

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5284274号
(P5284274)

(45) 発行日 平成25年9月11日 (2013.9.11)

(24) 登録日 平成25年6月7日 (2013.6.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 213/73 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

C O 7 D 239/48 (2006.01)

C O 7 D 213/73

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 239/48

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C O 7 D 401/04

請求項の数 17 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-543495 (P2009-543495)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月20日 (2007.12.20)
 (65) 公表番号 特表2010-514742 (P2010-514742A)
 (43) 公表日 平成22年5月6日 (2010.5.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2007/002122
 (87) 国際公開番号 W02008/093024
 (87) 国際公開日 平成20年8月7日 (2008.8.7)
 審査請求日 平成22年12月14日 (2010.12.14)
 (31) 優先権主張番号 06/11353
 (32) 優先日 平成18年12月26日 (2006.12.26)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 504456798
 サノファイ
 フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ
 ュ・ラ・ボエティ・5 4
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

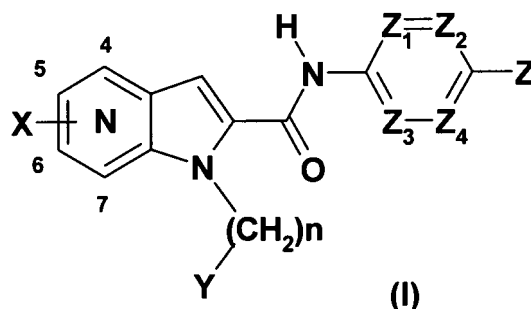
(54) 【発明の名称】 N - (アミノヘテロアリアル) - 1 H - ピロロピリジン - 2 - カルボキサミド誘導体、これらの調製、治療におけるこれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

塩基または酸付加塩としてのならびに水和物または溶媒和物の形の式 (I) に対応する化合物。

【化 1】



(I)

[式中、

ピロロピリジン核は、ピロロ [3, 2-b] ピリジン基、ピロロ [3, 2-c] ピリジン基、ピロロ [2, 3-c] ピリジン基またはピロロ [2, 3-b] ピリジン基であり；

ピロロピリジン核は、炭素位置 4、5、6 および / または 7 において、互いに同一でありまたは異なっていてよい、水素もしくはハロゲン原子または C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₇ - シクロアルキル、C₃ - C₇ - シクロアルキル - C₁ - C₆ - アルキレン、C₁ - C₆ - フルオロアルキル、C₁ - C₆ - アルコキシル、C₃ - C₇ - シクロアルコキ

シル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、シアノ、 C_1-C_6 -チオアルキル、-S(O)- C_1-C_6 -アルキル、-S(O)₂- C_1-C_6 -アルキル、SF₅、C(O)NR₁R₂、SO₂NR₁R₂、ニトロ、NR₁R₂、OCONR₁R₂、NR₃COR₄、NR₃CONR₁R₂、NR₃SO₂R₅、NR₃SO₂NR₁R₂、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールもしくはヘテロアリール基から選択される1つまたは複数の置換基Xで場合によって置換されており、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

10

nは、0、1、2または3に等しく；

Yは、アリールまたはヘテロアリールを表し、

このアリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、シアノ、 C_1-C_6 -チオアルキル、チオール、-S(O)- C_1-C_6 -アルキル、-S(O)₂- C_1-C_6 -アルキル、C(O)NR₁R₂、SO₂NR₁R₂、SF₅、ニトロ、OCONR₁R₂、NR₃COR₄、NR₃CONR₁R₂、NR₁R₂、NR₃SO₂NR₁R₂、NR₃COR₄、NR₃SO₂R₅、アリール- C_1-C_6 -アルキレンもしくはアリール基から選択される1つまたは複数の基で場合によって置換されており、このアリールおよびアリール- C_1-C_6 -アルキレンは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

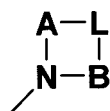
20

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄は、互いに独立に、窒素原子または基C(R₆)を表し、少なくとも1つが窒素原子に対応し、少なくとも1つが基C(R₆)に対応し；1位の窒素として定義される環内に存在する窒素原子、または複数窒素原子の1つは、この基準窒素に対して2位または4位の炭素原子がオキソまたはチオ基で置換されているときはR₇で場合によって置換されており；

30

Zは、式

【化2】



の、窒素原子によって結合された環式アミンを表し、

Aは、1つまたは2つの基R₈で場合によって置換された C_1-C_7 -アルキレン基を表し；

40

Bは、1つまたは2つの基R₉で場合によって置換された C_1-C_7 -アルキレン基を表し；

Lは、結合、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を表し；この窒素原子は、基R₁₀またはR₁₁で場合によって置換されており、

環式アミンZの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基R₁₂で場合によって置換されており；または

Zは、式NR_aR_bの、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表し、R_aおよびR_bは、互いに独立に、水素原子、または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロ

50

アルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン- O 、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、 C_1-C_6 -アルキル- $C(O)-$ 、 $HO-C(O)-C_1-C_6$ -アルキレン、 C_1-C_6 -アルキル- $O-C(O)-C_1-C_6$ -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、 R_a および R_b は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基 R_c で場合によって置換されていてもよく；

R_c は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン- O 、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、 C_1-C_6 -チオアルキル、 $-S(O)-C_1-C_6$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -アルキル、シアノ、 $C(O)NR_1R_2$ 、 NR_1R_2 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 NR_3COR_4 、 $NR_3SO_2R_5$ 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 NR_3COOR_5 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、 $NR_3SO_2NR_1R_2$ 、ヒドロキシル、チオール、オキソ、チオ、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_1 および R_2 は、互いに独立に、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールもしくはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；または R_1 および R_2 は、これらを担持する窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル基を形成し、前記基は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基で場合によって置換されており、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_3 および R_4 は、互いに独立に、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールもしくはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；または

R_3 および R_4 は、一緒にあって、 (C_2-C_5) アルキレン基を形成し；または

R_1 および R_3 は、一緒にあって、 (C_2-C_5) アルキレン基を形成し；

R_5 は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で

10

20

30

40

50

場合によって置換されており；または

R_3 および R_5 は、一緒になって、 $(C_2 - C_5)$ アルキレン基を形成し；

R_6 は、水素もしくはハロゲン原子または $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルコキシル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン-O-、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルコキシル、 $C_1 - C_6$ -チオアルキル、 $-S(O) - C_1 - C_6$ -アルキル、 $-S(O)_2 - C_1 - C_6$ -アルキル、ヒドロキシル、チオール、オキシ、チオ、アリール、アリール- $C_1 - C_6$ -アルキレン、ヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシル、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_7 は、水素原子、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルコキシル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン-O-、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルコキシル、アリール、アリール- $C_1 - C_6$ -アルキレンまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシル、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_8 、 R_9 および R_{10} は、

2つの基 R_8 が、一緒になって、結合または $C_1 - C_6$ -アルキレン基を形成することができるように；

2つの基 R_9 が、一緒になって、結合または $C_1 - C_6$ -アルキレン基を形成することができるように；

R_8 および R_9 が、一緒になって、結合または $C_1 - C_6$ -アルキレン基を形成することができるように；

R_8 および R_{10} が、一緒になって、結合または $C_1 - C_6$ -アルキレン基を形成することができるように；

R_9 および R_{10} が、一緒になって、結合または $C_1 - C_6$ -アルキレン基を形成することができるように、定義され；

R_{11} は、水素原子、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルコキシル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン-O-、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルコキシル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$ -アルキル-CO-、 $COOR_5$ 、 $C(O)NR_1R_2$ 、アリール- $C_1 - C_6$ -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルコキシル、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_{12} は、フッ素原子、 R_{13} で場合によって置換された $C_1 - C_6$ -アルキル基、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ -シクロアルク-1, 1-ジイル、(窒素原子において R_{11} で場合によって置換された) $C_3 - C_7$ -ヘテロシクロアルク-1, 1-ジイル基、 $C_1 - C_6$ -アルコキシル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルコキシル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン-O-、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルコキシル、

CO_2H 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 NR_1R_2 、 NR_3COR_4 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 NR_3COOR_5 、 $\text{NR}_3\text{CONR}_1\text{R}_2$ 、ヒドロキシル、チオール、オキソ、チオ、アリーール- C_1-C_6 -アルキレン、アリーール基を表し、このアリーールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_{13} は、 C_1-C_6 -アルコキシル (alkoxy)、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 NR_1R_2 、 NR_3COR_4 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 NR_3COOR_5 、ヒドロキシル基を表し；

一般式 (I) の化合物の1つまたは複数の窒素原子は、酸化された形であり得る。]

【請求項2】

ピロロピリジン核がピロロ [3, 2-b] ピリジン基、ピロロ [2, 3-c] ピリジン基またはピロロ [2, 3-b] ピリジン基であることを特徴とする、塩基または酸付加塩としてののらびに水和物または溶媒和物の形の請求項1に記載の式 (I) の化合物。

【請求項3】

互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の置換基Xが、水素もしくはハロゲン原子または C_1-C_6 -フルオロアルキル基から選択されることを特徴とする、塩基または酸付加塩としてののらびに水和物または溶媒和物の形の請求項1または2に記載の式 (I) の化合物。

【請求項4】

nが1に等しいことを特徴とする、塩基または酸付加塩としてののらびに水和物または溶媒和物の形の請求項1から3のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項5】

Yがアリーールまたはヘテロアリーールを表し、このアリーールまたはヘテロアリーールは、ハロゲン原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシルまたは C_1-C_6 -フルオロアルコキシル基から選択される1つまたは複数の基で場合によって置換されていることを特徴とする、塩基または酸付加塩としてののらびに水和物または溶媒和物の形の請求項1から4のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項6】

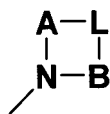
Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 が、互いに独立に、窒素原子または基 $\text{C}(\text{R}_6)$ を表し、少なくとも1つが窒素原子に対応し、少なくとも1つが基 $\text{C}(\text{R}_6)$ に対応し；

R_6 が、水素もしくはハロゲン原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -フルオロアルキルもしくは C_1-C_6 -アルコキシル基を表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩としてののらびに水和物または溶媒和物の形の請求項1から5のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項7】

Zが、式

【化3】



[式中、

Aは、1つまたは2つの基 R_8 で場合によって置換された C_1-C_7 -アルキレン基を表し；

Bは、1つまたは2つの基 R_9 で場合によって置換された C_1-C_7 -アルキレン基を

表し；

Lは、結合を表し；

環式アミンZの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基 R_{12} で場合によって置換されており； R_{12} は、フッ素原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 CO_2H 、 $C(O)O-C_1-C_6$ -アルキルまたはヒドロキシル基を表し；

R_8 および R_9 は、

2つの基 R_8 が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように；

2つの基 R_9 が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように；

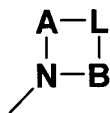
R_8 および R_9 が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように、定義される。】の、窒素原子によって結合された環式アミン；または

式NRaRb〔式中、RaおよびRbは、互いに独立に、水素原子、または C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- $C(O)-$ 、 $HO-C(O)-C_1-C_6$ -アルキレンもしくは C_1-C_6 -アルキル-O- $C(O)-C_1-C_6$ -アルキレンを表し、RaおよびRbは、基Rcで場合によって置換されていてもよく、Rcは、ヒドロキシルを表す。〕の、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩としてのならびに水和物または溶媒和物の形の請求項1から6のいずれか一項に記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

Zが、式

【化4】



〔式中、

Aは、基 R_8 で場合によって置換された C_1-C_7 -アルキレン基を表し；

Bは、基 R_9 で場合によって置換された C_1-C_7 -アルキレン基を表し；

Lは、結合を表し；

環式アミンZの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基 R_{12} で場合によって置換されており； R_{12} は、フッ素原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 CO_2H 、 $C(O)O-C_1-C_6$ -アルキルまたはヒドロキシル基を表し；

R_8 および R_9 は、

R_8 および R_9 が、一緒になって、結合を形成することができるように定義される。】の、窒素原子によって結合された環式アミン；または

式NRaRb〔式中、RaおよびRbは、互いに独立に、水素原子、または C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルキル- $C(O)-$ 、 $HO-C(O)-C_1-C_6$ -アルキレンもしくは C_1-C_6 -アルキル-O- $C(O)-C_1-C_6$ -アルキレン基を表し、RaおよびRbは、基Rcで場合によって置換されていてもよく、Rcは、ヒドロキシルを表す。〕の、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩としてのならびに水和物または溶媒和物の形の請求項7に記載の式(I)の化合物。

【請求項9】

Zが、窒素原子によって結合され、ピロリジニル、アゼチジニル、アザビシクロ〔3.2.0〕ヘプチルまたはアザビシクロ〔3.1.0〕ヘキシル基から選択される環式アミンを表し、この環式アミンの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基 R_{12} で場合によって置換されており； R_{12} は、フッ素原子、 C_1-C_6

10

20

30

40

50

ーアルキル、 C_1-C_6 ーアルコキシル、 C_3-C_7 ーシクロアルキルー C_1-C_6 ーアルキレンー O ー、 CO_2H 、 $C(O)O-C_1-C_6$ ーアルキルまたはヒドロキシル基を表し；または

Zが、式 NR_aR_b の、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表し、 R_a および R_b は、互いに独立に、水素原子、または C_1-C_6 ーアルキル、 C_1-C_6 ーアルキルー $C(O)$ ー、 $HO-C(O)-C_1-C_6$ ーアルキレンまたは C_1-C_6 ーアルキルー $O-C(O)-C_1-C_6$ ーアルキレン基を表し、 R_a および R_b は、基 R_c で場合によって置換されていてもよく、 R_c がヒドロキシルを表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩としてのならびに水和物または溶媒和物の形の請求項8に記載の式(I)の化合物。

10

【請求項10】

ピロロピリジン核が、ピロロ[3, 2-b]ピリジン基、ピロロ[2, 3-c]ピリジン基またはピロロ[2, 3-b]ピリジン基であり；

互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の置換基Xが、水素もしくはハロゲン原子または C_1-C_6 ーフルオロアルキル基から選択され；

nが、1に等しく；

Yが、アリールまたはヘテロアリールを表し、このアリールまたはヘテロアリールが、ハロゲン原子または C_1-C_6 ーアルキル、 C_1-C_6 ーフルオロアルキル、 C_1-C_6 ーアルコキシル、 C_1-C_6 ーフルオロアルコキシル基から選択される1つまたは複数の基で場合によって置換されており；

20

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 が、互いに独立に、窒素原子または基 $C(R_6)$ を表し、少なくとも1つが窒素原子に対応し、少なくとも1つが基 $C(R_6)$ に対応し；

R_6 が、水素もしくはハロゲン原子または C_1-C_6 ーアルキル、 C_1-C_6 ーフルオロアルキルもしくは C_1-C_6 ーアルコキシル基を表し；

Zが、窒素原子によって結合され、ピロリジニル、アゼチジニル、アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプチルまたはアザビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル基から選択される環式アミンを表し、この環式アミンの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基 R_{12} で場合によって置換されており； R_{12} は、フッ素原子、 C_1-C_6 ーアルキル、 C_1-C_6 ーアルコキシル、 C_3-C_7 ーシクロアルキルー C_1-C_6 ーアルキレンー O ー、 CO_2H 、 $C(O)O-C_1-C_6$ ーアルキルまたはヒドロキシル基を表し；または

30

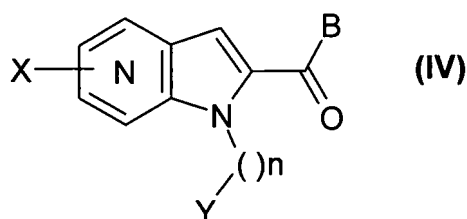
Zが、式 NR_aR_b の、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表し、 R_a および R_b は、互いに独立に、水素原子、または C_1-C_6 ーアルキル、 C_1-C_6 ーアルキルー $C(O)$ ー、 $HO-C(O)-C_1-C_6$ ーアルキレンもしくは C_1-C_6 ーアルキルー $O-C(O)-C_1-C_6$ ーアルキレン基を表し、 R_a および R_b は、基 R_c で場合によって置換されていてもよく、 R_c はヒドロキシルを表すことを特徴とする、塩基または酸付加塩としてのならびに水和物または溶媒和物の形の請求項1から9のいずれか一項に記載の式(I)の化合物。

【請求項11】

一般式(IV)

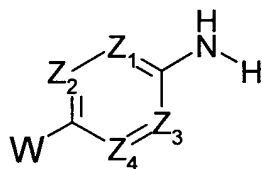
40

【化5】



[式中、X、Yおよびnは請求項1に記載の一般式(I)において定義されている通りであり、Bは塩素原子を表す。]の化合物と、一般式(V)

【化 6】

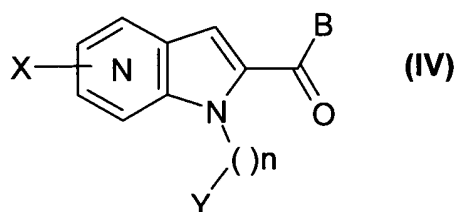


〔式中、 $W=Z$ であり、 Z 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 は請求項1に記載の一般式（I）において定義されている通りである。〕のアミンとを溶媒中で反応させることを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の式（I）の化合物の調製方法。

【請求項12】

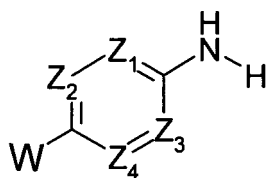
一般式（IV）

【化 7】



〔式中、 X 、 Y および n は請求項1に記載の一般式（I）において定義されている通りであり、 B はヒドロキシル基を表す。〕の化合物と、一般式（V）

【化 8】

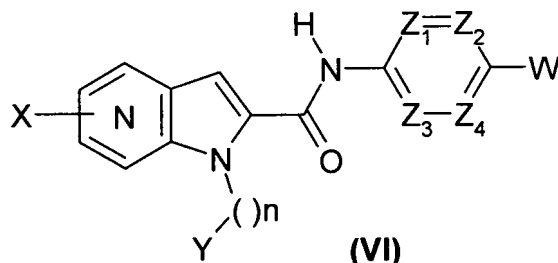


〔式中、 $W=Z$ であり、 Z 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 は請求項1に記載の一般式（I）において定義されている通りである。〕のアミンとを溶媒中カップリング剤および場合によって塩基の存在下で反応させることを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の式（I）の化合物の調製方法。

【請求項13】

一般式（VI）

【化 9】



〔式中、 X 、 Y 、 n 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 および Z_4 は請求項1に記載の一般式（I）において定義されている通りであり、 W はハロゲン原子を表す。〕の化合物と、 Z が一般式（I）において定義されている通りである式 $Z-H$ のアミンとを反応させることを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の式（I）の化合物の調製方法。

【請求項14】

式（Va）、（Vb）、（Vd）、（Ve）、（Vf）、（Vg）

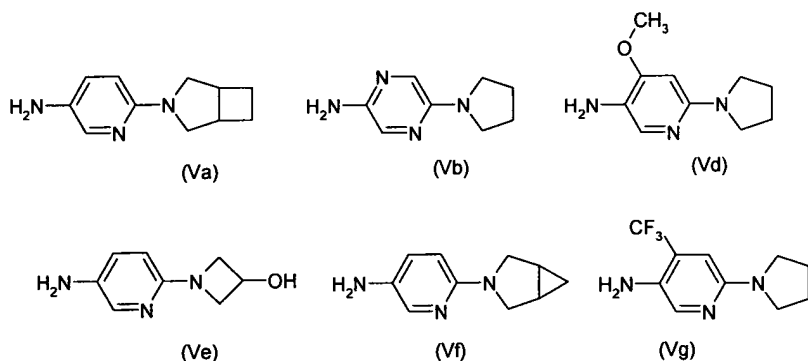
10

20

30

40

【化 1 0】



10

の化合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または式 (I) の化合物の医薬として許容し得る塩または水和物もしくは溶媒和物を含むことを特徴とする医薬品。

【請求項 1 6】

請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または前記化合物の医薬として許容し得る塩、水和物もしくは溶媒和物、ならびに少なくとも 1 つの医薬として許容し得る賦形剤を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 7】

20

疼痛、炎症、泌尿器障害、婦人科系障害、胃腸障害、呼吸器系障害、乾癬、そう痒症、皮膚、眼もしくは粘膜の刺激、単純ヘルペス、帯状ヘルペスから選択される T R P V 1 型受容体に関係する病状の予防もしくは治療または鬱病もしくは代謝障害の治療を意図する医薬品を調製するための請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、T R P V 1 (またはV R 1) 型受容体に対してインビトロおよびインビボでアンタゴニスト活性を示すN- (アミノヘテロアリール) -1 H-ピロロピリジン-2

30

カルボキサミドから誘導された化合物に関する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 2】

本発明の第 1 の目的は、以下に示す一般式 (I) に対応する化合物に関する。

【0 0 0 3】

本発明の別の目的は、一般式 (I) の化合物の調製方法に関する。

【0 0 0 4】

本発明の別の目的は、特に医薬品または医薬組成物における一般式 (I) の化合物の使用に関する。

40

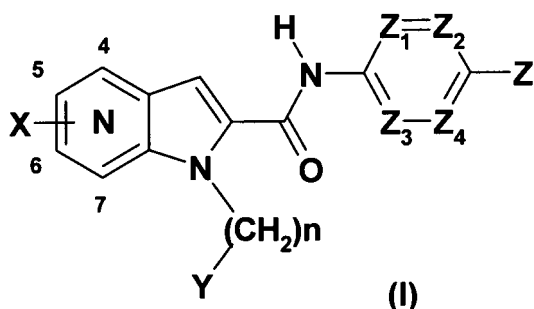
【課題を解決するための手段】

【0 0 0 5】

本発明の化合物は、一般式 (I) に対応する。

【0 0 0 6】

【化 1】



〔式中、

ピロロピリジン核は、ピロロ〔3, 2-b〕ピリジン基、ピロロ〔3, 2-c〕ピリジン基、ピロロ〔2, 3-c〕ピリジン基またはピロロ〔2, 3-b〕ピリジン基であり；

