

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6669745号
(P6669745)

(45) 発行日 令和2年3月18日 (2020.3.18)

(24) 登録日 令和2年3月2日 (2020.3.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 33/24 (2019.01)

A 6 1 K 31/437

請求項の数 57 (全 135 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-525078 (P2017-525078)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月10日 (2015.11.10)
 (65) 公表番号 特表2017-533249 (P2017-533249A)
 (43) 公表日 平成29年11月9日 (2017.11.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/060007
 (87) 国際公開番号 W02016/077380
 (87) 国際公開日 平成28年5月19日 (2016.5.19)
 審査請求日 平成30年11月8日 (2018.11.8)
 (31) 優先権主張番号 62/077,707
 (32) 優先日 平成26年11月10日 (2014.11.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

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

最終頁に続く

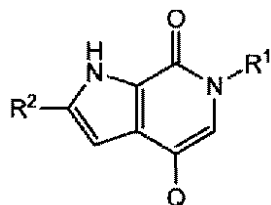
(54) 【発明の名称】 プロモドメインのインヒビターとしての置換ピロピリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 8 3】



(I)

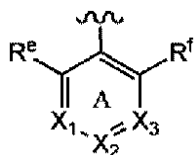
の化合物またはその塩であって、ここで：

R¹ は、メチル、またはエチルであり；

R² は、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、ここで R² のうちの各 C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、1 個もしくはこれより多くの基 R^b で必要に応じて置換されており；そして

Q は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換された 5 員のヘテロアリールであるか、または Q は、

【化 8 4】



であり、

ここで環 A は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されているか、あるいは環 A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成し；

X_1 、 X_2 、および X_3 は、 CR^c および N から各々独立して選択され、ただし X_1 、 X_2 、および X_3 のうちの少なくとも 1 個は、N ではなく；そして A がカルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、ポリシクリルを形成する場合、 X_1 、 X_2 、および X_3 の各々は、C であり得かつ縮合部位であり得；

各 R^b は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^w)₂、-CN、-C(O)-N(R^w)₂、-S(O)-N(R^w)₂、-S(O)₂-N(R^w)₂、-O- R^w 、-S- R^w 、-O-C(O)- R^w 、-O-C(O)-O- R^w 、-C(O)- R^w 、-C(O)-O- R^w 、-S(O)- R^w 、-S(O)₂- R^w 、-O-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)-O- R^w 、-N(R^w)-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)- R^w 、-N(R^w)-S(O)- R^w 、-N(R^w)-S(O)₂- R^w 、-N(R^w)-S(O)-N(R^w)₂、および -N(R^w)-S(O)₂-N(R^w)₂ から独立して選択され、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^w)₂、-CN、-C(O)-N(R^w)₂、-S(O)-N(R^w)₂、-S(O)₂-N(R^w)₂、-O- R^w 、-S- R^w 、-O-C(O)- R^w 、-C(O)- R^w 、-C(O)-O- R^w 、-S(O)- R^w 、-S(O)₂- R^w 、-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)- R^w 、-N(R^w)-S(O)- R^w 、-N(R^w)-S(O)₂- R^w 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O- R^v 、-S- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-O-C(O)-O- R^v 、-C(O)- R^v 、-C(O)-O- R^v 、-S(O)- R^v 、-S(O)₂- R^v 、-O-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-O- R^v 、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-S(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)₂- R^v 、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)₂、および -N(R^v)-S(O)₂-N(R^v)₂ から独立して選択され、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O- R^v 、-S- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-C(O)- R^v 、-C(O)-O- R^v 、-S(O)- R^v 、-S(O)₂- R^v 、-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)₂- R^v 、6 員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで該 6 員の単環式ヘテロシクリ

10

20

30

40

50

ルは、1個もしくはこれより多くの C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換されており；

R^e は、水素、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、ここで各 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^x)₂、-CN、-C(O)-N(R^x)₂、-S(O)-N(R^x)₂、-S(O)₂-N(R^x)₂、-O-R^x、-S-R^x、-O-C(O)-R^x、-O-C(O)-O-R^x、-C(O)-R^x、-C(O)-O-R^x、-S(O)-R^x、-S(O)₂-R^x、-O-C(O)-N(R^x)₂、-N(R^x)-C(O)-OR^x、-N(R^x)-C(O)-N(R^x)₂-N(R^x)-C(O)-R^x、-N(R^x)-S(O)-R^x、-N(R^x)-S(O)₂-R^x、-N(R^x)-S(O)-N(R^x)₂、および -N(R^x)-S(O)₂-N(R^x)₂ から独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

10

R^f は、水素、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、ここで各 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^y)₂、-CN、-C(O)-N(R^y)₂、-S(O)-N(R^y)₂、-S(O)₂-N(R^y)₂、-O-R^y、-S-R^y、-O-C(O)-R^y、-O-C(O)-O-R^y、-C(O)-R^y、-C(O)-O-R^y、-S(O)-R^y、-S(O)₂-R^y、-O-C(O)-N(R^y)₂、-N(R^y)-C(O)-OR^y、-N(R^y)-C(O)-N(R^y)₂、-N(R^y)-C(O)-R^y、-N(R^y)-S(O)-R^y、-N(R^y)-S(O)₂-R^y、-N(R^y)-S(O)-N(R^y)₂、および -N(R^y)-S(O)₂-N(R^y)₂ から独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

20

各 R^g は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^z)₂、-CN、-C(O)-N(R^z)₂、-S(O)-N(R^z)₂、-S(O)₂-N(R^z)₂、-O-R^z、-S-R^z、-O-C(O)-R^z、-O-C(O)-O-R^z、-C(O)-R^z、-C(O)-O-R^z、-S(O)-R^z、-S(O)₂-R^z、-O-C(O)-N(R^z)₂、-N(R^z)-C(O)-OR^z、-N(R^z)-C(O)-N(R^z)₂、-N(R^z)-C(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)₂-R^z、-N(R^z)-S(O)-N(R^z)₂、および -N(R^z)-S(O)₂-N(R^z)₂ から独立して選択され、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^z)₂、-CN、-C(O)-N(R^z)₂、-S(O)-N(R^z)₂、-S(O)₂-N(R^z)₂、-O-R^z、-S-R^z、-O-C(O)-R^z、-C(O)-R^z、-C(O)-O-R^z、-S(O)-R^z、-S(O)₂-R^z、-C(O)-N(R^z)₂、-N(R^z)-C(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)₂-R^z、オキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

30

40

各 R^v は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-N(R^{v a})₂、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_6 アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは2個の

50

R^v は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、ならびにオキソ、 $-N(R^{va})_2$ およびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^w は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^{wa})_2$ 、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^w は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^x は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^y は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^z は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、シアノ、 $-N(R^{za})_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、 $-N(R^{za})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{za})_2$ 、 $-O-R^{za}$ 、 $-O-C(O)-R^{za}$ 、 $-C(O)-O-R^{za}$ 、 $-N(R^{za})-C(O)-R^{za}$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^z は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、 $-N(R^{za})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{za})_2$ 、 $-O-R^{za}$ 、 $-O-C(O)-R^{za}$ 、 $-C(O)-O-R^{za}$ 、 $-N(R^{za})-C(O)-R^{za}$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^{va} は、独立して水素または C_{1-6} アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{va} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{wa} は、独立して水素または C_{1-6} アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{wa} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；そして

各 R^{za} は、独立して水素または C_{1-6} アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{za} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 がエトキシカルボニルである場合；A は、2-フルオロ-5-(エチルスルホニル)フェニルではなく；そして

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、3-(エチルスルホニル)-6-フルオロフェニルではない、化合物。

【請求項 2】

R^1 は、メチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

10

20

30

40

50

R¹ は、エチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R² は、H である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R² は、メチルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

Q は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換された 5 員のヘテロアリアルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

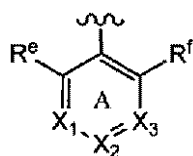
【請求項 7】

Q は、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはトリアゾリルであり、該フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはトリアゾリルは、1 個またはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

Q は、

【化 8 5】

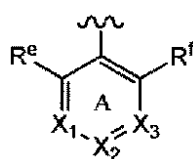


であり、ここで環 A は、1 個またはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されているか、あるいは環 A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

Q は、

【化 8 6】

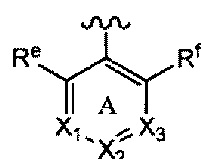


であり、ここで環 A は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

Q は、

【化 8 7】



であり、ここで環 A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

X₁ は、N であり、X₂ は、C R^c であり、そして X₃ は、C R^c である、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

X_1 は、 CR^c であり、 X_2 は、N であり、そして X_3 は、 CR^c である、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

X_1 は、N であり、 X_2 は、N であり、そして X_3 は、 CR^c である、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

X_1 は、N であり、 X_2 は、 CR^c であり、そして X_3 は、N である、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

X_1 は、 CR^c であり、 X_2 は、 CR^c であり、そして X_3 は、 CR^c である、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^e は、水素である、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^e および R^f は、各々水素である、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-N O_2 、-N(R^v) $_2$ 、-CN、-C(O)-N(R^v) $_2$ 、-S(O)-N(R^v) $_2$ 、-S(O) $_2$ -N(R^v) $_2$ 、-O- R^v 、-S- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-O-C(O)-O- R^v 、-C(O)- R^v 、-C(O)-O- R^v 、-S(O)- R^v 、-S(O) $_2$ - R^v 、-O-C(O)-N(R^v) $_2$ 、-N(R^v)-C(O)-O R^v 、-N(R^v)-C(O)-N(R^v) $_2$ 、-N(R^v)-S(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O) $_2$ - R^v 、-N(R^v)-S(O)-N(R^v) $_2$ 、および -N(R^v)-S(O) $_2$ -N(R^v) $_2$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-N O_2 、-N(R^v) $_2$ 、-CN、-C(O)-N(R^v) $_2$ 、-S(O)-N(R^v) $_2$ 、-S(O) $_2$ -N(R^v) $_2$ 、-O- R^v 、-S- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-C(O)- R^v 、-C(O)-O- R^v 、-S(O)- R^v 、-S(O) $_2$ - R^v 、-C(O)-N(R^v) $_2$ 、-N(R^v)-C(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O) $_2$ - R^v ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されている、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-N(R^v) $_2$ 、-CN、-C(O)-N(R^v) $_2$ 、-O- R^v 、-C(O)-O- R^v および -N(R^v)-C(O)-O R^v から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-N O_2 、-N(R^v) $_2$ 、-CN、-C(O)-N(R^v) $_2$ 、-S(O)-N(R^v) $_2$ 、-S(O) $_2$ -N(R^v) $_2$ 、-O- R^v 、-S- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-C(O)- R^v 、-C(O)-O- R^v 、-S(O)- R^v 、-S(O) $_2$ - R^v 、-C(O)-N(R^v) $_2$ 、-N(R^v)-C(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O) $_2$ - R^v 、6 員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで該 6 員の単環式ヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換されている、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ および $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、6 員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで該 6 員の単環式ヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換されている、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 21】

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ および $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、またはヘテロシクリルは、 $-O-R^v$ 、6 員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで該 6 員の単環式ヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換されている、請求項 1 ~ 5 または 8 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 22】

環 A は、カルボシクリルと縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する、請求項 1 ~ 5 または 11 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

環 A は、ヘテロシクリルと縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する、請求項 1 ~ 5 または 11 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 24】

各 R^g は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-N(R^z)-C(O)-OR^z$ および $-N(R^z)-C(O)-$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-S-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-S(O)-R^z$ 、 $-S(O)_2-R^z$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)_2-R^z$ 、オキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されている、請求項 1 ~ 5、22 または 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 25】

各 R^g は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび $-C(O)-O-R^z$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$

50

、 $-S-R^Z$ 、 $-O-C(O)-R^Z$ 、 $-C(O)-R^Z$ 、 $-C(O)-O-R^Z$ 、 $-S(O)-R^Z$ 、 $-S(O)_2-R^Z$ 、 $-C(O)-N(R^Z)_2$ 、 $-N(R^Z)-C(O)-R^Z$ 、 $-N(R^Z)-S(O)-R^Z$ 、 $-N(R^Z)-S(O)_2-R^Z$ 、オキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されている、請求項1～5、22または23のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項26】

各 R^8 は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび $-C(O)-O-R^Z$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、1個もしくはこれより多くの $-O-R^Z$ 基で必要に応じて置換されている、請求項1～5、22または23のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項27】

Qは、フェニル、2-オキソインドリン-5-イル、1-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル、2,3,3a,5-テトラヒドロピロロ[1,2-a]キノキサリン-1,4-ジオン-8-イル、3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン-6-イル、1,3,4,5-テトラヒドロ-4-メチル-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン-7-イル、5,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロピロロ[2,1-d][1,5]ベンゾジアゼピン-6-オン-2-イル、4-(2-チエニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン-7-イル、3-アミノカルボニルフェニル、3-シアノフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-(3-フルオロアゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル、4-(4-メチルピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(4-アセチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(4-(アミノカルボニル)ピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(N-(ピリド-3-イル)アミノカルボニル)フェニル、4-(2-フェニルプロパノイル)フェニル、4-(N-メチル-N-(シアノメチル)アミノカルボニル)フェニル、4-(N-(2-メトキシエチル)アミノカルボニル)フェニル、1-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-イル、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル、1,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン-7-イル、3-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル、4-(1メチルピペリジン-4-イル)フェニル、4-(1メチルピペリジン-4-イルメチル)フェニル、4-(N-(2-メトキシエチルカルボニル)アミノ)フェニル、2-メチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン-7-イル、4-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル、4-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(N-フェニルアミノカルボニル)フェニル、4-(2-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル、3-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル、4-(モルホリノカルボニル)フェニル、3-(N-ベンジルアミノカルボニル)フェニル、3-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル、3-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)フェニル、および3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルインダン-5-イルから選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項28】

以下から選択される、請求項1に記載の化合物：

6-メチル-4-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン；
6-メチル-4-(2-オキソインドリン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン；

N-(2-メトキシエチル)-4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-

10

20

30

40

50

- c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- tert - ブチル 6 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボキシレート ;
- tert - ブチル 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボキシレート ;
- tert - ブチル N - [4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) フェニル] カルバメート ;
- 3 - メトキシ - N - [4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) フェニル] プロパンアミド ;
- 4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン ;
- 8 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 3 a - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 1 , 4 (2 H , 5 H) - ジオン ;
- 3 - メチル - 6 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 3 - メチル - 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;
- 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;
- 4 - メチル - 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;
- 3 - イソプロピル - 6 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
- 2 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 , 7 a , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロピロロ [2 , 1 - d] [1 , 5] ベンゾジアゼピン - 6 - オン ;
- 2 - メチル - 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン ;
- 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - チエニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;
- N , N - ジメチル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - (6 - エチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N , N - ジメチル - ベンズアミド ;
- 3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- N , N - ジメチル - 3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル ;
- N - メチル - 3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 4 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 6 - メチル - 4 - (4 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン ;
- 4 - [4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H

- ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 4 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 6 - メチル - 4 - [4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 6 - メチル - 4 - [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 6 - メチル - 4 - [4 - (4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 4 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 1 - [4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;
- 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - (3 - ピリジル) ベンズアミド ;
- 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - フェニル - ベンズアミド ;
- N - メチル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - フェニル - ベンズアミド ;
- N - ベンジル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- N - (シアノメチル) - N - メチル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 6 - メチル - 4 - [4 - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 6 - メチル - 4 - [3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 6 - メチル - 4 - (2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 6 - メチル - 4 - [4 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) メチル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
- 6 - メチル - 4 - [3 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) メチル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ; および
- 3 - (2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N , N - ジメチル - ベンズアミド、またはその塩。

【請求項 29】

以下から選択される化合物：

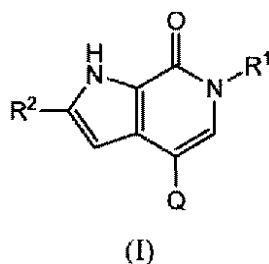
- N , N - ジメチル - 3 - (7 - オキソ - 6 - プロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) フェニル] - 6 - イソプロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ; および
- 6 - シクロプロピル - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン ;

またはその塩。

【請求項 30】

式 (I) :

【化 8 3】



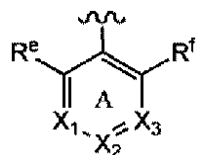
の化合物またはその塩であって、ここで：

R^1 は、H、メチル、またはエチルであり；

R^2 は、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、ここで R^2 のうちの各 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、1 個もしくはこれより多くの基 R^b で必要に応じて置換されており；そして

Q は、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはトリアゾリルであり、該フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはトリアゾリルは、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されるか、または Q は、

【化 8 4】



であり、

ここで環 A は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されているか、あるいは環 A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成し；

X_1 、 X_2 、および X_3 は、 C あるいは N から各々独立して選択され、ただし X_1 、 X_2 、および X_3 のうちの少なくとも 1 個は、 N ではなく；そして A がカルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、ポリシクリルを形成する場合、 X_1 、 X_2 、および X_3 の各々は、 C であり得かつ縮合部位であり得；

各 R^b は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^w)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^w)_2$ 、 $-O-R^w$ 、 $-S-R^w$ 、 $-O-C(O)-R^w$ 、 $-O-C(O)-O-R^w$ 、 $-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-O-R^w$ 、 $-S(O)-R^w$ 、 $-S(O)_2-R^w$ 、 $-O-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-O-R^w$ 、 $-N(R^w)-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-N(R^w)_2$ 、および $-N(R^w)-S(O)_2-N(R^w)_2$ から独立して選択され、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^w)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^w)_2$ 、 $-O-R^w$ 、 $-S-R^w$ 、 $-O-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-O-R^w$ 、 $-S(O)-R^w$ 、 $-S(O)_2-R^w$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-N(R^w)_2$ 、および $-N(R^w)-S(O)_2-N(R^w)_2$ から独立して選択され、

10

20

30

40

50

$S(O)_2 - R^w$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-O-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-O-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ 、および $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$ から独立して選択され、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、6員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで該6員の単環式ヘテロシクリルは、1個もしくはこれより多くの C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換されており；

R^e は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、ここで各 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^x)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-S(O)-N(R^x)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^x)_2$ 、 $-O-R^x$ 、 $-S-R^x$ 、 $-O-C(O)-R^x$ 、 $-O-C(O)-O-R^x$ 、 $-C(O)-R^x$ 、 $-C(O)-O-R^x$ 、 $-S(O)-R^x$ 、 $-S(O)_2-R^x$ 、 $-O-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-N(R^x)-C(O)-OR^x$ 、 $-N(R^x)-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-N(R^x)-C(O)-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)_2-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)-N(R^x)_2$ 、および $-N(R^x)-S(O)_2-N(R^x)_2$ から独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

R^f は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、ここで各 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^y)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-S(O)-N(R^y)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^y)_2$ 、 $-O-R^y$ 、 $-S-R^y$ 、 $-O-C(O)-R^y$ 、 $-O-C(O)-O-R^y$ 、 $-C(O)-R^y$ 、 $-C(O)-O-R^y$ 、 $-S(O)-R^y$ 、 $-S(O)_2-R^y$ 、 $-O-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-N(R^y)-C(O)-OR^y$ 、 $-N(R^y)-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-N(R^y)-C(O)-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)_2-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)-N(R^y)_2$ 、および $-N(R^y)-S(O)_2-N(R^y)_2$ から独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^g は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-S-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-O-C(O)-O-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-S(O)-R^z$ 、 $-S(O)_2-R^z$ 、 $-O-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-O$

10

20

30

40

50

R^z 、 $-N(R^z)-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)_2-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-N(R^z)_2$ 、および $-N(R^z)-S(O)_2-N(R^z)_2$ から独立して選択され、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-S-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-S(O)-R^z$ 、 $-S(O)_2-R^z$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)_2-R^z$ 、オキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

10

各 R^v は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^v)_2$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_1-C_6 アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは2個の R^v は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、ならびにオキソ、 $-N(R^v)_2$ およびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

20

各 R^w は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^w)_2$ 、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは2個の R^w は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

各 R^x は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および C_1-C_6 アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^y は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および C_1-C_6 アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^z は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、シアノ、 $-N(R^z)_2$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、カルボシクリル、 $-N(R^z)_2$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C

50

$C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^z は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、 $-N(R^{z^a})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{z^a})_2$ 、 $-O-R^{z^a}$ 、 $-O-C(O)-R^{z^a}$ 、 $-C(O)-O-R^{z^a}$ 、 $-N(R^{z^a})-C(O)-R^{z^a}$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^{v^a} は、独立して水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{v^a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{w^a} は、独立して水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{w^a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；そして

各 R^{z^a} は、独立して水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{z^a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 がエトキシカルボニルである場合；A は、2 - フルオロ - 5 - (エチルスルホニル) フェニルではなく；そして

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、3 - (エチルスルホニル) - 6 - フルオロフェニルではない、

化合物。

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 2 8 または 3 0 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、あるいは請求項 2 9 に記載されるとおりの化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なアジュバント、キャリア、またはビヒクルを含む、組成物。

【請求項 3 2】

さらなる治療剤との組み合わせでの、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記さらなる治療剤は、化学療法剤である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 2 8 または 3 0 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、あるいは請求項 2 9 に記載されるとおりの化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、動物においてプロモドメイン媒介性障害を処置するための組成物。

【請求項 3 5】

前記障害は、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患である、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記障害は、がんであり、該がんは、聴神経腫瘍、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳のがん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病 (chronic myelocytic leukemia)、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia)、結腸がん、大腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、異常増殖性への変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲンレセプター陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞性精巣がん、神経膠腫、膠芽腫、膠肉腫、H 鎖病、頭頸部がん、血管芽腫、肝癌、肝細胞がん、ホルモン不応性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T 細胞もしくは B 細胞起源のリンパ球悪性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT 正中癌 (NMC)、非小細胞肺がん、乏突起神経膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状

10

20

30

40

50

腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑液膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がん、およびウィルムス腫瘍から選択される、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記障害は、がんであり、該がんは、肺がん、乳がん、膵臓がん、大腸がん、および黒色腫から選択される、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 38】

前記障害は、炎症性障害または自己免疫疾患であり、該炎症性障害または該自己免疫疾患は、アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞性動脈炎、線維症、糸球体腎炎、肝血管閉塞、肝炎、下垂体炎、免疫不全症候群、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、変形性関節症、肺炎、心膜炎、結節性多発動脈炎、肺炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、毒素性ショック、甲状腺炎、I 型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、白斑、脈管炎、およびウェゲナー肉芽腫症から選択される、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記プロモドメインは、ASH1L、ATAD2、ATAD2B、BAZ1A、BAZ1B、BAZ2A、BAZ2B、BPTF、BRD1、BRD2、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8、BRD9、BRDT、BRPF1、BRPF3、BRWD1、BRWD3、CECR2、CREBBP（別名CBP）、EP300、GCN5L2、KIAA2026、MLL、MLL4、PBRM、PCAF、PHIP、SMARCA2、SMARCA4、SP100、SP110、SP140、SP140L、TAF1、TAF1L、TRIM24、TRIM28、TRIM33、TRIM66、ZMYND8、およびZMYND11から選択される、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 40】

医学療法における使用のための、請求項 1 ~ 28 または 30 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または請求項 29 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

【請求項 41】

プロモドメイン媒介性障害の予防的または治療的処置のための、請求項 1 ~ 28 または 30 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または請求項 29 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

【請求項 42】

動物においてプロモドメイン媒介性障害を処置するための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 28 または 30 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または請求項 29 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩の使用。

【請求項 43】

動物において細胞傷害性薬剤を含むがん処置の効力を増大させるための組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 28 または 30 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または請求項 29 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 44】

前記細胞傷害性薬剤と、前記動物に共投与されることを特徴とする、請求項 43 に記載の組成物。

【請求項 45】

10

20

30

40

50

動物において細胞傷害性薬剤へのがんの耐性の発生を遅延または防止するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 8 または 3 0 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または請求項 2 9 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 4 6】

動物においてがん治療への応答の継続時間を延ばすための組成物であって、請求項 1 ~ 2 8 または 3 0 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または請求項 2 9 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含み、該組成物は該がん治療を受けている動物に投与されることを特徴とし、ここで該組成物が投与される場合の該がん治療への応答の継続時間は、該組成物の投与の非存在下での該がん治療への応答の継続時間を超えて延びる、組成物。

10

【請求項 4 7】

個体においてがんを処置するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 8 または 3 0 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項 2 9 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含み、該組成物は、前記個体に細胞傷害性薬剤と共投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 4 8】

前記細胞傷害性薬剤は、抗微小管薬剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗菌剤、トポイソメラーゼ II インヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ II インヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非レセプターチロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫療法剤、アポトーシス促進薬剤、LDH-A のインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDAC インヒビター、プロテアソームインヒビター、およびがん代謝のインヒビターから選択される、請求項 4 7 に記載の組成物。

20

【請求項 4 9】

前記細胞傷害性薬剤は、タキサンである、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである、請求項 4 9 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記細胞傷害性薬剤は、白金薬剤である、請求項 4 7 に記載の組成物。

30

【請求項 5 2】

前記細胞傷害性薬剤は、EGFR のアンタゴニストである、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記 EGFR のアンタゴニストは、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミンまたはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記細胞傷害性薬剤は、RAF インヒビターである、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記 RAF インヒビターは、BRAFINHIBITATOR または CRAFINHIBITATOR である、請求項 5 4 に記載の組成物。

40

【請求項 5 6】

前記 RAF インヒビターは、ベムラフェニブである、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記細胞傷害性薬剤は、PI3K インヒビターである、請求項 4 7 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

50

本特許出願は、米国出願第 62 / 077 , 707 号 (2014 年 11 月 10 日出願) の優先権の利益を主張する。この出願は、本明細書中に参考として援用される。

【 0002 】

(発明の技術分野)

本発明は、プロモドメインのインヒビターとして有用な化合物に関する。

【 背景技術 】

【 0003 】

(発明の背景)

クロマチンは、染色体を構成する、DNA とタンパク質との複雑な組み合わせである。それは真核生物細胞の核内部に見出され、ヘテロクロマチン (凝集している) 形態とユー
10 クロマチン (伸長している) 形態との間で分けられている。クロマチンの主要な構成要素は、DNA およびタンパク質である。ヒストンは、クロマチンの主要なタンパク質構成要素であり、その周りに DNA が巻き付く糸巻きのように作用する。クロマチンの機能は、DNA をより小さな容積へと圧縮して、細胞の中に収まるようにし、DNA を強化して、有糸分裂および減数分裂を可能にし、そして発現および DNA 複製をコントロールするための機構として働くことである。このクロマチン構造は、ヒストンタンパク質 (顕著な
20 ことには、ヒストン H3 および H4、ならびに最も一般的には、コアヌクレオソーム構造を超えて伸長する「ヒストンテール」内) に対する一連の翻訳後修飾によってコントロールされる。ヒストンテールは、タンパク質 - タンパク質相互作用を自由にできる傾向にあり、翻訳後修飾を最も受けやすいヒストンの部分でもある。これら修飾としては、アセチル
20 化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、および SUMO 化が挙げられる。これらエピジェネティック痕跡が、ヒストンテール内で特異的残基にタグを配置する特異的酵素によって記されそして消され、それによって、エピジェネティックコードを形成し、これは次いで、細胞によって翻訳処理 (i n t e r p r e t e) されて、クロマチン構造の遺伝子特異的調節、およびそれによって転写を可能にする。

【 0004 】

タンパク質の全てのクラスのうち、ヒストンは、中でも翻訳後修飾を最も受けやすい。ヒストン修飾はダイナミックである。なぜならそれらは、特異的刺激に応じて付加または除去され得、これら修飾は、クロマチンに対する構造変化および遺伝子転写の変化の両方を指示するからである。別個の酵素クラス、すなわち、ヒストンアセチルトランスフェ
30 ラーゼ (H A T) およびヒストンデアセチラーゼ (H D A C) は、特異的なヒストンリジン残基をアセチル化または脱アセチル化する (S t r u h l K . , G e n e s D e v . , 1989 , 12 , 5 , 599 - 606) 。

【 0005 】

プロモドメインは、およそ 110 アミノ酸長であり、多数のクロマチン会合タンパク質の中で見出され、およそ 70 のヒトタンパク質において同定され、しばしば他のタンパク質モチーフに隣り合っている (J e a n m o u g i n F . , ら . , T r e n d s B i o c h e m . S c i . , 1997 , 22 , 5 , 151 - 153 ; および T a m k u n J . W . , ら . , C e l l , 1992 , 7 , 3 , 561 - 572) 。プロモドメインと修飾ヒストンとの間の相互作用は、クロマチン構造変化および遺伝子調節の根底にある重要な
40 機構であり得る。プロモドメイン含有タンパク質は、がん、炎症およびウイルス複製を含む疾患プロセスに関わっている。例えば、P r i n j h a ら . , T r e n d s P h a r m . S c i . , 33 (3) : 146 - 153 (2012) および M u l l e r ら . , E x p e r t R e v . , 13 (29) : 1 - 20 (S e p t e m b e r 2011) を参照のこと。

【 0006 】

細胞タイプ特異性および適切な組織機能性は、それらの環境によって密接に影響を及ぼされる別個の転写プログラムの厳密なコントロールを要する。この転写ホメオスタシスに対する変更は、多くの疾患状態、最も顕著なことには、がん、免疫 - 炎症、神経学的障害、および代謝疾患と直接的に関連する。プロモドメインは、特有の疾患関連転写経路をコ
50

ントロールするように働く鍵となるクロマチン修飾複合体内にある。これは、プロモドメイン含有タンパク質における変異が、がん、ならびに免疫および神経学的機能不全に関係するという観察によって強調される。さらに、近年の知見は、BRD4のプロモドメインの小分子阻害が、自己免疫から心臓肥大までの範囲に及ぶ多様なヒト疾患において臨床的有用性を有し得ることを示した。これは、その根底にある機構が転写調節にあることから可能である。従って、ファミリーにまたがるプロモドメインの選択的阻害は、ヒトの機能不全における新規治療剤として種々の機会を作り出す。

【0007】

がん、免疫学的障害、および他のプロモドメイン関連疾患の処置の必要性がある。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0008】

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

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

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

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

20

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

【発明の概要】

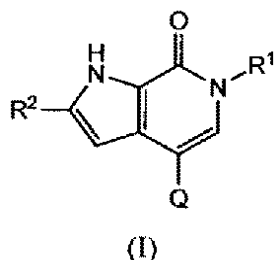
【課題を解決するための手段】

【0009】

(発明の要旨)

一局面は、式(I)：

【化1】



30

の化合物またはその塩を含み、ここで：

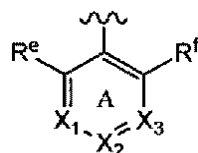
R¹ は、H、メチル、またはエチルであり；

R² は、H、C₁-12アルキル、C₂-12アルケニル、C₂-12アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、ここでR²のうちの各C₁-12アルキル、C₂-12アルケニル、C₂-12アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、1個もしくはこれより多くの基R^bで必要に応じて置換されており；そして

40

Qは、1個もしくはこれより多くの基R^cで必要に応じて置換された5員のヘテロアールであるか、またはQは、

【化2】



50

であり、

ここで環 A は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されているか、あるいは環 A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成し；

X_1 、 X_2 、および X_3 は、 CR^c および N から各々独立して選択され、ただし X_1 、 X_2 、および X_3 のうちの少なくとも 1 個は、N ではなく；そして A がカルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、ポリシクリルを形成する場合、 X_1 、 X_2 、および X_3 の各々は、C であり得かつ縮合部位であり得；

各 R^b は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、
-NO₂、-N(R^w)₂、-CN、-C(O)-N(R^w)₂、-S(O)-N(R^w)
-S(O)₂-N(R^w)₂、-O- R^w 、-S- R^w 、-O-C(O)- R^w 、
-O-C(O)-O- R^w 、-C(O)- R^w 、-C(O)-O- R^w 、-S(O)- R^w 、
-S(O)₂- R^w 、-O-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)-O
 R^w 、-N(R^w)-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)- R^w 、-N(R^w)-S(O)- R^w 、
-N(R^w)-S(O)₂- R^w 、-N(R^w)-S(O)-N(R^w)₂、および -N(R^w)-S(O)₂-N(R^w)₂ から独立して選択され、
ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハ
ロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N
(R^w)₂、-CN、-C(O)-N(R^w)₂、-S(O)-N(R^w)₂、-S(O)
-S(O)₂-N(R^w)₂、-O- R^w 、-S- R^w 、-O-C(O)- R^w 、-C(O)- R^w 、
-C(O)-O- R^w 、-S(O)- R^w 、-S(O)₂- R^w 、-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)- R^w 、
-N(R^w)-S(O)- R^w 、-N(R^w)-S(O)₂- R^w 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくは
これより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1
個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6}
ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-
NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)
-S(O)₂-N(R^v)₂、-O- R^v 、-S- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-
O-C(O)-O- R^v 、-C(O)- R^v 、-C(O)-O- R^v 、-S(O)- R^v
-S(O)₂- R^v 、-O-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-O
 R^v 、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)- R^v 、
-N(R^v)-S(O)₂- R^v 、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)₂、および -N(R^v)-S(O)₂-N(R^v)₂ から独立して選択され、こ
こで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロ
アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N
(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)
-S(O)₂-N(R^v)₂、-O- R^v 、-S- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-C(O)- R^v
-C(O)-O- R^v 、-S(O)- R^v 、-S(O)₂- R^v 、-C(O)-N(R^v)
-N(R^v)-C(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)- R^v 、-N(R^v)-
S(O)₂- R^v 、6 員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立
して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキ
ルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、
ここで上記 6 員の単環式ヘテロシクリルは、1 個もしくはこれより多くの C_{1-6} アル
キルで必要に応じて置換されており；

R^e は、水素、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-O- R^x 、 C_{1-6} アルキル
、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、ここで各 C_{1-6} アルキル、
 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、-F、-Cl、-Br、-
I、-NO₂、-N(R^x)₂、-CN、-C(O)-N(R^x)₂、-S(O)-N(R^x)₂、

10

20

30

40

50

R^x)₂、 $-S(O)_2-N(R^x)_2$ 、 $-O-R^x$ 、 $-S-R^x$ 、 $-O-C(O)-R^x$ 、 $-O-C(O)-O-R^x$ 、 $-C(O)-R^x$ 、 $-C(O)-O-R^x$ 、 $-S(O)-R^x$ 、 $-S(O)_2-R^x$ 、 $-O-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-N(R^x)-C(O)-OR^x$ 、 $-N(R^x)-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-N(R^x)-C(O)-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)_2-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)-N(R^x)_2$ 、および $-N(R^x)-S(O)_2-N(R^x)_2$ から独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

R^f は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-O-R^y$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^y)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-S(O)-N(R^y)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^y)_2$ 、 $-O-R^y$ 、 $-S-R^y$ 、 $-O-C(O)-R^y$ 、 $-O-C(O)-O-R^y$ 、 $-C(O)-R^y$ 、 $-C(O)-O-R^y$ 、 $-S(O)-R^y$ 、 $-S(O)_2-R^y$ 、 $-O-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-N(R^y)-C(O)-OR^y$ 、 $-N(R^y)-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-N(R^y)-C(O)-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)_2-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)-N(R^y)_2$ 、および $-N(R^y)-S(O)_2-N(R^y)_2$ から独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^g は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-S-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-O-C(O)-O-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-S(O)-R^z$ 、 $-S(O)_2-R^z$ 、 $-O-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-OR^z$ 、 $-N(R^z)-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)_2-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-N(R^z)_2$ 、および $-N(R^z)-S(O)_2-N(R^z)_2$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-S-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-S(O)-R^z$ 、 $-S(O)_2-R^z$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)_2-R^z$ 、オキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^v は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^{va})_2$ 、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_6 アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^v は、これらが結合される窒素と一緒に、オキソ、ハロ、ならびにオキソ、 $-N(R^{va})_2$ およびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^w は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カル

