。追加のメチルマグネシウムブロミド ( THF 中 3 M、6 . 00 mL、18 . 0 mmol ) を加え、室温で 30 分間攪拌を続け、次いで 1 時間還流した。反応混合物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液 ( 45 mL ) を添加することによりクエンチした。生成物を酢酸エチル ( 40 mL  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質は、Revelaris クロマトグラフィーシステムを用いてシリカゲルで精製して、2 - ( 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 730 mg、64% ) を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 7.99 (s, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.42 (dq,  $J = 2.2, 1.1$  Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 2.53 (d,

J= 0.9 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 2.2 Hz, 6H)

【0305】

手順AAP: 4 - ( ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化132】



10

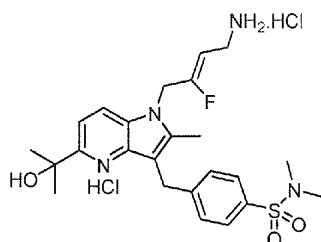
tert - ブチル 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - カルボキシレート ( 67.0 mg、0.11 mmol ) を含む THF ( 2 mL ) およびメタノール ( 2 mL ) 攪拌混液に、KOH 水溶液 ( 10 w/w %、2.00 mL ) を加えた。得られた混合物を 8 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮して、有機溶媒を除去し、次いで水 ( 25 mL ) で希釈した。生成物を酢酸エチル ( 25 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮して、粗 4 - ( ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 49 mg ) を得た。この物質は、精製することなく次のステップに進めた。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm : 8.03 ( s, 1H ), 7.66 ( d, J = 8.3 Hz, 2H ), 7.60 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 7.46 ( d, J = 8.5 Hz, 2H ), 7.10 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 4.25 ( s, 2H ), 2.69 ( s, 6H ), 2.44 ( s, 3H ), 1.57 ( s, 6H )

20

【0306】

( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 28 )

【化133】



30

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub> ) ppm: 8.67 ( d, J = 8.3 Hz, 1H ), 7.78 - 7.67 ( m, 3H ), 7.48 ( d, J = 7.8 Hz, 2H ), 5.38 ( d, J = 13.2 Hz, 2H ), 5.25 - 5.40 ( m, 1H ), 4.56 ( s, 2H ), 3.66 ( d, J = 6.8 Hz, 2H ), 2.67 ( s, 6H ), 2.64 ( s, 3H ), 1.69 ( s, 6H )

40

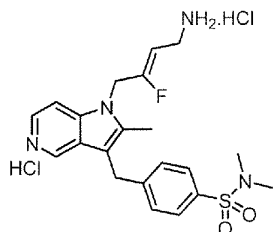
【0307】

実施例 25

以下の化合物を手順AAQ、AAR、AAS、AAT、AAUおよびAAVに従って調製した。

( Z ) - 4 - ( ( 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 32 )

## 【化 1 3 4】



## 【 0 3 0 8】

手順 A A Q : *tert*-ブチル(3-(2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-4-イル)カルバマートの調製

10

## 【化 1 3 5】



*tert*-ブチルピリジン-4-イルカルバマート(12.9 g、66 mmol)を含むTHF(250 mL)溶液に、*t*-BuLi(1.6 M、100 mL、160 mmol)、続いてプロピレンオキシド(11.2 mL、160 mmol)を-78℃で滴下した。混合物を室温まで加温し、攪拌を一晩続けた。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチル(100 mL × 3)で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮した。粗残留物を石油エーテル/酢酸エチル5/1から2/1で溶出するシリカゲルで精製して、*tert*-ブチル(3-(2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-4-イル)カルバマート(10.0 g、収率60%)をわずかに黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 8.91 (bs, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.27-1.22 (m, 3H)

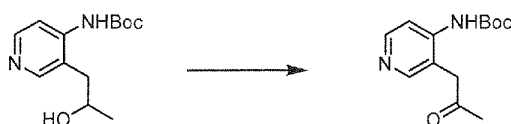
20

## 【 0 3 0 9】

手順 A A R : *tert*-ブチル(3-(2-オキシプロピル)ピリジン-4-イル)カルバマートの調製

30

## 【化 1 3 6】



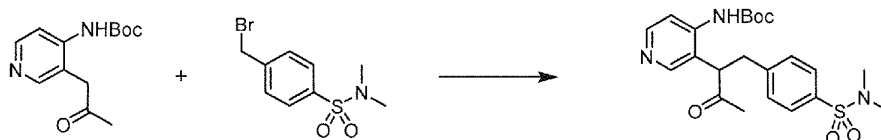
*tert*-ブチル(3-(2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-4-イル)カルバマート(3.00 g、11.8 mmol)を含むジクロロメタン(25 mL)溶液に、PCC(2.00 g、9.30 mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。pHをNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で9に調整し、生成物を酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル5/1、次いで2/1で溶出するシリカゲルで精製して、*tert*-ブチル(3-(2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-4-イル)カルバマート(2.00 g、収率66%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): ppm: 8.42-8.407 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)

40

## 【 0 3 1 0】

手順 A A S : *tert*-ブチル(3-(1-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)-3-オキソブタン-2-イル)ピリジン-4-イル)カルバマートの調製

## 【化 1 3 7】



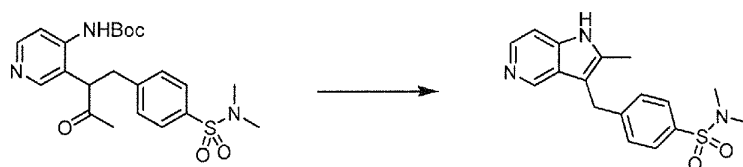
tert - ブチル ( 3 - ( 2 - オキソプロピル ) ピリジン - 4 - イル ) カルバマート ( 820 mg、3.30 mmol ) を含む THF ( 25 mL ) 溶液に、t - BuONa ( 314 mg、3.30 mmol ) および TBAB ( 105 mg、0.33 mmol ) を 0 で加えた。混合物を 10 分間撹拌した後、4 - ( プロモメチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 950 mg、3.40 mmol ) を加えた。次いで、反応混合物を室温まで温め、撹拌を 3 時間続けた。混合物を水で希釈し、生成物を酢酸エチル ( 50 mL × 3 ) で抽出した。合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮して tert - ブチル ( 3 - ( 1 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) フェニル ) - 3 - オキソブタン - 2 - イル ) ピリジン - 4 - イル ) カルバマート ( 800 mg、収率 60 % ) を得、それをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

10

## 【 0 3 1 1】

手順 AAT : N , N - ジメチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) ベンゼンスルホンアミドの調製

## 【化 1 3 8】



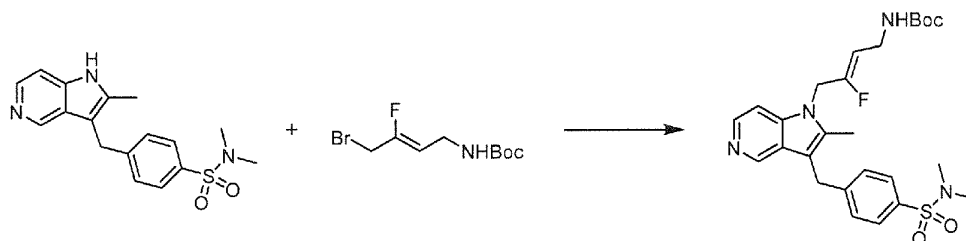
tert - ブチル ( 3 - ( 1 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) フェニル ) - 3 - オキソブタン - 2 - イル ) ピリジン - 4 - イル ) カルバマート ( 800 mg、1.78 mmol ) を含む HCl / ジオキサン ( 20 mL、4 M、80 mmol ) 溶液を室温で 4 時間撹拌した。溶媒を除去し、粗物質を分取 HPLC により精製して、N , N - ジメチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 320 mg、収率 54 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 11.30 ( s, 1H ), 8.56 ( s, 1H ), 8.05-8.03 ( m, 1H ), 7.63-7.60 ( m, 2H ), 7.49-7.46 ( m, 2H ), 7.22-7.20 ( m, 1H ), 4.14 ( s, 2H ), 2.54 ( s, 6H ), 2.38 ( s, 3H )

30

## 【 0 3 1 2】

手順 AAU : tert - ブチル ( Z ) - ( 4 - ( 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) カルバマートの調製

## 【化 1 3 9】



40

N , N - ジメチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) メチル ) ベンゼンスルホンアミド ( 320 mg、0.97 mmol ) を含む DMF ( 10 mL ) 撹拌溶液に、NaH ( 60 %、42.0 mg、1.16 mmol ) を 0 で少しずつ加えた。得られた混合物を 30 分間撹拌した後、tert - ブチル ( Z ) - ( 4

50

- ブロモ - 3 - フルオロブタ 2 - エン - 1 - イル) カルバマート (260 mg、0.97 mmol) を加えた。次いで、室温で 3 時間攪拌を続けた。反応混合物を酢酸エチル (1 L) と水との間で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、次いで、減圧濃縮した。粗残留物を分取 HPLC により精製し、tert - ブチル (Z) - (4 - (3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ベンジル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ 2 - エン - 1 - イル) カルバマート (150 mg、30%) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