ピロロピリジン核は、炭素位置4、5、6および／または7において、互いに同一であってよいまたは異なっていてよい、水素もしくはハロゲン原子またはC₁-C₆-アルキル、C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキレン、C₁-C₆-フルオロアルキル、C₁-C₆-アルコキシル、C₃-C₇-シクロアルコキシル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキレン-O-、C₁-C₆-フルオロアルコキシル、シアノ、C₁-C₆-チオアルキル、-S(O)-C₁-C₆-アルキル、-S(O)₂-C₁-C₆-アルキル、SF₅、C(O)NR₁R₂、SO₂NR₁R₂、ニトロ、NR₁R₂、OCONR₁R₂、NR₃COR₄、NR₃CONR₁R₂、NR₃SO₂R₅、NR₃SO₂NR₁R₂、アリール-C₁-C₆-アルキレン、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキレン、アリールもしくはヘテロアリール基から選択される1つまたは複数の置換基Xで場合によって置換されており、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキレン、C₁-C₆-フルオロアルキル、C₁-C₆-アルコキシル、C₁-C₆-フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

nは、0、1、2または3に等しく；

Yは、アリールまたはヘテロアリールを表し、

このアリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン原子またはC₁-C₆-アルキル、C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキレン、C₁-C₆-フルオロアルキル、ヒドロキシル、C₁-C₆-アルコキシル、C₃-C₇-シクロアルコキシル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキレン-O-、C₁-C₆-フルオロアルコキシル、シアノ、C₁-C₆-チオアルキル、チオール、-S(O)-C₁-C₆-アルキル、-S(O)₂-C₁-C₆-アルキル、C(O)NR₁R₂、SO₂NR₁R₂、SF₅、ニトロ、OCONR₁R₂、NR₃COR₄、NR₃CONR₁R₂、NR₁R₂、NR₃SO₂NR₁R₂、NR₃COR₄、NR₃SO₂R₅、アリール-C₁-C₆-アルキレンもしくはアリール基から選択される1つまたは複数の基で場合によって置換されており、このアリールおよびアリール-C₁-C₆-アルキレンは、ハロゲン、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキレン、C₁-C₆-フルオロアルキル、C₁-C₆-アルコキシル、C₁-C₆-フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄は、互いに独立に、窒素原子または基C(R₆)を表し、少なくとも1つが窒素原子に対応し、少なくとも1つが基C(R₆)に対応し；1位の窒素として定義される環内に存在する窒素原子、または複数窒素原子の1つは、この基準窒素に対して2位または4位の炭素原子がオキソまたはチオ基で置換されているときはR₇で場合によって置換されており；

Zは、式：

【0007】

10

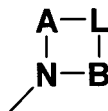
20

30

40

50

【化 2】



の、窒素原子によって結合された環式アミンを表し、

Aは、1つまたは2つの基 R_8 で場合によって置換された C_1-C_7 -アルキレン基を表し；

Bは、1つまたは2つの基 R_9 で場合によって置換された C_1-C_7 -アルキレン基を表し；

Lは、結合、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を表し；この窒素原子は、基 R_{10} または R_{11} で場合によって置換されており、

環式アミンZの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基 R_{12} で場合によって置換されており；または

Zは、式 NR_aR_b の、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表し、 R_a および R_b は、互いに独立に、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、 C_1-C_6 -アルキル-C(O)-、 $HO-C(O)-C_1-C_6$ -アルキレン、 C_1-C_6 -アルキル-O-C(O)- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、 R_a および R_b は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基 R_c で場合によって置換されていてもよく；

R_c は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、 C_1-C_6 -チオアルキル、 $-S(O)-C_1-C_6$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -アルキル、シアノ、 $C(O)NR_1R_2$ 、 NR_1R_2 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 NR_3COR_4 、 $NR_3SO_2R_5$ 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 NR_3COOR_5 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、 $NR_3SO_2NR_1R_2$ 、ヒドロキシル、チオール、オキソ、チオ、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_1 および R_2 は、互いに独立に、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールもしくはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；または R_1 および R_2 は、これらを担持する窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル基を形成し、前記基は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基で場合によって置換されており、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキ

10

20

30

40

50

ル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_3 および R_4 は、互いに独立に、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールもしくはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；または

R_3 および R_4 は、一緒になって、 (C_2-C_5) アルキレン基を形成し；または

R_1 および R_3 は、一緒になって、 (C_2-C_5) アルキレン基を形成し；

R_5 は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；または

R_3 および R_5 は、一緒になって、 (C_2-C_5) アルキレン基を形成し；

R_6 は、水素もしくはハロゲン原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、 C_1-C_6 -チオアルキル、-S(O)- C_1-C_6 -アルキル、-S(O)₂- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシル、チオール、オキシ、チオ、アリール、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、ヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_7 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、アリール、アリール- C_1-C_6 -アルキレンまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_8 、 R_9 および R_{10} は、

2つの基 R_8 が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように；

2つの基 R_9 が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように；

R_8 および R_9 が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように；

R_8 および R_{10} が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように；

R_9 および R_{10} が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように、定義され；

R_{11} は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 -アルキル-CO-、 $COOR_5$ 、 $C(O)NR_1R_2$ 、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

10

R_{12} は、フッ素原子、 R_{13} で場合によって置換された C_1-C_6 -アルキル基、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -シクロアルク-1, 1-ジイル、(窒素原子において R_{11} で場合によって置換された) C_3-C_7 -ヘテロシクロアルク-1, 1-ジイル基、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、 CO_2H 、 $C(O)O-C_1-C_6$ -アルキル、 $C(O)NR_1R_2$ 、 NR_1R_2 、 NR_3COR_4 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 NR_3COOR_5 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、ヒドロキシル、チオール、オキソ、チオ、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリール基を表し、このアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

20

R_{13} は、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 $C(O)NR_1R_2$ 、 NR_1R_2 、 NR_3COR_4 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 NR_3COOR_5 、ヒドロキシル基を表す。]

【0008】

一般式 (I) の化合物において、1つまたは複数の窒素原子は、酸化された形 (酸化N) であり得る。

30

【0009】

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第1のサブグループの化合物は、ピロロピリジン核がピロロ [3, 2-b] ピリジン基、ピロロ [2, 3-c] ピリジン基またはピロロ [2, 3-b] ピリジン基である化合物を含む。

【0010】

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第2のサブグループの化合物は、 n が0に等しい場合に、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の置換基 X が、水素もしくはハロゲン原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、シアノ、 C_1-C_6 -チオアルキル、 $-S(O)-C_1-C_6$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -アルキル、 SF_5 、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、ニトロ、 NR_1R_2 、 $OCONR_1R_2$ 、 NR_3COR_4 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 、 $NR_3SO_2NR_1R_2$ 基から選択される化合物を含む。

40

【0011】

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第3のサブグループの化合物は、 $n = 0$ または1であるときに、 Y が裸フェニルとは異なる化合物を含む。

【0012】

50

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第 4 のサブグループの化合物は、互いに同一であり得るまたは異なり得る 1 つまたは複数の置換基 X が、水素もしくはハロゲン原子、特にフッ素原子または $C_1 - C_6$ -フルオロアルキル基、特にトリフルオロメチルから選択される化合物を含む。

【0013】

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第 5 のサブグループの化合物は、n が 1 に等しい化合物を含む。

【0014】

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第 6 のサブグループの化合物は、Y がアリール、特にフェニル、またはヘテロアリール、特にピリジニルを表し、アリールまたはヘテロアリールが、ハロゲン原子、特にフッ素もしくは塩素原子、または $C_1 - C_6$ -アルキル基、特にメチル、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルキル基、特にトリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ基、特にメトキシ、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルコキシ基、特にトリフルオロメトキシから選択される 1 つまたは複数の基、特に 1 つまたは 2 つの基で場合によって置換された化合物を含む。

【0015】

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第 7 のサブグループの化合物は、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 が、互いに独立に、窒素原子または基 $C(R_6)$ を表し、少なくとも 1 つが窒素原子に対応し、少なくとも 1 つが基 $C(R_6)$ に対応し；

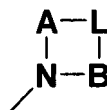
R_6 が、水素もしくはハロゲン原子、特にフッ素原子、または $C_1 - C_6$ -アルキル基、特にメチル、 $C_1 - C_6$ -フルオロアルキル基、特にトリフルオロメチル、または $C_1 - C_6$ -アルコキシ基、特にメトキシを表す化合物を含む。

【0016】

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第 8 のサブグループの化合物は、Z が、式

【0017】

【化 3】



[式中、

A は、1 つまたは 2 つの基 R_8 で場合によって置換された $C_1 - C_7$ -アルキレン基を表し；

B は、1 つまたは 2 つの基 R_9 で場合によって置換された $C_1 - C_7$ -アルキレン基を表し；

L は、結合を表し；

環式アミン Z の炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る 1 つまたは複数の基 R_{12} で場合によって置換されており； R_{12} は、フッ素原子、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキレン-O-、 CO_2H 、 $C(O)O - C_1 - C_6$ -アルキルまたはヒドロキシ基を表し；

R_8 および R_9 は、

2 つの基 R_8 が、一緒になって、結合または $C_1 - C_6$ -アルキレン基を形成することができるように；

2 つの基 R_9 が、一緒になって、結合または $C_1 - C_6$ -アルキレン基を形成することができるように；

R_8 および R_9 が、一緒になって、結合または $C_1 - C_6$ -アルキレン基を形成することができるように、定義される。] の、窒素原子によって結合された環式アミン；または

式 $NRaRb$ [式中、 Ra および Rb は、互いに独立に、水素原子、または $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルキル- $C(O)-$ 、 $HO - C(O) - C_1 - C_6$ -アルキレンもしくは $C_1 - C_6$ -アルキル-O- $C(O) - C_1 - C_6$ -アルキレン基を表し、

10

20

30

40

50

R aおよびR bは、基R cで場合によって置換されていてもよく、R cは、ヒドロキシルを表す。] の、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表す化合物を含む。

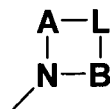
【0018】

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第9のサブグループの化合物は、Zが、

式

【0019】

【化4】



10

[式中、

Aは、基R₈で場合によって置換されたC₁ - C₇ - アルキレン基を表し；

Bは、基R₉で場合によって置換されたC₁ - C₇ - アルキレン基を表し；

Lは、結合を表し；

環式アミンZの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基R₁₂で場合によって置換されており；R₁₂は、フッ素原子、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシル、C₃ - C₇ - シクロアルキル - C₁ - C₆ - アルキレン - O -、CO₂H、C(O)O - C₁ - C₆ - アルキルまたはヒドロキシル基を表し；

R₈およびR₉は、

20

R₈およびR₉が、一緒になって、結合を形成することができるように定義される。] の、窒素原子によって結合された環式アミン；または

式NRaRb [式中、RaおよびRbは、互いに独立に、水素原子、またはC₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルキル - C(O) -、HO - C(O) - C₁ - C₆ - アルキレンもしくはC₁ - C₆ - アルキル - O - C(O) - C₁ - C₆ - アルキレン基を表し、RaおよびRbは、基Rcで場合によって置換されていてもよく、Rcは、ヒドロキシルを表す。] の、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表す化合物を含む。

【0020】

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第10のサブグループの化合物は、

Zが、窒素原子によって結合され、ピロリジニル、アゼチジニル、アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプチルまたはアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル基から選択される環式アミンを表し、この環式アミンの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基R₁₂で場合によって置換されており；R₁₂は、フッ素原子、C₁ - C₆ - アルキル基、特にメチル、C₁ - C₆ - アルコキシル基、特にメトキシ、C₃ - C₇ - シクロアルキル - C₁ - C₆ - アルキレン - O - 基、特にシクロプロピルメチルオキシ、CO₂H、C(O)O - C₁ - C₆ - アルキル、特にC(O)O - tert - ブチルまたはヒドロキシル基を表し；または

30

Zが、式NRaRbの、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表し、RaおよびRbは、互いに独立に、水素原子、またはC₁ - C₆ - アルキル基、特にメチル、プロピル、イソプロピル、C₁ - C₆ - アルキル - C(O) -、特にCH₃ - C(O) -、HO - C(O) - C₁ - C₆ - アルキレン、特にHO - C(O) - (CH₂)₂ -、またはC₁ - C₆ - アルキル - O - C(O) - C₁ - C₆ - アルキレン、特にCH₃CH₂ - COO - (CH₂)₂ - を表し、RaおよびRbは、基Rcで場合によって置換されていてもよく、Rcはヒドロキシルを表す化合物を含む。

40

【0021】

本発明の化合物のなかで、第11のサブグループの化合物は、同時に、ピロロピリジン核および／またはXおよび／またはnおよび／またはYおよび／またはZ₁、Z₂、Z₃、Z₄および／またはZが上記のグループにおいて定義されている通りである一般式 (I) の化合物を含む。

【0022】

50

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、第 1 2 のサブグループの化合物は、
 ピロロピリジン核が、ピロロ [3, 2-b] ピリジン基、ピロロ [2, 3-c] ピリジン基またはピロロ [2, 3-b] ピリジン基であり；

互いに同一であり得るまたは異なり得る 1 つまたは複数の置換基 X が、水素もしくはハロゲン原子、特にフッ素原子、または C₁-C₆-フルオロアルキル基、特にトリフルオロメチルから選択され；

n が、1 に等しく；

Y が、アリール、特にフェニル、またはヘテロアリール、特にピリジニルを表し、アリールまたはヘテロアリールが、ハロゲン原子、特にフッ素もしくは塩素原子、または C₁-C₆-アルキル基、特にメチル、C₁-C₆-フルオロアルキル、特にトリフルオロメチル、C₁-C₆-アルコキシル、特にメトキシ、C₁-C₆-フルオロアルコキシル、特にトリフルオロメトキシから選択される 1 つまたは複数の基、特に 1 つまたは 2 つの基で場合によって置換されており；

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄ が、互いに独立に、窒素原子または基 C (R₆) を表し、少なくとも 1 つが窒素原子に対応し、少なくとも 1 つが基 C (R₆) に対応し；

R₆ が、水素もしくはハロゲン原子、特にフッ素原子、または C₁-C₆-アルキル基、特にメチル、C₁-C₆-フルオロアルキル、特にトリフルオロメチル、または C₁-C₆-アルコキシル、特にメトキシを表し；

Z が、窒素原子によって結合され、ピロリジニル、アゼチジニル、アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプチルまたはアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル基から選択される環式アミンを表し、この環式アミンの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る 1 つまたは複数の基 R_{1 2} で場合によって置換されており；R_{1 2} は、フッ素原子、C₁-C₆-アルキル基、特にメチル、C₁-C₆-アルコキシル、特にメトキシ、C₃-C₇-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキレン-O-、特にシクロプロピルメチルオキシ、CO₂H、C (O) O-C₁-C₆-アルキル、特に C (O) O-tert-ブチル、またはヒドロキシルを表し；または

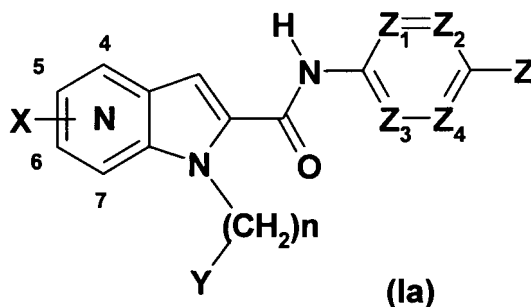
Z が、式 NR_aR_b の、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表し、R_a および R_b は、互いに独立に、水素原子、または C₁-C₆-アルキル基、特にメチル、プロピル、イソプロピル、C₁-C₆-アルキル-C (O) -、特に CH₃-C (O) -、HO-C (O) -C₁-C₆-アルキレン、特に HO-C (O) - (CH₂)₂ -、または C₁-C₆-アルキル-O-C (O) -C₁-C₆-アルキレン、特に CH₃CH₂-COO- (CH₂)₂ -を表し、R_a および R_b が、基 R_c で場合によって置換されていてもよく、R_c がヒドロキシルを表す化合物を含む。

【0023】

一般式 (I) の化合物のなかで、サブファミリーの化合物は、一般式 (I a)

【0024】

【化 5】



[式中、

ピロロピリジン核は、ピロロ [3, 2-b] ピリジン基、ピロロ [3, 2-c] ピリジン基、ピロロ [2, 3-c] ピリジン基またはピロロ [2, 3-b] ピリジン基であり；

ピロロピリジン核は、炭素位置 4、5、6 および / または 7 において、互いに同一であ

ってよくまたは異なっていてよく、水素もしくはハロゲン原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、シアノ、 C_1-C_6 -チオアルキル、 $-S(O)-C_1-C_6$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -アルキル、 SF_5 、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、ニトロ、 NR_1R_2 、 $OC(=O)NR_1R_2$ 、 NR_3COR_4 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 、 $NR_3SO_2NR_1R_2$ 、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールもしくはヘテロアリール基から選択される1つまたは複数の置換基Xで場合によって置換されており、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

nは、0、1、2または3に等しく；

Yは、アリールまたはヘテロアリールを表し、

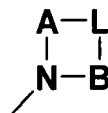
このアリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、シアノ、 C_1-C_6 -チオアルキル、チオール、 $-S(O)-C_1-C_6$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -アルキル、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 SF_5 、ニトロ、 $OC(=O)NR_1R_2$ 、 NR_3COR_4 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、 NR_1R_2 、 $NR_3SO_2NR_1R_2$ 、 NR_3COR_4 、 $NR_3SO_2R_5$ 、アリール- C_1-C_6 -アルキレンまたはアリール基から選択される1つまたは複数の基で場合によって置換されており、このアリールおよびアリール- C_1-C_6 -アルキレンは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 は、互いに独立に、窒素原子または基 $C(R_6)$ を表し、少なくとも1つが窒素原子に対応し、少なくとも1つが基 $C(R_6)$ に対応し；1位の窒素として定義される環内に存在する窒素原子または複数窒素原子の1つは、この基準窒素に対して2位または4位の炭素原子がオキソまたはチオ基で置換されているときは R_7 で場合によって置換されており；

Zは、式

【0025】

【化6】



の、窒素原子によって結合された環式アミンを表し、

Aは、1つまたは2つの基 R_8 で場合によって置換された C_1-C_7 -アルキレン基を表し；

Bは、1つまたは2つの基 R_9 で場合によって置換された C_1-C_7 -アルキレン基を表し；

Lは、結合、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を表し；この窒素原子は、基 R_{10} または R_{11} で場合によって置換されており、

環式アミンZの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の

10

20

30

40

50

基 R_{12} で場合によって置換されており；または

Z は、式 NR_aR_b の、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表し、 R_a および R_b は、互いに独立に、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、アリールもしくはヘテロアリール基を表し、 R_a および R_b は、互いに同一でありまたは異なり得る 1 つまたは複数の基 R_c で場合によって置換されていてもよく；

R_c は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、 C_1-C_6 -チオアルキル、 $-S(O)-C_1-C_6$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -アルキル、シアノ、 $C(O)NR_1R_2$ 、 NR_1R_2 、 $SO_2NR_1R_2$ 、 NR_3COR_4 、 $NR_3SO_2R_5$ 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 NR_3COOR_5 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、 $NR_3SO_2NR_1R_2$ 、ヒドロキシル、チオール、オキソ、チオ、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される 1 つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_1 および R_2 は、互いに独立に、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールもしくはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される 1 つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；または R_1 および R_2 は、これらを担持する窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル基を形成し、前記基は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基で場合によって置換されており、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される 1 つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

R_3 および R_4 は、互いに独立に、水素原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロもしくはシアノ基から選択される 1 つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；または

R_3 および R_4 は、一緒になって、 (C_2-C_5) アルキレン基を形成し；または

R_1 および R_3 は、一緒になって、 (C_2-C_5) アルキレン基を形成し；

R_5 は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -

10

20

30

40

50

アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；または

R_3 および R_5 は、一緒になって、 (C_2-C_5) アルキレン基を形成し；

R_6 は、水素もしくはハロゲン原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、 C_1-C_6 -チオアルキル、-S(O)- C_1-C_6 -アルキル、-S(O)₂- C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシル、チオール、オキソ、チオ、アリール、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、ヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

10

R_7 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、アリール、アリール- C_1-C_6 -アルキレンまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

20

R_8 、 R_9 および R_{10} は、

2つの基 R_8 が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように；

2つの基 R_9 が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように；

R_8 および R_9 が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように；

30

R_8 および R_{10} が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように；

R_9 および R_{10} が、一緒になって、結合または C_1-C_6 -アルキレン基を形成することができるように、定義され；

R_{11} は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ヒドロキシル、 C_1-C_6 -アルキル-CO-、COOR₅、C(O)NR₁R₂、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリールまたはヘテロアリール基を表し、このアリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

40

R_{12} は、フッ素原子、 R_{13} で場合によって置換された C_1-C_6 -アルキル基、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -シクロアルク-1, 1-ジイル、(窒素原子において R_{11} で場合によって置換された) C_3-C_7 -ヘテロシクロアルク-1, 1-

50

ジイル基、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、 CO_2H 、 $C(O)O-C_1-C_6$ -アルキル、 $C(O)NR_1R_2$ 、 NR_1R_2 、 NR_3COR_4 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 NR_3COOR_5 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、ヒドロキシル、チオール、オキソ、チオ、アリール- C_1-C_6 -アルキレン、アリール基を表し、このアリールは、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、ニトロまたはシアノ基から選択される1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており；

10

R_{13} は、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 $C(O)NR_1R_2$ 、 NR_1R_2 、 NR_3COR_4 、 $OC(O)NR_1R_2$ 、 NR_3COOR_5 、ヒドロキシル基を表す。]

【0026】

一般式(I a)の化合物において、1つまたは複数の窒素原子は、酸化された形(酸化N)であり得る。

【0027】

一般式(I a)の化合物のなかで、第1のサブグループの化合物は、ピロロピリジン核がピロロ[3, 2-b]ピリジン基またはピロロ[2, 3-b]ピリジン基である化合物を含む。

