

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6762233号
(P6762233)

(45) 発行日 令和2年9月30日(2020.9.30)

(24) 登録日 令和2年9月10日(2020.9.10)

| | |
|-----------------------|-------------------|
| (51) Int.Cl. | F 1 |
| C07D 471/14 (2006.01) | C07D 471/14 102 |
| A61P 35/02 (2006.01) | C07D 471/14 C S P |
| A61P 37/06 (2006.01) | A61P 35/02 |
| A61P 37/04 (2006.01) | A61P 37/06 |
| A61P 43/00 (2006.01) | A61P 37/04 |

請求項の数 17 (全 125 頁) 最終頁に続く

| | |
|--------------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2016-564122 (P2016-564122) |
| (86) (22) 出願日 | 平成27年4月21日 (2015.4.21) |
| (65) 公表番号 | 特表2017-513897 (P2017-513897A) |
| (43) 公表日 | 平成29年6月1日 (2017.6.1) |
| (86) 國際出願番号 | PCT/CA2015/050330 |
| (87) 國際公開番号 | W02015/161373 |
| (87) 國際公開日 | 平成27年10月29日 (2015.10.29) |
| 審査請求日 | 平成30年4月16日 (2018.4.16) |
| (31) 優先権主張番号 | 61/982,445 |
| (32) 優先日 | 平成26年4月22日 (2014.4.22) |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US) |

| | |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (73) 特許権者 | 516315270 ユニヴェルシテ ド モントリオール UNIVERSITE DE MONTR EAL カナダ国 ケベック エイチ3シー 3ジ エイ7 モントリオール シュク セント ルヴィル ビュロー ド リエゾン エン ターブライズ - ウニヴェルシテ シーピー 6128 |
| (74) 代理人 | 100147485 弁理士 杉村 憲司 |
| (74) 代理人 | 100119530 弁理士 富田 和幸 |
| (74) 代理人 | 100136858 弁理士 池田 浩 |

最終頁に続く

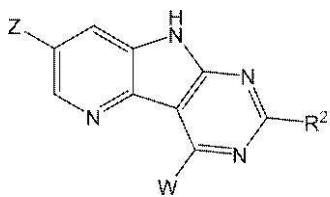
(54) 【発明の名称】 化合物および造血幹細胞および／または造血前駆細胞の増大におけるその使用

(57) 【特許請求の範囲】

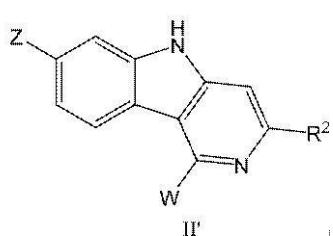
【請求項 1】

一般式IIまたはII'

【化 1】



10



の化合物、またはその塩であり、式中、

Zは、

20

- 1) $-P(O)(OR^1)(OR^1)$ 、
 2) $-C(O)OR^1$ 、
 3) $-C(O)NHR^1$ 、
 4) $-C(O)N(R^1)R^1$ 、
 5) $-C(O)R^1$ 、
 6) $-CN$ 、
 7) $-SR^1$ 、
 8) $-S(O)_2NH_2$ 、
 9) $-S(O)_2NHR^1$ 、
 10) $-S(O)_2N(R^1)R^1$ 、
 11) $-S(O)R^1$ 、
 12) $-S(O)_2R^1$ 、
 13) -ベンジルで、随意に 1、2 または 3 の R^A または R^1 の置換基により置換されるもの、
 14) -L-ヘテロアリールで、随意に L および ヘテロアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上の R^A または R^1 の置換基により置換されるもの、
 15) -L-ヘテロシクリルで、随意に L および ヘテロシクリル基のいずれかの一または双方に付着する一以上の R^A または R^1 の置換基により置換されるもの、
 16) -L-アリールで、随意に L および アリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上の R^A または R^1 の置換基により置換されるもの、
 17) -ヘテロアリールで、随意に一以上の R^A または R^1 の置換基により置換されるもの、または
 18) -アリールで、随意に一以上の R^A または R^1 の置換基により置換されるものであり、
 およびそこでは、(R^1) および R^1 が窒素原子に付着するとき、随意にそれらは N、O および S から選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む 3 ないし 7 員環を形成するように互いに窒素原子と結合し、随意に環は一以上の R^1 または R^A により置換され、
 W は
 1) $-OR^1$ 、
 2) $-L-OH$ 、
 3) $-L-OR^1$ 、
 4) $-SR^1$ 、
 5) $-CN$ 、
 6) $-P(O)(OR^1)(OR^1)$ 、
 7) $-NHR^1$ 、
 8) $-N(R^1)R^1$ 、
 9) $-L-NH_2$ 、
 10) $-L-NHR^1$ 、
 11) $-L-N(R^1)R^1$ 、
 12) $-L-SR^1$ 、
 13) $-L-S(O)R^1$ 、
 14) $-L-S(O)_2R^1$ 、
 15) $-L-P(O)(OR^1)(OR^1)$ 、
 16) $-C(O)OR^1$ 、
 17) $-C(O)NH_2$ 、
 18) $-C(O)NHR^1$ 、
 19) $-C(O)N(R^1)R^1$ 、
 20) $-NHC(O)R^1$ 、
 21) $-NR^1C(O)R^1$ 、
 22) $-NHC(O)OR^1$ 、

- 23) -NR¹C(O)OR¹、
 24) -OC(O)NH₂、
 25) -OC(O)NHR¹、
 26) -OC(O)N(R¹)R¹、
 27) -OC(O)R¹、
 28) -C(O)R¹、
 29) -NHC(O)NH₂、
 30) -NHC(O)NHR¹、
 31) -NHC(O)N(R¹)R¹、
 32) -NR¹C(O)NH₂、
 33) -NR¹C(O)NHR¹、
 34) -NR¹C(O)N(R¹)R¹、
 35) -NHS(O)₂R¹、
 36) -NR¹S(O)₂R¹、
 37) -S(O)₂NH₂、
 38) -S(O)₂NHR¹、
 39) -S(O)₂N(R¹)R¹、
 40) -S(O)R¹、
 41) -S(O)₂R¹、
 42) -OS(O)₂R¹、
 43) -S(O)₂OR¹、
 44) -ベンジルで、随意に1、2または3のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
 45) -L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
 46) -L-ヘテロシクリルで、随意にLおよびヘテロシクリル基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
 47) -L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
 48) -L-NR¹(R¹)、
 49) -L₂-NR¹、
 50) -L-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹、
 51) -L-(N(R¹)-L)_n-(N(R¹)R¹)_n、
 52) -L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
 53) -L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロシクリルで、随意にLおよびヘテロシクリル基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
 54) -L-(N(R¹)-L)_n-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
 55) -O-L-N(R¹)R¹、
 56) -O-L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
 57) -O-L-ヘテロシクリルで、随意にLおよびヘテロシクリル基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
 58) -O-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
 59) -O-L₂-NR¹、
 60) -O-L-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹、
 61) -O-L-(N(R¹)-L)_n-(N(R¹)R¹)_n、
 62) -O-L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれ
10
20
30
40
50

かまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、

63) -O-L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロシクリルで、随意にLおよびヘテロシクリル基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、

64) -O-L-(N(R¹)-L)_n-アリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、

65) -S-L-ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、

66) -S-L-ヘテロシクリルで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、

67) -S-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上的R^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、

68) -S-L₂-NR¹、

69) -S-L-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹、

70) -S-L-(N(R¹)-L)_n-(N(R¹)R¹)_n、

71) -S-L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロアリールで、随意に一以上のR^A置換基により置換されるもの、

72) -S-L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロシクリルで、随意に一以上のR^A置換基により置換されるもの、

73) -S-L-(N(R¹)-L)_n-アリールで、随意に一以上のR^A置換基により置換されるもの、

74) -NR¹(R¹)、

75) -(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹、

76) -(N(R¹)-L)_n-(N(R¹)R¹)_n、

77) -N(R¹)L₂-NR¹、

78) -(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R^A、

79) -(N(R¹)-L)_n-ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、

80) -(N(R¹)-L)_n-ヘテロシクリルで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、

81) -(N(R¹)-L)_n-アリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、

82) -ヘテロアリールで、随意に一以上のR^A置換基により置換されるもの、または

83) -アリールで、随意に一以上のR^A置換基により置換されるもの、

84) -X(R¹)-L-N(R¹)-(LX)_n-R^A、

85) -X(R¹)-L-N(R¹)-(LX)_n-H、

86) -(N(R¹)-L)_n-N⁺R¹R³R⁵R⁶-、

であり、

およびそこでは、二つのR¹置換基が同じ窒素原子上に存在するとき、そのとき各R¹置換基はしかる後記載するR¹置換基のリストから無関係に選ばれ、

およびそこでは、nおよびmは各々無関係に0、1、2、3、4、5または6のいずれかに等しい整数であり、n'は1、2、3、4、5または6のいずれかに等しい整数であり、

およびそこでは、XはCR¹R¹、0、NR¹またはSであり、

およびそこでは、(R¹)およびR¹が窒素原子に付着するとき、随意にそれらはN、0およびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む3ないし7員環を形成するように互いに窒素原子と結合し、随意に環は一以上のR¹またはR^Aにより置換され、

Lは

1) -C₁₋₆アルキレン、

2) -C₂₋₆アルケニレン、

3) -C₂₋₆アルキニレン、

4) -C₃₋₇シクロアルキレン、

5) -C₃₋₇シクロアルケニレン、

10

20

30

40

50

- 6) ヘテロシクリレン、
- 7) -C₁₋₆アルキル-C₃₋₇シクロアルキレン、
- 8) -C₁₋₆アルキル-ヘテロシクリレン、
- 9) アリーレン、または
- 10) ヘテロアリーレン

であり、

およびそこでは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、シクロアルケニレン、ヘテロシクリレン、アリーレンおよびヘテロアリーレン基は、随意に各々無関係に一または二のR^AまたはR¹の置換基により置換され、

R¹は

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆アルキル、
- 3) -C₂₋₆アルケニル、
- 4) -C₂₋₆アルキニル、
- 5) -C₃₋₇シクロアルキル、
- 6) -C₃₋₇シクロアルケニル、
- 7) -C₁₋₅フッ化アルキルで、一以上のフッ素原子を含むもの、
- 8) -ヘテロシクリル、
- 9) -アリール、
- 10) -ヘテロアリール、
- 11) -ベンジル、または
- 12) 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]ペンタノイル

であり、

およびそこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、全フッ素置換アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は随意に各々無関係に1、2または3のR^dの置換基により置換され、およびそこでは、2つのR^dが窒素原子に付着するとき、随意にそれらはN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む3ないし7員環を形成するように互いに窒素原子と結合し、

R²は

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆アルキル、
- 3) -SR¹、
- 4) -C(O)R¹、
- 5) -S(O)R¹、
- 6) -S(O)₂R¹、
- 7) -ベンジルで、随意に1、2または3のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
- 8) -L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかの一または双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
- 9) -L-ヘテロシクリルで、随意にLおよびヘテロシクリル基のいずれかの一または双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
- 10) -L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかの一または双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
- 11) -ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、または
- 12) -アリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの

であり、

R³は各々無関係に

- 1) -H、

10

20

30

40

50

- 2) -C₁₋₆アルキル、
- 3) -C₂₋₆アルケニル、
- 4) -C₂₋₆アルキニル、
- 5) -C₃₋₇シクロアルキル、
- 6) -C₃₋₇シクロアルケニル、
- 7) -C₁₋₅全フッ素置換アルキル、
- 8) -ヘテロシクリル、
- 9) -アリール、
- 10) -ヘテロアリール、または
- 11) -ベンジル

10

であり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、全フッ素置換アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は随意に各々無関係に1、2または3のR^AまたはRdの置換基により置換され、

R⁵は各々無関係に

- 1) -C₁₋₆アルキル、
- 2) -C₁₋₆アルキレン-C₂₋₆アルケニルで、それは随意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含み
- 3) -C₁₋₆アルキレン-C₂₋₆アルキニルで、それは随意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含み
- 4) -L-アリールで、それは随意に一以上のR^AまたはR⁴の置換基を含むもの
- 5) -L-ヘテロアリールで、それは随意に一以上のR^AまたはR⁴の置換基を含むもの
- 6) -C₁₋₆アルキレン-C(O)OR¹
- 7) -C₁₋₆アルキレン-CN
- 8) -C₁₋₆アルキレン-C(O)NR¹R³で、そこではR¹およびR³、随意にそれらはN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む3ないし7員環を形成するように互いに窒素原子と結合するもの、または
- 9) -C₁₋₆アルキレン-OH

20

であり、

R⁶は

30

- 1) ハロゲン
- 2) OC(O)CF₃または
- 3) OC(O)R¹

であり、

R^Aは

40

- 1) -ハロゲン、
- 2) -CF₃、
- 3) -OH、
- 4) -OR¹、
- 5) -L-OH、
- 6) -L-OR¹、
- 7) -OCF₃、
- 8) -SH、
- 9) -SR¹、
- 10) -CN、
- 11) -NO₂、
- 12) -NH₂、
- 13) -NHR¹、
- 14) -NR¹R¹、
- 15) -L-NH₂、

50

- 16) -L-NHR¹、
 17) -L-NR¹R¹、
 18) -L-SR¹、
 19) -L-S(O)R¹、
 20) -L-S(O)₂R¹、
 21) -C(O)OH、
 22) -C(O)OR¹、
 23) -C(O)NH₂、
 24) -C(O)NHR¹、
 25) -C(O)N(R¹)R¹、
 26) -NHC(O)R¹、
 27) -NR¹C(O)R¹、
 28) -NHC(O)OR¹、
 29) -NR¹C(O)OR¹、
 30) -OC(O)NH₂、
 31) -OC(O)NHR¹、
 32) -OC(O)N(R¹)R¹、
 33) -OC(O)R¹、
 34) -C(O)R¹、
 35) -NHC(O)NH₂、
 36) -NHC(O)NHR¹、
 37) -NHC(O)N(R¹)R¹、
 38) -NR¹C(O)NH₂、
 39) -NR¹C(O)NHR¹、
 40) -NR¹C(O)N(R¹)R¹、
 41) -NHS(O)₂R¹、
 42) -NR¹S(O)₂R¹、
 43) -S(O)₂NH₂、
 44) -S(O)₂NHR¹、
 45) -S(O)₂N(R¹)R¹、
 46) -S(O)R¹、
 47) -S(O)₂R¹、
 48) -OS(O)₂R¹、
 49) -S(O)₂OR¹、
 50) -ベンジル、
 51) -N₃、または
 52) -C(-N=N-)(CF₃)

であり、

およびそこでは、ベンジル基は、随意に 1、2 または 3 の R¹ の置換基により置換され、
および

Rdは

- 1) -C₁₋₆アルキル、
- 2) -C₂₋₆アルケニル、
- 3) -C₂₋₆アルキニル、
- 4) -C₃₋₇シクロアルキル、
- 5) -C₃₋₇シクロアルケニル、
- 6) -C₁₋₅フッ化アルキルで、一以上のフッ素原子を含むもの、
- 7) -ヘテロシクリル、
- 8) -アリール、
- 9) -ヘテロアリール、または

10

20

30

40

50

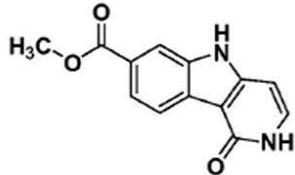
10) -ベンジル

であり、

随意に化合物において少なくとも一の水素原子は重水素によって置換され、随意に、化合物は樹脂、重合体、セルロースで、架橋されたポリスチレン、ポリアミド、アガロースのビーズを含めたものである固体支持体に付着するものであり、

該化合物は、

【化2】



10

以外である

化合物、またはその塩。

【請求項2】

式中、

Zは

- 1) -CN
- 2) -C(O)OR¹,
- 3) -C(O)N(R¹)R¹,
- 4) -C(O)R¹、または

5) -ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR⁴の置換基により置換されるものであり、

そこでは、(R¹)およびR³が窒素原子に付着するとき、随意にそれらはN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む3ないし7員環を形成するように互いに窒素原子と結合し、随意に環は一以上のR^AまたはR⁴により置換され、

Wは

- 1) -CN、
- 2) -N(R¹)R¹、
- 3) -C(O)OR¹、
- 4) -C(O)N(R¹)R¹、
- 5) -NR¹C(O)R¹、
- 6) -NR¹C(O)OR¹、
- 7) -OC(O)N(R¹)R¹、
- 8) -OC(O)R¹、
- 9) -C(O)R¹、
- 10) -NR¹C(O)N(R¹)R¹、
- 11) -NR¹S(O)₂R¹、
- 12) -ベンジルで、随意に1、2または3のR^AまたはR¹の置換基により置換されるも

の、

- 13) -X-L-(X-L)_n-N(R¹)R¹、
- 14) -X-L-(X-L)_n-ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
- 15) -X-L-(X-L)_n-ヘテロシクリルで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
- 16) -X-L-(X-L)_n-アリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
- 17) -X-L-(X-L)_n-NR¹R^Aまたは
- 18) -(N(R¹)-L)_n-N⁺R¹R³R⁵R⁶-

20

30

40

50

であり、

そこでは、nは0、1、2、3、4、または5のいずれかに等しい整数であり、

およびそこでは、R¹とR³または(R¹)が窒素原子に付着するとき、随意にそれらはN、0およびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む3ないし7員環を形成するよう互いに窒素原子と結合し、随意に環は一以上のR¹またはR^Aにより置換され、

XはNR¹であり、

各Lは無関係に

- 1) -C₁₋₆アルキレン、
- 2) -C₂₋₆アルケニレン、
- 3) -C₂₋₆アルキニレン、
- 4) -C₃₋₇シクロアルキレン、または
- 5) -C₃₋₇シクロアルケニレン

であり、

そこでは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレンおよびシクロアルケニレン基は随意に各々無関係に一または二のR⁴またはR^Aの置換基により置換され、

R¹は各々無関係に

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆アルキル、
- 3) -C₂₋₆アルケニル、
- 4) -C₂₋₆アルキニル、
- 5) -C₃₋₇シクロアルキル、
- 6) -C₃₋₇シクロアルケニル、
- 7) -C₁₋₅全フッ素置換アルキル、
- 8) -ヘテロシクリル、
- 9) -アリール、
- 10) -ヘテロアリール、または
- 11) -ベンジル

であり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、全フッ素置換アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は随意に各々無関係に1、2または3のRdの置換基により置換され、

R²は

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆アルキルで、随意に一以上のR^A置換基により置換されるもの、
- 3) -C(O)R⁴
- 4) -L-ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR⁴の置換基により置換されるもの
- 5) -L-ヘテロシクリルで、随意に一以上のR^AまたはR⁴により置換されるもの、または
- 6) -L-アリールで、随意に一以上のR^AまたはR⁴の置換基により置換されるもの

であり、

R³は各々無関係に

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆アルキル、
- 3) -C₂₋₆アルケニル、
- 4) -C₂₋₆アルキニル、
- 5) -C₃₋₇シクロアルキル、
- 6) -C₃₋₇シクロアルケニル、
- 7) -C₁₋₅全フッ素置換アルキル、
- 8) -ヘテロシクリル、
- 9) -アリール、
- 10) -ヘテロアリール、または

10

20

30

40

50

11) -ベンジル

であり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、全フッ素置換アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は隨意に各々無関係に1、2または3のR^dの置換基により置換され、

R⁴は各々無関係に

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆アルキル、
- 3) -C₂₋₆アルケニル、
- 4) -C₂₋₆アルキニル、
- 5) -C₃₋₇シクロアルキル、
- 6) -C₃₋₇シクロアルケニル、
- 7) -C₁₋₅全フッ素置換アルキル、
- 8) -ヘテロシクリル、
- 9) -アリール、
- 10) -ヘテロアリール、または
- 11) -ベンジル

であり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、全フッ素置換アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は隨意に各々無関係に1、2または3のR^dの置換基により置換され、

R⁵は各々無関係に

- 1) -C₁₋₆アルキル、
- 2) -C₁₋₆アルキレン-C₂₋₆アルケニルで、それは隨意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含み
- 3) -C₁₋₆アルキレン-C₂₋₆アルキニルで、それは隨意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含み
- 4) -L-アリールで、それは隨意に一以上のR^AまたはR⁴の置換基を含むもの
- 5) -L-ヘテロアリールで、それは隨意に一以上のR^AまたはR⁴の置換基を含むもの
- 6) -C₁₋₆アルキレン-C(0)OR¹
- 7) -C₁₋₆アルキレン-CN
- 8) -C₁₋₆アルキレン-C(0)NR¹R³で、そこではR¹およびR³、隨意にそれらはN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を隨意に含む3ないし7員環を形成するように互いに窒素原子と結合するもの、または
- 9) -C₁₋₆アルキレン-OH

であり、

R⁶は

- 1) ハロゲン
- 2) OC(0)CF₃または
- 3) OC(0)R¹

であり、

R^Aは各々無関係に

- 1) -ハロゲン、
- 2) -CF₃、
- 3) -OR¹、
- 4) -L-OR¹、
- 5) -OCF₃、
- 6) -SR¹、
- 7) -CN、
- 8) -NO₂、

10

20

30

40

50

- 9) -NR¹R³,
- 10) -L-NR¹R¹,
- 11) -C(O)OR¹,
- 12) S(O)₂R⁴
- 13) -C(O)N(R¹)R³,
- 14) -NR¹C(O)R¹,
- 15) -NR¹C(O)OR¹,
- 16) -OC(O)N(R¹)R³,
- 17) -OC(O)R¹,
- 18) -C(O)R⁴,
- 19) -NHC(O)N(R¹)R³,
- 20) -NR¹C(O)N(R¹)R³、または
- 21) -N₃

であり、および

Rdは各々無関係に

- 1) -H,
- 2) -C₁₋₆アルキル、
- 3) -C₂₋₆アルケニル、
- 4) -C₂₋₆アルキニル、
- 5) -C₃₋₇シクロアルキル、
- 6) -C₃₋₇シクロアルケニル、
- 7) -C₁₋₅全フッ素置換アルキル
- 8) -ベンジルまたは
- 9) -ヘテロシクリル

である、請求項1の化合物。

【請求項3】

式中、

Zは

- 1) -CN
- 2) -C(O)OR¹,
- 3) -C(O)N(R¹)R¹、または
- 4) -ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR⁴の置換基により置換されるもの

であり、

Wは

- 1) -CN、
- 2) -N(R¹)R¹、
- 3) -ベンジルで、随意に1、2または3のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、
- 4) -X-L-(X-L)_n-N(R¹)R¹、
- 5) -X-L-(X-L)_n-NR¹R^Aまたは
- 6) -(N(R¹)-L)_n-N⁺R¹R³R⁵R⁶-

であり、

そこでは、nは0、1、2、または3のいずれかに等しい整数であり、

およびそこでは、R¹とR³または(R¹)が窒素原子に付着するとき、随意にそれらはN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む3ないし7員環を形成するよう互いに窒素原子と結合し、随意に環は一以上のR^AまたはR⁴により置換され、

XはNR¹であり、

Lは各々無関係に

- 1) -C₁₋₆アルキレン、
- 2) -C₂₋₆アルケニレン、
- 3) -C₂₋₆アルキニレン、

10

20

40

50

- 4) -C₃₋₇シクロアルキレン、または
5) -C₃₋₇シクロアルケニレン

であり、

そこでは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレンおよびシクロアルケニレンは随意に各々無関係に一または二のR⁴またはR^Aの置換基により置換され、R¹は各々無関係に

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆アルキル、
- 3) -C₂₋₆アルケニル、
- 4) -C₂₋₆アルキニル、
- 5) -C₃₋₇シクロアルキル、
- 6) -C₃₋₇シクロアルケニル、
- 7) -C₁₋₅全フッ素置換アルキル、
- 8) -ヘテロシクリル、
- 9) -ヘテロアリール、または
- 10) -ベンジル

であり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、全フッ素置換アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は随意に各々無関係に1、2または3のRdの置換基により置換され、

R²は

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆アルキルで、随意に一以上より多くのR^A置換基により置換されるもの
- 3) -C(O)R⁴、
- 4) -L-ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR⁴の置換基により置換されるもの
- 5) -L-ヘテロシクリルで、随意に一以上のR^AまたはR⁴により置換されるもの、または
- 6) -L-アリールで、随意に一以上のR^AまたはR⁴の置換基により置換されるもの

であり、

R³は各々無関係に

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆アルキル、
- 3) -C₂₋₆アルケニル、
- 4) -C₂₋₆アルキニル、または
- 5) -C₁₋₅全フッ素置換アルキル

であり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、全フッ素置換アルキル基は随意に各々無関係に1、2または3のRdの置換基により置換され、

R⁴は各々無関係に

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆アルキル、
- 3) -C₂₋₆アルケニル、
- 4) -C₂₋₆アルキニル、
- 5) -C₃₋₇シクロアルキル、
- 6) -C₃₋₇シクロアルケニル、
- 7) -C₁₋₅全フッ素置換アルキル、
- 8) -ヘテロシクリル、
- 9) -アリール、
- 10) -ヘテロアリール、または
- 11) -ベンジル

であり、

10

20

30

40

50

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、全フッ素置換アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は隨意に各々無関係に 1、2 または 3 の Rd の置換基により置換され、

R⁵ は各々無関係に

- 1) -C₁₋₆ アルキル、
- 2) -L-アリールで、それは隨意に一以上の R^A または R⁴ の置換基を含むもの
- 3) -L-ヘテロアリールで、それは隨意に一以上の R^A または R⁴ の置換基を含むもの
- 4) -C₁₋₆ アルキレン-C(=O)OR¹
- 5) -C₁₋₆ アルキレン-CN
- 6) -C₁₋₆ アルキレン-C(=O)NR¹R³、または
- 7) -C₁₋₆ アルキレン-OH

であり、

R⁶ は

- 1) ハロゲン
- 2) OC(=O)CF₃ または
- 3) OC(=O)R¹

であり、

R^A は各々無関係に

- 1) -ハロゲン、
- 2) -CF₃、
- 3) -OR¹、
- 4) -L-OR¹、
- 5) -OCF₃、
- 6) -SR¹、
- 7) -CN、
- 8) -NO₂、
- 9) -NR¹R³、
- 10) -L-NR¹R¹、
- 11) -C(=O)OR¹、
- 12) S(=O)₂R⁴
- 13) -C(=O)N(R¹)R³、
- 14) -NR¹C(=O)R¹、
- 15) -NR¹C(=O)OR¹、
- 16) -OC(=O)N(R¹)R³、
- 17) -OC(=O)R¹、
- 18) -C(=O)R⁴、
- 19) -NHC(=O)N(R¹)R³、
- 20) -NR¹C(=O)N(R¹)R³、または
- 21) -N₃

であり、

Rd は各々無関係に

- 1) -H、
- 2) -C₁₋₆ アルキル、
- 3) -C₂₋₆ アルケニル、
- 4) -C₂₋₆ アルキニル、
- 5) -C₃₋₇ シクロアルキル
- 6) -C₃₋₇ シクロアルケニル、
- 7) -C₁₋₅ 全フッ素置換アルキル
- 8) -ベンジルまたは
- 9) -ヘテロシクリル

10

20

30

40

50

である、請求項 1 または 2 の化合物。

【請求項 4】

Zは-ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、または-C(0)OR¹であり、式中、R¹は-C₁₋₆アルキルであるもの、

Wは-(N(R¹)-L)-N(R¹)R¹で、式中、n=1、およびLは-C₃₋₇シクロアルキレンまたは-C₁₋₆アルキレン、または-L-NR¹(R¹)で、式中、Lはヘテロシクリレンで、随意に一または二のR^AまたはR¹置換基により置換されるものであり、ただし、前記-NR¹(R¹)は前記ヘテロシクリレンのヘテロ原子に結合せず、および式中、各R¹は無関係にH、または-C₁₋₆アルキル、または(R¹)およびR¹は3ないし7員の複素環で、随意に一以上のR¹またはR^Aにより置換されるものを形成するように窒素原子と互いに接合するもの、

-(N(R¹)-L)_n-N⁺R¹R³R⁵R⁶-で、式中、n=1、およびLは-C₁₋₆アルキレンであるものであり、

R²は

-H、

-L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもので、式中、LはC₁₋₆アルキレンであるもの、または

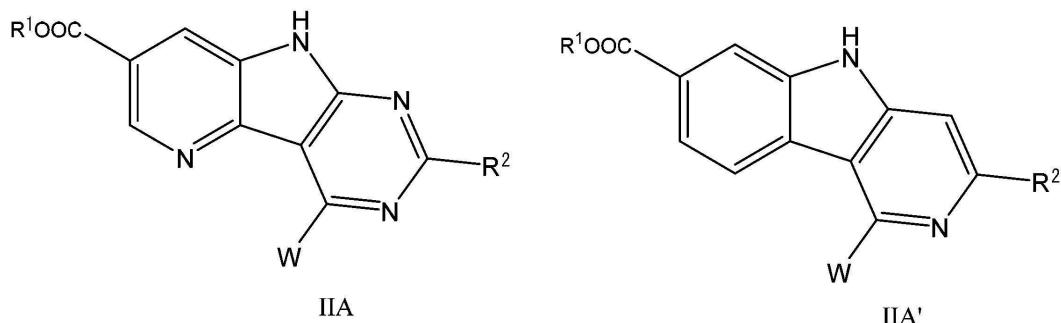
-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもので、式中、LはC₁₋₆アルキレンであるもの

である、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項の化合物。

【請求項 5】

式IIAまたはIIA'

【化 3】



をもつ、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項の化合物、またはその塩。

【請求項 6】

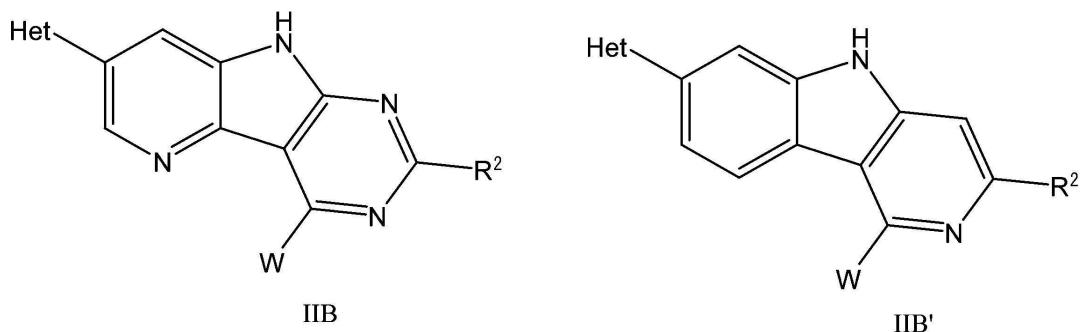
式IIBまたはIIB'

10

20

30

【化4】



10

をもち、

式中、Hetはヘテロアリールで、随意に一以上のR¹またはR^Aにより置換されるものである、請求項1ないし4のいずれか一項の化合物またはその塩。

【請求項7】

式中、

20

ZはCO₂Meまたは2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルであり、

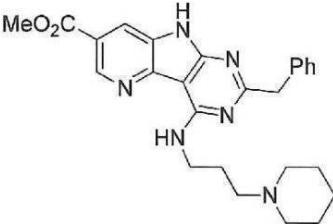
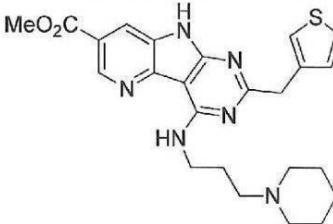
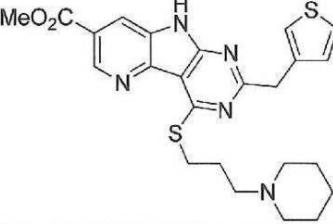
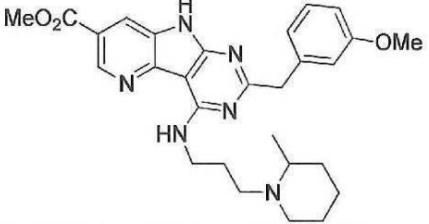
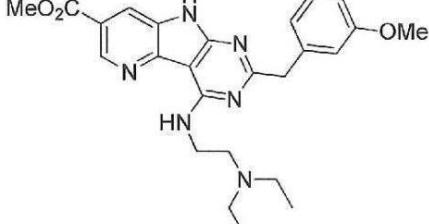
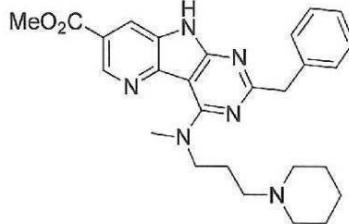
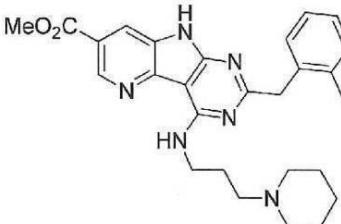
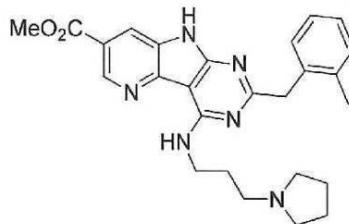
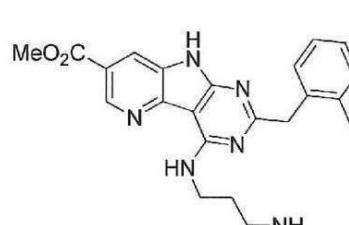
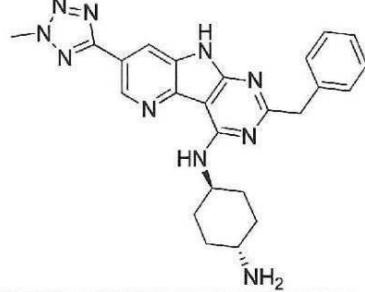
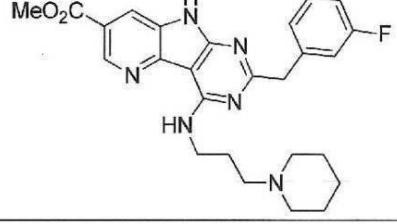
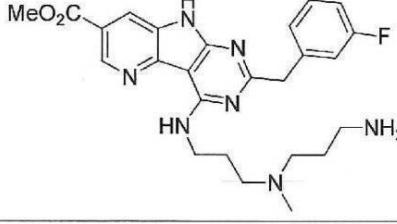
R²はベンジル、3-チエニルメチルまたは3-ピリジニルメチルであり、および

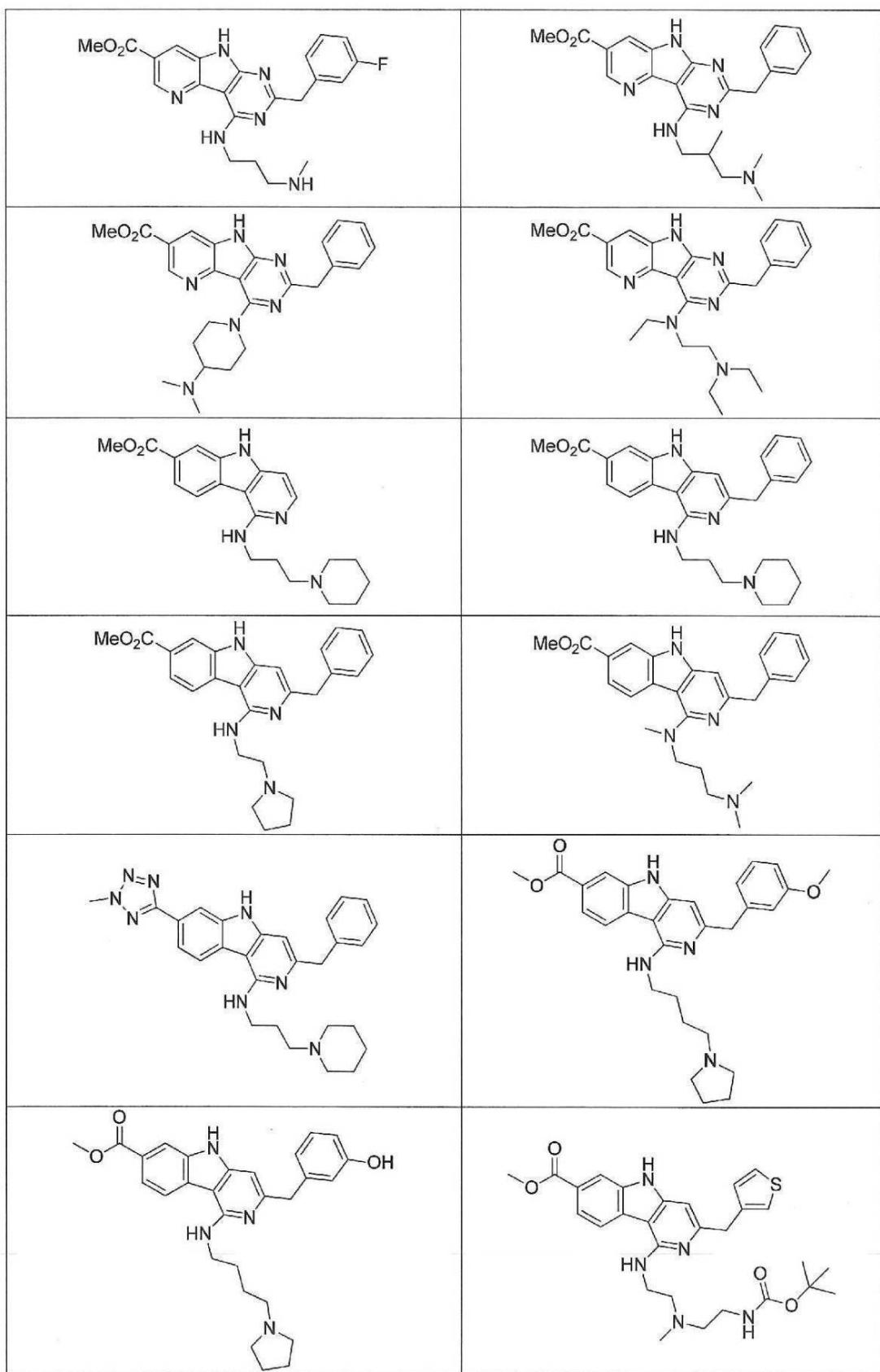
WはNH-L-N(R¹)R¹で、式中、LはC₂₋₄アルキレンであり、およびR¹はC₁₋₄アルキルまたは(R¹)およびR¹は3ないし7員環を形成するためにそれらが付着する窒素原子と一緒に接合するものであり、それには随意に、N、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子が含まれ、随意に環は一以上のR¹またはR^Aにより置換されるものである、請求項1ないし3のいずれか一項に従う化合物。

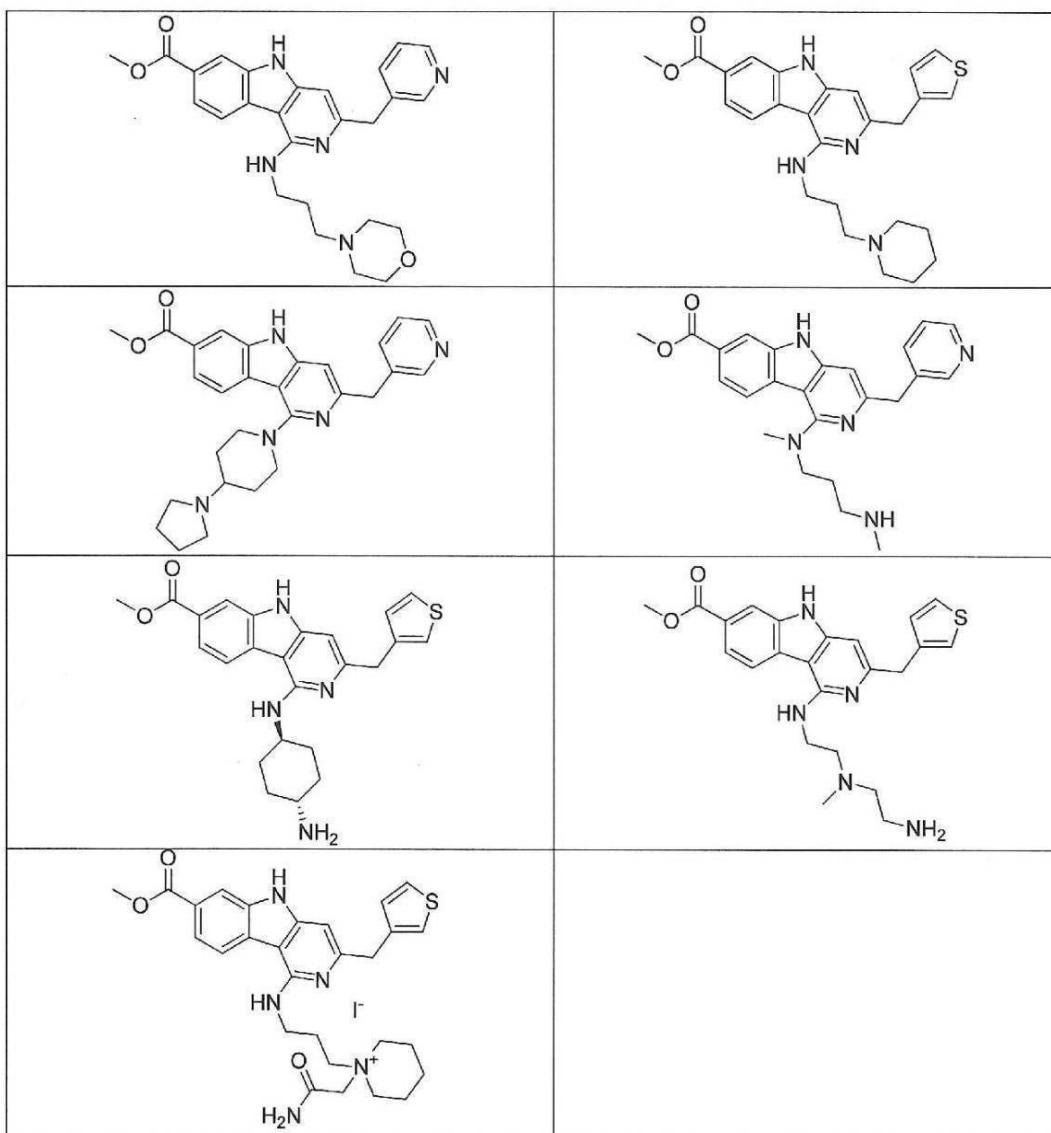
【請求項8】

次の

【化 5】

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
|  |  | |
|  |  | 10 |
|  |  | 20 |
|  |  | |
|  |  | 30 |
|  |  | 40 |





