

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5111491号
(P5111491)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日 (2012.10.19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 3 E

C O 7 D 513/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 3 S

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

C O 7 D 513/04 3 4 3

請求項の数 27 (全 184 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-504454 (P2009-504454)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月4日 (2007.4.4)
 (65) 公表番号 特表2009-532502 (P2009-532502A)
 (43) 公表日 平成21年9月10日 (2009.9.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/065987
 (87) 国際公開番号 W02007/115315
 (87) 国際公開日 平成19年10月11日 (2007.10.11)
 審査請求日 平成20年12月2日 (2008.12.2)
 (31) 優先権主張番号 60/789, 310
 (32) 優先日 平成18年4月4日 (2006.4.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500038765
 フィブロジェン, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サン フランシスコ,
 ゲートウェイ ブールバード 225
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 デン, シャオチアン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 03, サン マテオ, カーサ デ カ
 ンボ 3133 ナンバー305
 最終頁に続く

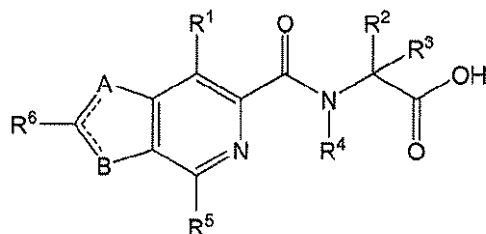
(54) 【発明の名称】 ピロローおよびピラゾローピリミジン化合物、およびそれらの使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】

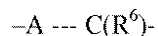


(式中、

AおよびBは独立して、 $=C(R^7)-$ 、 $-N(R^8)-$ 、 $=N-$ および $-S-$ からなる群から選択され、但し、以下のうち少なくとも1つが存在し：

- ・ Aは $=C(R^7)-$ であり、Bは $-N(R^8)-$ であり；
- ・ Aは $-S-$ であり、Bは $=N-$ であり；
- ・ Aは $=N-$ であり、Bは $-S-$ であるか；または
- ・ Aは $-N(R^8)-$ であり、Bは $-C(R^7)-$ であり；

【化 2】



または

【化 3】



のうち 1 つは二重結合であり、他方は単結合であり；

R^1 は、ヒドロキシルであり；

R^2 は、水素およびメチルからなる群から選択され；

R^3 は、水素であり；

R^4 は、水素であり；

R^5 は、

水素、

ハロ、

シアノ、

$C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリールおよび $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオからなる群から選択される置換基で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリールで置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

$C_2 \sim C_6$ アルキニル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリール、

シアノおよび 1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルからなる群から選択される置換基で置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリール、

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{15}$ ヘテロアリール、

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、ならびに

0 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{15}$ アシル、
からなる群から選択され；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、

水素、

ハロ、

シアノ、

$C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリール、

ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、および 1 個以上のハロで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリール、

$C_6 \sim C_{14}$ アリールオキシ、

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{15}$ ヘテロアリール、

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有し、ハロ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールチオ、およびベンジルからなる群から選択される置換基で置換された $C_1 \sim C_{15}$ ヘテロアリール、ならびに

$C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_6 \sim C_{14}$ アリールからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されたアミノ、

からなる群から選択されるか；

または A または B が $=C(R^7)-$ である場合、 R^6 および R^7 は、これらが結合する

10

20

30

40

50

炭素原子とともに、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールを形成し；

R^8 は、

$C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

$C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または1個もしくは2個のハロもしくは $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシで置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリールで置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリール、および

ハロおよび $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシからなる群から選択される置換基で置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリール、

10

からなる群から選択される。))

のピロロピリジン化合物もしくはチアゾロピリジン化合物またはその医薬的に許容される塩、1種類の立体異性体、立体異性体の混合物、またはグリシン置換基もしくはアラニン置換基のカルボン酸部分の、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアルコール、ヒドロキシ置換 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または1個～4個の窒素原子、硫黄原子もしくは酸素原子を有する $C_1 \sim C_{15}$ ヘテロアリールから誘導されるエステル。

【請求項2】

R^2 が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^2 がメチルである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項4】

R^5 が、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、シアノ、ハロおよび $C_6 \sim C_{14}$ アリールからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^5 が、水素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロおよびフェニルから選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^5 が、

水素、

シアノ、

$C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリールおよび $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオからなる群から選択される置換基で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリールで置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

$C_2 \sim C_6$ アルキニル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリール、

シアノ、および1個～4個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルからなる群から選択される置換基で置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリール、

1個～4個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{15}$ ヘテロアリール、

40

1個～4個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルおよび

0個～4個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{15}$ アシルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^5 が、水素、シアノ、アセチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンジル、フェネチル、エチニル、スチリル、イソプロピルーチオメチル、フェニル、4-シアノフェニル、フラン-2-イル、チアゾール-2-イルおよびピペリジン-1-イルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

50

R⁶ が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、*t*-ブチル、フェニル、4-クロロフェニルおよび4-フルオロフェニルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R⁶ が、メチル、*tert*-ブチル、フェニル、4-シアノフェニル、4-*t*-ブチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、ビフェニル-4-イル、4-フェノキシフェニル、フェノキシ、ナフタレン-2-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、ジベンゾフラン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、6-クロロピリジン-3-イル、5-ブロモピリジン-3-イル、6-ブトキシピリジン-3-イル、キノリン-3-イル、6-フェニルスルファニルピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-2-イル、ベンゾ [b] チオフェン-2-イル、ベンゾ [b] チオフェン-3-イル、フラン-2-イル、ベンゾフラン-2-イル、1-ベンジル-1*H*-ピラゾール-4-イルおよび2-ベンジル-2*H*-ピラゾール-3-イルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項10】

Aが=C(R⁷)-であり、R⁷ が、水素、ハロ、シアノ、C₁~C₁₀ アルキル、およびC₆~C₁₄ アリールからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項11】

Aが=C(R⁷)-であり、R⁷ が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、*t*-ブチルおよびフェニルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

Bが-N(R⁸)-であり、R⁸ が、

C₁~C₁₀ アルキル、

C₃~C₁₀ シクロアルキル、C₆~C₁₄ アリール、または1個もしくは2個のハロもしくはC₁~C₁₀ アルコキシで置換されたC₆~C₁₄ アリールで置換されたC₁~C₁₀ アルキル、

C₆~C₁₄ アリールで置換されたC₂~C₆ アルケニル、

C₆~C₁₄ アリールおよび

ハロおよびC₁~C₁₀ アルコキシからなる群から選択される置換基で置換されたC₆~C₁₄ アリール

30

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

Bが-N(R⁸)-であり、R⁸ が、メチル、*n*-プロピル、*t*-ブチル、3-メチルブチル、1-シクロヘキシルメチル、フェネチル、(R)-1-フェニルエチル、(S)-1-フェニルエチル、フェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジルおよびベンゾ [1, 3] -ジオキサール-5-イルメチルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項14】

Aが=C(R⁷)-であり、R⁶ およびR⁷ が、これらが結合する炭素原子とともにC₆~C₁₄ アリール基を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

前記C₆~C₁₄ アリール基がフェニルである、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

Aが=C(R⁷)-であり；

Bが-N(R⁸)-であり；

50

R^1 がヒドロキシルであり；
 R^2 、 R^3 および R^4 が水素であり；
 R^5 が、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_6 \sim C_{14}$ アリールからなる群から選択され；

R^6 が、
 水素、
 ハロ、
 シアノ、
 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、
 ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、および 1 個以上のハロで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリール、

10

$C_6 \sim C_{14}$ アリールオキシ、
 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_6 \sim C_{14}$ アリールからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されたアミノ、

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{15}$ ヘテロアリールおよび

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有し、ハロ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールチオ、およびベンジルからなる群から選択される置換基で置換された $C_1 \sim C_{15}$ ヘテロアリール

20

からなる群から選択され；

R^7 が、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、および $C_6 \sim C_{14}$ アリールからなる群から選択され；

R^8 が、
 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、または 1 個もしくは 2 個のハロもしくは $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシで置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

30

$C_6 \sim C_{14}$ アリールで置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリールおよび

ハロおよび $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシからなる群から選択される置換基で置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリール

からなる群から選択される；

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

A が $=C(R^7)-$ であり；

B が $-N(R^8)-$ であり；

R^1 がヒドロキシルであり；

40

R^2 、 R^3 および R^4 が水素であり；

R^5 が、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_6 \sim C_{14}$ アリールからなる群から選択され；

R^8 が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、またはハロおよび $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシからなる群から選択される置換基で置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリールであり；

R^6 および R^7 が、これらが結合する炭素とともに、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール基を形成する；

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

50

R⁵ が、水素、シアノ、メチルまたはフェニルであり、R⁸ がメチルまたはフェニルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

A が =C(R⁷)- であり；

B が -N(R⁸)- であり；

R¹ がヒドロキシルであり；

R²、R³ および R⁴ が水素であり；

R⁵ が、水素、クロロ、シアノ、メチル、エチルおよびフェニルからなる群から選択され；

R⁶ が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、*tert*-ブチル、フェニル、4-クロロフェニルおよび 4-フルオロフェニルからなる群から選択され； 10

R⁷ が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、*tert*-ブチルおよびフェニルからなる群から選択され；

R⁸ が、メチル、3-メチルブチル、1-シクロヘキシルメチル、フェネチル、(R)-1-フェニルエチル、(S)-1-フェニルエチル、フェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジルおよびベンゾ[1,3]-ジオキサール-5-イルメチルからなる群から選択される；

請求項 1 に記載の化合物。 20

【請求項 20】

A が =C(R⁷)- であり；

B が -N(R⁸)- であり；

R¹ がヒドロキシルであり；

R²、R³ および R⁴ が水素であり；

R⁵ がシアノであり；

R⁶ が、水素、クロロまたはブロモから選択され；

R⁷ が、水素、メチル、クロロ、ブロモおよびフェニルからなる群から選択され；

R⁸ が、フェネチル、(R)-1-フェニルエチル、(S)-1-フェニルエチル、フェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メトキシベンジルおよび 4-メトキシベンジルからなる群から選択される； 30

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

A が -S- であり；

B が =N- であり；

R¹ がヒドロキシルであり；

R²、R³ および R⁴ が水素であり；

R⁵ が、

水素、

シアノ、

C₁ ~ C₁₀ アルキル、

C₆ ~ C₁₄ アリールおよび C₁ ~ C₁₀ アルキルチオからなる群から選択される置換基で置換された C₁ ~ C₁₀ アルキル、

C₆ ~ C₁₄ アリールで置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、

C₂ ~ C₆ アルキニル、

C₆ ~ C₁₄ アリール、

シアノおよび 1 個 ~ 4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する C₁ ~ C₁₀ ヘテロシリルからなる群から選択される置換基で置換された C₆ ~ C₁₄ アリール、

1 個 ~ 4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する C₁ ~ C₁₅ ヘテロアリー 50

ル、

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルおよび

0 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{15}$ アシルからなる群から選択され；

R^6 が、

水素、

$C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

$C_6 \sim C_{14}$ アリール、

ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび 1 個以上のハロで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換された $C_6 \sim C_{14}$ アリール、

$C_6 \sim C_{14}$ アリールオキシ、

$C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C_6 \sim C_{14}$ アリールからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されたアミノ、

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する $C_1 \sim C_{15}$ ヘテロアリールおよび

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有し、ハロ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{14}$ アリールチオ、およびベンジルからなる群から選択される置換基で置換された $C_1 \sim C_{15}$ ヘテロアリール

からなる群から選択される；

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

A が $-S-$ であり；

B が $=N-$ であり；

R^1 がヒドロキシルであり；

R^2 が水素またはメチルであり、 R^3 および R^4 が水素であり；

R^5 が、水素、シアノ、アセチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェネチル、エチニル、スチリル、イソプロピルチオメチル、フェニル、4-シアノフェニル、フラン-2-イル、チアゾール-2-イルおよびピペリジン-1-イルからなる群から選択され；

R^6 が、メチル、tert-ブチル、フェニル、4-シアノフェニル、4-tert-ブチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、ビフェニル-4-イル、4-フェノキシフェニル、フェノキシ、ナフタレン-2-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、ジベンゾフラン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、6-クロロピリジン-3-イル、5-ブロモピリジン-3-イル、6-ブトキシピリジン-3-イル、キノリン-3-イル、6-フェニルスルファニルピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、フラン-2-イル、ベンゾフラン-2-イル、1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イルおよび 2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イルからなる群から選択される；

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

A が $-S-$ であり；

B が $=N-$ であり；

R^1 がヒドロキシルであり；

R^2 、 R^3 および R^4 が水素であり；

R⁵ が、水素、メチル、エチル、ブチルおよびフェニルからなる群から選択され、
 R⁶ がフェニルである；
 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

A が =N- であり；
 B が -S- であり；
 R¹ がヒドロキシルであり；
 R²、R³ および R⁴ が水素であり；
 R⁵ が、水素、C₁～C₁₀ アルキルおよび C₆～C₁₄ アリールからなる群から選択され；

10

R⁶ が、
 水素、
 C₁～C₁₀ アルキル、
 C₆～C₁₄ アリール、
 ハロ、シアノ、C₁～C₁₀ アルコキシ、C₆～C₁₄ アリールオキシ、C₆～C₁₄ アリール、C₁～C₁₀ アルキル、および 1 個以上のハロで置換された C₁～C₁₀ アルキルからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換された C₆～C₁₄ アリール、

C₆～C₁₄ アリールオキシ、
 C₁～C₁₀ アルキルおよび C₆～C₁₄ アリールからなる群から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されたアミノ、

20

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有する C₁～C₁₅ ヘテロアリールおよび

1 個～4 個の窒素原子、硫黄原子または酸素原子を有し、ハロ、C₁～C₁₀ アルコキシ、C₆～C₁₄ アリールチオ、およびベンジルからなる群から選択される置換基で置換された C₁～C₁₅ ヘテロアリール

から選択される；

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

A が、=N- であり；
 B が、-S- であり；
 R¹ が、ヒドロキシルであり；
 R²、R³、および R⁴ が、水素であり；
 R⁵ が、水素、メチル、ベンジル、フェニルおよび 4-モルホリン-4-イルフェニルからなる群から選択され；そして

30

R⁶ がフェニルである、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

A が -N(R⁸)- であり；
 B が =C(R⁷)- であり；
 R¹ がヒドロキシルであり；
 R²、R³ および R⁴ が水素であり；
 R⁵ が、水素、シアノおよび C₁～C₁₀ アルキルから選択され；
 R⁶ および R⁷ が、水素またはハロゲンから選択されるか；
 または R⁶ および R⁷ が、これらが結合する炭素とともに、C₆～C₁₄ アリール基を形成し；

40

R⁸ が、

C₁～C₁₀ アルキル、

C₃～C₁₀ シクロアルキル、C₆～C₁₄ アリール、または 1 個もしくは 2 個のハロもしくは C₁～C₁₀ アルコキシで置換された C₆～C₁₄ アリールで置換された C₁

50

～C₁₀ アルキル、

C₆～C₁₄ アリールで置換された C₂～C₆ アルケニルおよび

C₆～C₁₄ アリール

からなる群から選択される；

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

[(2-ブromo-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [3-ブromo-2- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 [(1-ベンジル-2, 3, -ジブromo-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [2- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 [(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [3-ブromo-1, 2-ビス- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [1, 2-ビス- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [3-クロロ-1, 2-ビス- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [3-ブromo-2- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1- (4-メトキシ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [2- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1- (4-メトキシ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [2-ブromo-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [7-クロロ-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [7-メチル-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [3-ブromo-2-tert-ブチル-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [2-tert-ブチル-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 [(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-1, 2, 3-トリメチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [2-ブromo-3-tert-ブチル-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [3-tert-ブチル-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 [(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2, 3-ジブromil-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(1-ベンジル-3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-9-フェニル-9h-β-カルボリン-3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-1-メチル-9-フェニル-9h-β

10

20

30

40

50

-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-ヒドロキシ-1, 9-ジフェニル-9h-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(1-ベンジル-3-クロロ-7-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1, 3-ジフェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(3-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[1-(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル)-3-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[3-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(1-(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[1-(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル)-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[1-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-ヒドロキシ-1, 2-ジフェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、(S)-2-[(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸、{[7-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[2-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-エチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-フェノキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(メチルフェニル)-アミノ]-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(フェニルアミノ)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(5-ブromoピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-ブチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

-4-メチル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル}-アミノ}-酢酸、
 [(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-プロピル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-
 6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシ-フェ
 ニル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-
 シアノ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カル
 ボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-4-イソブチル-2-フェニル-チア
 ズロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ
 -2-(3-メトキシ-フェニル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル
]-アミノ}-酢酸、[(4-フラン-2-イル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チア
 ズロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ
 -2-フェニル-4-チアゾール-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カル
 ボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-フェニル)-
 チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロ
 キシ-4-メチル-2-フェニル-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボニル)
 -アミノ]-酢酸、{[2-(4-シアノ-フェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4
 , 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2, 4-
 ジフェニル-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、
 {[2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-
 -c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-ベンジル-7-ヒドロキ
 シ-2-フェニル-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢
 酸、{[7-ヒドロキシ-4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-2-フェニル
 -チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[4-(4-
 シアノ-フェニル)-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジ
 ン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[4-シアノ-2-(4-フルオロ-フェニ
 ル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}
 -酢酸、{[4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-チアゾロ
 [4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-シアノ-7-ヒ
 ドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ
]-酢酸、[(4-エチニル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]
 ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-アセチル-7-ヒドロキシ-2
 -フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[
 (7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-チアゾロ[4, 5-c]
 ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(4-tert-ブチル-フェ
 ニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ
 }-酢酸、{[2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン-6-イル)-7-
 ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、
 [(2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]
 ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-ビフェニル-4-イル-7-ヒ
 ドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(
 2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリ
 ジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-キノリン-3-イ
 ル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-ベ
 ンゾフラン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボ
 ニル)-アミノ]-酢酸、[(2-ジベンゾフラン-4-イル-7-ヒドロキシ-チア
 ズロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(2, 3-ジ
 ヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジ
 ン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-ピリミジン-5-イル
 -チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(1-
 ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]
 ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[2-(6-クロロ-ピリジン-3-

10

20

30

40

50

イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ
 } -酢酸、 { [2-(6-ブトキシ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ
 [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [7-ヒドロキシ-2-
 (6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジ
 ン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-
 4-イル) 4-シアノ-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボ
 ニル] -アミノ} -酢酸、 { [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(
 3-メチル-ブチル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミ
 ノ} -酢酸、 { [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-ブチル)-1H-ピ
 ロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [3-クロロ-7
 -シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-ブチル)-1H-ピロロ [2, 3-c]
 ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1
 -シクロヘキシルメチル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-
 カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシル
 メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 [
 (1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-
 5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カル
 ボリン-3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-1, 9-ジメチル-
 9H-β-カルボリン-3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-9-
 メチル-1-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [
 (1-シアノ-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)
 -アミノ] -酢酸、 { [3-ブromo-7-シアノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-
 ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]
 -アミノ} -酢酸、 { [7-シアノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-
 1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -
 酢酸、 [(4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-
 カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(1-シアノ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-5
 H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(4-ヒ
 ドロキシ-1-メチル-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カル
 ボニル) -アミノ] -酢酸、 [(1-ベンジル-3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロ
 キシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [
 3-シアノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-
 ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [3-シアノ-
 2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-
 ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 { [3, 7-ジシ
 アノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ
 [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 [(7-シアノ-4-ヒ
 ドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -ア
 ミノ] -酢酸、 [(3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピ
 ロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [2, 3-ジブ
 モ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピ
 リジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1
 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [2, 3-
 ジブromo-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロ
 ロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、 [(3-ブromo-7-
 シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カル
 ボニル) -アミノ] -酢酸、 { [7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-
 ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢
 酸、 [(3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ [2,
 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [2, 3-ジブromo-4-ヒ

10

20

30

40

50

50

c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [7-シアノ-1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [2-シアノ-1-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [1-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [3-クロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [7-シアノ-1-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [3-クロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [3-クロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-メチル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチル-4-シアノ-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-ブチル-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-(E)-スチリル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェネチル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-イソプロピルスルファニルメチル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-メチル-4-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-ナフタレン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-チオフェン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸および[(2-フラン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸からなる群から選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本願は、米国特許法第119(e)条の下、2006年4月4日に出願された、米国仮特許出願第60/789, 310号の優先権を主張し、その全体が本明細書中に参考とし

10

20

30

40

50

て援用される。

【0002】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は、低酸素誘導因子(HIF)の安定性および／または活性を調節することが可能な新規化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

(先行技術)

低酸素誘導因子(HIF)は、塩基性ヘリックスループヘリックス(bHLH)PAS(Per/Arnt/Sim)転写活性化因子であり、細胞内酸素濃度の変化に応答する遺伝子発現の変化を媒介する。HIFは、酸素によって制御される α -サブユニット(HIF α)と、恒常的に発現する β -サブユニット(HIF β)とを有するヘテロダイマーであり、アリアル炭化水素受容体核輸送体(ARNT)としても知られている。酸素化された(酸素定常状態)細胞では、HIF α サブユニットは、フォン・ヒッペル・リンドウ(von Hippel-Lindau)腫瘍抑制因子(pVHL)であるE3リガーゼ複合体によるユビキチン化が関与する機構によって迅速に分解される。低酸素条件下では、HIF α は分解されず、活性なHIF α/β 複合体が核に蓄積し、糖分解酵素、ブドウ糖輸送体、エリスロポエチン(EPO)および血管内皮増殖因子(VEGF)を含むいくつかの遺伝子の発現を活性化させる(非特許文献1；非特許文献2；非特許文献3；非特許文献4；非特許文献5；および非特許文献6)。

【0004】

低酸素症に応答して、ほとんどの細胞でHIF α の濃度が高くなり、動物が貧血または低酸素症を発症すると、HIF α がインビボで誘発される。低酸素症を発症すると、数時間以内にHIF α 濃度が上昇し、細胞保護効果、赤血球産生量の増加、および虚血状態または低酸素状態への生理学的適応を含む有益な細胞プロセスが誘発される。HIF α の誘発は、急性心筋虚血および急性梗塞、肺高血圧、炎症および貧血のような状態にとって潜在的に有益である。

【0005】

鉄キレート剤(例えばデスフェリオキサミン(DFO))、二価金属塩(例えば、CoCl₂)を含む、低酸素症によく似た症状を呈する多くの因子によってもHIF α 濃度が高くなる。さらに、当初はプロコラーゲンプロリルヒドロキシラーゼ酵素の阻害剤であると同定されていた化合物が、HIF α を安定化させることがわかった。この種の化合物の例は、例えば、非特許文献7；非特許文献8；非特許文献9；非特許文献10；非特許文献11；非特許文献12；および非特許文献13において見出すことができる。さらに、HIF α を安定化させる化合物は、例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3および特許文献4に記載されている。

【特許文献1】国際公開第03/049686号パンフレット

【特許文献2】国際公開第02/074981号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/080566号パンフレット

【特許文献4】国際公開第04/108681号パンフレット

【非特許文献1】Jiangら(1996)J Biol Chem 271:17771-17778

【非特許文献2】Iliopoulosら(1996)Proc Natl Acad Sci USA, 93:10595-10599

【非特許文献3】Maxwellら(1999)Nature 399:271-275

【非特許文献4】Sutterら(2000)Proc Natl Acad Sci USA 97:4748-4753

【非特許文献5】Cockmanら(2000)J Biol Chem 275:25733-25741

10

20

30

40

50

【非特許文献6】Tanimotoら(2000)EMBO J 19:4298-4309

【非特許文献7】Majamaaら(1984)Eur J Biochem 138:239-245

【非特許文献8】Majamaaら(1985)Biochem J 229:127-133

【非特許文献9】KivirikkoおよびMyllyharju(1998)Matrix Biol 16:357-368

【非特許文献10】Bickelら(1998)Hepatology 28:404-411

10

【非特許文献11】Friedmanら(2000)Proc Natl Acad Sci USA 97:4736-4741

【非特許文献12】Franklin(1991)Biochem Soc Trans 19:812-815

【非特許文献13】Franklinら(2001)Biochem J 353:333-338

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

HIFが関連する障害を予防するのに有用な化合物が、いまなお必要とされている。このような障害としては、貧血、例えば、アテローム性動脈硬化症、糖尿病および肺障害(例えば、肺塞栓症など)から生じる虚血によって生じる組織損傷が挙げられる。本明細書には、HIFを調節し、貧血、虚血および低酸素症が関与する状態を含むHIF関連障害を治療し、予防するのに使用可能な化合物が提供されている。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の要旨)

本発明は、低酸素誘導因子(HIF)の安定性および／または活性を調節するための、新規化合物、ならびにこの化合物を使用する方法に関する。

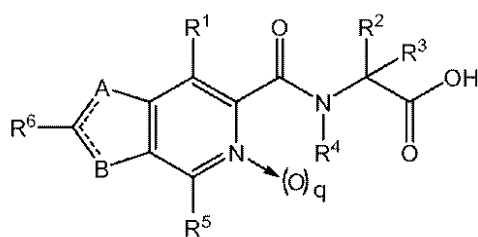
【0008】

30

1つの態様では、式I:

【0009】

【化4】



I

40

(式中、

qは0または1であり;

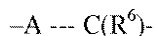
AおよびBは独立して、 $=C(R^7)-$ 、 $-N(R^8)-$ 、 $=N-$ および $-S-$ からなる群から選択され、但し、以下のうち少なくとも1つが存在し:

- ・Aは $=C(R^7)-$ であり、Bは $-N(R^8)-$ であり;
- ・Aは $-S-$ であり、Bは $=N-$ であり;
- ・Aは $=N-$ であり、Bは $-S-$ であるか;または
- ・Aは $-N(R^8)-$ であり、Bは $-C(R^7)-$ であり;

【0010】

50

【化 5】



または

【0011】

【化 6】



のうち 1 つは二重結合であり、他方は単結合であり；

R¹ は、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシルオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、メルカプト、チオエーテル、置換アルキルチオ、アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニル、アミノ、置換アミノ、アシルアミノおよびアミノアシルからなる群から選択され；

R² は、水素、重水素およびメチルからなる群から選択され；

R³ は、水素、重水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁴ は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R⁵ は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、アシル、アミノアシル、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、スルファニル、スルホニル、チオエーテル、アリールチオおよび置換アリールチオからなる群から選択され；

R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、アシル、アミノアシル、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、スルファニル、スルホニル、チオエーテル、アリールチオおよび置換アリールチオからなる群から選択されるか；

または A または B が =C(R⁷)- である場合、R⁶ および R⁷ は、これらが結合する炭素原子とともに、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを形成し；

R⁸ は、水素、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。))

によって表される化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグが提供される。

【0012】

本発明はさらに、1 つ以上の式 I の化合物と、医薬的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、上記組成物は、少なくとも 1 つのさらなる治療薬剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、上記薬剤は、ビタミン B₁₂、葉酸、硫酸第一鉄、組み換えヒトエリスロポエチンおよび赤血球産生刺激剤 (ESA) からなる群から選択される。

【0013】

本発明はさらに、治療有効量の式 I の化合物を患者に投与する工程を含む、少なくとも部分的に低酸素誘導因子（HIF）および／またはエリスロポエチン（EPO）によって媒介される状態を治療し、発症を予防、または遅らせる方法に関する。

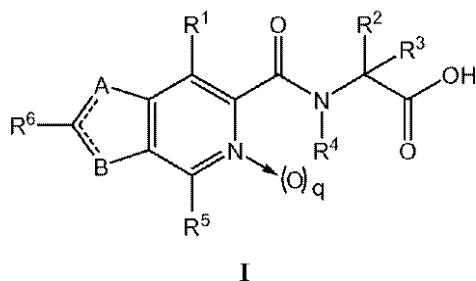
【0014】

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目 1）

式 I：

【化 1】



10

（式中、

q は 0 または 1 であり；

A および B は独立して、 $=C(R^7)-$ 、 $-N(R^8)-$ 、 $=N-$ および $-S-$ からなる群から選択され、但し、以下のうち少なくとも 1 つが存在し；

20

・ A は $=C(R^7)-$ であり、B は $-N(R^8)-$ であり；

・ A は $-S-$ であり、B は $=N-$ であり；

・ A は $=N-$ であり、B は $-S-$ であるか；または

・ A は $-N(R^8)-$ であり、B は $-C(R^7)-$ であり；

【化 2】

$-A \equiv C(R^6)-$

または

【化 3】

$-B \equiv C(R^6)-$

30

のうち 1 つは二重結合であり、他方は単結合であり；

R^1 は、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシルオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、メルカプト、チオエーテル、置換アルキルチオ、アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニル、アミノ、置換アミノ、アシルアミノおよびアミノアシルからなる群から選択され；

40

R^2 は、水素、重水素およびメチルからなる群から選択され；

R^3 は、水素、重水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^4 は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^5 は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、アシル、アミノアシル、ニ

50

トロ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、スルファニル、スルホニル、チオエーテル、アリールチオおよび置換アリールチオからなる群から選択され；

R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、アシル、アミノアシル、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、スルファニル、スルホニル、チオエーテル、アリールチオおよび置換アリールチオからなる群から選択されるか；

10

または A または B が = C (R⁷) - である場合、R⁶ および R⁷ は、これらが結合する炭素原子とともに、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを形成し；

R⁸ は、水素、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。)

の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグ。

20

(項目 2)

q が 0 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R¹ がヒドロキシルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R¹ がヒドロキシルであり、R²、R³ および R⁴ が水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

R¹ がヒドロキシルであり、R² がメチルであり、R³ および R⁴ が水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

R⁵ が、水素、アルキル、シアノ、ハロおよびアリールからなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 7)

R⁵ が、水素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロおよびフェニルから選択される、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

R⁵ が、水素、シアノ、アルキル、置換アルキル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアシルからなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

R⁵ が、水素、シアノ、アセチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンジル、フェネチル、エチニル、スチリル、イソプロピル-スルホニルメチル、フェニル、4-シアノ-フェニル、フラン-2-イル、チアゾール-2-イルおよびピペリジン-1-イルからなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 10)

R⁶ が、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アミノ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 11)

R⁶ が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、t-ブチル、フェニル、4

50

ークロロフェニルおよび4-フルオロフェニルからなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目12)

R⁶が、メチル、tert-ブチル、フェニル、4-シアノフェニル、4-tert-ブチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、ビフェニル-4-イル、4-フェノキシフェニル、フェノキシ、ナフタレン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、ジベンゾフラン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、6-クロロピリジン-3-イル、5-ブロモピリジン-3-イル、6-ブトキシピリジン-3-イル、キノリン-3-イル、6-フェニルスルファニルピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、フラン-2-イル、ベンゾフラン-2-イル、1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イルおよび2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イルからなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

10

(項目13)

Aが=C(R⁷)-であり、R⁷が、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目14)

Aが=C(R⁷)-であり、R⁷が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、tert-ブチルおよびフェニルからなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

20

(項目15)

Bが-N(R⁸)-であり、R⁸が、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目16)

Bが-N(R⁸)-であり、R⁸が、水素、メチル、n-プロピル、tert-ブチル、3-メチルブチル、1-シクロヘキシルメチル、フェネチル、(R)-1-フェニルエチル、(S)-1-フェニルエチル、フェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジルおよびベンゾ[1,3]-ジオキサール-5-イルメチルからなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

30

(項目17)

Aが=C(R⁷)-であり、R⁶およびR⁷が、これらが結合する炭素原子とともにアリール基を形成する、項目1に記載の化合物。

(項目18)

前記アリール基がフェニルである、項目17に記載の化合物。

(項目19)

Aが=C(R⁷)-であり；

Bが-N(R⁸)-であり；

R¹がヒドロキシルであり；

R²、R³およびR⁴が水素であり；

R⁵が、水素、ハロ、シアノ、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

R⁶が、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アミノ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R⁷が、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

R⁸が、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択される；

40

50

項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグ。

(項目 2 0)

A が $=C(R^7)-$ であり；

B が $-N(R^8)-$ であり；

R^1 がヒドロキシルであり；

R^2 、 R^3 および R^4 が水素であり；

R^5 が、水素、ハロ、シアノ、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

R^8 が、アルキル、アリールまたは置換アリールであり；

R^6 および R^7 が、これらが結合する炭素とともに、アリール基または置換アリール基を形成する；

10

項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグ。

(項目 2 1)

R^5 が、水素、シアノ、メチルまたはフェニルであり、 R^8 がメチルまたはフェニルである、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 2)

A が $=C(R^7)-$ であり；

B が $-N(R^8)-$ であり；

R^1 がヒドロキシルであり；

20

R^2 、 R^3 および R^4 が水素であり；

R^5 が、水素、クロロ、シアノ、メチル、エチルおよびフェニルからなる群から選択され；

R^6 が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、 t -ブチル、フェニル、4-クロロフェニルおよび 4-フルオロフェニルからなる群から選択され；

R^7 が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、 t -ブチルおよびフェニルからなる群から選択され；

R^8 が、水素、メチル、3-メチルブチル、1-シクロヘキシルメチル、フェネチル、(R)-1-フェニルエチル、(S)-1-フェニルエチル、フェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジルおよびベンゾ[1,3]-ジオキソール-5-イルメチルからなる群から選択される；

30

項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグ。

(項目 2 3)

A が $=C(R^7)-$ であり；

B が $-N(R^8)-$ であり；

R^1 がヒドロキシルであり；

R^2 、 R^3 および R^4 が水素であり；

40

R^5 がシアノであり；

R^6 が、水素、クロロまたはブロモから選択され；

R^7 が、水素、メチル、クロロ、ブロモおよびフェニルからなる群から選択され；

R^8 が、フェネチル、(R)-1-フェニルエチル、(S)-1-フェニルエチル、フェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メトキシベンジルおよび 4-メトキシベンジルからなる群から選択される；

項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグ。

(項目 2 4)

50

A が - S - であり ;

B が = N - であり ;

R¹ がヒドロキシルであり ;

R²、R³ および R⁴ が水素であり ;

R⁵ が、水素、シアノ、アルキル、置換アルキル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアシルからなる群から選択され ;

R⁶ が、水素、アルキル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アミノ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される ;

項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグ。

(項目 2 5)

A が - S - であり ;

B が = N - であり ;

R¹ がヒドロキシルであり ;

R²、R³ および R⁴ が水素またはメチルであり ;

R⁵ が、水素、シアノ、アセチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェネチル、エチニル、スチリル、イソプロピルースルホニルメチル、フェニル、4-シアノフェニル、フラン-2-イル、チアゾール-2-イルおよびピペリジン-1-イルからなる群から選択され ;

R⁶ が、メチル、tert-ブチル、フェニル、4-シアノフェニル、4-t-ブチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、ビフェニル-4-イル、4-フェノキシフェニル、フェノキシ、ナフタレン-2-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-6-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、ジベンゾフラン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、6-クロロピリジン-3-イル、5-プロモピリジン-3-イル、6-ブトキシピリジン-3-イル、キノリン-3-イル、6-フェニルスルファニルピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-2-イル、ベンゾ [b] チオフェン-2-イル、ベンゾ [b] チオフェン-3-イル、フラン-2-イル、ベンゾフラン-2-イル、1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イルおよび2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イルからなる群から選択される ;

項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグ。

(項目 2 6)

A が - S - であり ;

B が = N - であり ;

R¹ がヒドロキシルであり ;

R²、R³ および R⁴ が水素であり ;

R⁵ が、水素、メチル、エチル、ブチルおよびフェニルからなる群から選択され、

R⁶ がフェニルである ;

項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグ。

(項目 2 7)

A が = N - であり ;

B が - S - であり ;

R¹ がヒドロキシルであり ;

R²、R³ および R⁴ が水素であり ;

R⁵ が、水素、アルキルおよびアリールからなる群から選択され ;

R⁶ が、水素、アルキル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アミノ、ヘ

10

20

30

40

50

テロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される；

項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグ。

(項目 2 8)

R^5 が、水素、メチル、ベンジル、フェニルおよび 4-モルホリン-4-イルフェニルからなる群から選択され、 R^6 がフェニルである、項目 2 7 に記載の化合物。

(項目 2 9)

A が $-N(R^8)-$ であり；

B が $=C(R^7)-$ であり；

R^1 がヒドロキシルであり；

R^2 、 R^3 および R^4 が水素であり；

R^5 が、水素、シアノおよびアルキルから選択され；

R^6 および R^7 が、水素またはハロゲンから選択されるか；

または R^6 および R^7 が、これらが結合する炭素とともに、アリール基または置換アリール基を形成し；

R^8 が、水素、アルキル、置換アルキルおよびアリールからなる群から選択される；

項目 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグ。

(項目 3 0)

[(2-ブromo-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、{ [3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、[(1-ベンジル-2, 3, -ジブromo-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、{ [2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、[(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、{ [3-ブromo-1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [3-クロロ-1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [7-メチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [3-ブromo-2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、[(1-

10

20

30

40

50

-ベンジル-4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン
 -5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-メ
 チル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(
 4-ヒドロキシ-1, 2, 3-トリメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-
 カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-bromo-3-tert-ブチル-1-(4-フル
 オロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カル
 ボニル)-アミノ}-酢酸、{[3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)
)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ
 }-酢酸、[(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2, 3-ジブropyl-1H-ピロロ[2
 , 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(1-ベンジル-3, 7-
 ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-
 アミノ]-酢酸、[(4-ヒドロキシ-9-フェニル-9h-β-カルボリン-3-カル
 ボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-ヒドロキシ-1-メチル-9-フェニル-9h-β
 -カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-ヒドロキシ-1, 9-ジフ
 ェニル-9h-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(1-ベンジル
 -3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5
 -カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7
 -フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸
 、[(1-ベンジル-3-クロロ-7-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3
 -c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(4-フルオロフェニ
 ル)-4-ヒドロキシ-1, 3-ジフェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5
 -カルボニル)-アミノ}-酢酸、[(3-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1
 H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(3-クロ
 ロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン
 -5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[1-(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-
 イルメチル)-3-bromo-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピ
 ロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[3-bromo-2
 -(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-
 c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、[(1-(ベンゾ[1, 3]ジオキ
 ソール-5-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c
]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[1-(ベンゾ[1, 3]ジオキ
 ソール-5-イルメチル)-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロ
 ロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[1-ベンゾ[1,
 3]ジオキソール-5-イルメチル-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
 -3-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸
 、[(4-ヒドロキシ-1, 2-ジフェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5
 -カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ
 -3-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]
 -アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジ
 ン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニル-チ
 アゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキ
 シ-4-メチル-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-
 アミノ]-酢酸、(S)-2-[(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニル-チアゾ
 ロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸、{[7-ヒド
 ロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン
 -6-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[2-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロ
 キシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[7-
 ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-
 カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ
 -チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ}-酢酸、[(4-エチ

10

20

30

40

50

ルー7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル
)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-フェノキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピ
 リジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(メチル-フェ
 ニル-アミノ)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸
 、{[7-ヒドロキシ-2-(フェニルアミノ)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6
 -カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [5,
 4-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(5-ブromo-ピリジ
 ン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]
 -アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-チアゾロ [4, 5-
 c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-ブチル-7-ヒドロキシ-
 2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、
 [(7-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-
 カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(4-フルオロ-フェニル)-7-ヒドロキシ
 -4-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、
 [(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-プロピル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-
 6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシ-フェ
 ニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4
 -シアノ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カル
 ボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-4-イソブチル-2-フェニル-チア
 ザロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ
 -2-(3-メトキシ-フェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]
 -アミノ}-酢酸、[(4-フラン-2-イル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チア
 ザロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ
 -2-フェニル-4-チアゾール-2-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カル
 ボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-フェニル)-
 チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロ
 キシ-4-メチル-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル)
 -アミノ]-酢酸、{[2-(4-シアノ-フェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4
 , 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2, 4
 -ジフェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、
 {[2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-
 c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-ベンジル-7-ヒドロキシ
 -2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢
 酸、{[7-ヒドロキシ-4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-2-フェニル
 -チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[4-(4
 -シアノ-フェニル)-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジ
 ン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[4-シアノ-2-(4-フルオロ-フェニ
 ル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}
 -酢酸、{[4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-チアゾロ
 [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-シアノ-7-ヒ
 ドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ
]-酢酸、[(4-エチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c]
 ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-アセチル-7-ヒドロキシ-2
 -フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[
 (7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-チアゾロ [4, 5-c]
 ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(4-tert-ブチル-フェ
 ニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミ
 ノ}-酢酸、{[2-(2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシ-6-イル)-
 7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸
 、[(2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c]

10

20

30

40

50

] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-ビフェニル-4-イル-7-
 ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[
 (2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピ
 リジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-キノリン-3-
 イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-
 ベンゾフラン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カル
 ボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-ジベンゾフラン-4-イル-7-ヒドロキシ-チア
 ズロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(2, 3-
 ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジ
 ン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-ピリミジン-5-イル
 -チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(
 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]
]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[2-(6-クロロ-ピリジン-3-
 イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミ
 ノ}-酢酸、{[2-(6-ブトキシ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾ
 ロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[7-ヒドロキシ-
 2-(6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリ
 ジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール
 -4-イル)-4-シアノ-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カル
 ボニル]-アミノ}-酢酸、{[2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-
 (3-メチル-ブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-ア
 ミノ}-酢酸、{[7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-ブチル)-1H-
 ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[3-クロロ-
 7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-ブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]
]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[2, 3-ジクロロ-7-シアノ-
 1-シクロヘキシルメチル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-
 カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシル
 メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、
 [(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン
 -5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カル
 ボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-ヒドロキシ-1, 9-ジメチル
 -9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-ヒドロキシ-9-
 メチル-1-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、
 [(1-シアノ-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル
)-アミノ]-酢酸、{[3-プロモ-7-シアノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-
 4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル
]-アミノ}-酢酸、{[7-シアノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ
 -1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-
 酢酸、[(4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-
 3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-
 5H-ピリド[4, 3-b]インドール-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-
 ヒドロキシ-1-メチル-5-フェニル-5H-ピリド[4, 3-b]インドール-3-
 カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(1-ベンジル-3-クロロ-7-シアノ-4-ヒド
 ロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{
 [3-シアノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-
 ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[3-シアノ
 -2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-
 ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[3, 7-ジ
 シアノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロ
 ロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-シアノ-4-