20

【0028】

一般式(I a)の化合物のなかで、第2のサブグループの化合物は、nが0に等しい場合に、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の置換基Xが、水素もしくはハロゲン原子または C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルコキシル、 C_3-C_7 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキレン-O-、 C_1-C_6 -フルオロアルコキシル、シアノ、 C_1-C_6 -チオアルキル、 $-S(O)-C_1-C_6$ -アルキル、 $-S(O)_2-C_1-C_6$ -アルキル、 SF_5 、 $C(O)NR_1R_2$ 、 $SO_2NR_1R_2$ 、ニトロ、 NR_1R_2 、 $OCONR_1R_2$ 、 NR_3COR_4 、 $NR_3CONR_1R_2$ 、 $NR_3SO_2R_5$ 、 $NR_3SO_2NR_1R_2$ 基から選択される化合物を含む。

30

【0029】

一般式(I a)の化合物のなかで、第3のサブグループの化合物は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の置換基Xが、ハロゲン原子、特にフッ素原子または C_1-C_6 -フルオロアルキル基、特にトリフルオロメチルから選択される化合物を含む。

【0030】

一般式(I a)の化合物のなかで、第4のサブグループの化合物は、nが1に等しい化合物を含む。

40

【0031】

一般式(I a)の化合物のなかで、第5のサブグループの化合物は、Yがアリール、特にフェニル、またはヘテロアリール、特にピリジニルを表し、アリールまたはヘテロアリールが、1つまたは複数の、特に1つのハロゲン原子、特にフッ素原子で場合によって置換されている化合物を含む。

【0032】

一般式(I a)の化合物のなかで、第6のサブグループの化合物は、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 が、互いに独立に、窒素原子または基 $C(R_6)$ を表し、少なくとも1つが窒素原子に対応し、少なくとも1つが基 $C(R_6)$ に対応し；

R_6 が、水素原子または C_1-C_6 -アルキル基、特にメチル、または C_1-C_6 -フ

50

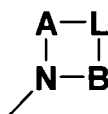
ルオロアルキル、特にトリフルオロメチルを表す化合物を含む。

【0033】

一般式 (I a) の化合物のなかで、第7のサブグループの化合物は、Zが、式

【0034】

【化7】



[式中、

Aは、C₁ - C₇ - アルキレン基を表し；

Bは、C₁ - C₇ - アルキレン基を表し；

Lは、結合を表し；

環式アミンZの炭素原子は、互いに同一であり得るまたは異なり得る1つまたは複数の基R_{1 2}で場合によって置換されており；R_{1 2}は、フッ素原子、C₁ - C₆ - アルキル、ヒドロキシル基を表す。] の、窒素原子によって結合された環式アミン；または

式NRaRb [式中、RaおよびRbは、互いに独立に、水素原子、またはC₁ - C₆ - アルキル基を表す。] の、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表す化合物を含む。

【0035】

一般式 (I a) の化合物のなかで、第8のサブグループの化合物は、

Zが、窒素原子によって結合されたピロリジニルまたはアゼチジニル基を表し、ピロリジニル基の炭素原子が、互いに同一でありまたは異なり得る1つまたは複数の基R_{1 2}で場合によって置換されており；R_{1 2}が、フッ素原子、C₁ - C₆ - アルキル基、特にメチル、またはヒドロキシル基を表し；または

Zが、式NRaRbの、窒素原子によって結合されたアシルアミンを表し、RaおよびRbが、互いに独立に、水素原子またはC₁ - C₆ - アルキル基、特にメチル、イソプロピルを表す化合物を含む。

【0036】

一般式 (I a) の化合物のなかで、第9のサブグループの化合物は、同時に、ピロロピリジン核および／またはXおよび／またはnおよび／またはYおよび／またはZ₁、Z₂、Z₃、Z₄ および／またはZが上記のグループにおいて定義されている通りである一般式 (I a) の化合物を含む。

【0037】

置換または非置換のアミンZの非限定的な例として、メチルアミン、エチルアミン、2-メトキシエチルアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、シクロプロピルアミン、ヒドロキシルアミン、2-(N, N-ジメチルアミノ) エチルアミン、ジメチルアミン、イソプロピルアミン、N-エチル-メチルアミン、2, 5-ジメチルピロリジン、3-ヒドロキシピロリジン、3-エトキシピロリジン、3, 3-ジフルオロピロリジン、3, 3-ジフルオロアゼチジン、3-ヒドロキシアゼチジン、プロリン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ペリリジン、アゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ペペラジン、ホモペペラジン、アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン、アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン、アザビシクロ [3. 3. 0] オクタン、オクタヒドロフルオロピロール (octahydrofuropyrroles)、オクタヒドロピロロピロール、オクタヒドロインドール、オクタヒドロイソインドール、オクタヒドロピロロピリジン、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、デカヒドロナフチリジン、オクタヒドロピリドピラジン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、アザビシクロ [3. 3. 1] ノナンを挙げることができる。

【0038】

10

20

30

40

50

本発明の観点で以下の定義を用いる。

— t および z が 1 から 7 の値をとり得る $C_t - C_z$ 、 t から z 個の炭素原子を有し得る炭素鎖、例えば炭素鎖が 1 から 3 個の炭素原子を有し得る $C_1 - C_3$ 炭素鎖；

—アルキル：直鎖状または分枝状の飽和脂肪族基。例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル基などを挙げることができる；

—アルキレン：飽和直鎖状または分枝状二価アルキル基、例えば、 C_{1-3} アルキレン基は、直鎖状または分枝状の、1 から 3 個の炭素原子を有する二価炭素鎖、例えば、メチレン、エチレン、1-メチルエチレン、プロピレンを表す；

—シクロアルキル：環式炭素基。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基などを挙げることができる；

—ヘテロシクロアルキル：O、S または N から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含む 3 から 7 員環の環式基；

—シクロアルクー 1，1-ジイルまたはヘテロシクロアルクー 1，1-ジイル

【0039】

【化 8】



[式中、Dは、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基である。] の型の基；

—フルオロアルキル：1つまたは複数の水素原子がフッ素原子で置換されたアルキル基；

—アルコキシル：アルキル基が先に定義した通りである—O—アルキルラジカル；

—シクロアルコキシル：シクロアルキル基が、先に定義した通りである—O—シクロアルキルラジカル；

—フルオロアルコキシル：1つまたは複数の水素原子がフッ素原子で置換されたアルコキシル基；

—チオアルキル：アルキル基が、先に定義した通りである—S—アルキルラジカル；

—アリアル：6 から 10 個の炭素原子を含む芳香族環式基。アリアル基の例として、フェニルまたはナフチル基を挙げることができる；

—ヘテロアリアル：O、S または N から選択される 1 から 8 個のヘテロ原子を含む 5 から 14 員環の単環式、二環式または三環式芳香族基。

単環式ヘテロアリアル例として、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル基を挙げることができる；

二環式ヘテロアリアル例として、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチアゾリル、ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キナゾリニルまたはキノキサリニル基を挙げることができる；

三環式ヘテロアリアル例として、ピリド[1, 2-a]ベンゾイミダゾリル、チアゾロ[1, 2-a]ベンゾイミダゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ベンゾイミダゾリル、ピリミド[1, 2-a]ベンゾイミダゾリルまたはピラジノ[1, 2-a]ベンゾイミダゾリル基を挙げることができる；

—ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり；

—「オキソ」は、「=O」を表し；

—「チオ」は、「=S」を表す。

【0040】

式（I）の化合物は、1つまたは複数の非対称炭素原子を有し得る。したがって、これらは、鏡像異性体またはジアステレオ異性体の形であり得る。これらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体ならびにラセミ混合物を含むそれらの混合物は、本発明の一部を形成する。

【0041】

式（I）の化合物は、塩基、または酸付加塩の形であり得る。

【0042】

前記付加塩は、本発明の一部を形成する。

【0043】

これらの塩は、有利には、医薬として許容し得る酸で調製されるが、例えば、式（I）の化合物の精製または単離のために使用できる他の酸の塩も本発明の一部を形成する。

【0044】

一般式（I）の化合物は、水和物または溶媒和物の形、すなわち水の1つまたは複数の分子または溶媒との結合体または化合物の形であり得る。前記水和物および溶媒和物も本発明の一部を形成する。

【0045】

本発明による一般式（I）の化合物のなかで、特に、以下の化合物を挙げることができる。

1. N-[(6-メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド
2. N-(6-N, N-ジメチルアミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド
3. N-(6-N, N-ジメチルアミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド
4. N-(6-N, N-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド
5. N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド
6. N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド
7. N-[5-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド
8. N-[6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド
9. N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド
10. N-[6-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド
11. N-[6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

12. N- [6- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
13. N- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
14. N- [6- (シス-2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
15. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 10
16. N- [6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド
17. N- [6- (2- (S) -カルボキシピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
18. N- [6- (2- (S) -tert ブチルオキシカルボニルピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 20
19. N- [6- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
20. N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
21. N- [4-メチル-6-ジメチルアミノピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 30
22. N- [4-メチル-6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 6-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
23. N- [6- (3-メトキシピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
24. N- [4-メチル-6-ジメチルアミノピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- [(ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
25. N- [4-メチル-6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 40
26. N- [4-メチル-6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 6-トリフルオロメチル-1- [(ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
27. N- [4-メチル-6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- [(ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
28. N- [4-メチル-6- (メチルアミノ) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- [(ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジ 50

ン-2-カルボキサミド

29 N-[4-メトキシ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-[(ピリジン-4-イル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

30 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-[(ピリジン-4-イル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

31 N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

10

32 N-[6-アミノピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

33 N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-6-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

34 N-[6-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

35 N-[5-フルオロ-6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

20

36 N-[2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

37 N-[6-(3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

38 N-[6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

30

39 N-[6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)ピリジン-3-イル]-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

40 3-[[5-[[[1-(3-フルオロベンジル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピオン酸

41 N-[6-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

42 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

40

43 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

44 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

45 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-トリフルオロメチル)ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

50

- 46 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメ
チル-1- (4-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボ
キサミド
- 47 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメ
チル-1- (3-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボ
キサミド
- 48 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメ
チル-1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カル
ボキサミド
- 49 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメ 10
チル-1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボ
キサミド
- 50 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメ
チル-1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピ
リジン-2-カルボキサミド
- 51 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメ
チル-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カル
ボキサミド
- 52 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメ
チル-1- [(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)) ベンジル-1H-ピロロ [2 20
, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 53 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1-
ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 54 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1-
(2-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 55 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1-
(4-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 56 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1-
(3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カル
ボキサミド 30
- 57 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1-
(4-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 58 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1-
(3-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 59 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1-
(3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 60 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1-
(3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 61 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1- 40
(3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2
-カルボキサミド
- 62 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1-
(4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 63 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1-
[(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b]]
ピリジン-2-カルボキサミド
- 64 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメ
チル-1-ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 65 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメ 50
チル-1- (2-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カル

ボキサミド

66 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (4-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

67 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

68 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (4-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

10

69 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (3-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

70 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

71 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

72 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

20

73 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

74 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- [(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

75 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1-ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

30

76 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (2-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

77 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - (4-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

78 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

79 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (4-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

80 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

40

81 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

82 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

83 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

84 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

85 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- [(3-クロロ

50

101 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-6-トリフルオロメチル-1-(3-メチルベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

50

- 102 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6
-トリフルオロメチル-1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピ
リジン-2-カルボキサミド
- 103 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6
-トリフルオロメチル-1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリ
ジン-2-カルボキサミド
- 104 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6
-トリフルオロメチル-1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ
[2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 105 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6 10
-トリフルオロメチル-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピ
リジン-2-カルボキサミド
- 106 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6
-トリフルオロメチル-1- [(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)) ベンジル-
1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 107 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5
-フルオロ-1-ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 108 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5
-フルオロ-1- (2-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2
-カルボキサミド 20
- 109 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5
-フルオロ-1- (4-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2
-カルボキサミド
- 110 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5
-フルオロ-1- (3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピ
リジン-2-カルボキサミド
- 111 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5
-フルオロ-1- (4-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-
カルボキサミド
- 112 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5 30
-フルオロ-1- (3-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-
カルボキサミド
- 113 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5
-フルオロ-1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2
-カルボキサミド
- 114 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5
-フルオロ-1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-
カルボキサミド
- 115 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5
-フルオロ-1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3- 40
b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 116 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5
-フルオロ-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2
-カルボキサミド
- 117 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5
-フルオロ-1- [(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)) ベンジル-1H-ピロ
ロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 118 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1
-ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 119 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1 50

ー (2-フルオロベンジル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

120 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - (4-フルオロベンジル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

121 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 1- (3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

122 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 1- (4-メチルベンジル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

123 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 1- (3-メチルベンジル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

124 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 1- (3-メトキシベンジル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

125 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 1- (3-クロロベンジル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

126 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

127 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 1- (4-メトキシベンジル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

128 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 1- [(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b]] ピリジン-2-カルボキサミド

129 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1-ベンジル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

130 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (2-フルオロベンジル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

131 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (4-フルオロベンジル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

132 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

133 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (4-メチルベンジル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

134 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-メチルベンジル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

135 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-メトキシベンジル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

136 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-クロロベンジル) - 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

137 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [3, 2-b]

10

20

30

40

50

ピリジン-2-カルボキサミド

138 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

139 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-[(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)]ベンジル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

140 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-ベンジル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

10

141 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

142 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

143 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-トリフルオロメチル)ベンジル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

144 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(4-メチルベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

20

145 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-メチルベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

146 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

147 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-クロロベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

30

148 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-トリフルオロメチルオキシ)ベンジル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

149 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

150 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-[(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)]ベンジル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

40

151 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-1-ベンジル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

152 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-1-(2-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

153 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

154 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-1-(3-トリフルオロメチル)ベンジル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

155 N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-1-(4-メチルベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-2-カルボキサミド

50

- 156 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 157 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 158 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 159 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 160 N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- [(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド 10
- 161 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1-ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 162 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (2-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 163 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - (4-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 164 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド 20
- 165 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (4-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 166 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 167 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 168 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド 30
- 169 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 170 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- [(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-c]] ピリジン-2-カルボキサミド
- 171 3- [[5- [[1- (3-フルオロベンジル) -5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] カルボニル] アミノ] ピリジン-2-イル] アミノ] エチルプロピオネート 40
- 172 N- [6- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 173 N- [6- [3- (シクロプロピルメチルオキシ) アゼチジン-1-イル] ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

【0046】

本発明による一般式 (I) の化合物のなかで、以下の化合物を挙げることできる。

1. N- [(6-メチルアミノ) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 50

2. N- (6-N, N-ジメチルアミノ-5-メチルピリジン-3-イル) -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
3. N- (6-N, N-ジメチルアミノ-4-メチルピリジン-3-イル) -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
4. N- (6-N, N-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル) -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
5. N- [6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 10
6. N- [6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
7. N- [5- (ピロリジン-1-イル) ピラジン-2-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
8. N- [6- (ジメチルアミノ) ピリダジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 20
9. N- [6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- [(4-ピリジル) メチル] -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
10. N- [6- (イソプロピルアミノ) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
11. N- [6- (3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
12. N- [6- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 30
13. N- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
14. N- [6- (シス-2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
15. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 40
16. N- [6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド
17. N- [6- (2- (S) -カルボキシピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
18. N- [6- (2- (S) -tert ブチルオキシカルボニルピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 50

- 19 N- [6- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 20 N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
- 21 N- [4-メチル-6-ジメチルアミノピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
22. N- [4-メチル-6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 6-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 10
23. N- [6- (3-メトキシピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
24. N- [4-メチル-6-ジメチルアミノピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- [(ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
25. N- [4-メチル-6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 20
26. N- [4-メチル-6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 6-トリフルオロメチル-1- [(ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
27. N- [4-メチル-6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- [(ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
28. N- [4-メチル-6- (メチルアミノ) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- [(ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 30
29. N- [4-メトキシ-6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- [(ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
30. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- [(ピリジン-4-イル) メチル] -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
31. N- [6- (アセチルアミノ) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
32. N- [6-アミノピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 40
33. N- [6- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] - 6-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
34. N- [6- (ピロリジン-1-イル) -4- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド
35. N- [5-フルオロ-6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] - 5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド 50

36. N- [2- (ジメチルアミノ) ピリジン-5-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

37. N- [6- (3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-3-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

38. N- [6- (3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘクス-3-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

39. N- [6- (3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘクス-3-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

40. 3- [[5- [[1- (3-フルオロベンジル) -5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-イル] カルボニル] アミノ] ピリジン-2-イル] アミノ] プロピオン酸

41. N- [6- (3-ヒドロキシプロピルアミノ) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

43. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (2-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

44. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (4-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

45. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

46. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (4-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

48. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

49. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

50. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

51. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

62. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

67. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

68. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (4-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

71. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -6-トリフルオロメチル-1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

75. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1-ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

78. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

81. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

84. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

10

115. N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1- (3-トリフルオロメチルオキシ) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

116. N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

117. N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1- [(3-クロロ-5- (トリフルオロメチル)) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

20

124. N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

125. N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミド

129. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1-ベンジル-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

130. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (2-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

30

131. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (4-フルオロベンジル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

134. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-メチルベンジル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

135. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

138. N- [6- (アゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-トリフルオロメチル-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

40

164. N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (3-トリフルオロメチル) ベンジル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

165. N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -1- (4-メチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-2-カルボキサミド
【0047】

以後、「脱離基」は、電子対の離脱による異方性結合の破壊によって分子から容易に分裂し得る基を指す。したがって、この基を、例えば、置換反応中に別の基で容易に置換す

50

ることができる。前記脱離基は、例えば、ハロゲン、またはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフレート、酢酸塩等の活性化ヒドロキシル基である。脱離基の例、ならびにそれらの調製についての参考は、「*Advances in Organic Chemistry*」、J. March、第5版、Wiley Interscience、2001に示されている。

【0048】

本発明によれば、一般式(I)の化合物を以下のスキーム1に示される方法により調製することができる。

【0049】

スキーム1によれば、Xが一般式(I)において定義されている通りであり、BがC₁ - C₆-アルコキシル基を表す一般式(II)の化合物と、Yおよびnが一般式(I)において定義されている通りであり、GPが脱離基を表し、またはGPがヒドロキシル基を表す一般式(III)の化合物との反応によって、一般式(IV)の化合物を得ることができる。

10

【0050】

スキーム1において、一般式(II)の化合物は、これらの調製方法が記載されていないときは、商業的に入手可能であり、文献に記載されており、または文献に記載されている多くの方法との類推によって調製される(P. Royら、*Synthesis* 2005、16、2751-2757; N. Lahanceら、*Synthesis* 2005、15、2571-2577; C. Barberisら、*Tetrahedron Lett* 2005、46(51)、8877-8880; T. Lomberger et al. *Synlett* 2005、13、2080-2082; 1909; M. Nazareら、*Angew Chem Int Ed* 2004、43(34)、4526-4528; P. M. Fresnedaら、*Tetrahedron Lett* 2000、41(24)、4777-4780)。

20

【0051】

nが1、2または3に等しく、GPが塩素、臭素またはヨウ素原子などの脱離基を表すように一般式(III)の化合物が定義されるときは、反応を、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはアセトンなどの極性溶媒中水素化ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基の存在下で実施することができる(n=1: Kolas T.、*Bioorg. Med. Chem.* 1997、5(3)507、n=2: Abramovitch R.、*Synth. Commun.*、1995、25(1)、1)。

30

【0052】

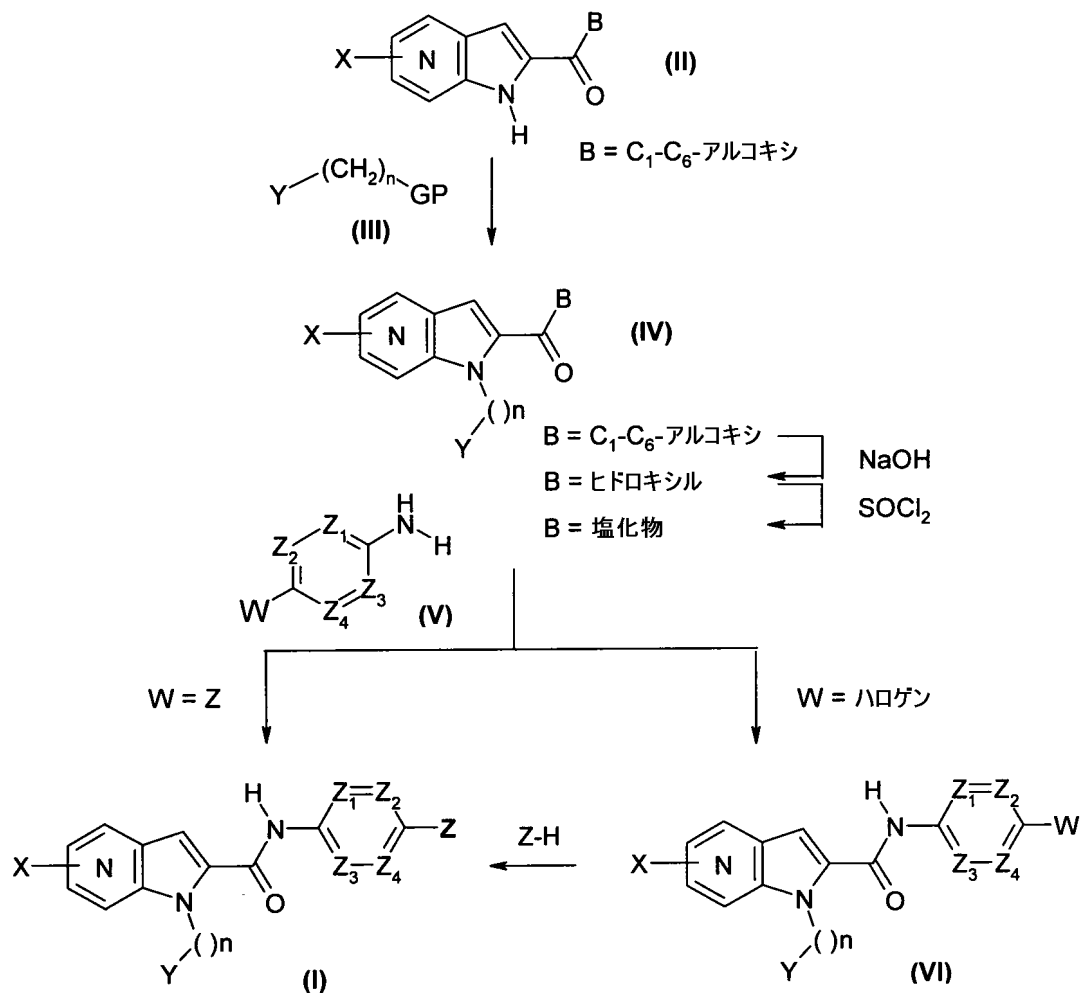
nが1、2または3に等しく、GPがヒドロキシル基を表すように一般式(III)の化合物が定義されるときは、一般式(II)の化合物と一般式(III)の化合物とを、例えばトリフェニルホスフィンなどのホスフィンおよび例えばアゾジカルボン酸ジエチルなどの試薬のジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中溶液の存在下で反応させることによって、一般式(IV)の化合物を得ることができる(O. Mitsunobu (Mitsunobu)、*Synthesis*、1981、1-28)。同様に、一般式(II)の化合物と一般式(III)の化合物とを、樹脂に支持されたホスフィンおよび例えばアゾジカルボン酸ジイソプロピルなどの試薬のジクロロメタンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中溶液の存在下で反応させることによって、一般式(IV)の化合物を得ることができる。