10

20

30

40

50

ボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^{w a})_2$ 、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^w は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^x は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルから独立して選択され、ここで各 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^y は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、および $C_2 - C_6$ アルキニルから独立して選択され、ここで各 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、または $C_2 - C_6$ アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^z は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、シアノ、 $-N(R^{z a})_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、カルボシクリル、 $-N(R^{z a})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{z a})_2$ 、 $-O-R^{z a}$ 、 $-O-C(O)-R^{z a}$ 、 $-C(O)-O-R^{z a}$ 、 $-N(R^{z a})-C(O)-R^{z a}$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^z は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、 $-N(R^{z a})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{z a})_2$ 、 $-O-R^{z a}$ 、 $-O-C(O)-R^{z a}$ 、 $-C(O)-O-R^{z a}$ 、 $-N(R^{z a})-C(O)-R^{z a}$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 $R^{v a}$ は、独立して水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、あるいは 2 個の $R^{v a}$ は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；

各 $R^{w a}$ は、独立して水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、あるいは 2 個の $R^{w a}$ は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；そして

各 $R^{z a}$ は、独立して水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、あるいは 2 個の $R^{z a}$ は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する。

【0010】

別の局面は、式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なアジュバント、キャリア、またはビヒクルを含む組成物を含む。

【0011】

別の局面は、式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を動物に投与する工程を包含する、動物においてプロモドメイン媒介性障害を処置するための方法を包含する。

【0012】

別の局面は、医学療法における使用のための式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【0013】

別の局面は、プロモドメイン媒介性障害の予防的または治療的処置のための式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【0014】

10

20

30

40

50

別の局面は、動物（例えば、ヒトのような哺乳動物）においてプロモドメイン媒介性障害を処置するための医薬を調製するための式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用を含む。

【0015】

別の局面は、プロモドメインの研究のための化合物を含む。

【0016】

別の局面は、式（I）の化合物またはその塩を調製するために有用な本明細書で開示される合成中間体および合成プロセスを含む。

【発明を実施するための形態】

【0017】

（詳細な説明）

（化合物および定義）

定義および用語は、以下でより詳細に記載される。化学元素は、元素周期表（C A S バージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed）に従って同定される。

【0018】

別段述べられなければ、式Iの化合物は、所定の構造のエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何（または配座）異性形態を含む。例えば、各不斉中心に関するR配置およびS配置、ZおよびE二重結合異性体、ZおよびE立体配座異性体、単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（または立体配座）の混合物が含まれる。別段述べられなければ、本明細書で示される構造の全互変異性形態が含まれる。さらに、別段述べられなければ、本明細書で示される構造はまた、1個もしくはこれより多くの同位体富化された原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことが意味される。例えば、重水素もしくはトリチウムによる1個もしくはこれより多くの水素の、¹³Cもしくは¹⁴C炭素による炭素の、¹⁵N窒素による窒素の、³³S、³⁴Sもしくは³⁶S硫黄による硫黄の、または¹⁷Oもしくは¹⁸O酸素による酸素の、独立した置換または富化が含まれる、式Iの化合物である。このような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療剤として有用である。

【0019】

特定のエナンチオマーが記載される場合、それは、ある種の実施形態において、対応するエナンチオマーを実質的に含まずに提供され得、そしてまた、「光学的に富化される」と言及され得る。「光学的に富化される」とは、本明細書で使用される場合、エナンチオマーの混合物が、有意に多い割合の一方のエナンチオマーから構成され、エナンチオマー過剰（e e %）によって記載され得ることを意味する。ある種の実施形態において、エナンチオマーの混合物は、少なくとも約90重量%（約90% e e）の所定のエナンチオマーから構成される。他の実施形態において、エナンチオマーの混合物は、少なくとも約95重量%、98重量%または99重量%（約95%、98%または99% e e）の所定のエナンチオマーから構成される。エナンチオマーおよびジアステレオマーは、当業者に公知の任意の方法（一方の立体異性体が他方のものより溶解度が高い溶媒からの再結晶、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）、キラル塩の形成および結晶化（次いでこれらは上記の方法のうちのいずれかによって分離される）が挙げられる）によってラセミ混合物から単離され得るか、または不斉合成によって調製され得、必要に応じてさらに富化され得る。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions（Wiley Interscience, New York, 1981）；Wilenskyら、Tetrahedron 33:2725（1977）；Elie, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds（McGraw-Hill, NY, 1962）；Wilensky, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268（E. L. Elie, Ed., Univ. of Notre Dame Pre

10

20

30

40

50

ss, Notre Dame, IN 1972)を参照のこと。

【0020】

用語「ヘテロ原子」とは、炭素または水素以外の原子から独立して選択される任意の原子、例えば、酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素のうちの1個もしくはこれより多く（窒素、硫黄、リンもしくはケイ素の任意の酸化形態；および任意の窒素の四級化形態を含む）を意味する。

【0021】

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

10

【0022】

用語「オキソ」とは、=Oまたは(=O)₂をいう。

【0023】

用語「不飽和の」とは、本明細書で使用される場合、1つの部分が1個もしくはこれより多くの不飽和単位を有することを意味する。

【0024】

用語「カルボシクリル」とは、単独で、またはより大きな部分の一部として使用され、3～20個の炭素原子を有する飽和、部分不飽和、または芳香族の環系をいう。一実施形態において、カルボシクリルは、3～12個の炭素原子(C₃-C₁₂)を含む。別の実施形態において、カルボシクリルは、C₃-C₈、C₃-C₁₀またはC₅-C₁₀を含む。他の実施形態において、カルボシクリルは、単環として、C₃-C₈、C₃-C₆またはC₅-C₆を含む。別の実施形態において、カルボシクリルは、二環として、C₇-C₁₂を含む。別の実施形態において、カルボシクリルは、スピロ系として、C₅-C₁₂を含む。単環式カルボシクリルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、ベルジュウテリオシクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、フェニル、およびシクロドデシルが挙げられる；7～12個の環原子を有する二環式カルボシクリルとしては、[4,3]、[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]または[6,6]の環系、例えば、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ナフタレン、およびビスクロ[3.2.2]ノナンが挙げられる；そしてスピロカルボシクリルとしては、スピロ[2.2]ペンタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.4]ヘプタン、スピロ[2.5]オクタンおよびスピロ[4.5]デカンが挙げられる。用語カルボシクリルは、本明細書で定義されるとおりのアリール環系を含む。用語カルボシクリル(carbocycl)はまた、シクロアルキル環（例えば、飽和または部分不飽和の単環、二環、またはスピロ炭素環）を含む。

20

30

【0025】

用語「アルキル」とは、本明細書で使用される場合、飽和の直鎖もしくは分枝鎖の一価炭化水素ラジカルをいう。一実施形態において、上記アルキルラジカルは、1～18個の炭素原子(C₁-C₁₈)である。他の実施形態において、上記アルキルラジカルは、C₀-C₆、C₀-C₅、C₀-C₃、C₁-C₁₂、C₁-C₁₀、C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄またはC₁-C₃である。C₀アルキルは、結合をいう。アルキル基の例としては、以下が挙げられる：メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、-CH₂CH₂CH₃)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、-CH(CH₃)₂)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、-C(CH₃)₃)、1-ペンチル(n-ペンチル、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、

40

50

2 - ペンチル (- CH (CH₃) CH₂ CH₂ CH₃)、3 - ペンチル (- CH (CH₂ CH₃)₂)、2 - メチル - 2 - ブチル (- C (CH₃)₂ CH₂ CH₃)、3 - メチル - 2 - ブチル (- CH (CH₃) CH (CH₃)₂)、3 - メチル - 1 - ブチル (- CH₂ CH₂ CH (CH₃)₂)、2 - メチル - 1 - ブチル (- CH₂ CH (CH₃) CH₂ CH₃)、1 - ヘキシル (- CH₂ CH₂ CH₂ CH₂ CH₂ CH₃)、2 - ヘキシル (- CH (CH₃) CH₂ CH₂ CH₂ CH₃)、3 - ヘキシル (- CH (CH₂ CH₃) (CH₂ CH₂ CH₃))、2 - メチル - 2 - ペンチル (- C (CH₃)₂ CH₂ CH₂ CH₃)、3 - メチル - 2 - ペンチル (- CH (CH₃) CH (CH₃) CH₂ CH₃)、4 - メチル - 2 - ペンチル (- CH (CH₃) CH₂ CH (CH₃)₂)、3 - メチル - 3 - ペンチル (- C (CH₃) (CH₂ CH₃)₂)、2 - メチル - 3 - ペンチル (- CH (CH₂ CH₃) CH (CH₃)₂)、2 , 3 - ジメチル - 2 - ブチル (- C (CH₃)₂ CH (CH₃)₂)、3 , 3 - ジメチル - 2 - ブチル (- CH (CH₃) C (CH₃)₃)、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシル。

【 0 0 2 6 】

用語「アルケニル」とは、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを示す。アルケニルは、「シス」および「トランス」配向、または代わりに「E」および「Z」配向を有するラジカルを含む。一例では、上記アルケニルラジカルは、2 ~ 18個の炭素原子 (C₂ - C₁₈) である。他の例では、上記アルケニルラジカルは、C₂ - C₁₂、C₂ - C₁₀、C₂ - C₈、C₂ - C₆またはC₂ - C₃である。例としては、エテニルまたはビニル (- CH = CH₂)、プロパ - 1 - エニル (- CH = CH CH₃)、プロパ - 2 - エニル (- CH₂ CH = CH₂)、2 - メチルプロパ - 1 - エニル、ブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、ブタ - 1 , 3 - ジエニル、2 - メチルブタ - 1 , 3 - ジエン、ヘキサ - 1 - エニル、ヘキサ - 2 - エニル、ヘキサ - 3 - エニル、ヘキサ - 4 - エニルおよびヘキサ - 1 , 3 - ジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 7 】

用語「アルキニル」とは、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の一価炭化水素ラジカルをいう。一例では、上記アルキニルラジカルは、2 ~ 18個の炭素原子 (C₂ - C₁₈) である。他の例では、上記アルキニルラジカルは、C₂ - C₁₂、C₂ - C₁₀、C₂ - C₈、C₂ - C₆またはC₂ - C₃である。例としては、エチニル (- C ≡ CH)、プロパ - 1 - イニル (- C ≡ C CH₃)、プロパ - 2 - イニル (プロパルギル、 - CH₂ C ≡ CH)、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニルおよびブタ - 3 - イニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 8 】

用語「アルコキシ」とは、式 - ORによって表される直鎖または分枝鎖の一価ラジカルであって、ここでRは、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはカルボシクリル (carbocycl) であるものをいう。アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、およびシクロプロポキシが挙げられる。

【 0 0 2 9 】

用語「ハロアルキル」とは、本明細書で使用される場合、1個もしくはこれより多くの (例えば、1個、2個、3個、もしくは4個の) ハロ基で置換されている、本明細書で定義されるとおりのアルキルをいう。

【 0 0 3 0 】

用語「アリール」とは、単独でまたは「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」におけるようなより大きな部分の一部として使用され、単環式、二環式または三環式の炭素環系 (縮合環を含む) であって、その系の中の少なくとも1個の環が芳香族であるものをいう。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。一実施形態において、アリールは、6 ~ 18個の炭素原子を有する基を含む。別の実施形態において、アリールは、6 ~ 10個の炭素原子を有する基を含む。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラシル、ビフェニル、フ

10

20

30

40

50

エンアントレニル、ナフタセニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル、1 H - インデニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H インデニルなどが挙げられ、これらは、1 個もしくはこれより多くの本明細書で記載される置換基によって置換され得るかまたは独立して置換され得る。特定のアリールは、フェニルである。別の実施形態において、アリールとしては、1 個もしくはこれより多くの炭素環式環に縮合されたアリール環（例えば、インダニル、またはテトラヒドロナフチルなど）が挙げられ、ここで上記ラジカルまたは結合点は、芳香族環上にある。

【0031】

用語「ヘテロアリール」とは、単独でまたはより大きな部分、例えば、「ヘテロアリールアルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」の一部として使用され、5 ~ 14 個の環原子を有する単環式、二環式または三環式の環系であって、少なくとも1 個の環が芳香族でありかつ少なくとも1 個のヘテロ原子を含むものをいう。一実施形態において、ヘテロアリールは、4 ~ 6 員の単環式芳香族基であって、ここで1 個もしくはこれより多くの環原子は、独立して必要に応じて置換された窒素、硫黄または酸素であるものを含む。別の実施形態において、ヘテロアリールは、5 ~ 6 員の単環式芳香族基であって、ここで1 個もしくはこれより多くの環原子が、独立して必要に応じて置換された窒素、硫黄または酸素であるものを含む。ヘテロアリール基の例としては、以下が挙げられる：チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ[1, 5 - b]ピリダジニル、イミダゾール[1, 2 - a]ピリミジニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、1, 3 - チアゾール - 2 - イル、1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1, 3 - オキサゾール - 2 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1 H - テトラゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、およびピリド - 2 - イル N - オキシド。用語「ヘテロアリール」はまた、ヘテロアリールが1 個もしくはこれより多くのアリール、カルボシクリル、またはヘテロシクリル環に縮合され、ここでラジカルまたは結合点がヘテロアリール環上にある基を含む。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4 H - キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド[2, 3 - b] - 1, 4 - オキサジン - 3 (4 H) - オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式または三環式であり得る。

【0032】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」とは、本明細書で定義されるとおりの「カルボシクリル」であって、ここで1 個もしくはこれより多くの（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは4 個の）炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置き換えられたものをいう。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルとは、飽和環系（例えば、3 ~ 12 員の飽和ヘテロシクリル環系）をいう。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルとは、ヘテロアリール環系（例えば、5 ~ 14 員のヘテロアリール環系）をいう。ヘテロシクリルは、本明細書で定義されるものから独立して選択される1 個もしくはこれより多くの置換基で必要に応じて置換され得る。用語ヘテロシクリルはまた、C₃ - C₈ ヘテロシクロアルキルであって、これは、3 ~ 8 個の炭素および1 個もしくはこれより多くの（1 個、2 個、3 個、または4 個の）ヘテロ原子を含む、飽和または部分不飽和の単環系、二環系、またはスピロ環系であるものを含む。

【0033】

一例では、ヘテロシクリルは、3 ~ 12 個の環原子を含み、単環系、二環系および三環

10

20

30

40

50

系およびスピロ環系を含む。ここで上記環原子は、炭素であり、1～5個の環原子は、窒素、硫黄または酸素から選択されるヘテロ原子であり、このヘテロ原子は、1個もしくはこれより多くの基によって独立して必要に応じて置換されている。一例では、ヘテロシクリルは、1～4個のヘテロ原子を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄または酸素から選択される1個もしくはこれより多くのヘテロ原子を有する3～7員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄または酸素から選択される1個もしくはこれより多くのヘテロ原子を有する4～6員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、3員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、4員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、5～6員の単環を含む。一例では、上記ヘテロシクリル基は、0～3個の二重結合を含む。任意の窒素または硫黄ヘテロ原子は、必要に応じて酸化されていても良いし（例えば、NO、SO、SO₂）、任意の窒素ヘテロ原子は、必要に応じて四級化されていてもよい（例えば、[NR₄]⁺Cl⁻、[NR₄]⁺OH⁻）。ヘテロシクリルの例としては、以下が挙げられる：オキシラニル、アジリジニル、チアラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル(oxazinanyl)、チアジナニル(thiazinanyl)、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ[2H]インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]イミダゾリル、1,6-ジヒドロイミダゾール[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジニル、チアジニル、オキサジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジニル、ピリミジンジオニル、ピリミジン-2,4-ジオニル、ピペラジニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、2-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、8-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザスピロ[3.5]ノナニル、アザスピロ[2.5]オクタニル、アザスピロ[4.5]デカニル、1-アザスピロ[4.5]デカン-2-オニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テトラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、1,1-ジオキソヘキサヒドロチオピラニル。硫黄または酸素原子および1～3個の窒素原子を含む5員のヘテロシクリルの例は、チアゾリル(チアゾール-2-イルおよびチアゾール-2-イル-N-オキシドが挙げられる)、チアジアゾリル(1,3,4-チアジアゾール-5-イルおよび1,2,4-チアジアゾール-5-イルが挙げられる)、オキサゾリル(例えば、オキサゾール-2-イル)、およびオキサジアゾリル(例えば、1,3,4-オキサジアゾール-5-イルおよび1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)である。2～4個の窒素原子を含む5員環のヘテロシクリルの例としては、イミダゾリル(例えば、イミダゾール-2-イル)；トリアゾリル(

10

20

30

40

50

例えば、1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イル; 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)、およびテトラゾリル(例えば、1H - テトラゾール - 5 - イル)が挙げられる。ベンゾ縮合5員ヘテロシクリルの例は、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イルおよびベンゾイミダゾール - 2 - イルである。1 ~ 3個の窒素原子および必要に応じて硫黄または酸素原子を含む6員のヘテロシクリルの例は、例えば、ピリジル(例えば、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イル、およびピリド - 4 - イル); ピリミジル(例えば、ピリミド - 2 - イルおよびピリミド - 4 - イル); トリアジニル(例えば、1, 3, 4 - トリアジン - 2 - イルおよび1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル); ピリダジニル(特に、ピリダジン - 3 - イル)、およびピラジニルである。ピリジンN - オキシドおよびピリダジンN - オキシド、ならびにピリジル、ピリミド - 2 - イル、ピリミド - 4 - イル、ピリダジニルおよび1, 3, 4 - トリアジン - 2 - イル基は、ヘテロシクリル基の他の例である。

10

【0034】

本明細書で使用される場合、用語「部分不飽和の」とは、環原子の間に少なくとも1個の二重結合または三重結合を含むが、その環部分が芳香族ではない環部分をいう。

【0035】

本明細書で使用される場合、用語「多環」とは、縮合され得るか、架橋され得るか、またはスピロ関係にあり得る、2個またはこれより多くの(例えば、2個、3個、4個、または5個の)環を有する環系をいう。

【0036】

20

本明細書で使用される場合、用語「インヒビター」とは、測定可能な親和性および活性でプロモドメインに結合しかつこれを阻害する化合物をいう。ある種の実施形態において、インヒビターは、約50 μ M未満、約1 μ M未満、約500 nM未満、約100 nM未満、または約10 nM未満のIC₅₀または結合定数を有する。

【0037】

用語「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」とは、本明細書で使用される場合、(i)式Iの化合物またはその組成物およびプロモドメインを含むサンプルと(ii)このようなプロモドメインを含み、上記化合物またはその組成物が存在しない、等価なサンプルとの間での、プロモドメインの活性の測定可能な低減をいう。

【0038】

30

「薬学的に受容可能な塩」とは、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。本明細書中の化合物または実施例が特定の塩として示される場合、その対応する遊離塩基、ならびにその対応する遊離塩基の他の塩(その対応する遊離塩基の薬学的に受容可能な塩を含む)が企図されることは、理解されるべきである。

【0039】

「薬学的に受容可能な酸付加塩」とは、その遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にも別の点でも望ましくないものではない、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸など)および有機酸(脂肪族、シクロ脂肪族、芳香族、脂肪芳香族(aliphatic)、複素環式、炭素環式、およびスルホンのクラスの有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸(malonic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸など)から選択され得る)と形成される、塩をいう。

40

【0040】

「薬学的に受容可能な塩基付加塩」とは、無機塩基から得られるもの(例えば、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、アルミニウムの塩など)を含む。特に、塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩である。薬学的に受容可能な無毒性

50

の有機塩基から得られる塩としては、一級、二級、および三級のアミン、置換されたアミン（天然に存在する置換されたアミンを含む）、環式アミンおよび塩基性イオン交換樹脂（例えば、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、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、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（*piperizine*）、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂など）の塩が挙げられる。特定の非毒性の有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

10

【0041】

用語「互変異性体」または「互変異性形態」とは、低エネルギー障壁を介して相互転換する異なるエネルギーの構造異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー性互変異性体（*prototropic tautomer*）としても公知）は、プロトンの移動を介する相互変換を含む（例えば、ケト-エノールおよびイミン-エナミン異性化）。原子価互変異性体としては、結合する電子のうちのいくつかの再編成による相互変換が挙げられる。

【0042】

「溶媒和物」とは、1個もしくはこれより多くの溶媒分子と本発明の化合物との会合物または複合体をいう。溶媒の例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸およびエタノールアミンが挙げられる。用語「水和物」とは、溶媒分子が水である複合体をいう。

20

【0043】

「治療上有効な量」とは、(i)特定の疾患、状態または障害を処置する、(ii)特定の疾患、状態または障害の1もしくはこれより多くの症状を減弱、改善または排除する、あるいは(iii)本明細書で記載される特定の疾患、状態、または障害の1もしくはこれより多くの症状の発生を防止または遅らせる、本発明の化合物の量をいう。がんの場合には、薬物の治療上有効な量は、がん細胞の数を低減し得る；腫瘍サイズを縮小し得る；周辺器官へのがん細胞浸潤を阻害し得る（すなわち、ある程度まで遅らせ得、好ましくは停止させ得る）；腫瘍転移を阻害し得る（すなわち、ある程度まで遅らせ得、好ましくは停止させ得る）；腫瘍増殖をある程度まで阻害し得る；そして/またはがんに関連する症状のうちの1もしくはこれより多くをある程度まで軽減し得る。がん治療に関しては、効力は、例えば、疾患進行までの時間（*TTP*）を評価することおよび/または奏功率（*response rate*）（*RR*）を決定することによって測定され得る。免疫学的障害の場合には、上記治療上有効な量は、アレルギー障害、自己免疫疾患および/もしくは炎症性疾患の症状、または急性炎症反応の症状（例えば、喘息）を減少または緩和するために十分な量である。いくつかの実施形態において、治療上有効な量は、薬物寛容性のまたは薬物寛容性を持続させているがん細胞の活性または数を有意に減少させるために十分な、本明細書で記載される化学的実体の量である。

30

【0044】

「処置（*treatment*）」（および「処置する（*treat*）」または「処置すること（*treating*）」のようなバリエーション）は、処置されている個体または細胞の自然のままの経過を変化させる試みでの臨床的介入をいい、予防のために、または臨床病理の経過の間のいずれかに行われ得る。望ましい処置効果としては、疾患の発生または再発の防止、症状の緩和、何らかの直接的または間接的な、疾患の病理上の転帰の減少、疾患の安定した（すなわち、増悪しない）状態、転移の防止、疾患進行速度の低下、疾患状態の改善または一時的緩和、処置を受けていない場合に予測される生存と比較して長期化した生存、ならびに寛解または予後の改善のうちの1もしくはこれより多くが挙げられる。ある種の実施形態において、式Iの化合物は、疾患もしくは障害の発生を遅らせるか、または疾患もしくは障害の進行を遅らせるために、使用される。処置の必要性のあ

40

50

る個体としては、上記状態または障害を既に有する個体、ならびに上記状態または障害を有する傾向にある個体（例えば、遺伝子変異、または遺伝子もしくはタンパク質の異所性発現を通じて）あるいは上記状態または障害が防止されるべき個体が挙げられる。

【0045】

本明細書で使用される場合、「1つの、ある(a)」または「1つの、ある(an)」とは、別段明示的に示されなければ、1もしくはこれより多くを意味する。本明細書で用いられる場合、「別の」とは、少なくとも第2のもしくはこれより多くを意味する。

【0046】

(例示的値)

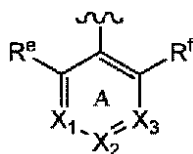
一実施形態は、式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで：

R^1 は、H、メチル、またはエチルであり；

R^2 は、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、ここで R^2 のうちの各 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、1個もしくはこれより多くの基 R^b で必要に応じて置換されており；そして

Qは、1個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換された5員のヘテロアリアルであるか、またはQは、

【化3】



であり、

ここで環Aは、1個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されているか、あるいは環Aは、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、1個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成し；

X_1 、 X_2 、および X_3 は、 CR^c およびNから各々独立して選択され、ただし X_1 、 X_2 、および X_3 のうちの少なくとも1個は、Nではなく；そしてAがカルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、ポリシクリルを形成する場合、 X_1 、 X_2 、および X_3 の各々は、Cであり得かつ縮合部位であり得；

各 R^b は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^w)₂、-CN、-C(O)-N(R^w)₂、-S(O)-N(R^w)₂、-S(O)₂-N(R^w)₂、-O- R^w 、-S- R^w 、-O-C(O)- R^w 、-O-C(O)-O- R^w 、-C(O)- R^w 、-C(O)-O- R^w 、-S(O)- R^w 、-S(O)₂- R^w 、-O-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)-O- R^w 、-N(R^w)-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)- R^w 、-N(R^w)-S(O)- R^w 、-N(R^w)-S(O)₂- R^w 、-N(R^w)-S(O)-N(R^w)₂、および-N(R^w)-S(O)₂-N(R^w)₂から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^w)₂、-CN、-C(O)-N(R^w)₂、-S(O)-N(R^w)₂、-S(O)₂-N(R^w)₂、-O- R^w 、-S- R^w 、-O-C(O)- R^w 、-C(O)- R^w 、-C(O)-O- R^w 、-S(O)- R^w 、-S(O)₂- R^w 、-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)- R^w 、-N(R^w)-S(O)- R^w 、-N(R^w)-S(O)₂- R^w 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_1

-₆ ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-O-C(O)-O-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)₂-R^v、-O-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-OR^v、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)₂-R^v、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)₂、および-N(R^v)-S(O)₂-N(R^v)₂から独立して選択され、ここで任意のC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)₂-R^v、-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)₂-R^v、6員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたC₁₋₆アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで上記6員の単環式ヘテロシクリルは、1個もしくはこれより多くのC₁₋₆アルキルで必要に応じて置換されており；

R^eは、水素、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-O-R^x、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、またはC₂₋₆アルキニルであり、ここで各C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、またはC₂₋₆アルキニルは、オキソ、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^x)₂、-CN、-C(O)-N(R^x)₂、-S(O)-N(R^x)₂、-S(O)₂-N(R^x)₂、-O-R^x、-S-R^x、-O-C(O)-R^x、-O-C(O)-O-R^x、-C(O)-R^x、-C(O)-O-R^x、-S(O)-R^x、-S(O)₂-R^x、-O-C(O)-N(R^x)₂、-N(R^x)-C(O)-OR^x、-N(R^x)-C(O)-N(R^x)₂、-N(R^x)-C(O)-R^x、-N(R^x)-S(O)-R^x、-N(R^x)-S(O)₂-R^x、-N(R^x)-S(O)-N(R^x)₂、および-N(R^x)-S(O)₂-N(R^x)₂から独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

R^fは、水素、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-O-R^y、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、またはC₂₋₆アルキニルであり、ここで各C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、またはC₂₋₆アルキニルは、オキソ、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^y)₂、-CN、-C(O)-N(R^y)₂、-S(O)-N(R^y)₂、-S(O)₂-N(R^y)₂、-O-R^y、-S-R^y、-O-C(O)-R^y、-O-C(O)-O-R^y、-C(O)-R^y、-C(O)-O-R^y、-S(O)-R^y、-S(O)₂-R^y、-O-C(O)-N(R^y)₂、-N(R^y)-C(O)-OR^y、-N(R^y)-C(O)-N(R^y)₂、-N(R^y)-C(O)-R^y、-N(R^y)-S(O)-R^y、-N(R^y)-S(O)₂-R^y、-N(R^y)-S(O)-N(R^y)₂、および-N(R^y)-S(O)₂-N(R^y)₂から独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各R^gは、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^z)₂、-CN、-C(O)-N(R^z)₂、-S(O)-N(R^z)₂、-S(O)₂-N(R^z)₂、-O-R^z、-S-R^z、-O-C(O)-R^z、-O-C(O)-O-R^z、-C(O)-R^z、-C(O)-O-R^z、-S(O)-R^z、-S(O)₂-R^z、-O-C(O)-N(R^z)₂、-N(R^z)-C(O)-OR^z、-N(R^z)-C(O)-N(R^z)₂、-N(R^z)-C(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)-R^z、-N(R^z)-S(O)₂-R^z、-N(R^z)-S(O)-N(R^z)₂、および-N(R^z)-S(O)₂-N(R^z)₂から独立して選択され、

10

20

30

40

50

ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^Z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^Z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^Z)_2$ 、 $-O-R^Z$ 、 $-S-R^Z$ 、 $-O-C(O)-R^Z$ 、 $-C(O)-R^Z$ 、 $-C(O)-O-R^Z$ 、 $-S(O)-R^Z$ 、 $-S(O)_2-R^Z$ 、 $-C(O)-N(R^Z)_2$ 、 $-N(R^Z)-C(O)-R^Z$ 、 $-N(R^Z)-S(O)-R^Z$ 、 $-N(R^Z)-S(O)_2-R^Z$ 、オキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

10

各 R^V は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^{Va})_2$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_1-C_6 アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^V は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、ならびにオキソ、 $-N(R^{Va})_2$ およびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

20

各 R^W は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^{Wa})_2$ 、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^W は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

各 R^X は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および C_1-C_6 アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^Y は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および C_1-C_6 アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^Z は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、シアノ、 $-N(R^{Za})_2$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、カルボシクリル、 $-N(R^{Za})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{Za})_2$ 、 $-O-R^{Za}$ 、 $-O-C(O)-R^{Za}$ 、 $-C(O)-O-R^{Za}$ 、 $-N(R^{Za})-C(O)-R^{Za}$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^Z は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、 $-N(R^{Za})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{Za})_2$ 、 $-O-R^{Za}$ 、 $-O-C$

50

(O) - R^{z a}、- C(O) - O - R^{z a}、- N(R^{z a}) - C(O) - R^{z a}、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C₁₋₃ アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^{v a} は、独立して水素または C₁₋₆ アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{v a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{w a} は、独立して水素または C₁₋₆ アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{w a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；そして

各 R^{z a} は、独立して水素または C₁₋₆ アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{z a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する。

10

【0047】

一実施形態は、式 (I) の化合物またはその塩を提供し、ここで：

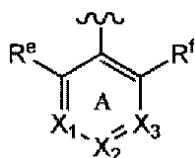
R¹ は、H、メチル、またはエチルであり；

R² は、H、C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、ここで R² のうちの各 C₁₋₁₂ アルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、1 個もしくはこれより多くの基 R^b で必要に応じて置換されており；そして

Q は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換された 5 員のヘテロアリールであるか、または Q は、

【化 4】

20



であり、

ここで環 A は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されているか、あるいは環 A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^s で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成し；

X₁、X₂、および X₃ は、C R^c および N から各々独立して選択され、ただし X₁、X₂、および X₃ のうちの少なくとも 1 個は、N ではなく；そして A がカルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、ポリシクリルを形成する場合、X₁、X₂、および X₃ の各々は、C であり得かつ縮合部位であり得；

30

各 R^b は、オキソ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^w)₂、- CN、- C(O) - N(R^w)₂、- S(O) - N(R^w)₂、- S(O)₂ - N(R^w)₂、- O - R^w、- S - R^w、- O - C(O) - R^w、- O - C(O) - O - R^w、- C(O) - R^w、- C(O) - O - R^w、- S(O) - R^w、- S(O)₂ - R^w、- O - C(O) - N(R^w)₂、- N(R^w) - C(O) - O - R^w、- N(R^w) - C(O) - N(R^w)₂、- N(R^w) - C(O) - R^w、- N(R^w) - S(O) - R^w、- N(R^w) - S(O)₂ - R^w、- N(R^w) - S(O) - N(R^w)₂、および - N(R^w) - S(O)₂ - N(R^w)₂ から独立して選択され、ここで任意の C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、- NO₂、- N(R^w)₂、- CN、- C(O) - N(R^w)₂、- S(O) - N(R^w)₂、- S(O)₂ - N(R^w)₂、- O - R^w、- S - R^w、- O - C(O) - R^w、- C(O) - R^w、- C(O) - O - R^w、- S(O) - R^w、- S(O)₂ - R^w、- C(O) - N(R^w)₂、- N(R^w) - C(O) - R^w、- N(R^w) - S(O) - R^w、- N(R^w) - S(O)₂ - R^w、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C₁₋₆ アルキルから独立して選択される 1

40

50

個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-O-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-O-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ 、および $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

10

R^e は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-O-R^x$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^x)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-S(O)-N(R^x)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^x)_2$ 、 $-O-R^x$ 、 $-S-R^x$ 、 $-O-C(O)-R^x$ 、 $-O-C(O)-O-R^x$ 、 $-C(O)-R^x$ 、 $-C(O)-O-R^x$ 、 $-S(O)-R^x$ 、 $-S(O)_2-R^x$ 、 $-O-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-N(R^x)-C(O)-OR^x$ 、 $-N(R^x)-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-N(R^x)-C(O)-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)_2-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)-N(R^x)_2$ 、および $-N(R^x)-S(O)_2-N(R^x)_2$ から独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

20

30

R^f は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-O-R^y$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^y)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-S(O)-N(R^y)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^y)_2$ 、 $-O-R^y$ 、 $-S-R^y$ 、 $-O-C(O)-R^y$ 、 $-O-C(O)-O-R^y$ 、 $-C(O)-R^y$ 、 $-C(O)-O-R^y$ 、 $-S(O)-R^y$ 、 $-S(O)_2-R^y$ 、 $-O-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-N(R^y)-C(O)-OR^y$ 、 $-N(R^y)-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-N(R^y)-C(O)-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)_2-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)-N(R^y)_2$ 、および $-N(R^y)-S(O)_2-N(R^y)_2$ から独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^g は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-S-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-O-C(O)-O-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-S(O)-R^z$ 、 $-S(O)_2-R^z$ 、 $-O-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-OR^z$ 、 $-N(R^z)-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)_2-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-N(R^z)_2$ 、および $-N(R^z)-S(O)_2-N(R^z)_2$ から独立して選択され、

50

ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^Z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^Z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^Z)_2$ 、 $-O-R^Z$ 、 $-S-R^Z$ 、 $-O-C(O)-R^Z$ 、 $-C(O)-R^Z$ 、 $-C(O)-O-R^Z$ 、 $-S(O)-R^Z$ 、 $-S(O)_2-R^Z$ 、 $-C(O)-N(R^Z)_2$ 、 $-N(R^Z)-C(O)-R^Z$ 、 $-N(R^Z)-S(O)-R^Z$ 、 $-N(R^Z)-S(O)_2-R^Z$ 、オキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

10

各 R^V は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^{Va})_2$ 、ヒドロキシル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^V は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

20

各 R^W は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^{Wa})_2$ 、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^W は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

各 R^X は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^Y は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^Z は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、シアノ、 $-N(R^{Za})_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、カルボシクリル、 $-N(R^{Za})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{Za})_2$ 、 $-O-R^{Za}$ 、 $-O-C(O)-R^{Za}$ 、 $-C(O)-O-R^{Za}$ 、 $-N(R^{Za})-C(O)-R^{Za}$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^Z は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、 $-N(R^{Za})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{Za})_2$ 、 $-O-R^{Za}$ 、 $-O-C$

50

(O) - R^{z a}、- C(O) - O - R^{z a}、- N(R^{z a}) - C(O) - R^{z a}、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C₁₋₃ アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^{v a} は、独立して水素または C₁₋₆ アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{v a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{w a} は、独立して水素または C₁₋₆ アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{v a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；そして

各 R^{z a} は、独立して水素または C₁₋₆ アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{z a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成する。

10

【0048】

上記の式 (I) の実施形態に関しては、以下の例示的値が提供される。本明細書で提供される 2 またはこれより多くの実施形態が組み合わせられ得ることは、理解されるべきである。

【0049】

ある種の実施形態において、R¹ は、H である。

【0050】

ある種の実施形態において、R¹ は、メチルである。

【0051】

ある種の実施形態において、R¹ は、エチルである。

20

【0052】

ある種の実施形態において、R² は、H である。

【0053】

ある種の実施形態において、R² は、メチルである。

【0054】

ある種の実施形態において、Q は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換された 5 員のヘテロアリアルである。

【0055】

ある種の実施形態において、Q は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されたフェニルである。

30

【0056】

ある種の実施形態において、Q は、フェニルの 3 位、4 位、5 位または 6 位において 1 個またはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されたフェニルである。

【0057】

ある種の実施形態において、Q は、フェニルの 3 位、4 位、または 5 位において 1 個またはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されたフェニルである。

【0058】

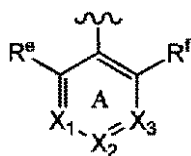
ある種の実施形態において、Q は、1 個またはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換された、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはトリアゾリルである。