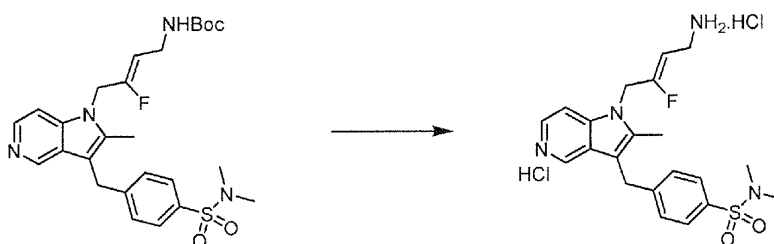
ppm: 8.62 (s, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 4.81-4.57 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)

10

#### 【0313】

手順 AAV: (Z) - 4 - ((1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 (化合物 32) の調製

#### 【化140】



20

tert - ブチル (Z) - (4 - (3 - (4 - (N, N - ジメチルスルファモイル) ベンジル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ 2 - エン - 1 - イル) カルバマート (150 mg、0.43 mmol) を含むジオキサン溶液に、HCl (4 M、10 mL、ジオキサンに溶解) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗物質を分取 HPLC で精製して、(Z) - 4 - ((1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 3 - イル) メチル) - N, N - ジメチルベンゼン - スルホンアミド塩酸塩 (120 mg、90%) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): ppm: 9.19 (s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.27-8.19 (m, 4H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 5.42-5.27 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.47-3.46 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 9H)

30

#### 【0314】

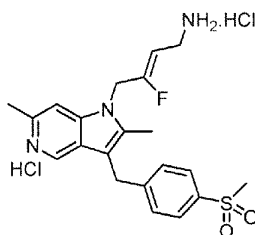
#### 実施例 26

以下の化合物を手順 AAW、AAX、AAY、AAZ、AAAA、AAB、AAC、AAD、AAU および AAV の手順に従って作製した。

(Z) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸塩 (化合物 36)

40

#### 【化141】



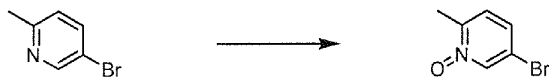
#### 【0315】

手順 AAW: 5 - ブロモ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシドの調製

50



## 【化 1 4 2】



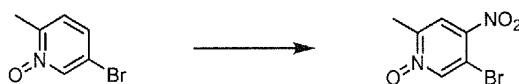
5 - ブロモ - 2 - メチルピリジン ( 5 . 0 g 、 2 9 . 6 m m o l ) を含むジクロロメタン ( 5 0 m L ) 溶液に、m C P B A ( 7 . 5 0 g 、 4 3 . 6 m m o l ) を加えた。得られた混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  飽和溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗物質を石油エーテル / 酢酸エチル 2 / 1 次いで 1 / 2 で溶出するシリカゲルで精製し、5 - ブロモ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド ( 5 . 1 0 g 、 収率 9 3 % ) を黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : ppm: 8.41 ( s, 1H), 7.32-7.29 ( m, 1H), 7.14-7.12 ( m, 1H), 2.46 ( s, 3H)

10

## 【 0 3 1 6】

手順 A A X : 5 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシドの調製

## 【化 1 4 3】



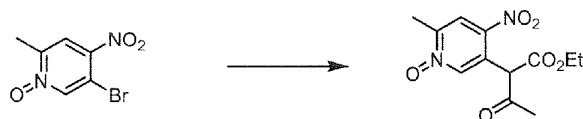
5 - ブロモ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド ( 5 . 1 0 g 、 2 7 . 1 m m o l ) を含む濃硫酸 ( 8 . 9 0 m L 、 0 . 1 8 m o l ) 溶液に、発煙硝酸 ( 6 . 8 0 m L 、 0 . 1 4 m o l ) を 0 で加えた。次いで、得られた混合物を 9 0 で 5 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を氷 / 水に注ぎ、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、5 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド ( 4 . 1 0 g 、 6 5 % ) を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : ppm: 8.52 ( s, 1H), 2.50 ( s, 3H)

20

## 【 0 3 1 7】

手順 A A Y : 5 - ( 1 - エトキシ - 1 , 3 - ジオキソブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシドの調製

## 【化 1 4 4】



30

5 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド ( 7 . 1 5 g 、 2 9 . 5 m m o l ) 、  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 6 . 1 g 、 4 4 . 3 m m o l ) およびエチル 3 - オキソブタノアート ( 5 . 7 6 g 、 4 4 . 3 m m o l ) を含む  $\text{DMSO}$  ( 7 0 m L ) 混液を室温で一晩攪拌した。混液を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で希釈し、水で洗浄した。次いで、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質は、石油エーテル / 酢酸エチル 5 / 1 、次いで 2 / 1 で溶出して、シリカゲルで精製し、5 - ( 1 - エトキシ - 1 , 3 - ジオキソブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド ( 6 . 6 0 g 、 8 0 % ) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : ppm: 13.22 ( s, 1H), 8.04 ( s, 1H), 7.97 ( s, 1H), 4.20-3.98 ( m, 2H), 2.52 ( s, 3H), 1.89 ( s, 3H), 1.10-1.05 ( m, 3H)

40

## 【 0 3 1 8】

手順 A A Z : 3 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 - オキシドの調製

## 【化 1 4 5】



5 - ( 1 - エトキシ - 1 , 3 - ジオキソブタン - 2 - イル ) - 2 - メチル - 4 - ニトロ

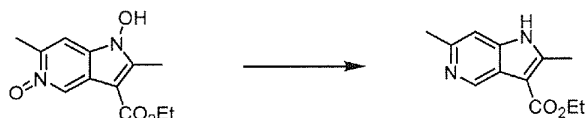
50

ピリジン 1 - オキシド ( 7 . 6 0 g 、 2 6 . 9 m m o l ) を含むエタノール ( 1 5 0 m L ) 攪拌溶液に、 P d / C ( 1 0 w % 、 0 . 4 0 g ) を室温に加えた。得られた混合物を、 1 気圧の H<sub>2</sub> 下、室温で 4 時間攪拌したままにした。触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル中で粉碎して、 3 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 - オキシド ( 6 . 7 0 g ) を黄色固体として得た。粗物質をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

【 0 3 1 9 】

手順 A A A A : エチル 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラートの調製

【 化 1 4 6 】



3 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 - オキシド ( 4 . 6 0 g 、 1 8 . 2 m m o l ) を含む D C E ( 3 0 m L ) 攪拌懸濁液に、 P C l<sub>3</sub> ( 1 0 m L ) を加えた。得られた混合物を 5 5 °C で 6 時間攪拌した。次いで、 D C E および P C l<sub>3</sub> を減圧除去した。得られた残渣を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 0 m L ) で洗浄した。水層を次のステップで直接使用した。

【 0 3 2 0 】

手順 A A A B : 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジンの調製

【 化 1 4 7 】

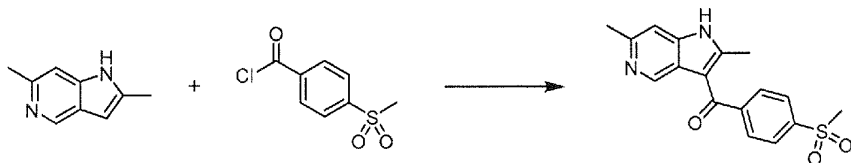


手順 A A A A B で得られた水層に、濃硫酸 ( 6 m L ) を加えた。得られた混合物を 1 2 0 °C で 8 時間攪拌した。室温まで冷却した後、 2 0 w / w % の N a O H 水溶液を添加することにより反応混合物の p H を 6 に調整した。次いで、水性混合物を酢酸エチルで洗浄し、 N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> を水層に添加して p H を 8 に調整した。次いで、水を蒸発させ、得られた残渣を M e O H / ジクロロメタン ( 1 : 3 ) で粉碎した。濾液を蒸発させて、 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン ( 2 . 0 0 g 、 3 ステップで 7 4 % ) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 3 0 0 M H z , M e O H - d<sub>4</sub> ) : ppm : 8.60 ( s , 1 H ) , 7.36 ( s , 1 H ) , 6.41 ( s , 1 H ) , 2.63 ( s , 3 H ) , 2.47 ( s , 3 H )

【 0 3 2 1 】

手順 A A A C : ( 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 3 - イル ) ( 4 - ( メチルスルホニル ) - フェニル ) メタノンの調製

【 化 1 4 8 】



2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン ( 0 . 5 0 g 、 3 . 4 0 m m o l ) を含む D C E ( 5 0 m L ) 懸濁液に、 A l C l<sub>3</sub> ( 2 . 3 0 g 、 1 7 . 0 m m o l ) を加えた。得られた混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌した後、 4 - ( メチルスルホニル ) ベンゾイルクロリド ( 2 . 5 0 g 、 1 0 . 0 m m o l ) を加えた。反応混合物を 8 0 °C で 2 日間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を氷 / 水でクエンチし、次いでジクロロメ