の化合物、またはその塩。

【請求項 9】

請求項 1ないし 8 のいずれか一項に規定される化合物またはその塩、および薬学的に許容可能な担体を含む、薬学上の組成物。

【請求項 10】

造血幹細胞および／または造血前駆細胞を増やすために使用される、請求項 1ないし 8 のいずれか一項に規定する化合物またはその塩。

【請求項 11】

造血幹細胞および／または造血前駆細胞はヒト細胞である、請求項 10 に従う使用のための化合物。

【請求項 12】

造血幹細胞および／または造血前駆細胞を増加させるにあたり、造血幹細胞および／または造血前駆細胞が含まれる出発細胞集団を請求項 1ないし 8 のいずれか一項に規定する化合物またはその塩とインビトロまたはエクスピボで接触させることを含む、方法。

【請求項 13】

出発細胞集団には、動態化末梢血 (mPB) 、骨髄 (BM) または臍帯血 (UCB) から収集したCD34+細胞が含まれる、請求項 12 に従う方法。

【請求項 14】

造血障害／造血器悪性腫瘍、自己免疫疾患および／または遺伝性免疫不全疾患の、対象

40

50

における処置に使用するための、請求項 1ないし 8 のいずれか一項に規定する化合物またはその塩。

【請求項 15】

造血障害 / 造血器悪性腫瘍、自己免疫疾患および / または遺伝性免疫不全疾患には、骨髓障害状況、鎌状赤血球貧血およびサラセミア、ループス、急性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髓増殖性疾患、骨髓異形成症候群、多発性骨髓腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、再生不良性貧血、赤芽球癌、ヘモグロビン尿、ファンコニー貧血、サラセミア、鎌状赤血球貧血、ウィスコット・アルドリッチ症候群、先天性代謝異常が含まれる、請求項 14 に規定する使用のための化合物。

10

【請求項 16】

請求項 1ないし 8 のいずれか一項に規定する化合物またはその塩、および使用のための指示書を含む、造血幹細胞および / または造血前駆細胞を増加させることにおける使用のためのキット。

【請求項 17】

請求項 1ないし 8 のいずれか一項に規定する化合物またはその塩、および使用のための指示書を含み、随意にキットは生物学的または別的小分子である少なくとも一の細胞増殖因子を含む、造血幹細胞および / または造血前駆細胞を増殖させることにおける使用のためのキット。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野を説明する。本発明はここに記載する一定の化合物に関する。また、本発明は造血幹細胞 (HSCs)、造血前駆細胞 (HPCs)、または双方のHSCsおよびHPCsの増大のためのこれらの化合物の使用に関する。さらに、本発明はHSCsおよびHPCsを必要とする疾患の医学的処置に関する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

30

本発明の背景を説明する。造血幹細胞 (HSCs) の主な供給源は骨髓および臍帯血 (UCB) である。HSCsは移植の設定 (自己または同種) において使用され、それは血液悪性腫瘍、骨髓不全状態、世界的懸念の様々な先天性疾患 (たとえば、鎌状赤血球貧血およびサラセミア) ならびにたとえば、ループス (狼瘡とも称される) などのような自己免疫疾患有する患者において治癒を達成するための最も効果的な処置戦略の一を構成する。しかしながら、救命または寿命改善 (life-improving) の処置のためのこの機会は、手順を安全で好首尾にさせるのに十分にエクスピボ (ex vivo、生体外) でこれらの細胞を増幅することができないことから、何千もの世界中の人々には利用可能ではない。より一層具体的には、すべての3名の患者について、ヒト白血球抗原 (HLA) の同一のドナーを見出すことができないため、あるものは移植のための機会を控える (forego)。別の割合の患者は、あまりにわずかのHSCしか好首尾の移植のための移植片 (すなわち、臍帯血または自己) において利用可能でないという理由から、移植にアクセスすることができない。骨髓移植の安全性および有効性は、生着 (移植) のために利用可能なHSCsおよびHPCsの数に直接依存する。より一層多くを注入することができると、血液学的機能がより一層迅速に回復されるほど、顆粒球の欠如による感染についての、または血小板の欠如による出血の危険性のウインドウは短い。十分なHSCsを提供する上での課題は、さらにエスカレートされ、そこでは非骨髓破壊的コンディショニングが好ましく、たとえば、主要な遺伝性血液疾患のための遺伝子治療の状況においてのような場合 (死亡率および世界的な罹患率の主要な遺伝的原因) である。

40

【0003】

50

成体では、HSCsは主に骨髄に存在し、および自己または同種造血幹細胞移植（HSCT）のいずれかについて、アフェレシス（成分除去）によって収集されることに先立って循環に入るようモービライズ（動か）されなければならない。CD34+細胞の十分な数の収集、（HSCs、造血幹細胞）の代用マーカーは、CD34+細胞の用量が造血回復の成功および速度に影響を与えるため、最も重要である。いくつかの報告は、より一層高い注入されたCD34+細胞用量が、生存率の改善を独立して予測することを示唆する。

【0004】

二つの最も普通に用いられるモービライジング（動員）レジメンは、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、およびG-CSFを加えての化学療法である。プレリキサホル（Plerixafor）¹⁰、2008年に米国食品医薬品局（FDA）に、2011年にカナダ保健省によって承認されたCXC R4アンタゴニストは、G-CSFを施与するとき、HSCs（造血幹細胞）の動員を高める。しかし、Plerixaforは白血病細胞の動員による白血病患者において禁忌である。目下使用の動員レジメンと共にCD34+細胞/kgの十分な数を取得できないことは、患者の最大15%に影響を与えると推定される（疾患の間で変化する）。血液学的悪性腫瘍における自家HSCTの使用は、多くの場合、正常およびガンの双方の幹細胞が骨髄に存在し、および従って動員される可能性があるという事実によって制限される。

【0005】

BMまたはmPBSCを伴う同種HSCTは別の移植の代替物である。しかし、移植のこのタイプの対象となる患者の約三分の一ないし四分の一は、適切なドナーを見つけることができない。移植を受ける者のために、移植片対宿主病、再発または移植片拒絶、および長期間にわたる免疫不全の危険性による高頻度の移植関連死亡率がある。あるいはまた、臍帯血は、同種HSCTの有効なオプションとして示されている。しかしながら、単一のCBユニットは典型的に迅速で、かつ効率的な造血回復について成体患者のために不十分なHSCsしか提供しない。²⁰

【0006】

したがって、造血幹細胞、造血前駆細胞、または双方の造血幹細胞および造血前駆細胞の増殖を増加させるための新規な戦略について必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

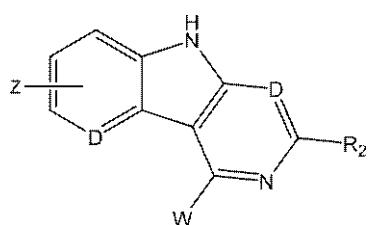
【0007】

本発明の概略を説明する。本発明者はここに記載される一定の化合物を見つけ出した。これらの化合物は、造血幹細胞および/または造血前駆細胞集団を増大させるのに有用である。特に、造血細胞はヒト細胞である。また、化合物は、HSCsおよび/またはHPCsを必要とする疾患の医学的処置において有用である。³⁰

【0008】

ある見地に従い、本発明は次の一般式

【化1】



または式I、II、III、IV、V、VI、I'、II'、III'、IV'、V'およびVI'

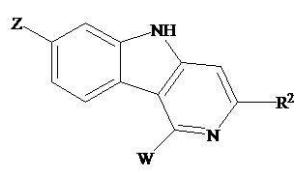
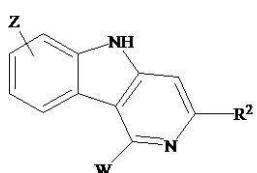
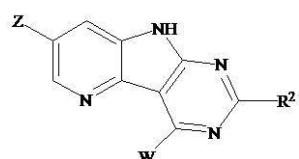
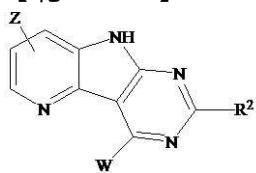
10

20

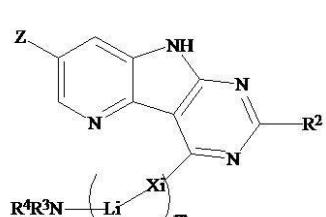
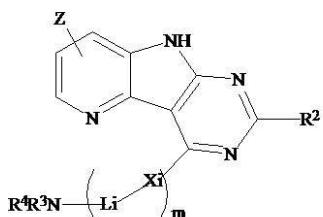
30

40

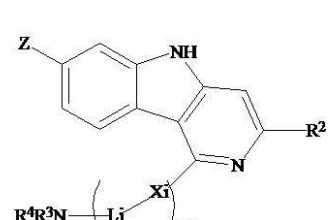
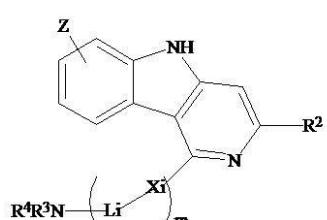
【化2-1】



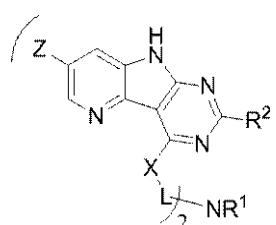
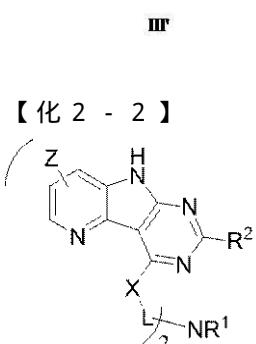
10



20

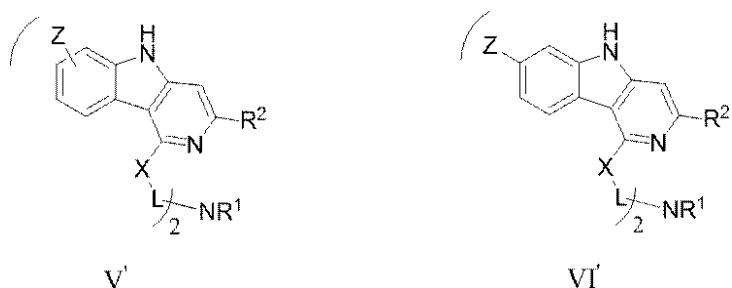


30



40

【化2-2】



の化合物を提供する。

10

【0009】

ある見地に従い、本発明はここに規定する化合物を含む薬学上の組成物を提供する。

【0010】

ある見地では、本発明は、HSCsおよび/またはHPCsを増殖させるためにここに規定する化合物の使用を提供する。

【0011】

ある見地によれば、本発明は、HSCsおよび/またはHPCsを増加させる方法を提供し、本方法には、ここに規定される化合物の存在下で出発細胞集団を接触させることが含まれる。本発明の具体化において、出発細胞集団は、インビボ、インビトロまたはエクスピボにある。また、本発明の具体化において、出発細胞集団には、動態化末梢血 (mobilized peripheral blood, mPB)、骨髄 (BM) または臍帯血 (UCB) から収集されるCD34+細胞が含まれる。また、本発明に係る方法の具体化においては、隨意に、ここに規定される化合物の存在下での出発細胞集団の接触は、生物学的または別の小分子である少なくとも一の細胞増殖（拡大）因子 (cell expanding factor) と一緒に実行される。

20

【0012】

ある見地によれば、本発明は、本発明の方法に従って拡大される細胞集団、より一層具体的には、本発明の化合物を用いて拡大される細胞集団を提供する。具体化において、本発明は、本発明の方法に従って拡大されるHSCsおよび/またはHPCs、より一層具体的には、ここに規定される化合物を用いて拡大されるHSCsおよび/またはHPCsを提供する。

30

【0013】

ある見地によれば、本発明は、対象において造血障害/造血器腫瘍 (hematopoietic disorder/malignancy)、自己免疫疾患および/または遺伝性免疫不全疾患を処置する方法を提供し、本方法には、対象にここに規定される化合物を用いて拡大されるHSCsを施与することが含まれ、対象はそのような処置を必要とする。

【0014】

本発明の具体化において、造血障害/造血器悪性腫瘍 (hematopoietic disorder/malignancy)、自己免疫疾患および/または遺伝性免疫不全疾患 (inherited immunodeficient disease) には、骨髄障害状況、世界的な関心事である様々な先天性疾患（たとえば、鎌状赤血球貧血およびサラセミア）、ループス（狼瘡）、急性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、再生不良性貧血、赤芽球癌、ヘモグロビン尿（血色素尿）、ファンコニー貧血、サラセミア（地中海貧血）、鎌状赤血球貧血、ウィスコット・アルドリッチ症候群、先天性代謝異常（たとえば、特にゴーシュ病などのようなもの）が含まれる。

40

【0015】

ある見地によれば、本発明は、HSCsおよび/またはHPCsを増加または拡大するのに用いるためのキットを提供し、本キットには、ここに規定する化合物、および使用のための指示が含まれる。本発明の具体化においては、キットには、生物学的または別の小分子である少なくとも一の細胞拡大因子が含まれる。

【0016】

50

本発明の他の目的、利益および特徴は、その具体的な実施態様の以下の非制限的な説明で、添付の図面を参照して一例としてだけ与えられるものを読めばより一層明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】添付図面において、図1ないし6は、DMSOの存在下（陰性コントロール）でのCD34+/CD45RA-細胞数に対してここに開示する化合物の存在下でのCD34+/CD45RA-細胞数の生データの表およびグラフ表示である。

【図2】図1と同様である。

【図3】図1と同様である。

10

【図4】図1と同様である。

【図5】図1と同様である。

【図6】図1と同様である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明の詳細を記載する。本発明者らは、ここに記載の一定の化合物を発見した。これらの化合物は、造血幹細胞および/または造血前駆細胞集団を拡大するために有用である。特に、造血細胞はヒト細胞である。化合物はまた、造血幹細胞および/または造血前駆細胞を必要とする疾患の医学的処置に有用である。

【0019】

20

とりわけ、本発明者らは、これらの化合物がツール化合物として有用であることを発見した。一実施態様において、ツールの化合物は、末端アルキン部分を有する第一の反応体、および光親和性官能基、たとえば、ジアジリン、アジドおよびベンゾフェノンなどのようなものを有する第二の反応体から構成され、双方の部分はツール化合物の一部分を形成する。ツール化合物は、「クリックケミストリー」のために使用することができる〔Luba Dubinsky(ルバダビンスキー)、Bastiaan(バスピアン)P. Krom(クロム)、Michael(マイケル)M. Meijler(メイラー)、「Diazirine based photoaffinity labeling(ジアジリンベースの光親和性標識)」、Bioorganic Med. Chem. (バイオオルガニック・アンド・メディカル・ケミストリー)、2012、(20)、554；David(デビッド)J. Lapinsky(ラピンスキー)、Tandem photoaffinity labeling-bioorthogonal conjugation in medicinal Chemistry(医薬品化学におけるタンデム光親和性標識-バイオ直交型接合)、Bioorganic Med. Chem. 2012(20)、6237；Kolb(コルブ)ら、「Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions(クリックケミストリー：いくつかの良好な反応からの多様な化学的機能)」、Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (アンゲwandtケミー、インターナショナル・エド・イン・英格リッシュ)、40:2004-2021(2001)；Lewis(ルイス)ら、「Click Chemistry in Situ: Acetylcholinesterase as a Reaction Vessel for the Selective Assembly of a . . .(クリックケミストリー・イン・シトゥ：選択的アセンブリーのための反応槽としてアセチルコリンエステラーゼ. . .)」、Angew. Chem. Int. Ed. Engl.、41:1053-1057(2002)〕。別の実施態様において、ツール化合物はビオチン化部分および光親和性官能基から構成される。

30

【0020】

40

また、ここに規定される化合物の塩またはプロドラッグは、本発明に従う化合物の範囲内のものである。

【0021】

下記のとおり、ここに規定される化合物の置換基が定義される。

Zは：1) -P(O)(OR¹)(OR¹)、2) -C(O)OR¹、3) -C(O)NHR¹、4) -C(O)N(R¹)R¹、5) -C(O)R¹、6) -CN、7) -SR¹、8) -S(O)₂NH₂、9) -S(O)₂NHR¹、10) -S(O)₂N(R¹)R¹、11) -S(O)R¹、12) -S(O)₂R¹、13) -L、14) -ベンジルで、随意に1、2または3のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、15) -L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方に付着する以上（-またはそれよりも多く）のR^AまたはR¹により置換さ

50

れるもの、16) -L-ヘテロシクリルで、随意にLおよびヘテロシクリル基のいずれか一方または双方に付着する一以上のR^AまたはR¹により置換されるもの、17) -L-アリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれか一方または双方に付着する一以上のR^AまたはR¹により置換されるもの、18) -ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、または19) -アリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるものである。このリストでは、各置換基は、随意にL基に付着し、それは既に存在してない場合であり、そして、(R¹) およびR¹は窒素原子に付着するときであり、随意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含む3ないし7員環を形成するために随意に窒素原子と一緒に結合し、随意に環は、一以上のR¹またはR^Aにより置換される。

10

Wは、H、ハロゲン、または、N、O、S、またはCである原子を介して分子のピリミドインドールコアに結合する基である。随意に、Wは、飽和、不飽和、線形、分枝および/または環状アルキル基および/またはヘテロアルキルで1ないし20個の炭素原子をもつものである少なくとも一部分を含む。また、随意にその部分は、N、OまたはSである少なくとも一の他のヘテロ原子を含む。本発明に従う化合物の化学構造中のWは、当業者によって理解されるように、当技術分野で普通に使用される化学基の種々のカテゴリーに属することができる。

より一層具体的には、Wは：1) -H、2) -ハロゲン、3) -OR¹、4) -L-OH、5) -L-OR¹、6) -SR¹、7) -CN、8) -P(O)(OR¹)(OR¹)、9) -NHR¹、10) -N(R¹)R¹、11) -L-NH₂、12) -L-NHR¹、13) -LN(R¹)R¹、14) -L-SR¹、15) -LS(O)R¹、16) -LS(O)₂R¹、17) -LP(O)(OR¹)(OR¹)、18) -C(O)OR¹、19) -C(O)NH₂、20) -C(O)NHR¹、21) -C(O)N(R¹)R¹、22) -NHC(O)R¹、23) -NR¹C(O)R¹、24) -NHC(O)OR¹、25) -NR¹C(O)OR¹、26) -OC(O)NH₂、27) -OC(O)NHR¹、28) -OC(O)N(R¹)R¹、29) -OC(O)R¹、30) -C(O)R¹、31) -NHC(O)NH₂、32) -NHC(O)NHR¹、33) -NHC(O)N(R¹)R¹、34) -NR¹C(O)NH₂、35) -NR¹C(O)NHR¹、36) -NR¹C(O)N(R¹)R¹、37) -NHS(O)R¹、38) -NR¹S(O)₂R¹、39) -S(O)₂NH₂、40) -S(O)₂NHR¹、41) -S(O)₂N(R¹)R¹、42) -S(O)R¹、43) -S(O)₂R¹、44) -OS(O)₂R¹、45) -S(O)₂OR¹、46) -ベンジルで、随意に1、2または3のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、47) -L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、48) -L-ヘテロシクリルで、随意にLおよびヘテロシクリル基(goups)のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、49) -L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、50) -L-NR¹(R¹)、51) -L-_nNR¹、52) -L-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹、53) -L-(N(R¹)-L)_n-(N(R¹)R¹)_n、54) -L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上R^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、55) -L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロシクリルで、随意にLおよびヘテロシクリル基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、56) -L-(N(R¹)-L)_n-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、57) -O-L-N(R¹)R¹、58) -O-L-ヘテロアリールで、Lおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方に付着した一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、59) -O-L-ヘテロシクリルで、Lおよびヘテロシクリル基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、60) -O-L-アリールで、Lおよびアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、61) -O-L_n-NR¹、62) -O-L-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹、63) -O-L-(N(R¹)-L)_n-(N(R¹)R¹)_n、64) -O-L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、65) -O-L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロシクリルで、随意にLおよびヘテロシクリル基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、66) -O-L-(N(R¹)-L)_n-アリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、67) -S-L-ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、68) -S-L-ヘテロシクリルで、随意に一以

20

30

40

50

上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、69) -S-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、70) -S-L)₂NR¹、71) -SL-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹、72) -SL-(N(R¹)-L)_n-(N(R¹)R¹)_n、73) -S-L-(N(R¹)-L)_n-ヘテロアリールで、随意に一以上のR^A置換基により置換されるもの、74) -SL-(N(R¹)-L)_n-ヘテロシクリルで、随意に一以上のR^A置換基により置換されるもの、75) -S-L-(N(R¹)-L)_n-アリールで、随意に一以上のR^A置換基により置換されるもの、76) -NR¹(R¹)、77) -(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹、78) -(N(R¹)-L)_n-(N(R¹)R¹)_n、79) -N(R¹)L)₂-NR¹、80) -(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R^A、81) -(N(R¹)-L)_n-ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、82) -(N(R¹)-L)_n-ヘテロシクリルで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基で置換されるもの、83) -(N(R¹)-L)_n-アリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、84) -ヘテロアリールで、随意に一以上的R^A置換基により置換されるもの、または85) -アリールで、随意に一以上のR^A置換基により置換されるもの、86) -X(CR¹CR¹)_mC(O)-(CR¹CR¹)_n-X(R¹R¹)-[L-N(R¹R¹)]_p、87) -X(CR¹CR¹)_m-CR¹(OR¹)-(CR¹CR¹)_n-X(R¹R¹)-[L-N(R¹R¹)]_p、88) -X(R¹)-L-N(R¹)-(LX)_n-R^A、89) -X(R¹)-L-N(R¹)-(LX)_n-Hである。このリストでは、各置換基は、随意にL基に付着し、それはそれが存在しない場合、および二のR¹の置換基が同じ窒素原子に存在するときであり、次いで各R¹置換基は、無関係にかかる後記載のR¹値のリストから選択され、およびnは0、1、2、3、4、または5のいずれかに等しい整数であり、そして、(R¹)およびR¹が窒素原子に付着するとき、それらは、N、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む3ないし7員環を形成するために窒素原子と一緒に随意に接合し、環は一以上のR¹またはR^Aにより随意に置換される。
10
20

Lは、次のとおりであり、すなわち、1) -C₁₋₆aアルキル、2) -C₂₋₆アルケニル、3) -C₂₋₆アルキニル、4) -C₃₋₇シクロアルキル、5) -C₃₋₇シクロアルケニル、6) ヘテロシクリル、7) -C₁₋₆アルキル-C₃₋₇シクロアルキル、8) -C₁₋₆アルキル-ヘテロシクリル、9) アリール、または10) ヘテロアリールである。このリストでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール基は、随意に各々無関係に、一または二のR^AまたはR¹の置換基(R¹substituent)により置換される。

R¹は次のとおりであり、すなわち、1) -H、2) -C₁₋₆アルキル、3) -C₂₋₆アルケニル、4) -C₂₋₆アルキニル、5) -C₃₋₇シクロアルキル、6) -C₃₋₇シクロアルケニル、7) -C₁₋₅フッ素化物(fluorinated)で、一以上のフッ素原子を含むもの、8) -ヘテロシクリル、9) -アリール、10) -ヘテロアリール、11) -ベンジル、または12) 5-[(3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ(oxohexahydro)-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル]ペントノイルである。このリストでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、全フッ素置換(過フッ素化とも称する)アルキル(the perfluorinated alkyl)、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジルの基は、各々無関係に随意に1、2または3のR^AまたはR¹の置換基により置換され、およびそこでは、前記されています基は、(R¹)およびR¹が窒素原子に付着するとき、それらは随意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含む3ないし7員環を形成するために随意に窒素原子と一緒に接合し、環は随意に一以上のR¹またはR^Aにより置換される。
30
40

R²は次のように、すなわち、1) -H、2) -C₁₋₆アルキル、3) -SR¹、4) -C(O)R¹、5) -S(O)R¹、6) -S(O)₂R¹、7) -ベンジルで、随意に1、2または3のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、8) -L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれか一方または双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、9) -L-ヘテロシクリルで、随意にL及びヘテロシクリル基ののいずれか一方または双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、10) -L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれか一方または双方に付着する一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、11) -ヘテロアリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、または12) -アリールで、随意に一以上のR^AまたはR¹の置換基により置換されるものである。このリストでは、各置換基は、随意にL基に付着し、それはそれが既
50

に存在しない場合である。

R^Aは、次のとおりであり、すなわち、1) -ハロゲン、2) -CF₃、3) -OH、4) -OR¹、5) -L-OH、6) -L-OR¹、7) -OCF₃、8) -SH、9) -SR¹、10) -CN、11) -NO₂、12) -NH₂、13) -NH R¹、14) -NR¹R¹、15) -L-NH₂、16) -L-NHR¹、17) -L-NR¹R¹、18) -L-SR¹、19) -LS(O)R¹、20) -LS(O)₂R¹、21) -C(O)OH、22) -C(O)OR¹、23) -C(O)NH₂、24) -C(O)NHR¹、25) -C(O)N(R¹)R¹、26) -NHC(O)R¹、27) -NR¹C(O)R¹、28) -NHC(O)OR¹、29) -NR¹C(O)OR¹、30) -OC(O)NH₂、31) -OC(O)NHR¹、32) -OC(O)N(R¹)R¹、33) -OC(O)R¹、34) -C(O)R¹、35) -NHC(O)NH₂、36) -NHC(O)NHR¹、37) -NHC(O)N(R¹)R¹、38) -NR¹C(O)NH₂、39) -NR¹C(O)NHR¹、40) -NR¹C(O)N(R¹)R¹、41) -NHS(O)₂R¹、42) -NR¹S(O)₂R¹、43) -S(O)₂NH₂、44) -S(O)₂NR¹、45) -S(O)₂N(R¹)R¹、46) -S(O)R¹、47) -S(O)₂R¹、48) -OS(O)₂R¹、49) -S(O)₂OR¹、50) -ベンジル、51) -N₃、または52) -C(-N=N-)(CF₃)である。このリストでは、ベンジル基は随意に1、2または3のR^AまたはR¹の置換基により置換され、随意に化合物中の少なくとも一の水素原子は重水素によって置換され、随意に化合物は固形支持体で、架橋されたポリスチレン (polystyrene cross-linked)、ポリアミド樹脂、アガロースビーズが含まれる樹脂、ポリマーまたはセルロースに付着する。

【 0 0 2 2 】

一実施形態では、化合物はここに記載されるもので、すなわち、

DはCHまたはNであり、

Zは-CN、-C(O)OR¹、-C(O)N(R¹)R³、-C(O)R¹、または-ヘテロアリールで、一以上のRAまたはR⁴の置換基により置換されるものであり、

そこでは、(R¹)およびR³が窒素原子に付着するとき、随意にそれらは、N、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む3ないし7員環を形成するために窒素原子と一緒に接合するものであり、環は随意に一以上のRAまたはR⁴により置換され、

Wは-CN、-N(R¹)R³、-C(O)OR¹、-C(O)N(R¹)R³、-NR¹C(O)R¹、-NR¹C(O)OR¹、-OC(O)N(R¹)R³、-OC(O)R¹、-C(O)R¹、-NR¹C(O)N-(R¹)R³、-NR¹S(O)₂R¹、ベンジルで、随意に1、2または3のRAまたはR¹の置換基により置換されるもの、-X-L-(XL)n-N(R¹)R³、-X-L-(XL)n-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方に付着する一以上のRAまたはR⁴の置換基により置換されるもの、-X-L-(X-L)n-ヘテロシクリルで、随意にLおよびヘテロシクリル基のいずれかまたは双方に付着する一以上のRAまたはR⁴の置換基により置換されるもの、-X-L-(X-L)n-NR¹RAまたは-(N(R¹)-L)_n-N⁺R¹R³R⁵R⁶-で、ここで、nは、0、1、2、3、4、または5のいずれかに等しい整数であり、

およびここで、R¹およびR³が窒素原子に付着するとき、随意にそれらは、N、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む3ないし7員環を形成するために窒素原子と一緒に接合し、環は随意に一以上のRAまたはR⁴により置換され、

各Xは無関係に、O、S、およびNR¹から選ばれ、

各Lは無関係に、-C₁₋₆アルキレン、-C₂₋₆アルケニレン、-C₂₋₆アルキニレン、-C₃₋₇シクロアルキレン (C₃₋₇cycloalkylene) で、それは随意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含み、または-C₃₋₇シクロアルケニレンで、それは随意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含み、

そこでは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレンおよびシクロアルケニレン基は、各々無関係に、一または二のR⁴またはRAの置換基により置換され、

R¹は、各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化物 (perfluorinated)、-ヘテロシクリル、-アリール、-ヘテロアリール、または-ベンジルであり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、過フッ素化アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は、各々無関係に随意に1、2または3のRAまたはRdの置換基により置換され、

R²は、-H、-C₁₋₆アルキルで、随意に一以上より多く (one more more) のRA置換基により置換されるもの、-C(O)R⁴、-L-ヘテロアリールで、随意に一以上のRAまたはR⁴の置換基

10

20

30

40

50

により置換されるもの、-L-ヘテロシクリルで、随意に一以上のRAまたはR4の置換基により置換されるもの、または-L-アリールで、随意に一以上のRAまたはR4の置換基により置換されるものであり、

R3は、各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化物、-ヘテロシクリル、アリール、-ヘテロアリール、または-ベンジルであり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、過フッ素化アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は、各々無関係に随意に1、2または3のRAまたはRdの置換基により置換され、

R4は、各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化物、-ヘテロシクリル、-アリール、-ヘテロアリール、または-ベンジルであり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、過フッ素化アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は、各々無関係に随意に1、2または3のRAまたはRdの置換基により置換され、

R5は、各々無関係に、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキレン-C₂₋₆アルケニルであり、それは随意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含み、-C₁₋₆アルキレン-C₂₋₆アルキニルで、それは随意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含み、-L-アリールで、それは随意に一以上のRAまたはR4の置換基を含み、-L-ヘテロアリールで、それは随意に一以上のRAまたはR4の置換基を含み、-C₁₋₆アルキレン-C(0)O-、-C₁₋₆アルキレン-C(0)OR1、-C₁₋₆アルキレン-CN、-C₁₋₆アルキレン-C(0)NR1R3で、そこでは、R1およびR3は随意に、N、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を随意に含む3ないし7員環を形成するために窒素原子と一緒に接合し、または-C₁₋₆アルキレン-OHであり、

R6は、ハロゲン、OC(O)CF₃、またはOC(O)R1であり、

RAは各々無関係に、-ハロゲン、-CF₃、-OR1、-L-OR1、-OCF₃、-SR1、-CN、-NO₂、-NR1R3、-L-NR1R1、-C(O)OR1、S(O)₂R4、-C(O)N(R1)R3、-NR1C(O)R1、-NR1C(O)OR1、OC(O)N(R1)R3、-OC(O)R1、-C(O)R4、-NHC(O)N(R1)R3、-NR1C(O)N(R1)R3、または-N₃であり、および

Rdは各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化-ベンジルまたは-ヘテロシクリルである。

【 0 0 2 3 】

一実施形態において、ここに記載される化合物では、

Zは-CN、-C(O)OR1、-C(O)N(R1)R3、またはヘテロアリールで、随意に一以上のRAまたはR4の置換基により置換されるものであり、

Wは、-CN、-N(R1)R3、-ベンジルで、随意に1、2または3のRAまたはR1の置換基により置換されるもの、-X-L-(X-L)n-N(R1)R3、-X-L-(X-L)_n-NR1RAまたは-(N(R1)-L)_n-N⁺R1R3R5R6-であり、

ここで、nは0、1、2、または3のいずれかに等しい整数であり、

およびここでは、R1およびR3が窒素原子に付着するとき、随意にそれらは、N、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含む3ないし7員環を形成するために窒素原子と一緒に随意に接合し、環は随意に一以上のRAまたはR4により置換され、

各Xは無関係にO、S、またはNR1であり、

Lは、各々無関係に、-C₁₋₆アルキレン、-C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン-、-C₃₋₇シクロアルキレンであり、それは随意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含むもの、または-C₃₋₇シクロアルケニレンであり、それは随意にN、OおよびSから選ばれる一以上の他のヘテロ原子を含むものであり、

そこでは、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレンおよびシクロアルケニレンは、各々無関係に一または二のR4またはRAの置換基により置換されるものであり、

R1は、各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキルであり、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル

10

20

30

40

50

、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化物、-ヘテロシクリル、-ヘテロアリール、または-ベンジルであり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、過フッ素化アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は、各々無関係に随意に1、2または3のRAまたはRdの置換基により置換され、

R2は、-H、-C₁₋₆アルキルで、随意に一以上のRA置換基により置換されるもの、-C(O)R4、-L-ヘテロアリールで、随意に一以上のRAまたはR4の置換基により置換されるもの、-L-ヘテロシクリルで、随意に一以上のRAまたはR4の置換基により置換されるもの、または-Lアリールで、随意に一以上のRAまたはR4の置換基により置換されるものであり、

R3は、各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、または-C₁₋₅過フッ素化物であり、

そこでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、過フッ素化アルキル基は、各々無関係に随意に1、2または3のRAまたはRdの置換基により置換され、

R4は、各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化物、-ヘテロシクリル、-アリール、-ヘテロアリール、または-ベンジルであり、

ここでは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、過フッ素化アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびベンジル基は、各々無関係に随意に1、2または3のRAまたはRdの置換基により置換され、

R5は、各々無関係に、-C₁₋₆アルキル、-L-アリールであり、それは随意に一以上のRAまたはR4の置換基を含むものであり、-L-ヘテロアリールであり、それは随意に一以上のRAまたはR4の置換基を含むものであり、-C₁₋₆アルキレン-C(O)O-、-C₁₋₆アルキレン-C(O)OR1、-C₁₋₆アルキレン-CN、-C₁₋₆アルキレン-C(O)NR1R3、または-C₁₋₆アルキレン-OHであり、

R6は、ハロゲン、OC(O)CF₃またはOC(O)R1であり、

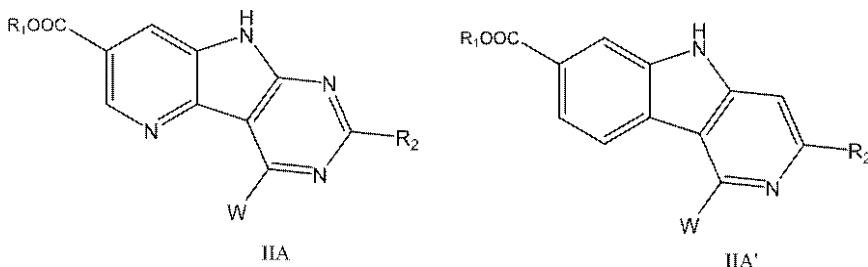
RAは、各々無関係に、-ハロゲン、-CF₃、-OR1、-L-OR1、-OCF₃、-SR1、-CN、-NO₂、-NR1R3、-L-NR1R1、-C(O)OR1、S(O)₂R4、-C(O)N(R1)R3、-NR1C(O)R1、-NR1C(O)OR1、-OC(O)N(R1)R3、-OC(O)R1、-C(O)R4、-NHC(O)N(R1)R3、-NR1C(O)N(R1)R3、または-N₃であり、

Rdは、各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化物、-ベンジルまたは-ヘテロシクリルである。

【0024】

本発明の実施態様において、化合物は、一般式IIA、IIB、IIA'、またはIIB'をもち、以下に示される。そのような化合物の塩類またはプロドラッグはまた、本発明に係る化合物の範囲内にある。

【化3】

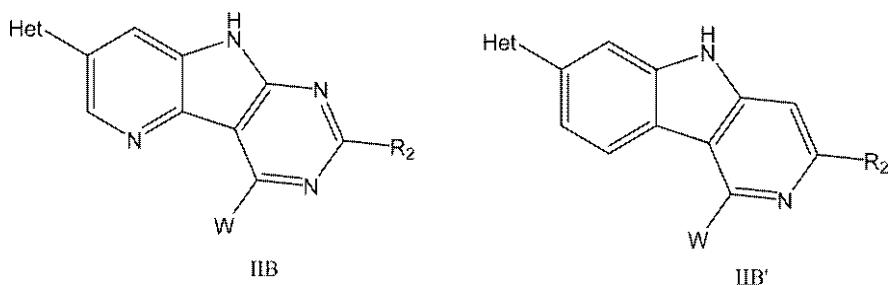


10

20

30

40



【0025】

本発明の実施態様において、上記の一般式IIAまたはIIA'の化合物に従い、R¹、WおよびR²は、各々ここで上記に規定されるものである。 10

【0026】

本発明の実施態様において、上記の一般式IIBまたはIIB'の化合物に従い、WおよびR²は、各々ここで上記に規定され、およびHetはヘテロアリールで、随意にここで上記に規定される—以上のR¹またはR^Aにより置換されるようなものである。

【0027】

本発明の実施形態において、上記一般式IVAまたはIVA'の化合物に従い、W、L、R¹およびR²は、各々ここで上記に規定されるようなものである。また、m、Li、R³およびR⁴は、各々ここで上記に規定されるようなものである。 20

【0028】

本発明の実施態様において、上記の一般式VIAまたはVIA'の化合物に従い、Zは、CO₂Meまたは2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルであり、R²は、ベンジルで、随意にOMe、3-チエニルメチルまたは3-ピリジニルメチルにより置換されるものであり、およびWは、NH-L-N(R¹)R¹で、そこでは、LはC₂₋₄アルキルであり、およびR¹はC₁₋₄アルキルまたは(R¹)であり、およびR¹は窒素原子と一緒に接合され、それにはそれが3ないし7員環を形成するように付着し、それには、随意にN、OおよびSから選ばれる—以上の他のヘテロ原子が含まれ、環は随意に、—以上のR¹またはR^Aにより置換される。

【0029】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、

DはCHまたはNであり、

Zは、ヘテロアリールで、随意に—以上のRAまたはR¹の置換基により置換されるもの、または-C(O)OR¹で、そこではR¹が-C₁₋₆アルキルであるものであり、 30

Wは、-(N(R¹)-L)-N(R¹)R¹、式中、n=1であり、およびLは-C₃₋₇シクロアルキルまたは-C₁₋₆アルキル、または

-L-NR¹(R¹)で、式中、-NR¹前記Lは、ヘテロシクリルで、随意に一または二のR^AまたはR¹の置換基により置換されるもの、ただし、前記N(R¹)R¹は、前記ヘテロシクリルのヘテロ原子に結合しないものであり、および式中、各R¹は無関係に、H、または-C₁₋₆アルキルであり、またはN(R¹)R¹が、随意に—以上のR¹またはR^Aにより置換される3ないし7員の複素環式環を形成するために窒素原子と一緒に接合するものであり、

R²は-H、-L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方にて—以上のR^AまたはR¹の置換基により置換され、式中、LがC₁₋₆アルキルであるもの、または-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方にて—以上のR^AまたはR¹の置換基により置換され、ここで、LはC₁₋₆アルキルである。 40

【0030】

一の実施態様において、Zは、-ヘテロアリールで、随意に—以上のRAまたはR¹の置換基により置換され、なるべくなら、ヘテロアリールは5員環で、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルが含まれるテトラゾリルなどのようなものである。

【0031】

さらなる実施態様において、Zは、-C(O)OR¹であり、式中、R¹は-C₁₋₆アルキルで、なるべくなら、R¹は、-C₁₋₃アルキルで、たとえば、メチル、エチル、プロピルおよびi-プロ

ピルなどのようなものである。

【 0 0 3 2 】

—実施態様において、R2は-Hである。

【 0 0 3 3 】

—実施態様において、R2は-L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換されるものであり、式中、LはC₁₋₆アルキルである。なるべくなら、ヘテロアリールは5ないし6員のヘテロアリールである。なるべくなら、-L-ヘテロアリールは-CH₂-ヘテロアリールであり、たとえば、-CH₂-ピリジニルまたは-CH₂-チエニルなどのものである。

