

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6709792号  
(P6709792)

(45) 発行日 令和2年6月17日 (2020.6.17)

(24) 登録日 令和2年5月27日 (2020.5.27)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/44

請求項の数 56 (全 292 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-539592 (P2017-539592)  
 (86) (22) 出願日 平成28年1月28日 (2016.1.28)  
 (65) 公表番号 特表2018-507191 (P2018-507191A)  
 (43) 公表日 平成30年3月15日 (2018.3.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/015450  
 (87) 国際公開番号 W02016/123391  
 (87) 国際公開日 平成28年8月4日 (2016.8.4)  
 審査請求日 平成31年1月23日 (2019.1.23)  
 (31) 優先権主張番号 62/109,522  
 (32) 優先日 平成27年1月29日 (2015.1.29)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 509012625  
 ジェネンテック, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ  
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー  
 ウェイ 1  
 (73) 特許権者 513137422  
 コンステレーション・ファーマシューティ  
 カルズ・インコーポレイテッド  
 CONSTELLATION PHARM  
 ACEUTICALS, INC.  
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02  
 142、ケンブリッジ、ファースト・スト  
 リート 215、スイート200  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

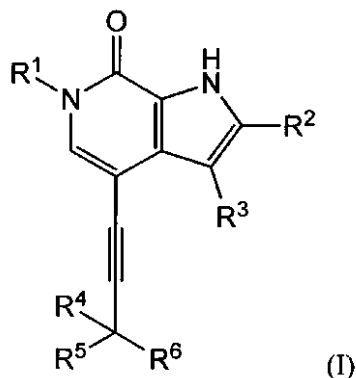
(54) 【発明の名称】 治療用化合物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化176】



(式中、

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、前記 C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 3 アル

コキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハ口から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

$R^2$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、前記  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハ口、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハ口から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

$R^3$  は、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)O$  10  
 $R^a$ 、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環であり、前記  $C_1 \sim 6$  アルキルおよび 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハ口、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O$   
 $-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハ口、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C$  20  
 $N$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

$R^a$  は、水素、 $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、任意の  $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^d$ 、オキソ、ハ口、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N$  30  
 $(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

各々の  $R^b$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^c$ 、オキソ、ハ口、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および  $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^b$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハ口、および  $C_1 \sim 3$  アルキル（前記  $C_1 \sim 3$  アルキルは、オキソおよびハ口からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各々の  $R^c$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル

10

20

30

40

50

ル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^c$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_1 \sim 3$  アルキル（前記  $C_1 \sim 3$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

各々の  $R^d$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^e$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および  $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、

20

各々の  $R^e$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^e$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_1 \sim 3$  アルキル（前記  $C_1 \sim 3$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

各々の  $R^f$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

40

$R^4$  は存在しないか、 $H$ 、ヒドロキシ、または  $C_1 \sim 6$  アルキル（前記  $C_1 \sim 6$  アルキルは、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）であり；

$R^5$  は、 $H$  またはハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルであり； $R^6$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、前記  $C_1 \sim 6$  アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、1 つまたは複数の  $R^8$  で任意選択的に置換され；または、 $R^5$  および  $R^6$  が、それらが結合する炭素とともに、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、前記カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、1 つまたは複数の  $R^8$  で任意選択的に置換され；

50

各々の  $R^g$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリル、 $R^k$ 、ハロ、オキソ (= O)、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-OR^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、および  $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$  からなる群から独立して選択され；

各々の  $R^h$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^h$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_1 \sim 3$  アルキル（前記  $C_1 \sim 3$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各々の  $R^k$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、前記  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-OR^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、および  $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で置換される）の化合物またはその塩。

【請求項 2】

$R^1$  は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

$R^1$  はメチルである、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

$R^2$  は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

$R^2$  はメチルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

$R^3$  は H である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

$R^3$  は、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、

10

20

30

40

50

- N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) - R <sup>b</sup>、 - N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、および - N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルであり、任意のカルボシクリル、およびヘテロシクリルは、R <sup>f</sup>、オキソ、ハロ、- NO<sub>2</sub>、- N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- CN、- C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- S ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- S ( O ) <sub>2</sub> - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- O - R <sup>b</sup>、- S - R <sup>b</sup>、- O - C ( O ) - R <sup>b</sup>、- C ( O ) - R <sup>b</sup>、- C ( O ) - O - R <sup>b</sup>、- S ( O ) - R <sup>b</sup>、- S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup>、- N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - R <sup>b</sup>、- N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) - R <sup>b</sup>、- N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、および - N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

10

【請求項 8】

R <sup>3</sup> は - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub> である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

R <sup>3</sup> は - C ( = O ) R <sup>a</sup> である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

R <sup>3</sup> は - C ( = O ) O R <sup>a</sup> である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

R <sup>3</sup> は、C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C <sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、C <sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、- NO<sub>2</sub>、- N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- CN、- C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- S ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- S ( O ) <sub>2</sub> - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- O - R <sup>b</sup>、- S - R <sup>b</sup>、- O - C ( O ) - R <sup>b</sup>、- C ( O ) - R <sup>b</sup>、- C ( O ) - O R <sup>b</sup>、- S ( O ) - R <sup>b</sup>、- S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup>、- N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - R <sup>b</sup>、- N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) - R <sup>b</sup>、- N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、および - N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環であり、任意の C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、C <sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> アルケニル、C <sub>2</sub> ~ <sub>6</sub> アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、R <sup>f</sup>、オキソ、ハロ、- NO<sub>2</sub>、- N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- CN、- C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- S ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- S ( O ) <sub>2</sub> - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、- O - R <sup>b</sup>、- S - R <sup>b</sup>、- O - C ( O ) - R <sup>b</sup>、- C ( O ) - R <sup>b</sup>、- C ( O ) - O - R <sup>b</sup>、- S ( O ) - R <sup>b</sup>、- S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup>、- N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - R <sup>b</sup>、- N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) - R <sup>b</sup>、- N ( R <sup>b</sup> ) - C ( O ) - N ( R <sup>b</sup> ) <sub>2</sub>、および - N ( R <sup>b</sup> ) - S ( O ) <sub>2</sub> - R <sup>b</sup> からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

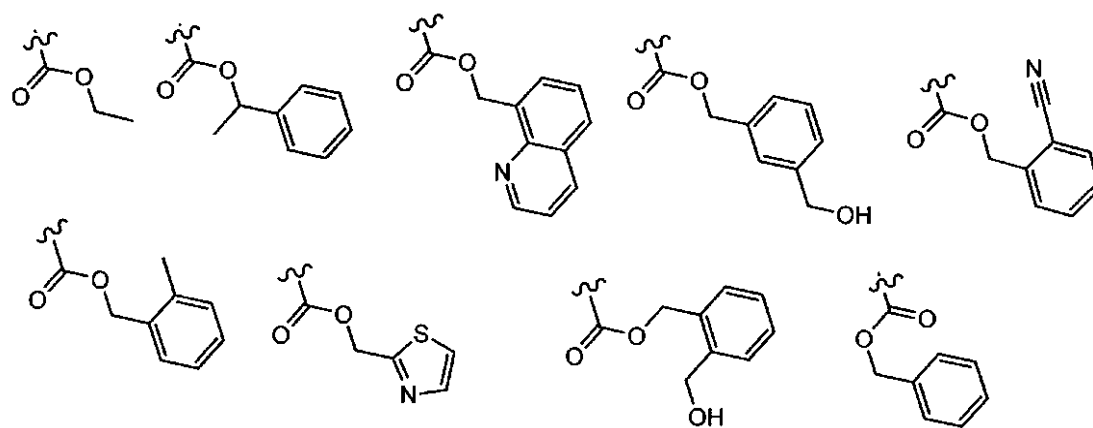
20

30

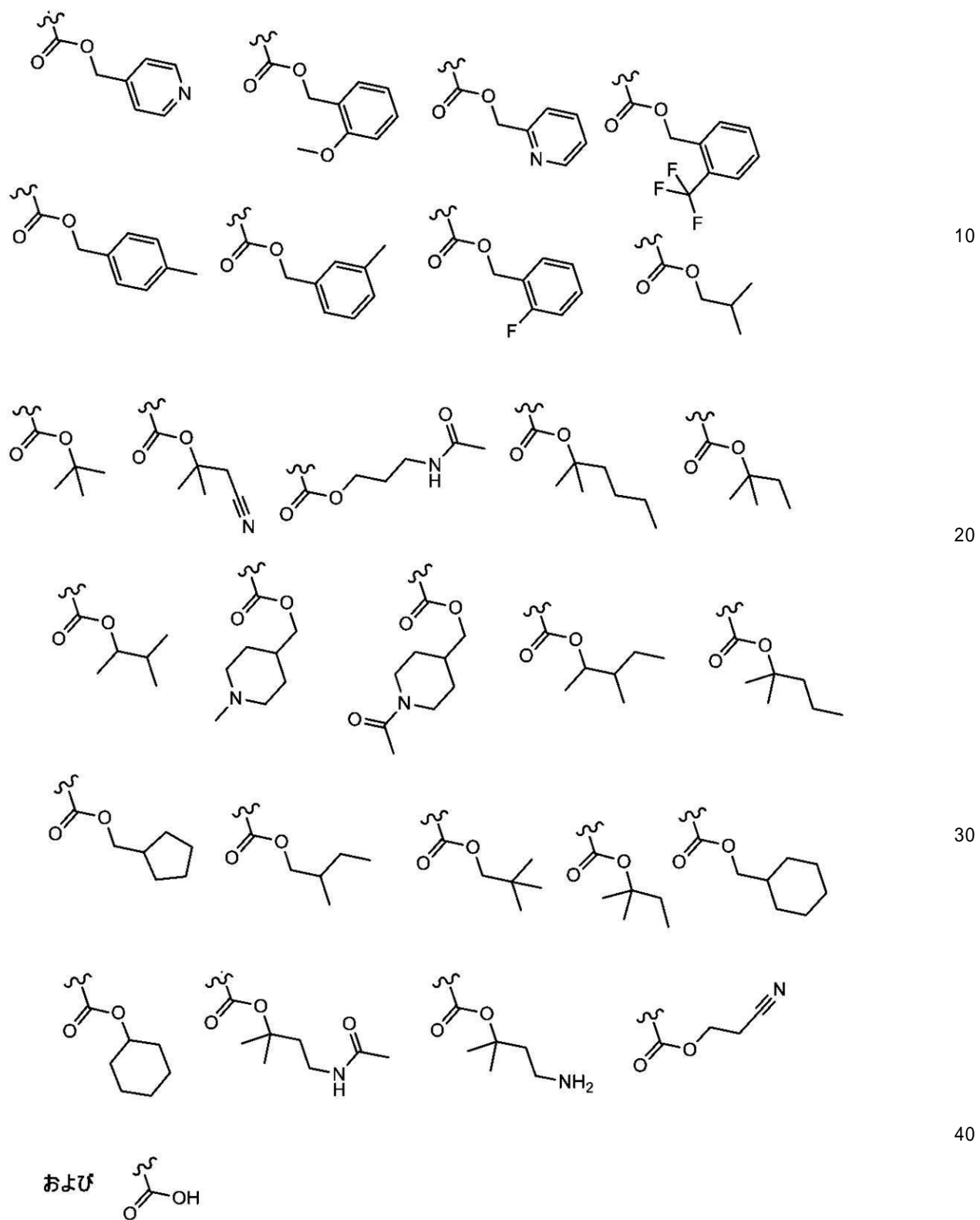
【請求項 12】

R <sup>3</sup> は、

【化 1 7 7】



【化 1 7 8】

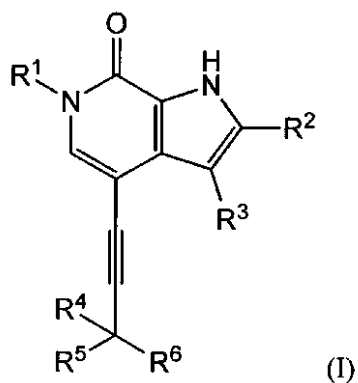


からなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 3】

式 ( I ) :

【化 1 7 6】

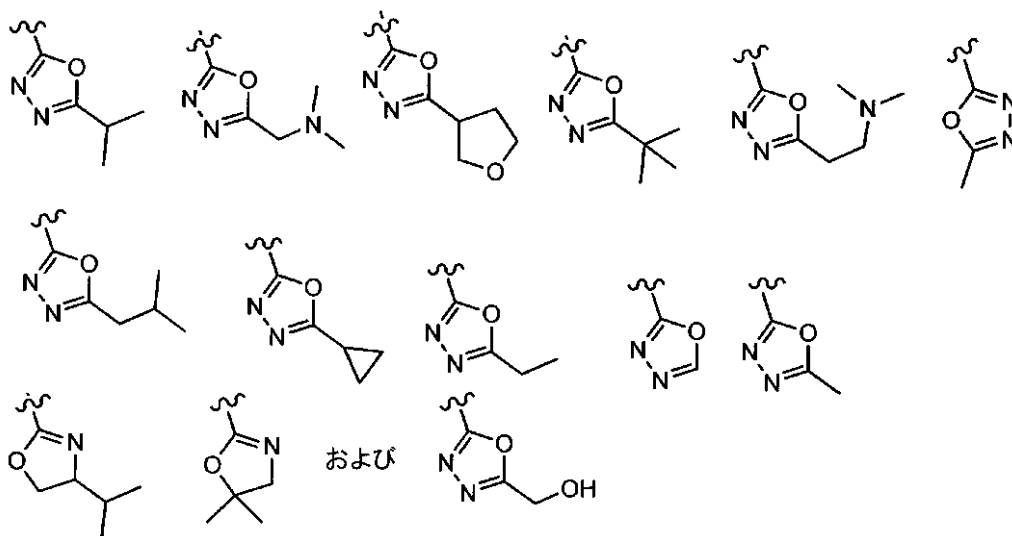


10

(式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  は請求項 1 において定義されるとおりであり、  
 $R^3$  は、

【化 1 7 9】



20

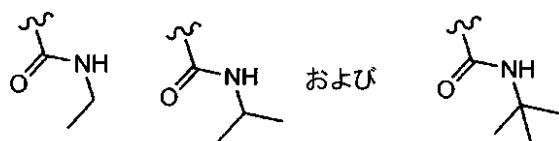
30

からなる群から選択される)の化合物またはその塩。

【請求項 1 4】

 $R^3$  は、

【化 1 8 0】



40

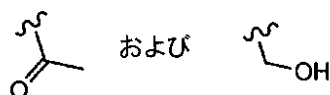
からなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 5】

 $R^3$  は、



【化 1 8 1】



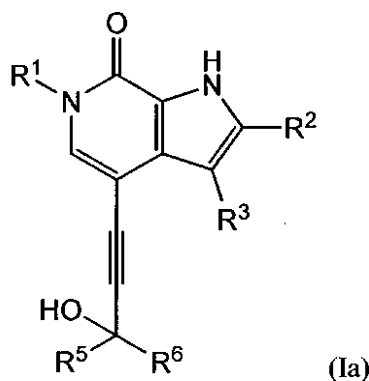
からなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 6】

式 (I a) :

【化 1 8 2】

10



(Ia)

20

の化合物である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 7】

R<sup>4</sup> は H である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 8】

R<sup>4</sup> はヒドロキシルである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 9】

R<sup>4</sup> は、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

30

【請求項 2 0】

R<sup>5</sup> は H である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 2 1】

R<sup>5</sup> は、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 2 2】

R<sup>6</sup> は、1 つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

40

【請求項 2 3】

R<sup>6</sup> は、1 つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換されたカルボシクリルである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 2 4】

R<sup>6</sup> は、1 つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 2 5】

R<sup>6</sup> は、オキソおよび - N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub> で置換されて - C(O) - N(R<sup>h</sup>)<sub>2</sub> 基を形成した C<sub>1</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 2 6】

50

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、それらが結合する炭素とともに、1つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換されたカルボシクリルを形成する、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 27】

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、それらが結合する炭素とともに、1つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 28】

R<sup>4</sup> は存在せず；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、それらが結合する炭素とともに、1つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換され、式 (I) の残部と芳香環の原子で連結したアリール環を形成する、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

10

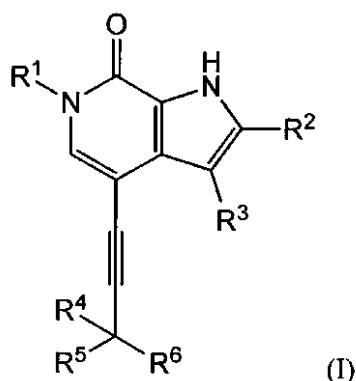
【請求項 29】

R<sup>4</sup> は存在せず；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、それらが結合する炭素とともに、1つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換され、式 (I) の残部と芳香環の原子で連結したヘテロシクリルを形成する、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 30】

式 (I) :

【化 176】



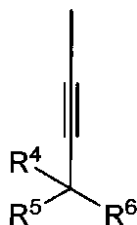
20

(式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> は請求項 1 において定義されるとおりであり、

以下の基：

【化 183】



30

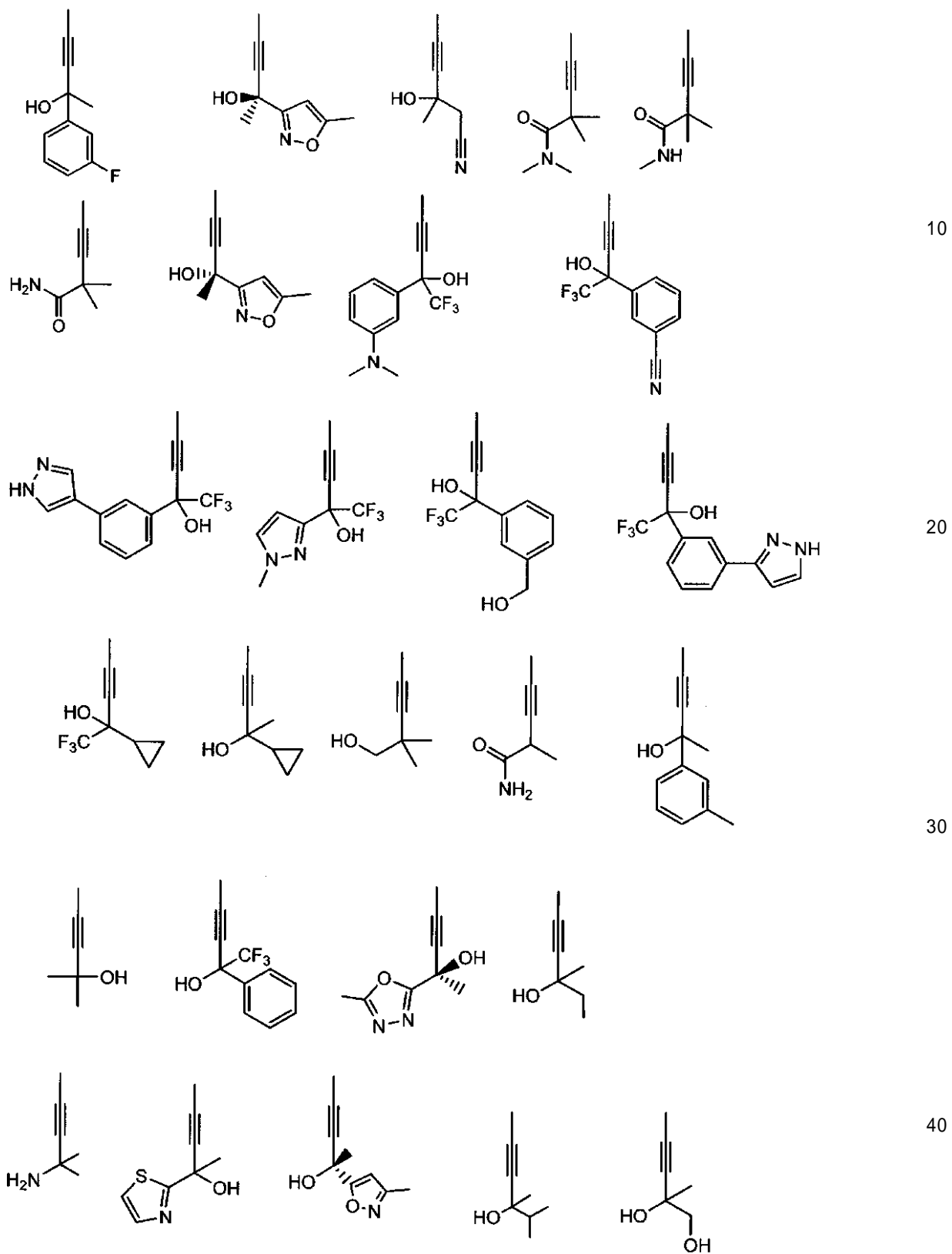
40

は、

【化 1 8 4】



【化 1 8 5】



[illegible][illegible]

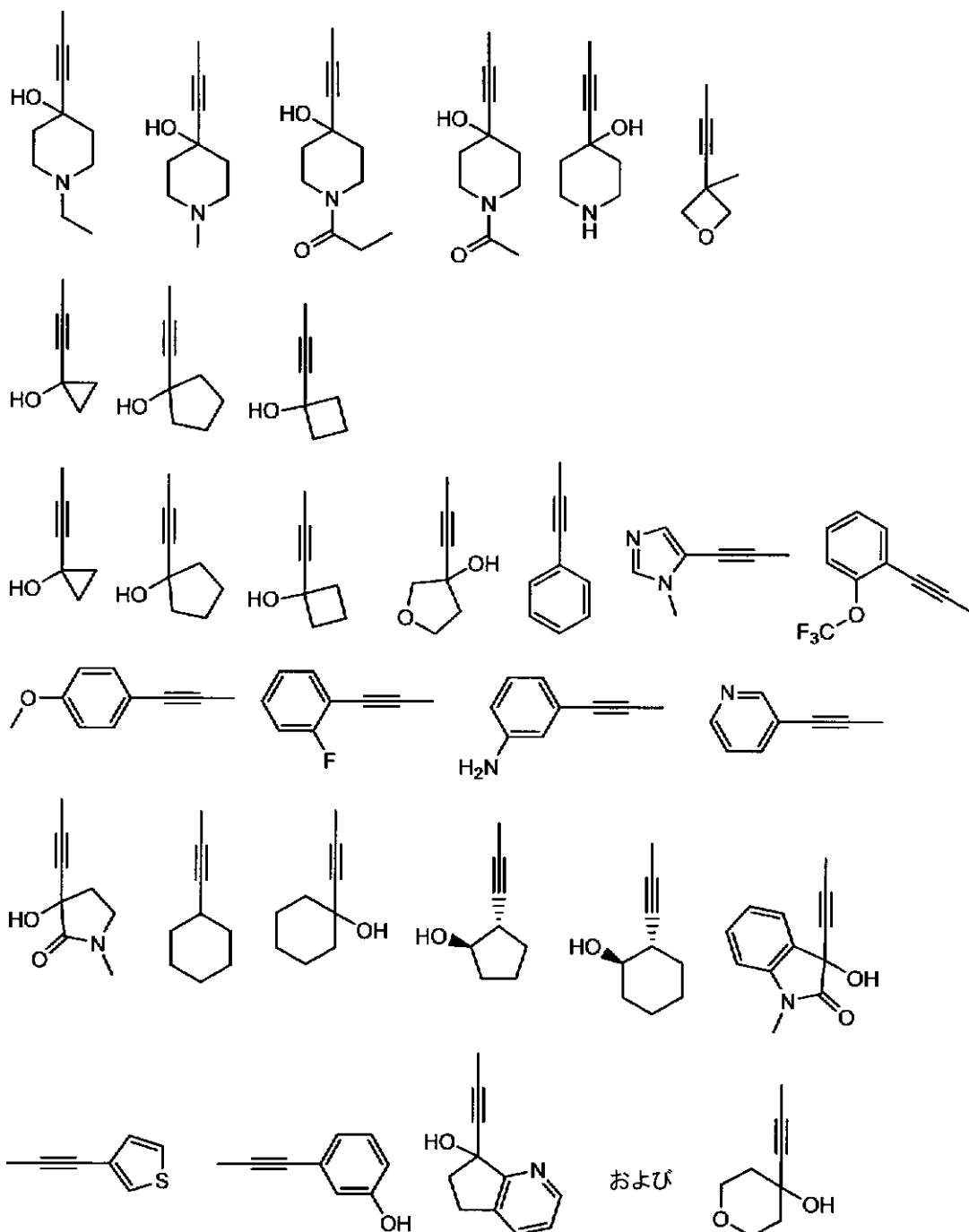
および

【化 1 8 7】

$$\begin{array}{c} | \\ || \\ R^4 \\ | \\ R^5 \quad R^6 \end{array}$$

40

## 【化 1 8 8】



10

20

30

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塩。

40

## 【請求項 3 2】

R<sup>1</sup> は、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシ、および C<sub>3</sub> ~ 8 カルボシクリル（前記 C<sub>3</sub> ~ 8 カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり；

R<sup>2</sup> は、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 3 アルコキシ、および C<sub>3</sub> ~ 8 カルボシクリル（前記 C<sub>3</sub> ~ 8 カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルであり；

R<sup>3</sup> は、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>

50

、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、任意のカルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項1に記載の化合物またはその塩。

10

### 【請求項33】

$R^1$ は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、および $C_3 \sim 8$ カルボシクリル（前記 $C_3 \sim 8$ カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

$R^2$ は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、および $C_3 \sim 8$ カルボシクリル（前記 $C_3 \sim 8$ カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

20

$R^3$ は $-N(R^b)_2$ である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

### 【請求項34】

$R^1$ は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、および $C_3 \sim 8$ カルボシクリル（前記 $C_3 \sim 8$ カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

$R^2$ は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、および $C_3 \sim 8$ カルボシクリル（前記 $C_3 \sim 8$ カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

30

$R^3$ は $-C(=O)OR^a$ である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

### 【請求項35】

$R^1$ は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、および $C_3 \sim 8$ カルボシクリル（前記 $C_3 \sim 8$ カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

$R^2$ は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、および $C_3 \sim 8$ カルボシクリル（前記 $C_3 \sim 8$ カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

40

$R^3$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された5～6員ヘテロアリール環であり、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim$

50

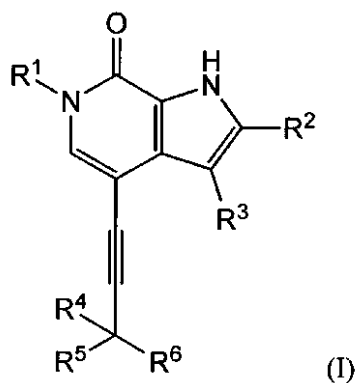
<sub>6</sub> アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 36】

式 (I) :

【化 176】

10



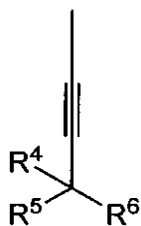
20

(式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  は請求項 32 ~ 35 のいずれか 1 項において定義されるとおりであり、

以下の基 :

【化 189】

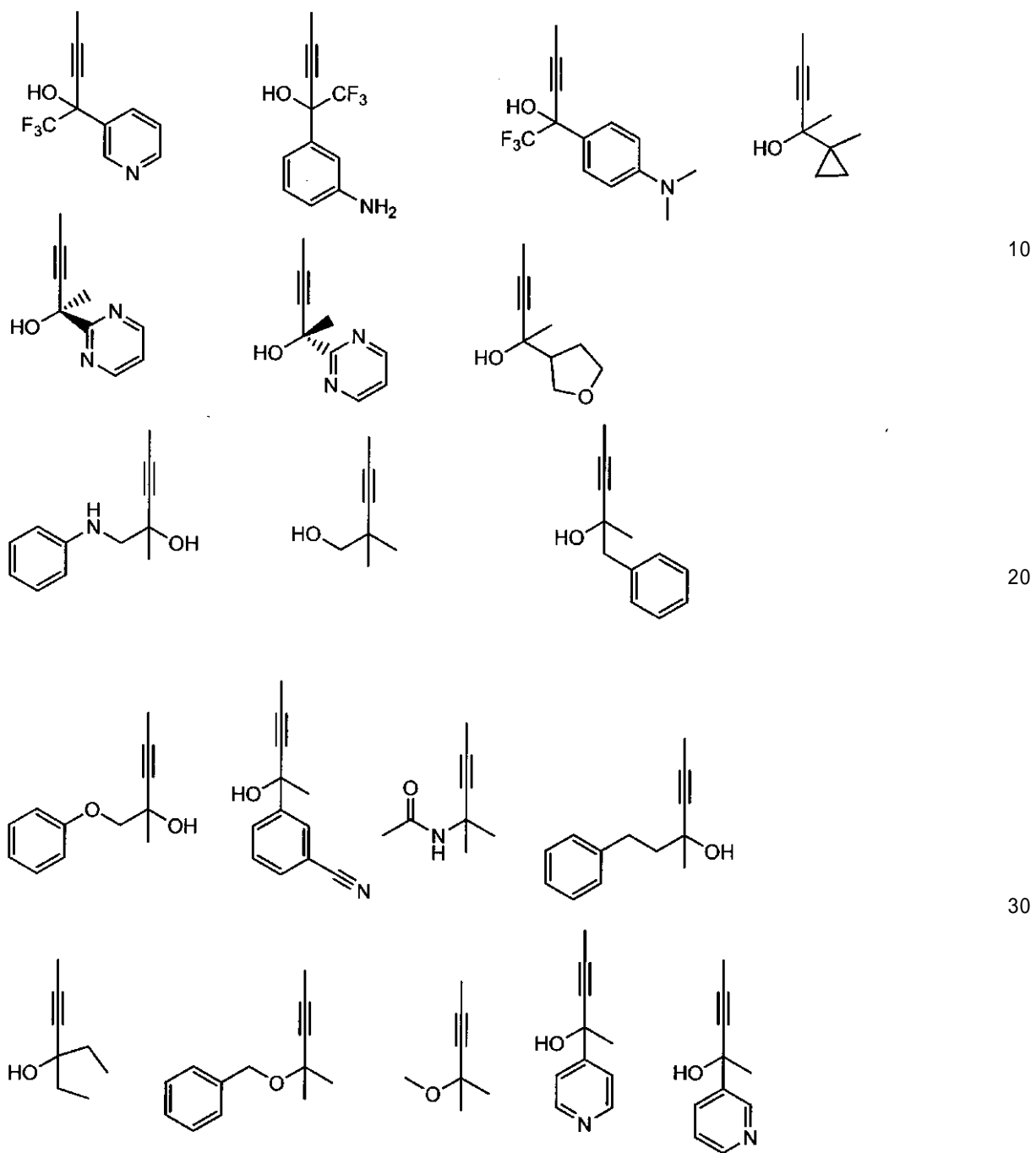


30

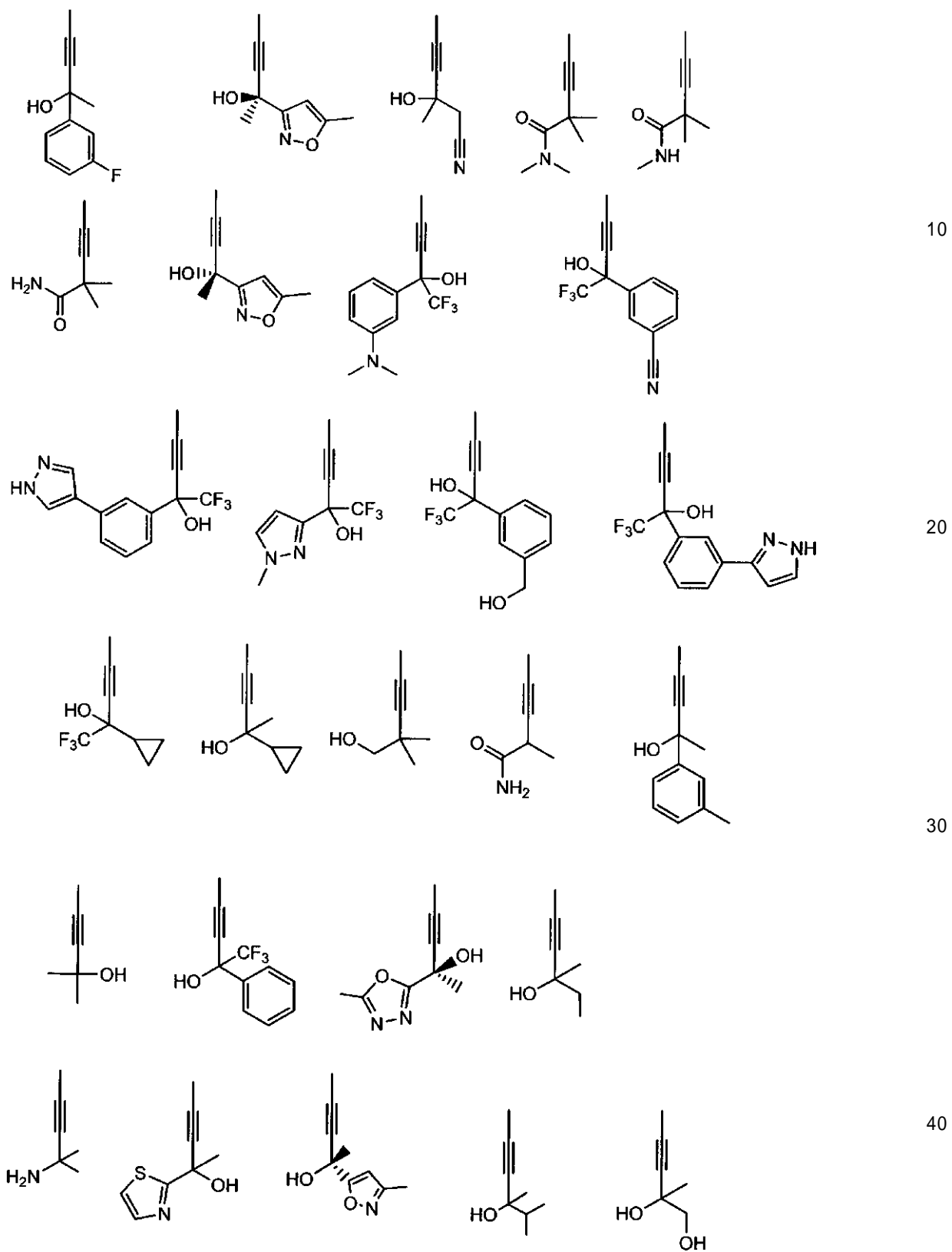
が、



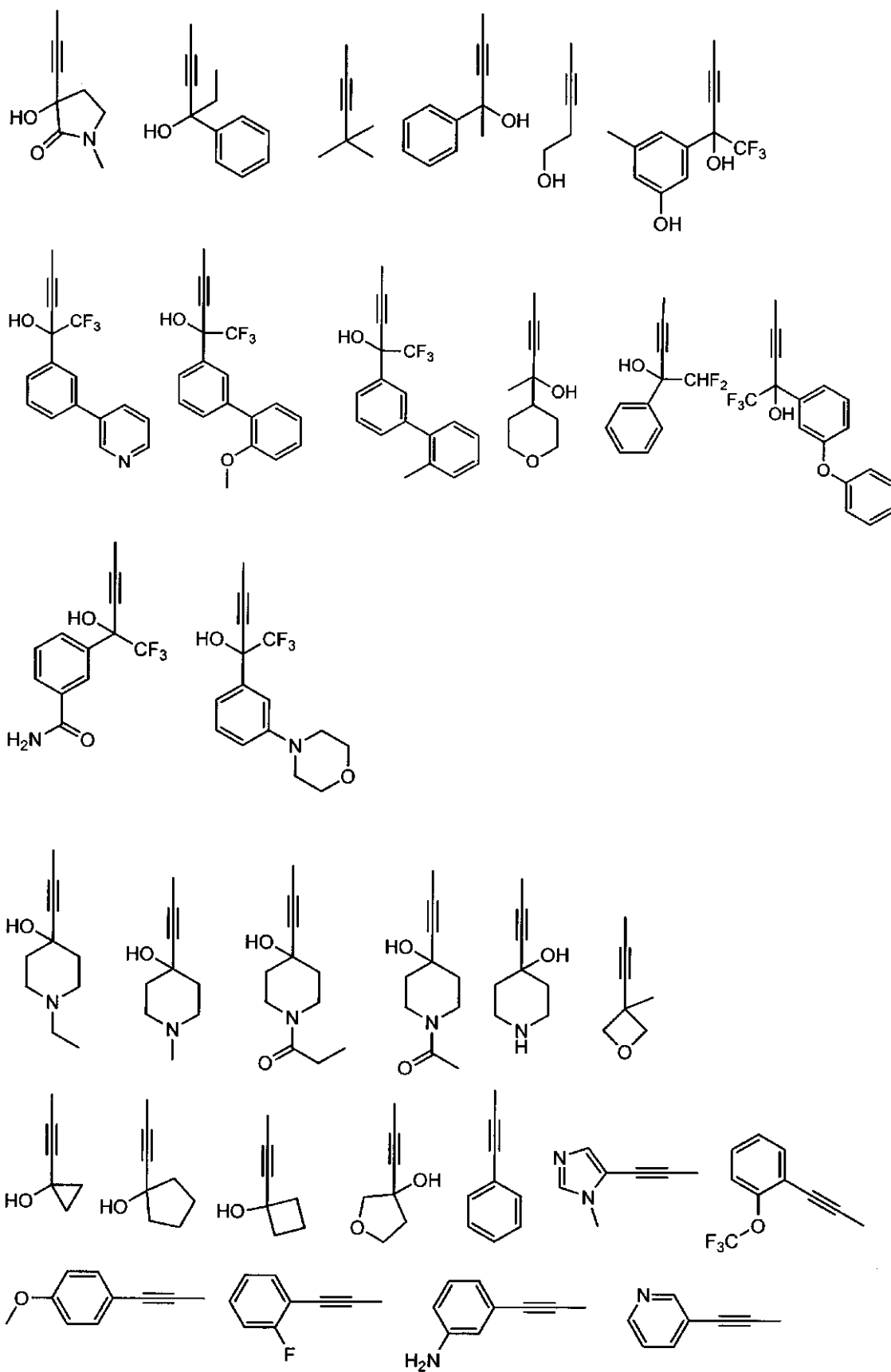
【化 190】



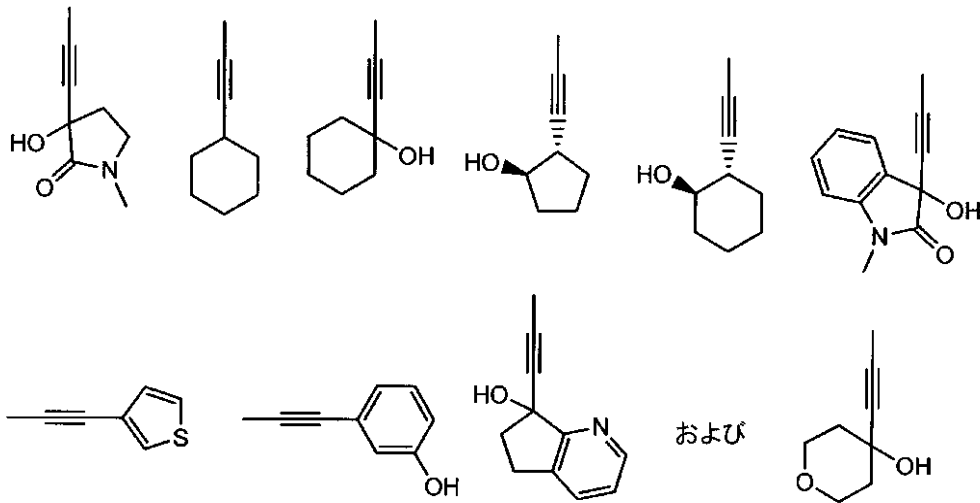
【化 1 9 1】



【化 1 9 2】



【化 1 9 3】

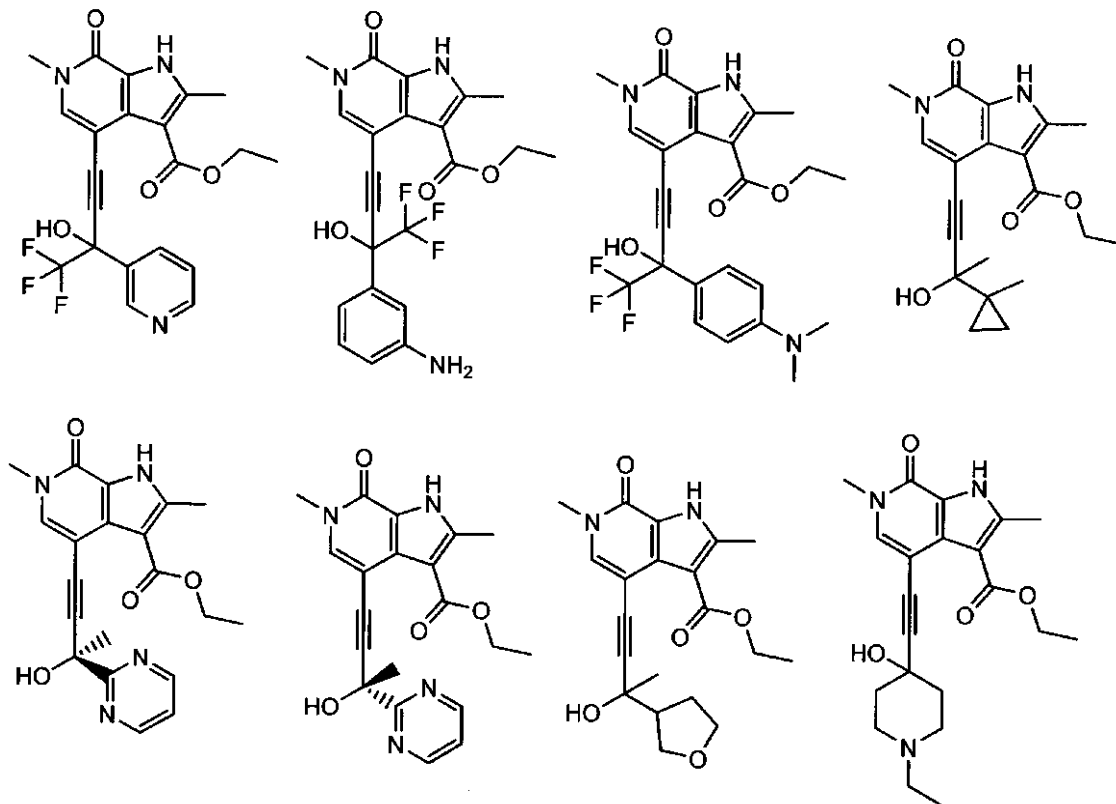


10

からなる群から選択される    の化合物またはその塩。

【請求項 3 7】

【化 1 9 4】

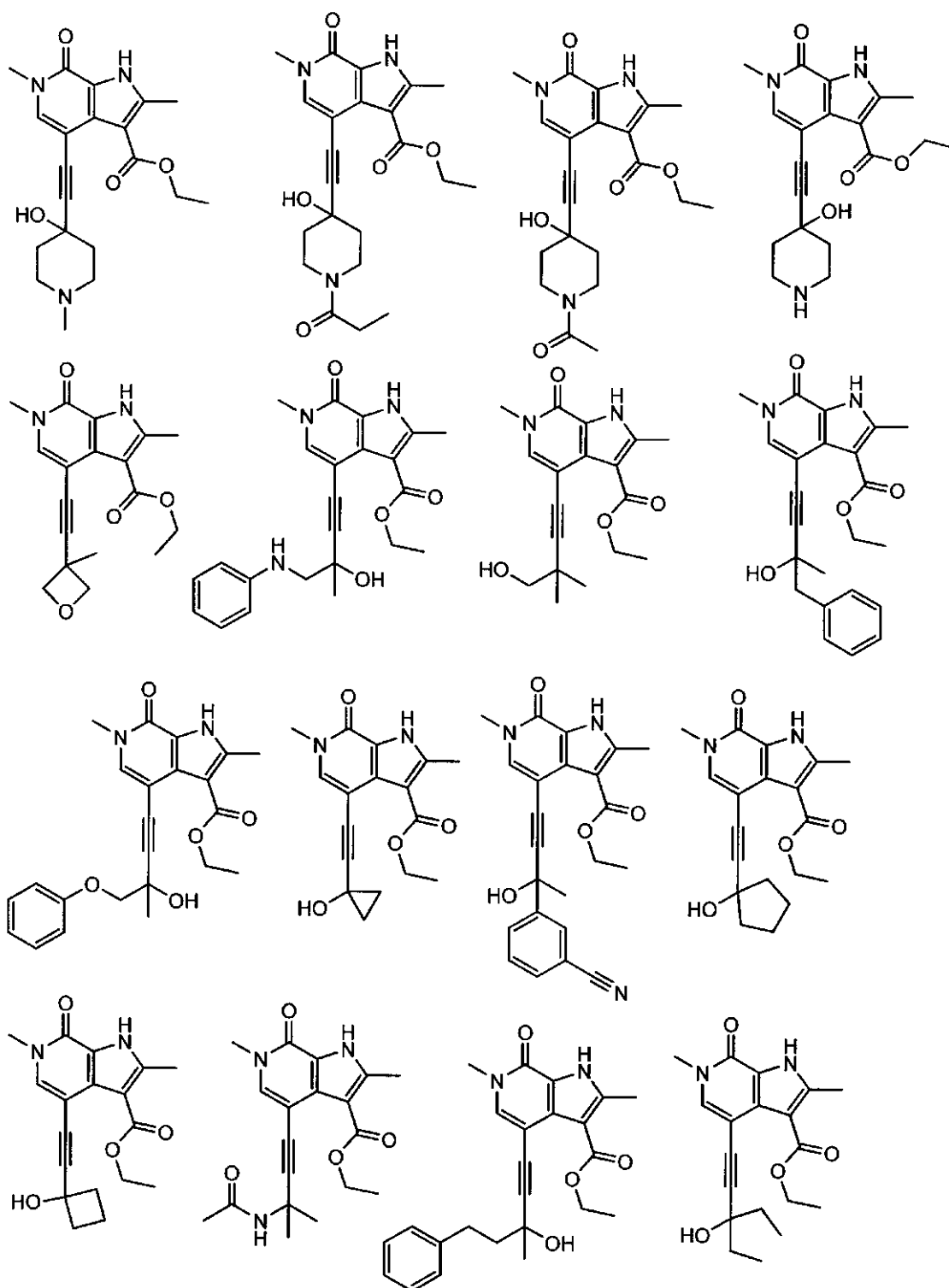


20

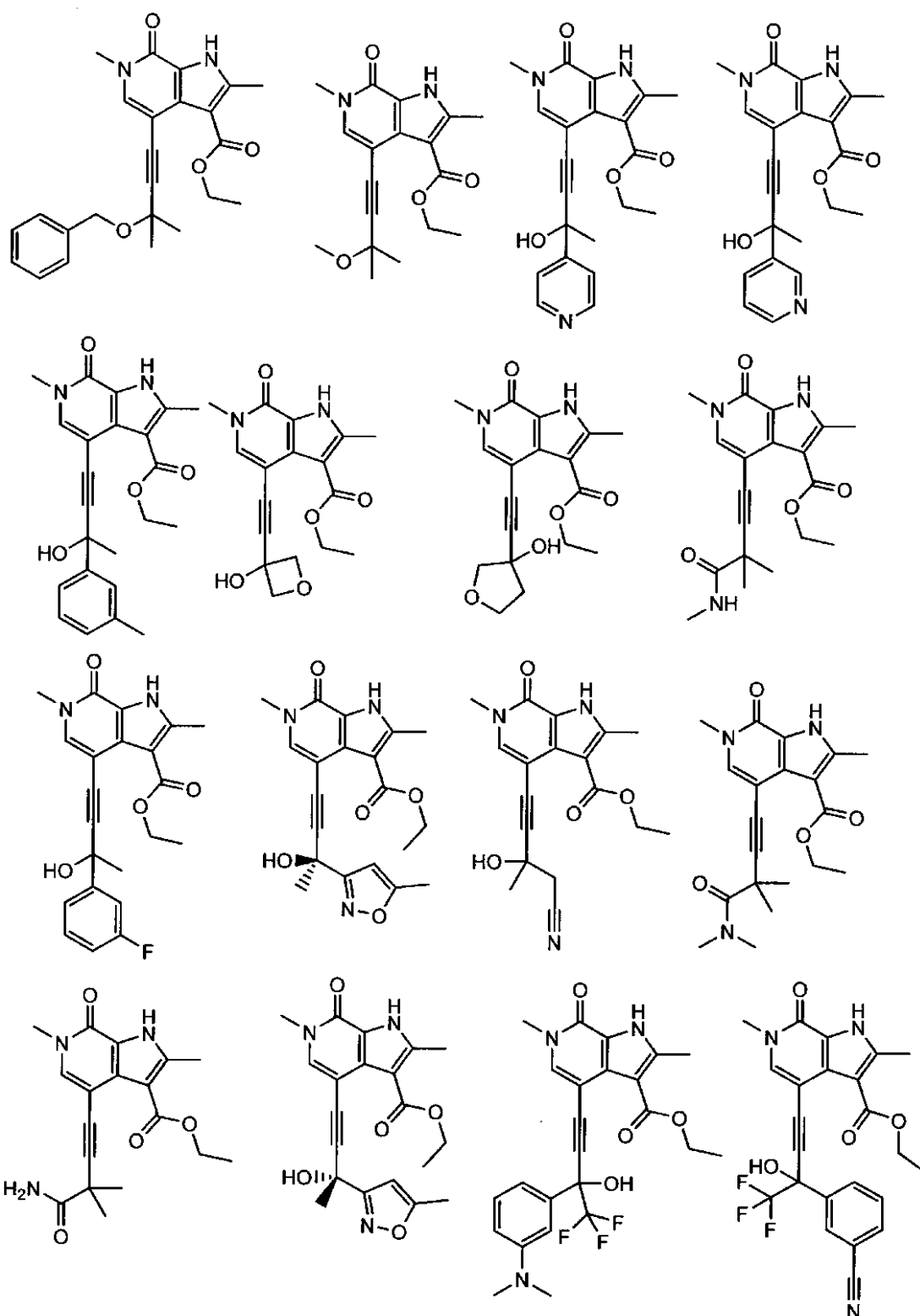
30

40

【化 1 9 5】



【化 196】



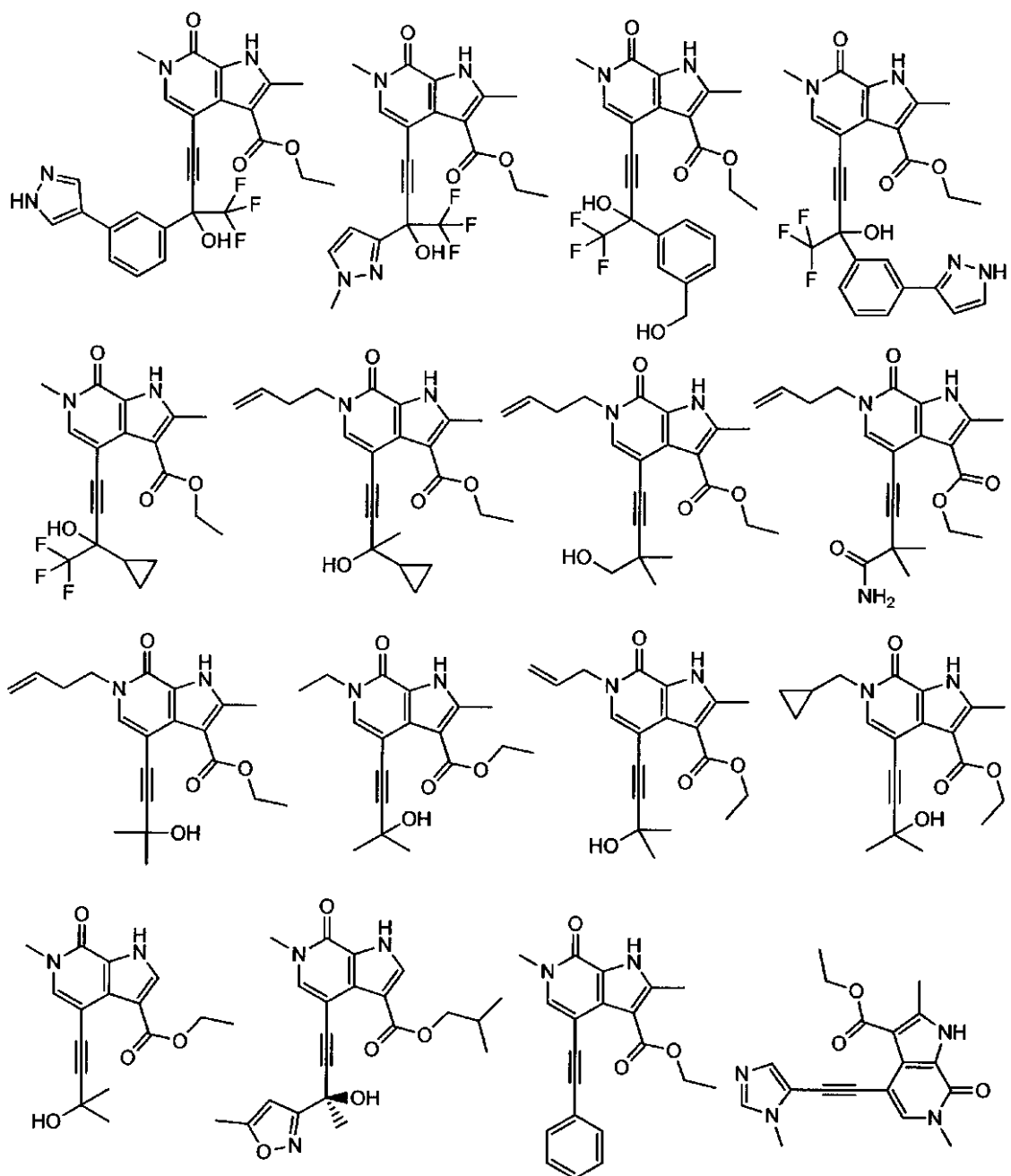
10

20

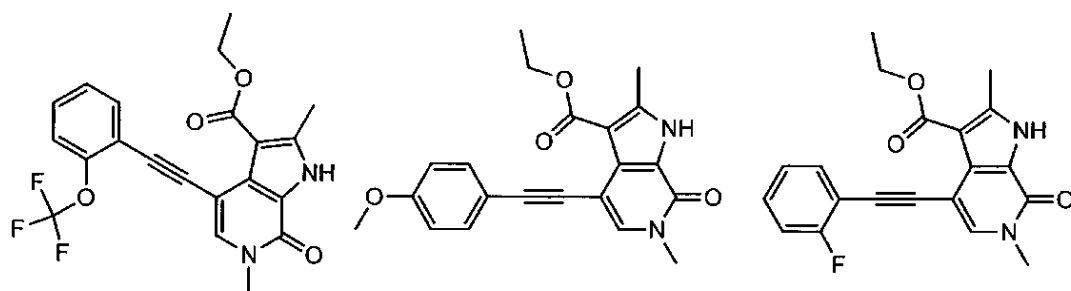
30

40

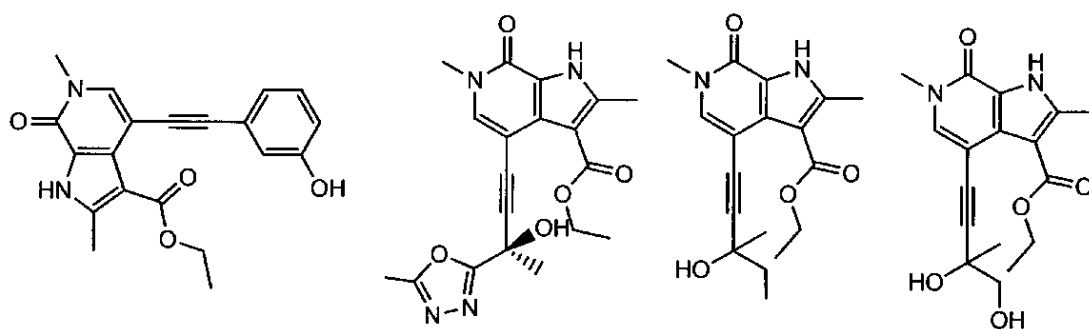
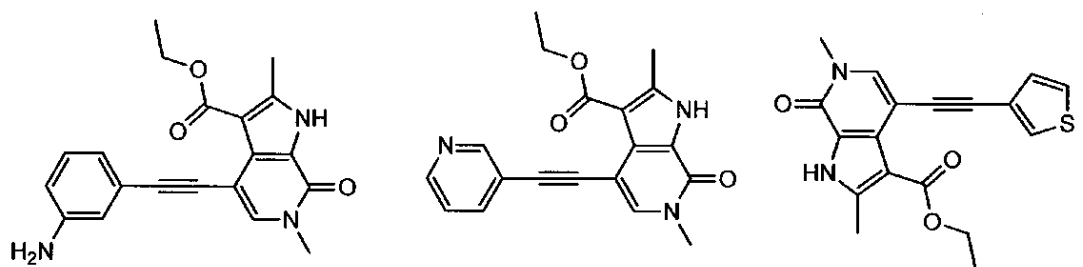
【化 197】



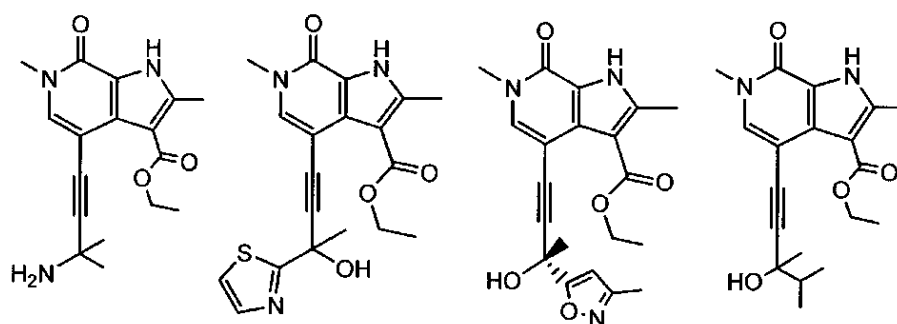
【化 198】



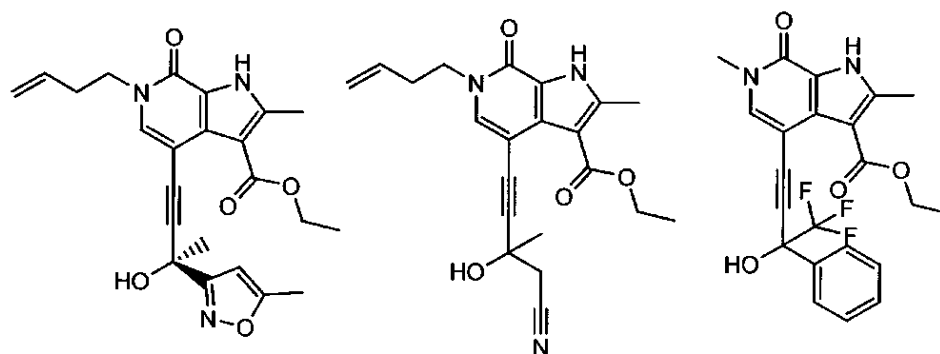
10



20



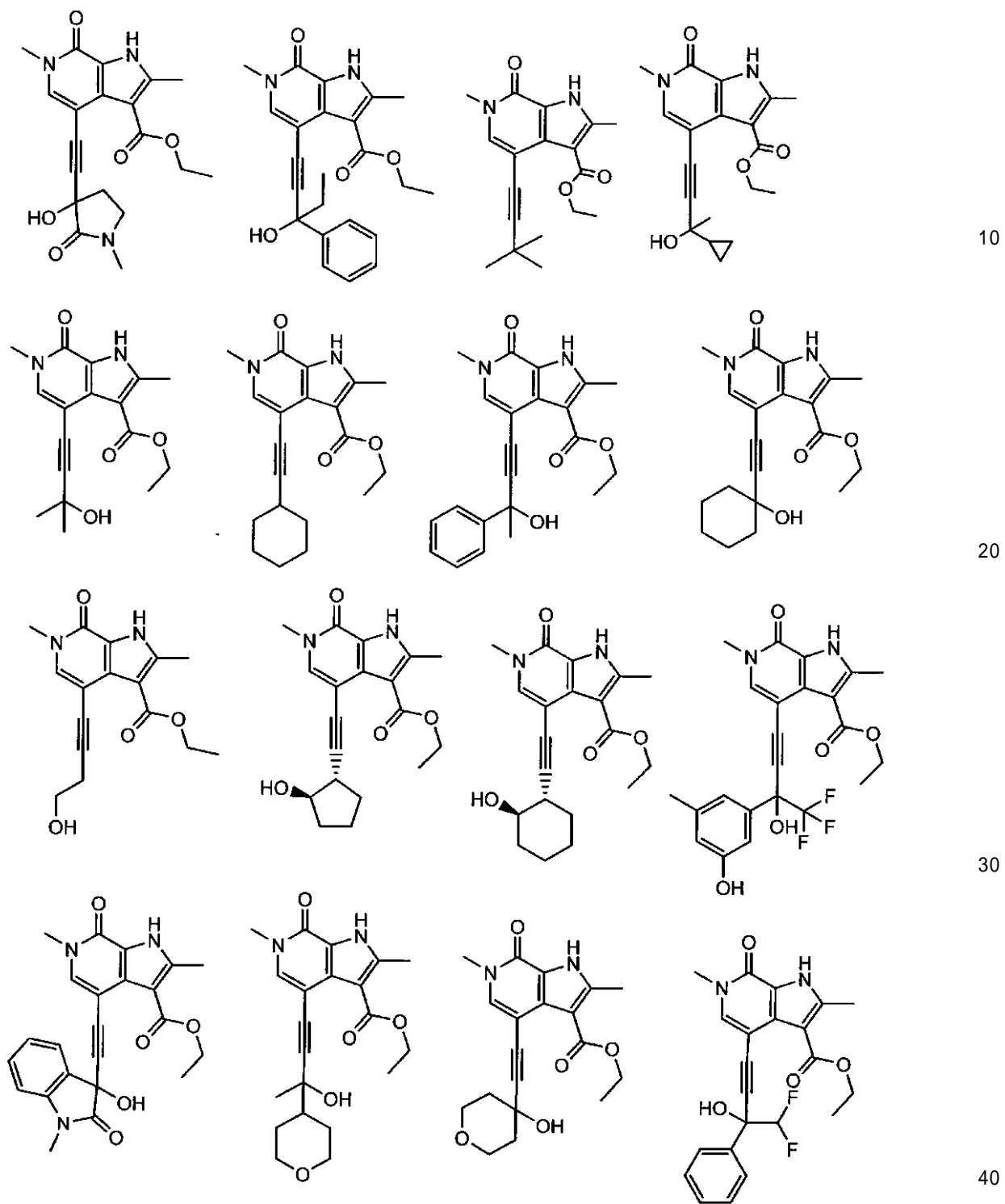
30



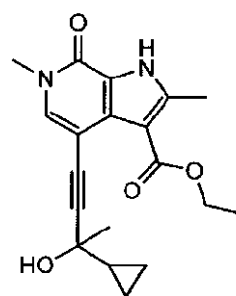
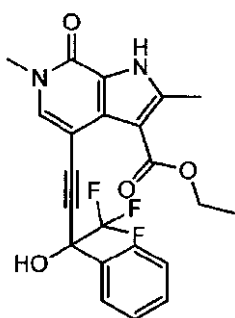
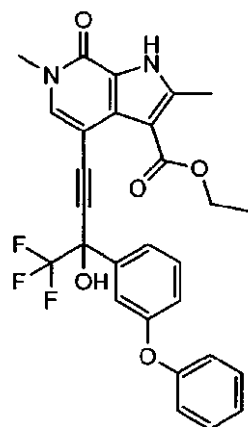
40



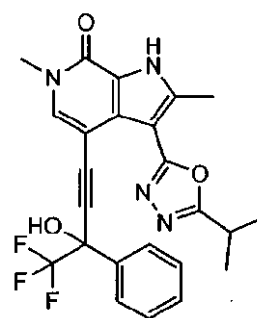
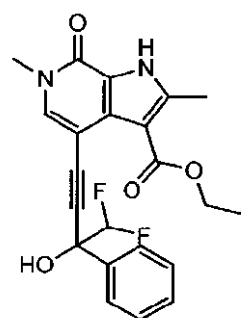
【化 199】



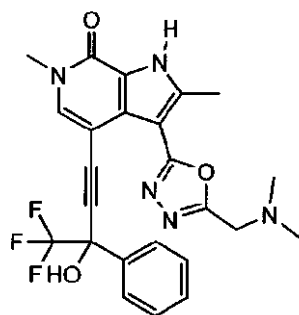
【化 2 0 0】



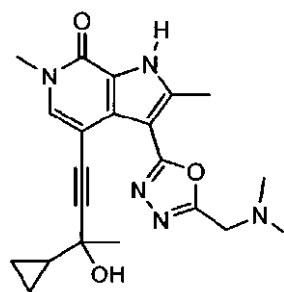
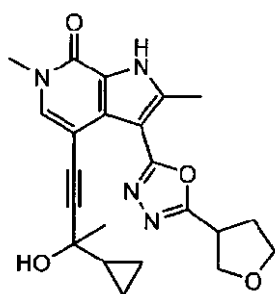
10



20

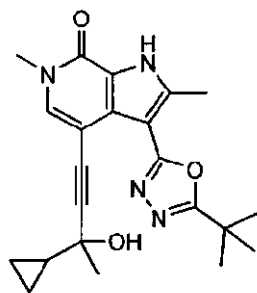


30

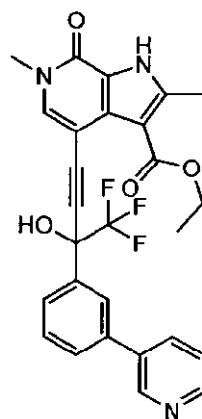
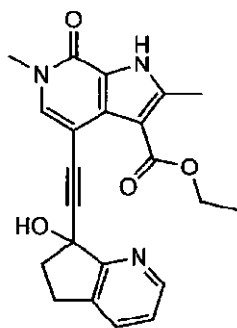


40

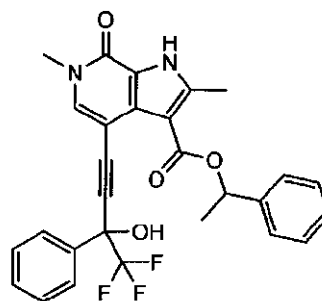
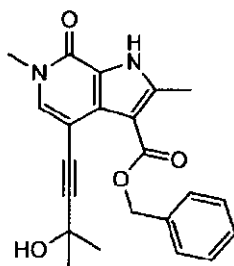
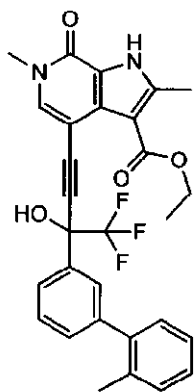
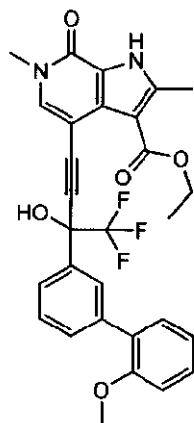
【化 2 0 1】



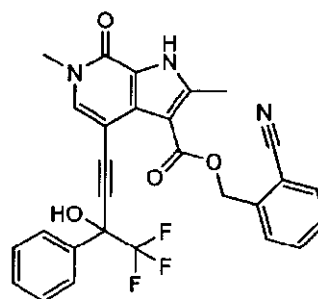
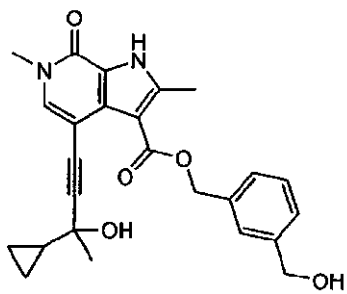
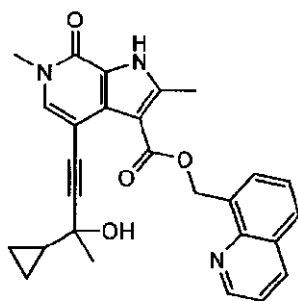
10



20

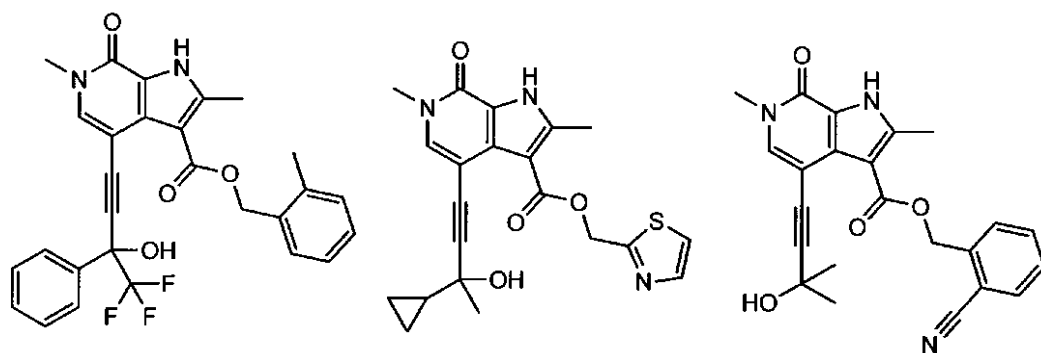


30

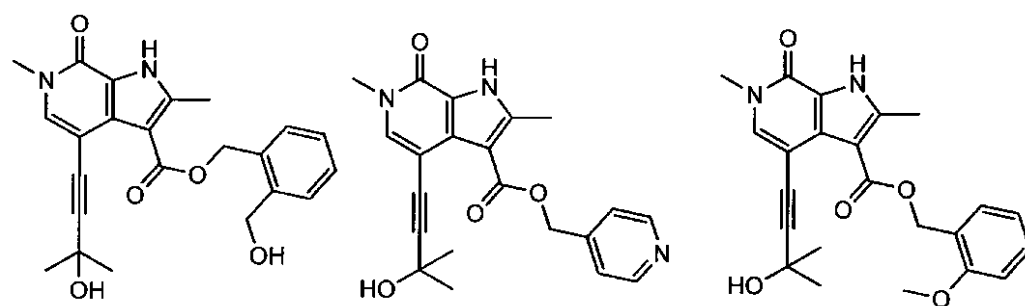


40

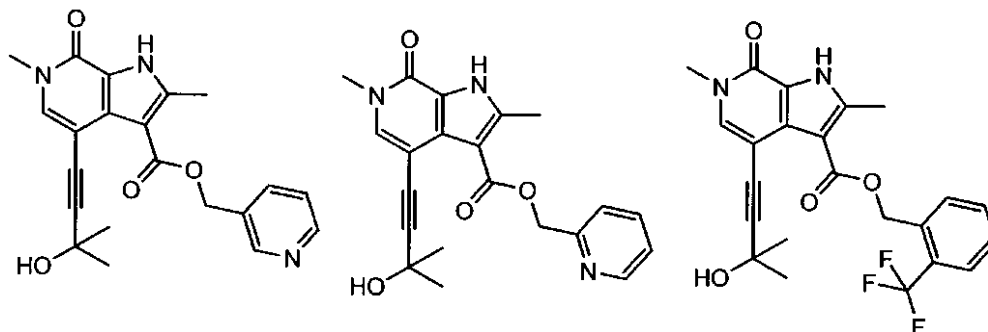
【化 202】



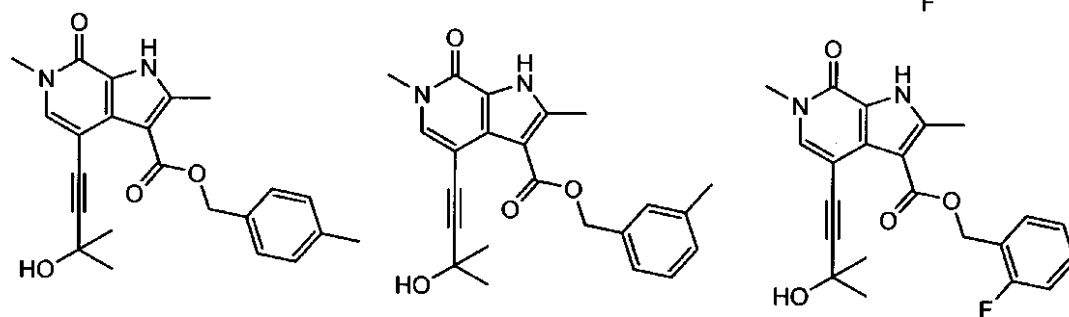
10



20

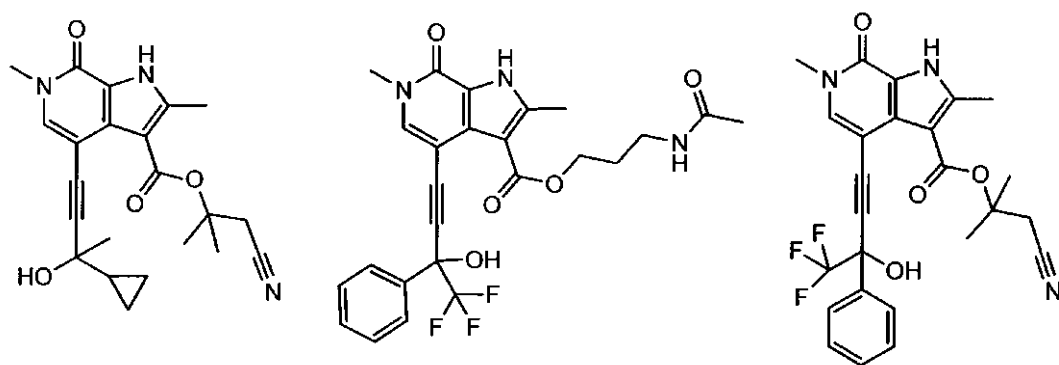


30

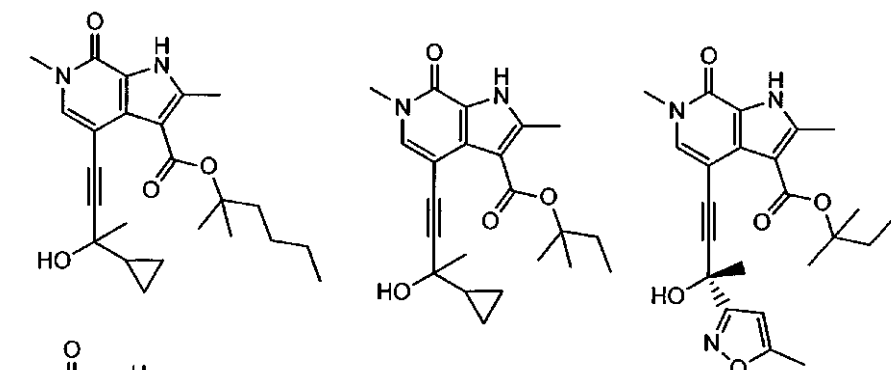




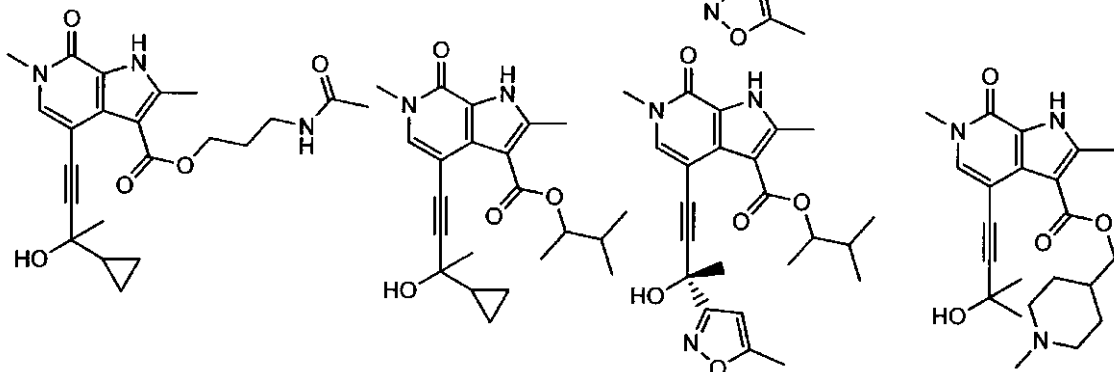
【化 2 0 4】



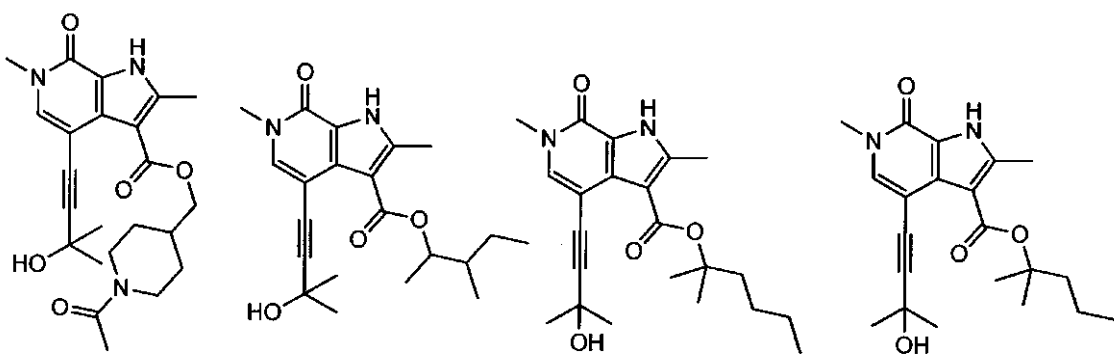
10



20

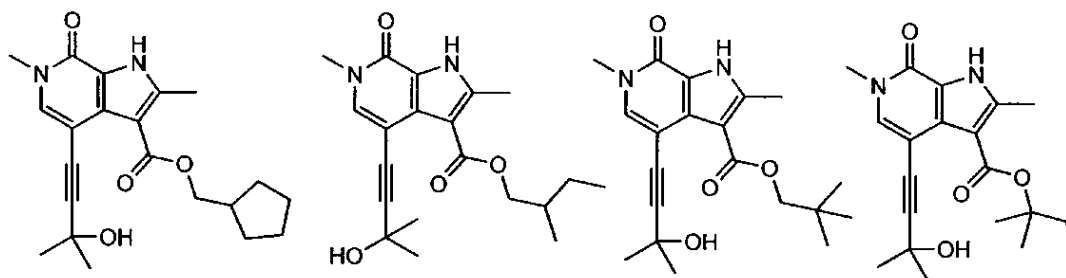


30

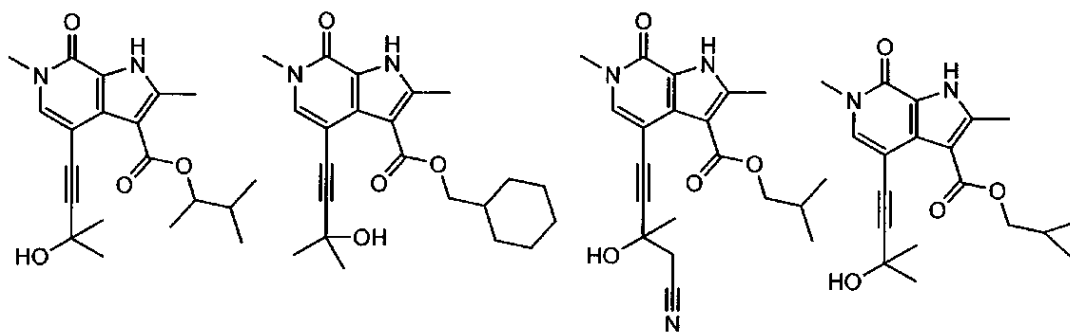


40

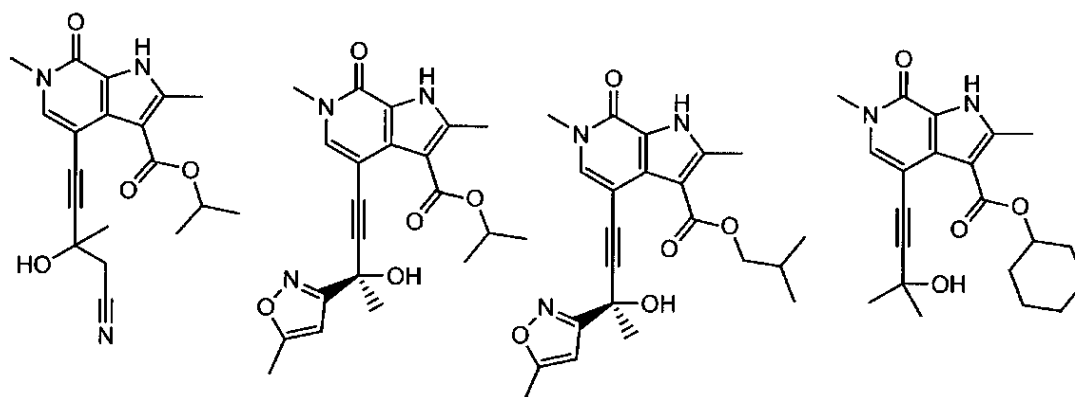
## 【化 2 0 5】



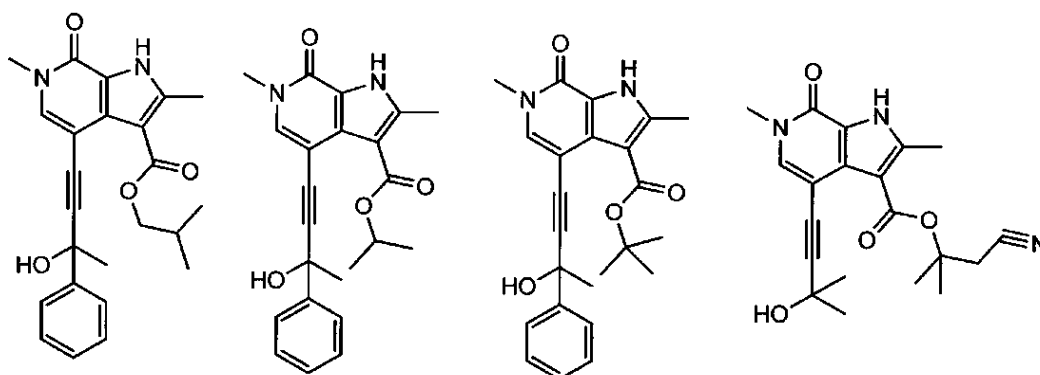
10



20

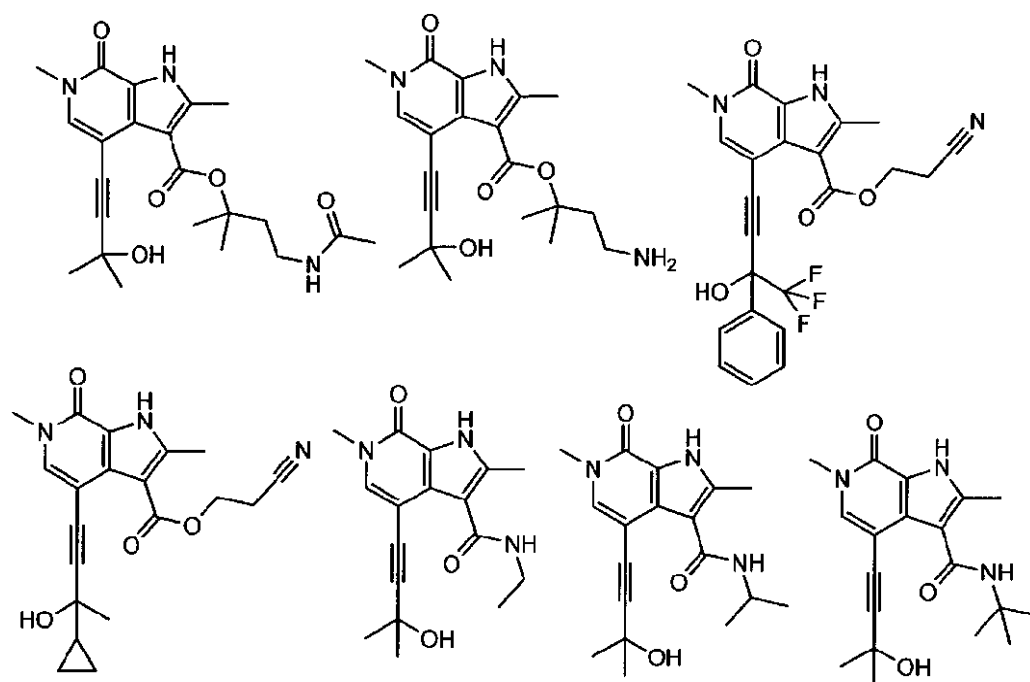


30



40

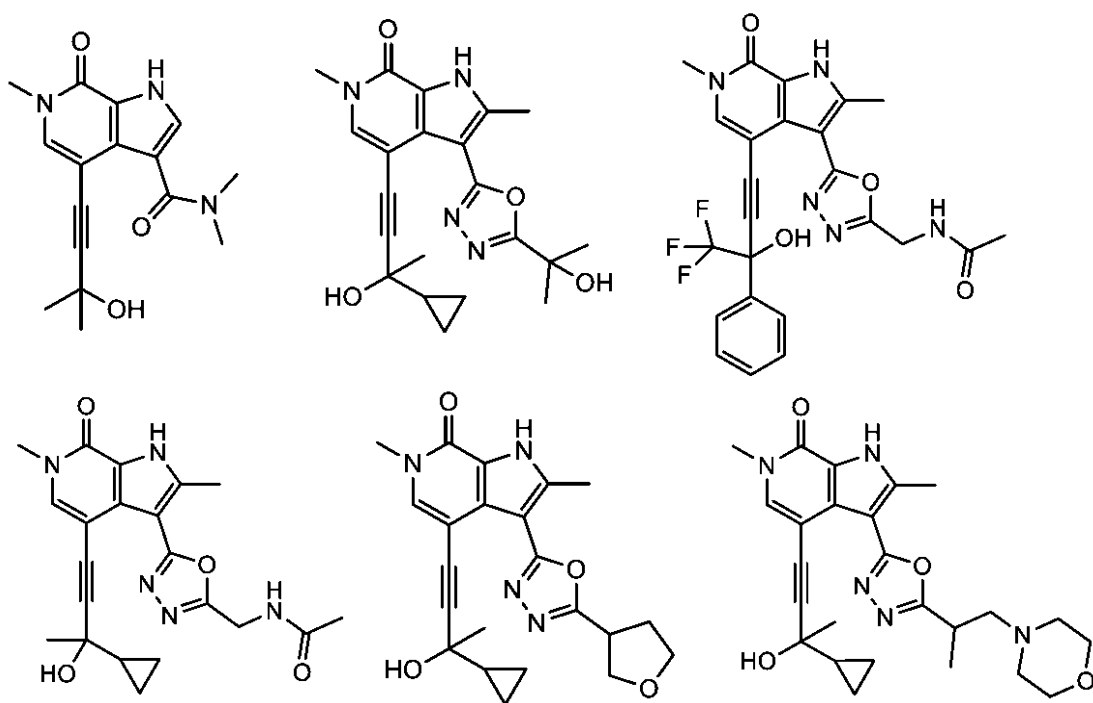
## 【化 2 0 6】



10

20

## 【化 2 0 6 - 1】

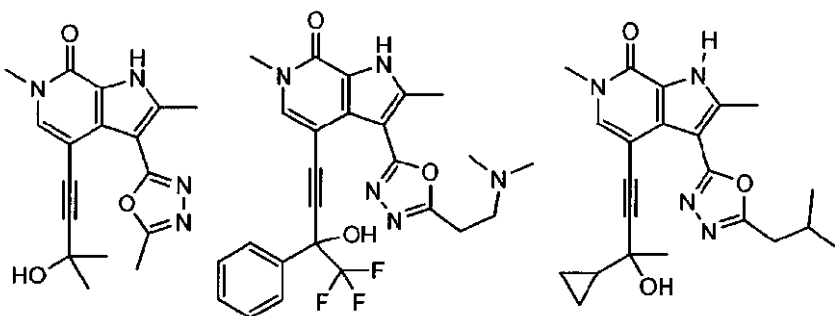


30

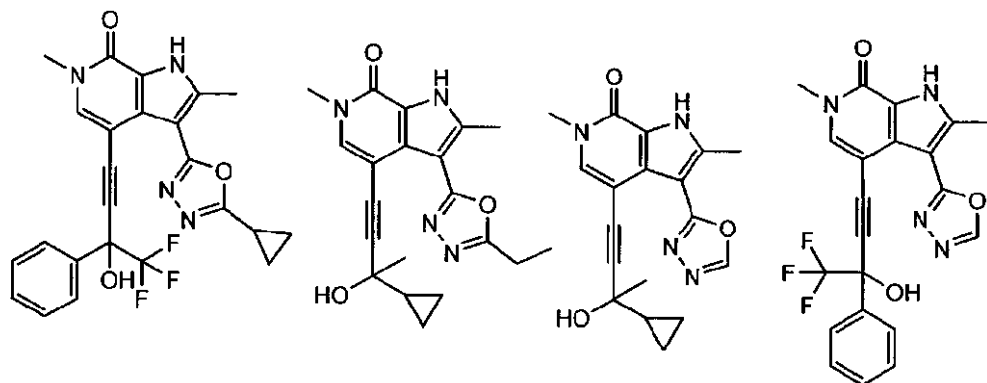
40



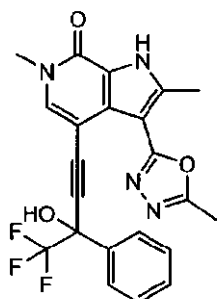
【化 2 0 7】



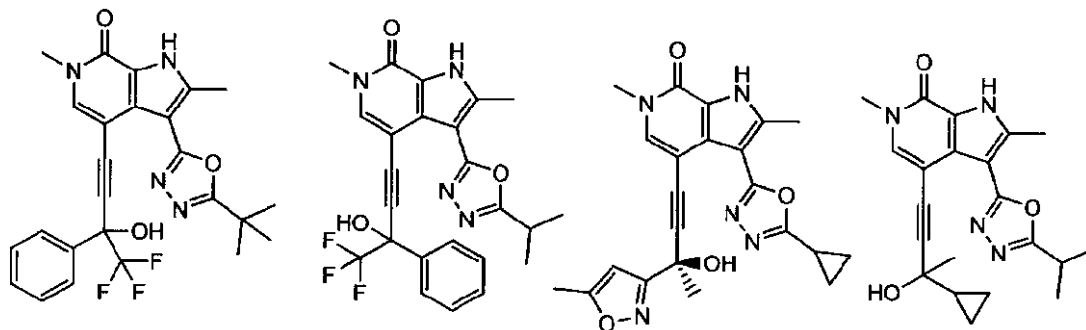
10



20

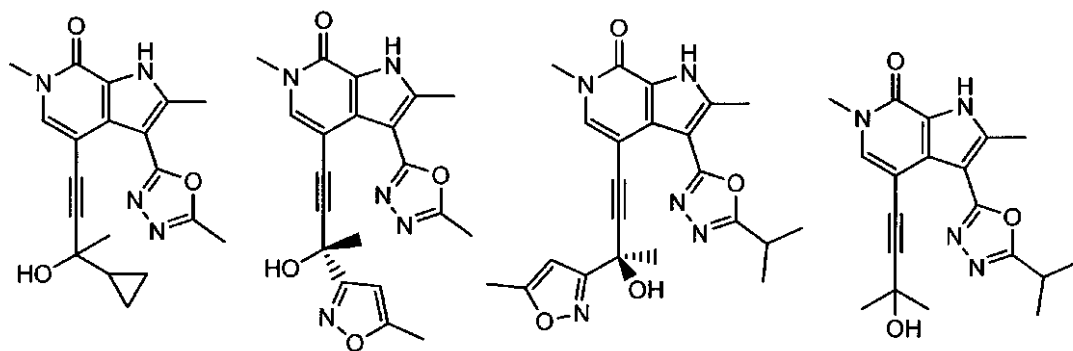


30

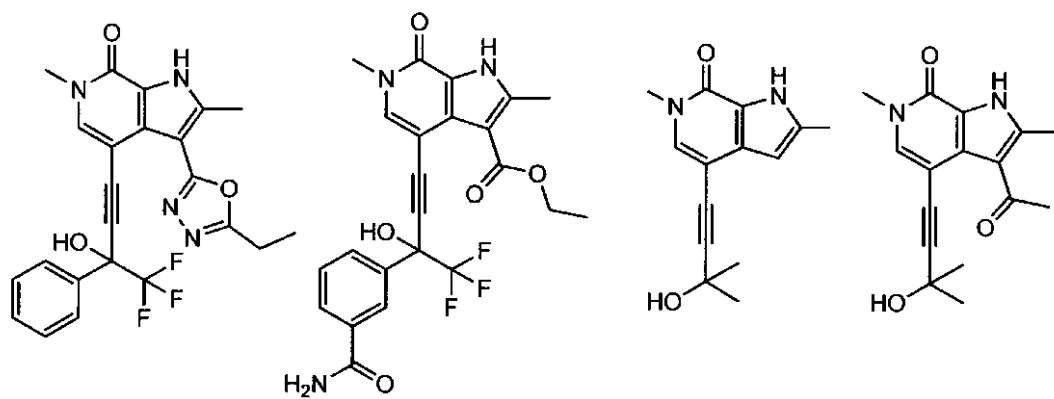


40

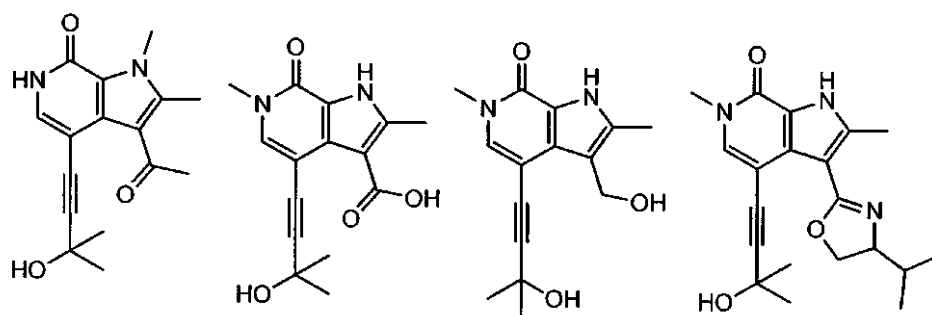
【化 208】



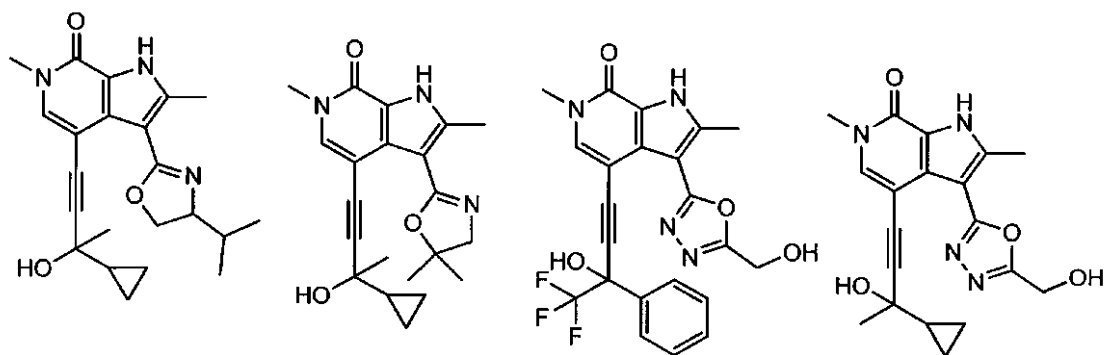
10



20

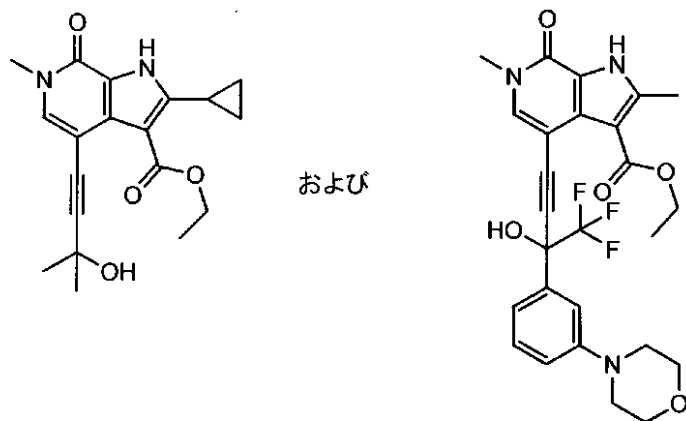


30



40

【化 2 0 9】



10

からなる群から選択される化合物またはその塩。

【請求項 38】

請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物。

【請求項 39】

さらなる治療剤をさらに含む、請求項 38 に記載の組成物。

20

【請求項 40】

前記さらなる治療剤が化学療法剤である、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

動物における T A F 1 媒介障害を処置するための、請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を含む、組成物。