40

【0059】

ある種の実施形態において、Q は、

【化 5】



であり、

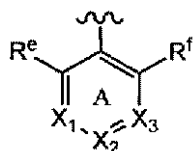
ここで環 A は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されている。

50

【 0 0 6 0 】

ある種の実施形態において、Qは、

【化6】

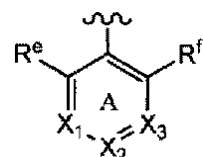


であり、ここで環Aは、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^v)₂、- CN、- C(O) - N(R^v)₂、- S(O) - N(R^v)₂、- S(O)₂ - N(R^v)₂、- O - R^v、- S - R^v、- O - C(O) - R^v、- O - C(O) - O - R^v、- C(O) - R^v、- C(O) - O - R^v、- S(O) - R^v、- S(O)₂ - R^v、- O - C(O) - N(R^v)₂、- N(R^v) - C(O) - OR^v、- N(R^v) - C(O) - N(R^v)₂、- N(R^v) - C(O) - R^v、- N(R^v) - S(O) - R^v、- N(R^v) - S(O)₂ - R^v、- N(R^v) - S(O) - N(R^v)₂、および - N(R^v) - S(O)₂ - N(R^v)₂ から独立して選択される1個もしくはこれより多くの基R^cで必要に応じて置換されており、ここで任意のC₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、- NO₂、- N(R^v)₂、- CN、- C(O) - N(R^v)₂、- S(O) - N(R^v)₂、- S(O)₂ - N(R^v)₂、- O - R^v、- S - R^v、- O - C(O) - R^v、- C(O) - R^v、- C(O) - O - R^v、- S(O) - R^v、- S(O)₂ - R^v、- C(O) - N(R^v)₂、- N(R^v) - C(O) - R^v、- N(R^v) - S(O) - R^v、- N(R^v) - S(O)₂ - R^v、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたC₁ - 6 アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されている。

【 0 0 6 1 】

ある種の実施形態において、Qは、

【化7】

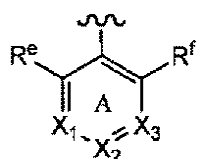


であり、ここで環Aは、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと縮合されて、1個もしくはこれより多くの基R^gで必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する。

【 0 0 6 2 】

ある種の実施形態において、Qは、

【化8】



であり、ここで環Aは、1個もしくはこれより多くの基R^cで必要に応じて置換されているか、あるいは環Aは、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、1個もしくはこれより多くの基R^gで必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する。

【0063】

ある種の実施形態において、 X_1 は、 CR^c であり、 X_2 は、 CR^c であり、そして X_3 は、 CR^c である。

【0064】

ある種の実施形態において、 X_1 は、 N であり、 X_2 は、 CR^c であり、そして X_3 は、 CR^c である。

【0065】

ある種の実施形態において、 X_1 は、 CR^c であり、 X_2 は、 N であり、そして X_3 は、 CR^c である。

【0066】

ある種の実施形態において、 X_1 は、 N であり、 X_2 は、 N であり、そして X_3 は、 CR^c である。

【0067】

ある種の実施形態において、 X_1 は、 N であり、 X_2 は、 CR^c であり、そして X_3 は、 N である。

【0068】

ある種の実施形態において、 R^e は、水素である。

【0069】

ある種の実施形態において、 R^e および R^f は、各々水素である。

【0070】

ある種の実施形態において、環 A は、カルボシクリルと縮合して、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する。

【0071】

ある種の実施形態において、環 A は、ヘテロシクリルと縮合して、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する。

【0072】

ある種の実施形態において、各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-O-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-O-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ 、および $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されている。

【0073】

ある種の実施形態において、各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ および $-N(R^v)-C(O)-R^v$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)$

10

20

30

40

50

- N(R^V)₂、- S(O)₂ - N(R^V)₂、- O - R^V、- S - R^V、- O - C(O) - R^V、- C(O) - R^V、- C(O) - O - R^V、- S(O) - R^V、- S(O)₂ - R^V、- C(O) - N(R^V)₂、- N(R^V) - C(O) - R^V、- N(R^V) - S(O) - R^V、- N(R^V) - S(O)₂ - R^V、6員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたC₁ - 6アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで上記6員の単環式ヘテロシクリルは、C₁ - 6アルキルで必要に応じて置換されている。

【0074】

ある種の実施形態において、各R^Cは、水素、C₁ - 6アルキル、ヘテロシクリル、- CN、- C(O) - N(R^V)₂、- N(R^V) - C(O) - OR^Vおよび- N(R^V) - C(O) - R^Vから独立して選択され、ここで任意のC₁ - 6アルキル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、- NO₂、- N(R^V)₂、- CN、- C(O) - N(R^V)₂、- S(O) - N(R^V)₂、- S(O)₂ - N(R^V)₂、- O - R^V、- S - R^V、- O - C(O) - R^V、- C(O) - R^V、- C(O) - O - R^V、- S(O) - R^V、- S(O)₂ - R^V、- C(O) - N(R^V)₂、- N(R^V) - C(O) - R^V、- N(R^V) - S(O) - R^V、- N(R^V) - S(O)₂ - R^V、6員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたC₁ - 6アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで上記6員の単環式ヘテロシクリルは、C₁ - 6アルキルで必要に応じて置換されている。

【0075】

ある種の実施形態において、各R^Cは、水素、C₁ - 6アルキル、ヘテロシクリル、- CN、- C(O) - N(R^V)₂、- N(R^V) - C(O) - OR^Vおよび- N(R^V) - C(O) - R^Vから独立して選択され、ここで任意のC₁ - 6アルキル、またはヘテロシクリルは、- O - R^V、6員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたC₁ - 6アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで上記6員の単環式ヘテロシクリルは、C₁ - 6アルキルで必要に応じて置換されている。

【0076】

ある種の実施形態において、各R^Sは、オキソ、C₁ - 6アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- N(R^Z)₂、- CN、- C(O) - N(R^Z)₂、- O - R^Z、- C(O) - R^Z、- C(O) - O - R^Z、- N(R^Z) - C(O) - OR^Zおよび- N(R^Z) - C(O) - から独立して選択され、ここで任意のC₁ - 6アルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、- NO₂、- N(R^Z)₂、- CN、- C(O) - N(R^Z)₂、- S(O) - N(R^Z)₂、- S(O)₂ - N(R^Z)₂、- O - R^Z、- S - R^Z、- O - C(O) - R^Z、- C(O) - R^Z、- C(O) - O - R^Z、- S(O) - R^Z、- S(O)₂ - R^Z、- C(O) - N(R^Z)₂、- N(R^Z) - C(O) - R^Z、- N(R^Z) - S(O) - R^Z、- N(R^Z) - S(O)₂ - R^Z、オキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたC₁ - 6アルキル、ならびにオキソ、ハロ、およびC₁ - 6アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されている。

【0077】

ある種の実施形態において、各R^Sは、オキソ、C₁ - 6アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび- C(O) - O - R^Zから独立して選択され、ここで任意のC₁ - 6アルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、- NO₂、- N(R^Z)₂、- CN、- C(O) - N(R^Z)₂、- S(O) - N(R^Z)₂、- S(O)₂ - R^Z、

$_2 - N(R^Z)_2$ 、 $-O-R^Z$ 、 $-S-R^Z$ 、 $-O-C(O)-R^Z$ 、 $-C(O)-R^Z$ 、 $-C(O)-O-R^Z$ 、 $-S(O)-R^Z$ 、 $-S(O)_2-R^Z$ 、 $-C(O)-N(R^Z)_2$ 、 $-N(R^Z)-C(O)-R^Z$ 、 $-N(R^Z)-S(O)-R^Z$ 、 $-N(R^Z)-S(O)_2-R^Z$ 、オキソおよびハロから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される1個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されている。

【0078】

ある種の実施形態において、各 R^8 は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび $-C(O)-O-R^Z$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、1個もしくはこれより多くの $-O-R^Z$ 基で必要に応じて置換されている。

【0079】

ある種の実施形態において、Qは、以下から選択される：フェニル、2-オキソインドリン-5-イル、1-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-6-イル、2,3,3a,5-テトラヒドロピロロ[1,2-a]キノキサリン-1,4-ジオン-8-イル、3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン-6-イル、1,3,4,5-テトラヒドロ-4-メチル-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン-7-イル、5,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロピロロ[2,1-d][1,5]ベンゾジアゼピン-6-オン-2-イル、4-(2-チエニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン-7-イル、3-アミノカルボニルフェニル、3-シアノフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、4-(3-フルオロアゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル、4-(4-メチルピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(4-アセチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(4-(アミノカルボニル)ピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(N-(ピリド-3-イル)アミノカルボニル)フェニル、4-(2-フェニルプロパノイル)フェニル(4-(2-phenylpropenooyl)phenyl)、4-(N-メチル-N-(シアノメチル)アミノカルボニル)フェニル、4-(N-(2-メトキシエチル)アミノカルボニル)フェニル、1-tert-ブトキシカルボニル-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-7-イル、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル、1,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン-7-イル、3-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル、4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル、4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル、4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)フェニル、4-(N-(2-メトキシエチルカルボニル)アミノ)フェニル、2-メチル-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン-7-イル、4-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)フェニル、4-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(N-フェニルアミノカルボニル)フェニル、4-(2-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル、3-(N-メチルアミノカルボニル)フェニル、4-(モルホリノカルボニル)フェニル、3-(N-ベンジルアミノカルボニル)フェニル、3-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル、3-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)フェニル、および3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルインダン-5-イル。

【0080】

ある種の実施形態において、上記化合物は、以下から選択される：

6-メチル-4-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン；
6-メチル-4-(2-オキソインドリン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン；

10

20

30

40

50

N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 tert - ブチル 6 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボキシレート ;
 tert - ブチル N - [4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) フェニル] カルバメート ;
 3 - メトキシ - N - [4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) フェニル] プロパンアミド ;
 4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン ;
 8 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 3 a - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 1 , 4 (2 H , 5 H) - ジオン ;
 3 - メチル - 6 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
 3 - メチル - 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;
 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;
 4 - メチル - 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;
 3 - イソプロピル - 6 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;
 2 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 , 7 a , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロピロロ [2 , 1 - d] [1 , 5] ベンゾジアゼピン - 6 - オン ;
 2 - メチル - 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン ;
 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - チエニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;
 N , N - ジメチル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 N , N - ジメチル - 3 - (7 - オキソ - 6 - プロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 3 - (6 - エチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N , N - ジメチル - ベンズアミド ;
 3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 N , N - ジメチル - 3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル ;
 N - メチル - 3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 4 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;

10

20

30

40

50

6 - メチル - 4 - (4 - (4 - メチル - 3 - オキシピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン ;
 4 - [4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 4 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 6 - メチル - 4 - [4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 6 - メチル - 4 - [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 6 - メチル - 4 - [4 - (4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 4 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 1 - [4 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;
 4 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - (3 - ピリジル) ベンズアミド ;
 4 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - フェニル - ベンズアミド ;
 N - メチル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N - フェニル - ベンズアミド ;
 N - ベンジル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 N - (シアノメチル) - N - メチル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) フェニル] - 6 - イソプロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 6 - シクロプロピル - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン ;
 6 - メチル - 4 - [4 - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 6 - メチル - 4 - [3 - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 6 - メチル - 4 - (2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 6 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 6 - メチル - 4 - [4 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) メチル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;
 6 - メチル - 4 - [3 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) メチル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ; および
 3 - (2 , 6 - ジメチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N , N - ジメチル - ベンズアミド、
 ならびにこれらの塩。

【 0 0 8 1 】

ある種の実施形態において、上記化合物は、以下から選択される：

N , N - ジメチル - 3 - (7 - オキシ - 6 - プロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) フェニル] - 6 - イソプロピル - 1

10

20

30

40

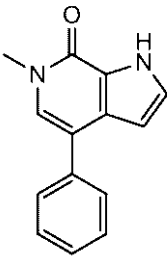
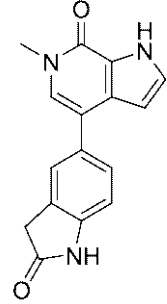
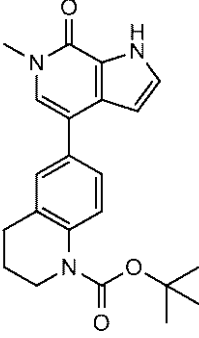
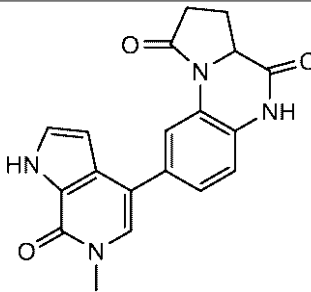
50

H - ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン；および
 6-シクロプロピル-4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1
 H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン；
 ならびにこれらの塩。

【0082】

ある種の実施形態において、上記化合物は、以下から選択される：

【表1-1】

構造	名称
	6-メチル-4-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン
	6-メチル-4-(2-オキソインドリン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン
	tert-ブチル 6-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボキシレート
	8-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-2,3,3a,5-テトラヒドロピロロ[1,2-a]キノキサリン-1,4-ジオン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

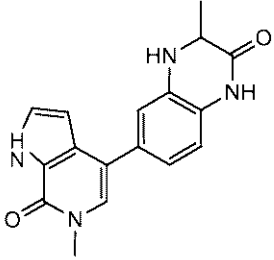
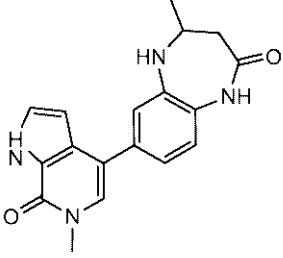
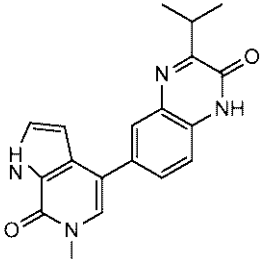
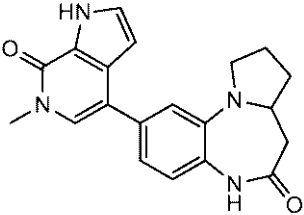
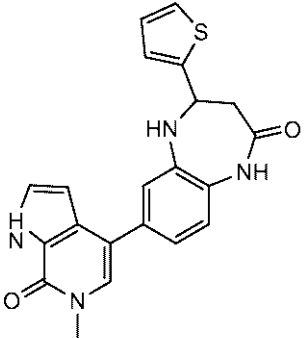
10

20

30

40

【表 1 - 2】

	<p>3-メチル-6-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノキサリン-2-オン</p>
	<p>4-メチル-7-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン</p>
	<p>3-イソプロピル-6-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-1H-キノキサリン-2-オン</p>
	<p>2-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロピロロ[2,1-d][1,5]ベンゾジアゼピン-6-オン</p>
	<p>7-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-4-(2-チエニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン</p>

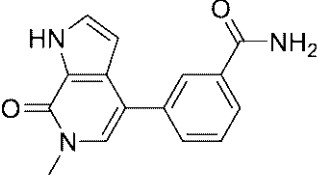
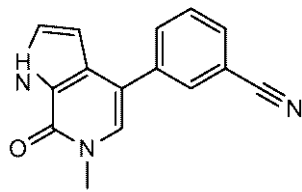
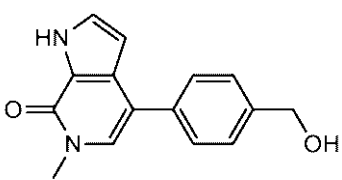
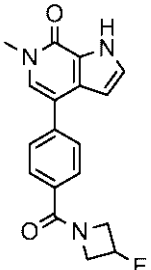
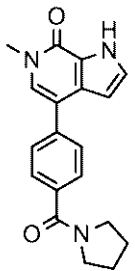
10

20

30

40

【表 1 - 3】

	<p>3-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド</p>
	<p>3-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンゾニトリル</p>
	<p>4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>
	<p>4-[4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>
	<p>6-メチル-4-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>

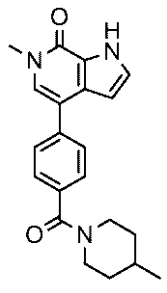
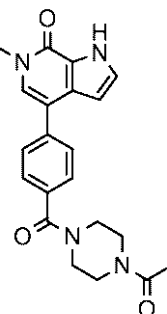
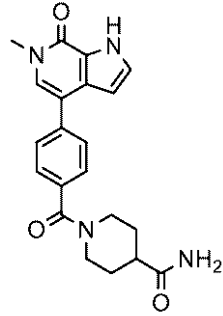
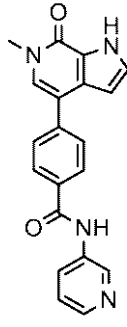
10

20

30

40

【表 1 - 4】

	<p>6-メチル-4-[4-(4-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>
	<p>4-[4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>
	<p>1-[4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボキサミド</p>
	<p>4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-N-(3-ピリジル)ベンズアミド</p>

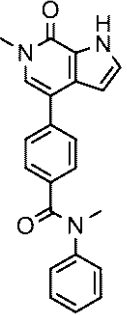
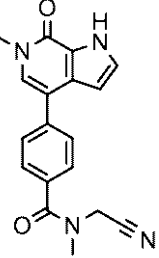
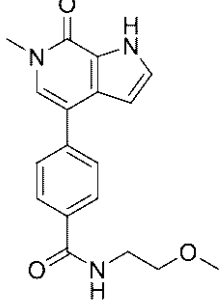
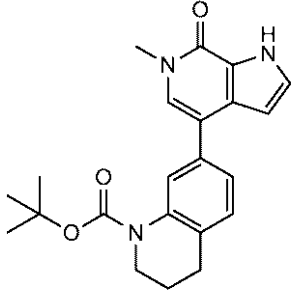
10

20

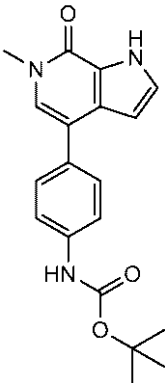
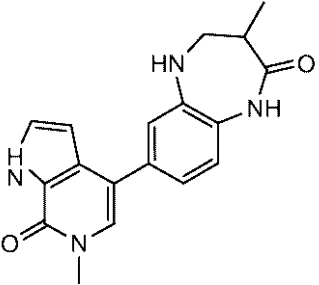
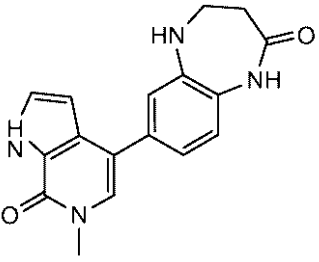
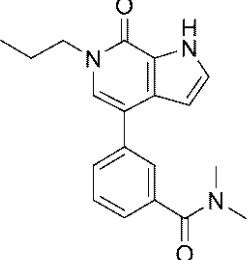
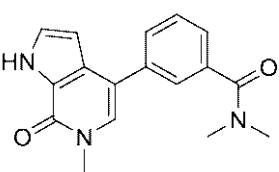
30

40

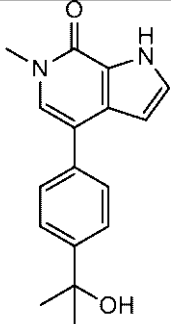
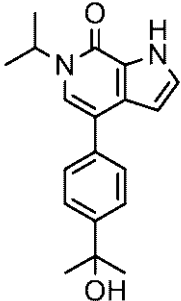
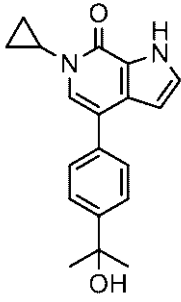
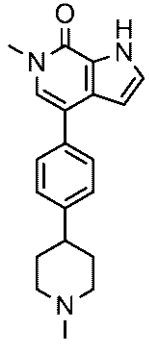
【表 1 - 5】

	<p>N-メチル-4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-N-フェニルベンズアミド</p>	10
	<p>N-(シアノメチル)-N-メチル-4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド</p>	20
	<p>N-(2-メトキシエチル)-4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド</p>	30
	<p>tert-ブチル 7-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボキシレート</p>	30

【表 1 - 6】

	<p>tert-ブチル N-[4-(6-メチル-7-オキソ -1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェ ニル]カルバメート</p>	10
	<p>3-メチル-7-(6-メチル-7-オキソ-1H- ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-1,3,4,5- テトラヒドロ-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オ ン</p>	20
	<p>7-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3- c]ピリジン-4-イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ- 1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン</p>	30
	<p>N,N-ジメチル-3-(7-オキソ-6-プロピル -1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベン ズアミド</p>	40
	<p>N,N-ジメチル-3-(6-メチル-7-オキソ- 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベン ズアミド</p>	40

【表 1 - 7】

	<p>4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>
	<p>4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>
	<p>6-シクロプロピル-4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>
	<p>6-メチル-4-[4-(1-メチル-4-ピペリジル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>

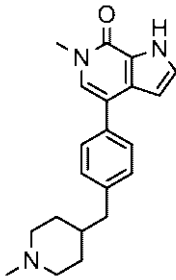
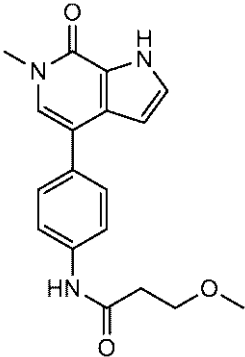
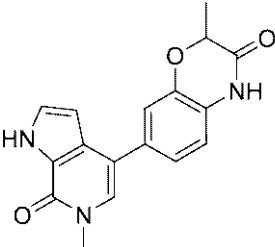
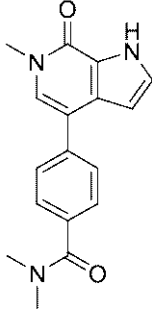
10

20

30

40

【表 1 - 8】

	<p>6-メチル-4-[4-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>
	<p>3-メトキシ-N-[4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニル]プロパンアミド</p>
	<p>2-メチル-7-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン</p>
	<p>N,N-ジメチル-4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド</p>

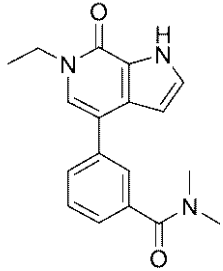
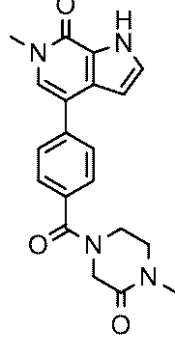
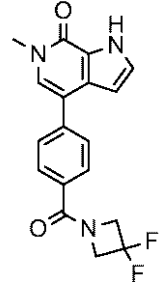
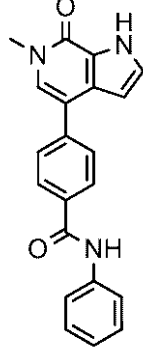
10

20

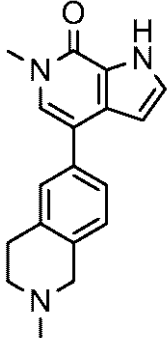
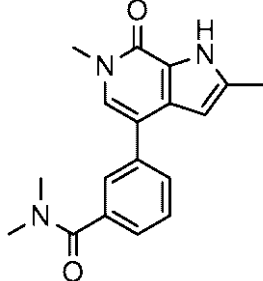
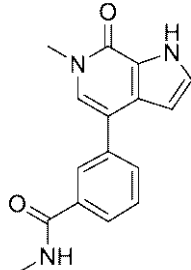
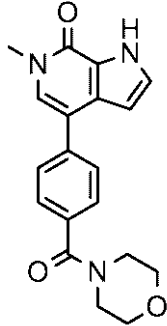
30

40

【表 1 - 9】

	<p>3-(6-エチル-7-オキソ-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-4-イル)-N,N-ジメチル- ベンズアミド</p>	10
	<p>6-メチル-4-[4-(4-メチル-3-オキソ-ピ ペラジン-1-カルボニル)フェニル]-1H-ピ ロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>	20
	<p>4-[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カル ボニル)フェニル]-6-メチル-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-7-オン</p>	30
	<p>4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3- c]ピリジン-4-イル)-N-フェニル-ベンズ アミド</p>	40

【表 1 - 10】

	<p>6-メチル-4-(2-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>
	<p>3-(2,6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド</p>
	<p>N-メチル-3-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド</p>
	<p>6-メチル-4-[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>

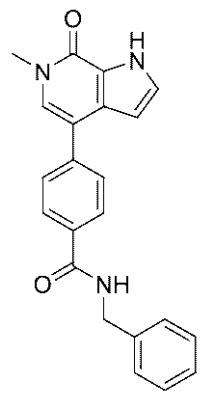
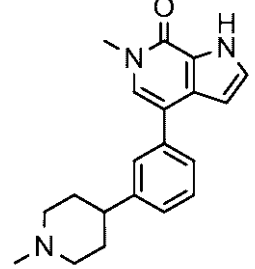
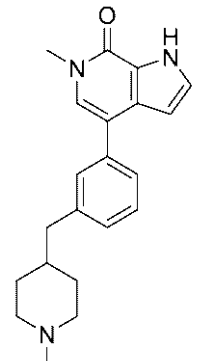
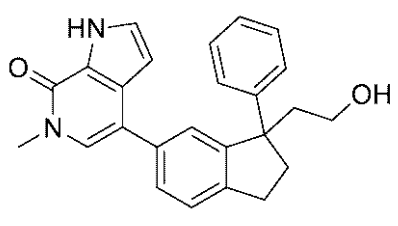
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

	<p>N-ベンジル-4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド</p>	10
	<p>6-メチル-4-[3-(1-メチル-4-ピペリジル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>	20
	<p>6-メチル-4-[3-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>	30
	<p>4-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルインダン-5-イル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>	40

およびこれらの塩。

【 0 0 8 3 】

式 (I) の化合物に関するある種の実施形態において：

R^1 がメチルであり；かつ R^2 がエトキシカルボニルである場合；A は、2 - フルオロ - 5 - (エチルスルホニル)フェニルではなく；

R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - (2, 2 - ジメチルプロパ - 1 - イルオキシ) - 5 - アミノフェニルではなく；

R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - (2, 2, - ジメチルプロパ - 1 - イルオキシ) - 5 - ニトロフェニルではなく；

R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、3 - (エチルスルホニル) -

6 - フルオロフェニルではなく；

R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - エトキシ - 5 - (メチルスルホニル) フェニルではなく；

R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニルではなく；

R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - (2 - tert - ブトキシ - 1 - メチルエトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニルではなく；

R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - イソ - ブトキシ - 5 - メチルスルホニルフェニルではなく；そして

R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - (2 - メチルプロポキシ) - 5 - エチルスルホニルアミノフェニルではない。

10

【0084】

式 (I) の化合物に関するある種の実施形態において；

R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - イソ - プロポキシ - 5 - メチルスルホニルフェニルではない。

【0085】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、WO 2013 / 097052 のいかなる化合物をも除く。いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、WO 2013 / 097601 のいかなる化合物をも除く。

【0086】

20

ある種の実施形態において、本発明は、実施例 48 および 50 に記載されるとおりの化合物 1000 ならびにそれらの塩を提供する。本発明はまた、化合物 1000 と実施例 50 に記載されるとおりの TAF1 - BD2 標的との結合をモニターすることによって、化合物が TAF1 - BD2 を阻害する能力を評価するための方法を提供する。

【0087】

ある種の実施形態において、本発明は、実施例 49 および 50 に記載されるとおりの化合物 1001 ならびにそれらの塩を提供する。本発明はまた、化合物 1001 と実施例 50 に記載されるとおりの CECR2 標的との結合をモニターすることによって、化合物が CECR2 を阻害する能力を評価するための方法を提供する。

【0088】

30

一実施形態は、本明細書で開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なアジュバント、キャリア、またはビヒクルを含む組成物を提供する。

【0089】

一実施形態は、本明細書で開示されるものまたはその薬学的に受容可能な塩を動物に投与する工程を包含する、動物においてプロモドメイン媒介性障害を処置するための方法を提供する。

【0090】

一実施形態は、医学療法における使用のための本明細書で開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0091】

40

一実施形態は、プロモドメイン媒介性障害の予防的または治療的処置のための本明細書で開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0092】

一実施形態は、動物（例えば、ヒトのような哺乳動物）においてプロモドメイン媒介性障害を処置するための医薬を調製するための、本明細書で開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用を提供する。

【0093】

一実施形態は、本明細書で開示される化合物またはその塩を調製するために有用である本明細書で開示される合成中間体および合成プロセスを提供する。

（使用、製剤および投与）

50

(薬学的に受容可能な組成物)

【0094】

別の局面は、式(I)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物を包含する。一実施形態において、上記組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルをさらに含む。別の実施形態において、上記組成物は、プロモドメインを測定可能に阻害するために有効な上記化合物の量をさらに含む。ある種の実施形態において、上記組成物は、その必要性のある患者への投与のために製剤化される。

【0095】

用語「患者」または「個体」とは、本明細書で使用される場合、動物、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトをいう。一実施形態において、患者または個体は、ヒトをいう。

【0096】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル」とは、一緒に製剤化される化合物の薬理学的活性を損なわない非毒性のキャリア、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の組成物において使用され得る薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝化物質（例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩もしくは電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム）、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂。

【0097】

式Iの化合物またはその塩を含む組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経皮的に、直腸に、鼻に、口内に、舌下に、膺に、腹腔内に、肺内に、皮内に、硬膜外に、または移植されたレザパを介して投与され得る。用語「非経口的」とは、本明細書で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、くも膜下(intrathecal)、肝臓内、病変内、および頭蓋内の注射または注入技術を含む。

【0098】

一実施形態において、式Iの化合物もしくはその塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその塩またはその塩を含む組成物は、経口投与のための固体剤形として製剤化される。経口投与のための固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および粒剤が挙げられる。ある種の実施形態において、式(I)の化合物もしくはその塩、さらにまたは本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む固体経口剤形は、以下のうちの1もしくはこれより多くを含む：(i)不活性の、薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム）および(ii)充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、またはケイ酸）、(iii)結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースまたはアカシア）、(iv)保湿剤（例えば、グリセロール）、(v)崩壊剤（例えば、アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケートまたは炭酸ナトリウム）、(vi)溶解遅延剤（例えば、パラフィン）、(vii)吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム塩）、(viii)湿潤剤（例えば、セチルアルコールまたはモノステアリン酸グリセロール）、(ix)吸収剤（例えば、カオリンまたはベントナイトクレイ）、ならびに(x)滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコールまたはラウリル硫酸ナトリウム）。ある種の実施形態において、上記固体経口剤形は、カプセル剤、錠剤または丸剤として製

10

20

30

40

50

剤化される。ある種の実施形態において、上記固体経口剤形は、緩衝化剤をさらに含む。ある種の実施形態において、固体経口剤形のためのこのような組成物は、1もしくはこれより多くの賦形剤（例えば、ラクトースもしくは乳糖、ポリエチレングリコールなど）を含む軟質および硬質の充填ゼラチンカプセルにおいて充填剤として製剤化され得る。

【0099】

ある種の実施形態において、式Iの化合物もしくはその塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および粒剤は、腸溶性コーティングのようなコーティングまたは殻を必要に応じて含む。それらは、不透明化剤を必要に応じて含み得、そしてまた活性成分を腸管のみで放出するか、または優先的に腸管のある部分において、必要に応じて遅延した様式で、放出する組成物であり得る。埋め込み組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含み、これらはまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤、および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセルにおいて充填剤として使用され得る。

10

【0100】

別の実施形態において、組成物は、微小被包された式(I)の化合物、または本明細書中に開示される化合物もしくはその塩を含み、そして必要に応じて、1もしくはこれより多くの賦形剤をさらに含む。

【0101】

別の実施形態において、組成物は、経口投与のための、式Iの化合物またはその塩を含む液体投与製剤を含み、そして必要に応じて、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁物、シロップ剤およびエリキシル剤のうちの1もしくはこれより多くをさらに含む。ある種の実施形態において、上記液体剤形は、必要に応じて、不活性希釈剤（例えば、水または他の溶媒）、可溶化剤、および乳化剤（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、および胡麻油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールもしくはソルビタンの脂肪酸エステル）、ならびにこれらの混合物のうちの1もしくはこれより多くをさらに含む。ある種の実施形態において、液体経口組成物は、必要に応じて、1もしくはこれより多くのアジュバント（例えば、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤）をさらに含む。

20

30

【0102】

注射用調製物（例えば、滅菌注射用水性もしくは油性懸濁物）は、適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用の溶液、懸濁物またはエマルジョン（例えば、1,3-ブタンジオール中の液剤など）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル溶液（米国薬局方）および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来どおり使用される。この目的のために、任意の刺激の強くない不揮発性油が使用され得る（合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む）。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）は、注射用物の調製において使用される。

40

【0103】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルタを通して濾過することによって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体中で溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態で殺菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【0104】

式(I)の化合物、または本明細書中に開示される化合物の効果を長期化するために、皮下注射または筋肉内注射からの上記化合物の吸収を遅らせることは、しばしば望ましい。これは、不十分な水溶性を有する結晶性または無定形の物質の液体懸濁物の使用によ

50

て達成され得る。そういうわけで、上記化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、これは翻って、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与した化合物形態の吸収の遅延は、油ビヒクル中に上記化合物を溶解または懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド - ポリグリコリド）中に上記化合物の微小被包マトリクスを形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質に依存して、化合物放出速度はコントロールされ得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、上記化合物を、身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョンの中に捕捉することによって調製される。

【0105】

10

ある種の実施形態において、直腸または膣投与のための組成物は、式（I）の化合物、または本明細書中に開示される化合物もしくはその塩と適切な非刺激性賦形剤またはキャリア（例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックス（例えば、周囲温度で固体であるが、体温では液体であり、従って、直腸または膣の腔の中で融解し、式（I）の化合物、または本明細書中に開示される化合物を放出するもの））とを混合することによって調製され得る坐剤として製剤化される。

【0106】

式（I）の化合物、または本明細書中に開示される化合物の局所投与または経皮投与のための剤形の例としては、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル、散剤、液剤、スプレー、吸入薬またはパッチが挙げられる。式（I）の化合物もしくはその塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその塩は、無菌条件下で薬学的に受容可能なキャリア、および必要に応じて保存剤または緩衝液と混合される。さらなる製剤例としては、眼用製剤、点耳剤、点眼剤、経皮パッチが挙げられる。経皮的剤形は、式（I）の化合物またはその塩を媒体（例えば、エタノールまたはジメチルスルホキシド）中に溶解または分散させることによって作製され得る。吸収増強剤はまた、皮膚を横断する化合物のフラックスを増大させるために使用され得る。その速度は、速度コントロール膜を提供するか、またはポリマーマトリクスもしくはゲルの中に上記化合物を分散させるかのいずれかによって、コントロールされ得る。

20

【0107】

式（I）の化合物、または本明細書中に開示される化合物もしくはその塩の鼻用エアロゾルまたは吸入製剤は、生理食塩水中の液剤として、ベンジルアルコールもしくは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用して調製され得る。

30

【0108】

ある種の実施形態において、薬学的組成物は、食品とともにまたは食品を伴わずに投与され得る。ある種の実施形態において、薬学的に受容可能な組成物は、食品を伴わずに投与される。ある種の実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食品と共に投与される。

【0109】

任意の特定の患者に対する具体的な投薬量および処置レジメンは、年齢、体重、全身的な健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物組み合わせ、処置する医師の判断、および処置されている特定の疾患の重症度を含む種々の要因に依存する。組成物中の提供される式Iの化合物またはその塩の量はまた、上記組成物中の特定の化合物に依存する。

40

【0110】

一実施形態において、非経口投与される本発明の化合物の1用量あたりの治療上有効な量は、1日あたり、約0.01~100mg/患者体重のkg、あるいは約0.1~20mg/kgの範囲にあり、使用される化合物の代表的な初期範囲は、0.3~15mg/kg/日である。別の実施形態において、経口単位剤形（例えば、錠剤およびカプセル剤）は、約5~約100mgの本発明の化合物を含む。