【 0 0 3 4 】

10

—実施態様において、R2は、-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換されるものであり、式中、LはC₁₋₆アルキルである。なるべくなら、-L-アリールは、-CH₂-アリールで、たとえば、-CH₂-フェニルなどで、一以上のRAまたはR1の置換基により置換されるようなものである。

【 0 0 3 5 】

—実施態様において、Wは-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹で、式中、n=1であり、およびLは、-C3-7シクロアルキルまたは-C1-6アルキルであり、そこでは、各R¹は無関係にH、または-C1-6アルキルであり、またはN(R¹)R¹が、随意に一以上のR¹またはR^Aにより置換される3ないし7員の複素環式環を形成するために窒素原子と一緒に接合されるものである。

【 0 0 3 6 】

20

—実施態様において、Wは、-N(R¹)-L-N(R¹)R¹で、式中、-N(R¹)-は、-N(H)-または-N(C1-2アルキル)-であり、Lは、-C5-6シクロアルキルまたは-C2-4アルキルであり、および-N(R¹)R¹は-N(H)C1-2アルキル、-N(C1-2アルキル)C1-2アルキルであり、またはN(R¹)R¹が5または6員の複素環式環で、ピペリジン(piperidin、piperidine)-1-イルまたはピロリジン(pyrrolidin、pyrrolidine)-1-イルなどを形成するために窒素原子と一緒に接合されるものである。

【 0 0 3 7 】

—実施態様において、Wは、-L-NR¹(R¹)で、式中、Lはヘテロシクリルで、随意に一または二のR^AまたはR¹の置換基により置換され、ただし、前記-NR¹(R¹)は前記ヘテロシクリルのヘテロ原子に結合しておらず、およびそこでは、各R¹は無関係にH、または-C1-6アルキルであり、または-NR¹(R¹)が、随意に一以上のR¹またはR^Aにより置換される3ないし7員の複素環式環を形成するために窒素原子と一緒に接合するものである。

30

【 0 0 3 8 】

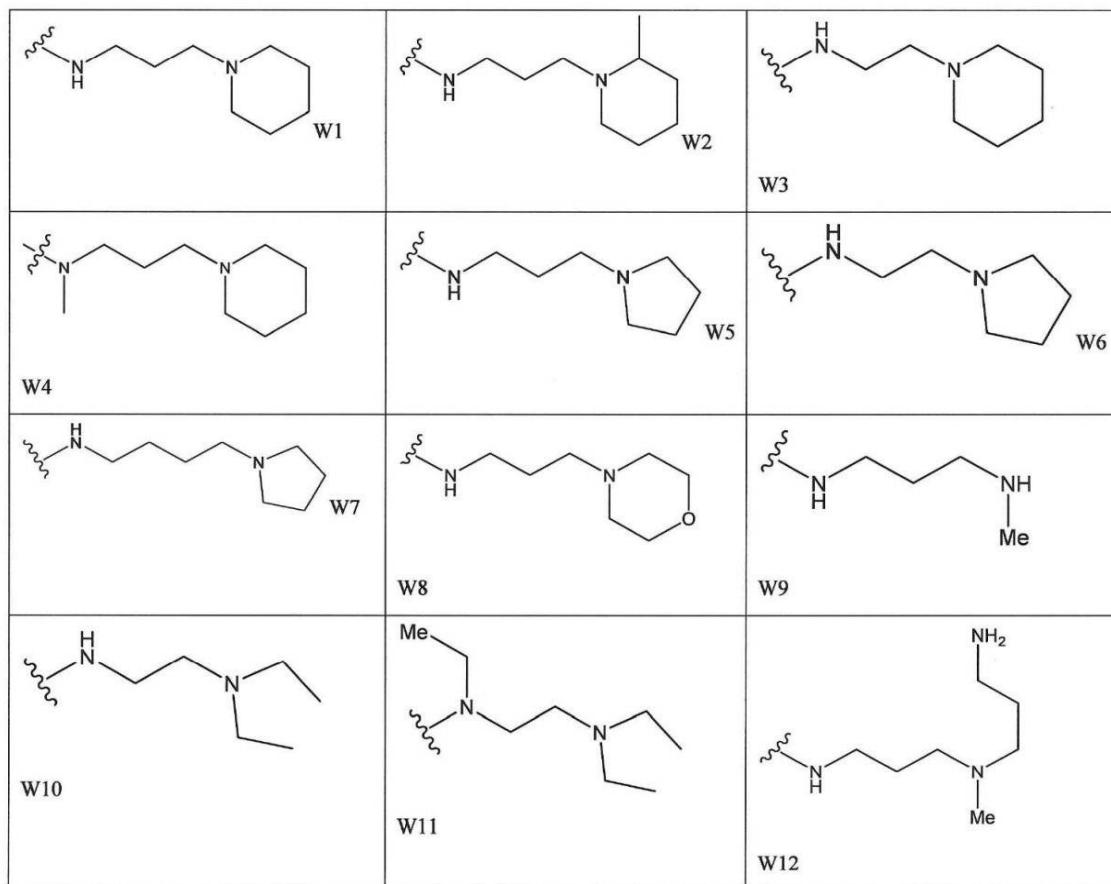
—実施態様において、Wは、-L-NR¹(R¹)であり、式中、Lは6員のヘテロシクリルで、たとえば、piperidin-1イルなどのものであり、そこでは、各R¹は無関係に、H、または-C1-6アルキルであり、または-NR¹(R¹)が5または6員の複素環式環で、たとえば、piperidin-1イルまたはpyrrolidin-1イルなどを形成するために窒素原子と一緒に接合されるものである。

【 0 0 3 9 】

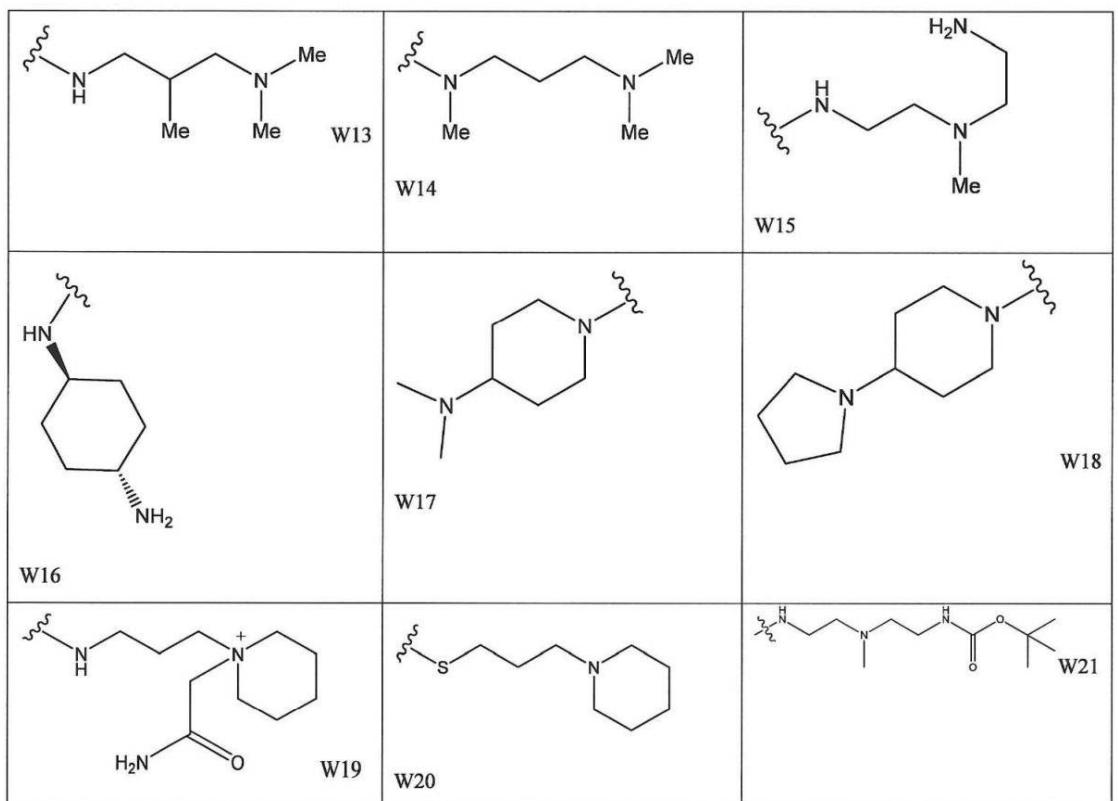
—実施態様において、Wは

40

【化4-1】



【化4-2】



である。

50

【0040】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、
DはCHまたはNであり、
Zは、-ヘテロアリールで、隨意に一以上のRAまたはR¹の置換基により置換されるもの、
または

-C(O)OR¹で、式中、R¹は-C1-6アルキルであるものであり、

Wは

-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹で、式中、n=1であり、およびLは、-C3-7シクロアルキルまたは-C1-6アルキルであり、

-L-NR¹(R¹)で、式中、Lはヘテロシクリルで、隨意に一または二のR^AまたはR¹の置換基により置換されるものであり、ただし、前記-L-NR¹(R¹)は前記ヘテロシクリルのヘテロ原子の原子に結合しておらず、およびそこでは、各R¹は無関係に、H、または-C1-6アルキルであり、または(R¹)およびR¹が、隨意に一以上のR¹またはR^Aにより置換される3ないし7員の複素環式環を形成するために窒素原子と一緒に接合されるものであり、

-(N(R1)-L)_n-N+R1R3R5R6で、式中、n=1であり、およびLは-C1-6アルキルで、そこでは、R1およびR3が、5ないし6員環を形成するように窒素原子と一緒に接合されるものであり、R5は-C₁₋₆アルキルであり、およびR6は、ハロゲン、OC(O)CF₃、またはOC(O)R1であり、

-1-アリールで、それは隨意に一以上のRAまたはR4の置換基を含み、

-L-ヘテロアリールで、それは隨意に一以上のRAまたはR4の置換基を含み、

-C₁₋₆アルキレン-C(O)O-、

-C₁₋₆アルキレン-C(O)OR1、

-C₁₋₆アルキレン-CN、

-C₁₋₆アルキレン-C(O)NR1R3、または

-C₁₋₆アルキレン-OHであり、

R2は-H、-L-ヘテロアリールで、隨意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、式中、LはC₁₋₆アルキル、または-L-アリールで、隨意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換されるものであり、そこでは、LはC₁₋₆アルキルであり、

およびR1およびRaが置換基であるとき、前記R1およびRaは、好ましくは次のものから選ばれる。

R1は、各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化物、-ヘテロシクリル、-ヘテロアリール、または-ベンジルであり、

RAは、各々無関係に、-ハロゲン、-CF₃、-OR1、-L-OR1、-OCF₃、-SR1、-CN、-NO₂、-NR1R3、-L-NR1R1、-C(O)OR1、S(O)₂R4、-C(O)N(R1)R3、-NR1C(O)R1、-NR1C(O)OR1、-OC(O)N(R1)R3、-OC(O)R1、-C(O)R4、-NHC(O)N(R1)R3、-NR1C(O)N(R1)R3、または-N₃であり、式中、R3およびR4は、各々無関係に-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化物、-ヘテロシクリル、-ヘテロアリール、または-ベンジルである。

【0041】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、
DはCHまたはNであり、
Zは、ヘテロアリールで、隨意に一以上のRAまたはR¹の置換基により置換されるもの、
または

-C(O)OR¹で、式中、R¹は-C1-6アルキルであるものであり、

Wは

-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹で、式中、n=1であり、Lは-C3-7シクロアルキルまたは-C1-6アルキルであるもの、

-L-NR¹(R¹)で、式中、Lはヘテロシクリルで、隨意に一または二のR^AまたはR¹の置換基により置換され、ただし、前記-NR¹(R¹)は前記ヘテロシクリルのヘテロ原子の原子に結合

10

20

30

40

50

しておらず、およびそこでは、各R¹は無関係に、H、または-C₁₋₆アルキルであり、または(R¹)およびR¹は、随意に一以上のR¹またはR^Aにより置換される3ないし7員の複素環式環を形成するために窒素原子と一緒に接合するもの、

- (N(R1)-L)_n-N⁺R1R3R5R6-で、式中、n=1であり、およびLは-C₁₋₆アルキルで、そこでは、R1およびR3が5ないし6員環を形成するために窒素原子と一緒に接合され、R5は-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキレン-C(O)OR1であり、およびR6はハロゲン、OC(O)CF₃またはOC(O)R1であるものであり、

R2は-H、-L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、そこでは、LはC₁₋₆アルキルであるもの、または-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換されるものであり、またLがC₁₋₆アルキルであるものあり、

およびR1およびRaが置換基であるとき、前記R1およびRaは、なるべくなら次のように選ばれ、

R1は、各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキル、または-C₃₋₇シクロアルキルであり、
RAは、各々無関係に、-ハロゲン、-CF₃、-C₁₋₆アルコキシ、-CN、-NO₂である。

【0042】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、

DはCHまたはNであり、

Zは-ヘテロアリールで、随意に一以上のRAまたはR¹の置換基により置換されるもの、または

-C(O)OR¹で、R¹は-C₁₋₆アルキルであるものあり、

Wは

- (N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹で、式中、n=1であり、およびLは、-C₃₋₇シクロアルキルまたは-C₁₋₆アルキルであるもの、または

-L-NR¹(R¹)で、式中、Lは、ヘテロシクリルで、随意に一または二のR^AまたはR¹の置換基により置換され、ただし、前記-NR¹(R¹)は前記ヘテロシクリルのヘテロ原子の原子に結合しておらず、およびそこでは、各R¹は無関係に、H、または-C₁₋₆アルキルであり、または(R¹)およびR¹は、随意に一以上のR¹またはR^Aにより置換される3ないし7員の複素環式環を形成するために窒素原子と一緒に接合されるものあり、

R2は-H、-L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、そこではLがC₁₋₆アルキルであるもの、または-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、そこではLがC₁₋₆アルキルであるものあり、

およびR1およびRaが置換基であるとき、前記R1およびRaは、なるべくなら次のように選ばれ、

R1は、各々無関係に、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化物、-ヘテロシクリル、-ヘテロアリール、または-ベンジルであり、

RAは、各々無関係に、-ハロゲン、-CF₃、-OR1、-L-OR1、-OCF₃、-SR1、-CN、-NO₂、-NR1R3、-L-NR1R1、-C(O)OR1、S(O)₂R4、-C(O)N(R1)R3、-NR1C(O)R1、-NR1C(O)OR1、-OC(O)N(R1)R3、-OC(O)R1、-C(O)R4、-NHC(O)N(R1)R3、-NR1C(O)N(R1)R3、または-N₃で、式中、R3およびR4は、各々無関係に-H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₇シクロアルキル、-C₃₋₇シクロアルケニル、-C₁₋₅過フッ素化物、-ヘテロシクリル、-ヘテロアリール、または-ベンジルである。

【0043】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、

DはCHであり、

Zは、ヘテロアリールで、随意に一以上のRAまたはR¹の置換基により置換されるもの、または

10

20

30

40

50

-C(O)OR¹で、R¹は-C1-6アルキルであるものであり、
Wは、-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹で、式中、n=1であり、およびLは-C3-7シクロアルキルまたは-C1-6アルキルであるもの、または

-L-NR¹(R¹)で、式中、Lはヘテロシクリルで、随意に一または二のR^AまたはR¹の置換基により置換され、ただし前記-NR¹(R¹)は、前記ヘテロシクリルのヘテロ原子の原子に結合しておらず、およびそこでは、各R¹は無関係にH、または-C1-6アルキルであり、またはN(R¹)R¹は、随意に一以上のR¹またはR^Aにより置換される3ないし7員の複素環式環を形成するため窒素原子と一緒に接合されるものであり、

R2は-H、-L-ヘテロアリールで、随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、そこではLはC₁₋₆アルキル、または-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、そこでは、LはC₁₋₆アルキルであるものである。 10

【0044】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、
DはNであり、
Zは、-ヘテロアリールで、随意に一以上のRAまたはR¹の置換基により置換されるもの、または

-C(O)OR¹で、R¹が-C1-6アルキルであるものであり、
Wは、-(N(R¹)-L)_n-N(R¹)R¹で、式中、n=1であり、およびLは-C3-7シクロアルキルまたは-C1-6アルキルであるもの、または 20

-L-NR¹(R¹)で、式中、Lは、ヘテロシクリルで、随意に一または二のRAまたはR¹の置換基により置換され、ただし、前記-NR¹(R¹)は前記ヘテロシクリルのヘテロ原子の原子に結合されておらず、およびそこでは、各R¹は無関係に、H、または-C1-6アルキル、またはN(R¹)R¹で、随意に一以上のR¹またはR^Aにより置換される3ないし7員の複素環式環を形成するため窒素原子と一緒に接合するものあり、

R2は-H、-L-ヘテロアリールで随意にLおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、そこではLはC₁₋₆アルキルであるもの、または-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、そこではLはC₁₋₆アルキルであるものである。 30

【0045】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、
DはCHまたはNであり、
Zは、-ヘテロアリールで、なるべくなら、5員環のヘテロアリールで、たとえば、テトラゾリルなどのようなもので、随意に一以上のRAまたはR¹の置換基により置換されるもの、または-C(O)OR¹で、式中、R¹は-C1-6アルキルで、なるべくなら、R¹は、-C1-3アルキルで、たとえば、メチル、エチル、プロピルおよび*i*-プロピルなどのようなもので、好ましくはメチルである。

Wは、-N(R¹)-L-N(R¹)R¹で、式中、-N(R¹)は-N(H)-または-N(C1-2アルキル)-であり、Lは-C5-6シクロアルキルまたは-C2-4アルキルであり、および-N(R¹)R¹は-N(H)C1-2アルキル、-N(C1-2アルキル)C1-2アルキルまたはN(R¹)R¹が5または6員の複素環式環で、ピペリジン(pyperidyn)-1-イルまたはピロリジン(pyrrolidyn)-1-イルなどのようなものを形成するために窒素原子と一緒に接合されるもの、または 40

-L-NR¹(R¹)で、式中、Lは6員のヘテロシクリルで、たとえば、pyperidyn-1-イルのようなもので、そこでは、各R¹は無関係にH、または-C1-6アルキル、または-NR¹(R¹)が5または6員の複素環式環、たとえば、pyperidyn-1-イルまたはpyrrolidyn-1-イルなどのようなものを形成するために窒素原子と一緒に接合するものあり、

R2は-H、-L-ヘテロアリールで、Lおよびヘテロアリール基のいずれかまたは双方にて一以上のRAまたはR1の置換基で置換され、そこでは、ヘテロアリールは、5-6員のヘテロアリールで、たとえば、ピリジニルまたはチエニルなどのようなものあり、およびLはC¹⁻³アルキルであるもの、または-L-アリールで、随意にLおよびアリール基のいずれかまた 50

は双方にて一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、そこでは、前記アリールはフェニルであり、およびLはC₁₋₃アルキルである。

【 0 0 4 6 】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、

DはCHまたはNであり、

Zは、5員環のヘテロアリールで、たとえば、テトラゾリルなどのようなもので、随意に-C₁₋₆アルキルで、たとえば、メチルなどのようなものにより置換されるもの、または-C(O)OR¹で、なるべくなら、R¹は-C1-3アルキルで、好ましくはメチルであり、WはW1-W21から選ばれ、およびなるべくならW1およびW16であり、

R2は-CH₂-ヘテロアリールで、たとえば、-CH₂-ピリジニルまたは-CH₂-チエニルなどのようなもの、または-CH₂-アリールで、たとえば、-CH₂-フェニルなどのようなもので、前記ヘテロアリールおよびアリールの各々は、随意に一のRAによって置換されるものである。

【 0 0 4 7 】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、

DはCHまたはNであり、

Zは5員のテトラゾリル環のヘテロアリールで、随意にメチルにより置換されるもの、または

-C(O)OR¹で、式中、R¹メチルであるもの、

WはW1およびW16から選ばれ、

R2は、-CH₂-ヘテロアリールで、たとえば、-CH₂-ピリジニルまたは-CH₂-チエニルなどのようなもの、または-CH₂-アリールで、たとえば、-CH₂-フェニルなどのようなもので、前記ヘテロアリールおよびアリールの各々は、随意に一のRAで、なるべくなら、-ハロゲン、C-1-6アルコキシで、たとえば、メトキシなどのようなもの、ヒドロキシまたはC1-6アルキルで、たとえば、メチルなどのようなものによって置換されるものである。

【 0 0 4 8 】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、

DはCHまたはNであり、

Zは5員のテトラゾリル環のヘテロアリールで、随意にメチルにより置換されるもの、または

-C(O)OR¹で、式中、R¹メチルであるものであり、

WはW1およびW16から選ばれ、

R2は、-CH₂-ヘテロアリールで、たとえば、-CH₂-ピリジニルまたは-CH₂-チエニルなどのようなもの、または-CH₂-アリールで、たとえば、-CH₂-フェニルなどのようなもので、前記ヘテロアリールおよびアリールの各々は、随意に一のRAで、なるべくなら、-ハロゲン、C-1-6アルコキシで、たとえば、メトキシなどのようなもの、ヒドロキシまたはC1-6アルキルで、たとえば、メチルなどのようなものによって置換されるものである。

【 0 0 4 9 】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、

DはCHであり、

Zは5員環のヘテロアリールで、たとえば、テトラゾリルなどのようなもので、随意に-C₁₋₆アルキルで、たとえば、メチルなどのようなものにより置換されるもの、または-C(O)OR¹で、なるべくなら、R¹は、-C1-3アルキル、好ましくはメチルであるものあり、

WはW1-W21から選ばれ、およびなるべくなら、W1およびW16であり、

R2は、-CH₂-ヘテロアリールで、たとえば、-CH₂-ピリジニルまたは-CH₂-チエニルなどのようなもの、または-CH₂-アリールで、たとえば、-CH₂-フェニルなどのようなもので、前記ヘテロアリールおよびアリールの各々は、随意に一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、およびなるべくなら、非置換であるか、または-ハロゲン、C-1-6アルコキシで、たとえば、メトキシなどのようなもの、ヒドロキシまたはC1-6アルキルで、たとえば、

10

20

30

40

50

メチルなどのようなものから選ばれる一のRAによって置換される（substituted）ものである。

【0050】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、

DはNであり、

Zは、5員環のヘテロアリールで、たとえば、テトラゾリルなどのようなもので、隨意に-C₁₋₆アルキルで、たとえば、メチルなどのようなものにより置換されるもの、または-C(O)OR¹で、なるべくなら、R¹は-C1-3アルキルで、および好ましくはメチルであるものであり、

WはW1-W21から選ばれ、、好ましくはW1およびW16であり、

10

R2は、-CH₂-ヘテロアリールで、たとえば、-CH₂-ピリジニルまたは-CH₂-チエニルなどのようなもの、または-CH₂-アリールで、たとえば、-CH₂-フェニルなどのようなもので、前記ヘテロアリールおよびアリールの各々は、隨意に一以上のRAまたはR1の置換基により置換され、およびなるべくなら、非置換であるか、または-ハロゲン、C-1-6アルコキシで、たとえば、メトキシなどのようなもの、ヒドロキシまたはC1-6アルキルで、たとえば、メチルなどのようなものから選ばれる一のRAによって置換されるものである。

【0051】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、

DはCHであり、

Zは-C(O)OR¹で、式中、R¹は-C1-3アルキル、およびなるべくならメチルであり、

20

WはW1-W21から選ばれ、およびなるべくならW1およびW16であり、

R2は、-CH₂-ヘテロアリールで、たとえば、-CH₂-ピリジニルまたは-CH₂-チエニルなどのようなもの、または-CH₂-アリールで、たとえば、-CH₂-フェニルなどのようなもので、前記ヘテロアリールおよびアリールの各々は、非置換であるか、または-ハロゲン、C-1-6アルコキシ-で、たとえば、メトキシなどのようなもの、ヒドロキシまたはC1-6アルキルで、たとえば、メチルなどのようなものから選ばれる一のRAによって置換されるものである。

【0052】

一実施態様において、化合物が提供され、そこでは、

DはNであり、

30

Zは-C(O)OR¹で、式中、R¹は-C1-3アルキル、およびなるべくならメチルであるものあり、

WはW1-W21から選ばれ、およびなるべくならW1およびW16であり、

R2は、-CH₂-ヘテロアリールで、たとえば、-CH₂-ピリジニルまたは-CH₂-チエニルなどのようなもの、または-CH₂-アリールで、たとえば、-CH₂-フェニルなどのようなもので、前記ヘテロアリールおよびアリールの各々は、非置換であるか、または-ハロゲン、C-1-6アルコキシ-で、たとえば、メトキシなどのようなもの、ヒドロキシまたはC1-6アルキルで、たとえば、メチルなどのようなものから選ばれる一のRAによって置換されるものである。

【0053】

40

本発明の実施態様において、本発明の化合物は、ここで以下のテーブル1に示される化合物およびここで以下のテーブル1'に示される化合物である。そのような化合物の塩またはプロドラッグはまた、本発明に従う化合物の範囲内のものである。

定義：

【0054】

特に明記しない限り、以下の定義が適用される。

【0055】

単数形「ある（a）」、「ある（an）」および「その（the）」には、文脈が明確に指示しない限り、対応する複数の参照が含まれる。

【0056】

50

ここに使用されるように、「含む」という言葉は、この用語「含む」に従う要素のリストが必要または必須であるが他の要素は随意であり、そして存在してもしなくてよいことを意味することが意図される。

【0057】

ここに使用されるように、「からなる」という用語は、語句「からなる」以下のものは何でも含め、およびそれに制限される意味であることを意図する。このようにして、「からなる」という語句は、列挙された要素が必要または必須であり、そして他の要素が存在しないでもよいことを指し示す。

【0058】

ここに使用されるように、用語「アルキル」は、双方の分枝および直鎖状の特定の数の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図され、たとえば、C₁-C₆アルキル基においてC₁-C₆は、線状または分枝状の飽和配置において1、2、3、4、5または6個の炭素をもつ基を含むとして規定される。上記で規定されるC₁-C₆アルキル基の例には、制限されないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、i-ブチル、ペンチル、およびヘキシルが含まれる。

10

【0059】

ここに使用されるように、用語「シクロアルキル」は、単環式飽和脂肪族炭化水素基で、その中に特定の数の炭素原子をもつものを意味することが意図され、たとえば、C₃-C₇シクロアルキルにおけるC₃-C₇は単環式飽和配置において3、4、5、6または7個の炭素をもつ基を含むとして規定される。上記で規定されるC₃-C₇シクロアルキルの例には、制限されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。

20

【0060】

ここに使用されるように、用語「アルケニル」は、不飽和の直鎖または分枝鎖炭化水素基で、その中に特定の数の炭素原子をもつものを意味することを意図し、およびそこでは、炭素原子の少なくとも二つが二重結合によって互いに結合され、およびそれらのEまたはZの位置化学およびそれらの組合せのいずれかをもつ。たとえば、C₂-C₆アルケニルにおいてC₂-C₆は、直鎖状または分枝状配置で、二重結合によって互いに結合される炭素原子の少なくとも二つにおいて、2、3、4、5または6個の炭素をもつ基を含むとして規定される。C₂-C₆アルケニルの例としては、制限されないが、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニルおよびその他同種類のものなどが含まれる。

30

【0061】

ここに使用されるように、用語「アルキニル」は、不飽和の直鎖状炭化水素基で、その中に特定の数の炭素原子をもち、およびそこでは、少なくとも二つの炭素原子が三重結合によって互いに結合するものを意味することが意図される。たとえば、C₂-C₄アルキニルは、鎖中に2、3または4個の炭素原子をもつ基を含むとして規定され、少なくとも二つの炭素原子は三重結合によって互いに結合される。そのようなアルキニルの例には、制限されないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルおよびその他同種類のものなどが含まれる。

40

【0062】

ここに使用されるように、用語「シクロアルケニル」は、単環式飽和脂肪族炭化水素基で、その中に特定の数の炭素原子をもつものを意味することが意図され、たとえば、C₃-C₇シクロアルケニルにおけるC₃-C₇は、単環の配置で3、4、5、6または7個の炭素を有する基を含むとして規定される。上記で規定されるC₃-C₇シクロアルケニルの例には、制限されないが、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびその他同種類のものなどが含まれる。

【0063】

ここに使用されるように、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味することを意図する。

【0064】

50

ここに使用されるように、用語「ハロアルキル」は、各水素原子が連続してハロゲン原子で置換されていてもよい上記に規定されるアルキルを意味することが意図される。ハロアルキルの例には、制限されないが、 CH_2F 、 CHF_2 および CF_3 が含まれる。

【0065】

ここに使用されるように、用語「アリール」は、単独または別の基との組合せのいずれかで、6つの炭素原子を含む炭素環式芳香族单環式基を意味し、それはさらに第二の5または6員の炭素環基と縮合してもよく、それは芳香族、飽和または不飽和であってよい。アリールの例には、制限されないが、フェニル、インダニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびその他同種類のものなどが含まれる。アリールは、別の基のいずれかのシクロアルキル環または芳香環上の適切な位置に接続することができる。

10

【0066】

ここに使用されるように、用語「ヘテロアリール」は、最大10個の原子の单環式または二環式環系で、そこでは、少なくとも一の環が芳香族であり、そしてO、N、およびSからなる群より選ばれる1から4個までのヘテロ原子を含むものを意味することが意図される。ヘテロアリールは、環炭素原子またはヘテロ原子のいずれかを介して付着することができる。ヘテロアリールの例には、制限されないが、チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾ[b]チエニル、フリル、ベンゾフラニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、2H-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ブテリジニル、イソチアゾリル、イソクロマニル、クロマニル、イソキサゾリル、フラザニル、インドリニル、イソインドリニル、チアゾロ[4,5-b]-ピリジン、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チエニルおよびフルオレセイン誘導体が含まれる。

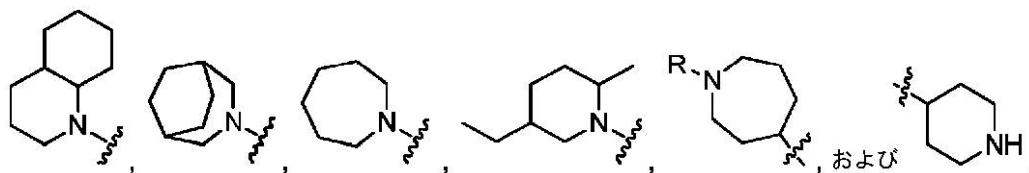
20

【0067】

ここに使用されるように、用語「ヘテロ環」、「複素環式」または「ヘテロシクリル」は、O、NおよびSからなる群より選ばれる1から4個までのヘテロ原子を含む3、4、5、6、または7員の非芳香族環系を意味することが意図される。複素環の例には、制限されないが、以下の、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、3,5-ジメチルピペリジル(dimethylpiperidyl)、ピロリニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、およびその他同種類のものなどが含まれ、そこで、環への付着は、窒素原子または環の炭素原子のいずれか、たとえば、以下に記載するようなものであることができる。

30

【化5】



40

【0068】

ここに使用されるように、用語「随意に一以上の置換基により置換される」またはその等価物の用語「随意に少なくとも一の置換基により置換される」は、状況に統じて記載される事象が起こっても、または起らなくてもよく、およびその説明には、その事象または状況が起こる場合、およびそれがないような場合が含まれることを意味することが意図される。規定はゼロから五までの置換基を意味することを意図する。

【0069】

ここに使用するように、用語「対象」または「ペイシェント(患者)」は、ヒトおよび

50

非ヒト哺乳動物で、たとえば、霊長類、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ、ラット、マウスおよびその他同種類のものなどを意味することを意図する。

【0070】

置換基がそれ自体でここに記載の合成方法に不適合である場合、置換基は、これらの方
法で使用される反応条件に対して安定である適当な保護基 (PG) により保護することができる。保護基は、望ましい中間体または標的化合物を提供するために方法の反応順序における適当な時点で除去することができる。適切な保護基ならびにそのような適切な保護基を使用して異なる置換基を保護および脱保護するための方法は、この技術において熟練する者（当業者）によく知られており、その例は、T. Greene (グリーン) およびP. Wuts (ウーツ)、「Protecting Groups in Chemical Synthesis (化学合成における保護基)」
、(第4版)、John Wiley & Sons (ジョン・ウィリー&サンズ)、NY (2007) に見出すことができ、それはその全体が参照によりここに組み込まれる。全体を通して使用される保護基の例には、制限されないが、Fmoc、Bn、BocおよびCBzが含まれる。いくつかの場合において、置換基は、ここに記載される方法で使用される反応条件下で反応性であるように具体的に選定することができる。これらの状況下では、反応条件は、ここに記載の方法において、選定される置換基を、中間体化合物に有用であるか、または標的化合物における望ましい置換基である別の置換基に変換する。
10

【0071】

ここに言及される化合物の「塩」は、なるべくなら、薬学的に (pharmaceutically) 許容可能な塩である。ここに使用されるように、用語「薬学的に許容可能な塩」は、酸および塩基付加塩の双方を意味することが意図される。
20

【0072】

ここに使用されるように、用語「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持するそれらの塩を意味することを意図し、それは生物学的にまたは他の方法で望ましくないものではなく、およびそれは、無機酸で、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸およびその他同種類のものなど、および有機酸で、たとえば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、およびその他同種類のものなどにより形成される。
30

【0073】

ここに使用するように、用語「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持する塩を意味することを意図し、それは、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない。これらの塩は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加から調製される。無機塩基から導き出される塩には、制限されないが、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、アルミニウム塩およびその他同種類のものなどが含まれる。有機塩基から導き出される塩には、制限されないが、第一級、第二級、および第三級アミン、置換アミンで、自然に発生する置換アミンを含むもの、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、たとえば、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、トリブロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、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、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂、およびその他同種類のものなどのようなものが含まれる。
40

【0074】

本発明またはその薬学的に許容可能な塩に係る化合物は、一以上の不斉中心、キラル軸およびキラル面を含んでいてもよく、および従って、エナンチオマー (鏡像体)、ジアステレオマー (偏左右異性体)、および他の立体異性体を生じさせることができ、および絶対立体化学の用語で定義することができ、たとえば、(R)-または(S)-のようなもの、
50

または(D)-または(L)-で、アミノ酸としてのものである。本発明は、すべてのそのような可能な異性体、ならびに、それらのラセミ体および光学的に純粋な形態を含むことを意図する。光学活性な(+)および(-)、(R)-および(S)-、または(D)-および(L)-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製し、または慣習的な技術、たとえば、逆相HPLCなどのものを用いて分離することができる。ラセミ混合物を調製し、そしてその後、個々の光学異性体に分離し、またはこれらの光学異性体をキラル合成によって調製することができる。エナンチオマーは、当業者に知られる方法、たとえば、ジアステレオマー塩の形成、次いで結晶化、ガス-液体または液体クロマトグラフィ、エナンチオマー特異的試薬との一方のエナンチオマーの選択的反応により分けられるものによって分離することができる。また、望ましいエナンチオマーを分離技術により別の化学物質(chemical entity)に変換される場合、次いで追加のステップが望ましいエナンチオマー形態を形成するために必要とされることは、当業者によって理解されるであろう。あるいはまた、特定のエナンチオマーは、光学活性試薬、基質、触媒、または溶媒を用いる不斉合成によって、または不斉転換によってもう一方のエナンチオマーに変換することによって合成することができる。

【0075】

本発明にかかる一定の化合物は、エピマーの混合として存在してもよい。エピマーは、それぞれの化合物において存在する二以上の立体中心の一つだけで反対の構成を有するジアステレオマーを意味する。

【0076】

本発明にかかる化合物は両性イオンの形態で存在してよい。本発明には、これらの化合物およびその混合物の両性イオン形態が含まれる。

【0077】

加えて、本発明にかかる化合物はまた、水和および無水の形態で存在してよい。ここに記載される式のいずれかの化合物の水和物が含まれる。さらなる実施態様において、ここに記載される式のいずれかに記載の化合物は一水和物(一水化物)である。本発明の実施態様において、ここに記載される化合物は、水の重量によって約10%またはそれよりも少ない(約10%以下)、約9%以下、約8%以下、約7%以下、約6%以下、約5%以下、約4%以下、約3%以下、約2%以下、約1%以下、約0.5%以下、約0.1%以下を含む。他の実施態様において、ここに記載される化合物は、水の重量によって約0.1%またはそれよりも多く(約0.1%以上)、約0.5%以上、約1%以上、約2%以上、約3%以上、約4%以上、約5%以上、または約6%以上を含む。

【0078】

プロドラッグの形態において、化合物を調製、精製、および/または処理するのが好都合であるかまたは望ましいことがある。したがって、ここに用いられるように、用語「プロドラッグ」は、代謝されたときに、(たとえば、インビボで)、望ましい活性化合物を生成する化合物に関する。典型的に、プロドラッグは不活性であるか、または望ましい活性化合物よりも活性が低いが、有利な取り扱い、施与、または代謝特性を提供しうる。特に断りのない限り、特定の化合物への言及には、そのプロドラッグが含まれる。

【0079】

ここに使用されるように、用語「EC₅₀」は、媒体培養(vehicle cultures)(DMSO)と比較してCD34+CD45RA-細胞数の50%増加をもたらす濃度を意味することを意図する。

【0080】

ここに用いられるように、用語「造血幹細胞」または「HSCs」は、それらが機能的な成熟細胞、たとえば、顆粒球(たとえば、前骨髄球、好中球、好酸球、好塩基球)、赤血球(たとえば、網状赤血球、赤血球)、血小板(たとえば、巨核芽球、血小板産生巨核球、血小板)、および単球(たとえば、単球、マクロファージ)などのように分化することができる両方の多能性、およびそれらの多能性(自己複製)を維持しながら再生する能力を有する細胞を意味することが意図される。

【0081】

10

20

30

40

50

ここに用いられるように、用語「造血前駆細胞」または「HPCs」は、それらが機能的な成熟細胞、たとえば、顆粒球（たとえば、前骨髄球、好中球、好酸球、好塩基球）、赤血球（たとえば、網状赤血球、赤血球）、血小板（たとえば、巨核芽球、血小板産生巨核球、血小板）、および単球（たとえば、単球、マクロファージ）などのように分化する能力を有する細胞を意味することが意図される。

【0082】

HSCsおよび/またはHPCsは出発細胞集団の一部分である。これらの細胞は、随意に身体または造血性起源の細胞を含む身体の器官から取得される。そのような供給源には、未分画骨髄、臍帯、末梢血、肝臓、胸腺、リンパ節および脾臓が含まれる。上述の粗製または未分画の血液生成物のすべては、造血幹細胞特性を有する細胞について当業者に知られる方法において濃縮することができる。10

【0083】

ここに使用されるように、用語「出発細胞集団」は、上に述べられる種々の供給源のいずれかから収集されるHSCsおよび/またはHPCsを含む細胞集団を当技術分野で知られているように識別することを意味する。出発細胞集団は、細胞表面マーカーCD34+の存在に基づいて選ばれる細胞集団を意味するCD34+細胞において濃縮されうる。CD34+細胞は検出され、およびたとえば、フローサイトメトリーおよび蛍光標識された抗CD34抗体を用いて計数することができる。また、出発細胞集団は、増殖のために直接使用され、または凍結され、および後の時点で使用するために保存することができる。20

【0084】

造血の間、HSCsはまず、骨髄細胞系列およびリンパ球系列への前駆段階に分岐し、次いでそれぞれ、骨髄幹細胞（混合コロニー形成細胞、CFU-GEMM）へと、およびリンパ系幹細胞へと分化する。さらに、骨髄幹細胞は、赤芽球バースト形成細胞（BFU-E）および赤血球コロニー形成細胞（CFU-E）を介して赤血球に、巨核球コロニー形成細胞（CFU-MEG）を介して血小板に、顆粒球-マクロファージコロニー形成細胞（CFU-GM）を介して単球、好中球および好塩基球に、および好酸球コロニー形成細胞（CFU-E0）を介して好酸球に分化し、その一方リンパ系幹細胞はTリンパ球前駆細胞を介してT細胞に、およびBリンパ前駆細胞を介してB細胞に分化する。これらの骨髄幹細胞およびそれらに由来する種々の造血前駆細胞は、それらが種々のサイトカインの存在下に軟塞天、半固体メチルセルロース培地等にて形成するコロニーの特性によって識別される。30

【0085】

本発明にはまた、以下の非限定的なリストの疾患：自家の、または同種の移植を患う対象（またはペイシェント）の処置のための薬の調製、または上述の疾患か、または自己免疫障害を患う対象（またはペイシェント）の処置において、本発明に従う、およびここに規定される化合物、またはその塩の使用が含まれる。血液学的悪性疾患/障害および先天性疾患の例には、制限されないが、急性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髓増殖性疾患、骨髓異形成症候群、多発性骨髓腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、再生不良性貧血、赤芽球病、血色素尿症、ファンコニー貧血、サラセミア、鐸状赤血球貧血、ウィスコット・アルドリッヂ症候群、先天代謝異常（たとえば、とりわけゴーシェ病などのようなもの）が含まれうる。移植から利益を得ることができる免疫疾患の例は多数あり、そして、多発性硬化症、ループス（狼瘡）、一定形態または関節炎、重症複合免疫不全、およびその他同種類のものなどが含まれる。40

