

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6726658号
(P6726658)

(45) 発行日 令和2年7月22日(2020.7.22)

(24) 登録日 令和2年7月1日(2020.7.1)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C 07 D 471/04	1 O 4 Z
A61K 31/437	(2006.01)	C 07 D 471/04	C S P
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 K 31/437	
A61P 35/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
		A 61 P 35/00	

請求項の数 11 (全 108 頁)

(21) 出願番号 特願2017-504608 (P2017-504608)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月9日(2015.4.9)
 (65) 公表番号 特表2017-510660 (P2017-510660A)
 (43) 公表日 平成29年4月13日(2017.4.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/025084
 (87) 国際公開番号 WO2015/157504
 (87) 国際公開日 平成27年10月15日(2015.10.15)
 審査請求日 平成30年4月9日(2018.4.9)
 (31) 優先権主張番号 61/978,606
 (32) 優先日 平成26年4月11日(2014.4.11)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73) 特許権者 504363636
 イエン、ウン
 Y E N, Y u n
 アメリカ合衆国 91006 カリフォル
 ニア州 アルカディア オークローン ロ
 ード 1301
 (73) 特許権者 511180112
 タイペイ・メディカル・ユニバーシティ
 T A I P E I M E D I C A L U N I V
 E R S I T Y
 台湾11048 タイペイ・シティ、ウーシ
 ン・ストリート250番

最終頁に続く

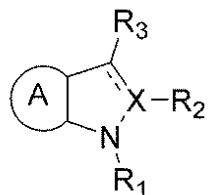
(54) 【発明の名称】ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物であって、

【化1】

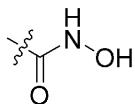


10

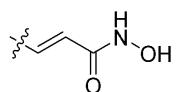
(I).