【0111】

50

錠剤の経口剤形の例は、約 2 mg、5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、250 mg または 500 mg の式 (I) の化合物またはその塩を含み、約 5 ~ 30 mg の無水ラクトース、約 5 ~ 40 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 5 ~ 30 mg のポリビニルピロリドン (PVP) K30 および約 1 ~ 10 mg のステアリン酸マグネシウムをさらに含む。上記錠剤を製剤化するためのプロセスは、粉末化した成分と一緒に混合し、PVP の溶液とさらに混合する工程を包含する。その得られる組成物は、乾燥され得、造粒され得、ステアリン酸マグネシウムと混合され得、錠剤形態へと従来の装置を使用して圧縮され得る。エアロゾル製剤の例は、約 2 ~ 500 mg の式 I の化合物またはその塩を、適切な緩衝液 (例えば、リン酸緩衝液) の中に溶解し、望ましい場合には、等張剤 (tonicifier) (例えば、塩化ナトリウムのような塩) を添加することによって調製され得る。上記溶液は、例えば、0.2 ミクロンフィルタを使用して濾過されて、不純物および汚染物質が除去され得る。

10

(化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用)

【0112】

別の局面は、プロモドメインの阻害 (インビトロまたはインビボで) のための式 (I) の化合物、または本明細書中に開示される化合物もしくはその塩の使用を含む。

【0113】

別の実施形態は、式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を動物に投与する工程を包含する、動物においてプロモドメイン媒介性障害を処置するための方法を含む。プロモドメイン媒介性障害としては、本明細書で記載されるそれら障害が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0114】

別の実施形態は、動物に、有効量の式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、動物において、細胞傷害性薬剤を含むがん処置の効力を増大させるための方法を含む。

【0115】

別の実施形態は、動物に式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、動物において細胞傷害性薬剤に耐性であるがんの発生を遅延または防止するための方法を含む。

30

【0116】

別の実施形態は、動物においてがん治療への応答の持続時間を長期化するための方法を含み、該方法は、がん治療を受ける上記動物に、式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含し、ここで式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩が投与される場合の上記がん治療への応答の持続時間は、式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩の投与がない場合の上記がん治療への応答の持続時間を超えて延びる。

40

【0117】

別の実施形態は、個体に、(a) 式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩および (b) 細胞傷害性薬剤を投与する工程を包含する、個体においてがんを処置するための方法を含む。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、抗微小管薬剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗菌剤、トポイソメラーゼ II インヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ II インヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非レセプターチロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫療法剤、アポトーシス促進薬剤、LDH-A のインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達

50

インヒビター、H D A C インヒビター、プロテアソームインヒビター、ならびにがん代謝のインヒビターから選択される。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、タキサンである。一実施形態において、上記タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、白金薬剤である。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、E G F R のアンタゴニストである。一実施形態において、上記E G F R のアンタゴニストは、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミンまたはその薬学的に受容可能な塩 (例えば、エルロチニブ) である。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、R A F インヒビターである。一実施形態において、上記R A F インヒビターは、B R A F インヒビターまたはC R A F インヒビターである。一実施形態において、上記R A F インヒビターは、ベムラフェニブである。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、P I 3 K インヒビターである。

10

【 0 1 1 8 】

ある種の実施形態において、処置は、1もしくはこれより多くの症状が発生した後に投与され得る。他の実施形態において、処置は、症状の非存在下で投与され得る。例えば、処置は、症状が始まる前に感受性の個体に (例えば、症状の履歴に鑑みておよび / または遺伝因子もしくは他の感受性因子に鑑みて) 投与され得る。処置はまた、症状が消散した後に、例えば、それらの再発を防止または遅延させるために継続されてもよい。

(プロモドメイン媒介性障害)

【 0 1 1 9 】

20

「プロモドメイン媒介性障害」は、障害の発端、1もしくはこれより多くの症状または疾患マーカーの発現、重症度、または進行における、1もしくはこれより多くのプロモドメイン (例えば、B R D 4) の関与によって特徴付けられる。プロモドメインとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない : A S H 1 L 、 A T A D 2 、 A T A D 2 B 、 B A Z 1 A 、 B A Z 1 B 、 B A Z 2 A 、 B A Z 2 B 、 B P T F 、 B R D 1 、 B R D 2 、 B R D 3 、 B R D 4 、 B R D 7 、 B R D 8 、 B R D 9 、 B R D T 、 B R P F 1 、 B R P F 3 、 B R W D 1 、 B R W D 3 、 C E C R 2 、 C R E B B P (別名 C B P) 、 E P 3 0 0 、 G C N 5 L 2 、 K I A A 2 0 2 6 、 M L L 、 M L L 4 、 P B R M 、 P C A F 、 P H I P 、 S M A R C A 2 、 S M A R C A 4 、 S P 1 0 0 、 S P 1 1 0 、 S P 1 4 0 、 S P 1 4 0 L 、 T A F 1 、 T A F 1 L 、 T R I M 2 4 、 T R I M 2 8 、 T R I M 3 3 、 T R I M 6 6 、 Z M Y N D 8 、 および Z M Y N D 1 1 。

30

【 0 1 2 0 】

プロモドメイン媒介性障害は、がんを含み、以下が挙げられるが、これらに限定されない : 聴神経腫瘍、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病 (単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性) 、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳のがん、乳がん、気管支原性がん、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性 (顆粒球性) 白血病、慢性骨髄性白血病 (c h r o n i c m y e l o g e n o u s l e u k e m i a) 、結腸がん、大腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、異常増殖性への変化 (異形成症および化生) 、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲンレセプター陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞性精巣がん、神経膠腫、膠芽腫、膠肉腫、H鎖病、血管芽腫、肝癌、肝細胞がん、ホルモン不応性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫 (ホジキンおよび非ホジキン) 、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性腫瘍および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ球悪性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、N U T 正中癌 (N M C) 、非小細胞肺癌、乏突起神経膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺

40

50

癌、精上皮腫、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑液膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がんならびにウィルムス腫瘍。

【0121】

ある種の実施形態において、上記がんは、肺がん、乳がん、膵臓がん、大腸がん、および/または黒色腫である。ある種の実施形態において、上記がんは、肺がんである。ある種の実施形態において、上記肺がんは、NSCLCである。ある種の実施形態において、上記がんは、乳がんである。ある種の実施形態において、上記がんは、黒色腫である。

【0122】

プロモドメイン媒介性障害としてはまた、炎症性疾患、炎症状態、および自己免疫疾患を含み、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水溶性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞性動脈炎、糸球体腎炎、肝炎、下垂体炎、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、変形性関節症、膵炎、心膜炎、結節性多発動脈炎、肺炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、毒素性ショック、甲状腺炎、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、白斑、脈管炎、およびウェゲナー肉芽腫症。

【0123】

プロモドメイン媒介性障害としてはまた、AIDS；慢性腎疾患（糖尿病性腎症、高血圧性腎症、HIV関連腎症、糸球体腎炎、ループス腎炎、IgA腎症、巣状糸球体硬化症、膜性糸球体腎炎、微少変化群（minimal change disease）、多発性嚢胞腎および尿細管間質性腎炎が挙げられるが、これらに限定されない）；急性腎疾患または障害または状態（虚血再灌流誘導性、心臓および大手術誘導性、経皮的冠動脈形成術誘導性、造影剤誘導性、敗血症誘導性、肺炎誘導性、および薬物毒性誘導性が挙げられるが、これらに限定されない）；肥満；脂質異常症；高コレステロール血症；アルツハイマー病；メタボリックシンドローム；脂肪肝（hepatic steatosis）；II型糖尿病；インスリン抵抗性；ならびに糖尿病性網膜症が挙げられる。

【0124】

プロモドメインインヒビターはまた、男性避妊を提供するために使用され得る。

（化合物および他の薬剤の共投与）

【0125】

式（I）の化合物もしくはその塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩は、単独でまたは処置のための他の薬剤と組み合わせて使用され得る。例えば、薬学的併用製剤または投与レジメンの第2の薬剤は、式（I）の化合物に補完的な活性を有し得、その結果、それらは互いに悪影響を及ぼさない。上記化合物は、一体の薬学的組成物で一緒にまたは別個に投与され得る。一実施形態において、化合物または薬学的に受容可能な塩は、増殖性疾患およびがんを処置するために、細胞傷害性薬剤と共投与され得る。

【0126】

用語「共投与」とは、式（I）の化合物もしくはその塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、およびさらなる活性な薬学的成分（単数または複数）（細胞傷害性薬剤および放射線処置を含む）の同時の投与、または別個の逐次的投与の任意の様式のいずれかをいう。上記投与が同時でない場合、これらの化合物は、互いに極めて近接した時間で投与される。さらに、これらの化合物が同じ剤形で投与されるか否かは関係なく、例えば、一方の化合物は局所投与され得、別の化合物は経口投与され得る。

【0127】

代表的には、処置されている疾患または状態に対して活性を有する任意の薬剤が、共投与され得る。このような薬剤の例は、Cancer Principles and P

10

20

30

40

50

ractice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出され得る。当業者は、薬物の特定の特性および関与する疾患に基づいて、薬剤のどの組み合わせが有用であることを認識し得る。

【0128】

一実施形態において、上記処置法は、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩および少なくとも1種の細胞傷害性薬剤の共投与を含む。用語「細胞傷害性薬剤」とは、本明細書で使用される場合、細胞機能を阻害もしくは防止および/または細胞死もしくは破壊を引き起こす物質をいう。細胞傷害性薬剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：放射活性同位体（例えば、 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} およびLuの放射活性同位体）；化学療法剤；増殖阻害剤；酵素およびそのフラグメント（例えば、核分解酵素）；ならびに毒素（例えば、細菌、真菌、植物または動物起源の低分子毒素または酵素として活性な毒素（フラグメントおよび/またはその改変体を含む））。

【0129】

例示的な細胞傷害性薬剤は、抗微小管薬剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗菌剤、トポイソメラーゼIIインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼIインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非レセプターチロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫療法剤、アポトーシス促進薬剤、LDH-Aのインヒビター；脂肪酸合成のインヒビター；細胞周期シグナル伝達インヒビター；HDACインヒビター、プロテアソームインヒビター；ならびにがん代謝のインヒビターから選択され得る。

【0130】

「化学療法剤」は、がんの処置において有用な化合物を含む。化学療法剤の例としては、以下が挙げられる：エルロチニブ（タルセバ（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標）、Millennium Pharm.）、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、17-AAG（ゲルダナマイシン）、ラジシコール、乳酸デヒドロゲナーゼA（LDH-A）、フルベストラント（ファスロデックス（登録商標）、AstraZeneca）、スニチブ（スーテント（登録商標）、Pfizer/Sugen）、レトロゾール（フェマーラ（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（グリベック（登録商標）、Novartis）、フィナスネート（finasunate）（パタラニブ（登録商標）、Novartis）、オキサリプラチン（エロキサチン（登録商標）、Sanofi）、5-FU（5-フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、ラパミューン（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（タイケルブ（登録商標）、GSK572016、Glaxo Smith Kline）、ロナファルニブ（Lonafamib）（SCH 66336）、ソラフェニブ（ネクサパール（登録商標）、Bayer Labs）、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標）、AstraZeneca）、AG1478、アルキル化剤（例えば、チオテバおよびサイトキサン（登録商標）シクロホスファミド）；アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファン）；アジリジン（例えば、ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、およびウレドパ）；エチレンイミンおよびメチルメラミン（methyllamelamine）（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミドおよびトリメチロメラミン（trimethylomelamine）を含む）；アセトゲニン（特に、プラタシンおよびプラタシノン）；カンプトテシン（トポテカンおよびイリノテカンを含む）；プリオスタチン；カリスタチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成アナログを含む）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；アドレノコルチコステロイド（プレドニゾンおよびプレドニゾロンを含む）；酢酸シプロ

テロン；5 - レダクターゼ（フィナステリドおよびデュタステリドを含む）；ポリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタット、ドラスタチン；アルデスロイキン、タルク、デュオカルマイシン（その合成アナログ、KW - 2189およびCB1 - TM1を含む）；エリユテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード（例えば、クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード）；ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチン（ranimnustine））；抗生物質（例えば、エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシン 1 Iおよびカリケアマイシン 1 I（Angew Chem, Intl. Ed., Engl., 1994, 33: 183 - 186））；ジネマイシン（ジネマイシンAを含む）；ビスホスホネート（例えば、クロドロネート）；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチン発色団および関連の色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン（authramycin）、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、アドリアマイシン（登録商標）（ドキシソルピシン）、モルホリノ - ドキシソルピシン、シアノモルホリノ - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソルピシンおよびデオキシドキシソルピシン）、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン（例えば、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン）；代謝拮抗物質（例えば、メトトレキサートおよび5 - フルオロウラシル（5 - FU））；葉酸アナログ（例えば、デノブテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート）；プリンアナログ（例えば、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン）；ピリミジンアナログ（例えば、アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン）；アンドロゲン（例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン）；抗副腎（anti - adrenals）（例えば、アミノグルテチミド、ミトータン、トリロスタン）；葉酸補充剤（folic acid replenisher）（例えば、フォリン酸）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトレキサート（edatraxate）；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エフロルニチン（elfomithine）；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン（lonidainine）；マイタンシノイド（例えば、マイタンシンおよびアンサマイトシン）；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール（mopidamol）；ニトラエリン（nitraerine）；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）ポリサッカリド複合体（JHS Natural Products, Eugene, Oreg.）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T - 2トキシン、ベラクリンA、ロリジンAおよびアングイジン）；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara - C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド（例えば、タキソール（パクリタキセル；Bristol - Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、アブラキサン（登録商標）（クレモフォル非

10

20

30

40

50

含有)、バクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤(American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.)、およびタキソテル(登録商標)(ドセタキセル、ドキシタキセル; Sano fi - A vent i s); クロラムブシル; ジェムザール(登録商標)(ゲムシタピン); 6 - チオグアニン; メルカプトプリン; メトトレキサート; 白金アナログ(例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン); ビンブラスチン; エトポシド(VP - 16); イホスファミド; ミトキサントロン; ピンクリスチン; ナベルピン(登録商標)(ピノレルピン); ノバントロン; テニポシド; エダトレキサート; ダウノマイシン; アミノプテリン; カペシタピン(ゼローダ(登録商標)); イバンドロネート; CPT - 11; トポイソメラーゼインヒビターRFS 2000; ジフルオロメチルオルニチン(DMFO); レチノイド(例えば、レチノイン酸); ならびに上記のうちのいずれかの薬学的に受容可能な塩、酸および誘導体。

10

【0131】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる: (i) 腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤(例えば、抗エストロゲンおよび選択的エストロゲンレセプターモジュレーター(SERM)(例えば、タモキシフェン(ノルバデックス(登録商標)); クエン酸タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびフェアストン(登録商標)(クエン酸トレミフェン))が挙げられる); (ii) 副腎皮質におけるエストロゲン生成を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼインヒビター(例えば、4(5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、メゲース(登録商標)(酢酸メゲストロール)、アロマシン(登録商標)(エキセメスタン; Pfizer)、ホルメスタン(formestane)、ファドロゾール、リビゾール(登録商標)(ボロゾール)、フェマラ(登録商標)(レトロゾール; Novartis)、およびアリミデックス(登録商標)(アナストロゾール; AstraZeneca)); (iii) 抗アンドロゲン(例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリドおよびゴセレリン; プセレリン、トリプトレリン(tripterelin)、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、オールトランスレチノイン酸、フェンレチニド、ならびにトロキサシタピン(1, 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ)); (iv) プロテインキナーゼインヒビター; (v) 脂質キナーゼインヒビター; (vi) アンチセンスオリゴヌクレオチド(特に、異所性細胞増殖に関わるシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC - 、RalfおよびH - Rasのような); (vii) リボザイム(例えば、VEGF発現インヒビター(例えば、アンジオザイム(登録商標))およびHER2発現インヒビター); (viii) ワクチン(例えば、遺伝子療法ワクチン、例えば、アロベクチン(登録商標)、ロイベクチン(登録商標)、およびバキシド(登録商標)); プロロイキン(登録商標)、rIL - 2; トポイソメラーゼ1インヒビター(例えば、ルルトテカン(登録商標)); アバレリクス(登録商標)rmRH); ならびに(ix) 上記のうちのいずれかの薬学的に受容可能な塩、酸および誘導体。

20

30

40

【0132】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる: 抗体(例えば、アレムツズマブ(キャンパス)、ペバシズマブ(アバスチン(登録商標)、Genentech); セツキシマブ(アービタックス(登録商標)、Imclone); パニツムマブ(ベクチビックス(登録商標)、Amgen)、リツキシマブ(リツキサン(登録商標)、Genentech/Biogen Idec)、ペルツズマブ(オムニターグ(登録商標)、2C4、Genentech)、トラスツズマブ(ハーセプチン(登録商標)、Genentech)、トシツモマブ(ベキサール、Corixa)、および抗体薬物結合体、ゲムツズマブオゾガマイシン(マイロターグ(登録商標)、Wyeth)。本発明の化合物と組み合わせる薬剤として治療可能性を有するさらなるヒト化モノクローナル抗体としては、以下が

50

挙げられる：アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バビニューズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブベゴル、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、バリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シプロツズマブ、シプリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキン (tucotuzumab celmoleukin)、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビシリズマブ、ならびに専らヒトの組換え配列である抗インターロイキン - 12 (ABT - 874 / J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories)、インターロイキン - 12 p40 タンパク質を認識するように遺伝子改変された全長 IgG₁ 抗体。

【0133】

化学療法剤としてはまた、「EGFRインヒビター」が挙げられ、これは、EGFRに結合するかまたはさもなければEGFRと直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を防止または減少させる化合物に言及し、そして代わりに「EGFRアンタゴニスト」とも言及される。このような薬剤の例としては、EGFRに結合する抗体および低分子が挙げられる。EGFRに結合する抗体の例としては、以下が挙げられる：MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB 8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (米国特許第4,943,533号、Mendelsohnらを参照のこと) およびこれらの改変体 (例えば、キメラ化225 (C225またはセツキシマブ; アービタックス (ERBUTIX) (登録商標)) および新形態のヒト225 (reshaped human 225) (H225) (WO 96/40210、Imclone Systems Inc. を参照のこと)); IMC - 11F8、完全ヒトEGFR標的化抗体 (Imclone); II型変異EGFRを結合する抗体 (米国特許第5,212,290号); 米国特許第5,891,996号に記載されるとおりのEGFRを結合するヒト化およびキメラ抗体; ならびにEGFRを結合するヒト抗体 (例えば、ABX - EGFRまたはパニツムマブ (WO 98/50433、Abgenix / Amgenを参照のこと)); EMD 55900 (Stragliottoら, Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD 7200 (マツズマブ) EGFR結合に関してEGFおよびTGF- β の両方と競合する、EGFRに対して指向されるヒト化EGFR抗体 (EMD / Merck); ヒトEGFR抗体、HuMax - EGFR (Gen Mab); E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 およびE7.6.3として公知であり、米国特許第6,235,883号に記載される完全ヒト抗体; MDX - 447 (Medarex Inc); ならびにmAb 806またはヒト化mAb 806 (Johnsら, J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))。上記抗EGFR抗体は、細胞傷害性薬剤と結合体化され、従って、免疫結合体を生成し得る (例えば、EP 659,439 A2を参照、Merck Patent GmbHのこと)。EGFRアンタゴニストとしては、以下の米国特許：米国特許第5,616,582号、同第5,457,105号、同第5,475,001号、同第5,654,307号、同第5,679,683号、同第6,084,095号、同第6,265,410号、同第6,455,534号、同第6,521,620号、同第6,596,726号、同第6,713,484号、同第5,770,599号、同第6,140,332号、同第5,866,572号、同第6,399,602号、同第6,344,459号、同第6,602,863号、同第6,391,87

10

20

30

40

50

4号、同第6,344,455号、同第5,760,041号、同第6,002,008号、および同第5,747,498号、ならびに以下のPCT公報:WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016、およびWO99/24037に記載される化合物のような低分子が挙げられる。特定の低分子EGFRアンタゴニストとしては、以下が挙げられる:OSI-774(CP-358774、エルロチニブ、タルセバ(登録商標)Genentech/OSI Pharmaceuticals);PD183805(CI-1033、2-プロベンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-ホルホルニル)プロボキシ]-6-キナゾリニル]-、ジヒドロクロリド、Pfizer Inc.);ZD1839、ゲフィチニブ(イレッサ(登録商標))4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-ホルホルノプロボキシ)キナゾリン、AstraZeneca);ZM105180((6-アミノ-4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾリン、Zeneca);BIBX-1382(N8-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン、Boehringer Ingelheim);PKI-166((R)-4-[4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール);(R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン);CL-387785(N-[4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチンアミド);EKB-569(N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド)(Wyeth);AG1478(Pfizer);AG1571(SU5271;Pfizer);二重EGFR/HER2チロシンキナーゼインヒビター(例えば、ラパチニブ(タイケルブ(登録商標)、GSK572016またはN-[3-クロロ-4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-6[[[2メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミン))。

【0134】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる:「チロシンキナーゼインヒビター」(前述の段落で示されるEGFR標的化薬物を含む);低分子HER2チロシンキナーゼインヒビター(例えば、Takedaから入手可能なTAK165);CP-724,714、ErbB2レセプターチロシンキナーゼの経口の選択的インヒビター(PfizerおよびOSI);EGFRに優先的に結合するが、HER2を過剰発現する細胞とEGFRを過剰発現する細胞との両方を阻害する二重HERインヒビター(例えば、EKB-569(Wyethから入手可能));ラパチニブ(GSK572016;Glaxo-SmithKlineから入手可能)、経口HER2およびEGFRチロシンキナーゼインヒビター;PKI-166(Novartisから入手可能);汎用性HERインヒビター(pan-HER inhibitor)(例えば、カネルチニブ(CI-1033;Pharmacia));Raf-1インヒビター(例えば、Raf-1シグナル伝達を阻害するISIS Pharmaceuticalsから入手可能なアンチセンス薬剤ISIS-5132);非HER標的化TKインヒビター(例えば、メシル酸イマチニブ(グリベック(登録商標)、Glaxo SmithKlineから入手可能));マルチ標的化チロシンキナーゼインヒビター(例えば、スニチニブ(スーテント(登録商標)、Pfizerから入手可能));VEGFレセプターチロシンキナーゼインヒビター(例えば、パタラニブ(PTK787/ZK222584,Novartis/Schering AGから入手可能));MAPK細胞外調節性キナーゼIインヒビターCI-1040(Pharmaciaから入手可能);キナゾリン(例えば、PD153035、4-(3-クロロアニリノ)キナゾリン);ピリドピリミジン;ピリミドピリミジン;ピロロピリミジン(例えば、CGP59326、CGP60261およびCGP62706);ピラゾロピリミジン、4-(フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン;クルクミン(ジフェルロイルメタン(diferuloyl methane

10

20

30

40

50

)、4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタルイミド);ニトロチオフエン部分を含むチルホスチン;PD-0183805(Warner-Lambert);アンチセンス分子(例えば、HERコード核酸に結合するもの);キノキサリン(米国特許第5,804,396号);チルホスチン(米国特許第5,804,396号);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);汎用性HERインヒビター(例えば、CI-1033(Pfizer));アフィニタック(ISIS 3521;ISIS/Lilly);メシル酸イマチニブ(グリベック(登録商標));PKI 166(Novartis);GW2016(GlaxoSmithKline);CI-1033(Pfizer);EKB-569(Wyeth);セマキシニブ(Pfizer);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);INC-1C11(Imclone)、ラパマイシン(シロリムス、ラバミューン(登録商標));または以下の特許公報のうちのいずれかに記載されるとおり:米国特許第5,804,396号;WO 1999/09016(American Cyanamid);WO 1998/43960(American Cyanamid);WO 1997/38983(Warner Lambert);WO 1999/06378(Warner Lambert);WO 1999/06396(Warner Lambert);WO 1996/30347(Pfizer, Inc);WO 1996/33978(Zeneca);WO 1996/3397(Zeneca)およびWO 1996/33980(Zeneca)。

10

20

【0135】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる:デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化二ヒ素、アスパラギナーゼ、BCG生、ベバシズマブ(bevacuzimab)、ベキサロテン、クラドリピン、クロファラビン、ダルベポエチン、デニロイキン、デクスラゾキサソ、エボエチン、エルロチニブ(elotinib)、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリットマブ、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、レナリドミド、レバミゾール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オペレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペグアダマゼ(pegademase)、ペグアスパラガーゼ(pegaspargase)、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、VM-26、6-TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルルピシン、ゾレドロネート、およびゾレドロン酸、ならびにこれらの薬学的に受容可能な塩。

30

【0136】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる:ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバル酸チキソコルトール、トリウムシノロンアセトニド、トリウムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-ブチレート、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ジプロピオン酸アクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン-17-ブチレート、クロベタゾール-17-プロピオネート、カプロン酸フルオコルトロン、ピバル酸フルオコルトロンおよび酢酸フルプレドニデン;免疫選択抗炎症ペプチド(ImSAID)(例えば、フェニルアラニン-グルタミン-グリシン(FEG)およびそのD-異性形態(feG)(IMULAN BioTherapeutics, LLC));抗リウマチ薬(例えば、アザチオプリン、シクロスポリン(ciclosporin)(シクロスポリンA)、D-ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、ミノサイクリン、スルファサラジン)、腫瘍壊死因子(TNF)ブロッカ

40

50

ー（例えば、エタネルセプト（エンブレル）、インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）、セルトリズマブペゴル（Cimzia）、ゴリムマブ（Simpoini）、インターロイキン1（IL-1）ブロッカー（例えば、アナキンラ（Kineret）、T細胞共刺激ブロッカー（例えば、アバタセプト（Orenzia）、インターロイキン6（IL-6）ブロッカー（例えば、トシリズマブ（アクテムラ（ACTEMERA）（登録商標））；インターロイキン13（IL-13）ブロッカー（例えば、レプリキズマブ）；インターフェロン（IFN）ブロッカー（例えば、ロンタリズマブ）；7インテグリンブロッカー（例えば、rhuma7）；IgE経路ブロッカー（例えば、抗M1プリム）；分泌型ホモトリマーLTa3および膜結合ヘテロトリマーLTa1/2ブロッカー（例えば、抗リンホトキシン（LTa））；放射活性同位体（例えば、 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} およびLuの放射活性同位体）；種々の治験薬（例えば、チオプラチン、PS-341、フェニルブチレート、ET-18- OCH_3 、またはファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（L-739749、L-744832））；ポリフェノール（例えば、ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸およびその誘導体）；オートファジーインヒビター（例えば、クロロキン）；-9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、マリノール（登録商標））；-ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン、スコボレチン（scopolactin）、および9-アミノカンプトテシン）；ポドフィロトキシン；テガフル（ウフトラル（UFTORAL）（登録商標））；ベキサロテン（タルグレチン（登録商標））；ビスホスホネート（例えば、クロドロネート（例えば、ボネフォス（登録商標）またはオスタック（OSTAC）（登録商標））、エチドロネート（ジドロカル（DIDROCAL）（登録商標））、NE-58095、ゾレドロネ酸/ゾレドロネート（ゾメタ（登録商標））、アレンドロネート（フォサマックス（登録商標））、パミドロネート（アレディア（登録商標））、チルドロネート（スケリッド（登録商標））、またはリセドロネート（アクトネル（登録商標）））；ならびに上皮成長因子レセプター（EGF-R）；ワクチン（例えば、テラトープ（登録商標）ワクチン）；ペリホシン、COX-2インヒビター（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソームインヒビター（例えば、PS341）；CCI-779；チピファルニブ（R11577）；オラフェニブ、ABT510；Bcl-2インヒビター（例えば、オブリメルセンナトリウム（ジェナセンス（登録商標）））；ピキサントロン；ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（例えば、ロナファルニブ（SCH 6636、サラザールTM））；ならびに上記のうちのいずれかの薬学的に受容可能な塩、酸または誘導体；ならびに上記のうちの2種またはこれより多くの組み合わせ（例えば、CHOP（シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、およびブレドニゾロンの併用療法の略称）；ならびにFOLFOX（5-FUおよびロイコボリンと併用したオキサリプラチン（エロキサチンTM）での処置レジメンの略称）。

【0137】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる：鎮痛効果、解熱効果および抗炎症効果を有する非ステロイド系抗炎症薬。NSAIDとしては、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的インヒビターが挙げられる。NSAIDの具体例としては、以下が挙げられる：アスピリン、プロピオン酸誘導体（例えば、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジンおよびナプロキセン）、酢酸誘導体（例えば、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナク）、エノール酸誘導体（例えば、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカムおよびイソキシカム）、フェナム酸誘導体（例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸）、ならびにCOX-2インヒビター（例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブ）。NSAIDは、関節リウマチ、変形性関節症、炎症性関節炎

10

20

30

40

50

、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移による骨痛 (metastatic bone pain)、頭痛および片頭痛、術後痛、炎症および組織傷害に起因する軽度から中程度の疼痛、発熱、イレウス、ならびに腎臓痛のような状態の症状軽減に関して適応され得る。

【0138】

化学療法剤はまた、以下を含む：アルツハイマー病の処置剤（例えば、塩酸ドネペジルおよびリバスチグミン）；パーキンソン病の処置（例えば、L-ドパノカルビドパ、エンタカポン、ロピニロール (ropinirole)、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル (trihexphenidyl)、およびアマンタジン）；多発性硬化症 (MS) を処置するための薬剤（例えば、インターフェロン（例えば、アボネックス（登録商標）およびレビフ（登録商標））、酢酸グラチラマー、およびミトキサントロン）；喘息の処置（例えば、アルブテロールおよびモンテルカストナトリウム）；統合失調症を処置するための薬剤（例えば、ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドール）；抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンのような）；免疫調節性および免疫抑制性の薬剤（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド (cyclophosphamide)、アザチオプリン、およびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗てんかん薬、イオンチャネルブロッカー、リルゾール、および抗パーキンソン剤）；心血管疾患を処置するための薬剤（例えば、β-ブロッカー、ACEインヒビター、利尿薬、ニトレート、カルシウムチャネルブロッカー、およびスタチン）；肝臓疾患を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤）；血液障害を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、抗白血病薬および増殖因子）；ならびに免疫不全障害を処置するための薬剤（例えば、グロブリン）。

【0139】

さらに、化学療法剤は、本明細書で記載される化学療法剤のうちのいずれかの薬学的に受容可能な塩、酸または誘導体、ならびにそれらのうちの2種もしくはこれより多くの組み合わせを含む。

【0140】

炎症性疾患または自己免疫疾患を処置するために、式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：メトトレキサート、トファシチニブ、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、スルファサラジン、メサラジン、オルサラジン、クロロキニン (chloroquine) / ヒドロキシクロロキニン、ペニシラミン、金チオリンゴ酸（筋肉内および経口）、アザチオプリン、コルヒチン、コルチコステロイド（経口、吸入、および局所注射）、β-2アドレナリン作用性レセプターアゴニスト（サルブタモール、テルブタリン、サルメテロール (salmeterol)）、キサンチン（テオフィリン、アミノフィリン）、クロモグリケート、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム）、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID（例えば、イブプロフェン）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン）、ホスホジエステラーゼインヒビター、アデノシンアゴニスト (adenosine agonist)、抗血栓剤、補体インヒビター、アドレナリン作動薬、炎症促進性サイトカイン（例えば、TNFまたはIL-1）によるシグナル伝達に干渉する薬剤（例えば、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼインヒビター）、IL-1変換酵素インヒビター、T細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、キナーゼインヒビター）、メタロプロテイナーゼインヒビター、スルファサラジン、6-メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素インヒビター、可溶性サイトカインレセプター（例えば、可溶性p55またはp75 TNFレセプターならびに誘導体p75 TNFRigG (エタネルセプト) およびp55 TNFRigG (レネル

セプト)、*siL-1RI*、*siL-1RII*、*siL-6R*)、抗炎症性サイトカイン(例えば、*IL-4*、*IL-10*、*IL-11*、*IL-13*および*TGF*)、セレコキシブ、葉酸、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチルプレドニゾロン、金チオリンゴ酸ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロボキシフェンナブシレート/*apap*、フォレート、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドン*HCl*、酒石酸水素ヒドロコドン/*apap*、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドール*HCl*、サルサレート(*salasalate*)、スリンダク、シアノコバラミン/*fa*/ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、プレドニゾロン、コルチゾン、ベタメタゾン、硫酸モルフィン、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン(*glucosamine sulfate*)/コンドロイチン、アミトリプチリン*HCl*、スルファジアジン、オキシコドン*HCl*アセトアミノフェン、オロパタジン*HCl*、ミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、*IL-1 TRAP*、*MRA*、*CTLA4-IG*、*IL-18 BP*、抗*IL-12*、抗*IL15*、*BIRB-796*、*SCIO-469*、*VX-702*、*AMG-548*、*VX-740*、ロフルミラスト、*IC-485*、*CDC-801*、*SLP1*アゴニスト(例えば、*FTY720*)、*PKC*ファミリーインヒビター(例えば、ルボキシスタウリンまたは*AEB-071*)あるいはメソプラム。ある種の実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、メトトレキサートまたはレフルノミドと共投与され得る。中程度または重度の関節リウマチ症例では、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、上記のように、シクロスポリンおよび抗*TNF*抗体と共投与され得る。式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩はまた、以下と共投与され得る：ブデソニド(*budenoside*)；上皮増殖因子；コルチコステロイド；シクロスポリン、スルファサラジン；アミノサリチレート；6-メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リボキシゲナーゼインヒビター；メサラミン；オルサラジン；バルサラジド；抗酸化剤；トロンボキサンインヒビター；*IL-1*レセプターアンタゴニスト；抗*IL-1*モノクローナル抗体；抗*IL-6*モノクローナル抗体；増殖因子；エラスターゼインヒビター；ピリジニル-イミダゾール化合物；他のヒトサイトカインまたは増殖因子(例えば、*TNF*、*LT*、*IL-1*、*IL-2*、*IL-6*、*IL-7*、*IL-8*、*IL-12*、*IL-15*、*IL-16*、*IL-23*、*EMAP-II*、*GM-CSF*、*FGF*、および*PDGF*)に対する抗体またはアンタゴニスト；細胞表面分子(例えば、*CD2*、*CD3*、*CD4*、*CD8*、*CD25*、*CD28*、*CD30*、*CD40*、*CD45*、*CD69*、もしくは*CD90*またはそれらのリガンド)；メトトレキサート；シクロスポリン；*FK506*；ラパマイシン；ミコフェノール酸モフェチル；レフルノミド；*NSAID*(例えば、イブプロフェン)；コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン)；ホスホジエステラーゼインヒビター；アデノシンアゴニスト；抗血栓剤；補体インヒビター；アドレナリン作動薬；炎症促進性サイトカイン(例えば、*TNF-5*または*IL-1*)によるシグナル伝達に干渉する薬剤(例えば、*NIK*、*IKK*、または*MAPキナーゼインヒビター*)；*IL-1*変換酵素インヒビター；*TNF*変換酵素インヒビター；T細胞シグナル伝達インヒビター(例えば、キナーゼインヒビター)；メタロプロテイナーゼインヒビター；スルファサラジン；アザチオプリン；6-メルカプトプリン；アンジオテンシン変換酵素インヒビター；可溶性サイトカインレセプター(例えば、可溶性*p55*または*p75 TNF*レセプター、*siL-1RI*、*siL-1RII*、*siL-6R*)、ならびに抗炎症性サイトカイン(例えば、*IL-4*、*IL-10*、*IL-11*、*IL-13*または*TGF*)。

【0141】

クローン病を処置するために、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、*TNF*アンタゴニスト(例えば、抗*TNF*抗体)、*D2E7*(アダリムマブ)、*CA2*(

10

20

30

40

50

インフリキシマブ)、CDP 571、TNFR-Ig構築物、(p75TNFRigG (エタネルセプト))、p55TNFRigG (レネルセプトTM)インヒビター、またはPDE4インヒビターと共投与され得る。