【0086】

このように、本発明は、上述する障害/悪性腫瘍のいずれかの一に罹患するペイシェントに、本発明による化合物を使用して増やされるHSCsおよび/またはHPCsを施与することを包含する。

【0087】

さらに、説明したように化合物および組成物は、以下の非限定的な設定において使用することができ、すなわち、上述の疾患か、または自己免疫疾患を患う対象（すなわちペイシェント）の自家の、または同種の移植または処置においてである。血液学的悪性疾患/50

障害および先天性疾患の例には、制限されないが、急性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髓増殖性疾患、骨髓異形成症候群、多発性骨髓腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、再生不良性貧血、赤芽球癌、血色素尿症、ファンコニー貧血、サラセミア、鐸状赤血球貧血、ウィスコット・アルドリッチ症候群、先天代謝異常（たとえば、とりわけゴーゼ病などのようなもの）が含まれうる。移植から利益を得ることができる免疫疾患の例は多数あり、そして、多発性硬化症、ループス（狼瘡）、一定形態または関節炎、重症複合免疫不全、およびその他同種類のものなどが含まれる。

【0088】

このように、本発明は、上述する障害/悪性腫瘍のいずれかの一に罹患するペイントに、本発明による化合物を使用して増やされるHSCsおよび/またはHPCsを施与することを包含する。

10

【0089】

また、本発明に包含されるのは、本発明による方法を使用し、およびここに記載するように増殖させた後に得られる細胞集団である。造血幹細胞および造血前駆細胞の双方は、成体、臍帯血、胎仔または胚発生源から収集することができる。本発明の方法を用いる細胞増殖は、たとえば、好中球または血小板の生着までの時間を促進するのに有用な前駆細胞の数の増加を導くことができる。そのような方法には、HSCsおよび/またはHPCsを含む出発集団を、HSCsおよび/またはHPCsの数を増加させることが可能な薬剤と接触させることが含まれる。出発集団は、関心がある細胞表面マーカーまたはそれらの組合せ（たとえば、CD34+、CD34+CD45RA+/-）において富化されうる。

20

【0090】

HSCsおよび/またはHPCsを増殖させるための方法

【0091】

したがって、本発明は、(a) HCSsおよび/またはHPCsが含まれる出発細胞集団を提供すること、および(b) HCSsおよび/またはHPCsを増殖させるための適切な条件下で前記出発細胞集団をエクスピボで接触させることを含む、HCSおよび/またはHPCを増殖させるための方法に関する。

【0092】

ある実施態様において、HSCsおよび/またはHPCsを増殖させるための方法は、(a) HSCsおよび/またはHPCsが含まれる出発細胞集団を提供すること、および(b) 本発明の化合物または組成物の存在下にエクスピボで出発細胞集団と接触させることを含む。

30

【0093】

細胞集団は、まず、出発細胞集団を提供するために、特定の細胞マーカーに基づいて細胞の負および/または正の選択を含め、富化または精製ステップに供されうる。特定の細胞マーカーに基づく前記出発細胞集団を分離するための方法は、フローサイトメトリーとも呼ばれる蛍光活性化細胞分類(FACS)技術または特異的細胞表面マーカーと相互作用する抗体またはリガンドが結合する固形体または不溶性基質を使用することができる。たとえば、細胞は、抗体を含有する固形基質（例は、ビーズ、フラスコ、磁性粒子のカラム）と接触させ、および任意の未結合細胞を除去することができる。磁性または常磁性ビーズを含む固体基材を用いる場合、ビーズに結合した細胞は磁気分離器によって容易に分けることができる。

40

【0094】

一実施態様において、前記出発細胞集団はCD34+細胞に富む。CD34+細胞において血液細胞集団を濃縮する方法には、Miltenyi Biotec（ミルテニー・バイオテク社）〔CD34+直接分離キット、Miltenyi Biotec、Bergisch, Gladbach（ベルギッシュ・グラートバハ）、Germany（ドイツ国）またはBaxter（バクスター）〔Isolex 3000（アイソレックス3000）〕によって商品化されたキットが含まれる。

【0095】

一回の出産による臍帯血の量は、成人または年長児を処置するには不十分であることが

50

多い。本発明の化合物または組成物を使用する増殖方法の一つの利益は、一の臍帯血ユニットだから十分な量のHCSsおよび/またはHPCsの産生を可能にすることである。

【0096】

したがって、一実施態様において、出発細胞集団は、CD34+細胞において富化されている新生臍帯血細胞から導かれる。一の関連する実施態様において、前記出発細胞集団は、一または二の臍帯血ユニットに由来する。

【0097】

別の実施態様において、出発細胞集団は、CD34+細胞において富化されているヒト動態化末梢血細胞から導かれる。関連する一実施態様において、前記出発細胞集団は、一のペイシエントだけから分離されるヒト動態化末梢血細胞に由来する。

10

【0098】

前記出発細胞集団は、なるべくなら、少なくとも50%のCD34+細胞を、いくつかの実施態様においては、90%を超えるCD34+細胞を含むことができる。

【0099】

増殖のための出発細胞集団の培養条件は、出発細胞集団、望ましい最終細胞数、およびHSCsおよび/またはHPCsの望ましい最終割合に依存して変動する。

【0100】

ある実施態様では、特に、CD34+細胞において豊富な臍帯血細胞由來の出発細胞集団を用い、培養条件は、サイトカインおよび成長因子のような、HSC/HPC増殖のためにこの技術において一般的に知られる他の細胞増殖因子の使用を含む。かかるサイトカインおよび増殖因子は、生物製剤(biologics)または小分子であることができ、およびそれらには、制限されず、IL-1、IL-3、IL-6、IL-11、G-CSF、GM-CSF、SCF、Flt3-L、トロンボポエチン(TPO)、エリスロポエチン、およびその類似体が含まれる。ここに用いるように、「類似体」には、自然発生形態として生物学的活性を有するサイトカインおよび増殖因子の任意の構造変形物が含まれ、それには、制限されず、自然発生形態またはサイトカイン受容体アゴニストで、たとえば、TPO受容体に対するアゴニスト抗体などのようなもの(たとえば、特許公開WO2007/145227、およびその他同種類のものなどに詳述されているようなVB22B sc(Fv)2など)と比較するとき増強または低下した生物学的活性を有する変形物が含まれる。サイトカインおよび増殖因子の組合せは、HSCおよび前駆細胞を増殖するように選定され、その一方で最終分化細胞の産生が制限される。一の特定の実施態様において、一以上のサイトカインおよび増殖因子は、SCF、Flt3-LおよびTPOからなる群より選ばれる。

20

【0101】

ヒトIL6またはインターロイキン-6は、B細胞刺激因子2としても知られ[Kishimoto(キシモト)、Ann. review of Immun.(アニュアル・レビュー・オブ・イムノロジー)23:1、2005]に記載され、および市場で入手可能である。ヒトSCFまたは幹細胞因子は、またc-kitリガンド、マスト細胞増殖因子またはスチール因子としても知られるが、説明されており[Smith(スマス)、M Aら、ACTA Haematologica(アクタ・ヘマトロジカ)、105、3:143、2001]、そして市場で入手可能である。Flt3-LまたはFLT-3リガンドは、またFLとも呼ばれ、flt3受容体に結合する因子である。それは説明されており[Hannum(ハンヌ)C、Nature(ネイチャー)368(6472):643-8]、そして市場で入手可能である。TPOまたはトロンボポエチンは、また巨核球増殖因子(MGDF)またはc-Mplリガンドとしても知られるが、説明され[Kaushansky(カウシャンスキー)K(2006)、N. Engl. J. Med. (ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン)、354(19):2034-45]、そして市場で入手可能である。

30

【0102】

別の特定の実施態様において、一以上のサイトカインおよび増殖因子は、SCF、Flt3-L、TPOおよびIL6からなる群より選ばれる。さらなる特定の実施態様において、一以上のサイトカインおよび増殖因子は、SCF、Flt3-L、TPO、IL6およびIL3からなる群より選ばれる。

40

50

【0103】

上述の化学成分および生物学的成分は、培地に添加するだけでなく、また培養のために用いる基質または支持体の表面に固定化することによって、具体的には、使用する成分を適切な溶媒において溶解すること、得られる溶液により基質または支持体をコーティングし、そして次いで過剰の成分を洗い流すによっても使用することができる。用いられるそのような成分は、成分に結合する物質で予め被覆された基質または支持体に添加することができる。

【0104】

HSCsの増殖は、組成に関して自然培体、半合成培体または合成培体において実行することができ、そして形状に関して固形培体、半固形培体または液状培体で、および造血幹細胞および/または造血前駆細胞培養に使用される任意の栄養培体であってもよく、それは上記の細胞増殖因子の混合物が補充される。そのような培体には、典型的にナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン、塩素、アミノ酸、ビタミン、サイトカイン、ホルモン、抗生物質、血清、脂肪酸、糖類またはその種の他のものなどが含まれる。培養において、他の化学成分または生物学的成分は、必要に応じて、単独で、または組み合わせて組み込むことができる。組み込まれるそのような成分は、仔ウシ血清、ヒト血清、ウマ血清、インスリン、トランスフェリン、ラクトフェリン、コレステロール、エタノールアミン、亜セレン酸ナトリウム、モノチオグリセロール、2-メルカプトエタノール、ウシ血清アルブミン、ピルビン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、各種ビタミン、各種アミノ酸、寒天、アガロース、コラーゲン、メチルセルロース、各種サイトカイン、各種増殖因子またはその種の他のものなどである。HSCsを増殖させる方法のために適するそのような基礎媒体の例には、制限はないが、StemCellTM(商標) Serum-Free Expansion Medium(無血清増殖培地)、[StemCell Technologies(ステムセル・テクノロジー社)、Vancouver(バンクーバー)、Canada(カナダ国)]、StemSpanTMH3000 Defined Medium(限定培地)(StemCell Technologies、Vancouver、Canada)、およびCellGroTM、SCGM[CellGenix(セルジェニックス)、Freiburg(フライブルク)Germany]、StemProTM-34 SFM[Invitrogen(インビトロゲン社)]、Dulbecco's Modified Eagles's Medium(ダルベッコ変法イーグル培地)(DMEM)、Ham's Nutrient Mixture H12 Mixture F12(ハムズ・ニュートリエント・ミクスチャー・H12混合物F12)、McCoy's 5A medium(マッコイ5A培地)、Eagles's Minimum Essential Medium(イーグルズ最小必須培地)(EMEM)、MEM培地[alpha Modified Eagles's Minimum Essential Medium(アルファ変法イーグルズ最小必須培地)、RPMI1640 medium(培地)、Isocove's Modified Dulbecco's Medium(イソコブズ変法イーグルズ最小必須培地)(IMDM)、StemPro34(Invitrogen)、X-VIVO 10[Cambrex(キャンブレックス社)、X-VIVO 15(Cambrex)およびStemline(ステムライン)]、Sigma-Aldrich(シグマ-アルドリッヂ社)が含まれる。

【0105】

一実施態様において、本発明の化合物または組成物は、HSCおよび/またはHPCの増殖に適する濃度の下で前記出発細胞集団の増殖方法の間に施与される。一つの特定の実施態様において、前記化合物または組成物は、1および3000ナノモル(nmol)の間、またはたとえば1および100nmolの間で構成される濃度にて施与される。

【0106】

出発細胞集団が、本質的に一または二の臍帯血ユニットからか、または動態化PB細胞からか、または収集された骨髄からのCD34+富化細胞からなる一つの特定の実施態様において、細胞は、HSCおよび/またはHPCの増殖についての条件下、たとえば、2および21日の間、および/または指示された倍数増殖および特徴的な細胞集団が得られるまで、増殖される。一つの特定の実施態様において、細胞は、21日、12日、10日または7日を超えないHSCおよび/またはHPC増殖のための条件下でex vivoで増殖される。

【0107】

細胞集団を次いで、洗浄し、本発明の化合物または組成物および/または細胞培養物の任意の他の成分を除去し、そして短期間の使用のために適切な細胞懸濁培地において、ま

10

20

30

40

50

たは長期保存培地、たとえば、凍結保存のために適する培地において再懸濁する。

【0108】

HSCsおよび/またはHPCsは、動物細胞培養に一般的に使用される培養容器、たとえば、ペトリ皿、フラスコ、プラスチックバッグ、テフロンTM(登録商標)バッグなどのようなものにおいて、随意に細胞外マトリクスまたは細胞接着分子による予備的なコーティングの後、培養することができる。そのようなコーティングのための物質は、コラーゲンイト(collagens Ito)XIX、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニン1ないし12、窒素、テネイシン、トロンボスpongin、フォンビルブランド因子(von Willebrand factor)、オステオポニン、フィブリノゲン、種々のエラスチン、種々のプロテオグリカン、種々のカドヘリン、デスマコリン、デスマグレイン、種々のインテグリン、E-セレクチン、P-セレクチン、L-セレクチン、免疫グロブリンスーパーファミリー、マトリケル、ポリ-D-リジン、ポリ-L-リシン、キチン、キトサン、セファロース、アルギン酸ゲル、ヒドロゲルまたはそれらのフラグメントでよい。そのようなコーティング物質は、人工的に修飾されたアミノ酸配列をもつ組換え物質であることができる。造血幹細胞および/または造血前駆細胞は、バイオリアクターを用いて培養することができ、それは培地組成、pHおよびその他同種類のものなどを機械的に制御し、および高密度培養を取得することができる(Schwartz(シュワルツ)RM, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (プロシードィングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシーズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ)、88:6760、1991; Koller(コラー)MR, Bone Marrow Transplant(ボーン・マロー・トランスペランテーション)、21:653、1998; Koller, M R, Blood(ブラッド)、82:378、1993; Astori(アストリ)G, Bone Marrow Transplant、35:1101、2005]。
10
20

【0109】

本発明はさらに、増殖されたHSCsおよび/またはHPCsを有する細胞集団を提供し、それは、上記の増殖方法によって得られるか、または得られる。一つの特定の実施態様において、そのような細胞集団は、哺乳動物宿主への施与のために適する薬学的に許容可能な媒体において再懸濁され、それによって治療上の組成物が提供される。

【0110】

本発明はさらに、哺乳動物対象における同種異系または自己幹細胞移植における使用のための、増殖されたHSCsおよび/またはHPCsを有する細胞集団またはその組成物を提供する。
30

【0111】

ここに言及される対象は、たとえば、骨髄ドナー、または枯渇したか、または制限された血球レベルを有するか、またはその危険性がある個体である。随意に、対象は、骨髄収集に先立つ骨髄ドナーまたは骨髄収集後の骨髄ドナーである。対象は、随意に骨髄移植のレシピエントである。ここに記載される方法は、制限された骨髄予備能(limited bone marrow reserve)をもつ対象、たとえば、高齢対象または以前に免疫枯渇(immune depletion)処置、または骨髄破壊的処置で、たとえば、化学療法などのように、例は、白血病またはリンパ腫の処置のためのものに曝露された対象において特に有用である。対象は、随意に低下した血球レベルをもつか、またはコントロール血球レベルと比較して低下した血球レベルを発症する危険がある。ここに使用されるように、用語「コントロール血球レベル」は、対象における血球レベルを変化させる事象の前またはその実質的に存在しない対象における血球の平均レベルを指す。対象において血球レベルを変化させる事象には、たとえば、貧血、外傷、化学療法、骨髄移植および放射線療法が含まれる。たとえば、対象は、例として外傷に起因する貧血または血液損失をもつ。
40

【0112】

移植植物は、本発明の方法により増殖されたHCSsおよび/またはHPCsに加えて、緩衝剤溶液、抗生物質、調合薬を含有する組成物であることができる。

【0113】

HSCおよび/またはHPC集団または増殖されたHSCsおよび/またはHPCsを有する細胞集団を
50

含む組成物は、対象に、たとえば、化学療法、放射線療法または骨髄移植の前、同時、またはその後に施与される。対象は、随意にたとえば、骨髄喪失または枯渇骨髄によって特徴付けられる先天性、遺伝性または後天性症候群に関連する骨髄を枯渇させている。そのようにして、対象は、随意に造血を必要とする対象である。随意に、対象は骨髄ドナーであるか、または枯渇した骨髄を有するか、またはその危険性がある対象である。

【0114】

造血幹細胞操作は、化学療法または放射線療法に対する補充的処置として有用である。たとえば、HSCsは末梢血に局在化され、および化学療法を受ける対象から分離され、そして治療後に細胞が戻される。このように、対象は、たとえば、化学療法、放射線療法または骨髄移植のドナーとしての役割を果たす免疫細胞枯渇処置を受けているか、または受けないと予想される対象である。骨髄は体内で最も豊富な組織の一つであり、そして従って化学療法薬および放射線によって初期に損傷を受ける器官であることが多い。その結果、化学療法または放射線処置の間に血球産生が急速に破壊され、およびペイシェントが化学療法により再処置される前に造血系が血球供給を満たすことを可能にするように化学療法または放射線を終結させなければならない。したがって、ここに記載されるように、ここに記載の方法によって作成されたHSCs、HPCsまたは血球は、随意に追加の血球を必要とするそのような対象に施与される。

【0115】

インビトロ、インビトロまたはエクスピボ（たとえば、小分子、抗体、またはその種の他のものなど）でHSCsおよび/またはHPCsの増殖を増強することが可能な治療用物質、および随意に少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤または担体を組み合わせて、上記の本発明の化合物または組成物によって増殖されたHSCsおよび/またはHPCsが提供される。HSCおよび/またはHPC増殖を増強することが可能な治療用物質によって、それに制限されないが、TPO受容体に対するアゴニスト抗体（たとえば、VB22B sc(Fv)2で、特許公開WO 2007/145227に詳述されているもの、およびその他同種類のものなど）；サイトカインで、たとえばSCF、IL-6、Flt-3リガンド、TPOまたはTPO模倣物（たとえば、WO/2007/022269；WO/2007/009120；WO/2004/054515；WO/2003/103686；WO/2002/085343；WO/2002/049413；WO/2001/089457；WO/2001/039773；WO/2001/034585；WO/2001/021180；WO/2001/021180；WO/2001/017349；WO/2000/066112；WO/2000/035446；WO/2000/028987；WO/2008/028645；およびその他同種類のものに記載されているようなもの）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）；顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）；プロスタグランジンまたはプロスタグランジン受容体アゴニスト〔たとえば、プロスタグランジンE2受容体-1（EP-1）アゴニスト、プロスタグランジンE2受容体-2（EP-2）アゴニスト、プロスタグランジンE2受容体-3（EP-3）アゴニストおよびプロスタグランジンE2受容体-4（EP-4）アゴニストで、特許公開WO/2008/073748に詳述されているようなもの〕；テトラエチレンベンタミン（TEPA）；ノッチ-リガンド（Notch-ligands）（デルタ-1）；および/またはWNTアゴニストが意味される。さらに、間葉系（間充織）幹細胞（MSC）による幹細胞の培養により、移植片対宿主病（GvHD）が予防され、および幹細胞増殖を助けることができる。

【0116】

「薬学的に許容可能」により、生物学的またはその他の点で望ましくないものではない物質を意味し、すなわち、物質は、対象または細胞に施与することができ、望ましくない生物学的作用を引き起こさず、または薬学上の組成物に含まれる他の成分との有害な方法で相互作用することがない。担体または賦形剤は、活性成分の分解を最小限にし、および対象または細胞における有害な副作用を最小限にするために選定される。

【0117】

組成物は、ここに記載する方法において使用するために任意の慣習的な様式で処方される。ある実施態様において、本発明に従う組成物はここに規定される化合物を含む。他の実施態様において、本発明に従う組成物は、ここに規定される化合物を用いて増殖したHSCおよび/またはHPC集団を含む。本発明による組成物はまた、薬学的に許容可能な担体を含んでもよい。組成物の施与は、当業者によって有効であることが知られる任意の経路を

10

20

30

40

50

介して行われる。たとえば、組成物は、経口、非経口（例は、静脈内）、筋肉内注入によって、腹腔内注入によって、経皮的、体外的に、鼻腔内または局所に施与される。

【0118】

好適な施与の方法は静脈内注入である。輸注される細胞の数は、たとえば、性別、齢、重量、疾患または障害の種類、障害の段階、細胞集団における望ましい細胞の割合、および治療的有用性を產生するために必要な細胞の量などのような因子を考慮に入れられる。一つの特定の実施態様において、組成物は静脈内注入によって投与され、および臍帯血について少なくとも $0.3 \times 10^5 \text{CD34}^+/\text{kg}$ または $>2 \times 10^6 \text{CD34}^+$ および骨髓または動態化末梢血細胞について $2.5 \times 10^5 \text{CD34}^+/\text{kg}$ 以上を含む。一つの特定の実施態様において、注入された細胞は、すべて単一出生からの増殖臍帯血細胞から由来する。

10

【0119】

増殖HCSsおよび/またはHPCsは、たとえば、白血病の治療の場合において、ガン細胞の根絶のための、またはドナー細胞生着の促進のための抗ガン薬、全身照射または免疫抑制剤により前処置されたペイシエントへの点滴により注入することができる。処置する疾患、前処置および細胞移植方法は、担当者により適切に選定される。レシピエントにおいてそのように移植されたHCSsおよび/またはHPCsの移植、造血の回復、移植の副作用の存在および移植の治療上の効果は、移植療法において使用される通常のアッセイによって判断することができる。

【0120】

以上のように、本発明によれば、HCSsおよび/またはHPCsを増殖させること、拡張HSCおよび/またはHPCを用いることにより短期間で安全かつ簡便に移植療法を行うことができる。

20

【0121】

ここに記載の成分の一以上で満たされた一以上の容器を含むキットもまた、ここに提供される。そのようなキットは、必要に応じて、または所望により、随意に溶液および緩衝剤を含む。キットは、随意に上記の方法によって作成される幹細胞の増殖集団を含むか、またはHSCsおよび/またはHPCsの増殖集団を作成するための容器または組成物を含むことができる。特に、本発明は、エクスピボ造血幹細胞を増殖させるためのキットを提供し、それには、ここに規定される本発明の化合物およびHSCおよび/またはHPC増殖のための方法におけるそのような化合物の使用のための指示書、および随意に一以上の細胞増殖因子、または細胞増殖のための培地、特に上記のようなHSCおよび/またはHPC増殖のための培地が含まれる。本キットは、細胞の産生をモニタリングするための抗体、たとえば、抗CD34、抗CD38および/または抗CD45RA抗体などのようなものをさらに含むことができる。一つの特定の実施態様において、そのようなキットは、さらにIL6、FLT3-L、SCFおよびTPOからなる群より選ばれる一以上の細胞増殖因子を含む。随意にそのようなパック（群）またはキット（群）に付随して、使用のための説明書がある。

30

【0122】

また、対象においてHSCsおよび/またはHPCsを増加させるために本発明の化合物の有効量を提供するためのキットが提供され、それには、ある期間にわたって使用するための化合物の一以上の用量が含まれ、そこでは、キットにおいて本発明の化合物の用量の合計数は、対象においてHSCsおよび/またはHPCsを増加させるのに十分な有効量に等しい。期間は、約1日から数日または数週間または数ヶ月までである。このように、期間は、少なくとも約5、6、7、8、10、12、14、20、21、30または60日またはそれよりも長く、または1日および180日の間の任意の日数である。

40

生物学的アッセイ

【0123】

スクリーニングアッセイ：スクリーニングアッセイは本発明者らの先の特許出願WO2013/110198に記載されているように行つた。

【0124】

造血幹細胞増殖に対する本発明の化合物の効果を評価するために、以下の生物学的アッ

50

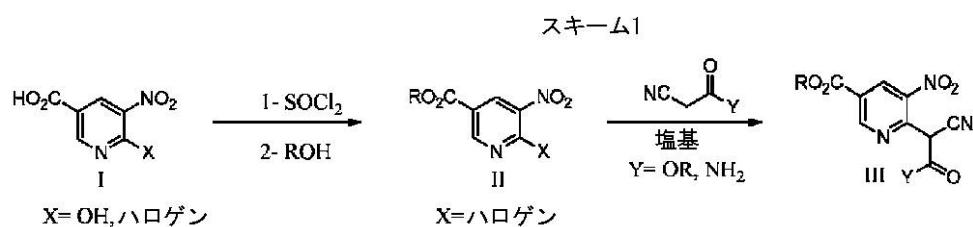
セイを使用した。結果を図1ないし6に例示する。培養培地：使用した培養培地は、ビヒクル（DMSO）、陽性コントロール（SR1）、または本発明の化合物または化合物の組合せの存在下で、各々100ng/mlの最終濃度にて、以下の組換えサイトカイン：インターロイキン-6、トロンボポエチン、Flt-3リガンド、および幹細胞因子により補充された無血清培地からなった。細胞培養：初期収集のCD34+細胞純度はフローサイトメトリーによって決定されるように、90%より高かった。CD34+CD45RA-亜集団は70%を超える純度レベルに達した。細胞を40,000細胞/mlで播種し、および37℃、5%CO₂において7ないし12日間インキュベートした。長期間の培養について、動態化PBからの200,000のCD34+細胞/mlを、それぞれ100ng/mlの最終濃度にて、ビヒクル（DMSO）、陽性コントロール（SR1）、または本発明の化合物の500nMでの存在下にインターロイキン-6、トロンボポエチン、Flt3リガンド、および幹細胞因子により補充された無血清培地と共に平板培養した。
10

ピリドピロロピリミジニル化合物の合成方法論

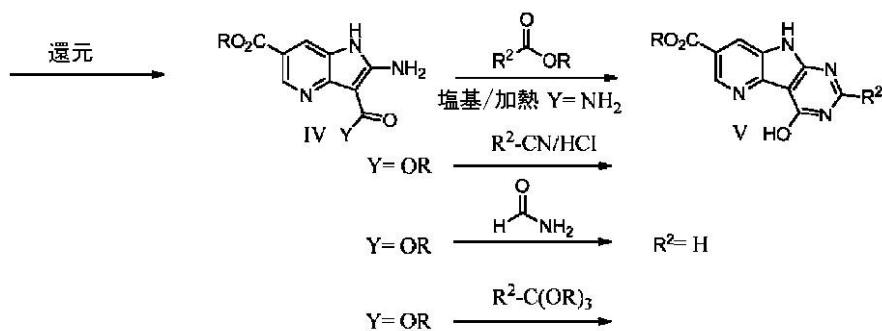
【0125】

以下に概要を述べる合成方法論は、本発明の実施形態に関する。熟練者に理解されるように、同様の合成方法論は、そのような者にとって明らかな変形を伴って実行することができる。

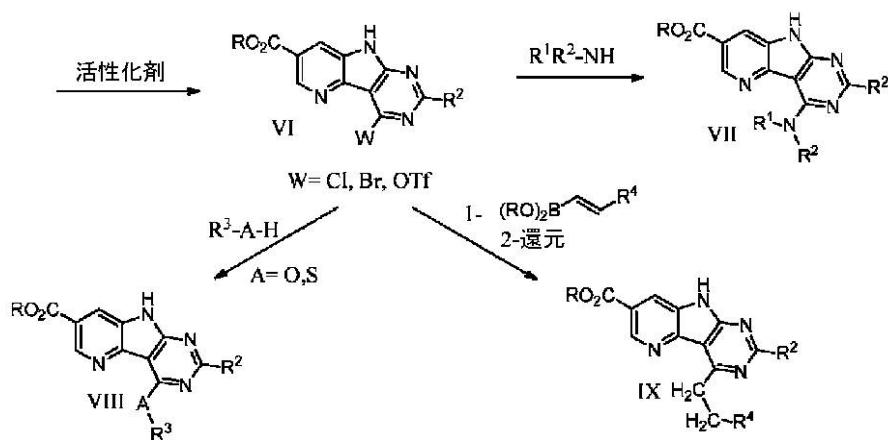
【化 6 - 1】



10



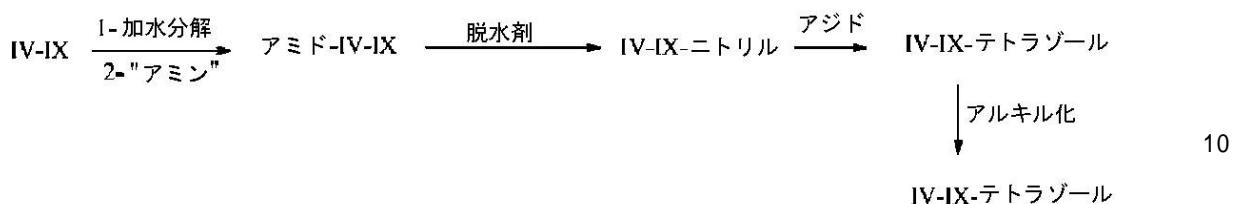
20



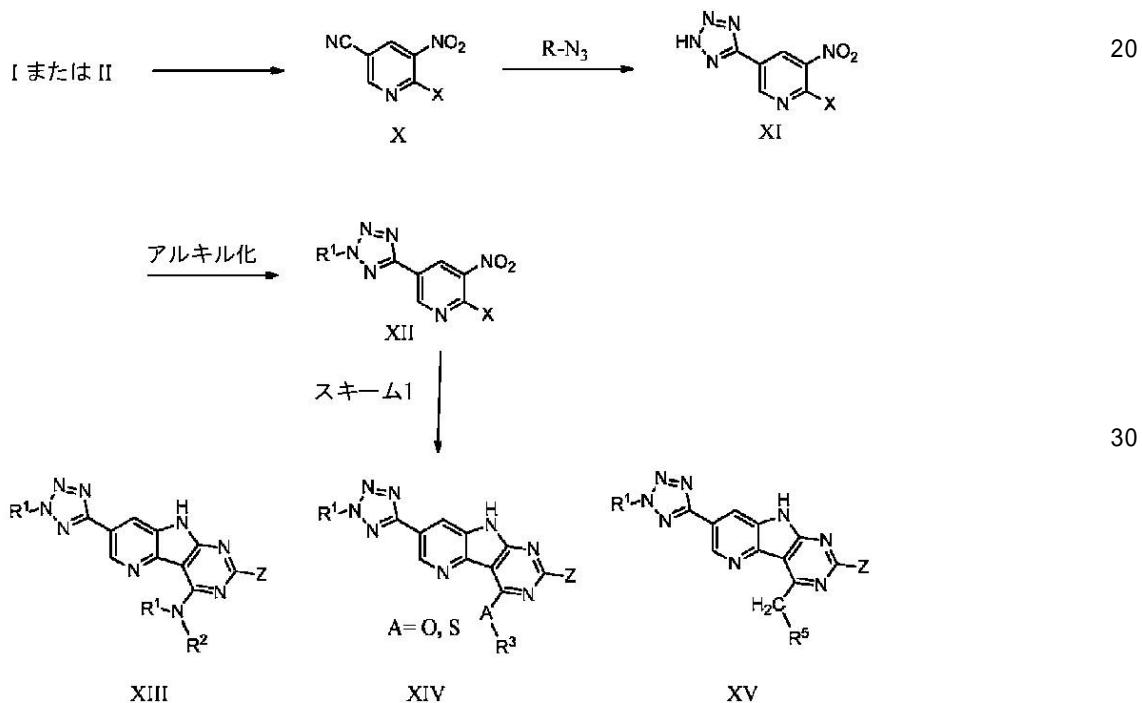
30

【化6-2】

スキーム2



スキーム3



【0126】

40

スキーム1。6-ヒドロキシ-5-ニトロニコチン酸から出発して、OHを活性化剤、たとえば、 SOCl_2 、およびハロゲン化アシリルとしてカルボン酸などのものによりハロゲン化物に変換し、それは次いでエステル(II)を形成するためにアルコールと反応させることができる。エステルはまた、エステルを調製するために多数の方法、たとえば、フィッシャーエステル化などのものを介して、第一のステップにおいて調製することができた。ハロゲン化物の、塩基、たとえば、 NaH 、 MeONa またはカリウムt-ブトキシドなどのものによって生成される2-シアノアセトアミドのアニオンによる置換(またはメシラート、たとえば、OHが選定される場合)は、中間体IIIを生じる。同じ手順は、シアノアセテート、たとえば、シアノ酢酸アルキルなどのものを用いて適用することができる。ニトロ基の還元、次いでそれに続く環化は、極性溶媒、たとえば、ジメチルホルム

50

アミドなどのようなものにおいて、二、三の例を挙げると、種々の金属、たとえば、塩化鉄/アンモニウムなどのようなもの、および熱、亜鉛/酢酸および熱、パラジウムまたはニ塩化スズを用いて達成することができる。この還元環化は、中間体IVを形成し、それは、極性溶媒、たとえば、メタノールおよびN-メチルピロリジンなどのようなものにおいて、高温(80-140)にて塩基、たとえば、ナトリウムメトキシドのようなものと共にエステルと加熱することにより中間体V ($Y=NH_2$ のとき)に変換することができる。 $Y=OR$ のとき、中間体は、HClと共にシアノ化物誘導体、続いて塩基性、たとえば、炭酸カリウムおよびナトリウムメトキシドなどのようなものの条件によって処理することができる。代わりに別法として、IV ($Y=OR$)は、オルト蟻酸エステル誘導体と共にか、またはホルムアミドと共に加熱(80-200)することにより、中間体Vに変換することができる。フェノール(10 または異性体アミド)を脱離基、たとえば、トリフラート、塩化物または臭化物(IV)などのようなものに変換することは、塩基、たとえば、トリエチルアミンなどのようなものと共にトリフリン酸(トリフルオロメタン酸)無水物を用いて不活性溶媒、たとえば、ジクロロメタンなどのようなものにおいて、または試薬、たとえば、オキシ塩化リン(または臭化物)などのようなものによるハロゲン化によって行うことができる。中間体VIは、化合物VIIを提供するために、アミンと共に(塩基、たとえば、トリエチルアミンなどのようなものを用いるか、または用いずに) 加熱する(60-160)ことができる。中間体VI 20 IIは、中間体VIを過剰の(5-25当量)の望ましいアルコールと共に加熱することによって(80-160)、次いで7位置のエステルを回収するために、アルコキシド、たとえば、メタノールなどのようなもので処理する(23-140)ことによって取得することができた。同様に、水素化物、たとえば、NaHなどのようなもの、または塩基、たとえば、ナトリウムメトキシドなどのようなもの、またはカーボナートからか、またはDMF (N-メチルピロリジン)においてフッ化物供給源によるシリル基の脱保護から生成した中間体VIと適切なチオレートとの混合物は、望ましい中間体VIIIを生じさせた。適切なビニルボロナート(通常、アルキンおよびジアルコキシボランから調製される)および中間体VIは、金属触媒、たとえば、パラジウム(例としては、 $PdCl_2(PPh_3)_2-CuI-Et_3N$)などのようなものの存在下、溶媒、たとえば、ジメチルホルムアミドなどのようなものにおいて、加熱(30-140)により対応するアルケンを提供した。このアルケンは、化合物IXを与るために、多数の方法、たとえば、木炭でのパラジウムを伴う水素などのようなものによって還元することができた。 30

【0127】

スキーム2: 7位置でのエステルは、標準的な手順に従ってアミンの溶液をアルコールにおいて高温で直接加熱することによってか、または2段階の様式において、エステルの第一の加水分解および次いでアミド形成によってのいずれかで、アミドに変換することができた。対応するニトリルは、たとえば、先のアミドを塩化チオニルまたはトリフルオロ酢酸無水物で脱水することによって取得することができた。中間体テトラゾールは、前のニトリルを高温トルエンにおいてトリメチルシリルまたはトリブチルスズアジドと共に加熱することによって取得することができた。アルキル化は、ハロゲン化アルキルを、塩基、たとえば、炭酸カリウムなどのようなものと共に、不活性溶媒、たとえば、アセトニトリルなどのようなものにおいて行うことができ、およびこのタイプの転換を行うために多くの方法がよく知られている。 40

【0128】

スキーム3: スキーム2に従い、中間体IまたはIIをニトリルXに変換し、次いでアジドを用いて中間体XIに変換し、および最後にアルキル化後に中間体XIIに変換することができた。最終化合物XIII-XVはスキーム1に従って取得することができた。

【0129】

スキームのシーケンスは、いくつかの出発材料の利用可能性の機能上、または中間体での官能基のタイプによって交換することができた。

【実施例】

【0130】

例

一般

報告されたHPLC保持時間は、以下の条件溶媒A：MeOH：H₂O：TFA（5：95：0.05）；溶媒B：MeOH：H₂O：TFA（95：5：0.05）；流速：3.0mL/分；2.0分における0ないし100% B勾配；カラム：ZorbaxC18、3.5ミクロン、4.6×30mm：波長220nmを使用する逆相HPLC [Agilent（アジレント社）、1200シリーズ]についてのものである。

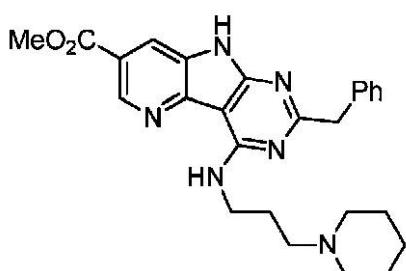
【0131】

質量スペクトルは、Agilent Technologies（アジエント・テクノロジー社）からの6210 G1969A LC/MSD TOF分光計にてか、またはAgilent TechnologiesからのQuadrupole LC/MSモデルG6120Bにて、以下のLC条件を用いて記録した：溶媒A：AcCN：H₂O：HCOOH（5：95：0.05）；溶媒B：AcCN：H₂O：HCOOH（95：5：0.05）；2.0分において0ないし100% B勾配；流速：0.3mL/分；カラム：ZorbaxC18、3.5ミクロン、2.1×30mm；波長220nm。 10

【0132】

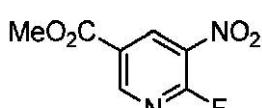
実験手順

【化7】

例1

20

メチル2-ベンジル-4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-9H
-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体1A

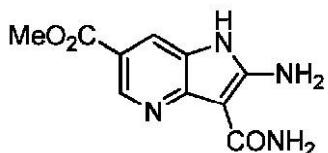
メチル6-フルオロ-5-ニトロニコチナート

30

40

6-ヒドロキシ-5-ニトロニコチニ酸（5.00g、27.2mmol）、SOCl₂（29.7ml、407mmol）およびDMF（0.315ml、4.07mmol）の混合物を一晩還流した。揮発性物質を除去し、および残留物をDCMにおいて採取した。減圧下で溶媒を除去すると、試薬の最後の痕跡が取り除かれる。残渣をDCM（50mL）において希釈し、N₂下で-40℃にし、そしてMeOH（54.4mmol）をゆっくり加えた。溶液を室温にし、1時間後に溶媒を除去して5.2g（88%）の粗エステルを与えた。¹H NMR（400MHz、CDCl₃） ppm 4.03（s、3H）8.77（d、J=1.9Hz、1H）9.18（d、J=2.3Hz、1H）。

【化8】

中間体1B

10

メチル2-アミノ-3-カルバモイル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボキシラート

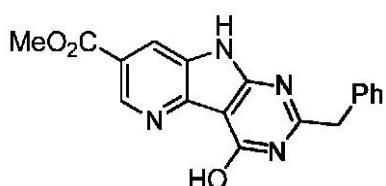
NaH (0.776g、19.39mmol、60重量%)を、DMF (12ml)において2-シアノアセトアミド (0.815g、9.70mmol)の5に溶液に加えた。混合物を15分間室温にし、次いで5に戻した。THF (6ml)において6-クロロ-5-ニトロニコチン酸メチル (2.00g、9.23mmol)を先の溶液にゆっくり加え、および次いで室温にした。3時間攪拌した後、溶液を5に冷却し、そして24mlの水でクエンチし、次いで10分後にHCl_{conc} (0.81ml、9.7mmol)を続けた。取得した固体を濾過し、および真空下に一晩乾燥して、メチル6-(2-アミノ-1-シアノ-2-オキソエチル)-5-ニトロニコチナートの0.80gを取得した。LCMS m/z 263.2 (M-H)⁻; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 3.95 (s, 3H) 5.99 (s, 1H) 7.81 (s, 1H)、8.15 (s, 1H) 8.86 (d, J=2.0Hz, 1H) 9.38 (d, J=2.0Hz, 1H) で、若干の位置異性体(Z)-メチル-6-(2-アミノ-1-シアノ-2-オキソエチリデン)-5-ニトロ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラートを有した。

20

DMF (9ml)において鉄 (1.522g、27.3mmol)および飽和塩化アンモニウム (0.348g、7.57mmol)の混合物を、85にし、およびDMF (6ml)においてメチル6-(2-アミノ-1-シアノ-2-オキソエチル)-5-ニトロニコチナート (0.800g、3.03mmol)を滴下した。4時間攪拌した後、混合物をさらにDMF (6ml)で希釈し、熱時濾過し (filtered hot)、そして溶媒を真空下で除去した。DCM-MeOH (0-20%)を伴うRediSepカラムを使用するISCOでの精製により、290mgの望ましい生成物を与えた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) 3.84 (s, 3H) 7.04 (br. s, 1H) 7.40 (br. s, 2H) 7.80 (br. s, 1H) 7.83 (d, J=1.5Hz, 1H) 8.67 (d, J=1.6Hz, 1H) 10.90 (br. s, 1H)。