10

20

30

40

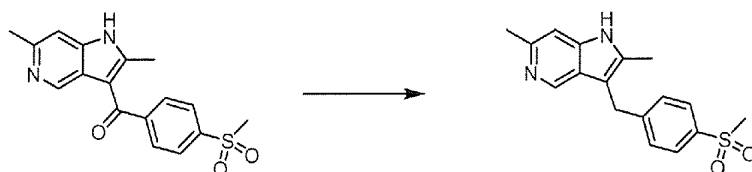
50

タンで洗浄した。水層の pH は、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液を添加することによって 8 に調整した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、次いで真空乾燥させて、(2, 6 - ジメチル - 1H - ピロロ[3, 2-c]ピリジン - 3 - イル)(4 - (メチルスルホニル)フェニル)メタノン(0.70 g、収率 63%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): ppm: 8.63 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 2.74 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

【0322】

手順 A A A D: 2, 6 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 1H - ピロロ[3, 2-c]ピリジンの調製

【化149】

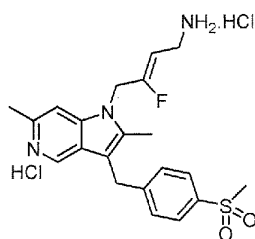


(2, 6 - ジメチル - 1H - ピロロ[3, 2-c]ピリジン - 3 - イル)(4 - (メチルスルホニル)フェニル)メタノン(0.70 g、2.1 mmol)を含むメタノール(20 mL)溶液に、 $\text{NaBH}_4$ (0.19 g、5.00 mmol)を室温で加えた。得られた混合物を室温で 1 時間撹拌したままにした。メタノール溶媒を除去し、TFA(20 mL)を加えた。次いで、撹拌を 60 で 1 時間続けた。TFA を減圧蒸発させ、残渣を水および  $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液で洗浄し、次いで、石油エーテル/酢酸エチル(1:2)で粉砕した。得られた固体を濾過し、乾燥させて、2, 6 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 1H - ピロロ[3, 2-c]ピリジン(0.60 g、収率 89%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): ppm: 11.56 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

【0323】

(Z) - 4 - (2, 6 - ジメチル - 3 - (4 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 1H - ピロロ[3, 2-c]ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸塩(化合物 36)

【化150】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): ppm: 9.05 (s, 1H), 8.36 (bs, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.37 (bs, 3H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 5.36-5.24 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)

【0324】

実施例 27

以下の化合物を手順 A A A E、A A X、A A Y、A A Z、A A A A、A A A B、A A A F、A A A D、A A U および A A V に従って作製した。

(Z) - 4 - ((5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 3, 6 - ジメチル - 5H - ピロロ[3, 2-c]ピリダジン - 7 - イル)メチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩(化合物 37)

10

20

30

40

10

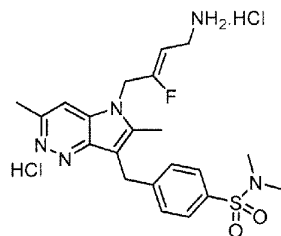
20

30

40

(Z) - 4 - ( ( 5 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 , 6 - ジメチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリダジン - 7 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアמיד二塩酸塩 ( 化合物 37 )

## 【化 1 5 4】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): ppm: 8.52 (s, 1H), 8.36 (bs, 3H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 5.49-5.36 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.46-3.45 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (s, 6H) 10

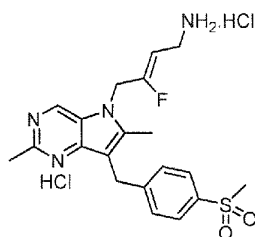
## 【 0 3 2 8】

## 実施例 28

以下の化合物を手順 A A A G、A A A H、A A A I、A A A C、A A A J、A A A D、A A U および A A V に従って製造した。

(Z)-4-(2,6-ジメチル-7-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-アミン二塩酸塩 (化合物 38)

## 【化 1 5 5】

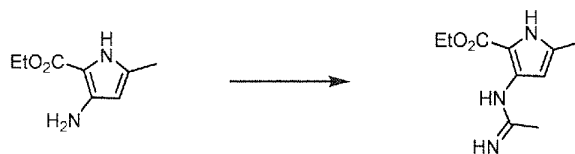


20

## 【 0 3 2 9】

手順 A A A G: エチル 3-アセチミドアミド-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラートの調製

## 【化 1 5 6】



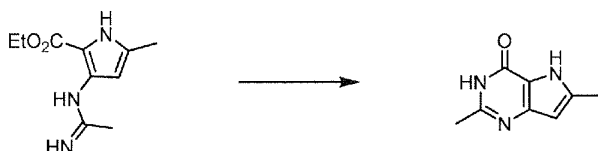
30

エチル 3-アミノ-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (2.50 g、14.8 mmol) を含むアセトニトリル (25 mL) 溶液に HCl / ジオキサン (4 M、10 mL) を加えた。得られた混合物を 50 で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、MTBE (100 mL) を加え、得られた固体を濾過し、MTBE / アセトニトリル (5 : 1) で洗浄し、真空乾燥させて、エチル 3-アセトアミド-5-メチル-1H-ピロ 40  
ール-2-カルボキシレート (4.00 g) を HCl 塩として得た。この物質をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

## 【 0 3 3 0】

手順 A A A H: 2,6-ジメチル-3,5-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オンの調製

## 【化 1 5 7】



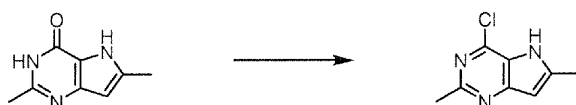
エチル 3 - アセトアミド - 5 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート ( 4 . 0 0 g、1 4 . 8 m m o l ) を含む N a O H ( 6 M、1 2 m L ) 水性懸濁液を 9 0 で 4 時間撹拌した。室温まで冷却した後、H C l 水溶液 ( 4 M ) で p H を 7 に調整した。得られた固体を濾過し、水 ( 1 0 m L ) で洗浄し、真空乾燥させて、2 , 6 - ジメチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 2 . 0 0 g、8 3 % ) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : ppm: 11.65-11.61 ( m, 2H), 5.95 ( s, 1H), 2.26-2.23 ( m, 6H)

10

## 【 0 3 3 1】

手順 A A A I : 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンの調製

## 【化 1 5 8】



20

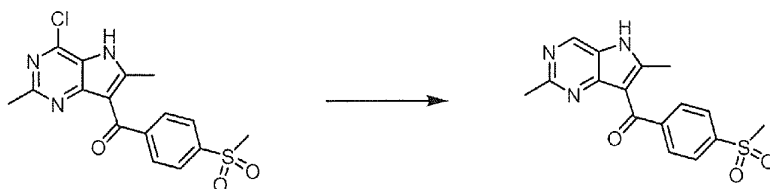
2 , 6 - ジメチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 2 . 0 0 g、1 2 . 3 m m o l ) を含む 1 , 4 - ジオキサン ( 3 0 m L ) 懸濁液に、P O C l<sub>3</sub> ( 1 0 m L ) を加えた。得られた混合物を 8 5 で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を蒸発乾固させ、氷 / 水を加えた。水性混合物を N a<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> 飽和水溶液を添加することにより塩基性化して、p H 8 にした。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、酢酸エチル / 石油エーテルで粉砕した。真空乾燥させて、4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 1 . 8 0 g、収率 8 1 % ) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : ppm: 12.04 ( bs, 1H), 6.34 ( s, 1H), 2.57 ( s, 3H), 2.47 ( s, 3H)

30

## 【 0 3 3 2】

手順 A A A J : ( 2 , 6 - ジメチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) メタノンの調製

## 【化 1 5 9】

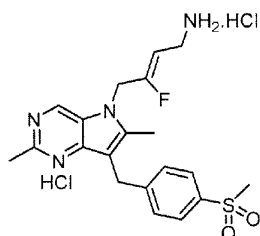


40

( 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) ( 4 - ( メチルスルホニル ) - フェニル ) メタノン ( 1 . 0 0 g、4 . 7 0 m m o l ) を含むメタノール ( 2 0 m L ) 撹拌溶液に P d / C ( 1 0 w %、0 . 3 0 g ) を加えた。得られた懸濁液を、1 気圧の H<sub>2</sub> 下、室温で 3 時間撹拌した。触媒を濾別し、濾液をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

( Z ) - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - 7 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) ベンジル ) - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル ) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸塩 ( 化合物 3 8 )

## 【化 1 6 0】



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): ppm: 9.45 (s, 1H), 8.16 (bs, 3H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 5.44-5.29 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.64 (s, 3H) 10