【請求項 42】

前記障害が癌である、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記癌が、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌腫、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌腫、子宮内膜癌、内皮肉腫、上皮癌腫、赤白血病、食道癌、エストロゲン - 受容体陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巢癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、ヘパトーム、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T 細胞または B 細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、N U T ミッドラインカルシノーマ ( N M C )、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚癌、小細胞性肺癌腫、固形腫瘍 ( 癌腫および肉腫 )、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巢腫瘍、子宮癌、およびウィルムス腫瘍から選択される、請求項 42 に記載の組成物。

30

40

【請求項 44】

前記障害が癌であり、前記癌が肺癌、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、および黒色腫から選択される、請求項 42 に記載の組成物。

【請求項 45】

50

医薬療法における使用のための、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を含む組成物。

【請求項 46】

T A F 1 媒介障害の予防的処置または治療的処置のための、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を含む組成物。

【請求項 47】

動物における T A F 1 媒介障害を処置するための医薬を調製するための、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 48】

T A F 1 の阻害を必要とする動物において T A F 1 を阻害するための、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を含む、組成物。

10

【請求項 49】

T A F 1 を阻害するための、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩を含む組成物。

【請求項 50】

T A F 1 の阻害を必要とする動物において T A F 1 を阻害するための医薬を調製するための、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 51】

動物における癌を処置するための、T A F 1 のインヒビターを含む組成物であって、前記 T A F 1 のインヒビターが、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物である、組成物。

20

【請求項 52】

前記癌が、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌腫、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌腫、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道癌、エストロゲン - 受容体陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巢癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、ヘパトーム、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T 細胞または B 細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、N U T ミッドラインカルシノーマ ( N M C )、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、睪臓癌、乳頭腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚癌、小細胞性肺癌腫、固形腫瘍 ( 癌腫および肉腫 )、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巢腫瘍、子宮癌、およびウィルムス腫瘍から選択される、請求項 51 に記載の組成物。

30

【請求項 53】

前記 T A F 1 のインヒビターが T A F 1 に特異的に結合して T A F 1 プロモドメインの活性を阻害する、請求項 51 ～ 52 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 54】

医薬療法における使用のための、T A F 1 のインヒビターを含む組成物であって、前記 T A F 1 のインヒビターが、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物である、組成物。

【請求項 55】

癌の予防的処置または治療的処置のための、T A F 1 のインヒビターを含む組成物であって、前記 T A F 1 のインヒビターが、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物である、組成物。

50

## 【請求項 56】

動物における癌を処置するための医薬を調製するための、TAF1のインヒビターの使用であって、前記TAF1のインヒビターが、請求項1～37のいずれか1項に記載の化合物である、使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

発明の優先権

本出願は、2015年1月29日に出願された米国仮特許出願第62/109,522号からの優先権を主張し、この出願はそれによりその全体が参照として援用される。

10

発明の技術分野

## 【0002】

本発明は、TAF1のインヒビターとして有用な化合物に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

発明の背景

クロマチンは、染色体を構成するDNAとタンパク質の複雑な組み合わせである。クロマチンは真核細胞の核内に見出され、ヘテロクロマチン形態（凝集型）とユークロマチン（弛緩型）形態に分類される。クロマチンの主な成分はDNAおよびタンパク質である。ヒストンは、クロマチンの主なタンパク質成分であり、DNAが巻き付くスプールとして作用する。クロマチンの機能は、細胞内で適合するようにDNAをより小さな体積にパッケージングし、DNAを強化して有糸分裂および減数分裂を可能にし、発現およびDNA複製の調節機構としての機能を果たすことである。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質（特に、ヒストンH3およびH4、最も一般的にはコアヌクレオソーム構造を超えて伸長する「ヒストンテール」内）に対する一連の翻訳後修飾によって調節される。ヒストンテールは、タンパク質間相互作用を受けない傾向があり、最も翻訳後修飾を受ける傾向のあるヒストン部分でもある。これらの修飾には、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、およびSUMO化が含まれる。これらのエピジェネティックマークは、ヒストンテール内の特異的残基上にタグを配置する特異的酵素によって書き込まれ、かつ消去され、それにより、エピジェネティック暗号を形成し、次いで、細胞によってクロマチン構造が遺伝子特異的に制御され、それにより転写されるように解釈される。

20

30

## 【0004】

全てのタンパク質クラスのうち、ヒストンは、翻訳後修飾に対する感受性が最も高い。ヒストン修飾は、特異的刺激に応答して付加または除去することができるので動的な修飾であり、この修飾は、クロマチンの構造を変化させ、遺伝子転写を変化させる。別の酵素クラス（すなわち、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）およびヒストンデアセチラーゼ（HDAC）は、特定のヒストンリジン残基をアセチル化または脱アセチル化する（Struhl K., Genes Dev., 1989, 12, 5, 599-606）。

## 【0005】

40

プロモドメインは、およそ110アミノ酸長であり、多数のクロマチン関連タンパク質中に見出され、およそ70種のヒトタンパク質中で同定されており、しばしば、他のタンパク質モチーフに隣接する（Jeanmougin F.ら、Trends Biochem. Sci., 1997, 22, 5, 151-153; およびTamkun J.W.ら、Cell, 1992, 7, 3, 561-572）。プロモドメインと修飾ヒストンとの間の相互作用は、クロマチン構造の変化および遺伝子制御の根底にある重要な機構であり得る。プロモドメイン含有タンパク質は、疾患過程（癌、炎症、およびウイルス複製が含まれる）に関与している。例えば、Prinjhaら、Trends Pharm. Sci., 33(3): 146-153(2012) およびMullerら、Expert Rev., 13(29): 1-20(September 2011)を参照のこと。

50

## 【 0 0 0 6 】

TBP関連因子1 (TAF1) は、転写因子IIDのサブユニットであり、HATドメインおよびダブルプロモドメインの両方を含む (Papaiら, Current Opinion in Genetics & Development 21:219-224 (2011))。TAF1の機能は完全に解明されているわけではないが、この分子は癌に関連する経路に關与する (例えば、Kloetら, Molecular and Cellular Biology 32(16):3358-3369 (2012)) を参照のこと)。それ故、TAF1の選択的阻害により、ヒト機能障害 (癌が含まれる) の処置のための新規の治療剤の開発において様々な機会が生まれる。

したがって、癌などの疾患の処置のためのおよびTAF1の薬理学を研究するためのツールとして使用するためのTAF1を阻害する化合物が必要である。

10

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【 0 0 0 7 】

【非特許文献1】Struhl K., Genes Dev., 1989, 12, 5, 599-606

【非特許文献2】Jeanmougin F.ら、Trends Biochem. Sci., 1997, 22, 5, 151-153

【非特許文献3】Tamkun J.W.ら、Cell, 1992, 7, 3, 561-572

20

【非特許文献4】Prinjhara, Trends Pharm. Sci., 33(3):146-153 (2012)

【非特許文献5】Mullerら、Expert Rev., 13(29):1-20 (September 2011)

【非特許文献6】Papaiら, Current Opinion in Genetics & Development 21:219-224 (2011)

【非特許文献7】Kloetら, Molecular and Cellular Biology 32(16):3358-3369 (2012)

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

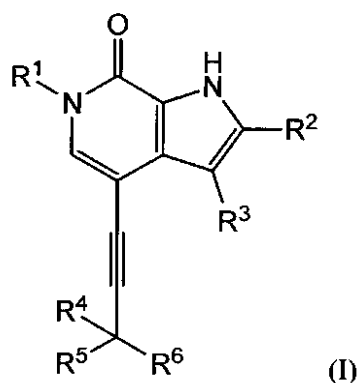
30

## 【 0 0 0 8 】

## 発明の概要

1つの態様は、式(I)：

## 【化1】



40

(式中、

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、前記C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~

50

$_6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

$R^2$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、前記  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

$R^3$  は、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環であり、前記  $C_1 \sim 6$  アルキルおよび 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

$R^a$  は、水素、 $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、任意の  $C_1 \sim 10$  アルキル、 $C_2 \sim 10$  アルケニル、 $C_2 \sim 10$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^d$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

各々の  $R^b$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^c$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および  $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^c$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_1 \sim 3$  アルキル（前記  $C_1 \sim 3$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

20

30

40

50

各々の  $R^c$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^c$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_1 \sim 3$  アルキル（前記  $C_1 \sim 3$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

各々の  $R^d$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^e$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および  $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、

20

各々の  $R^e$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^e$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_1 \sim 3$  アルキル（前記  $C_1 \sim 3$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

各々の  $R^f$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

40

$R^4$  は存在しないか、H、ヒドロキシ、または  $C_1 \sim 6$  アルキル（前記  $C_1 \sim 6$  アルキルは、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）であり；

$R^5$  は、H またはハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルであり； $R^6$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、前記  $C_1 \sim 6$  アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、1 つまたは複数の  $R^8$  で任意選択的に置換され；または、 $R^5$  および  $R^6$  が、それらが結合する炭素とともに、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、前記カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、1 つまたは複数の  $R^8$  で任意選択的に置換され

50



;

各々の  $R^g$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリル、 $R^k$ 、ハロ、オキソ (=O)、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-OR^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、および  $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$  からなる群から独立して選択され；

各々の  $R^h$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^h$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_{1-3}$  アルキル（前記  $C_{1-3}$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各々の  $R^k$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-OR^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、および  $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で置換される）の化合物またはその塩を含む。

【0009】

別の態様は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物を含む。

【0010】

別の態様は、動物における TAF1 媒介障害を処置する方法であって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。

【0011】

別の態様は、医薬療法における使用のための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【0012】

別の態様は、TAF1 媒介障害の予防的処置または治療的処置のための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【0013】

別の態様は、動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における TAF1 媒介障害を処置するための医薬を調製するための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

【0014】

別の態様は、TAF1 の障害を必要とする動物において TAF1 を障害する方法であって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。

【0015】

10

20

30

40

50

別の態様は、T A F 1 を阻害するための式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【 0 0 1 6 】

別の態様は、T A F 1 の阻害を必要とする動物において T A F 1 を阻害するための医薬を調製するための式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

【 0 0 1 7 】

別の態様は、動物において癌を処置する方法であって、有効量の T A F 1 のインヒビターを動物に投与することを含む、方法を含む。

【 0 0 1 8 】

別の態様は、医薬療法における使用のための T A F 1 のインヒビターを含む。

10

【 0 0 1 9 】

別の態様は、癌の予防的処置または治療的処置のための T A F 1 のインヒビターを含む。

【 0 0 2 0 】

別の態様は、動物における癌を処置するための医薬を調製するための T A F 1 のインヒビターの使用を含む。

【 0 0 2 1 】

別の態様は、T A F 1 の研究のための化合物を含む。

【 0 0 2 2 】

別の態様は、式 ( I ) の化合物またはその塩の調製に有用な本明細書中に開示の合成中間体および合成プロセスを含む。

20

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 3 】

詳細な説明

化合物および定義

定義および用語を以下により詳細に記載する。化学元素を、元素周期表、C A S バージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Editionに従って同定する。

【 0 0 2 4 】

別段の定めがある場合を除き、式 I の化合物には、所与の構造の鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または配座異性体）の形態が含まれる。例えば、各不斉中心に対して R 型および S 型の立体配置、Z 型および E 型の二重結合異性体、Z 型および E 型の配座異性体、単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または配座異性体）の混合物が含まれる。別段の定めがある場合を除き、本明細書中に記載の構造の全ての互変異性型が含まれる。さらに、別段の定めがある場合を除き、本明細書中に記載の構造は、1 つまたは複数の同位体が豊富な原子の存在のみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、1 つまたは複数の水素を重水素またはトリチウムで、炭素を<sup>13</sup>C 炭素または<sup>14</sup>C 炭素で、窒素を<sup>15</sup>N 窒素で、硫黄を<sup>33</sup>S 硫黄、<sup>34</sup>S 硫黄、または<sup>36</sup>S 硫黄で、または酸素を<sup>17</sup>O 酸素または<sup>18</sup>O 酸素で、独立して置き換えまたは富化した式 I の化合物が含まれる。かかる化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療剤として有用である。

30

40

【 0 0 2 5 】

特定の鏡像異性体を記載する場合、ある特定の実施形態では、この特定の鏡像異性体を、対応する鏡像異性体を実質的に含まないで提供することができ、この特定の鏡像異性体を、「光学的に富化された」ということもできる。「光学的に富化された」は、本明細書中で使用する場合、鏡像異性体の混合物が一方の鏡像異性体の比率が有意により高いように構成されていることを意味し、鏡像体過剰率 ( e e % ) で記載することができる。ある特定の実施形態では、鏡像異性体の混合物は、少なくとも約 90 重量 % の所与の鏡像異性体 ( 約 90 % e e ) から構成されている。他の実施形態では、鏡像異性体の混合物は、少

50

なくとも約 95 重量%、98 重量%、または 99 重量%の所与の鏡像異性体（約 95%、98%、または 99% ee）から構成されている。鏡像異性体およびジアステレオマーを、当業者に公知の任意の方法（一方の立体異性体が他方より溶解性が高い溶媒からの再結晶、キラル高圧液体クロマトグラフィ（HPLC）、超臨界流体クロマトグラフィ（SFC）、キラル塩の形成および結晶化が含まれる）によってラセミ混合物から単離し、次いで、任意の上記方法によって分離するか、または不斉合成によって調製し、任意選択的にさらに富化することができる。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilenら、Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。

#### 【0026】

用語「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の原子（例えば、1つまたは複数の、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；および任意の窒素の四級化形態を含む））から独立して選択される任意の原子を意味する。

#### 【0027】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、本明細書中で使用する場合、フッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）、およびヨウ素（ヨード、-I）から選択される原子をいう。

#### 【0028】

用語「オキソ」は、=Oまたは(=O)<sub>2</sub>をいう。

#### 【0029】

用語「不飽和」は、本明細書中で使用する場合、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

#### 【0030】

単独またはより大きな部分の一部として使用される用語「カルボシクリル」は、3~20個の炭素原子を有する飽和、部分不飽和、または芳香族の環系をいう。1つの実施形態では、カルボシクリルは、3~12個の炭素原子（C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>）を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>、またはC<sub>5</sub>~C<sub>10</sub>を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは、単環として、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>、またはC<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、二環として、C<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、スピロ系として、C<sub>5</sub>~C<sub>12</sub>を含む。単環式カルボシクリルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、ペルジユウテリオシクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、フェニル、およびシクロドデシルが含まれ；7~12個の環原子を有する二環式カルボシクリルには、[4,3]、[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]、または[6,6]環系（例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ナフタレン、およびビシクロ[3.2.2]ノナン）が含まれ；スピロカルボシクリルには、スピロ[2.2]ペンタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.4]ヘプタン、スピロ[2.5]オクタン、およびスピロ[4.5]デカンが含まれる。用語カルボシクリルには、本明細書中で定義のアリール環系が含まれる。用語カルボシクリル（carbocycl）には、シクロアルキル環（例えば、飽和または部分不飽和の単環、二

環、またはスピロ環の炭素環)も含まれる。

#### 【0031】

用語「アルキル」は、本明細書中で使用する場合、飽和した直鎖または分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルをいう。1つの実施形態では、アルキルラジカルは、1～18個の炭素原子( $C_1 \sim C_{18}$ )である。他の実施形態では、アルキルラジカルは、 $C_0 \sim C_6$ 、 $C_0 \sim C_5$ 、 $C_0 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_5$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_3$ である。 $C_0$ アルキルは、結合をいう。アルキル基の例には、メチル(Me、 $-CH_3$ )、エチル(Et、 $-CH_2CH_3$ )、1-プロピル( $n-Pr$ 、 $n$ -プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ )、2-プロピル( $i-Pr$ 、 $i$ -プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ )、1-ブチル( $n-Bu$ 、 $n$ -ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-メチル-1-プロピル( $i-Bu$ 、 $i$ -ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-ブチル( $s-Bu$ 、 $s$ -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、2-メチル-2-プロピル( $t-Bu$ 、 $t$ -ブチル、 $-C(CH_3)_3$ )、1-ペンチル( $n$ -ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、3-ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)_2$ )、2-メチル-2-ブチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ブチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、3-メチル-1-ブチル( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ )、2-メチル-1-ブチル( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、1-ヘキシル( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2-ヘキシル( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-ヘキシル( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ )、2-メチル-2-ペンチル( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ )、3-メチル-2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、4-メチル-2-ペンチル( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ )、3-メチル-3-ペンチル( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ )、2-メチル-3-ペンチル( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ )、2,3-ジメチル-2-ブチル( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ )、3,3-ジメチル-2-ブチル( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ )、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、およびドデシルが含まれる。

#### 【0032】

用語「アルケニル」は、本明細書中で使用する場合、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルを指す。アルケニルには、「シス」および「トランス」配向、あるいは、「E」および「Z」配向を有するラジカルが含まれる。一例では、アルケニルラジカルは、2～18個の炭素原子( $C_2 \sim C_{18}$ )である。他の例では、アルケニルラジカルは、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、または $C_2 \sim C_3$ である。例には、エテニルまたはビニル( $-CH=CH_2$ )、プロパ-1-エニル( $-CH=CHCH_3$ )、プロパ-2-エニル( $-CH_2CH=CH_2$ )、2-メチルプロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニル、2-メチルブタ-1,3-ジエン、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、およびヘキサ-1,3-ジエニルが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0033】

用語「アルキニル」は、本明細書中で使用する場合、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルをいう。一例では、アルキニルラジカルは、2～18個の炭素原子( $C_2 \sim C_{18}$ )である。他の例では、アルキニルラジカルは、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、または $C_2 \sim C_3$ である。例には、エチニル( $-C \equiv CH$ )、プロパ-1-イニル( $-C \equiv CCH_3$ )、プロパ-2-イニル(プロパルギル、 $-CH_2C \equiv CH$ )、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、およびブタ-3-イニルが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0034】

用語「アルコキシ」は、式-OR(式中、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはカルボシクリル(carbocycl)である)によって示される直鎖または分

10

20

30

40

50

枝鎖の一価のラジカルをいう。アルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、およびシクロプロポキシが含まれる。

【 0 0 3 5 】

用語「ハロアルキル」は、本明細書中で使用する場合、1つまたは複数の（例えば、1、2、3、または4個の）ハロ基で置換された本明細書中に定義のアルキルをいう。

【 0 0 3 6 】

単独または「アリアルアルキル」、「アリアルアルコキシ」、または「アリアルオキシアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される用語「アリアル」は、系内の少なくとも1つの環が芳香族である、単環、二環、または三環の炭素環系（縮合環が含まれる）をいう。用語「アリアル」を、用語「アリアル環」と互換的に使用することができる。1つの実施形態では、アリアルには、6～18個の炭素原子を有する基が含まれる。別の実施形態では、アリアルには、6～10個の炭素原子を有する基が含まれる。アリアル基の例には、1つまたは複数の本明細書中に記載の置換基で置換され得るか独立して置換され得る、フェニル、ナフチル、アントラシル、ピフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、1H-インデニル、および2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルなどが含まれる。特定のアリアルはフェニルである。別の実施形態では、アリアルには、1つまたは複数の炭素環式環に縮合し、ラジカルまたは結合点が芳香環上に存在する、アリアル環（インダニル、またはテトラヒドロナフチルなど）が含まれる。

【 0 0 3 7 】

単独またはより大きな部分（例えば、「ヘテロアリアルアルキル」または「ヘテロアリアルアルコキシ」）の一部として使用される用語「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの環が芳香族であり、かつ、少なくとも1つのヘテロ原子を含む、5～14個の環原子を有する単環系、二環系、または三環系をいう。1つの実施形態では、ヘテロアリアルには、1つまたは複数の環原子が、独立して任意選択的に置換された窒素、硫黄、または酸素である4～6員の単環式芳香族基が含まれる。別の実施形態では、ヘテロアリアルには、1つまたは複数の環原子が、独立して任意選択的に置換された窒素、硫黄、または酸素である5～6員の単環式芳香族基が含まれる。例示的なヘテロアリアル基には、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニル、イミダゾール[1, 2-a]ピリミジニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、1, 3-チアゾール-2-イル、1, 3, 4-トリアゾール-5-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、およびピリド-2-イルN-オキシドが含まれる。用語「ヘテロアリアル」には、ヘテロアリアルが、1つまたは複数の、アリアル環、カルボシクリル環、またはヘテロシクリル環に縮合し、ラジカルまたは結合点がヘテロアリアル環上に存在する基も含まれる。制限されない例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジン-3(4H)-オンが含まれる。ヘテロアリアル基は、単環、二環、または三環であり得る。

【 0 0 3 8 】

本明細書中で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」は、1つまたは複数の（例えば、1、2、3、または4個の）炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置き

10

20

30

40

50

換えられている本明細書中に定義の「カルボシクリル」をいう。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、飽和環系（3～12員飽和ヘテロシクリル環系など）をいう。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、ヘテロアリール環系（5～14員ヘテロアリール環系など）をいう。ヘテロシクリルを、本明細書中に定義の置換基から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換することができる。ヘテロシクリルという用語には、3～8個の炭素および1つまたは複数の（1、2、3、または4個の）ヘテロ原子を含む飽和または部分不飽和の単環系、二環系、またはスピロ環系である $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキルも含まれる。

【0039】

一例では、ヘテロシクリルは、3～12個の環原子を含み、かつ、単環系、二環系、三環系、およびスピロ環系を含み、ここで、環原子が炭素であり、かつ、1～5個の環原子が窒素、硫黄、または酸素から選択されるヘテロ原子であり、1つまたは複数の基で独立して任意選択的に置換される。一例では、ヘテロシクリルは、1～4個のヘテロ原子を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有する3～7員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有する4～6員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、3員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、4員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、5～6員単環を含む。一例では、ヘテロシクリル基は、0～3の二重結合を含む。任意の窒素または硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化型（例えば、 $NO$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ ）であってよく、任意の窒素ヘテロ原子は、任意選択的に四級化型（例えば、 $[NR_4]^+Cl^-$ 、 $[NR_4]^+OH^-$ ）であってよい。ヘテロシクリルの例には、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、イミダゾリジノニル、4,5,6,7-テトラヒドロ[2H]インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]イミダゾリル、1,6-ジヒドロイミダゾール[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジニル、チアジニル、オキサジニル、チアジニル、オキサジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリミジン-2,4-ジオニル、ピペラジノニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、2-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、8-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザスピロ[3.5]ノナニル、アザスピロ[2.5]オクタニル、アザスピロ[4.5]デカニル、1-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンイル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テト

10

20

30

40

50

ラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、1, 1 - ジオキソヘキサヒドロチオピラニルが含まれる。硫黄原子または酸素原子および1 ~ 3 個の窒素原子を含む5 員ヘテロシクリルの例は、チアゾリル (チアゾール - 2 - イルおよびチアゾール - 2 - イル N - オキシドが含まれる)、チアジアゾリル (1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イルおよび1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルが含まれる)、オキサゾリル (例えば、オキサゾール - 2 - イル)、およびオキサジアゾリル (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イルおよび1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イルなど) である。2 ~ 4 個の窒素原子を含む5 員環ヘテロシクリルの例には、イミダゾリル (イミダゾール - 2 - イルなど); トリアゾリル (1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イル; 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イルなど)、およびテトラゾリル (1 H - テトラゾール - 5 - イルなど) が含まれる。ベンゾ縮合5 員ヘテロシクリルの例は、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ベンズチアゾール - 2 - イル、およびベンゾイミダゾール - 2 - イルである。1 ~ 3 個の窒素原子および任意選択的な硫黄原子または酸素原子を含む6 員ヘテロシクリルの例は、例えば、ピリジル (ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イル、およびピリド - 4 - イルなど); ピリミジル (ピリミド - 2 - イルおよびピリミド - 4 - イルなど); トリアジニル (1, 3, 4 - トリアジン - 2 - イルおよび1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イルなど); ピリダジニル (特に、ピリダジン - 3 - イル)、およびピラジニル) である。ピリジン N - オキシドおよびピリダジン N - オキシドならびにピリジル、ピリミド - 2 - イル、ピリミド - 4 - イル、ピリダジニル、および1, 3, 4 - トリアジン - 2 - イルの各基は、ヘテロシクリル基の他の例である。

#### 【0040】

本明細書中で使用する場合、用語「部分不飽和」は、環原子の間に少なくとも1 つの二重結合または三重結合を含む環部分をいうが、この環部分は芳香族ではない。

#### 【0041】

本明細書中で使用する場合、用語「多環」は、縮合、架橋、またはスピロの関係にあり得る2 個またはそれを超える (例えば、2、3、4、または5 個の) 環を有する環系をいう。

#### 【0042】

本明細書中で使用する場合、用語「インヒビター」は、測定可能な親和性および活性で T A F 1 プロモドメインに結合して阻害する化合物をいう。ある特定の実施形態では、インヒビターの  $IC_{50}$  または結合定数は、約 50  $\mu$ M 未満 (less about)、約 1  $\mu$ M 未満、約 500 nM 未満、約 100 nM 未満、または約 10 nM 未満である。

#### 【0043】

用語「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」は、本明細書中で使用する場合、(i) 式 I の化合物またはその組成物およびかかる T A F 1 プロモドメインを含むサンプルと、(ii) 前記化合物またはその組成物がないかかる T A F 1 プロモドメインを含む等価なサンプルとの間の T A F 1 プロモドメインの活性の測定可能な低下をいう。

#### 【0044】

「薬学的に許容され得る塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。本明細書中の化合物または実施例を特定の塩として示す場合、対応する遊離塩基および対応する遊離塩基の他の塩 (対応する遊離塩基の薬学的に許容され得る塩が含まれる) が意図されると理解されたい。

#### 【0045】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的な有効性および性質を保持し、かつ生物学的にもまたはその他の点でも望ましくないことがない塩をいい、これは無機酸 (塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、およびリン酸など) ならびに脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸の有機酸クラスから選択することができる有機酸 (ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸 (malonic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、

アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、およびサリチル酸など)を用いて形成される。

【0046】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」には、無機塩基から誘導された塩(ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウムの各塩など)が含まれる。特に、塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容され得る非毒性の有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級、および第三級アミンの塩、置換アミン(天然に存在する置換アミンが含まれる)の塩、環状アミンの塩、および塩基性イオン交換樹脂(イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ペタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン(piperazine)、ピペリジン、N - エチルピペリジン、およびポリアミンの樹脂など)の塩が含まれる。特定の非毒性有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

10

【0047】

用語「互変異性体」または「互変異性型」は、低エネルギー障壁を介して相互転換可能な異なるエネルギーの構造異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体(プロトトロピー互変異性体としても公知)には、プロトンの移動による相互変換(ケト - エノール異性化およびイミン - エナミン異性化など)が含まれる。原子価互変異性体には、いくつかの結合電子の再編成による相互変換が含まれる。

20

【0048】

「溶媒和物」は、1つまたは複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合物または複合体をいう。溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが含まれる。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体をいう。

【0049】

「治療有効量」は、(i)特定の疾患、状態、または障害を処置するか、(ii)特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状を弱くするか、改善させるか、または除去するか、あるいは(iii)本明細書中に記載の特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状の発生を予防または遅延させる本発明の化合物の量をいう。癌の場合、治療有効量の薬物は、癌細胞数を減少させ；腫瘍サイズを減少させ；末梢器官への癌細胞の浸潤を阻害し(すなわち、いくらかの程度まで遅延させ、好ましくは停止させる)；腫瘍転移を阻害し(すなわち、いくらかの程度まで遅延させ、好ましくは停止させる)；腫瘍成長をいくらかの程度まで阻害し；かつ/または1つまたは複数の癌に関連する症状をいくらかの程度まで和らげることができる。癌治療のために、有効性を、例えば、疾患進行までの時間(TTP)の評価および/または応答率(RR)の決定によって測定することができる。免疫障害の場合、治療有効量は、アレルギー性障害、自己免疫疾患および/もしくは炎症性疾患の症状、または急性炎症反応の症状(例えば、喘息)を軽減させるか、または緩和するのに十分な量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、薬物耐性を示すか薬物耐性が持続する癌細胞の活性または数を有意に減少させるのに十分な本明細書中に記載の化学物質の量である。

30

40

【0050】

「処置」(および「処置する(treat)」または「処置している(treating)」などのバリエーション)は、処置される個体または細胞の自然経過を変化させることを試みた臨床的介入をいい、予防のためにまたは臨床病理の過程のいずれかで行うことができる。処置の望ましい効果には、疾患の発生または再発の防止、症状の緩和、疾患の

50



任意の直接的もしくは間接的な病理的重大性の縮小、疾患状態の安定化（すなわち、悪化しない）、転移の防止、疾患の進行速度の低下、病状の改善もしくは寛解、処置および緩解を受けていない場合に期待される生存期間と比較して長い生存期間、または予後の改善の1つまたは複数が含まれる。ある特定の実施形態では、式Iの化合物を、疾患または障害の発症を遅延させるか、疾患または障害の進行を緩慢にするために使用する。処置を必要とする個体には、既に状態または障害を有する個体および（例えば、遺伝子もしくはタンパク質の遺伝的な変異または異常な発現によって）状態または障害を有する傾向のある個体、または状態または障害を予防すべき個体が含まれる。

#### 【0051】

本明細書中で使用する場合、「1つの(a)」または「1つの(a<sub>n</sub>)」は、明確に別段の指示がない限り、1つまたは複数を意味する。本明細書中で使用する場合、「別の」は、少なくとも第2のものまたはそれ以上を意味する。

典型的な意義 (value)

#### 【0052】

1つの実施形態では、R<sup>1</sup>は、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルコキシ、およびC<sub>3</sub> - <sub>8</sub> カルボシクリル（前記C<sub>3</sub> - <sub>8</sub> カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルである。

#### 【0053】

1つの実施形態では、R<sup>1</sup>はメチルである。

#### 【0054】

1つの実施形態では、R<sup>2</sup>は、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルコキシ、およびC<sub>3</sub> - <sub>8</sub> カルボシクリル（前記C<sub>3</sub> - <sub>8</sub> カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルである。

#### 【0055】

1つの実施形態では、R<sup>2</sup>はメチルである。

#### 【0056】

1つの実施形態では、R<sup>3</sup>はHである。

#### 【0057】

1つの実施形態では、R<sup>3</sup>は、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、-N O<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-OR<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、および-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルであり、任意のカルボシクリル、およびヘテロシクリルは、R<sup>f</sup>、オキソ、ハロ、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-O-R<sup>b</sup>、-S-R<sup>b</sup>、-O-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-R<sup>b</sup>、-C(O)-O-R<sup>b</sup>、-S(O)-R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-S(O)-R<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、および-N(R<sup>b</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>b</sup>からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

#### 【0058】

1つの実施形態では、R<sup>3</sup>は-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である。

#### 【0059】

1つの実施形態では、R<sup>3</sup>は-C(=O)R<sup>a</sup>である。

#### 【0060】

1つの実施形態では、R<sup>3</sup>は-C(=O)OR<sup>a</sup>である。

## 【0061】

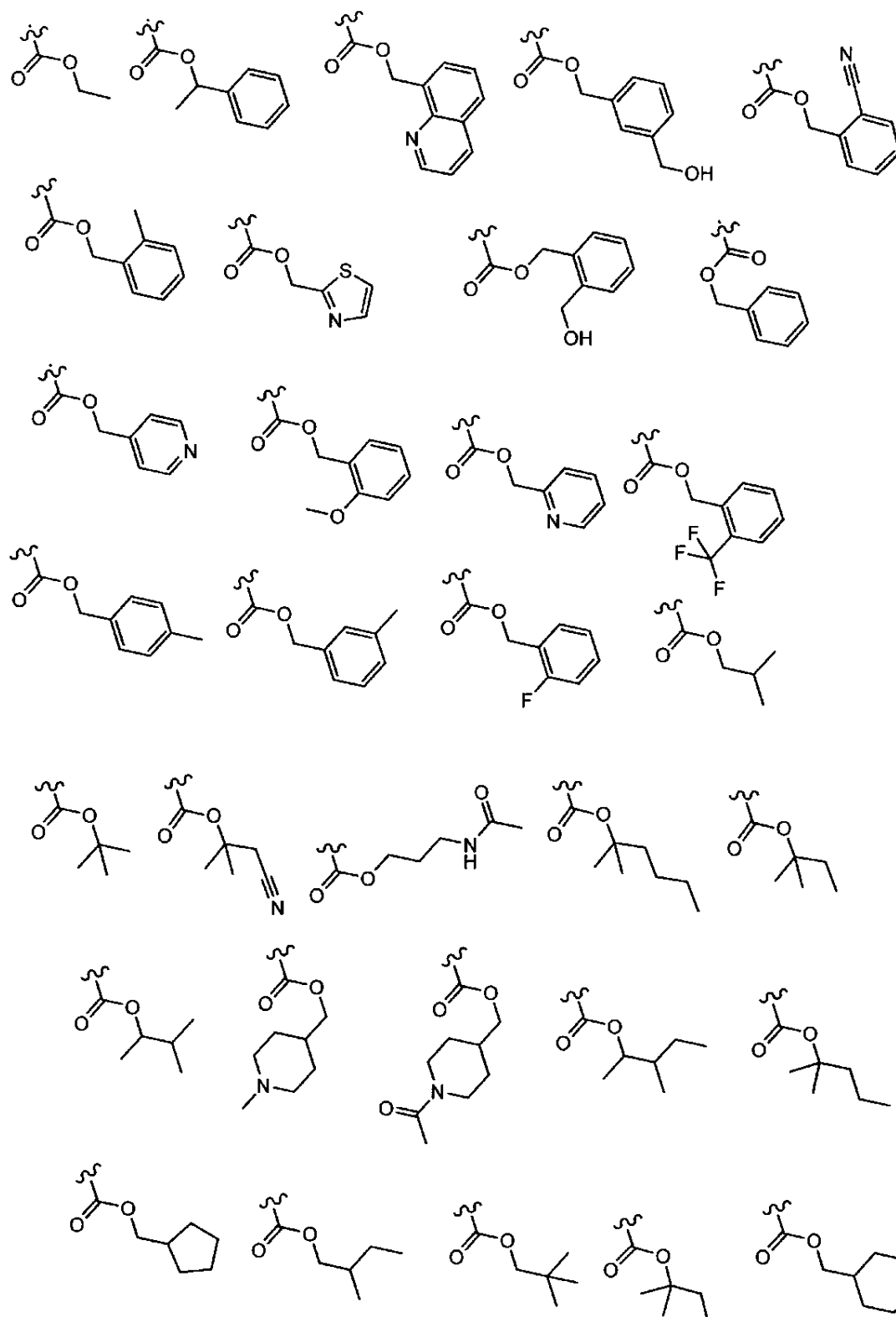
1つの実施形態では、 $R^3$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された5～6員ヘテロアリール環であり、任意の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$ からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

10

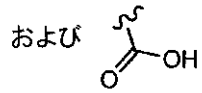
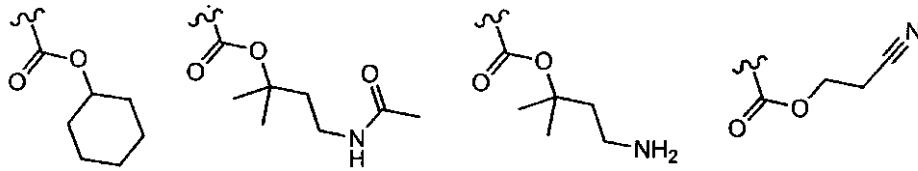
## 【0062】

1つの実施形態では、 $R^3$ は、

## 【化 2】



## 【化 3】



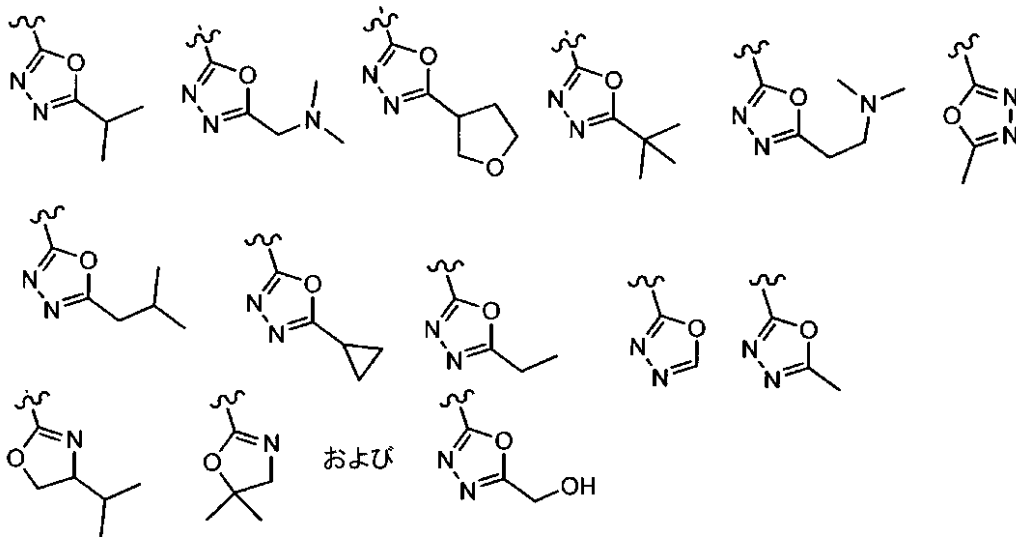
10

からなる群から選択される。

## 【0063】

1つの実施形態では、 $R^3$  は、

## 【化 4】



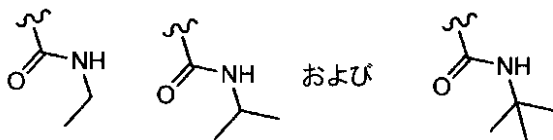
20

からなる群から選択される。

## 【0064】

1つの実施形態では、 $R^3$  は、

## 【化 5】



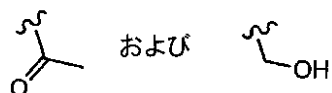
40

からなる群から選択される。

## 【0065】

1つの実施形態では、 $R^3$  は、

## 【化 6】



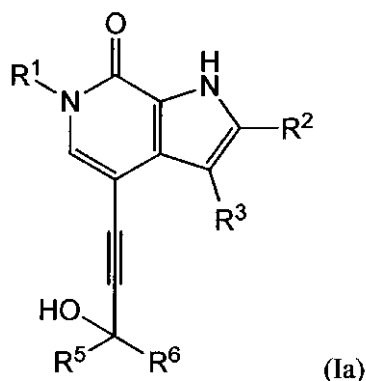
50

からなる群から選択される。

【 0 0 6 6 】

1つの実施形態では、式 ( I ) の化合物は、式 ( I a ) :

【 化 7 】



10

の化合物またはその塩である。

【 0 0 6 7 】

1つの実施形態では、 $R^4$  はHである。

【 0 0 6 8 】

1つの実施形態では、 $R^4$  はヒドロキシルである。

【 0 0 6 9 】

1つの実施形態では、 $R^4$  は、八口からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 0 7 0 】

1つの実施形態では、 $R^5$  はHである。

【 0 0 7 1 】

1つの実施形態では、 $R^5$  は、八口からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 0 7 2 】

1つの実施形態では、 $R^6$  は、1つまたは複数の  $R^8$  で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。

【 0 0 7 3 】

1つの実施形態では、 $R^6$  は、1つまたは複数の  $R^8$  で任意選択的に置換されたカルボシクリルである。

【 0 0 7 4 】

1つの実施形態では、 $R^6$  は、1つまたは複数の  $R^8$  で任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。

【 0 0 7 5 】

1つの実施形態では、 $R^6$  は、オキソおよび  $-N(R^h)_2$  で置換されて  $-C(O)-N(R^h)_2$  基を形成した  $C_1$  アルキルである。

【 0 0 7 6 】

1つの実施形態では、 $R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合する炭素とともに、1つまたは複数の  $R^8$  で任意選択的に置換されたカルボシクリルを形成する。

【 0 0 7 7 】

1つの実施形態では、 $R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合する炭素とともに、1つまたは複数の  $R^8$  で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 7 8 】

1つの実施形態では、 $R^4$  は存在せず； $R^5$  および  $R^6$  は、それらが結合する炭素とともに、1つまたは複数の  $R^8$  で任意選択的に置換され、式 ( I ) の残部と芳香環の原子で

20

30

40

50

連結したアリール環を形成する。

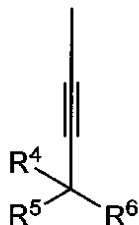
【 0 0 7 9 】

1つの実施形態では、 $R^4$ は存在せず； $R^5$ および $R^6$ は、それらが結合する炭素とともに、1つまたは複数の $R^8$ で任意選択的に置換され、式（I）の残部と芳香環の原子で連結したヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 8 0 】

1つの実施形態では、以下の基：

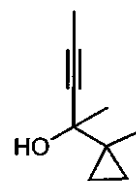
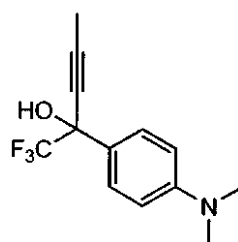
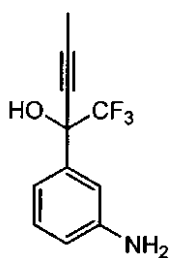
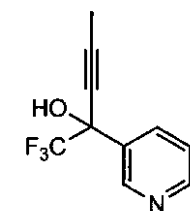
【化 8】



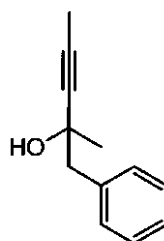
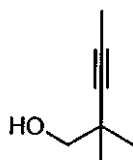
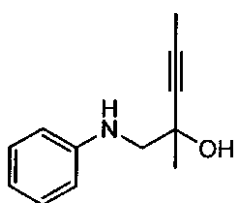
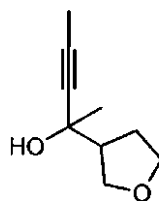
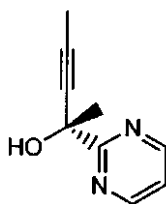
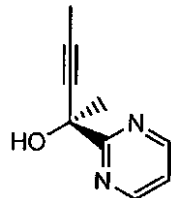
10

は、

【化 9】

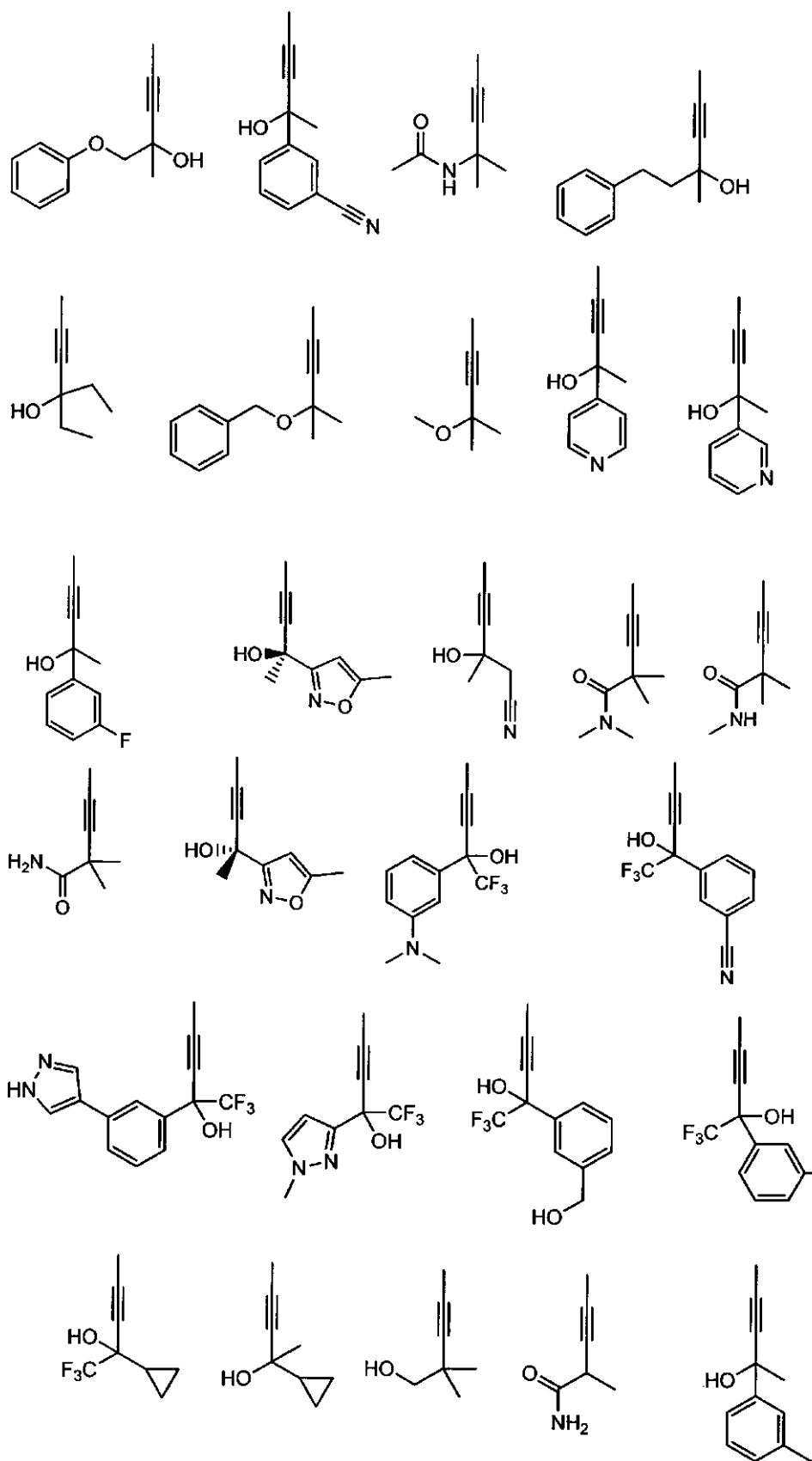


20



30

【化 10】



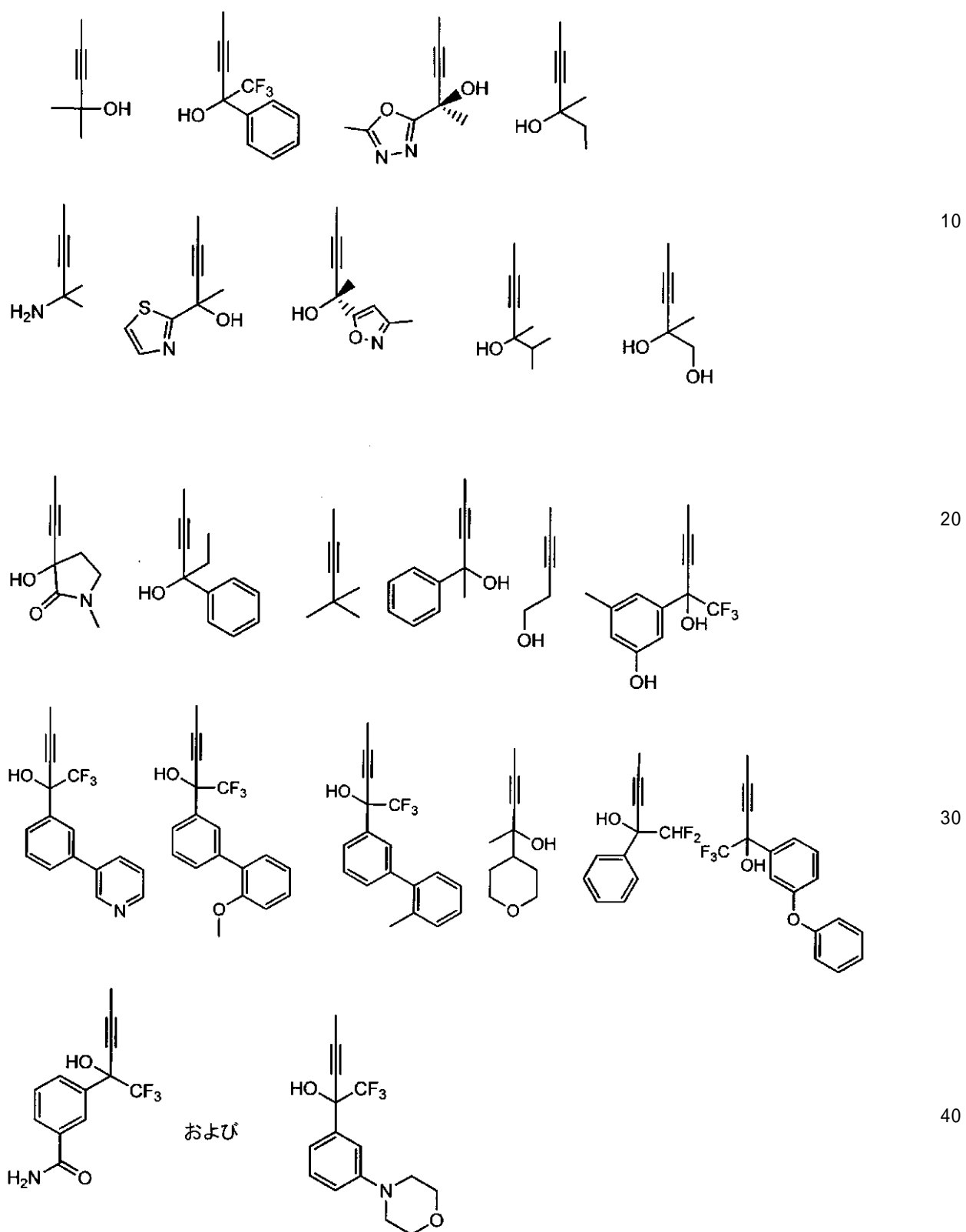
10

20

30

40

## 【化 1 1】



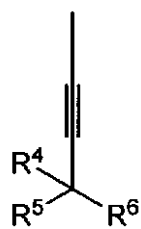
からなる群から選択される。

## 【0081】

1つの実施形態では、以下の基：

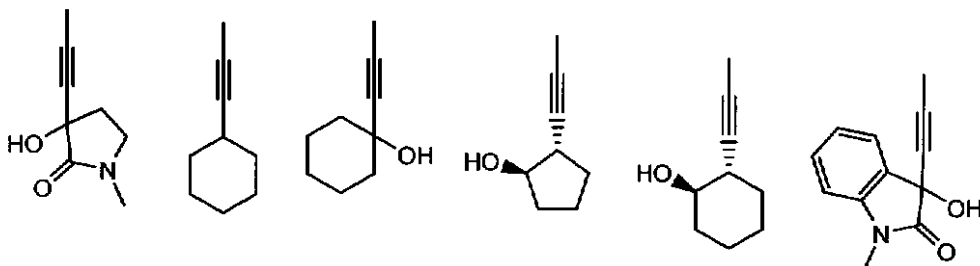
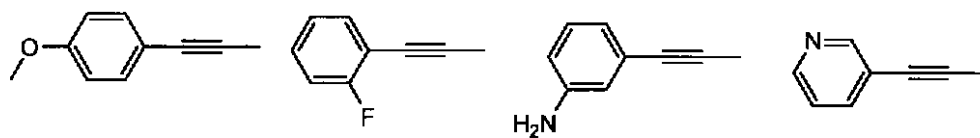
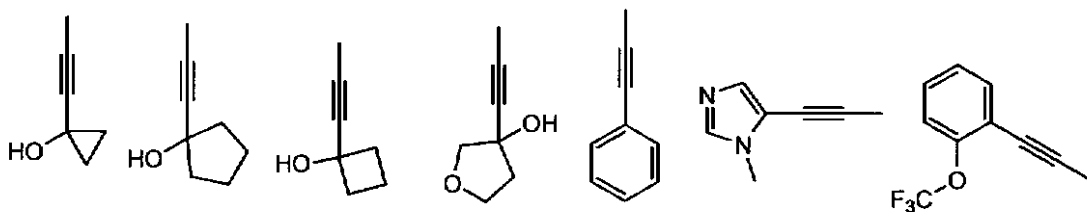
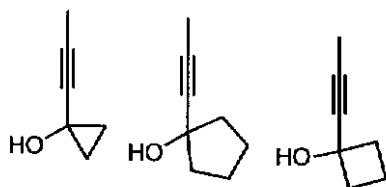
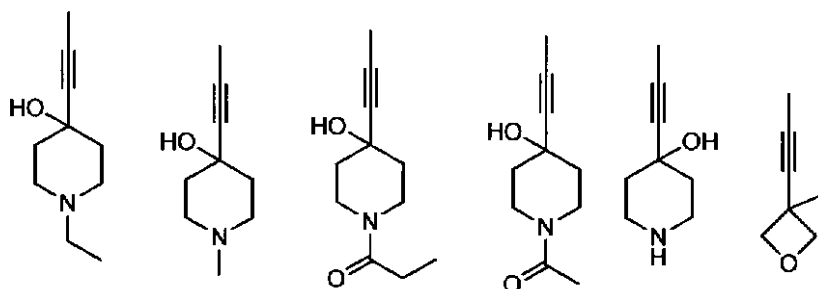


## 【化 1 2】

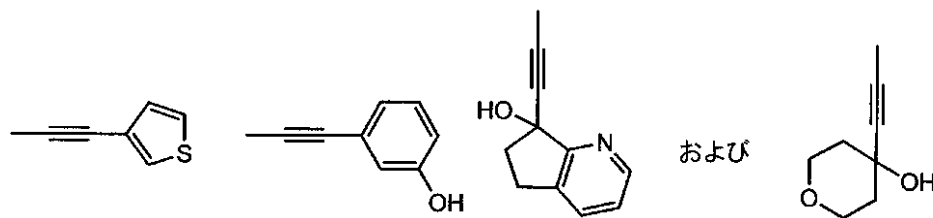


は、

## 【化 1 3】



## 【化 1 4】



からなる群から選択される。

## 【0082】

10

1つの実施形態では、 $R^1$  は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルであり；

$R^2$  は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルであり；

$R^3$  は、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルであり、任意のカルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

20

30

## 【0083】

1つの実施形態では、 $R^1$  は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルであり；

$R^2$  は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルであり；

$R^3$  は  $-N(R^b)_2$  である。

40

## 【0084】

1つの実施形態では、 $R^1$  は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルであり；

$R^2$  は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルであり；

50

$R^3$  は  $-C(=O)OR^a$  である。

【0085】

1つの実施形態では、 $R^1$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、および  $C_{3-8}$  カルボシクリル（前記  $C_{3-8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり；

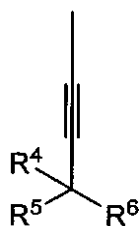
$R^2$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、および  $C_{3-8}$  カルボシクリル（前記  $C_{3-8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^3$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された5~6員ヘテロアリアル環であり、任意の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【0086】

1つの実施形態では、以下の基：

【化15】



は、

10

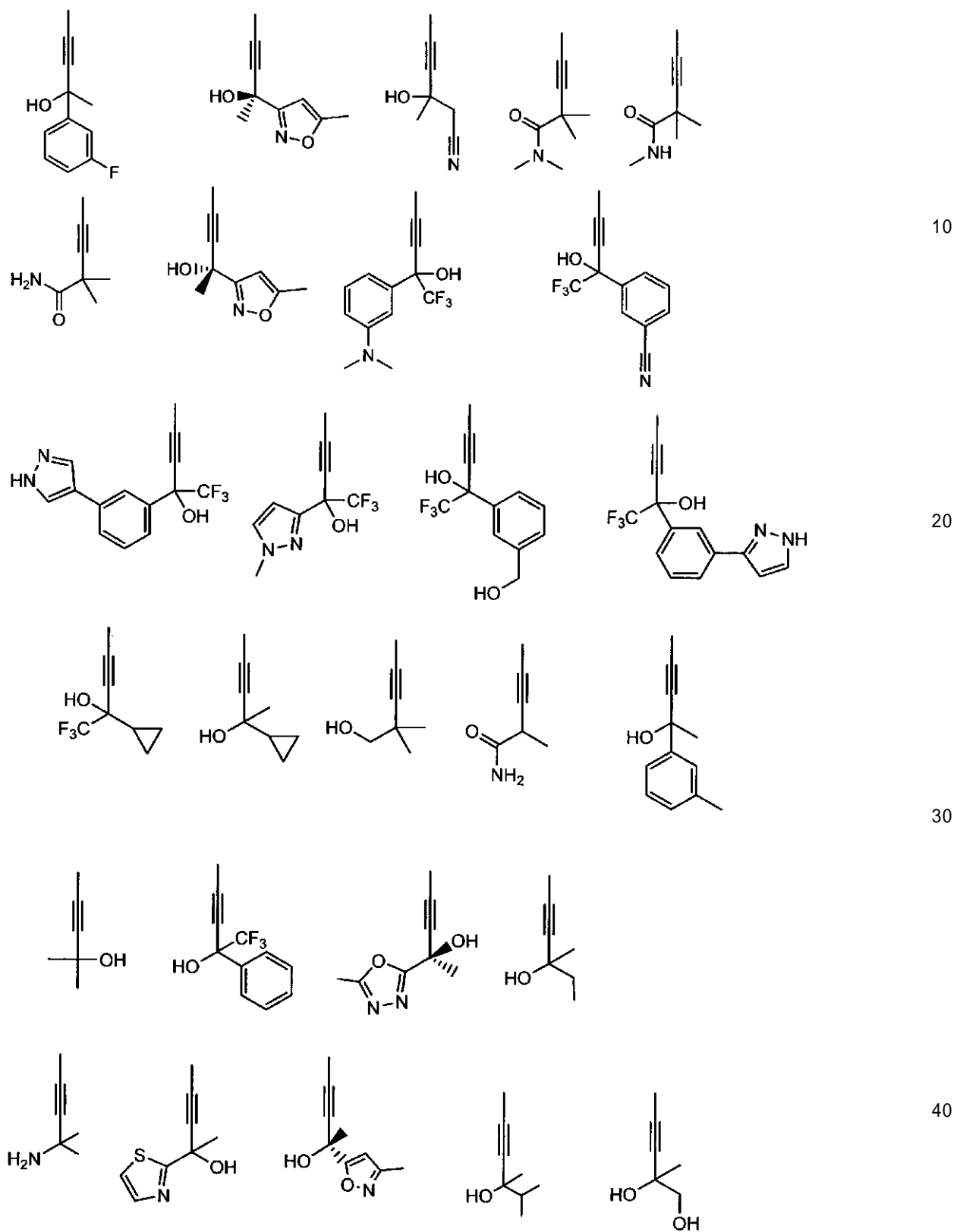
20

30

【化 1 6】



【化 17】



Chemical structures of various alkynols and alkynones:

- 1-ethynyl-2-methyl-2-oxo-1,3-dimethylazetidine
- 1-ethynyl-1-phenylethanol
- 2-methyl-2-ethynylpropan-2-ol
- 1-ethynyl-1-phenylethanol
- 2-ethynyl-2-hydroxyethanol
- 1-ethynyl-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol

The image displays two chemical structures. The structure on the left is 4-(2-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)benzoyl)aniline, which consists of a benzene ring with a carboxamide group ( $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ ) at the 1-position and a 2-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl) group at the 4-position. The structure on the right is 1-(2-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)-3-(morpholin-4-yl)phenyl)ethyne, which consists of a benzene ring with a morpholine group at the 1-position and a 2-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl) group at the 3-position. Both structures feature a 2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl group attached to the benzene ring.

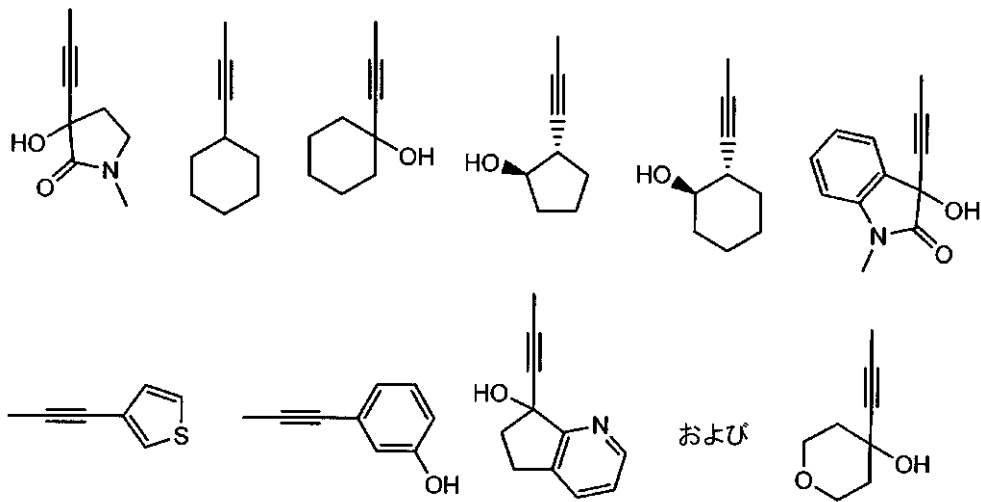
The image displays six chemical structures, likely representing different compounds or a reaction sequence. From left to right:

- Structure 1: A piperidine ring with an ethyl group on the nitrogen and a 1-ethynyl-1-hydroxyethyl group at the 1-position.
- Structure 2: A piperidine ring with a methyl group on the nitrogen and a 1-ethynyl-1-hydroxyethyl group at the 1-position.
- Structure 3: A piperidine ring with a methyl group on the nitrogen, an ethyl ketone group (-C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) at the 4-position, and a 1-ethynyl-1-hydroxyethyl group at the 1-position.
- Structure 4: A piperidine ring with a methyl group on the nitrogen, an isopropyl ketone group (-C(=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) at the 4-position, and a 1-ethynyl-1-hydroxyethyl group at the 1-position.
- Structure 5: A piperidine ring with a 1-ethynyl-1-hydroxyethyl group at the 1-position and a hydrogen atom explicitly shown on the nitrogen.
- Structure 6: A bicyclic ether, specifically 2-ethynyl-2-oxaspiro[3.3]heptane.