40

【0053】

【化 9】

スキーム 1



【0054】

nが0に等しく、GPが塩素、臭素またはヨウ素原子などの脱離基を表すように一般式 (III) の化合物が定義されるときは、反応を、S. L. Buchwaldら (J. Am. Chem. Soc.、2001、123、7727および2002、124、11684) に記載されている方法の適用および適応によって、いずれもトルエンなどの有機溶媒中、好ましくは塩基性媒体中の不活性雰囲気下で、例えば三リン酸カリウムの存在下で、ヨウ化銅などの銅塩の存在下で、場合によってN, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミンなどの添加剤の存在下で実施することができる。

【0055】

水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどの塩基のエタノールなどの溶媒中溶液の作用によって、Bが C_1-C_6 -アルコキシ基を表す一般式 (IV) の化合物を、Bがヒドロキシル基を表す一般式 (IV) の化合物に変換することができる。次いで、ジクロロメタンなどの溶媒中塩化チオニルなどの塩素化剤の作用によって、Bがヒドロキシル基を表す一般式 (IV) の化合物を、Bが塩素原子を表す一般式 (IV) の化合物に変換することができる。

【0056】

次いで、以上で得られた、Bが塩素原子である一般式 (IV) の化合物と、 Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 が一般式 (I) において定義されている通りであり、Wが塩素原子などのハロゲンに対応する一般式 (V) のアミンとを、ジクロロエタン、トルエンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることによって、一般式 (VI) の化合物を得ること

ができる。

【0057】

以上で得られた、Bがヒドロキシル基である一般式(I V)の化合物と、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 が一般式(I)において定義されている通りであり、Wが塩素原子などのハロゲンに対応する一般式(V)のアミンとを、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、シアノホスホン酸ジエチルまたはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドなどのカップリング剤の存在下で、場合によってトリエチルアミンなどの塩基の存在下で反応させることによって、一般式(V I)の化合物を得ることもできる。

【0058】

例えば、以上で得られた、Bが塩素原子である一般式(I V)の化合物と、 $W=Z$ であり、 Z 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 が一般式(I)において定義されている通りである一般式(V)のアミンとを、ジクロロエタン、トルエンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることによって、一般式(I)の化合物を得ることができる。

10

【0059】

以上で得られた、Bがヒドロキシル基である一般式(I V)の化合物と、 $W=Z$ であり、 Z 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 が一般式(I)において定義されている通りである一般式(V)のアミンとを、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、シアノホスホン酸ジエチルまたはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドなどのカップリング剤の存在下で、場合によってトリエチルアミンなどの塩基の存在下で反応させることによって、一般式(I)の化合物を得ることもできる。

20

【0060】

溶媒を用いずにまたはN-メチルピロリドンなどの溶媒中、Zが一般式(I)において定義されている通りである式 $Z-H$ のアミンの存在下で、またはS. L. Buchwaldら(J. Am. Chem. Soc.、2001、123、7727および2002、124、11684)に記載されている方法の適用および適応によって、いずれもトルエンなどの有機溶媒中、好ましくは塩基性媒体中の不活性雰囲気下で、例えば三リン酸カリウムの存在下で、ヨウ化銅などの銅塩の存在下で、場合によってN、N'-ジメチルシクロヘキサン-1，2-ジアミンなどの添加剤の存在下で、またはHartwigら(Angewandte Chemie、2005、44、1371-1375)に記載されている方法の適用および適応によって、例えば、塩基および触媒量の二酢酸パラジウムなどのパラジウム系触媒およびホスフィンの存在下で、一般式(V I)の化合物を反応させることによって、一般式(I)の化合物を得ることもできる。

30

【0061】

Xがシアノまたはアリール基を表す一般式(I)、(I I)および(I V)の化合物を、文献に記載されている方法または当業者に知られている方法により、Xが脱離基、例えば臭素を表す一般式(I)、(I I)および(I V)の対応する化合物に対して実施される、パラジウムなどの金属によって触媒されるカップリング反応によって得ることができる。

【0062】

Xが基 $C(O)NR_1R_2$ を表す一般式(I)、(I I)および(I V)の化合物を、文献に記載されている方法または当業者に知られている方法により、Xがシアノ基を表す一般式(I)、(I I)および(I V)の対応する化合物から得ることができる。

40

【0063】

Xが $-S(O)-$ アルキルまたは $-S(O)_2-$ アルキル基を表す一般式(I)、(I I)、(I V)および(V I)の化合物を、文献に記載されている方法または当業者に知られている方法により、Xが C_1-C_6 -チオアルキル基を表す一般式(I)、(I I)、(I V)および(V I)の対応する化合物の酸化によって得ることができる。

【0064】

Xが基 NR_1R_2 、 NR_3COR_4 または $NR_3SO_2R_5$ を表す一般式(I)、(I I)、(I V)および(V I)の化合物を、文献に記載されている方法または当業者に知

50

られている方法により、例えば、還元、次いでアシル化またはスルホニル化を行うことによって、Xがニトロ基を表す一般式（I）、（II）、（IV）および（VI）の対応する化合物から得ることができる。

【0065】

Xが基 NR_1R_2 、 NR_3COR_4 または $\text{NR}_3\text{SO}_2\text{R}_5$ を表す一般式（I）、（II）および（IV）の化合物を、文献に記載されている方法または当業者に知られている方法により、塩基、ホスフィンおよびパラジウム系触媒の存在下で、それぞれアミン、アミドまたはスルホンアミンとのカップリング反応によって、Xが例えば臭素原子を表す一般式（I）、（II）および（IV）の対応する化合物から得ることができる。

【0066】

Xが $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ を表す一般式（I）、（II）および（IV）の化合物を、*Pharmazie* 1990、45、346に記載されている方法と類似の方法によって、または文献に記載されている方法または当業者に知られている方法によって得ることができる。

【0067】

Zが、基 NH_2 に対応する非環式アミン NRaRb を表す一般式（I）の化合物を、 $\text{NRaRb}=\text{NH}-\text{GP}$ であり、GPがアセチルまたはtertブトキシカルボニル（*tert-butoxycarbonyl*）基などの保護基に対応する一般式（I）の前駆体から、当業者に知られており、文献（*Greene, Wuts, Protective groups in organic synthesis, Wiley-Interscience*）に記載されている条件に従って得ることができる。

【0068】

基 CO_2H を有する一般式（I）の化合物を、GPがメチルまたはtertブトキシ基などのカルボン酸の保護基に対応する基 CO_2GP を有する一般式（I）の前駆体から、当業者に知られており、文献（*Greene, Wuts, Protective groups in organic synthesis, Wiley-Interscience*）に記載されている条件に従って得ることができる。

【0069】

基 CH_2OH を有する一般式（I）の化合物を、例えば、テトラヒドロフランなどの溶媒中水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下での反応によって、基 CO_2 アルキルを有する一般式（I）の化合物から、当業者に知られている条件に従って得ることができる。

【0070】

一般式（III）の化合物は、商業的に入手可能であり、文献（*Carling R. W. ら、J. Med. Chem. 2004 (47)、1807-1822*または*Russel M. G. N. ら、J. Med. Chem. 2005 (48)、1367-1383*）に記載されており、または当業者に知られている方法を用いて得ることが可能である。

【0071】

一般式（V）の化合物または他の反応物質は、それらの調製方法が記載されていないときは、商業的に入手可能であり、または文献（例えば、*WO2005/028452*、*WO2002/048152*、*WO2006/040522*、*WO2004/052869*、*WO2004/062665*、*WO2005/035526*、*WO2004/110986*、*Heterocycles 1977、6 (12)、1999-2004*）に記載されている。

【0072】

本発明は、その別の態様によれば、式（Va）、（Vb）、（Vc）、（Vd）、（Ve）、（Vf）、（Vg）および（Vh）の化合物にも関する。これらの化合物を、式（I）の化合物を調製するための合成中間体として使用することができる。

【0073】

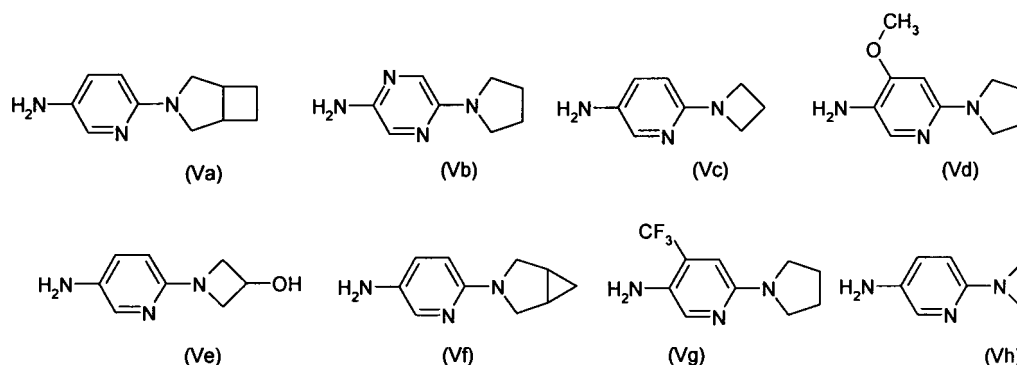
10

20

30

40

【化 10】



10

【0074】

式 (Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf)、(Vg) および (Vh) のアミンを、例えば、場合によって置換された (Vd: 4-メトキシ基による、Vg: 4-トリフルオロメチル基による) 6-ハロピリジン前駆体の例えばエタノールなどの溶媒中ピロリジンなどのアミンによる芳香族求核置換によって、実施例 12. 1 に記載されている方法により調製することができる。

【0075】

アミン (Vb) を、例えば、市販の 2-アミノ-5-ブロモピラジンのピロリジン中溶液を加熱することによって、実施例 7 に記載されている方法により調製することができる。アミン Va-h を得るには、例えば、木炭上パラジウムなどの触媒の存在下での触媒水素化によって、またはニトロ基のアミンへの還元のための当業者に知られているあらゆる他の方法によって、ニトロ基を還元することも必要であり得る。アミン Va-h を得るには、実施例 17 に記載されているアミン (Vg) の場合のように、クルチウス転位によるカルボン酸基の転位によって、または当業者に知られているあらゆる他の方法によって、アミン基を導入することも必要であり得る。

20

【0076】

式 (Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf)、(Vg) および (Vh) のアミンが、塩基または酸付加塩として調製された。

【0077】

表 1 は、これらのアミンの ^1H NMR を示す。

30

【0078】

【表 1】

表 1

No.	^1H NMR, δ (ppm):
Va	DMSO D_6 中, δ (ppm): 7.62 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.49 (d, 1H); 4.42 (広幅化したピーク, 2H); 3.52 (d, 2H); 2.98 (m, 4H); 2.21 (m, 2H); 1.72 (m, 2H).
Vb	DMSO D_6 中, δ (ppm): 7.5 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 5.15 (s, 2H); 3.25 (m, 4H); 1.88 (m, 4H).
Vc	DMSO D_6 中, δ (ppm): 7.57 (d, 1H); 6.92 (dxd, 1H); 6.2 (d, 1H); 4.46 (広幅化したピーク, 2H); 3.78 (m, 4H); 2.25 (五重線, 2H).
Vd	DMSO D_6 中, δ (ppm): 7.16 (s, 1H); 6.61 (s, 1H); 4.52 (広幅化したピーク, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.29 (m, 4H); 1.81 (m, 4H).
Ve	DMSO D_6 中, δ (ppm): 7.58 (s, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.22 (d, 1H); 5.48 (広幅化したピーク, 1H); 4.48 (広幅化したピーク, 3H); 3.98 (m, 2H); 3.49 (m, 2H);
Vf	DMSO D_6 中, δ (ppm): 7.55 (s, 1H); 6.99 (d, 1H); 6.25 (d, 1H); 4.32 (広幅化したピーク, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.11 (m, 2H); 1.6 (m, 2H); 0.66 (m, 1H); 0.2 (m, 1H).
Vg (HCl 1:1)	DMSO D_6 中, δ (ppm): 7.92 (s, 1H); 7.49 (広幅化したピーク, 2H); 7.1 (s, 1H); 3.52 (m, 4H); 2 (m, 4H).
Vh	DMSO D_6 中, δ (ppm): 7.6 (s, 1H); 6.96 (dxd, 1H); 6.4 (d, 1H); 4.67 (s, 2H); 4.2 (t, 4H).

40

【0079】

以下の実施例では、本発明によるいくつかの化合物の調製について説明する。これらの

50

実施例は、本発明を限定するものではなく、単に例示するものである。実施例化合物の番号は、表1に示されるものを指す。元素微量分析、LC-MS分析（液体クロマトグラフィーと質量分析の連結）、IRスペクトルまたはNMRスペクトルによって、得られた化合物の構造が確認される。

【実施例1】

【0080】

（表2における化合物No. 1）

N-[(6-メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

1. 1. 5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート 10

0. 3 g (1. 3 mmol) の5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸 (Angew Chem Int Ed 2004, 43 (34), 4526-4528) および50 mLのエタノールを、電磁攪拌機を備えた100 mLフラスコに入れる。この溶液に対して、0. 5 mLの濃硫酸を添加する。次いで、反応混合物を18時間還流させる。冷却した溶液を減圧で濃縮して乾固させる。残渣をジクロロメタン(100 mL)に吸収させ、有機相を1規定の水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)で、水(20 mL)で、次いで塩化ナトリウム飽和水溶液で順次洗浄する。これを硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧で濃縮する。0. 29 g (1. 12 mmol) の所期の生成物を黄色粉末の形で単離する。 20

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm) : 12. 95 (s, NH) ; 8. 8 (d, 1H) ; 8. 6 (d, 1H) ; 7. 3 (s, 1H) ; 4. 4 (q, 2H) ; 1. 35 (t, 3H)。

【0081】

1. 2 5-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート

不活性雰囲気下に保持された、段階1. 1で得た0. 3 g (1. 16 mmol) の20 mLの乾燥テトラヒドロフラン中溶液に対して、攪拌しながら、0. 23 g (1. 74 mmol) の3-フルオロベンジルアルコール、次いで0. 46 g (1. 74 mmol) のトリフェニルホスフィンを順次添加する。次いで、0. 31 g (1. 74 mmol) のアゾジカルボン酸ジエチルを一滴ずつ添加する。次いで、反応混合物を室温で20分攪拌し、次いで減圧で濃縮する。得られた油を、ヘプタンと酢酸エチルの混合物で溶離するシリカゲルのカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。0. 34 g (0. 93 mmol) の所期の生成物を単離する。 30

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm) : 8. 9 (d, 1H) ; 8. 7 (d, 1H) ; 7. 5 (s, 1H) ; 7. 4-6. 95 (m, 2H) ; 6. 85 (m, 2H) ; 5. 9 (s, 2H) ; 4. 3 (q, 2H) ; 1. 3 (t, 3H)。

【0082】

1. 3 5-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸 40

段階1. 2で得た3. 15 g (8. 6 mmol) の5-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレートの100 mLのエタノールおよび26 mLの2N水酸化ナトリウム中溶液を還流下で4時間攪拌する。この時間の後、反応混合物を減圧で濃縮し、次いで40 mLの水に吸収させる。1N塩酸の順次添加によって反応混合物をpH 3まで酸性化する。沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、次いで減圧で乾燥させる。したがって、2. 9 g の所期の生成物を白色粉末の形で単離し、これをそのまま次の段階に使用する。

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm) : 13. 5 (広幅化したピーク, 1H) ; 8. 81 (d, 1H) ; 8. 63 (d, 1H) ; 7. 47 (s, 1H) ; 7. 3 (m, 1H) ; 7. 1-6. 8 (m, 3H) ; 5. 94 (s, 2H)。 50

【0083】

1. 4 N-[(6-メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(表2における化合物番号1)

109mg(0.89mmol)の2-(メチルアミノ)-5-アミノピリジン(J. Med. Chem. 1994(37)18-25)を、段階1.3で調製した0.2g(0.59mmol)の化合物、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(EDAC)および79mg(0.59mmol)の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)の50mLのDMF中溶液に20℃で攪拌しながら添加する。反応混合物を20℃で14時間攪拌し、次いで50mLの水に注ぐ。次いで、混合物を3×30mLの酢酸エチルで抽出する。一緒にした有機相を20mLの水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧で濃縮する。得られた生成物を、ジクロロメタンとメタノールの混合物で溶離するシリカカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。したがって、54mgの所期の生成物を単離する。m.p.=252-254℃。¹H NMR(DMSO-d₆)、δ(ppm):10.35(s, 1H); 8.79(d, 1H); 8.7(d, 1H); 8.21(d, 1H); 7.65(d×d, 1H); 7.49(s, 1H); 7.27(m, 1H); 7.1-6.85(m, 3H); 6.4(m, 2H); 5.93(s, 2H); 2.77(d, 3H)。

【実施例2】

【0084】

(表2における化合物番号2)

N-(6-N, N-ジメチルアミノ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(1:1)

2. 1 6-N, N-ジメチルアミノ-5-メチル-3-ニトロピリジン

0.95g(5.5mmol)の6-クロロ-5-メチル-3-ニトロピリジン、40%のジメチルアミンの5mL(39.8mmol)の水溶液および2mLのエタノールを、磁化棒を備えたシュレンク管に入れる。管を閉鎖し、反応混合物を120℃で15時間攪拌する。この時間の後、管を冷却し、反応混合物を減圧で濃縮し、次いで50mLの水に吸収させる。得られた混合物を30mLのジクロロメタンで2回抽出する。一緒にした有機相を50mLの塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。したがって、0.95gの所期の生成物を黄色固体の形で得て、これをそのままその後の合成に使用する。

¹H NMR(CDCl₃)、δ(ppm):8.84(d, 1H); 7.98(d, 1H); 3.1(s, 6H); 2.3(s, 3H)。

【0085】

2. 2 6-N, N-ジメチルアミノ-5-メチル-3-アミノピリジン

段階2.1で得た0.94g(5.2mmol)の生成物、0.5mL(10.4mmol)のヒドラジン-水和物および0.4gのラネーニッケルの40mLのエタノール中懸濁液を20℃で3時間攪拌する。不溶物をセライトパッド上の濾過によって除去し、濾液を減圧で濃縮する。したがって、0.8gの所期の生成物を得て、これをそのままその後の合成に使用する。

¹H NMR(CDCl₃)、δ(ppm):7.61(d, 1H); 6.78(d, 1H); 3.4-3.1(広幅化したピーク, 2H); 2.65(s, 6H); 2.19(s, 3H)。

【0086】

2. 3 N-(6-N, N-ジメチルアミノ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(1:1)(表2における化合物番号2)

段階2.2で得た0.17g(1.11mmol)のアミンと、段階1.3で得た0.

10

20

30

40

50

2.5 g (0.74 mmol) の酸とを反応させることによって、段階 1.4 に記載の方法と同様の方法によって化合物番号 2 を調製した。得られた生成物をイソプロパノール中 5 mL の 0.1 N 塩酸および 5 mL のジクロロメタンに吸収させる。溶液を減圧で濃縮することで、0.23 g の所期の生成物を塩酸塩の形で単離する。m. p. = 252–257 °C; 塩酸塩 (1:1)。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.88 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 8.42 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.1–6.85 (m, 3H); 5.93 (s, 2H); 2.97 (s, 6H); 2.32 (s, 3H)。

【実施例 3】

【0087】

(表 2 における化合物番号 3)

N-(6-N, N-ジメチルアミノ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (1:1)

0.17 g (1.11 mmol) の 6-N, N-ジメチルアミノ-4-メチル-3-アミノピリジン (国際公開第 2004/062665 号パンフレット) と、段階 1.3 で得た 0.25 g (0.74 mmol) の酸とを反応させることによって、段階 1.4 に記載の方法と同様の方法によって化合物番号 3 を調製した。得られた生成物をイソプロパノール中 3.8 mL の 0.1 N 塩酸および 2 mL のジクロロメタンに吸収させる。20 °C で 15 分後、沈殿を濾過によって回収し、50 mL のエチルエーテルで濯ぎ、次いで減圧で乾燥させる。したがって、0.15 g の所期の生成物を塩酸塩の形で単離する。m. p. = 242–247 °C; 塩酸塩 (1:1)。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.31 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.1–6.8 (m, 4H); 5.91 (s, 2H); 3.16 (s, 6H); 2.18 (s, 3H)。

【実施例 4】

【0088】

(表 2 における化合物番号 4)

N-(6-N, N-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (1:1)

0.15 g (0.74 mmol) の 6-N, N-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-3-アミノピリジン (国際公開第 2004/110986 号パンフレット) と、段階 1.3 で得た 0.25 g (0.74 mmol) の酸とを反応させることによって、段階 1.4 に記載の方法と同様の方法によって化合物番号 4 を調製した。得られた生成物をイソプロパノール中 3.8 mL の 0.1 N 塩酸および 2 mL のジクロロメタンに吸収させる。溶液を減圧で濃縮することで、0.28 g の所期の生成物を塩酸塩の形で単離する。m. p. = 213–218 °C; 塩酸塩 (1:1)。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.81 (s, 1H); 8.75 (m, 3H); 8.31 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.1–6.85 (m, 3H); 5.94 (s, 2H); 2.88 (s, 6H)。

【実施例 5】

【0089】

(表 2 における化合物番号 5)

N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

5.1 2-アミノ-3-ヨード-5-フルオロピリジン

5 g (44.6 mmol) の 2-アミノ-5-フルオロピリジン、13.9 g (44.