式中、R₁はS O₂ R_aであり、R_aは

【化2】

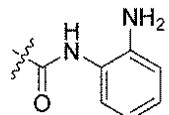


【化3】



または

【化4】

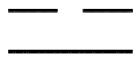


10

で置換されるフェニルであり、

R₂はHであり、R₃は、Hであり、XはCであり、Aは非置換のピリジンであり、

【化5】



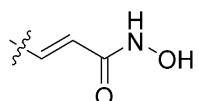
20

は二重結合である、化合物、薬学的に許容可能なその塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

R_aは

【化6】

で置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

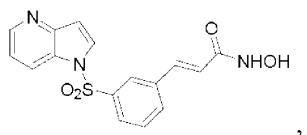
【請求項3】

前記化合物は、以下の化合物からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

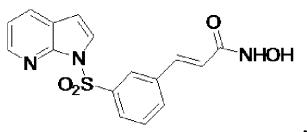
30

【化14】

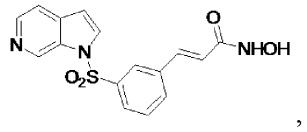
5



7

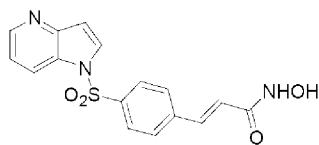


6

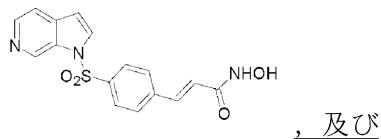


40

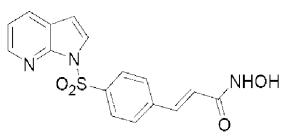
10



1 1



12



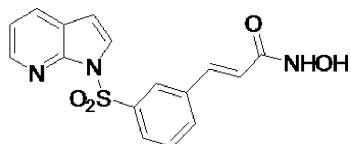
10

【請求項4】

前記化合物は、以下である、請求項3に記載の化合物。

【化 1 5 】

7

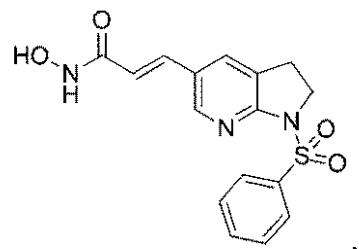


20

【請求項 5】

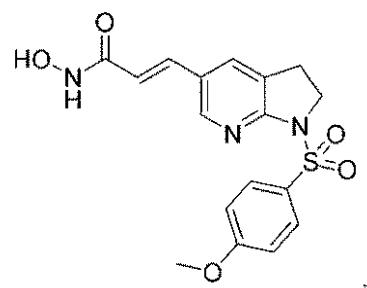
以下の化合物、または、薬学的に許容可能なその塩。

5a



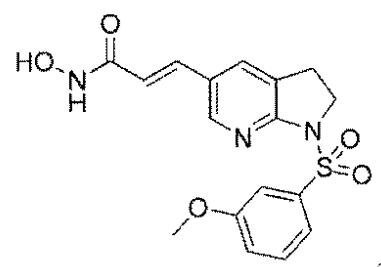
30

5b

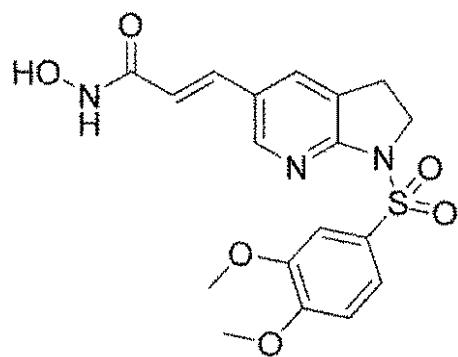


40

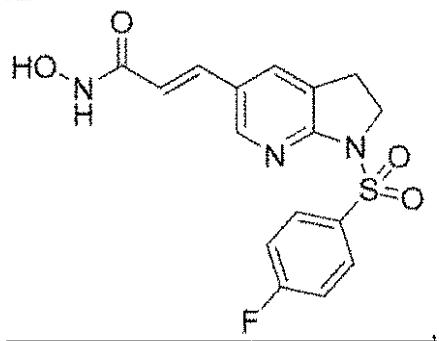
5c



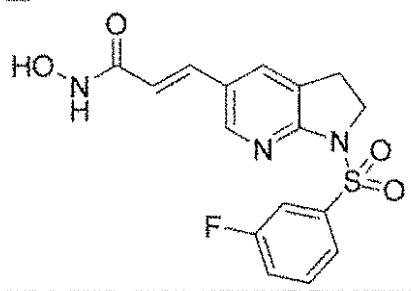
50

5d

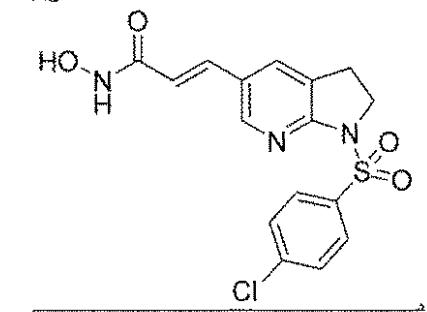
10

5e

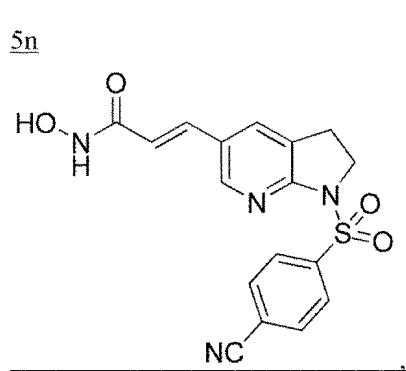
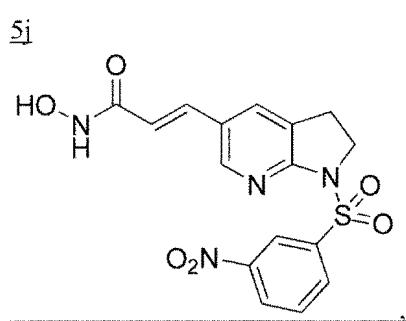
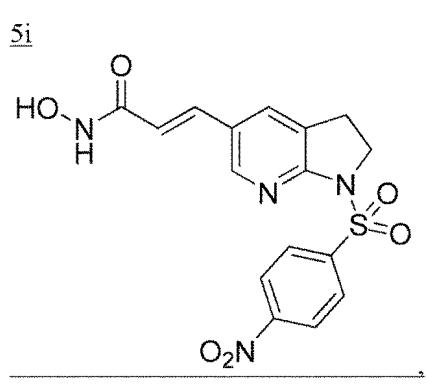
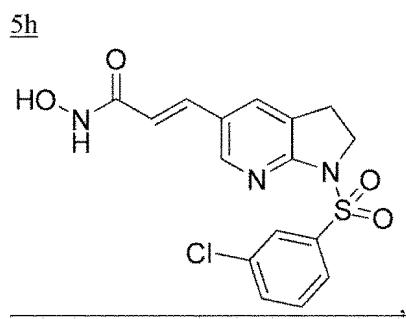
20