Chemical structures of 12 alkyne derivatives used in the study:

- 1. 1-ethynylcyclopropan-1-ol
- 2. 1-ethynylcyclopentanol
- 3. 1-ethynylcyclobutanol
- 4. 1-ethynyl-2-methyloxolane
- 5. 1-ethynylbenzene
- 6. 1-ethynyl-1H-imidazole
- 7. 1-ethynyl-4-(trifluoromethoxy)benzene
- 8. 1-ethynyl-4-methoxybenzene
- 9. 1-ethynyl-2-fluorobenzene
- 10. 1-ethynyl-2-aminobenzene
- 11. 1-ethynylpyridine
- 12. 1-ethynyl-2-methylpyridine

【化 1 9】



10

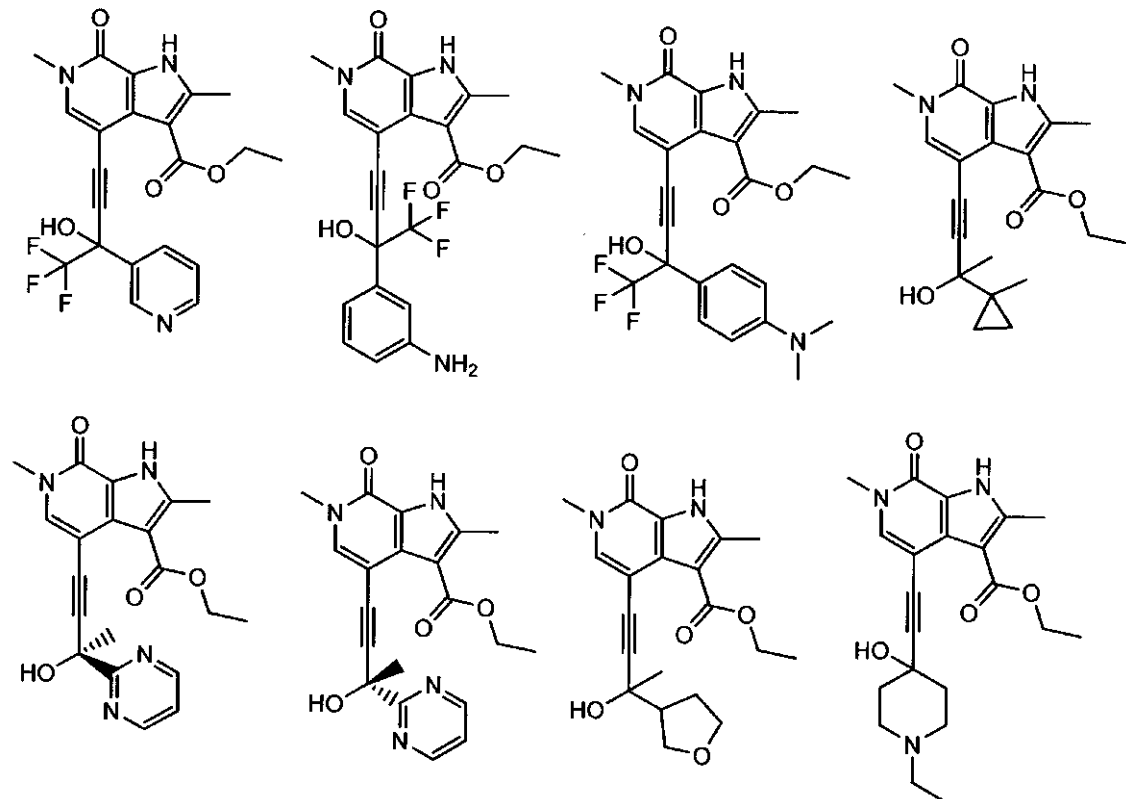
からなる群から選択される。

【 0 0 8 7】

1つの実施形態では、化合物は、

【化 2 0】

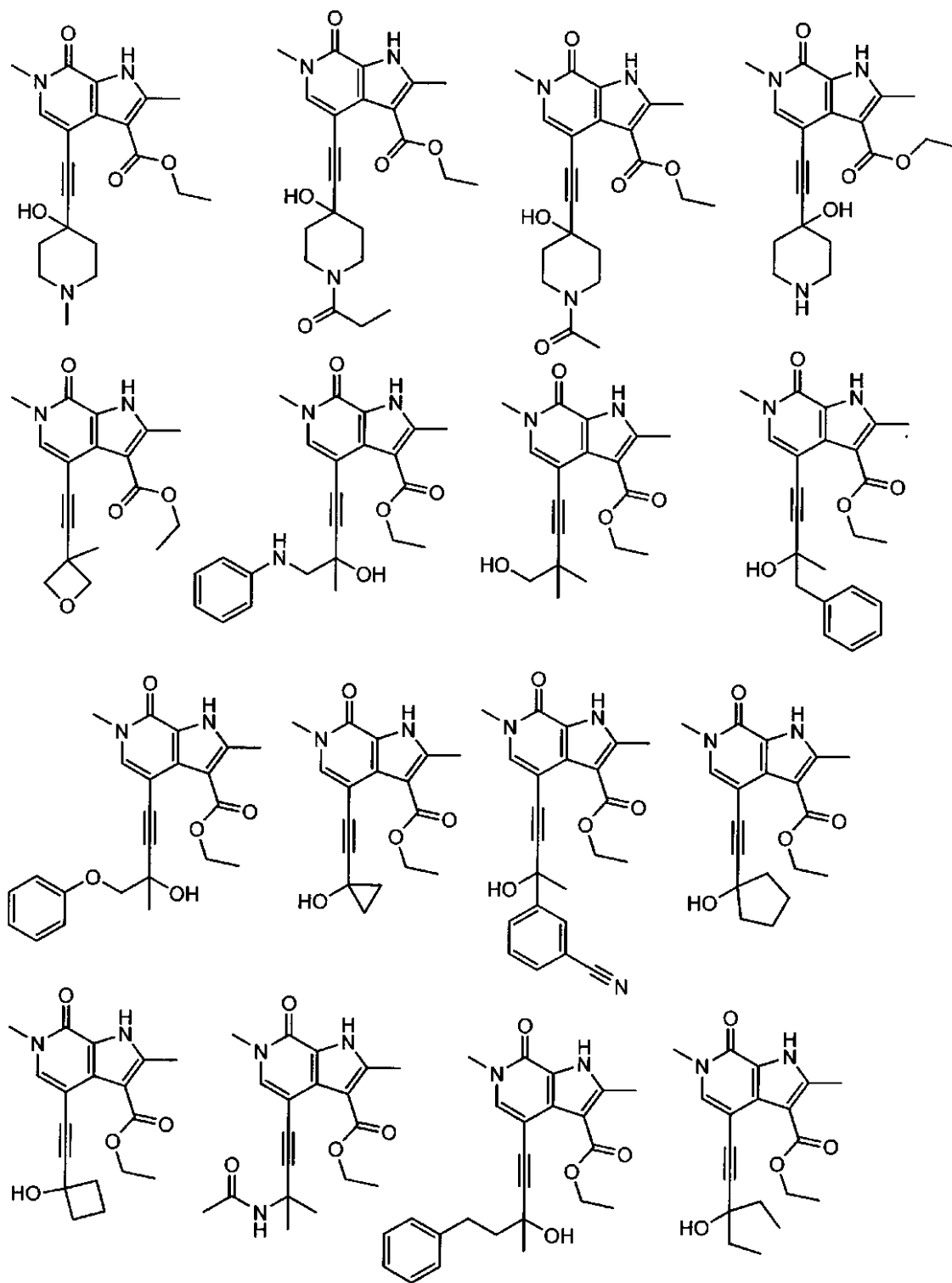
20



30

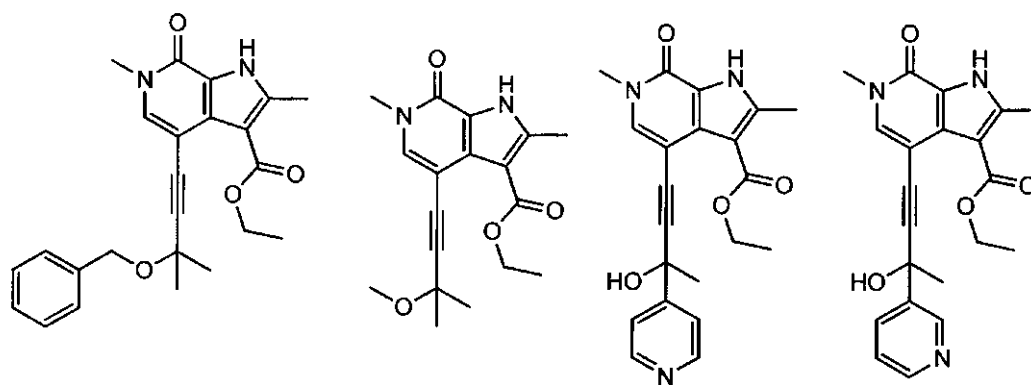
40

## 【化 2 1】

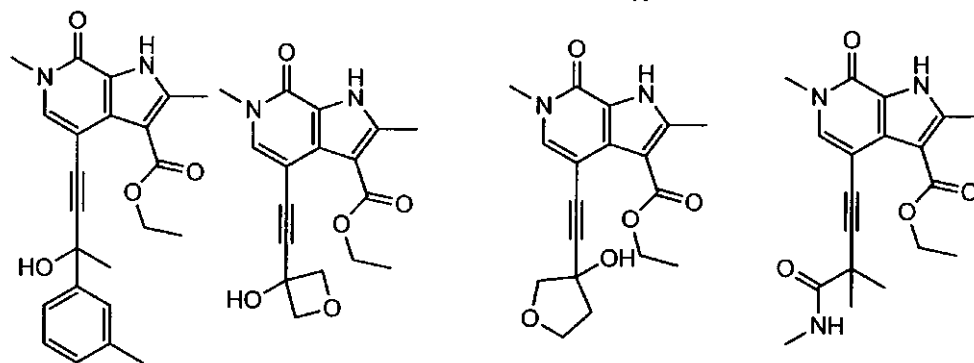




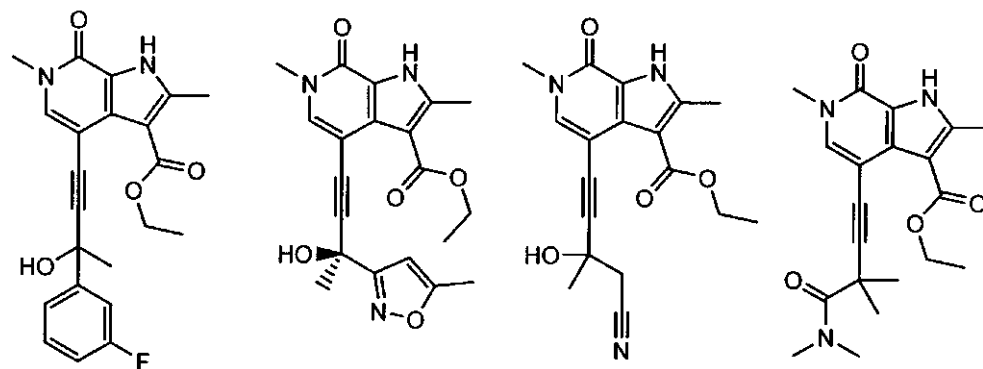
## 【化 2 2】



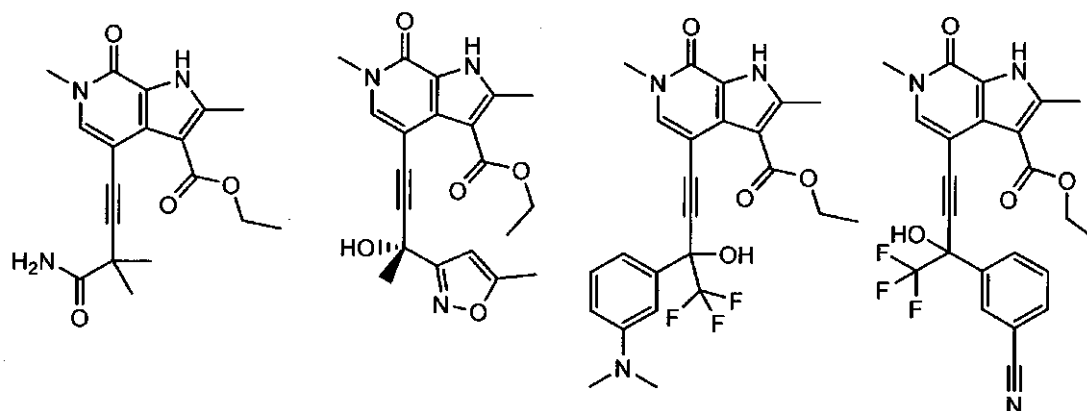
10



20

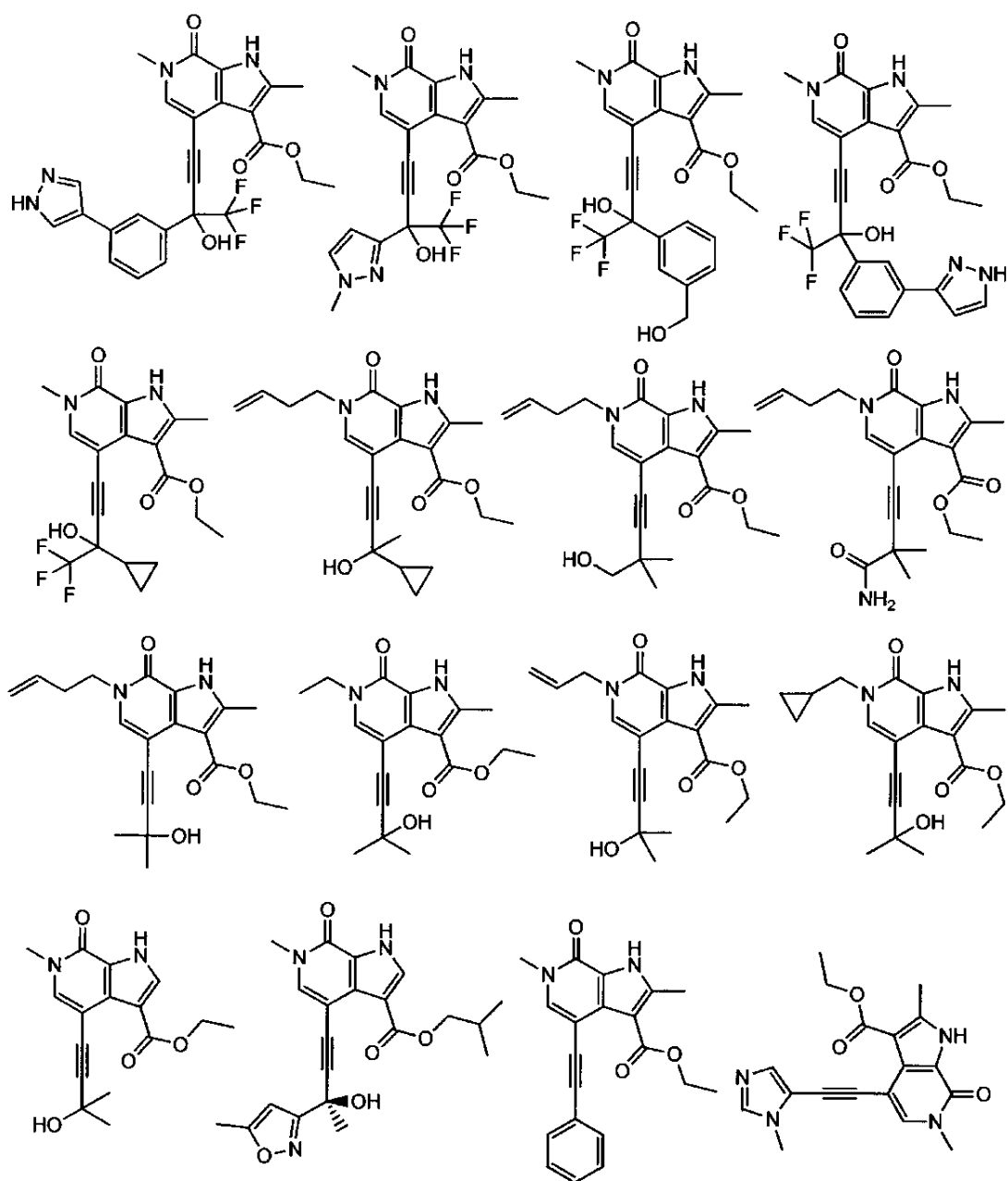


30

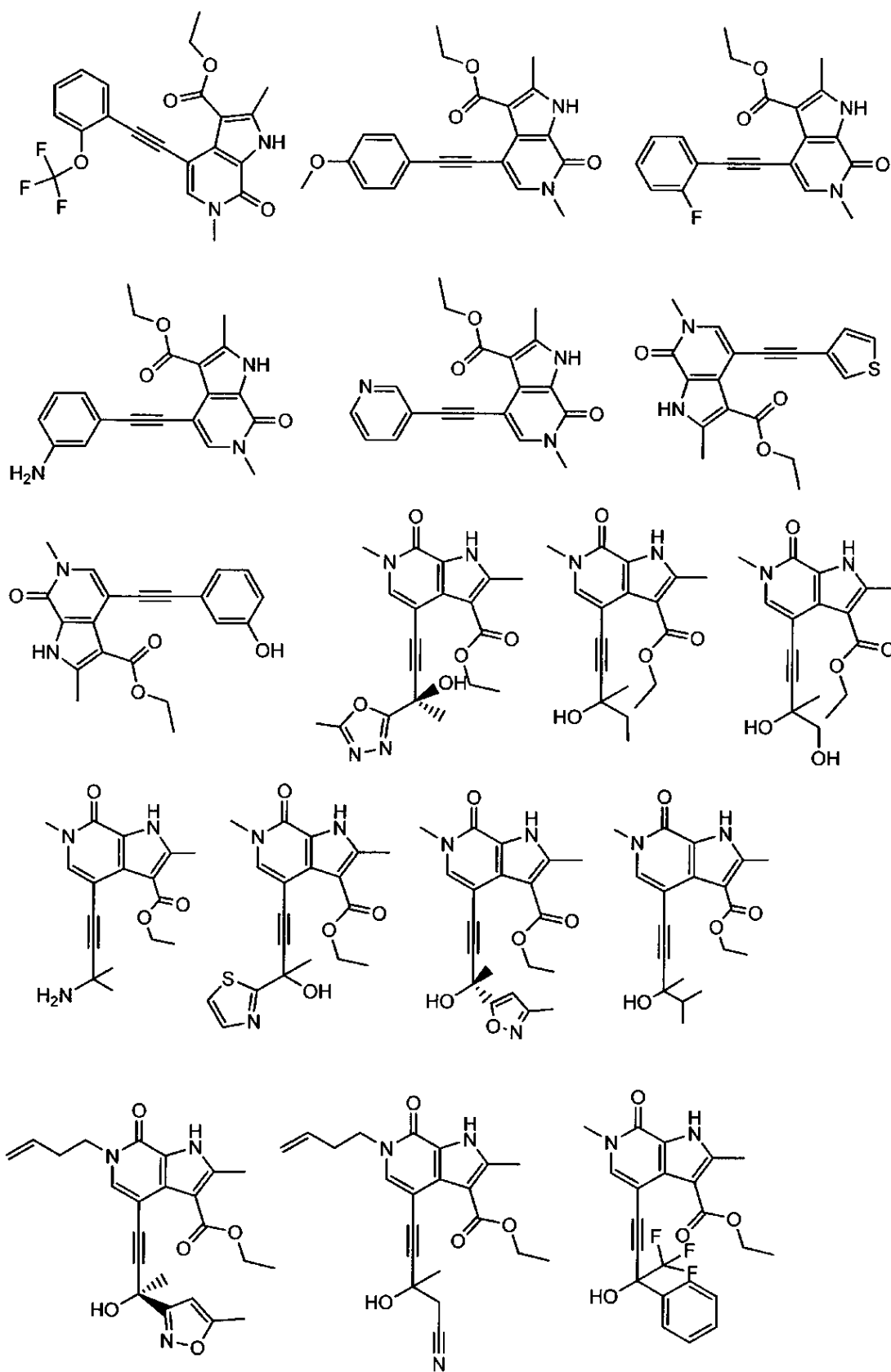


40

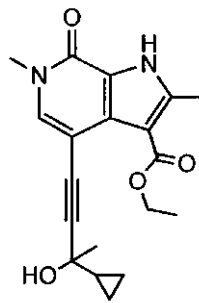
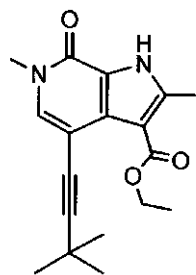
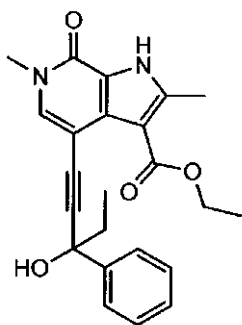
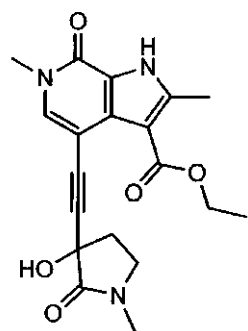
## 【化 2 3】



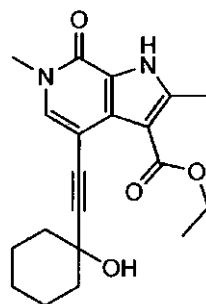
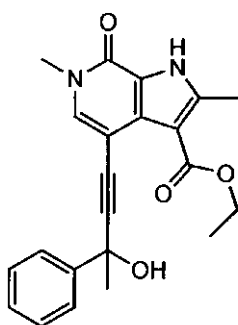
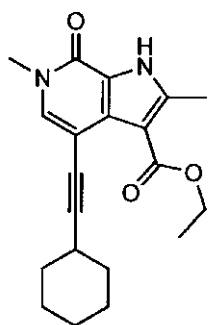
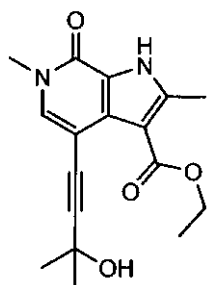
## 【化 2 4】



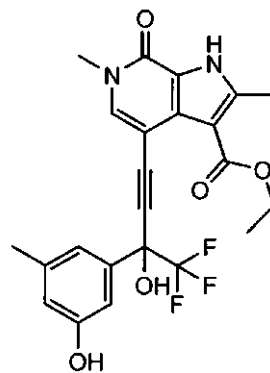
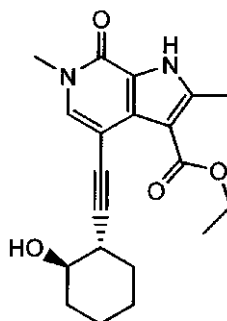
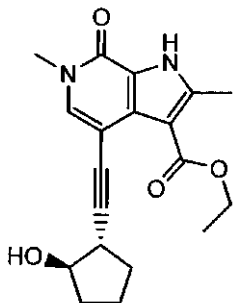
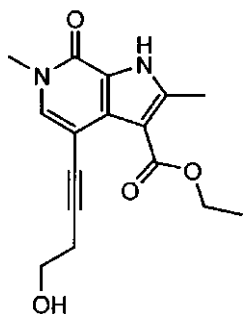
## 【化 25】



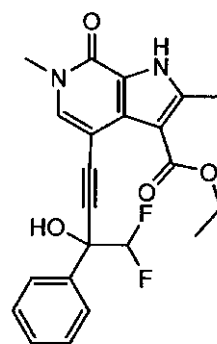
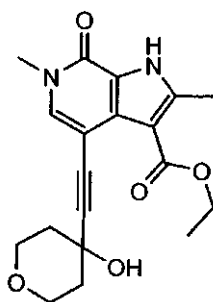
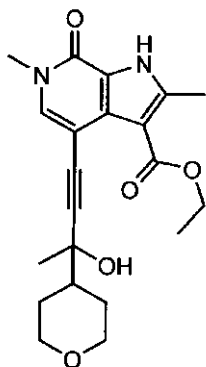
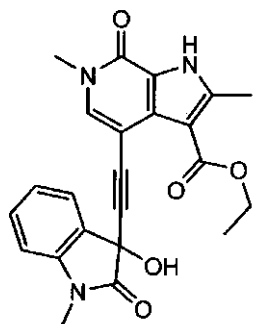
10



20

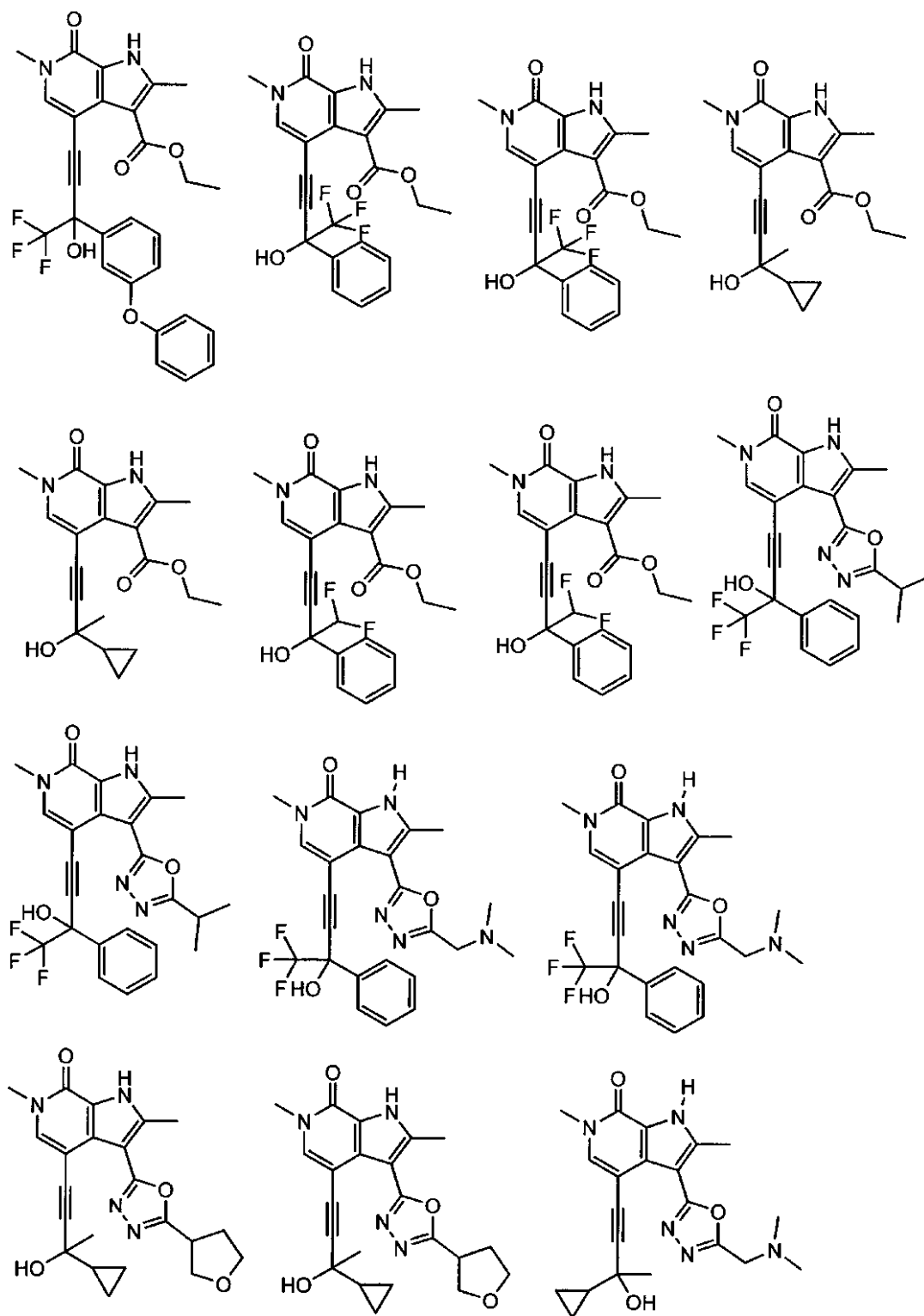


30

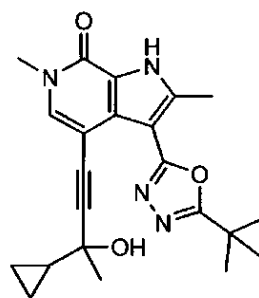
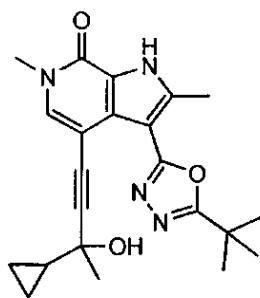
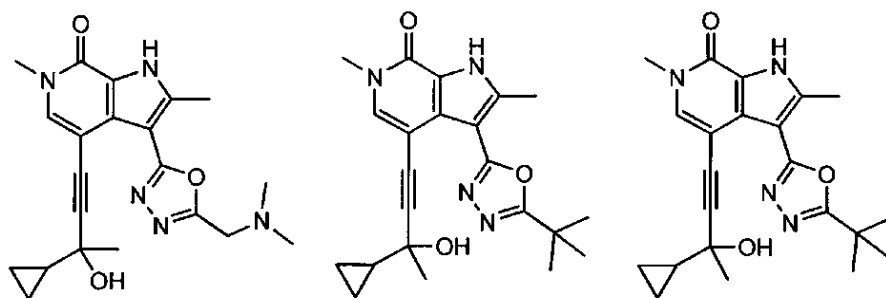


40

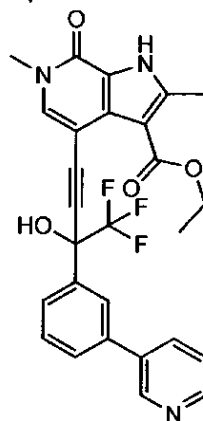
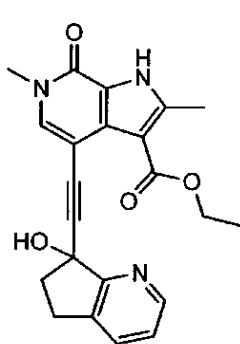
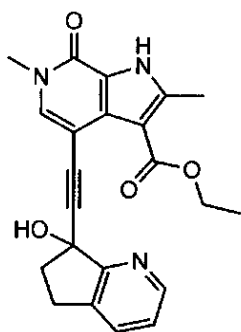
## 【化 26】



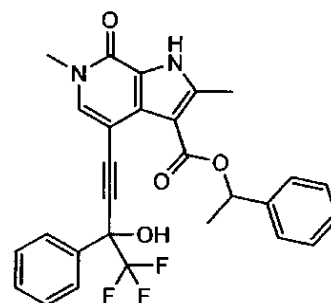
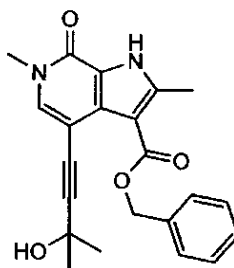
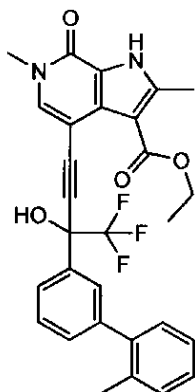
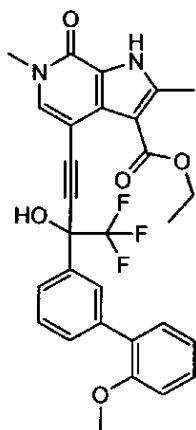
## 【化 27】



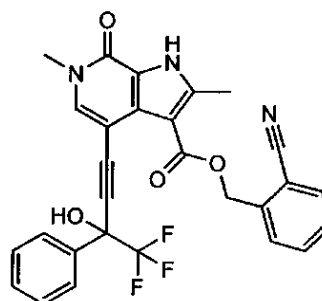
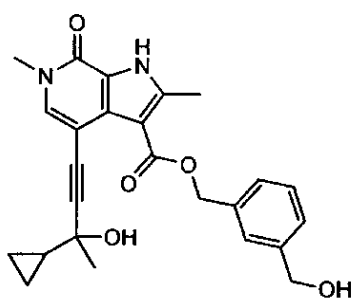
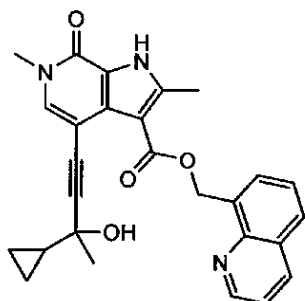
10



20

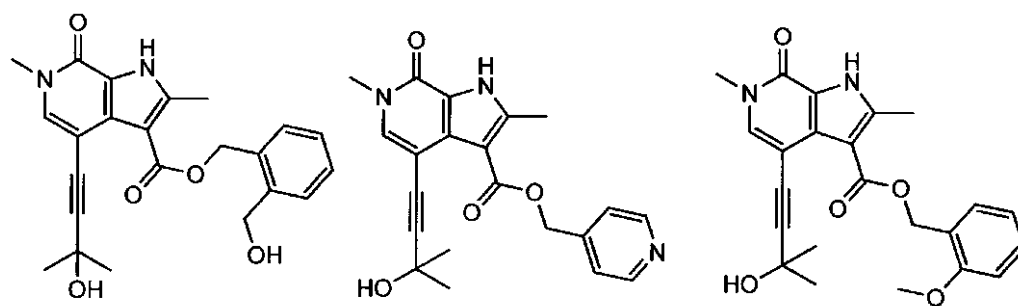


30

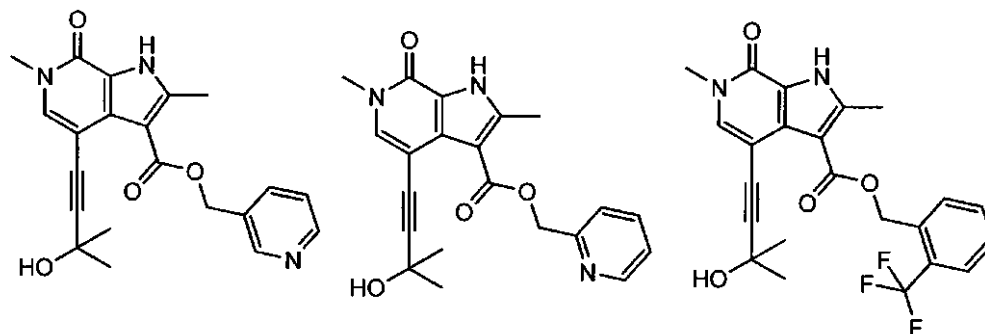


40

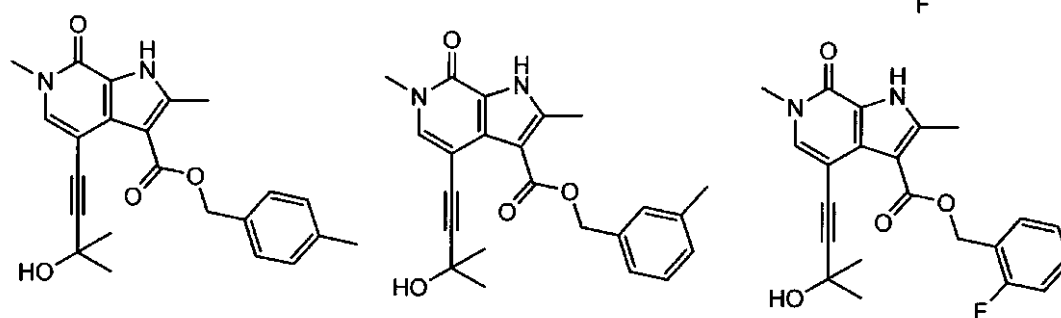
10



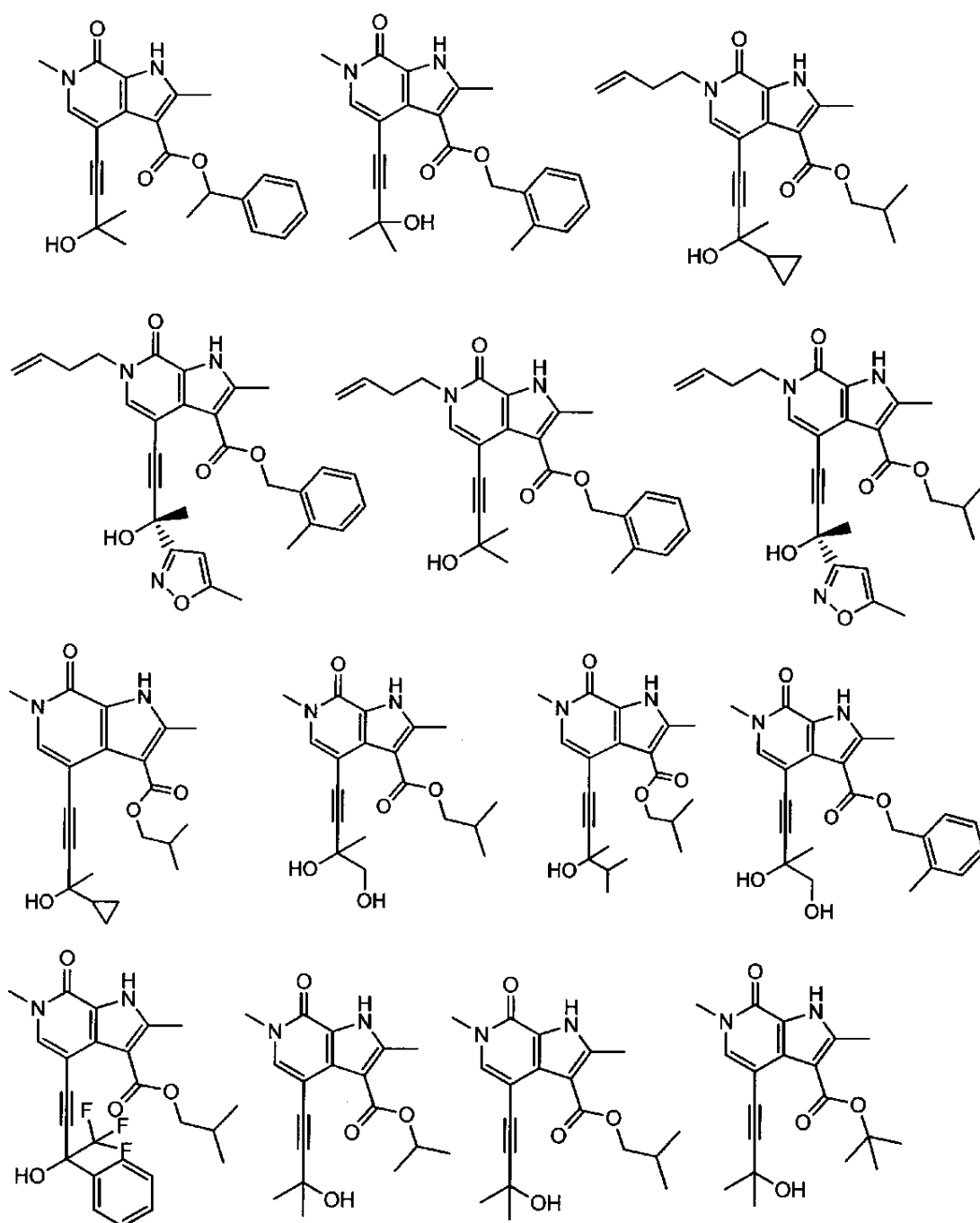
20



30



【化 29】



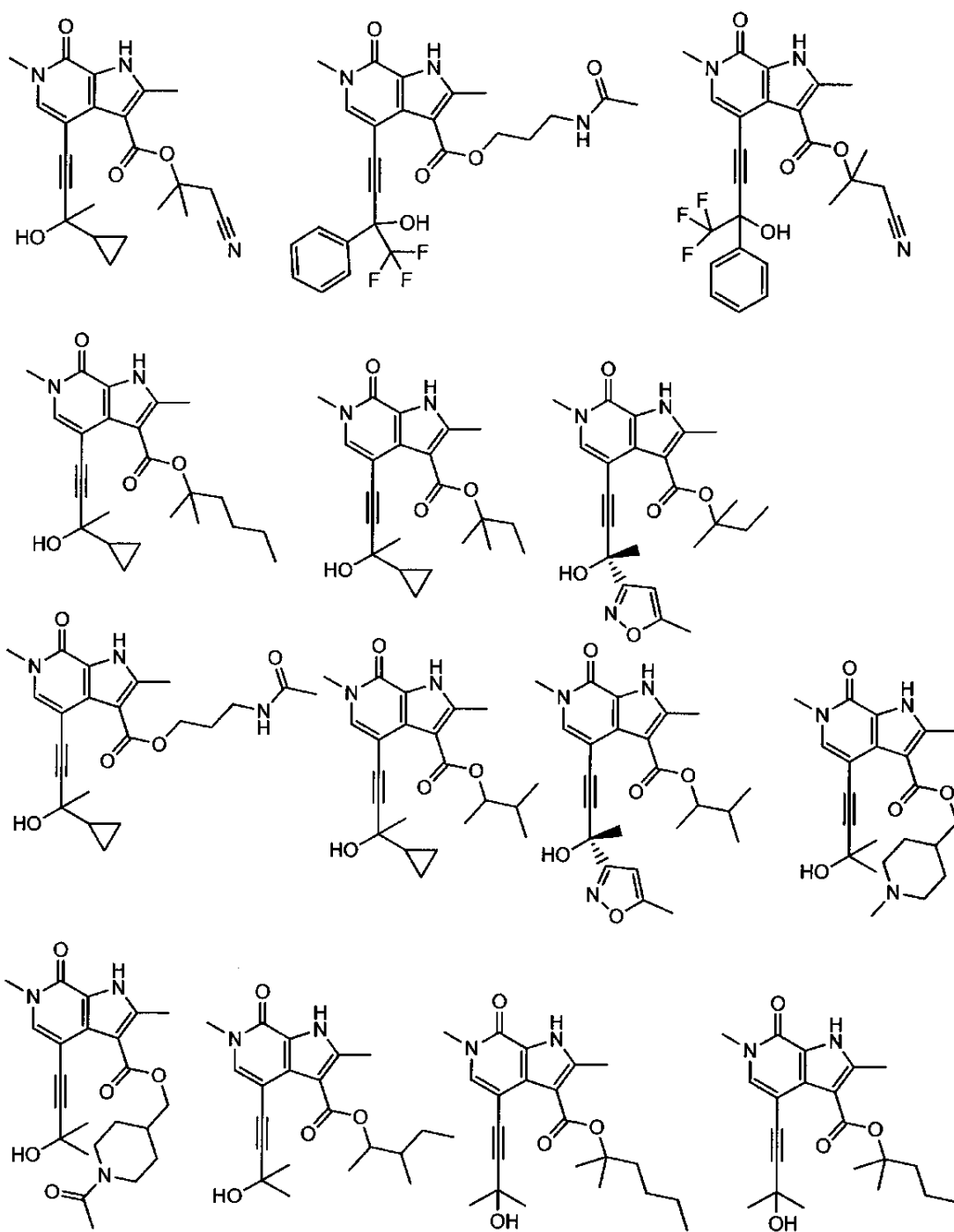
10

20

30



【化 30】



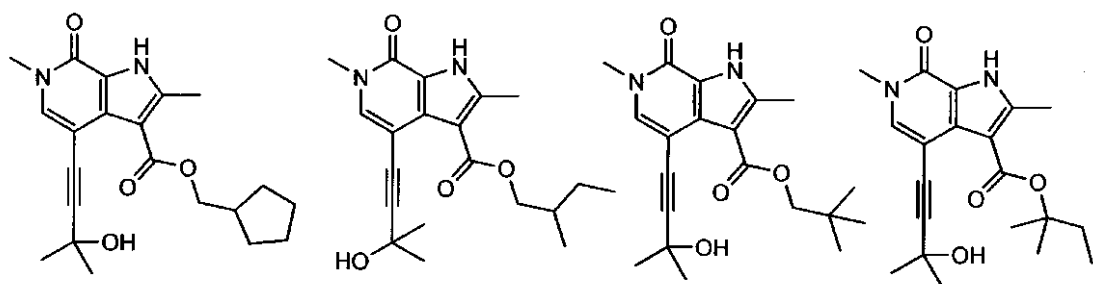
10

20

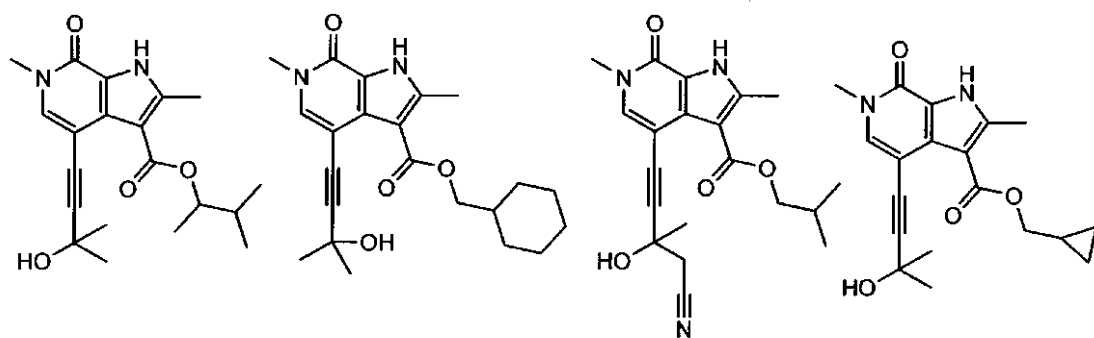
30

40

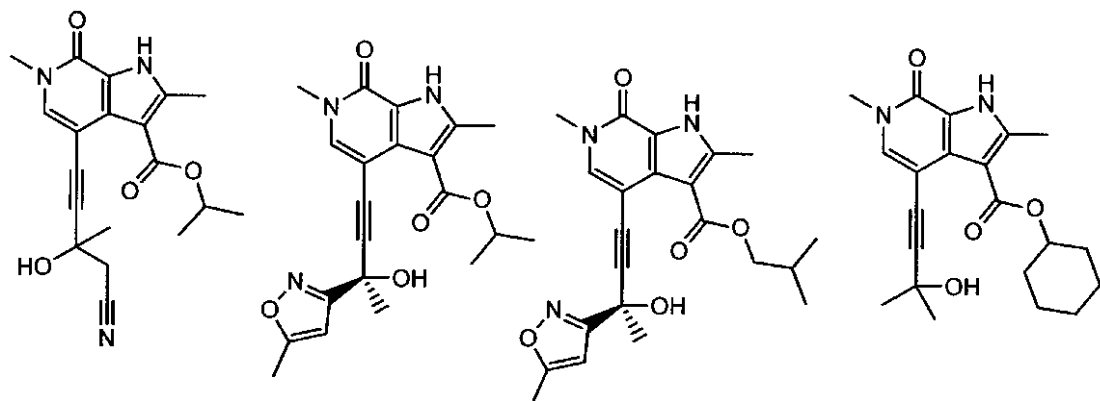
## 【化 3 1】



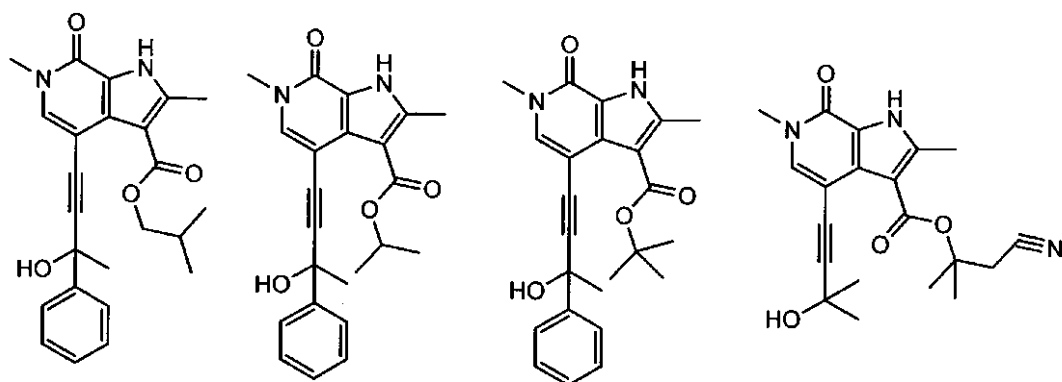
10



20

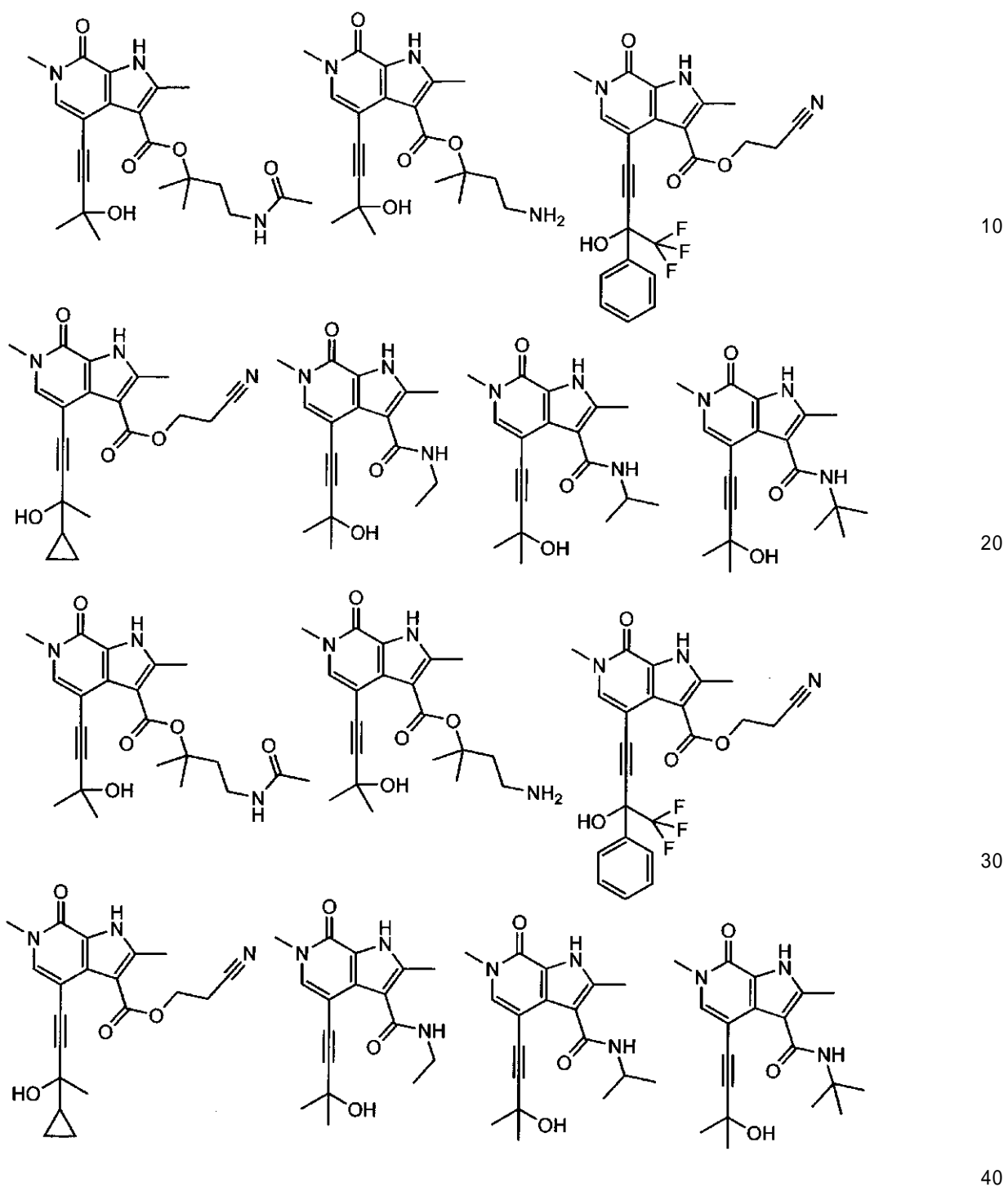


30

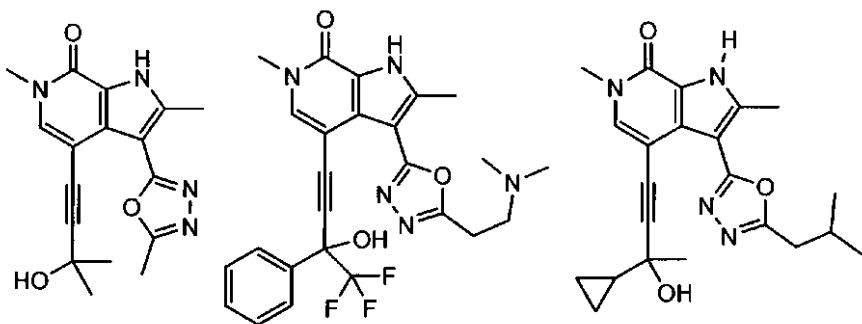


40

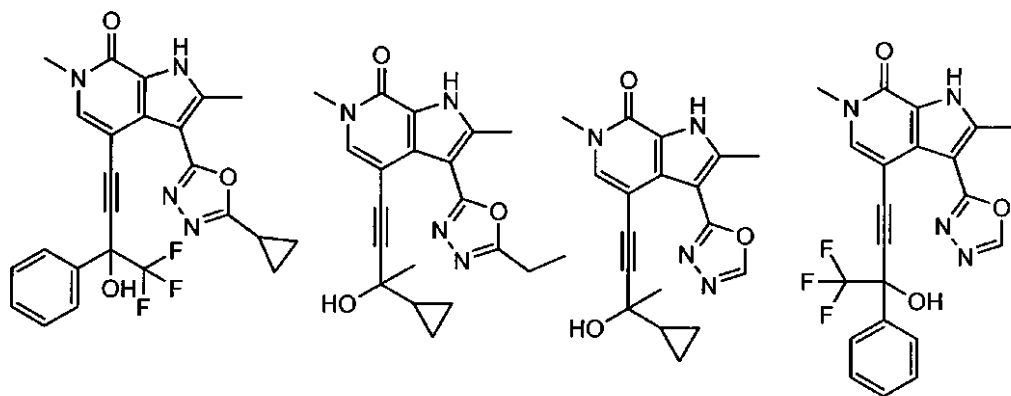
【化 3 2】



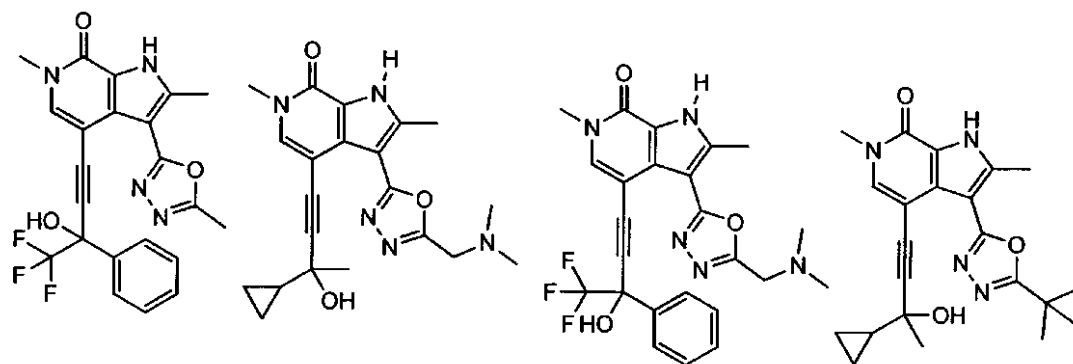
## 【化 3 3】



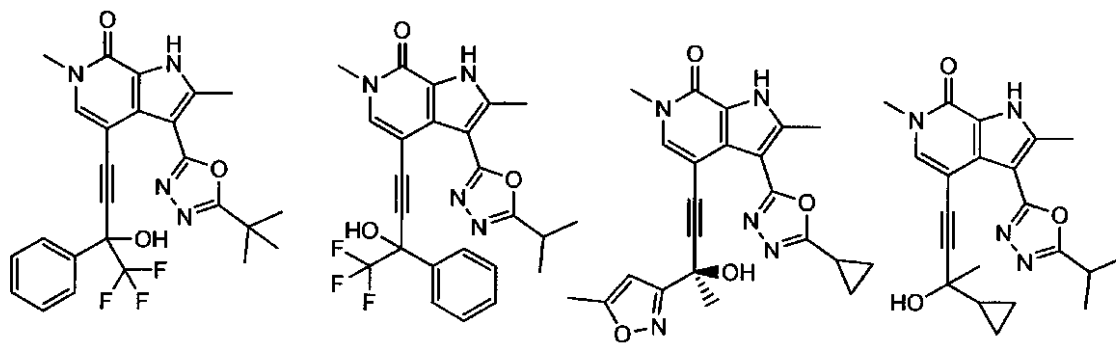
10



20

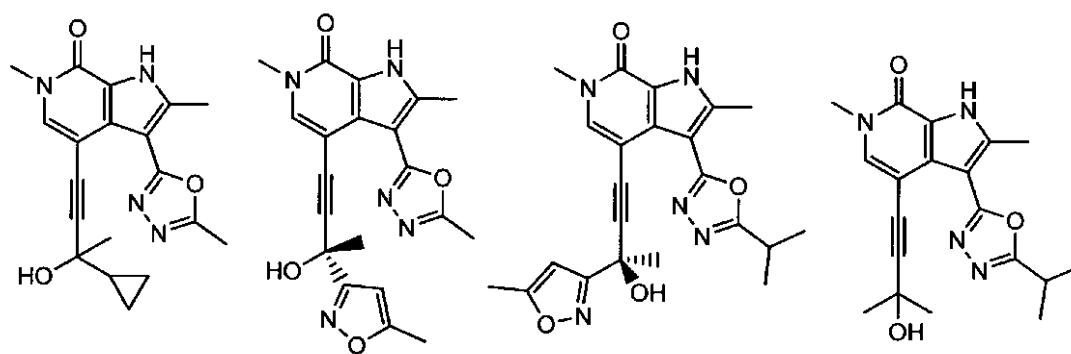


30

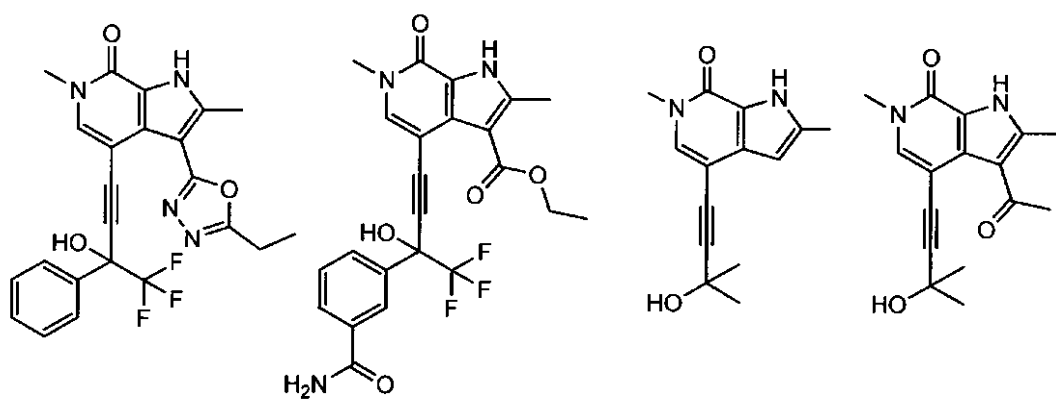


40

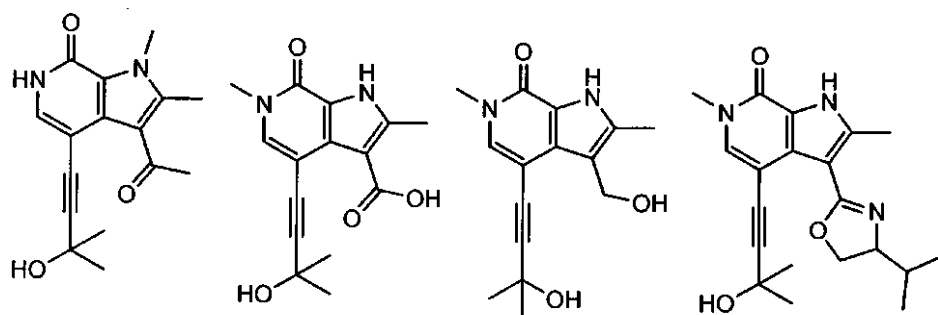
## 【化 3 4】



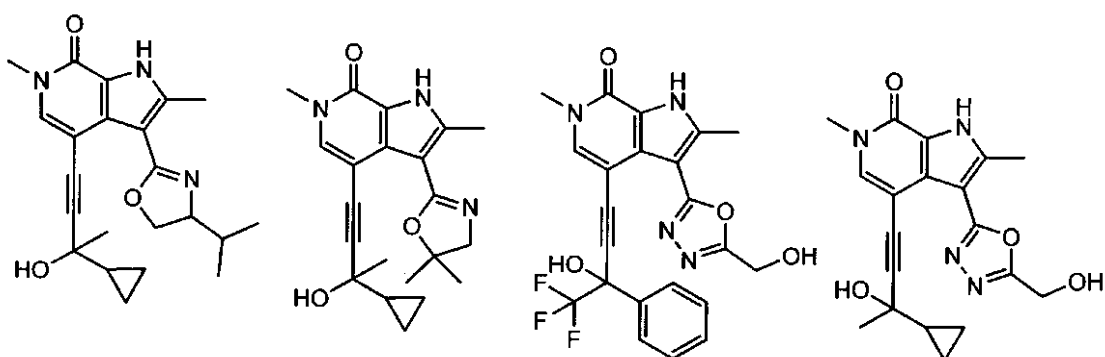
10



20

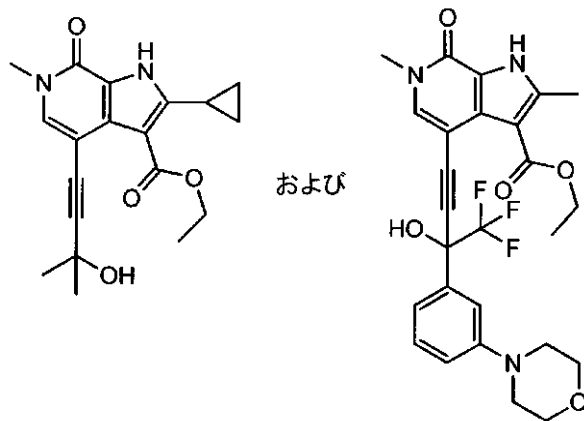


30



40

## 【化 3 5】



10

ならびにその塩からなる群から選択される。

## 【0088】

1つの実施形態は、本明細書中に開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物を提供する。

20

## 【0089】

1つの実施形態は、動物においてTAF1媒介障害を処置する方法であって、本明細書中に開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を提供する。

## 【0090】

1つの実施形態は、医薬療法における使用のための本明細書中に開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

## 【0091】

1つの実施形態は、TAF1媒介障害の予防的処置または治療的処置のための本明細書中に開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

30

## 【0092】

1つの実施形態は、動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）におけるTAF1媒介障害を処置するための医薬を調製するための本明細書中に開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

## 【0093】

1つの実施形態は、本明細書中に開示の化合物またはその塩の調製に有用な本明細書中に開示の合成中間体および合成プロセスを提供する。

## 【0094】

使用、製剤化、および投与

薬学的に許容され得る組成物

40

別の態様は、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物を含む。1つの実施形態では、組成物は、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルをさらに含む。別の実施形態では、組成物は、TAF1プロモドメインを測定可能に阻害するのに有効な量の化合物をさらに含む。ある特定の実施形態では、組成物を、必要とする患者へ投与するために製剤化する。

## 【0095】

用語「患者」または「個体」は、本明細書中で使用する場合、動物（ヒトなどの哺乳動物など）をいう。1つの実施形態では、患者または個体はヒトをいう。

## 【0096】

50

用語「薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクル」は、製剤化された化合物の薬理的活性を壊さない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の組成物中使用することができる薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（ホスファートなど）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロック重合体、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が含まれるが、これらに限定されない。

10

#### 【0097】

式Ⅰの化合物またはその塩を含む組成物を、経口、非経口（吸入噴霧、局所、経皮、直腸、経鼻、口内、舌下、腔、腹腔内、肺内、皮内、硬膜外による）、または埋め込み型リザーバを介して投与することができる。用語「非経口」には、本明細書中使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、および頭蓋内への注射または注入技術が含まれる。

#### 【0098】

1つの実施形態では、式Ⅰの化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を、経口投与のための固体投薬形態として製剤化する。経口投与のための固体投薬形態には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。ある特定の実施形態では、式（Ⅰ）の化合物もしくはその塩さらにまたは本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む固体経口投薬形態は、1つまたは複数の、（i）不活性で薬学的に許容され得る賦形剤または担体（クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなど）、および（ii）充填剤または増量剤（デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、またはケイ酸など）、（iii）結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、またはアカシアなど）、（iv）保水剤（グリセロールなど）、（v）崩壊剤（寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、または炭酸ナトリウムなど）、（vi）溶解遅延剤（パラフィンなど）、（vii）吸収加速剤（第四級アンモニウム塩など）、（viii）湿潤剤（セチルアルコールまたはグリセロールモノステアレートなど）、（ix）吸収剤（カオリンまたはベントナイト粘土など）、および（x）滑沢剤（タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、またはラウリル硫酸ナトリウムなど）を含む。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態を、カプセル剤、錠剤、または丸剤として製剤化する。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態は、緩衝剤をさらに含む。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態のためのかかる組成物を、1つまたは複数の賦形剤（ラクトースまたは乳糖、およびポリエチレングリコールなど）を含む軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として製剤化することができる。

20

30

40

#### 【0099】

ある特定の実施形態では、式Ⅰの化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤は、腸溶コーティングなどのコーティングまたはシェルを任意選択的に含む。コーティングまたはシェルは、乳白剤を任意選択的に含むことができ、有効成分のみまたは有効成分を優先的に、腸管のある特定の部分中に、任意選択的に遅延様式で放出する組成物であり得る。包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれ、この高分子物質およびワックスは、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコール（polyethylene glycol）などの賦形剤を使用した軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

50

## 【0100】

別の実施形態では、組成物は、マイクロカプセル化された式(I)の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を含み、任意選択的に、1つまたは複数の賦形剤をさらに含む。

## 【0101】

別の実施形態では、組成物は、経口投与のための式Iの化合物またはその塩を含む液体投薬製剤を含み、1つまたは複数の薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを任意選択的にさらに含む。ある特定の実施形態では、液体投薬形態は、任意選択的に、1つまたは複数の不活性希釈剤（水または他の溶媒など）、溶解補助剤、および乳化剤（エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、またはソルビタンの脂肪酸エステルなど）、ならびにその混合物をさらに含む。ある特定の実施形態では、液体経口組成物は、1つまたは複数のアジュバント（湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、香味物質、および芳香剤など）を任意選択的にさらに含む。

10

## 【0102】

注射用調製物（例えば、滅菌注射用水性懸濁液または油性懸濁液）を、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒の滅菌注射用溶液、懸濁液、またはエマルジョン（例えば、1,3-ブタンジオール溶液として）であり得る。使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、U.S.P.、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、従来のように溶媒または懸濁媒質として滅菌固定油を使用する。この目的のために、任意の低刺激性の固定油（合成モノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる）を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を、注射液の調製で使用する。

20

## 【0103】

注射用製剤を、例えば、細菌保持フィルターでの濾過または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒質に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態での安定剤を含むことによって滅菌することができる。

30

## 【0104】

式(I)の化合物または本明細書中に開示の化合物の効果を延長させるために、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩慢させることが望ましくあり得る。水溶性の低い結晶性または無定形の材料の液体懸濁液を使用して実行することができる。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、同様に、結晶のサイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与型の化合物形態の吸収を、化合物を油ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって遅延させる。注射用デポー形態を、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中での化合物のマイクロカプセルマトリクスの形成によって作製する。化合物対ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を調節することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が含まれる。また、デポー注射製剤を、身体組織に適合するリボソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによって調製する。

40

## 【0105】

ある特定の実施形態では、直腸投与または膣投与のための組成物を、式(I)の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を適切な非刺激性の賦形剤または担体（カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤用ワックス（例えば、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または膣腔で融解して式(I)の化合物または本明細書中に開示の化合物を放出するもの）

50



など)と混合することによって調製することができる坐剤として製剤化する。

【0106】

式(I)の化合物または本明細書中に開示の化合物の局所投与または経皮投与のための例示的な投薬形態には、軟膏剤、ペースト、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、または貼付剤が含まれる。式(I)の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその塩を、滅菌条件下で薬学的に許容され得る担体、および任意選択的な防腐剤または緩衝液と混合する。さらなる製剤例には、眼科用製剤、点耳薬、点眼薬、経皮貼布剤が含まれる。経皮投薬形態を、式(I)の化合物またはその塩を媒質(例えば、エタノールまたはジメチルスルホキシド)に溶解または分配(dispensing)させることによって作製することができる。吸収促進薬もまた、皮膚を通過する化合物の流動を増大させるために使用することができる。律速膜を提供するか、またはポリマーマトリクスもしくはゲル中に化合物を分散させるかのいずれかによって速度を調節することができる。

10

【0107】

式(I)の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその塩の鼻エアロゾルまたは吸入製剤を、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、および/または他の従来の溶解補助剤もしくは分散剤を使用して生理食塩水溶液として調製することができる。

【0108】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物を、食品を使用するか、または使用せずに投与することができる。ある特定の実施形態では、薬学的に許容され得る組成物を、食品を使用せずに投与する。ある特定の実施形態では、本発明の薬学的に許容され得る組成物を、食品を使用して投与する。

20

【0109】

任意の特定の患者についての具体的な投薬レジメンおよび処置レジメンは、種々の要因(年齢、体重、健康全般、性別、食事、投与時期、排泄速度、薬物の組み合わせ、担当医の処置判断、および処置される特定の疾患の重症度が含まれる)に依存する。組成物中の式Iの化合物またはその塩が提供される量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【0110】

1つの実施形態では、用量あたりで非経口投与される本発明の化合物の治療有効量は、約0.01~100mg/kg、あるいは約0.1~20mg/kg患者体重/日の範囲である。化合物の典型的な初期使用範囲は0.3~15mg/kg/日である。別の実施形態では、経口単位投薬形態(錠剤およびカプセル剤など)は、約5~約100mgの本発明の化合物を含む。

30

【0111】

例示的な錠剤の経口投薬形態は、約2mg、5mg、25mg、50mg、100mg、250mg、または500mgの式(I)の化合物またはその塩を含み、約5~30mgの無水ラクトース、約5~40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5~30mgのポリビニルピロリドン(PVP)K30、および約1~10mgのステアリン酸マグネシウムをさらに含む。錠剤の製剤化プロセスは、粉末化した成分を共に混合し、PVP溶液をさらに混合することを含む。得られた組成物を、乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の装置を使用して打錠することができる。一例としてのエアロゾル製剤は、約2~500mgの式Iの化合物またはその塩を適切な緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)へ溶解させ、必要に応じて等張化剤(例えば、塩化ナトリウムのような塩)を添加することによって調製することができる。溶液を、例えば、0.2ミクロンのフィルターを使用して濾過して不純物および夾雑物を除去することができる。

40

化合物および薬学的に許容され得る組成物の使用

【0112】

別の態様は、(in vitroまたはin vivoでの)TAF1の阻害のための式(I)の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその塩の使用

50

を含む。

【0113】

別の実施形態は、動物においてTAF1媒介障害を処置する方法であって、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。TAF1媒介障害には、本明細書中に記載の障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0114】

別の実施形態は、動物における細胞毒性剤を含む癌処置の有効性を増大させる方法であって、有効量の式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。

10

【0115】

別の態様は、動物における細胞毒性剤に対する癌耐性の発生を遅延または防止する方法であって、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。

【0116】

別の実施形態は、動物における癌治療に対する応答の持続時間を延長させる方法であって、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を、癌治療を受けている動物に投与することを含む、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を投与したときの癌治療に対する応答の持続時間が、式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩の投与がない癌治療に対する応答の持続時間を超えて延長される、方法を含む。

20

【0117】

別の実施形態は、個体における癌を処置する方法であって、(a)式(I)の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩、および(b)細胞毒性剤を個体に投与することを含む、方法を含む。

1つの実施形態では、細胞毒性剤は、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼIIインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼIIインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤(proapoptotic agent)、LDH-Aのインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDACインヒビター、プロテアソームインヒビター、ならびに癌代謝のインヒビターから選択される。1つの実施形態では、細胞毒性剤はタキサンである。1つの実施形態では、タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである。1つの実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。1つの実施形態では、細胞毒性剤は、EGFRのアンタゴニストである。1つの実施形態では、EGFRのアンタゴニストは、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミンまたはその薬学的に許容され得る塩(例えば、エルロチニブ)である。1つの実施形態では、細胞毒性剤はRAFインヒビターである。1つの実施形態では、RAFインヒビターは、BRAFINHIBITターまたはCRAFインヒビターである。1つの実施形態では、RAFインヒビターはベムラフェニブである。1つの実施形態では、細胞毒性剤はPI3Kインヒビターである。

30

40

【0118】

ある特定の実施形態では、1つまたは複数の症状を生じた後に処置を施すことができる。他の実施形態では、無症状で処置を施すことができる。例えば、(例えば、症状の経歴および/または遺伝的因子もしくは他の感受性因子を考慮して)症状の発生前に感受性個体に処置を施すことができる。症状が治まった後、例えば、その再発を防止または遅延さ

50

せるために処置を継続することもできる。

T A F 1 媒介障害

【 0 1 1 9 】

「 T A F 1 媒介障害 」は、障害の 1 つまたは複数の症状もしくは疾患マーカーの初発、障害の 1 つまたは複数の症状もしくは疾患マーカーの発現、障害の重症度、または障害の進行における T A F 1 の関与によって特徴付けられる。

【 0 1 2 0 】

T A F 1 媒介障害には癌が含まれ、癌には、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病 (acute myelocytic leukemia) (単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性、および前骨芽球性)、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌腫、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性 (顆粒球性) 白血病 (chronic myelocytic (granulocytic) leukemia)、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia)、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常性変化 (dysproliferative change) (異形成および化生)、胎児性癌腫、子宮内膜癌、内皮肉腫 (endotheliosarcoma)、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道癌、エストロゲン - 受容体陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巢癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、血管芽細胞腫、ヘパトーム、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫 (lymphagioendotheliosarcoma)、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫 (ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫)、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性疾患および過剰増殖性障害、T 細胞または B 細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、N U T ミッドラインカルシノーマ (N M C)、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚癌、小細胞性肺癌腫、固形腫瘍 (癌腫および肉腫)、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺癌、ワンデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、ならびにウィルムス腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 2 1 】

ある特定の実施形態では、癌は、肺癌、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、および / または黒色腫である。ある特定の実施形態では、癌は肺癌である。ある特定の実施形態では、肺癌は N S C L C である。ある特定の実施形態では、癌は乳癌である。ある特定の実施形態では、癌は黒色腫である。

【 0 1 2 2 】

T A F 1 媒介障害には、炎症性疾患、炎症状態、および自己免疫疾患 (アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞動脈炎、糸球体腎炎、肝炎、下垂体炎、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、骨関節炎、膵臓炎、心膜炎、結節性多発性動脈炎、肺臓炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性ショック、甲状腺炎、I 型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、脈管炎、およびウェゲナー肉芽腫症が含まれるが、これらに限定されない) も含まれる。

【 0 1 2 3 】

T A F 1 媒介障害には、A I D S ; 慢性腎疾患 (糖尿病性腎症、高血圧性腎症、H I V 関連腎症、糸球体腎炎、ループス腎炎、I g A 腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性糸球体腎炎、微小変化群、多発性嚢胞腎、および尿細管間質性腎炎が含まれるが、これらに限定されない) ; 急性の腎臓の損傷または疾患または状態 (虚血 - 再灌流誘導性、心臓手術

10

20

30

40

50

および大手術誘導性、経皮的冠動脈インターベンション誘導性、造影剤誘導性、敗血症誘導性、肺炎誘導性、ならびに薬物毒性誘導性が含まれるが、これらに限定されない)；肥満；異常脂質血症；高コレステロール血症；アルツハイマー病；代謝症候群；肝脂肪症；ⅠⅠ型糖尿病；インスリン抵抗性；ならびに糖尿病性網膜症も含まれる。

化合物および他の薬剤の共投与

#### 【0124】

式(I)の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を、単独または他の処置用薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、薬学的併用製剤または投薬レジメンの第2の薬剤は、式(I)の化合物に対して、相互に悪影響を及ぼさないような補完的活性を有し得る。化合物を、1単位の薬学的組成物で共に投与するか、または個別に投与することができる。1つの実施形態では、化合物または薬学的に許容され得る塩を、増殖性疾患および癌を処置するために細胞毒性剤と共投与することができる。

10

#### 【0125】

用語「共投与」は、式(I)の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩およびさらに活性な薬学的成分(複数可)(細胞毒性剤および放射線処置が含まれる)の同時投与または任意の個別の連続的投与様式のいずれかをいう。投与が同時でない場合、化合物を、相互に近い時間に投与する。さらに、化合物を同一の投薬形態で投与するかどうかは問わない(例えば、ある化合物を局所的に投与することができ、別の化合物を経口投与することができる)。

20

#### 【0126】

典型的には、処置される疾患または状態に対する活性を有する任意の薬剤を、共投与することができる。かかる薬剤の例を、Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6<sup>th</sup> edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出すことができる。当業者は、関連する薬物および疾患の特定の特徴に基づいてどの薬剤の組み合わせが有用であるかを判別することができる。

#### 【0127】

1つの実施形態では、処置方法は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および少なくとも1つの細胞毒性剤の共投与を含む。用語「細胞毒性剤」は、本明細書中で使用する場合、細胞機能を阻害または防止し、かつ/または細胞死もしくは細胞破壊を引き起こす物質をいう。細胞毒性剤には、放射性同位体(例えば、At<sup>211</sup>、I<sup>131</sup>、I<sup>125</sup>、Y<sup>90</sup>、Re<sup>186</sup>、Re<sup>188</sup>、Sm<sup>153</sup>、Bi<sup>212</sup>、P<sup>32</sup>、Pb<sup>212</sup>、およびLuの放射性同位体)；化学療法剤；成長抑制剤；酵素およびそのフラグメント(核酸分解酵素など)；および毒素(小分子毒素または細菌、真菌、植物、もしくは動物に由来する酵素活性毒素(そのフラグメントおよび/またはバリエーションが含まれる)など)が含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0128】

例示的な細胞毒性剤を、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼⅠⅠインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼⅠⅠインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH-Aのインヒビター；脂肪酸生合成のインヒビター；細胞周期シグナル伝達インヒビター；HDACインヒビター、プロテアソームインヒビター；および癌代謝のインヒビターから選択することができる。

40

#### 【0129】

「化学療法剤」には、癌処置で有用な化合物が含まれる。化学療法剤の例には、エルロチニブ(タルセバ(登録商標)、Genentech/OSI Pharm.)、ボルテゾミブ(ベルケイド(登録商標)、Millennium Pharm.)、ジスルフィ

50

ラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、17-AA G (ゲルダナマイシン)、ラジシコール、乳酸デヒドロゲナーゼA (LDH-A)、フルベストラント (ファスロデックス (登録商標)、AstraZeneca)、スニチブ (スーテント (登録商標)、Pfizer/Sugen)、レトロゾール (フェマラ (登録商標)、Novartis)、メシル酸イマチニブ (グリベック (登録商標)、Novartis)、フィナスナート (バタラニブ (登録商標)、Novartis)、オキサリプラチン (エロキサチン (登録商標)、Sanofi)、5-FU (5-フルオロウラシル)、ロイコボリン、ラパマイシン (シロリムス、ラパミューン (登録商標)、Wyeth)、ラパチニブ (タイケルブ (登録商標)、GSK572016、GlaxoSmithKline)、ロナファミブ (SCH66336)、ソラフェニブ (ネクサパール (登録商標)、Bayer Labs)、ゲフィチニブ (イレッサ (登録商標)、AstraZeneca)、AG1478、アルキル化剤 (チオテパおよびサイトキサン (登録商標) シクロホスファミド (cyclosphosphamide) など) ; スルホン酸アルキル (ブスルファン、インブロスルファン、およびピボスルファンなど) ; アジリジン (ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパなど) ; エチレンイミンおよびメチルメラミン (methyldiamine) (アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、およびトリメチルメラミン (trimethylamine) が含まれる) ; アセトゲニン (特に、ブタラシンおよびブタラシノン) ; カンプトテシン (トボテカンおよびイリノテカンが含まれる) ; プリオスタチン ; カリスタチン ; CC-1065 (そのアドゼレシ

ン、カルゼレシン、およびピセレシンの合成アナログが含まれる) ; クリプトフィシン (特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8) ; 副腎皮質ステロイド (プレドニゾンおよびプレドニゾロンが含まれる) ; 酢酸シプロテロン ; 5-レダクターゼ (フィナスチリドおよびデュタステリドが含まれる) ; ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン ; アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン (合成アナログのKW-2189、およびCB1-TM1が含まれる) ; エロイテロピン ; パンクラチスタチン ; サルコジクチン ; スポンギスタチン ; ナイトロジェンマスタード (クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど) ; ニトロソ尿素 (カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラミムスチン (ranimustine) など) ; 抗生物質 (エンジン抗生物質 (例えば、カリチアマイシン、特に、カリチアマイシン 1 I およびカリチアマイシン 1 I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186) など) ; ジネミシン (ジネミシンAが含まれる) ; ビスホスホナート (クロドロナートなど) ; エスペラミシン ; ならびにネオカルチノスタチン発色団および関連色素タンパク質エンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、アドリアマイシン (登録商標) (ドキソルピシン)、モルホリノ-ドキソルピシン、シアノモルホリノ-ドキソルピシン、2-ピロリノ-ドキソルピシン、およびデオキシドキソルピシン)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン (マイトマイシンCなど)、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン ; 代謝拮抗物質 (メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル (5-FU) など) ; 葉酸アナログ (デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなど) ; プリンアナログ (フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど) ; ピリミジンアナログ (アンシタピン、アザシチジン、6-アザ

10

20

30

40

50

ウリジン、カルモフル、シタラピン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシ  
 タピン、フロクスウリジンなど)；アンドロゲン(カルステロン、ドロモスタノロンプロ  
 ピオナート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなど)；抗アドレナ  
 ル(アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど)；葉酸補給剤(フォリン酸(f  
 r o l i n i c a c i d)など)；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；ア  
 ミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダ  
 トラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；エリブ  
 チニウムアセタート；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レン  
 チナン；ロニダイニン；メイトンシノイド(メイトンシンおよびアンサミトシンなど)；  
 ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダムノール；ニトラエリン；ペントスタチン；フ  
 ェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド  
 ；プロカルバジン；P S K (登録商標)ポリサッカリド複合体(J H S N a t u r a l  
 P r o d u c t s , E u g e n e , O r e g . ) ；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラ  
 ン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2 , 2 ' , 2 ' ' - トリクロロ  
 トリエチルアミン；トリコテセン(特に、T - 2 毒素、ベラクリンA、ロリジンA、およ  
 びアングイジン)；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニ  
 トール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビニノシド(「A r a - C」  
 ) ；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド(例えば、タキソール(パクリタキセル  
 ；B r i s t o l - M y e r s S q u i b b O n c o l o g y , P r i n c e t o n  
 , N . J . ) 、アブラキサン(登録商標)(クレモフォル非含有)、パクリタキセルの  
 アルブミン結合ナノ粒子製剤(A m e r i c a n P h a r m a c e u t i c a l P a r t n e r s , S c h a u m b e r g , I l l . ) 、およびタキソテール(登録商標)(  
 ドセタキセル、ドキシタキセル；S a n o f i - A v e n t i s ) ；クロランムブシル  
 ；ジェムザール(登録商標)(ゲムシタピン)；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；  
 メトトレキサート；白金アナログ(シスプラチンおよびカルボプラチンなど)；ピンブラ  
 スチン；エトボシド(V P - 1 6 ) ；イフォスファミド；ミトキサントロン；ピンクリス  
 チン；ナベルピン(登録商標)(ピノレルピン)；ノバントロン；テニボシド；エダトレ  
 キサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタピン(ゼローダ(登録商標))；  
 イバンドロナート；C P T - 1 1 ；トポイソメラーゼインヒビターR F S 2 0 0 0 ；ジフ  
 ルオロメチルオルニチン(D M F O ) ；レチノイド(レチノイン酸など)；ならびに上記  
 のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体が含まれる。

#### 【0130】

化学療法剤には、( i ) 腫瘍に対するホルモン作用を制御または阻害するように作用す  
 る抗ホルモン剤(抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体調節因子(S E R M )  
 (例えば、タモキシフェン(ノルパデックス(登録商標)；クエン酸タモキシフェンが含  
 まれる)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、4 - ヒドロキシタモ  
 キシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L Y 1 1 7 0 1 8 、オナプリストン、  
 およびフェアストン(登録商標)(クエン酸トレミフィン)が含まれる)など)；( i i )  
 副腎内のエストロゲン産生を制御する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼインヒ  
 ビター(例えば、4 ( 5 ) - イミダゾール、アミノグルテチミド、メガーゼ(登録商標)  
 (酢酸メゲストロール)、アロマシン(登録商標)(エキセメスタン；P f i z e r ) 、  
 ホルメスタニエ、ファドロゾール、リピサー(登録商標)(ボロゾール)、フェマラ(登  
 録商標)(レトロゾール；N o v a r t i s ) 、およびアリミデックス(登録商標)(ア  
 ナストロゾール；A s t r a Z e n e c a ) など)；( i i i ) 抗アンドロゲン(フルタ  
 ミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリン；ブセレリン、トリ  
 プテレリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジエチルスチルベストロール、プレマリン  
 、フルオキシメステロン、全てのトランスレチノイン酸(t r a n s r e t i o n i c  
 a c i d ) 、フェンレチニド、ならびにトロキサシタピン(1 , 3 - ジオキソランヌクレ  
 オシドシトシンアナログ)など)；( i v ) プロテインキナーゼインヒビター；( v ) 脂  
 質キナーゼインヒビター；( v i ) アンチセンスオリゴヌクレオチド(特に、異常な細胞

10

20

30

40

50

増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子発現を阻害するもの) (例えば、PKC - 、R a l f、およびH - R a sなど) ; ( v i i ) リボザイム ( V E G F 発現インヒビター (例えば、アンギオザイム (登録商標) ) およびH E R 2 発現インヒビターなど) ; ( v i i i ) ワクチン ( 遺伝子療法ワクチン (例えば、アロベクチン (登録商標) 、ロイベクチン (登録商標) 、およびバキシド (登録商標) ) ; プロリユウキン (登録商標) 、r I L - 2 ; トポイソメラーゼ1インヒビター (ルルトテカン (登録商標) など) ; アバレリクス (登録商標) r m R H など) ; ならびに ( i x ) 上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体も含まれる。

#### 【0131】

化学療法剤には、抗体 (アテムツズマブ (キャンパス) 、ベバシズマブ (アバスチン (登録商標) 、G e n e n t e c h ) ; セツキシマブ (エルピタックス (登録商標) 、I m c l o n e ) ; パニツムマブ (ベクチビックス (登録商標) 、A m g e n ) 、リツキシマブ (リツキサン (登録商標) 、G e n e n t e c h / B i o g e n I d e c ) 、ペルツズマブ (オムニターグ (登録商標) 、2 C 4、G e n e n t e c h ) 、トラスツズマブ (ハーセプチン (登録商標) 、G e n e n t e c h ) 、トシツモマブ (ベキサール、C o r i x i a ) 、および抗体薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン (マイロターグ (登録商標) 、W y e t h ) など) も含まれる。本発明の化合物と組み合わせた薬剤としての治療可能性を有するさらなるヒト化モノクローナル抗体には、以下が含まれる: アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バビノイズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ベキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、およびインターロイキン - 1 2 p 4 0 タンパク質を認識するように遺伝子改変された、排他的な組換えヒト配列の全長 I g G <sub>1</sub> 抗体である抗インターロイキン - 1 2 ( A B T - 8 7 4 / J 6 9 5、W y e t h R e s e a r c h a n d A b b o t t L a b o r a t o r i e s ) 。

#### 【0132】

化学療法剤には、「EGFRインヒビター」も含まれ、このEGFRインヒビターは、EGFRに結合するか、またはそうでなければ直接相互作用してそのシグナル伝達活性を防止または低下させる化合物をいい、代替的に「EGFRアンタゴニスト」ともいう。かかる薬剤の例には、EGFRに結合する抗体および小分子が含まれる。EGFRに結合する抗体の例には、M A b 5 7 9 ( A T C C C R L H B 8 5 0 6 ) 、M A b 4 5 5 ( A T C C C R L H B 8 5 0 7 ) 、M A b 2 2 5 ( A T C C C R L 8 5 0 8 ) 、M A b 5 2 8 ( A T C C C R L 8 5 0 9 ) ( M e n d e l s o h n らの米国特許第 4 , 9 4 3、5 3 3 号を参照のこと) およびそのバリエーション (キメラ化 2 2 5 ( C 2 2 5 またはセツキシマブ; エルブチック (登録商標) ) および再形成ヒト 2 2 5 ( H 2 2 5 ) ( W O 9 6 / 4 0 2 1 0 号、I m c l o n e S y s t e m s I n c . を参照のこと) など) ; I M C - 1 1 F 8、完全ヒトEGFR標的化抗体 (I m c l o n e ) ; タイプII変異体EGFRに結合する抗体 (米国特許第 5 , 2 1 2 , 2 9 0 号) ; 米国特許第 5 , 8 9 1 , 9 9 6 号に記載のEGFRに結合するヒト化抗体およびキメラ抗体; およびEGFRに結合するヒト抗体 ( A B X - E G F またはパニツムマブ ( W O 9 8 / 5 0 4 3 3 号、A b g e n i x / A m g e n を参照のこと) など) ; E M D 5 5 9 0 0 ( S t r a g l i o

ttoら、Eur. J. Cancer 32A:636-640(1996)); EMD 7200(マツズマブ)(EGFおよびTGF- の両方とEGFR結合を競合するEGFRに指向するヒト化EGFR抗体)(EMD/Merck); ヒトEGFR抗体、HuMax-EGFR(GenMab); E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3、およびE7.6.3として公知であり、米国特許第6,235,883号に記載の完全ヒト抗体; MDX-447(Medarex Inc); ならびにmAb806またはヒト化mAb806(Johnsら、J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384(2004))が含まれる。抗EGFR抗体を、細胞毒性剤とコンジュゲートさせ、それにより、免疫コンジュゲートを生成することができる(例えば、欧州特許第659,439A2号、Merck Patent GmbHを参照のこと)。EGFRアンタゴニストには、小分子(米国特許第5,616,582号、同第5,457,105号、同第5,475,001号、同第5,654,307号、同第5,679,683号、同第6,084,095号、同第6,265,410号、同第6,455,534号、同第6,521,620号、同第6,596,726号、同第6,713,484号、同第5,770,599号、同第6,140,332号、同第5,866,572号、同第6,399,602号、同第6,344,459号、同第6,602,863号、同第6,391,874号、同第6,344,455号、同第5,760,041号、同第6,002,008号、および同第5,747,498号、ならびに以下のPCT公開:WO98/14451号、WO98/50038号、WO99/09016号、およびWO99/24037に記載の化合物など)が含まれる。特定の小分子EGFRアンタゴニストには、OSI-774(CP-358774、エルロチニブ、タルセバ(登録商標)Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD183805(CI1033、2-プロペンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-ホルホルニル)プロボキシ]-6-キナゾリニル]-,ジヒドロクロリド,Pfizer Inc.); ZD1839、ゲフィチニブ(イレッサ(登録商標))4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-ホルホルノプロボキシ)キナゾリン、AstraZeneca); ZM105180((6-アミノ-4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾリン、Zeneca); BIBX-1382(N8-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン、Boehringer Ingelheim); PKI-166((R)-4-[4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール); (R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]; CL-387785(N-[4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチンアミド); EKB-569(N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド)(Wyeth); AG1478(Pfizer); AG1571(SU5271; Pfizer); デュアルEGFR/HER2チロシンキナーゼインヒビター(ラパチニブ(タイケルブ(登録商標)、GSK572016、またはN-[3-クロロ-4-[(3フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-6[[[2メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミン)など)が含まれる。

#### 【0133】

化学療法剤には、「チロシンキナーゼインヒビター」(前の段落に記載のEGFR標的化薬物が含まれる); 小分子HER2チロシンキナーゼインヒビター(Takedaから入手可能なTAK165など); CP-724,714(ErbB2受容体チロシンキナーゼの経口選択性インヒビター)(Pfizer and OSI); デュアル-HERインヒビター(EGFRに優先的に結合するが、HER2およびEGFRの両方を過剰発現する細胞を阻害するEKB-569(Wyethから入手可能)など); ラパチニブ(

10

20

30

40

50



GSK572016; Glaxo-SmithKlineから入手可能)、経口HER2  
 およびEGFRチロシンキナーゼインヒビター; PKI-166 (Novartisから  
 入手可能); pan-HERインヒビター(カネルチニブ(CI-1033; Pharm  
 a c i a)など); Raf-1インヒビター(Raf-1シグナル伝達を阻害するISI  
 S P h a r m a c e u t i c a l s から入手可能なアンチセンス剤ISIS-5132  
 など); 非HER標的化TKインヒビター(メシル酸イマチニブ(グリベック(登録商標  
 )), Glaxo SmithKlineから入手可能)など); 多標的化チロシンキナー  
 ゼインヒビター(スニチニブ(スーテント(登録商標)), Pfizerから入手可能)な  
 ど); VEGF受容体チロシンキナーゼインヒビター(パタラニブ(PTK787/ZK  
 222584、Novartis/Schering AGから入手可能)など); MA  
 PK細胞外制御キナーゼIインヒビターCI-1040 (Pharmaciaから入手可  
 能); キナゾリン(PD153035、4-(3-クロロアニリノ)キナゾリンなど);  
 ピリドピリミジン; ピリミドピリミジン; ピロロピリミジン(CGP59326、CGP  
 60261、およびCGP62706など); ピラゾロピリミジン、4-(フェニルアミ  
 ノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン; クルクミン(ジフェルロイルメタン、4  
 , 5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタルイミド); ニトロチオフエン部分を含むチロ  
 ホスチン; PD-0183805 (Warner-Lamber); アンチセンス分子(例  
 えば、HERコード核酸に結合するもの); キノキサリン(米国特許第5,804,3  
 96号); トリホスチン(米国特許第5,804,396号); ZD6474 (Astr  
 a Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG);  
 pan-HERインヒビター(CI-1033 (Pfizer)など); アフィニタク(I  
 S I S 3521; Isis/Lilly); メシル酸イマチニブ(グリベック(登録  
 商標)); PKI166 (Novartis); GW2016 (Glaxo Smith  
 Kline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); セマ  
 キシニブ(Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787  
 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone)  
 、ラパマイシン(シロリムス、ラパミューン(登録商標)); または以下の特許公報のい  
 ずれかに記載のもの: 米国特許第5,804,396号; WO1999/09016号(A  
 m e r i c a n C y a n a m i d); WO1998/43960号(America  
 n C y a n a m i d); WO1997/38983号(Warner Lambert  
 ); WO1999/06378号(Warner Lambert); WO1999/0  
 6396号(Warner Lambert); WO1996/30347号(Pfizer  
 , Inc); WO1996/33978号(Zeneca); WO1996/339  
 7号(Zeneca)、およびWO1996/33980号(Zeneca)も含まれる  
 。