10

20

30

40

50

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm) : 7.95 (s, 1H) ; 7.85 (s, 1H) ; 5.9 (s, NH₂) 。

5. 2 5-フルオロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸

¹H NMR (DMSO-*d*₆)、δ (ppm) : 13.2 (s, 1H) ; 12.4 (s, 1H) ; 8.4 (d, 1H) ; 7.95 (dd, 1H) ; 7.1 (d, 1H) 。

5. 3 5-フルオロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート 30

¹H NMR (DMSO-*d*₆)、δ (ppm) : 12.6 (s, NH) ; 8.4 (d, 1H) ; 8.0 (dd, 1H) ; 7.1 (d, 1H) ; 4.35 (q, 2H) ; 1.35 (t, 3H)。

5. 4 5-フルオロ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート

50

ルのカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。0.26 g (0.82 mmol) の所期の生成物を単離する。

【0093】

5.5 5-フルオロ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸

40 mLのエタノール中段階5.4で得た1.3 g (4.11 mmol)の5-フルオロ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレートと2 mLの水中0.7 g (12.33 mmol)の水酸化カリウムとの混合物を還流下で2時間加熱する。この時間後、混合物を濃縮して乾固させ、100 mLの水に吸収させる。濃塩酸溶液の添加によって、得られた溶液のpHを酸性化する。沈殿を濾過によって回収し、水で濯ぎ、次いでこれを減圧で乾燥させる。このようにして、1.2 g ベージュ色の固体を単離し、これをさらに精製することなくその後の合成に使用する。m. p. = 197-198 °C。

10

【0094】

5.6 N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (表2における化合物番号5)

段階5.5で得た0.4 g (1.39 mmol)の酸および0.25 g (1.53 mmol)の1, 1'-カルボニルジイミダゾールの2.2 mLの乾燥テトラヒドロフラン中溶液を50 °Cで3時間攪拌する。この時間後、0.426 g (1.8 mmol)の3-アミノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン塩酸塩 (国際公開第2002/48152号パンフレット) および0.3 mL (2.16 mmol)のトリエチルアミンの6 mLのテトラヒドロフラン中溶液を添加する。反応混合物を30 °Cで15時間攪拌し、次いで100 mLの水に注ぎ込む。得られた混合物を3×50 mLの酢酸エチルで抽出する。有機相を一緒にし、50 mLの水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧で濃縮する。得られた固体を1.5 mLのメタノールで滴定し、次いで濾過によって回収し、乾燥させる。したがって、0.18 gの白色固体を得る。m. p. = 239-240 °C。

20

【0095】

N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (2:3)

30

得られた化合物を3.5 mLの0.1 N塩酸のイソプロパノール中溶液に吸収させる。得られた固体を濾過し、次いで減圧で乾燥させる。このようにして、0.12 gの所期の生成物を塩酸塩の形で単離する。m. p. = 241-242 °C。塩酸塩 (2:3)。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.79 (s, 1H); 8.49 (m, 2H); 8.15 (m, 2H); 7.52 (s, 1H); 7.29 (m, 1H); 7.12-6.8 (m, 4H); 5.9 (s, 2H); 3.51 (m, 4H); 1.98 (m, 4H)。

【実施例6】

【0096】

40

(表2における化合物番号6)

N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

6.1 N-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

段階1.4に記載の方法と類似した方法により、0.85 g (6.65 mmol)の6-クロロ-3-アミノピリジンと、段階1.3で得た1.5 g (4.43 mmol)の酸とを反応させることによって、1.23 gの所期の生成物を白色粉末の形で得る。m. p. = 212-213 °C。

50

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 10.9 (s, 1H) ; 8.75 (m, 3H) ; 8.19 (d×d, 1H) ; 7.61 (s, 1H) ; 7.5 (d, 1H) ; 7.29 (m, 1H) ; 7.1–6.8 (m, 3H) ; 5.96 (s, 2H)。

【0097】

6.2 N-〔6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル〕-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド (表2における化合物番号6)

段階6.1で得た0.1g (0.22mmol)の生成物、0.19mL (0.158mmol)のピロリジンおよび0.5mLのN-メチルピロリジノンの溶液を密封管に入れ、マイクロ波加熱炉において200℃および300Wで20分間加熱する。100mLの水を反応混合物に添加し、次いでこれを50mLの酢酸エチルで3回抽出する。有機相を一緒にし、20mLの水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧で濃縮する。次いで、得られた生成物を、ジクロロメタンとメタノールの混合物で溶離するシリカカラム上のクロマトグラフィーによって精製し、次いで酢酸エチルとヘプタンの混合物から再結晶させる。60mgの所期の生成物を白色結晶の形で得る。m.p. 234–236℃。

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 10.32 (s, 1H) ; 8.75 (m, 1H) ; 8.66 (m, 1H) ; 8.29 (d, 1H) ; 7.74 (d×d, 1H) ; 7.5 (s, 1H) ; 7.29 (m, 1H) ; 7.1–6.8 (m, 3H) ; 6.4 (d, 1H) ; 5.91 (s, 2H) ; 3.32 (m, 4H) ; 1.91 (m, 4H)。

【実施例7】

【0098】

(表2における化合物番号7)

N-〔5-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル〕-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド

7.1 2-アミノ-5-(ピロリジン-1-イル)ピラジン (アミンVb)

0.6g (3.45mmol)の2-アミノ-5-ブロモピラジンおよび3mL (36mmol)のピロリジンの溶液を密封管に入れ、マイクロ波加熱炉において180℃および200Wで2時間加熱する。100mLの水を反応混合物に添加し、次いでこれを50mLの酢酸エチルで3回抽出する。有機相を一緒にし、20mLの水で3回洗浄し、次いで20mLの塩化ナトリウム飽和水溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧で濃縮する。次いで、得られた生成物を、ジクロロメタンとメタノールの混合物で溶離するシリカカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。0.21gの所期の生成物を褐色固体の形で得る。

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 7.5 (d, 1H) ; 7.32 (d, 1H) ; 5.15 (s, 2H) ; 3.25 (m, 4H) ; 1.88 (m, 4H)。

【0099】

7.2 N-〔5-(ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-イル〕-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド (表2における化合物番号7)

段階7.1で得た0.126g (0.77mmol)のアミンと、段階1.3で得た0.2g (0.59mmol)の酸とを反応させることによって、段階1.4に記載の方法と同様の方法によって化合物番号7を調製した。96mgの所期の生成物を黄色固体の形で得る。m.p. = 182–183℃。

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 10.9 (s, 1H) ; 8.79 (m, 1H) ; 8.67 (m, 1H) ; 8.1 (m, 1H) ; 7.79 (s, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 7.3 (m, 1H) ; 7.1–6.85 (m, 3H) ; 5.98 (s, 2H) ; 3.41 (m, 4H) ; 1.95 (m, 4H)。

【実施例8】

【0100】

(表2における化合物番号8)

N-[6-(N,N-ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

0.098 g (0.71 mmol) の3-アミノ-6-(N,N-ジメチルアミノ)ピリダジン(米国特許第1977805419号明細書)と、段階1.3で得た0.2 g (0.59 mmol) の酸とを反応させることによって、段階1.4に記載の方法と同様の方法によって化合物番号8を調製した。したがって、73 mgの所期の生成物を固体の形で得る。m. p. = 224-226 °C。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 11.3 (s, 1H); 8.8 (m, 1H); 8.71 (m, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.35-6.8 (m, 5H); 5.94 (s, 2H); 3.05 (s, 6H)。

【実施例9】

【0101】

(表2における化合物番号9)

N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

9.1 5-トリフルオロメチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート

0.63 g (5.81 mmol) の(ピリジン-4-イル)メタノール、次いで1.52 g (5.81 mmol) のトリフェニルホスフィンと、段階1.1で得られた1 g (3.87 mmol) の生成物の20 mLの乾燥テトラヒドロフラン中溶液に、不活性雰囲気下で、攪拌しながら順次添加する。次いで、1.01 g (5.81 mmol) のアゾジカルボン酸ジエチルを一滴ずつ添加する。次いで、反応混合物を室温で20時間攪拌し、次いで減圧で濃縮する。得られた油を、ヘプタンと酢酸エチルの混合物で溶離するシリカゲルのカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。1.23 gの所期の生成物を白色固体の形で単離する。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 8.8 (d, 1H); 8.7 (d, 1H); 8.45 (d, 2H); 7.55 (s, 1H); 6.95 (d, 2H); 5.9 (s, 2H); 4.3 (q, 2H); 1.2 (t, 3H)。

【0102】

9.2 5-トリフルオロメチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

0.39 g (6.87 mmol) の水酸化カリウムの2 mLの水中溶液を、段階9.1で得た0.8 g (2.29 mmol) の5-トリフルオロメチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレートの30 mLのエタノール中溶液に添加する。混合物を還流下で4時間攪拌する。この時間後、反応混合物を減圧で濃縮し、次いで40 mLの水に吸収させる。反応混合物を濃塩酸の順次添加によってpH 5に酸性化する。沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、次いで減圧で乾燥させる。このようにして、0.54 gの所期の生成物を白色粉末の形で単離し、そのまま次の段階に使用する。m. p. = 302-303 °C。

【0103】

9.3 N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(表2における化合物番号9)

段階9.2で得た0.3 g (0.93 mmol) の酸と、0.2 mLのトリエチルアミンと5 mLのテトラヒドロフランとの混合物に予め溶解させた0.286 g (1.21 mmol) の3-アミノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン塩酸塩(国際公開第20

10

20

30

40

50

02/48152号パンフレット)とを反応させることによって、段階5.6に記載の方法と同様の方法によって化合物番号9を調製した。このようにして、30mgの所期の生成物を黄色固体の形で単離する。m. p. = 244–245°C。

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm): 10.39 (s, 1H); 8.71 (d×d, 2H); 8.41 (d×d, 2H); 8.28 (d, 1H); 7.73 (d×d, 1H); 7.59 (s, 1H); 7 (d, 2H); 6.41 (d, 1H); 5.97 (s, 2H); 3.31 (m, 4H); 1.9 (m, 4H)。

【実施例10】

【0104】

(表3における化合物番号16)

N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド

10.1 3-アミノ-2-ヨード-6-(トリフルオロメチル)ピリジン

1.56g (6.17mmol)のヨードを、20°Cにてアルゴンで攪拌された40mLのエタノール中1g (6.17mmol)の3-アミノ-6-トリフルオロメチルピリジンと1.25g (6.17mmol)の硫酸銀との混合物に対して数回に分けて添加する。攪拌を18時間維持する。不溶物を濾過によって除去し、エタノールで洗浄し、濾液を減圧で濃縮し、残渣を100mLのジクロロメタンに吸収させる。有機相を20mLの水酸化ナトリウムの5%水溶液、40mLの水および20mLの塩化ナトリウム飽和水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮し、次いでシリカカラム上のクロマトグラフィー(溶離剤:ヘプタン-酢酸エチル)によって精製する。このようにして、1.17gの所期の生成物を単離し、これをそのままその後の合成に使用する。

【0105】

10.2 (5-トリフルオロメチル)ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸

段階10.1で得た0.5g (1.74mmol)の3-アミノ-2-ヨード-6-(トリフルオロメチル)ピリジン、0.45g (5.21mmol)のピルビン酸、0.51mL (5.21mmol)の1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタンおよび10mLの乾燥ジメチルホルムアミドをアルゴン下で密封管に導入する。溶液を数分間にわたって脱気し、次いで0.19g (0.87mmol)の酢酸パラジウムを添加し、管を閉鎖し、それを130°Cで4時間還流させる。次いで、冷却した溶液を減圧で濃縮し、残渣を100mLの酢酸エチルに吸収させる。有機相を2×50mLの2N水酸化ナトリウム水溶液で順次抽出する。塩基性水相を一緒にし、0°Cまで冷却し、塩酸の添加によって酸性化し、次いで4×50mLの酢酸エチルで抽出する。これらの有機相を一緒にし、20mLの塩酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧で濃縮する。0.22gの生成物を得て、これをそのまま次の段階に使用する。

【0106】

10.3 5-(トリフルオロメチル)ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート

1mL (18.71mmol)の濃硫酸を、段階10.2で得た0.2g (0.87mmol)の5-トリフルオロメチル-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸の10mLのエタノール中溶液に添加する。これを還流下で20時間攪拌し、次いで溶液を冷却し、減圧で濾過する。次いで、得られた残渣を50mLのジクロロメタンに吸収させ、次いで20mLの重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、40mLの水および20mLの塩化ナトリウムの飽和水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧で濃縮する。0.19gの生成物を得て、それをそのまま次の段階に使用する。

【0107】

10.4 1-(3-フルオロベンジル)-5-(トリフルオロメチル)ピロロ[3,2-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート

0.13 mL (1.16 mmol) の 3-フルオロベンジルアルコール、0.3 g (1.16 mmol) のトリフェニルホスフィン、次いで 0.2 g (1.16 mmol) のアゾジカルボン酸ジエチルを、アルゴン下で 0℃ に保持した、段階 10.3 で得た 0.2 g (0.77 mL) の 5-(トリフルオロメチル)ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート の 120 mL の乾燥テトラヒドロフラン中溶液に順次添加する。反応混合物を 20℃ で 20 時間攪拌し、次いで減圧で濃縮する。得られた残渣を、シリカカラム上のクロマトグラフィー (溶離剤: ヘプタン-酢酸エチル) によって精製する。このようにして、0.21 g の所期の生成物を黄色油の形で単離する。

【0108】

10.5 1-(3-フルオロベンジル)-5-トリフルオロメチル-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸 10

段階 10.4 で得た 0.6 g (1.64 mmol) のエステルと、0.275 g (4.91 mmol) の水酸化カリウムとを反応させることによって、段階 9.2 に記載の方法と同様の方法によって化合物を調製した。0.47 g の所期の生成物を白色固体の形で得る。m. p. = 254-255℃。LCMS: [MH]⁺ = 339; 純度 98%。

【0109】

10.6 N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド (表 3 における化合物番号 16)

段階 10.5 で得た 0.25 g (0.74 mmol) の酸と、0.13 mL のトリエチルアミンと 3 mL のジメチルホルムアミドとの混合物に予め溶解させた 0.2 g (0.89 mmol) の 3-アミノ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン塩酸塩 (国際公開第 2002/48152 号パンフレット) とを反応させることによって、段階 1.4 に記載の方法と同様の方法によって化合物番号 10 を調製した。このようにして、40 mg の所期の生成物を黄色固体の形で単離する。m. p. = 219-220℃。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.4 (s, 1H); 8.3 (m, 2H); 7.74 (m, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.1-6.82 (m, 3H); 6.41 (d, 1H); 5.91 (s, 2H); 3.37 (m, 4H); 1.91 (m, 4H)。

【実施例 11】

【0110】

(表 2 における化合物番号 10)

N-[6-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

段階 6.2 に記載の方法と同様の方法により、段階 6.1 で得た 0.15 g (0.33 mmol) の N-(6-クロロピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミドと、0.29 mL (3.34 mmol) のイソプロピルアミンとの反応によって、50 mg の所期の生成物を淡黄色粉末の形で得る。m. p. = 210-212℃。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.32 (s, 1H); 8.79 (d, 1H); 8.71 (d, 1H); 8.2 (m, 1H); 7.61 (d×d, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.12-6.86 (m, 3H); 6.42 (d, 1H); 6.25 (d, 1H); 5.95 (s, 2H); 3.91 (六重線, 1H); 1.12 (d, 6H)。

【実施例 12】

【0111】

(表 2 における化合物 15)

N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキ 50

サミド塩酸塩（１：１）

12. 1 2-（アゼチジン-1-イル）-5-ニトロピリジン

4. 7 g（80. 76 mmol）のアゼチジンを、20℃で攪拌された27. 9 g（0. 201 mol）の炭酸カリウムおよび11 g（67. 3 mmol）の2-クロロ-5-ニトロピリジンの100 mLのジメチルホルミアミド中懸濁液に添加する。混合物を20℃で5分間、次いで70℃で6時間攪拌する。この時間後、懸濁液を300 mLの水と300 mLの酢酸エチルとの混合物に注ぎ込む。水相を分離し、次いで200 mLの酢酸エチルで抽出する。有機相を一緒にし、250 mLの水で3回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。したがって、11. 7 gの所期の生成物を固体の形で得る。m. p. = 132-134℃。

¹H NMR（CDCl₃）、δ（ppm）：8. 92（d, 1H）；8. 09（d×d, 1H）；6. 07（d, 1H）；4. 12（m, 4H）；2. 46（五重線, 2H）。

【0112】

12. 2 3-アミノ-6-（アゼチジン-1-イル）-ピリジン（アミンVc）

前の段階で調製した11. 5 g（64. 18 mmol）の2-（アゼチジン-1-イル）-5-ニトロピリジンおよび10%の1 gのPd/Cの400 mLのエタノール中懸濁液を20℃にて5気圧の水素下で4時間激しく攪拌する。この時間の後、混合物をセライトパッド上で濾過し、次いで減圧で濃縮する。したがって、9. 3 gの所期の生成物を得て、これをそのままその後の合成に使用する。

¹H NMR（DMSO-d₆）、δ（ppm）：7. 57（d, 1H）；6. 92（d×d, 1H）；6. 2（d, 1H）；4. 46（広幅化したピーク, 2H）；3. 78（m, 4H）；2. 25（五重線, 2H）。

【0113】

12. 3 N-〔6-（アゼチジン-1-イル）ピリジン-3-イル〕-5-トリフルオロメチル-1-（3-フルオロベンジル）-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド（表2における化合物番号15）

4. 26 g（24. 83 mmol）のシアノホスホン酸ジエチルを、窒素雰囲気下で20℃にて攪拌された、段階1. 3で得た7 g（20. 69 mmol）の5-トリフルオロメチル-1-〔（3-フルオロフェニル）メチル〕-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボン酸および前の段階で調製した3. 7 g（24. 83 mmol）の3-アミノ-6-（アゼチジン-1-イル）-ピリジンの140 mLのジメチルホルムアミド中溶液に一滴ずつ添加する。次いで、4. 6 mL（45. 53 mmol）のトリエチルアミンを一滴ずつ添加し、反応混合物を20℃で70時間攪拌する。この時間後、混合物を減圧で濃縮し、次いで700 mLの酢酸エチルおよび300 mLの水に吸収させる。水相を分離し、次いで200 mLの酢酸エチルで抽出する。有機相を一緒にし、200 mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液で3回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。このようにして得た生成物を、ジクロロメタンと酢酸エチルの混合物で溶離するシリカカラムにおいて精製し、エタノールとメタノールの混合物から再結晶させる。このようにして、5. 7 gの所期の生成物を白色結晶の形で単離する。m. p. = 243-244℃。

【0114】

12. 4 N-〔6-（アゼチジン-1-イル）ピリジン-3-イル〕-5-トリフルオロメチル-1-（3-フルオロベンジル）-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩（１：１）（表2における化合物番号15）

2. 6 mLの2 M塩酸溶液を、前の段階で調製した1. 2 gのN-〔6-（アゼチジン-1-イル）ピリジン-3-イル〕-5-トリフルオロメチル-1-（3-フルオロベンジル）-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミドの50 mLのジクロロメタン中溶液に添加する。溶液を濃縮して乾固させ、得られた固体をエタノールから再結晶させる。このようにして、0. 62 gの所期の塩を単離する。m. p. = 230-235℃。

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 10.98 (s, 1H) ; 8.87 (s, 1H) ; 8.79 (s, 1H) ; 8.47 (s, 1H) ; 8.2 (d×d, 1H) ; 7.71 (s, 1H) ; 7.31 (m, 1H) ; 7.08 (m, 1H) ; 6.89 (m, 3H) ; 5.98 (s, 2H) ; 4.25 (m, 4H) ; 2.42 (五重線, 2H)。

【実施例 13】

【0115】

(表 2 における化合物番号 19)

N-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

10

13.1 2-(3,3'-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-5-ニトロピリジン 0.367 g (2.84 mmol) の 3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩、0.3 g (1.89 mmol) の 2-クロロ-5-ニトロピリジンおよび 0.41 mL (2.84 mmol) のトリエチルアミンの 10 mL のジメチルホルムアミド中混合物を 100℃で終夜加熱する。この時間後、該懸濁液を 30 mL の水と 30 mL の酢酸エチルとの混合物に注ぎ込む。水相を分離し、次いで 20 mL の酢酸エチルで抽出する。有機相を一緒にし、25 mL の水で 3 回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。得られた生成物を、ジクロロメタンで溶離するシリカカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。したがって、0.34 g の所期の生成物を黄色固体の形で得る。

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 9 (d, 1H) ; 8.32 (d×d, 1H) ; 6.61 (d, 1H) ; 4.6 (m, 4H)。

20

【0116】

13.2 3-アミノ-6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン (アミン Vh)

前の段階で調製した 0.34 g (1.58 mmol) の 2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-5-ニトロピリジンおよび 8 mg の 10% の Pd/C の 10 mL のエタノール中懸濁液を 20℃にて 5 気圧の水素下で 4 時間激しく攪拌する。この時間後、混合物をセライトパッド上で濾過し、次いで減圧で濃縮する。得られた生成物を、ジクロロメタンとメタノールの混合物で溶離するシリカカラム上のクロマトグラフィーで精製する。したがって、0.188 g の所期の生成物を赤色粉末の形で得て、これをそのままその後の合成に使用する。

30

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 7.6 (s, 1H) ; 6.96 (d×d, 1H) ; 6.4 (d, 1H) ; 4.67 (s, 2H) ; 4.2 (t, 4H)。

【0117】

13.3 N-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (表 2 における化合物番号 19)

化合物番号 19 を、前の段階で調製した 0.188 g (0.02 mmol) の 3-アミノ-6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリジンと、段階 1.3 で得た 0.23 g (0.68 mmol) の酸とを反応させることによって、段階 1.4 に記載の方法と同様の方法によって調製した。したがって、140 mg の所期の生成物を固体の形で得る。m. p. = 222-224℃。