30

【化9】

中間体1C

40

メチル2-ベンジル-4-ヒドロキシ-9H-ピリド[2',3':4,5]
ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

50

メタノールにおいてメチル2-アミノ-3-カルバモイル-1H-ピロ口[3,2-b]ピリジン-6-カルボキシラート(0.100g、0.42mmol)、ナトリウムメトキシド(0.248ml、1.71mmol)およびメチル2-フェニルアセタート(0.280g、1.70mmol)の混合物をマイクロ波装置で80分間加熱した。溶液を室温に冷却し、および酢酸(0.100ml、1.75mmol)によりクエンチした。取得された固体を濾過し、および最小限のメタノールによりすすぎ、そして真空下で乾燥させて0.095gの表題化合物を生成した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 3.89 (s, 3H) 4.04 (s, 2H) 7.23-7.29 (m, 1H) 7.34 (t, J=7.4Hz, 2H) 7.39 (d, J=7.8Hz, 2H) 8.17 (d, J=1.9Hz, 1H) 8.98 (d, J=1.9Hz, 1H) 12.59 (br. s, 2H); LCMS m/z 333.2 (M-H)-。

10

【化10】

中間体1D

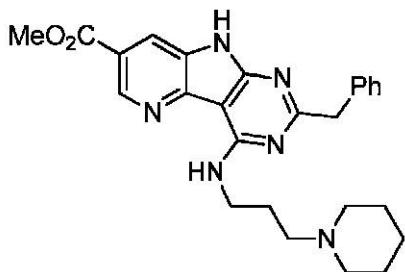
メチル2-ベンジル-4-クロロ-9H-ピリド[2',3':4,5]
ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

20

POCl₃(2.0ml)およびジオキサン(2.0ml)において中間体1C(0.092g; 0.27mmol)の混合物を、90°で2.5時間加熱した。次いで、溶媒を真空下で除去し、そして残渣をEAおよびNaHCO₃(ゾル)の間で分配した。有機相を分離し、MgSO₄にて乾燥させ、濾過し、そして溶媒を真空下で除去して、0.096gの中間体メチル2-ベンジル-4-クロロ-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラートを与え、それを次のステップのために直接使用した。

30

【化11】

中間体1E

メチル2-ベンジル-4-((3-(N,N-ジプロピルアミノ)プロピル)アミノ)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

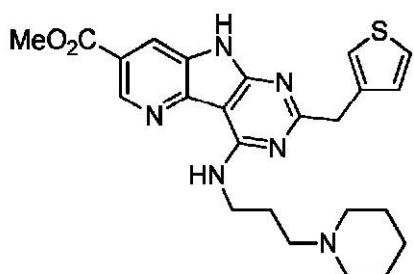
40

中間体1Dを、マイクロ波装置において、140°で40分間、3-(ピペリジン-1-イル)プロバ

50

ン-1-アミン (0.047ml、0.28mmol) およびEt₃N (0.020ml、0.14mmol) と共に加熱した。溶媒を真空中で除去し、および残渣を、30から100%までの水 (0.05%TFA)-MeOH (0.05%TFA)によりZorbax SB-C18カラム21.2×150mmを用いて分取HPLCにて精製した。望ましい画分を合わせ、および溶媒を真空中で除去した。得られる残渣を凍結乾燥して、TFA塩として16mgの表題化合物を取得した。特徴的なピークは以下のようである：¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.19-1.42 (m, 1H) 1.51-1.72 (m, 3H) 1.79 (d, J=14.9Hz, 2H) 1.98-2.08 (m, 2H) 2.80 (q, J=11.7Hz, 2H) 3.03-3.11 (m, 2H) 3.72 (q, J=6.3Hz, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.09 (s, 2H) 7.21 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.30 (t, J=7.6Hz, 2H) 7.38 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.62 (t, J=6.2Hz, 1H) 8.21 (d, J=1.5Hz, 1H) 8.91 (br. s., 1H) 9.01 (d, J=1.6Hz, 1H) 12.30 (s, 1H)。HRMS m/z 459.2531(M+H)⁺。

【化12】

例2

10

20

メチル4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体2A

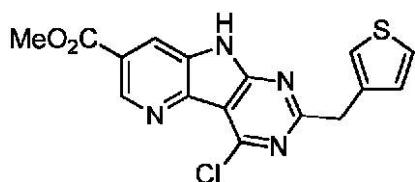
30

メチル4-ヒドロキシ-2-(チオフェン-3-イルメチル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

40

エチル2-(チオフェン-3-イル)アセタート (0.257ml、1.71mmol) から出発して、中間体2A (0.108g) を例1Cに記載の手順に従って取得した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 3.90 (s, 3H) 4.04 (s, 2H) 7.13 (dd, J=4.9, 1.4Hz, 1H) 7.40 (d, J=1.9Hz, 1H) 7.50 (dd, J=4.9, 2.9Hz, 1H) 8.18 (d, J=1.9Hz, 1H) 8.99 (d, J=1.9Hz, 1H) 12.53 (br. s, 2H) 12.53-12.53 (m, 1H) ; LCMS m/z 341.2(M+H)⁺。

【化13】

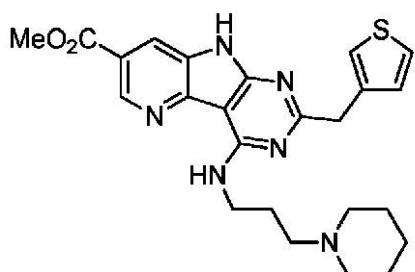
中間体2B

10

メチル4-クロロ-2-(チオフェン-3-イルメチル)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体2Aから出発して、表題化合物を1Dに記載の手順に従って取得した。LCMS m/z 359
.0 (M+H)⁺。
【化14】

20

中間体2C

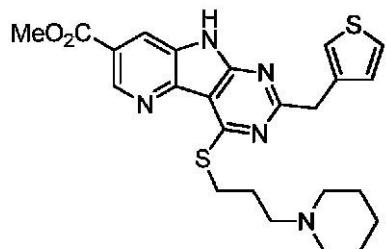
30

メチル4-((3-(ビペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体2Bから出発して、表題化合物を例1に記載の手順に従ってTFA塩として取得した。
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.29-1.42 (m, 1H) 1.51-1.72 (m, 3H) 1.74-1.84 (m
、 2H) 1.97-2.10 (m, 2H) 2.83 (q, J=12.1Hz, 2H) 3.04-3.13 (m, 2H) 3.73 (q, J=6.3H
z, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.10 (s, 2H) 7.14 (dd, J=4.7, 1.2Hz, 1H) 7.31 (d, J=1.9Hz, 1
H) 7.46 (dd, J=4.9, 2.9Hz, 1H) 7.62 (t, J=5.8Hz, 1H) 8.22 (d, J=1.5Hz, 1H) 8.91
(br. s, 1H) 9.01 (d, J=1.5Hz, 1H) 12.29 (s, 1H) ; HRMS m/z 465.2064(M+H)⁺。

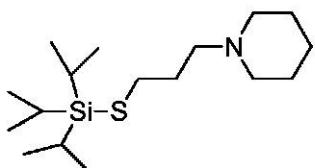
40

【化15】

例3

10

メチル4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)チオ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)-9H-
ピリド[2', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体3A

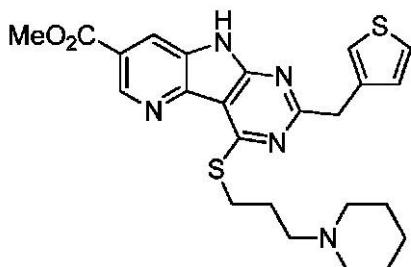
20

1-(3-((トライソプロピルシリル)チオ)プロピル)ピペリジン

N_2 下にTHF (14.8ml、18mmol)において1-(3-クロロプロピル)ピペリジン・HCl (0.500g、2.52mmol)の混合物に、トライソプロピルシランチオール (1.09ml、5.0mmol)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.093g、0.25mmol)を加えた。次いで、NaH (0.252g、6.3mmol；60重量%)を分割して加え、および混合物を50℃で19時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水 (15ml)により希釈し、およびEtOAc (4×15ml)により抽出した。有機相を合わせ、および水 (2×15ml)により、次いでブライン(鹹水) (15ml)により洗浄した。有機層を $MgSO_4$ にて乾燥させ、濾過し、および溶媒を真空下に除去した。20から100%までのRediSepカラム (CH_2Cl_2 -MeOH)を用いるISCOでの精製により、0.71gの表題化合物を提供した。 1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) ppm 1.06 (d, $J=7.0Hz$ 、18H) 1.14-1.29 (m、3H) 1.36 (m、 $J=5.1Hz$ 、2H) 1.46 (quin、 $J=5.4Hz$ 、4H) 1.65 (quin、 $J=7.0Hz$ 、2H) 2.29 (m、 $J=6.7Hz$ 、6H) 2.53 (t、 $J=7.3Hz$ 、2H)。

30

【化16】

中間体3B

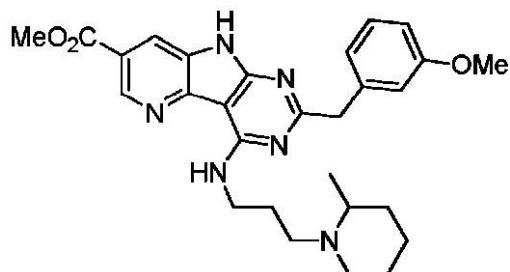
10

メチル4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)チオ)-2-(チオフェン-3-イルメチル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

テトラブチルアンモニウムフルオライド (0.223ml、0.22mmol) を、N-メチルピロリジン (0.5ml) において中間体2B (0.040g、0.11mmol) および中間体3A (0.074g、0.23mmol) の溶液に加え、および35 ℃にて一晩加熱した。反応混合物を分取HPLCにて直接精製した。望ましい画分を合わせ、および溶媒を真空下に除去した。得られる残渣を凍結乾燥し、10mgの表題化合物をTFAとして産生した。特徴的なピークは次の通りである：¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) ppm 1.29-1.42 (m, 1H) 1.51-1.72 (m, 3H) 1.74-1.84 (m, 2H) 1.97-2.10 (m, 2H) 2.83 (q, J=12.1Hz, 2H) 3.04-3.13 (m, 2H) 3.73 (q, J=6.3Hz, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.10 (s, 2H) 7.14 (dd, J=4.7, 1.2Hz, 1H) 7.31 (d, J=1.9Hz, 1H) 7.46 (dd, J=4.9, 2.9Hz, 1H) 7.62 (t, J=5.8Hz, 1H) 8.22 (d, J=1.6Hz, 1H) 8.91 (br. s, 1H) 9.01 (d, J=1.6Hz, 1H) 12.29 (s, 1H)。HRMS m/z 482.1683(M+H)⁺。

20

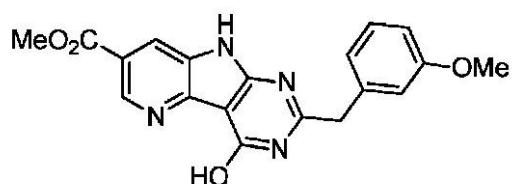
【化17】

例4

10

メチル2-(3-メトキシベンジル)-4-((3-(2-メチルピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

20

中間体4A

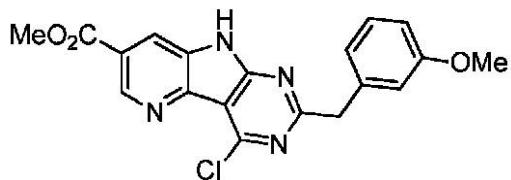
30

メチル4-ヒドロキシ-2-(3-メトキシベンジル)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

40

中間体1C、メチル2-(3-メトキシフェニル)アセタート(0.246g、1.36mmol)の調製のための手順に従って、0.062gの表題化合物を与えた。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 3.74 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 3.99 (s, 2H) 6.83 (d, J=7.04Hz, 1H) 6.91-7.03 (m, 3H) 7.25 (t, J=7.8Hz, 1H) 8.17 (s, 1H) 8.97 (s, 1H) 12.37 (br. s, 2H)。

【化18】

中間体4B

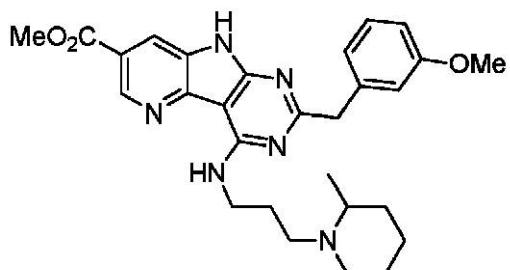
10

メチル4-クロロ-2-(3-メトキシベンジル)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

POCl₃ (2.0mL)において中間体4A (0.062g、0.17mmol) を100℃で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、そして溶媒を真空下で除去した。残留物をEAおよびNaHCO₃ (ゾル)との間に分配し、および有機相を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、および溶媒を真空下で除去して0.027gの粗製4Bを取得した。LCMS m/z 383.2(M+H)⁺。

20

【化19】

中間体4C

30

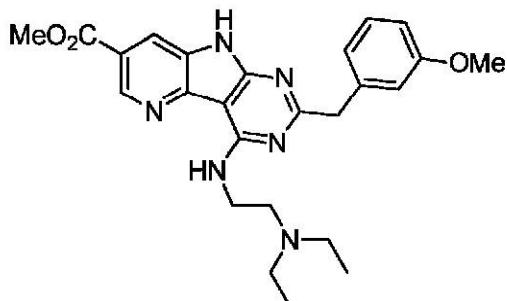
メチル2-(3-メトキシベンジル)-4-((3-(2-メチルピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

メタノール (0.7mL)において中間体4B (0.060g、0.15mmol)、3-(2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン (0.073g、0.47mmol) およびEt₃N (0.044mL、0.31mmol) の混合物を、マイクロ波装置中、140℃で45分間加熱した。溶媒を真空下で除去し、および残渣をDCM-MeOH-NH₄OH (80-20-2.5%) を用いるRediSepカラムによりISCOにて精製して、0.024gの表題化合物を取得した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 0.97 (d, J=6.3Hz, 3H) 1.23-1.36 (m, 2H) 1.49-1.64 (m, 4H) 1.70-1.85 (m, 2H) 1.95-2.08 (m, 1H) 2.16-2.31 (m, 2H) 2.70-2.91 (m, 2H) 3.65-3.71 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.03 (s, 2H) 6.77 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H) 6.92-6.99 (m, 2H) 7.19 (t, J=7.8Hz, 1H) 7.6 (t, J=5.6Hz, 1H) 8.18 (d, J=1.6Hz, 1H) 8.96 (d, J=1.6Hz, 1H) 12.21 (br. s., 1H)。HRMS m/z 503.2771(M+H)⁺。

40

50

【化 2 0】

例5

10

メチル4-((2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-メトキシベンジル)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

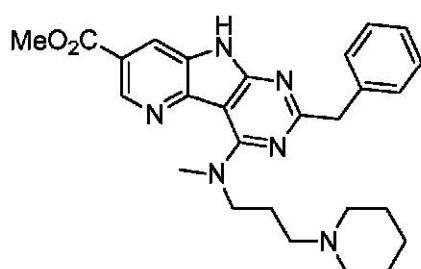
20

中間体5A

例4の手順に従って、中間体4B (0.060g、0.15mmol)、N-N-ジエチルエタン-1,2-ジアミン (0.055g、0.47mmol) およびEt₃N (0.022ml、0.157mmol) の混合物を0.025gの分取HPLCにて精製した後、標記化合物をTFA塩として取得した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J=7.04Hz, 6H) 3.13-3.22 (m, 4H) 3.35 (q, J=5.1Hz, 2H) 3.73H) 3.93 (s, 3H) 3.94-3.98 (m, 2H) 4.08 (s, 2H) 6.80 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H) 6.89-6.94 (m, 2H) 7.22 (t, J=8.1Hz, 1H) 7.75 (t, J=5.8Hz, 1H) 8.24 (d, J=1.5Hz, 1H) 9.03 (d, J=1.5Hz, 1H) 12.39 (s, 1H)。

【化 2 1】

30

例6

40

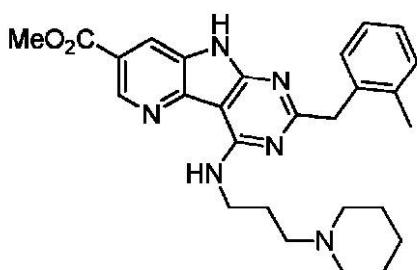
メチル2-ベンジル-4-(メチル(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-
9H-ピリド[2',3':4,5]ピロ口[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

POCl₃ (2.0ml、21.4mmol) およびジオキサン (2.0ml) において中間体1C (0.092g、0.27mmol) の混合物を90℃で2.5時間加熱した。混合物を室温にし、および溶媒を真空下で除去した。得られる残渣をEAおよびNaHCO₃-ゾルに分配し、および有機相を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、および溶媒を真空下で除去して、0.096gの粗クロロ類似体を取得した

50

。以前の粗製物(0.096g、0.27mmol)を、N-メチル-3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(0.128g、0.81mmol)およびEt₃N(0.038ml、0.27mmol)と共に、メタノール(1.08ml)において140℃で50分間マイクロ波装置に入れた。次いで、溶媒を除去し、および粗油状物を分取HPLCで精製した。望ましい画分を合わせ、そして溶媒を真空下で除去した。得られる残渣を凍結乾燥して、TFA塩として16mgの表題化合物を產生した。特徴的なピークは次のようである：¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.26-1.43 (m, 1H) 1.50-1.71 (m, 3H) 1.79 (br. s., 2H) 2.00-2.13 (m, 2H) 2.85 (q, J=13.7Hz, 2H) 3.05-3.16 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.06 (s, 2H) 4.33 (br. s, 2H) 7.21 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.30 (t, J=7.4Hz, 2H) 7.38 (d, J=7.0Hz, 2H) 8.17 (d, J=1.9Hz, 1H) 8.95 (br. s, 1H) 9.03 (d, J=1.9Hz, 1H) 12.43 (s, 1H)。HRMS m/z 473.2658(M+H)⁺。

【化22】

例7

20

メチル2-(2-メチルベンジル)-4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体7A

30



メチル4-ヒドロキシ-2-(2-メチルベンジル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

40

1Cでの調製のための手順に従って、メチル2-(o-トリル)アセタート(0.240g、1.34mmol)は0.105gの表題化合物を与えた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 2.35 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 3.89 (s, 2H) 7.07-7.20 (m, 4H) 7.21-7.27 (m, 1H) 8.00 (br. s., 1H) 8.71 (br. s, 1H) 11.06 (br. s, 1H)；

【化23】

中間体7B

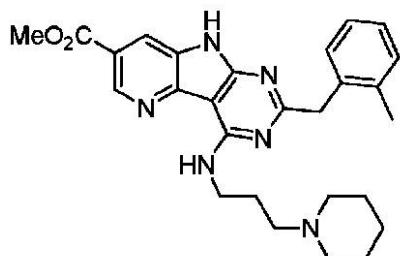
10

メチル4-クロロ-2-(2-メチルベンジル)-9H-ピリド[2',3':4,5]
ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

ジクロロメタン(2ml)において中間体7A(0.090g、0.25mmol)にTFA(0.4ml)を加えて溶液を取得した。次いで、溶媒を除去し、およびPOCl₃(2.0ml)での残渣をマイクロ波装置で160℃にて10分間加熱した。中間体1Dの手順に従って、0.095gの中間体7Bが取得された。LCMS m/z 367.1(M+H)⁺。

20

【化24】

中間体7C

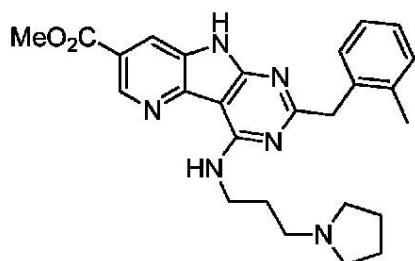
30

メチル2-(2-メチルベンジル)-4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-9H-ピリド
[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

メタノール(0.5ml)において中間体7B(0.020g、0.055mmol)、3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(0.039g、0.27mmol)の混合物は、中間体4Cについて記載された手順に従ってマイクロ波中で加熱して、0.005mgの表題化合物を供給した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.31-1.44 (m, 2H) 1.50-1.61 (m, 4H) 1.77 (quin, J=6.70Hz, 2H) 2.23-2.44 (m, 9H) 3.67 (q, J=6.13Hz, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.09 (s, 2H) 7.06-7.18 (m, 3H) 7.21-7.30 (m, 1H) 7.64 (t, J=5.48Hz, 1H) 8.08-8.20 (m, 1H) 8.86-9.00 (m, 1H) 1.24 (br. s., 1H)。

40

【化25】

例8

10

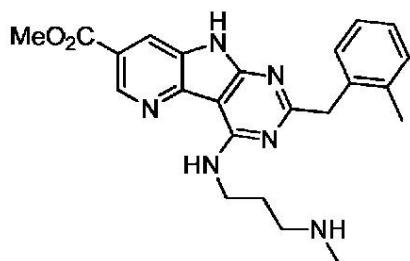
メチル2-(2-メチルベンジル)-4-((3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-9H-ピリド
[2', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体8A

例7の手順に従って、中間体7B (0.045g、0.12mmol) および3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン（3当量）は0.010mgの表題化合物を供給した。特徴的なピークは以下のようである：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.70-1.87 (m, 6H) 2.64 (br. s., 6H) 3.69 (q, J=5.90Hz, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.10 (s, 2H) 7.06-7.18 (m, 3H) 7.21-7.30 (m, 1H) 7.70 (t, J=6.30Hz, 1H) 8.16 (d, J=1.56Hz, 1H) 8.97 (d, J=1.56Hz, 1H) 12.26 (br. s., 1H)。

20

【化26】

例9

30

メチル4-((3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)-2-(2-メチルベンジル)-9H-ピリド
[2', 3' : 4, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

40

中間体9A

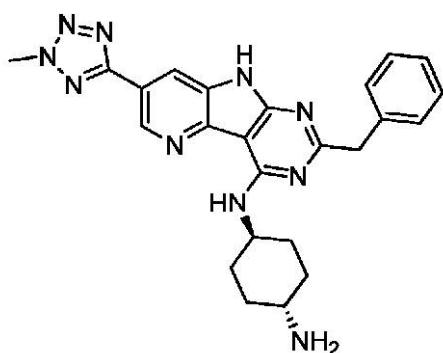
例7の手順の後、中間体7B (0.045g、0.12mmol)、tert-ブチル(3-アミノプロピル)(メチル)カルバマート塩酸塩 (0.046g、0.24mmol) およびトリエチルアミン (0.037g、0.37mmol) はマイクロ波装置中で中間体4Cについて記載された手順に従って加熱され、標記化合物をBOC-保護アミンとして供給した。次いで、この粗製物質をDCM-トリフルオロ酢酸の混合物で45分間処理して、0.009gの表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として供給した。特徴的なピークは次のとおりである：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.93 [quint (五重

50

項)、J=7.00、7.00、7.00、7.00、7.00Hz、1H] 2.36 (s, 3H) 2.54-2.56 (m, 3H) 2.84-2.93 (m, 2H) 3.66-3.71 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 7.09-7.19 (m, 3H) 7.22-7.29 (m, 1H) 7.61 (t, J=6.06Hz, 1H) 8.19 (d, J=1.56Hz, 1H) 8.27 (br. s., 2H) 9.01 (d, J=1.56Hz, 1H) 12.33 (s, 1H)。

【化27】

例10

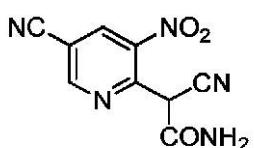


10

(IR, 4R)-N¹-(2-ベンジル-7-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-9H-ピリド[2', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン

20

中間体10A



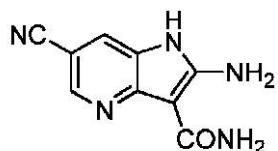
2-シアノ-2-(5-シアノ-3-ニトロピリジン-2-イル)アセトアミド

30

DMF (22ml)において60%水素化ナトリウム (1.77g, 44.4mmol) の0°の懸濁液に、2-シアノアセトアミド (1.86g, 22.2mmol) を小量ずつ添加した。室温で15分間攪拌した後、温度を0°にし、そしてTHFにおいて6-クロロ-5-ニトロニコチノニトリル (3.88g, 21.1mmol) の溶液を10分かけてゆっくりと加えた。1時間後、温度を5時間室温に戻した。混合物を0°にまで再び冷却し、水 (55ml) およびHCl_{conc} (1.8ml) でクエンチし、冷蔵庫に一晩放置した。スラリーを濾過し、およびケーキを水、ヘキサンで洗浄し、乾燥して4.32gの表題化合物を提供した。特徴的なピークは次のようである：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 3.06 (s, 1H) 7.31 (br. s., 2H) 7.76 (s, 1H) 8.23 (s, 1H)。

40

【化28】

中間体10B

10

2-アミノ-6-シアノ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキサミド

鉄 (8.6g、154mmol) および塩化アンモニウムの飽和溶液 (11ml) の85 懸濁液に、DMF (34ml) 中の中間体10A (4.32g、17.1mmol) の溶液を添加した。3時間後、反応混合物をセライトで濾過し、およびケーキをDMF (3回) で洗浄した。溶媒を除去し、そして暗色の油状物をシリカゲル上に吸収させた。DCM-MeOH (0-25%) を用いるRediSepカラムによるSCoでの精製により、0.229gの表題化合物を提供した。LCMS m/z 200.1($M-H$)⁺。

【化29】

中間体10C

30

2-ベンジル-4-ヒドロキシ-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル

ジオキサン中の中間体10B (0.229g、1.14mmol)、カリウムt-ブトキシド (0.513g、4.57mmol) およびメチル2-フェニルアセタート (0.644ml、4.57mmol) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を45℃に冷却し、および水 (2.94ml、163mmol) を加えた。60℃にて攪拌を続け、および30分後に水 (5.88ml) を加えた。混合物を冷却し、そしてあと2時間攪拌した。固体をBuchner (ブフナー漏斗) にて収集し、およびケーキを1,4-ジオキサン/水 (1:3、2×1ml)、次いでMeOH (2×0.5ml) で洗浄して、0.121gの表題化合物を供給した。LCMS m/z 302.2($M+H$)⁺。

40

【化30】

中間体10D

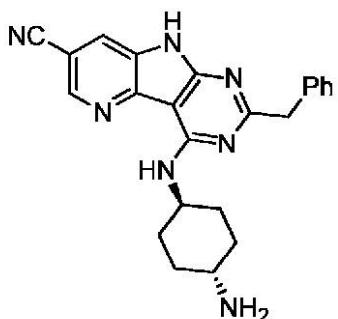
10

2-ベンジル-4-クロロ-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル

オキシ塩化リン（1.0mL）中の中間体10C（0.050g、0.17mmol）の混合物をマイクロ波装置内において175^oにて15分間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、および残渣を水（4mL）に懸濁させた。NaHCO₃の飽和溶液（5mL）を加え、および得られる懸濁液を1時間攪拌した。固体をブフナーで収集し、そしてケーキを水で2回洗浄し、および乾燥させて0.039gの表題化合物を提供した。LCMS m/z 320.1(M+H)⁺。

20

【化31】

中間体10E

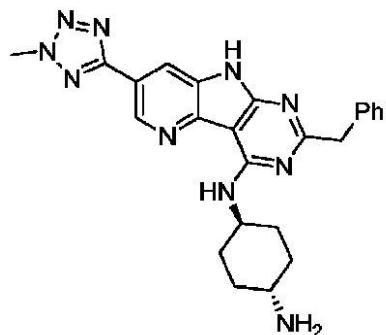
30

4-(((1R,4R)-4-アミノシクロヘキシリ)アミノ)-2-ベンジル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル

MeOH（3.00mL）中の中間体10D（0.091g、0.29mmol）および(1R,4R)-シクロヘキサン-1,4-ジアミン（0.227g、1.99mmol）の混合物をマイクロ波装置中、1400^oで30分間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、およびDCM-MeOH/NH₄OHを用いるRediSepカラムによりISCO上で残渣を精製して0.113gの表題化合物を供給した。特徴的なピークは次のようにある：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14-1.30 (m, 2H) 1.38-1.55 (m, 2H) 1.83 (m, J=11.30Hz, 2H) 2.00 (m, J=9.80Hz, 2H) 2.58-2.72 (m, 1H) 4.08 (s, 2H) 4.00-4.22 (m, 1H) 6.71 (d, J=8.22Hz, 1H) 7.15-7.23 (m, 1H) 7.29 (t, J=7.43Hz, 2H) 7.38 (d, J=7.43Hz, 2H) 8.24 (d, J=1.80Hz, 1H) 8.80 (d, J=1.80Hz, 1H)。

40

【化32】

中間体10F

10

(1R, 4R)-N¹-(2-ベンジル-7-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-9H-ピリド[2', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン

20

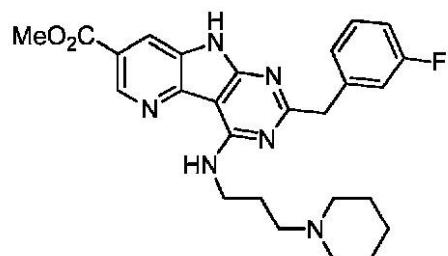
(トリフルオロメチル)ベンゼン (2.1mL) 中の中間体10E (0.059g、0.15mmol) およびアジドトリプチルスズ (0.43mL、1.57mmol) の混合物をマイクロ波中で180℃に30分間加熱した。30分後、混合物を濃縮乾固し、およびジオキサン中のMeOH (3.6mL)、4M HCl (1.1mL) および(ane)Et₂O (3.6mL) を添加した。約 (ca.) 2分後、結晶化が始まり、そして一晩攪拌した。固体を収集し、Et₂O (3 × 0.5mL)、および次いでヘキサン (3 × 0.5mL) で洗浄して、0.074gの(1R, 4R)-N1-(2-ベンジル-7-(2H-テトラゾール-5-イル)-9H-ピリド[2', 3':4, 5]ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン ; LCMS m/z 441.2(M+H)⁺を供給した。

30

THF (4.8mL) およびMeOH (1.2mL) 中の先の中間体の懸濁液に、ヘキサン中のトリメチルシリルジアゾメタン2M (0.52mL、1.04mmol) を加えた。5分後、同じ量のトリメチルシリルジアゾメタンが5分後に再び同じ量だけ続いた。反応を酢酸10滴で停止させ、および濃縮乾固した。残渣をRediSepカラム (DCM/MeOH/NH₄OH) を用いてISCOにて精製して、0.049gの表題化合物を供給した。特徴的なピークは次のようにある : ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14-1.31 (m, 2H) 1.40-1.57 (m, 2H) 1.84 (d, J=10.96Hz, 2H) 2.02 (d, J=10.56Hz, 2H) 2.65 (m, J=10.80, 10.80Hz, 1H) 4.09 (s, 2H) 4.11-4.20 (m, 1H) 4.46 (s, 3H) 6.66 (d, J=7.83Hz, 1H) 7.16-7.24 (m, 1H) 7.29 (t, J=7.43Hz, 2H) 7.35-7.43 (m, 2H) 8.29 (d, J=1.57Hz, 1H) 9.11 (d, J=1.57Hz, 1H)。HRMS m/z 455.2406(M+H)⁺。

40

【化33】

例11

10

メチル2-(3-フルオロベンジル)-4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体11A

20

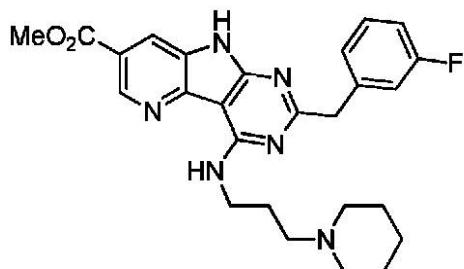
メチル2-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]
ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体1B (0.090g、0.38mmol) および4.0当量のメチル2-(3-フルオロフェニル)アセタ
ー卜から出発して、0.110gの表題化合物を例1に記載の手順に従って取得した。¹H NMR (4
00MHz、DMSO-d₆) ppm 3.91 (s, 3H) 4.08 (s, 2H) 7.11 (t, J=9.40Hz, 1H) 7.20-7.28
(m, 2H) 7.39 (s, 1H) 8.17 (s, 1H) 8.99 (s, 1H) 12.56 (br. s, 2H)。

30

【化34】

中間体11C



10

メチル2-(3-フルオロベンジル)-4-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-9H-ピリド
[2', 3':4, 5]ピロ口[2, 3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

ジクロロエタン-ジオキサン (0.5ml-1.5ml) 中の中間体11A (0.108g、0.31mmol) およびオキシ塩化リン (0.2ml) の混合物を、マイクロ波装置中、155 °C で10分間加熱した。溶媒を除去し、および残渣を酢酸エチルおよびNaHCO₃において採取した。有機相を分け、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を除去して0.095gのメチル4-クロロ-2-(3-フルオロベンジル)-9H-ピリド[2', 3':4, 5]ピロ口[2, 3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート(中間体11B)を供給した。

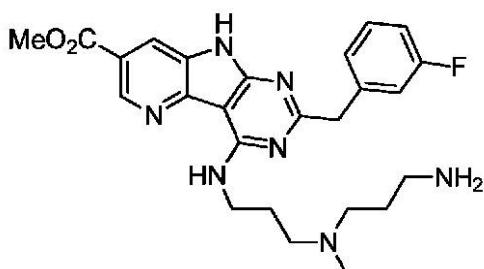
20

この中間体11B (0.030g、0.081mmol) を例4に従って3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミンで処理して0.017gの表題化合物を供給した。特徴的なピークは次のようにある：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.34-1.43 (m, 2H) 1.49-1.60 (m, 4H) 1.78 (quin, J=6.70Hz, 2H) 2.25-2.40 (m, 6H) 3.70 (q, J=6.26Hz, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.10 (s, 2H) 7.03 (t, J=9.70Hz, 1H) 7.20 (d, J=7.43Hz, 2H) 7.27-7.38 (m, 1H) 7.69 (t, J=5.67Hz, 1H) 8.18 (d, J=1.96Hz, 1H) 8.97 (d, J=1.96Hz, 1H)、12.23 (br. s., 1H)。HRMS m/z 477.2411(M+H)⁺。

30

【化35】

例12



40

メチル4-((3-((3-アミノプロピル)(メチル)アミノ)プロピル)アミノ)-2-(3-フルオロベンジル)-9H-ピリド[2', 3':4, 5]ピロ口[2, 3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

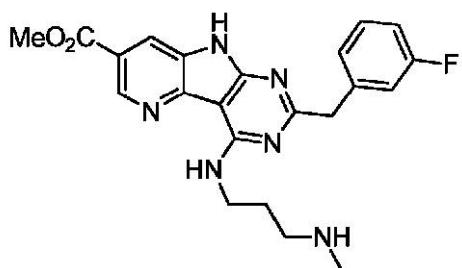
中間体12A

50

中間体11B (0.030g ; 0.65mmol) を、例4に従いN1-(3-アミノプロピル)-N1-メチルプロパン-1,3-ジアミン (0.094g ; 0.081mmol) およびトリエチルアミン (0.066g ; 0.65mmol) により処理して、DCM/MeOH-NH₄OH (80-20-2.5%) を使用するRediSepカラムによりISCOでの精製後に0.007gの表題化合物を供給した。特徴的なピークは次のようにある：¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.34-1.43 (m, 2H) 1.49-1.60 (m, 4H) 1.78 (quin, J=6.70Hz, 2H) 2.25-2.40 (m, 6H) 3.70 (q, J=6.26Hz, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.10 (s, 2H) 7.03 (t, J=9.70Hz, 1H) 7.20 (d, J=7.43Hz, 2H) 7.27-7.38 (m, 1H) 7.69 (t, J=5.67Hz, 1H) 8.18 (d, J=1.96Hz, 1H) 8.97 (d, J=1.96Hz, 1H) 12.23 (br. s., 1H) ; HRMS m/z 480.2570(M+H)⁺。

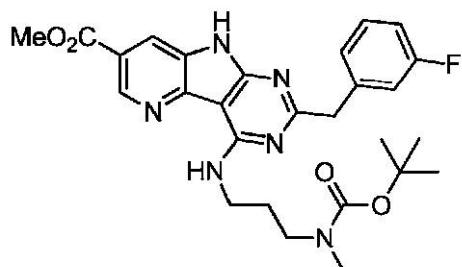
10

【化36】

例13

20

メチル2-(3-フルオロベンジル)-4-((3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体13A

30

メチル4-((3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)プロピル)アミノ)-2-(3-フルオロベンジル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

40

中間体11B (0.030g ; 0.08mmol) を、例4に従いメタノール (0.6ml) においてtert-ブチル(3-アミノプロピル)(メチル)カルバマート塩酸塩 (0.091g ; 0.41mmol) およびトリエチルアミン (0.090ml ; 0.65mmol) により処理して、0.013gの表題化合物を供給した。特徴的なピークは次のようにある：¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.23-1.41 (m, 9H) 1.83 (br. s., 2H) 2.77 (br. s., 3H) 3.23 (t, J=6.85Hz, 2H) 3.62 (q, J=6.70Hz, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.10 (s, 2H) 6.99-7.06 (m, 1H) 7.20 (s, 2H) 7.27-7.36 (m, 1H) 7.44 (br. s, 1H) 8.19 (d, J=1.56Hz, 1H) 8.99 (d, J=1.56Hz, 1H) 12.25 (s, 1H)。

中間体13B

DCM (1.0ml) 中の中間体13A (0.010g, 0.019mmol) の溶液に、TFA (0.5ml) を添加した

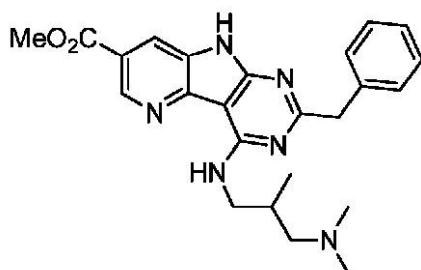
50

。30分間攪拌した後、溶媒を除去し、および残渣をDCM/MeOH-NH₄OH(80-20-2.5%)を使用するRediSepカラムによりISCOにて精製して、0.008gの表題化合物を提供した。特徴的なピークは次のようにある：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.77 (quin, J=6.70Hz, 2H) 2.29 (s, 3H) 2.57 (t, J=6.65Hz, 2H) 3.69 (quin, J=5.90Hz, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.10 (s, 2H) 7.03 (td, J=9.40, 2.30Hz, 1H) 7.18-7.24 (m, 2H) 7.29-7.37 m, 1H) 7.67 (t, J=5.10Hz, OH) 8.18 (d, J=1.56Hz, 1H) 8.99 (d, J=1.57Hz, 1H) ;) ; HRMS m/z 423.1968(M+H)⁺。

【化37】

例14

10



メチル2-ベンジル-4-((3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)アミノ)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

20

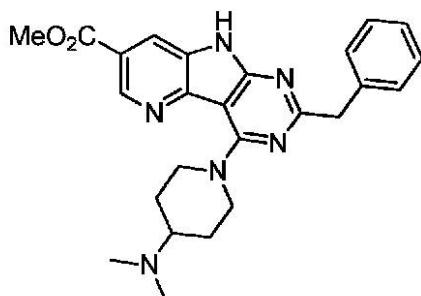
中間体14A

例4に記載の手順に従って、中間体1D(0.029g、0.08mmol)およびN1,N1,2-トリメチルプロパン-1,3-ジアミン(0.048g、0.41mmol、0.013gの表題化合物を供給した。特徴的なピークは次のようにある：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 0.89 (d, J=6.65Hz, 3H) 2.05-2.18 (m, 2H) 2.22 (s, 6H) 2.28-2.37 (m, 1H) 3.46-3.53 (m, 1H) 3.68-3.75 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 4.06 (s, 2H) 7.19 (m, J=7.04Hz, 1H) 7.28 (t, J=7.63Hz, 2H) 7.33-7.40 (m, 2H) 8.17 (d, J=1.56Hz, 1H) 8.31 (br. s., 1H) 9.00 (d, J=1.57Hz, 1H) 12.19 (s, 1H) ; HRMS m/z 433.2387(M+H)⁺。

【化38】

例15

30



メチル2-ベンジル-4-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-9H-
ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

40

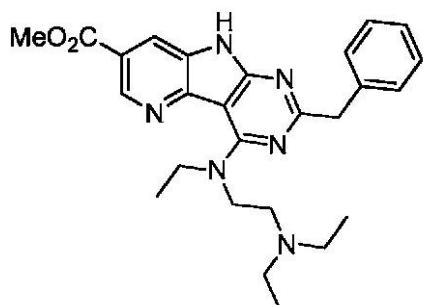
50

中間体15A

中間体1D (0.029g、0.08mmol) およびN,N-ジメチルピペリジン-2-アミン (0.053g、0.42mmol) は、例4に記載の手順に従って0.014gの表題化合物を提供した。特徴的なピークは次のようにある：¹H NMR (400MHz DMSO-d₆) ppm 1.40 (qd, J=11.93, 3.72Hz, 2H) 1.83-1.93 (m, 2H) 2.17 (s, 6H) 3.15 (t, J=12.13Hz, 2H) 3.83-3.94 (m, 4H) 4.04 (s, 2H) 7.14-7.21 (m, 1H) 7.27 (t, J=7.43Hz, 2H) 7.36 (d, J=7.43Hz, 2H) 8.13 (d, J=1.96Hz, 1H) 8.95 (d, J=1.56Hz, 1H) 12.35 (br. s, 1H) ; HRMS m/z 445.2363(M+H)⁺。