10

20

30

40

50

ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-
 アミノ]-酢酸、[(3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-
 ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2,3-ジブ
 ロモ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]
 ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-ヒドロキシ-1-フェネチル-
 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2,3-
 ジブロモ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピ
 ロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(3-ブロモ-7-
 シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-
 カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-
 ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢
 酸、[(3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2
 ,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2,3-ジブロモ-4-
 ヒドロキシ-1-(1(S)-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジ
 ン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[3-クロロ-7-シアノ-1-(4-フル
 オロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボ
 ニル]-アミノ}-酢酸、[(1-ベンジル-2,3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒド
 ロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{
 [4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリ
 ジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(2,3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒ
 ドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-ア
 ミノ]-酢酸、[(2,3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-
 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2,3-
 ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピ
 ロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(1-ベンジル-
 3-ブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-
 カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[4-ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)
 -1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[4-
 ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-
 5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メト
 キシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-
 酢酸、[(1-ベンジル-7-シアノ-4-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピロロ[
 2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2,3-ジクロロ-7-
 シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-
 c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[2,3-ジクロロ-7-シアノ
 -4-ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリ
 ジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキ
 シ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カル
 ボニル]-アミノ}-酢酸、{[7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-フ
 エニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、
 {[2,3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-フェニル)
 -1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[3-
 クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロロ
 [2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[1-(4-フルオロ
 -ベンジル)-4-ヒドロキシ-2,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジ
 ン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[7-シアノ-1-(4-フルオロ-フェニ
 ル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミ
 ノ}-酢酸、{[2,3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロ
 -フェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢
 酸、{[3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロ-フェニル)-

10

20

30

40

50

1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [1-(
 4-フルオロ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5
 -カルボニル] -アミノ} -酢酸、[(2-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1
 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、{ [1-(2-
 フルオロ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-
 カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [4-ヒドロキシ-1-(2-メトキシ-ベンジル)
 -1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [4-
 ヒドロキシ-1-(3-メトキシ-ベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-
 5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [7-シアノ-1-(4-フルオロ-フェニル)
 -4-ヒドロキシ-3-フェニル-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニ
 ル] -アミノ} -酢酸、{ [7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル) -4-ヒドロ
 キシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [7-
 シアノ-1-(2-メトキシ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-
 c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [7-シアノ-1-(3-メト
 キシ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボ
 ニル] -アミノ} -酢酸、{ [2-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル) -4-ヒド
 ロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{
 [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-
 1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [1-(
 3-フルオロ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5
 -カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [3-クロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-
 ベンジル) -4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]
 -アミノ} -酢酸、{ [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシ-
 ベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢
 酸、{ [7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ
 [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [7-シアノ-1-(3-
 , 4-ジフルオロ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-
 5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [3-クロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジ
 フルオロ-ベンジル) -4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カル
 ボニル] -アミノ} -酢酸、{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-
 ベンジル) -4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]
] -アミノ} -酢酸、{ [3-クロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル) -
 4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -
 酢酸、{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル) -4-
 ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢
 酸、[(1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-7-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [3, 2-c]
] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒド
 ロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(2-
 tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-
 6-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(2-tert-ブチル-4-シアノ-7-ヒド
 ロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(4-
 ブチル-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-
 6-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-
 (E)-スチリル) -チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ]
 -酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェニル-チアゾロ [4, 5-
 c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(2-tert-ブチル-7-
 ヒドロキシ-4-フェネチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -ア
 ミノ] -酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-イソプロピルスルファ
 ニルメチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[

10

20

30

40

50

〔（７－ヒドロキシ－２－メチル－４－フェニル－チアゾロ〔４，５－ｃ〕ピリジン－６－カルボニル）－アミノ〕－酢酸、〔（７－ヒドロキシ－２－メチル－チアゾロ〔４，５－ｃ〕ピリジン－６－カルボニル）－アミノ〕－酢酸、〔（７－ヒドロキシ－２－ナフタレン－２－イル－チアゾロ〔４，５－ｃ〕ピリジン－６－カルボニル）－アミノ〕－酢酸、〔（７－ヒドロキシ－２－チオフェン－２－イル－チアゾロ〔４，５－ｃ〕ピリジン－６－カルボニル）－アミノ〕－酢酸および〔（２－フラン－２－イル－７－ヒドロキシ－チアゾロ〔４，５－ｃ〕ピリジン－６－カルボニル）－アミノ〕－酢酸からなる群から選択される化合物。

（項目３１）

項目１の化合物と、医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

10

（項目３２）

ビタミンB₁₂、葉酸、硫酸第一鉄、組み換えヒトエリスロポエチンおよび赤血球産生刺激剤（ESA）からなる群から選択される少なくとも１つのさらなる治療薬剤をさらに含む、項目３１に記載の組成物。

（項目３３）

治療有効量の項目３１に記載の組成物を患者に投与する工程を含む、少なくとも部分的に低酸素誘導因子（HIF）によって媒介される状態を治療し、発症を予防し、または遅らせる方法。

（項目３４）

前記少なくとも部分的に低酸素誘導因子（HIF）によって媒介される状態が、虚血または低酸素症と関連する組織損傷である、項目３３に記載の方法。

20

（項目３５）

前記虚血が、心筋梗塞、肺塞栓症、腸梗塞、虚血性卒中および腎臓の虚血－再灌流傷害からなる群から選択される急性虚血事象である、項目３４に記載の方法。

（項目３６）

前記虚血が、心臓性肝硬変、黄斑変性およびうっ血性心不全からなる群から選択される慢性虚血事象である、項目３４に記載の方法。

（項目３７）

治療有効量の項目３１に記載の組成物を患者に投与する工程を含む、少なくとも部分的にエリスロポエチン（EPO）によって媒介される状態を治療し、発症を予防し、または遅らせる方法。

30

（項目３８）

治療有効量の項目３１に記載の組成物を患者に投与する工程を含む、貧血を治療し、発症を予防し、または遅らせる方法。

（項目３９）

HIFヒドロキシラーゼ酵素と、阻害に有効な量の項目１に記載の化合物とを接触させる工程を含む、HIFヒドロキシラーゼ酵素の活性を阻害する方法。

（項目４０）

前記HIFヒドロキシラーゼ酵素がアスパラギンヒドロキシラーゼである、項目３９に記載の方法。

40

（項目４１）

前記アスパラギンヒドロキシラーゼが、HIFを阻害する因子である、項目４０に記載の方法。

（項目４２）

前記HIFヒドロキシラーゼ酵素がプロピルヒドロキシラーゼである、項目３９に記載の方法。

（項目４３）

前記プロピルヒドロキシラーゼが、ヒトEGLN1、EGLN2およびEGLN3からなる群から選択される、項目４２に記載の方法。

【発明を実施するための最良の形態】

50

【0015】

(発明の詳細な説明)

本組成物および本方法を記載する前に、本発明が、記載されている特定の方法論、プロトコル、細胞株、アッセイおよび試薬に限定されず、変更してもよいことが理解されるべきである。本明細書で使用される専門用語は、本発明の特定の実施形態を記述することを目的としており、いかなる様式でも、添付の特許請求の範囲に記載される本発明の範囲を限定することを意図していないことも理解されるべきである。

【0016】

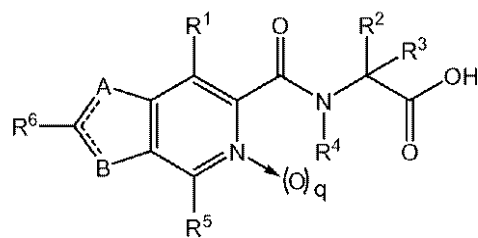
1. 本発明の化合物

上述のように、本発明は、式 I :

10

【0017】

【化7】



I

20

(式中、

q は 0 または 1 であり；

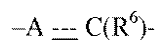
A および B は独立して、 $=C(R^7)-$ 、 $-N(R^8)-$ 、 $=N-$ および $-S-$ からなる群から選択され、但し、以下のうち少なくとも 1 つが存在し：

- ・ A は $=C(R^7)-$ であり、B は $-N(R^8)-$ であり；
- ・ A は $-S-$ であり、B は $=N-$ であり；
- ・ A は $=N-$ であり、B は $-S-$ であるか；または
- ・ A は $-N(R^8)-$ であり、B は $-C(R^7)-$ であり；

【0018】

【化8】

30



または

【0019】

【化9】



のうち 1 つは二重結合であり、他方は単結合であり；

R^1 は、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシルオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、メルカプト、チオエーテル、置換アルキルチオ、アリールスルファニル、ヘテロアリールスルファニル、アミノ、置換アミノ、アシルアミノおよびアミノアシルからなる群から選択され；

40

R^2 は、水素、重水素およびメチルからなる群から選択され；

R^3 は、水素、重水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^4 は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

R^5 は、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリール、置

50

換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、アシル、アミノアシル、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、スルファニル、スルホニル、チオエーテル、アリールチオおよび置換アリールチオからなる群から選択され；

R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、アシル、アミノアシル、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、スルファニル、スルホニル、チオエーテル、アリールチオおよび置換アリールチオからなる群から選択されるか；

またはAまたはBが=C(R⁷)-である場合、R⁶ および R⁷ は、これらが結合する炭素原子とともに、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを形成し；

R⁸ は、水素、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。) (10)

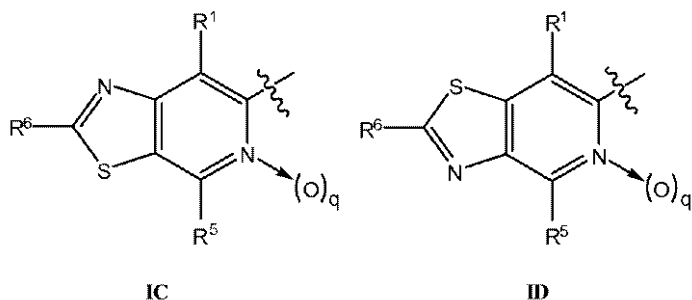
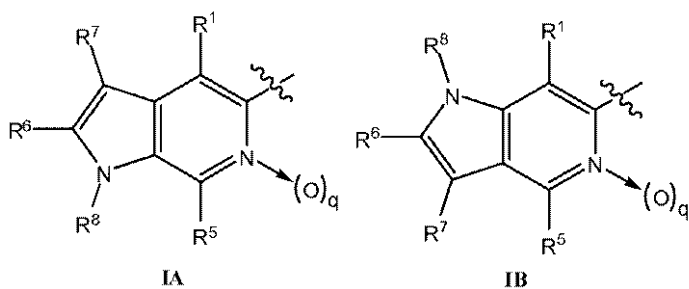
の化合物またはその医薬的に許容される塩、1種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグに関する。

【0020】

本発明に包含される化合物は、以下の構造の化合物を含む。

【0021】

【化10】



いくつかの実施形態では、qは0である。

【0022】

いくつかの実施形態では、R¹はヒドロキシルである。R¹がヒドロキシルである特定の実施形態では、R²、R³およびR⁴は全て水素である。R¹がヒドロキシルである他の実施形態では、R²はメチルであり、R³およびR⁴は水素である。

【0023】

いくつかの実施形態では、R⁵は、水素、アルキル、シアノ、ハロおよびアリールから (50)

なる群から選択される。特定の実施形態では、 R^5 は、水素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、クロロおよびフェニルから選択される。さらに特定の実施形態では、 R^5 はシアノである。

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、水素、シアノ、アルキル、置換アルキル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアシルからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R^5 は、水素、シアノ、アセチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンジル、フェネチル、エチニル、スチリル、イソプロピルースルホニルメチル、フェニル、4-シアノフェニル、フラン-2-イル、チアゾール-2-イルおよびピペリジン-1-イルからなる群から選択される。

10

【0025】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アリール、置換アリール、アリーロキシ、置換アミノ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。特定の実施形態では、 R^6 は、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、*t*-ブチル、フェニル、4-クロロフェニルおよび4-フルオロフェニルからなる群から選択される。他の特定の実施形態では、 R^6 は、メチル、*tert*-ブチル、フェニル、4-シアノフェニル、4-*t*-ブチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、*o*-フェニル-4-イル、4-フェノキシフェニル、フェノキシ、ナフタレン-2-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシ-6-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、ジベンゾフラン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、6-クロロピリジン-3-イル、5-ブロモピリジン-3-イル、6-ブトキシピリジン-3-イル、キノリン-3-イル、6-フェニルスルファニルピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-2-イル、ベンゾ [b] チオフェン-2-イル、ベンゾ [b] チオフェン-3-イル、フラン-2-イル、ベンゾフラン-2-イル、1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イルおよび2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イルからなる群から選択される。

20

【0026】

いくつかの実施形態では、Aは $=C(R^7)-$ であり、 R^7 は、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択される。Aが $=C(R^7)-$ である特定の実施形態では、 R^7 は、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、*t*-ブチルおよびフェニルからなる群から選択される。

30

【0027】

いくつかの実施形態では、Bは $-N(R^8)-$ であり、 R^8 は、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択される。特定の実施形態では、Bは $-N(R^8)-$ であり、 R^8 は、水素、メチル、*n*-プロピル、*t*-ブチル、3-メチルブチル、1-シクロヘキシルメチル、フェネチル、(R)-1-フェニルエチル、(S)-1-フェニルエチル、フェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジルおよびベンゾ [1, 3] -ジオキサ-5-イルメチルから選択される。

40

【0028】

Aが $=C(R^7)-$ であるいくつかの実施形態では、 R^6 および R^7 は、これらが結合する炭素原子とともにアリール基を形成する。いくつかの実施形態では、アリール基はフェニルである。

【0029】

上述の種々の実施形態はそれぞれ、式 I の化合物の医薬的に許容される塩、1種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグにも関する。

【0030】

50

一実施形態では、本発明は、
Aが=C(R⁷)-であり；
Bが-N(R⁸)-であり；
R¹がヒドロキシルであり；
R²、R³およびR⁴が水素であり；
R⁵が、水素、ハロ、シアノ、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；
R⁶が、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、
置換アミノ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；
R⁷が、水素、ハロ、シアノ、アルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から
選択され；
R⁸が、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択さ
れる；
式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、1種類の立体異性体、立体異性体の混合
物、エステルまたはプロドラッグに関する。

10

【0031】

別の実施形態では、本発明は、
Aが=C(R⁷)-であり；
Bが-N(R⁸)-であり；
R¹がヒドロキシルであり；
R²、R³およびR⁴が水素であり；
R⁵が、水素、ハロ、シアノ、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；
R⁸が、アリールまたは置換アリールから選択され；
R⁶およびR⁷が、これらが結合する炭素とともに、アリール基または置換アリール基
を形成する；
式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、1種類の立体異性体、立体異性体の混合
物、エステルまたはプロドラッグに関する。

20

【0032】

特定の実施形態では、本発明は、
Aが=C(R⁷)-であり；
Bが-N(R⁸)-であり；
R¹がヒドロキシルであり；
R²、R³およびR⁴が水素であり；
R⁵が、水素、シアノ、メチルまたはフェニルであり；
R⁸が、メチルまたはフェニルから選択され；
R⁶およびR⁷が、これらが結合する炭素とともに、アリール基または置換アリール基
を形成する；
式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、1種類の立体異性体、立体異性体の混合
物、エステルまたはプロドラッグに関する。

30

【0033】

特定の実施形態では、本発明は、
Aが=C(R⁷)-であり；
Bが-N(R⁸)-であり；
R¹がヒドロキシルであり；
R²、R³およびR⁴が水素であり；
R⁵が、水素、クロロ、シアノ、メチル、エチルおよびフェニルからなる群から選択さ
れ；
R⁶が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、*tert*-ブチル、フェニル、
4-クロロフェニルおよび4-フルオロフェニルからなる群から選択され；
R⁷が、水素、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、プロピル、*tert*-ブチルおよびフェニ
ルからなる群から選択され；

40

50

R⁸ が、水素、メチル、3-メチルブチル、1-シクロヘキシルメチル、フェネチル、(R)-1-フェニルエチル、(S)-1-フェニルエチル、フェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジルおよびベンゾ [1, 3] -ジオキソール-5-イルメチルからなる群から選択される；

式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグに関する。

【0034】

特定の実施形態では、本発明は、

A が =C(R⁷)- であり；

B が -N(R⁸)- であり；

R¹ がヒドロキシルであり；

R²、R³ および R⁴ が水素であり；

R⁵ がシアノであり；

R⁶ が、水素、クロロまたはブロモから選択され；

R⁷ が、水素、メチル、クロロ、ブロモおよびフェニルからなる群から選択され；

R⁸ が、フェネチル、(R)-1-フェニルエチル、(S)-1-フェニルエチル、フェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-メトキシベンジルおよび 4-メトキシベンジルからなる群から選択される；

式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグに関する。

【0035】

別の実施形態では、本発明は、

A が -S- であり；

B が =N- であり；

R¹ がヒドロキシルであり；

R²、R³ および R⁴ が水素であり；

R⁵ が、水素、シアノ、アルキル、置換アルキル、置換アルケニル、アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびアシルからなる群から選択され；

R⁶ が、水素、アルキル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アミノ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される；

式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグに関する。

【0036】

特定の実施形態では、本発明は、

A が -S- であり；

B が =N- であり；

R¹ がヒドロキシルであり；

R²、R³ および R⁴ が水素またはメチルであり；

R⁵ が、水素、シアノ、アセチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェネチル、エチニル、スチリル、イソプロピル-スルホニルメチル、フェニル、4-シアノフェニル、フラン-2-イル、チアゾール-2-イルおよびピペリジン-1-イルからなる群から選択され；

R⁶ が、メチル、tert-ブチル、フェニル、4-シアノフェニル、4-tert-ブチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、ビフェニル-4-イル、4-フェノキシフェニル、フェノキシ、ナ

10

20

30

40

50

フタレン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、ジベンゾフラン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、6-クロロピリジン-3-イル、5-ブロモピリジン-3-イル、6-ブトキシピリジン-3-イル、キノリン-3-イル、6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、フラン-2-イル、ベンゾフラン-2-イル、1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イルおよび2-ベンジル-2H-ピラゾール-3-イルからなる群から選択される；

式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、1種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグに関する。

10

【0037】

いくつかの特定の実施形態では、本発明は、

Aが-S-であり；

Bが=N-であり；

R¹がヒドロキシルであり；

R²、R³およびR⁴が水素であり；

R⁵が、水素、メチル、エチル、ブチルおよびフェニルからなる群から選択され；

R⁶がフェニルである；

式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、1種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグに関する。

20

【0038】

別の実施形態では、本発明は、

Aが=N-であり；

Bが-S-であり；

R¹がヒドロキシルであり；

R²、R³およびR⁴が水素であり；

R⁵が、水素、アルキルおよびアリールからなる群から選択され；

R⁶が、水素、アルキル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アミノ、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される；

式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、1種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグに関する。

30

【0039】

特定の実施形態では、本発明は、

Aが=N-であり；

Bが-S-であり；

R¹がヒドロキシルであり；

R²、R³およびR⁴が水素であり；

R⁵が、水素、メチル、ベンジル、フェニルおよび4-モルホリン-4-イルフェニルからなる群から選択され；

R⁶がフェニルである；

40

式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、1種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグに関する。

【0040】

別の実施形態では、本発明は、

Aが-N(R⁸)-であり；

Bが=C(R⁷)-であり；

R¹がヒドロキシルであり；

R²、R³およびR⁴が水素であり；

R⁵が、水素、シアノおよびアルキルから選択され；

R⁶およびR⁷が、水素またはハロゲンから選択されるか；

50

または R^6 および R^7 が、これらが結合する炭素とともに、アリール基または置換アリール基を形成し；

R^8 が、水素、アルキル、置換アルキルおよびアリールからなる群から選択される；
式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩、1 種類の立体異性体、立体異性体の混合物、エステルまたはプロドラッグに関する。

【0041】

本発明の範囲に含まれる化合物としては、例えば、[(2-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、{ [3-ブロモ-2- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、[(1-ベンジル-2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、{ [2- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、[(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、{ [3-ブロモ-1, 2-ビス- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [1, 2-ビス- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [3-クロロ-1, 2-ビス- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [3-ブロモ-2- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1- (4-メトキシ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [2- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1- (4-メトキシ-フェニル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [2-ブロモ-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [7-クロロ-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [7-メチル-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [3-ブロモ-2-tert-ブチル-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [2-tert-ブチル-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、[(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(4-ヒドロキシ-1, 2, 3-トリメチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、{ [2-ブロモ-3-tert-ブチル-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、{ [3-tert-ブチル-1- (4-フルオロ-フェニル) -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸、[(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2, 3-ジブチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(1-ベンジル-3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(4-ヒドロキシ-9-フェニル-9h- β -カルボリン-3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、[(4

-ヒドロキシ-1-メチル-9-フェニル-9h-β-カルボリン-3-カルボニル)-
 アミノ]-酢酸、[(4-ヒドロキシ-1, 9-ジフェニル-9h-β-カルボリン-3-
 カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-
 メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、
 [(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-
 c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(1-ベンジル-3-クロロ-
 7-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-
 アミノ]-酢酸、{[2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1, 3-ジ
 フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、
 [(3-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-
 5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-
 1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢
 酸、{[1-(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル)-3-ブromo-2-(
 4-クロロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-
 カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[3-bromo-2-(4-クロロ-フェニル)-4-
 ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-
 アミノ}-酢酸、[(1-(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル)-4-ヒ
 ドロキシ-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-ア
 ミノ]-酢酸、{[1-(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル)-2-(4
 -クロロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カル
 ボニル]-アミノ}-酢酸、{[1-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル
 -2-(4-クロロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピロロ[2, 3-
 c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-ヒドロキシ-1, 2-ジ
 フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、
 {[2-(4-クロロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-1H
 -ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロ
 キシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-
 酢酸、[(7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6
 -カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニル-チ
 アゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、(S)-2-[(
 7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カル
 ボニル)-アミノ]-プロピオン酸、{[7-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメ
 チル-フェニル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢
 酸、{[2-(4-クロロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリ
 ジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシ
 フェニル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{
 [2-(4-フルオロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン
 -6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-エチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル
 -チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒド
 ロキシ-2-フェノキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ
]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(メチル-フェニル-アミノ)-チアゾロ[4, 5
 -c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(フェ
 ニルアミノ)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、
 [(7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボニル
)-アミノ]-酢酸、{[2-(5-bromo-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ
 -チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロ
 キシ-2-ピリジン-3-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-
 アミノ]-酢酸、[(4-bチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-
 c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-ピリジン
 -2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{

10

20

30

40

50

[2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-4-メチルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-プロピルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-4-イソブチル-2-フェニルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-フラン-2-イル-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-チアゾール-2-イルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニルチアゾロ[5,4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2,4-ジフェニルチアゾロ[5,4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-ベンジル-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[5,4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[7-ヒドロキシ-4-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-2-フェニルチアゾロ[5,4-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[4-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[4-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[5,4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-エチル-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-アセチル-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-ピペリジン-1-イルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(4-tert-ブチルフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{[2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-ビフェニル-4-イル-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-キノリン-3-イルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-ベンゾフラン-2-イル-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-ジベンゾフラン-4-イル-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-ピリミジン-5-イルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-

10

20

30

40

50

イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ
 } -酢酸、 { [2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ } -酢酸、 { [2-(6-ブトキシ-
 ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボ
 ニル] -アミノ } -酢酸、 { [7-ヒドロキシ-2-(6-フェニルスルファニル-ピリ
 ジン-3-イル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ } -酢
 酸、 { [2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-シアノ-7-ヒドロキ
 シ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ } -酢酸、 { [2, 3-
 ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-ブチル)-1H-ピロロ
 [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸、 { [7-シアノ-4-ヒ
 ドロキシ-1-(3-メチル-ブチル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カル
 ボニル] -アミノ } -酢酸、 { [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-
 メチル-ブチル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ
 } -酢酸、 { [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-シクロヘキシルメチル-4-ヒドロ
 キシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸、 { [
 7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ [2, 3-c]
 ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸、 [(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒ
 ドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、
 [(4-ヒドロキシ-9-メチル-9H- β -カルボリン-3-カルボニル) -アミノ]
 -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-1, 9-ジメチル-9H- β -カルボリン-3-カルボニ
 ル) -アミノ] -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-9-メチル-1-フェニル-9H- β -カル
 ボリン-3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(1-シアノ-4-ヒドロキシ-9-
 メチル-9H- β -カルボリン-3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [3-プロモ-
 7-シアノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ
 [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸、 { [7-シアノ-
 2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2,
 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-5-フェ
 ニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [
 (1-シアノ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール
 -3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-フェニル
 -5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(1-
 ベンジル-3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリ
 ジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [3-シアノ-2-(4-フルオロ-フ
 ェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-
 カルボニル] -アミノ } -酢酸、 { [3-シアノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-
 ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-
 カルボニル] -アミノ } -酢酸、 { [3, 7-ジシアノ-2-(4-フルオロ-フェニル)
 -4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボ
 ニル] -アミノ } -酢酸、 [(7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロ
 ロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 [(3-クロロ-7-
 シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カル
 ボニル) -アミノ] -酢酸、 { [2, 3-ジプロモ-1-(4-フルオロ-ベンジル)
 -4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ }
 -酢酸、 [(4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-
 5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [2, 3-ジプロモ-7-シアノ-1-(4-フル
 オロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カル
 ボニル] -アミノ } -酢酸、 [(3-プロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニ
 ル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸、 { [7-
 シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-
 c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸、 [(3-クロロ-7-シアノ-4-

10

20

30

40

50

ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-
 アミノ}-酢酸、{[2,3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(1(S)-フェニル
 エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸
 、{[3-クロロ-7-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1
 H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、[(1-ベン
 ジル-2,3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピ
 リジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[4-ヒドロキシ-1-(1S-フェ
 ニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢
 酸、[(2,3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ
 [2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2,3-ジクロロ-
 7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-
 5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[2,3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキ
 シ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カル
 ボニル)-アミノ}-酢酸、[(1-ベンジル-3-ブromo-7-シアノ-4-ヒドロキ
 シ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[4-
 ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-
 5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベン
 ジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{
 [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,
 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、[(1-ベンジル-7-シアノ
 -4-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)
 -アミノ]-酢酸、{[2,3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-
 メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミ
 ノ}-酢酸、{[2,3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(1R-フェ
 ニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢
 酸、{[3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-
 1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[7-シ
 アノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]
 ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[2,3-ジクロロ-7-シアノ-4
 -ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-
 5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-
 1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニ
 ル)-アミノ}-酢酸、{[1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-2,3-
 ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸
 、{[7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[
 2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[2,3-ジクロロ-7
 -シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-
 c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[3-クロロ-7-シアノ-4-
 ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-
 5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロ
 キシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、[(
 2-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5
 -カルボニル)-アミノ]-酢酸、{[1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキ
 シ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[4-
 ヒドロキシ-1-(2-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-
 5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベン
 ジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{
 [7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H
 -ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ}-酢酸、{[7-シアノ
 -1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリ

10

20

30

40

50

ジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [7-シアノ-1-(2-メトキシ-ベン
 ジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-ア
 ミノ}-酢酸、{ [7-シアノ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1
 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [2-シア
 ノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピ
 リジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-
 (2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-
 5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロ
 キシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [
 3-クロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピ
 ロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [3-クロロ-7
 -シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-
 c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [7-シアノ-1-(3-フルオ
 ロ
 -ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル
]-アミノ}-酢酸、{ [7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒ
 ドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、
 { [3-クロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ
 -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [2,
 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-
 ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [3-クロロ
 -7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3
 -c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、{ [2, 3-ジクロロ-7-シア
 ノ-1-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-
 c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、[(1-ベンジル-2, 3-ジクロ
 ロ-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ
]-酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジ
 ン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ
 4-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[
 (2-tert-ブチル-4-シアノ-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジ
 ン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(4-ブチル-2-tert-ブチル-7-
 ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[
 (2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-(E)-スチリル)-チアゾロ [4,
 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチル-7
 -ヒドロキシ-4-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-ア
 ミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェネチル-チアゾロ
 [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(2-tert-ブチ
 ル-7-ヒドロキシ-4-イソプロピルスルファニルメチル-チアゾロ [4, 5-c] ピ
 リジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-メチル-4-フ
 ェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7
 -ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミ
 ノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-ナフタレン-2-イル-チアゾロ [4, 5-c]
 ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸、[(7-ヒドロキシ-2-チオフエン
 2-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸および
 [(2-フラン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カ
 ルボニル)-アミノ]-酢酸が挙げられる。

【0042】

2. 本発明の組成物および方法

本発明は、本明細書に記載される種々の状態または障害の治療に使用する医薬を製造す
 るための、式 I の化合物の使用を提供する。一実施形態では、医薬的に許容される賦形剤

10

20

30

40

50

または担体と、治療有効量の式 I の少なくとも 1 つの化合物とを含む医薬組成物が提供される。

【0043】

上記医薬または組成物は、限定されないが、ビタミン B₁₂、硫酸第一鉄、葉酸および／または組み換えヒトエリスロポエチンまたは赤血球産生刺激剤（ESA）を含む群から選択される少なくとも 1 つのさらなる治療薬剤をさらに含んでよい。

【0044】

本発明の化合物、またはこの化合物を含む医薬もしくは組成物を使用し、HIF の安定性および／または活性を調節し、それによって、HIF で制御される遺伝子発現を活性化することができる。上記化合物、またはこの化合物を含む組成物もしくは医薬を使用し、HIF に関連する状態を治療し、前治療し、または進行を遅らせ、もしくは発症を遅らせることができる。HIF に関連する状態としては、限定されないが、貧血状態、虚血状態および低酸素状態が挙げられる。種々の実施形態では、上記化合物は、急性虚血（例えば、心筋梗塞、肺塞栓症、腸梗塞、虚血性卒中および腎臓の虚血—再灌流傷害）の状態が発生した直後に投与される。別の実施形態では、上記化合物、またはこの化合物を含む組成物もしくは医薬は、慢性虚血（例えば、心臓性肝硬変、黄斑変性、肺塞栓症、急性呼吸不全、新生児性呼吸促進症候群およびうっ血性心不全）の進行に関連する状態を有すると診断された患者に投与される。さらに別の実施形態では、上記化合物、またはこの化合物を含む組成物もしくは医薬は、外傷または傷害が発生した直後に投与される。他の実施形態では、上記化合物、またはこの化合物を含む組成物もしくは医薬は、素因となる状態（例えば、高血圧、糖尿病、閉塞性動脈疾患、慢性静脈不全、レイノー病、慢性皮膚潰瘍、肝硬変、うっ血性心不全および全身性硬化症）を有する被験体に投与することができる。さらに他の実施形態では、上記化合物を投与して被験体を前治療し、虚血または低酸素症に関連する組織損傷の進行を低減させるかまたは予防してもよい。

【0045】

本発明の化合物、または上記化合物を含む組成物もしくは医薬を使用し、内因性エリスロポエチン（EPO）の量を増やすこともできる。上記化合物、またはこの化合物を含む組成物もしくは医薬を使用し、EPO に関連する状態（例えば、貧血および神経性障害に関連する状態）を予防し、前治療し、または治療することができる。一実施形態では、本発明の化合物、またはこの化合物を含む組成物もしくは医薬を使用し、貧血を治療し、前治療し、または発症を遅らせることができる。貧血に関連する状態としては、急性または慢性の腎臓疾患、糖尿病、癌、潰瘍、ウイルス（例えば、HIV、細菌または寄生虫）による感染、炎症などが挙げられる。貧血状態には、例えば、放射線治療、化学療法、透析および外科手術を含む手順または治療と関連する状態も含むことができる。貧血に関連する障害には、異常なヘモグロビンおよび／または赤血球（例えば、小球性貧血、低色素性貧血、再生不良性貧血などの障害で見られる状態）をさらに含むことができる。

【0046】

上記化合物を使用し、予防的または同時に特定の治療または手順を受けた被験体（例えば、アジドチミジン（ジドブジン）または他の逆転写酵素阻害剤で治療された HIV に感染した貧血患者、環状シスプラチン含有化学治療薬またはシスプラチンを含有しない化学治療薬を摂取した貧血の癌患者、または手術を受ける予定の貧血患者または貧血ではない患者）の内因性 EPO を増やすことができる。さらに、同種輸血の必要性を下げるか、または手術前の血液貯蔵を容易にするために上記化合物を使用し、手術を受ける予定の貧血患者または貧血ではない患者の内因性 EPO 濃度を上げることができる。

【0047】

本発明はさらに、貧血性障害；卒中、外傷、てんかんおよび神経変性疾患の症例を含む神経性障害および／または傷害；心虚血（限定されないが、心筋梗塞およびうっ血性心不全が挙げられる）；肝臓虚血（限定されないが、心臓性肝硬変が挙げられる）；腎虚血（限定されないが、急性腎臓不全および慢性腎臓不全が挙げられる）；末梢血管障害、潰瘍、火傷および慢性創傷；肺塞栓症；および虚血—再灌流傷害からなる群から選択される障

10

20

30

40

50

害に関連する状態を治療し、予防し、または発症を遅らせるための化合物またはその組成物または医薬の使用に関する。

【0048】

本発明はさらに、低酸素誘導因子の α サブユニットを改変する少なくとも1つのヒドロキシラーゼ酵素の活性を阻害する方法に関する。HIFヒドロキシラーゼ酵素は、アスパラギニルヒドロキシラーゼ（例えばFactor Inhibiting HIF (FIH)）；および／またはプロリルヒドロキシラーゼ（限定されないが、EGLN1、EGLN2およびEGLN3からなる群が挙げられる）であってもよい。上記方法は、式Iの化合物を含む群から選択される阻害に有効な量の1つ以上の化合物と上記酵素とを接触させる工程を含む。

10

【0049】

3. 定義

本明細書で使用される場合、および添付の特許請求の範囲では、単数形の「a」、「an」および「the」は、その内容が他の意味であると明確に記載されていない限り、複数形も含むことを注記しておかねばならない。

【0050】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるあらゆる技術的用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が通常理解しているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似または等価の任意の方法および材料を本発明の実施または試験で使うことができるが、好ましい方法、デバイスおよび材料をここに記載している。本明細書で引用されるあらゆる刊行物は、本発明と組み合わせて使用可能な刊行物に報告されている方法論、試薬およびツールを記載し、開示する目的のために、その内容全体が参考として本明細書中に援用される。このような開示内容が、従来発明という観点で本発明に先行しているということを認めていると解釈されるべきではない。

20

【0051】

本発明の実施は、他に言及されない限り、当該技術分野の技術常識の範囲内で、従来の化学、生化学、分子生物学、細胞生物学、遺伝子学、免疫学および薬学による方法を使用する。このような技術は、文献に完全に説明されている（例えば、Gennaro, A. R. 編（1990）Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Co.; Colowick, S. 編, Methods In Enzymology, Academic Press, Inc.; D. M. WeirおよびC. C. Blackwell編（1986）Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV, Blackwell Scientific Publications; Maniatis, T. 編（1989）Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd edition, Vols. I-II, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. 編（1999）Short Protocols in Molecular Biology, 4th edition, John Wiley & Sons; Ream 編（1998）Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, Academic Press; Newton & Graham編（1997）PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2nd ed., Springer Verlagを参照）。

30

40

【0052】

用語「HIF α 」は、低酸素誘導因子タンパク質の α サブユニットを指す。HIF α は、任意のヒトまたは他の哺乳動物のタンパク質またはそのフラグメントであってもよく、限定されないが、ヒトHIF-1 α （Genbank受託番号Q16665）、HIF-2 α （Genbank受託番号AAB41495）およびHIF-3 α （Genbank受託番号AAD22668）；マウスHIF-1 α （Genbank受託番号Q6122

50

1)、H I F-2 α (Genbank 受託番号 BAA20130 および AAB41496) および H I F-3 α (Genbank 受託番号 AAC72734) ; ラット H I F-1 α (Genbank 受託番号 CAA70701)、H I F-2 α (Genbank 受託番号 CAB96612) および H I F-3 α (Genbank 受託番号 CAB96611) ; および ウシ H I F-1 α (Genbank 受託番号 BAA78675) が挙げられる。H I F α は、非哺乳動物のタンパク質またはそのフラグメントであってもよく、Xenopus laevis H I F-1 α (Genbank 受託番号 CAB96628)、Drosophila melanogaster H I F-1 α (Genbank 受託番号 JC4851) および ニワトリ H I F-1 α (Genbank 受託番号 BAA34234) が挙げられる。

10

【0053】

H I F α のフラグメントとしては、H I F α の少なくとも 1 つの機能的特徴または構造的特徴を保持した任意のフラグメントが挙げられる。H I F α のフラグメントとしては、例えば、アミノ酸 401~603 (Huang ら (前出))、アミノ酸 531~575 (Jiang ら (1997) J Biol. Chem 272:19253-19260)、アミノ酸 556~575 (Tanimoto ら (前出))、アミノ酸 557~571 (Srinivas ら (1999) Biochem Biophys Res. Commun 260:557-561) および アミノ酸 556~575 (Ivan および Kaelin (2001) Science 292:464-468) からの ヒト H I T-1 α によって定義される領域が挙げられる。さらに、H I F α フラグメントとしては、例えば、ヒト H I F-1 α 天然配列の L₃₉₇~P₄₀₂ および L₅₅₉~P₅₆₄ で生じるようなモチーフ LXXLAP の少なくとも 1 つの出現を含む任意のフラグメントが挙げられる。

20

【0054】

用語「H I F PH」は、H I F タンパク質のプロリン残基をヒドロキシル化可能な任意の酵素を指す。好ましくは、H I F PH でヒドロキシル化されるプロリン残基としては、モチーフ LXXLAP 内に見られるプロリンが挙げられる。H I F PH としては、Taylor (2001, Gene 275:125-132) に記載され、Aravind および Koonin (2001, Genome Biol 2:RESEARCH 0007)、Epstein ら (2001, Cell 107:43-54)、および Bruick および McKnight (2001, Science 294:1337-1340) によって特性決定された Egl-Nine (EGLN) 遺伝子ファミリーのメンバーが挙げられる。H I F PH2 は、本明細書に記載されるアッセイで使用される場合、ヒト EGLN1 (hEGLN1、GenBank 受託番号 AAG33965; Dupuy ら (2000) Genomics 69:348-54)、マウス EGLN1 (GenBank 受託番号 CAC42515) および ラット EGLN1 (GenBank 受託番号 P59722) から選択されてもよい。あるいは、別の H I F PH をアッセイで使用してもよい。このような H I F PH 酵素としては、限定されないが、ヒト EGLN2 アイソフォーム 1 (GenBank 受託番号 CAC42510; Taylor (前出))、ヒト EGLN2 アイソフォーム 3 (GenBank 受託番号 NP_542770)、マウス EGLN2 (GenBank 受託番号 CAC42516) および ラット EGLN2 (GenBank 受託番号 AAO46039) ; ヒト EGLN3 (GenBank 受託番号 CAC42511; Taylor (前出))、マウス EGLN3 (GenBank 受託番号 CAC42517) および ラット EGLN3 (SM-20) (GenBank 受託番号 A A A19321) が挙げられる。本発明の他の実施形態では、EGLN としては、Caenorhabditis elegans EGL-9 (GenBank 受託番号 AAD56365) および Drosophila melanogaster CG1114 遺伝子産物 (GenBank 受託番号 AAF52050) を挙げることができる。H I F PH としてはまた、上述の全長タンパク質の少なくとも 1 つの構造的特徴または機能的特徴を保持した任意のフラグメントが挙げられる。

30

40

50

【0055】

用語「貧血」は、本明細書で使用される場合、血中酸素濃度を低下させるヘモグロビンまたは赤血球の任意の異常を指す。貧血は、赤血球および／またはヘモグロビンの異常産生、異常な処理または異常な特性に関連することがある。用語「貧血」は、正常な血中濃度と比較した場合の、赤血球細胞の数および／またはヘモグロビンのレベルの任意の減少を指す。

【0056】

貧血は、急性または慢性の腎臓疾患、感染、炎症、癌、放射能、毒素、糖尿病および手術のような状態によって生じることがある。感染は、例えば、ウイルス、微生物、および／または寄生虫などが原因である場合がある。炎症は、感染または自己免疫障害（例えば関節リウマチなど）が原因である場合がある。貧血は、例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、痔、胃癌または大腸癌、外傷、傷害、外科手術などによる血液損失と関連している場合もある。さらに、貧血は、放射線治療、化学療法および腎臓透析と関連していることもある。貧血は、アジドチミジン（ジドブジン）または他の逆転写酵素阻害剤で治療されたHIV感染患者とも関連しており、化学療法（例えば、環状シスプラチン含有化学治療薬またはシスプラチンを含有しない化学治療薬を用いる）を受けた癌患者で進行することがある。再生不良性貧血および骨髄異形成症候群は、赤血球の産生量が減少する骨髄不全に関連する疾患である。さらに、貧血は、小球性貧血、低色素性貧血などを含む障害のような、ヘモグロビンまたは赤血球の欠陥または異常から生じることがある。貧血は、鉄の移動、処理および利用の障害から生じることがある（例えば、鉄芽球性貧血など）。

【0057】

用語「障害」、「疾患」および「状態」は、包括的に使用され、正常な状態から逸脱した任意の状態を指す。

【0058】

用語「貧血状態」および「貧血性障害」は、貧血に関連する任意の状態、疾患または障害を指す。このような障害としては、限定されないが、上に列挙した障害が挙げられる。さらに、貧血性障害としては、限定されないが、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、骨髄移植、Churg-Strauss症候群、Diamond-Blackfan貧血、Fanconi貧血、Feltz症候群、移植片対宿主拒絶反応、造血幹細胞移植、溶血性尿毒症症候群、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿、骨髄線維症（osteomyelofibrosis）、汎血球減少症、赤芽球癆、Schoenlein-Henoch紫斑病、鉄芽球性貧血、過剰な芽球を伴う不応性貧血、関節リウマチ、Schwachman症候群、鎌状赤血球の疾患、サラセミアメジャー、サラセミアマイナー、血小板減少性紫斑病などが挙げられる。