40

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 10.6 (s, 1H) ; 8.84 (s, 1H) ; 8.74 (s, 1H) ; 8.44 (s, 1H) ; 7.98 (d, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 7.32 (m, 1H) ; 7.08 (t×d, 1H) ; 6.92 (m, 2H) ; 6.64 (d, 1H) ; 6 (s, 2H) ; 4.39 (m, 4H)。

【実施例 14】

【0118】

(表 2 における化合物番号 20)

N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリ

50

フルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

14.1 2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-5-ニトロピリジン

0.311 g (2.84 mmol) の 3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩、0.3 g (1.89 mmol) の 2-クロロ-5-ニトロピリジンおよび 0.41 mL (2.84 mmol) のトリエチルアミンの 10 mL のジメチルホルムアミド中混合物を 100℃で終夜加熱する。この時間後、懸濁液を 30 mL の水と 30 mL の酢酸エチルとの混合物に注ぎ込む。水相を分離し、次いで 20 mL の酢酸エチルで抽出する。有機相を一緒にし、25 mL の水で 3 回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。したがって、0.34 g の所期の生成物を固体の形で得て、これをそのままその後の合成に使用する。

10

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 8.95 (s, 1H) ; 8.21 (d, 1H) ; 6.41 (d, 1H) ; 5.85 (d, 1H) ; 4.62 (m, 1H) ; 4.37 (m, 2H) ; 3.9 (m, 2H)。

【0119】

14.2 3-アミノ-6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン (アミンVe)

前の段階で調製した 0.34 g (1.74 mmol) の 2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-5-ニトロピリジンおよび 9 mg の 10% の Pd/C の 10 mL のエタノール中懸濁液を 20℃にて 5 気圧の水素下で 4 時間激しく攪拌する。この時間後、混合物をセライトパッド上で濾過し、次いで減圧で濃縮する。得られた生成物を、ジクロロメタンとメタノールの混合物で溶離するシリカカラム上のクロマトグラフィーで精製する。したがって、0.1 g の所期の生成物を得て、これをそのままその後の合成に使用する。

20

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 7.58 (s, 1H) ; 6.91 (d, 1H) ; 6.22 (d, 1H) ; 5.48 (広幅化したピーク, 1H) ; 4.48 (広幅化したピーク, 3H) ; 3.98 (m, 2H) ; 3.49 (m, 2H)。

【0120】

14.3 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (表2における化合物番号20)

30

化合物番号20を、前の段階で調製した 99 mg (0.6 mmol) の 3-アミノ-6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-ピリジンと、段階1.3で得た 0.135 g (0.4 mmol) の酸とを反応させることによって、段階1.4に記載の方法と同様の方法によって調製した。したがって、103 mg の所期の生成物を固体の形で得る。m.p. = 221-223℃。

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm) : 10.51 (s, 1H) ; 8.87 (s, 1H) ; 8.78 (s, 1H) ; 8.36 (s, 1H) ; 7.87 (d, 1H) ; 7.59 (s, 1H) ; 7.35 (m, 1H) ; 7.09 (m, 1H) ; 6.95 (m, 2H) ; 6.45 (d, 1H) ; 6 (s, 2H) ; 5.61 (s, 1H) ; 4.59 (m, 1H) ; 4.15 (m, 2H) ; 3.68 (m, 2H)。

40

【実施例15】

【0121】

(表2における化合物番号22)

N-[4-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-6-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

15.1 6-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-メチルカルボキシレート

段階1.2に記載の方法と同様の方法により、1.5 g (6.14 mmol) の 6-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-メチルカルボキシレート

50

と 1 mL (9.21 mmol) の 3-フルオロベンジルアルコールを反応させることによって、2.1 g の所期の化合物を得る。

^1H NMR (CDCl_3)、 δ (ppm) : 8.3 (d, 1H) ; 7.69 (d, 1H) ; 7.48 (s, 1H) ; 7.4–7.19 (m, 2H) ; 7.08 (m, 2H) ; 6.11 (s, 2H) ; 4.05 (s, 3H)。

【0122】

15.2 6-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

前の段階で調製した 2.1 g (5.96 mmol) の 6-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-メチルカルボキシレートから出発して、段階 1.3 に記載の方法と同様の方法により、2 g の所期の化合物を得る。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$)、 δ (ppm) : 8.39 (d, 1H) ; 7.64 (d, 1H) ; 7.32 (m, 1H) ; 7.24 (s, 1H) ; 7.05 (m, 3H) ; 6.02 (s, 2H)。

【0123】

15.3 N-[4-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-6-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (表 2 における化合物番号 22)

化合物番号 22 を、0.314 g (1.77 mmol) の 3-アミノ-4-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン (国際公開第 05/035526 号パンフレット) と、前の段階で得た 0.5 g (0.148 mmol) の酸とを反応させることによって、段階 1.4 に記載の方法と同様の方法によって調製した。したがって、0.24 g の所期の生成物を固体の形で得る。m.p. = 202–203 °C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$)、 δ (ppm) : 10.09 (s, 1H) ; 8.5 (d, 1H) ; 7.87 (s, 1H) ; 7.72 (d, 1H) ; 7.5 (s, 1H) ; 7.32 (m, 1H) ; 7.08 (m, 1H) ; 6.95 (m, 2H) ; 6.38 (s, 1H) ; 5.94 (s, 2H) ; 3.39 (m, 4H) ; 2.06 (s, 3H) ; 1.95 (m, 4H)。

【実施例 16】

【0124】

(表 2 における化合物番号 33)

N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-6-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

16.1 N-[6-クロロピリジン-3-イル]-6-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

段階 6.1 に記載の方法と同様の方法により、段階 15.2 に記載の 0.5 g (1.48 mmol) の 6-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸と 0.288 (2.22 mmol) の 3-アミノ-6-クロロピリジンとを反応させることによって、0.33 g の所期の化合物を白色固体の形で得る。m.p. = 202–203 °C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$)、 δ (ppm) : 10.95 (s, 1H) ; 8.75 (d, 1H) ; 8.58 (d, 1H) ; 8.22 (d, 1H) ; 7.76 (d, 1H) ; 7.61 (s, 1H) ; 7.53 (d, 1H) ; 7.32 (m, 1H) ; 7.05 (m, 1H) ; 6.98 (m, 2H) ; 5.94 (s, 2H)。

【0125】

16.2 N-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-6-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (表 2 における生成物番号 33)

段階 6. 2 に記載の方法と同様の方法により、前の段階に記載の 0.3 g (0.67 mmol) の N-[6-クロロピリジン-3-イル]-6-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドと、0.56 mL (6.68 mmol) のピロリジンとを反応させることによって、0.21 g の所期の化合物を得る。m. p. = 204-205 °C

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm) : 10.5 (s, 1H) ; 8.58 (d, 1H) ; 8.39 (d, 1H) ; 7.87 (d×d, 1H) ; 7.79 (d, 1H) ; 7.59 (s, 1H) ; 7.4 (m, 1H) ; 7.12 (m, 1H) ; 7.07 (m, 2H) ; 6.53 (d, 1H) ; 6.01 (s, 2H) ; 3.46 (m, 4H) ; 2 (m, 4H)。

【実施例 17】

【0126】

(表 2 における化合物番号 34)

N-[6-(ピロリジン-1-イル)-4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

17.1 6-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-メチルカルボキシレート

2.5 g (10.43 mmol) の 6-クロロ-4-トリフルオロメチル-メチルニコチネート、2.88 g (20.87 mmol) の炭酸カリウムおよび 2.61 mL (31.3 mmol) のピロリジンの 90 mL のジメチルホルムアミド中混合物を 100 °C で 3 時間加熱する。次いで、反応混合物を減圧で濃縮し、次いで 100 mL の水に吸収させる。沈殿を濾過によって回収し、150 mL の水で洗浄する。減圧で乾燥させた後、2.5 g の所期の化合物を単離する。

¹H NMR (CDCl₃)、δ (ppm) : 2.11 (m, 4H) ; 3.61 (広幅化したピーク, 4H) ; 3.93 (s, 3H) ; 6.69 (s, 1H) ; 8.89 (s, 1H)。

【0127】

17.2 6-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸

前の段階で得た 2.5 g (9.12 mmol) の 6-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-メチルカルボキシレートおよび 0.76 g (13.67 mmol) の水酸化カリウムの 50 mL のメタノールおよび 2 mL の水中混合物を 20 °C で 24 時間加熱する。次いで、混合物を減圧で濃縮する。次いで、100 mL の水を添加し、溶液を 100 mL のジクロロメタンで洗浄し、次いで濃塩酸の添加によって pH 4 に酸性化する。沈殿を濾過によって回収し、次いで 50 mL の水で洗浄する。減圧で乾燥させた後、2.2 g の所期の化合物を単離する。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm) : 1.99 (s, 4H) ; 3.51 (広幅化したピーク, 4H) ; 6.71 (s, 1H) ; 8.72 (s, 1H)。

【0128】

17.3 6-(ピロリジン-1-イル)-4-トリフルオロメチル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ(terbutoxycarbonylamino))ピリジン

前の段階で得た 2.2 g (8.45 mmol) の 6-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸、2.37 mL (10.99 mmol) のジフェニルホスホリルアジドおよび 2.95 mL (21.14 mmol) のトリエチルアミンの 25 mL の tert-ブタノール(terbutanol)中混合物を 90 °C で 5 時間加熱する。次いで、反応混合物を減圧で濃縮し、50 mL の水に吸収させ、次いで 50 mL のジクロロメタンで 3 回抽出する。有機相を一緒にし、50 mL の水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧で濃縮する。得られた油をジクロロメタンとメ

10

20

30

40

50

タノールの混合物で溶離するシリカカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。このようにして、1.05 gの所期の生成物を得る。

^1H NMR (CDCl_3)、 δ (ppm) : 1.53 (s, 9H) ; 2.09 (m, 4H) ; 3.51 (m, 4H) ; 6.2 (広幅化したピーク, 1H) ; 6.52 (s, 1H) ; 8.39 (広幅化したピーク, 1H)。

【0129】

17.4 6-(ピロリジン-1-イル)-4-トリフルオロメチル-3-アミノピリジン塩酸塩 (アミンVg)

前の段階で調製した1 g (3.02 mmol)の6-(ピロリジン-1-イル)-4-トリフルオロメチル-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ (terbutoxycarbonylamino))ピリジンのジオキサン中11 mLの4 N塩酸中溶液を還流下で5時間攪拌する。次いで、200 mLのエチルエーテルを冷却反応混合物に添加する。0.8 gの沈殿を濾過によって回収する。融点: 207-209°C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$)、 δ (ppm) : 2 (m, 4H) ; 3.52 (m, 4H) ; 7.1 (s, 1H) ; 7.49 (広幅化したピーク, 2H) ; 7.92 (s, 1H)。

【0130】

17.5 N-[6-(ピロリジン-1-イル)-4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (表における化合物番号34)

化合物番号34を、前の段階で得た0.411 g (1.54 mmol)の6-(ピロリジン-1-イル)-4-トリフルオロメチル-3-アミノピリジン塩酸塩と、段階1.3で得た0.4 g (0.18 mmol)の5-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸とを、いずれも0.25 mL (1.77 mmol)のトリエチルアミン、0.175 g (1.3 mmol)の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物および0.25 g (1.3 mmol)の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の存在下で反応させることによって、段階1.4に記載の方法と同様の方法によって調製した。したがって、0.15 gの所期の生成物を固体の形で得る。m.p. = 207-208°C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$)、 δ (ppm) : 10.29 (s, 1H) ; 8.81 (s, 1H) ; 8.72 (s, 1H) ; 8.09 (s, 1H) ; 7.57 (s, 1H) ; 7.32 (m, 1H) ; 7.09 (m, 1H) ; 6.99 (d, 1H) ; 6.91 (d, 1H) ; 6.7 (s, 1H) ; 5.95 (s, 2H) ; 3.5 (m, 4H) ; 1.99 (m, 4H)。

【実施例18】

【0131】

(表2における化合物番号35)

N-[5-フルオロ-6-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

化合物番号35を、0.4 g (1.18 mmol)の5-フルオロ-6-(N,N-ジメチルアミノ)-3-アミノピリジン (国際公開第2004/110986号パンフレット)と段階1.3で得た0.4 g (1.18 mmol)の5-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸とを反応させることによって、段階1.4に記載の方法と同様の方法によって調製した。したがって、0.33 gの所期の生成物を固体の形で得る。m.p. = 199-200°C。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$)、 δ (ppm) : 10.7 (s, 1H) ; 8.85 (s, 1H) ; 8.77 (s, 1H) ; 8.29 (s, 1H) ; 7.89 (d, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 7.32 (m, 1H) ; 7.09 (m, 1H) ; 6.98 (m, 2H)

; 6 (s, 2H); 3.02 (s, 6H)。

【実施例 19】

【0132】

(表 2 における化合物番号 36)

N-[2-(N, N-ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

19.1 N-(2-クロロピリミジン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

段階 1. 3 に記載の 1.08 g (3.2 mmol) の 5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸および 0.46 g (3.52 mmol) の 2-クロロ-5-アミノピリミジンから出発して、段階 1.4 に記載の方法と同様の方法により、0.33 g の所期の生成物を得る。

【0133】

19.2 N-[2-(N, N-ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (表 2 における化合物番号 36)

密封管において、前の段階で調製した 0.2 g (0.44 mmol) の N-(2-クロロピリミジン-5-イル)-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミドと 1.3 mL (8.89 mmol) の 40% のジメチルアミン水溶液との混合物のいずれも 15 mL のエタノール中溶液を 110°C で 20 時間加熱する。この時間後、反応混合物を室温に戻し、次いで白色沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、減圧で乾燥させて、0.14 g の所期の生成物を得る。m. p. = 236-238°C

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.51 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 8.6 (s, 2H); 7.56 (s, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 6.96 (m, 2H); 5.98 (s, 2H); 3.11 (s, 6H)。

【実施例 20】

【0134】

(表 2 における化合物 37)

N-[6-(3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

20.1 2-(3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3-イル)-5-ニトロピリジン

0.1 g (0.63 mmol) の 2-クロロ-5-ニトロピリジン、0.1 g (0.75 mmol) の 3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン (J. Med. Chem. 1967, 10 (4), 621) および 0.26 mL (0.19 mmol) のトリエチルアミンの 10 mL のジオキサン中混合物を 65°C で 4 時間加熱する。次いで、反応混合物を 50 mL の氷水に注ぎ込む。氷が完全に溶けるまで混合物を攪拌し、次いで黄色沈殿を濾過によって回収し、減圧で乾燥させる。このようにして、0.121 g の所期の生成物を黄色粉末の形で単離する。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 9 (d, 1H); 8.23 (d×d, 1H); 6.7 (d, 1H); 3.81 (広幅化したピーク, 2H); 3.51 (m, 2H); 3.09 (m, 2H); 2.27 (m, 2H); 1.71 (m, 2H)。

【0135】

20.2 6-(3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3-イル)-3-アミノピリジン (アミン Va)

前の段階で調製した0.12 g (0.55 mmol)の2-(3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3-イル)-5-ニトロピリジン、および0.17 gの10%の木炭上パラジウムから出発して、段階14.2に記載の手順と同様の手順により、0.096 gの所期の化合物を得る。

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm): 7.62 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.49 (d, 1H); 4.42 (広幅化したピーク, 2H); 3.52 (d, 2H); 2.98 (m, 4H); 2.21 (m, 2H); 1.72 (m, 2H)。

【0136】

20.3 N-[6-(3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (表2における化合物番号37)

10

段階1.3に記載の0.12 g (0.35 mmol)の5-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸、および前の段階で調製した0.075 g (0.38 mmol)の6-(3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-3-イル)-3-アミノピリジンから出発して、段階12.3に記載の方法と同様の方法により、0.12 gの所期の生成物を得る。m.p. = 172-174°C。

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm): 10.45 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.08 (m, 1H); 6.92 (m, 2H); 6.62 (d, 1H); 5.98 (s, 2H); 3.67 (d, 2H); 3.2 (m, 2H); 3.02 (m, 2H); 2.23 (m, 2H); 1.72 (m, 2H)。

20

【実施例21】

【0137】

(表2における化合物番号38)

N-[6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

21.1 2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)-5-ニトロピリジン

30

0.5 g (3.15 mmol)の2-クロロ-5-ニトロピリジン、0.452 g (3.78 mmol)の3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン (J. Med. Chem. 1967, 10(4), 621) および1.32 mL (6.94 mmol)のトリエチルアミンの10 mLのジオキサン中混合物を65°Cで4時間加熱する。次いで、反応混合物を50 mLの水に注ぎ込む。水が完全に溶けるまで混合物を攪拌し、次いで黄色沈殿を濾過によって回収し、減圧で乾燥させる。このようにして、0.63 gの所期の生成物を黄色粉末として単離する。

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm): 8.91 (d, 1H); 8.15 (d × d, 1H); 6.53 (d, 1H); 3.95-3.45 (m, 4H); 1.75 (m, 2H); 0.77 (m, 1H); 0.65 (m, 1H)。

40

【0138】

21.2 6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)-3-アミノピリジン (アミンVf)

前の段階で調製した0.6 g (2.92 mmol)の2-(3-アザビシクロ[3.2.0]ヘクス-3-イル)-5-ニトロピリジン、および0.9 gの10%の木炭上パラジウムから出発して、段階14.2に記載の手順と同様の手順により、0.49 gの所期の化合物を得る。

^1H NMR (DMSO- d_6)、 δ (ppm): 7.55 (s, 1H); 6.99 (d, 1H); 6.25 (d, 1H); 4.32 (広幅化したピーク, 2H); 3.51 (d, 2H); 3.11 (m, 2H); 1.6 (m, 2H); 0.66 (m, 1H); 0.2

50

(m, 1H)。

【0139】

21.3 N-[6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(表2における化合物番号38)

段階1.3に記載の0.5g(1.48mmol)の5-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸および前の段階で調製した0.3g(1.71mmol)の6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)-3-アミノピリジンから出発して、段階12.3に記載の方法と同様の方法により、0.233gの所期の生成物を得る。m.p.=212-214℃。

¹H NMR(DMSO-d₆)、δ(ppm):10.42(s,1H);8.81(s,1H);8.72(s,1H);8.31(s,1H);7.79(d,1H);7.52(s,1H);7.31(m,1H);7.08(m,1H);6.93(m,2H);6.48(d,1H);5.97(s,2H);3.63(d,2H);3.31(m,2H);1.69(m,2H);0.74(m,1H);0.2(m,1H)。

【実施例22】

【0140】

(表2における化合物番号39)

N-[6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)ピリジン-3-イル]-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

22.1 5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

6.9g(20.58mmol)の5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート(国際公開第07/010138号パンフレット)および1.89g(33.7mmol)の水酸化カリウムの80mLのエタノールと10mLの水との混合物中混合物を還流下で1.5時間加熱する。この時間後、反応混合物を減圧で濃縮し、次いで200mLの水に吸収させる。溶液を濃塩酸の添加によって酸性化し、次いで50mLのジクロロメタンで3回抽出する。有機相を一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧で濃縮する。得られた生成物を5mLのジクロロメタンで滴定する。沈殿を濾過によって回収し、減圧で乾燥させる。このようにして、5.35gの所期の生成物を単離し、これをそのままその後の合成に使用する。

【0141】

22.2 N-[6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)ピリジン-3-イル]-5-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(表2における化合物番号39)

前の段階に記載の0.45g(1.56mmol)の5-フルオロ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸および段階21.2で調製した0.3g(1.71mmol)の6-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イル)-3-アミノピリジンから出発して、段階12.3に記載の方法と同様の方法により、0.47gの所期の生成物を得る。m.p.=222-224℃。

¹H NMR(DMSO-d₆)、δ(ppm):10.32(s,1H);8.47(s,1H);8.31(s,1H);8.13(d,1H);7.78(d,1H);7.39(s,1H);7.19(m,1H);7.02(m,1H);6.92(m,2H);6.47(d,1H);5.9(s,2H);3.62(d,2H);3.31(m,2H);1.69(m,2H);0.75(m,1H);0.2(m,1H)。

【実施例23】

【0142】

(表2における化合物番号171)

3-[[5-[[[1-(3-フルオロベンジル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]ピリジン-2-イル]アミノ]エチルプロピオネート

23.1 3-[(5-アミノピリジン-2-イル)アミノ]エチルプロピオネート

2.3g(9.61mmol)の3-[(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ]エチルプロピオネート(特開平07-051121号公報)および0.5gのラネーニッケルの96mLの酢酸中懸濁液を5気圧の水素下で20℃にて7時間攪拌する。この時間後、反応混合物をセライトパッド上で濾過し、次いで減圧で濃縮する。得られた生成物をそのままその後の合成に使用する。

10

【0143】

23.4 3-[[5-[[[1-(3-フルオロベンジル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]ピリジン-2-イル]アミノ]エチルプロピオネート

前の段階で得た0.558g(2.67mmol)の3-[(5-アミノピリジン-2-イル)アミノ]エチルプロピオネートおよび段階1.3により得た0.3g(0.89mmol)の5-トリフルオロメチル-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸から出発して、実施例1.4に記載の方法と同様の方法により0.26gの所期の生成物を得る。LCMS: [MH]⁺ = 530。

20

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.4 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 6.92 (m, 2H); 6.59 (m, 1H); 6.51 (d, 1H); 5.96 (s, 2H); 4.1 (q, 2H); 3.5 (m, 2H); 2.56 (m, 2H); 1.2 (t, 3H)。

【実施例24】

【0144】

(表2における化合物番号40)

3-[[5-[[[1-(3-フルオロベンジル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]ピリジン-2-イル]アミノ]プロピオン酸

30

実施例23で調製した0.26g(0.49mmol)の化合物番号171および1mL(1mmol)の水酸化ナトリウムの1モル溶液の10mLのエタノール中溶液を20℃で20時間攪拌する。この時間後、混合物を減圧で濃縮し、次いで100mLの水および100mLの酢酸エチルに吸収させる。水相のpHを1N塩酸溶液の順次添加によって酸性化する。次いで、有機相を分離し、100mLの水で1回、50mLの飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。このようにして、0.21gの所期の生成物を単離する。m.p. = 196-199℃。