【化39】

10

例16

20

メチル2-ベンジル-4-((2-(ジエチルアミノ)エチル)(エチル)アミノ)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-カルボキシラート

中間体16A

中間体1D (0.029g、0.08mmol) およびN₁,N₁,N₂-トリエチルエタン-1,2-ジアミン (0.059g、0.41mmol) は、例4に記載の手順に従って0.008gの表題化合物を提供した。特徴的なピークは次のようにある：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 0.93 (br. s., 6H) 1.17 (t, J=6.85Hz, 3H) 2.67 (br. s., 2H) 3.32 (br. s, 10H) 3.91 (s, 3H) 4.02 (s, 2H) 7.15-7.22 (m, 1H) 7.28 (t, J=7.63Hz, 2H) 7.32-7.38 (m, 2H) 8.13 (d, J=1.96Hz, 1H) 8.93 (d, J=1.96Hz, 1H) 12.35 (br. s., 1H) ; HRMS m/z 461.2685(M+H)⁺。

報告されたHPLC保持時間は、以下の条件を使用する逆相HPLC (Agilent、1200シリーズ)用である。溶媒A：MeOH : H₂O : TFA (5 : 95 : 0.05)；溶媒B：MeOH : H₂O : TFA (95 : 5 : 0.05)；流速：2.0mL/分；1.5分で0ないし100%Bの勾配；実行時間：3.5分；カラム：Kin etexC18、2.6 μm、100A、4.6 × 30mm；波長254nm。

30

【表 1 - 1】

テーブル1

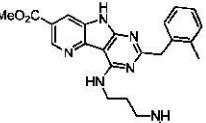
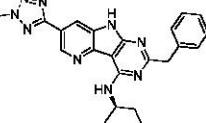
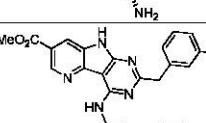
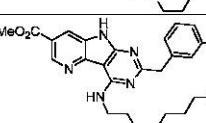
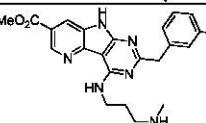
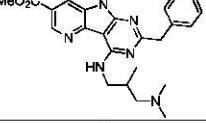
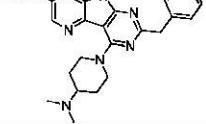
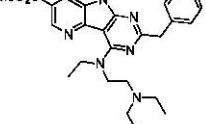
| 化合物番号 | 構造 | HPLC R _T (分) 分析的 | MS m/z (M+H) ⁺ | 生物学的 データ EC ₅₀ |
|-------|----|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 1 | | 1.74 | 459.2 | C |
| 2 | | 1.71 | 465.2 | C |
| 3 | | 1.82 | 482.2 | B |
| 4 | | 1.81 | 503.3 | C |
| 5 | | 1.77 | 463.2 | B |
| 6 | | 1.78 | 473.3 | E |
| 7 | | 1.82 | 473.4 | C |
| 8 | | 1.78 | 459.3 | C |

10

20

30

【表 1 - 2】

| | | | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|---|
| 9 |  | 1.81 | 419.3 | B |
| 10 |  | 1.78 | 455.3 | C |
| 11 |  | 1.83 | 477.3 | A |
| 12 |  | 1.84 | 480.2 | C |
| 13 |  | 1.78 | 423.2 | A |
| 14 |  | 1.77 | 433.3 | B |
| 15 |  | 1.76 | 445.3 | D |
| 16 |  | 1.89 | 461.3 | C |

10

20

30

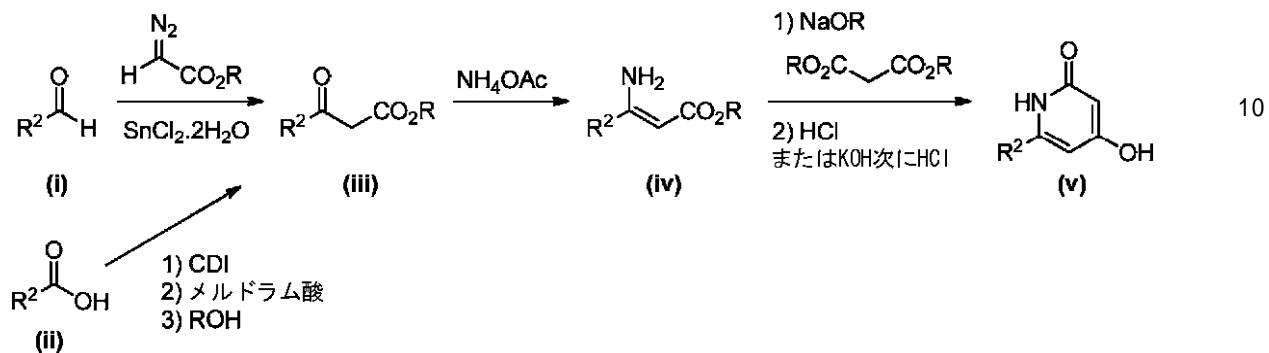
EC₅₀ は、ビヒクル培養物 (DMSO) と比較してCD34+CD45RA-細胞数において50%増加をもたらす濃度として規定される。

*EC₅₀: A>1000nM ; B : >500-1000nM ; C : >250-500nM ; D=100-250 ; E=<100nM。

【化40】

ピリド[4,3,b]インドリル化合物の合成方法

スキーム1

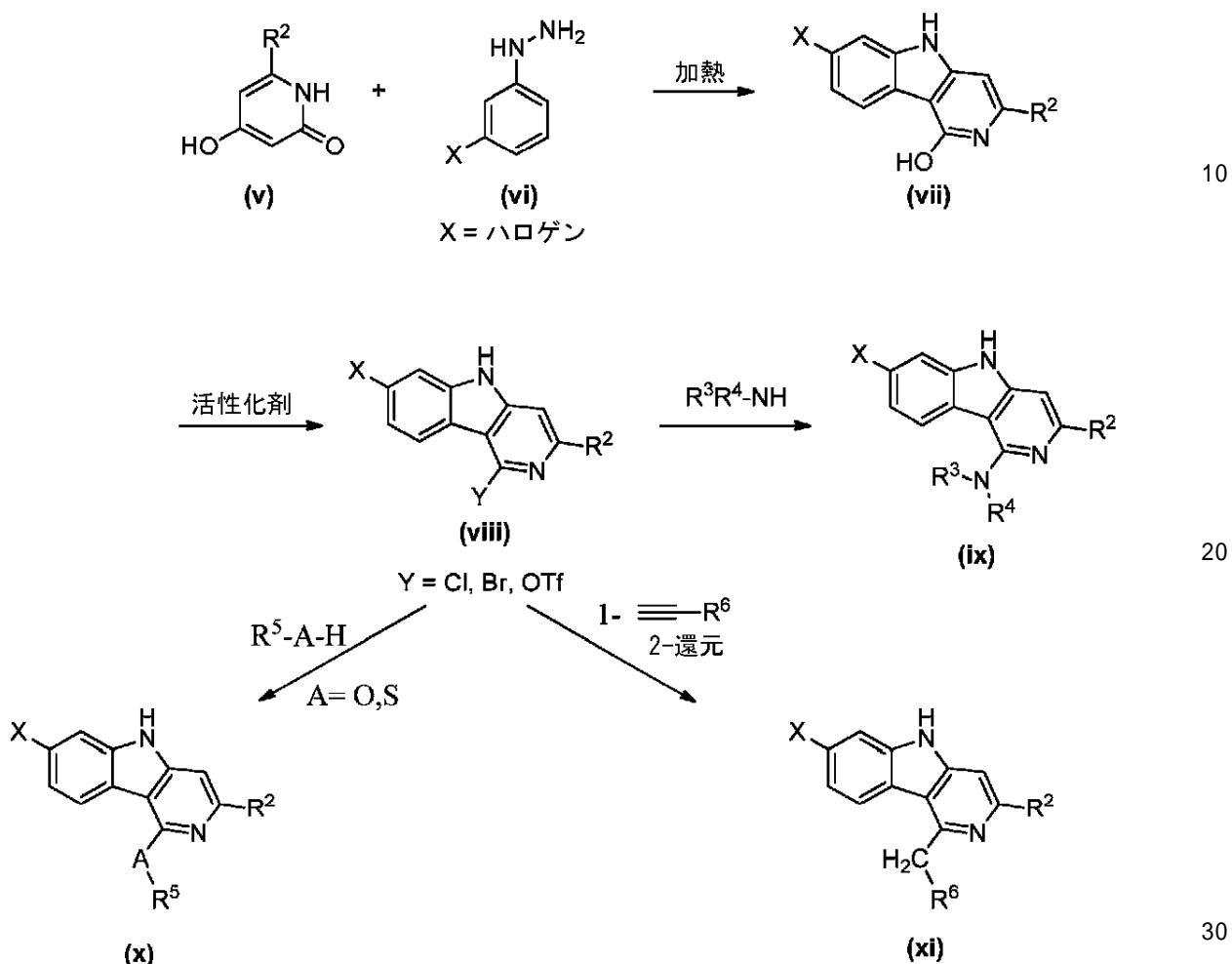


【0133】

5H-ピリド[4,3-b]インドールを調製するために、商業上入手可能な出発材料(v)を、既知の手順に従って使用または調製することができる [McElroy (マッケルロイ), William (ウィリアム) T. および DeShong (デショーン), Philip (フィリップ). Tetrahedron (テトラヘドロン) 2006, 62 (29), 6945-6954; Pryde (プライド), David (デイヴィド) C. ら、MedChemComm. (メディシナル・ケミストリー・コミュニケーション) 2011, 2 (3), 185-189; Ohashi (オオハシ), Tomohiro (トモヒロ) ら、Bioorganic & Medicinal Chemistry (バイオオルガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー) 2012, 20 (18), 5507-5517; Hansen (ハンセン), Karl (カール) B. ら、Organic Letters (オーガニック・レターズ) 2005, 7 (22), 4935-4938]。これらの化合物(v)は、スキーム1に例示する方法によって製造される。アルデヒド(i)は、たとえば、塩化メチレンにおいて化合物(iii)を得るために塩化スズニ水和物およびジアゾ酢酸エチルにより処理する。あるいはまた、この化合物(iii)は、溶媒、たとえば、塩化メチレンなどのようなものにおいて酸(ii)を1,1'-カルボニルジイミダゾールにより処理し、そして次いでメルドラム酸(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン)により処理することによって得ることができる。分離した中間体をアルコール中で還流させて化合物(iii)を得る。次いで、この生成物をエタノールにおいて酢酸アンモニウムと反応させて、たとえば、化合物(iv)を与える。次いで、この生成物を、ナトリウムエトキシドおよびマロン酸ジエチルと、たとえば、エタノールおよびトルエンの混合物において反応させ、続いて酸、たとえば、100%のジオキサン中のHClにおいて加熱することによって環化および脱カルボキシル化して、化合物(v)を与えるか、または塩基、たとえば、100%の水中のKOHにおいて加熱し、続いて水中のHClによる酸性化により化合物(v)を与えることができる。

【化41】

スキーム2



【0134】

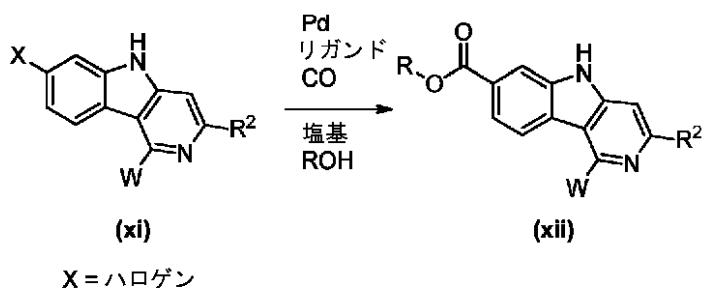
5H-ピリド[4,3-b]インドールコア (ix、x および xi) を調製するための一般的なアプローチをスキーム2に例示する。4-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オン (v) を有機非極性溶媒、たとえば、ジフェニルエーテルなどのようなものにおいてヒドラジン (vi) と共に175ないし220 に加熱する。化合物 (viii) の製造のために、フェノール（または異性体アミド）の脱離基、たとえば、トリフラート、クロライドまたはブロミドへの変換は、トリフリン酸（トリフルオロメタン酸）無水物により、塩基、たとえば、トリエチルアミンなどのようなものと共に、不活性溶媒、たとえば、ジクロロメタンなどのようなものにおいて、または試薬、たとえば、オキシ塩化リン（またはオキシ臭化リン）ニートなどのようなものと共に、または極性有機溶媒、たとえば、1,4-ジオキサンなどのようなものにおいてハロゲン化によって行うことができる。中間体 (viii) は、化合物 (ix) を提供するために、アミン（塩基、たとえば、トリエチルアミンなどのようなものを用いてまたは用いずに）と共に加熱（60-160）することができる。中間体 (x) は、中間体 (viii) を過剰（5-25当量）の望ましいアルコールと共に加熱（80-160）することによって得ること

ができた。同様に、中間体(viii)と、水素化物、たとえば、NaHなどのようなものか、もしくは塩基、たとえば、ナトリウムメトキシドまたはカーボナートなどのようなものから、またはDMF(N-メチルピロリジン)においてフッ素源によるシリル基の脱保護から生じる適切なチオラートとの混合物は、要求の中間体(the desire intermediate)(x)を产生することができる。適切なビニルボロネート(通常、アルキンおよびジアルコキシボランから調製される)および中間体(viii)は溶媒、たとえば、ジメチルホルムアミドなどのようなものにおいて、金属触媒、たとえば、パラジウム(例は、 $PdCl_2(PPh_3)_2-CuI-Et_3N$)などのようなものの存在下、熱(30-140°)により対応するアルケンを与えることができる。このアルケンは、化合物(xi)を与えるために、多くの方法、たとえば、炭上でパラジウムを伴う水素などのようなものによって還元することができた。

10

【化42】

スキーム3



20

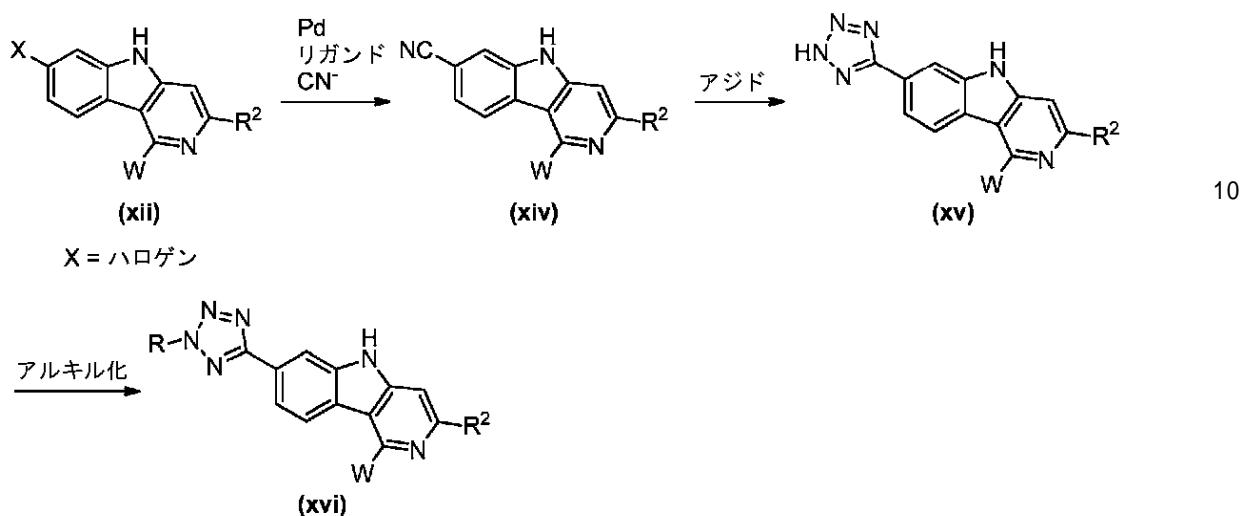
【0135】

化合物(xii)はスキーム3において記載されるアプローチに従って得ることができる。中間体(xi)は、金属触媒、たとえば、パラジウム(例は、 $Pd(OAc)_2$ -キサントホスまたは $Pd(OAc)_2$ -dppf)などのようなものの存在下、有機塩基、たとえば、トリエチルアミンなどのようなものと共に、およびアルコール、たとえば、メタノールなどのようなものの存在下でカルボニル化することができる。反応は、一酸化炭素の雰囲気下で70-85°にて行われる。極性非プロトン性溶媒、たとえば、ジメチルスルホキシドなどのようなものも使用することができる。

30

【化43】

スキーム4



20

【0136】

化合物 (xvi) はスキーム4において記載されるアプローチに従って得ることができる。中間体 (xii) は、金属触媒、たとえば、パラジウム（例は、Pd(PPh₃)₄）などのようなものの存在下で、極性非プロトン性溶媒、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミドなどのようなもの的存在下、シアノ化物源、たとえば、シアノ化亜鉛などのようなもの的存在下、高温（例は、160 ）にてシアノ化させる（cyanated）ことができる。次いで、生成物 (xiv) のニトリル基をテトラゾール (xv) に変換する。この変換は、非極性溶媒、たとえば、(トリフルオロメチル)ベンゼンなどのようなものにおいて180 にてアジドトリプチルスズを用いて行い、次いで続いてメタノールにおいてHClを用いて酸性加水分解することができる。この転換はまた、他の既知の方法、たとえば、アジ化ナトリウムおよび酸またはトリメチルシリルアジドおよびジブチルスズオキシドなどのようなものを用いて、高温（80-100 ）にて、非極性非プロトン性溶媒、たとえば、ベンゼンまたはトルエンなどのようなものにおいて行うこともできる。次いで、テトラゾール (xv) を、メタノールの存在下、極性非プロトン性溶媒、たとえば、テトラヒドロフランなどのようなものにおいて、ジアゾメタンまたはトリメチルシリルジアゾメタンを用いて生成物 (xvi) にアルキル化することができる。アルキル化はまた、極性非プロトン性溶媒、たとえば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドまたはN,N-ジメチルアセトアミドなどのようなものにおいて、塩基、たとえば、水素化ナトリウムまたはカルボナート（炭酸塩）（ナトリウム/カリウムまたはセシウム）およびハロゲン化アルキルなどのようなものを用いて行うこともできる。

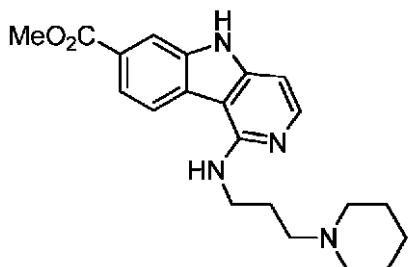
30

40

【0137】

スキームのシーケンスは、いくつかの出発物質の利用可能性の関数、または中間体での官能基のタイプによって交換することができた。

【化44】

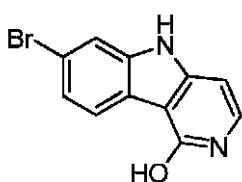
実験手順例1

10

メチル1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5H
ピリド[4, 3-b]インドール-7-カルボキシラート

中間体1A

20



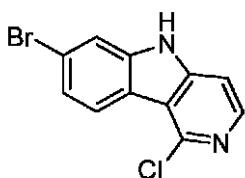
7-ブロモ-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-オール

30

Dean-Stark (ディーン・スターク) を備えた50mL丸底フラスコに、ジフェニルエーテル (15.75mL) 中の(3-ブロモフェニル)ヒドラジン遊離塩基 (3.20g、17.11mmol) およびピリジン-2,4-ジオール (1g、9.00mmol) をN₂下で加えた (3サイクル減圧後、N₂により再充填する)。混合物を約175℃に20分加熱し、次いで徐々に230℃に加熱し、そして3時間攪拌した。二相の混合物を100℃にまで冷却し、およびトルエン (25mL) を添加した。得られるスラリーを20℃で1時間攪拌し、および固体物をブフナー (Buchner) にて収集した。ケーキをトルエン (3×5mL) により洗浄し、および生成物を高真空中に20℃で乾燥させて、2.05gを2つの異性体を含有する黄褐色固体として与えた。固体を微細な固体に粉碎し、およびMeOH (5mL) において15分間超音波処理し、そして再びブフナーにて収集した。これは、およそ (ca.) 10%の9-ブロモ異性体を含有する生成物の761mgを提供した。この順番を繰り返して、7-ブロモ-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-オール (642mg、2.4mmol、収率27.1%) を黄褐色固体として与えた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 6.52 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.29-7.37 (m, 2H) 7.67 (d, J=1.6Hz, 1H) 8.00 (d, J=8.6Hz, 1H) 11.13-11.23 (m, 1H) 11.82 (s, 1H)。

40

【化45】

中間体1B

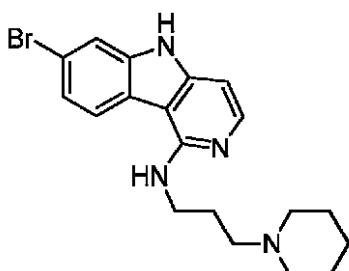
10

7-ブロモ-1-クロロ-5H-ピリド[4,3-b]インドール

POCl₃ (2.18mL、23.38mmol)において7-ブロモ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール (0.205mg、0.78mmol)の混合物を、15分間マイクロ波装置中で175℃に加熱した。反応混合物を20℃に冷却し、および氷(50g)上に注いだ。混合物を水において(6.14mL、117mmol)NaOHの50重量%で塩基性化し、および水層をEtOAc(2×50mL)により抽出した。有機層を無水MgSO₄にて乾燥させて、濾過し、および濃縮乾固させて、粗製の7-ブロモ-1-クロロ-5H-ピリド[4,3-b]インドール(93mg、0.33mmol、収率42.4%)を黄褐色固体として与え、それをそのまま次のステップで使用した。LCMS m/z 280.9, 2.82.9(M+H)⁺。

20

【化46】

中間体1C

30

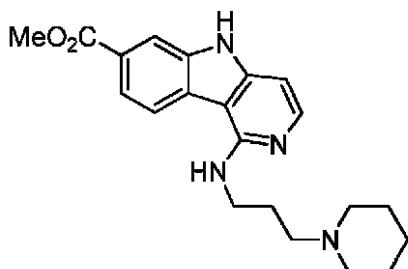
7-ブロモ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン

3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン(2.00mL、12.59mmol)において7-ブロモ-1-クロロ-5H-ピリド[4,3-b]インドール(0.093g、0.33mmol)の混合物を150℃で19時間加熱した。反応混合物を20℃に冷却し、水(10mL)中に注ぎ、そしてEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を水(8×10mL)、および次いでブライン(10mL)で洗浄した。有機層を無水MgSO₄にて乾燥させ、濾過し、および濃縮した。残渣をRediSep 24gカラム(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)を使用してISCOにて精製して、94mgの赤色泡状物として与え、これをEt₂O(2mL)において懸濁し、および30分間攪拌した。ブフナーにて固体を収集し、Et₂O(2×0.5mL)により洗浄し、および40℃にて高真空中に乾燥させて、7-ブロモ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(56mg、0.14mmol、収率43.8%)をピンク色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.33-1.45(m、2H) 1.46-1.58(m、4H) 1.76-1.91(m、2H) 2.19-2.48(m、6H) 3.53-3.64(m、2H) 6.50

.45 (br. s., 1H) 6.74 (d, J=5.8Hz, 1H) 7.33 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H) 7.64 (d, J=1.8Hz, 1H) 7.93 (d, J=5.8Hz, 1H) 8.22 (d, J=8.2Hz, 1H) 11.60 (s, 1H) 。 LCMS m/z (M+H)⁺=387.1、389.1。

【化47】

中間体1D



10

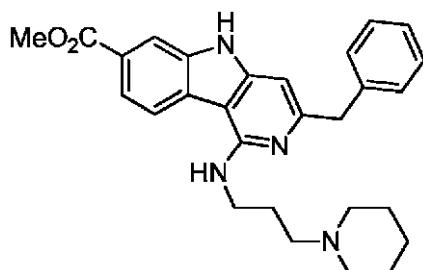
メチル1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

20

7-プロモ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン (0.05g、0.13mmol)、Pd(OAc)₂ (1.44mg、6.45 μmol) および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (7.47mg、0.013mmol) をN₂下にバイアルに配置した。メタノール (0.104mL、2.58mmol) およびトリエチルアミン (0.45mL、3.23mmol) を加え、およびピンク色の懸濁液を通して一酸化炭素を1分間泡立たせ、および混合物を70 °Cで18時間加熱した。反応混合物をEtOAc (3mL) およびMeOH (2mL) により希釈し、および次いで0.45 μmフィルターで濾過した。フラスコおよびフィルターをEtOAc (2mL) およびMeOH (2mL) ですすいだ。濃縮乾固して橙色油状物67mgを与えた。粗製物質を、20から100%までの水 (0.05%TFA)-MeOH (0.05%TFA) を用いた分取HPLCにて精製した。望ましい画分を合わせ、および溶媒を真空下で除去した。得られる固体をEtOAc (5mL) において懸濁し、および飽和NaHCO₃ (3mL) を添加した。混合物を10分間激しく攪拌し、しかし後、水層をEtOAc (5mL) により抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、および濃縮して33mgの油状物を与え、これをCH₃CNから凍結乾燥して、メチル1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート (29mg、0.079mmol、収率61.3%) を白色固体として与えた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.38-1.47 (m, 2H) 1.47-1.61 (m, 4H) 1.79-1.94 (m, 2H) 2.24-2.48 (m, 6H) 3.61 (q, J=6.7Hz, 2H) 3.89 (s, 3H) 6.63 (br. s., 1H) 6.78 (d, J=5.9Hz, 1H) 7.81 (dd, J=8.2, 1.5Hz, 1H) 7.97 (d, J=5.9Hz, 1H) 8.07 (d, J=1.5Hz, 1H) 8.37 (d, J=8.2Hz, 1H) 11.76 (s, 1H) 。 LCMS m/z (M+H)⁺=367.2。

30

【化48】

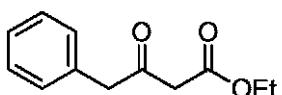
例2

10

メチル3-ベンジル-1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5H-
ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

中間体2A

20



エチル3-オキソ-4-フェニルブタノアート

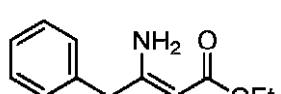
DCM (80ml) 中の SnCl₂ · 2H₂O (1.409g、6.2mmol) およびエチル2-ジアゾアセタート (8.55g、74.9mmol) の懸濁物に、2-フェニルアセトアルデヒド (7.5g、62.4mmol) を滴下した。2時間攪拌した後、懸濁物を濾過し、およびブライン溶液で希釈した。有機相を分離し、無水MgSO₄にて乾燥させ、濾過し、そして溶媒を真空中で除去した。残留物をHex-EA (0 ~ 40%) を使用するRediSepカラムを用いてISCOにて精製して、6.00gの表題化合物を产生した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 1.26 (t, J=7.04Hz, 3H) 3.44 (s, 2H) 3.83 (s, 2H) 4.17 (q, J=7.30Hz, 2H) 7.10-7.38 (m, 5H)。

30

【化49】

中間体2B

40



エチル3-アミノ-4-フェニルブト-2-エノアート

エタノール (2.0ml) 中のエチル3-オキソ-4-フェニルブタノアート (0.200g、0.97mmol) およびアンモニウムアセタート (0.374g、4.8mmol) の混合物を75℃に加熱した。3時間

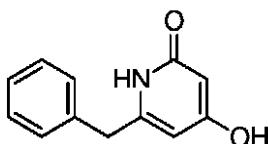
50

搅拌した後、温度を20^oに冷却し、および溶媒を真空中で除去した。残留物をEt₂Oに溶解し、およびNaHCO₃の飽和溶液により洗浄した。有機相を分け、無水MgSO₄により乾燥させ、濾過し、および溶媒を真空中で除去して、180mgの表題化合物を產生した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm (ppm) 1.12 (t, J=7.04Hz, 3H) 3.38 (s, 2H) 3.94 (q, J=7.30Hz, 2H) 4.29) 7.04 (br. s., 1H) 7.19-7.34 (m, 5H) 7.72 (br. s., 1H)。

【化50】

中間体2C

10



6-ベンジル-4-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オン

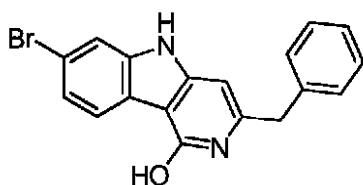
エタノール (20mL) およびトルエン (20mL) の混合物中のエチル3-アミノ-4-フェニルブト-2-エノアート (5.45g, 26.6mmol)、ナトリウムエトキシド (10.88mL, 29.2mmol) およびマロン酸ジエチル (4.46mL, 29.2mmol) を80^oで30分間、および次いで110^oで一晩加熱した。大部分の溶媒を真空中で除去し、および固体を濾過し、トルエン：エタノール (4:1) の混合物ですすぎ、3.2gの中間体エステルを提供した。このエステルを、4M HCl-ジオキサン (60mL) 中100^oで一晩加熱した。溶媒を真空中で除去し、および残留物をメタノールにおいて採取し、および濾過した。得られる固体をSiO₂にて吸収させ、およびDCM-MeOH (0-15%) を使用するRediSepカラムを用いてISCOにて精製して、1.00gの表題化合物を產生した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 3.71 (s, 2H) 5.37 (d, J=1.96Hz, 1H) 5.56 (d, J=1.96Hz, 1H) 7.11-7.37 (m, 5H) 10.41 (br. s., 1H) 11.14 (br. s., 1H)。

【化51】

20

30

中間体2D



3-ベンジル-7-ブロモ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール

40

Dean-Starkを備えた50mL丸底フラスコにおいて、(3-ブロモフェニル)ヒドラジン遊離塩基 (1.76g, 9.44mmol) および6-ベンジル-4-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オン (1g, 4.97mmol) を脱ガスしたジフェニルエーテル (9.25mL) 中に加えた。フラスコおよびDean-StarkをN₂ (3サイクル、真空、次いでN₂を伴い充填) によりフラッシュし、および175^oで1時間加熱し、および徐々に230^oに上昇させた。3時間後、混合物を100^oに冷却し、およびトルエン (14mL) を添加した。得られる懸濁物を20^oで1時間攪拌し、および固体をブフ

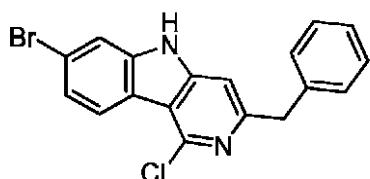
50

ナーにて収集し、トルエン ($3 \times 3\text{mL}$) により洗浄し、および20^oで高真空中で乾燥して、2つの異性体を含む黄褐色固体の1.17gを与えた。得られる固体をSiO₂にて吸着させ、RediSep 40gカラムDCM-MeOH (0-20%)を使用してISCOにて精製して、3-ベンジル-7-ブロモ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール (534mg、1.512mmol、収率30.4%)を黄褐色固体として産生した。LCMS m/z 353.0、355.0(M+H)⁺。

【化52】

中間体2E

10



3-ベンジル-7-ブロモ-1-クロロ-5H-ピリド[4,3-b]インドール

オキシ塩化リン (3.00ml、32.2mmol) 中の3-ベンジル-7-ブロモ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール (0.205g、0.58mmol) の混合物を、マイクロ波装置において15分間175^oに加熱し、および反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮乾固した。水 (12.00ml) を加え、および水中において水酸化カリウム45重量% (13.4ml、157mmol) を添加することによってpHを8-10にした中に溶解した。得られる懸濁物を30分間攪拌し、および固体をブフナーにて収集し、次いで続いて水 ($2 \times 1.5\text{mL}$) により洗浄して、196mgの褐色固体(粗製物)を与えた。残留物をHex-EtOAc (0-100%)を有するRediSep 12gカラムを使用しISCOにて精製して、3-ベンジル-7-ブロモ-1-クロロ-5H-ピリド[4,3-b]インドール (61mg、0.16mmol、収率28.3%)をピンク色の固体として与えた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 4.19 (s, 2H) 7.18-7.26 (m, 1H) 7.26-7.35 (m, 4H) 7.38 (s, 1H) 7.48 (dd, J=8.20、1.60Hz, 1H) 7.79 (d, J=1.60Hz, 1H) 8.22 (d, J=8.22Hz, 1H) 12.11 (br. s.、1H) ; LCMS m/z 371.0、373.0(M+H)⁺。

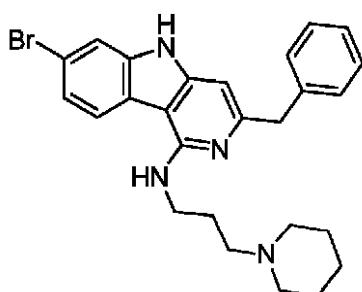
【化53】

20

30

中間体2F

40



3-ベンジル-7-ブロモ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン

3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン (1.00ml、6.29mmol) 中の粗製3-ベンジル-7-ブロモ-1-クロロ-5H-ピリド[4,3-b]インドール (0.170g、0.45mmol) を、150^oに16時間

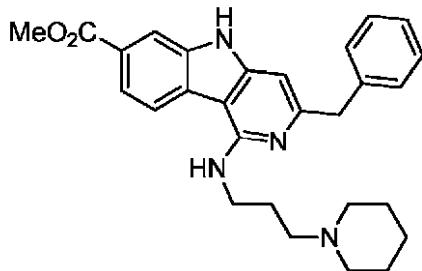
50

加熱した。反応混合物を20 ℃に冷却し、および水(20mL)に注いだ。水層をEtOAc(3×20mL)により抽出し、および合わせた有機層を水(3×20mL)、および次いでブライン(10mL)により洗浄した。有機層を無水MgSO₄にて乾燥し、濾過し、および濃縮して、赤色油状物の253mgを与えた。残留物を、RediSep 40gカラムを使用してDCM-2%NH₄OH/MeOH(0-20%)によりISCOにて精製して、169mgの赤色油状物を与えた。赤色油状物をMeOH(3.4mL)に溶解し、および1,4-ジオキサン中の4M HCl(0.266mL、1.06mmol)を添加した。得られる赤色溶液にEtOAc(6.80mL)を加え、および懸濁物を2時間攪拌した。固体をブフナーにて収集し、およびMeOH:EtOAc(1:4, 3×0.5mL)で洗浄した。固体(75mg)をEtOAc(15mL)-NaHCO₃(飽和)(7.5mL)に再懸濁し、および10分間激しく攪拌した。層を分離し、および水層をEtOAc(5mL)により逆抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄にて乾燥させ、濾過し、および濃縮して、3-ベンジル-7-プロモ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(70mg、0.147mmol、収率32.1%)を赤色フォーム(発泡体)として与えた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.31-1.43(m, 2H) 1.50(q, J=5.5Hz, 4H) 1.80(quin, J=6.9Hz, 2H) 2.21-2.44(m, 6H) 3.51-3.65(m, 2H) 3.96(s, 2H) 6.42(t, J=5.5Hz, 1H) 6.55(s, 1H) 7.12-7.21(m, 1H) 7.23-7.31(m, 3H) 7.32-7.39(m, 2H) 7.57(d, J=1.6Hz, 1H) 8.15(d, J=8.6Hz, 1H) 11.44(s, 1H); LCMS m/z 477.2, 479.2(M+H)⁺。

【化54】

中間体2G

20



メチル3-ベンジル-1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

30

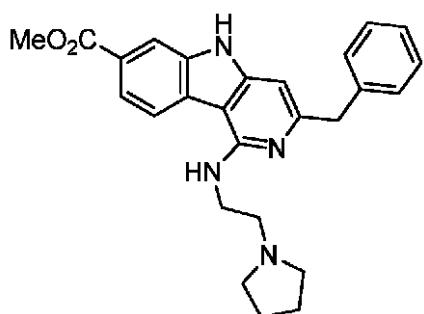
MeOH(0.73mL)中の3-ベンジル-7-プロモ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(0.035g、0.07mmol)、トリエチルアミン(0.051mL、0.37mmol)およびDMSO(1.45mL)の混合物に、DPPF(4.06mg、7.3 μmol)およびPd(OAc)₂(1.646mg、7.3 μmol)を添加した。フラスコを一酸化炭素(3回の真空+一酸化炭素リフイルのサイクル)で空にし、および一酸化炭素を赤色の懸濁物を通して1分間バーリングした。一酸化炭素雰囲気(バルーン)下で、混合物を21.5時間85 ℃に加熱した。反応混合物をEtOAc(10mL)-水(10mL)により希釈し、および層を分離した。水性層をEtOAc(2×10mL)により逆抽出し、および合わせた有機層を水(4×10mL)で、次いでブライン(10mL)により洗浄した。有機層を無水MgSO₄にて乾燥させ、濾過し、および濃縮して、40mgの赤色油状物を与えた。残留物を、RediSep 12gカラムを用いてDCM-2%NH₄OH/MeOH(0-20%)によりISCOにて精製して、32mgの赤色油状物を産生した。残留物を20から100%までの水(0.05%TFA)-MeOH(0.05%TFA)を用いる分取HPLCにて精製した。望ましい画分を合わせ、および溶媒を真空下で除去した。得られる残留物をアセトニトリルから凍結乾燥して、メチル3-ベンジル-1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート2,2,2-トリフルオロアセタート(18.4mg、0.032mmol、収率50%)を得た。

率44.0%) を白色固体として与えた。遊離塩基 (固体Na₂CO₃で処理した後、濾過したDMSO中のTFA塩) での¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.39 (m、J=5.1Hz、2H) 1.51 (quin、J=5.5Hz、4H) 1.82 (quin、J=6.9Hz、2H) 2.18-2.46 (m、6H) 3.61 (q、J=6.7Hz、2H) 3.88 (s、3H) 3.98 (s、2H) 6.57 (s、1H) 6.59 (t、J=5.5Hz、1H) 7.13-7.22 (m、1H) 7.27 (t、J=7.4Hz、2H) 7.36 (m、J=7.0Hz、2H) 7.77 (dd、J=8.2、1.4Hz、1H) 8.00 (d、J=1.4Hz、1H) 8.30 (d、J=8.2Hz、1H) 11.59 (s、1H) ; HRMS m/z 457.2596(M+H)⁺。

【化55】

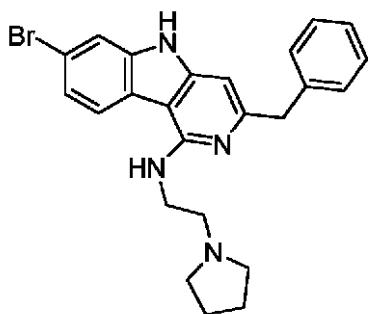
例3

10



メチル3-ベンジル-1-((2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5H-
ピリド[4, 3-b]インドール-7-カルボキシラート

20

中間体3A

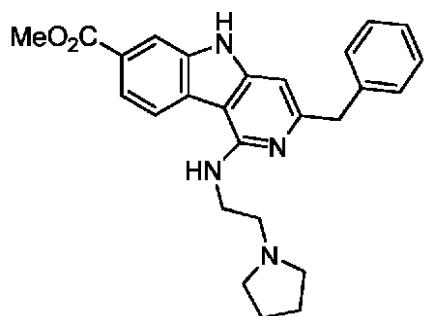
30

3-ベンジル-7-ブロモ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-5H-
ピリド[4, 3-b]インドール-1-アミン

精製中間体2E (30mg、0.081mmol) および2-(ピロリジン-1-イル)エタンアミン (0.512mL、4.04mmol) を使用して中間体2Fを調製する手順に従って、3-ベンジル-7-ブロモ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-アミン (21mg、0.047mmol) 、収率57.9%) を赤色油状物として与えた。LCMS m/z 449.2, 451.2(M+H)⁺。

40

【化56】

例3

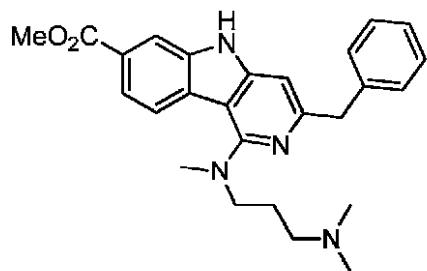
10

メチル3-ベンジル-1-((2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

3-ベンジル-7-プロモ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(21mg、0.047mmol)、Pd(OAc)₂(1.049mg、4.6μmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(5.41mg、9.3μmol)、MeOH(76μl、1.86mmol)およびトリエチルアミン(326μl、2.3mmol)を用いる実施例1の調製のための手順に従つて、メチル3-ベンジル-1-((2-(ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(10.2mg、0.024mmol、50.9%収率)を白色固体として与えた。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.60-1.87(m、4H) 2.57-3.03(m、6H) 3.66-3.82(m、2H) 3.88(s、3H) 4.00(s、2H) 6.64(s、1H) 6.61(br. s.、1H) 7.14-7.23(m、1H) 7.29(t、J=7.63Hz、2H) 7.32-7.39(m、2H) 7.80(d、J=8.22Hz、1H) 8.02(s、1H) 8.28(d、J=8.22Hz、1H) 11.65(br. s.、1H)；HRMS m/z 429.2293(M+H)⁺。