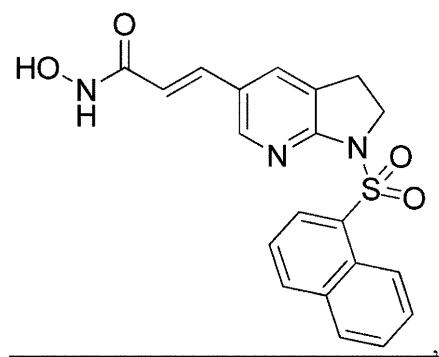
5f

30

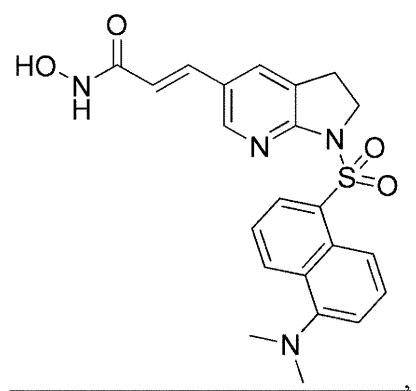
5g

40

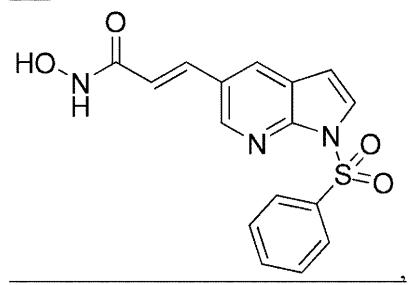


5o

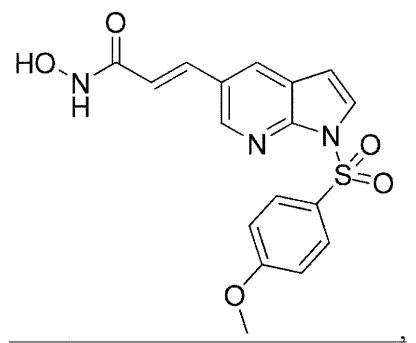
10

5p

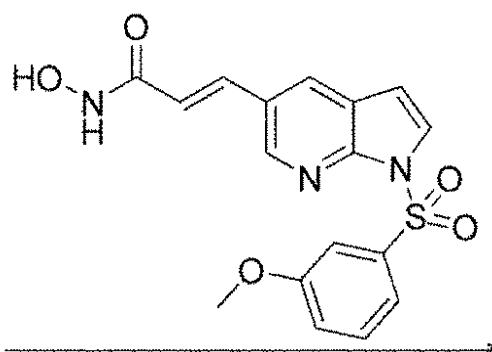
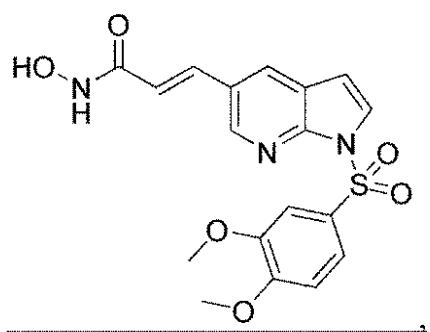
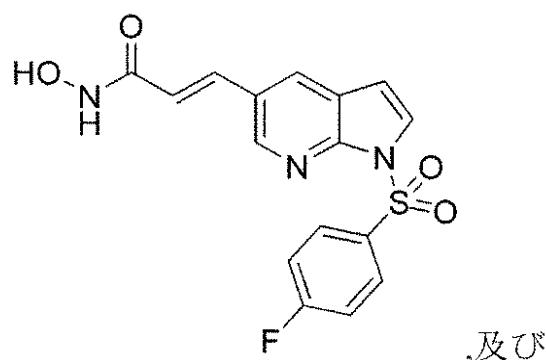
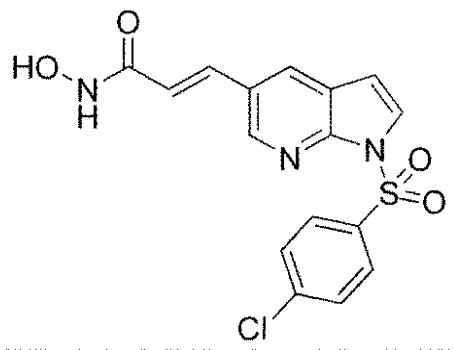
20