#### 【0134】

化学療法剤には、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シク  
 ロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、  
 アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、BCG生菌、ペバクジ  
 マブ、ベキサロテン、クラドリピン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロ  
 イキン、デクスラゾキサソ、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸  
 ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b  
 、レナリドミド、レバミソール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノ  
 フェツモマブ、オブレルベキン、パリフェルミン、パミドロナート、ペガデマラーゼ、ペガ  
 スパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ベメトレキセドジナトリウム、ブリカマイシン、  
 ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミ  
 ド、VM-26、6-TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルルピシン、ゾ  
 レドロナート、およびゾレドロン酸、およびその薬学的に許容され得る塩も含まれる。

#### 【0135】

化学療法薬には、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリ

10

20

30

40

50

ン酸チキソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、メメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン - 17 - ブチラート、ヒドロコルチゾン - 17 - パレラート、アクロメタソンジプロピオナート、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルバート、クロベタゾン - 17 - ブチラート、クロベタゾール - 17 - プロピオナート、カブロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン、および酢酸フルプレドニデン；免疫選択性抗炎症性ペプチド（ImSAID）（フェニルアラニン - グルタミン - グリシン（FEG）およびそのDイソ型（feg）（IMULAN BioTherapeutics, LLC）など）；抗リウマチ薬（アザチオプリン、シクロスポリン（シクロスポリンA）、D - ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノサイクリン、スルファサラジンなど）、腫瘍壊死因子（TNF）遮断薬（エタネルセプト（エンブレル）、インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒューミラ）、セルトリズマブペゴール（シムジア）、ゴリムマブ（シムボニ）など）、インターロイキン1（IL - 1）遮断薬（アナキンラ（Kinere）など）、T細胞共刺激遮断薬（アバタセプト（オレンシア）など）、インターロイキン6（IL - 6）遮断薬（トシリズマブ（アクテメラ（登録商標））など）；インターロイキン13（IL - 13）遮断薬（レプリキズマブなど）；インターフェロン（IFN）遮断薬（ロンタリズマブなど）；7インテグリン遮断薬（rhuma7など）；IgE経路遮断薬（抗M1プライムなど）；分泌型ホモ三量体LTa3および膜結合型ヘテロ三量体LTa1 / 2遮断薬（抗リンホトキシン（LTa）など）；放射性同位体（例えば、 $At^{211}$ 、 $I^{131}$ 、 $I^{125}$ 、 $Y^{90}$ 、 $Re^{186}$ 、 $Re^{188}$ 、 $Sm^{153}$ 、 $Bi^{212}$ 、 $P^{32}$ 、 $Pb^{212}$ 、およびLuの放射性同位体）；種々の治験剤（チオブラチン、PS - 341、フェニルブチラート、ET - 18 - OCH<sub>3</sub>、またはファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（L - 739749、L - 744832）など）；ポリフェノール（ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸、およびその誘導体など）；オートファジーインヒビター（クロロキンなど）；- 9 - テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、マリノール（登録商標））；- ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；アセチルカンブトテシン、スコボレクチン、および9 - アミノカンブトテシン）；ボドフィロトキシン；テガフル（ウフトラル（登録商標））；ベキサロテン（タルグレチン（登録商標））；ビスホスホナート（クロドロナート（例えば、ボネフォス（登録商標）、またはオスタック（登録商標））、エチドロナート（ジドロカル（登録商標））、NE - 58095、ゾレドロ酸 / ゾレドロナート（ゾメタ（登録商標））、アレンドロナート（フォサマックス（登録商標））、パミドロナート（アレディア（登録商標））、チルドロナート（スケリド（登録商標））、またはリセドロナート（アクテル（登録商標））など）；および上皮成長因子受容体（EGF - R）；ワクチン（セラトープ（登録商標）ワクチンなど）；ペリホシン、COX - 2インヒビター（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソームインヒビター（例えば、PS341）；CCI - 779；チピファルニブ（R11577）；オラフェニブ、ABT510；Bcl - 2インヒビター（オブリメルセンナトリウム（ゲナセンス（登録商標））など）；ピキサントロン；ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（ロナファルニブ（SCH6636、サラサル（商標））など）；および上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体；ならびに上記の2つまたはそれを超える物質の組み合わせ（CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンの併用療法の略語）；およびFOLFOX（5 - FUおよびロイコボリンを組み合わせたオキサリプラチン（エロキサチン（商標））を使用した処置レジメンの略語）など）も含まれる。

# 【0136】

化学療法剤には、鎮痛効果、解熱効果、および抗炎症効果を有する非ステロイド性抗

10

20

30

40

50

症薬も含まれる。NSAIDには、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択性インヒビターが含まれる。NSAIDの具体例には、アスピリン、プロピオン酸誘導体（イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、およびナプロキセンなど）、酢酸誘導体（インドメタシン、スリダク、エトドラク、ジクロフェナクなど）、エノール酸誘導体（ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、およびイソキシカムなど）、フェナム酸誘導体（メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸など）、およびCOX-2インヒビター（セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブなど）が含まれる。NSAIDは、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛および片頭痛、術後疼痛、炎症および組織傷害に起因する軽度から中程度の疼痛、発熱、腸閉塞、ならびに腎臓痛などの状態の症状軽減に適応することができる。

10

#### 【0137】

化学療法剤には、アルツハイマー病処置薬（treatment）（塩酸ドネペジルおよびリバスチグミンなど）；パーキンソン病処置薬（L-DOPA/カルbidopa、エンタカポン、ロピンロール、プラミベキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジル、およびアマンタジンなど）；多発性硬化症（MS）処置剤（インターフェロン（例えば、アボネックス（登録商標）およびレビフ（登録商標））、酢酸グラチラマー、およびミトキサントロンなど）；喘息処置薬（アルブテロールおよびモンテルカストナトリウムなど）；統合失調症処置剤（ジブレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドールなど）；抗炎症剤（コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンなど）；免疫調節剤および免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジンなど）；神経栄養因子（アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン病薬剤など）；心血管疾患処置剤（遮断薬、ACEインヒビター、利尿薬、ニトラート、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチンなど）；肝臓疾患処置剤（コルチコステロイド、コレスチラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤など）；血液障害処置剤（コルチコステロイド、抗白血病薬剤、および成長因子など）；および免疫不全障害処置剤（グロブリンなど）も含まれる。

20

30

#### 【0138】

さらに、化学療法剤には、本明細書中に記載の任意の化学療法剤の薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体、ならびに2つまたはそれを超えるこれらの組み合わせが含まれる。

#### 【0139】

炎症性疾患または自己免疫疾患の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、トファシチニブ、6-メルカプトプリン、アザチオプリンスルファサラジン、メサラジン、オルサラジクロロキニン/ヒドロキシクロロキニン、ペニシラミン、金チオリンゴ酸塩（aurothiomalate）（筋肉内および経口）、アザチオプリン、コチシン、コルチコステロイド（経口、吸入、および局所注射）、 $\alpha$ -2アドレナリン受容体アゴニスト（サルブタモール、テルブタリン、サルメテラル）、キサンチン（テオフィリン、アミノフィリン）、クロモグリカート、ネドクロミル、ケトチフェン、イブラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID（例えば、イブプロフェン）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン）、ホスホジエステラーゼインヒビター、アデノシンアゴニスト（adenosine agonist）、抗血栓剤、補体インヒビター、アドレナリン作動剤、TNFまたはIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤（例えば、NIK、IKK、p38、またはM

40

50

A P キナーゼインヒビター)、I L - 1 変換酵素インヒビター、T 細胞シグナル伝達イン  
 ヒビター(例えば、キナーゼインヒビター)、メタロプロテインナーゼインヒビター、スル  
 ファサラジン、6 - メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、可溶性  
 サイトカイン受容体(例えば、可溶性 p 5 5 T N F 受容体または p 7 5 T N F 受容体なら  
 びに誘導体 p 7 5 T N F R i g G (エタネルセプト)および p 5 5 T N F R i g G (レネ  
 ルセプト)、s i L - 1 R I、s i L - 1 R I I、s i L - 6 R)、抗炎症性サイトカイン  
 (例えば、I L - 4、I L - 1 0、I L - 1 1、I L - 1 3、および T G F)、セレコ  
 キシブ、葉酸、硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリ  
 キシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ナブロキセン  
 、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチ  
 ルプレドニゾロン、金チオリンゴ酸ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニ  
 ド、ナブシル酸プロボキシフェン / a p a p、フォラート (folate)、ナブメトン、ジク  
 ロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、  
 オキシコドン H C 1、重酒石酸ヒドロコドン / a p a p、ジクロフェナクナトリウム / ミ  
 ソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドール H C 1、サルサラート、スリ  
 ンダク、シアノコバラミン / f a / ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロネー  
 トナトリウム、プレドニゾロン、コルチゾン、ベタメタゾン、硫酸モルヒネ、塩酸リドカ  
 イン、インドメタシン、グルコサミンスルフ (g r u c o s a m i n e s u l f) / コ  
 ンドロイチン、アミトリプチリン H C 1、スルファジアジン、オキシコドン H C V アセト  
 アミノフェン、オロパタジン H C 1 ミソプロストール、ナブロキセンナトリウム、オメ  
 プラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、I L - 1 T R A P、M R A、C T L A  
 4 - I G、I L - 1 8 B P、抗 I L - 1 2、抗 I L 1 S、B I R B - 7 9 6、S C I 0 -  
 4 6 9、V X - 7 0 2、A M G - 5 4 8、V X - 7 4 0、ロフルミラスト、I C - 4 8 5  
 、C D C - 8 0 1、S 1 P 1 アゴニスト (F T Y 7 2 0 など)、P K C ファミリーインヒ  
 ビター(例えば、ルボキシスタウリン、または A E B - 0 7 1)、またはメソプラムと共  
 投与することができる。ある特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に  
 許容され得る塩を、メトトレキサートまたはレフルノミドと共投与することができる。中  
 程度または重症な関節リウマチの症例では、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容さ  
 れ得る塩を、上記のシクロスポリンおよび抗 T N F 抗体と共投与することができる。式 ( I )  
 の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、以下と共投与することもできる：ブ  
 デノシド；上皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン、スルファサラジン；ア  
 ミノサリチラート；6 - メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リボキ  
 シゲナーゼインヒビター；メサラミン；オルサラジン；バルサラジド；抗酸化剤；トロン  
 ボキサンインヒビター；I L - 1 受容体アンタゴニスト；抗 I L - 1 モノクローナル抗体  
 ；抗 I L - 6 モノクローナル抗体；成長因子；エラスターゼインヒビター；ピリジニル -  
 イミダゾール化合物；他のヒトサイトカインまたは成長因子(例えば、T N F、L T、I  
 L - 1、I L - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 1  
 6、I L - 2 3、E M A P - I I、G M - C S F、F G F、および P D G F) の抗体または  
 アンタゴニスト；細胞表面分子(例えば、C D 2、C D 3、C D 4、C D 8、C D 2 5  
 、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 4 5、C D 6 9、もしくは C D 9 0 またはそのリ  
 ガンド)；メトトレキサート；シクロスポリン；F K 5 0 6；ラパマイシン；ミコフェノ  
 ール酸モフェチル；レフルノミド；N S A I D (例えば、イブプロフェン)；コルチコス  
 テロイド(例えば、プレドニゾロン)；ホスホジエステラーゼインヒビター；アデノシン  
 アゴニスト；抗血栓剤；補体インヒビター；アドレナリン作動剤；T N F 5 または I L -  
 1 などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤(例えば、N I K、  
 I K K、または M A P キナーゼインヒビター)；I L - 1 変換酵素インヒビター；T N F  
 変換酵素インヒビター；T 細胞シグナル伝達インヒビター(キナーゼインヒビターなど)  
 ；メタロプロテインナーゼインヒビター；スルファサラジン；アザチオプリン；6 - メルカ  
 プトプリン；アンジオテンシン変換酵素インヒビター；可溶性サイトカイン受容体(例え  
 ば、可溶性 p 5 5 T N F 受容体または p 7 5 T N F 受容体、s i L - 1 R I、s i L - 1

10

20

30

40

50

R I I、s i L - 6 R)、および抗炎症性サイトカイン(例えば、I L - 4、I L - 1 0、I L - 1 1、I L - 1 3、またはT G F)。

#### 【0140】

クローン病の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、T N Fアンタゴニスト(例えば、抗T N F抗体)、D 2 E 7(アダリムマブ)、C A 2(インフリキシマブ)、C D P 5 7 1、T N F R - I g構築物、(p 7 5 T N F R i g G(エタネルセプト))、p 5 5 T N F R i g G(レネルセプト(商標))インヒビター、またはP D E 4インヒビターと共投与することができる。

#### 【0141】

炎症性腸疾患の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、  
 コルチコステロイド(例えば、ブデノシドまたはデキサメタゾン)；スルファサラジン、  
 5 - アミノサリチル酸；オルサラジン；I L - 1などの炎症誘発性サイトカインの合成  
 または作用を干渉する薬剤(例えば、I L - 1変換酵素インヒビターまたはI L - 1 r a  
 )；T細胞シグナル伝達インヒビター(例えば、チロシンキナーゼインヒビター)；6 -  
 メルカプトプリン；I L - 1 1；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプ  
 トプリン；インフリキシマブ；コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム；ジフェノキシ  
 ラート/アトロプスルファート；塩酸ロペラミド；メトトレキサート；オメプラゾール；  
 フォラート；シプロフロキサシン/デキストロース - 水；重酒石酸ヒドロコドン/ a p a  
 p；塩酸テトラサイクリン；フルオシノニド；メトロニダゾール；チロメサル/ホウ酸  
 ；コレスチラミン/スクロース；塩酸シプロフロキサシン；硫酸ヒヨスチアミン；塩酸メ  
 ペリジン；塩酸ミダゾラム；オキシコドンH C l /アセトアミノフェン；塩酸プロメタジ  
 ン；リン酸ナトリウム；スルファメトキサゾール/トリメトプリム；セレコキシブ；ポリ  
 カルボフィル；ナプシル酸プロボキシフェン；ヒドロコルチゾン；マルチビタミン；バル  
 サラジドジナトリウム；リン酸コデイン/ a p a p；コレセベラムH C l；シアノコバラ  
 ミン；葉酸；レボフロキサシン；メチルプレドニゾロン；ナタリズマブ、またはインター  
 フェロン - と共投与することができる。

#### 【0142】

多発性硬化症の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、  
 コルチコステロイド；プレドニゾロン；メチルプレドニゾロン；アザチオプリン；シク  
 ロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；4 - アミノピリジン；チザニジン  
 ；インターフェロン - 1 a (アボネックス(登録商標)；B i o g e n)；インターフェ  
 ロン - 1 b (ベタセロン(登録商標)；C h i r o n / B e r l e x)；インターフェロ  
 ン - n 3) (I n t e r f e r o n S c i e n c e s / F u j i m o t o)、インター  
 フェロン - (A l f a W a s s e r m a n n / J & J)、インターフェロン1 A - I F  
 (S e r o n o / I n h a l e T h e r a p e u t i c s)、ペグインターフェロン2  
 b (E n z o n / S c h e r i n g - P l o u g h)、コポリマー1 (C o p - 1；コバ  
 キソン(登録商標)；T e v a P h a r m a c e u t i c a l I n d u s t r i e s  
 、I n c.)；高圧酸素；静脈内免疫グロブリン；クラドリピン；他のヒトサイトカイン  
 または成長因子およびその受容体(例えば、T N F、L T、I L - 1、I L - 2、I L -  
 6、I L - 7、I L - 8、I L - 1 2、I L - 2 3、I L - 1 5、I L - 1 6、E M A P  
 - I I、G M - C S F、F G F、またはP D G F)の抗体またはアンタゴニストと共投与  
 することができる。

#### 【0143】

A I D Sの処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、C  
 D 2、C D 3、C D 4、C D 8、C D 1 9、C D 2 0、C D 2 5、C D 2 8、C D 3 0、  
 C D 4 0、C D 4 5、C D 6 9、C D 8 0、C D 8 6、C D 9 0またはそのリガンドなど  
 の細胞表面分子の抗体と共投与することができる。式(I)の化合物またはその薬学的に  
 許容され得る塩を、メトトレキサート、シクロスポリン、F K 5 0 6、ラパマイシン、ミ  
 コフェノール酸モフェチル、レフルノミド、S 1 P 1アゴニスト、N S A I D(例えば、  
 イブプロフェン)、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン)、ホスホジエステラ

10

20

30

40

50

ーゼインヒビター、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体インヒビター、アドレナリン作動剤、TNFまたはIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤（例えば、NIK、IKK、p38、またはMAPキナーゼインヒビター）、IL-1変換酵素インヒビター、TACEインヒビター、T細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、キナーゼインヒビター）、メタロプロテイナーゼインヒビター、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、可溶性サイトカイン受容体（例えば、可溶性のp55TNF受容体またはp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、またはsIL-6R）、または抗炎症性サイトカイン（例えば、IL-4、IL-10、IL-13、またはTGF）と共投与することもできる。

10

#### 【0144】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、アテムツズマブ、ドロナビロール、ダクリズマブ、ミトキサントロン、塩酸キサリプロデン、ファンプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、シンナピドール、イムノカインNNS03、ABR-215062、Anergix MS、ケモカイン受容体アンタゴニスト、BBR-2778、カラグアリン、CPI-1189、LEM（リボソームカプセル化ミトキサントロン）、THC-CBD（カンナビノイドアゴニスト）、MBP-8298、メソプラム（PDE4インヒビター）、MNA-715、抗IL-6受容体抗体、ノイロバックス、ピルフェニドンアロトラップ1258（RDP-1258）、sTNF-R1、タランパネル、テリフルノミド、TGF-2、チプリモチド、VLA-4アンタゴニスト（例えば、TR-14035、VLA4 Ultrahaler、またはAntegran-ELAN/Biogen）、インターフェロンアンタゴニスト、またはIL-4アゴニストなどの薬剤と共投与することもできる。

20

#### 【0145】

強直性脊椎炎の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、抗TNF抗体、D2E7（ヒューミラ（登録商標））、CA2（インフリキシマブ）、CDP571、TNFR-Ig構築物、（p75TNFRigG（エンブレル（登録商標））、またはp55TNFRigG（レネルセプト（登録商標））と共投与することができる。

30

#### 【0146】

喘息の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、アルブテロール、サルメテロール/フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レバルブテロールHCl、硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、トリウムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、臭化イプラトロピウム、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾロン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸ホルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン三水和物、フルニソリド、クロモリンナトリウム、塩酸フェノキソフェナジン、フルニソリド/メントール、アモキシシリン/クラブラナート、レボフロキサシン、グアイフェネシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、モキシフロキサシンHCl、ドキシサイクリンヒクラー、グアイフェネシン/d-メトルファン、p-エフェドリン/cod/クロルフェニル、ガチフロキサシン、塩酸セチリジン、モメタゾンフロアート、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナタート、セファレキシン、pe/ヒドロコドン/クロルフェニル、セチリジンHCl/ブソイドエフェド、フェニレフリン/cod/プロメタジン、コデイン/プロメタジン、セフプロジル、デキサメタゾン、グアイフェネシン/ブソイドエフェドリン、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、硫酸テルブタリン、エピネフリン、メチルプレドニゾロン、抗IL-13抗体、または硫酸メタプロテレノールと共投与する

40

50

ことができる。

【 0 1 4 7 】

C O P D の処置のために、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、臭化イプラトロピウム、サルメテロール/フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデソニド、フマル酸ホルモテロール、トリアムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、レバルブテロール H C 1、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン三水合物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン/クラブラナート、フルニソリド/メントール、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、硫酸メタプロテレノール、メチルプレドニゾロン、モメタゾンフロアート、p - エフェドリン / c o d / クロルフェニル、酢酸ピルブテロール、p - エフェドリン / ロラタジン、硫酸テルブタリン、臭化チオトロピウム、( R , R ) - ホルモテロール、T g A A T、シロミラスト、またはロフルミラストと共投与することができる。

10

【 0 1 4 8 】

乾癬の処置のために、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキサート、フルオシノニド、増強型ベタメタゾンジプロブ (betamethasone diprop augmented)、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、モメタゾンフロアート、ケトコナゾール、プラモキシシン/フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール/エモル、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿剤 (moisturizing formula)、葉酸、デソニド、ピメクロリムス、コールタール、ジフロラゾンジアセタート、葉酸エタネルセプト、乳酸、メトキサレン、h e / 次没食子酸ビスマス (bismuth subgal) / z n o x / r e s o r、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、遮光薬 (sunscreen)、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、クロコルトロンピバラート、石炭抽出物、コールタール/サリチル酸、コールタール/サリチル酸/硫黄、デスオキシメタゾン、ジアゼパム、軟化薬、フルオシノニド/軟化薬、鉱油/ヒマシ油 / n a l a c t、鉱油/ピーナツツ油、石油/ミリスチン酸イソプロピル、ソラレン、サリチル酸、セッケン/トリブロムサララン、チロメサル/ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、P U V A、U V B、スルファサラジン、A B T - 8 7 4、またはウステキナマブと共投与することができる。

20

30

【 0 1 4 9 】

乾癬性関節炎の処置のために、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、増強型ベタメタゾンジプロブ、インフリキシマブ、メトトレキサート、フォラート、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、重酒石酸ヒドロコドン / a p a p、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、D 2 E 7 (アダリムマブ)、またはエファリズマブと共投与することができる。

40

【 0 1 5 0 】

狼瘡の処置のために、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、N S A I D (例えば、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、または

50

インドメタシン)；COX2インヒビター（例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、またはバルデコキシブ）；抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン）；ステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデノシド、またはデキサメタゾン）；細胞傷害薬（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、またはメトトレキサート）；PDE4のインヒビター、またはプリン合成インヒビター（例えば、セルセプト（登録商標））と共投与することができる。例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、イムラン（登録商標）、炎症誘発性サイトカイン（例えば、IL-1）の合成、産生、または作用を干渉する薬剤、またはカスパーゼインヒビター（例えば、IL-1変換酵素インヒビターまたはIL-1ra）と共投与することができる。

10

#### 【0151】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、T細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、チロシンキナーゼインヒビター）、またはT細胞活性化を標的にする分子（例えば、CTLA-4-IgG、抗B7ファミリー抗体、または抗PD-1ファミリー抗体）と共投与することもできる。

#### 【0152】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、IL-11抗体、抗サイトカイン抗体（例えば、ホノトリズマブ（抗IFN $\gamma$ 抗体））、または抗受容体受容体抗体（anti-receptor receptor antibodies）（例えば、抗IL-6受容体抗体またはB細胞表面分子の抗体）と共投与することもできる。

20

#### 【0153】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、LJP394（アベチムス）、B細胞を枯渇または不活化する薬剤（例えば、リツキシマブ（抗CD20抗体）またはリンホスタット-B（抗BlyS抗体））、TNFアンタゴニスト（例えば、抗TNF抗体）、D2E7（アダリムマブ）、CA2（インフリキシマブ）、CDP571、TNFR-Ig構築物、（p75TNFRiIgG（エタネルセプト））、またはp55TNFRiIgG（レネルセプト（商標））と共投与することもできる。

#### 【0154】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、以下の1つまたは複数のAIDSの予防または処置で使用される薬剤と共投与することもできる：HIV逆転写酵素インヒビター、HIVプロテアーゼインヒビター、免疫調節薬、または別のレトロウイルス薬。逆転写酵素インヒビターの例には、アバカビル、アデホビル、ジダノシン、ジビボキシルデラビルジン、エファビレンツ、エムトリシタピン、ラミブジン、ネビラピン、リルピビルン、スタブジン、テノホビル、ザルシタピン、およびジドブジンが含まれるが、これらに限定されない。プロテアーゼインヒビターの例には、アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ホスアンブレナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、およびチプラナビルが含まれるが、これらに限定されない。他のレトロウイルス薬の例には、エルビテグラビル、エンフビルチド、マラビロク、およびラルテグラビルが含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【0155】

II型糖尿病、肝脂肪症、インスリン抵抗性、代謝症候群、または関連障害の処置のために、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、体内の作用持続時間を改良するように改変されたインスリン；インスリン分泌を刺激する薬剤（アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリブリド、グリメピリド、グリピジド、グリカジド、グリコピラミド、グリキドン、ラパグリニド、ナタグリニド、トラザミド、またはトルブタミドなど）；グルカゴン様ペプチドアゴニストである薬剤（エキサナチド、リラグルチド、またはタスポグルチドなど）；ジペプチジルペプチダーゼIVを阻害する薬剤（ビルダグリプチン、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、またはセプタグリプチンなど）；ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体に結合する薬剤（ロシグリタゾンまたはピオグリタゾンなど）；インスリン抵抗性を減少させる薬剤（メトホルミ

40

50



ンなど) ; または小腸内のグルコース吸収を低下させる薬剤 ( アカルボース、ミグリトールまたはボグリボースなど ) と共投与することができる。

【 0 1 5 6 】

急性腎臓障害または慢性腎疾患の処置のために、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、ドーパミン、利尿薬 ( 例えば、フロセミド )、ブメタニド、チアジド、マンニトール、グルコン酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、アルブテロール、パリカルシトール、ドキセルカルシフェロール、シナルカルセト、またはバルドキサロンメチルと共投与することができる。

【 0 1 5 7 】

単回投薬形態を生成するために担体材料と組み合わせることができる ( 上記のさらなる治療剤を含む組成物中の ) 式 ( I ) の化合物もしくはその塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩およびさらなる薬剤の両方の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変動する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物を、 $0.01 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$  体重 / 日の投薬量の本発明の化合物を投与することができるように製剤化する。

【 0 1 5 8 】

さらなる治療剤および式 ( I ) の化合物または本明細書中に開示の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、かかる組成物中のさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法における必要量未満であり得るか、またはより低い用量を使用することを考慮すると患者に対する副作用を抑えることができる。ある特定の実施形態では、かかる組成物中において  $0.01 \sim 1,000 \mu \text{g} / \text{kg}$  体重 / 日の投薬量のさらなる治療剤を投与することができる。

【 0 1 5 9 】

癌を有する個体における細胞毒性剤への応答の持続時間を延長させる方法であって、( a ) 有効量の式 ( I ) の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩および ( b ) 有効量の細胞毒性剤を個体に投与することを含む、方法を本明細書中に提供する。

【 0 1 6 0 】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は標的療法薬 ( targeted therapy ) である。ある特定の実施形態では、標的療法薬は、1つまたは複数の E G F R アンタゴニスト、R A F インヒビター、および / または P I 3 K インヒビターである。

【 0 1 6 1 】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬は E G F R アンタゴニストである。任意の方法のある特定の実施形態では、E G F R アンタゴニストは、N - ( 3 - エチルフェニル ) - 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キナゾリンアミンおよび / またはその薬学的に ( p h a r m a c e u t i c a l ) 許容され得る塩である。ある特定の実施形態では、E G F R アンタゴニストは、N - ( 3 - エチルフェニル ) - 6 , 7 - ビス ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キナゾリンアミンである。ある特定の実施形態では、E G F R アンタゴニストは、N - ( 4 - ( 3 - フルオロベンジルオキシ ) - 3 - クロロフェニル ) - 6 - ( 5 - ( ( 2 - ( メチルスルホニル ) エチルアミノ ) メチル ) フラン - 2 - イル ) キナゾリン - 4 - アミン , ジ 4 - メチルベンゼンスルホナートまたはその薬学的に許容され得る塩 ( 例えば、ラパチニブ ) である。

【 0 1 6 2 】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬は R A F インヒビターである。ある特定の実施形態では、R A F インヒビターは B R A F インヒビターである。ある特定の実施形態では、R A F インヒビターは C R A F インヒビターである。ある特定の実施形態では、B R A F インヒビターはベムラフェニブである。ある特定の実施形態では、R A F インヒビターは、3 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) - N - ( 4 - メチル - 3 - ( 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ ) フェニル ) ベンズアミドまたはその薬学的に許容され得る塩 ( 例えば、A Z 6 2 8 ( C A S 番号 8 7 8 7 3

9 - 0 6 - 1 ) ) である。

【 0 1 6 3 】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬は P I 3 K インヒビターである。

【 0 1 6 4 】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は化学療法薬 (chemotherapy) である。任意の方法のある特定の実施形態では、化学療法薬はタキサンである。ある特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。ある特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。

【 0 1 6 5 】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。ある特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチンである。ある特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチンである。任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤はタキサンおよび白金製剤である。ある特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。ある特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。ある特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチンである。ある特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチンである。

10

【 0 1 6 6 】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤はビンカアルカロイド (vinc alkaloid) である。ある特定の実施形態では、ビンカアルカロイドはビノレルビンである。任意の方法のある特定の実施形態では、化学療法薬はヌクレオシドアナログである。ある特定の実施形態では、ヌクレオシドアナログはゲムシタビンである。

20

【 0 1 6 7 】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は放射線療法薬 (radiotherapy) である。

【 0 1 6 8 】

任意の方法のある特定の実施形態では、式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または本明細書中に開示の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩を、細胞毒性剤 (例えば、標的療法薬、化学療法薬、および / または放射線療法薬) と同時に投与する。ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、細胞毒性剤 (例えば、標的療法薬、化学療法薬、および / または放射線療法薬) の投与前および / または同時に投与する。

30

【実施例】

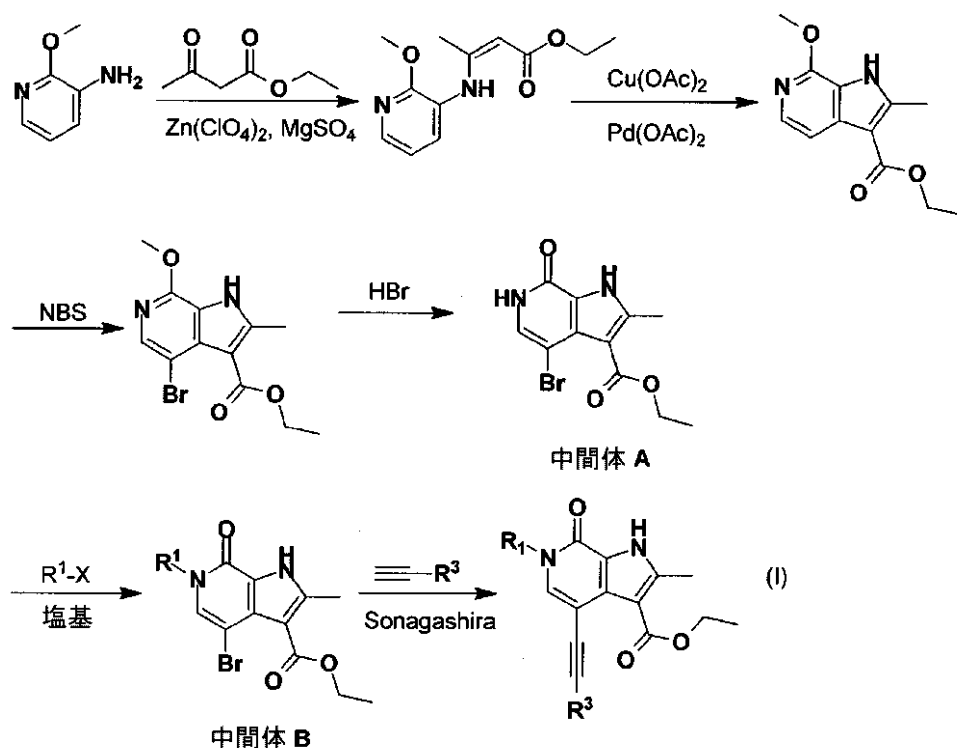
【 0 1 6 9 】

実施例

以下の実施例に示すように、ある特定の例示的な実施形態では、化合物を以下の一般的手順に従って調製する。本明細書中に記載のように、一般的方法には本発明のある特定の化合物の合成を示しているが、以下の一般的方法および当業者に公知の他の方法を全ての化合物ならびにこれらの各化合物のサブクラスおよび種に適用することができると理解されたい。

一般的スキーム A (実施例 1 ~ 99 a / 99 b)

## 【化 3 6】

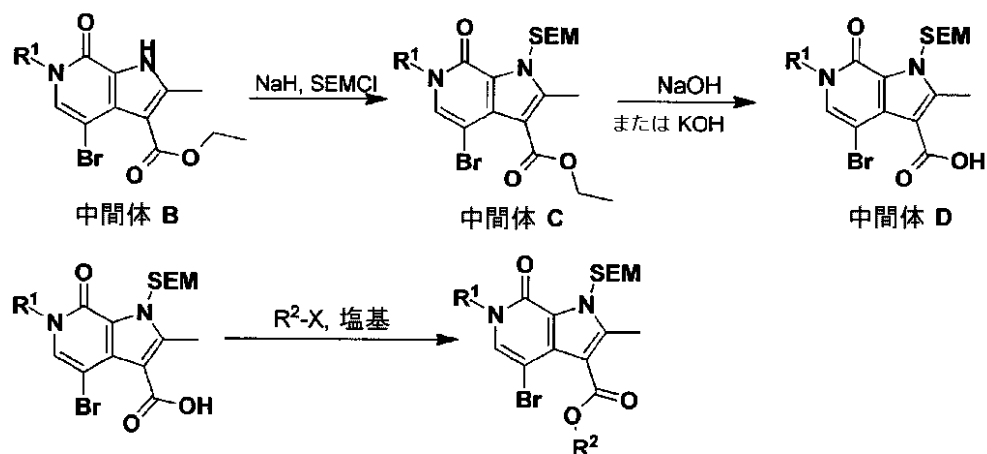


## 【 0 1 7 0】

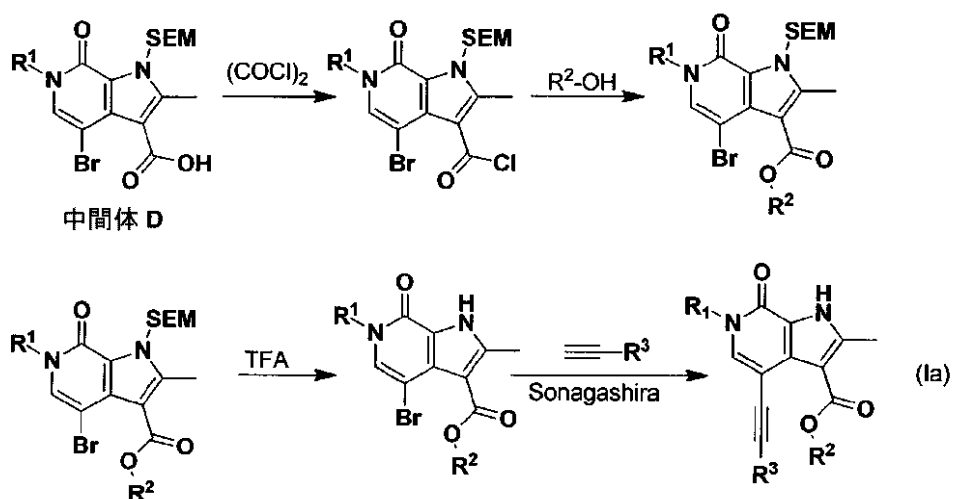
代表的な式 (I) の化合物を、上に示すスキームにしたがって調製した。中間体 A (下記のように調製) を種々の  $R^1$  - ハライドでアルキル化して中間体 B を得た。これを、Sonagashira 条件下でトリエチルアミンまたは N, N - ジイソプロピルエチルアミンなどの種々の塩基の存在下にて種々の  $R^3$  - アルキンで処理して式 (I) の化合物を得た。

一般的スキーム B (実施例 103 ~ 167)

## 【化 3 7】



## 【化38】



10

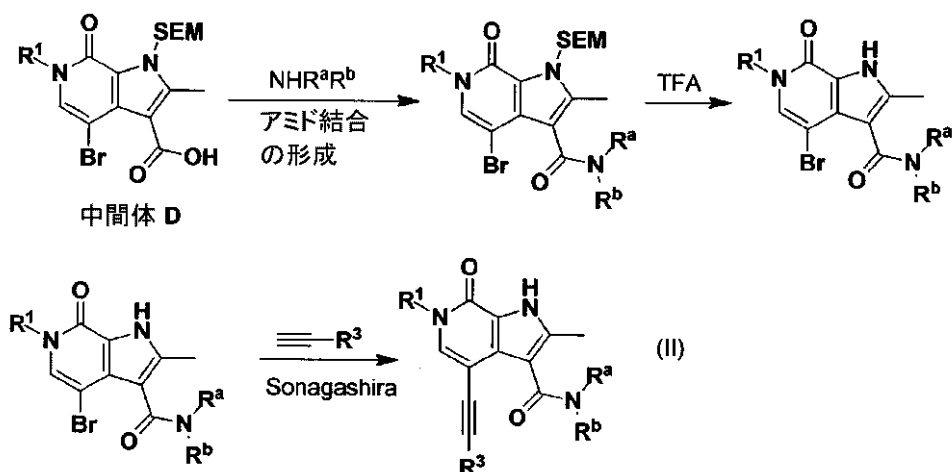
## 【0171】

代表的な式 (I a) の化合物を、上に示すスキームにしたがって調製した。中間体 B (一般的スキーム A などて調製) の種々の N 置換誘導体を、塩基性条件下にて 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリドで処理した。エチルエステルの加水分解によってカルボン酸が得られ、これを種々の  $R^2$  - ハライドで処理して対応するエステルを得た。エステルを、カルボン酸塩化物を種々の  $R^2$  - アルコールで処理し、その後に、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル保護基を加水分解によって除去することによって代替的に調製した。得られた中間体を Sonagashira 条件下にて種々の  $R^3$  - アルキンで処理して、式 (I a) の化合物を得た。

20

一般的スキーム C (実施例 169 ~ 172)

## 【化39】



30

40

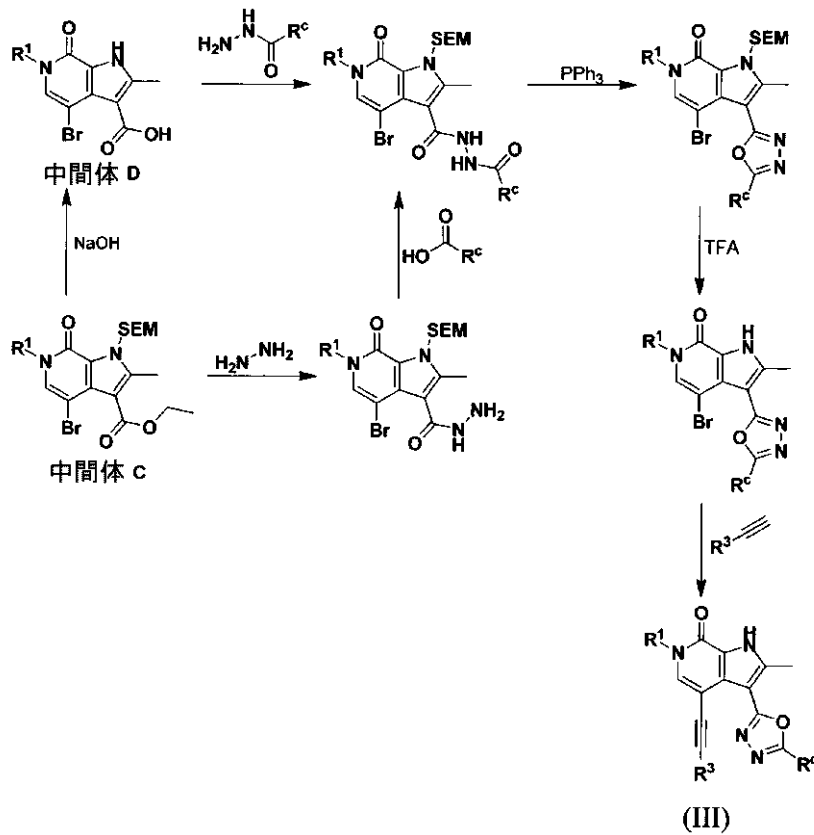
## 【0172】

代表的な式 (I I) の化合物を、上に示すスキームにしたがって調製した。中間体 D (一般的スキーム B などて調製) の種々の N 置換誘導体を、種々のアミンとカップリングして対応するアミドを得た。その後に 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル保護基を加水分解によって除去した。得られた中間体を、Sonagashira 条件下にて種々の  $R^3$  - アルキンで処理して、式 (I I) の化合物を得た。

50

一般的スキーム D ( 実施例 172 ~ 196 )

【化 40】



10

20

【 0 1 7 3 】

代表的な式 ( I I I ) の化合物を、上に示すスキームにしたがって調製した。中間体 C ( 一般的スキーム B など で調製 ) をヒドラジン水和物で処理して、カルボヒドラジド中間体を得た。これを種々のカルボン酸とカップリングした。トリフェニルホスフィンの存在下で環化し、その後に、2 - ( トリメチルシリル ) エトキシメチル保護基を加水分解によって除去した。得られた中間体を、Sonagashira 条件下にて種々の  $\text{R}^3$  - アルキンで処理して、式 ( I I I ) の化合物を得た。

30

【表 1 - 1】

略語リスト

ACN	アセトニトリル
Boc	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル
Br <sub>2</sub>	臭素
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸セシウム
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	<i>N,N</i> -ジイソプロピルエチルアミン ( <i>N,N</i> -diisopropylethyl amine)
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMAP	デオキシアデノシンーリン酸
EDC	<i>N</i> -(3-ジメチルアミノプロピル)- <i>N'</i> -エチル カルボジイミド塩酸塩
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	<i>N</i> -[(ジメチルアミノ)-1 <i>H</i> -1, 2, 3-トリアゾ ロー[4, 5- <i>b</i> ]ピリジン-1-イルメチレン]- <i>N</i> - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスファ ート <i>N</i> -オキシド
HCl	塩化水素
HPLC	高速液体クロマトグラフィ
H <sub>2</sub> O	水
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸カリウム
KOH	水酸化カリウム
MgSO <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム
MeOH	メタノール
N <sub>2</sub>	窒素ガス
NBS	<i>n</i> -ブロモスクシンイミド
NaH	水素化ナトリウム
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム
NaOMe	ナトリウムメトキシド
NaOH	水酸化ナトリウム
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	亜硫酸ナトリウム

10

20

30

40

【表 1 - 2】

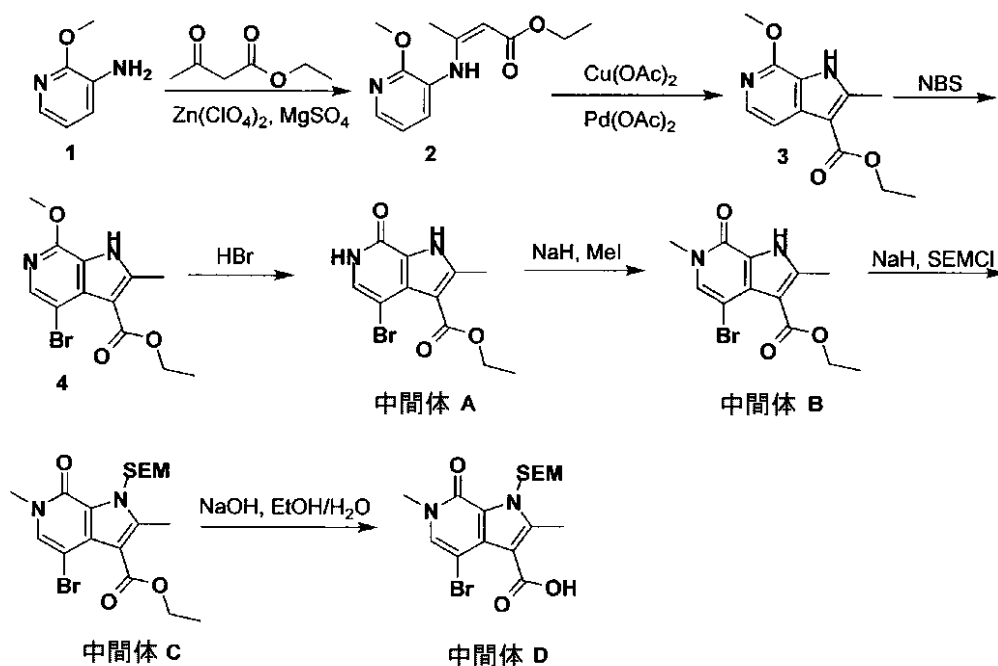
NH <sub>4</sub> Cl	塩化アンモニウム
NH <sub>4</sub> OH	水酸化アンモニウム
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -ブチルリチウム
PPh <sub>3</sub>	トリフェニルホスフィン
SEM-Cl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド
TBAF	フッ化テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウム
TEA	トリエチルアミン
THF	テトラヒドロフラン

10

【 0 1 7 4 】

中間体 A、B、C、および D の調製のための一般的手順

【化 4 1】



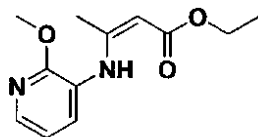
20

30

工程 1 :

(Z)-エチル 3-((2-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)ブタ-2-エノアート

【化 4 2】



40

【 0 1 7 5 】

2-メトキシピリジン-3-アミン (100.0 g、0.80 mol)、エチル 3-オキソブタノアート (136.3 g、1.05 mol)、過塩素酸亜鉛 (II) 六水和物 (17.9 g、0.05 mol)、および MgSO<sub>4</sub> (290.0 g、2.42 mol) を含む DCM (2.0 L) の混合物を、周囲温度で 15 時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧

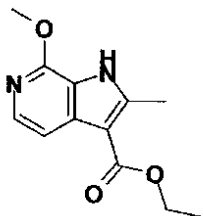
50

下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（石油エーテル：E t O A c = 1 9 : 1）によって精製して、表題化合物（1 1 3 . 3 g、収率 6 0 %）を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.88 - 7.87 (m, 1 H), 7.32 - 7.29 (m, 1 H), 6.84 - 6.81 (m, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.19 - 4.12 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

工程 2 :

エチル 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 4 3】



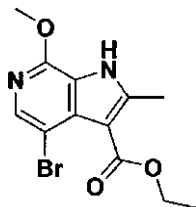
【 0 1 7 6】

( Z ) - エチル 3 - ( ( 2 - メトキシピリジン - 3 - イル ) アミノ ) ブタ - 2 - エノア 20  
ート ( 5 0 . 0 g、2 1 1 . 6 m m o l )、酢酸銅 ( I I ) ( 1 2 6 . 8 g、6 3 4 . 9  
m m o l )、酢酸パラジウム ( I I ) ( 2 . 3 8 g、1 0 . 6 m m o l )、および K<sub>2</sub> C  
O<sub>3</sub> ( 6 7 . 3 g、6 3 4 . 9 m m o l ) を含む D M F ( 1 . 0 L ) の混合物を、1 0 0  
に 1 5 時間加熱した。周囲温度に冷却後、反応混合物を水 ( 5 0 0 m L ) で希釈し、E  
t O A c ( 3 × 1 . 0 L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、  
減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（石油エーテル：E t O A c = 3 : 1  
）によって精製して、表題化合物 ( 2 5 . 0 g、収率 5 1 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H  
NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 12.35 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 6.0 Hz,  
1 H), 7.43 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.28 - 4.23 (m, 2 H), 4.01 (s,  
3 H), 2.63 (s, 3 H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). 30

工程 3 :

エチル 4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン -  
3 - カルボキシラート

【化 4 4】



【 0 1 7 7】

0 のエチル 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 -  
カルボキシラート ( 1 0 . 0 0 g、4 2 . 6 9 m m o l ) を含む D M F ( 1 0 0 m L ) の  
溶液に、酢酸パラジウム ( I I ) ( 4 8 m g、0 . 2 1 m m o l ) および N B S ( 8 . 3  
6 g、4 6 . 9 6 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 5 時間攪拌し、次いで、  
水 ( 1 0 0 m L ) で希釈した。溶液を E t O A c ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせ  
た有機層を無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラ  
フィ（石油エーテル：E t O A c = 3 : 1）によって精製して、表題化合物 ( 1 0 . 7 1 50

10

20

30

40

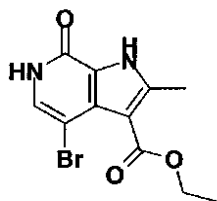
50



g、収率 80 %) を黄色固体として得た。

#### 工程 4

エチル 4 - ブロモ - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート  
【化 4 5】



10

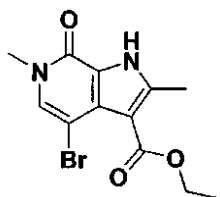
#### 【 0 1 7 8 】

エチル 4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 10 . 0 g、31 . 93 mmol ) を含む EtOH ( 100 mL ) の溶液に、臭化水素 ( 40 % 水溶液、25 mL、184 . 16 mmol ) を添加した。反応物を 80 で 3 時間加熱し、次いで、周囲温度に冷却し、減圧下で蒸発させ、残渣を水 ( 100 mL ) で希釈した。得られた沈殿物を濾過によって回収して、粗表題化合物 ( 中間体 A ) ( 8 . 0 g、収率 84 % ) を黄色固体として得た。粗生成物を、さらに精製せずに後の反応で使用した。

20

#### 工程 5 :

エチル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート  
【化 4 6】



30

#### 【 0 1 7 9 】

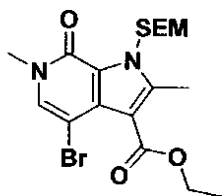
0 のエチル 4 - ブロモ - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 8 . 0 g、26 . 75 mmol ) を含む DMF ( 100 mL ) の溶液に、NaH ( 鉱油中 60 %、1 . 6 g、40 . 13 mmol ) を少量ずつ添加した。反応物を 30 分間攪拌後、ヨウ化メチル ( 3 . 8 g、26 . 75 mmol ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、水 ( 50 mL ) に注ぎ、EtOAc ( 3 × 100 mL ) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : EtOAc = 1 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 中間体 B ) ( 7 . 50 g、収率 90 % ) を黄色固体として得た。LCMS M/Z ( M+H ) 312 . 8、314 . 8。

40

#### 工程 6 :

エチル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

## 【化 4 7】



## 【 0 1 8 0 】

10

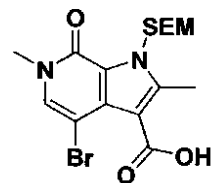
0 のエチル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 7 . 5 0 g 、 2 3 . 9 5 m m o l ) を含む DMF ( 1 0 0 m L ) の溶液に、NaH ( 鉱油中 6 0 % 、 1 . 5 0 g 、 3 8 . 3 2 m m o l ) を添加した。反応物を 3 0 分間攪拌し、SEM-Cl ( 6 . 6 9 g 、 4 0 . 1 3 m m o l ) を添加した。反応物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、水 ( 5 0 m L ) に注ぎ、EtOAc ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : EtOAc = 4 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 中間体 C ) ( 7 . 3 0 g 、 収率 6 9 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.51 (s, 1 H), 6.06 (s, 2 H), 4.39 - 4.33 (m, 2 H), 3.62 - 3.60 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 1.43 - 1.37 (m, 3 H), 0.84 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 0.07 (s, 9 H).

20

工程 7 :

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸

## 【化 4 8】



30

## 【 0 1 8 1 】

エチル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 7 . 0 0 g 、 1 5 . 7 9 m m o l ) を含む EtOH ( 5 0 m L ) の溶液に、NaOH 水溶液 ( 4 N 、 2 0 m L 、 8 0 . 0 0 m m o l ) を添加した。反応物を 8 0 で 1 5 時間加熱した。冷却後、混合物を、HCl 水溶液 ( 1 N ) の添加によって pH 4 ~ 5 に調整した。EtOH を減圧下で除去し、水溶液を EtOAc ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 中間体 D ) ( 6 . 2 0 g 、 収率 9 4 % ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.51 (s, 1 H), 6.08 (s, 2 H), 3.63 - 3.58 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 0.85 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 0.06 (s, 9 H).

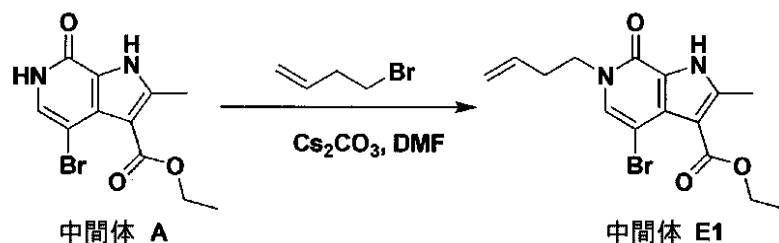
40

中間体 E 1 ~ E 4 の調製のための一般的手順

エチル 4 - ブロモ - 6 - ( ブタ - 3 - エン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

50

## 【化 4 9】



## 【 0 1 8 2 】

10

エチル 4 - ブロモ - 2 - メチル - 7 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピロロ [ 2 , 3 - c ]  
 ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 17 . 00 g、56 . 83 mmol ) を含む DMF ( 250 mL ) の溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 27 . 78 g、85 . 25 mmol ) および 4 -  
 ブロモブタ - 1 - エン ( 9 . 97 g、73 . 88 mmol ) を添加した。反応物を周囲温  
 度で 16 時間攪拌し、次いで、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマ  
 トグラフィ ( 石油エーテル : EtOAc = 2 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 中間  
 体 E1 ) ( 7 . 00 g、収率 35 % ) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMS  
 O- $d_6$  ) 12.69 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 5.85 - 5.76 (m, 1 H), 5.  
 04 - 4.98 (m, 2 H), 4.27 - 4.21 (m, 2 H), 4.05 - 4.01 (m, 2 H),  
 2.44 - 2.39 (m, 5 H), 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H). LCMS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 20  
 355.

以下の化合物を、中間体 E1 に類似の様式で調製した。

実施例 2 ~ 4

## 【表 2】

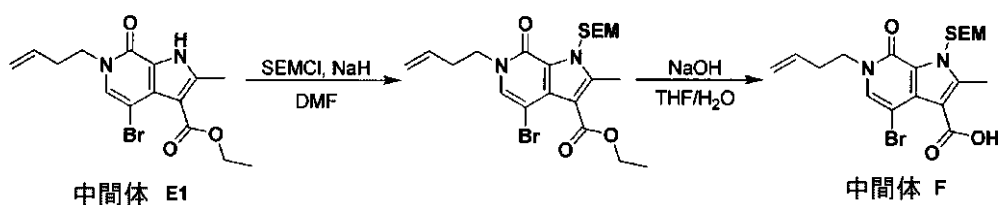
実施例	構造	化合物名	$m/z$
E2		エチル 6 - アリル - 4 - ブロモ - 2 - メ チル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 3 - カ ルボキシラート	339
E3		エチル 4 - ブロモ - 6 - ( シクロプロピル メチル ) - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピ リジン - 3 - カルボキシラート	353
E4		エチル 4 - ブロモ - 6 - エチル - 2 - メ チル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 3 - カ ルボキシラート	327

30

40

中間体 F の調製のための一般的手順

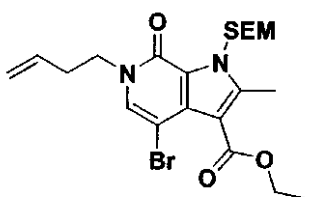
## 【化 5 0】



## 工程 1 :

エチル 4 - ブロモ - 6 - ( ブタ - 3 - エン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

## 【化 5 1】



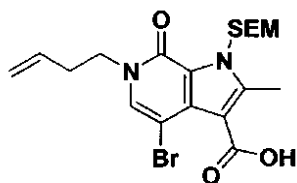
## 【 0 1 8 3 】

0 のエチル 4 - ブロモ - 6 - ( ブタ - 3 - エン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 E 1 ) ( 1 . 0 g 、 2 . 8 3 m m o l ) を含む D M F ( 1 0 m L ) の溶液に、 N a H ( 鉱油中 6 0 % 、 1 7 0 m g 、 4 . 2 5 m m o l ) を添加した。 3 0 分間の攪拌後、 S E M - C l ( 7 0 8 m g 、 4 . 2 5 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、氷水 ( 1 0 m L ) に注ぎ、 E t O A c ( 3 × 1 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : E t O A c = 4 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 1 . 2 g 、 収率 8 8 % ) を淡黄色固体として得た。

## 工程 2 :

4 - ブロモ - 6 - ( ブタ - 3 - エン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸

## 【化 5 2】



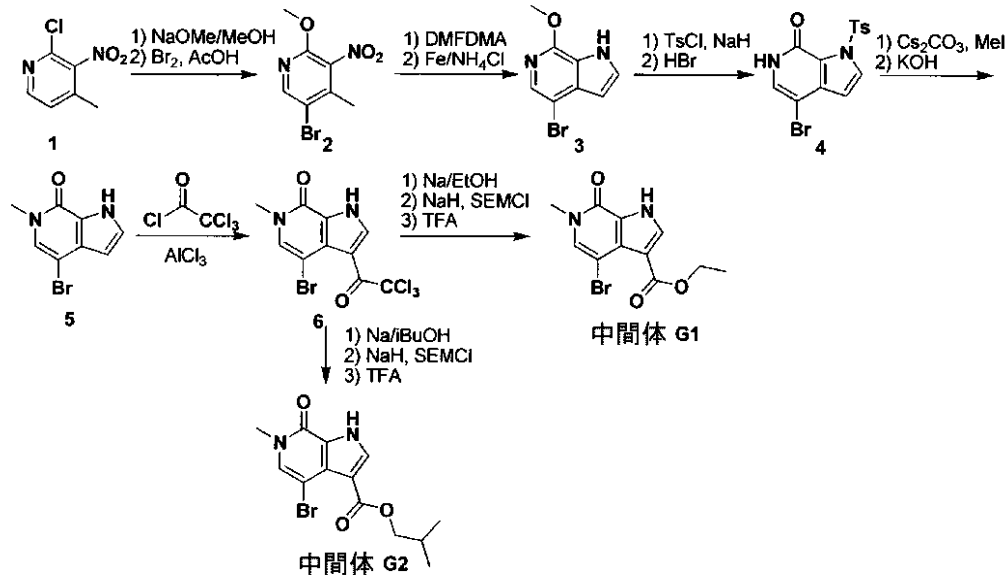
## 【 0 1 8 4 】

エチル 4 - ブロモ - 6 - ( ブタ - 3 - エン - 1 - イル ) - 2 - メチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 1 . 2 0 g 、 2 . 4 8 m m o l ) を含む E t O H / H <sub>2</sub> O ( 1 0 m L / 1 0 m L ) の溶液に、 N a O H ( 0 . 5 0 g 、 1 2 . 4

1 mmol) を添加した。反応物を 80 で 16 時間加熱した。EtOH を減圧下で蒸発させ、残渣を、HCl 水溶液 (1 N) の添加によって pH 5 に調整した。溶液を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (中間体 F) (1.00 g、収率 88%) を白色固体として得た。

中間体 G1 ~ G2 の調製のための一般的手順

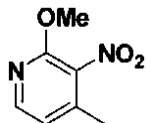
【化 53】



工程 1 :

2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン

【化 54】



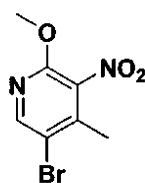
【0185】

2 - クロロ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (250 g、1.45 mol) を含む MeOH (1.0 L) の溶液を、攪拌および冷却した (0 ) NaOMe (250 g、4.63 mol) を含む MeOH (850 mL) の溶液に 2 時間にわたって滴下して添加した。反応物を、還流温度に 23 時間加熱した。混合物を減圧下で一部濃縮し、水 (1.5 L) の添加によってクエンチし、得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物 (250 g、収率 100%) を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).

工程 2 :

5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン

## 【化 5 5】



## 【 0 1 8 6】

10

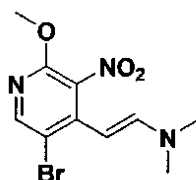
酢酸ナトリウム (365 g、5.37 mol) を、2-メトキシ-4-メチル-3-ニトロピリジン (250 g、1.49 mol) を含む酢酸 (1.5 L) の攪拌溶液に周囲温度で添加し、次いで、臭素 (639 g、4.00 mol) を添加し、反応物を 80 で 12 時間加熱した。次いで、混合物を、0 での 10% NaOH 水溶液 (1.5 L) および飽和 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 水溶液 (1.5 L) の添加によってクエンチした。得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物 (302 g、収率 82.2%) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.25 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).

工程 3:

2-(5-ブロモ-2-メトキシ-3-ニトロピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルエテンアミン

20

## 【化 5 6】



30

## 【 0 1 8 7】

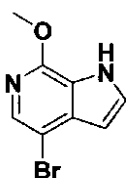
N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (600 mL) を、攪拌および加熱した (80 ) 5-ブロモ-2-メトキシ-4-メチル-3-ニトロピリジン (134 g、0.54 mol) を含む DMF (1.1 L) の溶液にゆっくり添加した。混合物を 95 で 5 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、氷水 (3 L) に注いだ。得られた赤色固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物 (167 g、収率 100%) を赤みがかった固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.24 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.90 (s, 6 H).

40

工程 4:

4-ブロモ-7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン

## 【化 5 7】



50

## 【 0 1 8 8 】

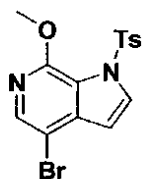
2 - ( 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イル ) - N , N - ジメチルエテンアミン ( 5 0 . 0 g 、 1 6 5 m m o l ) 、 鉄粉 ( 5 0 . 0 g 、 8 9 3 m m o l ) 、 および  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 5 0 . 0 g 、 9 4 3 m m o l ) を含む  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  ( 1 9 0 0 / 2 5 0 m L ) の混合物を、還流温度に 7 時間加熱した。反応物を熱いうちに濾過し、濾過ケーキを  $\text{MeOH}$  ( 3 × 2 0 0 m L ) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル :  $\text{EtOAc}$  = 5 : 1 ) によって精製して、粗生成物を得た。粗生成物を  $\text{ACN}$  で洗浄して、表題化合物 ( 3 7 . 4 g 、 収率 9 9 . 5 % ) を淡褐色固体として得た。LCMS  $\text{M}/\text{Z}$  (  $\text{M} + \text{H}$  ) 2 2 6 . 7 、 2 2 8 . 7 .

10

工程 5 :

4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン

## 【 化 5 8 】



20

## 【 0 1 8 9 】

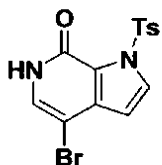
4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン ( 3 4 . 3 g 、 0 . 1 5 m o l ) を含む  $\text{THF}$  ( 7 0 0 m L ) の溶液を、攪拌および冷却した ( 0 )  $\text{NaH}$  ( 6 0 % 、 1 9 . 2 g 、 0 . 4 8 m o l ) を含む  $\text{THF}$  ( 7 0 0 m L ) の溶液に添加した。反応物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、0 に再冷却後、p - トルエンスルホニルクロリド ( 3 8 . 0 g 、 0 . 2 0 m o l ) を含む  $\text{THF}$  ( 7 0 0 m L ) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌した。混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( 1 . 0 L ) の添加によってクエンチし、次いで、 $\text{EtOAc}$  ( 3 × 6 0 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を  $\text{ACN}$  で洗浄して、表題化合物 ( 5 1 . 2 g 、 収率 8 8 . 9 % ) を褐色固体として得た。この粗生成物を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

30

工程 6 :

4 - ブロモ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

## 【 化 5 9 】



40

## 【 0 1 9 0 】

臭化水素 ( 4 0 % 水溶液、1 . 1 L ) を、4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン ( 1 0 2 . 5 g 、 0 . 2 7 m o l ) を含む  $\text{EtOH}$  ( 2 0 0 m L ) の溶液に添加した。反応物を 9 0 で 2 時間加熱した。混合物を 0 に冷却し、得られた白色固体を濾過によって回収した。固体を水で洗浄し、乾燥させて表題化合物 ( 8 7 . 5 g 、 収率 8 8 . 6 % ) を淡褐色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMS}$

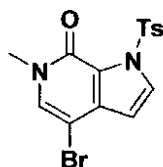
50

0-d<sub>6</sub>): 11.48 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H).

工程 7 :

4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

【化 6 0】



10

【 0 1 9 1】

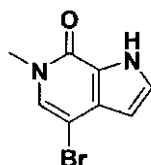
4 - ブロモ - 1 - ( p - トリルスルホニル ) - 6 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 6 . 0 0 g、1 6 . 3 4 m m o l ) を含むジオキサン ( 1 2 0 m L ) の溶液に、C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 0 . 6 5 g、3 2 . 6 8 m m o l ) およびヨウ化メチル ( 6 . 1 5 g、4 3 . 3 0 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、水 ( 3 0 0 m L ) の添加によってクエンチした。得られた沈殿物を濾過によって回収し、水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、真空中で乾燥させて、粗表題化合物 ( 6 . 0 0 g、収率 9 6 % ) を白色固体として得た。LCMS M / Z ( M + H ) 3 8 1 .

20

工程 8 :

4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

【化 6 1】



30

【 0 1 9 2】

4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - ( p - トリルスルホニル ) ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 6 . 0 0 g、1 5 . 7 4 m m o l ) を含む MeOH ( 1 2 0 m L ) の溶液に、KOH ( 4 . 4 1 g、7 8 . 6 9 m m o l ) の水溶液 ( 2 4 m L ) を添加した。混合物を 7 0 ° で 3 0 分間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水 ( 6 0 m L ) で希釈した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、真空中で乾燥させて、粗表題化合物 ( 3 . 5 7 g、収率 1 0 0 % ) を白色固体として得た。LCMS M / Z ( M + H ) 2 2 9 .

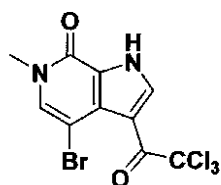
40

工程 9 :

4 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリクロロアセチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン



## 【化 6 2】



## 【 0 1 9 3】

10

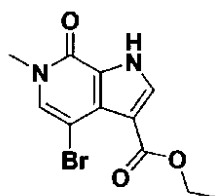
4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 3 . 5 7 g 、 1 5 . 8 5 m m o l ) を含む D C M ( 2 0 0 m L ) の溶液に、塩化アルミニウム ( 1 2 . 6 8 g 、 9 5 . 1 2 m m o l ) を分割して添加した。反応物を周囲温度で 1 0 分間攪拌し、2 , 2 , 2 - トリクロロアセチルクロリド ( 1 1 . 5 4 g 、 6 3 . 4 4 m m o l ) を添加した。反応物を 6 0 で 8 時間加熱し、次いで、周囲温度に冷却した。混合物を氷水 ( 1 0 0 m L ) にゆっくり添加し、次いで、相を分離した。水層を D C M ( 2 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 4 . 0 0 g 、 収率 6 8 % ) をオフホワイト色の固体として得た。

工程 1 0 a :

20

エチル 4 - ブロモ - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

## 【化 6 3】



30

## 【 0 1 9 4】

ナトリウムエトキシド ( 0 . 1 8 g ナトリウム由来、8 . 0 6 m m o l ) を含む E t O H ( 1 0 m L ) の溶液に、4 - ブロモ - 6 - メチル - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリクロロアセチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 1 . 0 0 g 、 2 . 6 9 m m o l ) を添加した。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水 ( 3 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物を褐色固体として得た。

工程 1 0 b :

4 - ブロモ - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン 3 - カルボキシラート

40

## 【 0 1 9 5】

粗エチル 4 - ブロモ - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラートを D M F ( 1 5 m L ) に溶解し、 $\text{NaH}$  ( 鉱油中 6 0 % 、 0 . 1 9 g 、 8 . 0 6 m m o l ) を添加した。1 0 分間の攪拌後、S E M - C l ( 1 . 3 4 g 、 8 . 0 6 m m o l ) を滴下して添加した。反応物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、水 ( 3 0 m L ) の添加によってクエンチした。溶液を E t O A c ( 3 × 3 0 m L ) で抽出し、合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : E t O A c = 4 : 1 ) によって精製して、エチル 4 - ブロモ - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシ

50

リル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン3-カルボキシラート(580mg、2工程で収率50%)を淡黄色オイルとして得た。

工程10c:

【0196】

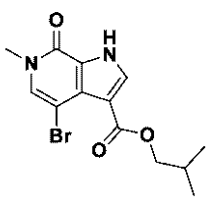
エチル4-ブロモ-6-メチル-7-オキソ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン3-カルボキシラート(200mg、0.47mmol)をDCM(3mL)に溶解し、2,2,2-トリフルオロ酢酸(3mL)を添加した。反応物を周囲温度で10時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をTHF(20mL)に溶解し、 $K_2CO_3$ (500mg)を添加した。反応物を周囲温度で10分間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(石油エーテル:EtOAc=4:1)によって精製して、表題化合物(中間体G1)(139mg、収率100%)を褐色固体として得た。

【0197】

化合物G2を、工程10でナトリウムエトキシドの代わりにナトリウムイソブトキシドを使用して、中間体G1に類似の様式で調製した。

実施例G2

【表3】

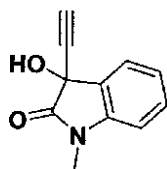
実施例	構造	化合物名	m/z
G2		イソブチル4-ブロモ-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシラート	327

【0198】

プロパルギルアルコール試薬H1~H44の調製のための一般的手順

実施例H1: 3-エチニル-3-ヒドロキシ-1-メチルインドリン-2-オン

【化64】



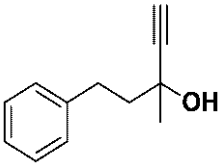
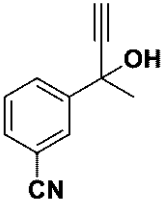
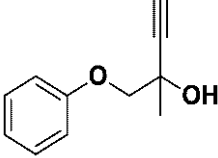
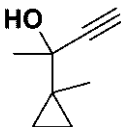
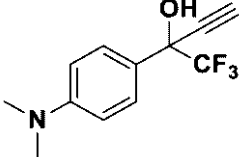
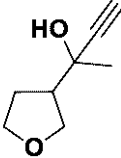
【0199】

0 の1-メチルインドリン-2,3-ジオン(1-メチルイサチン)(0.25g、1.54mmol)を含むTHF(10mL)の溶液に、0.5MエチニルマグネシウムブロミドのTHF溶液(3.08mL、1.54mmol)を滴下して添加した。反応物を周囲温度にゆっくり加温し、一晚攪拌した。反応混合物を飽和 $NH_4Cl$ 水溶液に注ぎ、次いで、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ラセミ体の表題化合物(H1)(213mg、収率74%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS M/Z (M-OH) 170、(M+Na) 210。

以下の化合物を、実施例H1に類似の様式で調製した。

実施例H2~H24

【表 4 - 1】

実施例	構造	化合物名	NMR
H2		3-メチル-5-フェニルペンター1-イン-3-オール	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.31 - 7.25 (m, 2 H), 7.21 - 7.15 (m, 3 H), 5.41 (s, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 2.78 - 2.70 (m, 2 H), 1.84 - 1.77 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H).
H3		3-(2-ヒドロキシブター3-イン-2-イル)ベンゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.93 - 7.87 (m, 2 H), 7.78 - 7.74 (m, 1 H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 3.61 (s, 1 H), 2.64 (s, 1 H), 1.64 (s, 3 H).
H4		2-メチル-1-フェノキシブター3-イン-2-オール	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.34 - 7.27 (m, 2 H), 7.02 - 6.93 (m, 3 H), 4.07 - 4.03 (m, 1 H), 3.96 - 3.91 (m, 1 H), 3.03 (s, 1 H), 2.50 (s, 1 H), 1.62 (s, 3 H).
H5		2-(1-メチルシクロプロピル)ブター3-イン-2-オール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 2.36 (s, 1 H), 2.04 (s, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 0.85 - 0.74 (m, 2 H), 0.30 - 0.26 (m, 2 H).
H6		2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロブター3-イン-2-オール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7.62 - 7.57 (m, 2 H), 6.76 - 6.71 (m, 2 H), 3.15 - 3.10 (m, 1 H), 2.98 (s, 6 H), 2.81 (s, 1 H).
H7		2-(テトラヒドロフラン-3-イル)ブター3-イン-2-オール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 3.93 - 3.75 (m, 4 H), 2.52 - 2.46 (m, 2 H), 2.04 - 1.84 (m, 3 H), 1.51 - 1.46 (m, 3 H).

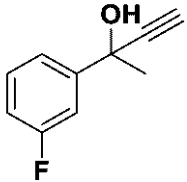
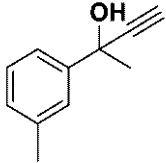
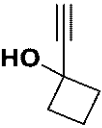
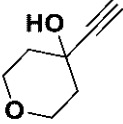
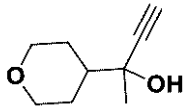
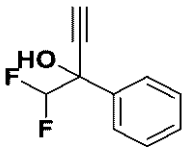
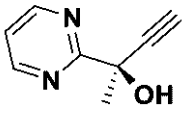
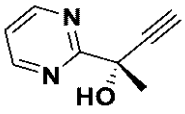
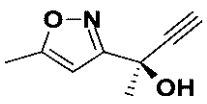
10

20

30

40

【表 4 - 2】

H8		2-(3-フルオロフェニル) ブター3-イン-2-オール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.45 – 7.32 (m, 3 H), 7.02 – 6.98 (m, 1 H), 2.69 (s, 1 H), 2.63 (s, 1 H), 1.77 (s, 3 H).
H9		2-( <i>m</i> -トリル)ブター3-イン-2-オール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.47 – 7.44 (m, 2 H), 7.28 – 7.23 (m, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 2.67 (s, 1 H), 2.44 (s, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H).
H10		1-エチニルシクロブタノール	データなし
H11		4-エチニルテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-オール	データなし
H12		2-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)ブター3-イン-2-オール	データなし
H13		1, 1-ジフルオロ-2-フェニルブター3-イン-2-オール	データなし
H14		( <i>R</i> )-2-(ピリミジン-2-イル)ブター3-イン-2-オール	WO2013120980(A1)に記載
H15		( <i>S</i> )-2-(ピリミジン-2-イル)ブター3-イン-2-オール	WO2013120980(A1)に記載
H16		( <i>R</i> )-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブター3-イン-2-オール	WO2013120980(A1)に記載

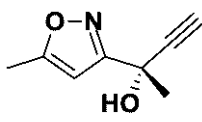
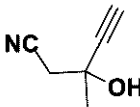
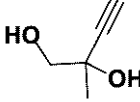
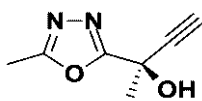
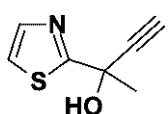
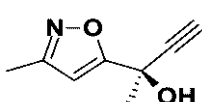
10

20

30

40

【表 4 - 3】

H17		( <i>S</i> )-2-(5-メチルイソ オキサゾール-3-イル) ブタ-3-イン-2-オー ル	WO2013120980(A1) に記載
H18		3-ヒドロキシ-3-メチル ペンタ-4-インニトリル	WO2013120980(A1) に記載
H19		2-メチルブタ-3-イン- 1,2-ジオール	WO2013120980(A1) に記載
H20		( <i>R</i> )-2-(5-メチルー 1,3,4-オキサジアゾー ル-2-イル)ブタ-3-イ ン-2-オール	WO2013120980(A1) に記載
H21		2-(チアゾール-2-イ ル)ブタ-3-イン-2-オー ル	WO2013120980(A1) に記載
H22		( <i>R</i> )-2-(3-メチルイソ オキサゾール-5-イル) ブタ-3-イン-2-オー ル	WO2013120980(A1) に記載

10

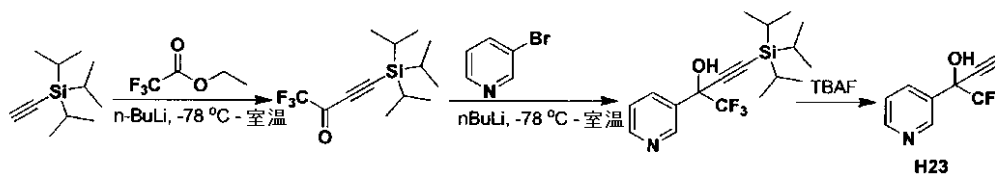
20

## 【 0 2 0 0 】

実施例 H 2 3 : 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - イ  
ン - 2 - オール

30

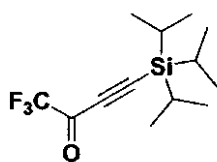
## 【 化 6 5 】



工程 1 :

40

1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - (トリイソプロピルシリル) ブタ - 3 - イン - 2 - オン  
【 化 6 6 】



## 【 0 2 0 1 】

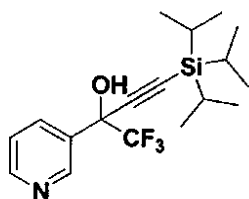
50

- 78 のエチルトリイソプロピルシラン (4.50 g、24.67 mmol) を含む THF (20 mL) の溶液に、n-BuLi (2.5 M、9.9 mL、24.67 mmol) を添加した。混合物を -78 で 1 時間攪拌後、エチル 2, 2, 2 - トリフルオロアセタート (5.26 g、37.01 mmol) を添加した。反応物を周囲温度に加熱し、16 時間攪拌した。反応物を、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (30 mL) の添加によってクエンチし、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (石油エーテル : EtOAc = 20 : 1) によって精製して、表題化合物 (5.00 g、収率 73%) を無色オイルとして得た。

工程 2 :

1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (トリイソプロピルシリル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール

【化 67】



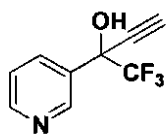
【0202】

- 78 の 3 - プロモピリジン (300 mg、1.90 mmol) を含む THF (10 mL) の溶液に、n-BuLi を含む THF (2.5 M、0.8 mL、2.00 mmol) を添加した。混合物を -78 で 0.5 時間攪拌後、1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - トリイソプロピルシリル - ブタ - 3 - イン - 2 - オン (793 mg、2.85 mmol) を含む THF (3 mL) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (20 mL) の添加によってクエンチした。混合物を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (石油エーテル : EtOAc = 100 : 1 - 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (300 mg、収率 44%) を無色オイルとして得た。

工程 3 :

1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール

【化 68】



【0203】

1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (3 - ピリジル) - 4 - トリイソプロピルシリル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール (300 mg、0.84 mmol) を含む THF (10 mL) の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (439 mg、1.68 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (石油エーテル : EtOAc = 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (H23) (120 mg、収率 71%) を黄色オイルとして得た。

以下の化合物を、実施例 H23 に類似の様式で調製した。

実施例 H24 ~ H26

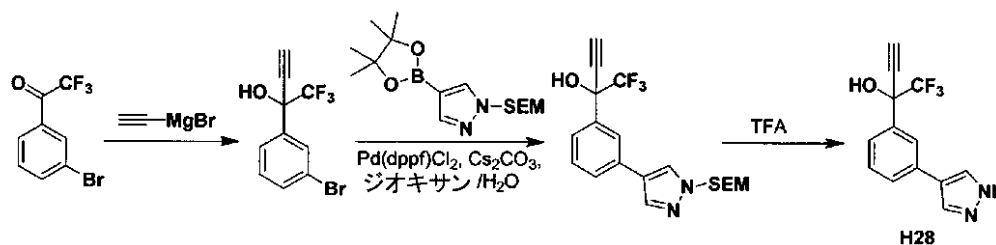
【表 5】

実施例	構造	化合物名	NMR
H24		1, 1, 1-トリフルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ブター-3-イン-2-オール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.74 (s, 1 H), 7.69 – 7.67 (m, 1 H), 7.43 – 7.40 (m, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 3.89 (s, 1 H), 2.82 (s, 1 H), 2.12 – 2.08 (m, 1 H).
H25		2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロブター-3-イン-2-オール	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.25 – 7.23 (m, 1 H), 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 6.77 – 6.75 (m, 1 H), 3.06 (s, 1 H), 2.95 (s, 6 H), 2.78 (s, 1 H).
H26		3-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシブター-3-イン-2-イル)ベンゾニトリル	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.06 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 2.88 (s, 1 H).
H27		2-シクロプロピル-1, 1, 1-トリフルオロブター-3-イン-2-オール	データなし

## 【0204】

実施例 H 2 8 : 2 - ( 3 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 3 - イン - 2 - オール

## 【化 6 9】



工程 1 :

2 - ( 3 - プロモフェニル ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 3 - イン - 2 - オール

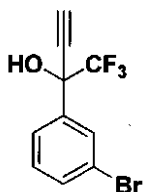
10

20

30

40

## 【化 70】



## 【0205】

10

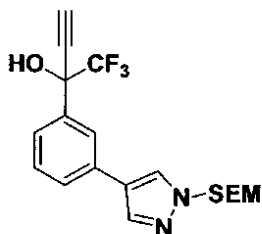
0 の 1 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノン ( 1 . 0 0 g 、 3 . 9 5 m m o l ) を含む T H F ( 1 0 m L ) の溶液に、エチルマグネシウムブロミド ( 0 . 5 M T H F 溶液、19 . 7 m L 、 9 . 8 5 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、次いで、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( 2 0 m L ) および水 ( 1 0 m L ) の添加によってクエンチした。混合物を E t O A c ( 2 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 1 . 0 0 g 、 収率 9 1 % ) を褐色オイルとして得た。

工程 2 :

1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ( 3 - ( 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) ブタ - 3 - イン - 2 - オール

20

## 【化 71】



30

## 【0206】

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 ) - 1 H - ピラゾール ( 1 . 0 0 g 、 5 . 1 5 m m o l ) を含む D M F ( 2 0 m L ) の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 1 . 0 7 g 、 7 . 7 3 m m o l ) および ( 2 - ( クロロメトキシ ) エチル ) トリメチルシラン ( 1 . 0 3 g 、 6 . 1 8 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、次いで、水 ( 2 0 m L ) で希釈した。混合物を E t O A c ( 2 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗 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 ) - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ピラゾール ( 1 . 0 0 g 、 収率 6 0 % ) を黄色オイルとして得た。

40

## 【0207】

2 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 5 0 0 m g 、 1 . 7 9 m m o l ) 、 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 ) - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ピラゾール ( 8 7 2 m g 、 2 . 6 9 m m o l ) 、  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 1 . 1 7 g 、 3 . 5 8 m m o l ) 、 および 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィン ( d i p h e n y l p h o s p h i o n ) ) フェロセンジクロリドパラジウム ( I I ) ( 6 6 m g 、 0 . 0 9 m m o l ) を含むジオキサン /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 5 m L / 1 m L ) の混合物を、マイクロ波条件下にて 1 1 0 で 0 . 5 時間加熱した。溶媒を除去し、粗残渣をカラムクロマトグラフィ (

50

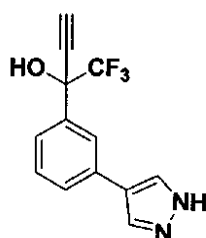


石油エーテル：E t O A c = 4 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 3 0 0 m g 、 収率 4 2 % ) を無色オイルとして得た。

工程 3 :

2 - ( 3 - ( 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロブタ - 3 - イン - 2 - オール

【化 7 2】



10

【 0 2 0 8】

1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ( 3 - ( 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) フェニル ) ブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 3 0 0 m g 、 0 . 7 6 m m o l ) を含む D C M ( 3 m L ) の溶液に、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 m L ) を添加した。反応物を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を M e O H ( 1 0 m L ) に溶解し、固体 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> の添加によって p H 7 ~ 8 に調整した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( H 2 8 ) ( 2 0 0 m g 、 収率 9 9 % ) を白色固体として得た。

20

以下の化合物を実施例 H 2 8 に類似の様式で調製した。

実施例 H 2 9

【表 6】

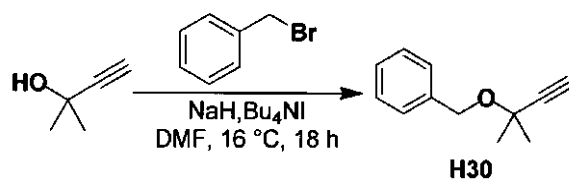
実施例	構造	化合物名
H29		2-(3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-1,1,1-トリフルオロブタ-3-イン-2-オール

30

【 0 2 0 9】

実施例 H 3 0 : ( ( ( 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル ) オキシ ) メチル ) ベンゼン

【化 7 3】



40

【 0 2 1 0】

0 の 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 2 . 0 0 g 、 2 3 . 7 8 m m o l ) を含む T H F ( 1 0 0 m L ) の溶液に、Na H ( 6 0 % 、 1 . 0 5 g 、 2 6 . 1 5 m m o l ) を添加した。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌後、テトラブチルアンモニウムヨード (

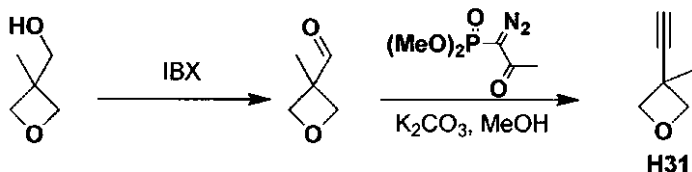
50

0.35 g、0.95 mmol) およびベンジルブロミド (4.88 g、28.53 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 18 時間攪拌し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (10 mL) の添加によってクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を EtOAc (100 mL) で希釈した。溶液を水 (3 × 100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (石油エーテル : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (H30) (2.40 g、収率 57%) を無色オイルとして得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.39 - 7.32 (m, 5 H), 4.65 (s, 2 H), 2.45 (s, 1 H), 1.57 (s, 6 H).