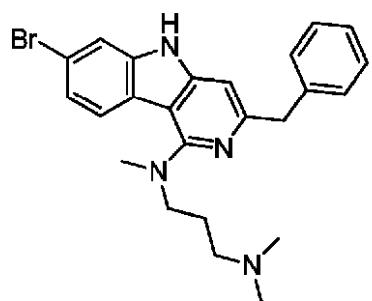
20

【化57】

例4

10

メチル3-ベンジル-1-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-7-カルボキシラート

中間体4A

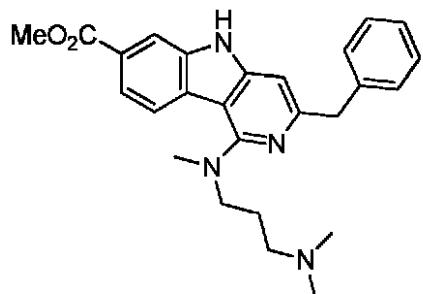
20

N^1 -(3-ベンジル-7-ブロモ-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-イル)- N^1, N^3, N^3 -トリメチルプロパン-1, 3-ジアミン

30

精製中間体2E (30mg、0.08mmol) および N^1, N^1, N^3 -トリメチルプロパン-1, 3-ジアミン (0.591ml、4.04mmol) を用いて中間体2Fを調製する手順に従って、 N^1 -(3-ベンジル-(7-ブロモ-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-イル)- N^1, N^3, N^3 -トリメチルプロパン-1, 3-ジアミン (22mg、0.049mmol、収率60.4%) を黄色の油状物として与えた。LCMS m/z 451.2、453.2 ($M+H$)⁺。

【化58】

例4

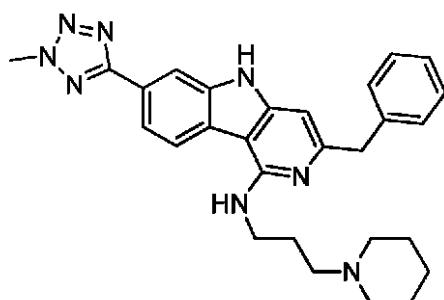
10

メチル3-ベンジル-1-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

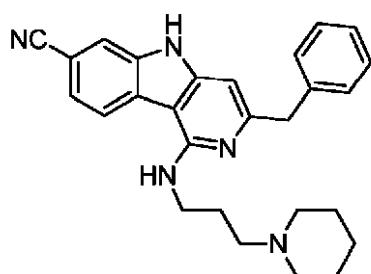
N^1 -(3-ベンジル-7-プロモ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)- N^1,N^3,N^3 -トリメチルプロパン-1,3-ジアミン(22mg、0.05mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (1.6mg、7.3μmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(8.5mg、0.015mmol)、MeOH(79μl、1.95mmol)およびトリエチルアミン(340μl、2.43mmol)を使用して例1の調製のための手順に従って、メチル3-ベンジル-1-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(12.7mg、0.029mmol、収率60.5%)を白色固体として与え。 1H NMR(400MHz、DMSO-d6) ppm 1.75(quin、 $J=7.24Hz$ 、2H) 2.06(s、6H) 2.20(t、 $J=6.06Hz$ 、2H) 3.03(s、3H) 3.42-3.52(m、2H) 3.89(s、3H) 4.07(s、2H) 6.86(s、1H) 7.15-7.22(m、1H) 7.28(t、 $J=7.43Hz$ 、2H) 7.32-7.39(m、2H) 7.84(dd、 $J=8.41,1.20Hz$ 、1H) 7.94(d、 $J=8.40Hz$ 、1H) 8.05(d、 $J=1.20Hz$ 、1H) 11.76(s、1H)；HRMS m/z 431.2453(M+H)⁺。

20

【化59】

例5

3-ベンジル-7-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-アミン

中間体5A

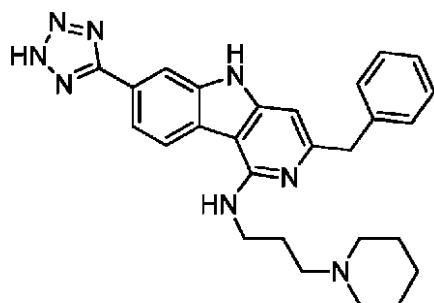
3-ベンジル-1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-7-カルボニトリル

30

DMF (0.70mL、9.04mmol) 中の3-ベンジル-7-プロモ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン (0.022g、0.046mmol)、亜鉛シアノ化物 (10.8mg、0.09mmol) 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) (10.6mg、9.2 μmol) の混合物を窒素でフラッシュした (3回の真空+窒素補充サイクル)。混合物をマイクロ波装置において1.5時間160℃に加熱した。反応混合物をEtOAc (30mL) 中に注ぎ、および水 (2 × 10mL)、次いでブライン (10mL) により洗浄した。有機層を無水MgS₄にて乾燥させ、濾過し、および濃縮して、35mgの赤色油状物を与えた。残留物を、DCM-2%NH₄OH/MeOH (0-20%) によりRediSep 4gカラムを用いISCOにて精製し、および得られる固体をアセトニトリルから凍結乾燥して、3-ベンジル-1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボニトリル (14.3mg、0.03mmol、収率73.3%) をピンク色の固体として与えた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.31-1.45 (m, 2H) 1.50 (s, 4H) 1.81 (s, 2H) 2.20-2.46 (m, 6H) 3.54-3.65 (m, 2H) 3.98 (s, 2H) 6.59 (s, 1H) 6.65 (t, J=5.48Hz, 1H) 7.13-7.22 (m, 1H) 7.27 (t, J=7.43Hz, 2H) 7.36 (d, J=7.43Hz, 2H) 7.56 (d, J=8.22Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 8.39 (d, J=8.22Hz, 1H) 11.76 (s, 1H) ; HRMS m/z 424.2485(M+H)⁺。

40

【化 6 0】

中間体5B

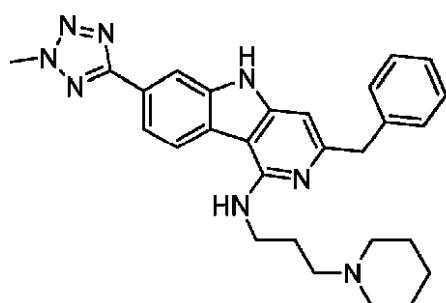
10

3-ベンジル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-7-(2H-テトラゾール-5-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン

(トリフルオロメチル)ベンゼン (750 μL) における3-ベンジル-1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボニトリル (13.1mg、0.03mol) およびアジドトリブチルスズの混合物をマイクロ波装置において180℃に30分間加熱した。混合物を濃縮乾固して、赤色油状物を与え、これに1,4-ジオキサン (232 μL、0.928mmol) においてMeOH (750 μL) およびHCl 4Mを加えた。Et₂O (1.4mL) を加え、および得られる懸濁物を1時間攪拌した。固体をブフナーにて収集し、およびEt₂O (3 × 0.5mL) により、次いでヘキサン (3 × 0.5mL) により洗浄した。固体を20℃の高真空中で乾燥し、3-ベンジル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-7-(2H-テトラゾール-5-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン塩酸塩 (16mg、0.032mmol、収率103%) を黄褐色固体として与えた。LCMS m/z 451.2、467.4(M+H)⁺。

20

【化 6 1】

例5

30

3-ベンジル-7-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン

40

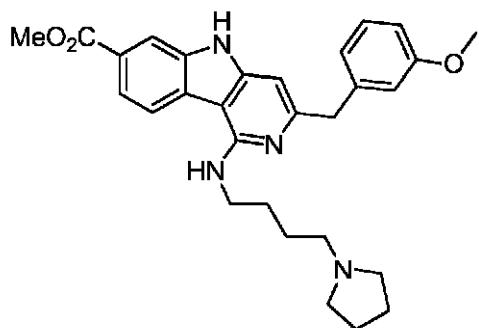
THF (1mL) およびMeOH (0.25mL) における3-ベンジル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-7-(2H-テトラゾール-5-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン塩酸塩 (16mg、0.032mmol) およびDIPEA (23.76 μL、0.136mmol) の混合物に、Et₂O (372 μL、0.18mmol) におけるジアゾメタン0.5Mを添加した。完了時に、反応を酢酸 (3滴) によりクエンチ

50

し、rotovap (ロータリーエバポレーター) にて濃縮乾固した。残留物を20から100%までの水 (0.05%TFA)-MeOH (0.05%TFA) による分取HPLCにて精製した。望ましい画分を合わせ、および溶媒を真空下に除去した。得られる残留物をアセトニトリルから凍結乾燥して、3-ベンジル-7-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン2,2,2-トリフルオロアセタート (10.4mg, 0.017mmol、収率56.5%) を白色固体として与えた。遊離塩基での¹H NMR (固体Na₂CO₃で処理し、次いで濾過したDMSOでのTFA塩) (400MHz, DMSO-d6) ppm 1.40 (m, J=5.09Hz, 2H) 1.52 (dt, J=10.86, 5.33Hz, 4H) 1.83 (dt, J=13.89, 6.75Hz, 2H) 2.25-2.42 (m, 6H) 3.56-3.66 (m, 2H) 3.98 (s, 2H) 4.43 (s, 3H) 6.53 (d, J=5.28Hz, 1H) 6.58 (s, 1H) 7.14-7.22 (m, 1H) 7.28 (t, J=7.63Hz, 2H) 7.37 (d, J=7.04Hz, 2H) 7.86 (dd, J=8.20, 1.20Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.35 (d, J=8.22Hz, 1H) 11.57 (br. s., 1H) ; HRMS m/z 481.2823(M+H)⁺。

【化62】

例6

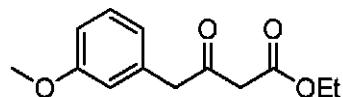


20

メチル3-(3-メトキシベンジル)-1-((4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

30

中間体6A



エチル4-(3-メトキシフェニル)-3-オキソブタノアート

40

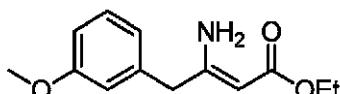
CH₂Cl₂ (50mL) での2-(3-メトキシフェニル)酢酸 (5g, 30.1mmol) の溶液に、CDI (5.28g, 32.6mmol) を5分かけて少しづつ加えた。混合物を20℃で30分間攪拌した。メルドラム酸 (4.70g, 32.6mmol) を加え、そして20℃で16時間攪拌した。完了の際に、反応混合物を5%HCl (175mL, 245mmol) に注いだ。激しく攪拌し、および層を分離した。水層をCH₂Cl₂ (3×50mL) で抽出した。合わせた有機層を5%HCl (125mL) により、次に水 (125mL) により洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、および濃縮して淡橙色油状物として9.56gを与えた。油状物を100mLの丸底フラスコに入れ、そして無水EtOH (25mL, 429mmol) にて溶解した。反応混合物を加熱して1時間還流し、次いでロータリーエバポレーターにて濃縮乾固した。得られる油状物を水 (175mL) 中NaHCO₃の5重量%溶液に注いだ

50

。混合物をEtOAc (3×50mL) で抽出した。合させた有機層を水 (125mL) により、次いでブライン (50mL) で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、および濃縮して淡橙色油状物として6.55gを与えた。残留物をRediSep Gold 120gカラム (Hex/EtOAc) を用いてISCOにて精製して、エチル4-(3-メトキシフェニル)-3-オキソブタノアート (6.1g、25.8mmol、収率86%) を無色油状物として産生した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.17 (t、J=7.20Hz、3H) 3.64 (s、2H) 3.73 (s、3H) 3.83 (s、2H) 4.07 (q、J=7.20Hz、2H) 6.73-6.78 (m、2H) 6.80-6.86 (m、1H) 7.19-7.27 (m、1H) ; LCMS m/z 237.2 (M+H)⁺。

【化63】

10

中間体6B

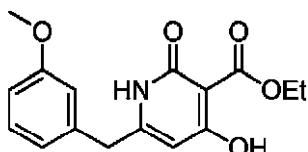
エチル3-アミノ-4-(3-メトキシフェニル)but(ブト)-2-エノアート

20

無水EtOH (103mL) 中のエチル4-(3-メトキシフェニル)-3-オキソブタノアート (6.1g、25.8mmol) および酢酸アンモニウム (9.95g、129mmol) の混合物を5時間加熱して還流した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮乾固し、およびEtOAc (129mL) により希釈した。有機層を水 (2×129mL) により、次いでブライン (30mL) で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、および濃縮乾固して、エチル3-アミノ-4-(3-メトキシフェニル)ブト-2-エノアート (6.07g、25.8mmol、100% 収率) を黄色の油状物として産生した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.12 (t、J=7.04Hz、3H) 3.34 (s、2H) 3.73 (s、3H) 3.94 (q、J=7.04Hz、2H) 4.31 (s、1H) 6.77-6.83 (m、1H) 6.83-6.89 (m、2H) 7.02 (br. s.、1H) 7.21 (t、J=8.02Hz、1H) 7.71 (br. s.、1H) ; LCMS m/z 236.2 (M+H)⁺。

【化64】

30

中間体6C

エチル4-ヒドロキシ-6-(3-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート

40

エタノールでのエチル3-アミノ-4-(3-メトキシフェニル)ブト-2-エノアート (6.07g、25.8mmol)、ジエチルマロナート (マロン酸ジエチル) (4.13mL、27.1mmol) およびナトリウムエトキシド21重量%の混合物 (11.56mL、31.0mmol) を150℃に加熱し、および43時間攪拌した。懸濁物を20℃に冷却し、および水：氷 (1:1) (65g) の混合物に注いだ。混合物を2N HCl水溶液 (21.93mL、43.9mmol) でpH1.5に酸性化した。45℃に加熱し、およびゆっくりと20℃に冷却した。得られる白色懸濁物を2時間攪拌した。固体をブフナーで収集し、および固体を水 (2×15mL) で洗浄した。生成物を一定重量になるまで20℃にて

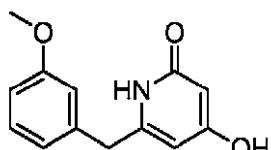
50

高真空中で乾燥させて、エチル4-ヒドロキシ-6-(3-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート (6.92g、22.81mmol、88% 収率) を白色固体として与えた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.24 (t, J=7.04Hz, 3H) 3.72 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.23 (q, J=7.04Hz, 2H) 5.73 (s, 1H) 6.80-6.86 (m, 1H) 6.88 (d, J=7.83Hz, 1H) 6.91-6.95 (m, 1H) 7.20-7.28 (m, 1H) 11.53 (br. s., 1H) 12.39 (s, 1H) ; LCMS m/z 304.1 (M+H)⁺。

【化65】

中間体6D

10



4-ヒドロキシ-6-(3-メトキシベンジル)ピリジン-2(1H)-オン

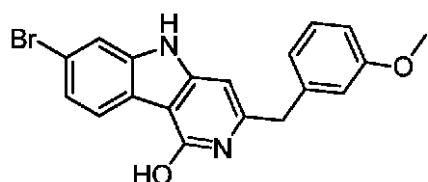
エチル4-ヒドロキシ-6-(3-メトキシベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート (6.67g、21.99mmol) の混合物で水 (53.5mL) にて水酸化カリウム (7.26g、110mmol) の溶液を2.5時間加熱還流した。混合物を20℃に冷却し、そして水 (29.4mL) 中の4M HClによりpH2に酸性化した。得られる白色懸濁物を30分間攪拌した。固体をブッナーにて収集し、および固体を水 (3×25mL) で洗浄した。生成物を一定重量になるまで20℃にて高真空中で乾燥させて、オフホワイトの4-ヒドロキシ-6-(3-メトキシベンジル)ピリジン-2(1H)-オン (4.36g、18.85mmol、収率86% 固体) を与えた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 3.66 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 5.33 (d, J=2.35Hz, 1H) 5.56 (d, J=2.35Hz, 1H) 6.79-6.84 (m, 1H) 6.86 (d, J=7.43Hz, 1H) 6.88-6.92 (m, 1H) 7.23 (t, J=8.02Hz, 1H) 10.32 (s, 1H) 11.03 (br. s., 1H) ; LCMS m/z 232.1 (M+H)⁺。

【化66】

20

中間体6E

30



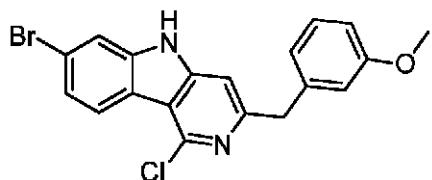
7-ブロモ-3-(3-メトキシベンジル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール

40

(3-ブロモフェニル)ヒドラジン遊離塩基 (6.51g、34.81mmol) および中間体6D (4.00g、17.3mmol) を用いて中間体2Dを調製する手順に従って、7-ブロモ-3-(3-メトキシベンジル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール (4.70g、12.26mmol、収率70.9%) を7-ブロモおよび9-ブロモ異性体の混合物 (2.6:1の比) を含む灰色固体として提供した。この中間体はフラッシュクロマトグラフィーによって精製しなかった。LCMS m/z 383.1、385.1 (M+H)⁺。

50

【化67】

中間体6F

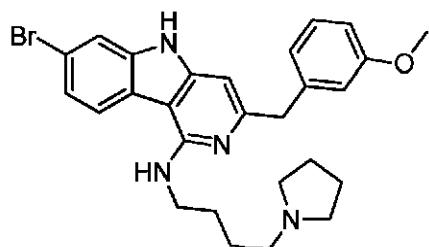
10

7-ブロモ-1-クロロ-3-(3-メトキシベンジル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール

7-ブロモ-3-(3-メトキシベンジル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール (4.2g、10.95mmol) およびオキシ塩化リン (45.0mL、483mmol) を用いて中間体2Eを調製する手順に従って、7-ブロモ-1-クロロ-3-(3-メトキシベンジル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール (4.90g、12.20mmol、収率111%) を、7-ブロモおよび9-ブロモ異性体の混合物 (2.3:1の比) を含有する灰色固体として提供した。この中間体は精製されなかった。LCMS m/z 401.1、403.1(M+H)⁺。

20

【化68】

中間体6G

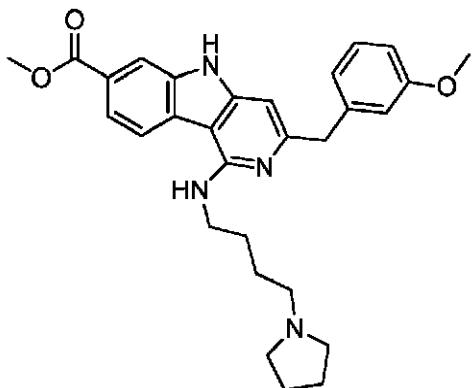
30

7-ブロモ-3-(3-メトキシベンジル)-N-(4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン

中間体6F (500mg、1.245mmol) および4-(ピロリジン-1-イル)ブタン-1-アミン (0.959mL、6.22mmol) を使用する中間体2Fの調製のための手順に従って、7-ブロモ-3-(3-メトキシベンジル)-N-(4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン (214mg、0.422mmol、33.9% 収率) をピンク色の固体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.48-1.62 (m, 2H) 1.62-1.81 (m, 6H) 2.52-2.86 (m, 6H) 3.58 (q, J=6.65Hz, 2H) 3.72 (s, 3H) 3.93 (s, 2H) 6.39 (t, J=5.67Hz, 1H) 6.56 (s, 1H) 6.75 (dd, J=8.22, 1.57Hz, 1H) 6.89-6.96 (m, 2H) 7.19 (t, J=7.83Hz, 1H) 7.30 (dd, J=8.20, 2.00Hz, 1H) 7.57 (d, J=1.96Hz, 1H) 8.18 (d, J=8.22Hz, 1H) 11.44 (s, 1H) ; LCMS m/z 507.2、509.2(M+H)⁺。

40

【化69】

中間体6H

10

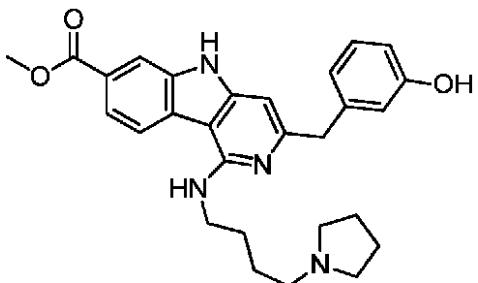
メチル3-(3-メトキシベンジル)-1-((4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)
アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

20

7-ブロモ-3-(3-メトキシベンジル)-N-(4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(120mg、0.236mmol)、Pd(OAc)₂(7.96mg、0.035mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(41mg、0.071mmol)、MeOH(383μl、9.46mmol)およびトリエチルアミン(1.65mL、11.8mmol)を用いる例1の調製のための手順に従い、メチル3-(3-メトキシベンジル)-1-((4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(53mg、0.109mmol、収率46.1%)を白色固体として提供した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.63-1.78(m、4H) 1.91(br. s.、4H) 2.99(br. s.、2H) 3.09-3.21(m、2H) 3.46(br. s.、2H) 3.58-3.68(m、2H) 3.73(s、3H) 3.88(s、3H) 3.96(s、2H) 6.55-6.64(m、2H) 6.78(m、J=8.20、1.60Hz、1H) 6.89-6.98(m、2H) 7.21(t、J=7.83Hz、1H) 7.79(dd、J=8.20、1.37Hz、1H) 8.01(d、J=8.20、1.60Hz、1H) 6.89-6.98(m、2H) 7.21(t、J=7.83Hz、1H) 7.79(dd、J=8.20、1.37Hz、1H) 8.01(d、J=1.40Hz、1H) 8.34(d、J=8.22Hz、1H) 11.62(s、1H)；HRMS m/z 487.2701(M+H)⁺。

30

【化70】

例7

40

メチル3-(3-ヒドロキシベンジル)-1-((4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

50

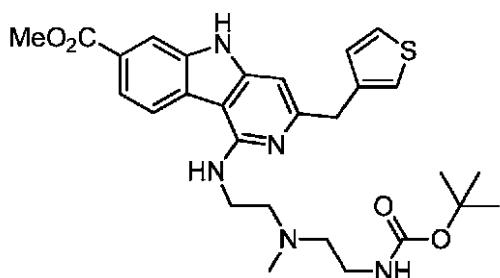
CH_2Cl_2 (7mL)においてメチル3-(3-メトキシベンジル)-1-((4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(0.045g、0.092 mmol)の混合物を-78に冷却した。 CH_2Cl_2 中の1M三臭化ホウ素(0.555mL、0.555mmol)を添加した。得られる懸濁物を30分間攪拌し、および次いで20までゆっくりと加温し、さらに21時間攪拌した。MeOH(4.00mL、99mmol)を加え、および混合物を20で1時間攪拌し、次いで加熱して7時間還流させた。ロー・タリーエバポレーターにて混合物を濃縮乾固させた。残留物をRediSep 4gカラム($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)を使用してISCOで2回精製して、オフホワイトの粘着性固体として15mgを得た。固体を Et_2O (2mL)に懸濁し、そして30分間攪拌した。固体をブフナーで収集し、および固体を Et_2O (2 × 0.5mL)により洗浄した。生成物を一定重量になるまで40にて高真空中で乾燥させてメチル3-(3-ヒドロキシベンジル)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ブチル)アミノ)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(13mg、0.028mmol、収率29.7%)を黄褐色固体として与えた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.60-1.79 (m, 4H) 1.80-2.08 (m, 4H) 2.80-3.06 (m, 2H) 3.08-3.21 (m, 2H) 3.41-3.55 (m, 2H) 3.57-3.69 (m, 2H) 3.82-3.96 (m, 5H) 6.49-6.66 (m, 3H) 6.71-6.82 (m, 2H) 7.08 (t, J=7.63Hz, 1H) 7.79 (d, J=7.43Hz, 1H) 8.01 (br. s., 1H) 8.34 (d, J=8.22Hz, 1H) 9.23 (br. s., 1H) 11.62 (br. s., 1H); HRMS m/z 473.2568(M+H)⁺。

【化71】

10

20

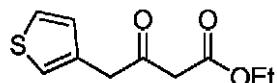
例8



30

メチル1-((2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

中間体8A



40

エチル3-オキソ-4-(チオフェン-3-イル)ブタノアート

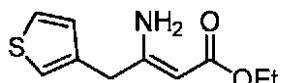
第一反応のために2-(チオフェン-3-イル)酢酸(6g、42.2mmol)、 CH_2Cl_2 (70mL)、CDI(7.41g、45.7mmol)およびメルドラム酸(6.59g、45.7ミリモル)および第二反応のために無水EtOH(50mL)を添加して、エチル3-オキソ-4-(チオフェン-3-イル)ブタノアート(8.23g、38.8ミリモル、収率92%)を明橙色の油状物として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆)

50

MSO-d6) ppm 1.18 (t、 J=7.24Hz、 3H) 3.63 (s、 2H) 3.88 (s、 2H) 4.08 (q、 J=7.20Hz、 2H) 6.96 (dd、 J=4.89、 1.37Hz、 1H) 7.29 (m、 J=1.76、 0.98Hz、 1H) 7.49 (dd、 J=4.89、 2.93Hz、 1H) ; LCMS m/z 213.0(M+H)⁺。

【化72】

中間体8B



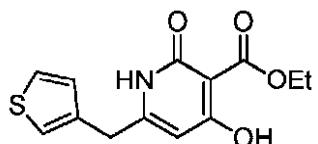
10

エチル3-アミノ-4-(チオフェン-3-イル)ブト-2-エノアート

エチル3-オキソ-4-(チオフェン-3-イル)ブタノアート (8.23g、 38.8mmol) 、 アンモニウムアセタート (14.94g、 194mmol) および無水EtOH (155mL) を使用して中間体6Bを調製する手順に従って、 エチル3-アミノ-4-(チオフェン-3-イル)ブト-2-エノアート (8.10g、 38.3mmol、 収率99%) をオレンジ色油状物として提供した。 ¹H NMR (400MHz、 DMSO-d6) ppm 1.12 (t、 J=7.04Hz、 3H) 3.40 (s、 2H) 3.94 (q、 J=7.04Hz、 2H) 4.30 (s、 1H) 7.04 (br. s、 1H) 7.02 (dd、 J=4.70、 1.17Hz、 1H) 7.30 (m、 J=1.96、 1.17Hz、 1H) 7.46 (dd、 J=4.89、 2.93Hz、 1H) 7.70 (br. s.、 1H) ; LCMS m/z 212.1(M+H)⁺。

【化73】

中間体8C



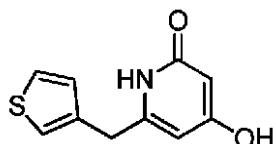
30

エチル4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(チオフェン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート

エタノール (20.04mL、 53.7mmol) 中で、 エチル3-アミノ-4-(チオフェン-3-イル)ブト-2-エノアート (8.10g、 38.3mmol) 、 ジエチルマロナート (マロン酸ジエチル) (7.31mL、 47.9mmol) およびナトリウムエトキシド21重量% を用いて中間体6Cを調製する手順に従って、 エチル4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(チオフェン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート (6.59g、 23.59mmol、 収率61.5%) を黄褐色の固体として提供した。 ¹H NMR (400MHz、 DMSO-d6) ppm 1.25 (t、 J=7.20Hz、 3H) 3.77 (s、 2H) 4.23 (q、 J=7.20Hz、 2H) 5.71 (s、 1H) 7.06 (dd、 J=5.09、 1.17Hz、 1H) 7.36 (dd、 J=2.74、 1.17Hz、 1H) 7.51 (dd、 J=5.10、 2.70Hz、 1H) 11.53 (br. s.、 1H) 12.42 (s、 1H) ; LCMS m/z 280.1(M+H)⁺。

40

【化74】

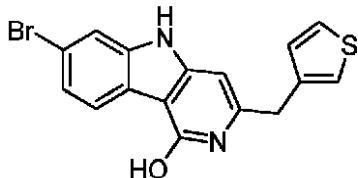
中間体8D

4-ヒドロキシ-6-(チオフェン-3-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン

10

エチル4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(チオフェン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート (6.59g、23.59mmol)、水酸化カリウム (7.79g、118mmol) および水 (57.4mL) を用いて中間体6Dを調製する手順に従って、4-ヒドロキシ-6-(チオフェン-3-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン (4.62g、22.29mmol、収率94%) をオフホワイトの固体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 3.71 (s, 2H) 5.34 (d, J=2.20Hz, 1H) 5.55 (d, J=2.20Hz, 1H) 7.04 (dd, J=4.89, 1.37Hz, 1H) 7.32 (m, J=1.76, 0.98Hz, 1H) 7.49 (dd, J=4.89, 2.93Hz, 1H) 10.34 (s, 1H) 11.04 (br. s., 1H) ; LCMS m/z 208.2(M+H)⁺。

【化75】

中間体8E

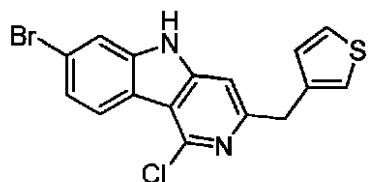
7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール

30

(3-ブロモフェニル)ヒドラジン遊離塩基 (8.12g、43.4mmol) および中間体8D (4.50g、21.7mmol) を用いて中間体2Dを調製する手順に従って、7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール (6.69g、18.62mmol、収率86%) を、7-ブロモおよび9-ブロモ異性体の混合物 (2:1の比) を含有する灰色の固体として提供した。この中間体はフラッシュクロマトグラフィーによって精製しなかった。LCMS m/z 359.0、361.0(M+H)⁺。

40

【化76】

中間体8F

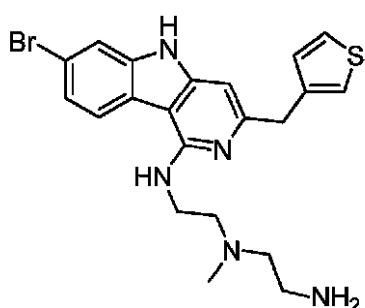
7-ブロモ-1-クロロ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール

10

7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール (6.69 g、18.63mmol) およびオキシ塩化リン (52.1mL、558mmol) を用いる中間体2Eの調製のための手法に従い、粗製の暗灰色の固体として7.85gを提供した。残留物 (2.15g) をRediSep 80gカラムを用いてISCOにて精製し、RediSep Gold 220gカラム（ヘキサン/CH₂Cl₂/MeOH）を使用してISCOにて (5.70g) を精製して暗色固体として7.15gを与えた。固体を1,4-ジオキサン (220mL) に懸濁し、および1時間加熱還流した。20℃にまで冷却し、および16時間攪拌した。固体をブフナーで濾過し、および固体を1,4-ジオキサン (2×12.5mL) で洗浄した。濾液を濃縮乾固して3.38gの褐色発泡体（泡状物）を与えた。発泡体を2つの部分に分け、およびRediSep 120gカラム（Hex/EtOAc）を用いて各部分をISCOで精製して、7-ブロモ-1-クロロ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール (1.54g、4.08mmol、収率21.90%) を明橙色の固体として与えた。LCMS m/z 377.0、379.0(M+H)⁺。

20

【化77】

中間体8GN¹-(2-アミノエチル)-N²-(7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)-N¹-メチルエタン-1,2-ジアミン

40

中間体8F (100mg、0.265mmol) およびN¹-(2-アミノエチル)-N¹-メチルエタン-1,2-ジアミン (1.023mL、7.94mmol) を使用して中間体2Fを調製する手順に従って、N¹-(2-アミノエチル)-N²-(7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)-N¹-メチルエタン-1,2-ジアミン (107mg、0.233mmol、収率88%) を黄色発泡体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.54 (br. s., 2H) 2.26 (s, 3H) 2.40 (t, J=6.46Hz, 2H) 2.62 (t, J=6.46Hz, 4H) 3.66 (q, J=6.26Hz, 2H) 3.98 (s, 2H) 6.29

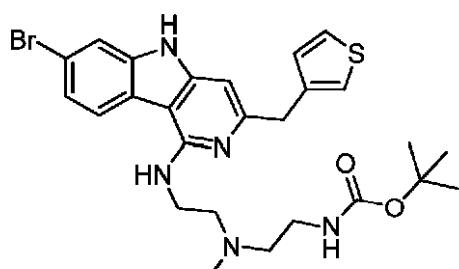
50

(t、 J=5.67Hz、 1H) 6.56 (s、 1H) 7.11 (dd、 J=4.89、 0.98Hz、 1H) 7.27 (d、 J=1.96Hz、 1H) 7.31 (dd、 J=8.41、 1.76Hz、 1H) 7.44 (dd、 J=5.09、 3.13Hz、 1H) 7.58 (d、 J=1.96Hz、 1H) 8.08 (d、 J=8.22Hz、 1H) 11.46 (br. s.、 1H) ; LCMS m/z 458.1、 460.1(M+H)⁺

。

【化78】

中間体8H



10

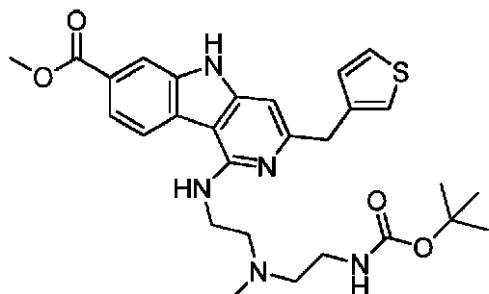
tert-ブチル(2-((2-((7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバマート

20

CH_2Cl_2 (4.6mL) において N^1 - (2-アミノエチル)- N^2 - (7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)- N^1 -メチルエタン-1,2-ジアミン (0.099g、 0.216mmol) およびトリエチルアミン (0.060mL、 0.432mmol) の混合物に、 CH_2Cl_2 (0.46mL) におけるジ-tert-ブチルジカーボナートの溶液 (0.070mL、 0.302mmol) を添加した。20で15分間攪拌した。ロータリーエバポレーターで混合物を濃縮乾固した。残留物を Redi Sep 12gカラム ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) を用いて ISCO で精製し、 tert-ブチル(2-((2-((ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバマート (107mg、 0.192mmol、 収率89%) を与えた。¹H NMR (400MHz、 DMSO-d6) ppm 1.33 (s、 9H) 2.27 (br. s.、 3H) 2.46 (br. s.、 2H) 2.64 (br. s.、 2H) 3.06 (br. s.、 2H) 3.65 (br. s.、 2H) 3.99 (s、 2H) 6.27 (br. s.、 1H) 6.56 (br. s.、 1H) 6.62 (br. s.、 1H) 7.10 (d、 J=4.70Hz、 1H) 7.26 (d、 J=2.35Hz、 1H) 7.32 (d、 J=8.22Hz、 1H) 7.43 (dd、 J=4.70、 3.13Hz、 1H) 7.58 (s、 1H) 8.08 (d、 J=7.83Hz、 1H) 11.47 (br. s.、 1H) ; LCMS m/z 558.2、 560.2(M+H)⁺。

30

【化79】

例8

10

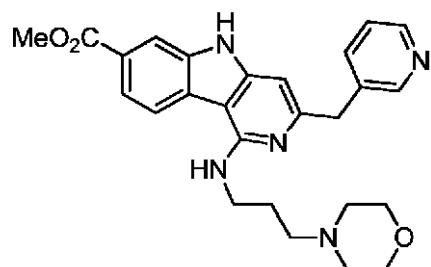
メチル1-((2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

tert-ブチル(2-((2-((7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)カルバマート (88mg、0.158mmol)、Pd(OAc)₂ (5.31mg、0.024mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (27.3mg、0.047mmol)、MeOH (255 μl、6.30mmol) およびトリエチルアミン (1.1mL、7.88mmol) を使用して、メチル1-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)エチル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート (46mg、0.086mmol、収率54.3%) を白色発泡体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.33 (s, 9H) 2.20-2.34 (m, 3H) 2.43 (br. s, 2H) 2.65 (br. s., 2H) 3.07 (br. s., 2H) 3.67 (br. s., 2H) 3.88 (s, 3H) 4.01 (s, 2H) 6.43 (br. s., 1H) 6.58 (s, 1H) 6.63 (s, 1H) 7.11 (d, J=4.70Hz, 1H) 7.27 (d, J=1.57Hz, 1H) 7.44 (dd, J=4.70, 3.13Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.22Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.22 (d, J=8.22Hz, 1H) 11.62 (br. s., 1H) ; HRMS m/z 538.2485(M+H)⁺。

20

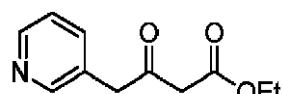
30

【化 8 0】

例9

10

メチル1-((3-モルホリノプロピル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-
ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

中間体9A

20

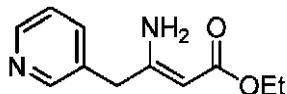
エチル3-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)ブタノアート

CH_2Cl_2 (144mL)において2-(ピリジン-3-イル)酢酸塩酸塩 (15g、86mmol) およびトリエチルアミン (12.04mL、86mmol) の混合物に、CDI (15.17g、94mmol) を一部で加えた。20 で45分間攪拌し、および次いでメルドラム酸 (13.49g、94mmol) を加えた。反応混合物を20 で19時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し乾固した。得られる油状物をEtOAc (225mL) において溶解した。有機層を飽和した NaHCO_3 (2 × 110mL) 、次いで水-飽和 NaHCO_3 (1 : 1, 110mL) で抽出した。合わせた水性層に水 (110mL) を加えた。水性層をEtOAc (3 × 110mL) で洗浄した。水性層を濃HCl (44mL) でpH4に酸性化した。得られる懸濁物を30分間攪拌した。固体をブフナーで収集し、および固体を水 (2 × 15mL) で洗浄した。生成物を一定重量になるまで高真空中に20 で乾燥させた。濾液にNaCl (50g) を加え、そして溶解するまで攪拌した。濾液を CH_2Cl_2 (5 × 175mL) で抽出した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、および濃縮乾固した。合わせた中間体 (21.42g) を無水EtOH (202mL) に溶解し、および5時間加熱還流した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮乾固した。得られる油状物を水 (300mL) において重炭酸ナトリウムの5重量%溶液に添加した。混合物をEtOAc (3 × 150mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (200mL) により、次いでブライン (200mL) で洗浄した。水およびブライン洗浄液を合わせ、そしてEtOAc (150mL) で逆抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、および濃縮乾固してエチル3-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)ブタノアート (15.21g、73.4mmol、收率85%) を橙色の油状物として与えた。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) ppm 1.18 (t, $J=7.24\text{Hz}$ 、3H) 3.72 (s, 2H) 3.95 (s, 2H) 4.09 (q, $J=7.17\text{Hz}$ 、2H) 7.35 (dd, $J=7.63$, 4.80Hz, 1H) 7.59 (d, $J=7.60\text{Hz}$ 、1H) 8.38 (s, 1H) 8.46 (d, $J=4.80\text{Hz}$ 、1H) ; LCMS m/z 208.1(M+H)⁺。

30

40

【化81】

中間体9B

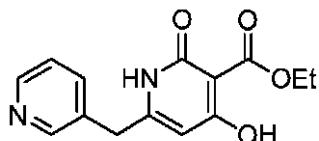
エチル3-アミノ-4-(ピリジン-3-イル)ブト-2-エノアート

10

エチル3-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)ブタノアート(15.21g、73.4mmol)、アンモニウムアセタート(28.3g、367mmol)およびEtOH(294mL)を用いて中間体6Bを調製する手順に従って、エチル3-アミノ-4-(ピリジン-3-イル)ブト-2-エノアート(12.52g、60.7mmol、収率83%)を淡黄色固体として提供した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.12(t、J=7.04Hz、3H) 3.41(s、2H) 3.95(q、J=7.04Hz、2H) 4.32(s、1H) 7.13(br. s.、1H) 7.30-7.37(m、1H) 7.71(dt、J=7.83、1.96Hz、2H) 8.44(dd、J=4.70、1.57Hz、1H) 8.52(d、J=1.96Hz、1H)；LCMS m/z 207.2(M+H)⁺。

【化82】

20

中間体9C

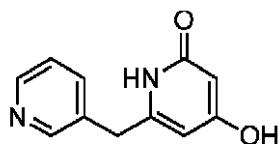
エチル4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート

30

エタノール(37.4mL、100mmol)においてエチル3-アミノ-4-(ピリジン-3-イル)ブト-2-エノアート(12.52g、60.7mmol)、マロン酸ジエチル(13.89mL、91mmol)およびナトリウムエトキシド21重量%を用いて中間体6Cを調製する手順に従って、エチル4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート(10.72g、39.1mmol、収率64.4%)を黄褐色の固体として提供した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.24(t、J=7.04Hz、3H) 3.80(s、2H) 4.23(q、J=7.04Hz、2H) 5.75(s、1H) 7.32-7.41(m、1H) 7.73(dt、J=7.83、1.96Hz、1H) 8.48(dd、J=4.70、1.56Hz、1H) 8.55(d、J=1.56Hz、1H) 11.60(br. s.、1H) 12.38(s、1H)；LCMS m/z 275.2(M+H)⁺。