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 12.1 (広幅化したピーク, 1H); 10.39 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.07 (m, 1H); 6.92 (m, 2H); 6.5 (m, 2H); 5.96 (s, 2H); 3.46 (m, 2H); 2.49 (m, DMSOピークで一部隠れている2H)。

40

【実施例25】

【0145】

(表2における化合物番号41)

N-[[6-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

50

段階 23 で調製した 0.2 g (0.38 mmol) の化合物番号 171、0.14 g (3.78 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムおよび 0.15 mL (3.78 mmol) のメタノールの 7.5 mL のテトラヒドロフラン中混合物を還流下で 48 時間攪拌する。この時間後、反応混合物を 200 mL の氷水に注ぎ込む。1 mL の酢酸を添加し、次いで混合物を 100 mL の酢酸エチルで 2 回抽出する。有機相を一緒にし、次いで 100 mL の水で 2 回、50 mL の飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧で濃縮する。得られた残渣を、ジクロロメタンとメタノールの混合物で溶離するシリカカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。したがって、67 mg の所期の化合物を得る。m. p. = 207–210 °C。

¹H NMR (DMSO-*d*₆)、δ (ppm) : 10.22 (s, 1H) ; 8.68 (s, 1H) ; 8.59 (s, 1H) ; 8.09 (s, 1H) ; 7.52 (d, 1H) ; 7.4 (s, 1H) ; 7.17 (m, 1H) ; 6.91 (m, 1H) ; 6.8 (m, 2H) ; 6.35 (d, 1H) ; 6.3 (m, 1H) ; 5.83 (s, 2H) ; 4.33 (t, 1H) ; 3.37 (m, 2H) ; 2.49 (m, DMSO ピークで一部隠れている 2H) ; 1.55 (m, 2H)。

【実施例 26】

【0146】

(表 2 における化合物番号 29)

N-[4-メトキシ-6-(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

26.1 4-メトキシ-5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン

5.4 g (28.64 mmol) の 2-クロロ-4-メトキシ-5-ニトロピリジン (国際公開第 2003/080610 号パンフレット) および 4.53 g (63 mmol) のピロリジンから出発して、段階 12.1 に記載の方法に従う。この場合、得られた生成物を、ヘプタンと酢酸エチルの混合物で溶離するシリカカラム上のクロマトグラフィーによって精製する。このようにして、3 g の所期の生成物を単離する。

¹H NMR (DMSO-*d*₆)、δ (ppm) : 8.98 (s, 1H) ; 5.79 (s, 1H) ; 4.07 (s, 3H) ; 3.65 (m, 4H) ; 2.17 (m, 4H)。

【0147】

26.2 5-アミノ-4-メトキシ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン (アミン Vd)

段階 6.1 で得た 1.5 g (6.72 mmol) の 4-メトキシ-5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)-ピリジン、および 0.15 g の 10% の木炭上パラジウムから出発して、段階 12.2 に記載の方法に従う。したがって、1.25 g の所期の生成物を得る。

¹H NMR (DMSO-*d*₆)、δ (ppm) : 7.16 (s, 1H) ; 6.61 (s, 1H) ; 4.52 (広幅化したピーク, 2H) ; 3.71 (s, 3H) ; 3.29 (m, 4H) ; 1.81 (m, 4H)。

【0148】

26.3 N-[4-メトキシ-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-トリフルオロメチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド (表 2 における化合物番号 29)。

【0149】

前の段階で調製した 5-アミノ-4-メトキシ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジンおよび段階 9.2 で調製した 5-トリフルオロメチル-1-[(4-ピリジル)メチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸から出発して、実施例 12.3 に記載の方法に従う。m. p. = 222–224 °C。

¹H NMR (DMSO-*d*₆)、δ (ppm) : 9.86 (s, 1H) ; 8.79 (s, 1H) ; 8.71 (s, 1H) ; 8.45 (d, 2H) ; 7.85 (s, 1H) ; 7.

10

20

30

40

50

5.9 (s, 1H); 7.02 (d, 2H); 6.01 (s, 1H); 5.95 (s, 1H); 4.38 (s, 3H); 3.39 (m, 4H); 1.93 (m, 4H)

【実施例 27】

【0150】

(表 2 における化合物番号 124)

N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1:1)

27.1 1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート

0.089 mL (0.45 mmol) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを、260 mg (0.6 mmol) の支持トリフェニルホスフィン (アルゴノート PS-PPh₃、充填量 2.3 mmol/g)、57 mg (0.3 mmol) の 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレート (国際公開第 07/010138 号パンフレット) および 62 mg (0.45 mmol) の 3-メトキシベンジルアルコールの 2.5 mL のテトラヒドロフラン中混合物に対して、20℃にてアルゴン下で一滴ずつ添加する。次いで、反応器を密封し、混合物を 20℃で 3 日間攪拌する。この時間後、反応混合物を濾過し、固体残留物を 5 mL のテトラヒドロフランで洗浄し、濾液を減圧で濾過して、所期の生成物を得て、これをそのままその後の合成に使用する。

【0151】

27.2 1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

前の段階で得た 1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-エチルカルボキシレートおよび 0.195 mL (0.39 mmol) の 2N 水酸化ナトリウムの 5 mL のエタノールおよび 1 mL の水中混合物を密封管において 70℃で 2 時間加熱する。この時間後、反応混合物を減圧で濃縮し、次いで 2 mL のジメチルホルムアミドおよび 0.03 mL のトリフルオロ酢酸に吸収させる。溶液を濾過し、次いで逆相 HPLC カラム上でクロマトグラフ処理する。このようにして、33.4 mg の所期の生成物を単離する。

【0152】

27.3 N-[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1:1) (表 2 における化合物番号 124)

前の段階に記載の 0.0167 g (0.59 mmol) 1-(3-メトキシベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸および段階 14.2 で調製した 0.0149 g (0.09 mmol) の 3-アミノ-6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジンから出発して、段階 12.3 に記載の方法と同様の方法により 0.013 g の所期の生成物を得る。

LCMS: [MH]⁺ = 430

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.59 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.21 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.12 (d×d, 1H); 6.75 (m, 2H); 6.52 (m, 2H); 5.89 (s, 2H); 4.62 (m, 1H); 4.32 (m, 2H); 3.86 (m, 2H); 3.62 (s, 3H)。

【0153】

実施例 27 に記載の方法と同様の方法により、128 種の他の化合物を調製し、表 2、3 および 4 の LC-MS におけるそれらの質量ピークによって特性決定した。例として、これらの生成物のいくつかの ¹H NMR スペクトルを以下に記載する。

【0154】

N-[6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-1-(2-フルオロベン

ジル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキ
 サミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表2における化合物番号43)

LCMS : [MH]⁺ = 470

¹H NMR (DMSO - D₆)、δ (ppm) : 10.7 (s, 1H) ; 8.79 (d, 2H) ; 8.34 (s, 1H) ; 7.99 (d, 1H) ; 7.59 (s, 1H) ; 7.28 (m, 1H) ; 7.19 (m, 1H) ; 7.02 (t, 1H) ; 6.7 (m, 2H) ; 6 (s, 2H) ; 4.12 (m, 4H) ; 2.4 (m, 2H)。

【0155】

N - [6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 - (4 - フルオロベン
 ジル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキ
 サミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表2における化合物番号44)

10

LCMS : [MH]⁺ = 470

¹H NMR (DMSO - D₆)、δ (ppm) : 10.7 (s, 1H) ; 8.82 (s, 1H) ; 8.76 (s, 1H) ; 8.49 (s, 1H) ; 8.02 (s, 1H) ; 7.58 (s, 1H) ; 7.19 (m, 2H) ; 7.09 (m, 2H) ; 6.75 (d, 1H) ; 5.93 (s, 2H) ; 4.12 (m, 4H) ; 2.41 (m, 2H)。

【0156】

N - [6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 - (3 - トリフルオロ
 メチルベンジル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 -
 カルボキサミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表2における化合物番号45)

20

LCMS : [MH]⁺ = 520

¹H NMR (DMSO - D₆)、δ (ppm) : 10.7 (s, 1H) ; 8.85 (s, 1H) ; 8.78 (s, 1H) ; 8.38 (s, 1H) ; 8 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.6 (m, 3H) ; 7.51 (m, 1H) ; 7.37 (m, 1H) ; 6.72 (広幅化したピーク, 1H) ; 6.03 (s, 2H) ; 4.11 (m, 4H) ; 2.39 (m, 2H)。

【0157】

N - [6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 - (4 - メチルベンジ
 ル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキサ
 ミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表2における化合物番号46)

30

LCMS : [MH]⁺ = 466

¹H NMR (DMSO - D₆)、δ (ppm) : 10.61 (s, 1H) ; 8.82 (s, 1H) ; 8.73 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.52 (s, 1H) ; 7.04 (m, 4H) ; 6.71 (広幅化したピーク, 1H) ; 5.91 (s, 2H) ; 4.11 (m, 4H) ; 2.4 (m, 2H) ; 2.21 (s, 3H)。

【0158】

N - [6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 1 - (3 - メトキシベン
 ジル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキ
 サミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表2における化合物番号48)

40

LCMS : [MH]⁺ = 482

¹H NMR (DMSO - D₆)、δ (ppm) : 10.7 (s, 1H) ; 8.81 (s, 1H) ; 8.75 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.55 (s, 1H) ; 7.17 (t, 1H) ; 6.79 (d × d, 1H) ; 6.75 (広幅化したピーク, 1H) ; 6.67 (s, 1H) ; 6.63 (d, 1H) ; 5.94 (s, 2H) ; 4.11 (m, 4H) ; 3.65 (s, 3H) ; 2.41 (m, 2H)。

【0159】

N - [6 - (アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - (3 - クロロベン
 ジル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキ

50

サミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表 2 における化合物番号 49)

LCMS : [MH]⁺ = 486

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm) : 10.71 (s, 1H) ; 8.84 (s, 1H) ; 8.78 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 7.3 (m, 2H) ; 7.2 (d, 1H) ; 7.08 (m, 1H) ; 6.72 (広幅化したピーク, 1H) ; 5.94 (s, 2H) ; 4.1 (m, 4H) ; 2.4 (m, 2H)。

【0160】

N- [6- (アゼチジン-1-イル) -ピリジン-3-イル] -1- (3-トリフルオロメトキシベンジル) -5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表 2 における化合物番号 50)

10

LCMS : [MH]⁺ = 536

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm) : 10.71 (s, 1H) ; 8.83 (s, 1H) ; 8.78 (s, 1H) ; 8.38 (s, 1H) ; 8 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.6 (s, 1H) ; 7.4 (t, 1H) ; 7.25 (d, 1H) ; 7.16 (s, 1H) ; 7.11 (d, 1H) ; 6.73 (広幅化したピーク, 1H) ; 6 (s, 2H) ; 4.12 (m, 4H) ; 2.41 (m, 2H)。

【0161】

N- [6- (アゼチジン-1-イル) -ピリジン-3-イル] -1- (4-メトキシベンジル) -5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表 2 における化合物番号 51)

20

LCMS : [MH]⁺ = 482

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm) : 10.6 (s, 1H) ; 8.82 (s, 1H) ; 8.71 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.01 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.51 (s, 1H) ; 7.11 (d, 2H) ; 6.82 (d, 1H) ; 6.71 (広幅化したピーク, 1H) ; 5.9 (s, 2H) ; 4.12 (m, 4H) ; 3.67 (s, 3H) ; 2.41 (m, 2H)。

【0162】

N- [6- (アゼチジン-1-イル) -ピリジン-3-イル] -1- (4-メトキシベンジル) -5-フルオロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表 2 における化合物番号 62)

30

LCMS : [MH]⁺ = 432

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm) : 10.55 (s, 1H) ; 8.49 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.14 (d×d, 1H) ; 8.01 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.35 (s, 1H) ; 7.1 (d, 2H) ; 6.8 (d, 2H) ; 6.72 (広幅化したピーク, 1H) ; 5.82 (s, 2H) ; 4.12 (m, 4H) ; 3.68 (s, 3H) ; 2.4 (m, 2H)。

【0163】

N- [6- (アゼチジン-1-イル) -ピリジン-3-イル] -1- (3-トリフルオロメチルベンジル) -6-トリフルオロメチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表 2 における化合物番号 67)

40

LCMS : [MH]⁺ = 520

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm) : 10.7 (s, 1H) ; 8.53 (d, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 7.98 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.77 (d, 1H) ; 7.71 (s, 1H) ; 7.61 (d, 1H) ; 7.55 (s, 1H) ; 7.49 (m, 2H) ; 6.71 (広幅化したピーク, 1H) ; 5.98 (s, 2H) ; 4.12 (m, 4H) ; 2.39 (m, 2H)。

【0164】

N- [6- (アゼチジン-1-イル) -ピリジン-3-イル] -1- (4-メチルベン

50

ジル) - 6 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキ
 サミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表2における化合物番号68)

LCMS : [MH]⁺ = 466

¹H NMR (DMSO - D₆)、δ (ppm) : 10.68 (s, 1H) ; 8.51 (d, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 7.98 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.71 (d, 1H) ; 7.5 (s, 1H) ; 7.05 (m, 4H) ; 6.75 (広幅化したピーク, 1H) ; 5.87 (s, 2H) ; 4.12 (m, 4H) ; 2.39 (m, 2H) ; 2.2 (s, 3H)。

【0165】

N - [6 - (アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - (3 - クロロベン
 ジル) - 6 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキ
 サミドトリフルオロアセテート (1 : 1) (表2における化合物番号71)

10

LCMS : [MH]⁺ = 486

¹H NMR (DMSO - D₆)、δ (ppm) : 10.7 (s, 1H) ; 8.54 (d, 1H) ; 8.36 (s, 1H) ; 7.98 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.73 (d, 1H) ; 7.55 (s, 1H) ; 7.29 (m, 3H) ; 7.09 (m, 1H) ; 6.72 (広幅化したピーク, 1H) ; 5.91 (s, 2H) ; 4.1 (m, 4H) ; 2.4 (m, 2H)。

【0166】

N - [6 - (アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - ベンジル - 1H -
 ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセテート (1 : 1)
 (表2における化合物番号75)

20

LCMS : [MH]⁺ = 384

¹H NMR (DMSO - D₆)、δ (ppm) : 10.5 (s, 1H) ; 8.49 (d, 1H) ; 8.38 (s, 1H) ; 8.22 (d, 1H) ; 8.01 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.41 (s, 1H) ; 7.22 (m, 4H) ; 7.09 (m, 2H) ; 6.72 (広幅化したピーク, 1H) ; 5.93 (s, 2H) ; 4.12 (m, 4H) ; 2.39 (m, 2H)。

【0167】

N - [6 - (アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - (3 - トリフルオ
 ロメチルベンジル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフ
 ルオロアセテート (1 : 1) (表2における化合物番号78)

30

LCMS : [MH]⁺ = 452

¹H NMR (DMSO - D₆)、δ (ppm) : 10.6 (s, 1H) ; 8.49 (d, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.27 (d, 1H) ; 8.02 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.59 (d, 1H) ; 7.53 (s, 1H) ; 7.48 (m, 2H) ; 7.39 (d, 1H) ; 7.29 (m, 1H) ; 6.77 (広幅化したピーク, 1H) ; 6 (s, 2H) ; 4.12 (m, 4H) ; 2.41 (m, 2H)。

【0168】

N - [6 - (アゼチジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - (3 - メトキシベ
 ンジル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセ
 テート (1 : 1) (表2における化合物番号81)

40

LCMS : [MH]⁺ = 414

¹H NMR (DMSO - D₆)、δ (ppm) : 10.5 (s, 1H) ; 8.47 (d, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.21 (d, 1H) ; 7.98 (広幅化したピーク, 1H) ; 7.39 (s, 1H) ; 7.27 (d × d, 1H) ; 7.13 (m, 1H) ; 6.78 (m, 1H) ; 6.7 (広幅化したピーク, 1H) ; 6.62 (m, 2H) ; 5.91 (s, 2H) ; 4.09 (m, 4H) ; 3.62 (s, 3H) ; 2.4 (m, 2H)。

【0169】

50

N- [6- (アゼチジン-1-イル) -ピリジン-3-イル] -1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1:1) (表2における化合物番号84)

LCMS: [MH]⁺ = 414

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm): 10.31 (s, 1H); 8.47 (d, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.19 (d, 1H); 7.91 (広幅化したピーク, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.23 (d×d, 1H); 7.1 (m, 2H); 6.78 (m, 2H); 6.57 (広幅化したピーク, 1H); 5.85 (s, 2H); 4.01 (m, 4H); 3.67 (s, 3H); 2.35 (m, 2H)。

【0170】

N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1- (3-トリフルオロメトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1:1) (表2における化合物番号115)

LCMS: [MH]⁺ = 502

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm): 10.51 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.19 (d, 1H); 7.92 (広幅化したピーク, 1H); 7.41 (m, 2H); 7.21 (d, 1H); 7.12 (m, 2H); 6.63 (m, 1H); 5.91 (s, 2H); 4.6 (m, 1H); 4.23 (m, 2H); 3.78 (m, 2H)。

【0171】

N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) -ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1:1) (表2における化合物番号116)

LCMS: [MH]⁺ = 448

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm): 10.4 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.11 (d×d, 1H); 7.89 (広幅化したピーク, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.1 (d, 2H); 6.8 (d, 2H); 6.51 (m, 1H); 5.81 (s, 2H); 4.58 (m, 1H); 4.2 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 3.67 (s, 3H)。

【0172】

N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) -ピリジン-3-イル] -5-フルオロ-1- (3-クロロ-5-トリフルオロメチルベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1:1) (表2における化合物番号117)

LCMS: [MH]⁺ = 520

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm): 10.55 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.2 (d, 1H); 7.9 (広幅化したピーク, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.45 (m, 2H); 6.61 (m, 1H); 5.91 (s, 2H); 4.6 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 3.78 (m, 2H)。

【0173】

N- [6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) -ピリジン-3-イル] -1- (3-クロロベンジル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート (1:1) (表2における化合物番号125)

LCMS: [MH]⁺ = 434

¹H NMR (DMSO-D₆)、δ (ppm): 10.41 (s, 1H); 8.47 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.22 (d, 1H); 7.92 (広幅化したピーク, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.29 (m, 3H); 7.12 (s, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.62 (m, 1H); 5.91 (s, 2H); 4.61 (m, 1H)

10

20

30

40

50

); 4.25 (m, 2H); 3.78 (m, 2H)。

【0174】

N-[6-(アゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-1-ベンジル-5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート(1:1)(表3における化合物番号129)

LCMS: [MH]⁺ = 452

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.72 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.01 (広幅化したピーク, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.26 (m, 3H); 7.11 (m, 2H); 6.72 (広幅化したピーク, 1H); 5.95 (s, 2H); 4.12 (m, 4H); 2.41 (m, 2H)。

10

【0175】

N-[6-(アゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-1-(4-フルオロベンジル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート(1:1)(表3における化合物番号131)

LCMS: [MH]⁺ = 470

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.71 (s, 1H); 8.37 (m, 2H); 8 (広幅化したピーク, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.15 (m, 4H); 6.72 (広幅化したピーク, 1H); 5.91 (s, 2H); 4.12 (m, 4H); 2.41 (m, 2H)。

20

【0176】

N-[6-(アゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-1-(3-メチルベンジル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート(1:1)(表3における化合物番号134)

LCMS: [MH]⁺ = 466

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.75 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.31 (d, 1H); 8 (広幅化したピーク, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.04 (d, 1H); 6.96 (s, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.72 (広幅化したピーク, 1H); 5.9 (s, 2H); 4.12 (m, 4H); 2.4 (m, 2H); 2.2 (s, 3H)。

30

【0177】

N-[6-(アゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-1-(3-メトキシベンジル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート(1:1)(表3における化合物番号135)

LCMS: [MH]⁺ = 482

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.75 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.31 (d, 1H); 8 (広幅化したピーク, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.19 (m, 1H); 6.8 (d×d, 1H); 6.72 (m, 2H); 6.61 (d, 1H); 5.91 (s, 2H); 4.12 (m, 4H); 3.65 (s, 3H); 2.41 (m, 2H)。

40

【0178】

N-[6-(アゼチジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート(1:1)(表3における化合物番号138)

LCMS: [MH]⁺ = 482

¹H NMR (DMSO-d₆)、δ (ppm): 10.7 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.02 (広幅化したピーク, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.11 (d, 2H); 6.84 (d, 2H); 6.75 (広幅化したピーク, 1H); 5.87 (s, 2H); 4.12 (m, 4H); 3.69 (s, 3H); 2.39 (m, 2H)。

50

【0179】

N-〔6-（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）-ピリジン-3-イル〕-1-（3-トリフルオロメチルベンジル）-1H-ピロロ〔2, 3-c〕ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート（1：1）（表4における化合物番号164）

LCMS：〔MH〕⁺ = 468

¹H NMR（DMSO-d₆）、δ（ppm）：10.8（s, 1H）；9.51（s, 1H）；8.92（s, 1H）；8.88（s, 1H）；8.44（d, 1H）；8.32（m, 2H）；7.85（広幅化したピーク, 1H）；7.63（m, 2H）；7.53（m, 1H）；7.39（d, 1H）；6.51（広幅化したピーク, 1H）；6.09（s, 2H）；4.58（m, 1H）；4.2（m, 2H）；3.71（m, 2H）

10

。

【0180】

N-〔6-（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）-ピリジン-3-イル〕-1-（4-メチルベンジル）-1H-ピロロ〔2, 3-c〕ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート（1：1）（表4における化合物番号165）

LCMS：〔MH〕⁺ = 414

¹H NMR（DMSO-d₆）、δ（ppm）：10.75（s, 1H）；8.93（s, 1H）；8.9（s, 1H）；8.35（m, 3H）；7.88（広幅化したピーク, 1H）；7.59（s, 1H）；7.09（m, 4H）；6.51（広幅化したピーク, 1H）；5.95（s, 2H）；4.59（m, 1H）；4.2（m, 2H）；3.72（m, 2H）；2.22（s, 3H）。