実施例 H31 : 3 - エチニル - 3 - メチルオキセタン

【化 74】

10



工程 1 :

3 - メチルオキセタン - 3 - カルボアルデヒド

【化 75】

20



【0211】

(3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メタノール (6.00 g、58.75 mmol) を含む ACN (300 mL) の溶液に、2 - ヨードキシ安息香酸 (2 - i o d y o x y b e n z o i c a c i d) (19.74 g、70.50 mmol) を添加した。反応物を、還流温度に 2 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで、ACN (200 mL) で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (5.00 g、収率 85%) を無色オイルとして得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.93 (s, 1 H), 4.86 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H), 4.49 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H), 1.46 (s, 3 H).

30

工程 2 :

3 - エチニル - 3 - メチルオキセタン

【化 76】

40



【0212】

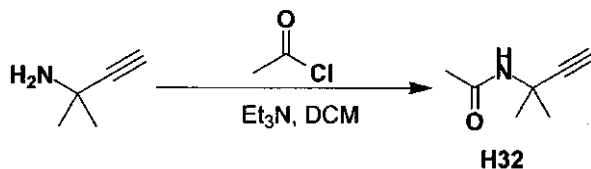
0 の 3 - メチルオキセタン - 3 - カルボアルデヒド (3.00 g、29.97 mmol) を含む MeOH (100 mL) の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20.71 g、149.83 mmol) および 1 - ジアゾ - 1 - ジメトキシホスホリル - プロパン - 2 - オン (6.0

50

4 g、31.46 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で2時間攪拌し、濾過した。濾液を水(300 mL)で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル(3 × 150 mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗表題化合物(H31)(700 mg、収率24%)を黄色オイルとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.82 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.37 (s, 1 H), 1.62 (s, 3 H)。

実施例 H32 : N-(2-メチルブタ-3-イン-2-イル)アセトアミド

【化77】



10

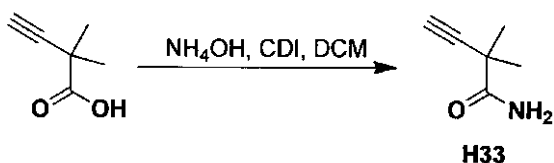
【0213】

0 の 2-メチルブタ-3-イン-2-アミン(500 mg、6.01 mmol)を含むDCM(10 mL)の溶液に、TEA(910 mg、9.02 mmol)および塩化アセチル(470 mg、6.01 mmol)を添加した。反応物を、周囲温度で0.5時間攪拌した。次いで、反応物をDCM(10 mL)で希釈し、水(2 × 10 mL)で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル: EtOAc = 3:1)によって精製して、表題化合物(H32)(500 mg、収率66%)を白色固体として得た。

20

実施例 H33 : 2,2-ジメチルブタ-3-インアミド

【化78】



30

【0214】

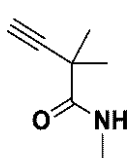
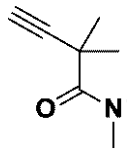
2,2-ジメチルブタ-3-イン酸(0.80 g、7.14 mmol)を含むDCM(10 mL)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.50 g、9.28 mmol)を添加した。反応物を周囲温度で0.5時間攪拌後、アンモニア水(3 mL)を添加した。反応物をさらに3時間攪拌し、DCM(15 mL)で希釈した。有機層を水(20 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物(H33)(0.50 g、収率63%)を無色オイルとして得た。

以下の化合物を、実施例 H33 に類似の様式で調製した。

40

実施例 H34 ~ H35

【表 7】

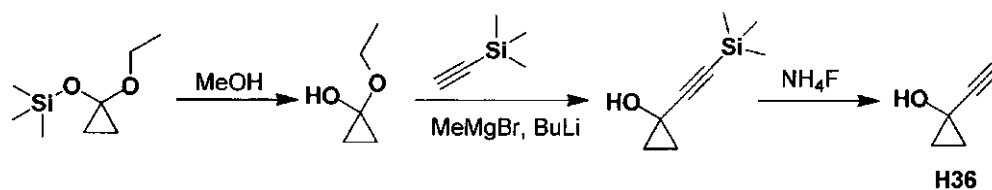
実施例	構造	化合物名
H34		N, 2, 2-トリメチルブタ -3-インアミド
H35		N, N, 2, 2-テトラメチル ブタ-3-インアミド

10

## 【0215】

実施例 H 3 6 : 1 - エチニルシクロプロパノール

## 【化 7 9】

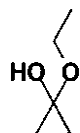


20

工程 1 :

1 - エトキシシクロプロパノール

## 【化 8 0】



30

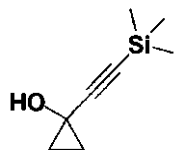
## 【0216】

(1-エトキシシクロプロピル)オキシ-トリメチルシラン(12 mL、59.60 mmol)を含む MeOH (10 mL) の溶液を、周囲温度で 21 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗表題化合物(5.60 g、収率 92%)を無色オイルとして得た。

工程 2 :

1 - ((トリメチルシリル)エチニル)シクロプロパノール

## 【化 8 1】



40

## 【0217】

0 のメチルマグネシウムブロミド(48 mmol)を含む THF (60 mL) の溶液に、1-エトキシシクロプロパノール(4.90 g、48 mmol)を含む THF (30 mL) を滴下して添加した。反応物を 1 時間撹拌した。

## 【0218】

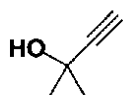
50

- 78 の(トリメチルシリル)エチン(5.20 g、53 mmol)を含むTHF(50 mL)の溶液に、n-BuLi(2.5 M、22 mL、55 mmol)を添加した。得られた[(トリメチルシリル)エチニル]リチウムを、0 のプロミドマグネシウム1-エトキシシクロプロパノール溶液中に添加した。反応物を40 で17時間加熱し、次いで、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(60 mL)の添加によってクエンチし、EtOAc(2×80 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×80 mL)で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物(6.00 g、収率74%)を無色オイルとして得た。

工程3:

1-エチニルシクロプロパノール

【化82】

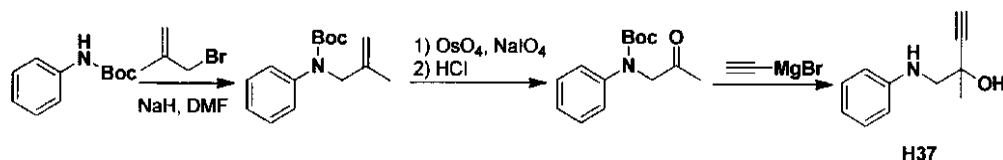


【0219】

フッ化アンモニウム(2.20 g、60 mmol)を含むMeOH/H<sub>2</sub>O(30 mL/10 mL)の溶液に、1-[(トリメチルシリル)エチニル]シクロプロパノール(4.00 g、26 mmol)を添加した。反応物H37を周囲温度で36時間攪拌し、次いで、水(50 mL)に注ぎ、イソプロピルエーテル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、20 mLまで濃縮して、粗表題化合物(H36)の溶液を得た。この溶液をさらに精製せずに次の工程で使用した。

実施例H37: 2-メチル-1-(フェニルアミノ)ブタ-3-イン-2-オール

【化83】

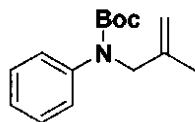


H37

工程1:

tert-ブチル(2-メチルアリル)(フェニル)カルバマート

【化84】



【0220】

0 のtert-ブチルフェニルカルバマート(5.20 g、26.91 mmol)を含むTHF(60 mL)の溶液に、NaH(60%、2.15 g、53.82 mmol)を添加した。混合物を30分間攪拌後、3-プロモ-2-メチルプロパ-1-エン(11.00 g、81.48 mmol)を添加した。反応物を、周囲温度で12時間攪拌した。反応物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30 mL)の添加によってクエンチし、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(石油エーテル:EtOAc=3:1)によって精製して、表題化合物(4.60 g、収率69%)を白色固体として得た。

工程2:

tert-ブチル(2-オキソプロピル)(フェニル)カルバマート

10

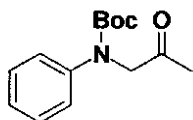
20

30

40

50

## 【化 8 5】



## 【 0 2 2 1】

tert - ブチル ( 2 - メチルアリル ) ( フェニル ) カルバマート ( 4 . 5 0 g、18 . 2 2 mmol ) を含むジオキサン /  $H_2O$  ( 5 0 mL / 2 0 mL ) の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム ( 1 5 . 5 7 g、7 2 . 7 8 mmol ) および四酸化オスミウム ( 0 . 1 9 g、0 . 7 3 mmol ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 2 時間攪拌し、次いで、水 ( 5 0 mL ) で希釈した。混合物を EtOAc (  $2 \times 100$  mL ) で抽出した。合わせた有機層を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : EtOAc = 3 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 3 . 8 0 g、収率 8 4 % ) を無色オイルとして得た。 $^1H$  NMR ( 400MHz,  $CDCl_3$  ) 7.34 - 7.29 (m, 2 H), 7.27 - 7.22 (m, 2 H), 7.21 - 7.16 (m, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H).

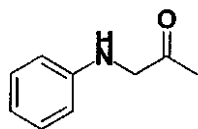
10

工程 3 :

1 - ( フェニルアミノ ) プロパン - 2 - オン

20

## 【化 8 6】



## 【 0 2 2 2】

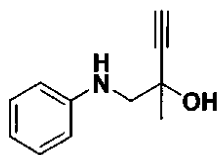
0 の tert - ブチル ( 2 - オキソプロピル ) ( フェニル ) カルバマート ( 3 . 8 0 g、1 5 . 2 6 mmol ) を含む EtOAc ( 2 0 mL ) の溶液に、HCl ( 4 N EtOAc 溶液、2 0 mL ) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc ( 5 0 mL ) で希釈し、飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (  $2 \times 30$  mL ) で洗浄した。有機層を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濃縮して、粗表題化合物 ( 2 . 2 0 g、収率 9 5 % ) を黄色固体として得た。この粗生成物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

30

工程 4 :

2 - メチル - 1 - ( フェニルアミノ ) ブタ - 3 - イン - 2 - オール

## 【化 8 7】



40

## 【 0 2 2 3】

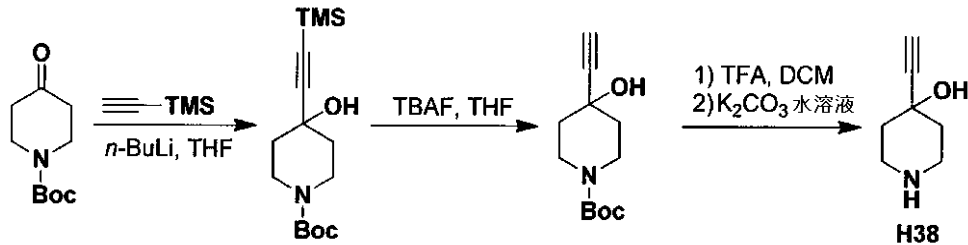
0 の 1 - ( フェニルアミノ ) プロパン - 2 - オン ( 2 . 2 0 g、1 4 . 7 5 mmol ) を含む THF ( 4 0 mL ) の溶液に、エチルマグネシウムブロミド ( 0 . 5 M、4 4 mL、2 2 . 1 2 mmol ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 5 時間攪拌し、次いで、飽和  $NH_4Cl$  水溶液 ( 2 0 mL ) の添加によってクエンチした。得られた混合物を Et

50

OA c ( 3 × 4 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (石油エーテル : EtOA c = 7 : 1) によって精製して、表題化合物 (H 3 7) ( 4 2 0 m g、収率 1 8 % ) を黄色オイルとして得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.26 - 7.16 (m, 2 H), 6.79 - 6.72 (m, 3 H), 3.34 - 3.30 (m, 2 H), 2.50 (s, 1 H), 1.57 (s, 3 H).

実施例 H 3 8 : 4 - エチニルピペリジン - 4 - オール

【化 8 8】

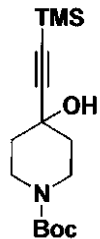


10

工程 1 :

t e r t - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - ( ( トリメチルシリル ) エチニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 9】



20

【 0 2 2 4】

- 7 8 のエチニルトリメチルシラン ( 5 . 4 2 g、5 0 . 2 1 m m o l ) を含む T H F ( 1 0 0 m L ) の溶液に、n - B u L i ( 2 . 5 M、2 2 . 1 m L、5 5 . 2 5 m m o l ) を添加した。 - 7 8 で 1 時間の攪拌後、t e r t - ブチル 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 0 . 0 0 g、5 0 . 1 9 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( 1 0 0 m L ) の添加によってクエンチした。混合物を EtOA c ( 3 × 1 5 0 m L ) で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (石油エーテル : EtOA c = 4 : 1) によって精製して、表題化合物 ( 1 0 . 0 0 g、収率 6 7 % ) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.75 - 3.69 (m, 2 H), 3.25 - 3.17 (m, 2 H), 2.29 (s, 1 H), 1.89 - 1.83 (m, 2 H), 1.71 - 1.63 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 0.17 (s, 9 H).

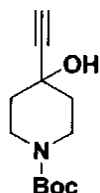
30

40

工程 2 :

t e r t - ブチル 4 - エチニル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート

## 【化 9 0】



## 【 0 2 2 5】

10

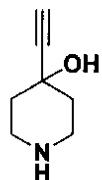
0 の tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 4 - ( 2 - トリメチルシリルエチニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 5 . 0 0 g、1 6 . 8 1 m m o l ) を含む T H F ( 1 5 0 m L ) の溶液に、T B A F ( 5 . 5 7 g、1 7 . 6 5 m m o l ) を添加した。反応物を 3 0 で 1 6 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水 ( 5 0 m L ) に溶解し、E t O A c ( 2 × 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : E t O A c = 7 : 3 ) によって精製して、表題化合物 ( 3 . 0 0 g、収率 7 9 % ) を白色固体として得た。

工程 3 :

4 - エチニルピペリジン - 4 - オール

## 【化 9 1】

20



## 【 0 2 2 6】

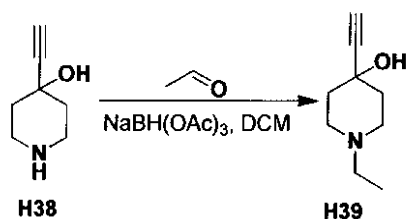
30

0 の tert - ブチル 4 - エチニル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 3 . 0 0 g、1 3 . 3 2 m m o l ) を含む E t O A c ( 1 5 m L ) の溶液に、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 m L ) を添加した。反応物を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで、減圧下で蒸発させた。残渣を M e O H ( 1 5 m L ) に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 4 M ) で p H 7 ~ 8 に調整した。混合物を水 ( 1 5 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( H 3 8 ) ( 1 . 5 0 g、収率 9 0 % ) を黄色オイルとして得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 3.07 - 3.02 ( m , 2 H ) , 2.89 - 2.84 ( m , 2 H ) , 2.52 ( s , 1 H ) , 1.96 - 1.91 ( m , 2 H ) , 1.71 - 1.66 ( m , 2 H ) .

実施例 H 3 9 : 1 - エチル - 4 - エチニルピペリジン - 4 - オール

## 【化 9 2】

40



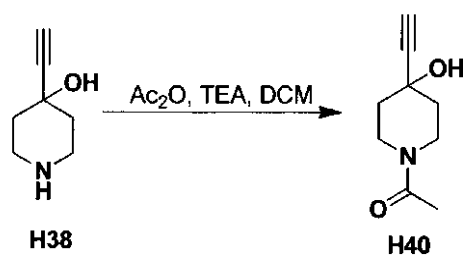
## 【 0 2 2 7】

50



4 - エチニルピペリジン - 4 - オール (H38) (322 mg、2.57 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液に、アセトアルデヒド (567 mg、12.86 mmol) を添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌後、ナトリウムトリアセチルヒドロボラート (1.09 g、5.15 mmol) を添加した。反応物を 1 時間攪拌し、次いで、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (10 mL) の添加によってクエンチし、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (H39) (200 mg、収率 51%) を黄色オイルとして得た。

実施例 H40 : 1 - (4 - エチニル - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エタノン  
【化 93】



# 【0228】

4 - エチニルピペリジン - 4 - オール (H38) (250 mg、2.00 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液に、無水酢酸 (306 mg、3.00 mmol) および TEA (404 mg、3.99 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、水 (15 mL) の添加によってクエンチし、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (H40) (300 mg、収率 90%) を黄色オイルとして得た。

以下の化合物を実施例 H40 に類似の様式で調製した。

実施例 H41

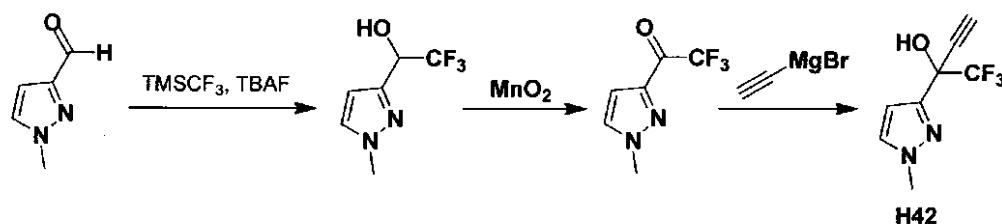
# 【表 8】

実施例	構造	化合物名
H41		1-(4-エチニル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン

# 【0229】

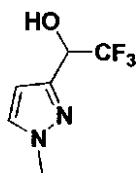
実施例 H42 : 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ブタ - 3 - イン - 2 - オール

# 【化 94】



2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エタノール

【化 9 5】



10

【 0 2 3 0 】

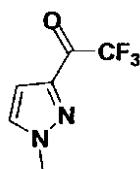
0 の 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒド ( 1 . 0 0 g、9 . 0 8 mmol ) を含む THF ( 1 0 mL ) の溶液に、トリメチル ( トリフルオロメチル ) シラン ( 2 . 5 8 g、1 8 . 1 6 mmol ) および TBAF ( 2 3 8 mg、0 . 9 1 mmol ) を添加した。反応物を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで、水 ( 1 0 mL ) に注ぎ、EtOAc ( 3 × 1 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 1 . 6 0 g、収率 9 8 % ) を黄色オイルとして得た。

工程 2 :

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エタノン

20

【化 9 6】



【 0 2 3 1 】

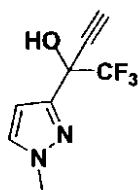
2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エタノール ( 1 . 6 0 g、8 . 8 3 mmol ) を含む DMF ( 2 0 mL ) の溶液に、二酸化マンガ ( 2 . 5 3 g、2 9 . 1 5 mmol ) を添加した。反応物を 1 0 0 °C で 1 5 時間加熱し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : EtOAc = 9 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 8 0 0 mg、収率 5 1 % ) を黄色オイルとして得た。

30

工程 3 :

2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ブタ - 3 - イン - 2 - オール

【化 9 7】



40

【 0 2 3 2 】

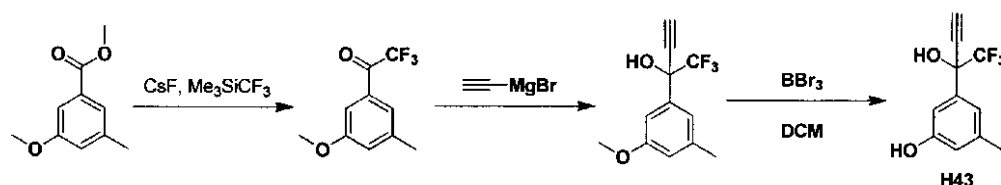
0 の 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エタノン ( 6 0 0 mg、3 . 3 7 mmol ) を含む THF ( 1 0 mL ) の溶液に、エチルマグネシウムブロミド ( 0 . 5 M、8 . 1 mL、4 . 0 4 mmol ) を添加した。反応

50

物を周囲温度で15時間攪拌し、次いで、水(10 mL)に注いだ。溶液をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物(H42)(500 mg、収率73%)を黄色オイルとして得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.70 (s, 1 H).

実施例H43: 3-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシブタ-3-イン-2-イル)フェノール

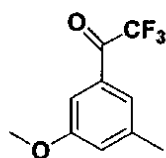
【化98】



工程1:

2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)エタン-1-オン

【化99】



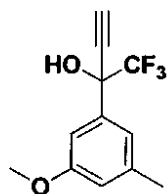
【0233】

バイアルに、メチル3-メトキシ-5-メチルベンゾアート(1.0 g、5.54 mmol)、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(1.08 mL、7.3 mmol)、およびフッ化セシウム(8.4 mg、55 μmol)を添加した。反応物を周囲温度で48時間攪拌し、次いで、THF(20 mL)に注ぎ、6N HCl(2 mL)で処理した。反応物をさらに2時間攪拌し、次いで、約pH7に中和し、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:EtOAc=8:2)によって精製して、表題化合物(724 mg、収率60%)を無色オイルとして得た。LCMS M/Z (M+H) 219.

工程2:

1,1,1-トリフルオロ-2-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)ブタ-3-イン-2-オール

【化100】



【0234】

0.724 g、3.3 mmol)を含むTHF(10 mL)の溶液に、エチニルマグ

10

20

30

40

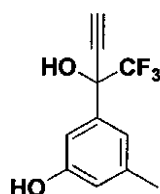
50

ネシウムブロミド (0.5 M THF 溶液、13.2 mL、6.62 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 48 時間攪拌し、次いで、(1:1:1) 1 N HCl、水、およびブライン (120 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 8.5:1.5) によって精製して、表題化合物 (712 mg、収率 88%) を淡黄色オイルとして得た。LCMS M/Z (M+H) 245.

工程 3:

3-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシブタ-3-イン-2-イル)フェノール

【化 101】



【0235】

0 の 1, 1, 1-トリフルオロ-2-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)ブタ-3-イン-2-オール (618 mg、2.5 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液に、三臭化ホウ素 (1 M DCM 溶液、5.56 mL、5.56 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 1.5 時間攪拌し、MeOH (10 mL) でクエンチし、次いで、濃縮した。残渣を THF (20 mL) に溶解し、1 N HCl (20 mL) で 1 時間処理した。溶液を約 pH 7 に調整し、ブラインでさらに希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc = 7.5:2.5) によって精製して、表題化合物 (H43) (607.3 mg、収率 104%) を無色オイルとして得た。LCMS M/Z (M+H) 231.

以下の化合物を実施例 H43 に類似の様式で調製した。

実施例 H44

【表 9】

実施例	構造	化合物名
H44		1, 1, 1-トリフルオロ-2-(3-フェノキシフェニル)ブタ-3-イン-2-オール

実施例 1

エチル 2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(3-ピリジル)ブタ-1-イニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボキシラート

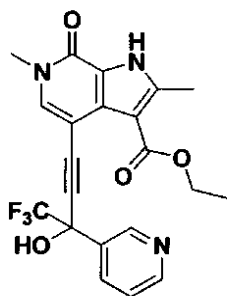
10

20

30

40

## 【化 1 0 2】



10

## 【 0 2 3 6】

エチル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート ( 中間体 B ) ( 1 0 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l ) を含む D M F ( 3 m L ) および T E A ( 1 m L ) の懸濁液に、1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) プタ - 3 - イン - 2 - オール ( H 2 3 ) ( 1 2 9 m g 、 0 . 6 4 m m o l ) 、ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ジクロリド ( 2 1 m g 、 0 . 0 3 m m o l ) 、およびヨウ化銅 ( I ) ( 1 1 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) を添加した。反応物を  $N_2$  で 5 分間パージし、次いで、マイクロ波条件下にて 1 1 0 で 1 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相クロマトグラフィ ( A C N 3 0 - 6 0 % / 0 . 2 % ギ酸水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 1 9 m g 、収率 1 4 % ) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $DMSO-d_6$  ) 12.72 (br.s, 1 H), 8.77 (br.s, 1 H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.63 - 7.48 (m, 1 H), 4.20 - 4.05 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 1.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H). LC MS  $M/Z$  ( $M+H$ ) 434.

20

以下の化合物を、実施例 1 に類似の様式で調製した。  
実施例 2 ~ 9 0

【表 10 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
2	エチル4-[3-(3-アミノフェニル)-4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブター-1-イニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.62 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.17 - 7.11 (m, 2 H), 6.79 - 6.72 (m, 1 H), 4.22 - 4.12 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	470 (M+Na)
3	エチル4-[3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブター-1-イニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.70 (br.s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 4.14 - 4.08 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.91 (s, 6 H), 2.50 (s, 3 H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	458 (M-OH)
4	エチル4-[3-ヒドロキシ-3-(1-メチルシクロプロピル)ブター-1-イニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.42 (s, 1 H), 4.44 - 4.33 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 0.97 - 0.78 (m, 2 H), 0.31 - 0.21 (m, 2 H).	339 (M-OH)
5	エチル4-[(3 <i>S</i> )-3-ヒドロキシ-3-ピリミジン-2-イル-ブター-1-イニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.84 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.44 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 4.29 - 4.20 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	403 (M+Na)
6	エチル4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ-3-ピリミジン-2-イル-ブター-1-イニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.56 (br.s, 1 H), 8.88 - 8.85 (m, 2 H), 7.49 - 7.46 (m, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 4.16 - 4.08 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.16 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H).	381

10

20

30

40

【表 10 - 2】

7	エチル4-(3-ヒドロキシ-3-テトラヒドロフラン-3-イル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.48 - 7.46 (m, 1 H), 4.40 - 4.33 (m, 2 H), 3.97 - 3.89 (m, 2 H), 3.85 - 3.74 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.63 - 2.57 (m, 4 H), 2.14 - 1.98 (m, 2 H), 1.57 - 1.52 (m, 3 H), 1.39 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3 H).	355 (M-OH)	
8	エチル4-[2-(1-エチル-4-ヒドロキシ-4-ピペリジル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.57 (br.s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.32 - 4.22 (m, 2 H), 3.71 - 3.42 (m, 9 H), 2.48 (s, 3 H), 1.92 - 1.90 (m, 2 H), 1.77 - 1.75 (m, 2 H), 1.29 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3 H), 1.03 (t, $J$ = 6.8 Hz, 3 H).	386	10
9	エチル4-[2-(4-ヒドロキシ-1-メチル-4-ピペリジル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.56 (br.s, 1 H), 8.19 (br.s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.32 - 4.22 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.42 - 3.38 (m, 4 H), 2.48 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.92 - 1.85 (m, 2 H), 1.77 - 1.71 (m, 2 H), 1.29 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3 H).	372	20
10	エチル4-[2-(4-ヒドロキシ-1-プロパノイル-4-ピペリジル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.51 (br.s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 4.31 - 4.21 (m, 2 H), 3.84 - 3.81 (m, 1 H), 3.63 - 3.60 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.38 - 3.30 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.35 - 2.30 (m, 2 H), 1.93 - 1.83 (m, 2 H), 1.68 - 1.54 (m, 2 H), 1.28 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3 H), 0.98 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3 H).	396 (M-OH)	30
11	エチル4-[2-(1-アセチル-4-ヒドロキシ-4-ピペリジル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.57 (br.s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 4.29 - 4.24 (m, 2 H), 3.84 - 3.76 (m, 1 H), 3.65 - 3.58 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.38 - 3.30 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.94 - 1.80 (m, 2 H), 1.69 - 1.54 (m, 2 H), 1.28 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3 H).	382 (M-OH)	40

【表 10 - 3】

12	エチル4-[2-(4-ヒドロキシ-4-ピペリジル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.40 (br.s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.31 (br.s, 1 H), 4.30 - 4.24 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.84 - 2.78 (m, 2 H), 2.75 - 2.60 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.85 - 1.78 (m, 2 H), 1.58 - 1.45 (m, 2 H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	358
13	エチル2, 6-ジメチル-4-[2-(3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル]-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.60 (br.s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.78 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2 H), 4.42 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 4.28 - 4.21 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	351 (M+Na)
14	エチル4-(4-アニリノ-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.40 (s, 1 H), 7.22 - 7.05 (m, 6 H), 6.80 (br.s, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 3.81 - 3.76 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.09 (s, 2 H), 1.23 (s, 3 H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	390 (M-OH)
15	エチル4-(4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.45 (s, 1 H), 4.40 - 4.34 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.50 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.28 (s, 6 H).	331
16	エチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.50 (br.s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.34 - 7.31 (m, 2 H), 7.28 - 7.25 (m, 2 H), 7.24 - 7.15 (m, 1 H), 5.33 (br.s, 1 H), 4.25 - 4.19 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.99 - 2.91 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	415 (M+Na)
17	エチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェノキシ-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カ	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.40 (s, 1 H), 7.30 - 7.25 (m, 2 H), 7.02 - 6.93 (m, 3 H), 4.34 - 4.28 (m, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.34 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	409

10

20

30

40



【表 10 - 4】

	ルボキシラート			
18	エチル4-[2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.57 (br.s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 4.35 - 4.24 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 0.93 (m, 4 H).	315	10
19	エチル4-[3-(3-シアノフェニル)-3-ヒドロキシ-ブター-1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.16 - 8.14 (m, 1 H), 8.07 - 8.03 (m, 1 H), 7.67 - 7.64 (m, 1 H), 7.57 - 7.53 (m, 2 H), 4.31 - 4.25 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	426 (M+Na)	
20	エチル4-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.55 (br.s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.35 - 4.24 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.89 - 1.86 (m, 4 H), 1.76 - 1.66 (m, 4 H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	343	20
21	エチル4-[2-(1-ヒドロキシシクロブチル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.56 (br.s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 4.29 - 4.23 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.40 - 2.37 (m, 2 H), 2.20 - 2.16 (m, 2 H), 1.80 - 1.75 (m, 2 H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	329	30
22	エチル4-(3-アセトアミド-3-メチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.28 (br.s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 4.28 - 4.22 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	358	
23	エチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-5-フェニル-ペンター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.56 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.30 - 7.22 (m, 4 H), 7.19 - 7.16 (m, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 4.28 - 4.22 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 2.87 - 2.75 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 1.94 - 1.88 (m, 2 H), 1.50 (s, 3 H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	407	40

【表 10 - 5】

24	エチル4-(3-エチル-3-ヒドロキシペンター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.51 (br.s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 4.29 - 4.23 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.68 - 1.56 (m, 4 H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 0.97 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6 H).	367 (M+Na)	
25	エチル4-(3-ベンジルオキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.57 (br.s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.35 - 7.24 (m, 5 H), 4.66 (s, 2 H), 4.25 - 4.18 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	407	10
26	エチル4-(3-メトキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.59 (br.s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 4.27 - 4.21 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.45 (s, 6 H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	353 (M+Na)	20
27	エチル4-[3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)ブター-1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.56 (br.s, 1 H), 8.56 - 8.54 (m, 2 H), 7.63 - 7.61 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 6.27 (br.s, 1 H), 4.16 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	402 (M+Na)	30
28	エチル4-[3-ヒドロキシ-3-(3-ピリジル)ブター-1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.44 (br.s, 1 H), 8.87 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 8.48 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 8.02 - 7.99 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 6.18 (br.s, 1 H), 4.19 - 4.13 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	380	
29	エチル4-[3-ヒドロキシ-3-( <i>m</i> -トリル)ブター-1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.59 (br.s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.46 - 7.43 (m, 2 H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 4.17 - 4.12 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H),	375 (M-OH)	40

【表 10 - 6】

		1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).		
30	エチル4-[2-(3-ヒドロキシオキセタン-3-イル)エチニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.64 (br.s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.80 - 4.77 (m, 2 H), 4.60 - 4.57 (m, 2 H), 4.28 - 4.22 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).	353 (M+Na)	10
31	エチル4-[2-(3-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)エチニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.59 (br.s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 4.28 - 4.23 (m, 2 H), 3.90 - 3.85 (m, 2 H), 3.82 - 3.77 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.26 - 2.14 (m, 2 H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).	367 (M+Na)	20
32	エチル4-[3,3-ジメチル-4-(メチルアミノ)-4-オキソブター-1-イニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.66 (br.s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.30 - 4.23 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 2.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 3 H), 1.39 (s, 6 H), 1.32 - 1.29 (m, 3 H).	358	
33	エチル4-[3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシブター-1-イニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.49 (br.s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.55 - 7.45 (m, 1 H), 7.42 - 7.38 (m, 2 H), 7.12 - 7.08 (m, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 4.19 - 4.14 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).	419 (M+Na)	30
34	エチル4-[(3 <i>S</i> )-3-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブター-1-イニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.59 (br.s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.24 - 4.18 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).	406 (M+Na)	40

【表 10 - 7】

35	エチル4-(4-シアノ-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.58 (br.s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 4.28 - 4.22 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 2.92 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	342	10
36	エチル4-[4-(ジメチルアミノ)-3, 3-ジメチル-4-オキソ-ブター-1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.27 (br.s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 4.26 - 4.20 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.04 (s, 6 H), 2.45 (s, 3 H), 1.49 (s, 6 H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	394 (M+Na)	
37	エチル4-(4-アミノ-3, 3-ジメチル-4-オキソ-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.63 (br.s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.27 - 4.20 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 1.39 (s, 6 H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	344	20
38	エチル4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブター-1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.56 (br.s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 4.22 - 4.15 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	384	30
39	エチル4-[3-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブター-1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.40 (br.s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.24 - 7.20 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.09 - 7.07 (m, 1 H), 6.77 - 6.75 (m, 1 H), 4.12 - 4.01 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 2.90 (s, 6 H), 2.50 (s, 3 H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	476	40
40	エチル4-[3-(3-シアノフェニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブター-1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.80 (br.s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.14 - 8.11 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.96 - 7.94 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.72 - 7.67 (m, 1 H), 4.17 - 4.09 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H),	458	

【表 10 - 8】

	[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	2.50 (s, 3 H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).	
41	エチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-[4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-[3-(1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)フェニル]ブター-1-イニル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.99 (br.s, 1 H), 12.68 (br.s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.73 - 7.71 (m, 2 H), 7.67 - 7.65 (m, 1 H), 7.63 - 7.61 (m, 1 H), 7.44 - 7.42 (m, 1 H), 4.10 - 4.01 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).	499
42	エチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-[4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(1-メチルピラゾール-3-イル)ブター-1-イニル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.66 (br.s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.15 - 4.07 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.16 - 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).	437
43	エチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-[4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ブター-1-イニル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.66 (br.s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.67 - 7.65 (m, 2 H), 7.41 - 7.35 (m, 2 H), 5.28 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 4.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 2 H), 4.10 - 4.02 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).	485 (M+Na)
44	エチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-[4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-[3-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)フェニル]ブター-1-イニル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.28 (s, 1 H), 7.83 - 7.80 (m, 2 H), 7.68 - 7.64 (m, 2 H), 7.50 - 7.45 (m, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.15 - 4.09 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).	499

10

20

30

40

【表 10 - 9】

45	エチル4-(3-シクロプロピル-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.51 (s, 1 H), 4.45 - 4.32 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.45 - 1.31 (m, 4 H), 0.85 - 0.81 (m, 1 H), 0.79 - 0.74 (m, 1 H), 0.62 - 0.57 (m, 2 H).	397
46	エチル6-ブター-3-エニル-4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター-1-イニル)-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.54 (br.s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 5.88 - 5.71 (m, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 5.07 - 4.98 (m, 2 H), 4.32 - 4.20 (m, 2 H), 4.06 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.44 - 2.38 (m, 2 H), 1.49 (s, 3 H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.10 - 1.01 (m, 1 H), 0.52 - 0.46 (m, 2 H), 0.38 - 0.34 (m, 2 H).	405 (M+Na)
47	エチル6-ブター-3-エニル-4-(4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-ブター-1-イニル)-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12.04 (br.s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 5.85 - 5.77 (m, 1 H), 5.15 - 5.05 (m, 2 H), 4.39 - 4.25 (m, 3 H), 4.14 - 4.09 (m, 2 H), 3.52 - 3.50 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.60 - 2.53 (m, 2 H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.29 (s, 6 H).	371
48	エチル4-(4-アミノ-3, 3-ジメチル-4-オキソ-ブター-1-イニル)-6-ブター-3-エニル-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.95 (br.s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 5.87 - 5.78 (m, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 5.14 - 5.08 (m, 2 H), 4.32 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 4.15 - 4.11 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.60 - 2.54 (m, 2 H), 1.57 (s, 6 H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	384
49	エチル6-ブター-3-エニル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.87 (br.s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 5.86 - 5.74 (m, 1 H), 5.12 - 5.07 (m, 2 H), 4.36 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 4.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 3.42 (s, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.60 - 2.51 (m, 2 H), 1.60 (s, 6 H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	379 (M+Na)

10

20

30

40

【表 10 - 10】

50	エチル6-エチル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.47 (s, 1 H), 4.30 - 4.24 (m, 2 H), 4.03 - 3.96 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 1.45 (s, 6 H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	331	
51	エチル6-アリル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.37 (s, 1 H), 6.04 - 5.94 (m, 1 H), 5.25 - 5.22 (m, 1 H), 5.16 - 5.11 (m, 1 H), 4.66 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 4.41 - 4.35 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	343	10
52	エチル6-(シクロプロピルメチル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.54 (br.s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 4.33 - 4.25 (m, 2 H), 3.87 - 3.84 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.46 (s, 6 H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.24 - 1.20 (m, 1 H), 0.47 - 0.38 (m, 4 H).	339 (M-OH)	20
53	エチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-6-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.91 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 4.40 - 4.30 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H), 1.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H)	303	30
54	イソブチル4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブタ-1-イニル]-6-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.92 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.15 - 2.00 (m, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 1.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H).	398	40
55	エチル2,6-ジメチル-7-オキソ-4-(2-フェニルエチニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.75 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 4.21 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	335	

【表 10 - 11】

56	エチル2, 6-ジメチル-4-[2-(3-メチルイミダゾール-4-イル)エチニル]-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.67 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 4.18 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	339	
57	エチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-[2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチニル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.67 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 4.17 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	419	10
58	エチル4-[2-(4-メトキシフェニル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.62 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 4.20 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.41 - 3.22 (m, 37H), 2.50 (s, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 3H).	365	20
59	エチル4-[2-(2-フルオロフェニル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	データなし	353	
60	エチル4-[2-(3-アミノフェニル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.61 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.60 (m, 2H), 6.55 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.22 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.62 - 3.45 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.25 - 1.17 (m, 3H).	350	30
61	エチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-[2-(3-ピリジル)エチニル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.67 (s, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 2.2, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 4.22 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	336	40



【表 10 - 12】

62	エチル2, 6-ジメチル-7- オキソ-4-[2-(3-チエニ ル)エチニル]-1 <i>H</i> -ピロロ [2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カル ボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.63 (s, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 4.21 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 4H), 2.51 (s, 6H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	341	
63	エチル4-[2-(3-ヒドロキ シフェニル)エチニル]-2, 6 -ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> - ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン- 3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 6.76 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.22 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	351	10
64	エチル4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロ キシ-3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2 -イル)ブター-1-イニル]- 2, 6-ジメチル-7-オキソ -1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリ ジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.38 – 4.03 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	385	20
65	エチル4-(3-ヒドロキシ-3 -メチル-ペンター-1-イニ ル)-2, 6-ジメチル-7-オ キソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ] ピリジン-3-カルボキシラ ート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.26 (dq, <i>J</i> = 13.3, 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.57 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.35 – 1.24 (m, 3H), 1.02 – 0.95 (m, 3H).	313 (M-OH)	30
66	エチル4-(3, 4-ジヒドロキ シ-3-メチル-ブター-1-イ ニル)-2, 6-ジメチル-7- オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラ ート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.52 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.71 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.29 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 2.49 – 2.47 (m, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 – 1.27 (m, 3H).	315 (M-OH)	40
67	エチル4-(3-アミノ-3-メ チル-ブター-1-イニル)- 2, 6-ジメチル-7-オキソ -1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリ	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.46 (s, 1H), 4.26 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.30 (m, 3H).	299 (M-OH)	

【表 10 - 13】

	ジン-3-カルボキシラート			
68	エチル4-(3-ヒドロキシ-3-チアゾール-2-イル)ブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	368 (M-OH)	10
69	エチル4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ-3-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブター1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.37 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 3H).	384	20
70	エチル4-(3-ヒドロキシ-3, 4-ジメチル-ペンター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.08 - 4.80 (s, 1H), 4.39 - 4.18 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.76 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.32 - 1.25 (m, 3H), 0.98 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 6H).	345	
71	エチル6-ブター3-エニル-4-[(3 <i>S</i> )-3-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブター1-イニル]-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.91 - 5.68 (m, 1H), 5.15 - 4.89 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.42 (m, J = 7.1, 0.5 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 3H).	424	30
72	エチル6-ブター3-エニル-4-(4-シアノ-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブター1-イニル)-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.80 (ddt, J = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1H), 5.18 - 4.84 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.42 (m, J = 7.0 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	382 (M-OH)	40

【表 10 - 14】

73	エチル2, 6-ジメチル-7- オキソ-4-(4, 4-トリフ ルオロ-3-ヒドロキシ-3- フェニル-ブター-1-イニル) -1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリ ジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.68 (s, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 4.16 – 3.96 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.22 – 1.03 (m, 3H).	433
74	エチル4-[2-(3-ヒドロキ シ-1-メチル-2-オキソ- ピロリジン-3-イル)エチニ ル]-2, 6-ジメチル-7-オ キソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ] ピリジン-3-カルボキシラ ート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.50 (s, J = 79.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.10 (s, J = 49.8 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.32 – 1.16 (m, 3H).	372
75	エチル4-(3-ヒドロキシ-3 -フェニル-ペンター-1-イニ ル)-2, 6-ジメチル-7-オ キソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ] ピリジン-3-カルボキシラ ート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.58 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.32 – 3.99 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.90 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 – 0.80 (m, 3H).	393
76	エチル4-(3, 3-ジメチルブ ター-1-イニル)-2, 6-ジメ チル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロ ロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カ ルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.28 (d, J = 11.8 Hz, 12H).	315
77	エチル4-(3-シクロプロピ ル-3-ヒドロキシ-ブター-1 -イニル)-2, 6-ジメチル -7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ [2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カル ボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.34 – 1.24 (m, 3H), 1.10 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.58 – 0.32 (m, 4H).	325 (M-OH)
78	エチル4-(3-ヒドロキシ-3 -メチル-ブター-1-イニル) -2, 6-ジメチル-7-オキ ソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピ リジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.55 (br.s., 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.45 (s, 6 H), 1.33 – 1.26 (m, 3 H)	317

10

20

30

40

【表 10 - 15】

79	エチル4-(2-シクロヘキシルエチニル)-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.54 - 12.48 (m, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.23 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2 H), 3.50 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.46 (s, 1 H), 1.86 - 1.77 (m, 2 H), 1.75 - 1.65 (m, 2 H), 1.54 - 1.40 (m, 2 H), 1.34 - 1.20 (m, 7 H)	341
80	エチル4-(3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブタ-1-イニル)-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.59 (br.s., 1 H), 7.68 - 7.52 (m, 3 H), 7.37 - 7.31 (m, 2 H), 7.28 - 7.22 (m, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.16 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H)	379
81	エチル4-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.55 (br.s., 1 H), 7.50 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.33 - 4.23 (m, 2 H), 3.55 - 3.49 (m, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.90 - 1.79 (m, 2 H), 1.66 - 1.39 (m, 7 H), 1.32 - 1.16 (m, 4 H)	357
82	エチル4-(4-ヒドロキシブタ-1-イニル)-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.56 (br.s., 1 H), 7.51 (s, 1 H), 4.23 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 3.60 - 3.47 (m, 6 H), 2.55 - 2.52 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H)	303
83	エチル4-[2-(2-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.53 (br.s., 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 4.23 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 4.5, 5.7 Hz, 1 H), 3.53 - 3.48 (m, 3 H), 2.70 - 2.63 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.72 - 1.60 (m, 3 H), 1.53 - 1.44 (m, 3 H), 1.32 - 1.27 (m, 3 H)	343
84	エチル4-[2-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル]-2,6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.55 (br.s., 1 H), 7.50 (s, 1 H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1 H), 4.28 - 4.19 (m, 3 H), 3.52 - 3.49 (m, 3 H), 3.46 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1 H), 2.48 - 2.46 (m, 3 H), 1.87 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2 H), 1.62 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2	357

10

20

30

40

【表 10 - 16】

		H), 1.56 – 1.37 (m, 2 H), 1.32 – 1.26 (m, 3 H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H)		
85	エチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-[4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-フェニル)ブタ-1-イニル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.68 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.12 – 4.02 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).	463	10
86	エチル4-[2-(3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-インドリン-3-イル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.53 – 12.65 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 – 7.52 (m, 1H), 7.33 – 7.40 (m, 1H), 7.08 – 7.14 (m, 1H), 7.01 – 7.06 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.98 – 4.13 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.06 – 1.19 (m, 3H).	419	20
87	エチル4-(3-ヒドロキシ-3-テトラヒドロピラン-4-イル-ブタ-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.54 (br.s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.27 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H), 3.82 – 3.95 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 10.86$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 12.70$ Hz, 1H), 1.55 – 1.67 (m, 2H), 1.44 (td, $J = 3.69, 12.39$ Hz, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H).	387	30
88	エチル4-[2-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)エチニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.56 (br.s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H), 3.68 – 3.78 (m, 2H), 3.59 (ddd, $J = 2.93, 8.73, 11.54$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.44 – 2.47 (m, 3H), 1.87 (d, $J = 13.43$ Hz, 2H), 1.66 (ddd, $J = 3.91, 8.91, 12.82$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H).	359	40
89	エチル4-(4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブタ-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.66 (br.s, 1H), 7.71 (d, $J = 6.84$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.30 – 7.51 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.07 (t, $J = 55.70$ Hz, 1H),	415	

【表 10 - 17】

	ーピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン- 3-カルボキシラート	3.89 - 4.35 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.08 Hz, 3H).	
90	エチル 2, 6-ジメチル-7- オキソ-4-[4, 4, 4-トリフ ルオロ-3-ヒドロキシ-3- (3-フェノキシフェニル)ブタ -1-イニル]-1 <i>H</i> -ピロロ [2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カル ボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.71 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 6.97 - 7.05 (m, 2H), 3.97 - 4.13 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	525

10

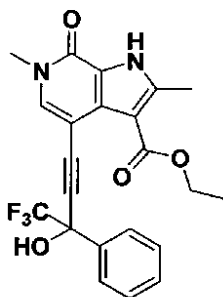
## 【0237】

実施例 91 a および 91 b

エチル 2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブタ-1-イニル)-1*H*-ピロロ[2, 3-*c*]ピリジン-3-カルボキシラート (91 a / 91 b)

20

## 【化 103】



30

エチル 2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブタ-1-イニル)-1*H*-ピロロ[2, 3-*c*]ピリジン-3-カルボキシラートを、実施例 1 に類似の様式で調製した。ラセミ体 (50 mg) を超臨界流体クロマトグラフィ (SFC) によって分離して、表題化合物 91 a (22 mg、収率 43%) をオフホワイト色の固体として、および化合物 91 b (21 mg、収率 42%) をオフホワイト色の固体として得た。両鏡像異性体の立体化学を任意に割り当てた。

## 【0238】

SFC 条件: PIC-100、カラム: セルロース-3 (21.2 × 150 mm、5 μm)、流量: 70 ml / 分、移動相 A: 二酸化炭素、移動相 B: MeOH (0.1% NH<sub>4</sub>OH 含有)、方法: 定組成 20% B、100 bar、40 °C。

40

## 【0239】

化合物 91 a: キラル HPLC 保持時間 0.584 分; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.67 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.3, 2.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 3H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS *m/z* (M+H) 433.

## 【0240】

化合物 91 b: キラル HPLC 保持時間 0.825 分、<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.67 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 4.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

50

57 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 433.

以下の化合物を、実施例 9 1 a / 9 2 b に類似の様式で調製した：

実施例 9 2 a / 9 2 b ~ 9 9 a / 9 9 b

【表 1 1 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z	Rt
92a	エチル4-(3-シクロ プロピル-3-ヒドロキシ ブター-1-イニル) -2, 6-ジメチル-7 -オキソ-1H-ピロロ [2, 3-c]ピリジン-3 -カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 - 1.01 (m, 1H), 0.56 - 0.28 (m, 4H).	325 (M-OH)	0.86
92b	エチル4-(3-シクロ プロピル-3-ヒドロキシ ブター-1-イニル) -2, 6-ジメチル-7 -オキソ-1H-ピロロ [2, 3-c]ピリジン-3 -カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 - 1.02 (m, 1H), 0.60 - 0.29 (m, 4H).	325 (M-OH)	1.09
93a	エチル4-(4, 4-ジフ ルオロ-3-ヒドロキシ -3-フェニル-ブター 1-イニル)-2, 6-ジ メチル-7-オキソ-1 H-ピロロ[2, 3-c]ピ リジン-3-カルボキシ ラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.65 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.07 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	415	0.65
93b	エチル4-(4, 4-ジフ ルオロ-3-ヒドロキシ -3-フェニル-ブター 1-イニル)-2, 6-ジ メチル-7-オキソ-1 H-ピロロ[2, 3-c]ピ リジン-3-カルボキシ ラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.65 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.07 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.30 - 3.92 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	415	0.83
94a	3-(5-イソプロピル- 1, 3, 4-オキサジアゾ ール-2-イル)-2, 6	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz,	471	0.75

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

	ージメチルー4ー(4, 4, 4ートリフルオロー3ーヒドロキシー3ーフェニルーブター1ーイニル)ー1 <i>H</i> ーピロロ[2, 3ー <i>c</i> ]ピリジンー7ーオン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 2H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.84 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.08 – 1.01 (m, 3H).			
94b	3ー(5ーイソプロピルー1, 3, 4ーオキサジアゾールー2ーイル)ー2, 6ージメチルー4ー(4, 4, 4ートリフルオロー3ーヒドロキシー3ーフェニルーブター1ーイニル)ー1 <i>H</i> ーピロロ[2, 3ー <i>c</i> ]ピリジンー7ーオン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.84 (m, J = 7.0 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.10 – 1.01 (m, 3H).	471	0.92	10
95a	3ー[5ー[(ジメチルアミノ)メチル]ー1, 3, 4ーオキサジアゾールー2ーイル]ー2, 6ージメチルー4ー(4, 4, 4ートリフルオロー3ーヒドロキシー3ーフェニルーブター1ーイニル)ー1 <i>H</i> ーピロロ[2, 3ー <i>c</i> ]ピリジンー7ーオン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.90 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.0, 2.8 Hz, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 6H).	486	0.51	20
95b	3ー[5ー[(ジメチルアミノ)メチル]ー1, 3, 4ーオキサジアゾールー2ーイル]ー2, 6ージメチルー4ー(4, 4, 4ートリフルオロー3ーヒドロキシー3ーフェニルーブター1ーイニル)ー1 <i>H</i> ーピロロ[2, 3ー <i>c</i> ]ピリジンー7ーオン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.90 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 6H).	486	0.57	30
					40



【表 1 1 - 3】

96a	4-(3-シクロプロピル -3-ヒドロキシブタ -1-イニル)-2, 6- ジメチル-3-(5-テト ラヒドロフラン-3-イ ル-1, 3, 4-オキサ ジアゾール-2-イル) -1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 4.13 - 3.73 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 1H), 0.42 - 0.19 (m, 4H).	391 (M-OH)	1.38
96b	4-(3-シクロプロピル -3-ヒドロキシブタ -1-イニル)-2, 6- ジメチル-3-(5-テト ラヒドロフラン-3-イ ル-1, 3, 4-オキサ ジアゾール-2-イル) -1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.09 - 3.72 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.15 - 0.86 (m, 1H), 0.41 - 0.22 (m, 4H).	391 (M-OH)	1.73
97a	4-(3-シクロプロピル -3-ヒドロキシブタ -1-イニル)-3-[5- -[(ジメチルアミノ)メチ ル]-1, 3, 4-オキサ ジアゾール-2-イル] -2, 6-ジメチル-1 <i>H</i> - ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリ ジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.94 - 3.73 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.44 - 2.37 (m, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.01 (s, 1H), 0.44 - 0.19 (m, 4H).	396	1.56
97b	4-(3-シクロプロピル -3-ヒドロキシブタ -1-イニル)-3-[5- -[(ジメチルアミノ)メチ ル]-1, 3, 4-オキサ ジアゾール-2-イル] -2, 6-ジメチル-1 <i>H</i> - ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリ ジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.12 - 0.90 (m, 1H), 0.31 (m, <i>J</i> = 13.0, 5.1, 4.1, 2.5 Hz, 4H).	396	1.73

10

20

30

40

【表 1 1 - 4】

98a	3-(5-tert-ブチル -1, 3, 4-オキサジア ゾール-2-イル)-4 -(3-シクロプロピル -3-ヒドロキシ-ブタ -1-イニル)-2, 6- ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ [2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7 -オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 9H), 1.29 (s, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.47 - 0.18 (m, 4H).	378 (M-OH)	1.43
98b	3-(5-tert-ブチル -1, 3, 4-オキサジア ゾール-2-イル)-4 -(3-シクロプロピル -3-ヒドロキシ-ブタ -1-イニル)-2, 6- ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ [2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7 -オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.43 - 1.39 (m, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.03 - 0.90 (m, 1H), 0.44 - 0.21 (m, 4H).	378 (M-OH)	1.86
99a	エチル4-[2-(7-ヒ ドロキシ-5, 6-ジヒド ロシクロペンタ[b]ピリジ ン-7-イル)エチニル] -2, 6-ジメチル-7 -オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ [2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3 -カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.56 (s, 1H), 8.42 (m, J = 4.7, 2.4, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.70 m, J = 6.8, 3.3, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (m, J = 10.1, 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.45 (s, 3H), 3.02 - 2.79 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	392	0.60
99b	エチル4-[2-(7-ヒ ドロキシ-5, 6-ジヒド ロシクロペンタ[b]ピリジ ン-7-イル)エチニル] -2, 6-ジメチル-7 -オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ [2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3 -カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.56 (s, 1H), 8.42 (m, J = 3.9, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (m, J = 10.1, 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.47 (s, 3H), 3.03 - 2.81 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	392	0.80

【 0 2 4 1 】

実施例 1 0 0

エチル 2, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 - [ 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキ

10

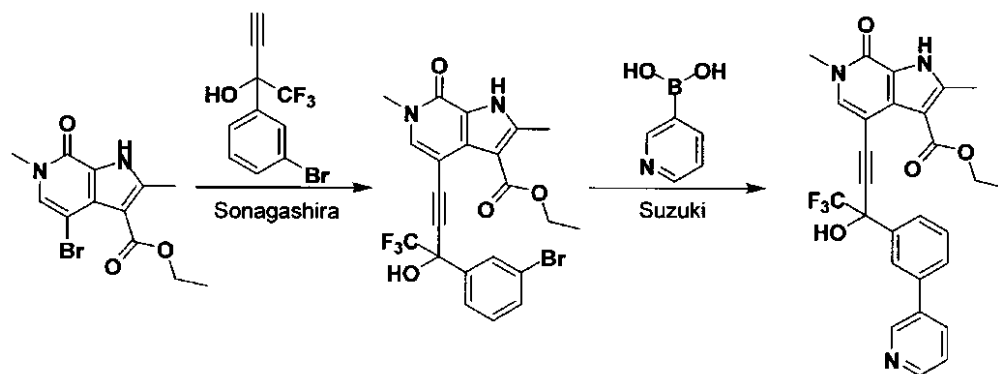
20

30

40

50

シ - 3 - [ 3 - ( 3 - ピリジル ) フェニル ] ブタ - 1 - イニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート  
【化 1 0 4】



10

## 【 0 2 4 2 】

エチル 4 - ( 3 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - イン - 1 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラートを、実施例 1 に類似の様式で調製した。

20

## 【 0 2 4 3 】

エチル 4 - ( 3 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシブタ - 1 - イン - 1 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 90 mg、0.18 mmol ) を含むジオキサン ( 2 mL ) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 ( 1 M、0.44 mL、0.44 mmol ) の溶液に、ピリジン - 3 - イルボロン酸 ( 28 mg、0.23 mmol ) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム ( 0 ) ( 10.1 mg、8  $\mu\text{mol}$  ) を添加した。反応物を 90 で 12 時間加熱し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィによって精製して、表題化合物 ( 20 mg、収率 22 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) 12.70 (s, 1 H), 8.97 (br. s., 1 H), 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.92 - 7.81 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.67 - 7.59 (m, 2 H), 4.05 - 3.95 (m, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 2.50 (br. s., 3 H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 510.

30

以下の化合物を、実施例 100 に類似の様式で調製した：

実施例 101 ~ 102

【表 1 2】

実施例	化合物名	NMR	m/z
101	エチル 2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-[4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-[3-(2-メトキシフェニル)フェニル]ブタ-1-イニル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.68 (s, 1 H), 7.94 - 7.00 (m, 10 H), 3.99 (dd, J = 7.1, 10.0 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)	539
102	エチル 2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-[4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-[3-( <i>o</i> -トリル)フェニル]ブタ-1-イニル]-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.68 (s, 1 H), 7.82 - 7.19 (m, 10 H), 3.95 (dd, J = 7.1, 17.1 Hz, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)	523

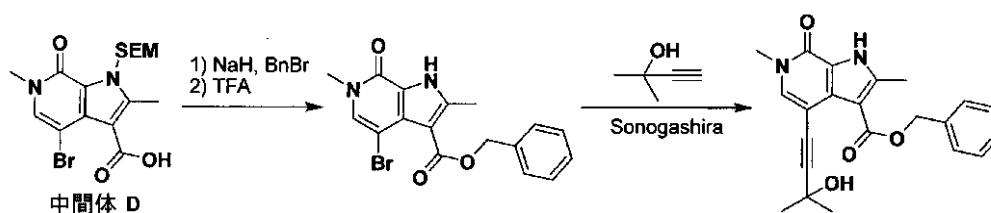
10

20

## 実施例 1 0 3

ベンジル 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 *H* - ピロロ [ 2 , 3 - *c* ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 1 0 5】

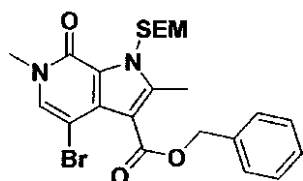


30

## 工程 1 :

ベンジル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 *H* - ピロロ [ 2 , 3 - *c* ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 1 0 6】



40

【 0 2 4 4】

0 の 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 *H* - ピロロ [ 2 , 3 - *c* ] ピリジン - 3 -

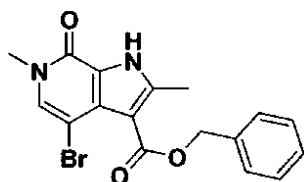
50

カルボン酸（中間体 D）（207 mg、0.50 mmol）を含む DMF（10 mL）の溶液に、NaH（鉱油中 60%、40 mg、1.00 mmol）を添加した。15 分間の攪拌後、臭化ベンジル（170 mg、1.00 mmol）を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、水（20 mL）の添加によってクエンチした。混合物を EtOAc（3 × 20 mL）で抽出し、合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（石油エーテル：EtOAc = 4 : 1）によって精製して、表題化合物（200 mg、収率 79%）を黄色固体として得た。

工程 2：

ベンジル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 107】



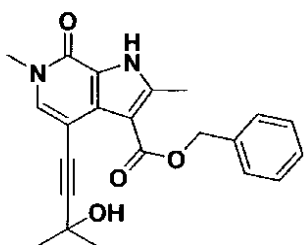
【0245】

ベンジル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート（200 mg、0.40 mmol）を含む DCM（10 mL）の溶液に、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸（1 mL）を添加した。反応物を 25 で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を MeOH（5 mL）に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の添加によって pH 8 に調整した。懸濁液を水（20 mL）で希釈し、EtOAc（3 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（DCM : MeOH = 9 : 1）によって精製して、表題化合物（100 mg、収率 67%）を黄色固体として得た。

工程 3：

ベンジル 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 108】



【0246】

ベンジル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート（100 mg、0.27 mmol）を含む DMF（3 mL）および TEA（1 mL）の懸濁液に、2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - オール（109 mg、1.30 mmol）、ヨウ化銅（I）（11 mg、0.06 mmol）、およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（21 mg、0.03 mmol）を添加した。反応物を N<sub>2</sub> で 5 分間パージし、次いで、マイクロ波条件下にて 110 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を

逆相クロマトグラフィ ( A C N 43 - 73 % / 0 . 1 % N H <sub>4</sub> O H 水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 13 m g、収率 13 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.47 (br. s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.38 - 7.35 (m, 2 H), 7.31 - 7.27 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.45 (s, 6 H). LCMS M/Z (M+Na) 401.

以下の化合物を、実施例 103 に類似の様式で調製した。

実施例 104 ~ 133

【表 13 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
104	1-フェニルエチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-(4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブター-1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.93 - 7.80 (m, 2 H), 7.62 - 7.61 (m, 1 H), 7.45 - 7.29 (m, 8 H), 5.97 - 5.94 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.62 - 1.59 (m, 3 H).	531 (M+Na)
105	8-キノリルメチル4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.94 - 8.93 (m, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 7.93 - 7.86 (m, 2 H), 7.62 - 7.55 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 6.08 (s, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.10 - 1.08 (m, 1 H), 0.64 - 0.62 (m, 1 H), 0.53 - 0.51 (m, 1 H), 0.41 - 0.36 (m, 2 H).	478 (M+Na)
106	[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.62 (br.s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.32 - 7.25 (m, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 5.20 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 4.48 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.11 - 1.08 (m, 1 H), 0.53 - 0.51 (m, 1 H), 0.46 - 0.42 (m, 1 H), 0.36 - 0.29 (m, 2 H).	457 (M+Na)
107	(2-シアノフェニル)メチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-(4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブター-1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.80 (br.s, 1 H), 7.85 - 7.83 (m, 1 H), 7.81 - 7.77 (m, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.64 - 7.61 (m, 1 H), 7.50 - 7.46 (m, 2 H), 7.42 - 7.39 (m, 3 H), 5.33 - 5.25 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H).	520
108	o-トリルメチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-(4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.85 - 7.80 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.39 - 7.37 (m, 3 H), 7.26 - 7.24 (m, 1 H),	531 (M+Na)

10

20

30

40

【表 1 3 - 2】

	シー3-フェニルブター1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	7.20 – 7.05 (m, 3 H), 5.20 – 5.15 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H).	
109	チアゾール-2-イルメチル4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.19 – 1.16 (m, 1 H), 0.64 – 0.62 (m, 1 H), 0.55 – 0.44 (m, 3 H).	434 (M+Na)
110	(2-シアノフェニル)メチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.66 (br.s, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.75 – 7.66 (m, 2 H), 7.55 – 7.52 (m, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.39 (s, 6 H).	386 (M-OH)
111	[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]メチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.48 – 7.41 (m, 3 H), 7.33 – 7.27 (m, 2 H), 5.50 (s, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 1.50 (s, 6 H).	391 (M-OH)
112	4-ピリジルメチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11.94 (br.s, 1 H), 8.64 – 8.60 (m, 2 H), 7.44 – 7.27 (m, 3 H), 6.28 (s, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H).	402 (M+Na)
113	(2-メトキシフェニル)メチル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.56 (br.s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.34 – 7.28 (m, 2 H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.22 (s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.39 (s, 6 H).	391 (M-OH)

10

20

30

40



【表 1 3 - 3】

114	3-ピリジルメチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.62 (br.s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.53 - 8.51 (m, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.42 - 7.38 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 5.28 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.42 (s, 6 H).	362 (M-OH)
115	2-ピリジルメチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.65 (br.s, 1 H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.82 - 7.80 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.31 (m, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.33 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.36 (s, 6 H).	402 (M+Na)
116	[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.57 (br.s, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.70 - 7.66 (m, 2 H), 7.56 - 7.52 (m, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 5.22 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H).	429 (M-OH)
117	<i>p</i> -トリルメチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.60 (br.s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.27 (s, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.43 (s, 6 H).	375 (M-OH)
118	<i>m</i> -トリルメチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.50 (br.s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 3 H), 7.13 - 7.10 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.43 (s, 6 H).	375 (M-OH)
119	(2-フルオロフェニル)メチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.54 (br.s, 1 H), 7.52 - 7.49 (m, 2 H), 7.41 - 7.38 (m, 1 H), 7.25 - 7.19 (m, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 5.24 (s, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.41 (s, 6	379 (M-OH)

10

20

30

40

【表 1 3 - 4】

	3-カルボキシラート	H).	
120	1-フェニルエチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.54 (br.s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 7.37 - 7.33 (m, 2 H), 7.28 - 7.24 (m, 1 H), 5.98 - 5.93 (m, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H).	375 (M-OH)
121	o-トリルメチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.50 (br.s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.36 - 7.34 (m, 1 H), 7.21 - 7.16 (m, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 5.24 (br.s, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.41 (s, 6 H).	393
122	イソブチル6-ブター-3-エニル-4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブター-1-イニル)-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.50 (br.s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 5.84 - 5.76 (m, 1 H), 5.10 - 4.98 (m, 3 H), 4.10 - 3.95 (m, 4 H), 2.48 (s, 3 H), 2.44 - 2.38 (m, 2 H), 2.05 - 1.97 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.12 - 1.09 (m, 1 H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H), 0.52 - 0.46 (m, 2 H), 0.36 - 0.33 (m, 2 H).	393 (M-OH)
123	o-トリルメチル6-ブター-3-エニル-4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブター-1-イニル]-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.64 (br.s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.30 - 7.28 (m, 1 H), 7.21 - 7.14 (m, 3 H), 6.29 - 6.28 (m, 2 H), 5.83 - 5.76 (m, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.04 - 4.98 (m, 2 H), 4.08 - 4.04 (m, 2 H), 2.44 - 2.39 (m, 5 H), 2.36 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H).	500
124	o-トリルメチル6-ブター-3-エニル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2-メチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.58 (br.s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.36 - 7.34 (m, 1 H), 7.24 - 7.17 (m, 3 H), 5.83 - 5.76 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H), 5.24 (s, 1 H), 5.04 - 4.98 (m, 2 H), 4.06 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 2.44 - 2.39	455 (M+Na)

10

20

30

40

【表 13 - 5】

		(m, 5 H), 2.34 (s, 3 H), 1.42 (s, 6 H).	
125	イソブチル6-ブター3-エニ ル-4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ 3-(5-メチルイソオキ サゾール-3-イル)ブター1 -イニル]-2-メチル-7- オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラ ート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.59 (br.s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 5.83 - 5.76 (m, 1 H), 5.04 - 4.98 (m, 2 H), 4.06 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 3.96 - 3.93 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.46 - 2.36 (m, 5 H), 1.97 - 1.94 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).	452
126	イソブチル4-(3-シクロプロ ピル-3-ヒドロキシブター 1-イニル)-2, 6-ジメチル -7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ [2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カル ボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.01 (dt, <i>J</i> = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.16 - 1.02 (m, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 0.56 - 0.43 (m, 2H), 0.41 - 0.28 (m, 2H).	353 (M-OH)
127	イソブチル4-(3, 4-ジヒド ロキシ-3-メチルブター1 -イニル)-2, 6-ジメチル -7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ [2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カル ボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.80 - 4.49 (m, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	361
128	イソブチル4-(3-ヒドロキシ -3, 4-ジメチルペンター 1-イニル)-2, 6-ジメチル -7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ [2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カル ボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.54 (br, s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.98 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.8 Hz, 6H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	373

10

20

30

40

【表 1 3 - 6】

129	o-トリルメチル4-(3, 4-ジヒドロキシ-3-メチルブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.54 (s, 1H), 7.36 (dt, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 5.37 (s, 3H), 5.12 (s, 1H), 4.71 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 6.5, 4.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).	391 (M-OH)
130	イソブチル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブター-1-イニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.67 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 3.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 0.83 (d, J = 6.7, 4.6 Hz, 6H).	461
131	イソプロピル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.49 (br.s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.10 - 5.01 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.45 (s, 6 H), 1.31 (d, J = 6.1 Hz, 6 H)	331
132	イソブチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.55 (br.s., 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 4.03 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.48 (br.s., 3 H), 2.01 (s, 1 H), 1.45 (s, 6 H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6 H)	345
133	<i>tert</i> -ブチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.44 (br.s., 1 H), 7.46 (s, 1 H), 5.14 (s, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.53 (s, 9 H), 1.45 (s, 6 H)	345

10

20

30

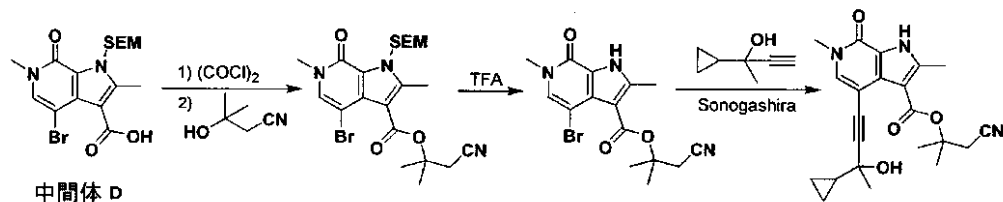
40

## 【 0 2 4 7 】

## 実施例 1 3 4

( 2 - シアノ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - 4 - ( 3 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ - ブター - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ]  
ピリジン - 3 - カルボキシラート

## 【化 1 0 9】

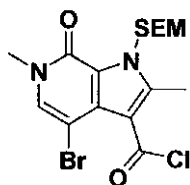


## 工程 1 :

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボニルクロリド

10

## 【化 1 1 0】



20

## 【 0 2 4 8】

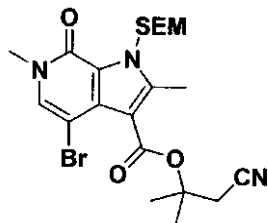
4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 中間体 D ) ( 2 0 7 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) を含む D C M ( 1 0 m L ) の溶液に、オキサリルジクロリド ( 1 m L ) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 2 1 7 m g 、 収率 1 0 0 % ) を黄色オイルとして得た。

## 工程 2 :

1 - シアノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル - 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート

30

## 【化 1 1 1】



40

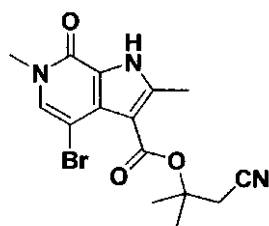
## 【 0 2 4 9】

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボニルクロリド ( 2 1 7 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) を含むトルエン ( 2 0 m L ) の溶液に、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンニトリル ( 9 9 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) を添加した。反応物を 1 0 0 ° で 3 時間加熱した。周囲温度に冷却後、反応物を、水 ( 2 0 m L ) の添加によってクエンチし、次いで、E t O A c ( 3 x 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : E t O A c = 4 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 1 5 0 m g 、 収率 6 1 % ) を黄色固体として得た。

50

## 工程 3 :

1 - シアノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル - 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート  
【化 1 1 2】



10

## 【 0 2 5 0 】

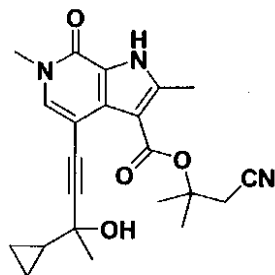
1 - シアノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート ( 1 5 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l ) を含む D C M ( 1 0 m L ) の溶液に、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 m L ) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を M e O H ( 5 m L ) で希釈し、 $K_2CO_3$  の添加によって pH 8 に調整した。懸濁液を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( D C M : M e O H = 9 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 1 0 0 m g 、 収率 9 0 % ) を黄色固体として得た。

20

## 工程 4 :

( 2 - シアノ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - 4 - ( 3 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート

## 【化 1 1 3】



30

## 【 0 2 5 1 】

1 - シアノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l ) を含む D M F ( 3 m L ) および T E A ( 1 m L ) の懸濁液に、2 - シクロプロピルブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 1 5 0 m g 、 1 . 3 7 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 1 1 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) 、およびビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ジクロリド ( 2 1 m g 、 0 . 0 3 m m o l ) を添加した。溶液を  $N_2$  で 5 分間パージし、次いで、マイクロ波条件下にて 1 1 0 ° で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ ( A C N 3 0 - 6 0 % / 0 . 1 %  $NH_4OH$  水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 2 0 m g 、 収率 1 9 % ) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 7.43 (s, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.24 (s, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 1.73 (s, 6 H), 1.63 (s, 3 H), 1.19 - 1.15 (m, 1 H), 0.72 - 0.71 (m, 1 H), 0.62 - 0.60

40

50

(m, 1 H), 0.49 - 0.46 (m, 2 H). LCMS M/Z (M-OH) 378.