【0059】

用語「エリスロポエチンに関連する状態」は、包括的に使用され、エリスロポエチンの正常値未満の調節、異常な調節または不適切な調節に関連する任意の状態を指す。エリスロポエチンに関連する状態としては、EPO濃度が上昇すると治療効果が得られる任意の状態が挙げられる。このような状態に関連するエリスロポエチン濃度は、当業者によって受容され、利用される任意の測定によって決定することができる。エリスロポエチンに関連する状態としては、上述のような貧血状態が挙げられる。

【0060】

さらに、エリスロポエチンに関連する状態としては、卒中、外傷、てんかんおよび神経変性疾患の症例を含む神経性障害および／または傷害が挙げられ、エリスロポエチンは神経保護効果を与えることがある。本発明で考慮される神経変性疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病などが挙げられる。

【0061】

用語「エリスロポエチン」は、任意の組み換えまたは天然に存在するエリスロポエチンまたは赤血球産生刺激タンパク質（ESP）またはESAまたはEPOを指し、例えば、ヒトエリスロポエチン（GenBank受託番号AAA52400；Linら（1985

) Proc Nat'l Acad. Sci USA 82:7580-7584)、EPOETINヒト組み換えエリスロポエチン (Amgen, Inc., Thousand Oaks CA)、ARANESPヒト組み換えエリスロポエチン (Amgen)、PROCRIITHヒト組み換えエリスロポエチン (Ortho Biotech Products, L. P., Raritan NJ)、米国特許第6,930,086号 (本明細書に参考として援用される) に記載されるようなグリコシル化エリスロポエチンなどが挙げられる。

【0062】

用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子、より特定的には1～5個の炭素原子、さらに特定的には1～3個の炭素原子を有する、飽和一価の直鎖または分枝鎖のヒドロカルビル基を指す。この用語の例は、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*s*o*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチルの基などである。

10

【0063】

用語「置換アルキル」は、1～10個の炭素原子、より特定的には1～5個の炭素原子を有し、1～5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基を有するアルキル基を指し、この置換基は、独立して、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、チオキソ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環チオ、置換ヘテロ環チオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルコキシ、置換されたシクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 SO_3H 、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_n$ 置換アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -アリール、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -置換アリール、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -シクロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -置換シクロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -ヘテロ環、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -置換ヘテロ環 (式中、*n*は0～2である)、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $\text{OS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -ヘテロ環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロ環、および $-\text{OSO}_2-\text{NR}^{40}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{40}$ -アルキル、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{40}$ -置換アルキル、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ -アリール、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ -置換アリール、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ -ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ -ヘテロ環、および $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ -置換ヘテロ環 (式中、各 R^{40} は、独立して、水素またはアルキルから選択される) からなる群から選択される。この基の例は、ベンジル、ベンゾ [1, 3] -ジオキソール-5-イルメチルなど

20

30

40

【0064】

用語「アルコキシ」は、基「アルキル-O-」を指し、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*s*o*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシなどが挙げられる。

【0065】

用語「置換アルコキシ」は、基「置換アルキル-O-」を指す。

【0066】

用語「アシル」は、基 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、アルケニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルケニル- $\text{C}(\text{O})-$ 、アルキニル- $\text{C}(\text{O})-$

50

、置換アルキニル—C(O)—、シクロアルキル—C(O)—、置換シクロアルキル—C(O)—、アリール—C(O)—、置換アリール—C(O)—、ヘテロアリール—C(O)—、置換ヘテロアリール—C(O)—、ヘテロ環—C(O)—および置換ヘテロ環—C(O)—を指し、但し、ヘテロ環または置換ヘテロ環の窒素原子は—C(O)—基に結合しておらず、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は本明細書に定義されたとおりである。

【0067】

用語「アミノアシル」および接頭語「カルバモイル」または「カルボキサミド」または「置換カルバモイル」または「置換カルボキサミド」は、基—C(O)NR^{4 2}R^{4 2}を指し、各R^{4 2}は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群から選択されるか；または各R^{4 2}は、窒素原子とともにヘテロ環または置換ヘテロ環を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は本明細書に定義されたとおりである。

【0068】

用語「アシルオキシ」は、基アルキル—C(O)O—、置換アルキル—C(O)O—、アルケニル—C(O)O—、置換アルケニル—C(O)O—、アルキニル—C(O)O—、置換アルキニル—C(O)O—、アリール—C(O)O—、置換アリール—C(O)O—、シクロアルキル—C(O)O—、置換シクロアルキル—C(O)O—、ヘテロアリール—C(O)O—、置換ヘテロアリール—C(O)O—、ヘテロ環—C(O)O—および置換ヘテロ環—C(O)O—を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は本明細書に定義されたとおりである。

【0069】

用語「アルケニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1、好ましくは1～2部位のビニル(>C=C<)不飽和を有する、ビニル不飽和一価ヒドロカルビル基を指す。このような基の例は、ビニル(エテン-1-イル)、アリル、ブター-3-エニルなどである。

【0070】

用語「置換アルケニル」は、1～3個の置換基、好ましくは、1～2個の置換基を有するアルケニル基を指し、この置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群から選択される。この用語は、適切な場合、E(シス)異性体およびZ(トランス)異性体の両方を含む。E成分およびZ成分の混合物も含む。いかなるヒドロキシル置換基もビニル炭素原子の側鎖ではないことが理解される。

【0071】

用語「アルキニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～3個の炭素原子を有し、少なくとも1、好ましくは1～2部位のアセチレン(—C≡C—)不飽和を有する、アセチレン性不飽和一価ヒドロカルビル基を指す。この基の例は、エチン-1-イル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどである。

【0072】

用語「置換アルキニル」は、1～3個の置換基、好ましくは、1～2個の置換基を有するアルキニル基を指し、この置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群から選択される。いかなるヒドロキシル置換基もビニル炭素原子の側鎖ではないことが理解される。

【0073】

用語「アミノ」は、 $-\text{NH}_2$ 基を指す。

【0074】

用語「置換アミノ」は、 $-\text{NR}^{4\ 1}\text{R}^{4\ 1}$ 基を指し、各 $\text{R}^{4\ 1}$ は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、 $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -アリール、 $-\text{SO}_2$ -置換アリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロ環、および $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロ環からなる群から選択され、但し、 $\text{R}^{4\ 1}$ 基が両方とも水素であることはないか、または $\text{R}^{4\ 1}$ 基は窒素原子とともにヘテロ環または置換ヘテロ環を形成することができる。この基の例は、フェニルアミノ、メチルフェニルアミノなどである。

【0075】

用語「アシルアミノ」は、基 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキル、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ シクロアルキル、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルキル、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ アルケニル、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換アルケニル、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ アルキニル、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキニル、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ アリール、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換アリール、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ ヘテロ環および $-\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換ヘテロ環を指し、 $\text{R}^{4\ 5}$ は水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は本明細書に定義されるとおりである。

【0076】

用語「オキシカルボニルアミノ」は、基 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルキル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換アルキル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルケニル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換アルケニル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルキニル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換アルキニル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -シクロアルキル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換シクロアルキル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アリール、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換アリール、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -ヘテロ環および $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -置換ヘテロ環を指し、 $\text{R}^{4\ 6}$ は水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は本明細書に定義されるとおりである。

【0077】

用語「オキシチオカルボニルアミノ」は、基 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -アルキル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -置換アルキル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -アルケニル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -置換アルケニル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -アルキニル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -置換アルキニル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -シクロアルキル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -置換シクロアルキル、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -アリール、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -置換アリール、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -置換ヘテロアリール

、 $-NR^{46}C(S)O-$ ヘテロ環および $-NR^{46}C(S)O-$ 置換ヘテロ環を指し、 R^{46} は水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は本明細書に定義されるとおりである。

【0078】

用語「アミノカルボニルオキシ」または接頭語「カルバモイルオキシ」または「置換カルバモイルオキシ」は、 $-OC(O)NR^{47}R^{47}$ 基を指し、各 R^{47} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群から選択されるか；または各 R^{47} は、窒素原子とともにヘテロ環または置換ヘテロ環を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は本明細書に定義されるとおりである。

10

【0079】

用語「アミノカルボニルアミノ」は、 $-R^{49}C(O)NR^{49}R^{49}$ 基を指し、 R^{49} は、それぞれ独立して、水素およびアルキルからなる群から選択される。

【0080】

用語「アミノチオカルボニルアミノ」は、 $-R^{49}C(S)NR^{49}R^{49}$ 基を指し、 R^{49} は、それぞれ独立して、水素およびアルキルからなる群から選択される。

20

【0081】

「アミジノ」は、 $-C(=NR^{52})NR^{50}R^{51}$ 基を指し、 R^{50} 、 R^{51} および R^{52} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群から選択され、 R^{50} および R^{51} は、場合により、これらが結合する窒素とともに、ヘテロ環基または置換ヘテロ環基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環は、本明細書に定義されるとおりである。

30

【0082】

用語「アリール」または「Ar」は、単環（例えばフェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する、6～14個の炭素原子を有する一価の芳香族炭素環基を指し、縮合環は、芳香族であっても芳香族でなくてもよく（例えば、2-ベンゾオキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-7-イル、ベンゾ[1,3]-ジオキサソール-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、ジベンゾフラン-4-イルなど）、但し、結合点はアリール基にある。好ましいアリールとしては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

40

【0083】

用語「置換アリール」は、1～4個、特に1～3個の置換基で置換された、本明細書に定義されるアリール基を指し、この置換基は、ヒドロキシル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、

50

チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、ヘテロ環チオ、置換ヘテロ環チオ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロ環、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロ環、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロ環、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロ環、および $-OSO_2-NR^{5,1}R^{5,1}$ 、 $-NR^{5,1}S(O)_2-NR^{5,1}$ -アルキル、 $-NR^{5,1}S(O)_2-NR^{5,1}$ -置換アルキル、 $-NR^{5,1}S(O)_2-NR^{5,1}$ -アリール、 $-NR^{5,1}S(O)_2-NR^{5,1}$ -置換アリール、 $-NR^{5,1}S(O)_2-NR^{5,1}$ -ヘテロアリール、 $-NR^{5,1}(O)_2-NR^{5,1}$ -置換ヘテロアリール、 $-NR^{5,1}S(O)_2-NR^{5,1}$ -ヘテロ環、 $-NR^{5,1}S(O)_2-NR^{5,1}$ -置換ヘテロ環からなる群から選択され、 $R^{5,1}$ は、それぞれ独立して水素またはアルキルから選択され、それぞれの用語は本明細書に定義されるとおりである。

10

【0084】

20

用語「アリールオキシ」は、アリール-O-基を指し、例としては、フェノキシ、ナフトキシなどが挙げられる。

【0085】

用語「置換アリールオキシ」は、置換アリール-O-基を指す。

【0086】

用語「アリールオキシアリール」は、-アリール-O-アリール基を指す。

【0087】

用語「置換アリールオキシアリール」は、上述の置換アリールについて定義されたアリール環のいずれかまたは両方が、1～3個の置換基で置換されたアリールオキシアリール基を指す。

30

【0088】

用語「カルボキシル」は、 $-COOH$ またはその塩を指す。

【0089】

用語「カルボキシルエステル」は、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アルケニル、 $-C(O)O$ -置換アルケニル、 $-C(O)O$ -アルキニル、 $-C(O)O$ -置換アルキニル、 $-C(O)O$ -アリール、 $-C(O)O$ -置換アリール、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -ヘテロ環および $-C(O)O$ -置換ヘテロ環を指す。

【0090】

用語「シクロアルキル」は、単環または複数の環を有し、3～10個の炭素原子を有する環状アルキル基を指し、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

40

【0091】

用語「置換シクロアルキル」は、1～5個の置換基を有するシクロアルキル基を指し、この置換基は、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群から選択される。

50

【0092】

用語「シクロアルケニル」は、単環または複数の環を有し、シクロ環に少なくとも1部位のビニル ($>C=C<$) 不飽和を有する、5～10個の炭素原子を有する環状アルケニル（芳香族ではない）基を指し、例としては、シクロペンテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。

【0093】

用語「置換シクロアルケニル」は、1～5個の置換基を有するシクロアルケニル基を指し、この置換基は、オキシ ($=O$)、チオキシ ($=S$)、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環からなる群から選択される。いかなるヒドロキシル置換基もビニル炭素原子の側鎖ではないことが理解される。

10

【0094】

用語「シクロアルコキシ」は、 $-O-$ シクロアルキル基を指す。

【0095】

用語「置換シクロアルコキシ」は、 $-O-$ 置換シクロアルキル基を指す。

【0096】

「グアニジノ」は、 $-NHC(=NH)NH_2$ 基を指す。

20

【0097】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指し、好ましくは、フルオロ、クロロまたはブロモである。

【0098】

用語「ヘテロアリール」は、1～15個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子とを環に有する芳香族基を指す。このようなヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジニル、フリルまたはチエニル）または複数の縮合環（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）を有していてもよい。窒素環原子および／または硫黄環原子は、場合により、 N -オキシドまたはスルホキシドおよびスルホン誘導体に酸化されていてもよい。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、チエニルおよびフリルが挙げられる。

30

【0099】

用語「置換ヘテロアリール」は、置換アリールについて定義された置換基と同じ群から選択される1～3個の置換基で置換されたヘテロアリール基を指す。

【0100】

用語「ヘテロアリールオキシ」は、 $-O-$ ヘテロアリール基を指し、「置換ヘテロアリールオキシ」は、 $-O-$ 置換ヘテロアリール基を指す。

【0101】

用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」は、単環または複数の縮合環を有し、1～10個の炭素原子と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子とを環に有する飽和または不飽和の（芳香族ではない）基を指し、この縮合環系では、1つ以上の環は、アリールまたはヘテロアリールであってもよいが、但し、結合点はヘテロ環にある。窒素環原子および／または硫黄環原子は、場合により、 N -オキシドまたはスルホキシドおよびスルホン誘導体に酸化されていてもよい。

40

【0102】

用語「置換ヘテロシクリル」または「置換ヘテロ環」は、置換シクロアルキルについて定義されたのと同じ1～3個の置換基で置換されたヘテロ環基を指す。

【0103】

ヘテロ環およびヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼチジン、ピロール

50

、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも称される）、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

10

【0104】

「ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ ヘテロ環基を指し、「置換ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ 置換ヘテロ環基を指す。

【0105】

「チオール」または「メルカプト」は、 $-SH$ 基を指す。用語「スルホニル」は、 $-SO_2H$ 基を指す。

【0106】

「アルキルスルファニル」、「アルキルチオ」および「チオエーテル」は、 $-S-$ アルキル基を指し、アルキルは上に定義されたとおりである。

【0107】

「チオキソ」は、原子 ($=S$) を指す。

20

【0108】

「置換アルキルチオ」および「置換アルキルスルファニル」は、 $-S-$ 置換アルキル基を指し、アルキルは上に定義されたとおりである。

【0109】

「シクロアルキルチオ」または「シクロアルキルスルファニル」は、 $-S-$ シクロアルキル基を指し、シクロアルキルは上に定義されたとおりである。

【0110】

「置換シクロアルキルチオ」は、 $-S-$ 置換シクロアルキル基を指し、置換シクロアルキルは上に定義されたとおりである。

30

【0111】

「アリールチオ」または「アリールスルファニル」は、 $-S-$ アリール基を指し、「置換アリールチオ」は、 $-S-$ 置換アリール基を指し、アリールおよび置換アリールは上に定義されたとおりである。

【0112】

「ヘテロアリールチオ」または「ヘテロアリールスルファニル」は、 $-S-$ ヘテロアリール基を指し、「置換ヘテロアリールチオ」は、 $-S-$ 置換ヘテロアリール基を指し、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールは上に定義されたとおりである。

【0113】

「ヘテロ環チオ」は、 $-S-$ ヘテロ環基を指し、「置換ヘテロ環チオ」は、 $-S-$ 置換ヘテロ環基を指し、ヘテロ環および置換ヘテロ環は上に定義されたとおりである。

40

【0114】

「オキシ」は、原子 ($=O$) または ($-O^-$) を指す。

【0115】

「スルホニル」は、二価の $-S(O)_2-$ 基を指す。

【0116】

用語「アミノ酸」は、天然に存在する任意のアミノ酸、その合成アナログ（例えば、天然に存在するアミノ酸のD-立体異性体、例えばD-スレオニン）およびその誘導体を指す。 α -アミノ酸は、アミノ基、カルボキシル基、水素原子および「側鎖」と呼ばれる特徴的な基に結合した炭素原子を含む。天然に存在するアミノ酸の側鎖は、当該技術分野で

50

周知であり、例えば、水素（例えば、グリシンの場合）、アルキル（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリンの場合）、置換アルキル（例えば、スレオニン、セリン、メチオニン、システイン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アルギニンおよびリジンの場合）、アリアルアルキル（例えば、フェニルアラニンおよびトリプトファンの場合）、置換アリアルアルキル（例えば、チロシンの場合）およびヘテロアリアルアルキル（例えば、ヒスチジンの場合）が挙げられる。非天然アミノ酸も当該技術分野で既知であり、例えば、Williams編（1989）*Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press; Evansら（1990）*J. Amer. Chem. Soc.* 112: 4011-4030; Puら（1991）*J. Amer. Chem. Soc.* 56: 1280-1283; Williamsら（1991）*J. Amer. Chem. Soc.* 113: 9276-9286; およびこれらの全ての引用文献に記載されている。

10

【0117】

用語「医薬的に許容される塩」は、当該技術分野で周知の種々の有機対イオンおよび無機対イオンから誘導される、化合物の医薬的に許容される塩を指し、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが挙げられ、分子内に塩基性官能基が存在する場合、有機酸または無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが挙げられる。

20

【0118】

用語「プロドラッグ」は、本明細書で使用される場合、インビボで、化合物のグリシン置換基またはアラニン置換基のカルボン酸基に変換可能な化学基を含むか、および／またはアミドN-原子から分離可能な化学基を含むか、および／またはピロロ[2, 3-c]ピリジンの4-O原子から分離可能な化学基を含むか、またはピロロ[3, 2-c]ピリジン、チアゾロ[4, 5-c]ピリジンまたはチアゾロ[5, 4-c]ピリジンの7-O原子から分離可能な化学基を含むか、および／またはピリジル環のN-原子から分離可能な化学基を含み、活性薬物、その医薬的に許容される塩または生体活性を有する代謝産物を与える、式Iの化合物を指す。適切な基は当該技術分野で周知であり、特定的には、グリシン置換基またはアラニン置換基のカルボン酸部分の場合、例えば、エステル、限定され

30

【0119】

用語「賦形剤」は、本明細書で使用される場合、医薬製品または他の錠剤を製造するのに使用される不活性物質を意味し、限定されないが、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、圧縮助剤／カプセル化助剤、クリームまたはローション、滑沢剤、非経口剤、甘味剤または香味剤、懸濁剤／ゲル化剤、または湿式顆粒化剤として使用される任意の物質が挙げられる。結合剤としては、例えば、カルボポール、ポビドン、キサントランゴムなどが挙げられ、コーティング剤としては、例えば、セルロースアセテートフタレート、エチルセルロース、ゲランゴム、マルトデキストリンなどが挙げられ、圧縮助剤／カプセル化助剤としては、例えば、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトースdc、蜂蜜dc、ラクトース（無水または一水和物；場合により、アスパルテーム、セルロースまたは微晶質セルロースと組み合わせる）、デンプンdc、ショ糖などが挙げられ、崩壊剤としては、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ゲランゴム、ナトリウムデンプングリコレートなどが挙げられ、クリームおよびローションとしては、例えば、マルトデキストリン、カラギナンなどが挙げられ、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン

40

50

酸、ナトリウムステアシルフマレートなどが挙げられ、チュアブル型錠剤用材料としては、例えば、デキストロース、フルクトースd c、ラクトース（一水和物；場合により、アスパルテームまたはセルロースと組み合わせる）などが挙げられ、非経口剤としては、例えば、マンニトール、ポビドンなどが挙げられ、可塑剤としては、例えば、セバシン酸ジブチル、ポリビニルアセテートフタレートなどが挙げられ、懸濁剤／ゲル化剤としては、例えば、カラギナン、ナトリウムデンプングリコレート、キサンタンゴムなどが挙げられ、甘味剤としては、例えば、アスパルテーム、デキストロース、フルクトースd c、ソルビトール、ショ糖d cなどが挙げられ、湿式顆粒化剤としては、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微晶質セルロースなどが挙げられる。

【0120】

先に定義された全ての置換された基、置換基にさらなる置換基を有する置換基を定義することによって得られるポリマー（例えば、置換アリール基で置換された置換アリール基を置換基として有する置換アリールなど）は、本発明に含むことは意図されていないことが理解される。このような場合、置換基の最大数は3個である。つまり、上述の定義のそれぞれは、例えば、置換アリール基は、－置換アリール－（置換アリール）－置換アリールまでに限定されると解釈される。

【0121】

同様に、上述の定義は、実現不可能な置換パターン（例えば、5個のフッ素基で置換されたメチル、またはエチニル炭素原子またはアセチレン炭素原子に結合するヒドロキシル基）を含むことを意図していないと理解される。このような実現不可能な置換パターンは、当業者に周知である。

【0122】

4. 化合物の調製

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質から、例えば、以下の一般的な方法および手順を用いて調製することができる。典型的プロセス条件または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、他に言及されていない限り、他のプロセス条件も使用可能であることが理解されるであろう。最適な反応条件は、使用する特定の反応体または溶媒によって変わり得るが、当業者は、通常の実験手順によって最適な反応条件を決定することができる。

【0123】

さらに、当業者には明らかなことだが、常套の保護基は、特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐ必要がある。種々の官能基に適した保護基、および特定の官能基の適切な保護条件および脱保護条件は、当業者に周知である。例えば、T. W. GreeneおよびG. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New Yorkおよびその引用文献には多くの保護基が記載されている。

【0124】

さらに、本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を含有していてもよい。したがって、所望な場合、このような化合物は、純粋な立体異性体（すなわち、個々のエナンチオマー）またはジアステレオマーまたはある立体異性体を豊富に含む混合物として調製または単離することができる。このような立体異性体（および豊富に含む混合物）は、他に言及されていない限り、すべて本発明の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または豊富に含む混合物）は、例えば、当該技術分野で周知の光学活性を有する出発物質または立体選択的な試薬を用いて調製してもよい。あるいは、このような化合物のラセミ体混合物を、例えば、キラルカラムクロマトグラフィ、キラル分割剤などを用いて分離することができる。

【0125】

以下の反応のための出発物質は、一般的に既知の化合物であるか、または既知の手順またはその明らかな改変手順によって調製することができる。例えば、出発物質の多くは、例えば、Aldrich Chemical Co.（米国ウィスコンシン州ミルウォー

10

20

30

40

50

キー)、Bachem (米国カリフォルニア州トランス)、Emka-ChemceまたはSigma (米国ミズーリ州セントルイス)のような商業的な供給業者から入手可能である。他は、標準的な参考文献、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5およびその補足資料 (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001) および Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) に記載されている手順またはその明らかな改変手順によって調製してもよい。

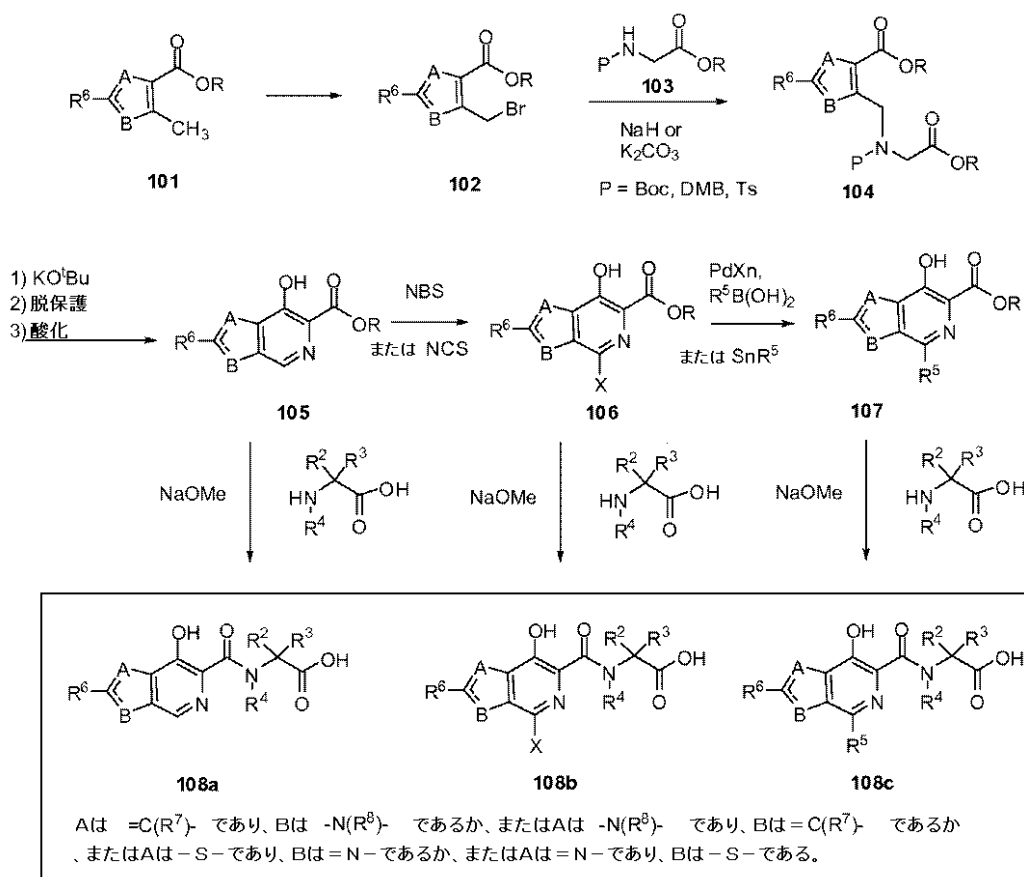
【0126】

式Iの化合物の一般的な合成スキーム

スキーム1は、本発明の化合物の好ましい調製方法を示す。出発物質 (化合物101) は、当該技術分野で既知であるか、または市販されているか、またはスキーム3~6に示されるように調製する。Rは、このスキームで使用される場合、限定されないが、エチルであってもよい。R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は、この合成スキームで使用される場合、本明細書に定義されるとおりである。官能基 (R⁶、R⁷ および/または R⁸) は、全ての反応順序の反応条件下で常套の化学変換を受けても受けなくてもよく、常套の条件下で他の官能基へと誘導することができる。

【0127】

【化11】



スキーム1

化合物101を、当量のNBSを用いて常套的にブロモ化し、化合物102を得る。次

いで、化合物 102 を、常套の条件下（限定されないが、例えば、水素化ナトリウムまたは炭酸カリウム）、保護したグリシンエステル（化合物 103）とカップリングさせ、化合物 104 を得る。次に、分子内環化させ、保護基を除去し、酸化／芳香族化して化合物 105 を得て、次いで、常套の一連の反応条件下で反応を進める。例えば、化合物 104 をカリウム *tert*-ブトキシドで処理して環化させ、その後、TFA（ $P=Bo$ ）または塩化チオニル（ $P=DMB$ ）で保護基を除去し、酸化剤の存在下または不在下で芳香族化させ、化合物 105 を得る。

【0128】

常套の条件下（例えば、限定されないが、ナトリウムメトキシド）で、式 $R^4NHCR^2R^3C(O)OH$ の化合物で化合物 105 をアミド化し、本発明の化合物（化合物 108a、 $R^5=H$ ）を得る。さらに、化合物 105 を、常套の条件下（例えば、限定されないが、NBS または NCS）でハロゲン化し、化合物 106（ $X=Cl$ または Br ）を得ることができる。次いで、化合物 106 を上述のようにアミド化し、本発明のさらなる化合物（化合物 108b、 $R^5=X$ ）を得ることができる。あるいは、化合物 106 を、有機ボロン酸または有機スズ試薬存在下、パラジウム触媒によってアルキル化またはアリール化し、化合物 107 を得て、これを上述のようにアミド化し、本発明のさらなる化合物（化合物 108c、 R^5 は本明細書に記載されるとおりである）を得る。

【0129】

あるいは、本発明の化合物を、スキーム 2 に記載される方法によって調製してもよい。化合物 109 は、当該技術分野で既知であるか、または市販されているか、常套の条件下（例えば、限定されないが、過マンガン酸カリウムで処理した後、エステル化）で調製する。1 当量の水酸化ナトリウムを用いて化合物 109 のエステルを 1 個だけ脱エステル化し、化合物 110 と 111 との混合物を得る。化合物 110 および 111 の遊離酸基を常套法でアミド化し、化合物 112 および 113 を得る。

【0130】

化合物 112 および 113 を適切な塩基（例えばナトリウム *tert*-ブトキシド）存在下で縮合させ、化合物 114 および 115 を得る。化合物 114 および 115 のピリジニル環の窒素原子に対して α 位のヒドロキシル基を、過剰のオキシハロゲン化リン（例えば $POCl_3$ ）で処理することによって、ハロゲンで立体選択的に置換して、化合物 116 および 117 を得る。上述の常套のアミド化によって、本発明の化合物（化合物 108b および 120b、 R^5 は、 Cl または Br などのハロゲンである）を得る。あるいは、パラジウム触媒を用いて水素で全体的または部分的に脱ハロゲン化し、その後、上述の常套のアミド化を行い、本発明のさらなる化合物（化合物 108a および 120a、 R^5 は H である）を得る。さらに、化合物 116 および 117 を、有機ボロン酸または有機スズ試薬存在下、パラジウム触媒によってアルキル化またはアリール化し、化合物 118 および 119 を得て、これを上述のようにアミド化し、本発明のさらなる化合物（化合物 108c および 120c、 R^4 は要旨に記載されるとおりである）を得ることができる。

【0131】

10

20

30

109 $\xrightarrow{1 \text{ 当量 NaOH}}$ 110 + 111 $\xrightarrow[2) \text{ GlyOEt}]{1) \text{ 塩化オキサリル}}$ 112 + 113

112 $\xrightarrow{\text{NaO}^t\text{Bu}}$ 114 $\xrightarrow{\text{POCl}_3 \text{ または POBr}_3}$ 116 (X = Cl, Br)

113 $\xrightarrow{\text{NaO}^t\text{Bu}}$ 115 $\xrightarrow{\text{POCl}_3 \text{ または POBr}_3}$ 117 (X = Cl, Br)

116 $\xrightarrow[\text{または SnR}^5]{\text{PdXn, R}^5\text{B(OH)}_2}$ 118 $\xrightarrow{\text{NaOMe}}$ 120a

116 $\xrightarrow{\text{NaOMe}}$ 118 $\xrightarrow{\text{NaOMe}}$ 120b

116 $\xrightarrow{\text{NaOMe}}$ 118 $\xrightarrow{\text{NaOMe}}$ 120c

117 $\xrightarrow[\text{または SnR}^5]{\text{PdXn, R}^5\text{B(OH)}_2}$ 119 $\xrightarrow{\text{NaOMe}}$ 120a

117 $\xrightarrow{\text{NaOMe}}$ 119 $\xrightarrow{\text{NaOMe}}$ 120b

117 $\xrightarrow{\text{NaOMe}}$ 119 $\xrightarrow{\text{NaOMe}}$ 120c

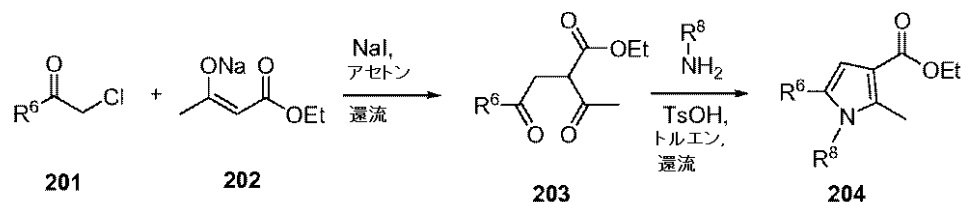
a) 還元
 b) $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$

スキーム 2

スキーム 3 は、中間体 1，5-二置換-1H-ピロール-3-カルボキシレート（化合物 204）の一般的な調製プロトコルを示す。上記中間体は、スキーム 1 および 2 に記載されるような本発明の化合物を合成するのに有用である。

【 0 1 3 2 】

【化 1 3】



スキーム 3

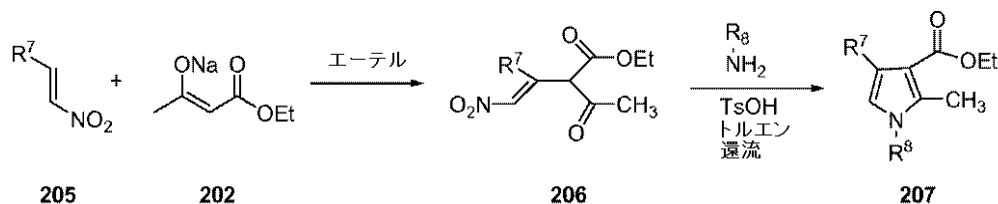
化合物 201 は、当該技術分野で既知であるか、または市販されている。化合物 201 をヨウ化ナトリウム存在下、常套の条件下でアセト酢酸エチルナトリウム塩とカップリングさせ、化合物 203 を得る。化合物 203 を一級アミン (R⁸-NH₂) と縮合させ、中間体化合物 204 を得る。

【0133】

スキーム 4 は、中間体 1, 4-二置換-1H-ピロール-3-カルボキシレート (化合物 207) の別の一般的な調製プロトコルを示す。上記中間体は、スキーム 1 および 2 に記載されるような本発明の化合物を合成するのに有用である。

【0134】

【化 1 4】



スキーム 4

化合物 205 は、当該技術分野で既知であるか、または市販されている。化合物 205 を常套の条件下でアセト酢酸エチルナトリウム塩とカップリングさせ、化合物 206 を得る。化合物 206 を一級アミン (R⁸-NH₂) と縮合させ、中間体化合物 207 を得る。

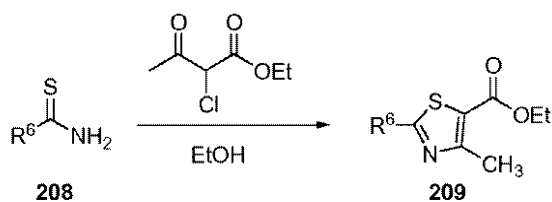
【0135】

チアゾロピリジン化合物群の中間体合成

スキーム 5 は、スキーム 1 および 2 に記載されるような本発明の化合物を合成するための中間体、2-置換-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (化合物 209) の一般的な調製プロトコルを示す。

【0136】

【化 1 5】



スキーム 5

化合物 208 は、当該技術分野で既知であるか、または市販されている。化合物 208 をエチル 2-クロロアセトアセテートと縮合させ、化合物 209 を得る。

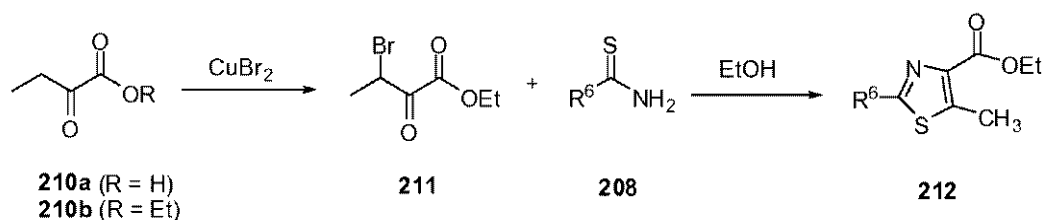
【0137】

スキーム 6 は、スキーム 1 および 2 に記載されるような本発明の化合物を合成するための中間体、2-置換-5-メチルチアゾール-4-カルボキシレート (化合物 212)

の一般的な調製プロトコルを示す。

【0138】

【化16】



スキーム 6

10

2-ケト酪酸（化合物210a）をエステル化し、化合物210bを得て、これを、常套の条件下（例えば、限定されないが、臭化銅（II））で臭素化し、化合物211を得る。化合物211と化合物208とを縮合させ（いずれの化合物も当該技術分野で既知であるか、または市販されている）、中間体化合物212を得る。

【0139】

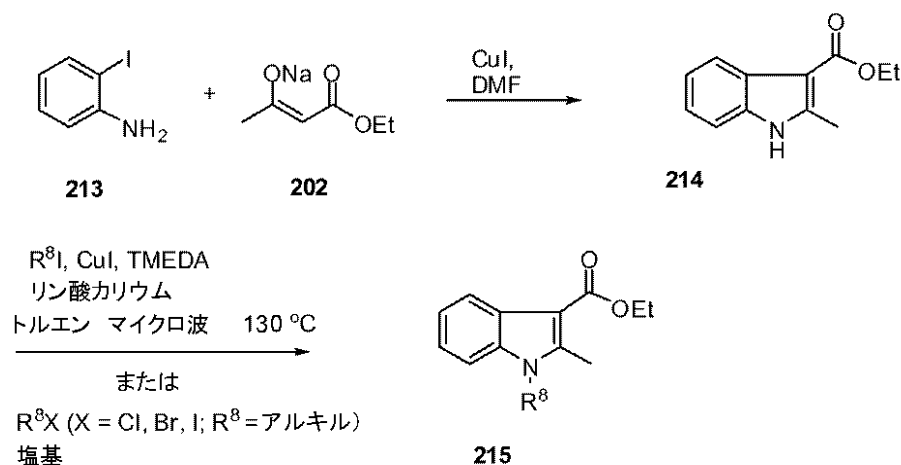
β-カルボリン化合物群のための置換-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステルの合成

スキーム7は、スキーム1および2に記載されるような本発明の化合物を合成するための中間体、置換-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル（化合物215）の一般的な調製プロトコルを示す。この合成は、Aが=C(R⁷)-であり、R⁷およびR⁶ならびにこれらが結合している炭素原子でアリール基または置換アリール基を形成する本発明の実施形態に有用である。以下の例には置換されていないフェニルのみが記載されているが、フェニル基の置換も考慮されている。

20

【0140】

【化17】



30

スキーム 7

40

化合物213は、当該技術分野で既知であるか、または市販されている。置換された2-ヨードフェニルアミン（化合物213）をヨウ化銅（I）存在下、常套の条件下でアセト酢酸エチルナトリウム塩とカップリングさせ、化合物214を得て、これを常套の条件下（例えば、限定されないが、トルエン中、ヨウ化銅（I）、TMEDAおよびリン酸カリウム）でR⁸I（R⁸=アリール）と反応させて、中間体化合物215を得る。化合物214を、塩基（例えば、限定されないが、水素化ナトリウム（NaH）または炭酸カリウム）存在下、R⁸X（X=Cl、BrまたはI；R⁸=アルキル）と反応させ、中間体215（R⁸=アルキル）を得ることもできる。

【0141】

50

本発明の化合物を生じる他の修飾も、十分に当該技術分野の技術常識の範囲内である。例えば、5, 6-員の二環の窒素に対してβ位のヒドロキシル基の修飾を常套の手段によって行い、対応するエーテル、チオール、チオエーテル、アミノおよびアミノアシルを得てもよい。

【0142】

5. 試験および投与

a. 生体試験

本発明の化合物の生体活性を、任意の常套の既知の方法によって評価してもよい。適切なアッセイ法は、当該技術分野で周知である。以下に示すアッセイは、単なる例示の目的で示されるものであり、限定することを意図したものではない。本発明の化合物は、以下

10

【0143】

i. 細胞を用いたHIF α 安定化アッセイ

種々の組織から得たヒト細胞を35mm培養皿に別個に接種し、標準培養培地（例えば、DMEM (Dulbecco's modification of Eagle's medium)、10% FBS (胎児ウシ血清)）中、20%O₂、5%CO₂下、37℃で成長させる。細胞の層が密集してきたら、培地をOPTI-MEM培地 (Invitrogen Life Technologies (カリフォルニア州カールズバッド)) と交換し、細胞の層を20%O₂、5%CO₂下、37℃で約24時間インキュベートする。これに化合物または0.013% DMSO (ジメチルスルホキシド) を加え、

20

【0144】

インキュベート後、培地を取り出し、遠心分離し、分析用に保存する（以下のVEGFおよびEPOのアッセイを参照）。細胞を冷リン酸緩衝食塩水 (PBS) で2回洗浄し、10mM Tris (pH7.4)、1mM EDTA、150mM NaCl、0.5% IGEPAL (Sigma-Aldrich (モンリオール州セントルイス)) およびプロテアーゼ阻害剤混合物 (Roche Molecular Biochemicals) の1mLに、氷上で15分間溶解させる。細胞溶解物を、4℃、3,000×gで5分間遠心分離し、細胞質画分 (上清) を集める。核 (ペレット) を、20mM HEPES (pH7.2)、400mM NaCl、1mM EDTA、1mMジチオスレイトールおよびプロテアーゼ混合物 (Roche Molecular Biochemicals) の100μLに再び懸濁させ、溶解させ、4℃、13,000×gで5分間遠心分離し、核タンパク質画分 (上清) を集める。

30

【0145】

HIF-1 α について、QUANTIKINE免疫アッセイ (R&D Systems, Inc. (ミネソタ州ミネアポリス)) を用い、製造業者の指示に従って核画分を分析する。

【0146】

ii. 細胞を用いたVEGFおよびEPOのELISAアッセイ

上述のように細胞培養物から採取した馴化培地を、適切なQUANTIKINE免疫アッセイ (R&D Systems) を用い、製造業者の指示に従って血管内皮増殖因子 (VEGF) および／またはエリスロポエチン (EPO) の発現について分析する。

40

【0147】

iii. HIF-PHアッセイ

ケトグルタル酸 α -[1-¹⁴C]-ナトリウム塩、 α -ケトグルタル酸ナトリウム塩およびHPLCで精製したペプチドは、商業的な供給源（例えば、それぞれPerkin-Elmer (マサチューセッツ州ウェルズリー)、Sigma-AldrichおよびSyn Pep Corp. (カリフォルニア州ダブリン)) から得てもよい。このアッセイに使用するペプチドは、上述のようなHIF α フラグメントであるか、または国際公開特許第WO2005/118836号 (本明細書中に参考として援用される) に開示され