【0142】

炎症性腸疾患を処置するために、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：コルチコステロイド(例えば、ブデソニドまたはデキサメタゾン)；スルファサラジン、5-アミノサリチル酸；オルサラジン；炎症促進性サイトカイン(例えば、IL-1)の合成または作用に干渉する薬剤(例えば、IL-1変換酵素インヒビターまたはIL-1ra)；T細胞シグナル伝達インヒビター(例えば、チロシンキナーゼインヒビター)；6-メルカプトプリン；IL-11；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプトプリン；インフリキシマブ；コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム；ジフェノキシレート/硫酸アトロピン(atrop sulfate)；塩酸ロペラミド；メトトレキサート；オメプラゾール；フォレート；シプロフロキサシン/デキストロース-水；酒石酸水素ヒドロコドン/apap；塩酸テトラサイクリン；フルオシノニド；メトロニダゾール；チメロサル/ホウ酸；コレスチラミン/スクロース；塩酸シプロフロキサシン；硫酸ヒヨスチアミン；塩酸メペリジン；塩酸ミダゾラム；オキシコドンHCl/アセトアミノフェン；塩酸プロメタジン；リン酸ナトリウム；スルファメトキサゾール/トリメトプリム；セレコキシブ；ポリカルボフィル；プロボキシフェンナブシレート；ヒドロコルチゾン；マルチビタミン；バルサラジドナトリウム；リン酸コデイン/apap；コレセベラムHCl；シアノコバラミン；葉酸；レボフロキサシン；メチルプレドニゾン；ナタリズマブまたはインターフェロン-。

【0143】

多発性硬化症を処置するために、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：コルチコステロイド；プレドニゾン；メチルプレドニゾン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；4-アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン-1a(アボネックス(登録商標))；Biogen)；インターフェロン-1b(ベタセロン(登録商標))；Chiron/Berlex)；インターフェロン-n3)(Interferon Sciences/Fujimoto)、インターフェロン-(Alfa Wassermann/J&J)、インターフェロン1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)、ペグインターフェロン2b(Enzon/Schering-Plough)、コポリマー1(Cop-1)；コパキソン(登録商標)；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.)；高圧酸素療法；静脈内免疫グロブリン；クラドリピン；他のヒトサイトカインまたは増殖因子およびそれらのレセプター(例えば、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF、またはPDGF)に対する抗体またはアンタゴニスト。

【0144】

AIDSを処置するために、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、細胞表面分子(例えば、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90またはそれらのリガンド)に対する抗体と共投与され得る。式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩はまた、以下と共投与され得る：メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、SLP1アゴニスト、NSAID(例えば、イブプロフェン)、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン)、ホスホジエステラーゼインヒビター、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体インヒビター、アドレナリン作動薬、炎症促進性サイトカイン(例えば、TNFまたはIL-1)によるシグナル伝達に干渉する薬剤(例えば、NIK、IKK、p38またはMAPキナーゼインヒビター)、IL-1変換酵素インヒビター、TACEインヒビター、T細胞シグナル伝達インヒビター(例えば、キナーゼインヒビター)、メタロプロ

テイナーゼインヒビター、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、可溶性サイトカインレセプター（例えば、可溶性p55またはp75 TNFレセプター、s i L - 1 R I、s i L - 1 R I I、またはs i L - 6 R）、あるいは抗炎症性サイトカイン（例えば、I L - 4、I L - 10、I L - 13またはT G F）。

【0145】

式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩はまた、以下のような薬剤と共投与され得る：アレムツズマブ、ドロナビノール、ダクリズマブ、ミトキサントロン、塩酸キサリプロデン、ファンプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、シンナピドール(s i n n a b i d o l)、イムノカインNNS03、ABR-215062、A n e r g i X . M S、ケモカインレセプターアンタゴニスト、BBR-2778、カラグアリン(c a l a g u a l i n e)、CPI-1189、LEM(リボソーム被包ミトキサントロン)、THC.CBD(カンナビノイドアゴニスト)、MBP-8298、メソプラム(P D E 4 イ n ヒビター)、MNA-715、抗I L - 6レセプター抗体、ニューロバックス(n e u r o v a x)、ピルフェニドンアロトラップ1258(p i r f e n i d o n e a l l o t r a p 1258)(RDP-1258)、s T N F - R 1、タランパネル(t a l a m p a n e l)、テリフルノミド、T G F - 2、チプリモチド、VLA-4アンタゴニスト（例えば、TR-14035、VLA4ウルトラヘイラー(V L A 4 U l t r a h a l e r)、またはアンテグレン(A n t e g r a n) - E L A N / B i o g e n)、インターフェロン アンタゴニスト、あるいはI L - 4アゴニスト。

【0146】

強直性脊椎炎を処置するために、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、抗TNF抗体、D2E7(ヒュミラ(登録商標))、CA2(インフリキシマブ)、CDP 571、TNFR-I g構築物、(p75TNFR i g G(エンブレル(登録商標))、またはp55TNFR i g G(レネルセプト(登録商標))。

【0147】

喘息を処置するために、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：アルブテロール、サルメテロール/フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レバアルブテロールHCl、アルブテロール硫酸塩/イプラトロピウム、プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、イプラトロピウム臭化物、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸フォルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン三水和物、フルニソリド、クロモリンナトリウム、塩酸フェキソフェナジン、フルニソリド/メントール、アモキシシリン/クラブラン酸、レボフロキサシン、グアイフェネシン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、モキシフロキサシンHCl、ドキシサイクリンヒクラー、グアイフェネシン/d-メトルフアン、p-エフェドリン/コデイン/-クロルフェニラミン(p - e p h e d r i n e / c o d / - c h l o r p h e n i r)、ガチフロキサシン、塩酸セチリジン、フランカルボン酸モメタゾン、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナテート、セファレキシン、p-エフェドリン/ヒドロコドン/-クロルフェニラミン(p e / h y d r o c o d o n e / c h l o r p h e n i r)、セチリジンHCl/プソイドエフェドリン、フェニレフリン/コデイン/プロメタジン(p h e n y l e p h r i n e / c o d / p r o m e t h a z i n e)、コデイン/プロメタジン、セフプロジル、デキサメタゾン、グアイフェネシン/プソイドエフェドリン、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、テルブタリン硫酸塩、エピネフリン、メチルプレドニゾン、抗I L - 13抗体、または硫酸メタプロテ

レノール。

【 0 1 4 8 】

COPDを処置するために、式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：アルブテロール硫酸塩／イプラトロピウム、イプラトロピウム臭化物、サルメテロール／フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデソニド、フマル酸フォルモテロール、トリアムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、レブアルブテロールHCl、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン三水和物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン／クラブラン酸、フルニソリド／メントール、クロルフェニラミン／ヒドロコドン、硫酸メタプロテレノール、メチルプレドニゾン、フランカルボン酸モメタゾン、p-エフェドリン／コデイン／クロルフェニラミン、酢酸ビルブテロール、p-エフェドリン／ロラタジン、テルブタリン硫酸塩、チオトロピウム臭化物、(R,R)-ホルモテロール、TgAAT、シロミラスト、またはロフルミラスト。

10

【 0 1 4 9 】

乾癬を処置するために、式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキサート、フルオシノニド、ジプロピオン酸ベタメタゾン(強化)(betamethasone diprop augmented)、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、フランカルボン酸モメタゾン、ケトコナゾール、プラモキシノフルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、ウレア、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール／皮膚軟化薬(emollient)、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿剤(moisturizing formula)、葉酸、デソニド、ピメクロリムス、コールタール、二酢酸ジフロラゾン、葉酸エタネルセプト、乳酸、メトキサレン、ヘ／次没食子酸ビスマス／酸化亜鉛／レゾルシン(he/bismuth subgal/znox/resor)、酢酸メチルプレドニゾン、プレドニゾン、日焼け止め剤、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、ピバル酸クロコルトロン、石炭抽出物、コールタール／サリチル酸、コールタール／サリチル酸／硫黄、デスオキシメタゾン、ジアゼバム、皮膚軟化薬、フルオシノニド／皮膚軟化薬、鉱油／ヒマシ油／乳酸ナトリウム(nalact)、鉱油／ラッカセイ油、石油(petroleum)／ミリスチン酸イソプロピル、ソラレン、サリチル酸、石鹼／トリブロムサラン、チメロサル／ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、PUVA、UVB、スルファサラジン、ABT-874またはウステキヌマブ(ustekinumab)。

20

30

【 0 1 5 0 】

乾癬性関節炎を処置するために、式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：メトトレキサート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾン、インドメタシン、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、プレドニゾン、スリダク、ジプロピオン酸ベタメタゾン(強化)、インフリキシマブ、メトトレキサート、フォレート、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン/apap、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、D2E7(アダリムマブ)、またはエファリズマブ。

40

50

【0151】

狼瘡を処置するために、式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：NSAID（例えば、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、またはインドメタシン）；COX2インヒビター（例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、またはバルデコキシブ）；抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン）；ステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデソニド、またはデキサメタゾン）；細胞傷害剤（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、またはメトトレキサート）；PDE4のインヒビター、あるいはプリン合成インヒビター（例えば、セルセプト（登録商標））。例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：スルファサラジン、5 - アミノサリチル酸、オルサラジン、イムラン（登録商標）、炎症促進性サイトカイン（例えば、IL - 1）の合成、生成もしくは作用に干渉する薬剤、またはカスパーゼインヒビター（例えば、IL - 1変換酵素インヒビターまたはIL - 1ra）。

10

【0152】

式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩はまた、以下と共投与され得る：T細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、チロシンキナーゼインヒビター）、あるいはT細胞活性化を標的化する分子（例えば、CTLA - 4 - IgG、抗B7ファミリー抗体、または抗PD - 1ファミリー抗体）。

【0153】

式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩はまた、以下と共投与され得る：IL - 11抗体、抗サイトカイン抗体（例えば、フォントリズマブ（fonotolizumab）（抗IFN γ 抗体））、または抗レセプター抗体（anti - receptor receptor antibodies）（例えば、抗IL - 6レセプター抗体またはB細胞表面分子に対する抗体）。

20

【0154】

式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩はまた、以下と共投与され得る：LJP 394（アベチムス）、B細胞を枯渇または不活性化する薬剤（例えば、リツキシマブ（抗CD20抗体）またはリンホスタット - B（lymphostat - B）（抗BlyS抗体））、TNFアンタゴニスト（例えば、抗TNF抗体）、D2E7（アダリムマブ）、CA2（インフリキシマブ）、CDP 571、TNFR - Ig構築物、（p75TNFRi g G（エタネルセプト）、またはp55TNFRi g G（レネルセプトTM））。

30

【0155】

式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩はまた、以下と共投与され得る：AIDSの防止または処置において使用される1個またはこれより多くの薬剤：HIV逆転写酵素インヒビター、HIVプロテアーゼインヒビター、免疫調節因子、あるいは別のレトロウイルス薬。逆転写酵素インヒビターの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アバカビル、アデホビル、ジダノシン、ジピボキシル、デラビルジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、ラミブジン、ネビラピン、リルビビルン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビン、およびジドブジン。プロテアーゼインヒビターの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アンプレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ホスアンプレナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、およびチプラナビル。他のレトロウイルス薬の例としては、エルビテグラビル、エンフュービルチド（enfuvirtide）、マラビロクおよびラルテグラビルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0156】

II型糖尿病、脂肪肝、インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームまたは関連障害を処置するために、式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：インスリンまたは身体での作用の持続時間を改善するように改変されたインスリン；インスリン分泌を刺激する薬剤（例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、

50

グリブリド、グリメピリド、グリピジド、グリカジド、グリコピラミド (glycopyramide)、グリキドン (gliquidone)、レパグリニド (rapaglinide)、ナテグリニド (nateglinide)、トラザミドもしくはトルブタミド；グルカゴン様ペプチドアゴニストである薬剤（例えば、エキセナチド (exenatide)、リラグルチドまたはタスポグルチド）；ジペプチジル-ペプチダーゼIVを阻害する薬剤（例えば、ビルダグリプチン、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチンまたはシタグリプチン (septagliptin)）；ベルオキシソーム増殖因子活性化レセプターに結合する薬剤（例えば、ロシグリタゾンまたはピオグリタゾン）；インスリン抵抗性を減少させる薬剤（例えば、メトホルミン）；あるいは小腸におけるグルコース吸収を減少させる薬剤（例えば、アカルボース、ミグリトールまたはボグリボース）。

10

【0157】

急性腎障害または慢性腎疾患を処置するために、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、以下と共投与され得る：ドパミン、利尿薬（例えば、フロセミド）、ブメタニド、チアジド、マンニトール、グルコン酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルブテロール、パリカルシトール、ドキセルカルシフェロール、シナカルセト、またはバルドキシロンメチル (bardoxalone methyl)。

【0158】

単一剤形を生成するためにキャリア物質と組み合わせられ得る式(I)の化合物、または本明細書中に開示される化合物もしくはその塩およびさらなる薬剤（上記に記載されるとおりのさらなる治療剤を含む組成物において）の両方の量は、処置される宿主および特定の投与形式に依存して変動する。ある種の実施形態において、本発明の組成物は、本発明の組成物 (inventive) の 0.01 ~ 100 mg / kg 体重 / 日の間の投与量が投与され得るように製剤化される。

20

【0159】

上記さらなる治療剤および式(I)の化合物、または本明細書中に開示される化合物は、相乗効果的に作用し得る。従って、このような組成物中のさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単一療法において必要とされるより少なくてもよいが、またはより低い用量が使用されるとすると、患者にとってより少ない副作用があり得る。ある種の実施形態において、このような組成物において、上記さらなる治療剤の 0.01 ~ 1,000 μg / kg 体重 / 日の間の投与量が投与され得る。

30

【0160】

がんを有する個体において細胞傷害性薬剤への応答の継続期間を延ばすための方法が本明細書で提供され、上記方法は、上記個体に、(a) 有効量の式(I)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩および (b) 有効量の上記細胞傷害性薬剤を投与する工程を包含する。

【0161】

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、標的化療法である。ある種の実施形態において、上記標的化療法は、EGFRアンタゴニスト、RAFインヒビター、および/またはPI3Kインヒビターのうちの1種またはこれより多くである。

40

【0162】

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記標的化療法は、EGFRアンタゴニストである。上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記EGFRアンタゴニストは、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミンおよび/またはその薬学的に受容可能な塩である。ある種の実施形態において、上記EGFRアンタゴニストは、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミンである。ある種の実施形態において、上記EGFRアンタゴニストは、N-(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-6-(5-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ

50

メチル)フラン-2-イル)キナゾリン-4-アミン,ジ4-メチルベンゼンスルホネートまたはその薬学的に受容可能な塩(例えば、ラパチニブ)である。

【0163】

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、標的化療剤は、RAFインヒビターである。ある種の実施形態において、上記RAFインヒビターは、BRAFINHIBITERである。ある種の実施形態において、上記RAFインヒビターは、CRAFインヒビターである。ある種の実施形態において、上記BRAFINHIBITERは、ベムラフェニブである。ある種の実施形態において、上記RAFインヒビターは、3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)フェニル)ベンズアミドまたはその薬学的に受容可能な塩(例えば、AZ628(CAS# 878739-06-1))である。

10

【0164】

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記標的化療剤は、PI3Kインヒビターである。

【0165】

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、化学療法である。上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記化学療法は、タキサンである。ある種の実施形態において、上記タキサンは、パクリタキセルである。ある種の実施形態において、上記タキサンは、ドセタキセルである。

【0166】

20

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、白金薬剤である。ある種の実施形態において、上記白金薬剤は、カルボプラチンである。ある種の実施形態において、上記白金薬剤は、シスプラチンである。上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、タキサンおよび白金薬剤である。ある種の実施形態において、上記タキサンは、パクリタキセルである。ある種の実施形態において、上記タキサンは、ドセタキセルである。ある種の実施形態において、上記白金薬剤は、カルボプラチンである。ある種の実施形態において、上記白金薬剤は、シスプラチンである。

【0167】

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、ビンカ・アルカロイドである。ある種の実施形態において、上記ビンカ・アルカロイドは、ビンORELBINである。上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記化学療法は、ヌクレオシドアナログである。ある種の実施形態において、上記ヌクレオシドアナログは、ゲムシタビンである。

30

【0168】

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、放射線療法である。

【0169】

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、式(I)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または本明細書中に開示される化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩は、上記細胞傷害性薬剤(例えば、標的化療剤、化学療法、および/または放射線療法)に付随して投与される。ある種の実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、上記細胞傷害性薬剤(例えば、標的化療剤、化学療法、および/または放射線療法)より前および/または同時に投与される。

40

【実施例】

【0170】

(例示)

以下の実施例で示されるように、ある種の例示的实施形態において、化合物は、以下の一般的手順に従って調製される。一般的方法は本発明のある種の化合物の合成を示すが、以下の一般的方法および当業者に公知の他の方法は、本明細書に記載されるように、全て

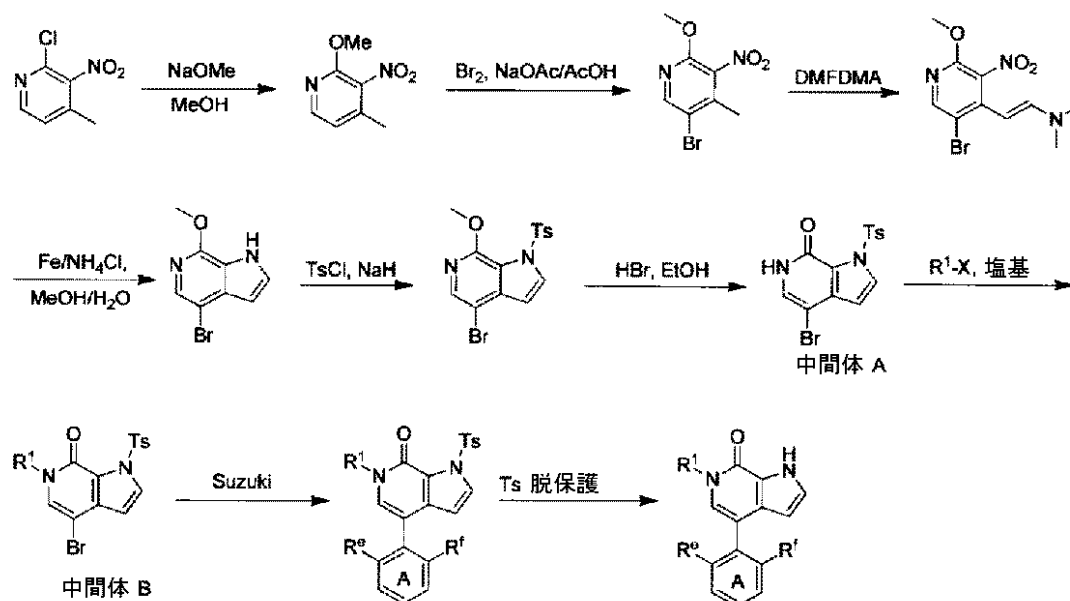
50

の化合物ならびにこれら化合物の各々のサブクラスおよび種に適用され得ることは、認識される。

一般的スキーム A

(実施例 1 ~ 7、19 ~ 27、44 ~ 48)

【化 9】



【0171】

式 (I) の代表的化合物を、上記に示されるスキームに従って調製した。

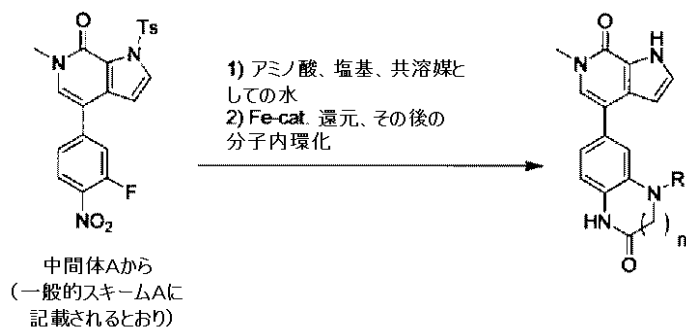
【0172】

中間体 B (中間体の一般的合成に記載されるとおりに調製) を、置換されたアリールボロン酸と Pd 触媒作用条件下でカップリングさせて、ピアリール中間体を形成し、これから、そのトシル基を加水分解条件下で除去して、式 (I) の化合物を得た。

一般的スキーム B

(実施例 9 ~ 17)

【化 10】



【0173】

式 (I) の代表的化合物を、上記に示されるスキームに従って調製した。

【0174】

4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 6 - メチル - 1 - トシル - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 7 (6H) - オン (中間体 A および (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) ボロン酸から、一般的スキーム A に従って調製) を、アミノ酸またはアミノエステルおよび塩基で、共溶媒としての水を含む溶媒混合物中で、高温において処理した。その粗製反応生成物のニトロ基を、酢酸中の元素鉄で高温において還元して、その対応するアニリンを現した。これに分子内環化を受けさせて、式 (I) の化合物を得た。

一般的スキーム C

(実施例 28 ~ 40)

10

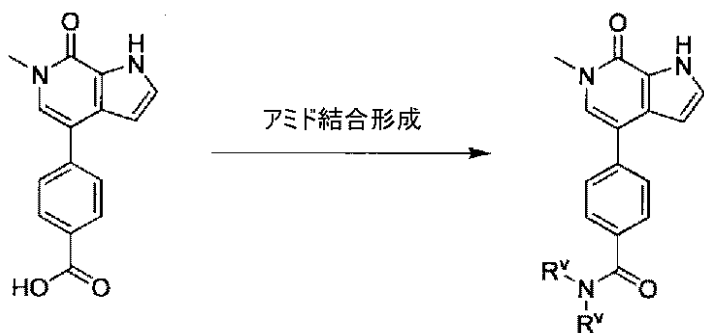
20

30

40

50

【化 1 1】



中間体 D

10

【 0 1 7 5】

式 (I) の代表的化合物を、上記に示されるスキームに従って調製した。

【 0 1 7 6】

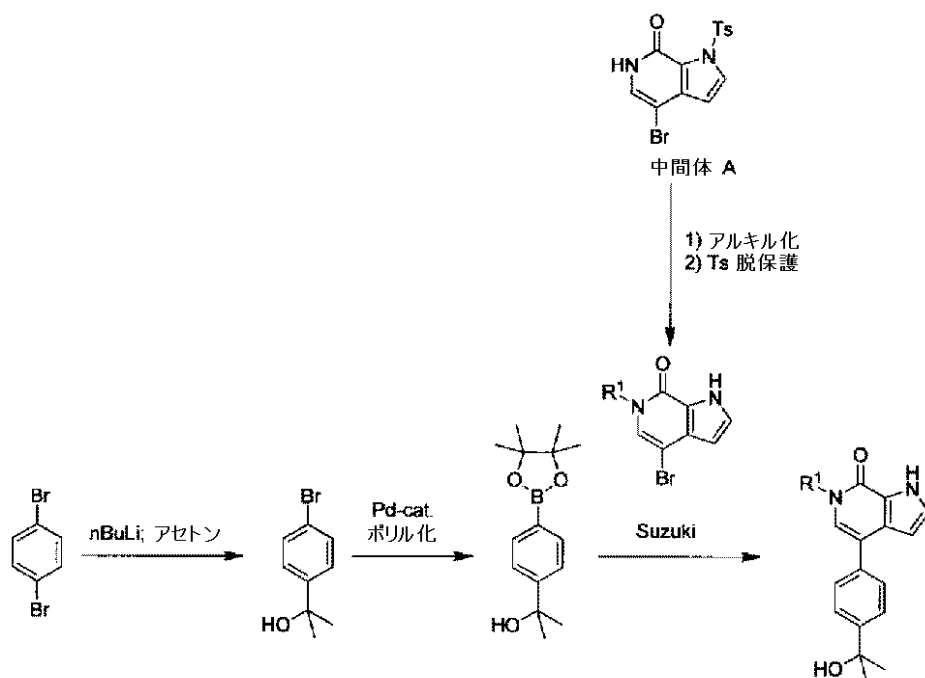
中間体 D (中間体の一般的合成に記載されるとおりに調製) を、種々のアミンとカップリングさせて、式 (I) の化合物を形成した。

一般的スキーム D

(実施例 4 1 ~ 4 2)

【化 1 2】

20



30

【 0 1 7 7】

式 (I) の代表的化合物を、上記に示されるスキームに従って調製した。

40

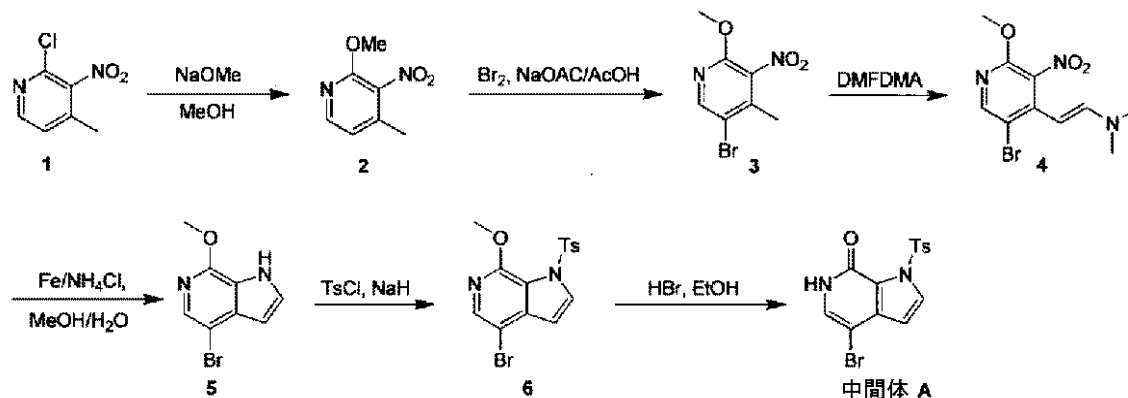
【 0 1 7 8】

中間体 A (中間体の一般的合成に記載されるとおりに調製) を、溶媒 (例えば、DMF またはアセトニトリル) 中のアルキル化剤および塩基で、高温において処理して、その対応する N - R¹ 置換されたプロミドを得た。それら生成物を、加水分解条件下で脱保護して、その後、2 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オール (1 , 4 - ジブロモベンゼン (1 , 4 - dibromobenzene) から、ブチルリチウムで処理し、アセトンでクエンチし、続いて、その後のボリル化によって調製) とカップリングさせて、式 (I) の化合物を得た。

中間体 A を調製するための一般的手順

50

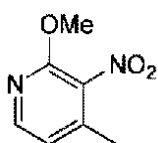
【化 1 3】



工程 1 :

2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン

【化 1 4】



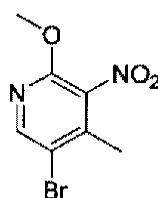
【 0 1 7 9 】

メタノール (1 . 0 L) 中の 2 - クロロ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 5 0 g , 1 . 4 5 m o l) の溶液を、メタノール (8 5 0 m L) 中のナトリウムメトキシド (2 5 0 g , 4 . 6 3 m o l) の攪拌および冷却した (0) 溶液に滴下により添加した (2 時間) 。添加後、その混合物を、加熱して 2 3 時間還流したところ、その時点で、T L C は反応が完了していることを示した。その混合物を、およそ 9 0 0 m L の容積になるまで減圧下で濃縮し、水 (1 . 5 L) の添加によってクエンチした。生じた固体を濾過によって集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物 (2 5 0 g , 1 0 0 % 収率) を褐色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8.22 (d , J = 5.2 H z , 1 H) , 7.10 (d , J = 5.6 H z , 1 H) , 3.92 (s , 3 H) , 2.26 (s , 3 H)

工程 2 :

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

【化 1 5】



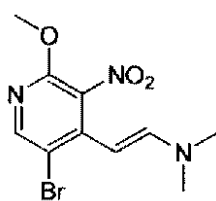
【 0 1 8 0 】

酢酸ナトリウム (3 6 5 g , 5 . 3 7 m o l) を、周囲温度において、酢酸 (1 . 5 L) 中の 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 5 0 g , 1 . 4 9 m o l) の攪拌溶液に添加し、次いで、Br₂ (6 3 9 g , 4 . 0 0 m o l) を滴下により添加した (3 0 分) 。添加後、その混合物を 8 0 で 1 2 時間加熱したところ、その時点で、T L C は反応が完了していることを示した。その混合物を冷却し (0) 、1 0 % の水性 (1 . 5 L) および飽和水性亜硫酸ナトリウム (1 . 5 L) の逐次添加によってクエンチした。生じた固体を濾過によって集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物 (3 0 2 g , 8 2 . 2 % 収率) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8.25 (s , 1 H) , 3.94 (s , 3 H) , 2.29 (s , 3 H) .

工程 3 :

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

【化16】



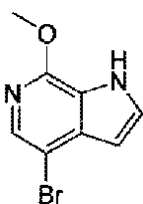
【0181】

DMF - DMA (600 mL) を、DMF (1.1 L) 中の 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (134 g, 0.54 mol) の撹拌し加熱した (80) 溶液にゆっくりと添加した。添加後、その混合物を 95 において 5 時間加熱したところ、その時点で、TLC は反応が完了していることを示した。その混合物を室温へと冷却し、氷冷水 (3 L) へと注いだ。生じた赤色固体を濾過によって集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物 (167 g, 100 % 収率) を赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.24 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.90 (s, 6 H).

工程 4:

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

【化17】



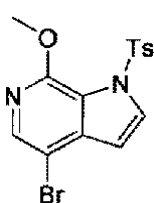
【0182】

メタノール / 水 (1900 / 250 mL) 中の 2 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イル) - N, N - ジメチルエテンアミン (50.0 g, 165 mmol)、Fe (50.0 g, 893 mmol) および NH₄Cl (50.0 g, 943 mmol) の混合物を、還流させて 7 時間加熱したところ、その時点で、LCMS は反応が完了していることを示した。その混合物を熱時濾過し、そのケーキをメタノールで洗浄した (3 × 200 mL)。その合わせた濾液を減圧下で濃縮し、その得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、その粗製生成物を得た。この粗製物質を、アセトニトリルで摩砕して、標題化合物 (37.4 g, 99.5 % 収率) を淡褐色固体として得た。LCMS M/Z (M + H) 226.7, 228.7。

工程 5:

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

【化18】



【0183】

10

20

30

40

50

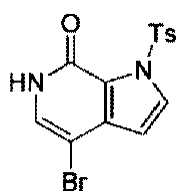
テトラヒドロフラン (700 mL) 中の 4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (34.3 g, 0.15 mol) の溶液を、THF (700 mL) 中の水素化ナトリウム (60%, 19.2 g, 0.48 mol) の撹拌し冷却した (0) 溶液に滴下により添加した。添加後、その混合物を室温で 1 時間撹拌し、次いで、再び 0 へと冷却した。THF (700 mL) 中の塩化トシル (38.0 g, 0.20 mol) を滴下により添加し、その得られた混合物を、周囲温度において 2 時間撹拌した。その反応を、飽和水性塩化アンモニウム (1.0 L) の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した (3 × 600 mL)。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣を、アセトニトリルで摩砕して、標題化合物 (51.2 g, 88.9% 収率) を褐色固体として得た。この粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。

10

工程 6 :

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

【化 19】



20

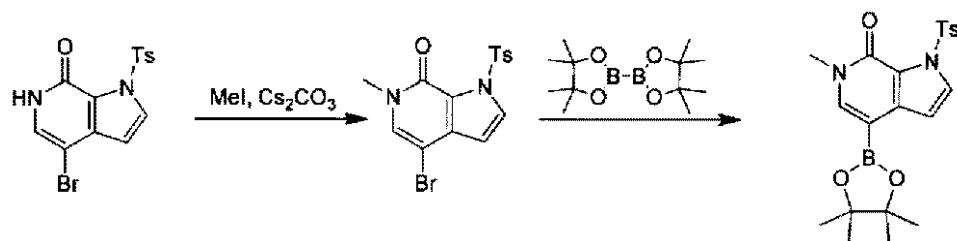
【0184】

臭化水素 (40% の水性, 1.1 L) を、エタノール (200 mL) 中の 4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (102.5 g, 0.27 mol) の溶液に添加した。添加後、その混合物を、90 で 2 時間加熱したところ、その時点で、TLC は反応が完了していることを示した。その混合物を 0 へと冷却し、生じた白色固体を、濾過によって集めた。この固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、標題化合物 (中間体 A) (87.5 g, 88.6% 収率) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.48 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H)

30

中間体 B および C を調製するための一般的手順

【化 20】



中間体 A

中間体 B

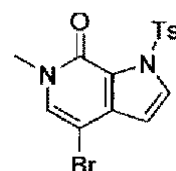
中間体 C

40

工程 1 :

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

【化 21】



50

【 0 1 8 5 】

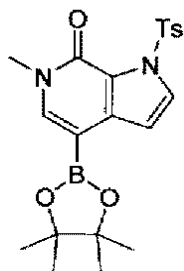
ヨウ化メチル (2 4 . 5 g , 1 7 2 . 8 m m o l) を、 1 , 4 - ジオキサン (2 5 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン (中間体 A) (1 6 . 7 g , 4 5 . 5 m m o l) および炭酸セシウム (1 7 . 8 g , 5 4 . 6 m m o l) の攪拌懸濁物に滴下により添加した。添加後、その反応混合物を室温において 1 8 時間攪拌したところ、その時点で、L C M S は反応が完了していることを示した。その溶媒を減圧下でエバポレートし、その残渣を水 (2 0 0 m L) で希釈した。その混合物を酢酸エチルで抽出した (3 × 2 0 0 m L) 。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、標題化合物 (中間体 B) (1 4 . 0 g , 8 1 . 4 % 収率) を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H) .

10

工程 2 :

6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン

【 化 2 2 】



20

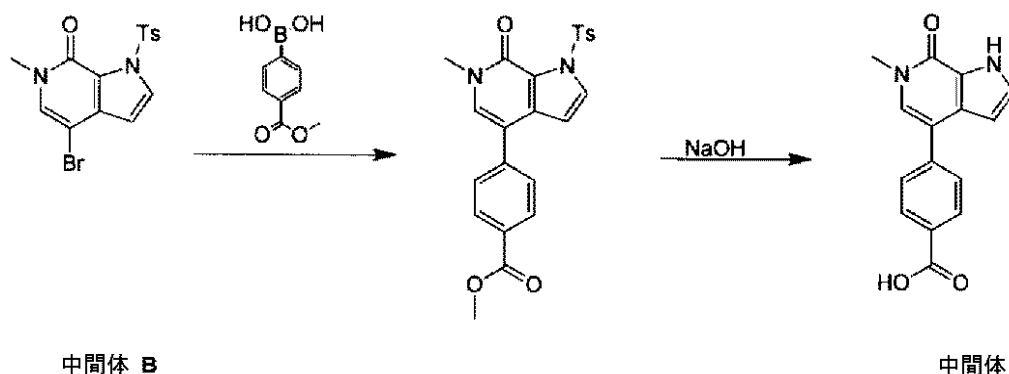
【 0 1 8 6 】

1 , 4 - ジオキサン (5 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (3 . 0 g , 7 . 8 9 m m o l) および 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (2 . 4 g , 9 . 4 7 m m o l) の混合物を、酢酸カリウム (1 . 4 g , 1 4 . 2 7 m m o l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド (3 0 0 m g , 0 . 3 9 m m o l) で、100 において窒素雰囲気下で 3 時間処理した。冷却後、その混合物を水 (5 0 m L) とジクロロメタン (1 0 0 m L) との間で分配した。その分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製して、標題化合物 (中間体 C , 1 . 3 g , 3 8 . 5 % 収率) を黄色固体として得た。L C M S M / Z (M + H) 4 2 9 . 1

30

中間体 D を調製するための一般的手順

【化 2 3】

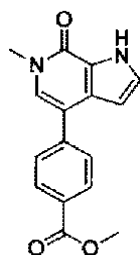


10

工程 1 :

メチル 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イ
ル) ベンゾエート

【化 2 4】



20

【 0 1 8 7 】

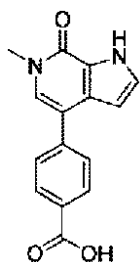
エタノール (1 0 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル)
ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (5 . 0 g , 1 3 . 0 m m o l)、(4 - (
メトキシカルボニル) フェニル) ボロン酸 (4 . 5 g , 2 6 . 0 m m o l)、炭酸カリウ
ム (5 . 5 g , 4 . 0 m m o l) および酢酸パラジウム (5 0 0 m g) の混合物を、1 1
0 において 1 0 時間、窒素雰囲気下で加熱した。冷却後、その反応混合物を水 (5 0 m
L) で希釈し、次いで、酢酸エチルで抽出した (3 × 1 0 0 m L)。その合わせた有機抽
出物をブラインで洗浄し (2 × 2 0 m L)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し
た。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) に
よって精製して、標題化合物 (2 . 5 g , 6 4 % 収率) を褐色固体として得た。L C M S
M / Z (M + H) 2 8 2 . 9。

30

工程 2 :

4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) 安
息香酸

【化 2 5】



40

【 0 1 8 8 】

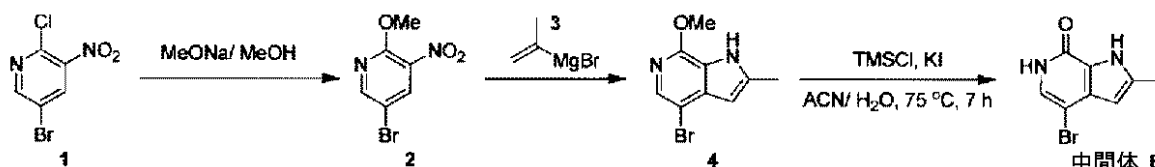
水酸化ナトリウム (1 . 2 g , 2 9 . 7 m m o l) を、メタノール / 水 (5 0 m L / 1
0 m L) 中のメチル 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [
2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンゾエート (2 . 0 g , 6 . 8 m m o l) の攪拌溶
液に少しずつ添加した。添加後、その得られたものを、8 0 において 2 時間加熱したと

50

ころ、その時点で、LCMSは反応が完了していることを示した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を水(50 mL)で希釈した。その水性混合物を酢酸エチルで洗浄し(3 × 50 mL)、次いで、pH 3へと1 Nの塩酸を使用して酸性化した。生じた沈殿物を濾過によって集め、乾燥させて、標題化合物(中間体D)(1.4 g, 77.8%収率)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.21-12.18 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 6.52-6.48 (s, 1 H), 3.60 (s, 3 H).