以下の化合物を、実施例 134 に類似の様式で調製した。

実施例 135 ~ 167

【表 14 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
135	3-アセトアミドプロピル2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-(4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブター1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.69 (br.s, 1 H), 7.87 - 7.77 (m, 3 H), 7.73 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.50 - 7.40 (m, 3 H), 4.10 - 3.98 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.06 - 2.99 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.73 - 1.65 (m, 2 H).	526 (M+Na)
136	(2-シアノ-1, 1-ジメチル-エチル)2, 6-ジメチル-7-オキソ-4-(4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブター1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.91 - 7.89 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.42 - 7.39 (m, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.11 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 1.62 (s, 6 H).	486
137	1, 1-ジメチルペンチル4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.42 (s, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 1.98 - 1.94 (m, 2 H), 1.62 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H), 1.45 - 1.35 (m, 4 H), 1.18 - 1.14 (m, 1 H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 0.70 - 0.67 (m, 1 H), 0.62 - 0.58 (m, 1 H), 0.46 - 0.44 (m, 2 H).	435 (M+Na)
138	1, 1-ジメチルプロピル4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.41 (s, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.03 - 1.97 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 1.17 - 1.15 (m, 1 H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H), 0.70 - 0.68 (m, 1 H), 0.61 - 0.59 (m, 1 H), 0.47 - 0.44 (m, 2 H).	367 (M-OH)
139	1, 1-ジメチルプロピル4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブター1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.51 (s, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.99 - 1.93 (m, 2 H), 1.89 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.6	426

10

20

30

40

【表 1 4 - 2】

	ロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	Hz, 3 H).	
140	3-アセトアミドプロピル4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.42 (s, 1 H), 4.37 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.34 - 3.33 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.00 - 1.91 (m, 5 H), 1.60 (s, 3 H), 1.18 - 1.14 (m, 1 H), 0.68 - 0.65 (m, 1 H), 0.55 - 0.52 (m, 1 H), 0.52 - 0.45 (m, 2 H).	396 (M-OH)
141	1, 2-ジメチルプロピル4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.18 (br.s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 4.90 - 4.83 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.89 - 1.85 (m, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.08 - 1.06 (m, 1 H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H), 0.53 - 0.47 (m, 2 H), 0.33 - 0.31 (m, 2 H).	407 (M+Na)
142	1, 2-ジメチルプロピル4-[3-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブター1-イニル]-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.40 (br.s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 4.85 - 4.81 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.89 - 1.86 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.21 - 1.18 (m, 3 H), 0.93 - 0.90 (m, 6 H).	408 (M-OH)
143	(1-メチル-4-ペリジル)メチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.45 (s, 1 H), 4.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.06 - 3.02 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.30 - 2.24 (m, 2 H), 1.92 - 1.85 (m, 3 H), 1.57 (s, 6 H), 1.49 - 1.46 (m, 1 H), 1.44 - 1.29 (m, 1 H).	400
144	(1-アセチル-4-ペリジル)メチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.40 (br.s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.23 (br.s, 1 H), 4.39 - 4.35 (m, 1 H), 4.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.83	410 (M-OH)

10

20

30

40



【表 1 4 - 3】

	－1 <i>H</i> －ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン－3－カルボキシラート	－ 3.79 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.03 － 2.96 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 1.74 – 1.65 (m, 2 H), 1.45 (s, 6 H), 1.22 – 1.17 (m, 1 H), 1.07 － 1.02 (m, 1 H).	
145	1, 2－ジメチルブチル4－(3－ ヒドロキシ－3－メチル－ブター 1－イニル)－2, 6－ジメチル－ 7－オキソ－1 <i>H</i> －ピロロ[2, 3 － <i>c</i> ]ピリジン－3－カルボキシ ラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.49 (br.s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 5.01 – 4.95 (m, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 2.50 – 2.48 (m, 4 H), 1.62 – 1.58 (m, 2 H), 1.46 – 1.42 (m, 6 H), 1.24 – 1.19 (m, 4 H), 0.94 – 0.88 (m, 5 H).	355 (M-OH)
146	1, 1－ジメチルペンチル4－(3－ ヒドロキシ－3－メチル－ブタ ー1－イニル)－2, 6－ジメチル －7－オキソ－1 <i>H</i> －ピロロ[2, 3－ <i>c</i> ]ピリジン－3－カルボキシ ラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.45 (s, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.10 – 1.95 (m, 2 H), 1.61 (s, 6 H), 1.59 (s, 6 H), 1.46 – 1.35 (m, 4 H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	387
147	1, 1－ジメチルブチル4－(3－ ヒドロキシ－3－メチル－ブター 1－イニル)－2, 6－ジメチル－ 7－オキソ－1 <i>H</i> －ピロロ[2, 3 － <i>c</i> ]ピリジン－3－カルボキシ ラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.43 (s, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 1.96 – 1.91 (m, 2 H), 1.59 (s, 6 H), 1.57 (s, 6 H), 1.52 – 1.48 (m, 2 H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	395 (M+Na)
148	シクロペンチルメチル4－(3－ ヒドロキシ－3－メチル－ブター 1－イニル)－2, 6－ジメチル－ 7－オキソ－1 <i>H</i> －ピロロ[2, 3 － <i>c</i> ]ピリジン－3－カルボキシ ラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.50 (br.s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 5.19 (br.s, 1 H), 4.11 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.30 – 2.28 (m, 1 H), 1.74 – 1.71 (m, 2 H), 1.60 – 1.50 (m, 4 H), 1.44 (s, 6 H), 1.30 – 1.26 (m, 2 H).	393 (M+Na)
149	2－メチルブチル4－(3－ヒドロ キシ－3－メチル－ブター1－イ ニル)－2, 6－ジメチル－7－ オキソ－1 <i>H</i> －ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.56 (br.s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 4.16 – 4.05 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.83 –	341 (M-OH)

10

20

30

40

【表 1 4 - 4】

	ピリジン-3-カルボキシラート	1.77 (m, 1 H), 1.47 – 1.43 (m, 7 H), 1.24 – 1.15 (m, 1 H), 0.93 – 0.87 (m, 6 H).	
150	2, 2-ジメチルプロピル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.44 (s, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 1.05 (s, 9 H).	359
151	1, 1-ジメチルプロピル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.44 (s, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.03 – 1.97 (m, 2 H), 1.59 (s, 6 H), 1.57 (s, 6 H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3 H).	381 (M+Na)
152	1, 2-ジメチルプロピル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.51 (br.s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 4.89 – 4.83 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.94 – 1.86 (m, 1 H), 1.45 (s, 6 H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).	341 (M-OH)
153	シクロヘキシルメチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.44 (s, 1 H), 4.15 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.85 – 1.69 (m, 5 H), 1.57 (s, 6 H), 1.34 – 1.24 (m, 4 H), 1.13 – 1.07 (m, 2 H).	407 (M+Na)
154	イソブチル4-(4-シアノ-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.62 (br.s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 4.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.94 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.04 – 1.97 (m, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).	392 (M+Na)
155	シクロプロピルメチル4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.56 (br.s, 1 H), 7.50 (s, 1 H),	325 (M-OH)

10

20

30

40

【表 1 4 - 5】

	ーイニル)ー2, 6ージメチルー7ーオキソー1 <i>H</i> ーピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジンー3ーカルボキシラート	5.22 (s, 1 H), 4.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.44 (s, 6 H), 1.24 – 1.19 (m, 1 H), 0.55 – 0.51 (m, 2 H), 0.34 – 0.31 (m, 2 H).	
156	イソプロピル4ー(4ーシアノー3ーヒドロキシー3ーメチルーブター1ーイニル)ー2, 6ージメチルー7ーオキソー1 <i>H</i> ーピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジンー3ーカルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.57 (br.s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 5.12 – 5.06 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.96 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6 H).	378 (M+Na)
157	イソプロピル4ー[(3 <i>R</i> )ー3ーヒドロキシー3ー(5ーメチルイソオキサゾールー3ーイル)ブター1ーイニル]ー2, 6ージメチルー7ーオキソー1 <i>H</i> ーピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジンー3ーカルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.54 (br.s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 5.04 – 4.99 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.30 – 1.27 (m, 6 H).	420 (M+Na)
158	イソブチル4ー[(3 <i>R</i> )ー3ーヒドロキシー3ー(5ーメチルイソオキサゾールー3ーイル)ブター1ーイニル]ー2, 6ージメチルー7ーオキソー1 <i>H</i> ーピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジンー3ーカルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.60 (br.s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 3.96 – 3.91 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.99 – 1.93 (m, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).	434 (M+Na)
159	シクロヘキシル4ー(3ーヒドロキシー3ーメチルーブター1ーイニル)ー2, 6ージメチルー7ーオキソー1 <i>H</i> ーピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジンー3ーカルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.20 (br.s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 5.16 (br.s, 1 H), 4.87 – 4.83 (m, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.92 – 1.88 (m, 2 H), 1.72 – 1.68 (m, 2 H), 1.59 – 1.51 (m, 3 H), 1.50 – 1.25 (m, 9 H).	393 (M+Na)
160	イソブチル4ー(3ーヒドロキシー3ーフェニルーブター1ーイニル)ー2, 6ージメチルー7ーオキソー1 <i>H</i> ーピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジンー3ーカルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.60 (br.s, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.34 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 7.27 – 7.23 (m, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 3.92 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz,	429 (M+Na)

10

20

30

40

【表 1 4 - 6】

		2 H), 3.52 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.96 – 1.90 (m, 1 H), 1.71 (s, 3 H), 0.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 3 H), 0.86 (d, $J = 3.2$ Hz, 3 H).	
161	イソプロピル4-(3-ヒドロキシ-3-フェニルブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.41 (br.s, 1 H), 7.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.26 – 7.22 (m, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 5.08 – 5.01 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.32 – 1.25 (m, 6 H).	375 (M-OH)
162	<i>tert</i> -ブチル4-(3-ヒドロキシ-3-フェニルブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.50 (br.s, 1 H), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H).	429 (M+Na)
163	(2-シアノ-1, 1-ジメチルエチル)4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.57 (br.s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.24 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.63 (s, 6 H), 1.46 (s, 6 H).	392 (M+Na)
164	(3-アセトアミド-1, 1-ジメチルプロピル)4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.44 (s, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.36 – 3.31 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 1.87 (s, 3 H), 1.63 (s, 6 H), 1.58 (s, 6 H).	438 (M+Na)
165	(3-アミノ-1, 1-ジメチルプロピル)4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.47 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.13 – 3.08 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.38 – 2.33 (m, 2 H), 1.68 (s, 6 H), 1.61 (s, 6 H).	374
166	2-シアノエチル2, 6-ジメチ	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$	458

10

20

30

40

【表 1 4 - 7】

	ル-7-オキソ-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブタ-1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	12.50 (br.s, 1 H), 7.81 – 7.76 (m, 4 H), 7.46 – 7.44 (m, 2 H), 4.24 – 4.15 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.88 – 2.85 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H).	
167	2-シアノエチル4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブタ-1-イニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-3-カルボキシラート	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.44 (s, 1 H), 4.55 – 4.49 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.00 – 2.95 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 1.61 – 1.60 (m, 3 H), 1.17 – 1.15 (m, 1 H), 0.70 – 0.67 (m, 1 H), 0.57 – 0.47 (m, 3 H).	390 (M+Na)

10

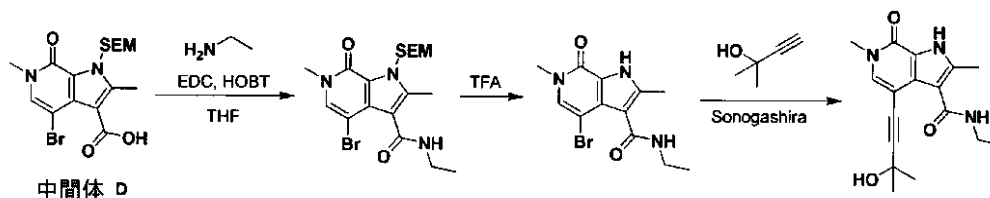
## 【 0 2 5 2】

## 実施例 1 6 8

N - エチル - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 *H* - ピロロ [ 2 , 3 - *c* ] ピリジン - 3 - カルボキサミド

20

## 【化 1 1 4】

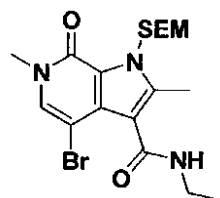


## 工程 1 :

30

4 - ブロモ - N - エチル - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 *H* - ピロロ [ 2 , 3 - *c* ] ピリジン - 3 - カルボキサミド

## 【化 1 1 5】



40

## 【 0 2 5 3】

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 *H* - ピロロ [ 2 , 3 - *c* ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 中間体 D ) ( 2 1 1 m g 、 0 . 5 1 m m o l ) を含む T H F ( 5 m L ) の溶液に、 H O B T ( 8 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l ) 、 エチルアミン ( 2 M T H F 溶液、 0 . 2 8 m L 、 0 . 5 6 m m o l ) 、 および E D C ( 1 1 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( ヘキサン : E t O A c = 5 : 5 ) によって精製して、表題化合物 ( 2 0 1 . 4 m

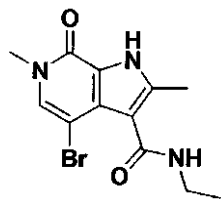
50

g、88%)を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 442、444。

工程2:

4-ブロモ-N-エチル-2,6-ジメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド

【化116】



10

【0254】

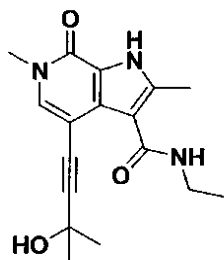
4-ブロモ-N-エチル-2,6-ジメチル-7-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド(201.4mg、0.45mmol)の溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(4mL)を添加した。反応物を周囲温度で1時間攪拌し、MeOH(1mL)を添加した。反応物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(50%DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH=90:10:1のDCM溶液)によって精製して、表題化合物(133.0mg、95%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 312、314。

20

工程3:

N-エチル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-2,6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド

【化117】



30

【0255】

4-ブロモ-N-エチル-2,6-ジメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド(133mg、0.43mmol)を含むDMF(2mL)およびDIPEA(0.74mL、4.26mmol)の溶液に、2-メチルブタ-3-イン-2-オール(83μL、0.85mmol)、ヨウ化銅(I)(16mg、0.09mmol)、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(15mg、0.021mmol)を添加した。反応物をN<sub>2</sub>で5分間パージし、次いで、100℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(0-65%DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH=90:10:1のDCM溶液)によって精製して、表題化合物(84mg、収率63%)をオフホワイト色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.14 (s, 1 H), 7.82 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 3.52 - 3.47 (m, 3 H), 3.31 - 3.22 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.43 (s, 6 H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 316。

40

50

以下の化合物を、実施例 168 に類似の様式で調製した：  
 実施例 169 ~ 171

【表 15】

実施例	化合物名	NMR	m/z
169	4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イニル)-N-イソプロピル-2,6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.60 (br.s, 1 H), 7.77 – 7.57 (m, 1 H), 7.14 – 7.00 (m, 1 H), 6.15 (s, 2 H), 4.32 (d, J = 4.9 Hz, 3 H), 4.16 (dd, J = 7.1, 10.3 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.23 – 2.14 (m, 6 H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	330
170	N-tert-ブチル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イニル)-2,6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.07 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.44 (s, 6 H), 1.39 – 1.33 (m, 9 H)	344
171	4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イニル)-N,N,6-トリメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.43 (br.s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 5.27 (br.s., 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 1.46 – 1.40 (m, 6 H)	284 (M-OH)

【0256】

実施例 172

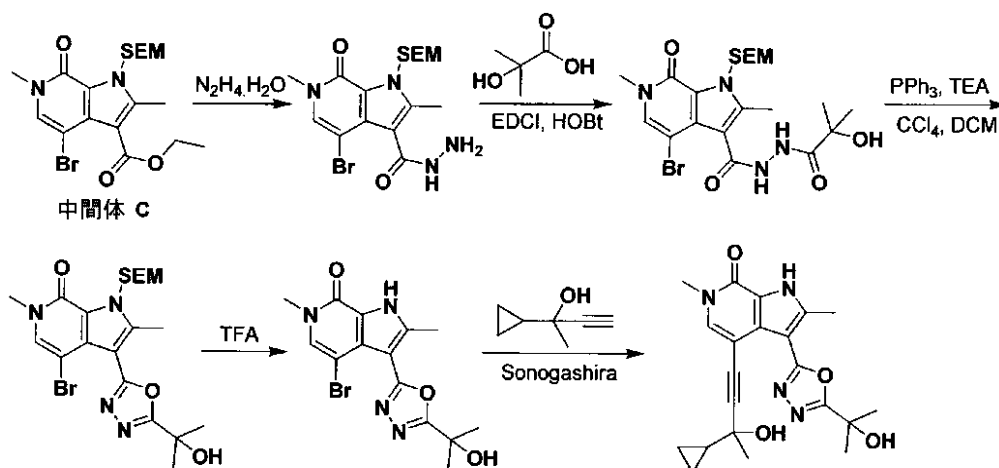
4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブタ-1-イニル)-3-(5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン

10

20

30

## 【化 1 1 8】



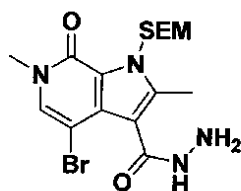
10

## 工程 1 :

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボヒドラジド

20

## 【化 1 1 9】



## 【 0 2 5 7 】

エチル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 C ) ( 5 0 0 m g 、 1 . 1 3 m m o l ) を含むエタン - 1 , 2 - ジオール ( 1 5 m L ) および E t O H ( 5 m L ) の溶液に、ヒドラジン水和物 ( 2 0 m L ) を添加した。反応混合物を 1 0 0 で 4 8 時間加熱した。周囲温度に冷却後、溶液を水 ( 3 0 m L ) で希釈した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、水 ( 1 0 m L ) で洗浄し、真空中で乾燥させて、粗表題化合物 ( 3 0 0 m g 、 収率 6 2 % ) を白色固体として得た。

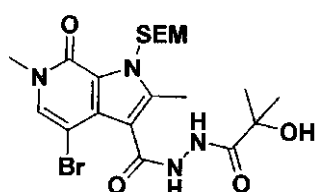
30

## 工程 2 :

4 - ブロモ - N ' - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボヒドラジド

40

## 【化 1 2 0】



50



## 【 0 2 5 8 】

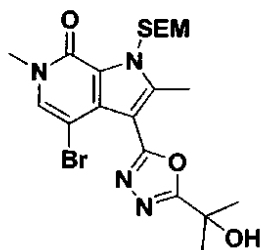
4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボヒドラジド ( 3 0 0 m g 、 0 . 7 0 m m o l ) を含む D M F ( 1 0 m L ) の溶液に、E D C ( 2 6 7 m g 、 1 . 4 0 m m o l ) 、 H O B T ( 1 8 9 m g 、 1 . 4 0 m m o l ) 、 および 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸 ( 1 4 6 m g 、 1 . 4 0 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、次いで、水 ( 2 0 m L ) の添加によってクエンチした。混合物を E t O A c ( 2 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 2 × 2 0 m L ) およびブライン ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 2 5 0 m g 、 収率 6 9 % ) を黄色固体として得た。

10

工程 3 :

4 - ブロモ - 3 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

## 【 化 1 2 1 】



20

## 【 0 2 5 9 】

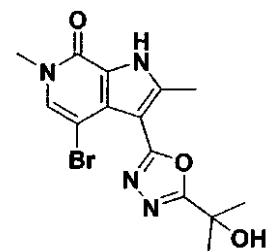
4 - ブロモ - N ' - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボヒドラジド ( 2 5 0 m g 、 0 . 4 9 m m o l ) を含む D C M ( 2 0 m L ) の溶液に、T E A ( 2 4 7 m g 、 2 . 4 5 m m o l ) 、トリフェニルホスフィン ( 2 5 7 m g 、 0 . 9 8 m m o l ) 、および四塩化炭素 ( 3 7 2 m g 、 2 . 4 5 m m o l ) を添加した。反応物を 5 0 °C で 1 6 時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : E t O A c = 1 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 1 6 0 m g 、 収率 6 6 % ) を黄色固体として得た。

30

工程 4 :

4 - ブロモ - 3 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

## 【 化 1 2 2 】



40

## 【 0 2 6 0 】

4 - ブロモ - 3 - ( 5 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ )

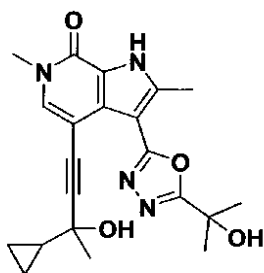
50

シ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(160mg、0.32mmol)を含むDCM(5mL)の溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。反応物を周囲温度で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をMeOH(5mL)で希釈し、 $K_2CO_3$ の添加によってpH8に調整した。懸濁液を水(20mL)で希釈し、DCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物(100mg、収率85%)を黄色固体として得た。

工程5:

4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブタ-1-イニル)-3-(5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン

【化123】



20

【0261】

4-ブromo-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(100mg、0.27mmol)を含むDMF(3mL)およびTEA(1mL)の懸濁液に、2-メチルブタ-3-イン-2-オール(154mg、1.40mmol)、ヨウ化銅(I)(11mg、0.06mmol)、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(21mg、0.03mmol)を添加した。反応物を $N_2$ で5分間パージし、次いで、マイクロ波条件下にて110℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ(ACN 30-60%/0.1% $NH_4OH$ 水溶液)によって精製して、表題化合物(20mg、収率18%)を白色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.47 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.72 (s, 6 H), 1.46 (s, 3 H), 1.11 - 1.06 (m, 1 H), 0.46 - 0.36 (m, 4 H). LCMS  $M/Z$  (M-OH) 379.

30

以下の化合物を、実施例172に類似の様式で調製した。

実施例173~179

【表 16 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
173	N-[[5-[2,6-ジメチル-7-オキソ-4-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブタ-1-イニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]アセトアミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.72 - 7.63 (m, 3 H), 7.45 - 7.29 (m, 3 H), 4.24 - 4.13 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H).	500
174	N-[[5-[4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブタ-1-イニル)-2,6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]アセトアミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.76 (br.s, 1 H), 8.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 5.25 (s, 1 H), 4.65 - 4.55 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.03 - 0.98 (s, 1 H), 0.35 - 0.28 (m, 4 H).	392 (M-OH)
175	4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブタ-1-イニル)-2,6-ジメチル-3-(5-テトラヒドロフラン-3-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.76 (br.s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 4.05 - 4.00 (m, 1 H), 3.98 - 3.92 (m, 2 H), 3.90 - 3.83 (m, 1 H), 3.82 - 3.78 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.36 - 2.21 (m, 2 H), 1.30 (s, 3 H), 1.01 - 0.97 (m, 1 H), 0.34 - 0.27 (m, 4 H).	391 (M-OH)
176	4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブタ-1-イニル)-2,6-ジメチル-3-[5-(1-メチル-2-モルホリノエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.47 (s, 1 H), 3.63 - 3.60 (m, 7 H), 3.32 - 3.30 (m, 1 H), 2.85 - 2.79 (m, 1 H), 2.64 - 2.46 (m, 8 H), 1.46 - 1.44 (m, 6 H), 1.10 - 1.06 (m, 1 H), 0.47 - 0.36 (m, 4 H).	448 (M-OH)

10

20

30

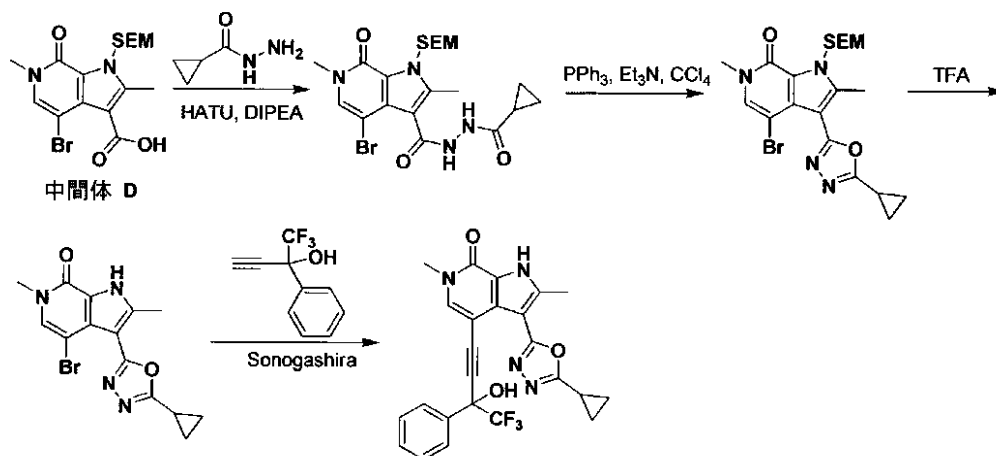
40

【表 16 - 2】

177	4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-2, 6-ジメチル-3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.40 (br.s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.29 (br.s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.29 (s, 6 H).	349 (M+Na)
178	3-[5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-2, 6-ジメチル-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブタ-1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.72 (s, 1 H), 7.66 - 7.64 (m, 2 H), 7.42 - 7.40 (m, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 2.82 - 2.70 (m, 2 H), 2.68 - 2.55 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.22 (s, 6 H).	500
179	4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブタ-1-イニル)-3-(5-イソブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2, 6-ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.74 (br.s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.87 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.16 - 2.06 (m, 1 H), 1.31 (s, 3 H), 1.00 - 0.96 (m, 7 H), 0.38 - 0.28 (m, 4 H).	377 (M-OH)

## 実施例 180

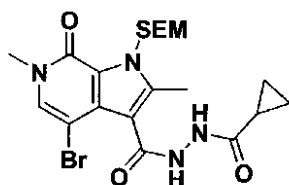
3-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2, 6-ジメチル-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブタ-1-イニル)-1*H*-ピロロ[2, 3-*c*]ピリジン-7-オン  
【化 124】



## 工程 1 :

4-プロモ-N'-(シクロプロパンカルボニル)-2, 6-ジメチル-7-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6, 7-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[2, 3-*c*]ピリジン-3-カルボヒドラジド

## 【化 1 2 5】



## 【 0 2 6 2】

10

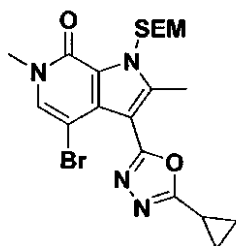
4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 中間体 D ) ( 5 0 0 m g 、 1 . 2 0 m m o l ) を含む D M F ( 1 5 m L ) の溶液に、T E A ( 2 4 3 . 6 3 m g 、 2 . 4 1 m m o l ) 、 H A T U ( 5 4 9 m g 、 1 . 4 4 m m o l ) 、 およびシクロプロパンカルボヒドラジド ( 1 8 0 m g 、 1 . 8 1 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、次いで、水 ( 2 0 m L ) で希釈した。混合物を E t O A c ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 2 5 m L ) 、ブライン ( 2 5 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 5 0 0 m g 、 収率 8 4 % ) を黄色固体として得た。

工程 2 :

20

4 - ブロモ - 3 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

## 【化 1 2 6】



30

## 【 0 2 6 3】

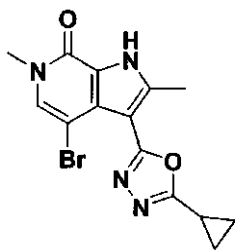
4 - ブロモ - N ' - ( シクロプロパンカルボニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボヒドラジド ( 4 0 0 m g 、 0 . 8 0 m m o l ) を含む D C M ( 2 0 m L ) の溶液に、T E A ( 2 4 4 . 2 . 4 1 m m o l ) 、トリフェニルホスフィン ( 3 1 6 m g 、 1 . 2 1 m m o l ) 、および四塩化炭素 ( 2 m L ) を添加した。反応物を 5 0 °C で 6 時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : E t O A c = 1 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 2 8 0 m g 、 収率 7 3 % ) を黄色固体として得た。

40

工程 3 :

4 - ブロモ - 3 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

## 【化 1 2 7】



10

## 【 0 2 6 4】

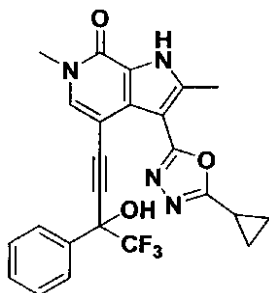
4 - ブロモ - 3 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン ( 2 8 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l ) を含む D C M ( 1 0 m L ) の溶液に、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 m L ) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を M e O H ( 1 5 m L ) で希釈し、 $K_2CO_3$  の添加によって p H 8 に調整した。懸濁液を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 1 5 0 m g 、収率 9 0 % ) を黄色固体として得た。

20

工程 4 :

3 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - ブタ - 1 - イニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン

## 【化 1 2 8】



30

## 【 0 2 6 5】

4 - ブロモ - 3 - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l ) を含む D M F ( 2 . 5 m L ) および T E A ( 2 9 0 m g 、 2 . 8 6 m m o l ) の溶液に、1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - フェニル - ブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 1 1 5 m g 、 0 . 5 7 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 1 1 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) 、およびビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ジクロリド ( 2 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l ) を添加した。溶液を  $N_2$  で 5 分間パージし、次いで、マイクロ波条件下にて 1 1 0 ° で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ ( A C N 3 0 - 6 0 % / 0 . 1 %  $NH_4OH$  水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 5 0 m g 、収率 3 7 % ) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz , DMSO- $d_6$  ) 12.87 ( br. s , 1 H ) , 7.81 ( s , 1 H ) , 7.73 ( s , 1 H ) , 7.61 - 7.58 ( m , 2 H ) , 7.41 - 7.39 ( m , 3 H ) , 3.59 ( s , 3 H ) , 2.41 ( s , 3 H ) , 1.93 - 1.88 ( m , 1 H ) , 0.91 - 0.75 ( m , 4 H ) . LCMS M/Z

40

50

(M+H) 469.

以下の化合物を、実施例 180 に類似の様式で調製した。

実施例 181 ~ 196

【表 17 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
181	4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター-1-イニル)-3-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,6-ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.72 (br.s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.03 - 2.93 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 0.99 - 0.97 (m, 1 H), 0.35 - 0.27 (m, 4 H).	349 (M-OH)
182	4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター-1-イニル)-2,6-ジメチル-3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.79 (br.s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.00 - 0.98 (m, 1 H), 0.37 - 0.35 (m, 1 H), 0.31 - 0.27 (m, 3 H).	361 (M+Na)
183	2,6-ジメチル-3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニルブター-1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	no data	429
184	2,6-ジメチル-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニルブター-1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.85 (br.s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.62 - 7.55 (m, 2 H), 7.45 - 7.32 (m, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H).	443
185	4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター-1-イニル)-3-[5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2,6-ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.47 (s, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.41 (s, 6 H), 1.46 (s, 3 H), 1.12 - 1.05 (m, 1 H), 0.46 - 0.37 (m, 4 H).	378 (M-OH)

10

20

30

40

【表 17 - 2】

186	3-[5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-2, 6-ジメチル-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニルブター-1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.74 (s, 1 H), 7.70 - 7.67 (m, 2 H), 7.41 - 7.39 (m, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.51-3.45 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.23 (s, 6 H).	486
187	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.70 (br.s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.28 (s, 3 H), 1.02 - 0.93 (m, 1 H), 0.39 - 0.33 (m, 1 H), 0.28 - 0.25 (m, 3 H).	377 (M-OH)
188	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2, 6-ジメチル-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニルブター-1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.76 (s, 1 H), 7.62 - 7.56 (m, 2 H), 7.45 - 7.36 (m, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.24 (s, 9 H).	485
189	3-(5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2, 6-ジメチル-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニルブター-1-イニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.71 (s, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 7.40 - 7.36 (m, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 2.86 - 2.79 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 1.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H).	471
190	3-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)ブター-1-イニル]-2, 6-ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.76 (br.s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.22 - 2.16 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.07 - 0.99 (m, 4 H).	420

10

20

30

40



【表 17 - 3】

191	4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター-1-イニル)-3-(5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2, 6-ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.75 (br.s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6 H), 1.29 (s, 3 H), 1.02 - 0.94 (m, 1 H), 0.41 - 0.33 (m, 1 H), 0.33 - 0.22 (m, 3 H).	363 (M-OH)
192	4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター-1-イニル)-2, 6-ジメチル-3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.46 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.11 - 1.07 (m, 1 H), 0.51 - 0.37 (m, 4 H).	335 (M-OH)
193	4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブター-1-イニル]-2, 6-ジメチル-3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 7.58 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H).	376 (M-OH)
194	4-[(3 <i>R</i> )-3-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ブター-1-イニル]-3-(5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2, 6-ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.77 (br.s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.25 - 3.16 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 1.33 - 1.25 (m, 6 H).	404 (M-OH)
195	4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イニル)-3-(5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2, 6-ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.72 (br.s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.37-3.32 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H), 1.27 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H).	337 (M-OH)
196	3-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2, 6-ジメチル-4-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェ	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.60 (br.s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.62 - 7.58 (m, 2 H), 7.42 - 7.37 (m, 3 H), 3.60	479 (M+Na)

10

20

30

40

【表 17 - 4】

	ニループター１－イニル）－１Ｈ－ ピロロ[2, 3- <i>c</i> ]ピリジン－７－オ ン	(s, 3 H), 2.60 – 2.54 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.07 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H).	
--	---	--	--

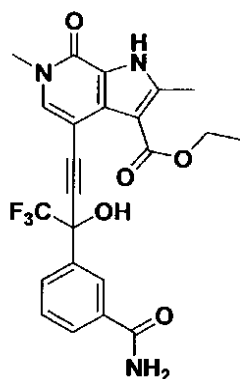
## 【 0 2 6 6 】

## 実施例 197

エチル 4 - [ 3 - ( 3 - カルバモイルフェニル ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシ - ブタ - 1 - イニル ] - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - *c* ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

10

## 【化 129】



20

## 【 0 2 6 7 】

エチル 4 - ( 3 - ( 3 - シアノフェニル ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシ - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - *c* ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 実施例 40 ) ( 60 mg、0.13 mmol )、水酸化カリウム ( 74 mg、1.31 mmol )、および過酸化水素 ( 30 % 水溶液、0.2 mL、6.53 mmol ) を含む DMSO ( 2 mL ) の混合物を、周囲温度で 1 時間攪拌した。溶液を、2 M HCl 水溶液の添加によって中和し、次いで、水 ( 10 mL ) で希釈した。反応物を EtOAc ( 2 × 10 mL ) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ ( ACN 23 - 53 % / 0.05 % NH<sub>4</sub>OH 水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 33 mg、収率 53 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> ) 12.40 (br. s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.96 - 7.92 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.55 - 7.51 (m, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.04 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). LCMS *M/Z* (*M*+*H*) 476.

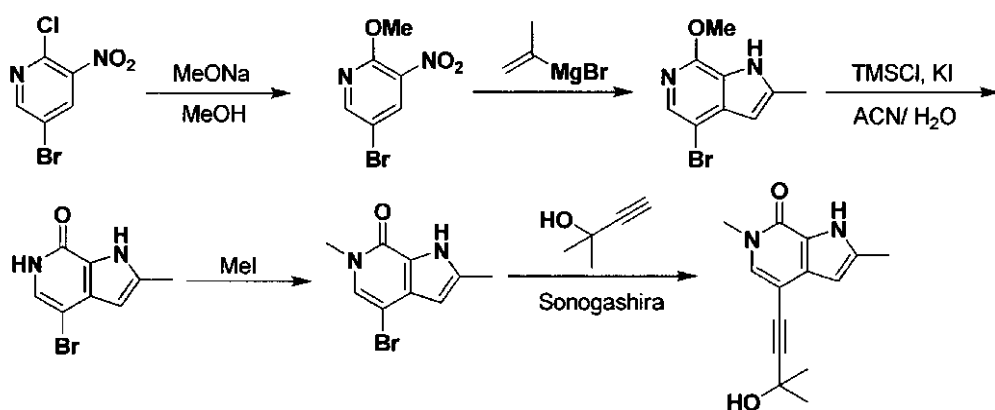
30

40

## 実施例 198

4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - *c* ] ピリジン - 7 - オン

## 【化 1 3 0】



10

工程 1 :

5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン

## 【化 1 3 1】



20

## 【 0 2 6 8】

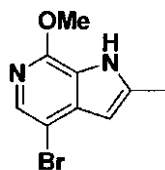
ナトリウムメトキシド (17.2 g、318.4 mmol) を、5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (15.0 g、64.2 mmol) を含む MeOH (125 mL) の攪拌溶液に添加した。反応物を還流温度で 2 時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水 (200 mL) で希釈した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (12.0 g、収率 81.5%) を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H).

30

工程 2 :

4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン

## 【化 1 3 2】



40

## 【 0 2 6 9】

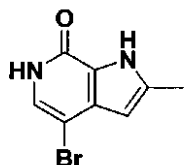
イソプロペニルマグネシウムブロミド (0.5 M THF 溶液、105.0 mL、55.0 mmol) を、-78 °C の 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン (4.0 g、17.1 mmol) を含む THF (40 mL) の攪拌溶液に滴下して添加した。反応物を周囲温度に徐々に加温し、さらに 3 時間攪拌した。反応混合物を、1 M NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (150 mL) の添加によってクエンチし、次いで、EtOAc (3 × 100 mL)

50

）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（石油エーテル： $\text{EtOAc} = 10 : 1$ ）によって精製して、表題化合物（ $1.65\text{ g}$ 、収率 $39.9\%$ ）を褐色オイルとして得た。LCMS  $\text{M}/\text{Z}$  ( $\text{M} + \text{H}$ )  $240.1$ 、 $242.1$ 。

工程 3：

4 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン  
【化 1 3 3】



10

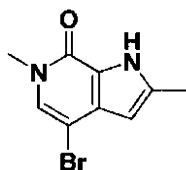
【 0 2 7 0 】

4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン (  $1.65\text{ g}$ 、 $6.8\text{ mmol}$  ) (  $1.65\text{ g}$ 、 $6.8\text{ mmol}$  ) を含む  $\text{ACN}$  (  $10\text{ mL}$  ) および水 (  $10\text{ mL}$  ) の溶液に、クロロトリメチルシラン (  $1.4\text{ g}$ 、 $13.6\text{ mmol}$  ) およびヨウ化カリウム (  $2.5\text{ g}$ 、 $15.0\text{ mmol}$  ) を添加した。反応物を  $90^\circ\text{C}$  で  $16$  時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (  $\text{DCM} : \text{MeOH} = 9 : 1$  ) によって精製して、表題化合物 (  $0.9\text{ g}$ 、収率 $59\%$  ) を褐色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (  $400\text{ MHz}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$  ) :  $12.06$  (s,  $1\text{ H}$ ),  $11.00$  (s,  $1\text{ H}$ ),  $7.03$  (s,  $1\text{ H}$ ),  $5.97$  (s,  $1\text{ H}$ ),  $2.29$  (s,  $3\text{ H}$ ). LCMS  $\text{M}/\text{Z}$  ( $\text{M} + \text{H}$ )  $226.8$ ,  $228.8$ .

20

工程 4：

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン  
【化 1 3 4】



30

【 0 2 7 1 】

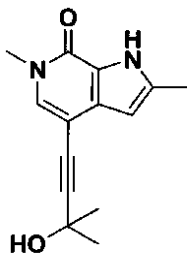
ヨウ化メチル (  $112\text{ mg}$ 、 $0.79\text{ mmol}$  ) を、4 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン (  $300\text{ mg}$ 、 $1.32\text{ mmol}$  ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (  $274\text{ mg}$ 、 $1.98\text{ mmol}$  ) を含む  $\text{DMF}$  (  $15\text{ mL}$  ) の攪拌混合物に周囲温度で滴下して添加した。反応物を  $70^\circ\text{C}$  で  $15$  時間攪拌し、次いで、水 (  $25\text{ mL}$  ) の添加によってクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (  $20\text{ mL} \times 2$  ) で抽出した。合わせた有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (  $\text{DCM} : \text{MeOH} = 15 : 1$  ) によって精製して、表題化合物 (  $82\text{ mg}$ 、 $26\%$  ) を褐色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (  $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) :  $7.33$  (s,  $1\text{ H}$ ),  $6.07$  (s,  $1\text{ H}$ ),  $3.58$  (s,  $3\text{ H}$ ),  $2.39$  (s,  $3\text{ H}$ ).

40

工程 5：

4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン

## 【化 1 3 5】



10

## 【 0 2 7 2】

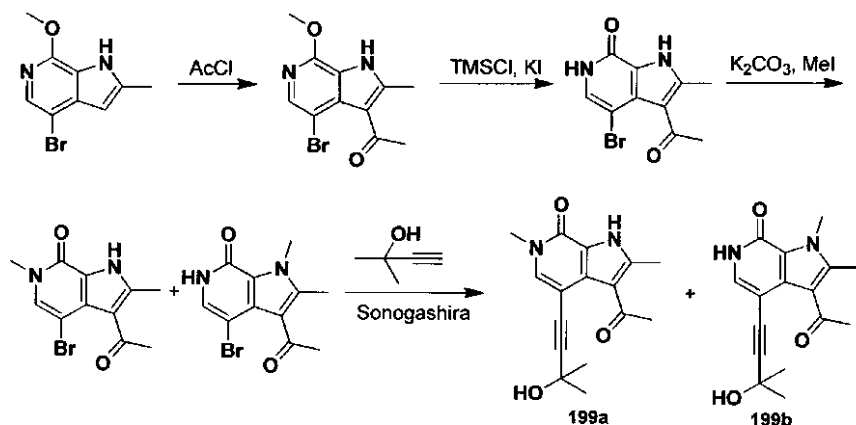
4 - プロモ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン ( 1 0 0 m g , 0 . 4 m m o l ) を含む A C N ( 3 m L ) および T E A ( 1 m L ) の溶液に、2 - メチルプタ - 3 - イン - 2 - オール ( 7 0 m g , 0 . 8 m m o l )、ヨウ化銅 ( I ) ( 8 m g , 0 . 0 4 m m o l )、およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( I I ) ジクロリド ( 3 0 m g , 0 . 0 4 m m o l ) を添加した。反応物を  $N_2$  で 5 分間パージし、次いで、反応物を 9 0 で 3 時間加熱し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ ( A C N 0 - 8 5 % / 0 . 1 %  $NH_4OH$  水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 9 m g , 収率 9 % ) をオフホワイト色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 11.87 ( s , 1H ) , 7.39 ( s , J = 1.4 Hz , 1H ) , 6.04 ( s , 1H ) , 5.36 ( s , 1H ) , 3.47 ( s , 3H ) , 2.32 ( s , 3H ) , 1.47 ( s , 6H ) . LCM S M/Z ( M+H ) 245.

20

実施例 1 9 9 a および 1 9 9 b

3 - アセチル - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - プタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 1 9 9 a ) および 3 - アセチル - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - プタ - 1 - イニル ) - 1 , 2 - ジメチル - 6 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 1 9 9 b )

## 【化 1 3 6】



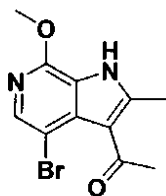
30

40

工程 1 :

1 - ( 4 - プロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) エタノン

## 【化 1 3 7】



## 【 0 2 7 3】

10

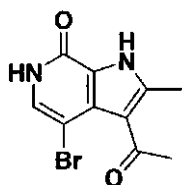
4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン ( 1 . 2 0 g 、 5 . 0 0 m m o l ) を含む D C M ( 5 0 m L ) の溶液に、塩化アセチル ( 1 . 1 7 g 、 1 5 . 0 0 m m o l ) および三塩化アルミニウム ( 1 . 9 8 g 、 1 5 . 0 0 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで、水 ( 2 0 m L ) の添加によってゆっくりクエンチした。混合物を D C M ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : E t O A c = 4 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 1 . 0 0 g 、 収率 7 1 % ) を黄色オイルとして得た。

工程 2 :

3 - アセチル - 4 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

20

## 【化 1 3 8】



30

## 【 0 2 7 4】

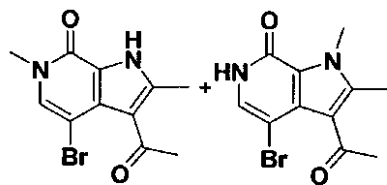
1 - ( 4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - イル ) エタノン ( 8 0 0 m g 、 2 . 8 4 m m o l ) を含む A C N ( 1 0 m L ) および水 ( 1 0 m L ) の溶液に、クロロトリメチルシラン ( 6 1 3 m g 、 5 . 6 8 m m o l ) およびヨウ化カリウム ( 9 4 3 m g 、 5 . 6 8 m m o l ) を添加した。反応物を 8 0 で 1 6 時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( D C M : M e O H = 9 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 4 5 0 m g 、 収率 5 9 % ) を黄色固体として得た。

工程 3 :

3 - アセチル - 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オンおよび 3 - アセチル - 4 - ブロモ - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

40

## 【化 1 3 9】



## 【 0 2 7 5】

10

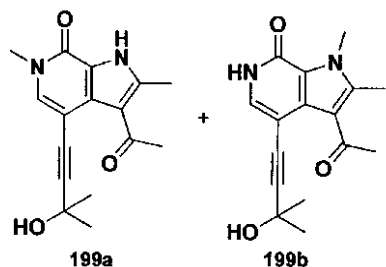
3 - アセチル - 4 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン ( 2 6 8 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) を含む D M F ( 1 0 m L ) の溶液に、 $K_2CO_3$  ( 4 1 4 m g 、 3 . 0 0 m m o l ) およびヨウ化メチル ( 1 4 2 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( D C M : M e O H = 9 : 1 ) によって精製して、表題化合物の混合物 ( 7 0 m g 、 収率 2 5 % ) を黄色固体として得た。

工程 4 :

3 - アセチル - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン ( 1 9 9 a ) および 3 - アセチル - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 1 , 2 - ジメチル - 6 H -

20

## 【化 1 4 0】



30

## 【 0 2 7 6】

3 - アセチル - 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オンおよび 3 - アセチル - 4 - ブロモ - 1 , 2 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン ( 7 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l ) を含む D M F ( 3 m L ) および T E A ( 1 m L ) の懸濁液に、2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 1 0 5 m g 、 1 . 2 5 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 1 1 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) 、およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( I I ) ジクロリド ( 2 1 m g 、 0 . 0 3 m m o l ) を添加した。反応物を  $N_2$  で 5 分間パージし、次いで、マイクロ波条件下にて 1 1 0 で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ ( A C N 1 0 - 4 0 % / 0 . 1 %  $NH_4OH$  水溶液 ) によって精製して、表題化合物を得た。

40

## 【 0 2 7 7】

1 9 9 a ( 5 . 0 m g 、 収率 7 % ) ( 白色固体として ) :  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 7.53 ( s, 1 H ), 3.64 ( s, 3 H ), 2.71 ( s, 3 H ), 2.53 ( s, 3 H ), 1.57 ( s, 6 H ). LCMS M/Z ( M-OH ) 269.

## 【 0 2 7 8】

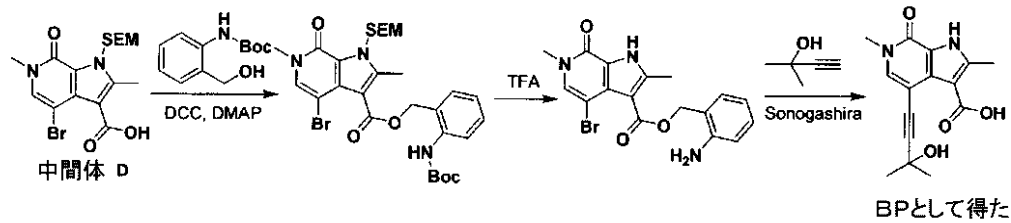
1 9 9 b ( 6 . 0 m g 、 収率 8 % ) ( 白色固体として ) :  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 7.22 ( s, 1 H ), 4.12 ( s, 3 H ), 2.68 ( s, 3 H ), 2.44 ( s, 3 H ), 1.56 ( s, 6 H ). LCMS M/Z ( M+Na ) 309.

実施例 2 0 0

50

4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン 酸

【化 1 4 1】

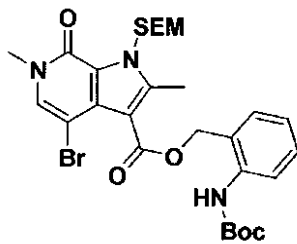


10

工程 1 :

2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ベンジル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 1 4 2】



20

【 0 2 7 9】

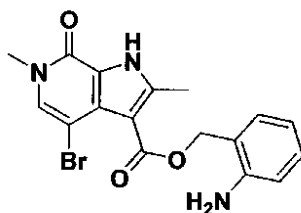
4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン 酸 ( 2 0 7 m g 、 0 . 5 0 m m o l ) を含む D C M ( 1 0 m L ) の溶液に、 t e r t - ブチル ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ) カルバマート ( 1 3 4 m g 、 0 . 6 0 m m o l ) 、 N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( 2 0 5 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) 、 および D M A P ( 1 2 2 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) を添加した。混合物を 4 0 で 1 6 時間加熱した。周囲温度に冷却後、反応物を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、 D C M ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : E t O A c = 4 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 2 8 0 m g 、 収率 9 0 % ) を黄色固体として得た。

30

工程 2 :

2 - アミノベンジル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート

【化 1 4 3】



40

【 0 2 8 0】

ベンジル 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ベンジル 4 - ブロモ - 2 ,

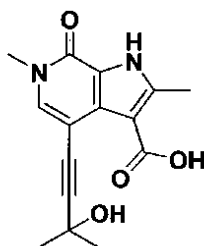
50



6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 300 mg、0.48 mmol ) を含む DCM ( 10 mL ) の溶液に、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 mL ) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を MeOH ( 5 mL ) で希釈し、 $K_2CO_3$  の添加によって pH 8 に調整した。懸濁液を水 ( 20 mL ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 20 mL ) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( DCM : MeOH = 9 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 150 mg、収率 78% ) を黄色固体として得た。

工程 3 :

4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸  
【化 144】

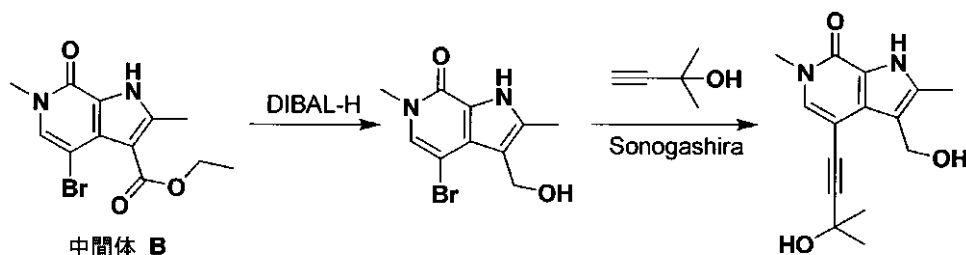


【0281】

2 - アミノベンジル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 150 mg、0.39 mmol ) を含む DMF ( 3 mL ) および TEA ( 1 mL ) の懸濁液に、2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 168 mg、2.00 mmol )、ヨウ化銅 ( I ) ( 15 mg、0.08 mmol )、およびビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ジクロリド ( 28 mg、0.04 mmol ) を添加した。反応物を  $N_2$  で 5 分間パージし、次いで、マイクロ波条件下にて 110 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ ( ACN 16 - 46% / 0.1%  $NH_4OH$  水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 副生成物、10 mg、収率 6.5% ) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $DMSO-d_6$  ) 12.50 (br. s, 1 H), 12.10 (br. s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.44 (s, 6 H). LCMS M/Z (M-OH) 271.

実施例 201

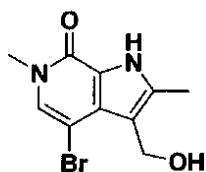
3 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン  
【化 145】



工程 1 :

4 - ブロモ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ]

】ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン  
【化 1 4 6 】



## 【 0 2 8 2 】

10

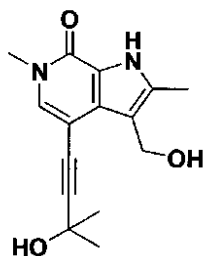
0 のエチル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 中間体 B ) ( 2 0 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l ) を含む T H F ( 2 0 m L ) の溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド ( 1 . 0 M 、 1 . 8 m L 、 1 . 8 0 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、次いで、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( 1 0 m L ) の添加によってクエンチした。混合物を  $\text{EtOAc}$  (  $3 \times 20 \text{ mL}$  ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 1 0 m L ) 、ブライン ( 1 0 m L ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (  $\text{DCM} : \text{MeOH} = 9 : 1$  ) によって精製して、表題化合物 ( 1 6 0 m g 、 収率 9 2 % ) を白色固体として得た。

工程 2 :

20

3 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン

## 【化 1 4 7 】



30

## 【 0 2 8 3 】

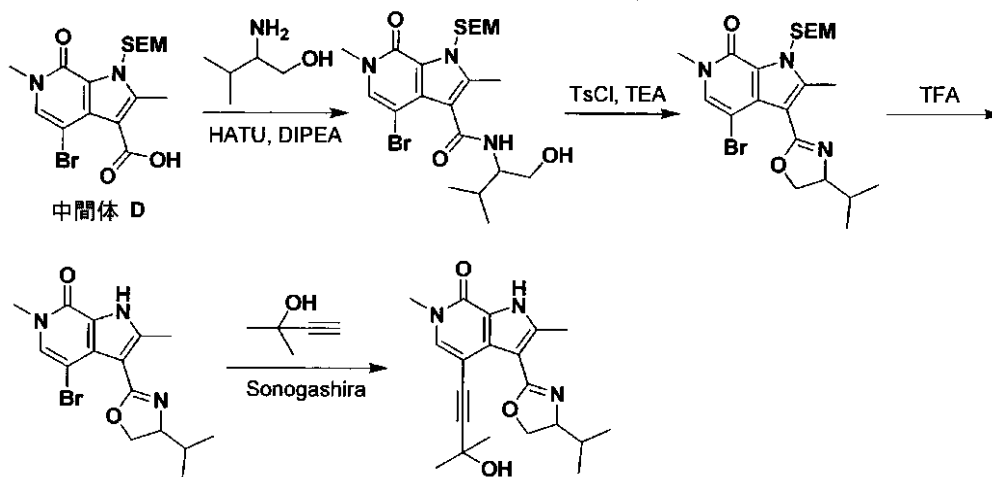
4 - ブロモ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン ( 1 6 0 m g 、 0 . 5 9 m m o l ) を含む  $\text{DMF}$  ( 3 m L ) および  $\text{TEA}$  ( 1 m L ) の溶液に、2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 2 5 2 m g 、 3 . 0 0 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 2 3 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) 、およびビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ジクロリド ( 4 2 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) を添加した。反応物を  $\text{N}_2$  で 5 分間パージし、次いで、マイクロ波条件下にて 1 1 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ (  $\text{ACN} \quad 13 - 29 \% / 0 . 1 \% \text{NH}_4\text{OH}$  水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 5 m g 、 収率 3 % ) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) 7.35 ( s, 1 H ), 4.95 - 4.91 ( m, 2 H ), 3.60 ( s, 3 H ), 2.44 ( s, 3 H ), 1.60 ( s, 6 H ). LCMS  $\text{M/Z}$  (  $\text{M}+\text{H}$  ) 275.

40

実施例 2 0 2

4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 3 - ( 4 - イソプロピル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン

## 【化 1 4 8】



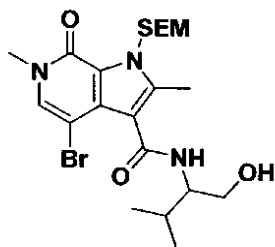
10

## 工程 1 :

4 - ブロモ - N - ( 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキサミド

20

## 【化 1 4 9】



30

## 【 0 2 8 4】

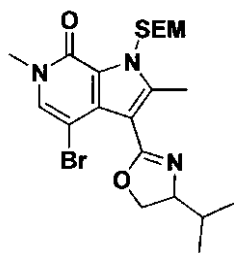
4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 中間体 D ) ( 207 mg、0.50 mmol ) を含む DMF ( 10 mL ) の溶液に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 129 mg、1.00 mmol )、HATU ( 380 mg、1.00 mmol )、および 2 - アミノ - 3 - メチルブタン - 1 - オール ( 103 mg、1.00 mmol ) を添加した。反応物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで、水 ( 20 mL ) で希釈した。混合物を EtOAc ( 3 × 20 mL ) で抽出し、合わせた有機層を水 ( 20 mL )、ブライン ( 20 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 200 mg、収率 80 % ) を黄色固体として得た。

40

## 工程 2 :

4 - ブロモ - 3 - ( 4 - イソプロピル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

## 【化 1 5 0】



10

## 【 0 2 8 5】

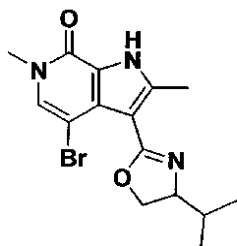
4 - ブロモ - N - ( 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( c a r b o x a m i d e ) ( 2 0 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) を含む D C M ( 1 0 m L ) および D M F ( 1 0 m L ) の溶液に、4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド ( 1 5 2 m g 、 0 . 8 0 m m o l ) および T E A ( 1 2 4 m g 、 1 . 2 0 m m o l ) を添加した。反応物を 4 0 で 6 時間加熱し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : E t O A c = 1 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 1 2 0 m g 、 収率 6 2 % ) を黄色固体として得た。

20

工程 3 :

4 - ブロモ - 3 - ( 4 - イソプロピル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

## 【化 1 5 1】



30

## 【 0 2 8 6】

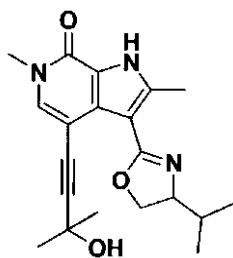
4 - ブロモ - 3 - ( 4 - イソプロピル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン ( 1 2 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l ) を含む D C M ( 5 m L ) の溶液に、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 ( 1 m L ) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を M e O H ( 5 m L ) で希釈し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の添加によって p H 8 に調整した。懸濁液を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、D C M ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 7 0 m g 、 収率 8 0 % ) を黄色固体として得た。

40

工程 4 :

4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 3 - ( 4 - イソプロピル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン

## 【化 1 5 2】



10

## 【 0 2 8 7】

4 - ブロモ - 3 - ( 4 - イソプロピル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン ( 7 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l ) を含む DMF ( 3 m L ) および TEA ( 1 m L ) の懸濁液に、2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 8 4 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 8 m g 、 0 . 0 4 m m o l ) 、およびビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ジクロリド ( 1 4 m g 、 0 . 0 2 m m o l ) を添加した。反応物を  $N_2$  で 5 分間パージし、次いで、マイクロ波条件下にて 1 1 0 で 1 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ ( ACN 2 3 - 5 3 % / 0 . 1 %  $NH_4OH$  水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 8 m g 、収率 1 1 % ) を白色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CD_3OD$  ) 7.42 ( s, 1 H), 4.66 - 4.61 ( m, 1 H), 4.28 - 4.24 ( m, 1 H), 4.16 - 4.11 ( m, 1 H), 3.61 ( s, 3 H), 2.51 ( s, 3 H), 1.92 - 1.86 ( m, 1 H), 1.57 ( s, 6 H), 1.06 ( d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H), 1.00 ( d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H). LCMS  $M/Z$  (  $M+H$  ) 356.

20

以下の化合物を実施例 2 0 2 に類似の様式で調製した。

## 実施例 2 0 3

## 【表 1 8】

実施例	化合物名	NMR	m/z
203	4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブタ-1-イニル)-3-(4-イソプロピル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 7.41 (s, 1 H), 4.69 - 4.64 (m, 1 H), 4.29 - 4.25 (m, 1 H), 4.19 - 4.17 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 1.91 - 1.89 (m, 1 H), 1.62 - 1.59 (m, 3 H), 1.20 - 1.18 (m, 1 H), 1.06 - 0.96 (m, 6 H), 0.67 - 0.65 (m, 1 H), 0.50 - 0.48 (m, 3 H).	382

30

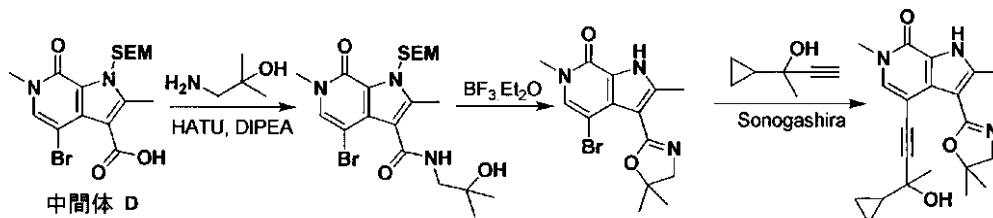
## 【 0 2 8 8】

## 実施例 2 0 4

4 - ( 3 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ - ブタ - 1 - イニル ) - 3 - ( 5 , 5 - ジメチル - 4 H - オキサゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン

40

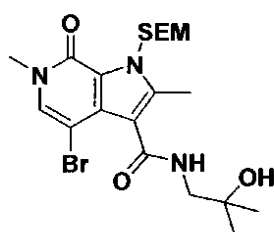
## 【化 1 5 3】



## 工程 1 :

4 - ブロモ - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキサミド

## 【化 1 5 4】



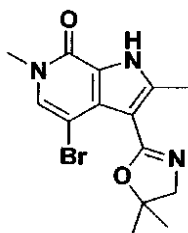
## 【 0 2 8 9】

4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 中間体 D ) ( 207 mg、0.50 mmol ) を含む DMF ( 10 mL ) の溶液に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 129 mg、1.00 mmol )、HATU ( 380 mg、1.00 mmol )、および 1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ( 89 mg、1.00 mmol ) を添加した。反応物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで、水 ( 20 mL ) で希釈した。混合物を EtOAc ( 2 × 20 mL ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 20 mL )、ブライン ( 20 mL ) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 200 mg、収率 82 % ) を黄色固体として得た。

## 工程 2 :

4 - ブロモ - 3 - ( 5 , 5 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

## 【化 1 5 5】



## 【 0 2 9 0】

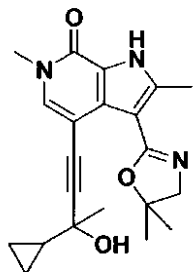
4 - ブロモ - N - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキサミド ( 200 mg、0.41 mmol ) を含む THF ( 10 mL ) の溶液に、三フッ化ホウ素エーテラート ( 1 N、2.0 mL )

L、2.00 mmol)を添加した。反応物を65 で16時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(DCM:MeOH=9:1)によって精製して、表題化合物(100 mg、収率72%)を黄色固体として得た。

工程3:

4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-ブタ-1-イニル)-3-(5,5-ジメチル-4H-オキサゾール-2-イル)-2,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン

【化156】



10

【0291】

4-プロモ-3-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(100 mg、0.30 mmol)を含むDMF(3 mL)およびTEA(1 mL)の懸濁液に、2-シクロプロピルブタ-3-イン-2-オール(165 mg、1.50 mmol)、ヨウ化銅(I)(11 mg、0.06 mmol)、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(21 mg、0.03 mmol)を添加した。反応物をN<sub>2</sub>で5分間バージし、次いで、マイクロ波条件下にて110 で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ(ACN 35-65%/0.1%ギ酸水溶液)によって精製して、表題化合物(5 mg、収率5%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.39 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H), 1.18 - 1.16 (m, 1 H), 0.67 - 0.65 (m, 1 H), 0.55 - 0.47 (m, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 368.

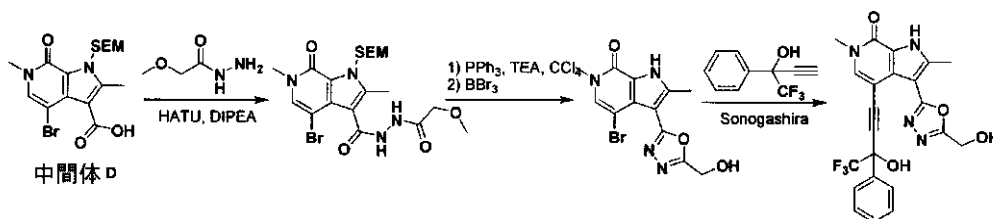
20

30

実施例205

3-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,6-ジメチル-4-(4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-フェニル-ブタ-1-イニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン

【化157】

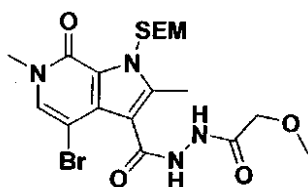


40

工程1:

4-プロモ-N'-(2-メトキシアセチル)-2,6-ジメチル-7-オキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボヒドラジド

## 【化 1 5 8】



## 【 0 2 9 2】

10

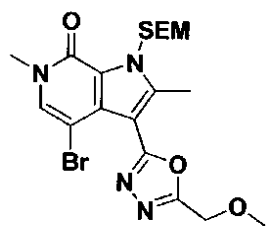
4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 中間体 D ) ( 4 1 4 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) を含む D M F ( 1 5 m L ) の溶液に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 2 5 8 m g 、 2 . 0 0 m m o l ) 、 H A T U ( 5 7 0 m g 、 1 . 5 0 m m o l ) 、 および 2 - メトキシアセトヒドラジド ( 2 0 8 m g 、 2 . 0 0 m m o l ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、水 ( 2 0 m L ) で希釈した。混合物を E t O A c ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 2 0 m L ) 、ブライン ( 2 0 m L ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 5 0 0 m g 、 収率 8 3 % ) を黄色固体として得た。

工程 2 :

20

4 - ブロモ - 3 - ( 5 - ( メトキシメチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン

## 【化 1 5 9】



30

## 【 0 2 9 3】

4 - ブロモ - N ' - ( 2 - メトキシアセチル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボヒドラジド ( 5 0 0 m g 、 1 . 0 0 m m o l ) を含む D C M ( 2 0 m L ) および四塩化炭素 ( 2 m L ) の溶液に、トリフェニルホスフィン ( 5 2 4 m g 、 2 . 0 0 m m o l ) および T E A ( 5 1 5 m g 、 5 . 0 0 m m o l ) を添加した。反応物を 6 0 で 6 時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 石油エーテル : E t O A c = 1 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 3 0 0 m g 、 収率 6 2 % ) を黄色固体として得た。

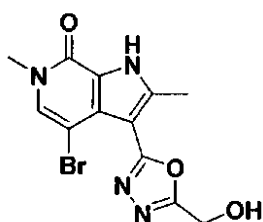
40

工程 3 :

4 - ブロモ - 3 - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン



## 【化 1 6 0】



10

## 【 0 2 9 4】

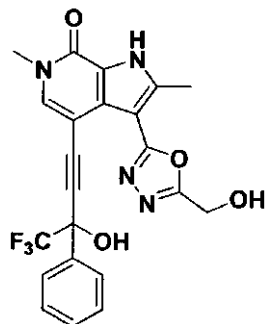
- 78 の 4 - ブロモ - 3 - ( 5 - ( メトキシメチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オン ( 3 0 0 m g 、 0 . 6 2 m m o l ) を含む D C M ( 2 0 m L ) の溶液に、三臭化ホウ素 ( 0 . 5 m L ) を添加した。反応物を周囲温度で 3 0 分間攪拌し、次いで、水 ( 2 0 m L ) の添加によってクエンチした。混合物を D C M ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 ( 1 0 0 m g 、収率 4 8 % ) を黄色固体として得た。

工程 4 :

20

3 - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - ブタ - 1 - イニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン

## 【化 1 6 1】



30

## 【 0 2 9 5】

4 - ブロモ - 3 - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 2 , 6 - ジメチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 ( 6 H ) - オンを含む D M F ( 3 m L ) および T E A ( 1 m L ) の懸濁液に、1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - フェニルブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 9 6 m g 、 0 . 4 8 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 1 1 m g 、 0 . 0 6 m m o l ) 、およびビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ジクロリド ( 2 1 m g 、 0 . 0 3 m m o l ) を添加した。反応物を N <sub>2</sub> で 5 分間パージし、次いで、マイクロ波条件下にて 1 1 0 ° で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィ ( A C N 2 3 - 5 3 % / 0 . 1 % N H <sub>4</sub> O H 水溶液 ) によって精製して、表題化合物 ( 4 0 m g 、収率 3 7 % ) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 12.89 ( br. s , 1 H ) , 7.87 ( s , 1 H ) , 7.60 ( d , J = 7.2 H z , 2 H ) , 7.42 - 7.40 ( m , 3 H ) , 4.41 - 4.28 ( m , 2 H ) , 3.59 ( s , 3 H ) , 2.45 ( s , 3 H ) . L C M S M / Z ( M + H ) 459.

40

以下の化合物を実施例 2 0 5 に類似の様式で調製した。

実施例 2 0 6

50

【表 19】

実施例	化合物名	NMR	m/z
206	4-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシブター-1-イニル)-3-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2,6-ジメチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i> ]ピリジン-7-オン	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.80 (br.s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 5.91 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 4.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H), 1.04 - 0.99 (m, 1 H), 0.34 - 0.27 (m, 4 H).	351 (M-OH)

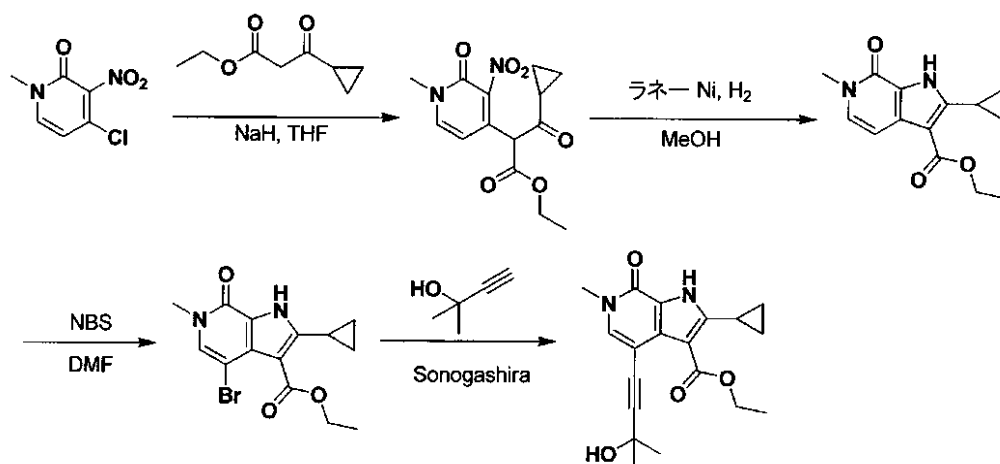
10

## 【0296】

実施例 207

エチル 2 - シクロプロピル - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 *H* - ピロロ [ 2 , 3 - *c* ] ピリジン - 3 - カルボキシラート  
【化 162】

20



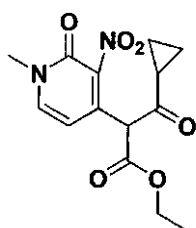
30

工程 1 :

エチル 3 - シクロプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) - 3 - オキソプロパノアート

【化 163】

40



## 【0297】

0 のエチル 3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパノアート ( 2 . 3 4 m l 、 1 5 . 9 m m o l ) を含む T H F ( 7 0 m L ) の溶液に、 N a H ( 鉱油中 6 0 % 、 8 0 0 m g 、

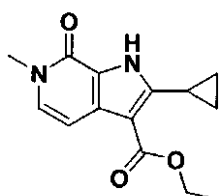
50

19.9 mmol) を分割して添加した。混合物を 0 で 0.5 時間攪拌後、4 - クロロ - 1 - メチル - 3 - ニトロピリジン - 2 (1H) - オン (2.5 g、13.3 mmol) を含む THF (20 mL) を添加した。反応物を 50 で 12 時間加熱し、5 mL 1N HCl でクエンチし、次いで、ブラインに注ぎ、EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : EtOAc = 3 : 7) によって精製して、表題化合物 (3.471 g、収率 85%) を黄色オイルとして得た。LCMS M/Z (M+H) 309.

工程 2 :

エチル 2 - シクロプロピル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート  
【化 164】

10



【0298】

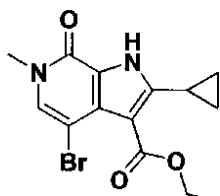
20

エチル 3 - シクロプロピル - 2 - ( 1 - メチル - 3 - ニトロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) - 3 - オキソプロパノアート ( 1.7 g、5.51 mmol ) を含む MeOH ( 20 mL ) の溶液に、ラネーニッケル ( 2 mL ) を添加した。反応物を N<sub>2</sub> で 15 分間パージし、次いで、水素雰囲気下にて周囲温度で 12 時間攪拌した。反応物を DCM ( 30 mL ) で希釈し、セライトで濾過し、1 : 1 DCM : MeOH で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ ( 90 : 10 : 1 DCM : MeOH : NH<sub>4</sub>OH の DCM 溶液の 0 - 40 % 勾配 ) によって精製して、表題化合物 ( 1.27 g、収率 84 % ) を黄褐色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 261.

工程 3 :

エチル 4 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート  
【化 165】

30



40

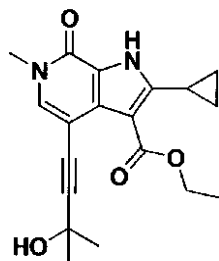
【0299】

エチル 2 - シクロプロピル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシレート ( 1.27 g、4.87 mmol ) を含む DMF ( 13 mL ) の溶液に、NBS ( 1.43 g、8.03 mmol ) を添加した。反応物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、水 ( 175 mL ) に注ぎ、EtOAc ( 3 × ) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : EtOAc = 4 : 6 - 8 : 2) によって精製して、表題化合物 ( 763.4 mg、収率 46 % ) を紫色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 339 / 341.

工程 4 :

50

エチル 2 - シクロプロピル - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル ) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート  
【化 1 6 6】



10

### 【 0 3 0 0 】

エチル 4 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 1 0 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l ) を含む DMF ( 2 m L ) および DIPEA ( 0 . 5 1 m L 、 2 . 9 m m o l ) の溶液に、2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - オール ( 5 7  $\mu$  L 、 0 . 5 9 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( I ) ( 1 1 . 1 m g 、 5 9  $\mu$  m o l ) 、およびビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ジクロリド ( 1 0 . 3 m g 、 1 4 . 7  $\mu$  m o l ) を添加した。反応物を  $N_2$  で 5 分間パージし、次いで、1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ ( ヘキサン : E t O A c = 3 0 : 7 0 - 0 : 1 0 0 ) によって精製して、表題化合物 ( 4 6 m g 、収率 4 6 % ) を黄褐色固体として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.97 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 2.48 - 2.43 (m, 1 H), 1.45 (s, 6 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.06 (td, J = 2.8, 5.4 Hz, 2 H), 0.99 (td, J = 2.9, 8.5 Hz, 2 H). LCMS M/Z (M+H) 343.

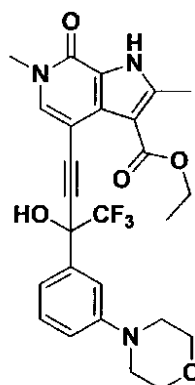
20

### 実施例 2 0 8

エチル 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 4 - [ 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - モルホリノフェニル ) ブタ - 1 - イニル ] - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ]  
ピリジン - 3 - カルボキシラート

30

### 【化 1 6 7】



40

### 【 0 3 0 1 】

エチル 4 - ( 3 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 - モルホリノフェニル ) ブタ - 1 - イニル ) - 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 3 - カルボキシラート ( 7 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l ) を含むジオキサン ( 2 m L ) の溶液に、ナトリウム t e r t - ブトキシド ( 4 9 m g

50

、0.51 mmol)、ruphos プレ触媒 G3 (6 mg、7  $\mu$ mol)、およびホル  
ホリン (25.4 mL、0.29 mmol) を添加した。反応物を  $N_2$  でパージし、次い  
で、100 で16時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC  
によって精製して、表題化合物 (3 mg、収率 4%) を黄褐色固体として得た。LCMS  
M/Z (M+H) 518.

#### 実施例 209

##### 生物学的アッセイ

TAF1-BD2 TR-FRET 結合アッセイを使用したインヒビターの  $IC_{50}$  測定  
【0302】

His/Flag エピトープタグ化 TAF1-BD2<sub>1504-1635</sub> をクローン化  
し、発現させ、均一になるまで精製した。TAF1-BD2 の結合および阻害を、TR-  
FRET アッセイテクノロジー (Perkin-Elmer) を使用したビオチン化小分  
子化合物 1000 と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には  
、384 ウェル ProxiPlate 中で、DMSO (最終濃度 0.2% DMSO) また  
は化合物の DMSO 連続希釈物のいずれかの存在下で、TAF1-BD2 (最終濃度 0.  
012  $\mu$ M) を含む 50 mM HEPES (最終 pH 7.5)、50 mM NaCl (最  
終濃度)、1 mM TCEP (最終濃度)、0.1 mg/mL BSA (最終濃度)、お  
よび 0.069 mM Brij-35 (最終濃度) を添加した。室温で10分間のインキ  
ュベーション後、ビオチン-リガンド (最終濃度 0.04  $\mu$ M) を添加した。室温で10  
分間のインキュベーション後、Eu-W1024 抗-6xHis 抗体 (Perkin Elmer  
AD0110) と SureLight (商標) ストレプトアビジン-アロフィ  
コシアニン (SA-APC、Perkin Elmer CR130-100) との混合物  
を、それぞれの最終濃度が 0.2 nM 抗体および 0.025  $\mu$ M SA-APC になる  
まで添加した。室温で40分間の平衡後、プレートで読み取り、  
 $IC_{50}$  を、4パラメーターロジスティックモデル (XLFIT) を使用して計算した。  
上記の化合物 1000 および TAF1-BD2 TR-FRET 結合アッセイは、本発明  
のさらなる実施形態を示す。

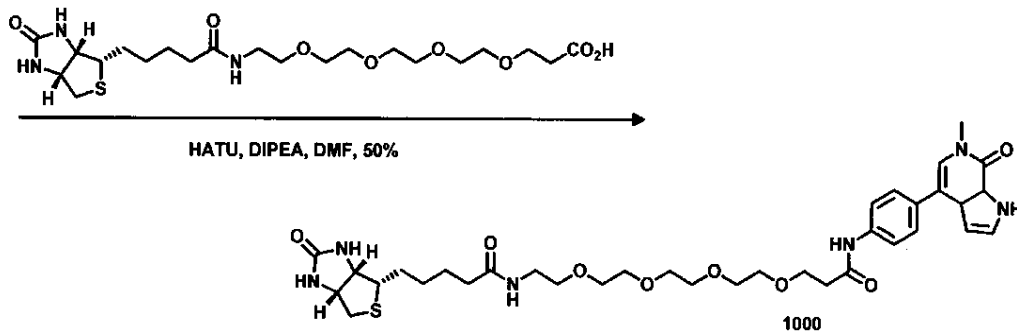
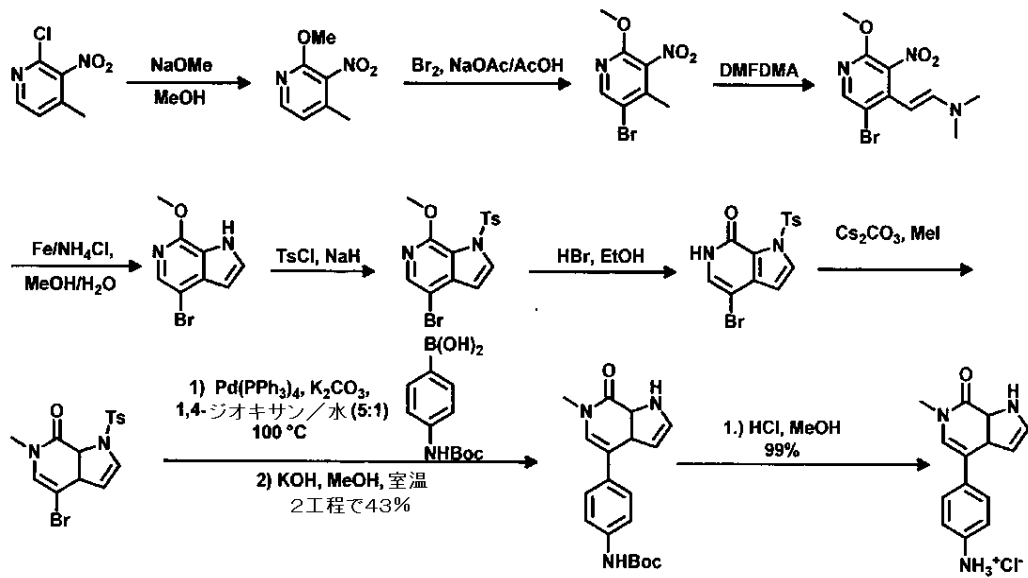
TAF1-BD1 TR-FRET 結合アッセイを使用したインヒビターの  $IC_{50}$  測定  
【0303】

His/Flag エピトープタグ化 TAF1-BD1<sub>1381-1497</sub> をクローン化  
し、発現させ、均一になるまで精製した。TAF1-BD1 の結合および阻害を、TR-  
FRET アッセイテクノロジー (Perkin-Elmer) を使用したビオチン化小分  
子化合物 1000 と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には  
、384 ウェル ProxiPlate 中で、DMSO (最終濃度 0.2% DMSO) また  
は化合物の DMSO 連続希釈物のいずれかの存在下で、TAF1-BD1 (最終濃度 0.  
08  $\mu$ M) を含む 50 mM HEPES (最終 pH 7.5)、50 mM NaCl (最  
終濃度)、1 mM TCEP (最終濃度)、0.1 mg/mL BSA (最終濃度)、お  
よび 0.069 mM Brij-35 (最終濃度) を添加した。室温で10分間のインキ  
ュベーション後、ビオチン-リガンド (最終濃度 0.08  $\mu$ M) を添加した。室温で10分  
間のインキュベーション後、Eu-W1024 抗-6xHis 抗体 (Perkin Elmer  
AD0110) と SureLight (商標) ストレプトアビジン-アロフィ  
コシアニン (SA-APC、Perkin Elmer CR130-100) との混合物  
を、それぞれの最終濃度が 0.2 nM 抗体および 0.05  $\mu$ M SA-APC になるまで  
添加した。室温で40分間の平衡後、プレートで読み取り、 $IC_{50}$   
を、4パラメーターロジスティックモデル (XLFIT) を使用して計算した。上記  
の TAF1-BD1 TR-FRET 結合アッセイは、本発明のさらなる実施形態を示す  
。

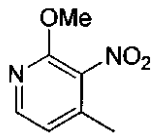
#### 実施例 210

##### 化合物 1000 の合成

## 【化 1 6 8】



工程 1 :  
2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン  
【化 1 6 9】



## 【 0 3 0 4】

2 - クロロ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 2 5 0 g、1 . 4 5 m o l ) を含むメタノール ( 1 . 0 L ) の溶液を、攪拌および冷却した ( 0 ) ナトリウムメトキシド ( 2 5 0 g、4 . 6 3 m o l ) を含むメタノール ( 8 5 0 m L ) の溶液に滴下して添加した ( 2 時間 )。添加後、混合物を 2 3 時間加熱還流し、その時点で、T L C は反応の完了を示していた。混合物をおよそ体積 9 0 0 m L まで減圧下で濃縮し、水 ( 1 . 5 L ) の添加によってクエンチした。得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 ( 2 5 0 g、収率 1 0 0 % ) を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.22 ( d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.10 ( d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.92 ( s, 3 H), 2.26 ( s, 3 H).

工程 2 :

10

20

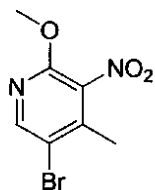
30

40

50

## 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン

【化 1 7 0】



【 0 3 0 5】

10

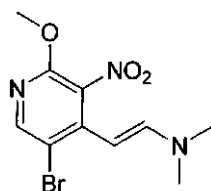
酢酸ナトリウム ( 3 6 5 g、5 . 3 7 m o l ) を、2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 2 5 0 g、1 . 4 9 m o l ) を含む酢酸 ( 1 . 5 L ) の攪拌溶液に周囲温度で添加し、次いで、 $\text{Br}_2$  ( 6 3 9 g、4 . 0 0 m o l ) を滴下して添加した ( 3 0 分間 )。添加後、混合物を 8 0 で 1 2 時間加熱し、その時点で、T L C は反応の完了を示していた。混合物を冷却し ( 0 )、1 0 % 水溶液 ( 1 . 5 L ) および飽和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液 ( 1 . 5 L ) の連続的な添加によってクエンチした。得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 ( 3 0 2 g、収率 8 2 . 2 % ) を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 8.25 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).

工程 3 :

20

( E ) - 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロ - 4 - ピリジル ) - N , N - ジメチル - エテンアミン

【化 1 7 1】



30

【 0 3 0 6】

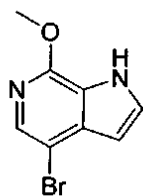
$\text{DMF}$  -  $\text{DMA}$  ( 6 0 0 m L ) を、攪拌および加熱した ( 8 0 ) 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン ( 1 3 4 g、0 . 5 4 m o l ) を含む  $\text{DMF}$  ( 1 . 1 L ) の溶液にゆっくり添加した。添加後、混合物を 9 5 で 5 時間加熱し、その時点で、T L C は反応の完了を示していた。混合物を室温に冷却し、氷水 ( 3 L ) に注いだ。得られた赤色固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 ( 1 6 7 g、収率 1 0 0 % ) を赤色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 8.24 (s, 1 H), 7.05 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1 H), 7.05 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1 H), 4.80 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.90 (s, 6 H).

40

工程 4 :

4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン

## 【化 172】



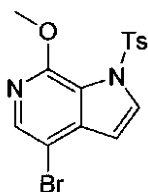
## 【0307】

2 - ( 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イル ) - N , N - ジメチルエテンアミン ( 50 . 0 g 、 165 mmol ) 、 Fe ( 50 . 0 g 、 893 mmol ) 、 および  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 50 . 0 g 、 943 mmol ) を含むメタノール /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 1900 / 250 mL ) の混合物を7時間加熱還流し、その時点で、LCMSは反応の完了を示していた。混合物を熱いうちに濾過し、ケーキをメタノール (  $3 \times 200 \text{ mL}$  ) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1 ) によって精製して、粗生成物を得た。この粗材料をアセトニトリルで粉砕して、表題化合物 ( 37 . 4 g 、 収率 99 . 5 % ) を淡褐色固体として得た。LCMS M / Z ( M + H ) 226 . 7 、 228 . 7 .

工程 5 :

4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - ( p - トリルスルホニル ) ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン

## 【化 173】



## 【0308】

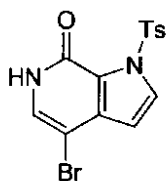
4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン ( 34 . 3 g 、 0 . 15 mol ) を含むTHF ( 700 mL ) の溶液を、攪拌および冷却した ( 0 ) 水素化ナトリウム ( 60 % 、 19 . 2 g 、 0 . 48 mol ) を含むTHF ( 700 mL ) の溶液に滴下して添加した。添加後、混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、0 に再冷却した。塩化トシル ( 38 . 0 g 、 0 . 20 mol ) を含むTHF ( 700 mL ) を滴下して添加し、得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 1 . 0 L ) の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチル (  $3 \times 600 \text{ mL}$  ) で抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリルで粉砕して、表題化合物 ( 51 . 2 g 、 収率 88 . 9 % ) を褐色固体として得た。この粗材料をさらに精製せずに次の工程で使用した。

工程 6 :

4 - ブロモ - 1 - ( p - トリルスルホニル ) - 6H - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - オン



## 【化 1 7 4】



## 【 0 3 0 9】

10

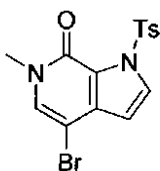
HBr (40%水溶液、1.1 L)を、4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - (p - トリルスルホニル)ピロロ[2,3 - c]ピリジン(102.5 g、0.27 mol)を含むエタノール(200 mL)の溶液に添加した。添加後、混合物を90 で2時間加熱し、その時点で、TLCは反応の完了を示していた。混合物を0 に冷却し、得られた白色固体を濾過によって回収した。この固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物(87.5 g、収率88.6%)を淡褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.48 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H).

工程 7 :

20

4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル)ピロロ[2,3 - c]ピリジン - 7 - オン

## 【化 1 7 5】



30

## 【 0 3 1 0】

ヨウ化メチル(24.5 g、172.8 mmol)を、4 - ブロモ - 1 - トシル - 1H - ピロロ[2,3 - c]ピリジン - 7 (6 H) - オン(中間体 A)(16.7 g、45.5 mmol)および炭酸セシウム(17.8 g、54.6 mmol)を含むジオキサン(250 mL)の攪拌懸濁液に滴下して添加した。添加後、反応混合物を室温で18時間攪拌し、その時点で、LCMSは反応の完了を示していた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を水(200 mL)で希釈した。混合物をEtOAc(3 x 200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1)によって精製して、表題化合物(14.0 g、収率81.4%)を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H).

40

工程 8 :

## 【 0 3 1 1】

50 mLバイアルに、マグネチックスターラーバー、4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - トシル - 1H - ピロロ[2,3 - c]ピリジン - 7 (6 H) - オン(0.281 g、0.737 mmol)、1,4 - ジオキサン(3.69 mL、0.737 mmol)、水(0.5 mL、27.8 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.306 g、2.211 mmol)、4 - (tertブトキシカルボニルアミノ)フェニルボロン酸(0.227 g、0.958 mmol)

50

mol)、およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.085g、0.074mmol)を入れた。バイアルをパージし、窒素雰囲気下に置き、撹拌しながら95℃に12時間加熱後、室温に冷却した。次いで、反応物を水(20mL)で希釈した。形成された沈殿物を、ブフナー漏斗を使用した真空濾過によって回収した。固体をさらなる水(2×25mL)で洗浄し、乾燥させ、回収した。この材料をメタノール(約5mL)に懸濁し、KOH(200mg)で処理した。2時間後、MeOHを真空中で除去し、粗材料を水(約20mL)に懸濁し、得られた固体を、ブフナー漏斗を使用した真空濾過によって回収した。固体をさらなる水で洗浄し、回収し、真空中で乾燥させて、tert-ブチル4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニルカルバマート(362mg、0.907mmol)を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z(M+H) 494.

10

工程9:

【0312】

50mL丸底フラスコに、マグネチックスターラーバー、tert-ブチル4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニルカルバマート(350mg、1.031mmol)、MeOH(2.062mL、1.031mmol)、およびHCl(1.031mL、4.12mmol)(4Nジオキサン溶液)を入れた。次いで、反応物を室温で4時間撹拌後、ジオキサン(25mL)で希釈した。形成された沈殿物を、ブフナー漏斗を使用した真空濾過によって回収し、さらなるジオキサンの洗浄し、真空中で乾燥させて、4-(4-アミノフェニル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(188mg、0.786mmol、収率76%)を白色固体として得た。LCMS M/Z(M+H) 240.

20

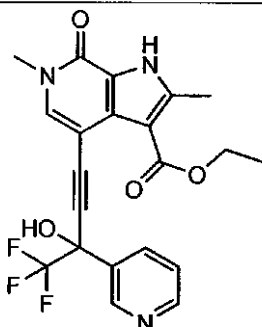
工程10:

【0313】

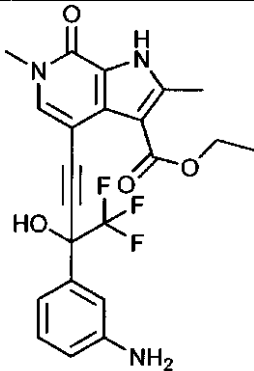
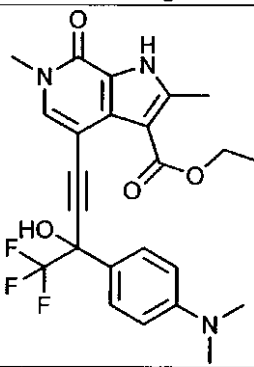
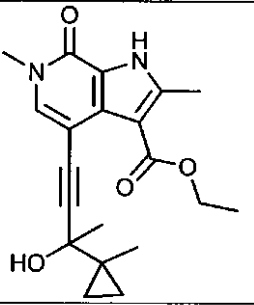
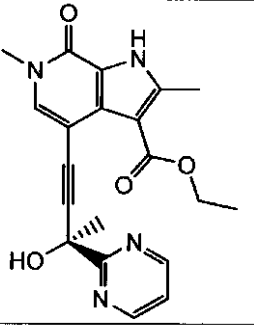
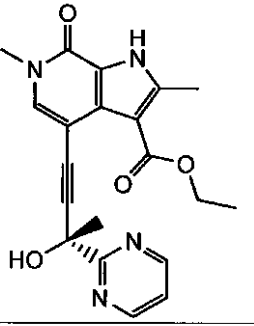
25mLバイアルに、マグネチックスターラーバー、4-(4-アミノフェニル)-6-メチル-1Hピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(0.038g、0.159mmol)、無水DMF(0.794mL、0.159mmol)、DIPEA(0.139mL、0.794mmol)、17-オキソ-21-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1Hチエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-4,7,10,13-テトラオキサ-16-アザヘンイコサノイン-1-酸(azahenicosan-1-oic acid)(0.078g、0.159mmol)、およびHATU(0.075g、0.199mmol)を入れた。粗反応混合物を逆相HPLCによって直接精製して、N-(4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニル)-1-(5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-アミド(31mg、0.041mmol、収率26.0%)を得た。LCMS M/Z(M+2H)/2 357.