50

るものであってもよい。H I F-PH（例えば、H I F-PH 2（E G L N 1））は、例えば、昆虫H i 5細胞中で発現させ、これをS Pイオン交換クロマトグラフィカラムで部分的に精製することができる。K i v i r i k k oおよびM y l l y l a（1982, M e t h o d s E n z y m o l 82:245-304）に記載されるアッセイを用いて $^{14}\text{C}\text{O}_2$ を捕捉することによって、酵素活性を決定する。アッセイ反応は、50mM H E P E S（pH 7.4）、100 μM α -ケトグルタル酸ナトリウム塩、0.30 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ ケトグルタル酸 α -[1- ^{14}C]-ナトリウム塩、40 μM FeSO_4 、1mM アスコルベート、1541.8単位/ml カタラーゼを含有し、50 μM のペプチド基質および種々の濃度の本発明の化合物は、含有するものと含有しないものがある。H I F-PH酵素を加えることによって反応を開始させる。

10

【0148】

ペプチド依存性の代謝回転率は、ペプチド基質存在下での代謝回転率から、ペプチド不在下での代謝回転率を減じることによって算出する。阻害率および IC_{50} は、所与の阻害濃度でのペプチド依存性の代謝回転率を用いて算出する。各阻害剤の IC_{50} の算出は、G r a F i tソフトウェア（E r i t h a c u s S o f t w a r e L t d. , 英国サリー）を用いて行う。

【0149】

本発明の全ての化合物は、これらのアッセイの少なくとも1つで活性であった。

【0150】

6. 医薬処方物および投与経路

20

本発明の組成物は、当該技術分野で周知のように、直接、または適切な担体もしくは賦形剤とあわせた医薬組成物で送達することができる。本治療方法は、有効量の本発明の化合物を、それを必要とする被験体（例えば、例えば、慢性腎不全、糖尿病、癌、A I D S、放射線治療、化学療法、腎臓透析または手術によって貧血であるか、または貧血のリスクがある被験体）に投与することを含むことができる。好ましい実施形態では、被験体は哺乳動物被験体であり、最も好ましい実施形態では、被験体はヒト被験体である。

【0151】

このような薬剤の有効量は、最も有効かつ簡便な投与経路、および最も適切な処方物になることができるように、通常の実験から容易に決定することができる。種々の処方物および薬物送達系は、当該技術分野で利用可能である。例えば、G e n n a r o , A . R . 編（1995）R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s（前出）を参照。

30

【0152】

適切な投与経路としては、例えば、経口投与、直腸投与、局所投与、経鼻投与、肺投与、眼球投与、腸投与および非経口投与を挙げることができる。主な非経口投与経路としては、静脈内投与、筋肉内投与および皮下投与が挙げられる。第2の投与経路としては、腹腔内投与、動脈内投与、関節内投与、心臓内投与、嚢内投与、皮内投与、病巣内投与、眼球内投与、胸膜内投与、くも膜下投与、子宮内投与および脳室内投与が挙げられる。薬物の物理的性質、化学的性質および生物学的性質だけではなく、治療される徴候によって、使用される処方物の種類および投与経路を決め、局所送達または全身送達のいずれが好ましいかも決まる。

40

【0153】

本発明の化合物の医薬投薬形態は、即時放出系、制御放出系、徐放性放出系または標的への薬物送達系で提供されてもよい。一般的に使用される投薬形態としては、例えば、溶液および懸濁物、（マイクロ）エマルジョン、軟膏、ゲルおよびパッチ、リポソーム、錠剤、糖衣錠、軟質または硬質のカプセル殻、坐剤、オブレ（o v u l e）、インプラント、アモルファス粉末または結晶性粉末、エアロゾルおよび凍結乾燥処方物が挙げられる。使用される投与経路に依存して、薬物を適用または投与するのに、特別なデバイス（例えば、シリンジおよび針、吸入器、ポンプ、注射ペン、アプリケーションまたは特別なフラスコ）が必要な場合がある。医薬投薬形態は、薬物、賦形剤および容器／密閉系で構成される

50

ことが多い。1つまたは複数の賦形剤（不活性成分とも呼ばれる）を本発明の化合物に加え、化合物の製造、安定性、投与および安全性を改良または促進することができ、所望の薬物放出プロファイルを得る手段を提供することができる。それゆえに、薬物に加えられる賦形剤の種類は、例えば、薬物の物理的性質および化学的性質、投与経路および製造手順のような種々の因子に依存することがある。医薬的に許容される賦形剤は、当該技術分野で入手可能であり、種々の薬局方に列挙されているものが挙げられる（例えば、米国薬局方（USP）、日本薬局方（JP）、ヨーロッパ薬局方（EP）および英国薬局方（BP）；米国食品医薬品局（the U. S. Food and Drug Administration）（www. fda. gov）の医薬品評価センター（Center for Drug Evaluation and Research）（CEDR）の刊行物、例えば、Inactive Ingredient Guide（1996）；AshおよびAsh編（2002）Handbook of Pharmaceutical Additives, Synapse Information Resources, Inc.（ニューヨーク州エンディコット）などを参照）。

10

【0154】

本発明の化合物の医薬投薬形態は、当該技術分野で周知のいずれかの方法によって、例えば、常套の混合、溶解、融解、顆粒化、糖衣錠製造、錠剤化、懸濁、押出成形、スプレー乾燥、粉末化、乳化、（ナノ／マイクロ）カプセル化、封入または凍結乾燥のプロセスによって製造してもよい。上述のように、本発明の組成物は、活性分子を医薬用途の調製物に加工しやすくするような、1つ以上の生理学的に許容される不活性成分を含むことができる。

20

【0155】

適切な処方物は、望ましい投与経路に依存する。静脈注射の場合、例えば、必要な場合には、処方物のpHを調整するための生理学的に適合性の緩衝剤（例えば、リン酸塩、ヒスチジンまたはクエン酸塩）と、等張化剤（例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース）とを用い、組成物が水溶液になるように処方してもよい。経粘膜的投与または経鼻投与の場合、半固体または液体の処方物またはパッチが好ましいことがあり、可能な場合、透過促進剤を含有することもある。このような透過剤は、一般的には当該技術分野で既知である。経口投与の場合、化合物を液体または固体の投薬形態で、即時性または制御／徐放性処方物になるように処方することができる。被験体に経口摂取させるための投薬形態としては、錠剤、丸薬、糖衣錠、軟質または硬質のカプセル殻、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁物およびエマルジョンが挙げられる。化合物を、直腸用組成物（例えば、常套の坐剤基剤（例えばココアバターまたは他のグリセリド）を含有する坐剤または停留浣腸剤）になるように処方してもよい。

30

【0156】

固体経口投薬形態は、賦形剤を用いて得ることができ、賦形剤としては、充填剤、崩壊剤、結合剤（乾燥したものおよび湿ったもの）、溶解遅延剤、滑沢剤、流動促進剤、付着防止剤、カチオン交換樹脂、湿潤剤、酸化防止剤、防腐剤、着色剤および香味剤が挙げられる。これらの賦形剤は、合成したものであっても天然由来のものであってもよい。このような賦形剤の例としては、セルロース誘導体、クエン酸、リン酸二カルシウム、ゼラチン、炭酸マグネシウム、マグネシウム／ラウリル硫酸ナトリウム、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、シリケート、二酸化ケイ素、安息香酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン、ステアリン酸またはその塩、糖類（すなわち、デキストロース、ショ糖、ラクトースなど）、タルク、トラガカント糊、植物油（水素化されたもの）およびワックスが挙げられる。エタノールおよび水を顆粒化助剤として使用してもよい。特定の場合には、例えば、味マスキング用フィルム、耐胃酸フィルムまたは徐放性フィルムを用いて錠剤をコーティングすることも望ましい。天然ポリマーおよび合成ポリマーを着色剤、糖類および有機溶媒または水とともに使用し、錠剤をコーティングして糖衣錠を得ることも多い。錠剤よりもカプセルが好ましい場合、薬物粉末、その懸濁物または溶液を適合性の硬質または軟質のカプセル殻に入れることができる。

40

50

【0157】

一実施形態では、本発明の化合物は、例えば、皮膚パッチ、半固体または液体処方物（例えばゲル）、（マイクロ）エマルジョン、軟膏、溶液、（ナノ／マイクロ）懸濁物または泡状物で局所的に投与することができる。薬物の皮膚およびその下の組織への浸透は、例えば、透過促進剤を用いるか、親油性、親水性および両親媒性の賦形剤（水、有機溶媒、ワックス、油、合成ポリマーおよび天然ポリマー、界面活性剤、乳化剤を含む）を適切に選択し、組み合わせたものを用いるか、pHを調整するか、錯化剤を使用することによって制御することができる。他の技術（例えば、イオン導入）を使用し、本発明の化合物の皮膚透過性を制御してもよい。例えば、全身への暴露を最小限にすることが望ましい局所送達の場合には、経皮投与または局所投与が好ましい。

10

【0158】

吸入による投与または鼻への投与の場合、本発明に従って使用する化合物は、溶液、懸濁物、エマルジョンまたは半固体エアロゾルの形態で、加圧パックまたは噴霧剤から、通常は噴射剤（例えば、メタンおよびエタンから誘導されるハロゲン化炭化水素、二酸化炭素または任意の適切な気体）を用いて簡便に送達される。局所用エアロゾルの場合、ブタン、イソブタンおよびペンタンのような炭化水素が有用である。加圧エアロゾルの場合、適切な投薬単位は、一定量を送達する弁を提供することによって決定してもよい。吸入器（inhaler）または吸入器（insufflator）で用いるために、カプセルおよびカートリッジ（例えばゼラチン）になるように処方してもよい。これらの処方物は、典型的には、化合物と、適切な粉末基剤（例えばラクトースまたはデンプン）との粉末混合物を含有する。

20

【0159】

注射による非経口投与用に処方された組成物は、通常は滅菌されており、例えば、アンプル、シリンジ、注射ペン内に単位投薬形態で存在するか、または複数回投薬用容器に存在し、後者の場合には、通常は、防腐剤を含有している。この組成物は、油性または水性のビヒクルの懸濁物、溶液またはエマルジョンの形態にされてもよく、処方化剤（例えば、緩衝剤、等張化剤、粘度向上剤、界面活性剤、懸濁剤および分散剤、酸化防止剤、生体適合性ポリマー、キレート化剤および防腐剤）を含有してもよい。注射部位に依存して、ビヒクルは、水、合成油または植物油および／または有機共溶媒を含有してもよい。特定の場合には、例えば凍結乾燥製品または濃縮物の場合には、非経口処方物を投与前に再構築するか、または希釈する。本発明の化合物の放出を制御または遅延させるデポー剤処方物は、ナノ／マイクロ粒子またはナノ／マイクロ結晶または微粉化していない結晶の注射用懸濁物を含んでもよい。当該技術分野で周知の他のものに加え、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）のようなポリマーまたはそのコポリマーは、マトリックスの放出を制御／遅延させるのに役立つことがある。他のデポー送達系は、切開が必要なインプラントおよびポンプの形態で存在してもよい。

30

【0160】

本発明の分子を静脈注射するのに適した担体は、当該技術分野で周知であり、例えば、塩基（例えば水酸化ナトリウム）を含有し、イオン化化合物を生成し、等張化剤としてショ糖または塩化ナトリウムを含有する水性溶液（例えば、リン酸塩またはヒスチジンを含有する緩衝剤）が挙げられる。共溶媒（例えばポリエチレングリコール）を加えてもよい。これらの水性物質は、本発明の化合物を溶解させ、全身投与の際の毒性を低くするのに有効である。溶液系の成分の性質は、溶解性および毒性に悪影響を与えない限りは、さまざまであってもよい。さらに、成分の同一性もさまざまであってもよい。例えば、ポリエチレングリコールまたは他の共溶媒と同程度に低毒性の界面活性剤（例えば、ポリソルベートまたはポロキサマー）を使用してもよく、ポリビニルピロリドンのような生体適合性ポリマーを加えてもよく、デキストロースを他の糖類およびポリオールに換えてもよい。

40

【0161】

治療的に有効な投薬量は、当該技術分野で周知の種々の技術を用いて、最初に概算することができる。動物実験で使用する初期投薬量は、細胞培養アッセイで確立された有効濃

50

度に基づいていてもよい。ヒト被験体に適した投薬範囲は、例えば、動物実験および細胞培養アッセイから得たデータを用いて決定することができる。

【0162】

薬剤（例えば、本発明の化合物）の有効量または治療的に有効な量または投薬量は、被験体の症状を軽減するか、または生命を永らえさせる薬剤または化合物の量を指す。このような分子の毒性および治療効力は、細胞培養物または実験動物の標準的な薬学的手順によって、例えば、LD₅₀（集合の50%が死亡する投薬量）およびED₅₀（集合の50%に対して治療的に有効な投薬量）を決定することによって決定することができる。毒性を有する投薬量と治療効果を有する投薬量との比は治療指数（LD₅₀／ED₅₀比で表すことができる）である。高い治療指数を示す薬剤が好ましい。

10

【0163】

有効量または治療的に有効な量は、組織、系、動物またはヒトの生物学的応答または医学的応答を誘発する化合物または医薬組成物の量であり、研究者、獣医、医師または他の臨床医が調査するものである。投薬量は、好ましくは、毒性がほとんどないか、または全くないED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。投薬量は、使用される投薬形態および／または利用する投与経路に依存し、この範囲内で変えてもよい。実際の処方物、投与経路、投薬量および投薬間隔は、被験体の状態の特質という観点から、当該技術に既知の方法に従って選択する必要がある。

【0164】

投薬量および投薬間隔は、活性部分が所望の効果を達成するのに十分な血清濃度（すなわち、最少有効濃度（MEC））で提供されるように、個々に調節してもよい。MECは、化合物によって変わるが、例えば、インビトロデータおよび動物実験から概算することができる。MECを達成するのに必要な投薬量は、個々の特徴および投与経路に依存する。局所投与および選択的な摂取の場合には、薬物の有効局所濃度は、血漿濃度とは関係がない場合がある。

20

【0165】

薬剤または組成物の投与量は、限定されないが、治療される被験体の性別、年齢および体重、疾患の重篤度、投与様式および処方する医師の判断のような種々の因子に依存することがある。

【0166】

本組成物は、所望な場合、活性成分を含有する1つ以上の単位投薬形態を含有するパックまたはディスペンサデバイス中に存在してもよい。このようなパックまたはデバイスは、例えば、金属またはプラスチックの箔（例えばブリストアパック）またはガラスおよびゴム製ストッパ（バイアルの場合）を含んでいてもよい。パックまたはディスペンサには、投与方法の指示が添付されていてもよい。適合性の医薬担体で処方された本発明の化合物を含む組成物を調製し、適切な容器に入れ、所定の状態を治療するためのラベルを添付することができる。

30

【0167】

本発明の上述の実施形態および他の実施形態は、本明細書の開示内容から、当業者には容易に思いつくものであり、特定の予期されるものである。

40

【実施例】

【0168】

本発明は、以下の実施例を参照してさらによく理解され、以下の実施例は、単に本発明の例示を意図したものである。本発明は、例示された実施形態の範囲に限定されるものではなく、これらの実施形態は、単に本発明の1つの態様を説明することを意図したものである。機能的に等価な方法は、本発明の範囲内にある。本明細書に記載されるものだけではなく、本発明の種々の改変は、上の記載および添付の図面から当業者には明らかである。このような改変は、添付の特許請求の範囲内にある。

【0169】

他に言及されない限り、温度はすべて摂氏温度である。さらに、これらの実施例および

50

他の本文中で、省略語は以下の意味を有する。

【0170】

A t m = 大気

a q . = 水溶液

1 - B u O H = 1 - ブタノール

B n = ベンジル

B o c = t e r t - ブトキシカルボニル

B r s = 幅広い一重線

B z O O B z = 過酸化ベンゾイル

C a . = 約

C o n c . = 濃度

C u C N = シアン化銅 (I)

d = 二重線

d d = 二重の二重線

D I E A = ジイソプロピルエチルアミン

D M A = ジメチルアセトアミド

D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン

D M B = 2 , 4 - ジメトキシベンジル

D M B = 2 , 4 - ジメトキシベンジル

D M F = ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

d p p f = 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

E S I M S = エレクトロスプレーイオン化質量分析

E t O A c = 酢酸エチル

g = グラム

G l y = グリシン

G l y O E t = グリシンエチルエステル

h = 時間

H z = ヘルツ

K ₂ C O ₃ = 炭酸カリウム

K O t B u = カリウム t e r t - ブトキシド

L = リットル

μ L = マイクロリットル

M = モル濃度

m = 多重線

m / z = 質量対電荷比

M e C N = アセトニトリル

M e O H = メタノール

m g = ミリグラム

M H z = メガヘルツ

m i n = 分

m L = ミリリットル

m m o l = ミリモル

m o l = モル

M P L C = 中圧液体クロマトグラフィ

M s C l = 塩化メタンスルホニル

M T B E = メチル t e r t - ブチルエーテル

N = ノルマル

N a O B u = ナトリウムブトキシド

N a O M e = ナトリウムメトキシド

10

20

30

40

50

NBS = N-ブロモスクシンイミド

NCS = N-クロロスクシンイミド

NMR = 核磁気共鳴

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ = ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)

PSI = ポンド/平方インチ

q = 四重線

R_f = 保持因子

S = 一重線

t = 三重線

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

TLC = 薄層クロマトグラフィ

TMEDA = テトラメチルエチレンジアミン

TS = p-トルエンスルホン

TsOH = p-トルエンスルホン酸

$\text{Zn}(\text{CN})_2$ = シアン化亜鉛

実施例 1

[(2-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ] -酢酸

(a) 2-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (388 mg、2.53 mmol)、ヨードベンゼン (619 mg、3.04 mmol)、ヨウ化銅(I) (24 mg、0.127 mmol)、N,N'-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン (54 μ L、0.506 mmol)、リン酸カリウム (1.128 g、5.31 mmol) の乾燥トルエン (2.5 mL) 溶液に 130°C でマイクロ波を 2 時間照射し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、得られた残渣をカラムで精製し、表題化合物を得た (302 mg)；表題化合物、 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.5-7.2 (m, 5H), 6.51 (s, 2H), 4.28 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 2.44 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。

【0171】

(b) 5-ブロモ-2-ブロモメチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (216 mg、0.942 mmol)、NBS (343 mg、1.93 mmol) のテトラクロロメタン (5 mL) 中の混合物を 40 分間還流させ、氷で冷却し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、粗表題生成物 (407 mg) を得て、これをさらに精製することなく次の反応で直接使用した。表題化合物、 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.6-7.3 (m, 5H), 6.51 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.33 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 1.38 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。

【0172】

(c) 5-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル)-アミノ]-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-2-ブロモメチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (400 mg、0.94 mmol) および tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステル (182 mg、0.897 mmol) を乾燥 N,N'-ジメチルホルムアミド (7 mL) に 0°C で溶解した。次いで、水素化ナトリウム (44 mg、1.08 mmol) を一度に加え、混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機相を飽和塩化ナトリウム水

10

20

30

40

50

溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して油状物を得て、これをカラムで精製して表題化合物を得た (392 mg) ; ESI MS (m/z) : 531 ($M + Na^+$)。

【0173】

(d) 2-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-1-フェニル-1H-ピロロ-3-カルボン酸エチルエステル (390 mg, 0.767 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、アセトンドライアイス氷浴で冷却した。カリウム tert-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液 (0.92 mL, 0.92 mmol, 1 M 溶液) を加え、添加後、反応物を -78 °C で 10 分間攪拌した。冷浴を除去し、反応物を室温 (RT) でさらに 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗中間体 2-ブロモ-4-オキソ-1-フェニル-1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5, 6-ジカルボン酸 6-tert-ブチルエステル 5-エチルエステルを含有する油状物を得て、これを室温でジクロロメタン (20 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え、得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した後、溶媒を除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミンで塩基性にし、この溶液に空気を 5 時間バブリングした。次いで、溶媒を除去し、残渣をカラムで精製して表題化合物を得た。¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65-7.28 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 4.52 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.48 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)。

【0174】

(e) [(2-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (90 mg, 0.25 mmol)、グリシン (374 mg, 4.98 mmol) およびナトリウムメトキシド (NaOMe) メタノール溶液 (7.5 mL, 3.74 mmol, 0.5 M) の混合物を一晩還流させた。次いで、溶媒を除去し、残渣を EtOAc と水とに分配した。水相を 2 M HCl で pH 3~4 まで酸性にし、EtOAc で抽出した。次いで、EtOAc 相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣を凍結乾燥して、所望の表題化合物の粉末 (90 mg) を得た。ESI MS (m/z) : 390 ($M + H^+$)。

【0175】**実施例 2**

[(4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (34 mg, 0.094 mmol)、10%パラジウム/炭素 (10 mg)、ギ酸アンモニウム (119 mg, 1.88 mmol) の EtOAc (2 mL) 中の混合物を一晩還流させ、混合物を EtOAc で希釈し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、得られた残渣をカラムで精製して表題生成物 (22 mg) を透明油状物として得た ; ESI MS (m/z) : 283 ($M + H^+$)。

【0176】

(b) [(4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI

10

20

30

40

50

MS (m/z): 312 ($M+H^+$).

【0177】

実施例 3

[(2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4, 5-ジブロモ-2-ブロモメチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (970 mg、4.23 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (NBS) (2.33 g、13.1 mmol) および過酸化ベンゾイル (BzOOBz) (103 mg、0.423 mmol) のベンゼン (20 mL) 中の混合物を2時間還流させ、溶媒を除去し、残渣をテトラクロロメタンに溶解し、冷却し、固体を濾別し、濾液を濃縮して粗表題生成物を得た (2.13 g); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.6-7.3 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.42 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz).

【0178】

(b) 4, 5-ジブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

4, 5-ジブロモ-2-ブロモメチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよび tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例 1 (c) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 609 ($M+Na^+$).

【0179】

(c) 2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4, 5-ジブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (d) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 439 ($M+H^+$).

【0180】

(d) [(2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z , ネガティブ): 466 ($M-H^-$).

【0181】

実施例 4

{[3-ブロモ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2-[2-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-エチル]-3-オキソ-酪酸エチルエステル

2-クロロ-1-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン (4.83 g、28.0 mmol)、アセト酢酸エチルナトリウム塩 (4.26 g、28.0 mmol) およびヨウ化ナトリウム (420 mg、2.80 mmol) のアセトン (50 mL) 中の混合物を1時間還流させ、溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc と 1M HCl 水溶液とに分配し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物の褐色液体を得た (7.334 g); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.1-7.9 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 2H), 4.22 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.8-3.4 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz).

【0182】

(b) 5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-オキソ酪酸エチルエステル(6.979 g、26.21 mmol)、アニリン(2.9 mL、31.45 mmol)およびp-トルエンスルホン酸(TsOH)一水和物(249 mg、1.31 mmol)のトルエン(60 mL)中の混合物を一晩還流させつつ、生成した水をDean-Stark蒸留ヘッドで分離した。次いで、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製し、表題化合物(6.768 g)を得た；表題化合物、ESI MS(m/z): 324 (M+H⁺)。 10

【0183】

(c) 4-ブロモ-2-ブロモメチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル(6.425 g、19.87 mmol)、NBS(7.36 g、41.33 mmol)およびBzOOBz(241 mg、0.99 mmol)の四塩化炭素(100 mL)中の混合物を1.5時間還流させ、反応物を氷水で冷却し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、所望の表題生成物の固体を得た(10.15 g)；ESI MS(m/z): 400 (M-HBr+H⁺)。 20

【0184】

(d) 4-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-2-ブロモメチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例1(c)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 625 (M+Na⁺)。 30

【0185】

(e) 3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル 30

4-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(d)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 454 (M+H⁺)。 40

【0186】

(f) {[3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 484 (M+H⁺)。 40

【0187】

実施例5

[(1-ベンジル-2,3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 1-ベンジル-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル
2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル(6.05 g、39.24 mmol)、臭化ベンジル(5.14 mL、43.17 mmol)のDMF(50 mL)中の混合物を氷水浴で冷却し、NaHの固体(1.89 g、47.09 mmol)を一度に加え、混合物を0℃で1.5時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし 50

、EtOAcで希釈し、有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して所望の表題生成物を得た(5.537 g)；¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 6.57 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 5.03 (s, 2H), 4.25 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.44 (s, 3H), 1.34 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

【0188】

(b) 1-ベンジル-4, 5-ジブromo-2-ブromoメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、4, 5-ジブromo-2-ブromoメチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル(実施例1(a))と類似の方法で調製した；表題生成物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.30 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 1.40 (t, 3H, J = 6.8 Hz)。

10

【0189】

(c) 1-ベンジル-4, 5-ジブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-4, 5-ジブromo-2-ブromoメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例1(c)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 623 (M+Na⁺)。

20

【0190】

(d) 1-ベンジル-2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-4, 5-ジブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(d)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 453 (M+H⁺)。

【0191】

(e) [(1-ベンジル-2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

30

1-ベンジル-2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 482 (M+H⁺)。

【0192】

実施例6

{[2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

40

3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(515 mg、1.13 mmol)、10% Pd/C (116 mg) および酸アンモニウム(1.43 g、22.62 mmol)のEtOAc中の混合物を一晩還流させ、濾過し、濾液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して純粋な表題生成物を得た(476 mg)；ESI MS (m/z): 377 (M+H⁺)。

【0193】

(b) [2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2

50

, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 406 ($M+H^+$)。

【0194】

実施例 7

[(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 297 ($M+H^+$)。

10

【0195】

(b) [(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 326 ($M+H^+$)。

【0196】

20

実施例 8

{[3-bromo-1, 2-bis-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 1, 5-bis-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-オキソ酪酸エチルエステルおよび4-フルオロアニリンから、5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 342 ($M+H^+$)。

【0197】

30

(b) 4-bromo-2-bromomethyl-1, 5-bis-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

1, 5-bis-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、4-bromo-2-bromomethyl-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 418 ($M-HBr+H^+$)。

【0198】

(c) 4-bromo-2-[(tert-butylcarboxyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-methyl]-1, 5-bis-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

40

4-bromo-2-bromomethyl-1, 5-bis-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよびtert-butylcarboxylaminomethyl-ethoxycarbonyl-ethyl esterから、実施例 1 (c) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 643 ($M+Na^+$)。

【0199】

(d) 3-bromo-1, 2-bis-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-bromo-2-[(tert-butylcarboxyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-methyl]-1, 5-bis-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (d) と類似の方法で調製した。表題化合物、

50

E S I MS (m/z) : 473 ($M+H^+$)。

【0200】

(e) { [3-ブromo-1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸 3-ブromo-1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、E S I MS (m/z) : 502 ($M+H^+$)。

【0201】

実施例9

{ [1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸 10

(a) 1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3-ブromo-1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、E S I MS (m/z) : 395 ($M+H^+$)。

【0202】

(b) { [1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸 20

1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、E S I MS (m/z) : 424 ($M+H^+$)。

【0203】

実施例10

{ [3-クロロ-1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 3-クロロ-1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル 30

1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (80 mg, 0.203 mmol)、N-クロロスクシンイミド (NCS) (28 mg, 0.203 mmol) および BzOOBz (2.5 mg) のテトラクロロメタン (6 mL) 中の混合物を一晩還流させ、溶媒を除去し、残渣をカラムで精製して所望の表題化合物 (65 mg) を得た；E S I MS (m/z) : 429 ($M+H^+$)。

【0204】

(b) { [3-クロロ-1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

3-クロロ-1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、E S I MS (m/z) : 458 ($M+H^+$)。 40

【0205】

実施例11

{ [3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-オキソ酪酸エ 50

チルエステルおよび4-メトキシアニリンから、5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 354 ($M+H^+$)。

【0206】

(b) 4-ブロモ-2-ブロモメチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、4-ブロモ-2-ブロモメチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 430 ($M-HBr+H^+$)。 10

【0207】

(c) 4-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-2-ブロモメチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例1(c)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 655 ($M+Na^+$)。 20

【0208】

(d) 3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(d)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 485 ($M+H^+$)。

【0209】

(e) { [3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸 30

3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 514 ($M+H^+$)。

【0210】

実施例12

{ [2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

(a) 2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル 40

3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 407 ($M+H^+$)。

【0211】

(b) { [2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル) 50

－1H－ピロロ[2, 3-c]ピリジン－5－カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 436 ($M+H^+$)。

【0212】

実施例13

{[2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2-アセチル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸エチルエステル

(2-ニトロビニル)-ベンゼン (2.135 g、14.3 mmol) のエーテル (30 mL) 溶液に、0℃でアセト酢酸エチルナトリウム塩 (2.29 g、14.3 mmol) を30秒間で少量ずつ加え、添加後、混合物をこの温度で1時間攪拌し、EtOAcで希釈し、塩酸水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、油ポンプで乾燥するまで濃縮し、褐色油状物を得た (4.266 g); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.4-7.2 (m, 5H), 4.73 (d, 1H, $J = 5.9\text{ Hz}$), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.01 (m, 3H)。

【0213】

(b) 1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-アセチル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸エチルエステル (4.26 g、14.3 mmol)、4-フルオロアニリン (1.75 g、15.73 mmol) および TsOH-水和物 (136 mg、0.72 mmol) のトルエン (40 mL) 中の混合物を一晩還流させつつ、生成した水をDean-Stark蒸留ヘッドで分離し、反応物を冷却し、EtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の表題化合物 (2.422 g) を得た; ESI MS (m/z): 324 ($M+H^+$)。

【0214】

(c) 5-ブロモ-2-ブロモメチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (2.42 g、7.48 mmol)、NBS (2.76 g、15.34 mmol) および BzOOBz (54 mg、0.22 mmol) のテトラクロロメタン (30 mL) 中の混合物を1時間還流させ、混合物を氷水浴で冷却し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、表題生成物の褐色油状物を得た; ESI MS (m/z): 400 ($M-HBr+H^+$)。

【0215】

(d) 5-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル)-アミノ]-メチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-2-ブロモメチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよび tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例1(c)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 625 ($M+Na^+$)。

【0216】

(e) 2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル)-アミノ]-メチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(d)と類似の方法で調製した。表題化合物、 $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 11.66 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.6-7.2 (m, 9H)

), 4.50 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 1.46 (q, 3H, J = 6.8 Hz)。

【0217】

(f) { [2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ} -酢酸

2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 484 (M+H⁺)。

【0218】

実施例14

{ [1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ} -酢酸 10

(a) 1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (514 mg, 1.13 mmol), 10% Pd-C (80 mg) およびギ酸アンモニウム (1.42 g, 22.6 mmol) の EtOAc (15 mL) 中の混合物を2日間還流させ、触媒を濾別し、濾液を濃縮し、残った残渣をカラムで精製し、所望の表題生成物を得た。ESI MS (m/z): 377 (M+H⁺)。

【0219】

(b) { [1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ} -酢酸 20

2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 406 (M+H⁺)。

【0220】

実施例15

{ [7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ} -酢酸 30

(a) 7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、3-クロロ-1, 2-ビス-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.82 (s, 1H), 7.7-7.1 (m, 10H), 4.51 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 1.46 (t, 3H, J = 6.8 Hz)。

【0221】

(b) { [7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ} -酢酸 40

7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 440 (M+H⁺)。

【0222】

実施例16

{ [1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ} -酢酸 50

(a) 1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H

ーピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (60 mg、0.146 mmol)、テトラメチルスズ (104 mg、0.584 mmol) および Pd (PPh₃)₂ Cl₂ の DMF (1 mL) 中の混合物を 135 °C で 2 時間攪拌し、反応物を冷却し、EtOAc で希釈し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムで精製して所望の表題生成物を得た (30 mg) ; ESI MS (m/z) : 391 (M+H⁺) 。

【0223】

(b) { [1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-3-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 420 (M+H⁺) 。

【0224】

実施例 17

{ [3-ブromo-2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2-アセチル-5, 5-ジメチル-4-オキソヘキサン酸エチルエステル

1-クロロ-3, 3-ジメチル-ブタン-2-オンから、2-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-3-オキソ酪酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.19 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.02 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 18.4 Hz), 3.00 (dd, J = 6.0 Hz, J = 18.4 Hz), 2.37 (s, 3H), 1.8 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.17 (s, 9H) 。

【0225】

(b) 5-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-アセチル-5, 5-ジメチル-4-オキソヘキサン酸エチルエステルおよび 4-フルオロアニリンから、5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 304 (M+H⁺) 。

【0226】

(c) 4-ブromo-2-ブromoメチル-5-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

5-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、4-ブromo-2-ブromoメチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.4-7.0 (m, 4H), 4.40-4.30 (m, 4H), 1.41 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 1.24 (s, 9H) 。

【0227】

(d) 4-ブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ) -メチル] -5-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

4-ブromo-2-ブromoメチル-5-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよび tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例 1 (c) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 605 (M+Na⁺) 。

【0228】

(e) 3-ブromo-2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ) -メチル] -5-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピ

10

20

30

40

50

ローラー 3-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (d) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 435 ($M+H^+$)。

【0229】

(f) { [3-ブromo-2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

3-ブromo-2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 464 ($M+H^+$)。

10

【0230】

実施例 18

{ [2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3-ブromo-2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 357 ($M+H^+$)。

20

【0231】

(b) { [2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

2-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 386 ($M+H^+$)。

【0232】

実施例 19

[(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

30

(a) 1-ベンジル-2, 3-ジブromo-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (492 mg, 1.08 mmol)、トリエチルアミン (300 μ L, 2.16 mmol) および DMA P (13 mg, 0.11 mmol) の無水ジクロロメタン (5 mL) 中の混合物を攪拌し、これに塩化ピバロイル (160 μ L, 1.30 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した後、EtOAc で希釈し、希 HCl 水溶液、飽和 NaCl 水溶液でそれぞれ洗浄し、EtOAc 相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の表題化合物の泡状の褐色固体を得た (495 mg, 85%)。表題化合物、ESI MS (m/z): 537 ($M+H^+$)。

40

【0233】

(b) 1-ベンジル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-2, 3-ジブromo-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (124 mg, 0.23 mmol)、テトラメチルスズ (255 μ L, 1.84 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 mg, 0.3 mmol) の DMF (2 mL) 中の混合物を 130 °C で 2 時間加熱し、混合物を EtOAc で希釈し、水および飽和 NaCl 水溶液でそれぞれ洗

50

浄し、E t O A c 相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の表題化合物の泡状の褐色固体を得た (74 mg、79%)。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.49 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.0-6.9 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

【0234】

(c) [(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-ベンジル-4-(2, 2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (70 mg、0.171 mmol)、MeOH 中の NaOMe (1.02 mL、0.51 mmol、0.5 M) およびメタノール (3 mL) の混合物を 60 °C で一晩攪拌し、反応物を室温まで冷却し、2 M HCl 水溶液を用いて pH = 6 まで酸性にした。次いで、溶媒を除去し、残渣を乾燥するまで油ポンプで濃縮した。残った残渣を、グリシン (257 mg、3.42 mmol)、MeOH 中の NaOMe (5.13 mL、2.57 mmol、0.5 M) とともに一晩還流させ、溶媒を除去し、残渣を水に溶解し、MTBE で 1 回抽出し、水層を HCl (2 M) 水溶液で pH = 1 ~ 2 まで酸性にし、析出した固体を濾過によって集め、水で簡単に洗浄し、凍結乾燥し、所望の表題化合物の粉末を得た (53 mg、88%) ; ESI MS (m/z) : 354 (M+H⁺)。

【0235】

実施例 20

[(2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 1, 2-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (7.1 g、46.05 mmol)、ヨードメタン (5.73 mL、92.1 mmol) の DMF (50 mL) 中の混合物に、0 °C で水素化ナトリウム (NaH) (2.39 g、59.9 mmol、鉱油中 60%) を一度に加え、混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで、混合物を氷水 (300 mL) に注ぎ、E t O A c で抽出し、有機相を希 HCl 水溶液、水および飽和 NaCl 水溶液でそれぞれ洗浄し、E t O A c 層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の表題化合物の無色油状物を得た (3.25 g) ; ¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.5-6.4 (m, 2H), 4.24 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0236】

(b) 4, 5-ジブromo-2-ブromoメチル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

1, 2-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、4, 5-ジブromo-2-ブromoメチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した ; 表題生成物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.93 (s, 2H), 4.34 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.69 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0237】

(c) 4, 5-ジブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニル)メチル-アミノ]-メチル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

4, 5-ジブromo-2-ブromoメチル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよび tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例 1 (c) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 549 (M+Na⁺)。

【0238】

(d) 2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c]

ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4, 5-ジブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-1-メチル-1H-ピロロ-3-カルボン酸エチルエステルから、2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 377 (M+H⁺)。

【0239】

(e) [(2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 406 (M+H⁺)。

【0240】

実施例21

[(4-ヒドロキシ-1, 2, 3-トリメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2, 3-ジブromo-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1-メチル-4H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、1-ベンジル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題生成物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.62 (s, 1H), 4.42 (q, 2H, J = 7.0Hz), 3.94 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.42 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

【0241】

(b) 4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1, 2, 3-トリメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブromo-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、1-ベンジル-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題生成物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.53 (s, 3H), 4.42 (q, 2H, J = 7.0Hz), 3.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (t, 3H, J = 7.0Hz)。

【0242】

(c) [(4-ヒドロキシ-1, 2, 3-トリメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1, 2, 3-トリメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例19(c)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 278 (M+H⁺)。

【0243】

実施例22

{[2-bromo-3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 3, 3-ジメチル-1-ニトロブタン-2-オール

ニトロメタン (5.87 g, 68.1 mmol)、2, 2-ジメチルプロピオンアルデヒド (5.4 g, 88.6 mmol) およびトリエチルアミン (689 mg, 6.8 mmol) の混合物を室温で2日間攪拌し、反応混合物をEtOAcで希釈し、希HCl水溶液および飽和NaCl水溶液でそれぞれ洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物の透明油状物を得た (7.35 g); 表題生成物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.52 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 12.6 Hz), 4.36 (dd, 1H, J = 1

10

20

30

40

50

0.0 Hz, 12.6Hz), 4.01 (m, 1H), 2.42 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 0.98(s, 9H)。

【0244】

(b) 3, 3-ジメチル-1-ニトロブタン-2-オール

3, 3-ジメチル-1-ニトロブタン-2-オール (7.35 g、50.0 mmol) およびトリエチルアミン (17.4 mL、125 mmol) のジクロロメタン (70 mL) 中の冷混合物に、-78℃でMscI (4.64 mL、60 mmol) を滴下し、混合物を-78℃～室温で2時間攪拌した。次いで、溶媒を除去し、残渣をEtOAcと希HCl水溶液とに分配し、EtOAc相を飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、表題化合物の油状物を得た (6.2 g) ; 表題生成物、¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 7.25 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 1.16 (s, 9H)。

10

【0245】

(c) 4-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

3, 3-ジメチル-1-ニトロブタン-1-エン (6.2 g、36 mmol) およびアセト酢酸エチルナトリウム塩 (5.76 g、36 mmol) のエーテル (50 mL) 中の混合物を0℃で30分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応をクエンチし、エーテル層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して混合物を得て、これをさらに精製したり、特性決定したりすることなく次の反応に使用した。上述の混合物を、トルエン (100 mL) 中の4-フルオロアニリン (4.09 mL、43.2 mmol) およびTsOH-水和物 (343 mg、1.8 mmol) とともに一晩還流させ、生成した水をDean-Stark蒸留装置で集め、反応物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、希HCl水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和NaCl水溶液でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、表題生成物のわずかに褐色の油状物を得た (1.904 g) ; 表題化合物、ESI MS (m/z) : 304 (M+H⁺) 。

20

【0246】

(c) 5-ブロモ-2-ブロモメチル-4-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

4-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (1.90 g、6.28 mmol)、NBS (2.29 g、12.87 mmol) およびBzOOBz (31 mg、0.12 mmol) のテトラクロロメタン (40 mL) 中の混合物を1時間還流させ、混合物を氷水浴で冷却し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、表題生成物の褐色油状物を得た ; ESI MS (m/z) : 380 (M-HBr+H⁺) 。

30

【0247】

(d) 5-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-4-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-2-ブロモメチル-4-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例1(c)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 605 (M+Na⁺) 。

40

【0248】

(e) 2-ブロモ-3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1, 4, 5, 7-テトラヒドロピロロ[2, 3-c]ピリジン-5, 6-ジカルボン酸6-tert-ブチルエステル5-エチルエステル

5-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-4-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (4.0 g、約6.28 mmol) のTHF (1

50

5 mL) 溶液に、 -78°C で、 KO^tBu のTHF溶液(9.42 mL、9.42 mmol、1 M)を加え、反応混合物を -78°C で30分間攪拌し、室温で30分間攪拌した。次いで、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出し、水および飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物の油状物(3.24 g、粗製)を得て、さらなる精製は行わなかった。表題生成物、 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.4-7.0 (m, 4H), 4.5-4.1 (m, 5H), 1.6-1.2 (m, 21H)。

【0249】

(f) 2-ブロモ-3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5, 6-ジカルボン酸6-tert-ブチルエステル5-エチルエステル(3.24 g、6.02 mmol)、 SOCl_2 (0.88 mL、12.06 mmol)のジクロロメタン(15 mL)中の混合物を室温で72時間攪拌し、反応物をEtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和NaCl水溶液で洗浄し、EtOAc相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、表題生成物の2つの純粋な画分を得た。2-ブロモ-3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(269 mg)、ESI MS (m/z): 435 ($M+H$)⁺; 3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(238 mg)、ESI MS (m/z): 357 ($M+H$)⁺。

【0250】

(g) { [2-ブロモ-3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

2-ブロモ-3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 464 ($M+H$)⁺。

【0251】

実施例23

{ [3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

(a) { [3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

3-tert-ブチル-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 386 ($M+H$)⁺。

【0252】

実施例24

[(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2, 3-ジプロピル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) [(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2, 3-ジプロピル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸エチルエステル

1-ベンジル-2, 3-ジプロモ-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(990 mg、1.84 mmol)、アリルトリブチルスズ(1.71 mL、5.52 mmol)、Pd (