中間体Eを調製するための一般的手順

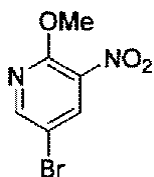
【化26】



工程1:

5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン

【化27】



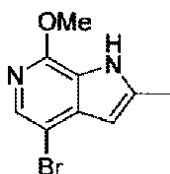
【0189】

ナトリウムメトキシド(17.2 g, 318.4 mmol)を、メタノール(125 mL)中の5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン(15.0 g, 64.2 mmol)の攪拌溶液に添加した。添加後、その反応混合物を還流させて2時間加熱したところ、その時点で、TLCは反応が完了していることを示した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を水(200 mL)で希釈した。生じた沈殿物を濾過によって集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物(12.0 g, 81.5%収率)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H).

工程2:

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

【化28】



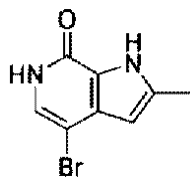
【0190】

イソプロペニルマグネシウムブロミド(THF中0.5 M, 105.0 mL, 55.0 mmol)を、THF(40 mL)中の5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン(4.0 g, 17.1 mmol)の攪拌し冷却した(-78)溶液に滴下により添加した。添加後、その得られた混合物を室温へと徐々に加温させ、さらに3時間攪拌した。その反応混合物を1 Mの水性塩化アンモニウム(150 mL)の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した(3 × 100 mL)。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)によって精製して、標題化合物(1.65 g, 39.9%収率)を褐色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 240.1, 242

. 1。

工程 3 :

4 - ブロモ - 2 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン
【化 2 9】



【 0 1 9 1】

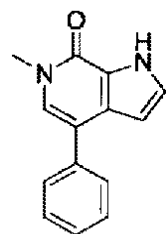
10

臭化水素 (4 0 % の水性 , 2 0 m L) を、エタノール (1 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (1 . 6 5 g , 6 . 8 m m o l) の溶液に添加した。添加後、その反応混合物を、9 0 ° で 1 5 時間加熱したところ、その時点で、T L C は反応が完了していることを示した。その混合物を 0 ° へと冷却し、生じた固体を濾過によって集めた。この固体を水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物 (中間体 E) (0 . 9 g , 5 7 . 9 % 収率) を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.06 (s, 1 H), 11.00 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 226.8, 228.8

(実施例 1)

6 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン
【化 3 0】

20



【 0 1 9 2】

30

バイアルに、4 - ブロモ - 1 - (p - トリルスルホニル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (中間体 B , 5 0 m g , 0 . 1 3 m m o l)、フェニルボロン酸 (3 2 . 0 m g , 0 . 2 6 m m o l)、酢酸パラジウム (2 . 9 4 m g , 0 . 0 1 3 m m o l)、ジシクロヘキシル (2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィン (1 0 . 7 7 m g , 0 . 0 2 6 m m o l)、炭酸カリウム (3 6 . 3 m g , 0 . 2 6 m m o l)、および 4 : 1 のジオキサン : 水 (3 m L) を充填した。その混合物を 9 0 ° において 1 時間攪拌し、次いで濾過して、酢酸エチルを使用してすすいだ。その濾液を減圧下で濃縮し、次いで、メタノール (5 m L) および水酸化カリウム (3 6 . 8 m g , 0 . 6 6 m m o l) を添加した。その反応混合物を室温において 1 8 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、逆相 H P L C (アセトニトリル / 水 / 0 . 1 % のトリフルオロ酢酸) に供して、標題化合物をジオキサンからの凍結乾燥後に白色無定形固体として得た (1 7 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.02 - 12.24 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.06 Hz, 2H), 7.46 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.70 Hz, 2H), 6.48 - 6.60 (m, 1H), 6.41 - 6.46 (m, 1H), 3.58 (s, 3H). LCMS M/Z (M+H) 225.

40

以下の化合物を、実施例 1 に類似の様式で調製した :

(実施例 2 ~ 7)

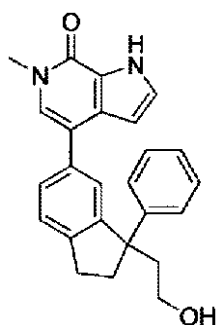
【表 2】

実施例	名称	NMR	m/z
2	6-メチル-4-(2-オキソインドリン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.09 (br. s., 1H), 10.43 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.42 (t, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 (s, 2H). LCMS M/Z (M+H) 280.	280
3	N-(2-メトキシエチル)-4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 12.18 (br. s., 1H), 8.55 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 6.48 (t, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.28 (s, 3H).	326
4	<i>tert</i> -ブチル 6-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボキシレート	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) Shift = 12.09 (br. s., 1 H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.35 - 7.29 (m, 6 H), 6.43 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.68 - 3.62 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 2.79 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 1.90 - 1.81 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H).	ND
5	<i>tert</i> -ブチル 7-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボキシレート	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) d = 12.10 (br. s., 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.34 (t, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.21 - 7.14 (m, 2 H), 6.51 (t, J = 2.3 Hz, 1 H), 3.69 - 3.63 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 2.76 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.90 - 1.81 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H)	ND
6	<i>tert</i> -ブチル N-[4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニル]カルバメート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 12.09 (br. s., 1H), 9.41 (s, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).	340
7	3-メトキシ-N-[4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニル]プロパンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 12.10 (br. s., 1H), 10.02 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.22 - 7.38 (m, 2H), 6.40 - 6.44 (m, 1H), 3.63 (t, J = 6.13 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.56 (t, J = 6.13 Hz, 2H).	326

(実施例 8)

4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン

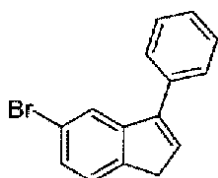
【化 3 1】



工程 1 :

5 - ブロモ - 3 - フェニル - 1 H - インデン

【化 3 2】



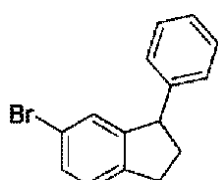
【 0 1 9 3】

THF (1 0 m L) 中の 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン (2 . 8 0 g , 1 3 . 2 7 m m o l) に、THF (2 6 m L) 中、フェニルマグネシウムブロミド (THF 中 1 M , 1 9 . 9 0 m L , 1 9 . 9 0 m m o l) の冷却 (0) 溶液をアルゴン雰囲気下で滴下により添加した。その反応物を、一晩室温で撹拌させ、1 N の H C l (2 0 0 m L) でクエンチした。その混合物を酢酸エチルで抽出した (3 × 1 0 0 m L) 。その合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、三級アルコールを得た。これを THF (5 0 m L) 中に溶解し、4 - メチルベンゼンスルホン酸 (0 . 4 6 g , 2 . 6 5 m m o l) で処理した。この反応物を室温で 6 時間撹拌させ、次いで、水 (2 0 0 m L) で希釈した。その混合物をジクロロメタンで抽出し (3 × 1 0 0 m L) 、その合わせた抽出物を減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 2 0 : 1) によって精製して、5 - ブロモ - 3 - フェニル - 1 H - インデン (3 0 0 m g , 1 1 %) を無色油状物として得た。この物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。LCMS M / Z (M + H) 2 7 1 。

工程 2 :

6 - ブロモ - 1 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン

【化 3 3】



【 0 1 9 4】

2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (6 . 4 m L , 8 3 m m o l) に、ジクロロメタン (5 0 m L) 中の 5 - ブロモ - 3 - フェニル - 1 H - インデン (5 . 6 3 g , 2 0 . 7 m m o l) およびトリエチルシラン (9 . 9 5 m L , 6 2 . 3 m m o l) の冷却 (0) 溶液を窒素雰囲気下で添加した。その反応物を室温へと加温させ、撹拌を一晩継続した。その反応を飽和水性炭酸水素ナトリウムで注意深くクエンチし、次いで、ジクロロメタンで抽出した (3 × 1 0 0 m L) 。その合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 2 0 : 1) によって精製して、6 - ブロモ - 1 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン

10

20

30

40

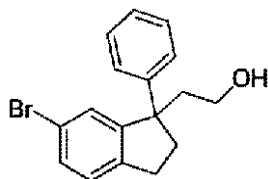
50

(5 . 57 g , 98 % 収率) を得た。LCMS M / Z (M + H) 273。

工程 3 :

2 - (6 - ブロモ - 1 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) エタノール

【化 34】



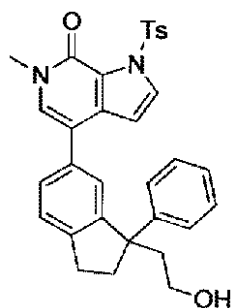
【0195】

ジメチルスルホキシド (1 . 4 mL , 20 . 1 mmol) を、THF (5 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中 60 % , 0 . 24 g , 6 . 04 mmol) の混合物にアルゴン雰囲気下で添加した。その混合物を撹拌しながら 1 . 5 時間、65 °C へと加熱し、次いで、10 °C へと冷却した。THF (0 . 5 mL) 中の 6 - ブロモ - 1 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン (0 . 55 g , 2 . 01 mmol)、次いで、(2 - ブロモエトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (0 . 86 mL , 4 . 03 mmol) を添加し、その反応物を 1 時間、室温において撹拌した。次いで、その混合物を水 (25 mL) でクエンチし、塩化メチレン (50 mL) で抽出した。その有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(2 - (6 - ブロモ - 1 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) エトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシランを無色油状物として得た。この物質をメタノール (20 mL) に直ぐに溶解し、ジオキサン中の 4 N の塩化水素 (2 mL) で処理した。この混合物を 1 時間、室温において撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1) によって精製して、2 - (6 - ブロモ - 1 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) エタノール (518 mg , 73 %) を得た。LCMS M / Z (M + Na) 341。

工程 4 :

4 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - インダン - 5 - イル] - 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン

【化 35】



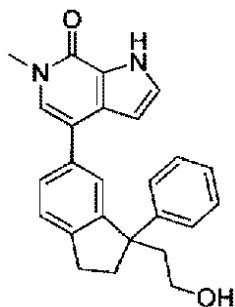
【0196】

1 , 4 - ジオキサン (7 . 5 mL) および水 (1 . 5 mL) 中の 2 - (6 - ブロモ - 1 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) エタノール (476 mg , 1 . 5 mmol)、炭酸カリウム (518 mg , 3 . 75 mmol)、6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (中間体 C , 642 mg , 1 . 5 mmol)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (173 mg , 0 . 15 mmol) の混合物をパージし、窒素雰囲気下に置いた。その反応物を 95 °C へと 4 時間加熱し、次いで、室温へと冷却した。その混合物をシリカゲルラム上に直接負荷して、酢酸エチル / ヘキサン (1 : 1) で溶離して、標題化合物 (487 mg , 54 %) を得た。LCMS M / Z (M + H) 539。

工程 5 :

4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン

【化 3 6】



10

【 0 1 9 7 】

水酸化カリウム (2 5 m g , 0 . 4 5 m m o l) を、メタノール (2 m L) 中の 4 - [3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - インデン - 5 - イル] - 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (2 4 0 m g , 0 . 4 5 m m o l) の溶液に添加した。その反応物を室温において 1 時間、攪拌し、次いで、シリカゲル (5 g) に予備吸収させた。この混合物を、塩化メチレン / メタノール (1 0 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供して、4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン (1 0 7 m g , 5 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.11 (br. s., 1H) 7.41-7.26 (m, 9H), 7.16 (t, 1H) 6.33 (t, 1H) 3.58 (s, 3H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H) 2.25-2.18 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 385.

20

(実施例 9)

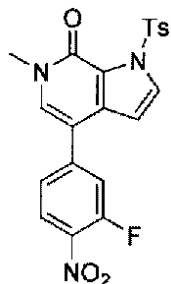
8 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 3 a - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 1 , 4 (2 H , 5 H) - ジオン

30

工程 1

4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン

【化 3 7】



40

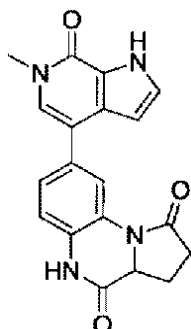
【 0 1 9 8 】

標題化合物を、実施例 1 に記載される鈴木法によって中間体 A および (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) ボロン酸から調製した。

工程 2

4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン

【化 38】



10

【0199】

水 (0.05 mL) およびジメチルスルホキシド (6 mL) 中の 4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 7 - オン (0.059 g, 0.13 mmol)、2 - アミノペンタン二酸 (0.044 g, 0.27 mmol)、および炭酸カリウム (0.037 g, 0.27 mmol) の混合物を、室温において 2 時間撹拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過して、メタノールを使用してすすいだ。その合わせた濾液を減圧下で濃縮して、粗製中間体を得た。これを、直接次の工程において使用した。

【0200】

その粗製中間体である 1 - (5 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸 (0.053 g, 0.13 mmol) をエタノール (5 mL) および酢酸 (0.15 mL, 2.68 mmol) に溶解した。鉄 (0.060 g, 1.07 mmol) を添加し、その懸濁物を 110 °C において 1.5 時間加熱した。冷却後、その混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を、セライトを通して濾過して、酢酸エチルを使用してすすいだ。その合わせた濾液を減圧下で濃縮し、その残渣を分取用 HPLC (アセトニトリル / 水 / 0.1 % のトリフルオロ酢酸) によって精製し、標題化合物 (3.7 mg, 6 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.01 - 12.23 (m, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.87 Hz, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 6.41 - 6.58 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.50 - 3.61 (m, 3H), 2.54 - 2.72 (m, 1H), 2.10 - 2.48 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 349.

20

30

以下の化合物を、実施例 9 に類似の様式で調製した：

(実施例 10 ~ 17)

【表 3 - 1】

実施例	名称	NMR	m/z
10	3-メチル-6-(6-メチル-7- オキソ-1H-ピロロ[2,3-c] ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒ ドロ-1H-キノキサリン-2- オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.98 – 12.13 (m, 1H), 10.10 – 10.30 (m, 1H), 7.27 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.89 – 6.98 (m, 1H), 6.68 – 6.85 (m, 2H), 6.35 – 6.45 (m, 1H), 6.02 – 6.14 (m, 1H), 3.75 – 3.84 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.65 Hz, 3H).	309
11	3-メチル-7-(6-メチル-7- オキソ-1H-ピロロ[2,3-c] ピリジン-4-イル)-1,3,4,5- テトラヒドロ-1,5-ベンゾジア ゼピン-2-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.08 (br. s., 1H), 9.47 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.91 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.08, 8.10 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.91 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.42 (ddd, J = 3.64, 5.61, 11.53 Hz, 1H), 3.14 – 3.25 (m, 1H), 2.69 (ddd, J = 3.64, 6.70, 10.02 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.86 Hz, 3H).	323
12	7-(6-メチル-7-オキソ- 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4 -イル)-1,3,4,5-テトラヒドロ -1,5-ベンゾジアゼピン-2- オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.08 (br. s., 1H), 9.47 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.01 (d, J = 1.87 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 1.87, 8.10 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 5.84 (t, J = 3.74 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.41 – 3.49 (m, 2H), 2.50 – 2.58 (m, 2H).	309
13	4-メチル-7-(6-メチル-7- オキソ-1H-ピロロ[2,3-c] ピリジン-4-イル)-1,3,4,5- テトラヒドロ-1,5-ベンゾジア ゼピン-2-オン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.08 (br. s., 1 H), 9.50 (s, 1 H), 7.33 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 6.46 (t, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.43 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 3.89 – 3.80 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.46 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 2.26 (dd, J = 7.5, 13.5 Hz, 1 H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).	323
14	3-イソプロピル-6-(6-メチ ル-7-オキソ-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-4-イル)- 1H-キノキサリン-2-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.26 – 12.55 (m, 1H), 12.01 – 12.21 (m, 1H), 7.82 – 7.94 (m, 1H), 7.68 – 7.79 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 – 7.40 (m, 2H), 6.35 – 6.52 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.23 (d, J = 6.86 Hz, 6H).	335

10

20

30

40

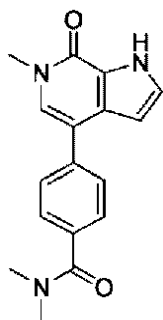
【表 3 - 2】

15	2-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-5,7,7a,8,9,10-ヘキサヒドロピロロ[2,1-d][1,5]ベンゾジアゼピン-6-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 11.95 - 12.19 (m, 1H), 9.52 (s, 2H), 7.22 - 7.37 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.45 (br. s., 1H), 3.69 - 3.88 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 2.54 - 2.71 (m, 2H), 2.06 - 2.22 (m, 2H), 1.94 - 2.02 (m, 2H), 1.90 (d, J = 1.25 Hz, 2H), 1.50 - 1.69 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 349.	349
16	2-メチル-7-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-4H-1,4-ベンゾオキサジン-3-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 11.99 - 12.26 (m, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 1H), 7.14 (d, J = 1.87 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 6.35 - 6.45 (m, 1H), 4.69 (d, J = 6.65 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.86 Hz, 3H).	310
17	7-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-4-(2-チエニル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) d 12.29 - 11.96 (m, 1H), 9.77 - 9.47 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.53 - 6.46 (m, 1H), 6.07 - 5.98 (m, 1H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.86 - 2.58 (m, 2H).	391

(実施例 18)

N, N - ジメチル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド

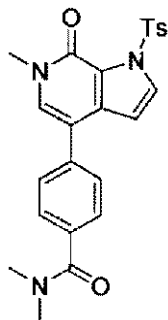
【化 39】



工程 1

N, N - ジメチル - 4 - [6 - メチル - 7 - オキソ - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル] ベンズアミド

【化 4 0】



10

【 0 2 0 1】

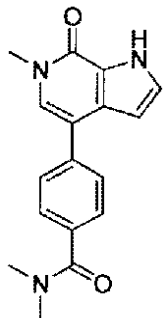
アセトニトリル (0 . 5 m L) および水 (0 . 5 m L) 中 1 M の炭酸カリウム中の、4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (中間体 B , 3 0 m g , 0 . 0 8 m m o l) 、 [4 - (ジメチルカルバモイル) フェニル] ボロン酸 (2 0 m g , 0 . 1 m m o l) の混合物に、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド (6 m g , 0 . 0 0 8 m m o l) を添加した。その反応混合物をマイクロ波照射下で 1 2 0 °C において 1 0 分間撹拌した。その反応混合物を水 (5 m L) で希釈し、次いで、酢酸エチルで抽出した (3 × 5 m L) 。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物 (6 0 m g , 1 0 0 % 収率) を得た。この粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。LCMS M/Z (M+H) 450.4。

20

工程 2

N , N - ジメチル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド

【化 4 1】



30

【 0 2 0 2】

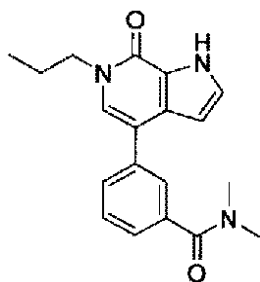
メタノール (1 m L) および水 (0 . 1 m L) 中 1 0 M の水酸化カリウム中の、N , N - ジメチル - 4 - [6 - メチル - 7 - オキソ - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル] ベンズアミド (6 0 m g , 0 . 1 m m o l) の混合物を、45 °C において 2 時間撹拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を水 (1 0 m L) に溶解した。その混合物を酢酸エチルで抽出した (3 × 1 0 m L) 。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣を分取用 HPLC (5 ~ 5 0 % の A C N / H₂O 中 0 . 1 % の N H₄O H) によって精製して、標題化合物 (1 1 m g , 3 0 % 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1 2.15 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.48 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.99 (s, 6H). LCMS M/Z (M+H) 296.2.

40

(実施例 1 9)

N , N - ジメチル - 3 - (7 - オキソ - 6 - プロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド

【化 4 2】

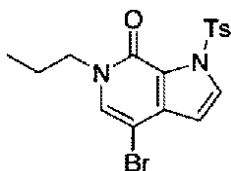


工程 1

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

10

【化 4 3】



【 0 2 0 3 】

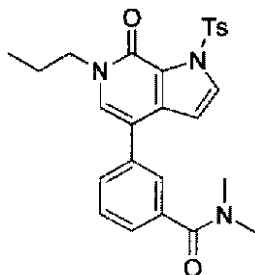
4 - プロモ - 6 - プロピル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オンを、中間体 B と類似の様式で調製した (2 1 0 m g , 1 0 0 %) 。 L C M S M / Z (M + H) 4 0 9 / 4 1 1 。

20

工程 2

N , N - ジメチル - 3 - [7 - オキソ - 6 - プロピル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル] ベンズアミド

【化 4 4】



30

【 0 2 0 4 】

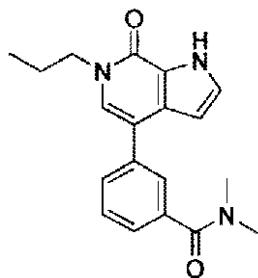
アセトニトリル (2 m L) および水 (2 m L) の 1 M 中炭酸カリウム中の、4 - プロモ - 6 - プロピル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (2 1 0 m g , 0 . 5 1 m m o l) および [3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル] ボロン酸 (1 1 0 m g , 0 . 5 6 m m o l) の混合物に、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド (3 8 m g , 0 . 0 5 1 m m o l) を添加した。その反応混合物をマイクロ波照射に 1 0 0 °C において 1 0 分間供した。その混合物を、セライトのパッドを通して濾過して、酢酸エチル (3 0 m L) を使用してすすいだ。その濾液をブライン (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物 (2 4 0 m g , 9 8 % 収率) を黄色固体として得た。この粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。L C M S M / Z (M + H) 4 7 8 。

40

工程 3

N , N - ジメチル - 3 - (7 - オキソ - 6 - プロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド

【化 4 5】



【 0 2 0 5】

10

メタノール (2 m L) および水 (0 . 4 m L) 中 1 0 M の水酸化カリウム中の、N , N - ジメチル - 3 - [7 - オキソ - 6 - プロピル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル] ベンズアミド (2 4 0 m g , 0 . 5 0 m m o l) の混合物を、5 0 において 1 時間撹拌した。冷却後、その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を水 (5 m L) に溶解し、酢酸エチルで抽出した (3 × 1 0 m L) 。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣を分取用 H P L C (2 5 ~ 3 5 % の A C N / H ₂ O 中 0 . 1 % の N H ₄ O H) によって精製して、標題化合物 (1 7 . 3 m g , 1 0 % 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.68 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 6.43 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 8.0, 6.6 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 13.3 Hz, 6H), 1.72 (m, J = 7.3 Hz, 2H), 0.91 (m, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 324.

20

以下の化合物を、実施例 1 9 に類似の様式で調製した：

(実施例 2 0 ~ 2 5)

【表 4】

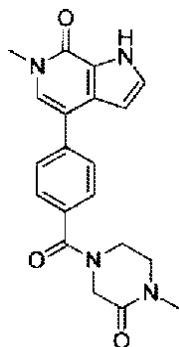
実施例	IUPAC 化合物名	NMR	m/z
20	3-(6-エチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 7.7 Hz, 6H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	310.2
21	3-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.10 — 8.04 (m, 1H), 8.04 — 7.99 (m, 1H), 7.86 — 7.78 (m, 1H), 7.78 — 7.70 (m, 1H), 7.62 — 7.48 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.28 (s, 1H).	268
22	N,N-ジメチル-3-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.71 — 7.63 (m, 1H), 7.60 — 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.39 — 7.31 (m, 2H), 6.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.03 — 2.95 (m, 6H).	296
23	3-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンゾニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.04 — 7.92 (m, 2H), 7.83 — 7.75 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 — 7.35 (m, 1H), 6.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).	250
24	N-メチル-3-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.46 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (ddt, J = 18.2, 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.53 — 6.43 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H).	282
25	4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.65 — 7.51 (m, 2H), 7.43 — 7.31 (m, 4H), 6.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.54 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H).	255

【 0 2 0 6 】

(実施例 2 6)

6 - メチル - 4 - (4 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン

【化 4 6】



【 0 2 0 7】

HATU (184 mg, 0.48 mmol) を、DMF 中 (5 mL) の 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) 安息香酸 (中間体 D) (100 mg, 0.37 mmol)、1 - メチルピペラジン - 2 - オン (63 mg, 0.56 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (168 mg, 1.30 mmol) の攪拌混合物に添加した。その反応混合物を室温において 8 時間攪拌したところ、その時点で、LCMS は反応が完了していることを示した。その反応混合物を酢酸エチル (20 mL) と水 (15 mL) との間で分配した。その分離した有機溶液をブラインで洗浄し (2 × 10 mL)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣を分取用 HPLC (アセトニトリル : 水 (10 mM の炭酸水素アンモニア) 35 % ~ 65 %) によって精製して、標題化合物 (47.9 mg, 15.8 % 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.14 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.12-4.09 (m, 4 H), 3.56-3.50 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 365.1.

以下の化合物を、実施例 26 に類似の様式で調製した：

(実施例 27 ~ 38)

【表 5 - 1】

実施例	IUPAC 化合物名	NMR	m/z
27	4-[4-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.20 (s, 1 H), 7.76-7.67 (m, 4 H), 7.50 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 5.56-5.35 (m, 1 H), 4.70-4.37 (m, 3 H), 4.12-4.09 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H).	326
28	4-[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.48 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.90-4.70 (m, 2 H), 4.60-4.40 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H).	344
29	6-メチル-4-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.15 (s, 1 H), 7.64-7.58 (m, 4 H), 7.44 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.46-3.44 (m, 4 H), 1.86-1.81 (m, 4 H).	322
30	6-メチル-4-[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.15 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 3.62-3.45 (m, 8 H).	338
31	6-メチル-4-[4-(4-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.14 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.45-7.41 (m, 3 H), 7.35-7.33 (m, 1 H), 6.47-6.45 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.92-2.87 (m, 2 H), 2.85-2.62 (m, 2 H), 1.70-1.52 (m, 2 H), 1.0-1.17 (m, 2 H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).	350
32	4-[4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.15 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.35 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.55-3.45 (m, 4 H), 2.67-2.61 (m, 2 H), 2.34-2.25 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H).	379

10

20

30

40

【表 5 - 2】

33	1-[4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.14 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.48-7.42 (m, 3 H), 7.34 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.17-3.14 (m, 1 H), 2.68-2.64 (m, 2 H), 2.33-2.29 (m, 1 H), 1.83-1.62 (m, 2 H), 1.57-1.42 (m, 2 H).	379
34	4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-N-(3-ピリジル)ベンズアミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.18 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.30-8.05 (m, 2 H), 8.12-8.05 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.40-7.37 (m, 1 H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H).	345
35	4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-N-フェニルベンズアミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.17 (s, 1 H), 10.26 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.87-7.68 (m, 4 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40-7.29 (m, 3 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 3.59 (s, 3 H).	344
36	N-メチル-4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-N-フェニルベンズアミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.14 (s, 1 H), 7.46-7.33 (m, 9 H), 7.24-7.17 (m, 3 H), 6.36 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H).	358
37	N-ベンジル-4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.19 (s, 1 H), 9.09 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.71 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.39-7.25 (m, 5 H), 6.52-6.48 (m, 1 H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H).	358
38	N-(シアノメチル)-N-メチル-4-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)ベンズアミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.16 (s, 1 H), 7.72-7.63 (m, 2 H), 7.60-7.53 (m, 2 H), 7.50-7.45 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H).	321

10

20

30

40

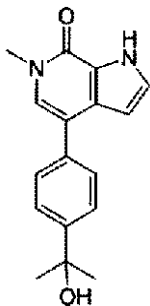
【 0 2 0 8 】

(実施例 3 9)

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

50

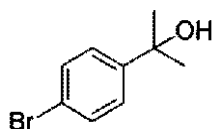
【化 47】



工程 1 :

2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - オール

【化 48】



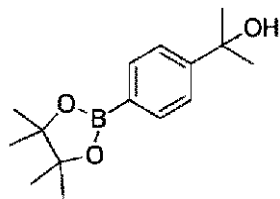
【 0 2 0 9 】

n - ブチルリチウム (6 . 8 m L , 1 7 . 0 m m o l) を、T H F (5 0 m L) 中の 1 , 4 - ジプロモベンゼン (4 . 0 g , 1 6 . 9 m m o l) の攪拌し冷却した (- 7 8) 溶液に滴下により添加した。添加後、 - 7 8 での攪拌を 1 時間継続し、アセトン (3 . 0 g , 5 1 . 7 m m o l) を滴下により添加した。その得られた混合物を 0 へと加温し、さらに 3 時間攪拌し、その後、飽和水性塩化アンモニウム (4 0 m L) の添加によってクエンチした。その混合物を 7 5 % の酢酸エチル / 石油エーテルで抽出した (3 × 5 0 m L) 。その合わせた有機抽出物をブライン (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物 (1 . 8 g , 5 0 % 収率) を無色油状物として得た。LCMS M / Z [M - O H ⁺] 1 9 7 . 0 。

工程 2 :

2 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オール

【化 49】



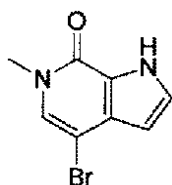
【 0 2 1 0 】

ジオキサン (1 5 m L) 中の酢酸カリウム (1 . 4 g , 1 3 . 9 m m o l) 、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (2 . 2 g , 8 . 4 m m o l) 、 2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - オール (1 . 5 g , 7 . 0 m m o l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (0 . 1 5 g , 0 . 2 m m o l) の混合物を 3 0 分間脱気し、次いで、 8 0 において 1 2 時間、窒素下で加熱した。冷却後、その反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過して、酢酸エチルを使用してすすいだ。その濾液をエバポレートし、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル 1 : 1) によって精製して、標題化合物 (1 . 1 g , 6 8 . 7 % 収率) を無色油状物として得た。

工程 3 :

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

【化 5 0】



【 0 2 1 1】

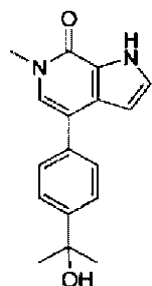
水 (4 m L) 中の水酸化ナトリウム (0 . 9 4 g , 2 3 . 6 m m o l) を、メタノール (4 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 6 - ブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (中間体 B , 1 . 8 g , 4 . 7 m m o l) の溶液にゆっくりと添加した。その得られた混合物を 8 0 °C において 2 時間加熱した。冷却後、その混合物を減圧下で濃縮し、その水性残渣を水 (3 0 m L) で希釈した。生じた沈殿物を濾過によって集め、水で洗浄し (2 × 3 0 m L) 、減圧下で濃縮して、標題化合物 (0 . 9 g , 8 4 % 収率) を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+1) 227。

10

工程 4 :

6 - ブチル - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン

【化 5 1】



20

【 0 2 1 2】

ジオキサン (6 m L) および水 (1 m L) 中の 4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (工程 3 , 2 0 0 m g , 0 . 8 8 m m o l) 、 2 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オール (工程 2 , 2 7 7 m g , 1 . 1 m m o l) 、 炭酸セシウム (5 7 4 m g , 1 . 8 m m o l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (0 . 0 2 g , 0 . 0 3 m m o l) の混合物を、9 0 °C において 3 時間窒素下で加熱した。冷却後、その混合物を、セライトを通して濾過して、酢酸エチルを使用してすすいだ。その濾液を減圧下で濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製して、標題化合物 (3 8 . 5 m g , 1 6 % 収率) を白色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.13 (s, 1 H) , 7.55-7.50 (m, 4 H) , 7.34-7.33 (m, 2 H) , 6.44-6.43 (m, 1 H) , 5.04 (s, 1 H) , 3.57 (s, 3 H) , 1.46 (s, 6 H) . LCMS M/Z (M+H) 282.8

40

【 0 2 1 3】

実施例 4 0 を、実施例 3 9 に類似の様式で、2 - ヨードプロパンから調製した :

【表 6】

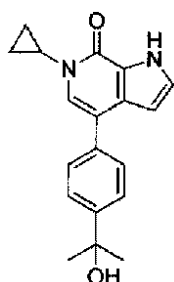
実施例	IUPAC 化合物名	NMR	m/z
40	4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)フェニル]-6-イソプロピル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.07 (s, 1 H), 7.56–7.51 (m, 4 H), 7.34 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.42 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.33–5.26 (m, 1 H), 5.02 (s, 1 H), 1.46 (s, 6 H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).	310

10

(実施例 4 1)

6 - シクロプロピル - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン

【化 5 2】

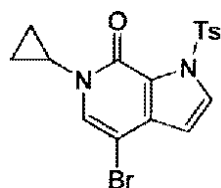


20

工程 1 :

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

【化 5 3】



30

【 0 2 1 4 】

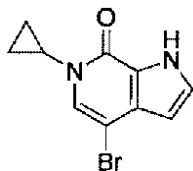
ジクロロエタン (3 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 1 - (p - トリルスルホニル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (中間体 A) (1 . 0 g , 2 . 7 m m o l) 、 シクロプロピルボロン酸 (4 8 0 m g , 5 . 6 m o l) および $Cu(OAc)_2$ (5 0 0 m g , 2 . 7 m m o l) の混合物に、 2 , 2 ' - ビピリジン (4 2 1 m g , 2 . 7 m m o l) を、続いて、炭酸水素ナトリウム (6 0 0 m g , 5 . 7 m m o l) を添加した。その得られた混合物を 7 0 において 1 2 時間加熱した。冷却後、その混合物を、セライトの小さなパッドを通して濾過して、酢酸エチルを使用してすすいだ。その濾液を減圧下で濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル 1 0 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、標題化合物 (0 . 6 g , 5 4 . 5 % 収率) を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+1) 408.7。

40

工程 2 :

4 - ブロモ - 6 - シクロプロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン

【化 5 4】



【0 2 1 5】

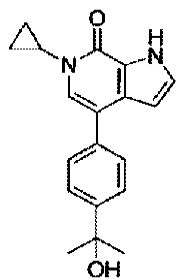
水 (1 . 5 m L) 中の水酸化ナトリウム (0 . 3 g , 7 . 5 m m o l) を、MeOH (1 5 m L) および水 (1 . 5 m L) 中の 4 - ブロモ - 6 - シクロプロピル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (0 . 6 g , 1 . 5 m m o l) の溶液にゆっくりと添加した。その得られた混合物を 8 0 °C において 3 時間加熱した。冷却後、その混合物を減圧下で部分的に濃縮し、その水性残渣を水 (3 0 m L) で希釈した。生じた沈殿物を濾過によって集めて、標題化合物 (3 0 7 m g , 8 1 . 2 % 収率) を白色固体として得た。この粗製物質を、さらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS M / Z (M + 1) 2 5 2 . 6 。

10

工程 3 :

6 - シクロプロピル - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン

【化 5 5】



20

【0 2 1 6】

ジオキサン 1 0 m L および水 (2 m L) 中の 4 - ブロモ - 6 - シクロプロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン (2 5 2 m g , 1 . 0 m m o l) 、 2 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オール (3 1 5 m g , 1 . 2 m m o l) 、 炭酸セシウム (6 5 2 m g , 2 . 0 m m o l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド (7 3 m g , 0 . 1 m m o l) の混合物を、9 0 °C において 3 時間、窒素保護下で加熱した。冷却後、その混合物を、セライトの小さなパッドを通して濾過して、酢酸エチルを使用してすすいだ。その濾液を減圧下で濃縮し、その残渣を分取用 HPLC (アセトニトリル : 水 (1 0 n M の炭酸水素アンモニア) 、 5 5 % ~ 8 5 %) によって精製して、標題化合物 (3 8 . 9 m g , 1 2 . 7 % 収率) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.10 (s , 1 H) , 7.55-7.50 (m , 4 H) , 7.35-7.33 (t , J = 2.8 Hz , 1 H) , 7.07 (s , 1 H) , 6.41 (d , J = 2.4 Hz , 1 H) , 5.02 (s , 1 H) , 3.41-3.36 (m , 1 H) , 1.46 (s , 6 H) , 1.05-1.00 (m , 2 H) , 0.99-0.92 (m , 2 H) . LCMS M / Z (M + H) 308.9 .