30

【表 2 0 - 1】

実施例	構造	TAF1-BD2 HTRF IC50 $\mu$ M	TAF1-BD1 HTRF IC50 $\mu$ M
1		0.0804	0.312

【表 20 - 2】

2		0.0453	0.249
3		0.0863	0.209
4		0.0727	0.352
5		1.63	8.35
6		0.147	0.989

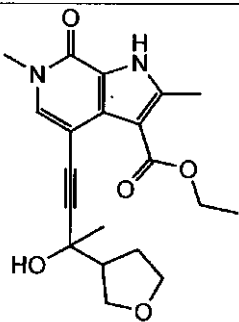
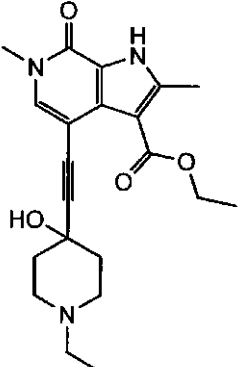
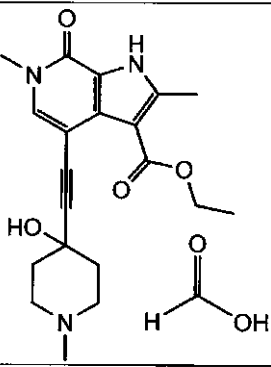
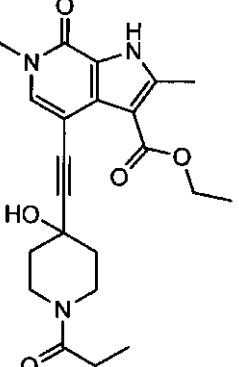
10

20

30

40

【表 20 - 3】

7		0.181	0.607
8		0.425	7.85
9		0.815	14.5
10		0.0589	2.23

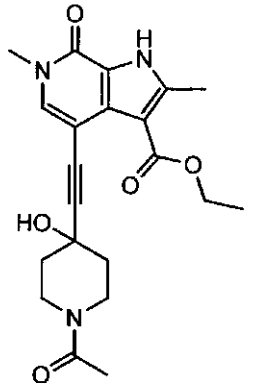
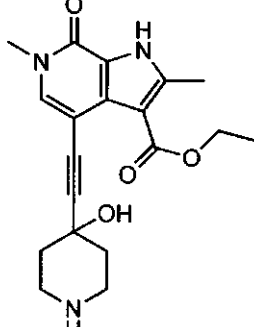
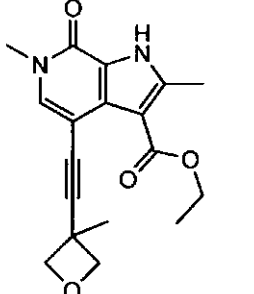
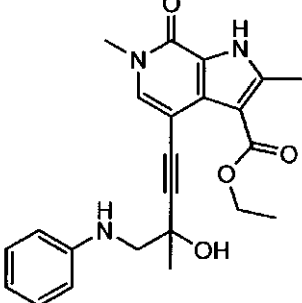
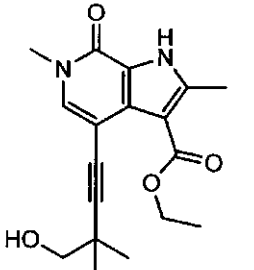
10

20

30

40

【表 20 - 4】

11		0.08	1.49
12		0.429	0.757
13		0.379	0.434
14		14.8	>20
15		0.189	0.343

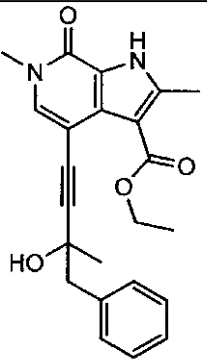
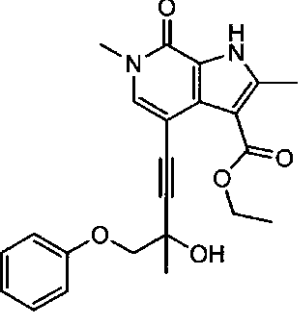
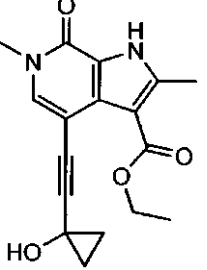
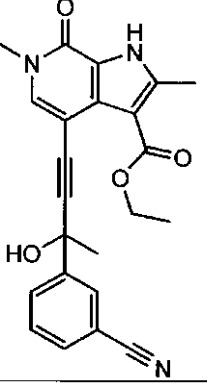
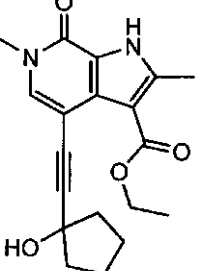
10

20

30

40

【表 20 - 5】

16		0.0388	0.212
17		0.0673	0.404
18		0.0854	0.632
19		0.0303	0.146
20		0.0219	0.282

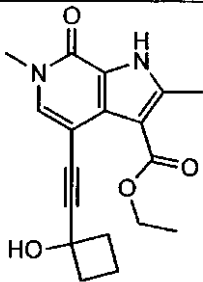
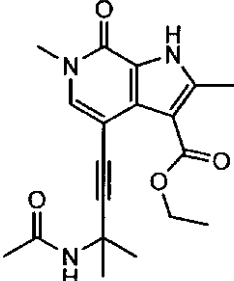
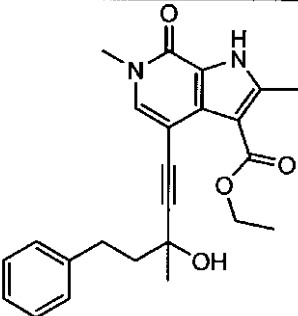
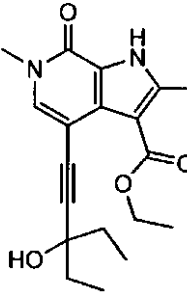
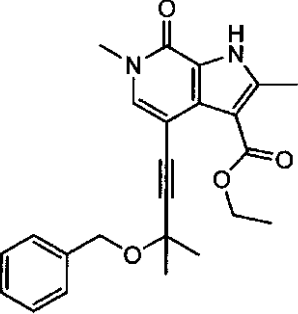
10

20

30

40

【表 20 - 6】

21		0.0611	0.407
22		0.523	0.804
23		0.0586	0.182
24		0.138	0.536
25		0.373	0.848

10

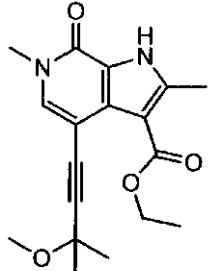
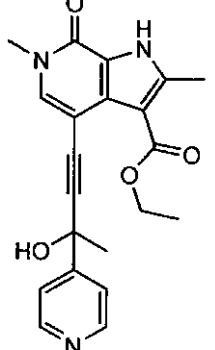
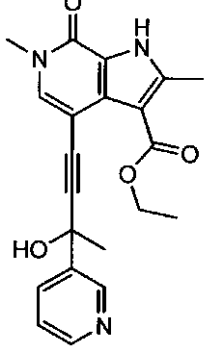
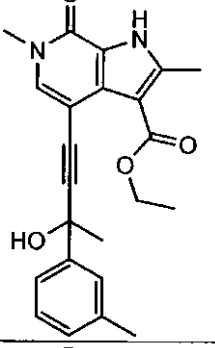
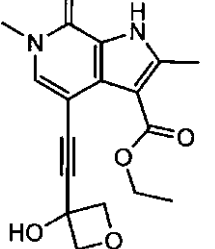
20

30

40



【表 20 - 7】

26		0.284	0.503
27		0.0899	0.338
28		0.0525	0.234
29		0.0509	0.303
30		0.0873	0.634

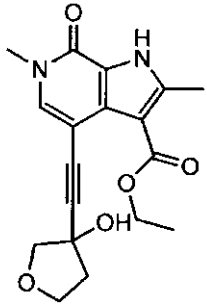
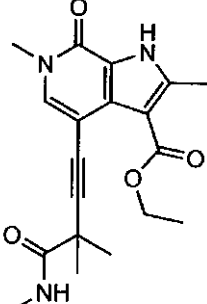
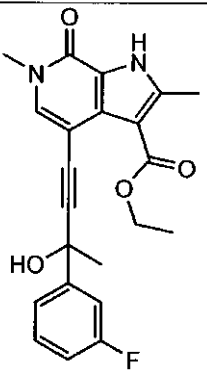
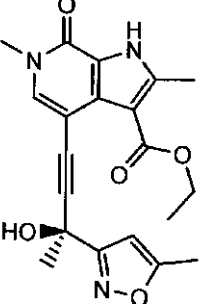
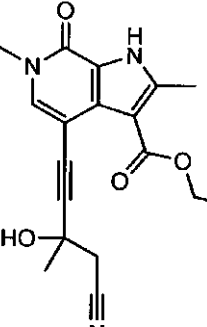
10

20

30

40

【表 20 - 8】

31		0.0408	0.511
32		1.32	0.802
33		0.06	0.218
34		0.286	0.595
35		0.1	0.139

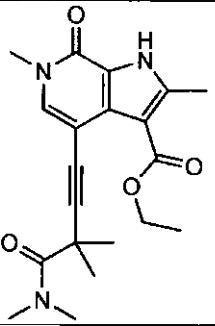
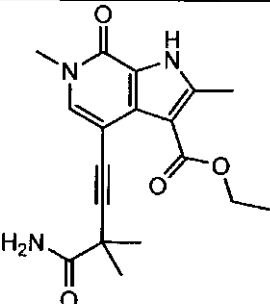
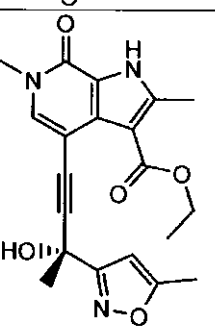
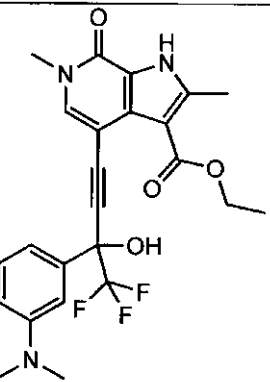
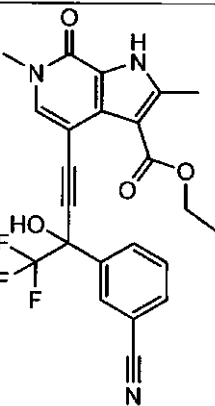
10

20

30

40

【表 20 - 9】

36		0.375	1.31
37		0.221	0.382
38		0.0454	0.136
39		0.0769	0.525
40		0.0692	0.355

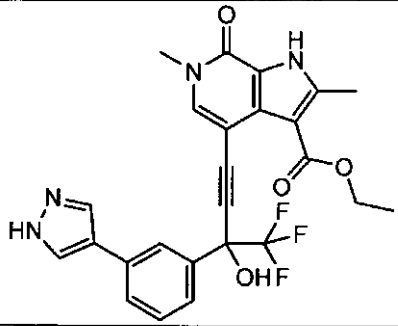
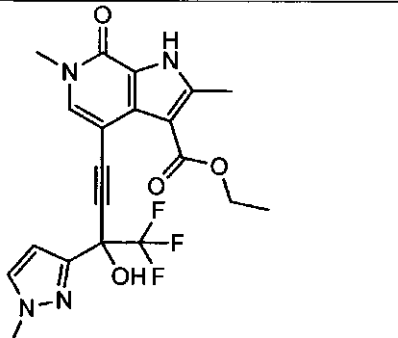
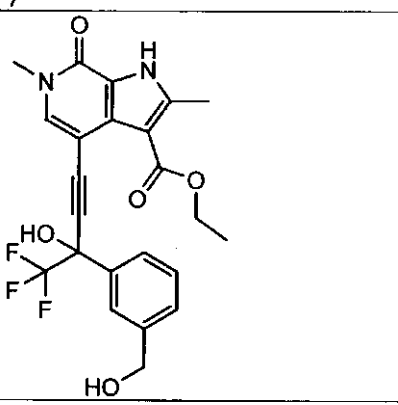
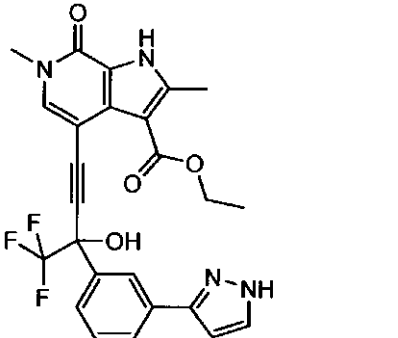
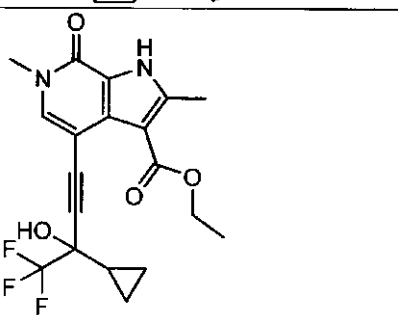
10

20

30

40

【表 20 - 10】

41		0.0215	0.171
42		0.0969	0.657
43		0.0355	0.257
44		0.017	0.226
45		0.0747	0.271

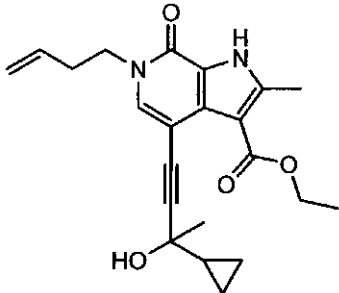
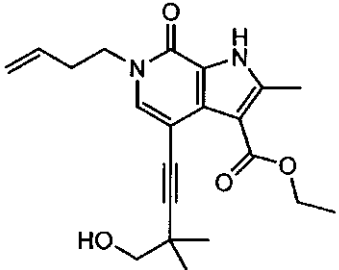
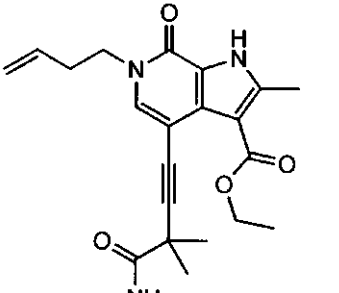
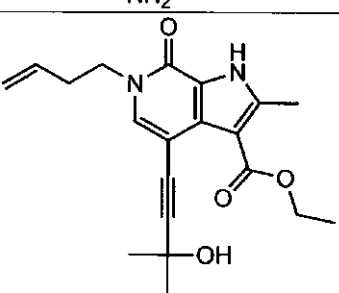
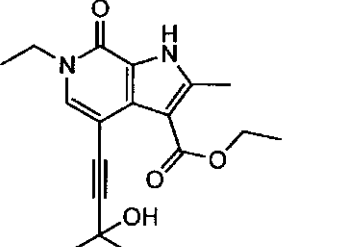
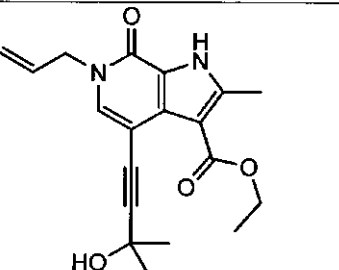
10

20

30

40

【表 20 - 11】

46		0.133	2.23
47		0.368	4.9
48		0.312	1.28
49		0.116	2.85
50		0.45	9.87
51		0.227	7.2

10

20

30

40

【表 20 - 12】

52		0.155	8.66
53		0.0952	0.859
54		0.122	0.179
55		0.074	0.457
56		0.129	0.337
57		0.0596	>20

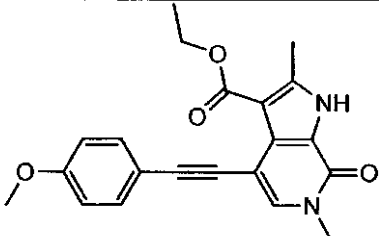
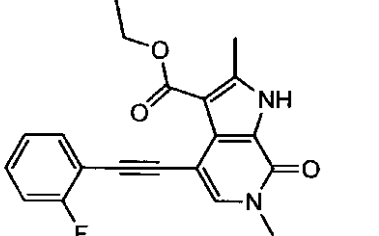
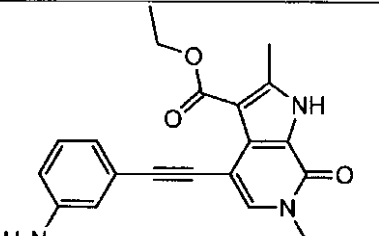
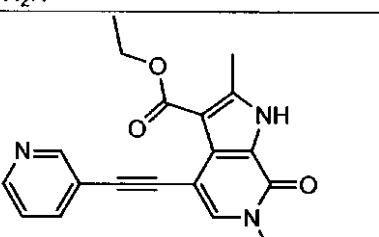
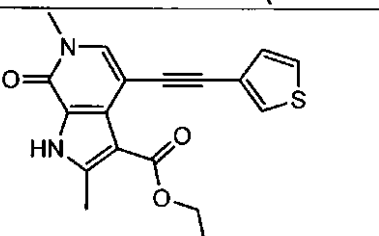
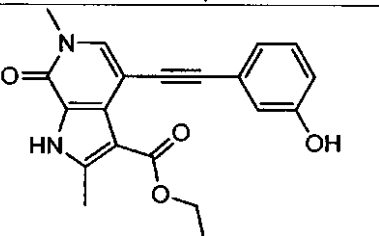
10

20

30

40

【表 20 - 13】

58		0.0384	0.315
59		0.0562	>2.22
60		0.0381	0.12
61		0.0477	0.292
62		0.0579	0.402
63		0.0385	0.195

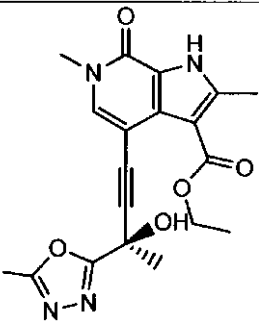
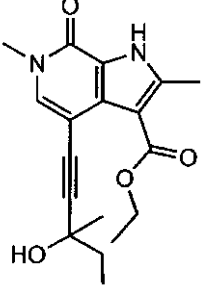
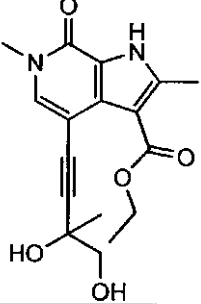
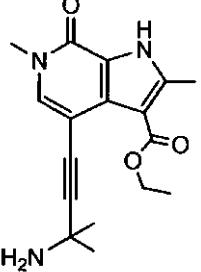
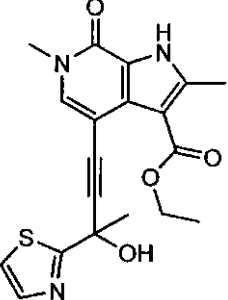
10

20

30

40

【表 20 - 14】

64		0.16	0.502
65		0.135	0.826
66		0.1	0.798
67		4.11	5.21
68		0.122	0.521

10

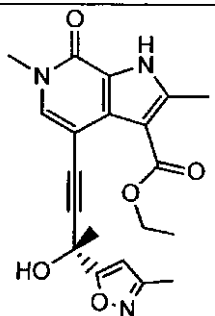
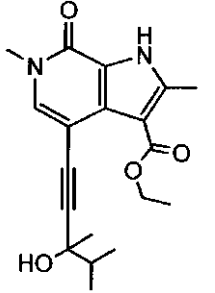
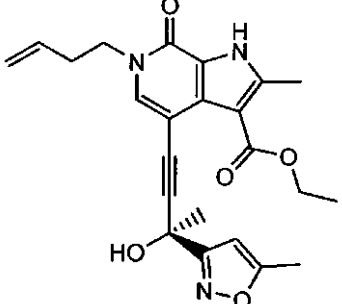
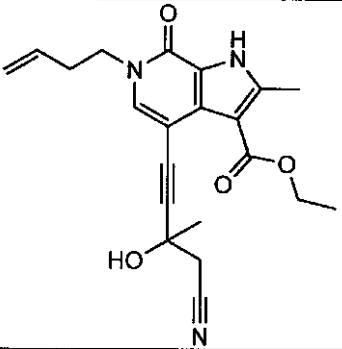
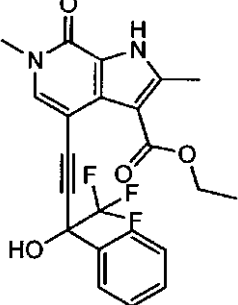
20

30

40



【表 20 - 15】

69		0.061	0.21
70		0.0823	0.515
71		0.19	2.51
72		0.181	>20
73		0.0695	0.287

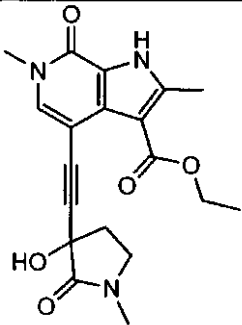
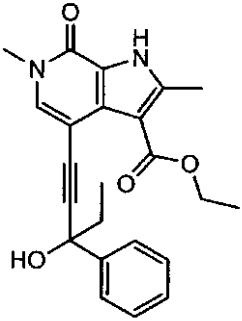
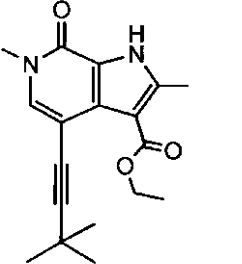
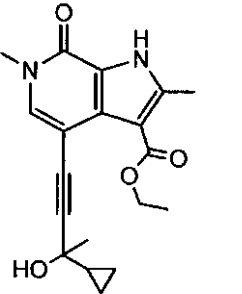
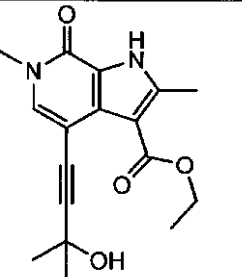
10

20

30

40

【表 20 - 16】

74		0.209	2.04
75		0.0765	0.427
76		0.777	0.561
77		0.049	0.243
78		0.0385	0.616

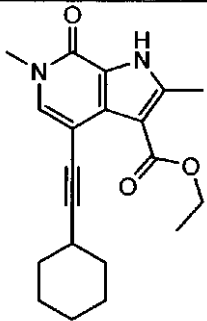
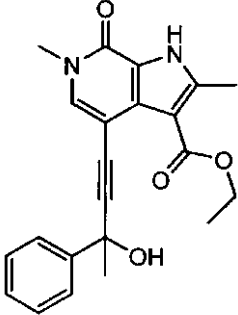
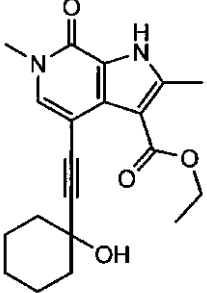
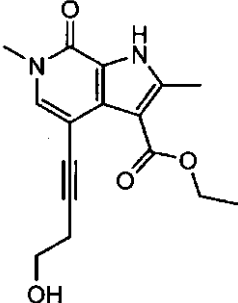
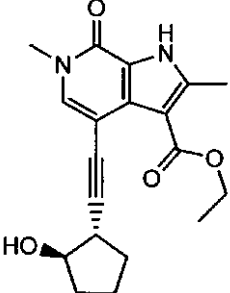
10

20

30

40

【表 20 - 17】

79		0.584	1.33
80		0.0226	0.243
81		0.0632	0.257
82		0.337	1.75
83		0.302	2.59

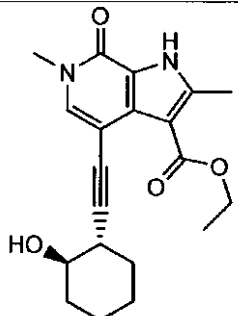
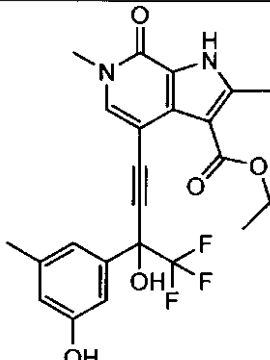
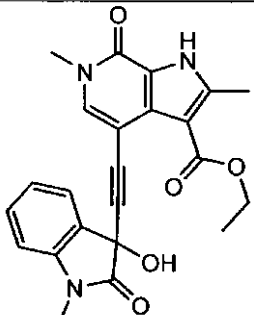
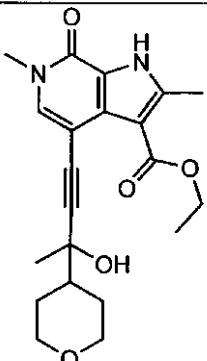
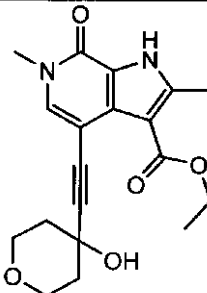
10

20

30

40

【表 20 - 18】

84		0.187	2
85		0.0637	0.395
86		0.0981	0.581
87		0.181	0.77
88		0.0986	1.11

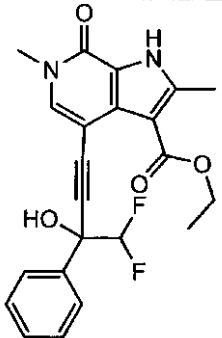
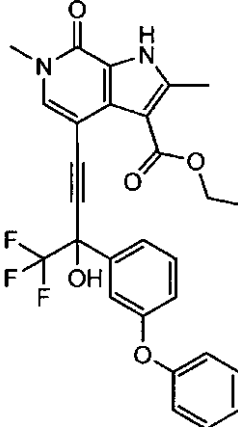
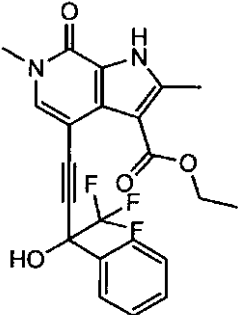
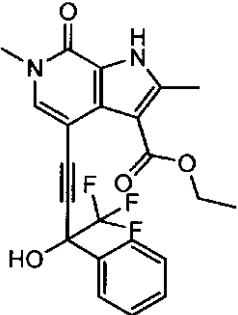
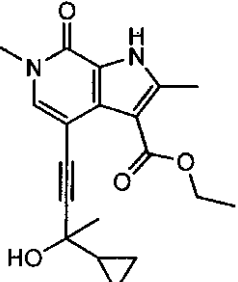
10

20

30

40

【表 20 - 19】

89		0.0329	0.278
90		0.699	2.28
91a		0.206	0.749
91b		0.0422	0.184
92a		0.0332	0.154

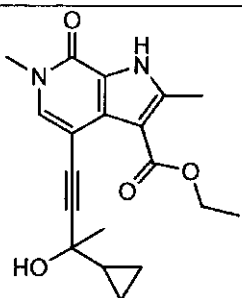
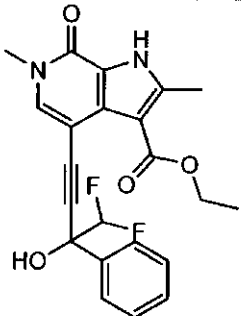
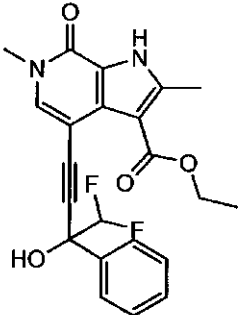
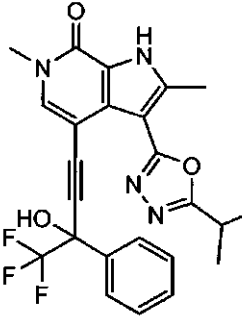
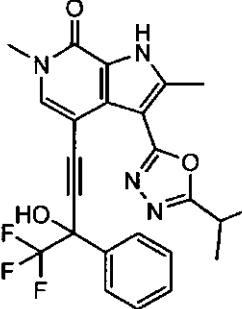
10

20

30

40

【表 20 - 20】

92b		0.23	1.09
93a		0.0655	0.599
93b		0.0214	0.176
94a		0.0276	0.192
94b		0.126	0.949

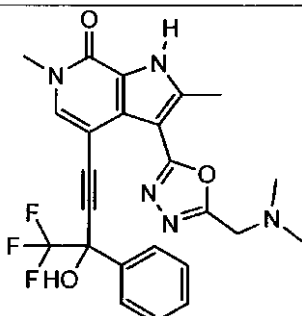
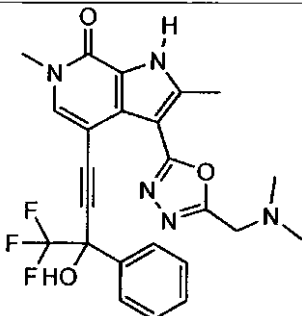
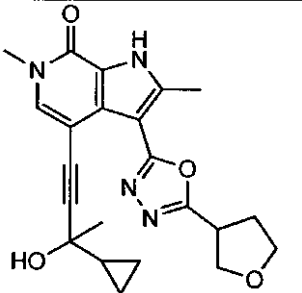
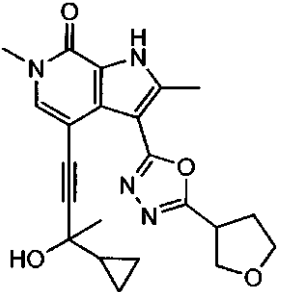
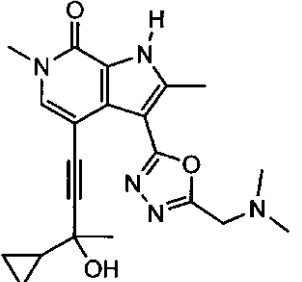
10

20

30

40

【表 20 - 21】

95a		0.143	0.92
95b		0.0398	0.211
96a		0.0407	0.182
96b		0.26	1.14
97a		0.385	1.24

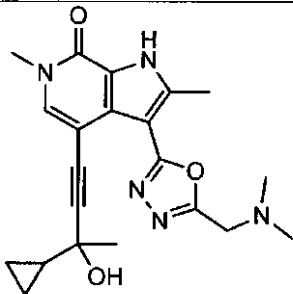
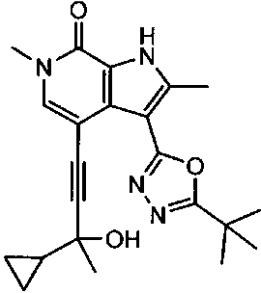
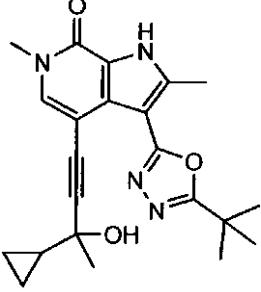
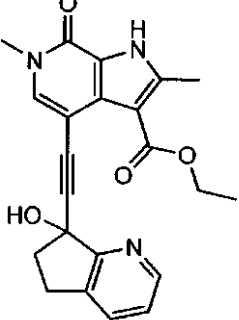
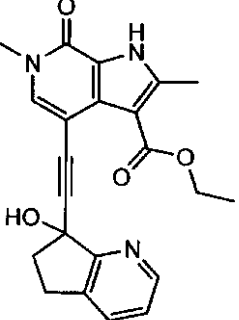
10

20

30

40

【表 20 - 22】

97b		0.0308	0.205
98a		0.227	0.728
98b		0.0339	0.108
99a		1.18	2.93
99b		0.0844	0.881

10

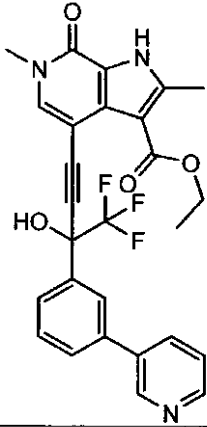
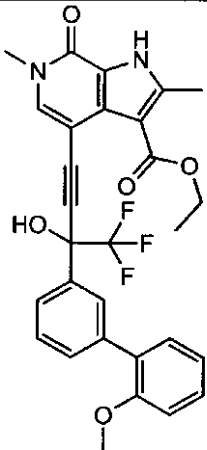
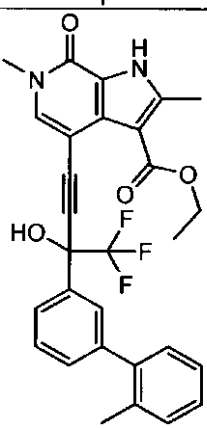
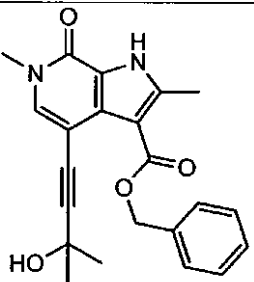
20

30

40



【表 20 - 23】

100		0.0273	0.189
101		0.608	4.33
102		0.912	7.51
103		0.0345	0.151

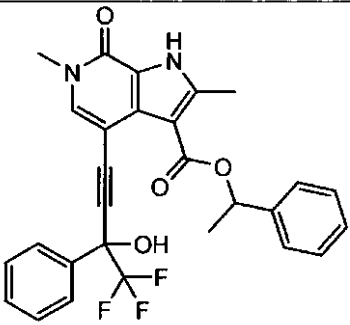
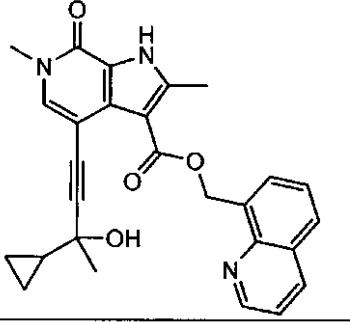
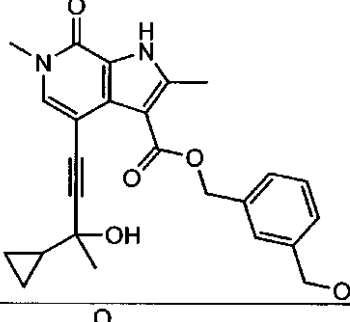
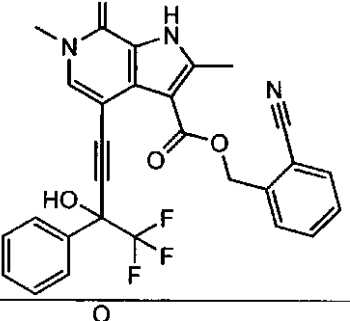
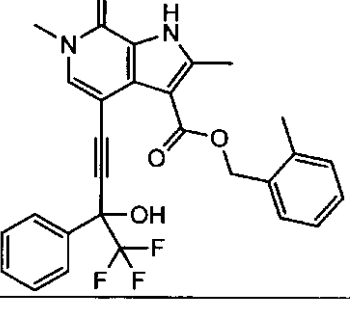
10

20

30

40

【表 20 - 24】

104		1.2	3.21
105		0.0346	0.0939
106		0.0372	0.166
107		0.344	1.63
108		1.26	3.35

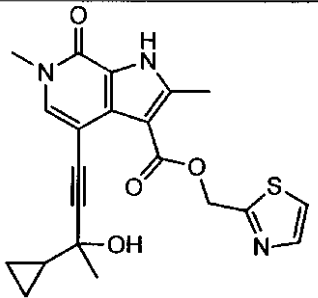
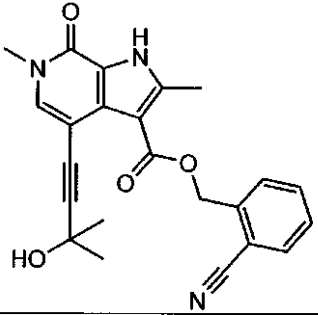
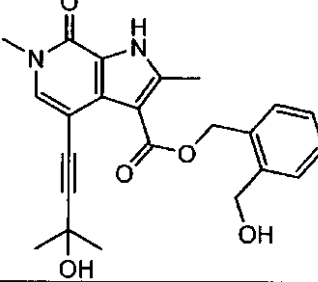
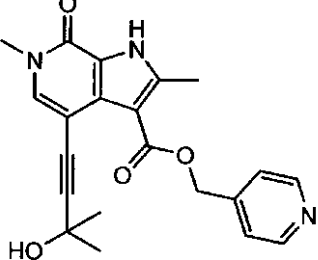
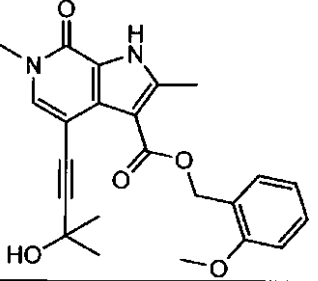
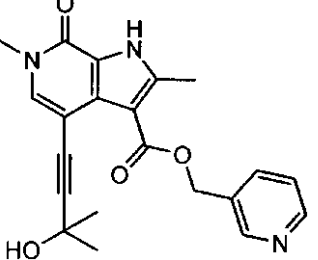
10

20

30

40

【表 20 - 25】

109		0.0679	0.222
110		0.0294	0.116
111		0.0379	0.259
112		0.61	4.62
113		0.024	0.123
114		0.0483	0.304

10

20

30

40

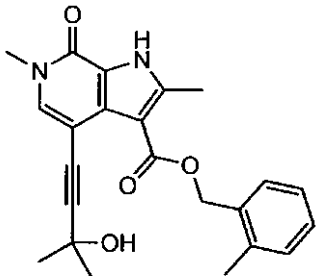
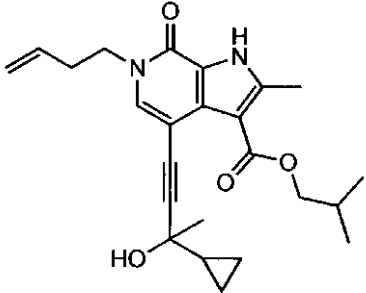
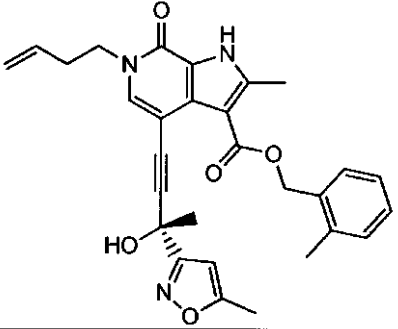
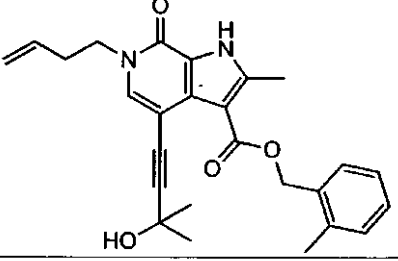
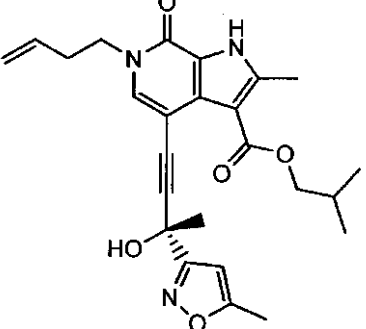
10

20

30

40

【表 20 - 27】

121		0.0215	0.085
122		0.116	1.71
123		0.243	>20
124		0.0597	>20
125		0.169	3.05

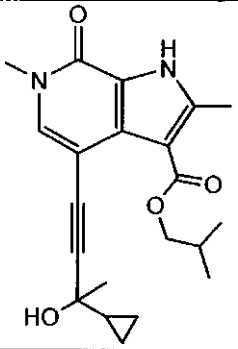
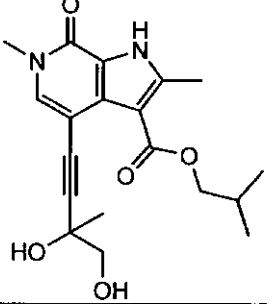
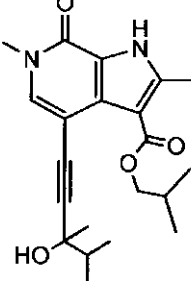
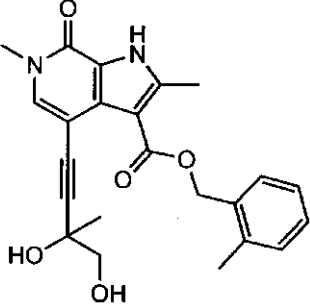
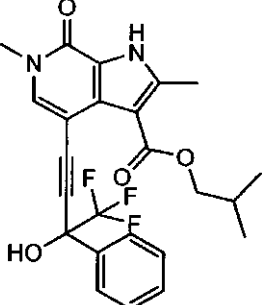
10

20

30

40

【表 20 - 28】

126		0.0401	0.123
127		0.0684	0.727
128		0.062	0.253
129		0.0413	0.274
130		0.28	1.54

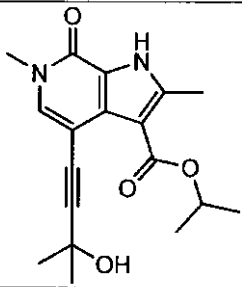
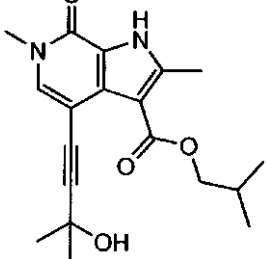
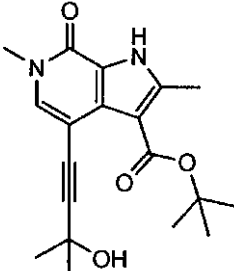
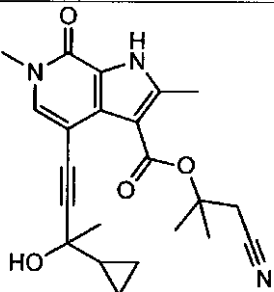
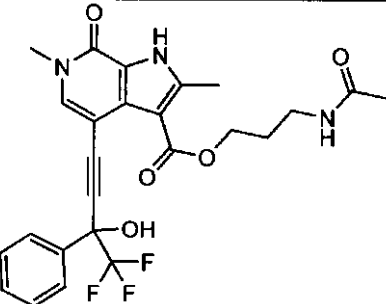
10

20

30

40

【表 20 - 29】

131		0.0483	0.36
132		0.0299	0.173
133		0.0311	0.308
134		0.0268	0.222
135		0.0408	0.295

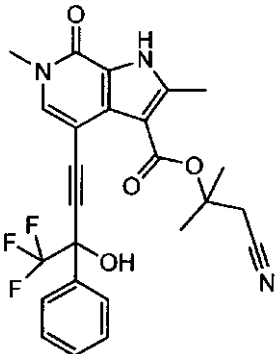
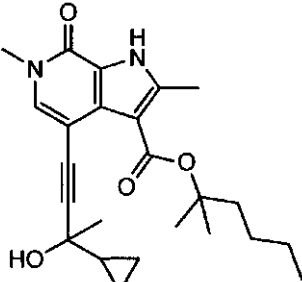
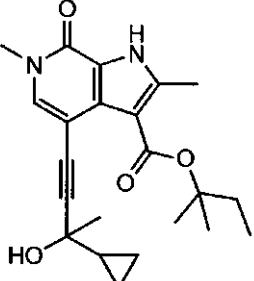
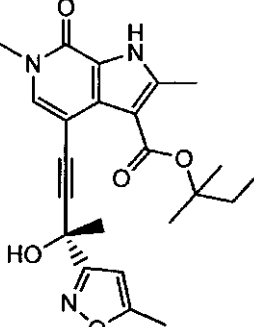
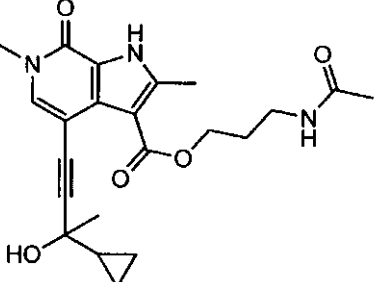
10

20

30

40

【表 20 - 30】

136		0.0365	0.267
137		0.079	0.481
138		0.0479	0.251
139		0.0477	0.232
140		0.0375	0.35

10

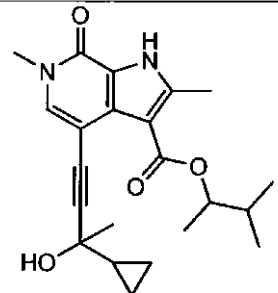
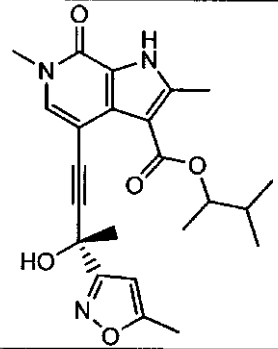
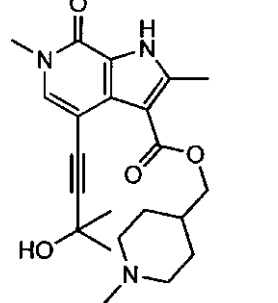
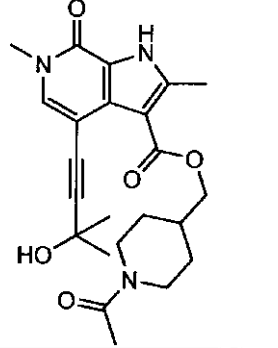
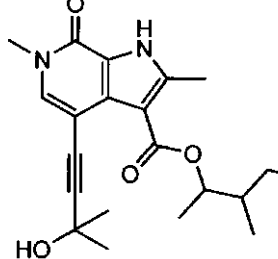
20

30

40



【表 20 - 3 1】

141		0.0756	0.244
142		0.0528	0.16
143		0.0748	1.87
144		0.0201	0.267
145		0.0533	0.272

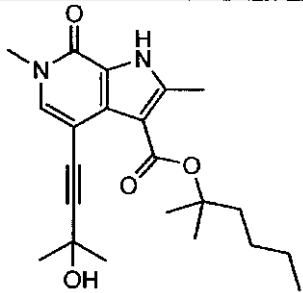
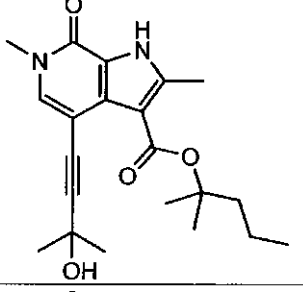
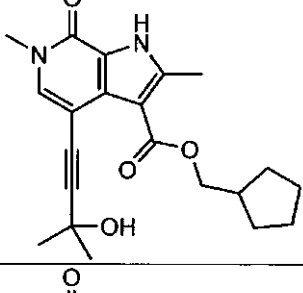
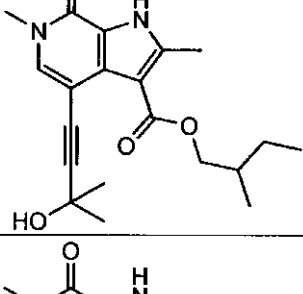
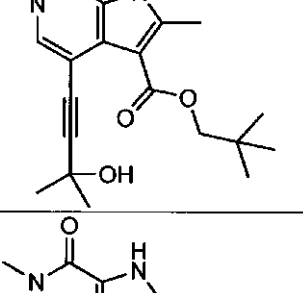
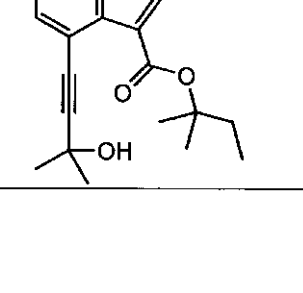
10

20

30

40

【表 20 - 32】

146		0.0432	0.288
147		0.0388	0.331
148		0.0237	0.0968
149		0.0194	0.101
150		0.0304	0.0936
151		0.0351	0.221

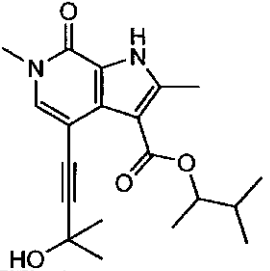
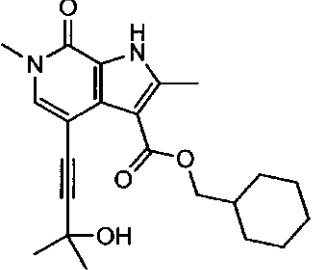
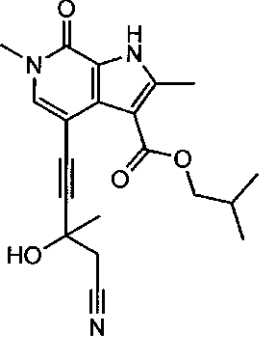
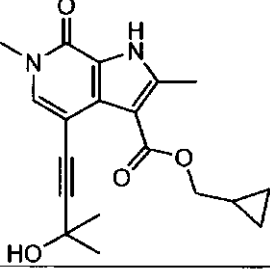
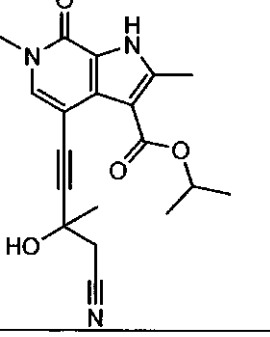
10

20

30

40

【表 20 - 33】

152		0.0536	0.235
153		0.0226	0.0853
154		0.0998	0.15
155		0.0528	0.274
156		0.106	0.276

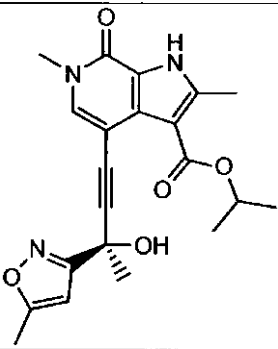
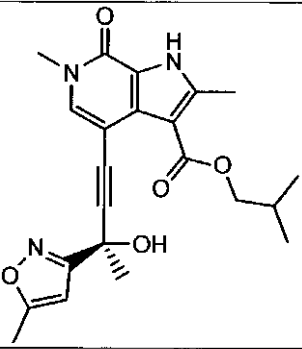
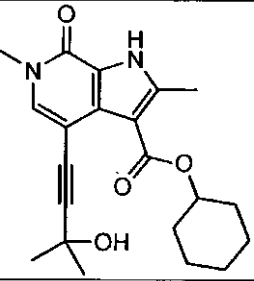
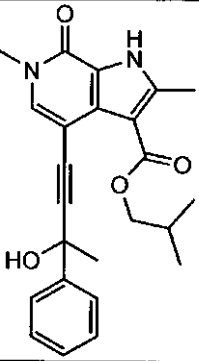
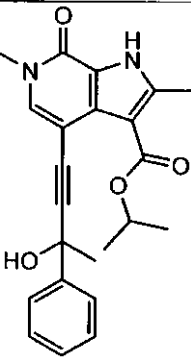
10

20

30

40

【表 2 0 - 3 4】

157		0.0712	0.233
158		0.0502	0.112
159		0.0369	0.295
160		0.0324	0.13
161		0.0511	0.274

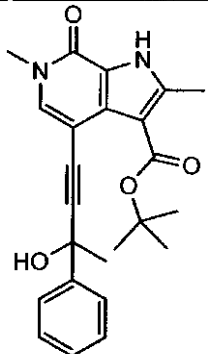
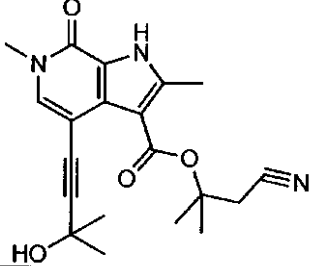
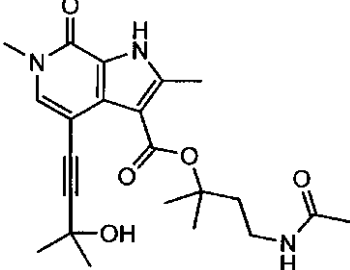
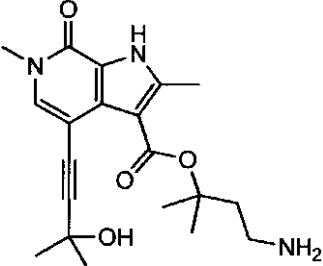
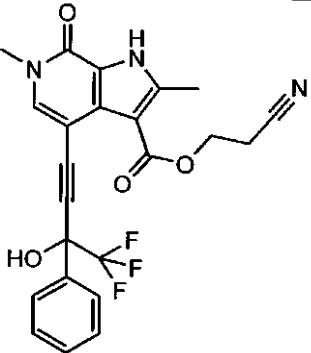
10

20

30

40

【表 20 - 35】

162		0.0544	0.318
163		0.0273	0.283
164		0.0485	0.514
165		0.0217	0.551
166		0.0312	0.214

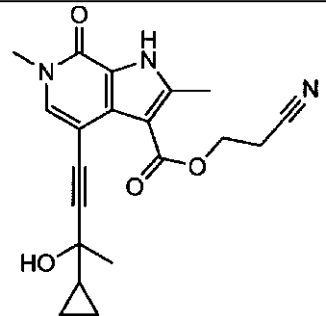
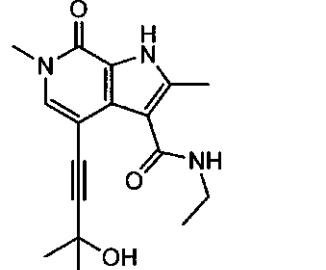
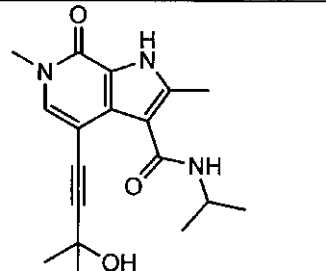
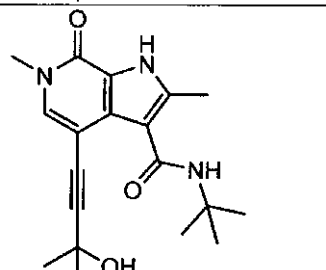
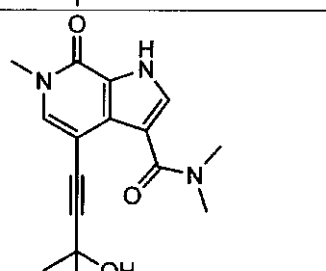
10

20

30

40

【表 20 - 36】

167		0.0468	0.282
168		1.63	5.79
169		2.67	5.31
170		0.347	3.62
171		1.73	4.42

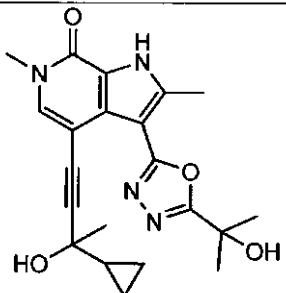
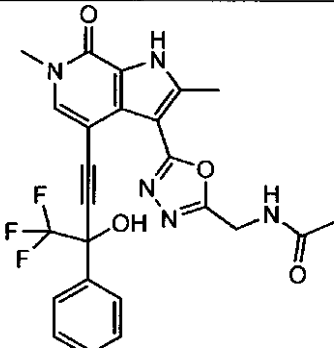
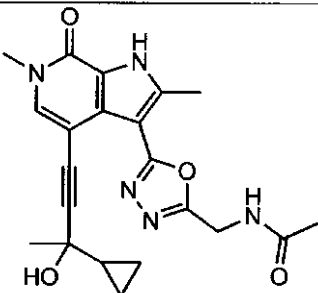
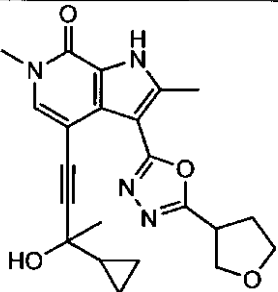
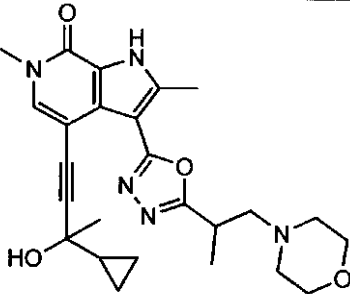
10

20

30

40

【表 20 - 37】

172		0.11	0.451
173		0.117	0.49
174		0.0864	0.521
175		0.0467	0.248
176		0.0383	0.241

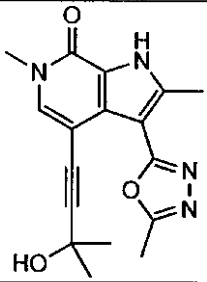
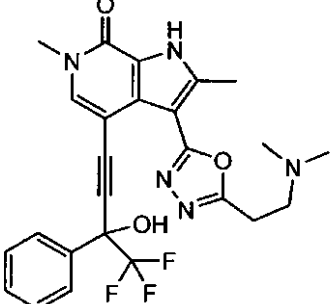
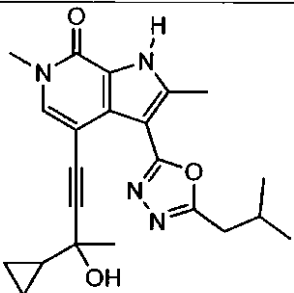
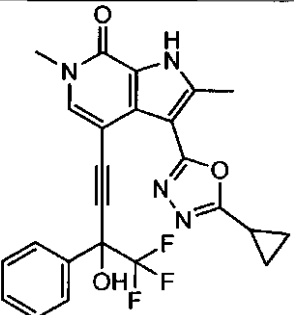
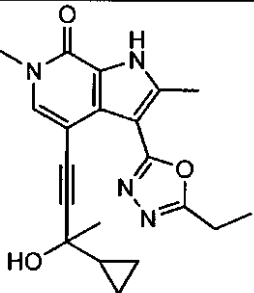
10

20

30

40

【表 20 - 38】

177		0.0507	0.543
178		0.0881	0.725
179		0.0292	0.137
180		0.0471	0.249
181		0.0448	0.199

10

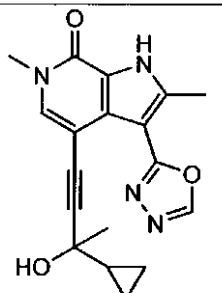
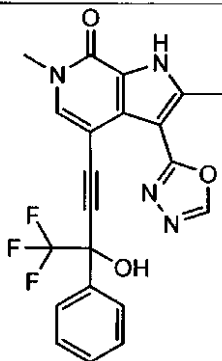
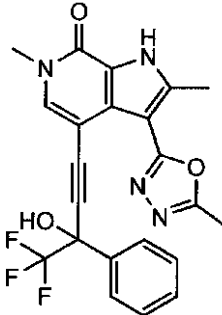
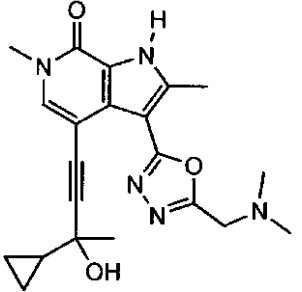
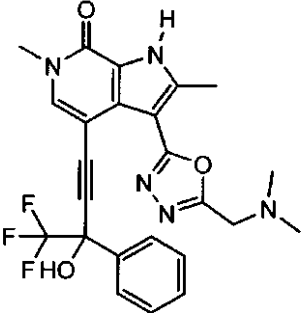
20

30

40



【表 20 - 39】

182		0.0535	0.285
183		0.0502	0.598
184		0.0627	0.327
185		0.0561	0.324
186		0.0687	0.484

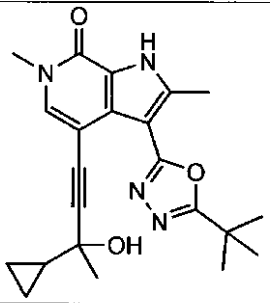
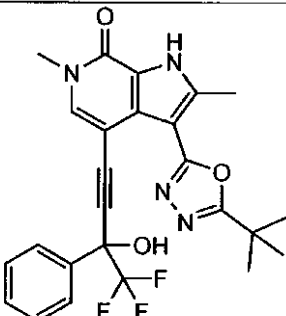
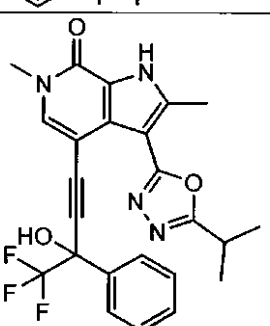
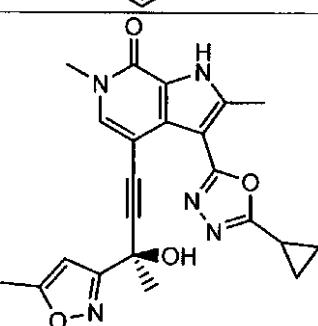
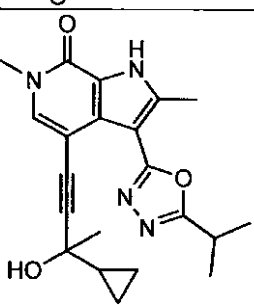
10

20

30

40

【表 20 - 40】

187		0.058	0.216
188		0.0862	0.385
189		0.0495	0.492
190		0.0499	0.239
191		0.0364	0.27

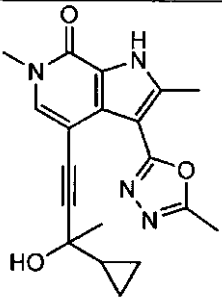
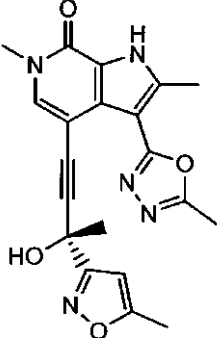
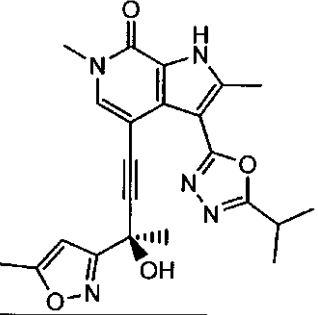
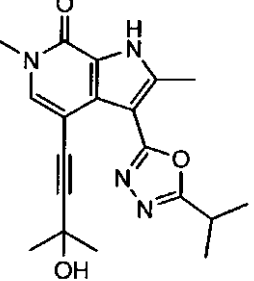
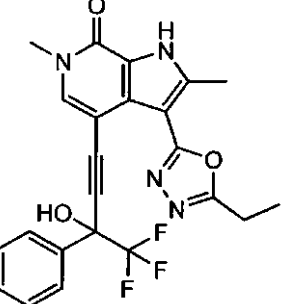
10

20

30

40

【表 20 - 4 1】

192		0.0616	0.335
193		0.153	0.517
194		0.0691	0.244
195		0.0294	0.36
196			

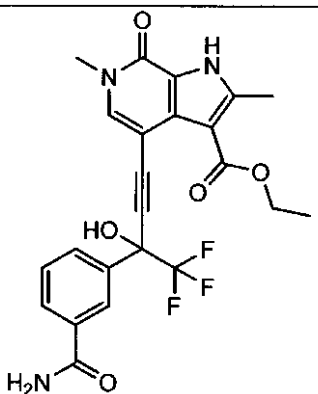
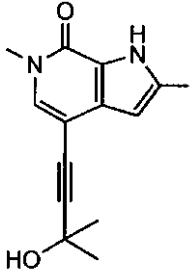
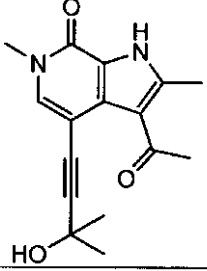
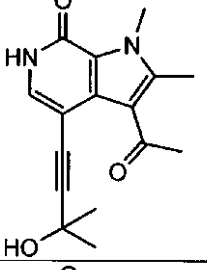
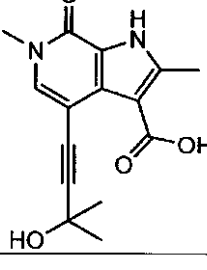
10

20

30

40

【表 20 - 42】

197		0.0341	0.185
198		0.536	1.74
199a		0.13	1.3
199b		20	20
200		13.7	20

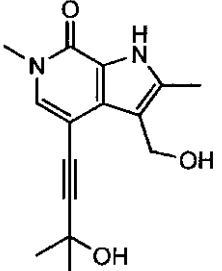
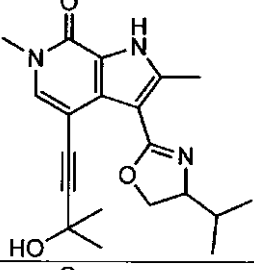
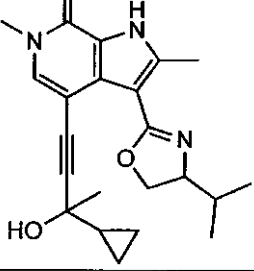
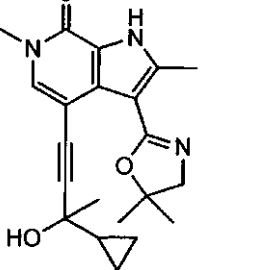
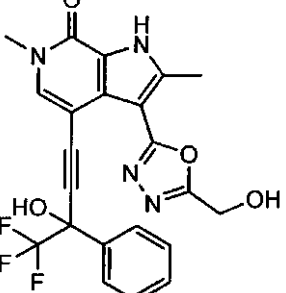
10

20

30

40

【表 2 0 - 4 3】

201		2.25	6.05
202		0.176	1.23
203		0.307	1.12
204		0.147	1.03
205		0.0888	0.334

10

20

30

40

【表 20 - 44】

206		0.0735	0.425
207		0.353	0.957
208		0.0795	0.438

## 【0314】

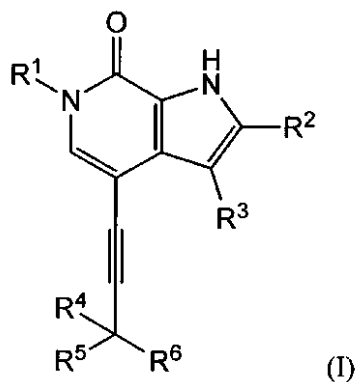
多数の実施形態を記載しているが、これらの実施例を、本明細書中に記載の化合物および方法を利用する他の実施形態を得るために変更することができる。したがって、本発明の範囲を、例で示した特定の実施形態ではなく添付の特許請求の範囲によって定義すべきである。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

式(I)：

【化176】



(式中、

$R^1$  は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、前記  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロ、シアノ、 $C_{1 \sim 3}$  アルコキシ、および  $C_{3 \sim 8}$  カルボシクリル（前記  $C_{3 \sim 8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

$R^2$  は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、前記  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロ、シアノ、 $C_{1 \sim 3}$  アルコキシ、および  $C_{3 \sim 8}$  カルボシクリル（前記  $C_{3 \sim 8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

$R^3$  は、H、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり、前記  $C_{1 \sim 6}$  アルキルおよび 5 ~ 6 員ヘテロアリール環は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、任意の  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

$R^a$  は、水素、 $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、任意の  $C_{1 \sim 10}$  アルキル、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^d$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

各々の  $R^b$  は、水素、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$  アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^c$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^c)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)-N(R^c)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^c)_2$ 、 $-O-R^c$ 、 $-S-R^c$ 、 $-O-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-R^c$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および  $-N(R^c)-S(O)_2-R^c$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^b$  が、それらが結合する窒素

10

20

30

40

50

とともに、オキソ、ハロ、および  $C_{1-3}$  アルキル（前記  $C_{1-3}$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各々の  $R^c$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^c$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_{1-3}$  アルキル（前記  $C_{1-3}$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各々の  $R^d$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^e$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^e)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)-N(R^e)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^e)_2$ 、 $-O-R^e$ 、 $-S-R^e$ 、 $-O-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-R^e$ 、 $-C(O)-OR^c$ 、 $-S(O)-R^c$ 、 $-S(O)_2-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-S(O)-R^c$ 、 $-N(R^c)-C(O)-N(R^c)_2$ 、および  $-N(R^e)-S(O)_2-R^e$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、

各々の  $R^e$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2 つの  $R^e$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_{1-3}$  アルキル（前記  $C_{1-3}$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各々の  $R^f$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキル（前記  $C_1 \sim C_6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

$R^4$  は存在しないか、H、ヒドロキシ、または  $C_{1-6}$  アルキル（前記  $C_{1-6}$  アルキルは、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される）であり；

$R^5$  は、H またはハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり； $R^6$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、カルボシクリル

10

20

30

40

50



、またはヘテロシクリルであり、前記  $C_1 \sim 6$  アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、1つまたは複数の  $R^g$  で任意選択的に置換され；または、 $R^5$  および  $R^6$  が、それらが結合する炭素とともに、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、前記カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、1つまたは複数の  $R^g$  で任意選択的に置換され；

各々の  $R^g$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリル、 $R^k$ 、ハロ、オキソ (=O)、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-OR^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、および  $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$  からなる群から独立して選択され；

各々の  $R^h$  は、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、各々の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および  $C_1 \sim 6$  アルキル（前記  $C_1 \sim 6$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；または、2つの  $R^h$  が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、および  $C_1 \sim 3$  アルキル（前記  $C_1 \sim 3$  アルキルは、オキソおよびハロからなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各々の  $R^k$  は、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、前記  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-OR^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、および  $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$  からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で置換される）の化合物またはその塩。

（項目2）

$R^1$  は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルである、項目1に記載の化合物。

（項目3）

$R^1$  はメチルである、項目1に記載の化合物。

（項目4）

$R^2$  は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$  アルコキシ、および  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル（前記  $C_3 \sim 8$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される）からなる群から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 6$  アルキルである、項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

（項目5）

$R^2$  はメチルである、項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

（項目6）

$R^3$  はHである、項目1～5のいずれか1項に記載の化合物。

（項目7）

10

20

30

40

50

$R^3$  は、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり、任意のカルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 8)

$R^3$  は  $-N(R^b)_2$  である、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

$R^3$  は  $-C(=O)R^a$  である、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

$R^3$  は  $-C(=O)OR^a$  である、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 11)

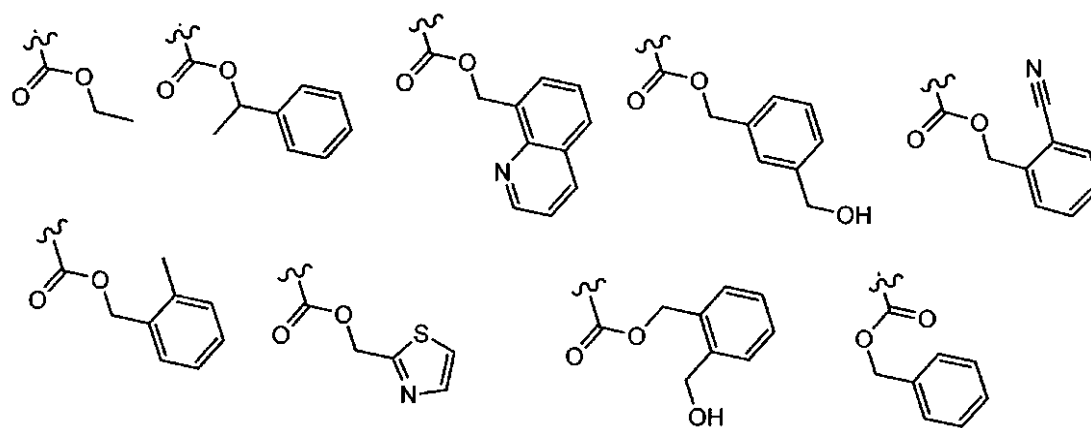
$R^3$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環であり、任意の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

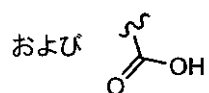
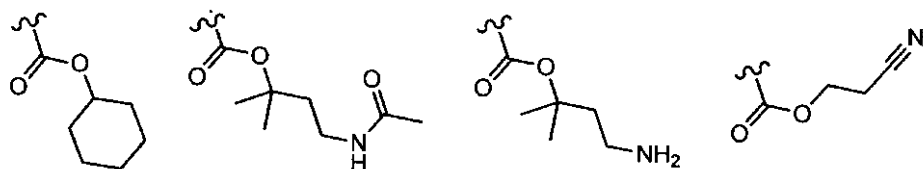
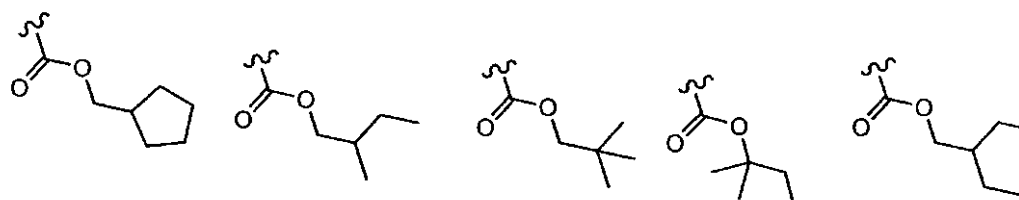
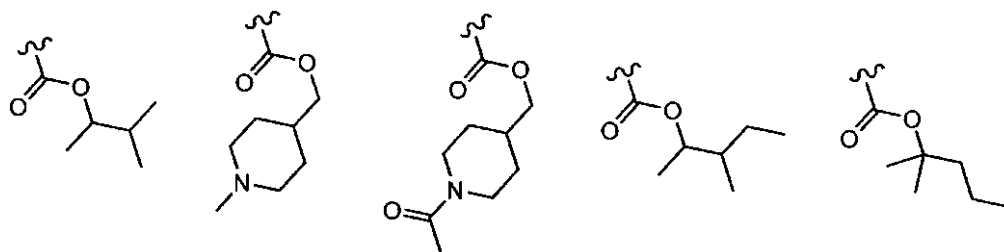
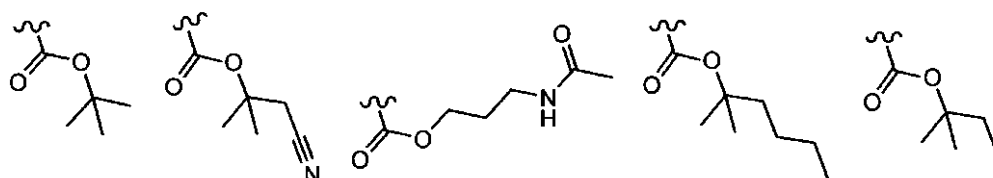
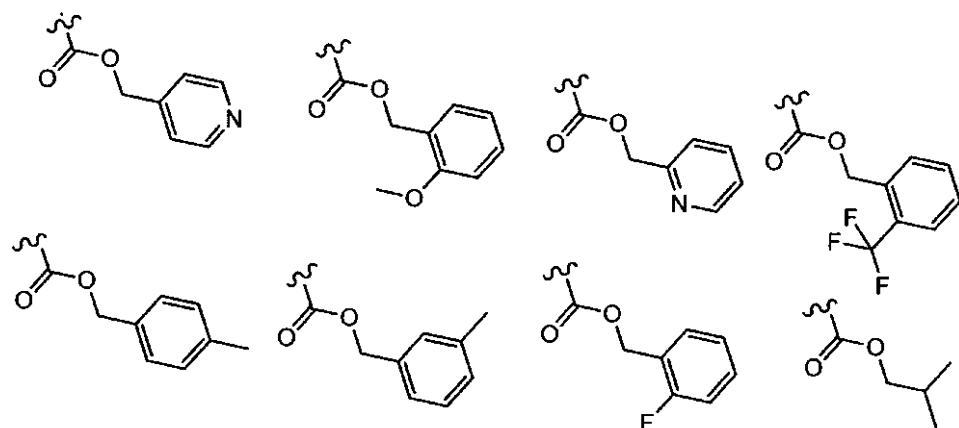
(項目 12)

$R^3$  は、

【化 1 7 7】



## 【化 1 7 8】

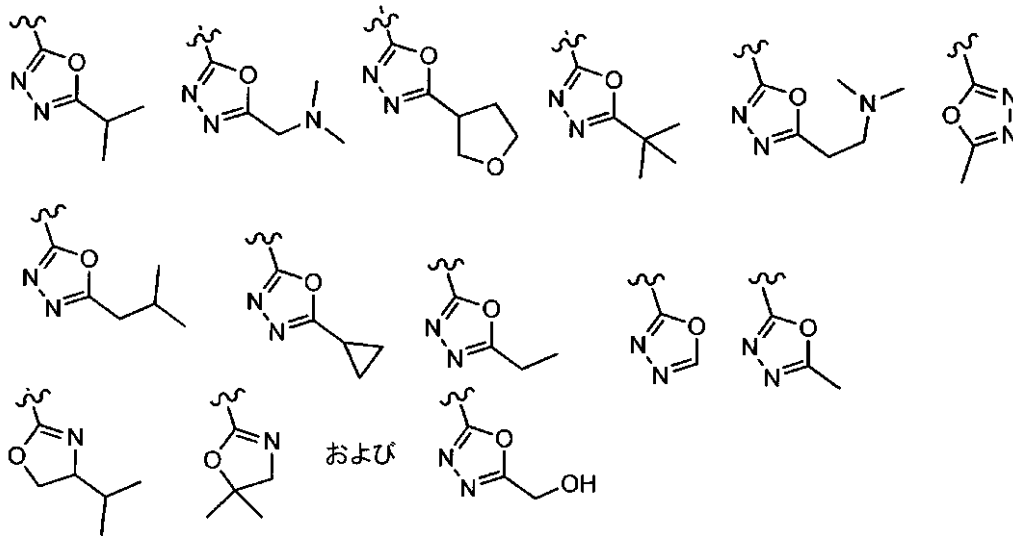


からなる群から選択される、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 1 3 )

R<sup>3</sup> は、

【化 1 7 9】



10

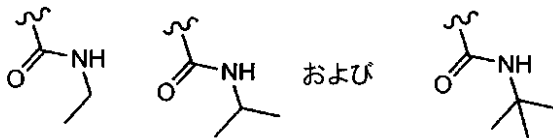
からなる群から選択される、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

( 項目 1 4 )

R<sup>3</sup> は、

【化 1 8 0】



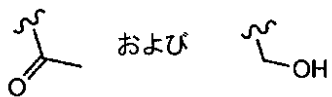
30

からなる群から選択される、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 1 5 )

R<sup>3</sup> は、

【化 1 8 1】



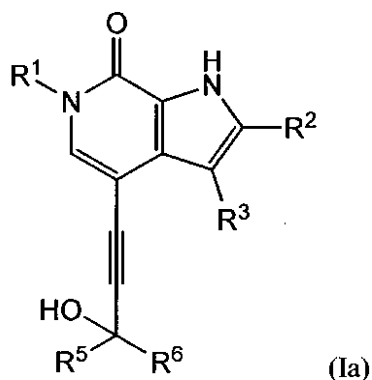
40

からなる群から選択される、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 1 6 )

式 ( I a ) :

## 【化 1 8 2】



10

の化合物である、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

(項目 1 7)

R<sup>4</sup> は H である、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 8)

R<sup>4</sup> はヒドロキシルである、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 9)

R<sup>4</sup> は、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 2 0)

R<sup>5</sup> は H である、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 1)

R<sup>5</sup> は、ハロからなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 2)

R<sup>6</sup> は、1 つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 3)

R<sup>6</sup> は、1 つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換されたカルボシクリルである、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 2 4)

R<sup>6</sup> は、1 つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 5)

R<sup>6</sup> は、オキソおよび - N ( R<sup>h</sup> )<sub>2</sub> で置換されて - C ( O ) - N ( R<sup>h</sup> )<sub>2</sub> 基を形成した C<sub>1</sub> アルキルである、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 6)

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、それらが結合する炭素とともに、1 つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換されたカルボシクリルを形成する、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 2 7)

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、それらが結合する炭素とともに、1 つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 8)

R<sup>4</sup> は存在せず；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、それらが結合する炭素とともに、1 つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意選択的に置換され、式 ( I ) の残部と芳香環の原子で連結したアリール環を形成する、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 9)

R<sup>4</sup> は存在せず；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、それらが結合する炭素とともに、1 つまたは複数の

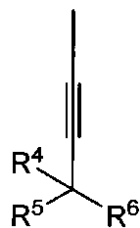
50

R<sup>8</sup>で任意選択的に置換され、式(I)の残部と芳香環の原子で連結したヘテロシクリルを形成する、項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目30)

以下の基：

【化183】



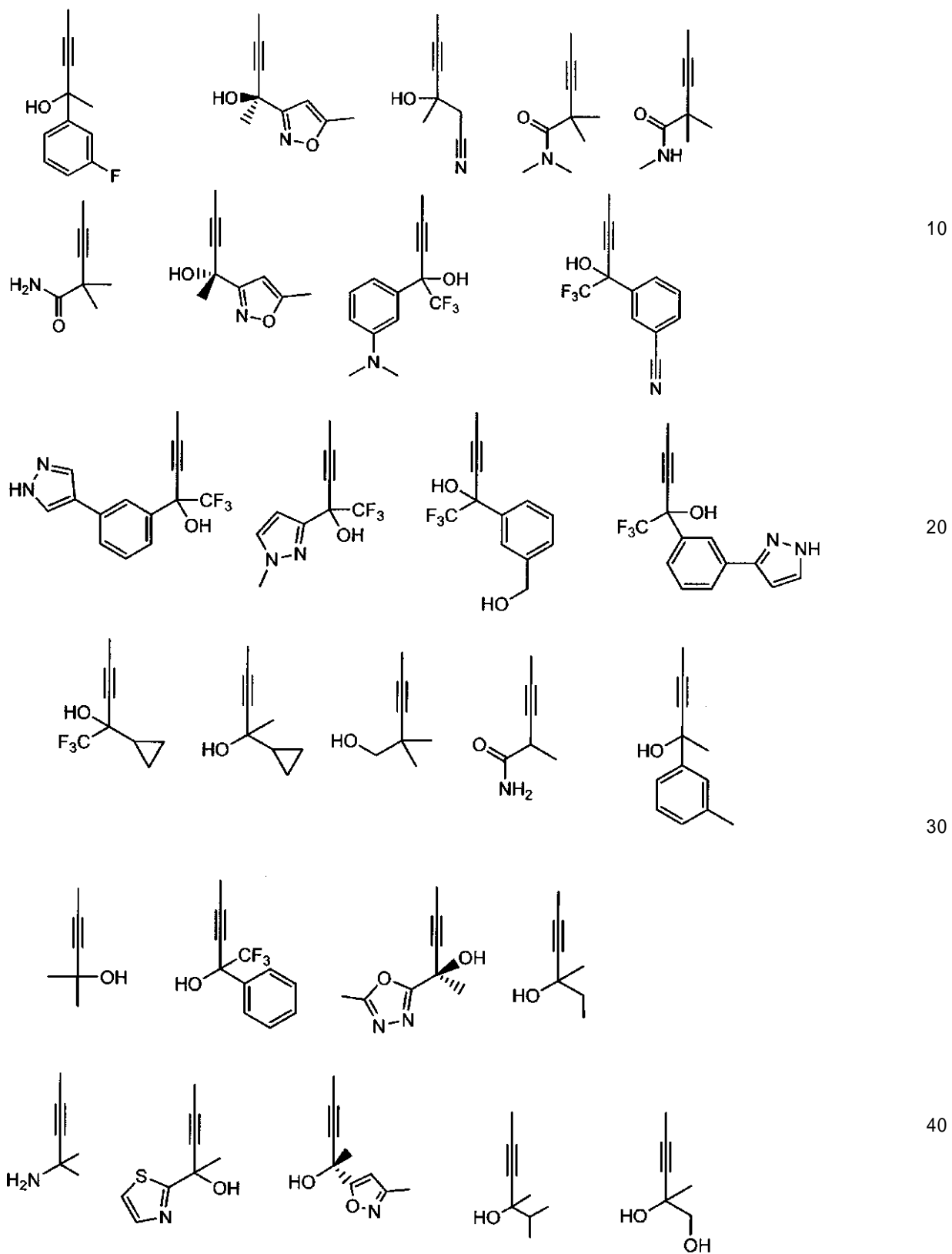
は、

【化 1 8 4】

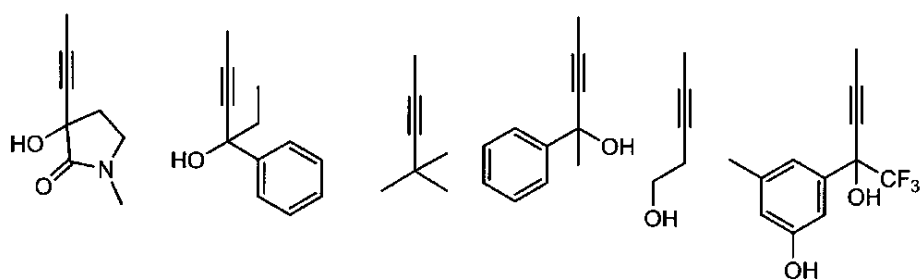




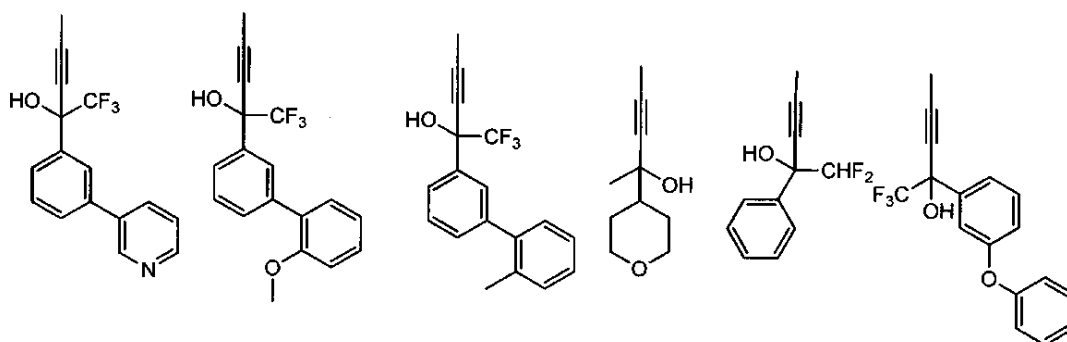
【化 1 8 5】



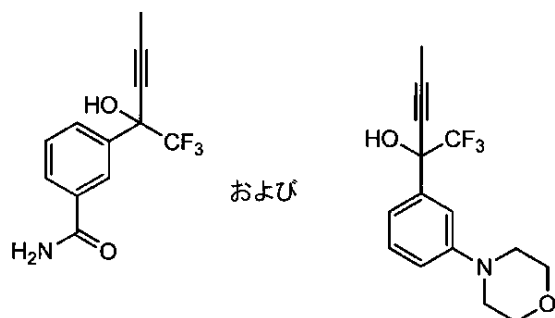
【化 1 8 6】



10



20



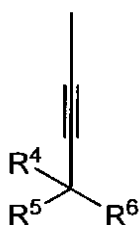
からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

30

( 項目 3 1 )