20

【0181】

以下の表2、3および4は、本発明による一般式（I）のいくつかの化合物の化学構造および物理特性を示す。

【0182】

これらの表において、

—「MP（℃）または〔MH〕⁺」欄は、それぞれ、セルシウス度（℃）単位の生成物の融点、またはLC-MSにおけるそれらの質量ピークを示し；

—「塩／塩基」欄において、「—」は、遊離塩基の形の化合物を表し、「HCl」は、塩酸塩の形の化合物を表し、「TFA」は、トリフルオロ酢酸塩の形の化合物を表し；括弧内の比は、（酸：塩基）比であり；

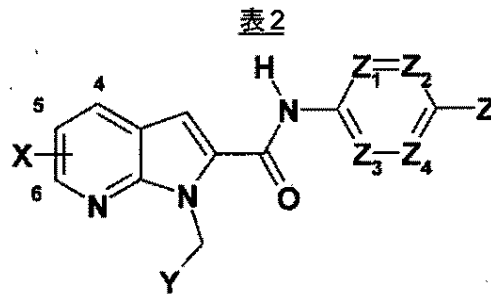
30

—「CH₃」は、メチル基に対応し、「Et」は、エチル基に対応し、

「CF₃」は、トリフルオロメチル基に対応し、<<NC₄H₈」は、ピロリジン-1-イル基に対応する。

【0183】

【表 2】



No.	X	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	塩	MP (°C) または[MH] ⁺
1	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NHCH ₃	-	252 - 254
2	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,C(CH ₃),CH,N	N(CH ₃) ₂	HCl 1:1	252 - 257
3	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	C(CH ₃),CH,CH,N	N(CH ₃) ₂	HCl 1:1	242 - 247
4	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,C(CF ₃),CH,N	N(CH ₃) ₂	HCl 1:1	213 - 218
5	5-F	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	239 - 240
					HCl 2:3	241 - 242
6	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	234 - 236
7	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	N,CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	182 - 183
8	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,N,N	N(CH ₃) ₂	-	224 - 226
9	5-CF ₃	ピリジン-4-イル	CH,CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	244 - 245
10	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NHCH(CH ₃) ₂	-	210 - 212
11	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシピロリジニル	-	233 - 235
12	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3,3-ジフルオロ ピロリジニル	-	211 - 213
13	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	N(CH ₃) ₂	-	233 - 235
14	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	シス-2,5-ジメチル ピロリジニル	-	[MH] ⁺ =512
15	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	-	243 - 244
					HCl 1:1	230 - 235
17	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	(S)-プロリニル	-	235 - 237
18	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	(S)-プロリニル tert- ブチルエステル	-	106 - 108
19	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3,3-ジフルオロ アゼチジニル	-	222 - 224
20	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシアゼチジニル	-	221 - 223
21	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	C(CH ₃),CH,CH,N	N(CH ₃) ₂	-	222 - 223
22	6-CF ₃	3-フルオロフェニル	C(CH ₃),CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	202 - 203
23	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-メトキシピロリジニル	-	154 - 156
24	5-CF ₃	ピリジン-4-イル	C(CH ₃),CH,CH,N	N(CH ₃) ₂	-	241 - 242
25	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	C(CH ₃),CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	225 - 226
26	6-CF ₃	ピリジン-4-イル	C(CH ₃),CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	240 - 241
27	5-CF ₃	ピリジン-4-イル	C(CH ₃),CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	251 - 252
28	5-CF ₃	ピリジン-4-イル	C(CH ₃),CH,CH,N	NHCH ₃	-	230 - 231

29	5-CF ₃	ピリジン-4-イル	C(OCH ₃),CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	222 - 224
30	5-CF ₃	ピリジン-4-イル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	-	233 - 235
31	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NHC(O) CH ₃	-	282 - 284
32	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NH ₂	-	230 - 232
33	6-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	204 - 205
34	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	C(CF ₃),CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	207 - 208
35	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,C(F),CH,N	N(CH ₃) ₂	-	199 - 200
36	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,N,CH,N	N(CH ₃) ₂	-	236 - 238
37	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-アザビシクロ [3,2,0]ヘプチル	-	172 - 174
38	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-アザビシクロ [3,1,0]ヘキシル	-	212 - 214
39	5-F	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-アザビシクロ [3,1,0]ヘキシル	-	222 - 224
40	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-	196 - 199
41	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NH(CH ₂) ₃ OH	-	207 - 210
42	5-CF ₃	フェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 452
43	5-CF ₃	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 470
44	5-CF ₃	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 470
45	5-CF ₃	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 520
46	5-CF ₃	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 466
47	5-CF ₃	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 466
48	5-CF ₃	3-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
49	5-CF ₃	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
50	5-CF ₃	3-トリフルオロ メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 536
51	5-CF ₃	4-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
52	5-CF ₃	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 554
53	5-F	フェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 402
54	5-F	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 420
55	5-F	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 420
56	5-F	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 470
57	5-F	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 416
58	5-F	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 416
59	5-F	3-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 432

10

20

30

40

60	5-F	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 436
61	5-F	3-トリフルオロ メキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
62	5-F	4-メキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 432
63	5-F	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 504
64	6- CF ₃	フェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 452
65	6- CF ₃	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 470
66	6- CF ₃	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 470
67	6- CF ₃	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 520
68	6- CF ₃	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 466
69	6- CF ₃	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 466
70	6- CF ₃	3-メキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
71	6- CF ₃	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
72	6- CF ₃	3-トリフルオロ メキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 536
73	6- CF ₃	4-メキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
74	6- CF ₃	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 554
75	H	フェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 384
76	H	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 402
77	H	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 402
78	H	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 452
79	H	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 398
80	H	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 398
81	H	3-メキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 414
82	H	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 418
83	H	3-トリフルオロ メキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 468
84	H	4-メキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 414
85	H	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486

10

20

30

40

86	5- CF ₃	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
87	5- CF ₃	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
88	5- CF ₃	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 536
89	5- CF ₃	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
90	5- CF ₃	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
91	5- CF ₃	3-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 498
92	5- CF ₃	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 502
93	5- CF ₃	3-トリフルオロ メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 552
94	5- CF ₃	4-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 498
95	5- CF ₃	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 570
96	6- CF ₃	フェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 468
97	6- CF ₃	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
98	6- CF ₃	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
99	6- CF ₃	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 536
100	6- CF ₃	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
101	6- CF ₃	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
102	6- CF ₃	3-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 498
103	6- CF ₃	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 502
104	6- CF ₃	3-トリフルオロ メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 552
105	6- CF ₃	4-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 498
106	6- CF ₃	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 570
107	5-F	フェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 418
108	5-F	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 436
109	5-F	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 436

10

20

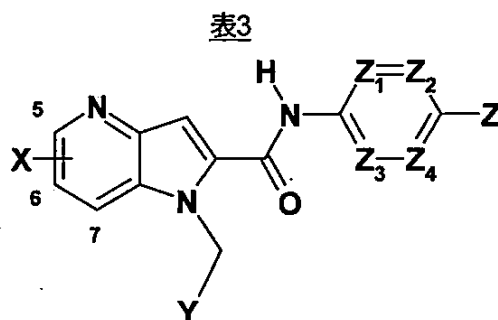
30

40

110	5-F	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
111	5-F	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 432
112	5-F	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 432
113	5-F	3-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 448
114	5-F	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 452
115	5-F	3-トリフルオロ メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 502
116	5-F	4-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 448
117	5-F	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 520
118	H	フェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 400
119	H	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 418
120	H	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 418
121	H	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 468
122	H	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 414
123	H	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 414
124	H	3-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 430
125	H	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 434
126	H	3-トリフルオロ メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 484
127	H	4-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 430
128	H	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 502
171	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NH(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	-	[MH] ⁺ 530
172	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-(メトキシ) アゼチジニル	-	185-187
173	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-(シクロプロピルメチル オキシ)アゼチジニル	-	201-203

【 0 1 8 4 】

【表 3】

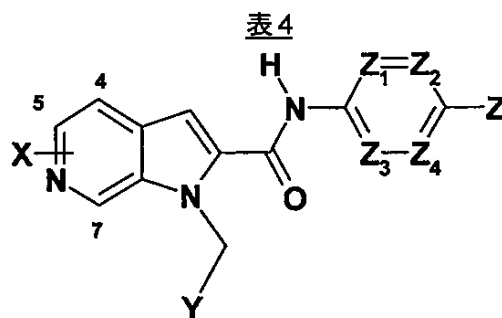


No.	X	Y	Z ₁ ,Z ₂ ,Z ₃ ,Z ₄	Z	塩	MP (°C)
16	5-CF ₃	3-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	NC ₄ H ₈	-	219 - 220
129	5-CF ₃	フェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 452
130	5-CF ₃	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 470
131	5-CF ₃	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 470
132	5-CF ₃	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 520
133	5-CF ₃	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 466
134	5-CF ₃	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 466
135	5-CF ₃	3-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
136	5-CF ₃	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
137	5-CF ₃	3-トリフルオロ メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 536
138	5-CF ₃	4-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
139	5-CF ₃	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 554
140	5-CF ₃	フェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 468
141	5-CF ₃	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
142	5-CF ₃	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
143	5-CF ₃	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 536
144	5-CF ₃	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
145	5-CF ₃	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 482
146	5-CF ₃	3-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 498
147	5-CF ₃	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 502

148	5-CF ₃	3-トリフルオロ メキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 552
149	5-CF ₃	4-メキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 498
150	5-CF ₃	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 570

【 0 1 8 5 】

【表 4】



No.	X	Y	Z ₁ ,Z ₂ ,Z ₃ ,Z ₄	Z	塩	MP (°C)
151	H	フェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 384
152	H	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 402
153	H	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 402
154	H	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 452
155	H	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 398
156	H	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 398
157	H	3-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 414
158	H	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 418
159	H	3-トリフルオロ メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 468
160	H	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 486
161	H	フェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシアゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 400
162	H	2-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 418
163	H	4-フルオロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 418
164	H	3-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 468
165	H	4-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 414
166	H	3-メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 414
167	H	3-メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 430
168	H	3-クロロフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 434
169	H	3-トリフルオロ メトキシフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 484
170	H	3-クロロ-5-トリフルオロ メチルフェニル	CH,CH,CH,N	3-ヒドロキシ アゼチジニル	TFA 1:1	[MH] ⁺ 502

本発明の化合物にインビトロおよびインビボの薬理試験を施し、これによって、これらが治療効果を有する物質として興味深いことが証明された。

【0187】

本発明の化合物は、水溶性の特性をも示し、このことは、インビボの良好な活性に有利である。

【0188】

ラットDRG上でカプサイシンによって誘発された電流の阻害の試験

ラット後根神経節（DRG）細胞の一次培養

DRGのニューロンは、自然にTRPV1受容体を発現する。

【0189】

生後1日のラットから新生児ラットのDRGの一次培養物を調製する。簡潔に述べると、切開後、神経節をトリプシン処理し、慎重な粉砕によって細胞を機械的に分離する。10%のウシ胎児血清、25mMのKCl、2mMのグルタミン、100 μ g/mlのゲンタマイシンおよび50ng/mlのNGFを含むイーグル基礎培地に細胞を再懸濁し、次いでラミニンで被覆されたガラススライドに堆積し（スライド1枚当たり0.25 $\times$ 10⁶個の細胞）、次いでこれらをコーニング12ウェルプレートに配置する。細胞を、5%のCO₂および95%の空気を含む高湿雰囲気中にて37℃で温置する。培養開始の48時間後に、シトシン β -D-アラビノシド（1 μ M）を添加して、非ニューロン細胞の成長を防止する。培養における7-10日後のパッチクランプ検査のためにスライドを試験チャンバに移す。

【0190】

電気生理

細胞調製物を含む測定チャンバ（容量800 μ l）を、ホフマン光学素子（Modulation Contrast, New York）が装着された倒立顕微鏡（Olympus IMT2）のステージ上に配置し、400倍の倍率で観察する。8つの導入口を受け入れ、ポリエチレン管（内径500 μ m）を含む単一排出口が検査対象細胞から3mm未満の位置に配置されている溶液分配器を利用して、重力（2.5ml/分）によってチャンバを連続的に灌漑する。パッチクランプ法の「全細胞」構成を用いた。圧電3D顕微操作器（Burleigh, PC1000）を利用して、ホウ酸ガラスのピペット（抵抗5-10M Ω ）を細胞に近づける。Pclamp8ソフトウェア（Axon Instruments, Foster City, California）によって制御されたPCに接続されたAxopatch 1D増幅器（Axon Instruments）で全電流（膜電位を-60mVに固定）を記録した。電流痕跡を紙に記録すると同時にデジタル化し（サンプリング周波数15から25Hz）、PCのハードディスクに保存する。

【0191】

カプサイシンのマイクロモル溶液を適用すると、DRG細胞上にカチオン性入力電流（電流を-70mVに固定）が誘発される。受容体の感度低下を最小限に抑えるために、1分間の最小間隔を2回のカプサイシンの適用間に確認する。制御期間（カプサイシン応答のみの安定化）の後に、試験化合物を4から5分間の持続時間にわたって特定濃度（10nMまたは0.1nMの濃度）のみで適用し、その間、（最大阻害を得るための）カプサイシン+化合物試験をいくつか実施する。それらの結果をカプサイシン制御応答の阻害率として表す。

【0192】

カプサイシン応答（1マイクロM）の阻害率は、10nMから0.1nMの濃度で試験した本発明の殆ど全ての活性化化合物において、20%から100%である（表5における例を参照）。

【0193】

したがって、本発明の化合物は、インビトロでTRPV1型受容体の効果的なアンタゴニストである。

【0194】

【表5】

表5

化合物番号	パッチDRGにおける阻害率
4	98% (1 nM)
6	71% (1 nM)
15	100% (10 nM)

【0195】

マウス角膜刺激試験

10

角膜は、C線維で最も強く神経支配されたものの1つであるため、カプサイシンの刺激性は、角膜のレベルで容易に認識される。この文脈において、予備実験によれば、動物の角膜の表面に対する非常に少量のカプサイシンの適用（160 μMの濃度で2 μl）は、容易に認識される、刺激に伴う一定数の典型的挙動をもたらす。これらは、まばたき、点眼された眼を同側の前肢で擦ること、両肢で顔を擦ること、同側の顔を後肢で引っ掻くことを含む。これらの挙動の持続時間は、2分間の観察を超えず、次いで動物は、その通常の活動を再開する。さらに、その外観も正常である。マウスは、その毛を後ろに立てて隅に退くことはなく、観察可能な苦痛の兆しを生じない。これらの投与量におけるカプサイシンの作用の持続時間は、2分間未満であると結論づけることができる。

【0196】

20

手法の概要：

それらの一連の試験の原理は、本発明の化合物が、特定量のカプサイシンによって誘発される挙動応答に影響し得るかどうかを判断することである。カプサイシンは、最初にDMSO中25 mMに希釈し、最終的な使用に向けて、10%のTween 80を含む生理血清で希釈する。これらの条件において、溶媒が影響しないことが対照試験から明らかである。

【0197】

実際、DMSO中25 mMで調製し、最終的な使用に向けて、500 μMの最大濃度で10%のTween 80を含む生理血清で希釈した試験品を、カプサイシンを適用する10分前に、2 μlの容量で角膜の表面に局部的に適用することによって投与する。動物は、上記のように調製された2 μlの160 μMカプサイシン溶液の点眼を受ける。点眼後の2分間の観察時間にわたって、点眼された眼を同側の前肢で擦った回数を動物毎に数える。

30

【0198】

所定のグループについて、防護率を以下のように計算する。

$$P = 100 - \left(\left(\text{化合物で処理されたグループの平均引っ掻き回数} / \text{溶媒で処理されたグループの平均引っ掻き回数} \right) \times 100 \right)$$

【0199】

この防護率を動物のグループ毎に平均する（n＝本発明の化合物で処理された動物の数）。

40

【0200】

このモデルにおいて、500 μMの濃度で使用された、本発明の最も活性の高い化合物について評価された防護率は、20%から100%である（表6における例を参照）。

【0201】

【表 6】

表6

化合物番号	P % 500 μ M
1	51%
3	34%
6	30%
9	43%
12	83%

【0202】

10

これらの試験の結果は、本発明の最も活性の高い化合物が、TRPV1受容体の刺激によって誘発される効果を阻止することを示す。

【0203】

したがって、本発明の化合物を、医薬品の調製、特に、TRPV1型受容体が関係する病状の予防または治療を意図する医薬品の調製に使用することができる。

【0204】

したがって、その別の態様によれば、本発明は、式(I)の化合物、または前記化合物の医薬として許容し得る塩、または水和物もしくは溶媒和物を含む医薬品に関する。

【0205】

これらの医薬品は、療法、特に、疼痛および炎症、慢性疼痛、神経痛（外傷性疼痛、糖尿病性疼痛、代謝性疼痛、感染性疼痛、毒性疼痛、抗癌治療によって誘発された疼痛、または医原性疼痛）、（骨）関節痛、リウマチ性疼痛、線維筋痛、背痛、癌に伴う疼痛、顔面神経痛、頭痛、片頭痛、歯痛、火傷、日射病、噛傷もしくは刺傷、ヘルペス後神経痛、筋肉痛、神経圧迫（中枢および／または末梢）、脊髄および／または脳の傷害、（脊髄および／または脳の）虚血、神経変性、（脊髄および／または脳の）出血性血管傷害、卒中後疼痛の予防および／または治療に用途を有する。

20

【0206】

本発明の化合物を、過敏性膀胱、膀胱の反射亢進、膀胱不安定、失禁、尿意逼迫、尿失禁、膀胱炎などの泌尿器障害、腎仙痛、骨盤過敏および骨盤痛の予防および／または治療を意図する医薬品の調製に使用することができる。

30

【0207】

本発明の化合物を、外陰部痛、卵管炎または月経困難に伴う疼痛などの婦人科系障害の予防および／または治療を意図する医薬品の調製に使用することができる。

【0208】

これらの製品を、胃－食道逆流症、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、機能性消化不良、大腸炎、IBS、クローン病、膵臓炎、食道炎、肝疝痛などの胃腸障害の予防および／または治療を意図する医薬品の調製に使用することもできる。

【0209】

本発明の化合物を、糖尿病などの代謝障害の予防および／または治療を意図する医薬品の調製に使用することもできる。

40

【0210】

加えて、本発明の製品を、喘息、咳、COPD、気管支収縮および炎症性障害などの呼吸器系障害の予防および／または治療に使用することができる。これらの製品を、乾癬、そう痒症、皮膚、眼または粘膜の刺激、単純ヘルペス、帯状ヘルペスの予防および／または治療に使用することもできる。

【0211】

本発明の化合物を鬱病の治療を意図する医薬品の調製に使用することもできる。

【0212】

別の態様によれば、本発明は、本発明による化合物を活性成分として含む医薬組成物に関する。前記医薬組成物は、本発明による少なくとも1つの化合物、または前記化合物の

50

医薬として許容し得る塩、水和物もしくは溶媒和物の有効投与量、ならびに少なくとも1つの医薬として許容し得る賦形剤を含む。

【0213】

前記賦形剤は、医薬剤形および所望の投与方法に応じて、当業者に知られる通常の賦形剤から選択される。

【0214】

経口投与、舌下投与、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、局所投与、局部投与、気管支内投与、鼻内投与、経皮投与または直腸投与のための本発明の医薬組成物において、上記式(I)の活性成分または必要な場合にその塩、溶媒和物もしくは水和物を、上記障害または疾患の予防または治療のために、動物および人間に対して、従来の医薬賦形剤と混合された単位剤形として投与することができる。

10

【0215】

適切な単位剤形としては、錠剤、軟質もしくは硬質カプセル剤、粉剤、顆粒剤および経口服液剤または懸濁剤などの経口経路による剤形、吸入による舌下、頬、気管支内、眼内、鼻内剤形、局所、経皮、皮下、筋肉内または静脈内剤形、直腸剤形およびインプラントが挙げられる。局所投与では、本発明による化合物をクリーム剤、ゲル剤、軟膏剤またはローション剤に使用することができる。

【0216】

一例として、錠剤における本発明による化合物の単位剤形は、以下の構成成分を含むことができる。

20

本発明による化合物	50.0mg
マンニトール	223.75mg
クロスカルメロースナトリウム	6.0mg
トウモロコシデンプン	15.0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.25mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg。

【0217】

前記単位剤形は、ガレヌス製剤に応じて、体重1kg当たり0.001から30mgの活性成分の日投与を可能にするように投与される。

【0218】

30

より高量または低量の投与量が適切である特殊な場合もあり得る。前記投与量も本発明の範囲内にある。通常の慣例によれば、各患者に適した投与量は、投与方法ならびに前記患者の体重および応答に応じて医師によって決定される。

【0219】

本発明は、その別の態様によれば、また、本発明による化合物、またはその医薬として許容し得る塩または水和物もしくは溶媒和物の有効投与量を患者に投与することを含む前記病状の治療方法に関する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 31/22	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
		A 6 1 K 31/55	

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 デュボワ, ローラン

フランス国、エフー７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノフイーアベンテ
イス、デパルトマン・ブルベ気付

(72)発明者 エバノ, ヤニク

フランス国、エフー７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノフイーアベンテ
イス、デパルトマン・ブルベ気付

(72)発明者 ジル, カトリンヌ

フランス国、エフー７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノフイーアベンテ
イス、デパルトマン・ブルベ気付

(72)発明者 マクニク, ダビッド

フランス国、エフー７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノフイーアベンテ
イス、デパルトマン・ブルベ気付

(72)発明者 マランダ, アンドレ

フランス国、エフー７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノフイーアベンテ
イス、デパルトマン・ブルベ気付

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第０７／０６０１４０ (WO, A1)

国際公開第０９／０３７００１ (WO, A1)

国際公開第０６／０２４７７６ (WO, A1)

国際公開第０５／０４０１００ (WO, A1)

特開２００４－０９１４８０ (JP, A)

特表２００３－５２５２７３ (JP, A)

特表２００５－５０８３４０ (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2

C 0 7 D 2 1 3 / 0 0 - 2 1 3 / 9 0

C 0 7 D 2 3 9 / 0 0 - 2 3 9 / 9 6

C07D401/00-421/14

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAplus/REGISTRY (STN)