$\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (258 mg、0.368 mmol) の DMF (7 mL) 中の混合物を 130 °C で 1 時間加熱し、混合物を EtOAc で希釈し、水および飽和 NaCl 水溶液でそれぞれ洗浄し、EtOAc 相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の表題化合物の白色固体を得た (716 mg、85%)。表題化合物、 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.49 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.0-6.9 (m, 2H), 6.1-5.7 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.1-4.8 (m, 4H), 4.39 (q, 2H, $J = 6.9\text{ Hz}$), 3.6-3.4 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (t, 3H, $J = 6.9\text{ Hz}$)。

【0253】

(b) 1-ベンジル-4-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシ)-2,3-ジプロピル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル 10

2,3-ジアリル-1-ベンジル-4-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (710 mg、1.54 mmol)、10% Pd-C (100 mg) の EtOAc (20 mL) 中の混合物を、水素雰囲気下 1 atm で室温にて 2 日間攪拌した。次いで、触媒をセライトで濾別し、濾液を濃縮し、粗生成物の油状物 (628 mg) を得た。これは純粋なものであり、次の工程に直接使用した。表題化合物: ESI MS (m/z): 465 ($M+H^+$)。

【0254】

(c) [(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2,3-ジプロピル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

実施例 19 (c) と類似の方法で表題化合物を調製した。表題化合物: ESI MS (m/z): 410 ($M+H^+$)。 20

【0255】

実施例 25

[(1-ベンジル-3,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 1-ベンジル-3,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (60 mg、0.202 mmol)、NCS (57 mg、0.424 mmol) および BzOObz (2.4 mg、0.01 mmol) の四塩化炭素中の混合物を 1 時間還流させた。反応物を冷却し、溶媒を除去し、得られた残渣をカラムで精製し、表題化合物 (48 mg) を得た。表題化合物: ESI MS (m/z): 410 ($M+H^+$)。 30

【0256】

(b) [(1-ベンジル-3,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-ベンジル-3,7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 394 ($M+H^+$)。 40

【0257】

実施例 26

[(4-ヒドロキシ-9-フェニル-9H- β -カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-ヨードフェニルアミン (44.30 g、202 mmol)、アセト酢酸エチルのナトリウム塩 (42.1 g、263 mmol) および Cu(I)I (50.1 g、263 mmol) の DMF (200 mL) 中の混合物を 120 °C で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、メチル tert-ブチルエーテル (MTBE) および水で希釈し、濃アンモニアを加えて固体を溶解し、二層に分離し、水層を MTBE で抽出し、全ての MTBE を、順次、集め、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し 50

、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン／EtOAcで結晶化し、所望の生成物（10.84 g）を得て、母液を濃縮し、カラムで精製し、さらなるバッチの生成物を得た（4.76 g）。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.32 (1 H), 8.09 (m, 1 H), 7.31-7.13(m, 3 H), 4.39 (q, 2 H, J = 6.8Hz), 2.74 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H, J = 6.8 Hz)。

【0258】

(b) 2-メチル-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル
2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステルから、2-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.15 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.6-6.9(m, 8 H), 4.43 (q, 2 H, J = 7.4 Hz), 2.59 (s, 3 H), 1.47 (t, 3 H, J = 7.4 Hz)。

10

【0259】

(c) 2-ブロモメチル-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル
2-メチル-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステルから、4-ブロモ-2-ブロモメチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルと類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.21 (d, 1 H), 7.6-6.9 (m, 8 H), 4.89(s, 2 H), 4.47 (q, 2 H, J = 7.4Hz), 1.50 (q, 3 H, J = 7.4 Hz)。

20

【0260】

(d) 2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル
2-ブロモメチル-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例1(c)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 503 (M+Na⁺)。

【0261】

(e) 4-ヒドロキシ-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル
2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-1-フェニル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(d)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 333 (M+Na⁺)。

30

【0262】

(f) [(4-ヒドロキシ-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸
4-ヒドロキシ-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 362 (M+H⁺)。

【0263】

実施例27

[(4-ヒドロキシ-1-メチル-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 1-ブロモ-4-ヒドロキシ-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル

4-ヒドロキシ-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル (399 mg, 1.20 mmol)、NBS (227 mg, 1.26 mmol) および BzOOBz (15 mg, 0.06 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 中の混合物を90分間還流させた。次いで、反応物を冷却し、混合物をセライトプラグで濾過し、濾液を濃縮し、所望の生成物を得た (397 mg)。表題化合物: ESI MS (m/z): 4

50

11 ($M+H^+$)。

【0264】

(b) 4-ヒドロキシ-1-メチル-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル

1-ブロモ-4-ヒドロキシ-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル (78 mg、0.19 mmol)、テトラメチルスズ (37 mg、0.21 mmol) および $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6.7 mg、0.0095 mmol) の DMF (1 mL) 中の混合物を 120℃ で 50 分間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水および飽和 NaCl 水溶液でそれぞれ洗浄し、EtOAc 相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の表題化合物の白色固体を得た。表題化合物、ESI MS (m/z): 347 ($M+H^+$)。 10

【0265】

(c) [(4-ヒドロキシ-1-メチル-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ヒドロキシ-1-メチル-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 376 ($M+H^+$)。

【0266】

実施例 28

[(4-ヒドロキシ-1, 9-ジフェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸 20

(a) 4-ヒドロキシ-1, 9-ジフェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル

1-ブロモ-4-ヒドロキシ-9-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル (91 mg、0.221 mmol)、フェニルトリブチルスズ (98 mg、0.265 mmol) および $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (8 mg、0.011 mmol) の DMF (1 mL) 中の混合物を 130℃ で 40 分間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水および飽和 NaCl 水溶液でそれぞれ洗浄し、EtOAc 相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の表題化合物の白色固体を得た。表題化合物、ESI MS (m/z): 409 ($M+H^+$)。 30

【0267】

(b) [(4-ヒドロキシ-1, 9-ジフェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ヒドロキシ-1, 9-ジフェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 438 ($M+H^+$)。

【0268】

実施例 29

[(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸 40

(a) 1-ベンジル-3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (1.814 g、6.12 mmol)、NCS (1.72 g、12.85 mmol) および $BzOOBz$ (75 mg、0.31 mmol) の四塩化炭素 (30 mL) 中の混合物を 60 分間還流させた。次いで、反応物を冷却し、濃縮し、得られた混合物をカラムで精製し、表題化合物 (1.469 mg) (ESI MS (m/z) 365 ($M+H^+$) および副生成物である 1-ベンジル-2, 3, 7-トリクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (ESI MS (m/z): 399 ($M+H^+$)) を生成物として得た (90 mg)。 50

【0269】

(b) 1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例27(b)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 345 ($M+H^+$)。

【0270】

(c) [(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 374 ($M+H^+$)。 10

【0271】

実施例30

[(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例28(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 407 ($M+H^+$)。 20

【0272】

(b) [(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 436 ($M+H^+$)。

【0273】

実施例31

[(1-ベンジル-3-クロロ-7-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸 30

(a) 1-ベンジル-3-クロロ-7-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (126.1 mg, 0.19 mmol)、テトラエチルスズ (50 mg, 0.21 mmol) および $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6.7 mg, 0.0095 mmol) の DMF (1 mL) 中の混合物を 120℃ で 2.5 時間攪拌した。次いで、混合物を EtOAc で希釈し、水および飽和 NaCl 水溶液でそれぞれ洗浄し、EtOAc 相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の表題化合物の白色固体を得た。表題化合物、ESI MS (m/z): 359 ($M+H^+$)。 40

【0274】

(b) [(1-ベンジル-3-クロロ-7-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-ベンジル-3-クロロ-7-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 388 ($M+H^+$)。

【0275】

実施例32

{ [2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1, 3-ジフェニル-1H- 50

ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1, 3-ジフェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (180 mg、0.395 mmol)、フェニルトリブチルスズ (149 μ L、0.454 mmol) および Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.020 mmol) の DMF (2 mL) 中の混合物を 130 °C で一晩攪拌した。次いで、混合物を EtOAc で希釈し、水および飽和 NaCl 水溶液でそれぞれ洗浄し、EtOAc 相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣をカラムおよび分取 TLC で精製し、所望の表題化合物の白色固体を得た (59 mg)。表題化合物、ESI MS (m/z): 453 (M+H⁺)。 10

【0276】

(b) {[2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1, 3-ジフェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1, 3-ジフェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 13.3 (s, 1 H), 12.7 (s, 1 H), 9.09 (t, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.4-6.9 (m, 14 H), 3.99 (d, 2 H, J = 6.0 Hz)。 20

【0277】

実施例 33

[(3-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 3-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (223 mg、0.789 mmol)、NCS (117 mg、0.869 mmol) および BzOObz (10 mg、0.039 mmol) の四塩化炭素 (4 mL) 中の混合物を 30 分間還流させた。次いで、反応物を冷却し、濃縮し、得られた混合物をカラムで精製し、所望の生成物 (100 mg) を得た。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.8 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.6-7.4 (m, 5 H), 7.35 (s, 1 H), 4.53 (q, 2 H, J = 7.4 Hz), 1.49 (t, 3 H, J = 7.4 Hz)。 30

【0278】

(b) [(3-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

3-クロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 13.3 (s, 1 H), 12.7 (s, 1 H), 9.09 (t, 1 H, J = 6.2 Hz), 8.36 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.8-7.4 (m, 5 H), 3.99 (d, 2 H, J = 6.2 Hz)。 40

【0279】

実施例 34

[(3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (270 mg、0.956 mmol)、NCS (269 mg、2.01 mmol) および BzOObz (12 mg、0.048 mmol) の四塩化炭素 (4 mL) 中の混合物を 30 分間還流させた。次いで、反応物を冷却し、濃縮し、得られた混合物 50

をカラムで精製して所望の生成物を得た (173 mg)。表題化合物、 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 11.8 (s, 1 H), 7.6-7.3 (m, 6 H), 4.52 (q, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 1.47 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz)。

【0280】

(b) 3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 27 (b) と類似の方法で調製した。表題化合物、 ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 11.67 (s, 1 H), 7.6-7.3 (m, 5 H), 7.17 (s, 1H), 4.52 (q, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 2.11 (s, 3 H), 1.48 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz)。

10

【0281】

(c) [(3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル 4H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

3-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、 ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 13.0 (s, 1 H), 12.7 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 7.83 (1 H), 7.56 (s, 5H), 4.99 (d, 2 H, $J = 6.4$ Hz), 2.01 (s, 3 H)。

20

【0282】

実施例 35

{[1-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル)-3-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-3-オキソ酪酸エチルエステル

2-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-エタノン (10.0 g、52.9 mmol)、アセト酢酸エチルナトリウム塩 (8.85 g、58.1 mmol) およびヨウ化ナトリウム (794 mg、5.29 mmol) のアセトン (100 mL) 中の混合物を加熱して3時間還流させた。冷却した後、反応混合物を濃縮し、水と塩化メチレン (CH_2Cl_2) とに分配した。有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) で乾燥し、濾過し、濃縮し、生成物 14.78 g を得た。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.27-4.16 (m, 3 H), 3.74-3.68 (dd, $J = 18.4, 8.2$ Hz, 1 H), 3.51-3.42 (dd, $J = 14.8, 5.4$ Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)。

30

【0283】

(b) 1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

上述のエステル (2.0 g、7.07 mmol)、ピペロニルアミン (1.18 g、7.78 mmol) およびトルエンスルホン酸一水和物 (67 mg、0.35 mmol) のトルエン (17 mL) 中の混合物を Dean-Stark 受け器を用いて一晚 (18 時間) 還流させた。冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3) 溶液、0.5 N 塩酸 (HCl) 水溶液および塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム (MgSO_4) で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (10%-40% EtOAc ヘキサン溶液で溶出) で精製し、生成物 2.09 g を得た。MS-(+)-イオン: $M+1 = 398.0$ 。

40

【0284】

(c) 1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-4-ブロモ-2-ブロモメチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

50

上述のエステル (1.7 g、4.28 mmol) の四塩化炭素 (CCl_4) 中の混合物に、N-ブロモスクシンイミド (NBS) (1.67 g、9.42 mmol) および過酸化ベンゾイル (52 mg、0.21 mmol) を加えた。得られた混合物を2.5時間還流させた。冷却した後、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、生成物2.60 gを得た。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.18 (d = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.30 (m, 2 H), 5.93 (s, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.80 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0285】

(d) 1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-4-ブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

10

上述のエステル (2.60 g、4.68 mmol) および tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステル (0.95 g、4.68 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (14 mL) 中の冷混合物に、0℃で、水素化ナトリウム (NaH) (60%, 281 mg、7.02 mmol) を加えた。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム (NH_4Cl) 水溶液で混合物をクエンチし、水溶液を酢酸エチル (EtOAc) で抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、生成物3.04 gを得て、これを次の反応に直接使用した。MS-(+) -イオン: $M+N a=700.90, 698.94$ 。

【0286】

20

(e) 1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-3-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

上述のエステル (3.04 g、4.49 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) 中の混合物に、-78℃で、カリウム tert-ブトキシド (KO^tBu) の THF 溶液 (1 M、6.55 mL、6.55 mmol) を滴下した。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌し、室温で1時間攪拌した。酢酸 (1 mL) でクエンチし、濃縮した。残渣を (トリフルオロ酢酸/ CH_2Cl_2) (1/2) (30 mL) で処理し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥した。残渣を CH_2Cl_2 (150 mL) に溶解し、トリエチルアミン (NEt_3) (3.9 mL) で中和した。2時間空気でバブリングし、濃縮した。残渣を EtOAc と水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィ (30%-90% EtOAc/ ヘキサン で溶出) で精製し、生成物810 mgを得た。MS-(+) -イオン: $M+1=530.92, 528.88$ 。

30

【0287】

(f) { [1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-3-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

上述のエステル (72 mg、0.14 mmol) およびグリシン (152 mg、2.04 mmol) の、ナトリウムメトキシド (NaOMe) 溶液 (0.5 M メタノール溶液) 中の混合物をマイクロ波反応器で120℃にて30分間加熱した。濃縮し、水 (80 mL) に溶解した。EtOAc/ ヘキサン (2/1) で抽出した。水層を1N HCl で pH = 3~4 まで酸性にし、EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、生成物71 mgを得た。MS-(+) -イオン: $M+1=560.97, 559.94, 557.91$ 。

40

【0288】

実施例 36

{ [3-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

(a) 5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1-フェニル-1H-ピロール-

50

3-カルボン酸エチルエステル

2-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-3-オキソ酪酸エチルエステル(実施例35(a)から)およびアニリンから、実施例35(b)と類似の方法で表題化合物を調製した。MS-(+)-イオン： $M+1=340.0$ 。

【0289】

(b) 4-ブロモ-2-ブロモメチル-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

実施例35(c)と類似の方法で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.05(m, 9 H), 4.67 (s, 2 H), 4.42 (q, $J=7$ Hz, 2 H), 1.45 (t, $J=7$ Hz, 3 H)。

10

【0290】

(c) 4-ブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

実施例35(d)と類似の方法で表題化合物を調製した。MS-(+)-イオン： $M+Na=642.88$, 640.90 。

【0291】

(d) 3-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

実施例35(e)と類似の方法で表題化合物を調製した。MS-(+)-イオン： $M+1=472.92$, 470.93 。

20

【0292】

(e) { [3-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

実施例35(f)と類似の方法で表題化合物を調製した。MS-(+)-イオン： $M+1=501.95$, 499.92 。

【0293】

実施例37

[(1-(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル)-4-ヒドロキシ-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

30

(a) 1-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル-4-ヒドロキシ-2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル-3-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(200 mg, 0.38 mmol)(実施例35(e)から)のEtOAc(4 mL)中の混合物に、パラジウム/活性炭(Pd/C)(10%湿潤状態、50%水含有)(95 mg)およびギ酸アンモニウム(HCO_2NH_4)(495 mg, 7.86 mmol)を加えた。混合物を2時間還流させた。冷却した後に、EtOAcで希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(30%-60% EtOAc/ヘキサンで溶出)で精製し、表題化合物125 mgを得た。MS-(+)-イオン： $M+1=417.13$ 。

40

【0294】

(b) [(1-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル-4-ヒドロキシ-2-フェニル-1H-ピロロピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

実施例35(f)と類似の方法で表題化合物を調製した。MS-(+)-イオン： $M+1=446.1$ 。

【0295】

実施例38

{ [1-(ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イルメチル)-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-

50

アミノ}-酢酸

(a) 1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-3-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-3-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (320 mg、0.60 mmol) (実施例 35 (e) から) の CH_2Cl_2 (3 mL) 中の懸濁混合物に、0℃で 2, 2-ジメチルプロピオニルクロリド (874 mg、0.73 mmol) およびトリエチルアミン (122 mg、1.20 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。 CH_2Cl_2 で希釈し、0.1 N HCl 水溶液、水および塩水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (5%-20% EtOAc CH_2Cl_2 溶液で溶出) で精製し、表題化合物 361 mg を得た。MS-(+) -イオン: $M+1 = 614.98, 613.02$ 。

【0296】

(b) 1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-2-(4-クロロフェニル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

上述のエステル (160 mg、0.26 mmol) の DMF (2.6 mL) 中の混合物に、テトラブチルスズ (93%, 388 mg、1.04 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (27 mg、0.04 mmol) を加えた。得られた混合物を 130℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、濾過した。濾液を水および塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物 125 mg を得た。MS-(+) -イオン: $M+1 = 535.13$ 。

【0297】

(c) 1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

上述のエステル (120 mg、0.22 mmol) の MeOH (3 mL) 中の混合物に、ナトリウムメトキシド (NaOMe) 溶液 (0.5 N MeOH 溶液) (2.64 mL、1.32 mmol) を加えた。得られた混合物を 2 時間還流させ、濃縮した。残渣を水に再び懸濁させ、1 N HCl 水溶液を用いて pH = 4~5 まで酸性にし、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題化合物 91 mg を得た。MS-(+) -イオン: $M+1 = 437.04$ 。

【0298】

(d) { [1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

実施例 35 (f) と類似の方法で表題化合物を調製した。MS-(+) -イオン: $M+1 = 479.99$ 。

【0299】

実施例 39

{ [1-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル)-2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] -ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-2-(4-クロロフェニル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-3-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-3-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-4-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1H-ピロロ [2, 3

10

20

30

40

50

ー c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 38 (a) から) (180 mg、0.29 mmol) の DMF (2.5 mL) 中の混合物に、テトラメチルスズ (207 mg、1.16 mmol) および Pd (PPh₃)₂Cl₂ (30 mg、0.044 mmol) を加えた。得られた混合物を 130℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、濾過した。濾液を水および塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、表題生成物 161 mg を得た。MS- (+) -イオン: M+1 = 549.14。

【0300】

(b) 1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-2- (4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

10

実施例 38 (c) と類似の方法で表題化合物を調製した。MS- (+) -イオン: M+1 = 451.10。

【0301】

(c) { [1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-2- (4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

実施例 35 (f) と類似の方法で表題化合物を調製した。MS- (+) -イオン: M+1 = 494.0。

【0302】

実施例 40

20

[(4-ヒドロキシ-1, 2-ジフェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 4-ヒドロキシ-1, 2-ジフェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3-ブロモ-2- (4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (200 mg、0.42 mmol) (実施例 36 (d) から) をエタノール (12 mL) および DMF (3 mL) と混合し、この混合物に Pd/C (10% 湿潤状態、50% 水含有) (120 mg) を加え、水素雰囲気下 (風船加圧下) で 30 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (25%-50% EtOAc / ヘキサンで溶出) で精製し、表題化合物 42 mg を得た。MS- (+) -イオン: M+1 = 359.04。

30

【0303】

(b) [(4-ヒドロキシ-1, 2-ジフェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

実施例 35 (f) と類似の方法で表題化合物を調製した。MS- (+) -イオン: M+1 = 388.11。

【0304】

実施例 41

{ [2- (4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

40

(a) 3-ブロモ-2- (4-クロロフェニル)-4- (2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3-ブロモ-2- (4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 36 (d) から) から、実施例 38 (a) と類似した方法で表題化合物を調製した。MS- (+) -イオン: M+1 = 557.01, 555.02。

【0305】

(b) 2- (4-クロロフェニル)-4- (2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ)

50

)-3-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

実施例39(a)と類似の方法で表題化合物を調製した。MS-(+) -イオン: $M+1 = 491.07$ 。

【0306】

(c) 2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

実施例38(c)と類似の方法で表題化合物を調製した。MS-(+) -イオン: $M+1 = 393.3$ 。

【0307】

(d) { [2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

実施例35(f)と類似の方法で表題化合物を調製した。MS-(+) -イオン: $M+1 = 463.03$ 。

【0308】

実施例42

[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ] -酢酸

(a) 4-ブロモメチル-2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル 4-メチル-2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (5.04 g、0.02 mol)、N-ブロモスクシンイミド (3.8 g、0.02 mol) および過酸化ベンゾイル (247 mg、1 mmol) の四塩化炭素 (60 mL) 中の混合物を17時間還流させた後、室温まで冷却し、濾過した。濾液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (6.55 g) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.94$ (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 4.98 (s, 3H), 4.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS: (+) m/z 326.0, 328.0 ($M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

【0309】

(b) 4-{ [(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル } -2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモメチル-2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (5.29 g、16.3 mmol)、(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-酢酸エチルエステル (4.12 g、16.3 mmol) および炭酸カリウム (3.37 g、24.4 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の混合物を室温で16時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (5.72 g) : MS: (+) m/z 499.0 ($M+H^+$), 521.2 ($M+Na^+$)。

【0310】

(c) 7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-{ [(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル } -2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (5.60 g、0.01 mol) の THF (45 mL) 黄色溶液を1M カリウム *tert*-ブトキシド (KO^tBu) THF 溶液 (24.7 mL、0.02 mmol) に -78°C で加えると、すぐに暗赤色懸濁物が生じた。混合物を -78°C で20分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で2時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、5-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-オキソ-2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒ

10

20

30

40

50

ドローチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルを黄色油状物として得た (4.63 g)。ジクロロメタン (40 mL) に溶解し、塩化チオニル (1.12 mL, 0.02 mmol) を滴下した。混合物を室温で 3.5 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (2.74 g) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 11.52 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 4.58 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS: (+) m/z 301.0 ($M+1$)。 10

【0311】

(d) [(7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (63 mg, 0.21 mmol) およびグリシン (317 mg, 4.22 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (8 mL) 中の混合物を 3 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (20 mL) を加え、1 N HCl (3 mL) を用いて、懸濁物の pH を 10 に調整した。混合物をジクロロメタンで 2 回抽出した。次いで、得られた水層を 1 N HCl (1.5 mL) を用いて pH 3 まで酸性にした。白色沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を白色固体として得た (36 mg) : $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ = 9.49 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 4.03 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 329.9 ($M+1$)。 20

【0312】

実施例 43

[(7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (81 mg, 0.27 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (50 mg, 0.30 mmol) および過酸化ベンゾイル (3.2 mg, 0.01 mmol) の四塩化炭素 (2 mL) 中の混合物を 4 時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (73 mg) : MS: (+) m/z 376.9, 378.9 ($M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$), MS: (-) m/z 377.1, 379.1, ($M-1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。 30

【0313】

(b) 7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル 40

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (81 mg, 0.21 mmol)、フェニル硼酸 (34 mg, 0.28 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (25 mg, 0.02 mmol) および炭酸カリウム (89 mg, 0.64 mmol) をジオキサン (3 mL) および水 (12 μL) と混合し、22 時間還流させた後、室温まで冷却し、酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (29 mg) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 11.46 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.14 (m, 2H), 7.53 (m, 6H), 4.56 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.54 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。 50

【0314】

(c) [(7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニルーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニルーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (45 mg, 0.12 mmol) およびグリシン (179 mg, 2.38 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (4.5 mL) 中の混合物を4日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (20 mL) に溶解し、ジクロロメタンで抽出した。残った水層を 1 N HCl (3 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (47 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.46 (t, 1H), 8.68 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 7.65 (m, 6H), 4.09 (m, 2H); MS: (+) m/z 406.0 (M+1)。

10

【0315】

実施例 44

[(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニルーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニルーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニルーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (301 mg, 0.80 mmol)、テトラメチルスズ (442 μL, 3.18 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (56 mg, 0.08 mmol) のジメチルホルムアミド (5 mL) 中の混合物を 130 °C で 30 分間攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (218 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 11.39 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 4.57 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.52 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

【0316】

(b) [(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニルーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニルーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (159 mg, 0.51 mmol) およびグリシン (760 mg, 1.01 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (19.2 mL) 中の混合物を3日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 mL) に溶解し、ジクロロメタンで2回抽出した。残った水層を 1 N HCl (12 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を白色固体として得た (127 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.01 (br s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 4.03 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H); MS: (+) m/z 344.0 (M+1)。

40

【0317】

実施例 45

2-(S)-[(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニルーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸

(a) 2-[(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニルーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸

7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニルーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (50 mg, 0.16 mmol) および L-アラニン (146 mg, 1.63 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (2.6 mL) 中の混合物を、マイクロ波容器中、120 °C で 3 時間加熱した後、室温まで冷却し、減

50

圧下で濃縮した。残渣に水を加え、ジクロロメタン層にUVスポットがなくなるまで、ジクロロメタンで4回抽出した。残った水層を1N HCl (2 mL)を用いてpH=3まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を白色固体として得た (22 mg) : ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) : δ = 12.98 (br s, 1H), 9.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 4.54 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.4 Hz, 3H); MS: (+) m/z 358.04 (M+1)。

【0318】

実施例46

{ [7-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

10

(a) 4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.00 g, 3.18 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (594 mg, 3.34 mmol) および過酸化ベンゾイル (77 mg, 0.32 mmol) の四塩化炭素 (15 mL) 中の混合物を16時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色油状物として得た (1.32 g、生成物は ^1H NMRによって純度80%であり、不純物は、出発物質およびジブロモ化した化合物である) ; MS: (+) m/z 393.9, 395.9 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

20

【0319】

(b) 4-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.05 g, 2.67 mmol)、tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステル (540 mg, 2.66 mmol) および水素化ナトリウム (鉱物油中60%、128 mg, 3.2 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の混合物を0℃で2時間攪拌し、室温で30分間攪拌した後、塩水でクエンチした。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (319 mg) : MS: (+) m/z 538.9 (M+Na⁺)。

30

【0320】

(c) 7-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

1M KO^tBuのTHF溶液 (702 μL , 0.70 mmol) に、4-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (302 mg, 0.58 mmol) のTHF (5 mL) 中の混合物を-78℃で滴下した。混合物を-78℃で15分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で1.5時間攪拌した後、塩水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色泡状物を得た (469 mg)。ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、TFA (2.5 mL) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンに再び溶解し、トリエチルアミン (923 μL) を加えた。混合物を空気下で一晩攪拌した後、ジクロロメタンと水とに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (257 mg) : MS: (+) m/z 330.0 (M+1)。

40

50

【0321】

(d) { [7-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

7-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (40 mg, 0.11 mmol) およびグリシン (162 mg, 2.16 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (4.1 mL) 中の混合物を 4 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (20 mL) および 1 N HCl (1.5 mL) を加え、混合物をジクロロメタンで 2 回抽出した。残った水層を 1 N HCl (1.5 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (34 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.48 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 4.03 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 329.9 (M+1)。

10

【0322】

実施例 47

{ [2-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 4-ブロモメチル-2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-(4-クロロフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (2.50 g, 8.88 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (2.13 g, 12.0 mmol) および過酸化ベンゾイル (150 mg, 0.62 mmol) の四塩化炭素 (50 mL) 中の混合物を 24 時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (3.23 g、生成物は ¹H NMR によって純度 69% であり、不純物は、出発物質およびジブロモ化した化合物である)。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.90 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 4.96 (s, 3H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

【0323】

(b) 4-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

30

4-ブロモメチル-2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (2.22 g, 6.18 mmol)、tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステル (1.32 g, 6.48 mmol) および水素化ナトリウム (鉱物油中 60%, 296 mg, 7.4 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、室温で 4 時間攪拌した後、塩水でクエンチした。混合物を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (964 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.87 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.99 (m, 2H), 4.21 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, 3H)。

40

【0324】

(c) 2-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-2-(4-クロロフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (964 mg, 2.00 mmol) の THF (7.2 mL) 中の混合物を、1 M KO^tBu の THF 溶液 (2.8 mL, 0.02 mmol) に -78 °C で滴下した。赤色溶液を -78 °C で 20 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 2 時間攪拌した後、水でクエンチし、

50

酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た。ジクロロメタン（4 mL）に溶解し、TFA（1 mL）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンに再び溶解し、トリエチルアミン（1.4 mL）を加えた。混合物を空気下で一晩攪拌した後、酢酸エチルと水とに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た（59 mg）：MS：（+） m/z 335.0（M+1）。

【0325】

（d）{ [2-（4-クロロフェニル）-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル] アミノ} -酢酸 10

2-（4-クロロフェニル）-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル（58 mg、0.17 mmol）およびグリシン（259 mg、3.45 mmol）の0.5M ナトリウムメトキシド/メタノール（6.6 mL）中の混合物を3日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水（20 mL）を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。残った水層を1N HClを用いてpH = 2まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た（11 mg）：¹HNMR（DMSO-d₆, 20 MHz）：δ = 9.44（br s, 1H），8.90（s, 1H），8.16（d, J = 8.6 Hz, 2H），7.66（d, J = 8.6 Hz, 2H），4.02（d, 2H）；MS：（+） m/z 364.0（M+1）。 20

【0326】

実施例 48

{ [7-ヒドロキシ-2-（4-メトキシフェニル）-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

（a）4-ブロモメチル-2-（4-メトキシフェニル）-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-（4-メトキシフェニル）-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル（1.41 g、5.09 mmol）、N-ブロモスクシンイミド（951 mg、5.34 mmol）および過酸化ベンゾイル（62 mg、0.25 mmol）の四塩化炭素（20 mL）中の混合物を15時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た（1.71 g）：MS：（+） m/z 355.96, 357.96（M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br）。 30

【0327】

（b）4- { [（2,4-ジメトキシベンジル）-エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -2-（4-メトキシフェニル）-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモメチル-2-（4-メトキシフェニル）-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル（1.70 g、4.78 mmol）、（2,4-ジメトキシベンジルアミノ）-酢酸エチルエステル（1.21 g、4.78 mmol）および炭酸カリウム（992 mg、7.18 mmol）の無水ジメチルホルムアミド（15 mL）中の混合物を室温で18時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た（5.72 g）：MS：（+） m/z 529.10（M+H⁺），551.20（M+Na⁺）。 40

【0328】

（c）7-ヒドロキシ-2-（4-メトキシフェニル）-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4- { [（2,4-ジメトキシベンジル）-エトキシカルボニルメチル-アミノ] - 50

メチル}-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.35 g, 2.56 mmol) の THF (10 mL) 黄色溶液を、1 M KO^tBu の THF 溶液 (5.6 mL, 5.63 mmol) に -78 °C で加えると、すぐに暗赤色懸濁物が生じた。混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 2 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た (1.16 g)。ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、塩化チオニル (348 µL) を滴下した。混合物を室温で 3 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (479 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 11.50 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.58 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS: (+) m/z 331.01 (M+1)。

【0329】

(d) { [7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ } -酢酸

7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (76 mg, 0.23 mmol) およびグリシン (345 mg, 4.59 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (8.7 mL) 中の混合物を 3 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (20 mL) を加え、1 N HCl (3 mL) を用いて懸濁物の pH を 10 に調整した。混合物をジクロロメタンで抽出した。次いで、残った水層を 1 N HCl (5 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。懸濁物を 2-イソプロパノール/クロロホルム (1:3, 50 mL) で抽出した。有機層を濃縮し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (25 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 12.28 (s, 1H), 9.42 (t, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H); MS: (+) m/z 359.94 (M+1), (-) m/z 357.92 (M-1)。

【0330】

実施例 49

{ [2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ } -酢酸

(a) 2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-フルオロチオベンズアミド (1.25 g, 8.04 mmol) および 2-クロロ-3-オキソ酪酸エチルエステル (1.1 mL, 8.20 mmol) のエタノール (18 mL) 中の混合物を加熱して 16 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (1.99 g): MS: (+) m/z 266.03 (M+1)。

【0331】

(b) 4-ブロモメチル-2-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.95 g, 7.35 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.37 g, 7.71 mmol) および過酸化ベンゾイル (89 mg, 0.37 mmol) の四塩化炭素 (20 mL) 中の混合物を 16 時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色油状物として得た (2.38 g); MS: (+) m/z 343.93, 345.96 (M+1, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

【0332】

(c) 4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -2- (4-フルオロ-フェニル) -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモメチル-2- (4-フルオロ-フェニル) -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (2.02 g, 5.89 mmol)、(2, 4-ジメトキシ-ベンジルアミノ) -酢酸エチルエステル (1.49 g, 5.89 mmol) および炭酸カリウム (1.22 g, 8.83 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の混合物を室温で18時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (2.39 g) : MS : (+) m/z 539.22 (M+Na⁺) 。

10

【0333】

(d) 2- (4-フルオロ-フェニル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -2- (4-フルオロ-フェニル) -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (2.31 g, 4.47 mmol) のTHF (16 mL) 溶液を、1 M KO^tBuのTHF溶液 (9.8 mL, 9.84 mmol) に-78℃で加えた。混合物を-78℃で20分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で2時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た (2.00 g)。ジクロロメタン (16 mL) に溶解し、塩化チオニル (617 μL) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (947 mg) : MS : (+) m/z 318.99 (M+1) 。

20

【0334】

(e) { [2- (4-フルオロ-フェニル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

2- (4-フルオロ-フェニル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (81 mg, 0.25 mmol) およびグリシン (190 mg, 5.07 mmol) の0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (4.0 mL) 中の混合物をCEMマイクロ波反応器を用いて120℃で1時間加熱した後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (50 mL) に溶解し、ジクロロメタンで2回抽出した。残った水層を1 N HCl (3 mL) を用いてpH = 3まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を褐色油状物として得た (66 mg) : ¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.28 (br s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 4.03 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 348.00 (M+1) 。

30

40

【0335】

実施例50

[(4-エチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 4-エチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブromo-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (100 mg, 0.26 mmol)、テトラエチルスズ (106 μL, 0.52 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) -パラジウム (II

50

ジクロリド (19 mg、0.03 mmol) のジメチルホルムアミド (2.5 mL) 中の混合物を 130 °C で 1 時間攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (57 mg) : MS : (+) m/z 328.99 (M+1)。

【0336】

(b) [(4-エチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-エチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (57 mg、0.17 mmol) およびグリシン (259 mg、3.45 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (6.5 mL) 中の混合物を 2 時間攪拌した後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (10 mL) に溶解し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。残った水層を 1 N HCl (5 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を白色固体として得た (50 mg) : ¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.04 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 4.05 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.28 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.8 Hz, 3H); MS: (+) m/z 357.97 (M+1), (-) m/z 355.95 (M-1)。

【0337】

実施例 51

[(7-ヒドロキシ-2-フェノキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4-メチル-2-フェノキシ-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.89 g、7.57 mmol)、フェノール (855 mg、9.09 mmol) および炭酸カリウム (1.36 g、9.84 mmol) のジメチルホルムアミド (18 mL) 中の混合物を 95 °C で 15 時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルと水とに分配し、有機層を水、水酸化ナトリウム水溶液 (2 回)、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (1.32 g) : MS : (+) m/z 264.0 (M+1)。

【0338】

(b) 4-ブロモメチル-2-フェノキシ-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-メチル-2-フェノキシ-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.31 g、4.99 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (905 mg、5.08 mmol) および過酸化ベンゾイル (60 mg、0.25 mmol) の四塩化炭素 (25 mL) 中の混合物を 3 時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (1.74 g) : MS : (+) m/z 342.0, 344.0 (M+1, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

【0339】

(c) 4-{[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-フェノキシ-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモメチル-2-フェノキシ-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.71 g、5.01 mmol)、(2,4-ジメトキシ-ベンジルアミノ)-酢酸エチルエステル (1.33 g、5.24 mmol) および炭酸カリウム (1.04 g、7.52 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の混合物を室温で 17 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (1.60 g) : MS : (+) m/z 514.93 (M+1)。

【0340】

(d) 7-ヒドロキシ-2-フェノキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -2-フェノキシ-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.58 g、3.07 mmol) の THF (12 mL) 黄色溶液を、1 M KO^tBu の THF 溶液 (6.8 mL、6.76 mmol) に -78 °C で加えた。混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 2 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、赤色油状物を得た (1.18 g)。ジクロロメタン (8 mL) に溶解し、塩化チオニル (272 μL) を滴下した。混合物を室温で 3.5 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (313.2 mg) : MS : (+) m/z 317.00 (M+1)。

【0341】

(e) [(7-ヒドロキシ-2-フェノキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

7-ヒドロキシ-2-フェノキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (81 mg、0.26 mmol) およびグリシン (386 mg、5.14 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (9.8 mL、4.88 mmol) 中の混合物を 3 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水に溶解し、ジクロロメタンで抽出した。残った水層を 1 N HCl (7.3 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、0.1 % TFA 水溶液および 0.1 % TFA アセトニトリル溶液の勾配を用いた C18 逆相カラムで精製し、表題化合物を褐色油状物として得た (49 mg) : ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.16 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 4.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H); MS: (+) m/z 346.00 (M+1)。

【0342】

実施例 52

{ [7-ヒドロキシ-2- (メチル-フェニル-アミノ) -チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 4-メチル-2- (メチル-フェニル-アミノ) -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

1-メチル-1-フェニル-チオウレア (5.03 g、30.3 mmol) および 2-クロロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル (4.4 mL、31.8 mmol) のエタノール (18 mL) 中の混合物を 20 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を褐色固体として得た (7.39 g) : MS : (+) m/z 277.0 (M+1)。

【0343】

(b) 4-ブロモメチル-2- (メチル-フェニル-アミノ) -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-メチル-2- (メチル-フェニル-アミノ) -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (3.32 g、12.0 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (2.35 g、

10

20

30

40

50

13.2 mmol) および過酸化ベンゾイル (291 mg, 1.2 mmol) の四塩化炭素 (45 mL) 中の混合物を17時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た: MS: (+) m/z 354.9, 356.9 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

【0344】

(c) 4-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-2-(メチル-フェニル-アミノ)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモメチル-2-(メチル-フェニル-アミノ)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (974 mg, 2.75 mmol)、tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステル (559 mg, 2.75 mmol) および水素化ナトリウム (鋳物油中60%、132 mg, 3.30 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の混合物を0℃で2時間攪拌し、室温で18時間攪拌した後、塩水でクエンチした。酢酸エチルと水とに分配した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (652 mg): MS: (+) m/z 500.0 (M+Na⁺)。

【0345】

(d) 7-ヒドロキシ-2-(メチル-フェニル-アミノ)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-2-(メチル-フェニル-アミノ)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (632 mg, 1.32 mmol) のTHF (5 mL) 中の混合物を、1M KO^tBuのTHF溶液 (1.85 mL, 1.85 mmol) に-78℃で滴下した。赤色溶液を-78℃で10分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で50分間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、7-オキソ-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-5,6-ジカルボン酸5-tert-ブチルエステル6-エチルエステルを黄色油状物として得た (227 mg)。ジクロロメタン (40 mL) に溶解し、TFA (1.5 mL) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン (336 μL) を加えた。混合物を空気下で一晩攪拌した後、ジクロロメタンと水とに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (31 mg): MS: (+) m/z 369.0 (M+1)。

【0346】

(e) { [7-ヒドロキシ-2-(メチル-フェニル-アミノ)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ } -酢酸

7-ヒドロキシ-2-(メチル-フェニル-アミノ)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (87 mg, 0.26 mmol) およびグリシン (399 mg, 5.31 mmol) の0.5M ナトリウムメトキシド/メタノール (10.1 mL) 中の混合物を3日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (20 mL) に溶解し、ジクロロメタンで2回抽出した。残った水層を1N HCl (6.5 mL) を用いてpH = 3まで酸性にした。沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥して表題化合物を白色固体として得た (77 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.18 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (m, 5H), 3.95 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H); MS: (+) m/z 359.0 (M+1)。

【0347】

実施例53

〔(7-ヒドロキシ-2-フェニルアミノ-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボニル)-アミノ〕-酢酸

(a) 4-メチル-2-フェニルアミノ-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルフェニルチオウレア (5.04 g、33.1 mmol) および 2-クロロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル (4.8 mL、34.8 mmol) のエタノール (50 mL) 中の混合物を19時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (8.18 g) : MS : (+) m/z 263.0 (M+1)。

10

【0348】

(b) 2-(tert-ブトキシカルボニル-フェニル-アミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-メチル-2-フェニルアミノ-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (2.00 g、7.65 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.84 g、8.41 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (47 mg、0.38 mmol) およびトリエチルアミン (1.6 mL、11.5 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中の混合物を室温で2時間攪拌した後、ジクロロメタンと水とに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (2.64 g) : MS : (+) m/z 263.1 (M+1-Boc)。

20

【0349】

(c) 4-ブロモメチル-2-(tert-ブトキシカルボニル-フェニル-アミノ)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-(tert-ブトキシカルボニル-フェニル-アミノ)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.61 g、4.45 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (833 mg、4.68 mmol) および過酸化ベンゾイル (54 mg、0.22 mmol) の四塩化炭素 (30 mL) 中の混合物を16時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (1.61 g) ; MS : (+) m/z 341.0, 343.0 (M+1-Boc, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

30

【0350】

(d) 2-(tert-ブトキシカルボニル-フェニル-アミノ)-4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモメチル-2-(tert-ブトキシカルボニル-フェニル-アミノ)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (451 mg、1.02 mmol)、(2, 4-ジメトキシ-ベンジルアミノ)-酢酸エチルエステル (260 mg、1.02 mmol) および炭酸カリウム (213 g、1.54 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の混合物を室温で18時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (562 mg) : MS : (+) m/z 614.13 (M+1)。

40

【0351】

(e) 7-ヒドロキシ-2-フェニルアミノ-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

50

2-(tert-ブトキシカルボニル-フェニル-アミノ)-4-{[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(398mg、0.65mmol)のTHF(4mL)溶液を、1M KO^tBuのTHF溶液(1.4mL、1.43mmol)に-78℃で加えた。混合物を-78℃で20分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で2.5時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して黄色油状物を得た(203mg)。ジクロロメタン(3mL)に溶解し、2M 塩化チオニルのジクロロメタン溶液(528μL)を加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(8mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た(48mg)：MS：(+) m/z 316.00 (M+1)；MS：(-) m/z 314.00 (M-1)。