## 【 0 3 3 3】

## 実施例 2 9

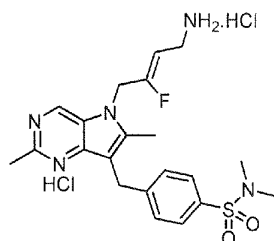
以下の化合物を手順 A A A G、A A A H、A A A I、A A A F、A A A J、A A A D、A A U および A A V に従って製造した。

## 【 0 3 3 4】

(Z) - 4 - ( ( 5 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) メチル ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド二塩酸塩 ( 化合物 3 9 )

## 【化 1 6 1】

20



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): ppm: 9.52 (s, 1H), 8.28 (bs, 3H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 5.48-5.318 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (s, 6H) 30

## 【 0 3 3 5】

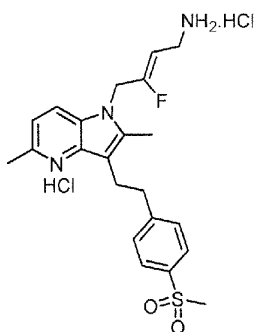
## 実施例 3 0

以下の化合物を手順 A A A K、A A A L、A A A M、A A A N、A A A O、A A A P、A A A Q、A A A R および A A A S に従って製造した。

(Z) - 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェネチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸塩 ( 化合物 4 0 )

## 【化 1 6 2】

40



## 【 0 3 3 6】

手順 A A A K : 6 - メチル - 2 - ( プロパ - 1 - イン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - アミン 50

の調製

【化 1 6 3】



窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した 500 mL の 3 つ口丸底フラスコに、2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 3 - アミン (25.0 g、134 mmol)、アセトニトリル (100 mL)、トリエチルアミン (100 mL)、ヨウ化銅 (I) (1.30 g、6.83 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.40 g、1.99 mmol) を加えた。得られた溶液を、プロピングスの連続的なバブリングを伴って 80 °C で 3 時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 3) で溶出するシリカゲルで精製し、6 - メチル - 2 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン (18.0 g、92%) を黄色固体として得た。(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.16 (brs, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)

10

【0 3 3 7】

手順 A A A L : 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジンの調製

【化 1 6 4】



20

500 mL の丸底フラスコに、6 - メチル - 2 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン (18.0 g、123 mmol) を含む DMF (300 mL) 溶液を入れた。これに、K<sup>+</sup>Bu<sup>-</sup> (28.0 g、250 mmol) を 0 °C で分けて加えた。次いで、得られた溶液を室温で 3 時間撹拌した。次いで、水 / 氷 (1.0 L) の添加により反応をクエンチさせた。得られた溶液を酢酸エチル (200 mL x 6) で抽出し、合わせたものを飽和食塩水 (1.0 L x 2) で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン (16.0 g、89%) を黄色固体として得た。(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.96 (brs, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

30

【0 3 3 8】

手順 A A A M : 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - カルバルデヒドの調製

【化 1 6 5】



40

2.0 L の 3 つ口丸底フラスコに、2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン (15.0 g、103 mmol) を含むクロロホルム / EtOH (90 mL / 240 mL) 溶液を入れた。これに、水酸化カリウム (150 g、2.67 mol) を含む水 (180 mL) 溶液を加えた。得られた溶液を 80 °C で 2 時間撹拌した。追加の量の水酸化カリウム (150 g、2.67 mol) を含む水 (180 mL) を加え、撹拌を 80 °C で 2 時間続けた。室温まで冷却後、反応混合物を真空濃縮した。得られた溶液を酢酸エチル (200 mL x 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 (300 mL) で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) で溶出するシリカゲルカラムで精製し、2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 3 - カルバルデヒド (10.0 g、56%) を黄色固体として

50



得た。(300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 12.15 (brs, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

【0339】

手順A A A N : *tert*-ブチル3-ホルミル-2,5-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシラートの調製

【化166】



500 mL 丸底フラスコに、2,5-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルバルデヒド(10.0 g、57.4 mmol)を含むジクロロメタン(100 mL)溶液、トリエチルアミン(9.50 mL、68.2 mmol)を入れた。これに続いて、いくつかのバッチで、(Boc)<sub>2</sub>O(15.0 g、68.7 mmol)を0 で加えた。次いで、得られた溶液を室温で2時間撹拌した。得られた混合物を真空濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:3)で溶出するシリカゲルで精製し、*tert*-ブチル3-ホルミル-2,5-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート(12.0 g、76%)をオフホワイトの固体として得た。(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 10.69 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.72 (s, 9H)

【0340】

手順A A A O : (4-(メチルスルホニル)ベンジル)トリフェニルホスホニウムクロリドの調製

【化167】

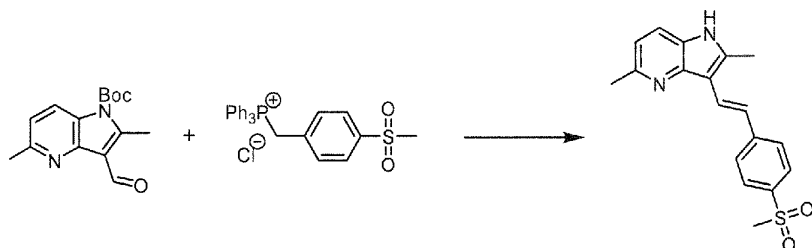


窒素の不活性雰囲気でパージし、維持した250 mL 丸底フラスコに、1-(クロロメチル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン(5.00 g、24.4 mmol)を含むトルエン(100 mL)溶液を入れた。トリフェニルホスフィン(6.40 g、24.4 mmol)を加え、得られた溶液を100 で一晩撹拌した。反応混合物を水/氷浴で冷却し、得られた固体を濾取した。乾燥後、(4-(メチルスルホニル)ベンジル)トリフェニルホスホニウムクロリド(6.20 g、54%)をオフホワイトの固体として得た。(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 7.85 - 7.73 (m, 9H), 7.63 - 7.50 (m, 8H), 7.49-7.47 (m, 2H), 6.03 (d,  $J = 15.6$  Hz, 2H), 2.99 (s, 3H)

【0341】

手順A A A P : (E)-2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)スチリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンの調製

【化168】



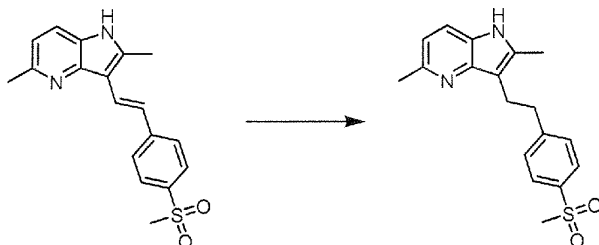
50 mL 丸底フラスコに、*tert*-ブチル3-ホルミル-2,5-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート(5.20 g、19.0 mmol)、(4-(メチルスルホニル)ベンジル)トリフェニルホスホニウムクロリド(3.06 g、6.55 mmol)、メタノール(30 mL)および<sup>t</sup>BuOK(1.88 g、1

6.8 mmol)を加えた。得られた溶液を50℃で30分間攪拌し、次いで室温まで冷却した。固体を濾取し、フィルターケーキを冷MeOH(5 mL)で洗浄した。乾燥後、(E)-2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)スチリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(1.50 g、24%)を黄色固体として得た。(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 11.28 (brs, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H) 2.39 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)

【0342】

手順A A A Q: 2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェネチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンの調製

【化169】

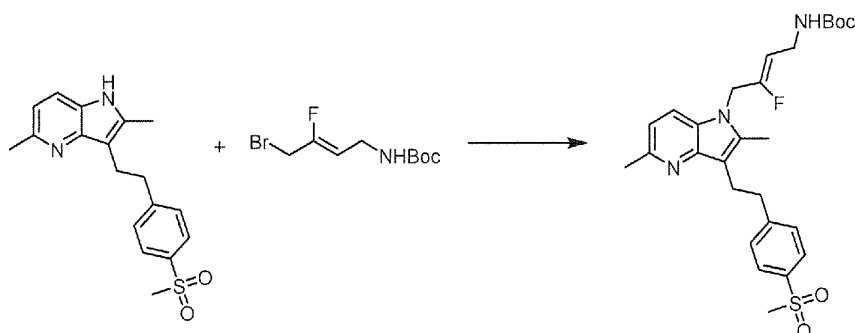


100 mLの丸底フラスコに、(E)-2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)スチリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(1.00 g、3.06 mmol)を含むメタノール/THF(6/6 mL)溶液、続いてパラジウム炭素(10 w/w%; 326 mg)を入れた。得られた溶液を室温で1時間、水素雰囲気下(バルーン)で攪拌した。固体を濾過し、濾液を減圧濃縮して2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェネチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(660 mg、66%)を黄色固体として得た。(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 10.72 (brs, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.07 - 2.94 (m, 4H), 2.12 (s, 3H)

【0343】

手順A A A R: tert-ブチル(Z)-(4-(2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェネチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-フルオロブタ-2-エン-1-イル)カルバマートの調製