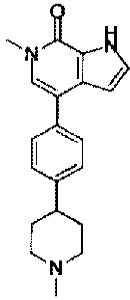
30

40

(実施例 4 2)

6 - メチル - 4 - [4 - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン

【化 5 6】

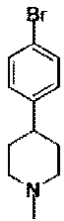


工程 1 :

4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチルピペリジン

10

【化 5 7】



【 0 2 1 7 】

メタノール (1 5 m L) 中の 4 - (4 - ブロモフェニル) ピペリジン (2 0 0 m g , 0 . 8 4 m m o l) およびホルムアルデヒド (水中 3 5 ~ 4 0 % , 1 m L) の混合物を、3 0 において 5 時間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム (8 0 m g , 2 . 1 2 m m o l) を少しずつ添加した。添加後、撹拌を 3 0 分継続したところ、その時点で、T L C はその反応が完了していることを示した。その混合物の反応を、飽和水性塩化アンモニウム (1 0 m L) の添加によってクエンチし、次いで、飽和水性炭酸水素ナトリウムの添加によって p H 8 ~ 9 に調整した。その得られた混合物を酢酸エチルで抽出した (3 × 2 0 m L) 。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣を分取用 T L C (ジクロロメタン : メタノール 1 0 : 1) によって精製して、標題化合物 (1 2 0 m g , 5 6 . 7 % 収率) を白色固体として得た。L C M S M / Z (M + H) 2 5 5 . 3 。

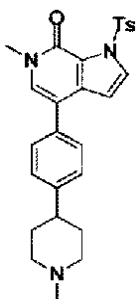
20

30

工程 2 :

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

【化 5 8】



40

【 0 2 1 8 】

ジオキサン (1 . 5 m L) および水 (0 . 5 m L) 中の 4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - メチルピペリジン (1 8 0 m g , 0 . 7 2 m m o l) 、 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (中間体 C) (2 0 0 m g , 0 . 4 7 m m o l) 、 炭酸セシウム (5 2 0 m g , 1 . 6 0 m m o l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド (1 0 m g , 0 . 0 1 m m o l) の混合物を、マイクロ波照射に 1 1 0 において 0 . 5 時間供した。冷

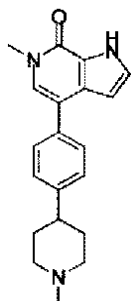
50

却後、その反応混合物を水（15 mL）と酢酸エチル（30 mL）との間で分配した。その分離した有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣を分取用 TLC（ジクロロメタン：メタノール 10：1）によって精製して、標題化合物（130 mg，58.3% 収率）を黄色固体として得た。LCMS M/Z（M+H）476.2。

工程 3：

6-メチル-4-[4-(1-メチル-4-ピペリジル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン

【化 59】



【0219】

ジオキサン（10 mL）および水性水酸化ナトリウム（2.5 N，2 mL）中の 6-メチル-4-[4-(1-メチル-4-ピペリジン-4-イル)-フェニル]-1-(トルエン-4-スルホニル)-1,6-ジヒドロ-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン（130 mg，0.27 mmol）の溶液を、100 において 1 時間加熱した。冷却後、その混合物を pH = 7.0 へと 2 N の塩酸を使用して調整し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣を分取用 HPLC（アセトニトリル：水（10 mM のアンモニア）35%～65%）によって精製して、標題化合物（16.6 mg，18.9% 収率）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）：7.55（d，J = 8.0 Hz，2 H），7.40-7.36（m，3 H），7.26（s，1 H），6.54（d，J = 2.8 Hz，1 H），3.72（s，3 H），3.05-3.02（m，2 H），2.65-2.63（m，1 H），2.36（s，3 H），2.23-2.18（m，2 H），1.90-1.84（m，4 H）。LCMS M/Z（M+H）322.1。

【0220】

以下の化合物を、実施例 42 に類似の様式で調製した。

【表 7】

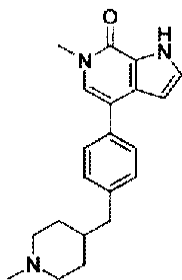
実施例	IUPAC 化合物名	NMR	m/z
43	6-メチル-4-[3-(1-メチル-4-ピペリジル)フェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.49-7.39 (m, 4 H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.05-3.02 (m, 2 H), 2.65-2.63 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.20-2.17 (m, 2 H), 1.92-1.85 (m, 4 H).	322
44	6-メチル-4-(2-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-6-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.41-7.39 (m, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.53 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 3.05-3.03 (m, 2 H), 2.82-2.79 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H).	294

【0221】

（実施例 45）

6 - メチル - 4 - [4 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) メチル] フェニル] - 1 H
- ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン

【化 6 0】

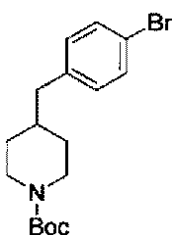


10

工程 1 :

tert - ブチル 4 - (4 - ブロモベンジル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 6 1】



20

【 0 2 2 2 】

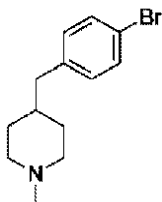
ジオキサン (1 5 m L) 中の *tert* - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート (5 0 0 m g , 2 . 3 4 m m o l) およびトシルヒドラジド (4 3 6 m g , 2 . 3 4 m m o l) の混合物を、8 0 °C において 1 . 5 時間加熱した。冷却後、(4 - ブロモフェニル) ボロン酸 (5 0 0 m g , 2 . 4 9 m m o l) および炭酸カリウム (4 8 6 m g , 2 . 4 9 m m o l) を添加した。その得られた混合物を 1 0 0 °C において 3 時間加熱した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を水 (2 5 m L) で希釈した。次いで、その混合物を酢酸エチルで抽出した (3 × 4 0 m L) 。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣を分取用 T L C (石油エーテル : 酢酸エチル 3 : 1) によって精製して、標題化合物 (2 0 0 m g , 3 6 . 4 % 収率) を白色固体として得た。L C M S M / Z (M + H) 2 5 5 . 3 。

30

工程 2 :

4 - (4 - ブロモベンジル) - 1 - メチルピペリジン

【化 6 2】



40

【 0 2 2 3 】

酢酸エチル (1 5 m L) 中の *tert* - ブチル 4 - (4 - ブロモベンジル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 0 0 m g , 0 . 5 7 m m o l) の溶液を、H C l (酢酸エチル中 2 N , 1 m L) で、1 時間室温において処理した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣をホルムアルデヒド (3 5 ~ 4 0 % の水溶液 , 1 m L) およびメタノール (5 m L) と合わせた。その得られた混合物を 5 時間、室温において攪拌し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム (1 0 0 m g , 2 . 6 4 m m o l) を少しずつ添加した。添加後、攪拌を 3 0 分継続した。その反応を、飽和水性塩化アンモニウム (5 m L) の添加によってクエンチし、その混合物を p H 8 ~ 9 へと飽和水性炭酸水素ナトリウムの添加によって調整した

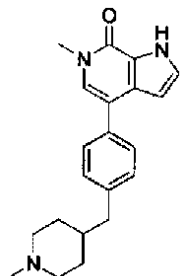
50

。次いで、その混合物を酢酸エチルで抽出した（ $3 \times 30 \text{ mL}$ ）。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣を分取用 TLC（ジクロロメタン：メタノール 10：1）によって精製して、標題化合物（ 50 mg ，2工程で 32.9%）を白色固体として得た。LCMS M/Z（M+H） 267.2。

工程 3：

6 - メチル - 4 - [4 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジル) メチル] フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン

【化 6 3】



10

【 0 2 2 4 】

ジオキサソ（ 2 mL ）および水（ 0.5 mL ）中の 4 - (4 - ブロモベンジル) - 1 - メチルピペリジン（ 50 mg ， 0.19 mmol ）、6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン（中間体 C）（ 95 mg ， 0.22 mmol ）、炭酸セシウム（ 125 mg ， 0.38 mmol ）および [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド（ 15 mg ， 0.02 mmol ）の混合物を、マイクロ波照射に 110°C において 0.5 時間供した。冷却後、その反応混合物を水（ 5 mL ）と酢酸エチル（ 20 mL ）との間で分配した。その分離した有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣を分取用 TLC（ジクロロメタン：メタノール 10：1）によって精製して、その予測される中間体（約 80 mg ，70% 純度）を得た。その物質をジオキサソ（ 5 mL ）および 2.5 N の水性水酸化ナトリウム（ 1 mL ）に溶解した。その混合物を 100°C において 1 時間加熱した。冷却後、その混合物を $\text{pH} = 7.0$ へと 2 N の HCl を使用して調整し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣を分取用 HPLC（アセトニトリル：水（ 10 mM のアンモニア） 34% ~ 64%）によって精製して、標題化合物（ 7.0 mg ，2工程で 10.9%）を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， CD_3OD ）： 7.53（d， $J = 8.0 \text{ Hz}$ ，2 H），7.39（s，1 H），7.29-7.25（m，3 H），6.55（d， $J = 2.8 \text{ Hz}$ ，1 H），3.72（s，3 H），2.90-2.87（m，2 H），2.63-2.62（m，2 H），2.27（s，3 H），2.03-2.00（m，2 H），1.73-1.62（m，3 H），1.37-1.34（m，2 H）。LCMS M/Z（M+H） 336.2。

20

30

【 0 2 2 5 】

実施例 46 を、実施例 45 に類似の様式で調製した。

【表 8】

実施例	IUPAC 化合物名	NMR	m/z
46	6-メチル-4-[3-[(1-メチル-4-ピペリ ジル)メチル]フェニル]-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン-7-オン	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.45–7.39 (m, 4 H), 7.27 (s, 1 H), 7.20–7.18 (m, 1 H), 6.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.92–2.88 (m, 2 H), 2.66–2.64 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.08–2.03 (m, 2 H), 1.71–1.65 (m, 3 H), 1.38–1.33 (m, 2 H).	336

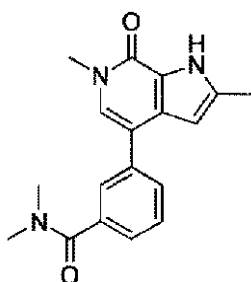
10

【0226】

(実施例 47)

3-(2,6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド

【化64】



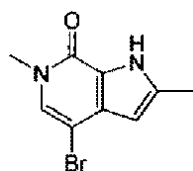
20

工程 1:

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

30

【化65】



【0227】

ヨウ化メチル(112 mg, 0.79 mmol)を、DMF(15 mL)中の4-ブromo-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(中間体E)(300 mg, 1.32 mmol)および炭酸カリウム(274 mg, 1.98 mmol)の攪拌混合物に室温において滴下により添加した。添加後、その混合物を70において15時間攪拌した。その得られた混合物を水(25 mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチルで抽出した(20 mL x 2)。その合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。その粗製生成物を分取用TLC(メタノール/ジクロロメタン=1/15)によって精製して、標題化合物を褐色固体として得た(82 mg, 26%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.33 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)。

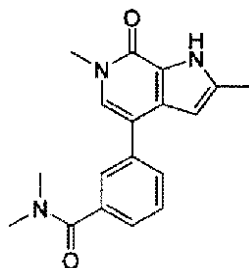
40

工程 2

3-(2,6-ジメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド

50

【化 6 6】



【 0 2 2 8】

10

ジオキサン/水 (3.5 mL, 6:1) 中の 4 - ブロモ - 2, 6 - ジメチル - 1 H - ピロリ [2, 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン (工程 1, 82 mg, 0.34 mmol)、(3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) ボロン酸 (66 mg, 0.34 mmol)、炭酸セシウム (227 mg, 0.70 mmol) の混合物を、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (10 mg, 0.013 mmol) に窒素雰囲気下で添加した。次いで、その反応混合物を 110 °C において窒素下で 18 時間加熱した。その反応物を室温へと冷却し、次いで、その混合物を、セライトを通して濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、次いで、その残渣を分取用 HPLC (アセトニトリル: 水 (0.3% のギ酸) 25% ~ 55%) によって精製して、標題化合物を褐色固体として得た (6.9 mg, 6.5%)、¹H NMR (400 MHz, CD₃OD):

20

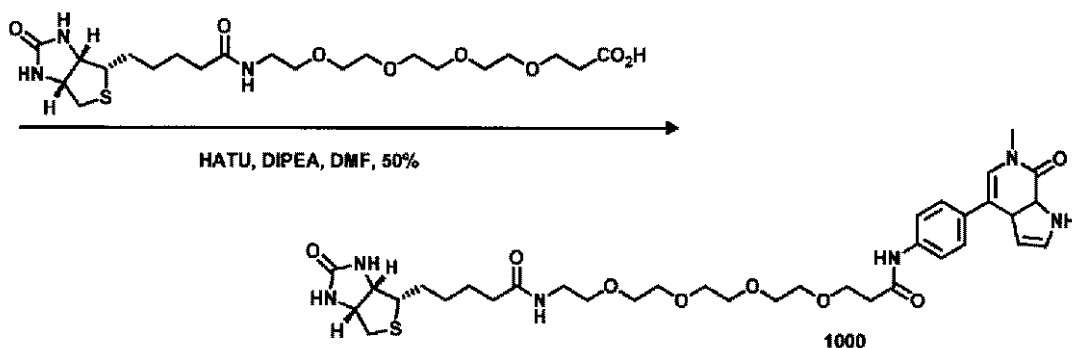
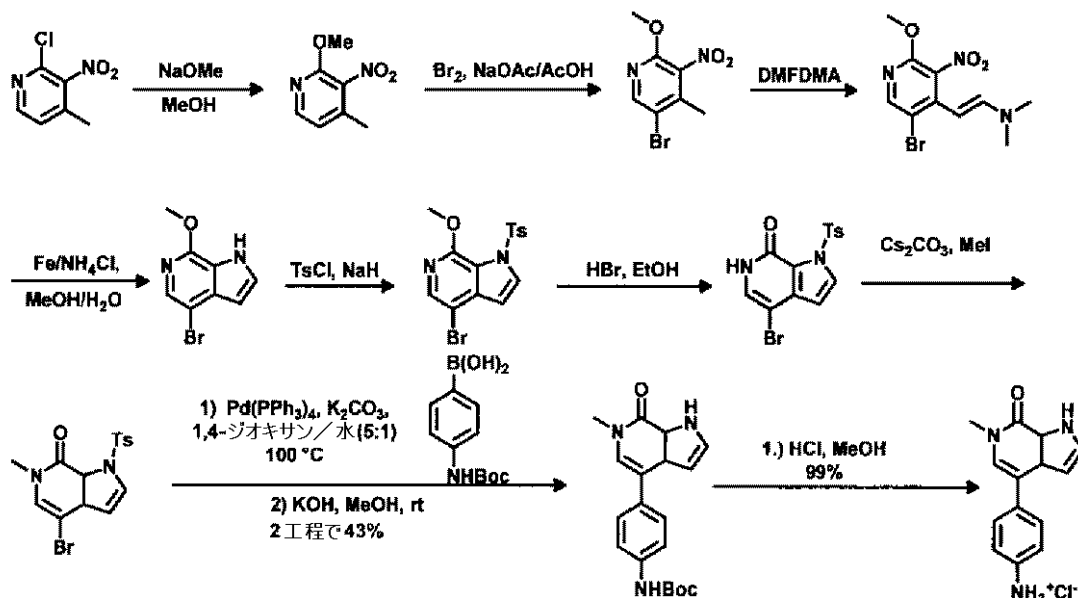
7.73-7.72 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55-7.59 (m, 1 H), 7.2 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 310.1

実施例 48

【 0 2 2 9】

以下に記載される TAF アッセイのためのビオチン化プローブ化合物 (1000) の合成

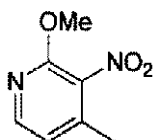
【化 6 7】



工程 1 :

2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン

【化 6 8】



【 0 2 3 0 】

メタノール (1 . 0 L) 中の 2 - クロロ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 5 0 g , 1 . 4 5 m o l) の溶液を、メタノール (8 5 0 m L) 中のナトリウムメトキシド (2 5 0 g , 4 . 6 3 m o l) の攪拌し冷却した (0) 溶液に滴下により添加した (2 時間) 。 添加後、その混合物を加熱して 2 3 時間還流したところ、その時点で、T L C は反応が完了していることを示した。その混合物を減圧下でおよそ 9 0 0 m L の容積へと濃縮し、水 (1 . 5 L) の添加によってクエンチした。生じた固体を濾過によって集め、水で洗浄し減圧下で乾燥させて、標題化合物 (2 5 0 g , 1 0 0 % 収率) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.22 (d , J = 5.2 Hz, 1 H) , 7.10 (d , J = 5.6 Hz, 1 H) , 3.92 (s , 3 H) , 2.26 (s , 3 H) .

工程 2 :

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

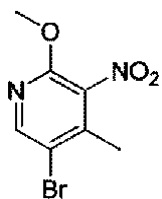
10

20

30

40

【化 6 9】



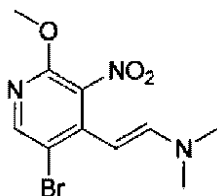
【 0 2 3 1】

酢酸ナトリウム (365 g, 5.37 mol) を、酢酸 (1.5 L) 中の 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (250 g, 1.49 mol) の攪拌溶液に周囲温度において添加し、次いで、Br₂ (639 g, 4.00 mol) を滴下により添加した (30 分)。添加後、その混合物を 80 °C において 12 時間加熱したところ、その時点で、TLC は反応が完了していることを示した。その混合物を冷却し (0 °C)、10 % の水性 (1.5 L) および飽和水性 Na₂SO₃ (1.5 L) の逐次添加によってクエンチした。生じた固体を濾過によって集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物 (302 g, 82.2 % 収率) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.25 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H)。

工程 3 :

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

【化 7 0】



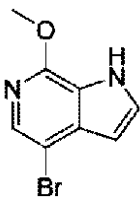
【 0 2 3 2】

DMF - DMA (600 mL) を、DMF (1.1 L) 中の 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (134 g, 0.54 mol) の攪拌し加熱した (80 °C) 溶液にゆっくりと添加した。添加後、その混合物を 95 °C において 5 時間加熱したところ、その時点で、TLC は反応が完了していることを示した。その混合物を室温へと冷却し、氷冷水 (3 L) へと注いだ。生じた赤色固体を濾過によって集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物 (167 g, 100 % 収率) を赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.24 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.90 (s, 6 H)。

工程 4 :

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

【化 7 1】



【 0 2 3 3】

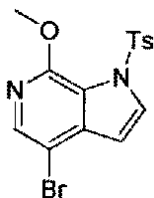
メタノール / H₂O (1900 / 250 mL) 中の 2 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イル) - N, N - ジメチルエテンアミン (50.0 g, 165 mmol)、Fe (50.0 g, 893 mmol) および NH₄Cl (50.0 g, 94

3 mmol) の混合物を、還流させて7時間加熱したところ、その時点で、LCMSは反応が完了していることを示した。その混合物を熱時濾過し、そのケーキを、メタノールで洗浄した(3 × 200 mL)。その合わせた濾液を減圧下で濃縮し、その得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 5 : 1)によって精製して、その粗製生成物を得た。この粗製物質をアセトニトリルで摩砕して、標題化合物(37.4 g, 99.5%収率)を淡褐色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 226.7, 228.7。

工程5:

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

【化72】



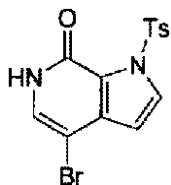
【0234】

THF (700 mL) 中の4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 H - ピロロ[2, 3 - c] ピリジン(34.3 g, 0.15 mol)の溶液を、THF (700 mL) 中の水素化ナトリウム(60%, 19.2 g, 0.48 mol)の撹拌し冷却した(0)溶液に滴下により添加した。添加後、その混合物を室温で1時間撹拌し、次いで、再び0へと冷却した。THF (700 mL) 中の塩化トシル(38.0 g, 0.20 mol)を滴下により添加し、その得られた混合物を周囲温度において2時間撹拌した。その反応を、飽和水性塩化アンモニウム(1.0 L)の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した(3 × 600 mL)。その合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣をアセトニトリルで摩砕して、標題化合物(51.2 g, 88.9%収率)を褐色固体として得た。この粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。

工程6:

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

【化73】



【0235】

HBr (40%の水性, 1.1 L)を、エタノール(200 mL)中の4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ[2, 3 - c] ピリジン(102.5 g, 0.27 mol)の溶液に添加した。添加後、その混合物を、90で2時間加熱したところ、その時点で、TLCは反応が完了していることを示した。その混合物を0へと冷却し、生じた白色固体を濾過によって集めた。この固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、標題化合物(87.5 g, 88.6%収率)を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.48 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H)。

工程7:

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

10

20

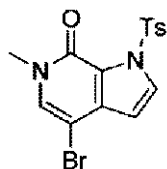
30

40

50

ン - 7 - オン

【化 7 4】



【0 2 3 6】

ヨウ化メチル (24.5 g, 172.8 mmol) を、ジオキサン (250 mL) 中の 4 - ブロモ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン (中間体 A) (16.7 g, 45.5 mmol) および炭酸セシウム (17.8 g, 54.6 mmol) の攪拌懸濁物に滴下により添加した。添加後、その反応混合物を室温において 18 時間攪拌したところ、その時点で、LCMS は反応が完了していることを示した。その溶媒を減圧下でエバポレートし、その残渣を水 (200 mL) で希釈した。その混合物を EtOAc で抽出した (3 × 200 mL) 。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、標題化合物 (14.0 g, 81.4 % 収率) を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H) .

工程 8 :

【0 2 3 7】

50 mL のバイアルに、磁性攪拌子、4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン (0.281 g, 0.737 mmol) 、 1 , 4 - ジオキサン (3.69 mL, 0.737 mmol) 、水 (0.5 mL, 27.8 mmol) 、 K₂CO₃ (0.306 g, 2.211 mmol) 、 4 - (tert ブトキシカルボニルアミノ) フェニルボロン酸 (0.227 g, 0.958 mmol) 、および Pd (PPh₃)₄ (0.085 g, 0.074 mmol) を充填した。上記バイアルをパージし、窒素雰囲気下に置き、攪拌しながら 95 °C へと 12 時間加熱し、その後、室温へと冷却させた。次いで、その反応物を、水 (20 mL) で希釈した。沈殿物が形成され、これを、プフナー漏斗を使用して真空濾過によって集めた。その固体をさらに水で洗浄し (2 × 25 mL) 、乾燥させ、集めた。この物質を、メタノール (約 5 mL) 中で懸濁し、KOH (200 mg) で処理した。2 時間後、その MeOH を真空中で除去し、その粗製物質を水 (約 20 mL) の中で懸濁し、生じた固体を、プフナー漏斗を使用して真空濾過によって集めた。その固体をさらに水で洗浄し、集め、真空中で乾燥させて、tert - ブチル 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) フェニルカルバメート (362 mg, 0.907 mmol) を淡黄色固体として得た。LCMS M / Z (M + H) 494 .

工程 9 :

【0 2 3 8】

50 mL の丸底フラスコに、磁性攪拌子、tert - ブチル 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) フェニルカルバメート (350 mg, 1.031 mmol) 、 MeOH (2.062 mL, 1.031 mmol) 、および HCl (1.031 mL, 4.12 mmol) (ジオキサン中 4 N) を充填した。次いで、その反応物を、室温において 4 時間攪拌させておき、その後、ジオキサン (25 mL) で希釈した。沈殿物が形成され、これを、プフナー漏斗を使用して真空濾過によって集め、さらにジオキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、4 - (4 - アミノフェニル) - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン (188 mg, 0.786 mmol, 76 % 収率) を白色固体として得た。LCMS M

/ Z (M + H) 240。

工程 10:

【0239】

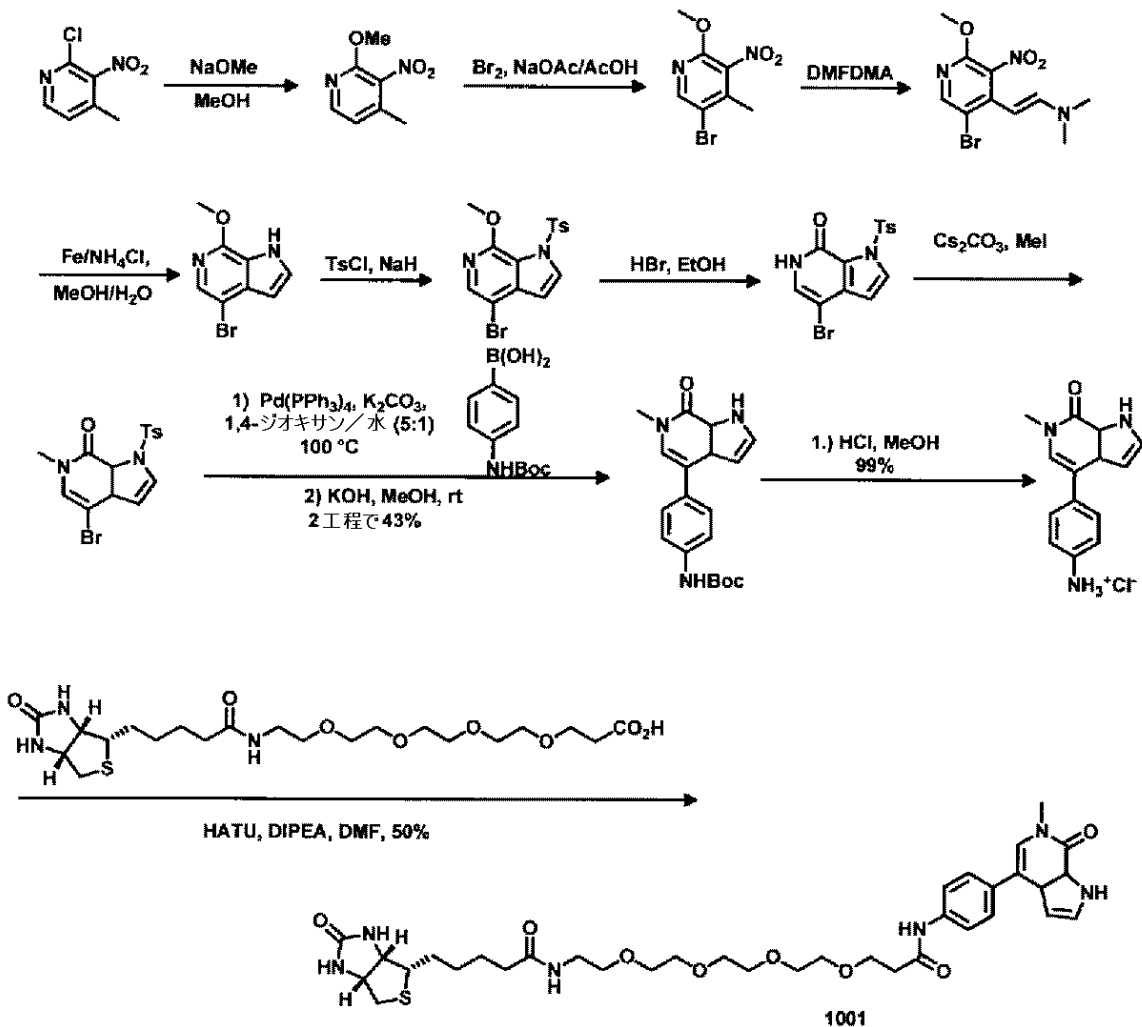
25 mL のバイアルに、磁性攪拌子、4 - (4 - アミノフェニル) - 6 - メチル - 1 H
ピロロ[2,3-c]ピリジン - 7 (6H) - オン (0.038 g, 0.159 mmol)、無水 DMF (0.794 mL, 0.159 mmol)、DIPEA (0.139 mL,
0.794 mmol)、17 - オキソ - 21 - ((3aS, 4S, 6aR) - 2 - オキ
ソヘキサヒドロ - 1Hチエノ[3,4-d]イミダゾール - 4 - イル) - 4,7,10,
13 - テトラオキサ - 16 - アザヘンイコサン - 1 - 酸 (0.078 g, 0.159 mmol)、および HATU (0.075 g, 0.199 mmol) を充填した。その粗製反
応混合物を逆相 HPLC によって直接精製して、N - (4 - (6 - メチル - 7 - オキソ -
6,7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2,3-c]ピリジン - 4 - イル)フェニル) - 1 -
(5 - ((3aS, 4S, 6aR) - 2 - オキサヘキサヒドロ - 1H - チエノ[3,4 -
d]イミダゾール - 4 - イル)ペンタンアミド) - 3,6,9,12 - テトラオキサペン
タデカン - 15 - アミド (31 mg, 0.041 mmol, 26.0% 収率) を得た。LCMS M/Z (M + 2H) / 2 357。

実施例 49

【0240】

以下で記載される CECR2 アッセイのためのピオチン化プローブ化合物 (1001) の合成

【化 75】



10

20

30

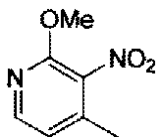
40

50

工程 1 :

2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン

【化 7 6】



【 0 2 4 1】

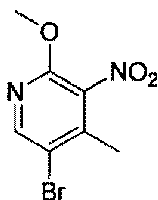
メタノール (1 . 0 L) 中の 2 - クロロ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 5 0 g , 1 . 4 5 m o l) の溶液を、メタノール (8 5 0 m L) 中のナトリウムメトキシド (2 5 0 g , 4 . 6 3 m o l) の撹拌し冷却した (0) 溶液に滴下により添加した (2 時間) 。添加後、その混合物を加熱して 2 3 時間還流したところ、その時点で、T L C は反応が完了していることを示した。その混合物を減圧下でおよそ 9 0 0 m L の容積へと濃縮し、水 (1 . 5 L) の添加によってクエンチした。生じた固体を濾過によって集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物 (2 5 0 g , 1 0 0 % 収率) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.22 (d , J = 5.2 Hz , 1 H) , 7.10 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 3.92 (s , 3 H) , 2.26 (s , 3 H) .

10

工程 2 :

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

【化 7 7】



20

【 0 2 4 2】

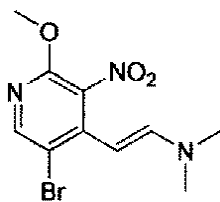
酢酸ナトリウム (3 6 5 g , 5 . 3 7 m o l) を、酢酸 (1 . 5 L) 中の 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 5 0 g , 1 . 4 9 m o l) の撹拌溶液に、周囲温度において添加し、次いで、Br₂ (6 3 9 g , 4 . 0 0 m o l) を滴下により添加した (3 0 分) 。添加後、その混合物を 8 0 で 1 2 時間加熱したところ、その時点で、T L C は反応が完了していることを示した。その混合物を冷却し (0) 、1 0 % の水性 (1 . 5 L) および飽和水性 Na₂SO₃ (1 . 5 L) の逐次添加によってクエンチした。生じた固体を濾過によって集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物 (3 0 2 g , 8 2 . 2 % 収率) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.25 (s , 1 H) , 3.94 (s , 3 H) , 2.29 (s , 3 H) .

30

工程 3 :

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

【化 7 8】



40

【 0 2 4 3】

DMF - DMA (6 0 0 m L) を、DMF (1 . 1 L) 中の 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (1 3 4 g , 0 . 5 4 m o l) の撹拌し加熱した (8 0) 溶液にゆっくりと添加した。添加後、その混合物を 9 5 において 5 時間加熱した

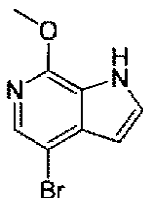
50

ところ、その時点で、TLCは反応が完了していることを示した。その混合物を室温へと冷却し、氷冷水(3L)へと注いだ。生じた赤色固体を濾過によって集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物(167g, 100%収率)を赤色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.24 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.90 (s, 6 H)。

工程4:

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

【化79】



10

【0244】

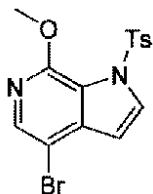
メタノール/H₂O(1900/250mL)中の2-(5-ブロモ-2-メトキシ-3-ニトロピリジン-4-イル)-N,N-ジメチルエテンアミン(50.0g, 165mmol)、Fe(50.0g, 893mmol)およびNH₄Cl(50.0g, 943mmol)の混合物を、還流させて7時間加熱したところ、その時点で、LCMSは反応が完了していることを示した。その混合物を熱時濾過し、そのケーキをメタノールで洗浄した(3×200mL)。その合わせた濾液を減圧下で濃縮し、その得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)によって精製して、その粗製生成物を得た。この粗製物質をアセトニトリルで摩砕して、標題化合物(37.4g, 99.5%収率)を淡褐色固体として得た。LCMS M/Z(M+H) 226.7, 228.7。

20

工程5:

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

【化80】



30

【0245】

THF(700mL)中の4-ブロモ-7-メトキシ-1H-ピロロ[2, 3 - c]ピリジン(34.3g, 0.15mol)の溶液を、THF(700mL)中の水素化ナトリウム(60%, 19.2g, 0.48mol)の撹拌し冷却した(0℃)溶液に滴下により添加した。添加後、その混合物を室温で1時間撹拌し、次いで、再び0℃へと冷却した。THF(700mL)中の塩化トシル(38.0g, 0.20mol)を滴下により添加し、その得られた混合物を周囲温度において2時間撹拌した。その反応を、飽和水性塩化アンモニウム(1.0L)の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチルで抽出した(3×600mL)。その合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣をアセトニトリルで摩砕して、標題化合物(51.2g, 88.9%収率)を褐色固体として得た。この粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。

40

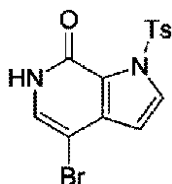
工程6:

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

50

7 - オン

【化 8 1】



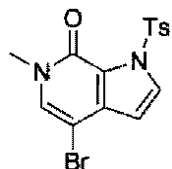
【0 2 4 6】

HBr (40%の水性, 1.1 L) を、エタノール (200 mL) 中の 4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (102.5 g, 0.27 mol) の溶液に添加した。添加後、その混合物を 90 で 2 時間加熱したところ、その時点で、TLC は反応が完了していることを示した。その混合物を 0 へと冷却し、生じた白色固体を濾過によって集めた。この固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、標題化合物 (87.5 g, 88.6% 収率) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.48 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H).

工程 7 :

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

【化 8 2】



【0 2 4 7】

ヨウ化メチル (24.5 g, 172.8 mmol) を、ジオキサン (250 mL) 中の 4 - ブロモ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン (中間体 A) (16.7 g, 45.5 mmol) および炭酸セシウム (17.8 g, 54.6 mmol) の攪拌懸濁物に滴下により添加した。添加後、その反応混合物を室温において 18 時間攪拌したところ、その時点で、LCMS は反応が完了していることを示した。その溶媒を減圧下でエバポレートし、その残渣を水 (200 mL) で希釈した。その混合物を EtOAc で抽出した (3 x 200 mL)。その合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、標題化合物 (14.0 g, 81.4% 収率) を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H).