【0352】

(f) [(7-ヒドロキシ-2-フェニルアミノ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2-フェニルアミノ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル(39mg、0.12mmol)およびグリシン(186mg、2.48mmol)の0.5M ナトリウムメトキシド/メタノール(4.7mL)中の混合物を22時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水(20mL)に溶解し、ジクロロメタンで2回抽出した。残った水層を1N HCl(3.5mL)を用いてpH=3まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチル(2×30mL)およびクロロホルム/イソプロパノール(3：1、40mL)で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で乾燥し、表題化合物を褐色固体として得た(35mg)：¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz)：δ= 12.99 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.25 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.09 (t, 1H), 4.00 (d, J = 6.3 Hz, 2H)；MS：(+) m/z 345.07 (M+1)。

【0353】

実施例54

[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 5-メチル-2-フェニル-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

2-ケト酪酸(25g、0.24mol)のエタノール溶液を、塩化チオニル(89mL、1.22mol)に加えた。混合物を7.5時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンと水とに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(80mL)およびクロロホルム(40mL)に溶解し、臭化銅(II)(35g)を加え、混合物を18時間還流させた後、室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮し、褐色液体(16.2g)を得て、これをエタノール(80mL)中のチオベンズアミド(8.5g、0.06mol)とともに20時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た(7.8g)：MS：(+) m/z 247.9 (M+1)。

【0354】

(b) 5-ブロモメチル-2-フェニル-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

5-メチル-2-フェニル-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル(7.76g

、0.03 mol)、N-ブロモスクシンイミド(5.87 g、0.03 mol)および過酸化ベンゾイル(761 mg、3.30 mmol)の四塩化炭素(130 mL)中の混合物を16時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色油状物として得た(10.66 g); MS: (+) m/z 325.93, 328.00 (M+1, ^{79}Br / ^{81}Br)。

【0355】

(c) 5- { [(2, 4-ジメトキシベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -2-フェニル-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモメチル-2-フェニル-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル(596 mg、1.83 mmol)、(2, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-酢酸エチルエステル(511 mg、2.02 mmol)および炭酸カリウム(380 mg、2.75 mmol)の無水ジメチルホルムアミド(7 mL)中の混合物を室温で20時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た(562 mg); MS: (+) m/z 521.1 (M+Na⁺)。

【0356】

(d) 7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

5- { [(2, 4-ジメトキシベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -2-フェニル-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル(200 mg、0.40 mmol)のTHF(3 mL)溶液を、1 M KO^tBuのTHF溶液(882 μL、0.88 mmol)に-78℃で加えた。混合物を-78℃で20分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で1.5時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た(117 mg)。ジクロロメタン(1.5 mL)に溶解し、塩化チオニル(28 μL)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。固体沈殿を濾過し、残った固体を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た(32 mg); MS: (+) m/z 300.96 (M+1)。

【0357】

(e) [(7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル(31 mg、0.10 mmol)およびグリシン(78 mg、1.04 mmol)の0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール(1.7 mL)中の混合物を、CEMマイクロ波反応器中、120℃で30分間加熱した後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水(18 mL)に溶解し、ジクロロメタンで2回抽出した。残った水層を1 N HCl(1.2 mL)を用いてpH=3まで酸性にした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た(25 mg); ¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.30 (br s, 1H), 9.42 (t, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 330.0 (M+1)。

【0358】

実施例55

{ [2- (5-ブromo-ピリジン-3-イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

チオニコチンアミド (10 g、0.07 mol) および 2-クロロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル (10 mL、0.07 mol) のエタノール (100 mL) 中の混合物を加熱して 20 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (12.2 g) : MS : (+) m/z 249.0 (M+1)。

【0359】

(b) 4-ブロモメチル-2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-メチル-2-ピリジン-3-イル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.5 g、6.05 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (2.2 g、12.40 mmol) および過酸化ベンゾイル (73 mg、0.30 mmol) の四塩化炭素 (30 mL) 中の混合物を 16 時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルが混入した表題化合物を白色固体として得た (330 mg) ; MS : (+) m/z 404.87, 406.93, 408.93 (M+1, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

【0360】

(c) 2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-4-{[(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモメチル-2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (880 mg、2.18 mmol)、(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-酢酸エチルエステル (552 mg、2.18 mmol) および炭酸カリウム (452 mg、3.27 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の混合物を室温で 24 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (495 mg) : MS : (+) m/z 600.40, 602.20 (M+Na⁺, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

【0361】

(d) 2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(5-ブロモ-ピリジン-3-イル)-4-{[(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (476 mg、0.82 mmol) の THF (4 mL) 溶液を、1 M KO^tBu の THF 溶液 (1.8 mL、1.81 mmol) に -78 °C で加えた。混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 2.5 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して橙色油状物を得た (335 mg)。ジクロロメタン (4 mL) に溶解し、塩化チオニル (918 μL) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。メタノールおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (181 mg) : MS : (+) m/z 379.93, 380.93 (M-1, ⁷⁹Br / ⁸¹Br) ; (-) m/z 378.13, 380.13 (M-1, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

【0362】

(e) { [2-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

2-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (49 mg, 0.13 mmol) およびグリシン (193 mg, 2.57 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (4.9 mL) 中の混合物を 36 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (15 mL) に溶解し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。残った水層を 1 N HCl (2 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (13 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.34 (br s, 1H), 12.83 (br s, 1H), 9.46 (t, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.91 (m, 2H), 8.73 (m, 1H), 4.02 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 408.93, 410.87 (M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

10

【0363】

実施例 56

[(7-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 7-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(5-ブromo-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (88 mg, 0.23 mmol)、ギ酸アンモニウム (296 mg, 4.63 mmol) および 10% Pd/C (114 mg) の酢酸エチル (7 mL) 中の混合物を 21 時間還流させた後、室温まで冷却し、濾過した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム、水で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。メタノールおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (27 mg): MS: (+) m/z 302.07 (M+1); (-) m/z 300.27 (M-1)。

20

【0364】

(b) [(7-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (27 mg, 0.09 mmol) およびグリシン (169 mg, 1.80 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (4.5 mL) 中の混合物を 3 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (15 mL) に溶解し、メチルtertブチルエーテルで 2 回抽出した。残った水層を 1 N HCl (3.3 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (17 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.56 (br s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 4.03 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 331.00 (M+1)。

30

【0365】

実施例 57

[(4-ブチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4-ブチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブromo-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (106 mg, 0.28 mmol)、テトラブチルスズ (198 μL, 0.56 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II) ジクロリド (20 mg, 0.03 mmol) のジメチルホルムアミド (2 mL) 中の混合物を 130 °C で 1 時間攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、

40

50

減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサン勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (39 mg) : MS : (+) m/z 357.07 (M+1)。

【0366】

(b) [(4-ブチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ブチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (41 mg, 0.12 mmol) およびグリシン (175 mg, 2.32 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (4.4 mL) 中の混合物を 48 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (20 mL) に溶解し、メチル t-ブチルエーテルで 2 回抽出した。残った水層を 1 N HCl (3.5 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を白色固体として得た。 (19 mg) : ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.19 (br s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 4.05 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS: (+) m/z 386.13 (M+1), (-) m/z 384.13 (M-1)。

【0367】

実施例 58

[(7-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2-ブロモ-4-ブロモメチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル 2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (5.67 g, 22.68 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (4.44 g, 24.95 mmol) および過酸化ベンゾイル (275 mg, 1.13 mmol) の四塩化炭素 (25 mL) 中の混合物を 16 時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を白色固体として得た (4.46 g) : MS : (+) m/z 337.80, 329.93, 331.93 (M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

【0368】

(b) 2-ブロモ-4-[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-ブロモメチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (3.57 g, 10.91 mmol)、(2,4-ジメトキシ-ベンジルアミノ)-酢酸エチルエステル (2.76 g, 10.91 mmol) および炭酸カリウム (2.26 g, 16.36 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の混合物を室温で 17 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (5.27 g) : MS : (+) m/z 523.11, 525.04 (M+Na⁺, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

【0369】

(c) 4-[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル-2-ピリジン-2-イル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (747 mg, 1.49 mmol)、テトラブチルスズ (717 μL, 2.24 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (105 mg, 0.15 mmol) のジメチルホルムアミド (6 mL) 中の混合物を 130 °C で 5 時間攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサン

の勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (405 mg) : MS : (+) m/z 522.27 (M+Na⁺)。

【0370】

(d) 7-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -2-ピリジン-2-イル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (506 mg, 1.01 mmol) の THF (6 mL) 黄色溶液を、1 M KO^tBu の THF 溶液 (2.2 mL, 2.22 mmol) に -78℃ で加えた。混合物を -78℃ で 20 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 2 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た (306.6 mg)。ジクロロメタン (4 mL) に溶解し、2 M 塩化チオニルのジクロロメタン溶液 (4 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (83 mg) : MS : (-) m/z 300.20 (M-1)。

【0371】

(e) [(7-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

7-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (43 mg, 0.14 mmol) およびグリシン (214 mg, 2.86 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (5.4 mL, 1.29 mmol) 中の混合物を 2 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水に溶解し、メチル tert-ブチルエーテルで抽出した (2 × 25 mL)。残った水層を 1 N HCl (4 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を白色固体として得た (35 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.16 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.8, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 4.03 (d, J = 6.3 Hz, 2H); MS: (+) m/z 331.00 (M+1); (-) m/z 329.00 (M-1)。

【0372】

実施例 59

{ [2- (4-フルオロフェニル) -7-ヒドロキシ-4-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 4-ブロモ-2- (4-フルオロフェニル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2- (4-フルオロフェニル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (547 mg, 1.72 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (321 mg, 1.80 mmol) および過酸化ベンゾイル (21 mg, 0.08 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 中の混合物を 5 時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (300 mg) : MS : (-) m/z 395.07, 396.93 (M-1, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

【0373】

(b) 2- (4-フルオロフェニル) -7-ヒドロキシ-4-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル(140 mg、0.35 mmol)、テトラメチルスズ(98 μ L、0.70 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(25 mg、0.03 mmol)のジメチルホルムアミド(2.5 mL)中の混合物を130℃で45分間攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た(66 mg): MS: (+) m/z 333.0 (M+1)。

【0374】

10

(c) { [2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-4-メチルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ } -酢酸

2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-4-メチルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル(70 mg、0.21 mmol)およびグリシン(317 mg、4.23 mmol)の0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール(8 mL)中の混合物を4日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水(25 mL)に溶解し、ジクロロメタンで2回抽出した。残った水層を1 N HCl(6 mL)を用いてpH=3まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を白色固体として得た(62 mg): ¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.01 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.20(m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H); MS: (+) m/z 361.87 (M+1)。

20

【0375】

実施例60

[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-プロピルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ] -酢酸

(a) 7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-プロピルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル(152 mg、0.40 mmol)、テトラ-n-プロピルスズ(211 μ L、0.80 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)ジクロリド(28 mg、0.04 mmol)のジメチルホルムアミド(2.5 mL)中の混合物を130℃で1時間攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た(79 mg): MS: (+) m/z 343.00 (M+1), MS: (-) m/z 341.00 (M-1)。

30

【0376】

(b) [(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-プロピルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ] -酢酸

40

7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-プロピルチアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル(78 mg、0.23 mmol)およびグリシン(343 mg、4.57 mmol)の0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール(8.6 mL)中の混合物を3日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水(30 mL)に溶解し、メチルtertブチルエーテルで3回抽出した。残った水層を1 N HCl(6 mL)を用いてpH=3まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を白色固体(70 mg)として得た。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.02 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.17(m, 2H), 7.65 (m, 3H), 4.06 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS: (+) m/z 371.93 (M+1)。

50

【0377】

実施例61

{[7-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 4-メチル-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-フェノキシチオベンズアミド (1.02 g, 4.43 mmol) および 2-クロロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル (625 μ l, 4.52 mmol) のエタノール (15 ml) 中の混合物を 18 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (1.41 g)。MS: (+) m/z 340.07 (M+1)。

10

【0378】

(b) 4-ブロモメチル-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-メチル-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.40 g, 4.14 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (760 mg, 4.27 mmol) および過酸化ベンゾイル (50 mg, 0.21 mmol) の四塩化炭素 (18 ml) 中の混合物を 8 時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色油状物として得た (1.69 g)。MS: (+) m/z 417.87, 419.87 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

20

【0379】

(c) 4-{[(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモメチル-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.12 g, 2.68 mmol)、(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-酢酸エチルエステル (737 mg, 2.90 mmol) および炭酸カリウム (555 mg, 4.03 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (8 ml) 中の混合物を室温で 20 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (1.20 g)。MS: (+) m/z 613.07 (M+Na⁺)。

30

【0380】

(d) 7-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-{[(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.17 g, 1.99 mmol) の THF (8 ml) 溶液を 1M KO^tBu の THF 溶液 (4.4 ml, 4.38 mmol) に -78°C で加えた。混合物を -78°C で 20 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 2 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た (953 mg)。ジクロロメタン (5 ml) に溶解し、塩化チオニル (255 μ l) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (207 mg)。MS: (+) m/z 392.87 (

40

50

M+1)。

【0381】

(e) { [7-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] アミノ } -酢酸

7-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (75 mg、0.19 mmol) およびグリシン (286 mg、3.81 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (7.2 ml) 中の混合物を3日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (75 ml) を加え、1 N HCl (2 ml) を用いて pH を 10 に調整した。混合物をメチル tert-ブチルエーテル (2 × 30 ml) およびジクロロメタン (30 ml) で抽出した。残った水層を 1 N HCl (3 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を白色固体として得た (55 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.45 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.17 (m, 5H), 4.03 (d, J = 6.3 Hz, 2H); MS: (+) m/z 421.07 (M+1). (-) m/z 419.87 (M-1)。

10

【0382】

実施例 62

[(4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

20

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (124 mg、0.33 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (15 mg、0.02 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (18 mg、0.03 mmol)、シアン化亜鉛 (23 mg、0.20 mmol) および亜鉛 (3 mg、0.04 mmol) のジメチルアセトアミド (0.65 ml) 中の混合物を 120 °C で 4 時間 20 分攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液をクロロホルム/イソプロパノール (3:1) と水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。メタノールおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (41 mg)。MS: (+) m/z 325.87 (M+1), MS: (-) m/z 324.00 (M-1)。

30

【0383】

(b) [(4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (39 mg、0.12 mmol) およびグリシン (182 mg、2.41 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (4.6 ml) 中の混合物を 28 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (15 ml) に溶解し、メチル tert-ブチルエーテルで 2 回抽出した。残った水層を 1 N HCl (3.5 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (34 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.73 (br s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: (-) m/z 352.82 (M-1)。

40

【0384】

実施例 63

[(7-ヒドロキシ-4-イソブチル-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 7-ヒドロキシ-4-(2-メチルアリル)-2-フェニル-チアゾロ [4,

50

5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (301.5 mg, 0.80 mmol)、メタアリルトリン-ブチルスズ (529 μ l, 1.60 mmol) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (56 mg, 0.08 mmol) のジメチルホルムアミド (4 ml) 中の混合物を 130°C で 45 分間攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (128 mg)。MS: (+) m/z 355.02 (M+1)。

10

【0385】

(b) 7-ヒドロキシ-4-イソブチル-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

7-ヒドロキシ-4-(2-メチル-アリル)-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (128 mg, 0.36 mmol) および 10% Pd/C (100 mg) の混合物を、酢酸エチル (12 ml)、エタノール (3 ml) およびギ酸 (15 μ l) 中で混合し、これを 20 psi で 1 週間水素化した後、濾過し、濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配した。炭酸水素ナトリウム層をジクロロメタンで洗浄した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (35 mg)。MS: (+) m/z 356.96 (M+1)。

20

【0386】

(c) [(7-ヒドロキシ-4-イソブチル-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-4-イソブチル-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (35 mg, 0.10 mmol) およびグリシン (146 mg, 1.95 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (3.7 ml) 中の混合物を 4 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (12 ml) に溶解し、メチルtert-ブチルエーテルで 3 回抽出した。残った水層を 1 N HCl (2.5 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を白色固体として得た (30 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 20 MHz): δ = 9.18 (br s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 4.02 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.12 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 2.41 (m, 1H), 0.93 (d, 2H, J = 6.6 Hz); MS: (+) m/z 385.98 (M+1); (-) m/z 383.99 (M-1)。

30

【0387】

実施例 64

{ [7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-フェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ } -酢酸

(a) 2-(3-メトキシ-フェニル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

40

3-メトキシ-チオベンズアミド (1.99 g, 11.88 mmol) および 2-クロロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル (1.7 ml, 12.11 mmol) のエタノール (20 ml) 中の混合物を 18 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (3.02 g)。MS: (+) m/z 277.93 (M+1)。

【0388】

(b) 4-ブロモメチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

50

2-(3-メトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (3.01 g, 10.88 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (2.03 g, 11.42 mmol) および過酸化ベンゾイル (132 mg, 0.54 mmol) の四塩化炭素 (40 ml) 中の混合物を16時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (3.66 g)。MS: (+) m/z 355.92, 357.92 (M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

【0389】

(c) 4-{[(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチルアミノ]-メチル}-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

10

4-ブロモメチル-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (2.03 g, 5.71 mmol)、(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-酢酸エチルエステル (1.45 g, 5.71 mmol) および炭酸カリウム (1.18 g, 8.56 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (18 ml) 中の混合物を室温で16時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (2.31 g)。MS: (+) m/z 551.13 (M+Na⁺)。

20

【0390】

(d) 7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-{[(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチルアミノ]-メチル}-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (2.23 g, 4.22 mmol) の THF (12.6 ml) 溶液を 1M KO^tBu の THF 溶液 (8.4 ml, 8.43 mmol) に -78℃ で加えた。混合物を -78℃ で 20 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 2 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た (1.85 g)。ジクロロメタン (8 ml) に溶解し、塩化チオニル (421 μl) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した後、沈殿を濾過し、冷ジクロロメタン (2 ml) および冷酢酸エチル/ヘキサン (1:1, 20 ml) で洗浄し、乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (1.16 mg)。MS: (+) m/z 331.48 (M+1)。

30

【0391】

(e) { [7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ }-酢酸

7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (129 mg, 0.39 mmol) およびグリシン (588 mg, 7.83 mmol) の 0.5M ナトリウムメトシド/メタノール (14.8 ml) 中の混合物を3日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (50 ml) に溶解し、メチルtertブチルエーテルで2回抽出した。残った水層を 1N HCl (9 mL) を用いて pH=3 まで酸性にした。固体沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を白色固体として得た (122 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.48 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); MS: (+) m/z 359.90 (M+1); (-) m/z 357.92 (M-1)。

40

【0392】

実施例 65

50

〔(4-フラン-2-イル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボニル)-アミノ〕-酢酸 (a) 4-フラン-2-イル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (248 mg、0.66 mmol)、2-(トリブチルスタンニル)フラン (414 μ l、1.31 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (II) ジクロリド (46 mg、0.06 mmol) のジメチルホルムアミド (2.5 ml) 中の混合物を 130℃で 25 分間攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (140 mg)。MS: (+) m/z 367.00 (M+1)。

【0393】

(b) 〔(4-フラン-2-イル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボニル)-アミノ〕-酢酸

4-フラン-2-イル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (78 mg、0.21 mmol) およびグリシン (320 mg、4.26 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (8.1 ml) 中の混合物を 4 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (100 ml) および 0.1 N HCl (2.5 ml) を残渣に加え、懸濁物をジクロロメタン (3×50 ml) およびメチル tert-ブチルエーテル (1×50 ml) で抽出した。得られた黄緑色水溶液を 1 N HCl (3.5 mL) を用いて pH=2 まで酸性にした。得られた懸濁物をジクロロメタンで抽出し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (44 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.17 (t, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.64 (m, 3H), 6.76 (m, 1H), 4.08 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 395.94 (M+1), (-) m/z 393.94 (M-1)。

【0394】

実施例 66

〔(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-チアゾール-2-イル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボニル)-アミノ〕-酢酸

(a) 7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-チアゾール-2-イル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (246 mg、0.65 mmol)、2-(トリブチルスタンニル)チアゾール (410 μ l、1.30 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (II) ジクロリド (46 mg、0.06 mmol) のジメチルホルムアミド (3 ml) 中の混合物を 130℃で 1 時間攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製した。表題化合物を含有する画分を濃縮し、メタノール、ジクロロメタンおよび酢酸の勾配を用いた分取 TLC で再び精製し、表題化合物を黄色固体として得た (29 mg)。MS: (+) m/z 383.87 (M+1), m/z 406.00 (M+Na⁺)。

【0395】

(b) 〔(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-チアゾール-2-イル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボニル)-アミノ〕-酢酸

7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-チアゾール-2-イル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (25 mg、0.06 mmol) およびグリ

10

20

30

40

50

シン (96 mg、1.28 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (2.4 ml) 中の混合物を 3 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (25 ml) に溶解し、ジクロロメタン (2 × 50 ml) で抽出した。残った水層を 0.1 N HCl (1.8 mL) を用いて pH = 2 まで酸性にした。得られた懸濁物をイソプロパノール/クロロホルム (50 ml、1 : 3) ジクロロメタンで抽出し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色固体を得て、これを、ギ酸、アセトニトリルおよび水の勾配を用いた C18 カラムによる MPLC でさらに精製し、表題化合物を黄色固体として得た (8 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 8.21 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 4.10 (d, J = 5.4 Hz, 2H); MS : (+) m/z 413.22 (M+1)。

10

【0396】

実施例 67

{ [7-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ }-酢酸

(a) 2-ブロモ-4-ブロモメチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (5.67 g、22.68 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (4.44 g、24.95 mmol) および過酸化ベンゾイル (275 mg、1.13 mmol) の四塩化炭素 (25 ml) 中の混合物を 16 時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を白色固体として得た (4.46 g) : MS : (+) m/z 337.80, 329.93, 331.93 (M+1, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

20

【0397】

(b) 2-ブロモ-4-{ [(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル }-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-ブロモメチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (3.57 g、10.91 mmol)、(2, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-酢酸エチルエステル (2.76 g、10.91 mmol) および炭酸カリウム (2.26 g、16.36 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (25 ml) 中の混合物を室温で 17 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (5.27 g) : MS : (+) m/z 523.11, 525.04 (M+Na⁺, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

30

【0398】

(c) 4-{ [(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル }-2-(2-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-{ [(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル }-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (747 mg、1.49 mmol)、2-メトキシフェニルボロン酸 (663.3 mg、4.36 mmol)、炭酸セシウム (2.13 g、4.76 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 (252 mg、0.16 mmol) のジオキサン (7 ml) 中の混合物を 5 時間還流させ、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (1.07 g)。MS : (+) m/z 551.20 (M+Na⁺)。

40

【0399】

(d) 7-ヒドロキシ-2-(2-メトキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピ

50

リジン-6-カルボン酸エチルエステル

4- { [(2, 4-ジメトキシベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -2- (2-メトキシフェニル) -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.07 g, 2.02 mmol) の THF (6 ml) 黄色溶液を、1 M KO^tBu の THF 溶液 (4 ml, 4.05 mmol) に -78 °C で加えた。混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 2 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色泡状物を得た (790 mg)。ジクロロメタン (4 ml) に溶解し、塩化チオニル (179 μl) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した後、濾過し、ジクロロメタン (1 ml)、冷酢酸エチル/ヘキサン (1:1, 20 ml) で洗浄し、乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (83 mg)。MS: (+) m/z 331.26 (M+1)。

10

【0400】

(e) { [7-ヒドロキシ-2- (2-メトキシフェニル) -チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

7-ヒドロキシ-2- (2-メトキシフェニル) -チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (120 mg, 0.36 mmol) およびグリシン (546 mg, 7.27 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトシド/メタノール (13.8 ml, 6.91 mmol) 中の混合物を 3 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (25 ml) に溶解し、メチル tert-ブチルエーテル (2 × 25 ml) で抽出した。残った水層を 1 N HCl (9 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。得られたゼリー状物をジクロロメタンおよび酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (94 mg): ¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.39 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (d, 2H); MS: (+) m/z 360.25 (M+1)。

20

【0401】

実施例 68

[(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニルチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

30

(a) 4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (2.10 g, 7.01 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.31 g, 7.36 mmol) および過酸化ベンゾイル (84.9 mg, 0.35 mmol) の四塩化炭素 (40 ml) 中の混合物を 2 時間還流した後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (1.89 g)。MS: (+) m/z 379.18, 381.18 (M+1, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

40

【0402】

(b) 7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニルチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (217 mg, 0.80 mmol)、テトラメチルスズ (318 μl, 2.30 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I) ジクロリド (52 mg, 0.07 mmol) のジメチルホルムアミド (3 ml) 中の混合物を 130 °C で 100 分間攪拌した後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで

50

乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (105 mg)。MS: (+) m/z 315.29 (M+1)。

【0403】

(c) [(7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニル-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-4-メチル-2-フェニル-チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (105 mg、0.33 mmol) およびグリシン (500 mg、6.65 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (12.6 ml) 中の混合物を3日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (30 ml) に溶解し、メチルtertブチルエーテルで2回抽出した。残った水層を 1 N HCl (9 ml) を用いて pH=3 まで酸性にした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (25 mg): ¹HNMR (DMSO-d₆, 20 MHz): δ = 13.08 (br s, 1H), 9.22 (t, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H); MS: (+) m/z 344.26 (M+1)。

【0404】

実施例 69

{[2-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2-(4-シアノフェニル)-4-{[(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-{[(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.19 g、2.39 mmol)、4-シアノフェニル硼酸 (702 mg、4.77 mmol)、炭酸セシウム (2.33 g、7.16 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 (221 mg、0.19 mmol) のジオキサン (8 ml) 中の混合物を18時間還流させた後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (448 mg)。MS: (+) m/z 524.30 (M+H⁺)。

【0405】

(b) 2-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(4-シアノフェニル)-4-{[(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (448 mg、0.86 mmol) の THF (2.6 ml) 黄色溶液を、1 M KO^tBu の THF 溶液 (1.7 ml、1.71 mmol) に -78 °C で加えた。混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 80 分間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色泡状物を得た (326 mg)。ジクロロメタン (2 ml) に溶解し、塩化チオニル (85 μl) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した後、濾過し、酢酸エチル/ヘキサン (1:1, 15 ml) で洗浄し、乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (200 mg)。MS: (+) m/z 326.28 (M+1), MS: (-) m/z 324.24 (M-1)。

【0406】

(c) {[2-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

2-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-

6-カルボン酸エチルエステル (111 mg、0.34 mmol) およびグリシン (512 mg、6.82 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (13 ml、6.48 mmol) 中の混合物を 45 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (35 ml) に溶解し、メチル tert-ブチルエーテル (2 × 25 ml) で抽出した。残った水層を 1 N HCl (9 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。懸濁物をクロロホルム/イソプロパノール (3 : 1、35 ml) で抽出した。有機懸濁物を濃縮し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を褐色固体として得た (52 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.52 (t, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.00 (d, 2H, J = 5.8 Hz); MS: (+) m/z 355.22 (M+1)。

10

【0407】

実施例 70

[(7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (202 mg、0.53 mmol)、フェニル硼酸 (130 mg、1.07 mmol)、炭酸セシウム (522 mg、1.60 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 (62 mg、0.05 mmol) のジオキサン (2.8 ml) 中の混合物を 16 時間還流させた後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (93 mg)。MS: (+) m/z 377.27 (M+H⁺)。

20

【0408】

(b) [(7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2, 4-ジフェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (93 mg、0.25 mmol) およびグリシン (372 mg、4.95 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (9.4 ml) 中の混合物を 4 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 ml) に溶解し、メチル tert-ブチルエーテルで 2 回抽出した。残った水層を 1 N HCl (7 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (79 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.28 (br s, 1H), 9.42 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 8.16 (m, 4H), 7.62 (m, 6H), 4.07 (d, 2H, J = 5.8 Hz); MS: (+) m/z 406.27 (M+1)。

30

【0409】

実施例 71

{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

40

(a) 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-{[(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-{[(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.04 g、2.08 mmol)、3-クロロ-4-フルオロフェニル硼酸 (726 mg、4.16 mmol)、炭酸セシウム (2.04 g、6.25 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 (241 mg、0.21 mmol) のジオキサン (7 ml) 中の混合物を 16 時間還流させた後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した

50

。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンとの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (649 mg)。MS: (+) m/z 551.26 (M+H⁺)。

【0410】

(b) 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-{[(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (615 mg, 1.12 mmol) の THF (3.4 ml) 黄色溶液を 1M KO^tBu の THF 溶液 (2.2 ml, 2.24 mmol) に -78℃ で加えた。混合物を -78℃ で 20 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 2 時間攪拌した後、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た (523 mg)。ジクロロメタン (3 ml) に溶解し、塩化チオニル (114 μl) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した後、濾過し、ジクロロメタン (1 ml)、冷酢酸エチルアセテート/ヘキサン (1:1, 20 ml) で洗浄し、乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (140 mg)。MS: (+) m/z 353.24 (M+1)。

【0411】

(c) { [2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ } -酢酸

2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (101 mg, 0.29 mmol) およびグリシン (429 mg, 5.72 mmol) の 0.5M ナトリウムメトキシド/メタノール (10.9 ml, 5.43 mmol) 中の混合物を 4 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (100 ml) に溶解し、ジクロロメタン (3 × 50 ml) で抽出した。残った水層を 1N HCl (6.5 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を褐色固体として得た (58 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.50 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 4.03 (d, 2H, J = 5.8 Hz); MS: (+) m/z 382.19 (M+1)。

【0412】

実施例 72

[(4-ベンジル-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ] -酢酸

(a) 4-ベンジル-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (351 mg, 0.93 mmol)、B-ベンジル-9-BBN (4.6 ml, 2.3 mmol, 0.5M THF 溶液)、リン酸カリウム (592 mg, 2.79 mmol)、(2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 6'-ジメトキシビフェニル) (76 mg, 0.18 mmol) および酢酸パラジウム (21 mg, 0.09 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 中の混合物を 20 時間還流させた後、室温まで冷却し、酢酸エチルと水とに分配した。混合物を濾過し、有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色油状物として得た (65 mg)。MS: (+) m/z 391.29 (M+H⁺)。

【0413】

(b) [(4-ベンジル-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ[5, 4-c]ピ

10

20

30

40

50

リジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ベンジル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (48 mg, 0.12 mmol) およびグリシン (185 mg, 2.46 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (4.7 ml) 中の混合物を 45 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (15 ml) に溶解し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。残った水層を 1 N HCl (3.5 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (38 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.13 (br s, 1H), 9.34 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.08 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.33 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.06 (d, 2H, J = 5.8 Hz); MS: (+) m/z 420.29 (M+1), MS: (-) m/z 418.29 (M-1)。

10

【0414】

実施例 73

{ [7-ヒドロキシ-4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 7-ヒドロキシ-4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブプロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (230 mg, 0.61 mmol)、4-モルホリンフェニル硼酸 (252 mg, 1.22 mmol)、炭酸セシウム (596 mg, 1.83 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 (70 mg, 0.06 mmol) のジオキサン (3 ml) 中の混合物を 18 時間還流させた後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチルと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (57 mg)。MS: (+) m/z 462.35 (M+H⁺)。

20

【0415】

(b) { [7-ヒドロキシ-4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

30

7-ヒドロキシ-4-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (56 mg, 0.12 mmol) およびグリシン (182 mg, 2.43 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (4.4 ml) 中の混合物を 5 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (120 ml) に溶解し、ジクロロメタンで抽出した。残った水層を 1 N HCl (5 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。得られた懸濁物を酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (44 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.1 (br s, 1H), 9.37 (t, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 4.06 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.77 (m, 4H); MS: (+) m/z 491.22 (M+1)。

40

【0416】

実施例 74

{ [4-(4-シアノ-フェニル)-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 4-(4-シアノ-フェニル)-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブプロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (300 mg, 0.79 mmol)、パラ-シアノフェニル硼酸 (233 mg, 1.59 mmol)、炭酸セシウム (776 mg, 2.38 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 (92 mg, 0.0

50

8 mmol e) のジオキサン (4 ml) 中の混合物を 16 時間還流させた後、室温まで冷却し、水でクエンチし、濾過した。濾液をジクロロメタンと水とに分配した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (136 mg)。MS: (+) m/z 402.32 (M + H⁺)。

【0417】

(b) { [4-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

4-(4-シアノフェニル)-7-ヒドロキシ-2-フェニルチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (132 mg, 0.33 mmol e) およびグリシン (2.46 g, 32.8 mmol e) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (49 ml) 中の混合物を 16 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。水 (100 ml) に溶解し、ジクロロメタン (2 × 50 ml) で抽出した。残った水層を 0.1 N HCl (28 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、乾燥し、表題化合物を白色固体として得た (76 mg)。¹HNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.56 (t, 1H), 8.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.19 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (m, 3H), 4.07 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 429.23 (M-1)。

【0418】

実施例 75

{ [4-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 4-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (157 mg, 0.40 mmol e)、トリス (ジベンジリデンアセトン) -ジパラジウム (0) (18 mg, 0.02 mmol e)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (22 mg, 0.04 mmol e)、シアン化亜鉛 (28 mg, 0.24 mmol e) および亜鉛 (3 mg, 0.05 mmol e) のジメチルアセトアミド (0.8 ml) 中の混合物を 120 °C で 4.5 時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルと水とに分配し、濾過した。濾液を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。メタノールおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (64 mg)。MS: (+) m/z 344.26 (M+1), MS: (-) m/z 342.27 (M-1)。

【0419】

(b) { [4-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

4-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (67 mg, 0.19 mmol e) およびグリシン (875 mg, 11.66 mmol e) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (9.7 ml) 中の混合物を 22 時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 ml) に溶解し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。残った水層を 1 N HCl (12 mL) を用いて pH = 3 まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (59 mg)。MS: (+) m/z 373.24 (M+1)。

【0420】

実施例 76

{ [4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)チアゾロ [4,

5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (643 mg, 1.95 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (364 mg, 2.04 mmol) および過酸化ベンゾイル (23 mg, 9.74 mmol) の四塩化炭素 (9.5 ml) 中の混合物を5時間還流させた後、室温まで冷却し、ジクロロメタンと水とに分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (338 mg)。MS: (+) m/z 409.11, 411.11 (M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

【0421】

(b) 4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (197 mg, 0.48 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム (0) (22 mg, 0.02 mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (27 mg, 0.04 mmol)、シアン化亜鉛 (27 mg, 0.29 mmol) および亜鉛 (4 mg, 0.06 mmol) のジメチルアセトアミド (968 μl) 中の混合物を120℃で4.5時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルと水とに分配し、濾過した。濾液を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。メタノールおよびジクロロメタンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (32 mg)。MS: (+) m/z 356.24 (M+1), MS: (-) m/z 354.24 (M-1)。

【0422】

(c) { [4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (34 mg, 0.10 mmol) およびグリシン (538 mg, 7.16 mmol) の0.5M ナトリウムメトキシド/メタノール (9.5 ml) 中の混合物を21時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (25 ml) に溶解し、ジクロロメタンで2回抽出した。残った水層を1N HCl (7 mL) を用いてpH=3まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチルおよびジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (34 mg)。MS: (+) m/z 385.17 (M+1), MS: (-) m/z 383.13 (M-1)。

【0423】

実施例 77

[(4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-フェニル)-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ]-酢酸

(a) [(4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル)-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ]-酢酸

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル)-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (191 mg, 0.50 mmol) およびグリシン (1.33 g, 17.69 mmol) の0.5M ナトリウムメトキシド/メタノール (25.3 ml) 中の混合物を28時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (120 ml) に溶解し、ジクロロメタン (3×100 ml) で抽出した。残った水層を1N HCl を用いてpH=2まで酸性にした。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し

10

20

30

40

50

、減圧下で乾燥し、表題化合物を黄色固体として得た (137 mg)。MS: (+) m/z 408.12, 410.09 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$), (-) m/z 406.08, 408.05 (M-1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

【0424】

(b) [(4-シアノ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

[(4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸 (130 mg, 0.32 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (15 mg, 0.02 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (18 mg, 0.04 mmol)、シアン化亜鉛 (23 mg, 0.19 mmol) および亜鉛 (3 mg, 0.04 mmol) のジメチルアセトアミド (640 μl) 中の混合物を 120°C で 3 時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルと 1N NaOH (50 ml) とに分配した。水層を 5N HCl (10 ml) で pH = 2 まで酸性にし、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。水およびアセトニトリルの勾配を用いた C18 カラムによるカラムクロマトグラフィによって残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (46 mg)。MS: (+) m/z 355.22 (M+1), MS: (-) m/z 353.18 (M-1)。

【0425】

実施例 78

[(4-エチニル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-トリメチルシラニルエチニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (636 mg, 1.68 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (309 μl , 2.19 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムクロリド (35 mg, 0.05 mmol)、ヨウ化銅 (I) (19 mg, 0.10 mmol) およびトリエチルアミン (352 μl , 2.52 mmol) のテトラヒドロフラン (3.4 ml) 中の混合物を室温で 3.5 時間攪拌した後、酢酸エチルと水とに分配し、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (448 mg)。MS: (+) m/z 397.28 (M+1), MS: (-) m/z 395.18 (M-1)。

【0426】

(b) [(4-エチニル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-トリメチルシラニルエチニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (113 mg, 0.28 mmol) およびグリシン (750 mg, 9.99 mmol) の 0.5M ナトリウムメトキシド/メタノール (20 ml) 中の混合物を 3 日間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (30 ml) に溶解し、ジクロロメタン (2×40 ml) で抽出した。残った水層を 1N HCl を用いて pH = 2 まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチル (2×40 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (96 mg)。MS: (+) m/z 354.20 (M+1), (-) m/z 352.16 (M-1)。

【0427】

実施例 79

[(4-アセチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) [(4-アセチル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

[(4-エチニル-7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸 (52 mg、0.15 mmol)、硫酸水銀 (44 mg、0.15 mmol)、濃硫酸 (19 mg、0.19 mmol) の 80% アセトン水溶液 (1.6 ml) 中の混合物を 2 時間還流させた後、室温まで冷却し、濃縮した。残渣を水で洗浄し、濾過した。残った固体を 0.5 N NaOH (15 ml) に溶解し、ジクロロメタン (2 × 20 ml) で抽出した。残った水層を 1 N HCl (8 mL) を用いて pH = 2 まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチル (20 ml) およびジクロロメタン (20 ml) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、ギ酸中の水およびアセトニトリルの勾配を用いた C18 カラムによるカラムクロマトグラフィによって残渣を精製し、表題化合物を黄色固体として得た (24 mg) : MS : (+) m/z 372.24 (M+1), MS : (-) m/z 370.27 (M-1)。

10

【0428】

実施例 80

[(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 7-ヒドロキシ-4-ヨード-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

7-ヒドロキシ-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (1.02 g、3.39 mmol) およびビス(2, 4, 6-トリメチルピリジン) ヨウ素 (I) ヘキサフルオロホスフェート (2.61 g、5.08 mmol) のジクロロメタン (30 ml) 中の混合物を室温で 16 時間攪拌した後、濃縮し、ジクロロメタンおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、表題化合物を黄色固体として得た (1.00 g)。MS : (+) m/z 427.05 (M+1), MS : (-) m/z 425.01 (M-1)。

20

【0429】

(b) 7-ベンジルオキシ-4-ヨード-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

7-ヒドロキシ-4-ヨード-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (405 mg、0.95 mmol)、臭化ベンジル (170 μl、1.43 mmol)、炭酸カリウム (329 mg、2.38 mmol) のジメチルホルムアミド (5 ml) 中の混合物を室温で 4 時間攪拌した後、酢酸エチルと水とに分配し、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで残渣を精製し、表題化合物を白色固体として得た (451 mg)。MS : (+) m/z 517.04 (M+1)。

30

【0430】

(c) 7-ベンジルオキシ-2-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

7-ベンジルオキシ-4-ヨード-2-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (165 mg、0.32 mmol)、ピペリジン (95 μl、0.96 mmol) およびトリエチルアミン (89 μl、0.64 mmol) のエタノール (1.6 ml) 中の混合物を、CEM マイクロ波合成器中、130℃で 30 分間加熱した後、室温まで冷却し、濃縮し、酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、表題化合物を緑色油状物として得た (24 mg)。MS : (+) m/z 474.55 (M+1)。

40

【0431】

(d) 7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

50

7-ベンジルオキシ-2-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (47 mg, 0.10 mmol) および 10% Pd/C (20 mg) を、エタノールおよび酢酸エチルの混合物 (3 ml, 1:5) 中で混合し、室温で7時間水素化した後、濾過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色油状物として得た (39 mg)。MS: (+) m/z 384.34 (M+1), MS: (-) m/z 382.37 (M-1)。

【0432】

(e) [(7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2-フェニル-4-ピペリジン-1-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (39 mg, 0.10 mmol) およびグリシン (573 mg, 7.63 mmol) の 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (10.2 ml) 中の混合物を25時間還流させた後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (40 ml) に溶解し、ジクロロメタンで3回抽出した。残った水層を 1 N HCl (6 ml) を用いて pH=3 まで酸性にした。懸濁物を酢酸エチル (2×40 ml) で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物を黄色固体として得た (40 mg)。MS: (+) m/z 413.30 (M+1), MS: (-) m/z 411.33 (M-1)。

【0433】

実施例 81

{ [2-(4-tert-ブチル-フェニル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2-ブロモ-4-ブロモメチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル 2-ブロモ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (17 g, 68.0 mmol, Ryan Scientific から購入)、N-ブロモスクシンイミド (12.7 g, 71.4 mmol) および過酸化ベンゾイル (1.65 g, 6.8 mmol) をベンゼン 222 mL に懸濁させ、還流温度で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。反応混合物を飽和炭酸水素溶液、塩水、飽和塩化アンモニウム溶液、塩水で順に洗浄した。有機溶媒を乾燥し、濾過し、濃縮した。0-20%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、淡黄色固体 22.1 g を得た。¹HNMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 4.88 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J = 7.0 Hz), and 1.39 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