【化170】



50 mLの丸底フラスコに、2,5-ジメチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェネチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(660 mg、2.01 mmol)、DMF(4 mL)および水酸化カリウム(150 mg、2.67 mmol)を入れた。得られた溶液を室温で5分間攪拌した。tert-ブチル(Z)-(4-(3-フルオロブタ-2-エン-1-イル)カルバマート(591 mg、2.20 mmol)を加え、得られた溶液を室温でさらに5時間攪拌したままにした。次いで、水(5 mL)を添加することにより反応をクエンチさせた。得られた溶液を酢酸エチル(10 mL x 3)で抽出し、合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで真空濃縮した。粗生成物をフラッシュ-分取HPLC(シリカゲル; 移動相: 水(0.1% FA)/CH<sub>3</sub>CN = 水(0.1

10

20

30

40

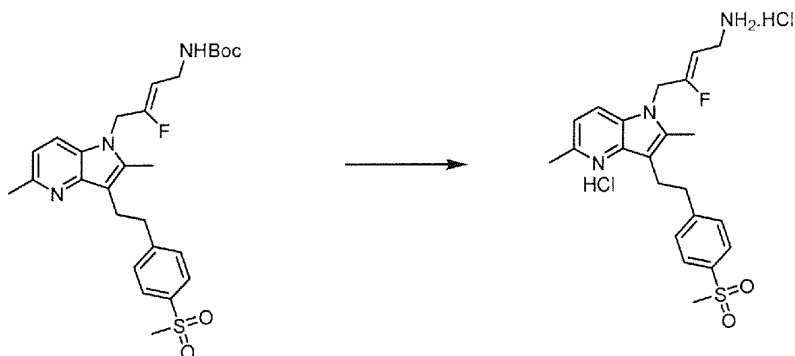
50

% F A ) / C H 3 C N = 2 0 %、水 ( 0 . 1 % F A ) / C H 3 C N = 8 0 % まで 1 0 分以内に増加；検出器、U V 2 5 4 n m ) で精製し、*tert*-ブチル ( Z ) - ( 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェネチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロプタ - 2 - エン - 1 - イル ) カルバマート ( 5 0 0 m g、4 8 % ) を黄色固体として得た。(300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 12.71 (brs, 1 H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 4.93 - 4.72 (m, 3H), 3.53 (brs, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.01 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)

#### 【 0 3 4 4 】

手順 A A A S : ( Z ) - 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェネチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロプタ - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸塩 ( 化合物 4 0 ) の調製

#### 【 化 1 7 1 】



5 0 m L の丸底フラスコに、*tert*-ブチル ( Z ) - ( 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェネチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロプタ 2 - エン - 1 - イル ) カルバマート ( 3 5 0 m g、0 . 6 8 m m o l )、メタノール ( 1 0 m L )、塩化水素 ( 2 M ジオキサン溶液；4 m L ) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、得られた溶液をジエチルエーテル ( 2 0 m L ) で希釈した。固体を濾取し、フィルターケーキをジエチルエーテルで洗浄した。次いで、固体を風乾して、( Z ) - 4 - ( 2 , 5 - ジメチル - 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェネチル ) - 1 H - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロプタ - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸塩 ( 2 1 8 m g、7 1 % ) を灰色固体として得た。(300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 8.57 - 8.54 (m, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 5.29 - 5.11 (m, 3H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 5H), 2.97 - 2.81 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

#### 【 0 3 4 5 】

#### 実施例 3 1

以下の化合物を、A A A T、L、M、A A A U、A A A V、A A A W、J および Q の手順に従って作製した。

#### 【 0 3 4 6 】

手順 A A A T : 3 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミドの調製

#### 【 化 1 7 2 】



ジメチルアミン塩酸塩 ( 3 4 0 m g、4 . 1 7 m m o l ) を含むジクロロメタン撹拌溶液に 0 で、トリエチルアミン ( 1 . 2 8 m L、9 . 1 8 m m o l ) を加えた。2 分間撹拌した後、3 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼンスルホニルクロリド ( 1 . 0 0 g、4 . 1

7 mmol) を一度に加えた。得られた混合物を 0 でさらに 20 分間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン (30 mL) と水 (10 mL) に分配し、有機層を NaCl 飽和水溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮して、3-フルオロ-N, N-ジメチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.02 g、98%) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 8.23 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 1.57 (s, 3H)

【0347】

手順 A A U : N, N, 2-トリメチル-1H-インドール-5-スルホンアミドの調製  
【化173】



10

N, N-ジメチル-4-ニトロ-3-(2-オキソプロピル)ベンゼンスルホンアミド (1.16 g、4.05 mmol) およびギ酸アンモニウム (1.79 g、28.4 mmol) を含むメタノール (20 mL) 撹拌溶液に、パラジウム炭素 (647 mg、6.08 mmol) を含む水 (1 mL) スラリーを加えた。次いで、得られた混合物を 1.5 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応混合物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、セライト (商標) でプラグして濾過し、さらなるメタノール (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧濃縮した後、得られた残渣を酢酸エチルに取り、水を加えた。相を分離し、水相をさらなる酢酸エチルで抽出した。有機物を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮して、粗表記化合物 N, N, 2-トリメチル-1H-インドール-5-スルホンアミド (890 mg、92%) を黄色固体として得た。この粗物質をさらに精製せずに次のステップに進めた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.21 (s, 1H), 8.09 - 7.88 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.37 (p, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.51 (s, 3H)

20

【0348】

手順 A A V : 3-ホルミル-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化174】



30

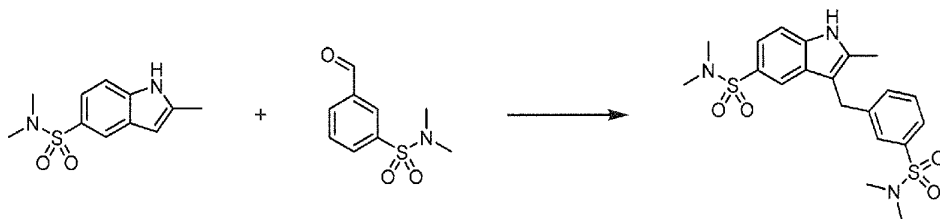
3-シアノ-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド (2.00 g、9.51 mmol) を含むギ酸 (12 mL) 懸濁液にラネーニッケル (1.50 g) を室温に加えた。得られた混合物を加熱還流し、撹拌を 1 時間続けた。室温まで冷却後、反応混合物をセライトで濾過し、濾液を水 (50 mL) を含有する分液漏斗に移した。有機相を NaHCO<sub>3</sub> (50 mL x 3) 飽和水溶液、NaCl 飽和水溶液 (50 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧濃縮して淡黄色の油状物を得た。これは凍結時に固化する。粗 3-ホルミル-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド (1.85 g、82%) は、精製せずに次のステップに進めた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 10.12 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 8H)

40

【0349】

手順 A A W : 3-(3-(N, N-ジメチルスルファモイル)ベンジル)-N, N, 2-トリメチル-1H-インドール-5-スルホンアミドの調製

## 【化 1 7 5】

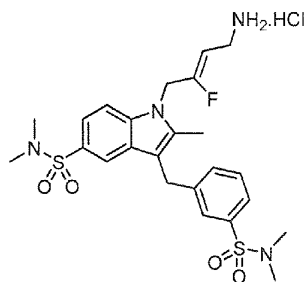


N, N, 2 - トリメチル - 1 H - インドール - 5 - スルホンアミド ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l ) および 3 - ホルミル - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ( 8 9 . 5 m g 、 0 . 4 2 m m o l ) を含む  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 m L ) 攪拌溶液に、トリエチルシラン ( 0 . 2 0 m L 、 1 . 2 6 m m o l ) およびトリフルオロ酢酸 ( 0 . 1 6 m L 、 2 . 1 0 m m o l ) を室温で加えた。得られた橙色の溶液を室温で一晩攪拌したままにした。反応混合物を 0 ℃ まで冷却し、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液で注意深く中和した。混合物を分液漏斗に移し、水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機物を  $\text{NaCl}$  飽和水溶液 ( 2 0 m L ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮した。粗物質を酢酸エチル :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : ヘキサン ( 1 : 1 : 3 ) で溶出するシリカゲルで精製して、生成物 3 - ( 3 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - N , N , 2 - トリメチル - 1 H - インドール - 5 - スルホンアミド ( 1 3 0 m g 、 7 1 % ) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) ppm: 8.31 ( s, 1H ), 7.71 ( d,  $J = 1.7$  Hz, 1H ), 7.64 - 7.57 ( m, 1H ), 7.58 - 7.54 ( m, 1H ), 7.52 ( dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1H ), 7.48 - 7.44 ( m, 2H ), 7.41 ( t,  $J = 7.7$  Hz, 1H ), 4.20 ( s, 2H ), 2.64 ( s, 6H ), 2.62 ( s, 6H ), 2.46 ( s, 3H )