40

【化83】

中間体9D

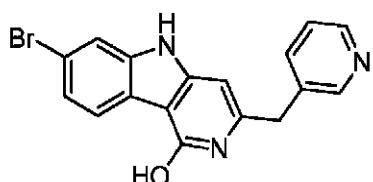
4-ヒドロキシ-6-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン

10

水 (78mL、469mmol)において6M HCl中のエチル4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート (10.72g、39.1mmol)の混合物を22.5時間加熱還流した。混合物を20℃に冷却し、水酸化アンモニウム28%NH₃ (38.0mL、563mmol)でpH8-9に緩徐に塩基性化した。得られる溶液に、きわめてゆっくりと酢酸 (7.68mL、134mmol)を添加した。得られた懸濁物を1時間攪拌し、そして固体をブフナー上に集めた。固体を水 (3×20mL)で洗浄した。生成物を一定重量になるまで20℃で高真空中に乾燥させて、4-ヒドロキシ-6-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2(1H)-オン (7.56g、37.4mmol、収率96%)を黄褐色固体として与えた。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.73 (s, 2H) 5.35 (d, J=2.20Hz, 1H) 5.56 (d, J=2.20Hz, 1H) 7.32-7.38 (m, 1H) 7.70 (dt, J=7.83, 1.96Hz, 1H) 8.46 (dd, J=4.70, 1.57Hz, 1H) 8.53 (d, J=1.57Hz, 1H) 10.36 (br. s., 1H) 11.11 (br. s., 1H); LCMS m/z 203.2(M+H)₊。

20

【化84】

中間体9E

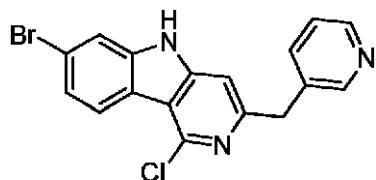
7ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール

30

(3-ブロモフェニル)ヒドラジン遊離塩基 (8.32g、44.5mmol)および中間体9D (4.50g、22.25mmol)を用いて中間体2Dを調製する手順に従って、7-ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール (7.20g、20.33mmol、収率91%)を、7-ブロモおよび9-ブロモ異性体の混合物 (2.2:1比)を含む灰色固体として提供した。この中間体はフラッシュクロマトグラフィーで精製しなかった。LCMS m/z 354.1、356.1(M+H)₊。

40

【化 8 5】

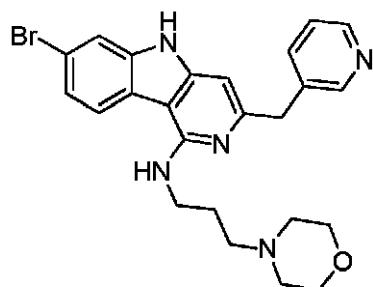
中間体9F

7-ブロモ-1-クロロ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール

10

オキシ塩化リン（18.95mL、203mmol）において7-ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オール（2.40g、6.78mmol）の混合物を、マイクロ波装置において175^oにて15分間加熱した。トルエン（100mL）を加え、そして混合物をロータリーエバポレーターで濃縮乾固させた。水（60.0mL）を加え、そして混合物を10分間攪拌した。濾過して混合物から黒色固体を除去する。フラスコおよび固体を水（20mL）で洗浄した。合わせた濾液に水（7mL）中での水酸化カリウム45重量%を添加することによってpH8-10に塩基性化した。EtOAc（100mL）およびMeOH（10mL）を添加し、および10分間激しく攪拌した。固体をろ過し、およびフラスコをすすぎおよび固体をEtOAc（20mL）で洗浄した。得られた濾液中の層を分離した。水性層をEtOAc（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100mL）で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、および濃縮して黄褐色固体として1.63gを与えた。固体を1,4-ジオキサン（50mL）に懸濁し、および30分間加熱還流した。ゆっくりと20^oに冷却し、および16時間攪拌した。ブナーで固体を集めた。固体を1,4-ジオキサン（2×5mL）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固して褐色固体として943mgを与えた。残留物をRediSep 80gカラム（EtOAc/MeOH）を用いてISCOで精製し、7-ブロモ-1-クロロ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール（450mg、1.208mmol、17.82%収率）を黄褐色固体として与えた。LCMS m/z 372.1、374.0(M+H)⁺。

【化 8 6】

中間体9G

7-ブロモ-N-(3-モルホリノプロピル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン

40

50

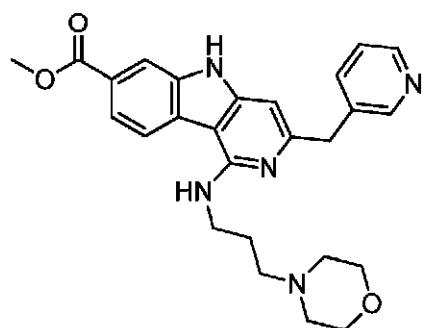
中間体9F (100mg、0.268mmol) および3-モルホリノプロパン-1-アミン (0.588mL、4.03mmol) を使用して中間体2Fを調製する手順に従って、7-プロモ-N-(3-モルホリノプロピル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン (109mg、0.227mmol、収率85%) を黄褐色固体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.77 (quin, J=7.04Hz, 2H) 2.22-2.42 (m, 6H) 3.47-3.63 (m, 6H) 3.98 (s, 2H) 6.44 (t, J=5.67Hz, 1H) 6.63 (s, 1H) 7.25-7.34 (m, 2H) 7.58 (d, J=1.57Hz, 1H) 7.74 (dt, J=8.02, 1.66Hz, 1H) 8.17 (d, J=8.61Hz, 1H) 8.39 (dd, J=5.09, 1.56Hz, 1H) 8.58 (d, J=1.96Hz, 1H) 11.49 (s, 1H) ; LCMS m/z 480.1, 482.2(M+H)⁺。

【化87】

10

例9

20

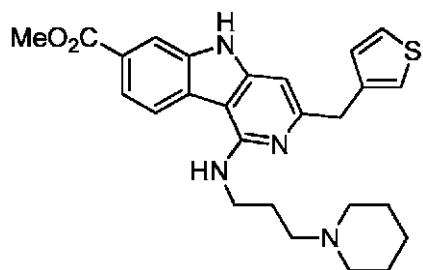


メチル1-((3-モルホリノプロピル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

7-プロモ-N-(3-モルホリノプロピル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン (100mg)、0.208mmol)、Pd(OAc)₂ (4.67mg、0.021mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (24.1mg、0.042mmol)、MeOH (337 μL、8.33mmol) およびトリエチルアミン (1.45mL、10.41mmol) を用いて、例1の調製のための手順に従って、メチル1-((3-モルホリノプロピル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート (83mg、0.181mmol、収率87%) を黄褐色の固体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.78 (quin, J=7.04Hz, 2H) 2.23-2.43 (m, 6H) 3.50-3.64 (m, 6H) 3.88 (s, 3H) 4.00 (s, 2H) 6.61 (t, J=5.67Hz, 1H) 6.66 (s, 1H) 7.30 (dd, J=7.83, 4.70Hz, 1H) 7.75 (d, J=7.43Hz, 1H) 7.78 (d, J=8.22Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.32 (d, J=8.22Hz, 1H) 8.40 (d, J=4.70Hz, 1H) 8.59 (d, J=1.57Hz, 1H) 11.64 (s, 1H) ; HRMS m/z 460.2354(M+H)⁺。

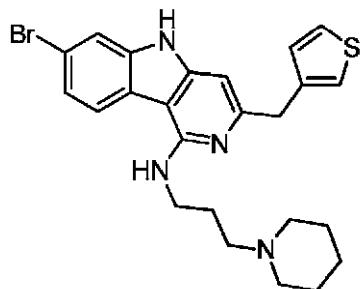
30

【化 8 8】

例10

10

メチル1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-
5H-ピリド[4, 3-b]インドール-7-カルボキシラート

中間体10A

20

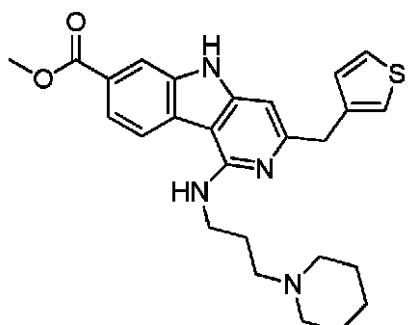
7-ブロモ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-
5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-アミン

30

中間体8F (300mg、0.794mmol) および3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン (1.89
4ml、11.91mmol) を使用して中間体2Fを調製する手順に従って、7-ブロモ-N-(3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-アミン (350mg、0.724mmol、収率91
%) を黄色発泡体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.33-1.44 (m, 2H)
1.51 (quin, J=5.28Hz, 4H) 1.83 (quin, J=7.04Hz, 2H) 2.20-2.46 (m, 6H) 3.60 (q,
J=6.52Hz, 2H) 3.98 (s, 2H) 6.43 (t, J=5.48Hz, 1H) 6.54 (s, 1H) 7.11 (dd, J=4.8
9, 0.98Hz, 1H) 7.26 (m, J=2.00Hz, 1H) 7.27-7.32 (m, 1H) 7.43 (dd, J=4.70, 3.13Hz
、1H) 7.57 (d, J=1.96Hz, 1H) 8.16 (d, J=8.22Hz, 1H) 11.45 (s, 1H) ; LCMS m/z 483
.1, 485.1(M+H)⁺。

40

【化89】

例10

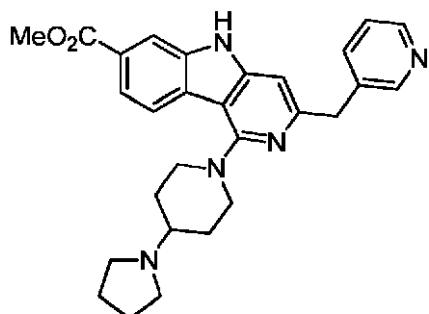
10

メチル1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

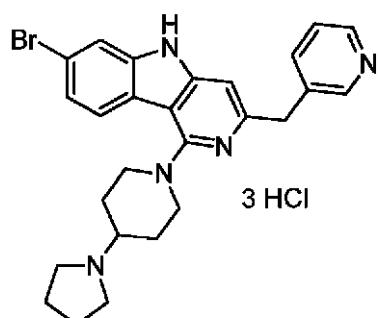
7-ブロモ-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール(200mg、0.414mmol)、Pd(OAc)₂(9.29mg、0.041mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(47.9mg、0.083mmol)、MeOH(669μl、16.55mmol)を使用して例1の調製のための手順に従って、メチル1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(164mg、0.355mmol、収率86%)を、橙色発泡体として提供した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d6) ppm 1.09(br. s.、2H) 1.43(br. s.、2H) 1.57(br. s.、4H) 1.91(br. s.、2H) 2.33(br. s.、2H) 2.82(br. s.、2H) 3.63(q, J=6.26Hz、2H) 3.88(s、3H) 4.00(s、2H) 6.58(s、1H) 6.63(br. s.、1H) 7.11(d, J=5.09Hz、1H) 7.27(d, J=2.35Hz、1H) 7.44(dd, J=4.89、2.93Hz、1H) 7.78(d, J=8.22Hz、1H) 8.01(s、1H) 8.32(d, J=8.61Hz、1H) 11.62(s、1H)；HRMS m/z 463.2171(M+H)⁺。

20

【化90】

例11

メチル3-(ピリジン-3-イルメチル)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-
5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

中間体11A

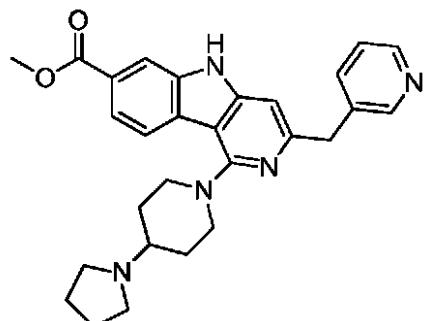
7-ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-
イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドールトリヒドロクロライド

30

中間体9F (100mg、0.268mmol) および4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン (0.621g、4.0mmol) を使用して中間体2Fを調製する手順に従って、粗生成物を提供した。得られる油状物をMeOH (3mL) に溶解した。1,4-ジオキサンでの4M HCl (0.235mL、0.939mmol) を添加し、続いてEtOAc (7.5mL) をゆっくりと添加した。得られる懸濁物を2時間攪拌した。固体をブフナーで収集し、そしてMeOH/EtOAc (1:5、3×0.5mL) で洗浄した。生成物を一定重量になるまで20℃で高真空下に乾燥させて、7-ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリド[4,3-b]インドール三塩酸塩 (117mg、0.195mmol、収率72.7%) を黄褐色固体として与えた。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.80-2.10 (m, 6H) 2.13-2.30 (m, 2H) 2.89-3.18 (m, 4H) 3.39 (br. s., 1H) 3.49-3.59 (m, 2H) 3.94 (d, J=11.35Hz, 2H) 4.37-4.52 (m, 2H) 7.22 (br. s., 1H) 7.47 (d, J=8.22Hz, 1H) 7.69 (d, J=8.22Hz, 1H) 7.79 (br. s, 1H) 7.95 (m, J=5.90, 5.90Hz, 1H) 8.52 (d, J=7.43Hz, 1H) 8.78 (d, J=5.09Hz, 1H) 8.97 (s, 1H) 10.97 (br. s., 2H) 12.00 (br. s, 2H) ; LCMS m/z 490.2, 492.1(M+H)⁺。

40

【化91】

例11

10

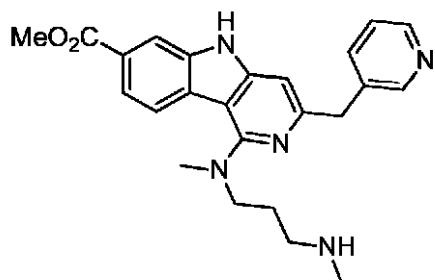
メチル3-(ピリジン-3-イルメチル)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

7-ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドールトリヒドロクロライド(100mg、0.167mmol)、Pd(OAc)₂(3.74mg、0.017mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(19.3mg、0.033mmol)、MeOH(270μl、6.67mmol)およびトリエチルアミン(1.16mL、8.34mmol)を用いる例1の調製の手法に従い、メチル3-(ピリジン-3-イルメチル)-1-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(64.5mg、0.137mmol、収率82%)を白色固体として提供した。

20

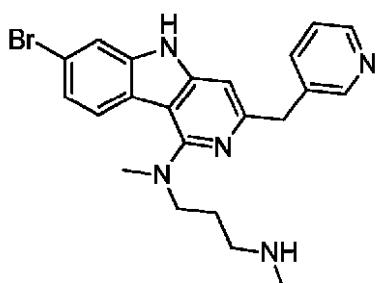
¹H NMR(400MHz、DMSO-d6) ppm 1.62-1.79(m、6H) 2.04(d、J=10.17Hz、2H) 2.22(br. s.、1H) 2.56(br. s.、4H) 2.93(t、J=11.93Hz、2H) 3.78(d、J=12.91Hz、2H) 3.89(s、3H) 4.11(s、2H) 6.99(s、1H) 7.31(dd、J=7.83、4.70Hz、1H) 7.76(d、J=7.83Hz、1H) 7.82-7.91(m、2H) 8.07(s、1H) 8.41(dd、J=4.70、1.17Hz、1H) 8.57-8.64(m、1H) 11.83(s、1H)；HRMS m/z 470.2550(M+H)⁺。

【化92】

例12

10

メチル1-(メチル(3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-
5H-ピリド[4, 3-b]インドール-7-カルボキシラート

中間体12A

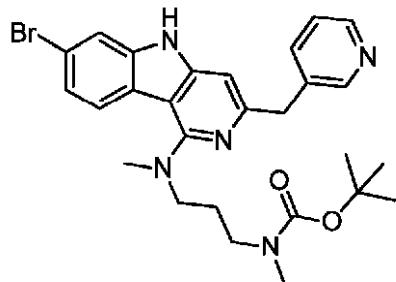
20

N¹-(7-ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-
イル)-N¹, N³-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン

中間体9F (100mg、0.268mmol) およびN¹, N³-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン (1.007ml
、8.05mmol) を使用して中間体2Fを調製する手順に従って、N¹-(7-ブロモ-3-(ピリジン-3-
イルメチル)-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-イル)-N¹, N³-ジメチルプロパン-1, 3-ジア
ミン (109mg、0.249mmol、収率93%) を褐色発泡体として提供した。¹H NMR (400MHz、DM
SO-d6) ppm 1.69 (quin、J=7.04Hz、2H) 2.16 (s、3H) 2.39 (t、J=7.04Hz、2H) 2.97
(s、3H) 3.40-3.49 (m、2H) 4.08 (s、2H) 6.92 (s、1H) 7.30 (dd、J=7.83、4.70Hz、1
H) 7.37 (dd、J=8.41、1.76Hz、1H) 7.65 (d、J=1.96Hz、1H) 7.71-7.79 (m、2H) 8.40 (dd、
J=4.70、1.57Hz、1H) 8.60 (d、J=1.96Hz、1H) 11.67 (br. s.、2H) ; LCMS m/z 438
.2、440.1(M+H)⁺。

30

【化93】

中間体12B

10

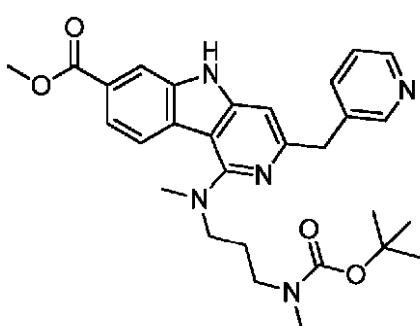
tert-ブチル(3-((7-ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)(メチル)アミノ)プロピル)(メチル)カルバマート

^{N¹-}(7-ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)-N¹,N³-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン(0.103g、0.235mmol)、トリエチルアミン(0.065mL、0.470mmol)、CH₂Cl₂(5mL)およびジ-tert-ブチルジカルボナート(0.076mL、0.329mmol)のCH₂Cl₂溶液(0.500mL、7.78mmol)を用いて中間体8Hの調製のための手順に従って、tert-ブチル(3-((7-ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)(メチル)アミノ)プロピル)(メチル)カルバマート(109mg、0.202mmol、収率86%)を白色泡状物として提供した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.12-1.39(m、9H) 1.78(dt、J=13.99、6.90Hz、2H) 2.67(s、3H) 2.98(s、3H) 3.12(t、J=6.85Hz、2H) 3.37(br.s.、2H) 4.08(s、2H) 6.94(s、1H) 7.29(dd、J=7.63、4.89Hz、1H) 7.35(d、J=8.61Hz、1H) 7.62-7.67(m、1H) 7.70-7.79(m、2H) 8.40(dd、J=4.70、1.57Hz、1H) 8.56-8.62(m、1H) 11.68(br.s.、1H)；LCMS m/z 538.2、540.2(M+H)⁺。

20

【化94】

30

中間体12C

40

メチル1-((3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

tert-ブチル(3-((7-ブロモ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)(メチル)アミノ)プロピル)(メチル)カルバメート(94mg、0.175mmol)、Pd(OAc)₂(5.88mg、0.026mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(30.3mg、0.052mmol)MeOH(282μL、6.98mmol)およびトリエチルアミン(1.22mL、8.73mmol)を用いて例1の調製の手法に従い、メチル1-((3-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)

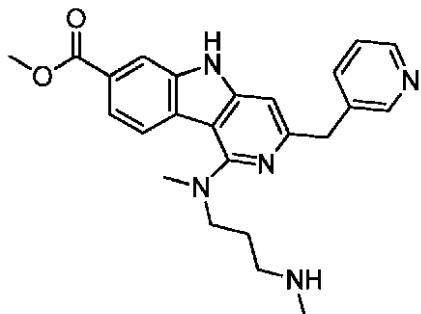
50

アミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(50mg、0.097mmol、収率55.3%)を白色発泡体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.15-1.37 (m, 9H) 1.80 (dt, J=14.09, 7.04Hz, 2H) 2.68 (br. s., 3H) 3.02 (s, 3H) 3.13 (t, J=6.85Hz, 2H) 3.42 (br. s., 2H) 3.89 (s, 3H) 4.10 (s, 2H) 6.96 (s, 1H) 7.30 (dd, J=7.63, 4.89Hz, 1H) 7.75 (d, J=7.43Hz, 1H) 7.84 (d, J=8.22Hz, 1H) 7.93 (d, J=8.61Hz, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.40 (d, J=4.70Hz, 1H) 8.60 (s, 1H) 11.82 (s, 1H) ; LCMS m/z 518.2(M+H)⁺。

【化95】

例12

10



メチル1-(メチル(3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

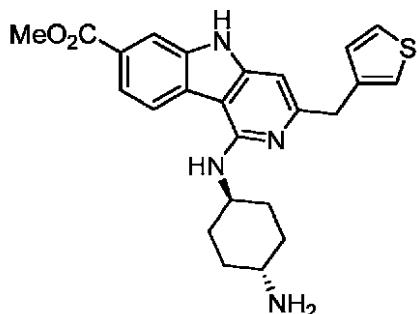
20

例12

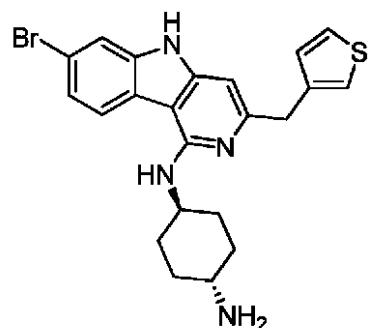
CH₂Cl₂における1-((3-((tert-ブトキカルボニル)-(メチル)アミノ)プロピル)(メチル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(0.045g、0.087mmol)の混合物に、トリフルオロ酢酸(1.0mL、12.98mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、およびトルエン(2.5mL)を添加した。ロータリーエバポレーターで混合物を乾燥状態に濃縮した。残留物をRediSep 4gカラム(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)を用いてISCOで精製し、メチル1-(メチル(3-(メチルアミノ)プロピル)アミノ)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(35mg、0.084mmol、収率96%)を白色発泡体として与えた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.72 (dt, J=14.09, 7.04Hz, 2H) 2.18 (s, 3H) 2.42 (t, J=6.85Hz, 2H) 3.02 (s, 3H) 3.48 (t, J=7.24Hz, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.09 (s, 2H) 6.94 (s, 1H) 7.31 (dd, J=7.63, 4.89Hz, 1H) 7.76 (d, J=7.83Hz, 1H) 7.85 (d, J=8.61Hz, 1H) 7.93 (d, J=8.22Hz, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.40 (d, J=4.30Hz, 1H) 8.60 (s, 1H) 11.81 (br. s., 1H) ; HRMS m/z 418.2246(M+H)⁺。

30

【化96】

例13

メチル1-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシリ)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

中間体13A

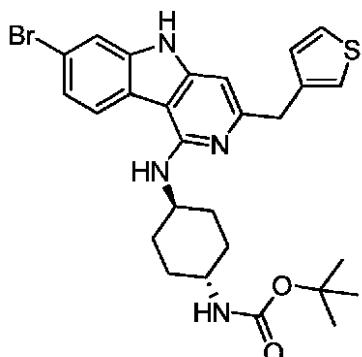
(1r,4r)-N¹-(7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン

30

中間体8F (100mg、0.265mmol) および(1r, 4r)-シクロヘキサン-1,4-ジアミン (0.907g、7.94mmol) を使用して中間体2Fを調製する手順に従って、(1r,4r)-N¹-(7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン (105mg、0.231mmol、収率87%) を白色固体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.11-1.27 (m, 2H) 1.41-1.66 (m, 4H) 1.82 (m, J=11.70Hz, 2H) 1.98 (m, J=10.20Hz, 2H) 2.58 (tt, J=10.96, 3.72Hz, 1H) 3.98 (s, 2H) 4.17 (m, J=15.40, 7.80, 7.80, 3.90Hz, 1H) 5.75 (d, J=7.83Hz, 1H) 6.51-6.57 (m, 1H) 7.09-7.16 (m, 1H) 7.24-7.32 (m, 2H) 7.43 (dd, J=4.70, 3.13Hz, 1H) 7.54-7.59 (m, 1H) 8.13 (d, J=8.61Hz, 1H) 11.45 (br. s., 1H) ; LCMS m/z 455.1, 457.1(M+H)⁺。

40

【化97】

中間体13B

10

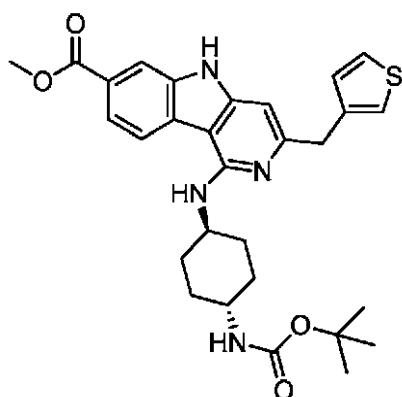
tert-ブチル((1r, 4r)-4-((7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-イル)アミノ)シクロヘキシリカルバマート

中間体13A (0.097g、0.213mmol)、トリエチルアミン (0.059mL、0.426mmol)、CH₂Cl₂ (4.5mL)、MeOH (1mL) およびジ-tert-ブチルジカーボナートのCH₂Cl₂ (0.45mL) 中の溶液を使用して中間体8Hを調製する手順に従って、tert-ブチル((1r, 4r)-4-((7-ブロモ-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-1-イル)アミノ)シクロヘキシリカルバマート (117mg、0.211mmol、収率99%) を白色発泡体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d6) ppm 1.26-1.45 (m, 11H) 1.46-1.60 (m, 2H) 1.84 (d, J=10.96Hz, 2H) 1.91-2.07 (m, 2H) 2.20-2.44 (m, 1H) 3.98 (s, 2H) 4.08-4.24 (m, 1H) 5.82 (d, J=7.83Hz, 1H) 6.54 (s, 1H) 6.75 (d, J=8.22Hz, 1H) 7.12 (d, J=5.09Hz, 1H) 7.26 (d, J=2.35Hz, 1H) 7.29 (dd, J=8.22, 1.56Hz, 1H) 7.44 (dd, J=4.89, 2.93Hz, 1H) 7.56 (d, J=1.56Hz, 1H) 8.14 (d, J=8.61Hz, 1H) 11.45 (s, 1H) ; LCMS m/z 555.1, 557.2(M+H)⁺。

20

【化98】

30

中間体13C

40

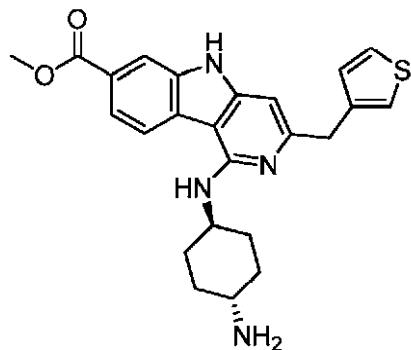
メチル1-(((1r, 4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシリ)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-7-カルボキシラート

50

中間体13B (100mg、0.180mmol)、Pd(OAc)₂ (6.06mg、0.027mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (31.2mg、0.054mmol)、MeOH (291 μl、7.20mol) およびトリエチルアミン (1.25mL、900mmol) を用いる例1の調製のための手順に従い、メチル1-(((1r,4r)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート (90mg、0.168mmol、収率94%) を黄色固体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.26-1.37 (m, 2H) 1.40 (s, 9H) 1.48-1.63 (m, 2H) 1.85 (d, J=9.78Hz, 2H) 2.02 (d, J=10.96Hz, 2H) 3.25 (m, J=3.52Hz, 1H) 3.88 (s, 3H) 4.00 (s, 2H) 4.18 (m, J=7.80Hz, 1H) 5.98 (d, J=7.89Hz, 1H) 6.57 (s, 1H) 6.76 (d, J=7.83Hz, 1H) 7.13 (d, J=5.09Hz, 1H) 7.27 (d, J=2.74Hz, 1H) 7.45 (dd, J=4.70, 3.13Hz, 1H) 7.78 (d, J=8.22Hz, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.29 (d, J=8.22Hz, 1H) 11.60 (s, 1H) ; LCMS m/z 535.3(M+H)⁺

。

【化99】

中間体13D

10

20

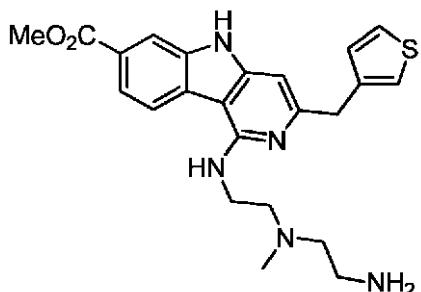
メチル1-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

30

中間体13C (85mg、0.159mmol)、CH₂Cl₂ (3mL) およびトリフルオロ酢酸 (1.5mL) を使用して例12の調製のための手順に従って、メチル1-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート (69mg、0.159mmol、収率100%) を黄色固体として提供した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.39-1.66 (m, 4H) 2.00 (d, J=11.35Hz, 2H) 2.08 (d, J=11.74Hz, 2H) 3.00 (t, J=11.15Hz, 1H) 3.88 (s, 3H) 4.01 (s, 2H) 4.20 (m, J=7.40, 3.90Hz, 1H) 6.03 (d, J=7.83Hz, 1H) 6.61 (s, 1H) 7.12 (d, J=4.70Hz, 1H) 7.28 (d, J=2.74Hz, 1H) 7.38 (br. s., 2H) 7.44 (dd, J=4.70, 3.13Hz, 1H) 7.78 (d, J=8.61Hz, 1H) 8.00 (s, 1H) 8.28 (d, J=8.61Hz, 1H) 11.65 (s, 1H) ; HRMS m/z 435.1852(M+H)⁺.

40

【化100】

例14

10

メチル1-((2-((2-アミノエチル)(メチル)アミノ)エチル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート

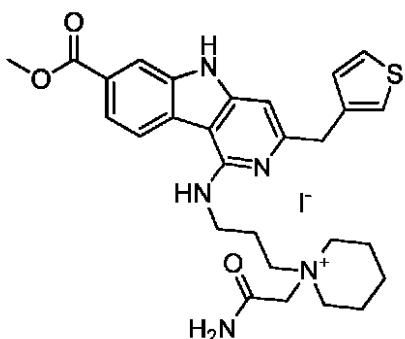
例8からの生成物(40mg、0.074mmol)、CH₂Cl₂(2mL)およびトリフルオロ酢酸(1mL)を使用して例12の調製のための手順に従って、メチル1-((2-((2-アミノエチル)メチル)アミノ)エチル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(27mg、0.062mmol、収率83%)を黄褐色固体として提供した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 2.27(s, 3H) 2.43(t, J=6.46Hz, 2H) 2.65(q, J=6.26Hz, 4H) 3.68(m, J=5.87Hz, 1H) 3.88(s, 3H) 3.88(s, 3H) 4.01(s, 2H) 6.45(t, J=4.30Hz, 1H) 6.58(s, 1H) 7.12(d, J=5.09Hz, 1H) 7.25-7.30(m, 1H) 7.44(dd, J=4.70, 3.13Hz, 1H) 7.79(d, J=7.83Hz, 1H) 8.01(s, 1H) 8.23(d, J=8.22Hz, 1H) 11.62(br. s., 1H); HRMS m/z 439.1957(M+H)⁺。

20

【化101】

例15

30



40

1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(3-((7-(メトキシカルボニル)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-1-イウムヨウ化物(ium iodide)

THF(2.45mL)における1-((3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-カルボキシラート(50mg、0.108mmol)の混合物に、2-ヨードアセトアミド(23.99mg、0.130mmol)を加えた。20時間攪拌し、次に

50

別の部分として2-ヨードアセトアミド(23.99mg、0.130mmol)を加えた。さらに4日後、別の部分の2-ヨードアセトアミド(50.0mg、0.270mmol)を加えた。さらに8日間攪拌を続けた。ロータリーエバポレーターで混合物を乾燥状態に濃縮した。残留物をRediSep 4gカラム($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)を用いてISCOで精製し、1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(3-((7-(メトキシカルボニル)-3-(チオフェン-3-イルメチル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-1-イウムヨウ化物(31.5mg、0.049mmol、収率45.0%)を黄褐色固体として与えた。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.41-1.64(m、2H) 1.76(br. s.、4H) 2.12(s、2H) 3.35-3.46(m、2H) 3.54-3.62(m、2H) 3.62-3.76(m、4H) 3.88(s、3H) 3.98-4.10(m、4H) 6.63(s、1H) 6.72(t、J=5.48Hz、1H) 7.11(d、J=4.70Hz、1H) 7.27(br. s.、1H) 7.46(dd、J=4.70、3.13Hz、1H) 7.74(br. s.、1H) 7.81(d、J=8.22Hz、1H) 7.93(br. s.、1H) 8.02(s、1H) 8.34(d、J=8.22Hz、1H) 11.65(s、1H)；HRMS m/z 520.2390(M)⁺。

報告されたHPLC保持時間は、以下の条件を使用する逆相HPLC[Agilent(アジレント社)、1200シリーズ]についてのものである。溶媒A：MeOH：H₂O：TFA(5:95:0.05)；溶媒B：MeOH：H₂O：TFA(95:5:0.05)；流速：2.0mL/分；1.5分において0ないし100%Bの勾配；実行時間：3.5分；カラム：Kinetex(キネテックス)C18、2.6 μm、100A、4.6 × 30 mm；波長254nm。10

【表 2 - 1】

テーブル1'

| 化合物 番号 | 構造 | HPLC R _T (分) 分析的 | MS m/z (M+H) ⁺ | 生物学的 データ EC ₅₀ |
|-----------|----|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| 1' | | 1.60 | 367.2 | A |
| 2' | | 1.64 | 457.2 | E |
| 3' | | 1.62 | 429.2 | E |
| 4' | | 1.63 | 431.2 | E |
| 5' | | 1.63 | 481.4 | D |
| 6' | | 1.67 | 487.3 | E |
| 7' | | 1.76 | 473.3 | E |
| 8' | | 1.72 | 538.2 | A |
| 9' | | 1.12 | 460.3 | B |

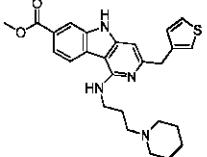
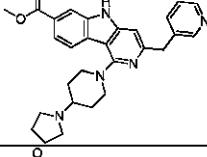
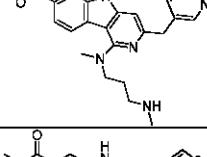
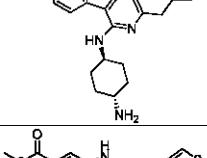
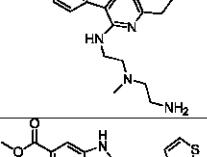
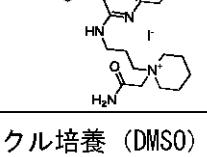
10

20

30

40

【表 2 - 2】

| | | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|---|
| 10' |  | 1.58 | 463.2 | D |
| 11' |  | 1.22 | 470.2 | A |
| 12' |  | 1.18 | 418.2 | A |
| 13' |  | 1.64 | 435.1 | D |
| 14' |  | 1.56 | 438.2 | C |
| 15' |  | 1.90 | 473.2 | E |

EC₅₀は、ビヒクル培養(DMSO)と比較してCD34+CD45RA-細胞数が
50%増加する濃度として規定される。

* EC₅₀: A>1000nM ; B : >500-1000nM ; C : >250-500nM ; D=100-250 ; E=<100nM。

【0138】

ここに記載された例および実施態様は、説明目的だけのためであり、およびそれを踏まえて様々な修飾または変形が当業者に示唆され、および本開示および添付のクレームの範囲内に含まれることが理解される。

10

20

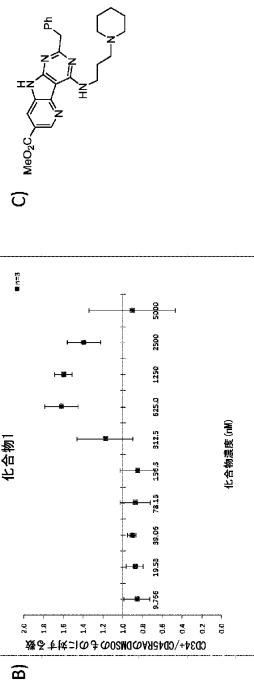
30

40

【図1】



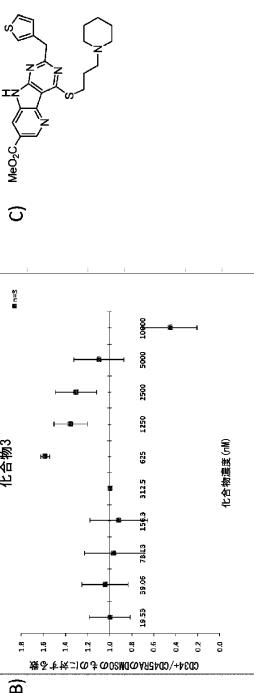
【 図 2 】



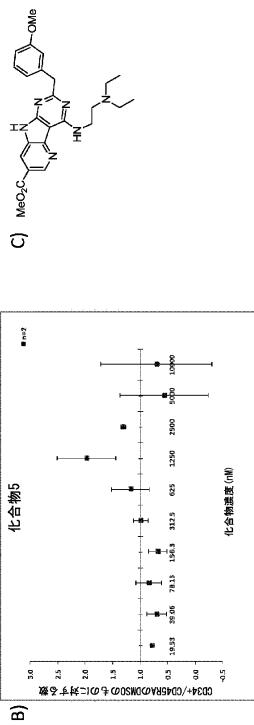
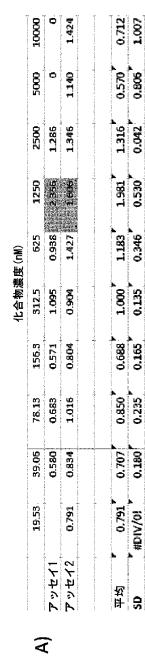
【 図 3 】



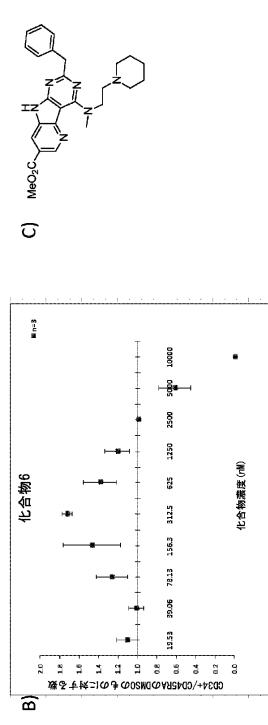
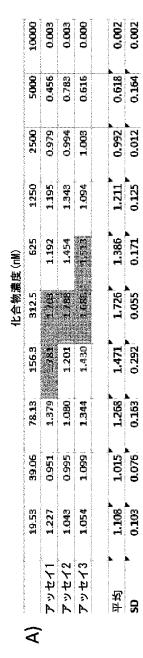
【 4 】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I |
|---------------------------|------------------------|
| A 6 1 P 7/06 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 2 3 |
| A 6 1 P 7/02 (2006.01) | A 6 1 P 7/06 |
| A 6 1 P 13/02 (2006.01) | A 6 1 P 7/02 |
| A 6 1 P 3/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 0 5 |
| C 0 7 D 471/04 (2006.01) | A 6 1 P 13/02 |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | A 6 1 P 3/00 |
| A 6 1 K 31/437 (2006.01) | C 0 7 D 471/04 1 0 3 A |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/519 |
| A 6 1 K 31/4545 (2006.01) | A 6 1 K 31/437 |
| A 6 1 K 31/444 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |
| A 6 1 K 35/28 (2015.01) | A 6 1 K 31/4545 |
| C 1 2 N 5/0781 (2010.01) | A 6 1 K 31/444 |
| C 1 2 N 5/0783 (2010.01) | A 6 1 K 35/28 |
| C 1 2 N 5/0784 (2010.01) | C 1 2 N 5/0781 |
| C 1 2 N 5/0789 (2010.01) | C 1 2 N 5/0783 |
| | C 1 2 N 5/0784 |
| | C 1 2 N 5/0789 |

(72)発明者 ギ ソウバージョ

カナダ国 ケベック エイチ3アール 3イー3 モントリオール ド ティイ 7390

(72)発明者 イブ ガロー

カナダ国 ケベック ジェイ7ブイ アイエス0 ノートル ダム ド リル ペロ ロジェ マ
イレ 55

(72)発明者 ステファーヌ ジングラ

カナダ国 ケベック エイチ2アール 2シー7 モントリオール リュ ドロレ 7810

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2013/176698 (WO, A1)

中国特許出願公開第101423517 (CN, A)

特表2010-525836 (JP, A)

特開2008-050355 (JP, A)

特開2010-193879 (JP, A)

国際公開第2014/164596 (WO, A1)

国際公開第2013/110198 (WO, A1)

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009年, 17, pp.3324-3331

Acta Poloniae Pharmaceutica, 1962年, 19(3), pp.229-242

HETEROCYCLES, 1994年, 38(8), pp.1867-1880

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C 1 2 N

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