【0434】

(b) 2-ブロモ-4-{ [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-ブロモメチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (22.1 g, 67.3 mmol) を乾燥 N, N-ジメチルホルムアミド 169 mL に溶解した。N-(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) グリシンエチルエステル (17.1 g, 67.3 mmol) および炭酸カリウム (10.2 g, 74.0 mmol) を加え、反応物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。0-70%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、淡黄色固体 19.5 g を得た。MS: (+) m/z 501.1 (M+1)。

【0435】

(c) 2-(4-tert-ブチル-フェニル)-4-{ [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、2-ブロモ-4-{ [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.0 g, 2.0 mmol)、4-tert-ブチルフェニルボロン酸 (0.71 mg, 4

10

20

30

40

50

． 0 mmol)、炭酸セシウム (1.43 g、4.4 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) (347 mg、0.3 mmol) を 1, 4-ジオキサン 10 mL に懸濁させた。反応物を還流温度で一晩加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機混合物を飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩水溶液で順に洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して油状残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィで精製し、(0-70%) 酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いて表題化合物をシリカゲルから溶出させ、黄色油状物 1.11 g を得た。MS: (+) m/z 577.2 (M+Na⁺)。

【0436】

(d) 2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(2, 4-ジメトキシベンジル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル 10

2-(4-tert-ブチルフェニル)-4-[(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.11 g、2.0 mmol) を無水 THF 21 mL に溶解し、塩水ドライアイス浴で -15 °C まで冷却した。この冷溶液に、1.0 M のカリウム tert-ブトキシドの THF 溶液 4.4 mL をゆっくりと加え、反応物を -15 °C で 30 分間攪拌し、室温で 2 時間攪拌した。1 N HCl 4.4 mL および飽和塩化アンモニウム水溶液 150 mL を用いて反応をクエンチし、クロロホルム 150 mL で抽出した。有機画分を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。0-70% 酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、黄色の泡 0.5 g を得た。MS: (+) m/z 508.9 (M+1)。

【0437】

(e) 2-(4-tert-ブチルフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(2, 4-ジメトキシベンジル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (0.5 g、0.98 mmol) を無水ジクロロメタン 6.7 mL に溶解した。この溶液に、塩化チオニル 108 μL を加え、反応物を 5 時間攪拌した。微細ガラスフリットフィルターで溶液を濾過し、白色固体沈殿を集めた。冷ジクロロメタンで固体を 2 回洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルとに分配した。有機画分を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色固体 0.21 g を得た。MS: (+) m/z 357.0 (M+1)。

【0438】

(f) { [2-(4-tert-ブチルフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ } -酢酸

2-(4-tert-ブチルフェニル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (100 mg、0.28 mmol) およびグリシン (442 mg、5.89 mmol) を 0.5 N ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 11.2 mL に懸濁させた。反応物を還流温度で一晩加熱し、冷却し、濃縮した。残渣を水 (30 mL) に溶解し、2 N HCl で溶液を pH 1~2 まで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色固体 63 mg を得た。MS: (+) m/z 386.0 (M+1)。

【0439】

実施例 82

{ [2-(2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-6-イル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル]-アミノ } -酢酸

(a) 2-(2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシシン-6-イル)-4-{ [(2, 4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニル-メチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル 50

2-ブロモ-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 81 (b)) および 2- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) ボロン酸から、実施例 81 (c) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 557. 49 (M+1)。

【0440】

(b) 2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) -5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) -4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (d) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 533. 1 (M+Na⁺)。 10

【0441】

(c) 2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) -5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (e) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 359. 2 (M+1)。 20

【0442】

(d) { [2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (f) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 388. 2 (M+1)。

【0443】

実施例 83

[(2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸 30

(a) 2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 81 (b)) および 1-ベンゾチオフェン-3-イル-ボロン酸から、実施例 81 (c) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 555. 5 (M+1)。

【0444】

(b) 2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル 40

2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (d) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 508. 7 (M+1)。

【0445】

(c) 2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カル 50

ボン酸エチルエステルから、実施例 8 1 (e) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 357.2 (M+1)。

【0446】

(d) [(2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 8 1 (f) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 385.9 (M+1)。

【0447】

実施例 8 4

[(2-ビフェニル-4-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2-ビフェニル-4-イル-4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-プロモ-4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 8 1 (b)) および 1, 1'-ビフェニル-4-イル-ボロン酸から、実施例 8 1 (c) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 575.0 (M+1)。

【0448】

(b) 2-ビフェニル-4-イル-5-(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-ビフェニル-4-イル-4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 8 1 (d) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 551.1 (M+Na⁺)。

【0449】

(c) 2-ビフェニル-4-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-ビフェニル-4-イル-5-(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 8 1 (e) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 377.0 (M+1)。

【0450】

(d) [(2-ビフェニル-4-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2-ビフェニル-4-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 8 1 (f) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 406.3 (M+1)。

【0451】

実施例 8 5

[(2-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-プロモ-4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 8 1 (b)) および 1-ベンゾチオフェン-2-イル-ボロン酸から、実施例 8 1 (c) に類似した

10

20

30

40

50

条件下で調製した。MS: (+) m/z 555.4 (M+1)。

【0452】

(b) 2-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-5-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ [4,5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-4-{[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(d)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 508.7 (M+1)。

【0453】

(c) 2-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4,5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-5-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ [4,5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(e)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 357.3 (M+1)。

【0454】

(d) [(2-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4,5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4,5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(f)に類似した条件下で調製した。MS: (-) m/z 384.2 (M-1)。

【0455】

実施例86

[(7-ヒドロキシ-2-キノリン-3-イル-チアゾロ [4,5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4-{[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-キノリン-3-イルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブromo-4-{[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(実施例81(b))および3-キノリニルボロン酸から、実施例81(c)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 550.4 (M+1)。

【0456】

(b) 5-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-2-キノリン-3-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ [4,5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-{[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-キノリン-3-イルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(d)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 504.3 (M+1)。

【0457】

(c) 7-ヒドロキシ-2-キノリン-3-イルチアゾロ [4,5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

5-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-2-キノリン-3-イル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ [4,5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(e)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 352.3 (M+1)。

【0458】

(d) [(7-ヒドロキシ-2-キノリン-3-イルチアゾロ [4,5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2-キノリン-3-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (f) に類似した条件下で調製した。MS: (-) m/z 379.3 (M-1)。

【0459】

実施例 87

[(2-ベンゾフラン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 2-ベンゾフラン-2-イル-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

10

2-ブロモ-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 81 (b)) および 1-ベンゾフラン-2-イル-ボロン酸から、実施例 81 (c) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 539.4 (M+1)。

【0460】

(b) 2-ベンゾフラン-2-イル-5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-ベンゾフラン-2-イル-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (d) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 493.3 (M+1)。

20

【0461】

(c) 2-ベンゾフラン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-ベンゾフラン-2-イル-5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (e) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 341.3 (M+1)。

【0462】

30

(d) [(2-ベンゾフラン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

2-ベンゾフラン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (f) に類似した条件下で調製した。MS: (-) m/z 368.2 (M-1)。

【0463】

実施例 88

[(2-ジベンゾフラン-4-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 2-ジベンゾフラン-4-イル-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

40

2-ブロモ-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 81 (b)) およびジベンゾ [b, d] フラン-4-イル-ボロン酸から、実施例 81 (c) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 589.4 (M+1)。

【0464】

(b) 2-ジベンゾフラン-4-イル-5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

50

2-ジベンゾフラン-4-イル-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (d) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 543. 3 (M+1)。

【0465】

(c) 2-ジベンゾフラン-4-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-ジベンゾフラン-4-イル-5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (e) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 391. 3 (M+1)。

【0466】

(d) [(2-ジベンゾフラン-4-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

2-ジベンゾフラン-4-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (f) に類似した条件下で調製した。MS: (-) m/z 323. 4 (M-1)。

【0467】

実施例 89

{ [2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル) -4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブromo-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 81 (b)) および 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル-ボロン酸から、実施例 81 (c) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 541. 4 (M+1)。

【0468】

(b) 2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル) -5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル) -4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (d) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 495. 3 (M+1)。

【0469】

(c) 2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル) -5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (e) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 343. 3 (M+1)。

【0470】

(d) { [2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

2- (2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (f) に類似した条件下で調製した。MS: (-) m/z 370. 3 (M-1)。

【0471】

10

20

30

40

50

実施例 90

[(7-ヒドロキシ-2-ピリミジン-5-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -2-ピリミジン-5-イル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブromo-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 81 (b)) およびピリミジン-5-ボロン酸から、実施例 81 (c) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 501.4 (M+1)。

10

【0472】

(b) 5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-2-ピリミジン-5-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -2-ピリミジン-5-イル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (d) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 455.3 (M+1)。

【0473】

(c) 7-ヒドロキシ-2-ピリミジン-5-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

20

5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-2-ピリミジン-5-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (e) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 303.3 (M+1)。

【0474】

(d) [(7-ヒドロキシ-2-ピリミジン-5-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

7-ヒドロキシ-2-ピリミジン-5-イル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (f) に類似した条件下で調製した。MS: (-) m/z 330.2 (M-1)。

30

【0475】

実施例 91

{ [2- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) -7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブromo-4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (実施例 81 (b)) および 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸から、実施例 81 (c) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 579.4 (M+1)。

40

【0476】

(b) 2- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) -5- (2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- { [(2, 4-ジメトキシ-ベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (d) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 533.4 (M+1)。

50

【0477】

(c) 2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(e)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 381.3 (M+1)。

【0478】

(d) { [2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ }-酢酸

2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(f)に類似した条件下で調製した。MS: (-) 408.3 (M-1)。

【0479】

実施例92

{ [2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ }-酢酸

(a) 2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-4-{ [(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル }-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブromo-4-{ [(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル }-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(実施例81(b))および2-クロロピリジン-5-ボロン酸から、実施例81(c)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 534.3 (M+1)。

【0480】

(b) 2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-5-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-4-{ [(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル }-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(d)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 488.2 (M+1)。

【0481】

(c) 2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-5-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(e)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 336.3 (M+1)。

【0482】

(d) { [2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ }-酢酸

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(f)に類似した条件下で調製した。MS: (-) m/z 363.2 (M-1)。

【0483】

実施例93

{ [2-(6-ブトキシ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ }-酢酸

(a) { [2-(6-ブトキシ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[

10

20

30

40

50

4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸メチルエステル

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル(実施例92(c))(0.15g、0.45mmol)を、ナトリウム1-ブトキシドの1-ブタノール溶液(ナトリウム(45.2mg、1.96mmol))を無水1-ブタノール10mLに溶解することによって調製)に周囲温度で加えた。反応混合物を一晩還流させた後、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(94.3mg、0.49mmol)、グリシンメチルエステル塩酸塩(61.8mg、0.49mmol)、塩酸(10N、98.3μL、0.983mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(5.46mg、0.045mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁物に周囲温度で加えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した後、クロロホルム60mLを加えた。有機溶液を飽和塩化アンモニウム溶液、塩水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮した。0-100%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、白色固体10.6mgを得た。MS:(+)m/z 417.3(M+1)。

【0484】

(b){[2-(6-ブトキシ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

{[2-(6-ブトキシ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸メチルエステル(10.6mg、0.026mmol)のメタノール(1mL)溶液に、水酸化リチウム水溶液(1N、0.51mL)を周囲温度で加えた。反応混合物を50℃で1.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、水10mLを加えた。1N塩酸を加えることによって水溶液のpHを2~3に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、白色固体6.5mgを得た。MS:(+)m/z 403.3(M+1)。

【0485】

実施例94

{[7-ヒドロキシ-2-(6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a)7-ヒドロキシ-2-(6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル(実施例92(c))(0.25g、0.75mmol)およびトリエチルアミン(0.21mL、1.49mmol)のチオフェノール懸濁物を100℃で一晩加熱した。クロロホルム100mLを加えた。有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮した。0-100%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、淡黄色固体49.0mgを得た。MS:(+)m/z 410.3(M+1)。

【0486】

(b){[7-ヒドロキシ-2-(6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

7-ヒドロキシ-2-(6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例81(f)に類似した条件下で調製した。MS:(-)m/z 437.2(M-1)。

【0487】

実施例95

{[2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-シアノ-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a)2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ブロモ-7-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシーチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (実施例 91 (c)) (0.48 g、1.26 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (0.24 g、1.32 mmol) および過酸化ベンゾイル (30.5 mg、0.126 mmol) のベンゼン 4.2 mL 中の懸濁物を還流温度で 5 時間加熱した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム、塩水、飽和塩化アンモニウム溶液および塩水で順に洗浄した。有機溶液を乾燥し、濾過し、濃縮した。0-100% 酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、白色固体 0.44 g を得た。MS: (+) m/z 459.2 (M+1)。

10

【0488】

(b) 2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-シアノ-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-ブromo-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (0.25 mg、0.54 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (30.7 mg、0.055 mmol)、亜鉛末 (4.2 mg、0.065 mmol) およびシアン化亜鉛 (38.3 mg、0.33 mmol) の N, N'-ジメチルアセトアミド (1.1 mL) 中の混合物に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (24.9 mg、0.027 mmol) を加えた。反応混合物を 120 °C で 5 時間加熱した後、酢酸エチル (70 mL) を加えた。有機溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。0-100% 酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、表題化合物 0.19 g を淡黄色固体として得た。MS: (+) m/z 406.3 (M+1)。

20

【0489】

(c) { [2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-シアノ-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル] -アミノ} -酢酸

2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-シアノ-7-ヒドロキシチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 81 (f) に類似した条件下で調製した。MS: (-) m/z 433.2 (M-1)。

30

【0490】

実施例 96

{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

水酸化アンモニウム (28~30% (HCl 滴定 (NH₃ として))、290 mL、4.3 mol) を、クロロアセトアルデヒド (50 重量% 水溶液、182 mL、1.43 mol) およびアセト酢酸エチル (183 mL、1.43 mol) の混合物に 0 °C で滴下した。氷浴をはずし、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を 2 N 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。0-50% 酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、表題化合物 73.1 g を黄色固体として得た。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.55 (2H, d, J = 2.4 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.52 (3H, s), and 1.34 (3H, t, J = 7.4 Hz)。

40

【0491】

(b) 2-メチル-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (15 g、97.3 mmol) の N, N'-ジメチルホルムアミド 124 mL 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (

50

鉍物油中60%、4.66g、2.80mmol)を加えた。次いで、氷浴をはずし、反応混合物を周囲温度で10分間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却した後、1-ブromo-3-メチルブタンを加えた。氷浴をはずし、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(200mL)および酢酸エチル(600mL)を加え、反応をクエンチした。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮した。0-30%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、表題化合物18.3gを無色油状物として得た。MS: (+) m/z 224.4 (M+1)。

【0492】

(c) 4, 5-ジクロロ-2-メチル-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル 10

2-メチル-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル(16.5g、73.7mmol)およびN-クロロスクシンイミド(20.7g、154.7mmol)のN, N'-ジメチルホルムアミド247mL溶液を100℃で4時間加熱した。酢酸エチル(800mL)を加えた。有機溶液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。0-20%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、表題化合物12.9gを無色油状物として得た。¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.86 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.51 (s, 3H), 1.74-1.42 (m, 3H), 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), and 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

20

【0493】

(d) 2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4, 5-ジクロロ-2-メチル-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル(14.3g、48.9mmol)、N-ブromosクシンイミド(8.93g、50.2mmol)および過酸化ベンゾイル(1.18g、4.89mmol)を、ベンゼン123mLに懸濁させ、還流温度で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。反応混合物を、飽和炭酸水素溶液、塩水、飽和塩化アンモニウム溶液および塩水で順に洗浄した。有機溶媒を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗4, 5-ジクロロ-2-ブromomethyl-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル18.1gを褐色油状物として得た。

30

【0494】

tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステル(10.4g、51.3mmol)のN, N'-ジメチルホルムアミド90mL溶液に、0℃で水素化ナトリウム(鉍物油中60%、2.35g、58.7mmol)を加えた。次いで、氷浴をはずし、反応混合物を周囲温度で10分間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却した後、N, N'-ジメチルホルムアミド20mL中の粗4, 5-ジクロロ-2-ブromomethyl-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル(18.1g、48.9mmol)を加えた。氷浴をはずし、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(200mL)および酢酸エチル(350mL)を加え、反応をクエンチした。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-4, 5-ジクロロ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル24.1gを黒色油状物として得た。

40

【0495】

粗2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-4, 5-ジクロロ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル(24.1g、48.9mmol)を無水THF110mLに溶解し、アセトンドライアイス浴で-78℃まで冷却した。冷溶液に、1.0M カリウムtert-ブトキシドのTHF溶液77.0mLをゆっくりと加え、反応物を-78℃で30分

50

間攪拌し、この室温で10分間攪拌した。酢酸9.2 mLで反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣を塩化メチレン(184 mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(184 mL)を加え、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を塩化メチレン100 mLに溶解した。溶液が塩基性になるまでトリエチルアミンを加えた。反応混合物に空気を一晚流した後、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチル350 mLに溶解し、有機溶液を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮した。0-100%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、褐色の泡2.23 gを得た。MS: (+) m/z 345.2 (M+1)。

【0496】

(e) 7-ブロモ-2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル
2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(2.23 g、6.46 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(1.38 g、7.75 mmol)および過酸化ベンゾイル(156 mg、0.646 mmol)のベンゼン50 mL懸濁物を還流温度で5時間加熱した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム、塩水、飽和塩化アンモニウム溶液および塩水で順に洗浄した。有機溶液を乾燥し、濾過し、濃縮した。0-2%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、白色固体1.36 gを得た。MS: (+) m/z 423.1 (M+1)。

【0497】

(f) 7-シアノ-2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル
7-ブロモ-2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(1.16 g、2.74 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(228 mg、0.411 mmol)、亜鉛末(32.1 mg、0.493 mmol)およびシアン化亜鉛(290 mg、2.47 mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド(8.7 mL)中の混合物に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(188 mg、0.21 mmol)を加えた。反応混合物を120℃で1.5時間加熱した後、酢酸エチル(100 mL)を加えた。有機溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。0-30%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、表題化合物0.65 gを淡黄色固体として得た。MS: (+) m/z 370.2 (M+1)。

【0498】

(g) { [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸
7-シアノ-2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(80 mg、0.22 mmol)およびグリシン(324 mg、4.32 mmol)を、0.5 N ナトリウムメトキシドのメタノール溶液8.64 mLに懸濁させた。反応物を還流温度で一晩加熱し、冷却し、濃縮した。残渣を水(15 mL)に溶解し、1 N 塩酸を用いて溶液をpH 1~2になるまで酸性にした。表題化合物(60 mg)を濾過によって淡黄色固体として集めた。MS: (+) m/z 399.2 (M+1)。

【0499】

実施例 97

{ [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸
(a) 7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2

10

20

30

40

50

， 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-シアノ-2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (0.66 g, 1.78 mmol) (実施例 96 (f)) およびギ酸アンモニウム (2.25 g, 35.7 mmol) の酢酸エチル 62 mL 懸濁物に、10 重量%パラジウム/炭素 (312 mg) を加えた。反応混合物を 1 時間還流させた。触媒を濾別し、濾液を濃縮し、白色固体 0.48 g を得た。MS: (+) m/z 302.3 (M+1)。

【0500】

(b) { [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

10

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 96 (g) に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 331.3 (M+1)。

【0501】

実施例 98

{ [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (0.4 g, 1.33 mmol) (実施例 97 (a)) および無水酢酸 (0.25 mL, 2.65 mmol) の塩化メチレン (8 mL) 溶液に、周囲温度でトリエチルアミン (0.37 mL, 2.65 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で 2.5 時間攪拌した後、塩化メチレン 100 mL を加えた。有機溶液を水 80 mL で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮した。0-50%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、無色油状物 0.44 g を得た。MS: (+) m/z 344.3 (M+1)。

20

【0502】

(b) 4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

30

4-アセトキシ-7-シアノ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (0.44 g, 1.28 mmol) および N-クロロスクシンイミド (0.188 g, 1.41 mmol) の N, N'-ジメチルホルムアミド 8 mL 溶液を 100 °C で 1 時間加熱した。酢酸エチル (100 mL) を加えた。有機溶液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。0-40%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出するフラッシュクロマトグラフィで粗生成物を精製し、表題化合物 0.27 g を白色固体として得た。MS: (+) m/z 378.3 (M+1)。

【0503】

(c) { [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

40

4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(3-メチルブチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例 96 (g) に類似した条件下で調製した。MS: (-) m/z 363.3 (M-1)。

【0504】

実施例 99

{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-シクロヘキシルメチル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2-メチル-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

50

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル（実施例96(a)）および（プロモメチル）シクロヘキサンから、実施例96(b)に類似した条件下で調製した。¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.43 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.62 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.50 (3H, s), 1.78-0.88 (1H, m), and 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz)。

【0505】

(b) 4, 5-ジクロロ-2-メチル-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例96(c)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 318.3 (M+1)。

10

【0506】

(c) 2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4, 5-ジクロロ-2-メチル-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例96(d)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 371.3 (M+1)。

【0507】

(d) 7-ブロモ-2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

20

2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例96(e)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 449.0 (M+1)。

【0508】

(e) 7-シアノ-2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-ブロモ-2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例96(f)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 396.1 (M+1)。

【0509】

30

(f) { [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

7-シアノ-2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例96(g)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 425.1 (M+1)。

【0510】

実施例100

{ [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

(a) 7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

40

7-シアノ-2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル（実施例99(e)）から、実施例97(a)に類似した条件下で調製した。MS: (+) m/z 328.2 (M+1)。

【0511】

(b) { [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-シクロヘキシルメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例96(g)に類似した条件下で

50

調製した。MS: (+) m/z 357.2 (M+1)。

【0512】

実施例101

[(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 1-ベンジル-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(500mg、1.68mmol)、塩化ピバロイル(0.250mL、2.02mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(21mg、0.168mmol) およびトリエチルアミン(0.468mL、3.36mmol)のジクロロメタン(5mL)中の混合物を室温で1時間攪拌し、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaCl溶液で洗浄し、次いで、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の生成物を透明油状物として得た(599mg、93%)。¹HNMR(200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.62 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 6H), 6.53-6.51 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.41 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.47 (s, 9H), 1.41 (t, 3H, J = 7.3 Hz)。

【0513】

(b) 1-ベンジル-3-クロロ-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(67mg、0.176mmol)、NCS(28mg)、BzOOBz(2.3mg)の四塩化炭素(2mL)中の混合物を1時間還流させ、冷却し、溶媒を除去し、残渣をカラムで精製し、所望の生成物を得た(67mg)。¹HNMR(200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.63 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz), 1.46 (s, 9H), 1.41 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0514】

(c) [(1-ベンジル-3-クロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-ベンジル-3-クロロ-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(65mg)およびNaOMe/HOMe(0.94mL、0.5M)の混合物を1時間還流させ、冷却し、EtOAcと希HCl溶液とに分配し、有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをグリシン(236mg)およびNaOMe/HOMe(4.71mL)とともに一晚還流させ、続いて溶媒を除去し、残渣をMTBE(メチルtert-ブチルエーテル)と水とに分配し、2M HClを用いて水相をpH=1~2まで酸性にし、氷/水浴で冷却した後に固体を濾過によって集め、次いで、固体を凍結乾燥し、表題化合物を得た(27mg)。ESI(m/z): 360 (M+H)⁺。

【0515】

実施例102

[(4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル(5.197g、Suzukiら(1984) Synthesis (Stuttgart) 7:616-617にしたがって調製) MeI(2.07mL)のDMF(25mL)溶液を氷水浴で冷却し、これにNaH(1.33g、鈹物油中、純度60%)を窒素ガス流下で加えた。反応物を0℃で10分間攪拌し、室温で20分間攪拌し、希HCl溶液でクエンチし、氷/水で体積が約200mLになるまで希釈し、混合物を氷/水浴で冷却し、固体を濾過によって

集め、水で洗浄し、高減圧下で乾燥し、所望の粗生成物を粗い褐色～黄色の固体として得た (5.87 g)。¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.14-8.0 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 4.38 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.69 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0516】

(b) 5, 7-ジブromo-2-ブromoメチル-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル、NBSおよびBzOOBzから、実施例3(a)と類似の方法で調製した。表題化合物:¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.35 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.41 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.75 (s, 3H), 1.46 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

10

【0517】

(c) 5, 7-ジブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニル)メチル-アミノ]-メチル-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

5, 7-ジブromo-2-ブromoメチル-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例1(c)と類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.36 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.4-3.79 (m, 8H), 1.6-1.0 (m, 15H)。

20

【0518】

(d) 6, 8-ジブromo-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル

5, 7-ジブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニル)メチル-アミノ]-メチル-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(d)と類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.6 (br, s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.43 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.01 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0519】

(e) 4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル

30

6, 8-ジブromo-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物:¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.64-7.24 (m, 3H), 4.56 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.97 (s, 3H), 1.52 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0520】

(f) [(4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 300 (M+H)⁺。

40

【0521】

実施例103

[(4-ヒドロキシ-1, 9-ジメチル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 1-ブromo-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル

4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル (511 mg)、NBS (354 mg) およびBzOOBz (12.7 mg) の四塩化炭

50

素 (20 mL) 中の混合物を 25 分間還流させ、冷却し、溶媒を除去し、残渣をカラムで精製し、表題化合物を得た (773 mg)。ESI MS (m/z): 349 ($M+H$)⁺。

【0522】

(b) 4-ヒドロキシ-1, 9-ジメチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル

1-ブロモ-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル (197 mg)、テトラメチルスズ (0.094 mL) および Pd (PPh₃)₂Cl₂ (20 mg) の DMF (2 mL) 中の混合物を 120℃ で 45 分間加熱した。次いで、反応物を EtOAc と水とに分配し、次いで、有機相を飽和 NaCl 溶液で洗

10

浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、表題化合物を得た (118 mg)。ESI MS (m/z): 285 ($M+H$)⁺。

【0523】

(c) [(4-ヒドロキシ-1, 9-ジメチル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ヒドロキシ-1, 9-ジメチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 314 ($M+H$)⁺。

【0524】

実施例 104

20

[(4-ヒドロキシ-9-メチル-1-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4-ヒドロキシ-9-メチル-1-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル

1-ブロモ-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル (150 mg)、トリブチルフェニルスズ (0.169 mL) および Pd (PPh₃)₂Cl₂ (15 mg) の DMF (1.5 mL) 中の混合物を 120℃ で 41 分間加熱した。次いで、反応物を EtOAc と水とに分配し、次いで、有機相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、表題化合物を得た (94 mg)。ESI MS (m/z): 347 ($M+H$)⁺。

30

【0525】

(b) [(4-ヒドロキシ-9-メチル-1-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ヒドロキシ-9-メチル-1-フェニル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 376 ($M+H$)⁺。

【0526】

実施例 105

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

40

(a) 1-シアノ-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル

1-ブロモ-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステル (256 mg)、CuCN (132 mg) の NMP (N-メチル-2-ピロリジノン、2 mL) 中の混合物を 120℃ で 67 分間加熱した。混合物を、EtOAc および希水酸化アンモニウム溶液の攪拌混合物に注ぎ、濃 HCl で酸性にし、有機相を水相から分離し、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の生成物を得た (84 mg)。表題化合物、ESI MS (m/z): 296 ($M+H$)⁺。

【0527】

50

(b) [(1-シアノ-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-シアノ-4-ヒドロキシ-9-メチル-9H-β-カルボリン-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 325 (M+H)⁺。

【0528】

実施例106

{[3-ブロモ-7-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 3,7-ジブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例103(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 533 (M+H)⁺。

【0529】

(b) 3-ブロモ-7-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3,7-ジブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例105(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 480 (M+H)⁺。

【0530】

(c) {[3-ブロモ-7-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

3-ブロモ-7-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 509 (M+H)⁺。

【0531】

実施例107

{[7-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 7-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3-ブロモ-7-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 402 (M+H)⁺。

【0532】

(b) {[7-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

7-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 431 (M+H)⁺。

【0533】

実施例108

[(4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド[4,3-b]インドール-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル)

フェニルヒドラジン (8.92 g)、2-オキソ-酪酸 (10.11 g)、TsOH-水和物 (47.1 g) の EtOH (200 mL) 中の混合物を一晩還流させ、冷却し、固体を濾別し、EtOH で簡単に洗浄し、全ての液体を合わせ、濃縮して残渣を得て、これを EtOAc と水とに分配し、有機相を、飽和 NaHCO₃ 溶液および飽和 NaCl 溶液でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、結晶化して生成物を得た (15.6 g)。¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.65 (br, s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40-7.10 (m, 3H), 4.40 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.61 (s, 3H), 1.43 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0534】

10

(b) 3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル、ヨードベンゼン、CuI、N, N'-ジメチルエチレンジアミンおよびリン酸カリウムから、実施例 1 (a) と類似の方法で調製した。¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.7-7.0 (m, 9H), 4.15 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.67 (s, 3H), 1.10 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0535】

(c) 4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボン酸エチルエステル

3-メチル-1-フェニル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (1.708 g)、NBS (2.17 g) および BzOOBz (60 mg) の四塩化炭素 (20 mL) 中の混合物を 2 時間還流させ、混合物を冷却し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、中間体の臭化物を得た (1.263 g)。

20

【0536】

上述の中間体の臭化物 (1.263 g) を tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステル (586 mg) および NaH (150 mg、鉱物油中、純度 60%) と実施例 1 (c) と類似の方法で反応させ、中間体を得た (1.291 g)。

【0537】

次いで、この中間体を環化させ (KO^tBu)、Boc を除去し (TEA)、実施例 1 (d) と類似する空気媒介の芳香族化条件下で反応させ、表題生成物を得た。¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.37 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.60-7.20 (m, 8H), 4.54 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.50 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

30

【0538】

(d) [(4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 362 (M+H)⁺。

【0539】

実施例 109

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

40

(a) 1-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボン酸エチルエステル

4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボン酸エチルエステル、NBS および BzOOBz から、実施例 103 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 411 (M+H)⁺。

【0540】

(b) 1-シアノ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール

50

ー3-カルボン酸エチルエステルおよびCuCNから、実施例105(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 358 ($M+H$)⁺。

【0541】

(c) [(1-シアノ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-シアノ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 385 ($M-1$)⁻。

【0542】

実施例110

[(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4-ヒドロキシ-1-メチル-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-ブromo-4-ヒドロキシ-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボン酸エチルエステル、テトラメチルスズおよびビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)ジクロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)から、実施例103(b)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 347 ($M+H$)⁺。

【0543】

(b) [(4-ヒドロキシ-1-メチル-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ヒドロキシ-1-メチル-5-フェニル-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-3-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 376 ($M+H$)⁺。

【0544】

実施例111

[(1-ベンジル-3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 1-ベンジル-3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (155 mg)、Zn(CN)₂ (30 mg)、Zn末 (3.3 mg)、Pd₂(dba)₃ (19.4 mg)、dppf (23.5 mg) のDMA (1.5 mL) 中の混合物を120℃で90分間加熱し、混合物をEtOAcと水とに分配し、次いで、有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをカラムで精製し、所望の表題化合物を得た (100 mg)。¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.16 (s, 1H), 7.4-7.1 (m, 6H), 5.71 (s, 2H), 4.53 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.49 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0545】

(b) [(1-ベンジル-3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-ベンジル-3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 385 ($M+H$)⁺。

【0546】

実施例112

{ [3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (200 mg)、Zn(CN)₂ (31 mg)、Zn末 (3.5 mg)、Pd₂(dba)₃ (20 mg)、dppf (24.4 mg) のDMA (1 mL) 中の混合物を 120℃で 145 分間加熱し、混合物を EtOAc と水とに分配し、次いで、有機相を、順次、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをカラムで精製し、所望の表題化合物を得た (83 mg)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 402 (M+H)⁺。

10

【0547】

(b) { [3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 431 (M+H)⁺。

20

【0548】

実施例 113

{ [3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 7-ブロモ-3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、NBS および BzOObz から、実施例 103 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 480 (M+H)⁺。

30

【0549】

(b) 3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-ブロモ-3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、テトラメチルスズおよび Pd(PPh₃)₂Cl₂ から、実施例 103 (b) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 416 (M+H)⁺。

【0550】

(c) { [3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

40

3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 445 (M+H)⁺。

【0551】

実施例 114

{ [3,7-ジシアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 3,7-ジシアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

50

7-ブロモ-3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびCuCNから、実施例105(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 427 ($M+H$)⁺。

【0552】

(b) { [3, 7-ジシアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸
3, 7-ジシアノ-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 454 ($M-1$)⁻。

10

【0553】

実施例115

[(7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2, 3, 7-トリブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、NBSおよびBzOOBzから、実施例103(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 517 ($M+H$)⁺。

20

【0554】

(b) 2, 3-ジブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3, 7-トリブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびCuCNから、実施例105(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 464 ($M+H$)⁺。

【0555】

(c) 7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

30

2, 3-ジブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 308 ($M+H$)⁺。

【0556】

(d) [(7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 337 ($M+H$)⁺。

40

【0557】

実施例116

[(3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、NCSおよびBzOOBzから、実施例25(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.76 (s, 1H), 7.6-7.2 (m,

50

6HH0, 4.51(q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.47 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

【0558】

(b) 3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、Zn(CN)₂、Zn末、Pd₂(dba)₃およびdppfから、実施例111(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、¹HNMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.22 (s, 1H), 7.59-7.40 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 4.54 (q, 2H, J = 7.1Hz), 1.49 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

【0559】

10

(c) [(3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 369 (M-1)⁻。

【0560】

実施例117

{[2, 3-ジブromo-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

20

(a) 1-(4-フルオロ-ベンジル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例5(b)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 262 (M+H)⁺。

【0561】

(b) 4, 5-ジブromo-2-ブromoメチル-1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

CCl₄中の1-(4-フルオロ-ベンジル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル、NBSおよびBzOOBzから、実施例5(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 416 (M-HBr+H)⁺。

30

【0562】

(c) 4, 5-ジブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニル)メチル-アミノ]-メチル]-1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

1-4, 5-ジブromo-2-ブromoメチル-1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよびtert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステルから、実施例1(c)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 641 (M+Na⁺)。

【0563】

(d) 2, 3-ジブromo-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

40

4, 5-ジブromo-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニル)メチル-アミノ]-メチル]-1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから、実施例1(d)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 573 (M+H⁺)。

【0564】

(e) {[2, 3-ジブromo-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

2, 3-ジブromo-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/

50

HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 500 ($M+H$)。

【0565】

実施例118

[(4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2-メチル-1-フェネチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル
2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (11.43 g) および (2-ブロモエチル)-ベンゼン (20.20 mL) のDMF (100 mL) 溶液を氷/水浴で冷却し、これに注意深くNaH (3.88 g、鉍物油中60%懸濁物) を加えた。次いで、混合物を室温で一晩攪拌し、氷/水浴で再び冷却し、(2-ブロモエチル)-ベンゼン 20.20 mL および NaH 3.88 g をさらに反応物に加え、これをさらに5時間攪拌し、塩化アンモニウムおよび氷/水の混合物に注いで混合物をクエンチし、EtOAcで抽出し、EtOAc相を水で2回洗浄し、飽和NaCl溶液で洗浄し(1回)、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣をシリカカラムで精製し、所望の表題生成物 (3.30 g) を、回収した出発物質のピロール (6.31 g) とともに得た。表題化合物、ESI MS (m/z): 258 ($M+H$)⁺。

【0566】

(b) 4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1-フェネチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (3.30 g)、NBS (6.99 g) および BzOOBz (157 mg) の四塩化炭素 (50 mL) 中の混合物を4時間還流させ、混合物を冷却し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、カラムで精製して中間体の臭化物を得た (6.44 g)。

【0567】

上述の中間体の臭化物 (1.263 g) を、tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステル (2.605 g) および NaH (667 mg、鉍物油中、純度60%) と実施例1(c)と類似の方法で反応させ、中間体を得た (7.51 g)。

【0568】

次いで、この中間体を環化させ (KO^tBu)、Bocを除去し (TEA)、実施例1(d)と類似する空気媒介の芳香族化条件下で反応させ、表題生成物を得た (2.93 g)。

【0569】

次いで、上述の中間体 (2.93 g) を、EtOAc (50 mL) 中のギ酸アンモニウム (7.89 g) および Pd/C (666 mg、10% Pd-C、50% 水) とともに一晩還流し、冷却し、セライトの短いプラグで濾過し、濾液を水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣をカラムで精製し、表題化合物 (1.625 g) を得た。表題化合物、ESI MS (m/z): 311 ($M+H$)⁺。

【0570】

(c) [(4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 340 ($M+H$)⁺。

【0571】

実施例119

{[2,3-ジブロモ-7-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2,3,7-トリブロモ-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブロモ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、NBSおよびBzOOBzから、実施例103(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 549 (M+H)⁺。

【0572】

(b) 2, 3-ジブロモ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-4H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3, 7-トリブロモ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびCuCNから、実施例105(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 496 (M+H)⁺。

10

【0573】

(c) { [2, 3-ジブロモ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

2, 3-ジブロモ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 525 (M+H)⁺。

【0574】

実施例120

20

[(3-ブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 4-アセトキシ-7-シアノ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (206 mg)、無水酢酸 (0.127 mL) およびトリエチルアミン (0.187 mL) のジクロロメタン (2 mL) 中の混合物を室温で1時間攪拌し、混合物を濃縮し、残渣をカラムで精製し、表題化合物を得た (201 mg)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 350 (M+H)⁺。

【0575】

30

(b) 4-アセトキシ-3-ブロモ-7-シアノ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (1317-67-A)

4-アセトキシ-7-シアノ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、NBSおよびBzOOBzから、実施例103(a)のブロモ化手順と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 428 (M+H)⁺。

【0576】

(c) [(3-ブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

4-アセトキシ-3-ブロモ-7-シアノ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 428 (M+H)⁺。

40

【0577】

実施例121

{ [7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

(a) 7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブロモ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-

50

1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよび Pd/C から、実施例 6 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 340 ($M+H$)⁺。

【0578】

(b) { [7-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

7-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 369 ($M+H$)⁺。

10

【0579】

実施例 122

[(3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、NCS および BzOOBz から、実施例 25 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 379 ($M+H$)⁺。

【0580】

20

(b) 3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

3, 7-ジクロロ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、Zn(CN)₂、Zn 末、Pd₂(dba)₃ および dppe から、実施例 111 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 370 ($M+H$)⁺。

【0581】

(c) [(3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 399 ($M+H$)⁺。

30

【0582】

実施例 123

{ [2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(1(S)-フェニル-エチル)-1 H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2-メチル-1-(1 S-フェニル-エチル)-1 H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

1 S-フェニル-エチルアミン (28.05 g) および アセト酢酸エチル (31 mL) の混合物をそのまま室温で 2 時間攪拌し、トリエチルアミン (64.4 mL) をこの混合物に加え、氷/水浴で冷却し、内温を 20℃未満に維持しながらクロロアセトアルデヒド (88.2 mL、50 重量%水溶液) をゆっくりと加え、混合物を室温で一晩攪拌した。攪拌しやすくするために水 (50 mL) を加え、混合物を 100℃で一晩攪拌した。暗色混合物を冷却し、EtOAc と希 HCl 溶液とに分配し、EtOAc 相を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、同じ容積のヘキサンを加え、次いで、混合物をシリカプラグに通し、暗色の物質を部分的に除去し、濃縮し、残渣をカラムで精製し、所望の生成物を得た (7.725 g)。表題化合物、ESI MS (m/z): 258 ($M+H$)⁺。

40

【0583】

50

(b) 2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル(7.72g)、NBS(16.02g)およびBzOOBz(363mg)の四塩化炭素(80mL)中の混合物を1時間還流させ、混合物を冷却し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、カラムで精製し、中間体の臭化物(17.07g)を得た。ESI MS(m/z): 493 (M+H)⁺。

【0584】

上述の中間体の臭化物(17.07g)を、tert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステル(6.10g)およびNaH(1.56g、鉱物油中、純度60%)と実施例1(c)と類似の方法で反応させ、中間体を得た(17.36g)。ESI MS(m/z): 637 (M+Na)⁺。

【0585】

次いで、この中間体(17.36g)を環化させ(KO^tBu)、Bocを除去し(TEA)、実施例1(d)と類似する空気媒介の芳香族化条件下で反応させ、中間体を得た(7.375g)。表題化合物、ESI MS(m/z): 467 (M+H)⁺。

【0586】

(c) { [2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-(1(S)-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 496 (M+H)⁺。

【0587】

実施例124

{ [3-クロロ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

(a) 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、無水酢酸およびトリエチルアミンから、実施例120(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 382 (M+H)⁺。

【0588】

(b) 4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

密閉したバイアル中、4-アセトキシ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(103mg)、NCs(38mg)のMeCN(2mL)中の混合物を90℃で1時間加熱した。次いで、溶媒を除去し、残渣をカラムで精製し、所望の生成物を得た(67mg)。表題化合物、ESI MS(m/z): 416 (M+H)⁺。

【0589】

(c) { [3-クロロ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-4H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 403 (M+H)⁺。

【0590】

実施例125

10

20

30

40

50

[(1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-2, 3, 7-トリクロロ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、Zn(CN)₂、Zn末、Pd₂(dba)₃およびdppfから、実施111(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 390 (M+H)⁺。

【0591】

(b) [(1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸 10

1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 419 (M+H)⁺。

【0592】

実施例126

{ [4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル 20

2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 311 (M+H)⁺。

【0593】

(b) { [4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 340 (M+H)⁺。 30

【0594】

実施例127

[(2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 2, 3, 7-トリクロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

密閉したバイアル中、4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (112 mg)、NCS (163 mg) のMeCN (2 mL) 中の混合物を約95℃で一晩加熱した。次いで、溶媒を除去し、残渣をカラムで精製し、所望の生成物を得た (101 mg)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 385 (M+H)⁺。 40

【0595】

(b) 2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

DMA (N, N-ジメチルアセトアミド) 中の2, 3, 7-トリクロロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、Zn(CN)₂、Zn末、Pd₂(dba)₃およびdppfから、実施例111(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 376 (M+H)⁺。 50

+

【0596】

(c) [(2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 405 (M+H)⁺。

【0597】

実施例128

[(2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2, 3, 7-トリクロロ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびNCSから、実施例127(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 413 (M+H)⁺。

【0598】

(b) 2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

DMA中の2, 3, 7-トリクロロ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、Zn(CN)₂、Zn末、Pd₂(dba)₃およびdppfから、実施例111(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 404 (M+H)⁺。

【0599】

(c) [(2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 433 (M+H)⁺。

【0600】

実施例129

{[2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2, 3, 7-トリクロロ-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびNCSから、実施例127(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 413 (M+H)⁺。

【0601】

(b) 2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

DMA中の2, 3, 7-トリクロロ-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、Zn(CN)₂、Zn末、Pd₂(dba)₃およびdppfから、実施例111(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 404 (M+H)⁺。

【0602】

(c) {[2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-

10

20

30

40

50

エチル) - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] - アミノ} - 酢酸

2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 433 (M+H)⁺。

【0603】

実施例 130

[(1-ベンジル-3-ブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) - アミノ] - 酢酸

(a) 1-ベンジル-2, 3, 7-トリブロモ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル 10

1-ベンジル-2, 3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、NBS および BzOOBz から、実施例 103 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 531 (M+H)⁺。

【0604】

(b) 1-ベンジル-2, 3-ジブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-2, 3, 7-トリブロモ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび CuCN から、実施例 105 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 478 (M+H)⁺。 20

【0605】

(c) 1-ベンジル-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-2, 3-ジブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよび Pd/C から、実施例 6 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 322 (M+H)⁺。

【0606】

(d) 4-アセトキシ-1-ベンジル-7-シアノ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル 30

1-ベンジル-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、無水酢酸およびトリエチルアミンから、実施例 120 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 364 (M+H)⁺。

【0607】

(e) 4-アセトキシ-1-ベンジル-3-ブロモ-7-シアノ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

密閉したバイアル中、4-アセトキシ-1-ベンジル-7-シアノ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (225 mg)、NBS (116 mg) の MeCN (3 mL) 中の混合物を、90℃で一晩加熱した。次いで、溶媒を除去し、残渣をカラムで精製し、所望の生成物を得た (232 mg)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 442 (M+H)⁺。 40

【0608】

(f) [(1-ベンジル-3-ブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) - アミノ] - 酢酸

4-アセトキシ-1-ベンジル-3-ブロモ-7-シアノ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 429 (M+H)⁺。 50

【0609】

実施例131

{[4-ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2,3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1R-フェニル-エチルアミン、アセト酢酸エチル、クロロアセトアルデヒドおよびトリエチルアミンから出発して、2,3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルを合成する実施例123の工程(a)および(b)の反応順序に従って同様に調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 467 (M+H)⁺。

10

【0610】

(b) 4-ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2,3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 311 (M+H)⁺。

【0611】

(c) {[4-ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

4-ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 340 (M+H)⁺。

20

【0612】

実施例132

{[4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2,3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル、4-メトキシベンジルブロミドから出発して、2,3-ジブromo-1-(4-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルを合成する実施例117の工程(a)、(b)、(c)および(d)の反応順序に従って同様に調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 483 (M+H)⁺。

30

【0613】

(b) {[2,3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

2,3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 512 (M+H)⁺。

40

【0614】

(c) {[4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

{[2,3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 356 (M+H)⁺。

50

【0615】

実施例133

{ [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2, 3, 7-トリブromo-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (4.05 g) および NBS (1.61 g) の MeCN (30 mL) 中の混合物を10分間還流させ、反応混合物を氷/水浴で冷却し、所望の生成物の沈殿を集めた (1.418 g)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 583 (M+H)⁺。 10

【0616】

(b) 2, 3-ジブromo-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3, 7-トリブromo-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび CuCN から、実施例105 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 530 (M+H)⁺。

【0617】

(c) 7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル 20

2, 3-ジブromo-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよび Pd/C から、実施例6 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 352 (M+H)⁺。

【0618】

(d) { [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 381 (M+H)⁺。 30

【0619】

実施例134

[(1-ベンジル-7-シアノ-4-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 4-アセトキシ-1-ベンジル-7-シアノ-3-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-アセトキシ-1-ベンジル-3-bromo-7-シアノ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、テトラメチルスズおよび Pd(PPh₃)₂Cl₂ から、実施例103 (b) の Stilléメチル化工程と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 378 (M+H)⁺。 40

【0620】

(b) [(1-ベンジル-7-シアノ-4-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル) -アミノ] -酢酸

4-アセトキシ-1-ベンジル-7-シアノ-3-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 365 (M+H)⁺。

【0621】

実施例 1 3 5

{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (123 mg) および NCS (98 mg) の MeCN (3 mL) 中の混合物を 1 時間還流させた。反応混合物を冷却し、溶媒を除去し、残渣をカラムで精製し、所望の生成物を得た (105 mg)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 420 (M+H)⁺。

10

【0622】

(b) { [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 449 (M+H)⁺。

【0623】

実施例 1 3 6

{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

20

4-ヒドロキシ-1-(1R-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルから出発して、エナンチオマー：{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(1S-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸を合成する実施例 129 の工程 (a)、(b) および (c) の反応順序に従って同様に調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 433 (M+H)⁺。

【0624】

実施例 1 3 7

{ [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

30

(a) 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、無水酢酸およびトリエチルアミンから、実施例 120 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 394 (M+H)⁺。

【0625】

(b) 4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

40

MeCN 中の 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび NCS から、実施例 124 (b) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 428 (M+H)⁺。

【0626】

(c) { [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI M

50

S (m/z) : 415 (M+H)⁺.