## 【 0 3 5 0 】

( Z ) - 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 3 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - N , N , 2 - トリメチル - 1 H - インドール - 5 - スルホンアミド塩酸塩 ( 化合物 7 )

## 【化 1 7 6】

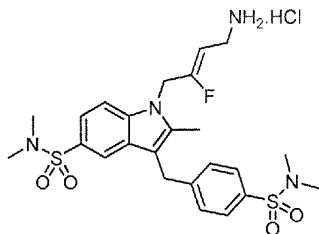


$^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) 7.97 ( s, 3H ), 7.74 - 7.69 ( m, 2H ), 7.61 ( s, 1H ), 7.57 - 7.50 ( m, 3H ), 7.44 ( dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1H ), 5.19 ( d,  $J = 13.3$  Hz, 2H ), 5.09 ( dt,  $J = 35.1, 7.5$  Hz, 1H ), 4.28 ( s, 2H ), 3.46 ( d,  $J = 7.2$  Hz, 2H ), 2.53 ( s, 6H ), 2.51 ( s, 3H ), 2.48 ( s, 6H )

## 【 0 3 5 1 】

( Z ) - 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - N , N , 2 - トリメチル - 1 H - インドール - 5 - スルホンアミド塩酸塩 ( 化合物 6 )

## 【化 1 7 7】



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.67 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.17 - 4.88 (m, 3H), 4.95 (dt,  $J$  = 34.4, 7.4 Hz, 1H), 4.29 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 4.17 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 3.59 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.65 (s, 6H)

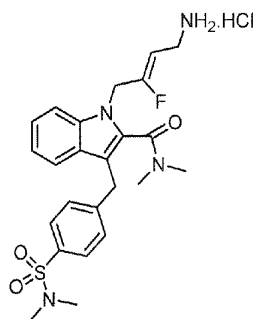
## 【 0 3 5 2】

## 実施例 3 2

以下の化合物を手順 A A A X、A A A V、A A A W、J および Q に従って作製した。

(Z) - 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - N , N , ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 5 )

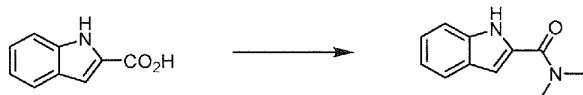
## 【化 1 7 8】



## 【 0 3 5 3】

手順 A A A X : N , N - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミドの調製

## 【化 1 7 9】

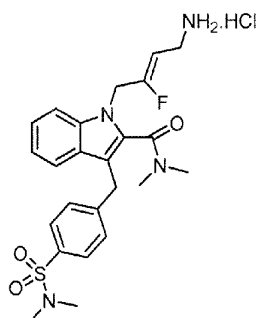


ジメチルアミン塩酸塩 ( 0 . 7 6 g、9 . 3 1 m m o l ) を含む DMF ( 3 0 m L ) 攪拌溶液に、トリエチルアミン ( 4 . 3 2 m L、3 1 . 0 m m o l ) を  $\text{N}_2$  下、室温で加えた。得られた混合物を室温で 1 0 分間攪拌したままにし、その時点でインドール - 2 - カルボン酸 ( 1 . 0 0 g、6 . 2 1 m m o l ) を加え、続いて H A T U ( 2 . 8 3 g、7 . 4 5 m m o l ) を加えた。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌したままにした。反応混合物を冷 ( 0 ) 水に注ぎ、黄褐色の固体を沈殿させた。固体を濾過により単離し、さらなる水で洗浄し、一晚風乾して、N , N - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ( 1 . 1 1 g、9 5 % ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 9.45 (s, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J$  = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)

## 【 0 3 5 4】

(Z) - 1 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 4 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンジル ) - N , N , ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 5 )

## 【化 1 8 0】



10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) 7.67 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.17 - 4.88 (m, 3H), 4.29 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 4.17 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1H), 3.59 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.65 (s, 6H)

## 【 0 3 5 5】

## 実施例 3 3

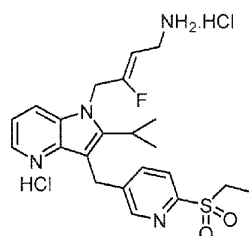
以下の化合物を手順 A A、Y、W、L、M、N、O、P、J および Q に従って調製した。

## 【 0 3 5 6】

(Z) - 4 - (3 - ((6 - (エチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - イソプロピル - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸塩 (化合物 4 3)

20

## 【化 1 8 1】



30

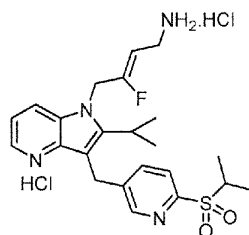
$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.79 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 5.49 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 2H), 5.37 (dd,  $J$  = 33.5, 6.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.63 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 3.41 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.42 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H)

## 【 0 3 5 7】

(Z) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - イソプロピル - 3 - ((6 - (イソプロピルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル)ブタ - 2 - エン - 1 - アミン塩酸塩 (化合物 4 1)

## 【化 1 8 2】

40



$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm: 8.79 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.68 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 3H), 7.95 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J$  = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (d,  $J$  = 12.3 Hz,

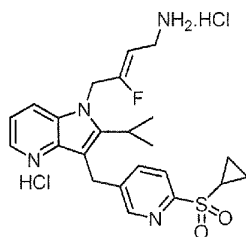
50

2H), 5.26 (dt,  $J = 36.2, 7.2$  Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.68 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.61 - 3.40 (m, 3H), 1.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.16 (dd,  $J = 7.0, 2.0$  Hz, 7H)

【0358】

(Z) - 4 - (3 - ((6 - (シクロプロピルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メチル) - 2 - イソプロピル - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 1 - イル) - 3 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - アミン二塩酸塩 (化合物44)

【化183】



10

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm: 8.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J = 5.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 8.1, 0.8$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.1, 2.2$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.3, 5.9$  Hz, 1H), 5.55 - 5.45 (m, 2H), 5.32 (dt,  $J = 34.3, 7.4$  Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.74 - 3.56 (m, 3H), 2.86 (tt,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 1H), 1.43 (d,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 1.16 - 1.01 (m, 2H)

20

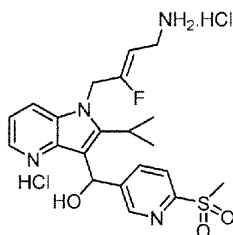
【0359】

実施例34

以下の化合物を手順A A A K、A A A L、A A、Y、A A D、A A A Y、JおよびQに従って、調製した。

(Z) - (1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - イソプロピル - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 3 - イル) (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メタノール二塩酸塩 (化合物42)

【化184】

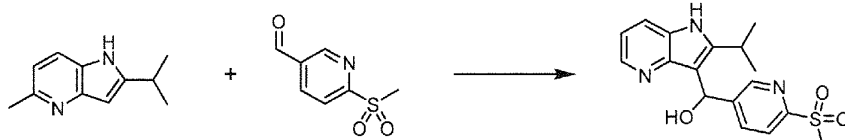


30

【0360】

手順A A A Y: (2 - イソプロピル - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 3 - イル) (6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メタノールの調製

【化185】



40

250 mL 丸底フラスコに、2 - イソプロピル - 5 - メチル - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン (1.60 g、9.99 mmol) を含む無水THF (30 mL) 溶液を入れた。これに続いて、LiHMDS (12 mL、12.0 mmol) を0 で攪拌しながら滴下した。混合物を10分間攪拌した。これに、6 - (メチルスルホニル)ニコチンアルデヒド (2.30 g、12.4 mmol) を含むTHF (20 mL) 溶液を0 で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を0 で1時間攪拌した。飽和食塩水 (50 mL) を加

50

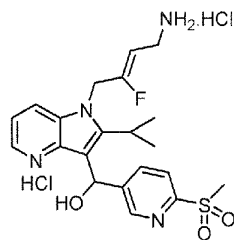


えて反応をクエンチさせた。得られた溶液を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール (10 : 1) で溶出するシリカゲルで精製して、(2-イソプロピル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メタノール (2.80 g、81%) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): ppm: 11.17 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.43 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

【0361】

(Z) - (1 - (4 - アミノ - 2 - フルオロブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - イソプロピル - 1H - ピロロ[3, 2-b]ピリジン - 3 - イル)(6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル)メタノール二塩酸塩 (化合物 42)

【化186】



<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.91 - 8.70 (m, 2H), 8.45 (dd, J = 5.9, 0.9 Hz, 1H), 8.19 - 7.96 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.49 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 5.31 (dt, J = 34.3, 7.4 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.6, 7.3 Hz, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