14a

30

14b

40

14c14d14e14f

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物と、医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物を有効量含む、がんを軽減、緩和、改善、または作用させる薬物。

【請求項 8】

前記がんは、神経膠腫、前立腺がん、結腸直腸がん、乳がん、非小細胞肺がん、胃がん、口腔がん、鼻咽頭がん、T 細胞リンパ腫またはB 細胞リンパ腫を含む、請求項 7 に記載の薬物。

10

【請求項 9】

前記がんは、神経膠腫、前立腺がんまたは結腸直腸がんを含む、請求項 8 に記載の薬物。

【請求項 10】

前記化合物は、前記化合物を必要とする被検者に経口投与される、請求項 7 に記載の薬物。

【請求項 11】

前記化合物は、1 日に1 回投与される、請求項 10 に記載の薬物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

20

【0001】

この発明は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

ヒストン脱アセチル化酵素 (H D A C s) は、ヒストンのアセチル化によって遺伝子発現を制御する、例えば、H D A C 1 - 1 1 などの一種の酵素である。H D A C 阻害剤は、腫瘍細胞の増殖停止、分化、および、アポトーシスを引き起こす2つのタンパク質 p 2 1 および / または p 2 7 の発現を誘発することで知られている (非特許文献 1 および 2) 。これらのタンパク質は、潜在的な抗がん剤として注目されてきた (非特許文献 3 ~ 5) 。

【先行技術文献】

30

【非特許文献】**【0003】**

【非特許文献 1】Nimmanapalli 等, Blood 2 0 0 3 , 1 0 1 , 3 2 3 6 ~ 3 9

【非特許文献 2】Roy 等, 分子レベルのがん治療学 2 0 0 7 , 6 , 2 6 9 6 ~ 2 7 0 7

【非特許文献 3】Iu 等, 医薬品化学誌 2 0 0 5 , 4 8 , 5 5 3 0 - 3 5

【非特許文献 4】Kulp 等, がん臨床研究 2 0 0 6 , 1 2 , 5 1 9 9 ~ 5 2 0 6

【非特許文献 5】Ryan 等, 臨床腫瘍学誌 2 0 0 5 , 2 3 , 3 9 1 2 ~ 2 2

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

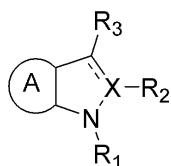
40

本発明は、特定のインドール、インドリン、アゾインドール、およびアゾインドリン化合物が H D A C s を阻害するのに有効である、という予期せぬ発見に基づきなされた。

【課題を解決するための手段】**【0005】**

本発明の一態様では、化合物は、以下の式 (I) によって示される。

【化1】

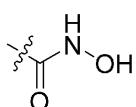


(I).

式中、 R_1 は、 SO_2R_a または CH_2R_a であり、 R_a は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、
 $C_2 - C_{10}$ アルケニル、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_1 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、または、 $C_1 - C_{10}$ ヘテロシクロアルケニルであり、

アルキル、アルケニル、および、アルキニルは、それぞれ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、

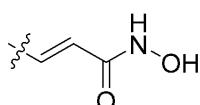
【化2】



10

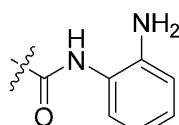
20

【化3】



または

【化4】

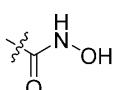


30

で随意に置換され、

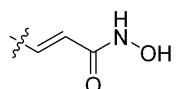
アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、または、ヘテロシクロアルケニルは、それぞれ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_1 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_{10}$ ヘテロシクロアルケニル、

【化5】



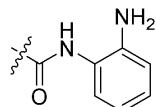
40

【化6】



または

【化7】

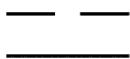


で随意に置換され、

R₂ および R₃ は、それぞれ独立して H、C₁ - C₁₀ アルキル、C₂ - C₁₀ アルケニル、C₂ - C₁₀ アルキニル、C₃ - C₂₀ シクロアルキル、C₃ - C₂₀ シクロアルケニル、C₃ - C₂₀ ヘテロシクロアルキル、C₃ - C₂₀ ヘテロシクロアルケニル、アリール、または、ヘテロアリールであり、