以下の基：

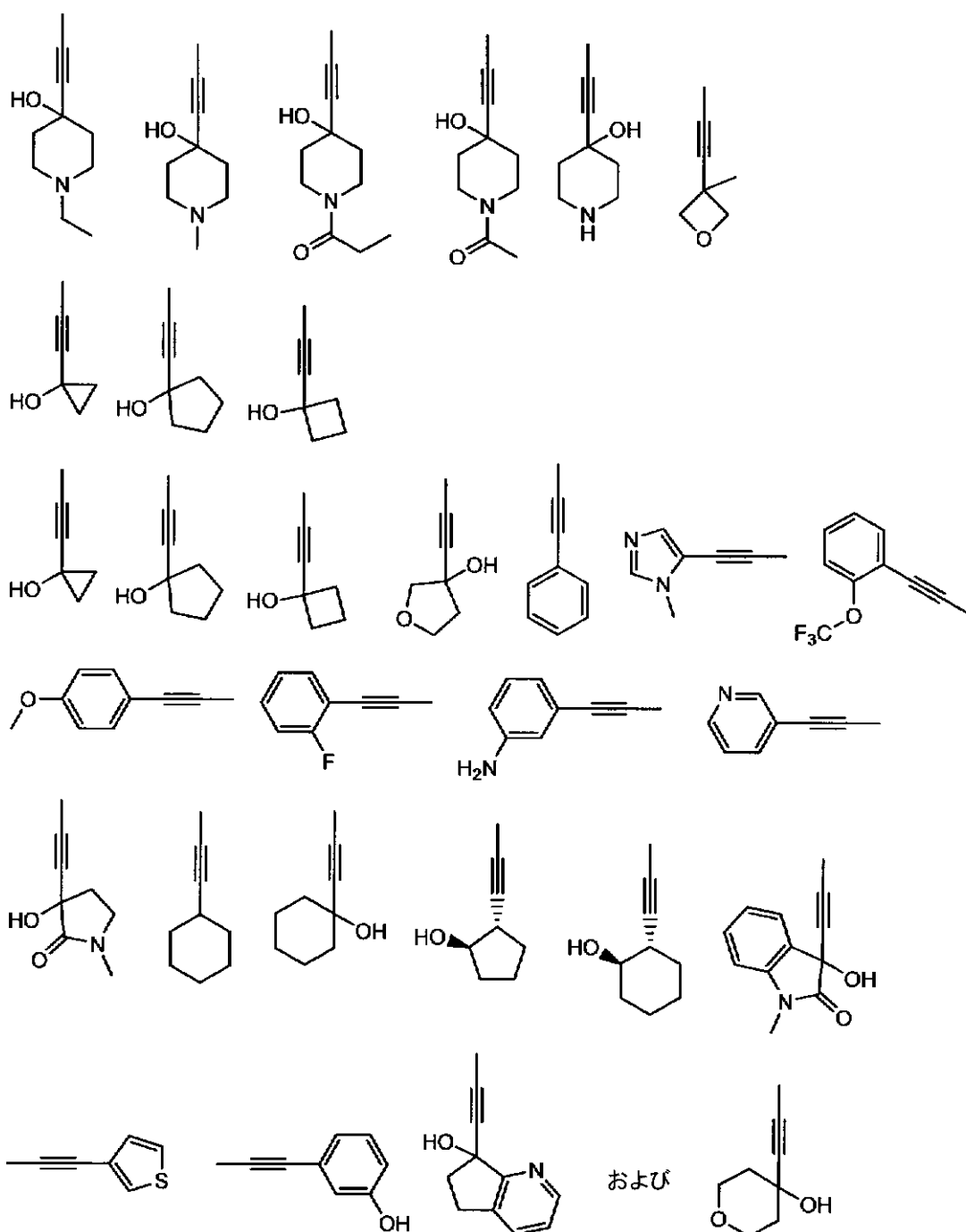
【化 1 8 7】



40

は、

## 【化 1 8 8】



10

20

30

40

からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 3 2 )

$R^1$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、および  $C_{3-8}$  カルボシクリル ( 前記  $C_{3-8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される ) からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり ;

$R^2$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、および  $C_{3-8}$  カルボシクリル ( 前記  $C_{3-8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される ) からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり ;

50

$R^3$  は、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり、任意のカルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物またはその塩。

10

(項目 33)

$R^1$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、および  $C_{3-8}$  カルボシクリル (前記  $C_{3-8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される) からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^2$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、および  $C_{3-8}$  カルボシクリル (前記  $C_{3-8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される) からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり；

20

$R^3$  は  $-N(R^b)_2$  である、項目 1 に記載の化合物またはその塩。

(項目 34)

$R^1$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、および  $C_{3-8}$  カルボシクリル (前記  $C_{3-8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される) からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^2$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、および  $C_{3-8}$  カルボシクリル (前記  $C_{3-8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される) からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり；

30

$R^3$  は  $-C(=O)OR^a$  である、項目 1 に記載の化合物またはその塩。

(項目 35)

$R^1$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、および  $C_{3-8}$  カルボシクリル (前記  $C_{3-8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される) からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^2$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-3}$  アルコキシ、および  $C_{3-8}$  カルボシクリル (前記  $C_{3-8}$  カルボシクリルは、ハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される) からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり；

40

$R^3$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-OR^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された 5

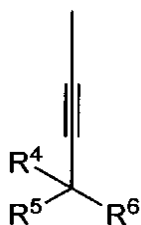
50

$\sim 6$  員ヘテロアリール環であり、任意の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $R^f$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)-N(R^b)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^b)_2$ 、 $-O-R^b$ 、 $-S-R^b$ 、 $-O-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-R^b$ 、 $-C(O)-O-R^b$ 、 $-S(O)-R^b$ 、 $-S(O)_2-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-S(O)-R^b$ 、 $-N(R^b)-C(O)-N(R^b)_2$ 、および  $-N(R^b)-S(O)_2-R^b$  からなる群から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物またはその塩。

(項目 36)

以下の基：

【化 189】

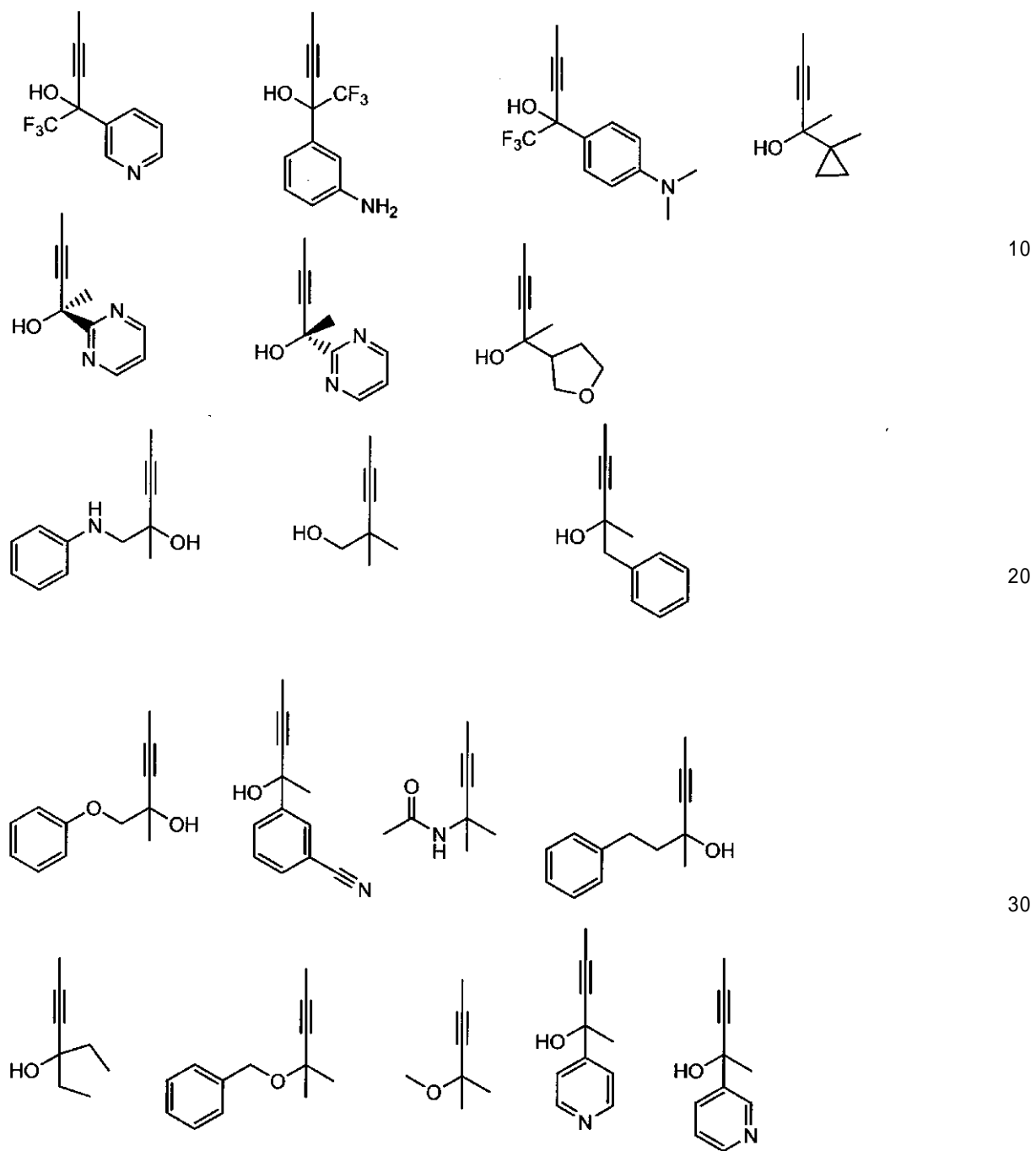


10

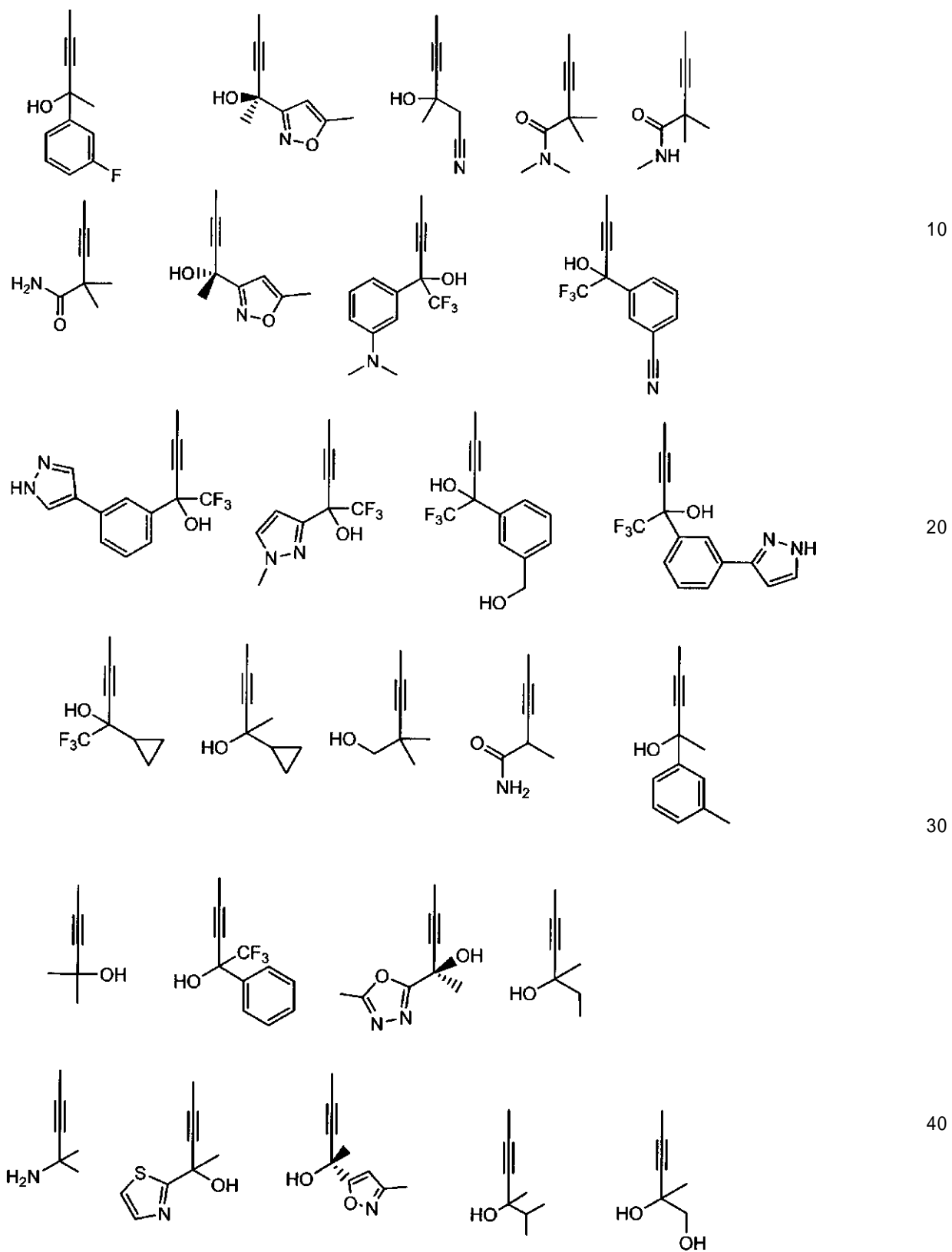
20

が、

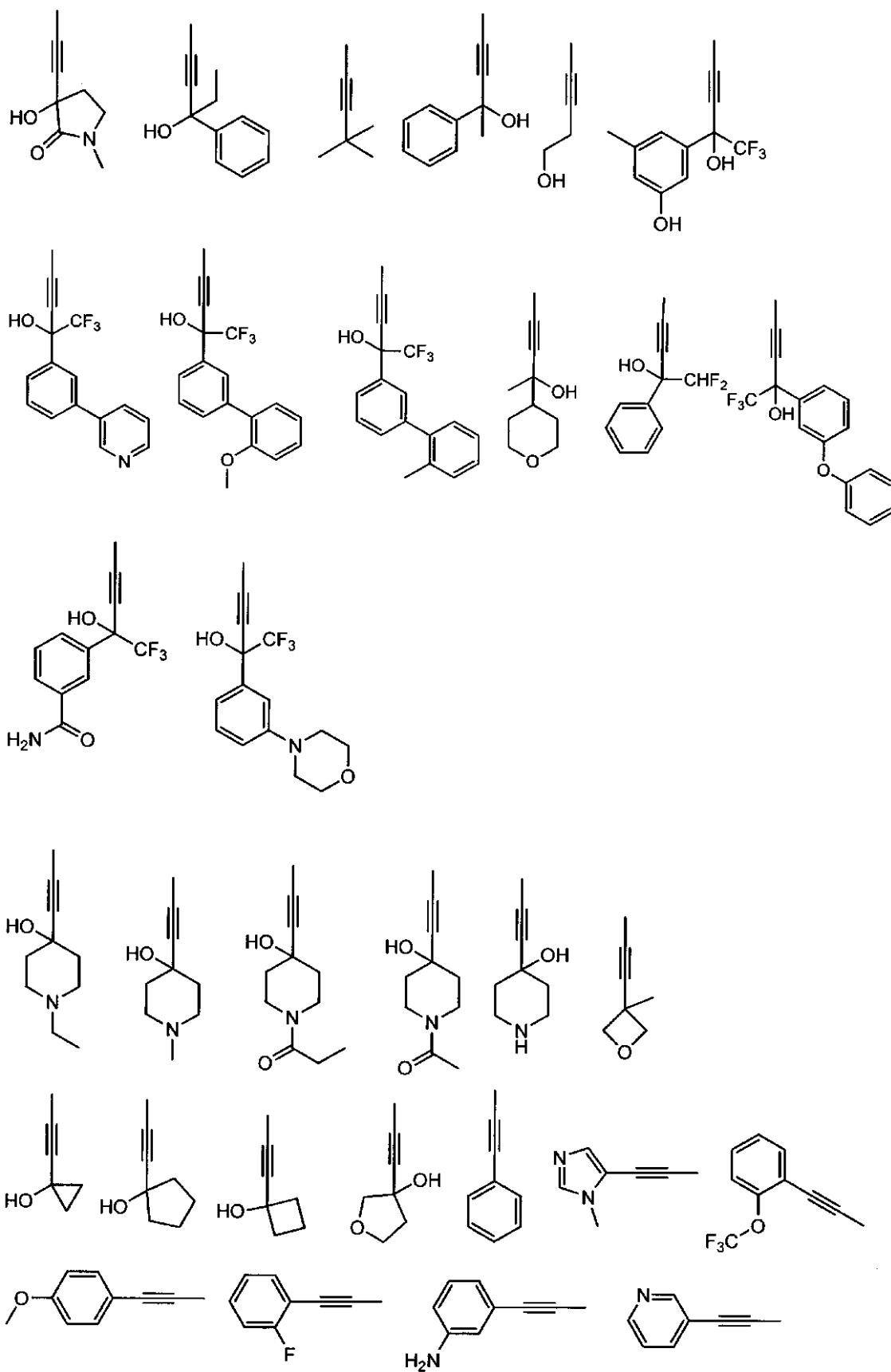
【化 1 9 0】



【化 1 9 1】

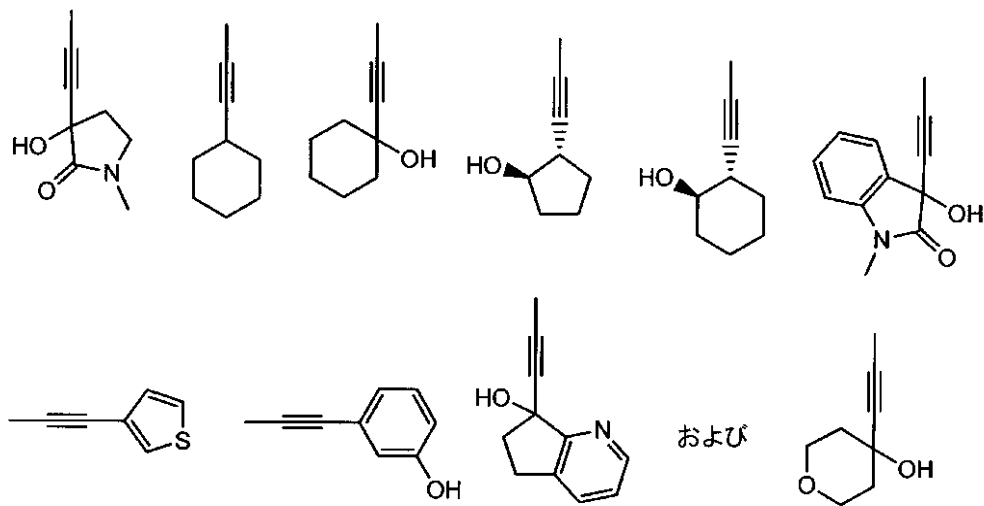


【化 1 9 2】





【化 1 9 3】



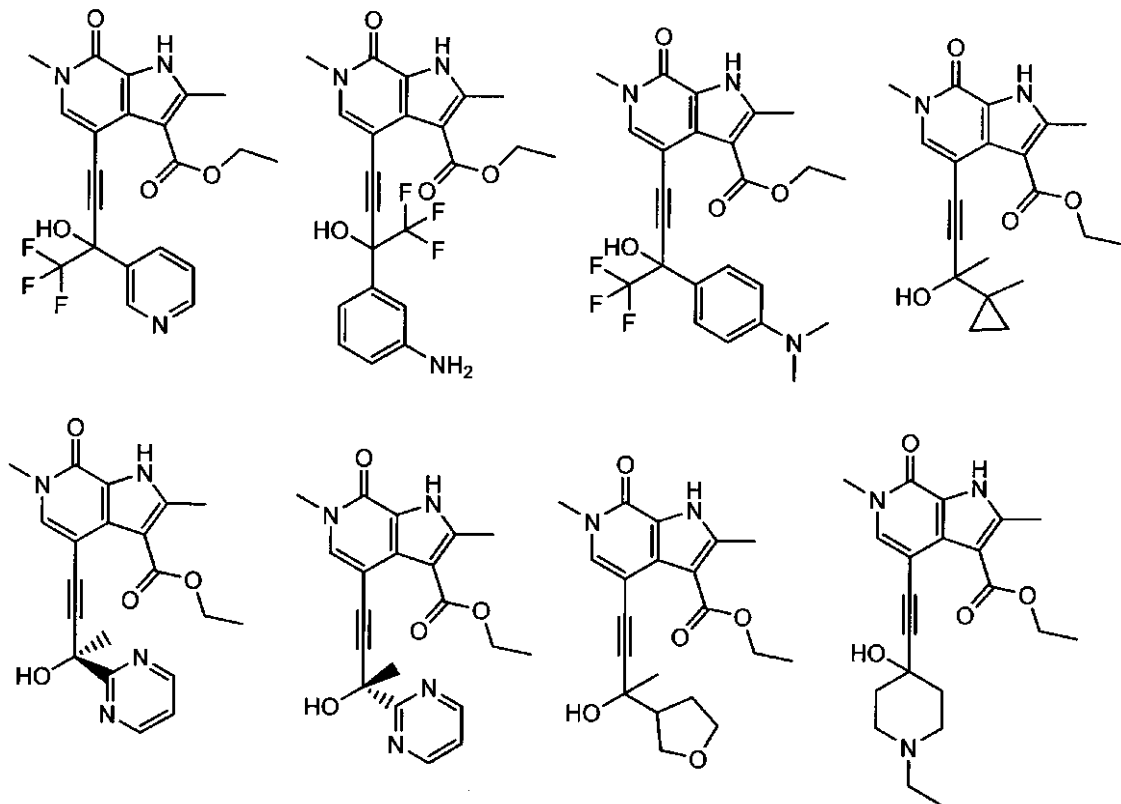
10

からなる群から選択される、項目 3 2 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

( 項目 3 7 )

【化 1 9 4】

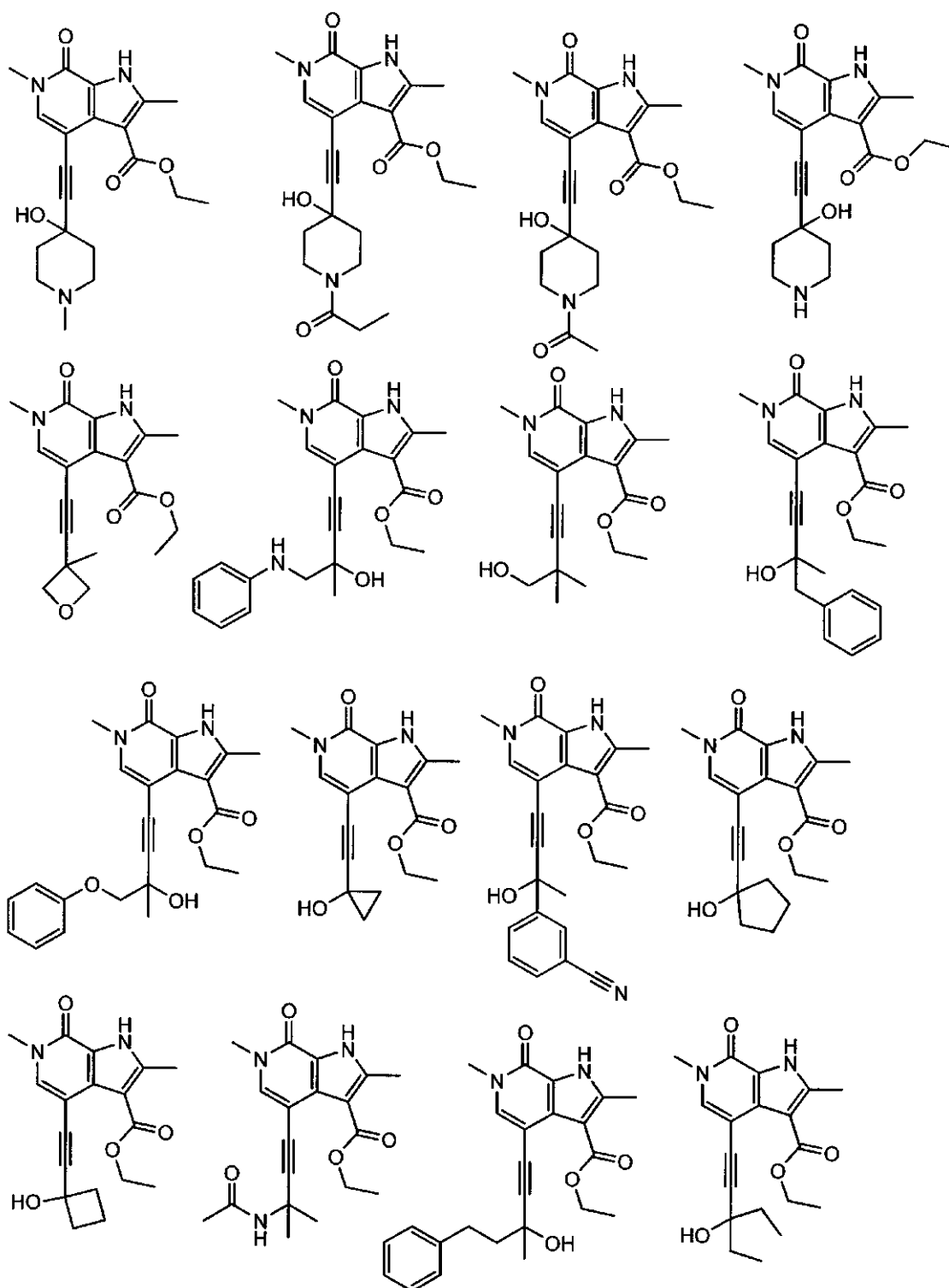
20



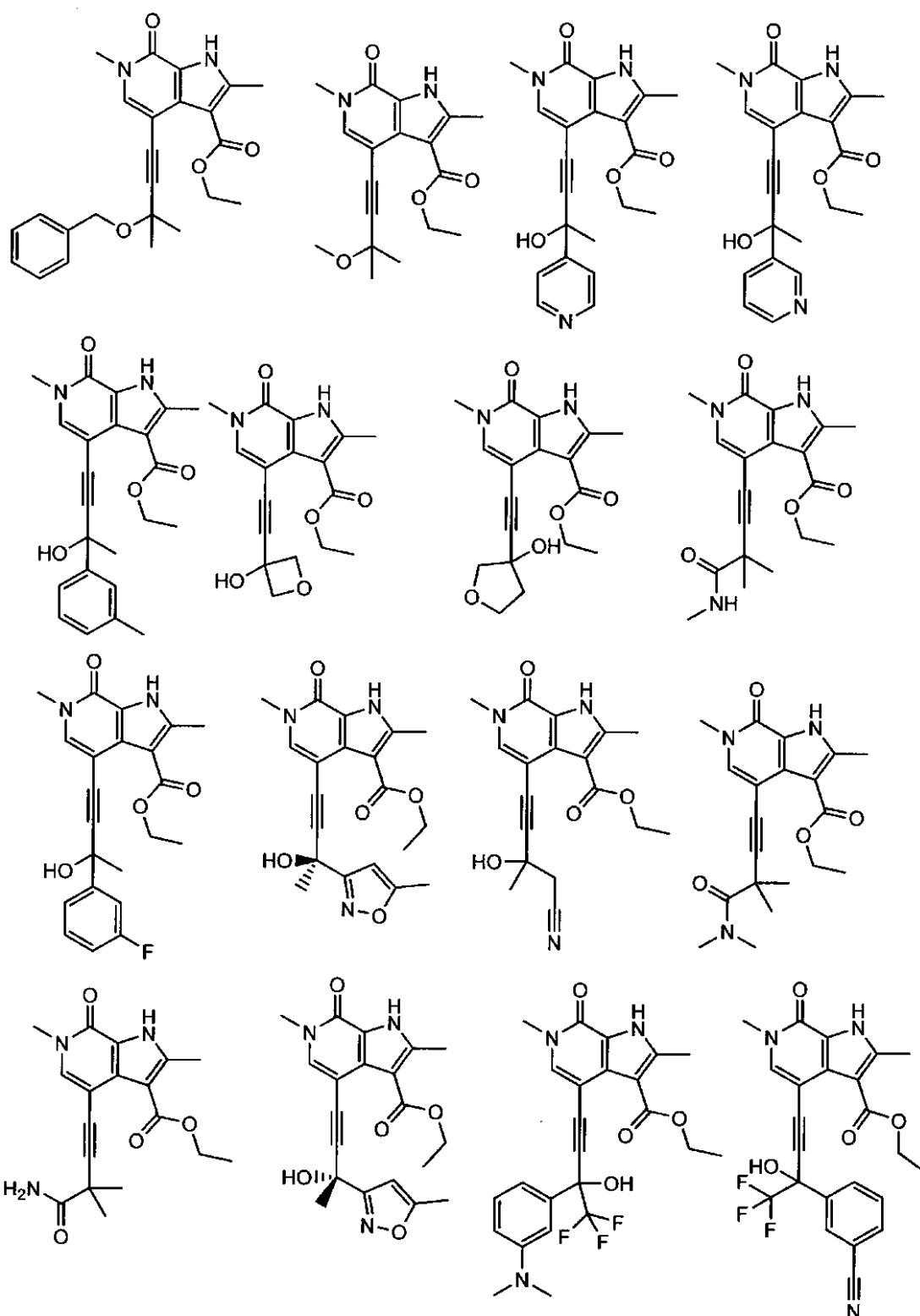
30

40

## 【化 195】



## 【化 196】



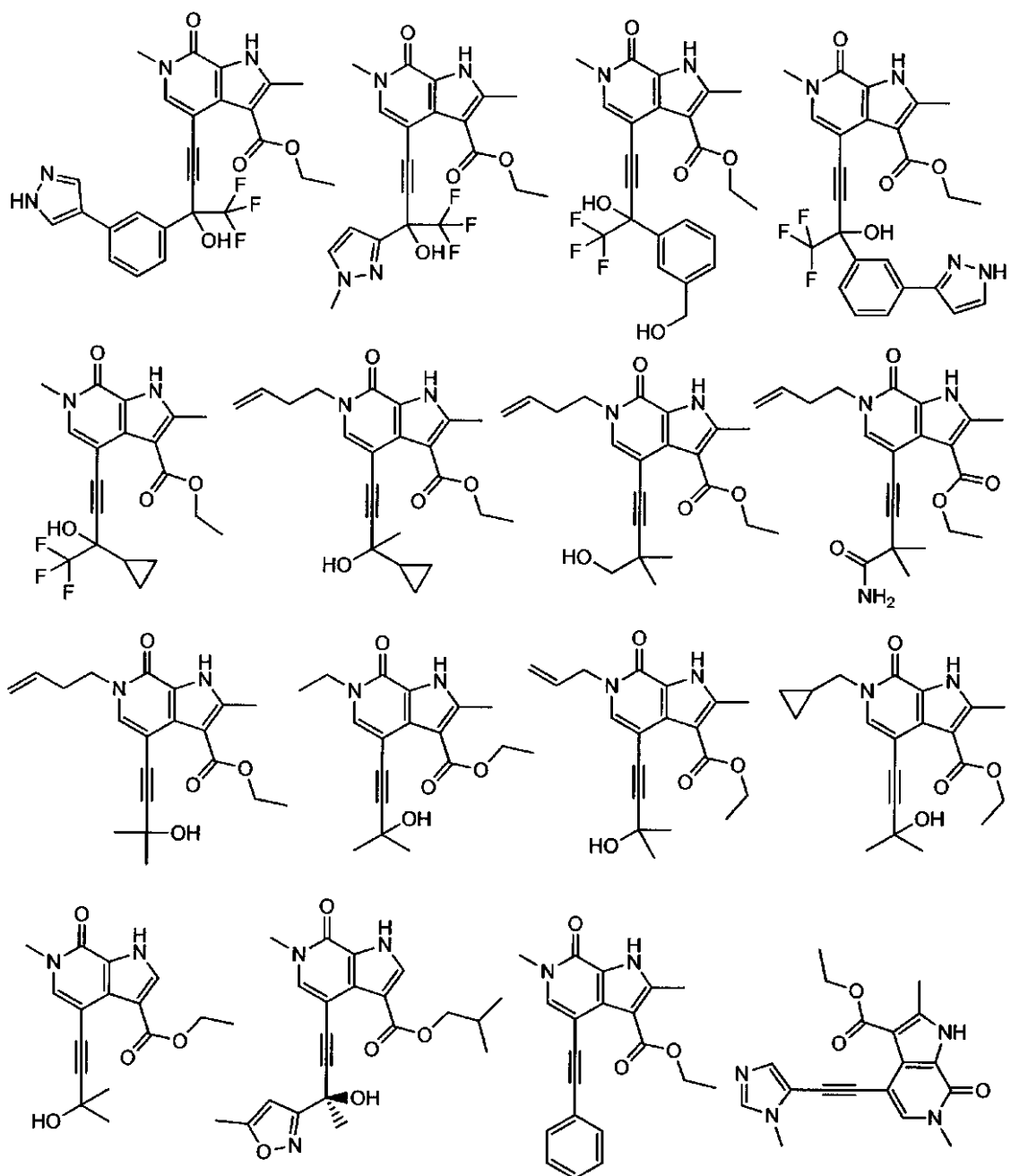
10

20

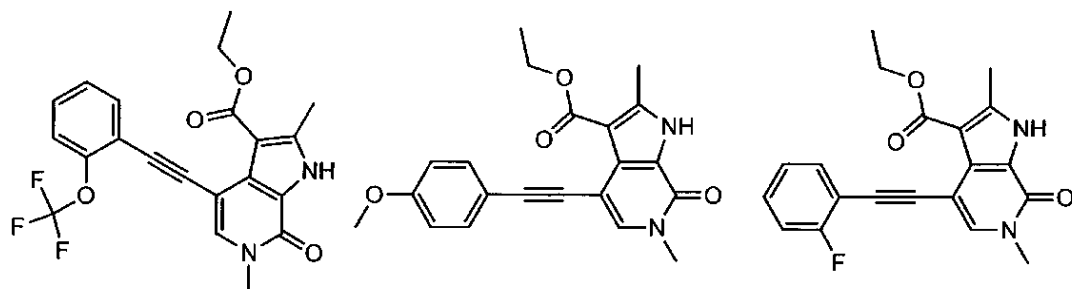
30

40

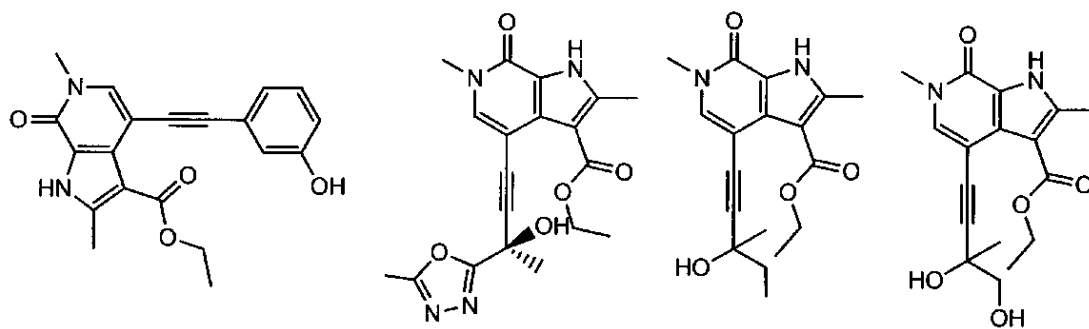
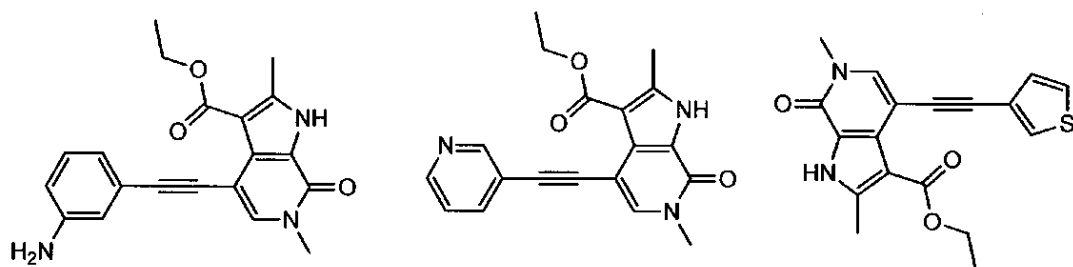
【化 197】



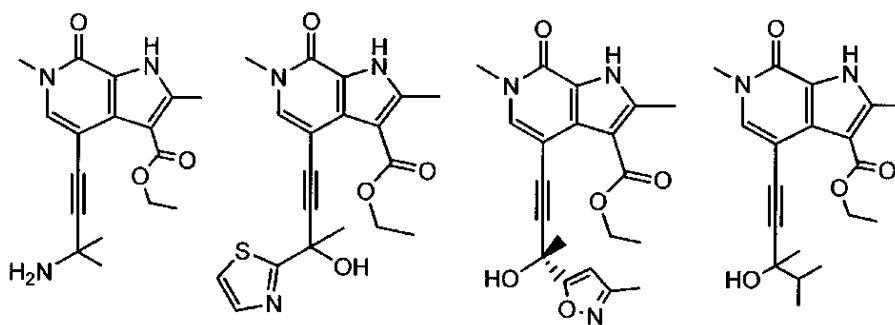
【化 198】



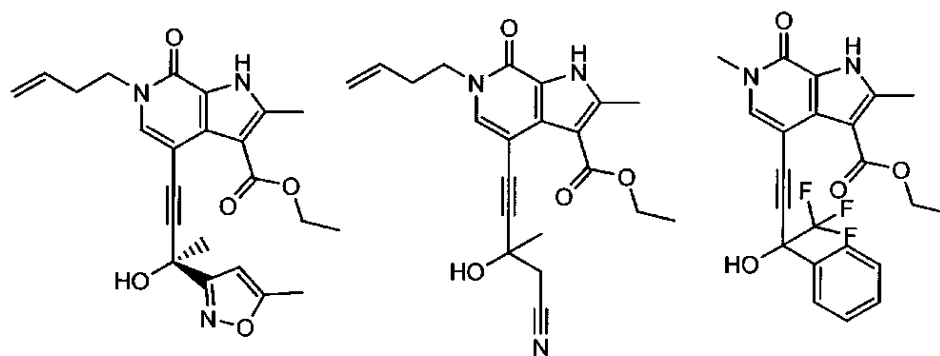
10



20

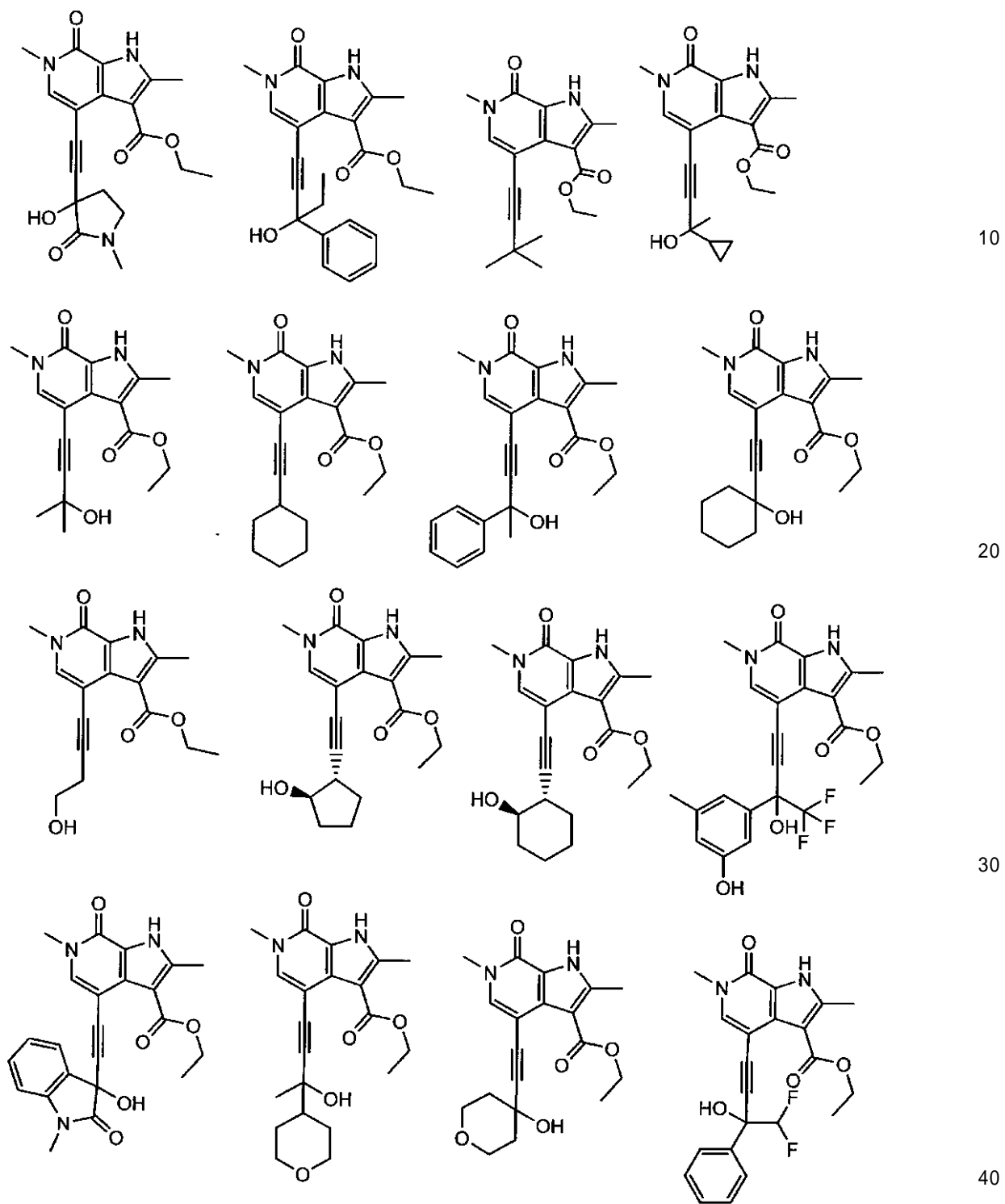


30

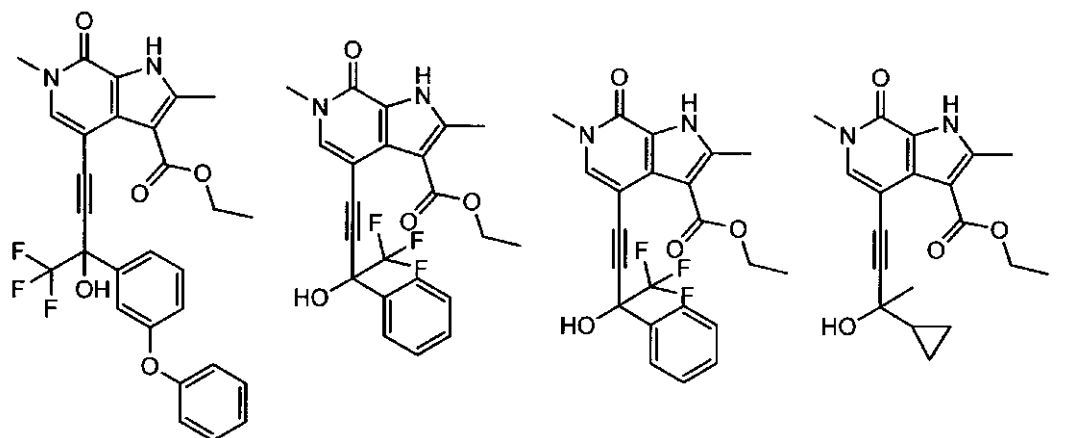


40

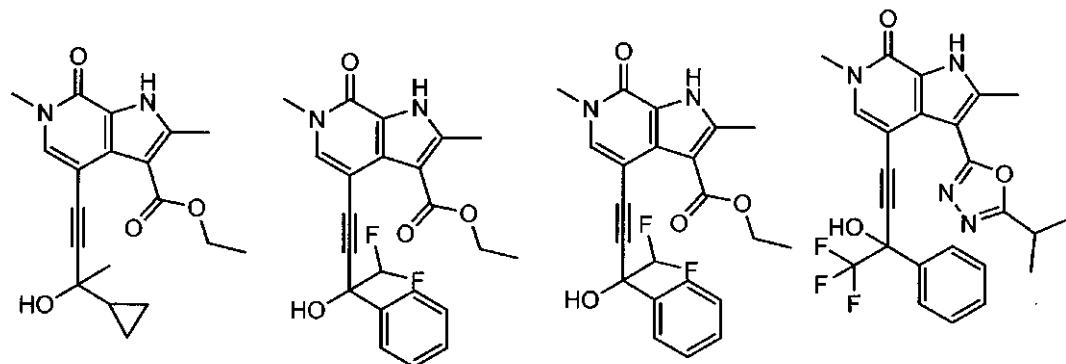
【化 199】



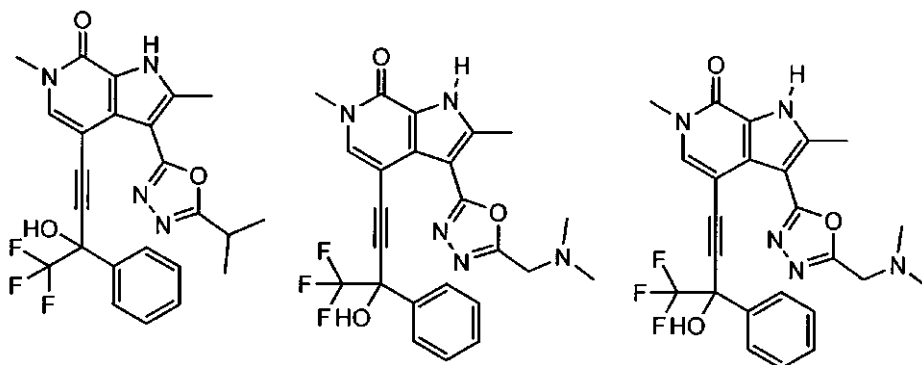
【化 200】



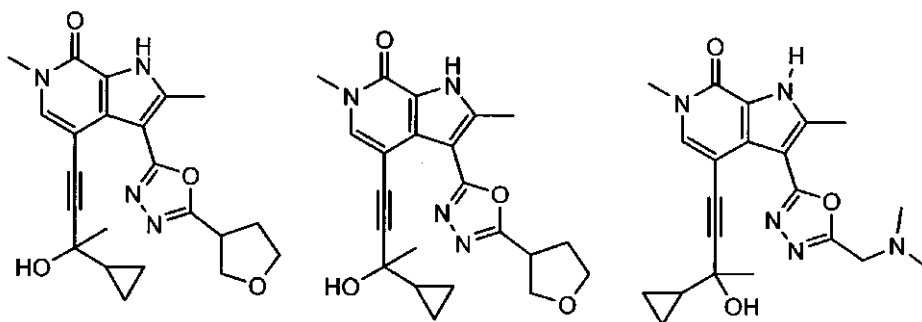
10



20

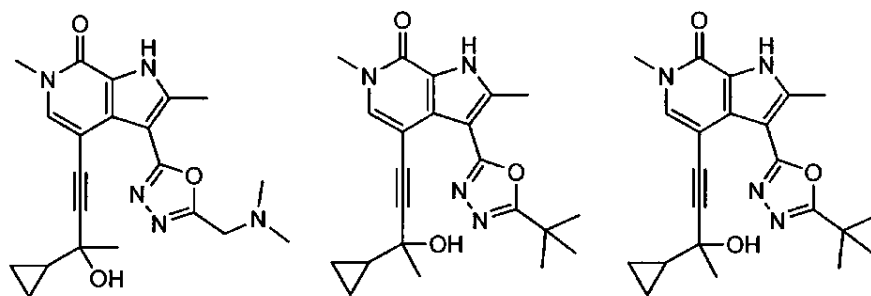


30

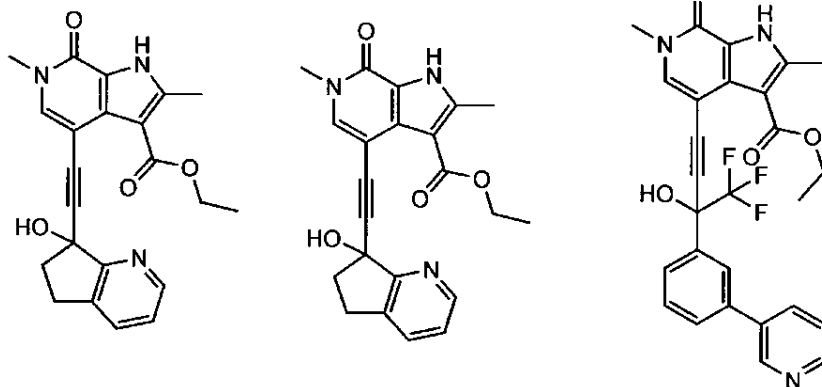


40

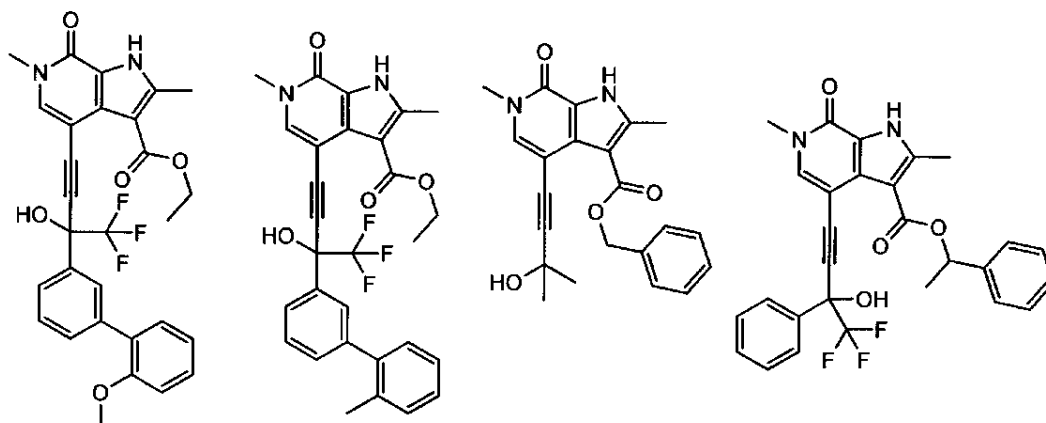
【化 2 0 1】



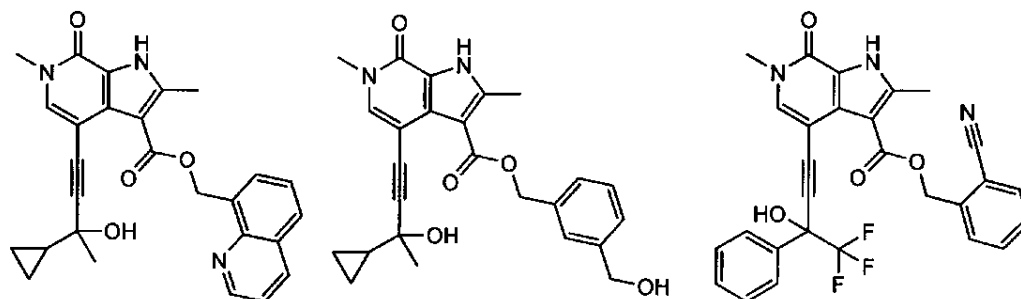
10



20



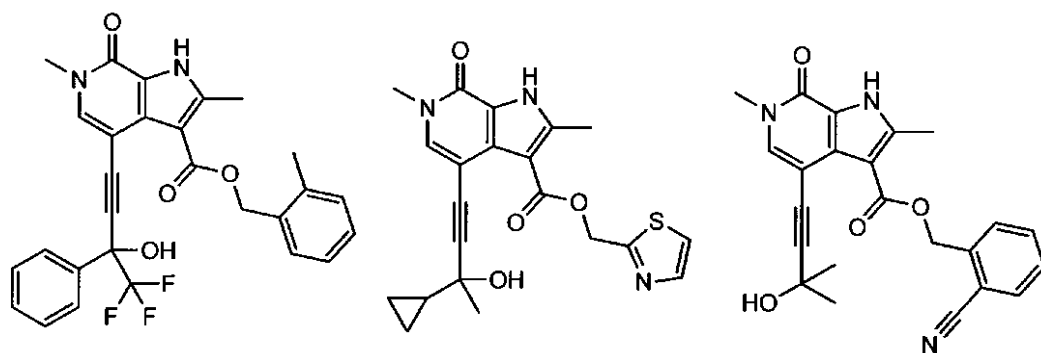
30



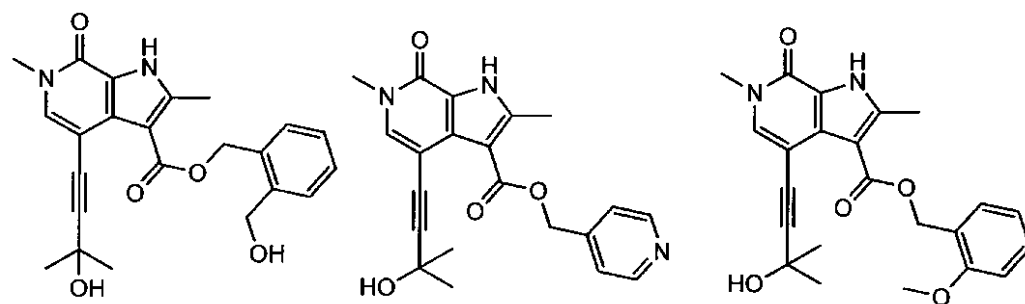
40



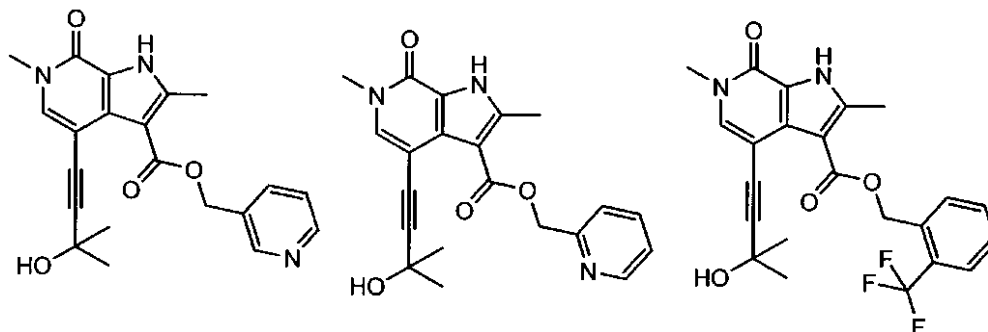
【化 202】



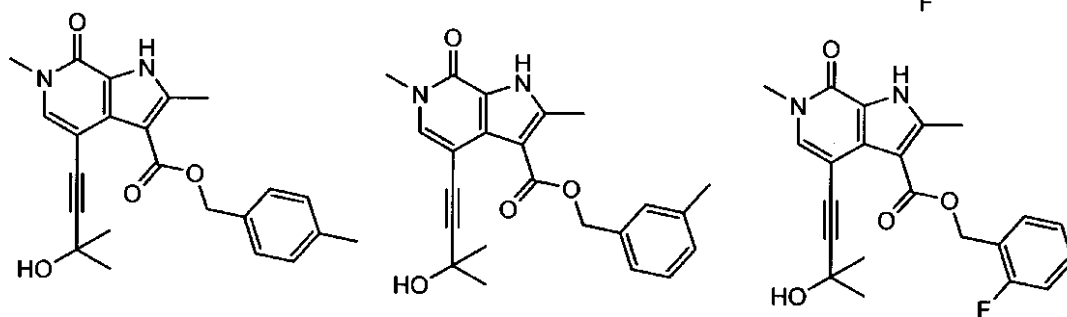
10



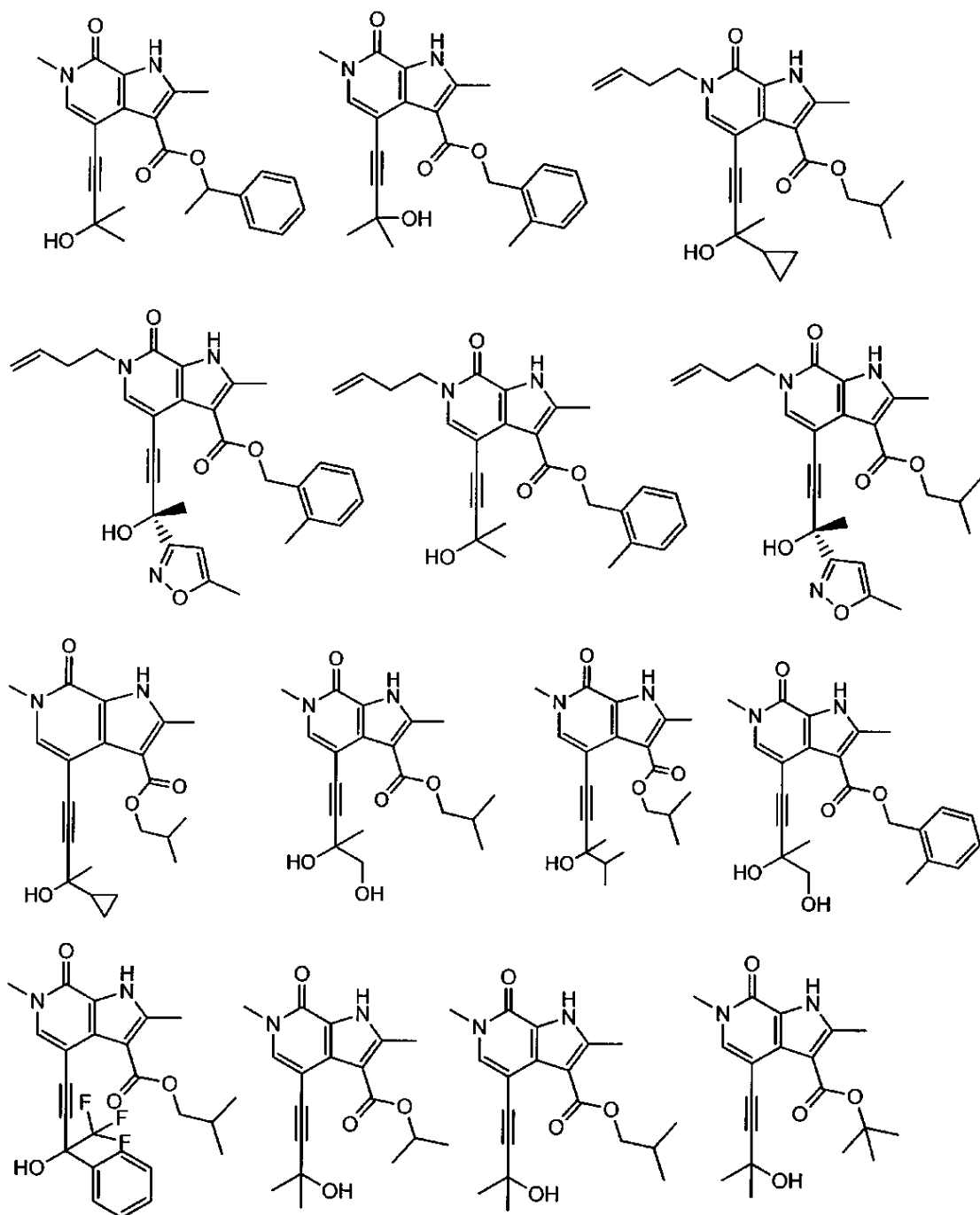
20



30



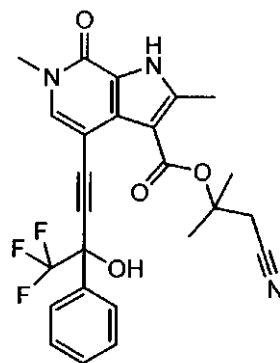
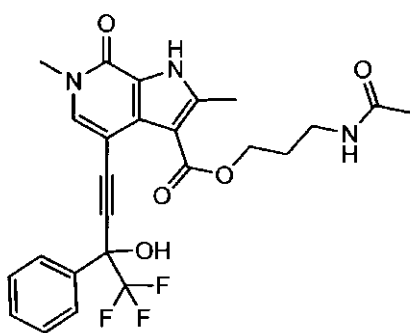
【化 2 0 3】



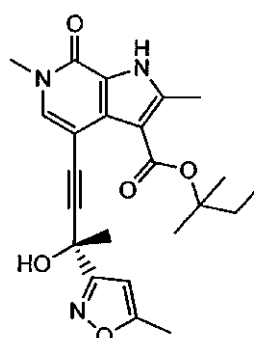
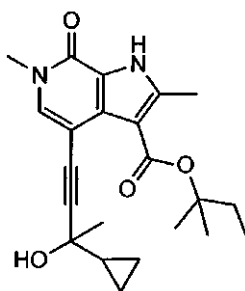
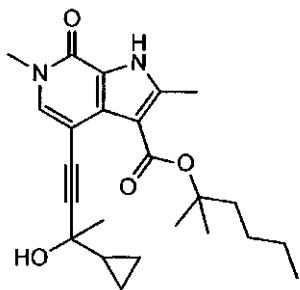
10

20

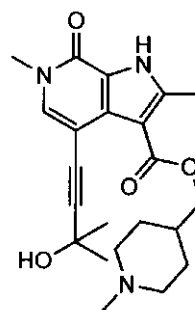
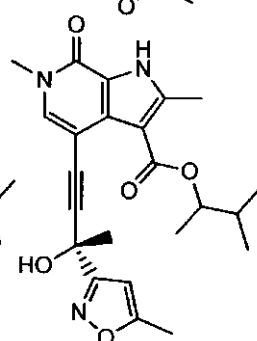
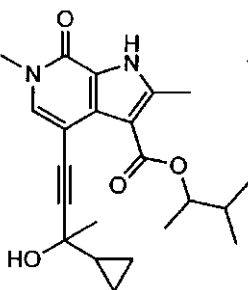
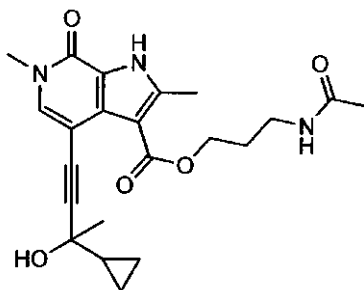
30

CN1C=CC2=C(C1)C(=O)N(C)C2C3C(C(C3)O)C#CC4C(=O)OC(C)(C)CC4#N

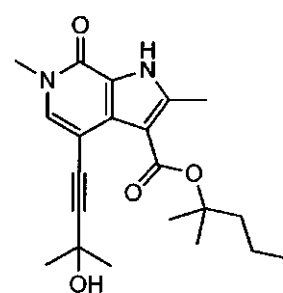
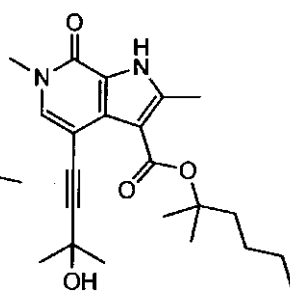
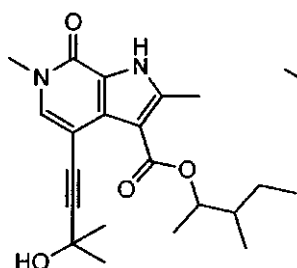
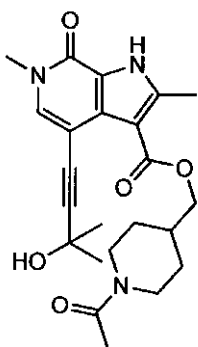
10



20

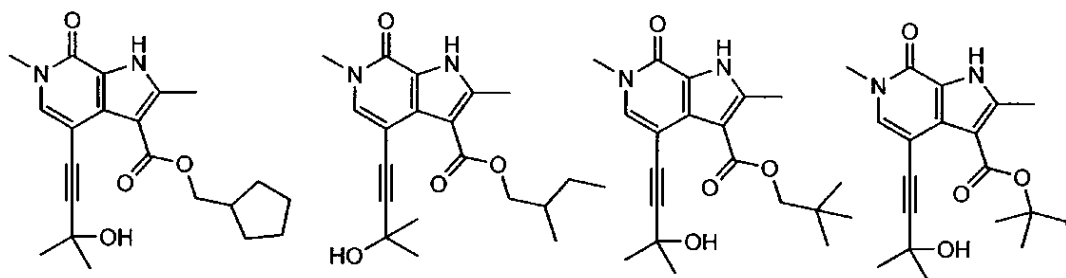


30

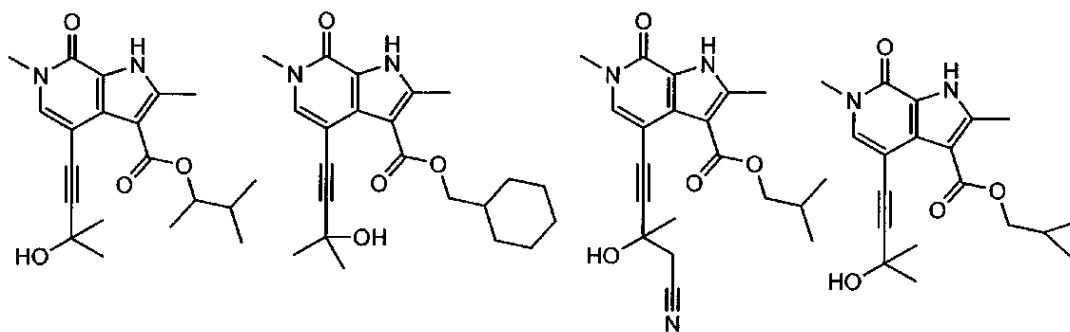


40

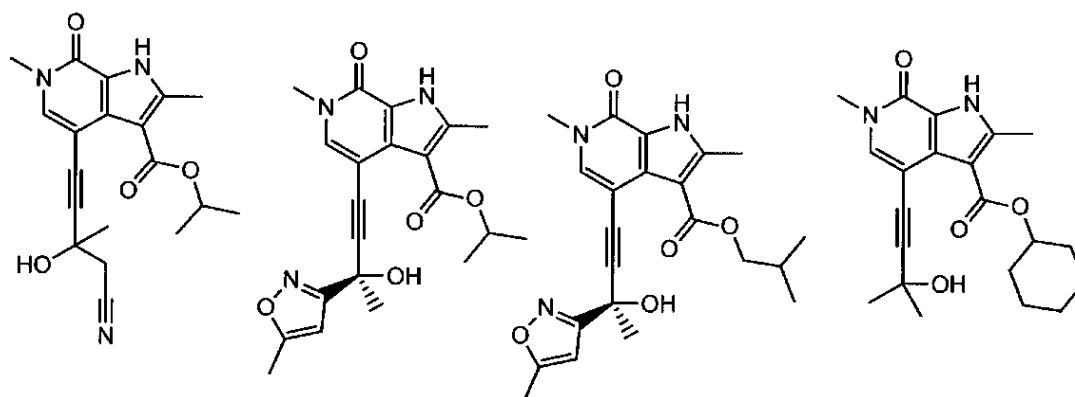
## 【化 2 0 5】



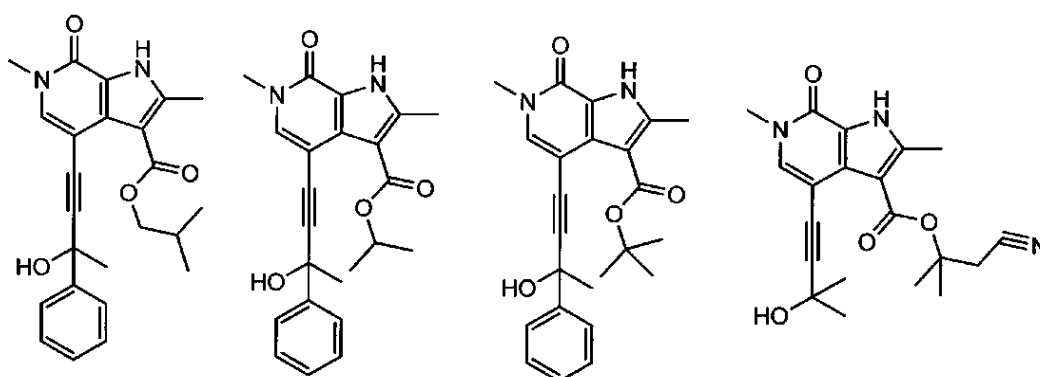
10



20



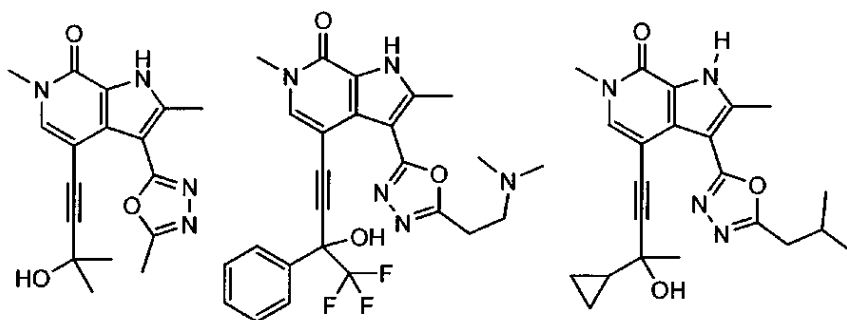
30



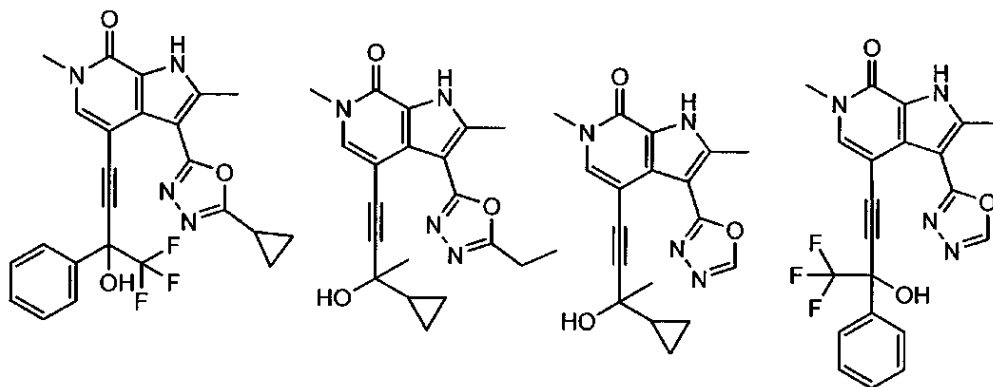
40

40

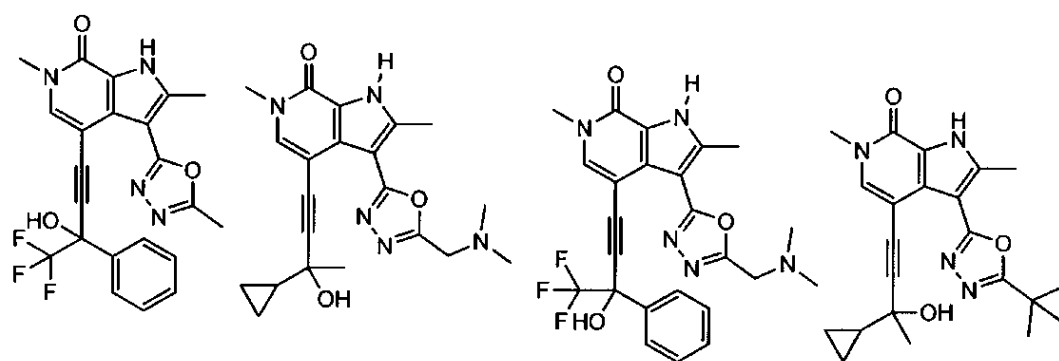
【化 2 0 7】



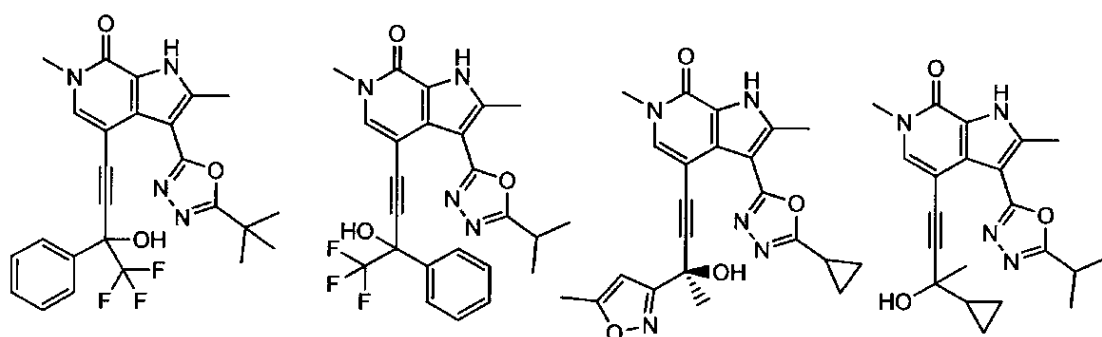
10



20

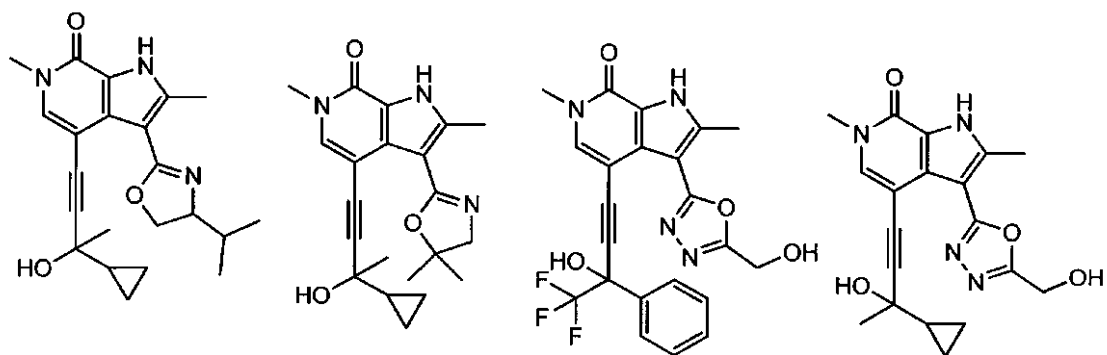
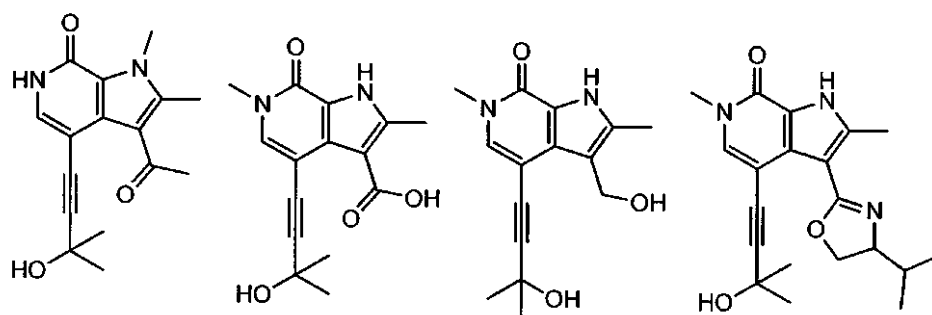
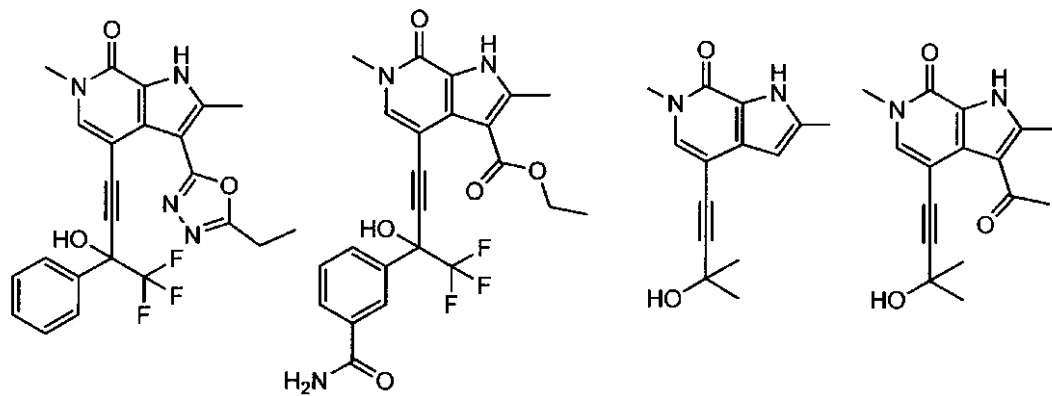
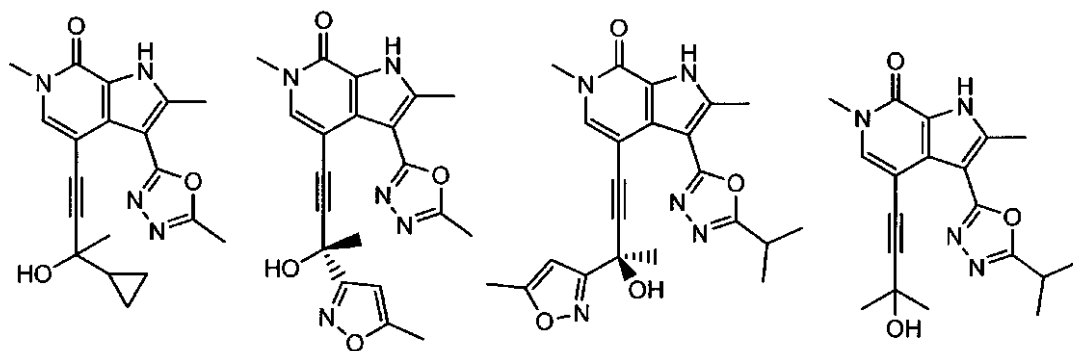


30

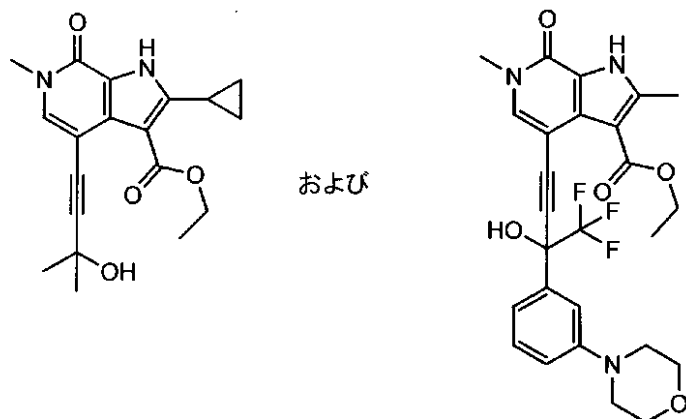


40

【化 208】



【化 2 0 9】



10

ならびにその塩からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 8)

項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物。

20

(項目 3 9)

さらなる治療剤をさらに含む、項目 3 8 に記載の組成物。

(項目 4 0)

前記さらなる治療剤が化学療法剤である、項目 3 9 に記載の組成物。

(項目 4 1)

動物における T A F 1 媒介障害を処置する方法であって、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記動物に投与することを含む、方法。

(項目 4 2)

前記障害が癌である、項目 4 1 に記載の方法。

30

(項目 4 3)

前記癌が、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌腫、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌腫、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道癌、エストロゲン - 受容体陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、ヘパトーム、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T 細胞または B 細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、N U T ミッドラインカルシノーマ ( N M C )、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚癌、小細胞性肺癌腫、固形腫瘍 ( 癌腫および肉腫 )、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、およびウィルムス腫瘍から選択される、項目 4 2 に記載の方法。

40

(項目 4 4)

前記障害が癌であり、前記癌が肺癌、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、および黒色腫から選択

50



される、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 5)

医薬療法における使用のための、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 4 6)

T A F 1 媒介障害の予防的処置または治療的処置のための、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 4 7)

動物における T A F 1 媒介障害を処置するための医薬を調製するための、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

10

(項目 4 8)

T A F 1 の阻害を必要とする動物において T A F 1 を阻害する方法であって、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記動物に投与することを含む、方法。

(項目 4 9)

T A F 1 を阻害するための、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 5 0)

T A F 1 の阻害を必要とする動物において T A F 1 を阻害するための医薬を調製するための、項目 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

20

(項目 5 1)

動物における癌を処置する方法であって、有効量の T A F 1 のインヒビターを前記動物に投与することを含む、方法。

(項目 5 2)

前記癌が、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌腫、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌腫、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌腫、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌腫、赤白血病、食道癌、エストロゲン - 受容体陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、生殖細胞精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、ヘパトーム、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T 細胞または B 細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌腫、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、N U T ミッドラインカルシノーマ ( N M C )、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、脾臓癌、乳頭腺癌腫、乳頭状癌腫、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚癌、小細胞性肺癌腫、固形腫瘍 ( 癌腫および肉腫 )、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌腫、滑膜腫、汗腺癌腫、甲状腺癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、およびウィルムス腫瘍から選択される、項目 5 1 に記載の方法。

30

(項目 5 3)

前記 T A F 1 のインヒビターが T A F 1 に特異的に結合して T A F 1 プロモドメインの活性を阻害する、項目 5 1 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 4)

医薬療法における使用のための、T A F 1 のインヒビター。

(項目 5 5)

癌の予防的処置または治療的処置のための、T A F 1 のインヒビター。

(項目 5 6)

40

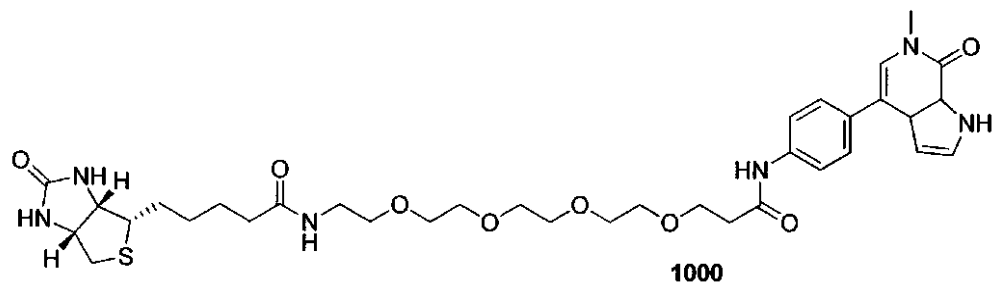
50

動物における癌を処置するための医薬を調製するための、T A F 1 のインヒビターの使用

°  
( 項目 5 7 )

化合物：

【 化 2 1 0 】



10

またはその塩。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4743 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4743	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/565	
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/145 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 249/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/145	
C 0 7 D 239/553 (2006.01)	C 0 7 D 249/08	5 3 0
C 0 7 D 239/94 (2006.01)	C 0 7 D 239/553	A
C 0 7 D 225/06 (2006.01)	C 0 7 D 239/94	
C 0 7 D 307/88 (2006.01)	C 0 7 D 225/06	
C 0 7 D 475/04 (2006.01)	C 0 7 D 307/88	
C 0 7 D 491/044 (2006.01)	C 0 7 D 475/04	
C 0 7 D 491/08 (2006.01)	C 0 7 D 491/044	
C 0 7 D 213/81 (2006.01)	C 0 7 D 491/08	
C 0 7 D 273/08 (2006.01)	C 0 7 D 213/81	
C 0 7 H 15/252 (2006.01)	C 0 7 D 273/08	
C 0 7 H 17/04 (2006.01)	C 0 7 H 15/252	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 H 17/04	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 493/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 493/22 (2006.01)	C 0 7 D 493/04	1 1 1
C 0 7 D 498/18 (2006.01)	C 0 7 D 493/22	
C 0 7 J 31/00 (2006.01)	C 0 7 D 498/18	
	C 0 7 J 31/00	

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アドラー, マーク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者 バーディック, ダニエル ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者 クローフォード, テリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1

(72)発明者 デュプレシス, マーティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ファースト ストリート

- 215, スイート 200
- (72)発明者 マグヌソン, スティーブン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー  
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 ナスヴェスチャック, クリストファー ジー.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート  
215, スイート 200
- (72)発明者 ロメロ, エフ. アントニー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー  
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 タン, ヨン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート  
215, スイート 200
- (72)発明者 ツイ, ピッキー シャオ-ウェイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー  
ーエヌエー ウェイ 1
- (72)発明者 ワン, シューメイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー  
ーエヌエー ウェイ 1

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 国際公開第2013/097601(WO, A1)  
国際公開第2014/165143(WO, A1)  
中国特許出願公開第104211639(CN, A)  
国際公開第2014/201161(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 471/04  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)