【0362】

#### 実施例 35

異なる供給源からの LOX および LOXL 1 ~ 4 を阻害する本発明の化合物の能力を測定する方法

リジロキシダーゼ (LOX) は、細胞外銅依存性酵素であり、コラーゲン中のペプチジルリジンおよびヒドロキシリジン残基、エラスチン中のリジン残基を酸化して、ペプチジル - アミノアジピン酸 - セミアルデヒドを生成する。この触媒反応は、LOX の活性部位に結合する - アミノプロピオニトリル (BAPN) によって不可逆的に阻害され得る (Tang S. S. Trackman P. C. and Kagan H. M., Reaction of aortic lysyl oxidase with beta-aminopropionitrile. J Biol Chem 1983; 258: 4331 - 4338)。これらは、5つの LOX ファミリーメンバー、LOX、LOXL 1、LOXL 2、LOXL 3 および LOXL 4 が存在する。LOX および LOXL ファミリーメンバーは、商業的供給源から組換え活性タンパク質として得ることができ、またはウシの大動脈、腱、豚の皮膚等の動物組織から抽出することができるか、または細胞培養物から調製される。本発明の化合物の阻害効果を、ハイスループットカップリング比色法を用いて、所定の LOX ~ LOXL 調製物に対して試験した (Holt A. および Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes. Nat. Protoc. 2006; 1: 2498 - 2505)。このアッセイは、384 または 96 ウェルフォーマットのいずれかを用いて開発された。簡潔には、標準的な 384 ウェルプレートアッセイにおいて、アイソザイムおよびオルソログのいずれかの希釈液 25 μL を含む 1.2 M 尿素、50 mM ホウ酸ナトリウム緩衝液 (pH 8.2) を、1 μ

10

20

30

40

50

Mのモフェギリンおよび0.5 mMのパルギリン（それぞれSSAOおよびMAO-BおよびMAO-Aを阻害するため）の存在下で各ウェルに加えた。試験化合物をDMSOに溶解し、37℃で30分間、酵素とともにインキュベートした後、典型的にはマイクロモルまたはナノモルの範囲の11のデータ点で濃度応答曲線（CRC）において試験した。

1.2 M尿素、50 mMホウ酸ナトリウム緩衝液（pH 8.2）中で調製された、ブトレシン（Sigma Aldrich、例えばLOX 20 mMまたはLOXL2およびLOXL3 10 mM）、120 μM Amplex Red（Sigma Aldrich）および1.5 U/mL西洋ワサビペルオキシダーゼ（Sigma Aldrich）の2倍のKM濃度を含む25 μLの反応混合物を、対応するウェルに加えた。上記の量は、96ウェルプレートの場合には倍増させた。蛍光（RFU）は、37℃～45℃の範囲の温度、励起565 nmおよび発光590 nmで、2.5分間ごとに30分間読み取られた（Optima; BMG labtech）。MARSデータ解析ソフトウェア（BMG labtech）を用いて各ウェルの動態の傾きを計算し、この値を用いてIC<sub>50</sub>値（Dotmatics）を推定した。アミンオキシダーゼ活性LOXおよび他のファミリーメンバーを阻害する本発明の化合物の能力を表2に示す。

【0363】

【表 2】

本発明の化合物の実施例のLOXおよびLOXL2阻害活性

化合物	ウシLOX活性IC <sub>50</sub> (ナノモル)	ヒトLOXL2活性IC <sub>50</sub> (ナノモル)
BAPN	>1000	>1000
1	>300	>300
2	>300	>300
3	>300	>300
4	>300	>300
5	>300	>300
6	>300	>300
7	>300	>300
8	>300	>300
9	>300	>300
10	>300	>300
11	>300	>300
12	>300	>300
13	>300	>300
14	>300	>300
15	>300	>300
16	>300	>300
17	>300	>300
18	>300	>300
19	>300	>300
20	>300	>300
21	>300	>300
22	>300	>300
23	>300	>300
24	>300	>300
25	>300	>300
26	>300	>300
27	>300	>300
28	>300	>300
29	>300	>300
30	>300	>300
31	>300	>300
32	>300	>300
33	>300	>300
34	>300	>300
35	>300	>300
36	>300	>300
37	>300	>300
38	>300	>300
39	>300	>300
40	>300	>300
41	>300	>300
42	>300	>300
43	>300	>300
44	>300	>300

10

20

30

40

【0364】

実施例 36

ヒト組換えSSAO/VAP-1を阻害する式Iの化合物の能力を決定する方法

ヒト組換えSSAO/VAP-1アミノオキシダーゼ活性は、モノアミノオキシダーゼ

50

、銅含有アミノキシダーゼおよび関連酵素について記載したカップリング比色法を用いて、測定した (Holt A. and Palcic M., A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes. Nat Protoc 2006; 1: 2498-2505)。簡潔には、ヒトSSAO/VAP-1の残基34~763に対応し、マウスIg (シグナル配列、N末端フラグエピトプタグおよびタバコエッチウイルス (TEV) 切断部位を組み込んだクローン化cDNA鋳型を、Geneart AGによる哺乳動物発現ベクター (pLO-CMV) 内で構築した。ヒトSSAO/VAP-1残基を含むこのベクターを、CHO-K1グリコシル化突然変異細胞株、Lec8にトランスフェクトした。ヒトSSAO/VAP-1を安定に発現するクローンを単離し、大規模に培養した。活性ヒトSSAO/VAP-1を精製し、免疫アフィニティークロマトグラフィーを用いて回収した。これをSSAO/VAP-1活性の源として使用した。ハイスループット比色アッセイは、96または384ウェルフォーマットのいずれかを用いて開発された。簡潔には、標準的な96ウェルプレートアッセイにおいて、精製ヒトSSAO/VAP-1 (0.25 µg/mL) 50 µLを含む0.1 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) を各ウェルに加えた。試験化合物をDMSOに溶解し、37 °Cで30分間ヒトSSAO/VAP-1とともにインキュベートした後、典型的にはマイクロモルまたはナノモルの範囲の4~11のデータ点で濃度応答曲線 (CRC) において試験した。30分間インキュベートした後、0.1 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) 中で調製した600 µMのベンジルアミン (Sigma Aldrich)、120 µM Amplex Red (Sigma Aldrich) および1.5 U/mL 西洋わさびペルオキシダーゼ (Sigma Aldrich) を含む50 µLの反応混合物を、対応するウェルに加えた。蛍光単位 (RFU) は、37 °C、励起565 nmおよび発光590 nmで30分間、2.5分間ごとに読み取った (Optima; BMG labtech)。MARSデータ解析ソフトウェア (BMG labtech) を用いて各ウェルの動態の傾きを計算し、この値を用いてIC<sub>50</sub>値 (Dotmatics) を推定した。SSAO/VAP-1を阻害する式Iの化合物の能力を表3に示す。

【0365】

#### 実施例 37

ヒト組換えMAO-Bを阻害する式Iの化合物の能力を決定する方法

本発明の化合物の特異性は、インビトロでMAO-B活性を阻害する能力を測定することによって試験した。組換えヒトMAO-B (0.06 mg/mL; Sigma Aldrich) をMAO-B酵素活性源として使用した。このアッセイは、基質ベンジルアミンを100 µMで使用したことを除いて、ヒトSSAO/VAP-1 (実施例36) と同様の方法で行った。MAO-Bを阻害する式Iの化合物の能力を表3に示す。

【表 3】

SSAO/VAP-1およびMAO-Bと比較したLOXおよびLOXL2の式Iの化合物の選択性

化合物	SSAO/VAP-1活性IC <sub>50</sub> (マイクロモル)	MAO-B活性IC <sub>50</sub> (マイクロモル)
BAPN	>3	>3
1	>3	>3
2	>3	>3
3	>3	>3
4	>3	>3
5	>3	>3
6	>3	>3
7	>3	>3
8	>3	>3
9	>3	>3
10	>3	>3
11	>3	>3
12	>3	>3
13	>3	>3
14	>3	>3
15	>3	>3
16	>3	>3
17	>3	>3
18	>3	>3
19	>3	>3
20	>3	>3
21	>3	>3
22	>3	>3
23	>3	>3
24	>3	>3
25	>3	>3
26	>3	>3
27	>3	>3
28	>3	>3
29	>3	>3
30	>3	>3
31	>3	>3
32	>3	>3
33	>3	>3
34	>3	>3
35	>3	>3
36	>3	>3
37	>3	>3
38	>3	>3
39	>3	>3
40	>3	>3
41	>3	>3
42	>3	>3
43	nt	nt
44	nt	nt

## 【0366】

LOXおよびLOXL1～4酵素は、SSAO/VAP-1およびモノアミノオキシダーゼ-B(MAO-B)を含むフラビン依存性および銅依存性アミノオキシダーゼの大きなファミリーのメンバーである。本発明の化合物は、SSAO/VAP-1、MAO-B