工程 8 :

【0 2 4 8】

50 mL のバイアルに、磁性攪拌子、4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン (0.281 g, 0.737 mmol)、1, 4 - ジオキサン (3.69 mL, 0.737 mmol)、水 (0.5 mL, 27.8 mmol)、K₂CO₃ (0.306 g, 2.211 mmol)、4 - (tertブトキシカルボニルアミノ) フェニルボロン酸 (0.227 g, 0.958 mmol)、および Pd(PPh₃)₄ (0.085 g, 0.074 mmol) を充填した。そのバイアルをパージし、窒素雰囲気下に置き、攪拌しながら 95 へと 12 時間加熱し、その後、室温へと冷却させた。次いで、その反応物を水 (20 mL) で希釈した。沈殿物が形成され

10

20

30

40

50

、これを、ブフナー漏斗を使用して真空濾過によって集めた。その固体をさらに水で洗浄し(2×25 mL)、乾燥させ、集めた。この物質をメタノール(約5 mL)中に懸濁し、KOH(200 mg)で処理した。2時間後、MeOHを真空中で除去し、その粗製物質を水(約20 mL)中に懸濁し、生じた固体を、ブフナー漏斗を使用して真空濾過によって集めた。その固体をさらに水で洗浄し、集め、真空中で乾燥させて、tert-ブチル4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニルカルバメート(362 mg, 0.907 mmol)を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 494。

工程9:

【0249】

50 mLの丸底フラスコに、磁性攪拌子、tert-ブチル4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニルカルバメート(350 mg, 1.031 mmol)、MeOH(2.062 mL, 1.031 mmol)、およびHCl(1.031 mL, 4.12 mmol)(ジオキサン中4 N)を充填した。次いで、その反応物を室温において4時間攪拌させ、その後、ジオキサン(25 mL)で希釈した。沈殿物が形成され、これを、ブフナー漏斗を使用して真空濾過によって集め、さらにジオキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、4-(4-アミノフェニル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(188 mg, 0.786 mmol, 76%収率)を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 240。

工程10:

【0250】

25 mLのバイアルに、磁性攪拌子、4-(4-アミノフェニル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(0.038 g, 0.159 mmol)、無水DMF(0.794 mL, 0.159 mmol)、DIPEA(0.139 mL, 0.794 mmol)、17-オキソ-21-((3aS,4S,6aR)-2-オキサヘキサヒドロ-1Hチエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-4,7,10,13-テトラオキサ-16-アザヘインコサン-1-酸(0.078 g, 0.159 mmol)、およびHATU(0.075 g, 0.199 mmol)を充填した。その粗製反応混合物を逆相HPLCによって直接精製して、N-(4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニル)-1-((5-((3aS,4S,6aR)-2-オキサヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-アミド(31 mg, 0.041 mmol, 26.0%収率)を得た。LCMS M/Z (M+2H)/2 357。

実施例50

【0251】

プロモドメインに対する代表的化合物の阻害活性を、公知の方法を使用して、または以下のアッセイプロトコルのうちの1つを使用して評価し得る。

(BRD4 AlphaLisa結合アッセイを使用するインヒビターのIC₅₀測定)

【0252】

His/Flagエピトープタグ化BRD4 BD1₄₂₋₁₆₈をクローニングし、発現させ、精製した。BRD4結合および阻害を、ピオチン化H4-テトラアセチルペプチド(New England Peptide, NEP2069-1/13)と標的との結合(engagement)を、AlphaLisa技術(Perkin-Elmer)を使用してモニターすることによって評価した。具体的には、384ウェルProxiPlateの中で、BRD4(BD1)(30 nM最終)を、40 mMのHEPES(pH 7.0)、40 mMのNaCl、1 mMのDTT、0.01%(w/v)のBSA、および0.008%(w/v)のBrij-35中のペプチド(200 nM最終)と、D

10

20

30

40

50

M S O (最 終 1 . 2 % の D M S O) または D M S O 中 の 化 合 物 希 釈 シ リ ー ズ の い ず れ か の 存 在 下 で 合 わ せ た 。 室 温 に お い て 2 0 分 の イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン の 後 、 A l p h a ス ト レ プ ト ア ビ ジ ン ド ナ ー ビ ー ズ お よ び A l p h a L i s a 抗 F l a g ア ク セ プ タ ー ビ ー ズ を 、 各 々 最 終 濃 度 1 0 μ g / m L へ と 添 加 し た 。 3 時 間 の 平 衡 化 の 後 、 プ レ ー ト を E n v i s i o n 機 器 で 読 み 取 り 、 I C ₅₀ を 4 パ ラ メ ー タ ー 非 線 形 曲 線 当 て は め を 使 用 し て 計 算 し た 。

(B R D 9 A l p h a L i s a 結 合 ア ッ セ イ を 使 用 す る イ ン ヒ ビ タ ー の I C ₅₀ 測 定)

【 0 2 5 3 】

H i s / F l a g エ ピ ト ー プ タ グ 化 B R D 9 ₁₃₄₋₂₃₉ を ク ロ ー ニ ン グ し 、 発 現 さ せ 、 均 質 に な る ま で 精 製 し た 。 B R D 9 結 合 お よ び 阻 害 を 、 ビ オ チ ン 化 H 4 - テ ト ラ ア セ チ ル ペ プ チ ド (N e w E n g l a n d P e p t i d e , N E P 2 0 6 9 - 1 1 / 1 3) と 標 的 と の 結 合 を 、 A l p h a L i s a 技 術 (P e r k i n - E l m e r) を 使 用 し て モ ニ タ ー す る こ と に よ っ て 評 価 し た 。 具 体 的 に は 、 3 8 4 ウ ェ ル P r o x i P l a t e の 中 で 、 B R D 9 (5 0 n M 最 終) を 、 5 0 m M の H E P E S (p H 7 . 5) 、 1 5 0 m M の N a C l 、 1 m M の T C E P 、 0 . 0 1 % (w / v) の B S A 、 お よ び 0 . 0 0 8 % (w / v) の B r i j - 3 5 中 の ペ プ チ ド (3 n M 最 終) と 、 D M S O (最 終 0 . 8 % の D M S O) または D M S O 中 の 化 合 物 希 釈 シ リ ー ズ の い ず れ か の 存 在 下 で 合 わ せ た 。 室 温 に お い て 2 0 分 の イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン の 後 、 A l p h a L i s a ス ト レ プ ト ア ビ ジ ン ア ク セ プ タ ー ビ ー ズ (P e r k i n - A L 1 2 5 C) お よ び A l p h a L i s a N i c k e l ド ナ ー ビ ー ズ (P e r k i n A S 1 0 I D) を 、 各 々 最 終 濃 度 1 5 μ g / m L へ と 添 加 し た 。 遮 光 し て 9 0 分 平 衡 化 し た 後 、 そ の プ レ ー ト を E n v i s i o n 機 器 で 読 み 取 り 、 I C ₅₀ を 4 パ ラ メ ー タ ー 非 線 形 曲 線 当 て は め を 使 用 し て 計 算 し た 。

(T A F 1 - B D 2 T R - F R E T 結 合 ア ッ セ イ を 使 用 す る イ ン ヒ ビ タ ー の I C ₅₀ 測 定)

【 0 2 5 4 】

H i s / F l a g エ ピ ト ー プ タ グ 化 T A F 1 - B D 2 ₁₅₀₄₋₁₆₃₅ を ク ロ ー ニ ン グ し 、 発 現 さ せ 、 均 質 に な る ま で 精 製 し た 。 T A F 1 - B D 2 結 合 お よ び 阻 害 を 、 ビ オ チ ン 化 低 分 子 化 合 物 1 0 0 0 (実 施 例 4 8) と 標 的 と の 結 合 を 、 T R - F R E T ア ッ セ イ 技 術 (P e r k i n - E l m e r) を 使 用 し て モ ニ タ ー す る こ と に よ っ て 評 価 し た 。 具 体 的 に は 、 3 8 4 ウ ェ ル P r o x i P l a t e の 中 で 、 T A F 1 - B D 2 (6 n M 最 終) を 、 5 0 m M の H E P E S (p H 7 . 5) 、 5 0 m M の N a C l 、 1 m M の T C E P 、 0 . 0 1 % (w / v) の B S A 、 お よ び 0 . 0 0 8 % (w / v) の B r i j - 3 5 中 の ビ オ チ ン - リ ガ ン ド (5 0 n M 最 終) と 、 D M S O (最 終 0 . 2 % の D M S O) または D M S O 中 の 化 合 物 希 釈 シ リ ー ズ の 存 在 下 で 合 わ せ た 。 室 温 に お い て 1 0 分 の イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン の 後 、 E u - W 1 0 2 4 抗 6 x H i s 抗 体 (P e r k i n E l m e r A D 0 1 1 0) お よ び S u r e L i g h t ^{T M} ア ロ フ ィ コ シ ア ニ ン - ス ト レ プ ト ア ビ ジ ン (A P C - S A , P e r k i n E l m e r C R 1 3 0 - 1 0 0) の 混 合 物 を 、 最 終 濃 度 0 . 2 n M の 抗 体 お よ び 2 5 n M の A P C - S A に そ れ ぞ れ 添 加 し た 。 2 0 分 の 平 衡 化 の 後 、 そ の プ レ ー ト を E n v i s i o n 機 器 で 読 み 取 り 、 I C ₅₀ を 4 パ ラ メ ー タ ー 非 線 形 曲 線 当 て は め を 使 用 し て 計 算 し た 。 新 規 化 合 物 1 0 0 0 お よ び 上 記 の T A F 1 - B D 2 T R - F R E T 結 合 ア ッ セ イ は 、 本 発 明 の さ ら な る 実 施 形 態 を 表 す 。

(C E C R 2 T R - F R E T 結 合 ア ッ セ イ を 使 用 す る イ ン ヒ ビ タ ー の I C ₅₀ 測 定)

【 0 2 5 5 】

H i s / F l a g エ ピ ト ー プ タ グ 化 C E C R 2 ₄₂₄₋₅₃₈ を ク ロ ー ニ ン グ し 、 発 現 さ せ 、 均 質 に な る ま で 精 製 し た 。 C E C R 2 結 合 お よ び 阻 害 を 、 ビ オ チ ン 化 低 分 子 化 合 物 1 0 0 1 (実 施 例 4 9) と 標 的 と の 結 合 を 、 T R - F R E T ア ッ セ イ 技 術 (P e r k i n - E l m e r) を 使 用 し て モ ニ タ ー す る こ と に よ っ て 評 価 し た 。 具 体 的 に は 、 3 8 4 ウ ェ ル P r o x i P l a t e の 中 で 、 C E C R 2 (1 . 5 n M 最 終) を 、 5 0 m M の H E P E S (p H 7 . 5) 、 5 0 m M の N a C l 、 1 m M の T C E P 、 0 . 0 1 % (w / v) の B

S A、および0.008% (w/v) のBrij-35中のビオチン-リガンド(25 nM最終)と、DMSO(最終0.2%のDMSO)またはDMSO中の化合物希釈シリーズいずれかの存在下で合わせた。室温において15分のインキュベーションの後、Eu-W1024 抗6xHis抗体(Perkin Elmer AD0110)およびSureLightTM アロフィコシアニン-ストレプトアビジン(APC-SA, Perkin Elmer CR130-100)の混合物を、最終濃度0.2 nMの抗体および12.5 nMのAPC-SAに、それぞれ添加した。40分の平衡化後に、そのプレートをEnvision機器で読み取り、IC₅₀を4パラメーター非線形曲線当てはめを使用して計算した。新規化合物1001および上記のCECR2 TR-FRET結合アッセイは、本発明のさらなる実施形態を表す。

10

【0256】

上記の4種のアッセイからの式(I)の代表的化合物(および本明細書中で提供される他の化合物)のデータを、以下の表に提供する。

【表 9】

実施例	IC50 (uM)	アッセイ
1	0.54	BRD4
2	0.21	BRD4
4	0.11	BRD4
9	0.31	BRD4
10	0.11	BRD4
13	0.17	BRD4
14	0.11	BRD4
15	0.081	BRD4
17	0.058	BRD4
21	0.18	BRD4
23	0.15	BRD4
25	0.71	BRD4
27	0.084	BRD4
29	0.28	BRD4
31	0.17	BRD4
32	0.32	BRD4
33	0.26	BRD4
34	0.051	BRD4
36	0.34	BRD4
38	0.20	BRD4
3	0.024	BRD9
5	0.13	BRD9
6	0.085	BRD9
11	0.031	BRD9
12	0.025	BRD9
19	0.238	BRD9
22	0.053	BRD9
39	0.021	BRD9
40	4.1	BRD9
41	0.11	BRD9
42	0.053	BRD9
45	0.064	BRD9
7	0.17	CECR2
16	0.036	CECR2
18	0.73	CECR2
20	1.3	CECR2
26	0.24	CECR2
28	0.13	CECR2
35	0.075	CECR2
44	0.054	CECR2
47	0.13	CECR2
24	0.096	TAF-1
30	0.35	TAF-1
37	0.063	TAF-1
43	0.68	TAF-1
46	0.44	TAF-1

【0257】

多くの実施形態が記載されてきたが、これらの例は、本明細書で記載される化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために変更され得る。従って、本発明の範囲は、例示によって代表されている具体的実施形態によるのではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきである。

本発明の実施形態の一部の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

式(I)：

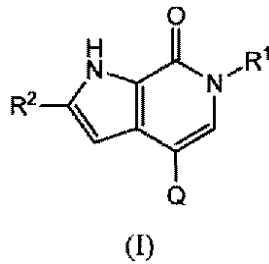
10

20

30

40

【化 8 3】



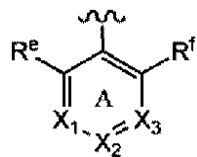
の化合物またはその塩であって、ここで：

R^1 は、H、メチル、またはエチルであり；

R^2 は、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、ここで R^2 のうちの各 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、1 個もしくはこれより多くの基 R^b で必要に応じて置換されており；そして

Q は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換された 5 員のヘテロアリールであるか、または Q は、

【化 8 4】



であり、

ここで環 A は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換されているか、あるいは環 A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成し；

X_1 、 X_2 、および X_3 は、 $C R^c$ および N から各々独立して選択され、ただし X_1 、 X_2 、および X_3 のうちの少なくとも 1 個は、N ではなく；そして A がカルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、ポリシクリルを形成する場合、 X_1 、 X_2 、および X_3 の各々は、C であり得かつ縮合部位であり得；

各 R^b は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^w)₂、- CN、- C(O) - N(R^w)₂、- S(O) - N(R^w)₂、- S(O)₂ - N(R^w)₂、- O - R^w 、- S - R^w 、- O - C(O) - R^w 、- O - C(O) - O - R^w 、- C(O) - R^w 、- C(O) - O - R^w 、- S(O) - R^w 、- S(O)₂ - R^w 、- O - C(O) - N(R^w)₂、- N(R^w) - C(O) - O - R^w 、- N(R^w) - C(O) - N(R^w)₂、- N(R^w) - C(O) - R^w 、- N(R^w) - S(O) - R^w 、- N(R^w) - S(O)₂ - R^w 、- N(R^w) - S(O) - N(R^w)₂、および - N(R^w) - S(O)₂ - N(R^w)₂ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、- NO₂、- N(R^w)₂、- CN、- C(O) - N(R^w)₂、- S(O) - N(R^w)₂、- S(O)₂ - N(R^w)₂、- O - R^w 、- S - R^w 、- O - C(O) - R^w 、- C(O) - R^w 、- C(O) - O - R^w 、- S(O) - R^w 、- S(O)₂ - R^w 、- C(O) - N(R^w)₂、- N(R^w) - C(O) - R^w 、- N(R^w) - S(O) - R^w 、- N(R^w) - S(O)₂ - R^w 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-O-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-O-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ 、および $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、6 員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで該 6 員の単環式ヘテロシクリルは、1 個もしくはこれより多くの C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換されており；

10

20

R^e は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-O-R^x$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^x)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-S(O)-N(R^x)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^x)_2$ 、 $-O-R^x$ 、 $-S-R^x$ 、 $-O-C(O)-R^x$ 、 $-O-C(O)-O-R^x$ 、 $-C(O)-R^x$ 、 $-C(O)-O-R^x$ 、 $-S(O)-R^x$ 、 $-S(O)_2-R^x$ 、 $-O-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-N(R^x)-C(O)-OR^x$ 、 $-N(R^x)-C(O)-N(R^x)_2$ 、 $-N(R^x)-C(O)-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)_2-R^x$ 、 $-N(R^x)-S(O)-N(R^x)_2$ 、および $-N(R^x)-S(O)_2-N(R^x)_2$ から独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

30

R^f は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-O-R^y$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルであり、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^y)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-S(O)-N(R^y)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^y)_2$ 、 $-O-R^y$ 、 $-S-R^y$ 、 $-O-C(O)-R^y$ 、 $-O-C(O)-O-R^y$ 、 $-C(O)-R^y$ 、 $-C(O)-O-R^y$ 、 $-S(O)-R^y$ 、 $-S(O)_2-R^y$ 、 $-O-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-N(R^y)-C(O)-OR^y$ 、 $-N(R^y)-C(O)-N(R^y)_2$ 、 $-N(R^y)-C(O)-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)_2-R^y$ 、 $-N(R^y)-S(O)-N(R^y)_2$ 、および $-N(R^y)-S(O)_2-N(R^y)_2$ から独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^g は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-S-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-O-C(O)-O-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-S(O)-R^z$ 、 $-S(O)_2-R^z$ 、 $-O-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-OR^z$ 、 $-N(R^z)-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)_2-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-$

50

$N(R^z)_2$ 、および $-N(R^z)-S(O)_2-N(R^z)_2$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-S-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-S(O)-R^z$ 、 $-S(O)_2-R^z$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)_2-R^z$ 、オキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

10

各 R^v は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^{va})_2$ 、ヒドロキシル、シアノ、 C_1-C_6 アルコキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^v は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、ならびにオキソ、 $-N(R^{va})_2$ およびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

20

各 R^w は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-N(R^{wa})_2$ 、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^w は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

各 R^x は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および C_1-C_6 アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

各 R^y は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、および C_{2-6} アルキニルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、および C_1-C_6 アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^z は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで各 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、シアノ、 $-N(R^{za})_2$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、カルボシクリル、 $-N(R^{za})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{za})_2$ 、 $-O-R^{za}$ 、 $-O-C(O)-R^{za}$ 、 $-C(O)-O-R^{za}$ 、 $-N(R^{za})-C(O)-R^{za}$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されているか；あるいは 2 個の R^z は、これらが結合される窒素と一緒にあって、オ

50

キソ、ハロ、 $-N(R^{z^a})_2$ 、 $-C(O)-N(R^{z^a})_2$ 、 $-O-R^{z^a}$ 、 $-O-C(O)-R^{z^a}$ 、 $-C(O)-O-R^{z^a}$ 、 $-N(R^{z^a})-C(O)-R^{z^a}$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^{v^a} は、独立して水素または C_{1-6} アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{v^a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；

各 R^{w^a} は、独立して水素または C_{1-6} アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{w^a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；そして

各 R^{z^a} は、独立して水素または C_{1-6} アルキルであるか、あるいは 2 個の R^{z^a} は、これらが結合される窒素と一緒にあって、ヘテロシクリルを形成し；

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 がエトキシカルボニルである場合；A は、2 - フルオロ - 5 - (エチルスルホニル) フェニルではなく；そして

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - (2, 2 - ジメチルプロパ - 1 - イルオキシ) - 5 - アミノフェニルではなく；そして

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - (2, 2 - ジメチルプロパ - 1 - イルオキシ) - 5 - ニトロフェニルではなく；そして

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、3 - (エチルスルホニル) - 6 - フルオロフェニルではなく；

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - エトキシ - 5 - (メチルスルホニル) フェニルではなく；そして

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニルではなく；そして

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - (2 - tert - ブトキシ - 1 - メチルエトキシ) - 5 - メチルスルホニルフェニルではなく；そして

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - イソ - ブトキシ - 5 - メチルスルホニルフェニルではなく；そして

ただし R^1 がメチルであり；かつ R^2 が水素である場合；A は、2 - (2 - メチルプロポキシ) - 5 - エチルスルホニルアミノフェニルではない、
化合物。

(項目 2)

R^1 は、H である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R^1 は、メチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 は、エチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

R^2 は、H である、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6)

R^2 は、メチルである、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7)

Q は、1 個もしくはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換された 5 員のヘテロアリールである、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

Q は、1 個またはこれより多くの基 R^c で必要に応じて置換された、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはトリアゾリルである、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

。

(項目 9)

Q は、

10

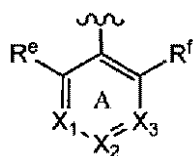
20

30

40

50

【化 8 5】



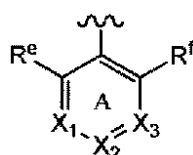
であり、ここで環 A は、1 個またはこれより多くの基 R^e で必要に応じて置換されているか、あるいは環 A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと必要に応じて縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^f で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 1 0)

Q は、

【化 8 6】



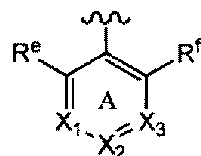
であり、ここで環 A は、1 個もしくはこれより多くの基 R^e で必要に応じて置換されている、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 1 1)

Q は、

【化 8 7】



であり、ここで環 A は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルと縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^f で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 1 2)

X_1 は、N であり、 X_2 は、 CR^e であり、そして X_3 は、 CR^e である、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3)

X_1 は、 CR^e であり、 X_2 は、N であり、そして X_3 は、 CR^e である、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 1 4)

X_1 は、N であり、 X_2 は、N であり、そして X_3 は、 CR^e である、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5)

X_1 は、N であり、 X_2 は、 CR^e であり、そして X_3 は、N である、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6)

X_1 は、 CR^e であり、 X_2 は、 CR^e であり、そして X_3 は、 CR^e である、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7)

50

R^e は、水素である、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 18)

R^e および R^f は、各々水素である、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 19)

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-O-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-O-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ 、および $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されている、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 20)

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ および $-N(R^v)-C(O)-R^v$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、6 員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで該 6 員の単環式ヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換されている、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 21)

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ および $-N(R^v)-C(O)-R^v$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、またはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、6 員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで該 6 員の単環式ヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルで必要に

じて置換されている、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 22)

各 R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ および $-N(R^v)-C(O)-R^v$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、またはヘテロシクリルは、 $-O-R^v$ 、6 員の単環式ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されており、ここで該 6 員の単環式ヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキルで必要に応じて置換されている、項目 1 ~ 6 または 9 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 23)

環 A は、カルボシクリルと縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する、項目 1 ~ 6 または 12 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 24)

環 A は、ヘテロシクリルと縮合されて、1 個もしくはこれより多くの基 R^g で必要に応じて置換されたポリシクリルを形成する、項目 1 ~ 6 または 12 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 25)

各 R^g は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-N(R^z)-C(O)-OR^z$ および $-N(R^z)-C(O)-$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-S-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-S(O)-R^z$ 、 $-S(O)_2-R^z$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)_2-R^z$ 、オキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されている、項目 1 ~ 6、23 または 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

30

(項目 26)

各 R^g は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび $-C(O)-O-R^z$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、カルボシクリルまたはヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)-N(R^z)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^z)_2$ 、 $-O-R^z$ 、 $-S-R^z$ 、 $-O-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-R^z$ 、 $-C(O)-O-R^z$ 、 $-S(O)-R^z$ 、 $-S(O)_2-R^z$ 、 $-C(O)-N(R^z)_2$ 、 $-N(R^z)-C(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)-R^z$ 、 $-N(R^z)-S(O)_2-R^z$ 、オキソおよびハロから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、ならびにオキソ、ハロ、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されたヘテロシクリルから独立して選択される 1 個もしくはこれより多くの基で必要に応じて置換されている、項目 1 ~ 6、23 または 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 27)

各 R^g は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリルおよび $-C(O)-O-R^z$ から独立して選択され、ここで任意の C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルは、1 個もしくはこれより多くの $-O-R^z$ 基で必要に応じて置換

50

されている、項目 1 ~ 6、23 または 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 28)

Q は、フェニル、2 - オキシインドリン - 5 - イル、1 - tert - ブトキシカルボニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 6 - イル、2, 3, 3a, 5 - テトラヒドロピロ口 [1, 2 - a] キノキサリン - 1, 4 - ジオン - 8 - イル、3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン - 6 - イル、1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 4 - メチル - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン - 7 - イル、5, 7, 7a, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロピロ口 [2, 1 - d] [1, 5] ベンゾジアゼピン - 6 - オン - 2 - イル、4 - (2 - チエニル) - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン - 7 - イル、3 - アミノカルボニルフェニル、3 - シアノフェニル、4 - ヒドロキシメチルフェニル、4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、4 - (1 - ピロリジニルカルボニル) フェニル、4 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、4 - (4 - (アミノカルボニル) ピペリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、4 - (N - (ピリド - 3 - イル) アミノカルボニル) フェニル、4 - (2 - フェニルプロパノイル) フェニル、4 - (N - メチル - N - (シアノメチル) アミノカルボニル) フェニル、4 - (N - (2 - メトキシエチル) アミノカルボニル) フェニル、1 - tert - ブトキシカルボニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 7 - イル、4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) フェニル、1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン - 7 - イル、3 - (N, N - ジメチルアミノカルボニル) フェニル、4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) フェニル、4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニル、4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメチル) フェニル、4 - (N - (2 - メトキシエチルカルボニル) アミノ) フェニル、2 - メチル - 4 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン - 7 - イル、4 - (N, N - ジメチルアミノカルボニル) フェニル、4 - (4 - メチル - 3 - オキシ - ピペラジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、4 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イルカルボニル) フェニル、4 - (N - フェニルアミノカルボニル) フェニル、4 - (2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 6 - イル、3 - (N - メチルアミノカルボニル) フェニル、4 - (モルホリノカルボニル) フェニル、3 - (N - ベンジルアミノカルボニル) フェニル、3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニル、3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメチル) フェニル、および 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニルインダン - 5 - イルから選択される、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 29)

以下から選択される、項目 1 に記載の化合物：

6 - メチル - 4 - フェニル - 1 H - ピロ口 [2, 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン；
6 - メチル - 4 - (2 - オキシインドリン - 5 - イル) - 1 H - ピロ口 [2, 3 - c] ピリジン - 7 - オン；

N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロ口 [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド；

tert - ブチル 6 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロ口 [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボキシレート；

tert - ブチル 7 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロ口 [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボキシレート；

tert - ブチル N - [4 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロ口 [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) フェニル] カルバメート；

3 - メトキシ - N - [4 - (6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H - ピロ口 [2, 3 - c] ピリジン - 4 - イル) フェニル] プロパンアミド；

4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 6 - メチル - 1 H - ピロ口 [2, 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン；

；

10

20

30

40

50

8 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 3 a - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] キノキサリン - 1 , 4 (2 H , 5 H) - ジオン ;

3 - メチル - 6 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;

3 - メチル - 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;

7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;

4 - メチル - 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;

3 - イソプロピル - 6 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - キノキサリン - 2 - オン ;

2 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 , 7 a , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロピロロ [2 , 1 - d] [1 , 5] ベンゾジアゼピン - 6 - オン ;

2 - メチル - 7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - オン ;

7 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (2 - チエニル) - 1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン ;

N , N - ジメチル - 4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - (6 - エチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) - N , N - ジメチル - ベンズアミド ;

3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

N , N - ジメチル - 3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル ;

N - メチル - 3 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

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

6 - メチル - 4 - (4 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン ;

4 - [4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;

4 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;

6 - メチル - 4 - [4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;

6 - メチル - 4 - [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;

6 - メチル - 4 - [4 - (4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;

4 - [4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン ;

1 - [4 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

）ベンゾイル】ピペリジン - 4 - カルボキサミド；
4 - （ 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル） - N
- （ 3 - ピリジル）ベンズアミド；
4 - （ 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル） - N
- フェニル - ベンズアミド；
N - メチル - 4 - （ 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4
- イル） - N - フェニル - ベンズアミド；
N - ベンジル - 4 - （ 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン -
4 - イル）ベンズアミド；
N - （シアノメチル） - N - メチル - 4 - （ 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2
, 3 - c] ピリジン - 4 - イル）ベンズアミド；
4 - [4 - （ 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル）フェニル] - 6 - メチル - 1 H - ピ
ロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン；
6 - メチル - 4 - [4 - （ 1 - メチル - 4 - ピペリジル）フェニル] - 1 H - ピロロ [2
, 3 - c] ピリジン - 7 - オン；
6 - メチル - 4 - [3 - （ 1 - メチル - 4 - ピペリジル）フェニル] - 1 H - ピロロ [2
, 3 - c] ピリジン - 7 - オン；
6 - メチル - 4 - （ 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 6 - イル） -
1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン；
6 - メチル - 4 - [4 - [（ 1 - メチル - 4 - ピペリジル）メチル] フェニル] - 1 H -
ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン；
6 - メチル - 4 - [3 - [（ 1 - メチル - 4 - ピペリジル）メチル] フェニル] - 1 H -
ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン；および
3 - （ 2 , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - イル
） - N , N - ジメチル - ベンズアミド、ならびにこれらの塩。

10

20

（ 項目 3 0 ）

以下から選択される化合物：

N , N - ジメチル - 3 - （ 7 - オキソ - 6 - プロピル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリ
ジン - 4 - イル）ベンズアミド；
4 - [4 - （ 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル）フェニル] - 6 - イソプロピル - 1
H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン；および
6 - シクロプロピル - 4 - （ 4 - （ 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル）フェニル） - 1
H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 （ 6 H ） - オン；
ならびにこれらの塩。

30

（ 項目 3 1 ）

項目 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式（ I ）の化合物またはその薬学的に
受容可能な塩、あるいは項目 3 0 に記載されるとおりの化合物またはその薬学的に受容可
可能な塩、および薬学的に受容可能なアジュバント、キャリア、またはビヒクルを含む、組
成物。

（ 項目 3 2 ）

さらなる治療剤との組み合わせでの、項目 3 1 に記載の組成物。

40

（ 項目 3 3 ）

前記さらなる治療剤は、化学療法剤である、項目 3 2 に記載の組成物。

（ 項目 3 4 ）

項目 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式（ I ）の化合物またはその薬学的に
受容可能な塩、あるいは項目 3 0 に記載されるとおりの化合物またはその薬学的に受容可
可能な塩を動物に投与する工程を包含する、動物においてプロモドメイン媒介性障害を処置
するための方法。

（ 項目 3 5 ）

前記障害は、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患である、項目 3 4 に記載の方法。

50

(項目36)

前記障害は、がんであり、該がんは、聴神経腫瘍、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳のがん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病 (chronic myelocytic leukemia)、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia)、結腸がん、大腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、異常増殖性への変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲンレセプター陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞性精巣がん、神経膠腫、膠芽腫、膠肉腫、H鎖病、頭頸部がん、血管芽腫、肝癌、肝細胞がん、ホルモン不応性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T細胞もしくはB細胞起源のリンパ球悪性腫瘍、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、NUT正中癌 (NMC)、非小細胞肺がん、乏突起神経膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚がん、小細胞肺癌腫、固形腫瘍 (癌腫および肉腫)、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑液膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がん、およびウィルムス腫瘍から選択される、項目35に記載の方法。

10

20

(項目37)

前記障害は、がんであり、該がんは、肺がん、乳がん、膵臓がん、大腸がん、および黒色腫から選択される、項目35に記載の方法。

(項目38)

前記障害は、炎症性障害または自己免疫疾患であり、該炎症性障害または該自己免疫疾患は、アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞性動脈炎、線維症、糸球体腎炎、肝血管閉塞、肝炎、下垂体炎、免疫不全症候群、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、変形性関節症、膵炎、心膜炎、結節性多発動脈炎、肺炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、毒素性ショック、甲状腺炎、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、白斑、脈管炎、およびウェゲナー肉芽腫症から選択される、項目35に記載の方法。

30

(項目39)

前記プロモドメインは、ASH1L、ATAD2、ATAD2B、BAZ1A、BAZ1B、BAZ2A、BAZ2B、BPTF、BRD1、BRD2、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8、BRD9、BRDT、BRPF1、BRPF3、BRWD1、BRWD3、CECR2、CREBBP (別名CBP)、EP300、GCN5L2、KIAA2026、MLL、MLL4、PBRM、PCAF、PHIP、SMARCA2、SMARCA4、SP100、SP110、SP140、SP140L、TAF1、TAF1L、TRIM24、TRIM28、TRIM33、TRIM66、ZMYND8、およびZMYND11から選択される、項目34に記載の方法。

40

(項目40)

医学療法における使用のための、項目1~29のいずれか1項に記載されるとおりの式(I)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または項目30に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩。

(項目41)

プロモドメイン媒介性障害の予防的または治療的処置のための、項目1~29のいずれか1項に記載されるとおりの式(I)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または項目30に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩。

50

(項目 4 2)

動物においてプロモドメイン媒介性障害を処置するための医薬を調製するための、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または項目 3 0 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩の使用。

(項目 4 3)

動物において細胞傷害性薬剤を含むがん処置の効力を増大させるための方法であって、該方法は、該動物に、有効量の項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または項目 3 0 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法。

10

(項目 4 4)

前記細胞傷害性薬剤を前記動物に投与する工程をさらに包含する、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

動物において細胞傷害性薬剤へのがんの耐性の発生を遅延または防止するための方法であって、該方法は、該動物に、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または項目 3 0 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法。

(項目 4 6)

動物においてがん治療への応答の継続時間を延ばすための方法であって、該方法は、該がん治療を受けている動物に、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩または項目 3 0 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含し、ここで該式 (I) の化合物または項目 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が投与される場合の該がん治療への応答の継続時間は、該式 (I) の化合物または項目 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の投与の非存在下での該がん治療への応答の継続時間を超えて延びる、方法。

20

(項目 4 7)

個体においてがんを処置するための方法であって、該方法は、該個体に、(a) 項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載されるとおりの式 (I) の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または項目 3 0 に記載されるとおりの化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩および (b) 細胞傷害性薬剤を投与する工程を包含する方法。

30

(項目 4 8)

前記細胞傷害性薬剤は、抗微小管薬剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗菌剤、トポイソメラーゼ II インヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ II インヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非レセプターチロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫療法剤、アポトーシス促進薬剤、LDH - A のインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDAC インヒビター、プロテアソームインヒビター、およびがん代謝のインヒビターから選択される、項目 4 7 に記載の方法。

40

(項目 4 9)

前記細胞傷害性薬剤は、タキサンである、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記細胞傷害性薬剤は、白金薬剤である、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記細胞傷害性薬剤は、EGFR のアンタゴニストである、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記 EGFR のアンタゴニストは、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 -

50

メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - アミンまたはその薬学的に受容可能な塩である、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記細胞傷害性薬剤は、R A F インヒビターである、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記 R A F インヒビターは、B R A F インヒビターまたは C R A F インヒビターである、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記 R A F インヒビターは、ベムラフェニブである、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記細胞傷害性薬剤は、P I 3 K インヒビターである、項目 4 7 に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	33/24	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	5/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	5/06	
A 6 1 P	5/38	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/38	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	43/00	1 2 1

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アルブレヒト, ブライアン ケー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

(72)発明者 ベロン, スティーブン エフ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

(72)発明者 バーディック, ダニエル ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌエー ウェイ 1

(72)発明者 コート, アレクサンドル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

(72)発明者 クローフォード, テリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
エヌエー ウェイ 1

(72)発明者 デイキン, レス エー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

(72)発明者 ヒューイット, マイケル チャールズ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215, スイート 200

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

審査官 阿久津 江梨子

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2014/0094456 (US , A1)
国際公開第2014/125408 (WO , A1)
国際公開第2013/097601 (WO , A1)
国際公開第2013/097052 (WO , A1)
特表2017-533248 (JP , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 471/04
A61K 31/337
A61K 31/437
A61K 33/24
A61K 45/00
A61P 1/04
A61P 1/16
A61P 1/18
A61P 3/10
A61P 5/06
A61P 5/14
A61P 5/38
A61P 9/00
A61P 11/00
A61P 13/12
A61P 17/00

A 6 1 P 1 7 / 0 6

A 6 1 P 1 9 / 0 0

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 1 9 / 0 6

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 3 7 / 0 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

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