【0627】

実施例138

{ [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモアセトアルデヒド (2-ブロモアセトアルデヒドジエチルアセタール 18.212 g およびシュウ酸二水和物 25.63 g) を加熱して蒸留して調製、詳細は米国特許第4,087,539号を参照) を、アセト酢酸エチルナトリウム塩 (9.84 g) のエタノール (100 mL) 混合物を氷/水浴で冷却したものに注意深く加え、添加後、混合物を室温で1時間攪拌し、パラ-アニシジン (9.56 g) を加え、得られた混合物を油浴で1時間還流させた。次いで、反応物を冷却し、溶媒を除去し、残渣を EtOAc と 1 M HCl 水溶液とに分配し、有機相を、水、飽和 NaCl 溶液で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、得られた残渣をカラム精製し、所望の生成物を得た (8.08 g)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 260 (M+H)⁺。

10

【0628】

(b) 2,3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルから出発して、2,3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルを合成する実施例3の工程 (a)、(b) および (c) の反応順序に従って同様に調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 469 (M+H)⁺。

20

【0629】

(c) 2,3,7-トリブロモ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の2,3-ジブロモ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび NBS から、実施例133 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 547 (M+H)⁺。

30

【0630】

(d) 2,3-ジブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2,3,7-トリブロモ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび CuCN から、実施例105 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 494 (M+H)⁺。

【0631】

(e) 7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2,3-ジブロモ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよび Pd/C から、実施例6 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 338 (M+H)⁺。

40

【0632】

(f) { [7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOM

50

e から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 367 ($M+H$)⁺。

【0633】

実施例 139

{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN 中の 7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび NCS から、実施例 135 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 406 ($M+H$)⁺。

【0634】

(b) { [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 435 ($M+H$)⁺。

【0635】

実施例 140

{ [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、無水酢酸およびトリエチルアミンから、実施例 120 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 380 ($M+H$)⁺。

【0636】

(b) 4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN 中の 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび NCS から、実施例 124 (b) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 414 ($M+H$)⁺。

【0637】

(c) { [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル-アミノ] -酢酸

4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 401 ($M+H$)⁺。

【0638】

実施例 141

{ [1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 4-アセトキシ-2, 3-ジブromo-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブromo-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ

[2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、無水酢酸およびトリエチルアミンから、実施例 120 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 513 ($M+H$)⁺。

【0639】

(b) 4-アセトキシ-1-(4-フルオロベンジル)-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-アセトキシ-2, 3-ジブromo-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、テトラメチルスズおよび Pd(PPh₃)₂Cl₂ から、実施例 19 (b) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 385 ($M+H$)⁺。

10

【0640】

(c) { [1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ }-酢酸

4-アセトキシ-1-(4-フルオロベンジル)-2, 3-ジメチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 372 ($M+H$)⁺。

【0641】

実施例 142

{ [7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ }-酢酸

20

(a) 2, 3-ジブromo-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

4-フルオロアニリンから出発して、2, 3-ジブromo-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルを合成する実施例 138 の工程 (a) および (b) の反応順序に従って同様に調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 457 ($M+H$)⁺。

【0642】

(b) 2, 3, 7-トリブromo-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

30

MeCN 中の 2, 3-ジブromo-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび NBS から、実施例 133 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 535 ($M+H$)⁺。

【0643】

(c) 2, 3-ジブromo-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3, 7-トリブromo-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび CuCN から、実施例 105 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 482 ($M+H$)⁺。

40

【0644】

(d) 7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブromo-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよび Pd/C から、実施例 6 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 326 ($M+H$)⁺。

【0645】

(e) { [7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピ

50

ロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 355 (M+H)⁺。

【0646】

実施例 143

{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび NCS から、実施例 135 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 394 (M+H)⁺。

【0647】

(b) { [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

2, 3-ジクロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 423 (M+H)⁺。

【0648】

実施例 144

{ [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、無水酢酸およびトリエチルアミンから、実施例 120 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 368 (M+H)⁺。

【0649】

(b) 4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の4-アセトキシ-7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび NCS から、実施例 124 (b) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 402 (M+H)⁺。

【0650】

(c) { [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 389 (M+H)⁺。

【0651】

実施例 145

{ [1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2,3-ジブromo-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 315 (M+H)⁺。

【0652】

(b) {[1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 344 (M+H)⁺。

【0653】

実施例146

[(2-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) [(2-シアノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸

[(2-ブromo-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル)-アミノ]-酢酸(50mg)、Zn(CN)₂(9.0mg)、Zn末(1.0mg)、Pd₂(dba)₃(5.9mg)、dppf(7.1mg)のDMA(1mL)中の混合物を120℃で60分加熱し、混合物を冷却し、DMSOで希釈し、C18逆相クロマトグラフィで精製し、所望の表題化合物を得た(33mg)。表題化合物、ESI MS(m/z): 337 (M+H)⁺。

【0654】

実施例147

{[1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2,3-ジブromo-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル、2-フルオロベンジルブromidから出発して、2,3-ジブromo-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルを合成する実施例117の工程(a)、(b)、(c)および(d)の反応順序に従って同様に調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 471 (M+H)⁺。

【0655】

(b) 1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2,3-ジブromo-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 315 (M+H)⁺。

【0656】

(c) {[1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS(m/z): 344 (M+H)⁺。

10

20

30

40

50

【0657】

実施例148

{ [4-ヒドロキシ-1-(2-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2,3-ジブromo-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル、2-メトキシベンジルクロリドから出発して、2,3-ジブromo-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルを合成する実施例117の工程(a)、(b)、(c)および(d)の反応順序に従って同様に調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 483 (M+H)⁺。

10

【0658】

(b) 1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2,3-ジブromo-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 327 (M+H)⁺。

【0659】

(c) { [4-ヒドロキシ-1-(2-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 356 (M+H)⁺。

20

【0660】

実施例149

{ [4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2,3-ジブromo-1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル、3-メトキシベンジルクロリドから出発して、2,3-ジブromo-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルを合成する実施例117の工程(a)、(b)、(c)および(d)の反応順序に従って同様に調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 483 (M+H)⁺。

30

【0661】

(b) 1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2,3-ジブromo-1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 327 (M+H)⁺。

40

【0662】

(c) { [4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 356 (M+H)⁺。

50

【0663】

実施例150

{ [7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) { [7-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

{ [7-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-フェニル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸 (30 mg)、Zn(CN)₂ (4.0 mg)、Zn末 (0.5 mg)、Pd₂(dba)₃ (3.2 mg)、dppf (3.8 mg) のDMA (1 mL) 中の混合物を120℃で90分間加熱し、混合物を冷却し、DMSOで希釈し、C18逆相クロマトグラフィで精製し、所望の表題化合物を得た (11 mg)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 431 (M+H)⁺。

10

【0664】

実施例151

{ [7-シアノ-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2, 3, 7-トリブromo-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

四塩化炭素中の2, 3-ジブromo-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、NBSおよびBzOOBzから、実施例103(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 549 (M+H)⁺。

20

【0665】

(b) 2, 3-ジブromo-7-シアノ-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3, 7-トリブromo-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびCuCNから、実施例105(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 496 (M+H)⁺。

30

【0666】

(c) 7-シアノ-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブromo-7-シアノ-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 340 (M+H)⁺。

【0667】

(d) { [7-シアノ-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

7-シアノ-1-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 369 (M+H)⁺。

40

【0668】

実施例152

{ [7-シアノ-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 2, 3, 7-トリブromo-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

50

四塩化炭素中の2, 3-ジブromo-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、NBSおよびBzOOBzから、実施例103(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 561 ($M+H$)⁺。

【0669】

(b) 2, 3-ジブromo-7-シアノ-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3, 7-トリブromo-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびCuCNから、実施例105(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 508 ($M+H$)⁺。

10

【0670】

(c) 7-シアノ-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブromo-7-シアノ-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 352 ($M+H$)⁺。

【0671】

(d) { [7-シアノ-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

20

7-シアノ-1-(2-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 381 ($M+H$)⁺。

【0672】

実施例153

{ [7-シアノ-1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

(a) 2, 3, 7-トリブromo-1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

30

四塩化炭素中の2, 3-ジブromo-1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、NBSおよびBzOOBzから、実施例103(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 561 ($M+H$)⁺。

【0673】

(b) 2, 3-ジブromo-7-シアノ-1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3, 7-トリブromo-1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびCuCNから、実施例105(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 508 ($M+H$)⁺。

40

【0674】

(c) 7-シアノ-1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブromo-7-シアノ-1-(3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 352 ($M+H$)⁺。

【0675】

50

(d) { [7-シアノ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

7-シアノ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 381 (M+H)⁺。

【0676】

実施例154

{ [2-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

(a) 1-(3-フルオロ-ベンジル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよび3-フルオロベンジルブロミドから、実施例5(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 262 (M+H)⁺。

【0677】

(b) 2, 3-ジブromo-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび2-ブromo-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

1-(3-フルオロ-ベンジル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル (9.75 g)、NBS (20.33 g) およびBzOOBz (452 mg) の四塩化炭素 (150 mL) 中の混合物を2時間還流させ、二臭化物および三臭化物の混合物を得た。混合物を冷却し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、中間体の臭化物を得た (17.18 g)。

【0678】

上述の中間体の臭化物 (17.18 g) を、THF (100 mL) 中のtert-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸エチルエステル (7.59 g) と混合し、氷/水浴で冷却し、KOBu-t (94 mL、1.0 M THF 溶液) をゆっくりと加えた。冷浴中で反応物を攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を、水、飽和NaCl溶液でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、結晶化した中間体を得た (19.77 g)。

【0679】

次いで、この中間体のBocを除去し(TEA)、実施例1(d)と類似する空気媒介の芳香族化条件下で反応させ、カラム精製した後に表題生成物を得た。2, 3-ジブromo-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (3.019 g) (ESI MS (m/z) : 471 (M+H)⁺) および2-ブromo-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (5.263 g) (ESI MS (m/z) : 393 (M+H)⁺)。

【0680】

(c) 2-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブromo-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (1000 mg)、Zn(CN)₂ (150 mg)、Zn末 (17 mg)、Pd₂(dba)₃ (59 mg)、dppf (71 mg) のDMA (8 mL) 中の混合物を120℃で90分間加熱し、混合物をEtOAcと水とに分配し、有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して残渣を得て、これをカラムで精製し、所望の表題化合物を得た (270 mg)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 340 (M+H)⁺。

【0681】

(d) { [2-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

2-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 369 (M+H)⁺。

【0682】

実施例155

{ [2,3-ジクロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸 10

(a) 2,3-ジクロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびNCSから、実施例135(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 408 (M+H)⁺。

【0683】

(b) { [2,3-ジクロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸 20

2,3-ジクロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 437 (M+H)⁺。

【0684】

実施例156

{ [1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

(a) 1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル 30

2,3-ジブromo-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 315 (M+H)⁺。

【0685】

(b) { [1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 344 (M+H)⁺。 40

【0686】

実施例157

{ [3-クロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ } -酢酸

(a) 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、無水酢酸およびトリエチルアミンから、実施例120(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) 50

: 382 (M+H)⁺。

【0687】

(b) 4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の4-アセトキシ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびNCSから、実施例124(b)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 416 (M+H)⁺。

【0688】

(c) { [3-クロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸 10

4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 403 (M+H)⁺。

【0689】

実施例158

{ [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸 20

(a) 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

7-シアノ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、無水酢酸およびトリエチルアミンから、実施例120(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 394 (M+H)⁺。

【0690】

(b) 4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の4-アセトキシ-7-シアノ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびNCSから、実施例124(b)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 428 (M+H)⁺。 30

【0691】

(c) { [3-クロロ-7-シアノ-4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 415 (M+H)⁺。 40

【0692】

実施例159

{ [7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

(a) 7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の2, 3-ジブromo-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびNBSから、実施例133(a)と類似の方法で調製し、三臭化中間体を得て、これを実施例105(a)のCuCN/NMPシアン化条件と類似の条件で反応させ、C-7-CN中間体を得て、これをさらに実施例6(a)の還元的脱臭素化条件(ギ酸アンモニウム、還流Et 50

OAc中Pd/C)と類似の条件で反応させ、所望の表題化合物を得た。表題化合物、ESI MS (m/z) : 340 (M+H)⁺。

【0693】

(b) { [7-シアノ-1-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

7-シアノ-1-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 369 (M+H)⁺。

【0694】

実施例160

{ [7-シアノ-1-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボニル]-アミノ}-酢酸

(a) 1-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステルおよび3,4-ジフルオロベンジルブロミドから、実施例5(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 280 (M+H)⁺。

【0695】

(b) 4,5-ジブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニル)メチル-アミノ]-メチル]-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

1-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル(12.48g)を、実施例5(b)と類似した三臭素化条件(CCl₄中のNBSおよびBzOOBz)で反応させ、粗三臭化中間体(24.57g)を得て、これを、実施例1(c)と類似の縮合条件で反応させ、表題の粗生成物を得た(29.59g)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 637 (M+H)⁺。

【0696】

(c) 2,3-ジブロモ-1-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

トルエン(100mL)中の粗4,5-ジブロモ-2-[(tert-ブトキシカルボニル-エトキシカルボニル)メチル-アミノ]-メチル]-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル(29.49g)を氷/水浴で冷却し、これに25%(重量)濃度のカリウムtert-ペントキシドのトルエン(67.04mL)溶液を約5分間かけて加え、その後、冷浴で1時間攪拌し、氷/水および塩化アンモニウムの混合物を攪拌したものにこの反応物を注ぎ、有機相を分離し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、環化した中間体を得た。次いで、中間体をトルエン50mLおよびTFA50mLに溶解し、室温で1時間攪拌し、濃縮し、残渣をトルエンと水とに分配し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウムで1回洗浄し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液に空気を一晩バブリングした。沈殿を表題生成物の第1の塊として集めた(8.161g)。濾液を濃縮し、カラムで直接精製し、表題生成物の第2の塊を得た(4.98g)。表題化合物、ESI MS (m/z) : 489 (M+H)⁺。

【0697】

(d) 2,3-ジブロモ-7-シアノ-1-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2,3-ジブロモ-1-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(4.98g)を、実施例103(a)の合成と類似した方法で臭素化し、粗三臭化生成物を得て、これを実施例105(a)のCuCN/NMPシアン化条件と類似の条件で反応させ、C-7-CN中

10

20

30

40

50

間体を得た。表題化合物、ESI MS (m/z): 514 ($M+H$)⁺。

【0698】

(e) 7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

2, 3-ジブromo-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、ギ酸アンモニウムおよびPd/Cから、実施例6(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 358 ($M+H$)⁺。

【0699】

(f) { [7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸 10

7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 387 ($M+H$)⁺。

【0700】

実施例161

{ [3-クロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

(a) 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル 20

7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、無水酢酸およびトリエチルアミンから、実施例120(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 400 ($M+H$)⁺。

【0701】

(b) 4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の4-アセトキシ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびNCSから、実施例124(b)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 434 ($M+H$)⁺。 30

【0702】

(c) { [3-クロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよびNaOMe/HOMeから、実施例1(e)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 421 ($M+H$)⁺。

【0703】

実施例162

{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボニル] -アミノ } -酢酸

(a) 2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびNCSから、実施例135(a)と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z): 408 ($M+H$)⁺。

【0704】

(b) { [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸
2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 437 (M+H)⁺。

【0705】

実施例 163

{ [3-クロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

10

(a) 4-アセトキシ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (1354-189-A)
7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、無水酢酸およびトリエチルアミンから、実施例 120 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 382 (M+H)⁺。

【0706】

(b) 4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の4-アセトキシ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびNCsから、実施例 124 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 416 (M+H)⁺。

20

【0707】

(c) { [3-クロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

4-アセトキシ-3-クロロ-7-シアノ-1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 403 (M+H)⁺。

30

【0708】

実施例 164

{ [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

(a) 2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

MeCN中の7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルおよびNCsから、実施例 135 (a) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 426 (M+H)⁺。

40

【0709】

(b) { [2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボニル] -アミノ} -酢酸

2, 3-ジクロロ-7-シアノ-1-(3, 4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル、グリシンおよび NaOMe/HOMe から、実施例 1 (e) と類似の方法で調製した。表題化合物、ESI MS (m/z) : 455 (M+H)⁺。

【0710】

実施例 165

50

[(1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボニル) -アミノ] -酢酸

(a) 1-ベンジル-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル
3-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル (1.196 g、文献 W. G. Terry, G. W. Kenner および G. Kornis Chem. Soc. 1965, 4389-4393 に従って調製) および臭化ベンジル (1.15 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド (17 mL) 溶液を氷/水浴で冷却し、この溶液に、窒素下で NaH (413 mg、鈹物油中、純度 60%) をゆっくりと加えた。混合物を氷浴で 25 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) でクエンチした。EtOAc で抽出し、有機相を水および飽和 NaCl 溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラム精製し、表題化合物を白色固体として得た (1.536 g)。¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.32-6.98 (m, 5 H), 6.75 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 5.48 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

【0711】

(b) 1-ベンジル-4, 5-ジクロロ-3-クロロメチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

氷浴中、上述のエステル (200 mg、0.87 mmol) の DMF (2.8 mL) 中の混合物に、トリクロロイソシアヌル酸 (TCIA) (135 mg、0.67 mmol) を 5 分間かけて少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、TCIA (45 mg、0.29 mmol) をさらに加え、反応をさらに 2 時間続けた。反応混合物を氷/水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (5% - 30% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) で精製し、表題化合物 125 mg を得た。¹HNMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.26 (m, 3 H), 7.05 (m, 2 H), 5.67 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H)。

【0712】

(c) 1-ベンジル-4, 5-ジクロロ-3- { [(2, 4-ジメトキシーベンジル) -エトキシカルボニルメチル-アミノ] -メチル} -1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル

上述のエステル (120 mg、0.36 mmol) および (2, 4-ジメトキシーベンジルアミノ) -酢酸エチルエステル (109 mg、0.43 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 中の混合物に、ヨウ化カリウム (89.6 mg、0.54 mmol) および炭酸カリウム (149 mg、1.08 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈した。不溶性固体を濾別し、濾液を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (15% - 70% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) で精製し、表題化合物 179 mg を得た。MS: (+) m/z 551.13; 549.09 (M+1)。

【0713】

(d) 1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

上述のエステル (175 mg、0.32 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液を、1 M KO^tBu の THF 溶液 (0.64 mL、0.64 mmol) に -78 °C で加えた。混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、室温まで加温し、この温度で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、黄色油状物を得た (149 mg)。ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、塩化チオニル (32 μl) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と酢酸エチルとに分配した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (10% - 60% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) で精製し、表題化合物 51.3 mg を得た。MS: (+) m/z

367.07; 365.10 (M+1)。

【0714】

(e) [(1-ベンジル-2,3-ジクロロ-7-ヒドロキシ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

上述のエステル(50mg、0.14mmol)およびグリシン(210mg、2.80mmol)の固体混合物に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(0.5M、4.2mL)を加えた。得られた混合物を20時間還流させ、冷却した後に濃縮した。残渣を

水(100mL)に溶解し、酢酸エチルで抽出した(激しい攪拌はしない)。水層を1N HCl溶液でpH=3~4になるまで酸性にした。沈殿を集め、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、表題化合物をオフホワイト色固体として得た(30mg)。MS: (+) m/z 394.10; 396.07 (M+1)。

【0715】

実施例166

[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2,2-ジメチル-チオプロピオンアミド(7.7g、65.8mmol)および2-クロロ酢酸エチル(9.26mL、67mmol)のエタノール150mL溶液を還流温度で24時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩水溶液で洗浄した。有機画分を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、橙色粘性物質14.1gを得た。MS (ESI+): 229.4 (M+1)。

【0716】

(b) 2-tert-ブチル-4-{[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-tert-ブチル-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(14.1g、62.1mmol)、N-プロモスクシンアミド(11.6g、65.2mmol)および過酸化ベンゾイル(1.4g、6.2mmol)の四塩化炭素160mL溶液を還流温度で16時間加熱し、冷却し、シリカゲルプラグで濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。溶液を濃縮し、黄色液体19.6gを得て、これを直接次の工程で使用した。

【0717】

粗4-プロモメチル-2-tert-ブチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(12.6g、41.0mmol)、N-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)グリシンエチルエステル(11.6g、41.0mmol)および炭酸カリウム(6.2g、45mmol)の部を無水DMF100mL中で18時間攪拌した。混合物を二相の水-酢酸エチル混合物に分配し、単離した有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して残渣を得て、フラッシュクロマトグラフィで10-35%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから所望の生成物を溶出させて精製した。黄色油状物13gを単離した。MS (ESI+): 479.4 (M+1)。

【0718】

(c) 2-tert-ブチル-5-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-tert-ブチル-4-{[(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(12.8g、26.7mmol)の無水THF350mL溶液を、外付の氷浴を用いて0℃まで冷却し、1N カリウムtert-ブトキシド53mLをゆっくりと加えた。反応物を0℃で2時間攪拌し、室温まで加温し、2時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液200mLおよび1N HCl 50mLで希釈した。有機画分

10

20

30

40

50

を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して生成物 11.5 g を得た。MS (ESI+) : m/z 433.4 (M+1)。

【0719】

(d) 2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-tert-ブチル-5-(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (1 g, 2.3 mmol) のジクロロメタン 23 mL 溶液を外部の氷浴を用いて 0℃ まで冷却し、塩化チオニル (253 μL, 3.47 mmol) を加えた。氷浴をはずし、反応物を室温で 16 時間攪拌した。ピリジン (500 μL) を加え、混合物を 5 分間攪拌した後、減圧下シリカゲルにて濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物を、10-50% 酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いたシリカゲルから溶出させ、淡黄色固体 363 mg を得た。MS (ESI-) : m/z 279.3 (M-1)

【0720】

(e) [(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (103 mg, 0.37 mmol) およびグリシン (247 mg, 3.3 mmol) の 0.5 N NaOMe のメタノール溶液 5.9 mL 中の懸濁物を、CEM Discovery マイクロ波反応器を用い、マイクロ波を照射して 120℃ で 15 分間加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルで懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 3 回抽出した。合わせた水性画分を濃 HCl で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して残渣を得た。粗生成物を C18 カラムの逆相クロマトグラフィで精製し、所望の生成物を 5-80% アセトニトリルの水溶液 + 0.1% ギ酸の勾配を用いて溶出させた。凍結乾燥した物質画分から、白色固体 10 mg を得た。MS (ESI-) : m/z 308.1 (M-1)。

【0721】

実施例 167

[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4-ブロモ-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (3.87 g, 13.8 mmol, 実施例 166 (d))、N-ブロモスクシンアミド (2.67 g, 15 mmol) および過酸化ベンゾイル (315 mg, 1.3 mmol) の四塩化炭素 46 mL 溶液を還流温度で 4 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィで 0-30% 酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから所望の生成物を溶出させて精製し、表題化合物 3.4 g を得た。MS (ESI-) : 356.99, 358.98 m/z (M-1, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

【0722】

(b) 2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (145 mg, 0.40 mmol)、テトラメチルスズ (220 μL, 1.6 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム II (30 mg, 0.04 mmol) の無水 DMF 2.5 mL 溶液を 130℃ で 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩水で順に洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗残渣を得

て、これをカラムクロマトグラフィ（10－50％酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出）で精製し、白色固体105mgを得た。MS（ESI－）： m/z 293.4（M－1）。

【0723】

（c）〔（2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-メチル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボニル）-アミノ〕-酢酸

2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-メチル-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルから、実施例166（e）に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS（ESI+）： m/z 266.9（M+1）。

【0724】

実施例168

〔（2-tert-ブチル-4-シアノ-7-ヒドロキシ-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボニル）-アミノ〕-酢酸

（a）2-tert-ブチル-4-シアノ-7-ヒドロキシ-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブromo-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル（100mg、0.28mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（13mg、0.014mmol）、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（15mg、0.028mmol）、亜鉛末（2mg、0.033mmol）およびシアン化亜鉛（20mg、0.168mmol）のジメチルアセトアミド0.56mL溶液を、窒素雰囲気下、115℃で5時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、セライトパッドで濾過した。有機画分を単離し、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗残渣を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィで10－60％酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから所望の生成物を溶出させて精製し、表題化合物61mgを得た。MS（ESI－）： m/z 304.1（M－1）。

【0725】

（b）〔（2-tert-ブチル-4-シアノ-7-ヒドロキシ-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボニル）-アミノ〕-酢酸

2-tert-ブチル-4-シアノ-7-ヒドロキシ-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル（85mg、0.28mmol）およびグリシン（188mg、2.5mmol）の0.5N NaOMeのメタノール溶液4.4mL懸濁物を還流温度で25時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、1N HClで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機画分を濃縮して残渣を得て、これをC18カラムの逆相クロマトグラフィで10－90％アセトニトリルの水溶液＋0.5％ギ酸の勾配を用いて所望の生成物を溶出させて精製した。凍結乾燥した物質画分から、白色固体50mgを得た。MS（ESI－）： m/z 333.0（M－1）。

【0726】

実施例169

〔（4-ブチル-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボニル）-アミノ〕-酢酸

（a）4-ブチル-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブromo-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ〔4, 5-c〕ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル（244mg、0.68mmol）、テトラブチルスズ（573μL、1.74mmol）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）-パラジウムII（49mg、0.07mmol）の無水DMF4.6mL溶液を130℃で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水および塩水で順に洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗残渣を得て、白色固体184mgを得た。MS（ESI+）： m/z 337.3（M+1）。

10

20

30

40

50

【0727】

(b) [(4-ブチル-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

4-ブチル-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例168(b)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS(ESI): m/z 363.9 (M-1)。

【0728】

実施例170

[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-(E)-スチリル)-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-スチリル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル(300mg、0.835mmol)、スチレンボロン酸(185mg、1.25mmol)、炭酸セシウム(675mg、2.08mmol)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)(143mg、0.12mmol)を無水1,4-ジオキサン4mLに懸濁させた。反応物を還流温度で18時間加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機混合物を、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩水溶液で順に洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗固体残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィで10-90%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから所望の生成物を溶出させて精製し、黄色油状物180mgを得た。MS: (+) m/z 382.9 (M+1)。

【0729】

(b) [(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-スチリル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-スチリル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例168(b)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製し、さらなる精製は行わなかった。MS(ESI): m/z 412.0 (M+1)。

【0730】

実施例171

[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルおよびトリブチルフェニルスズから、実施例169(a)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS(ESI): m/z 412.0 (M+1)。

【0731】

(b) [(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例168(b)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製し、さらなる精製は行わなかった。MS(ESI): m/z 412.0 (M+1)。

【0732】

実施例172

[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェネチル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェネチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェニル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (120 mg、0.31 mmol) および 10% パラジウム/炭素 75 mg の酢酸エチル：エタノールが 1：10 の 6 mL 懸濁物を 20 PSI の水素雰囲気下に置き、4 時間攪拌した。得られた混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。粗固体残渣をカラムクロマトグラフィで 0-30% 酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから所望の生成物を溶出させて精製し、白色固体 75 mg を得た。MS (ESI+) : m/z 385.0 (M+1)。

【0733】

10

(b) [(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェネチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-フェネチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例 168 (b) に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製し、さらなる精製は行わなかった。MS (ESI+) : m/z 412.0 (M+1)。

【0734】

実施例 173

[(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-イソプロピルスルファニルメチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

20

(a) 2-tert-ブチル-7-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-4-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチル (200 mg、0.68 mmol)、トリメチルアセチルクロリド (100 μ L、0.816 mmol)、DMAP (7.3 mg、0.06 mmol) およびトリエチルアミン (190 μ L、1.36 mmol) のジクロロメタン 4.5 mL 溶液を窒素雰囲気下で 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.10 N HCl および塩水で洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物 262 mg を得た。MS (ESI+) : m/z 378.9 (M+1)。

【0735】

30

(b) 2-tert-ブチル-7-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-4-イソプロピルスルファニルメチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

2-tert-ブチル-7-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-4-メチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (178 mg、0.47 mmol)、N-ブロモスクシンアミド (92 mg、0.52 mmol) および過酸化ベンゾイル (12 mg、0.05 mmol) の四塩化炭素 1.2 mL 溶液を還流温度で 16 時間加熱した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮して黄色油状物 206 mg を得て、これを次の工程で直接使用した。

【0736】

40

粗 4-ブロモメチル-2-tert-ブチル-7-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル (上述)、2-プロパンチオール (75 μ L、0.8 mmol) および炭酸セシウム (130 mg、0.4 mmol) の THF：メタノールが 1：1 の 0.8 mL 懸濁物を 22 時間攪拌した。得られた反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および塩水で洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、表題化合物 160 mg を得た。MS (ESI+) : m/z 452.95 (M+1)。

【0737】

(c) 2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-イソプロピルスルファニルメチル-チアゾロ [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

50

2-tert-ブチル-7-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシ)-4-イソプロピルスルファニルメチル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル(150mg、0.33mmol)およびナトリウムエトキシド(21%ナトリウムエトキシドのエタノール溶液215mg)のエタノール0.6mL溶液を90℃で2時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N HClおよび塩水で洗浄した。有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィで0-40%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いたシリカゲルから溶出させて精製し、透明油状物80mgを得た。MS(ESI+):m/z 368.9(M+1)。

【0738】

(d) [(2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-イソプロピルスルファニルメチル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

10

2-tert-ブチル-7-ヒドロキシ-4-イソプロピルスルファニルメチル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例168(b)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製し、さらなる精製は行わなかった。MS(ESI+):m/z 397.9(M+1)。

【0739】

実施例174

[(7-ヒドロキシ-2-メチル-4-フェニル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4-{[(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

20

2-ブロモ-4-{[(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(4g、8mmol、実施例81(b)、テトラメチルスズ(3.3mL、24mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムII(460mg、0.66mmol)の無水DMF50mL溶液を130℃で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩水で順に洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィ(15-60%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いたシリカゲルから溶出)で精製し、表題化合物3.13mgを得た。MS(ESI+):m/z 436.8(M+1)。

30

【0740】

(b) 7-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-{[(2,4-ジメトキシベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例166(c)~(d)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS(ESI-):m/z 237.0(M-1)。

【0741】

(c) 4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

40

7-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例167(a)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS(ESI+):m/z 316.8, 318.8(M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

【0742】

(d) 7-ヒドロキシ-2-メチル-4-フェニル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルおよびトリブチルフェニルスズから、実施例169(a)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS(ESI+):m/z 315

50

. 1 (M+1)。

【0743】

(e) [(7-ヒドロキシ-2-メチル-4-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2-メチル-4-フェニル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例168(b)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製し、さらなる精製は行わなかった。MS (ESI+) : m/z 343.96 (M+1)。

【0744】

実施例175

[(7-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例168(b)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製し、さらなる精製は行わなかった。MS (ESI+) : m/z 267.9 (M+1)。

【0745】

実施例176

[(7-ヒドロキシ-2-ナフタレン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-ナフタレン-2-イル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下、2-ブロモ-4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(1g、2mmol、実施例96(b))、2-ナフチレンボロン酸(688mg、4mmol)、炭酸セシウム(1.43g、4.4mmol)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)(347mg、0.3mmol)を無水1, 4-ジオキサン10mLに懸濁させた。反応物を還流温度で18時間加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機混合物を、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩水溶液で順に洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗固体残渣を得て、カラムクロマトグラフィーで5-40%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから所望の生成物を溶出させて精製し、表題化合物876mgを得た。MS : (+) m/z 548.9 (M+1)。

【0746】

(b) 5-(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-2-ナフタレン-2-イル-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-ナフタレン-2-イル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルから、実施例166(c)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS (ESI+) : m/z 525.1 (M+23)。

【0747】

(c) 7-ヒドロキシ-2-ナフタレン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

5-(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-2-ナフタレン-2-イル-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例166(d)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS (ESI+) : m/z 351.1 (M+1)。

【0748】

(d) [(7-ヒドロキシ-2-ナフタレン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2-ナフタレン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例168(b)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製し、さらなる精製は行わなかった。MS(E SI+): m/z 379.9 (M+1)。

【0749】

実施例177

[(7-ヒドロキシ-2-チオフエン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 3-(4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-チオフエン-2-イル-チアゾール-5-イル)-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステル

2-プロモ-4-[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(1g、2mmol、実施例96(b))、2-(トリブチルスタンニル)チオフエン(1.26mL、2mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムII(140mg、0.2mmol)の無水DMF 13mL溶液を130℃で20分間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび塩水で順に洗浄した。有機画分を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して粗残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィ(15-70%酢酸エチルのヘキサン溶液の勾配を用いてシリカゲルから溶出)で精製し、黄色油状物867mgを得た。MS(E SI+): m/z 527.2 (M+23)。

【0750】

(b) 5-(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-2-チオフエン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

3-(4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル-アミノ]-メチル}-2-チオフエン-2-イル-チアゾール-5-イル)-3-オキソ-プロピオン酸エチルエステルから、実施例166(c)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS(E SI+): m/z 458.7 (M+1)。

【0751】

(c) 7-ヒドロキシ-2-チオフエン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

5-(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-7-オキソ-2-チオフエン-2-イル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例166(d)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS(E SI+): m/z 306.9 (M+1)。

【0752】

(d) [(7-ヒドロキシ-2-チオフエン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

7-ヒドロキシ-2-チオフエン-2-イル-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステルから、実施例168(b)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製し、さらなる精製は行わなかった。MS(E SI+): m/z 335.9 (M+1)。

【0753】

実施例178

[(2-フラン-2-イル-7-ヒドロキシ-チアゾロ[4, 5-c]ピリジン-6-カルボニル)-アミノ]-酢酸

(a) 3-(4-{[(2, 4-ジメトキシ-ベンジル)-エトキシカルボニルメチル

ーアミノ]ーメチル}ー2ーフランー2ーイルーチアゾールー5ーイル)ー3ーオキソープロピオン酸エチルエステル

2ーブロモー4ー{[(2, 4ージメトキシーベンジル)ーエトキシカルボニルメチルーアミノ]ーメチル}ーチアゾールー5ーカルボン酸エチルエステルから、実施例177(a)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS (ESI+) : 511.1 m/z (M+23)。

【0754】

(b) 5ー(2, 4ージメトキシーベンジル)ー2ーフランー2ーイルー7ーオキソー4, 5, 6, 7ーテトラヒドローチアゾロ[4, 5ーc]ピリジンー6ーカルボン酸エチルエステル

3ー(4ー{[(2, 4ージメトキシーベンジル)ーエトキシカルボニルメチルーアミノ]ーメチル}ー2ーフランー2ーイルーチアゾールー5ーイル)ー3ーオキソープロピオン酸エチルエステルから、実施例166(c)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS (ESI+) : m/z 442.8 (M+1)。

【0755】

(c) 2ーフランー2ーイルー7ーヒドロキシーチアゾロ[4, 5ーc]ピリジンー6ーカルボン酸エチルエステル

5ー(2, 4ージメトキシーベンジル)ー2ーフランー2ーイルー7ーオキソー4, 5, 6, 7ーテトラヒドローチアゾロ[4, 5ーc]ピリジンー6ーカルボン酸エチルエステルから、実施例166(d)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製した。MS (ESI+) : m/z 290.9 (M+1)。

【0756】

(d) [(2ーフランー2ーイルー7ーヒドロキシーチアゾロ[4, 5ーc]ピリジンー6ーカルボニル)ーアミノ]ー酢酸

2ーフランー2ーイルー7ーヒドロキシーチアゾロ[4, 5ーc]ピリジンー6ーカルボン酸エチルエステルから、実施例168(b)に記載の実験手順と類似の条件下で表題化合物を調製し、さらなる精製は行わなかった。MS (ESI+) : m/z 319.9 (M+1)。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
			A 6 1 P	9/04	
			A 6 1 P	9/10	
			A 6 1 P	9/10	1 0 1
			A 6 1 P	11/00	

(72)発明者 ウー, ミン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, ヨークタン ドライブ 1 0 3 9

(72)発明者 タートル, エリック ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 2, ベルモント, モンセラート アベニュー 2 7 0 3

(72)発明者 ホー, ウェンーピン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 4, ロス アルトス, サウス スプリングー ロード 1 1 4 8

(72)発明者 アレンド, マイケル ピー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, バウンティー ドライブ 7 3 6, アパートメント 3 6 0 4

(72)発明者 チェン, ヘン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, ピンタ レーン 7 5 0

(72)発明者 フリッピン, リー エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 6 2, ウッドサイド, スカイライン ブールバード 1 7 6 5 9

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 2 4 6 1 2 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 4 / 1 0 8 1 2 1 (WO, A 1)

特開平 0 7 - 2 2 8 5 7 1 (JP, A)

特表 2 0 0 4 - 5 2 4 8 4 8 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

C07D 513/04

A61K 31/33-33/44