10

20

30

40

50

および他のファミリーメンバーのアミノオキシダーゼに関して、L O Xファミリーの酵素のメンバーを選択的に阻害する。選択性の程度の例を表3に示す。

【0367】

#### 実施例38

##### C C l<sub>4</sub> 誘導性肝線維症の阻害

炎症性/線維性疾患を治療するためのL O X L 2 阻害剤の使用の分析は、C C l<sub>4</sub> 誘導肝臓線維症モデルを使用して行われる。肝障害は多くの場合、肝実質細胞の再生能に起因する完全な実質の再生を伴う。C C l<sub>4</sub> の投与による継続的な肝損傷は、肝線維症およびその結果肝硬変を引き起こす再発性肝細胞壊死、再発性炎症および再生過程を伴う細胞外マトリックスの蓄積をもたらす(Natsume, Mら、Attenuated liver fibrosis and depressed serum albumin levels in carbon tetrachloride-treated IL-6-deficient mice. J. Leukoc. Biol, 1999, 66, .601-608を参照されたい。また、Yao, Q, Yら、Inhibition by curcumin of multiple sites of the transforming growth factor-beta1 signalling pathway ameliorates the progression of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. BMC Complement Altern Med. 2012 Sep 16; 12(1):156を参照されたい)。

【0368】

ラットには、オリーブ油中に0.25 μL/gの濃度でC C l<sub>4</sub> を、週3回、6週間経口投与する。化合物22は、実験手順の期間中、またはC C l<sub>4</sub> 投与のわずか3週間後に、および全研究を通して、0.1~100 mg/Kgで与えられる。肝臓の線維化の増加を示すビヒクル治療群と比較して、化合物22の投与は、定量化による肝シリウス赤染色(図1参照)によって示されるように、最大50%の減少を示す。さらに、化合物22で治療したマウスは、ヒドロキシプロリン分析によりコラーゲンの>30%の阻害で肝臓コラーゲンの統計的に有意な減少をもたらす。

【0369】

#### 実施例39

##### ストレプトゾトシンおよび高脂肪食誘導肝線維症

高脂肪/炭水化物食誘導性肝線維症は、肝機能障害および最終的な肝不全の最も一般的な根拠である。NASHは、生後2日目のストレプトゾトシン溶液200 μgの単回皮下注射、および4週齢後の高脂肪食餌によって雄マウスに誘導される(STAM(商標)モデル)。STAM(商標)モデルは、ヒトの疾患に似ているNASHの進行を示す: STAM(商標)マウスは、8週間でNASHを発現し、12週間で線維症に進行する(K. Saitoら、Characterization of hepatic lipid profiles in a mouse model with nonalcoholic steatohepatitis and subsequent fibrosis Sci Rep. 2015 Aug 20; 5:12466)。

【0370】

L O X L 2 阻害剤化合物22を、ストレプトゾトシン適用の8週間後に10~30 mg/kgの間の用量で毎日経口胃管食餌によって投与した。NASHが確立され、全血試料が心臓穿刺によって採取された後、マウスを屠殺した。肝試料を採取し、冷生理食塩水で洗浄した。肝重量を測定した。肝臓の左、右および尾状葉を液体窒素中で急速凍結し、-80で保存した。HE染色のために、ブアン溶液に前固定した肝組織のパラフィンブロックから切片を切り出し、Lillie-Mayerのヘマトキシリンおよびエオシン溶液で染色した。NAFLD活性スコア(NAS)は、Kleiner(Kleiner DEら、Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatt

10

20

30

40

50

y liver disease. Hepatology, 2005; 41: 1313) の基準に従って計算した。コラーゲン沈着を視覚化するために、ブアンの固定された肝切片をピクロシリウスレッド溶液を用いて染色し、線維化の領域を定量した(図2参照)。

【0371】

#### 実施例40

I P F のインビトロ線維芽細胞病巣モデルにおけるコラーゲン架橋形成の減少

特発性肺線維症(I P F)を有する患者の肺組織は、筋線維芽細胞および「線維芽細胞病巣」と呼ばれる細胞外マトリックス(E C M)の高密度集合によって特徴付けられる。線維芽細胞病巣の新規インビトロモデル(Jonesら、A J R C C M 191; 2015: A4912)を用いて、リジロキシダーゼ(L O X)媒介コラーゲン架橋の形成、および非選択的L O X阻害剤 - アミノプロピオニトリル(B A P N)ならびにリジロキシダーゼ様2(L O X L 2)選択的阻害剤の効果が調査された。

10

【0372】

線維性肺の臨床診断生検から一次線維芽細胞の培養物を増殖させ、液体窒素中に保存した。I P Fの確認された症例由来の線維芽細胞を引き続き拡大し、B A P NまたはL O X L 2選択的阻害剤(化合物22)の存在下での成熟コラーゲンマトリックス沈着のための最適条件の下で、トランスウェル膜上に播種した。トランスフォーミング成長因子1(T G F - 1)による刺激後、インビボでの線維芽細胞病巣との組織化において、組織化学的に類似した多細胞性病巣が形成された。この病巣をT G F - 1および阻害剤の存在下でさらに6週間培養した。次いで培養物を採取し、液体窒素中で急速冷凍した。

20

【0373】

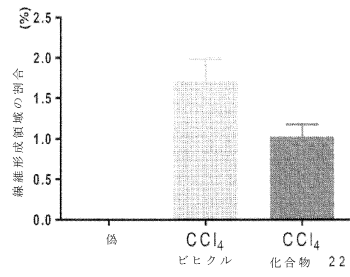
コラーゲン架橋を定量するために(Robins Biochem Soc Trans 2007; 35(5): 849-852; Saitoら、Anal. Biochem. 1997; 253: 26-32; Sims, Avery & Bailey Methods in Molecular Biology 2000; 第139巻: 11-26)、培養物を水素化ホウ素カリウムで処理して、還元可能な未成熟架橋を安定化させ、6 N H C l中、100 で16時間加水分解した。総コラーゲン含有量をヒドロキシプロリンアッセイによって評価した。未成熟架橋はL C / M S / M Sによって、およびE L I S Aによる成熟ピリジノリン架橋によって評価した。架橋データは、コラーゲン1モルあたりの架橋結合のモル数として表される。

30

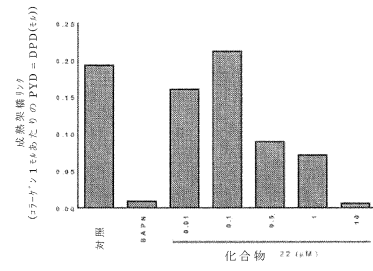
【0374】

成熟L O Xファミリー媒介コラーゲン架橋の数は、6週間にわたってモデルで増加した。B A P NおよびL O X L 2選択的阻害剤(化合物22)の両方は、濃度依存的様式で架橋の形成を減少させた(図3参照)。

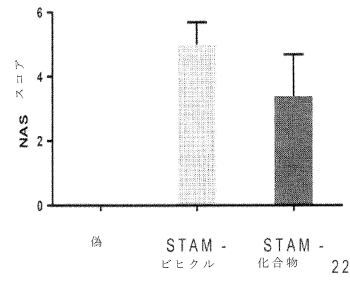
【図 1】



【図 3】



【図 2】





## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)		A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 P 7/00	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)		A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)		A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 209/36 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 P 43/00	1 2 1
		C 0 7 D 209/36	

- (72)発明者 ターナー、クレイグ イヴァン  
オーストラリア ニュー サウス ウェールズ 2 0 8 6 フレンチズ フォレスト ロッドボロ  
ー ロード 2 0
- (72)発明者 デオダール、マンダル  
オーストラリア ニュー サウス ウェールズ 2 0 8 6 フレンチズ フォレスト ロッドボロ  
ー ロード 2 0
- (72)発明者 フット、ジョナサン スチュアート  
オーストラリア ニュー サウス ウェールズ 2 0 8 6 フレンチズ フォレスト ロッドボロ  
ー ロード 2 0
- (72)発明者 ジャロリメック、ウルフギヤング  
オーストラリア ニュー サウス ウェールズ 2 0 8 6 フレンチズ フォレスト ロッドボロ  
ー ロード 2 0
- (72)発明者 チョウ、ウェンビン  
オーストラリア ニュー サウス ウェールズ 2 0 8 6 フレンチズ フォレスト ロッドボロ  
ー ロード 2 0
- (72)発明者 ロバートソン、アラン ダンカン  
オーストラリア ニュー サウス ウェールズ 2 0 7 4 ワラウィー チェリー ストリート  
1 2

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表2 0 1 5 - 5 2 1 1 6 7 ( J P , A )  
特表2 0 1 1 - 5 0 4 4 8 5 ( J P , A )  
特表2 0 1 1 - 5 0 3 1 0 3 ( J P , A )  
特表2 0 1 2 - 5 2 1 4 2 9 ( J P , A )  
米国特許第4 9 9 7 8 5 4 ( U S , A )  
米国特許出願公開第2 0 0 8 / 0 1 9 9 9 3 3 ( U S , A 1 )  
GACHERU, Stephen N., The Journal of Biological Chemistry, 1 9 8 9 年, 264(22), 12963-1  
2969

WLEFTHERIADIS, Nikolaos, Journal of Medicinal Chemistry, 2015年, 58(19), 7850-7862  
, & Supporting Information

CHOPPARA, Praveen, Arabian Journal of Chemistry, 2019年, 12, 2328-2335

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

Caplus / REGISTRY (STN)