X は C、CH、N、または NH であり、A はヘテロアリールであり、

【化8】



は単結合または二重結合である。

【0006】

これらの化合物のサブセットは、A がピリジン環またはピリミジン環であり、X が CH、C、または N であるものを含む。

ピリジン環およびピリミジン環は、それぞれ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - C₆ アルキルアミノ、C₂ - C₁₀ ジアルキルアミノ、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルケニル、C₁ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、または、C₁ - C₁₀ ヘテロシクロアルケニルで随意に一置換、二置換、または、三置換され、

アルケニルは、C(O)OR'、C(O)NR'R''で随意に置換され、

R' は H または C₁ - C₆ アルキルであり、R'' は H、OH、C₁ - C₆ アルキル、またはアリールである。

【0007】

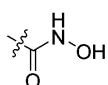
R_a は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - C₆ アルキルアミノ、C₂ - C₁₀ ジアルキルアミノ、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルケニル、C₁ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、または、C₁ - C₁₀ ヘテロシクロアルケニルで随意に一置換、二置換、または、三置換されたナフタレニルまたはフェニルであってよく、

アルケニルは、C(O)OR'''で随意に置換され、

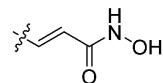
R''' は、H または C₁ - C₆ アルキルである。

また、R_a は、

【化9】

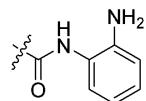


【化10】



または

【化11】



で随意に置換されたフェニルであってもよい。

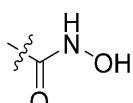
一般的に、R₂はHまたは除かれ、R₃はHである。

【0008】

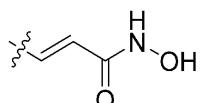
他の態様において、本発明は、R₁がSO₂R_bまたはCH₂R_bである式(I)の化合物に関し、R_bは、

10

【化12】



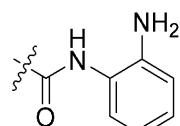
【化13】



20

または

【化14】



で随意に置換されたフェニルであり、

30

R₂およびR₃は、それぞれ独立して、H、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、C₃~C₂₀シクロアルキル、C₃~C₂₀シクロアルケニル、C₃~C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₃~C₂₀ヘテロシクロアルケニル、アリール、または、ヘテロアリールであり、

XはC、CH、N、またはNHであり、Aはフェニルであり、

【化15】



は、単結合または二重結合である。

40

【0009】

上記化合物のサブセットは、XがCH、C、またはNであり、R₂がHまたは除かれ、R₃がHであるものを含む。

【0010】

本願明細書における「アルキル」という用語は、1~20(例えば、1~10または1~6)の炭素原子を含む直鎖または分岐炭化水素基を指す。例として、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、および、t-ブチルが挙げられる。

「アルキレン」という用語は、二価のアルキルを指す。例として、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂(CH₃)CH₂-、および、-CH₂

50

$\text{C H}_2 \text{ C H}_2 \text{ C H}_2$ - が挙げられる。

「アルコキシ」という用語は、 - O - アルキル基を指す。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、および、イソプロポキシが挙げられる。

【 0 0 1 1 】

「アルケニル」という用語は、2 ~ 20 (例えは、2 ~ 10 、または、2 ~ 6) の炭素原子、および、1つ以上の二重結合を含む直鎖または分岐炭化水素基を指す。例として、 - $\text{C H} = \text{C H}_2$ 、 - $\text{C H} = \text{C H C H}_3$ 、 - $\text{C H}_2 \text{ C H} = \text{C H}_2$ 、および、 - $\text{C H}_2 \text{ C H} = \text{C H C H}_3$ が挙げられる。

「アルキニル」という用語は、2 ~ 20 (例えは、2 ~ 10 、または、2 ~ 6) の炭素原子、および、1つ以上の三重結合を含む直鎖または分岐炭化水素基を指す。

【 0 0 1 2 】

「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 12 の炭素を有する飽和した単環式炭化水素基、二環式炭化水素基、三環式炭化水素基、または、四環式炭化水素基を指す。シクロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、および、シクロオクチルが挙げられる。

「シクロアルキレンイル」という用語は、3 ~ 12 の炭素原子、および、1つ以上の二重結合を有する、部分的に飽和した単環式炭化水素基、二環式炭化水素基、三環式炭化水素基、または、四環式炭化水素基を指す。

【 0 0 1 3 】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1つ以上のヘテロ原子 (例えは、O 、 N 、 P 、および、S) を有する非芳香族の 5 ~ 8 員単環式環系、8 ~ 12 員二環式環系、または、11 ~ 14 員三環式環系を指す。ヘテロシクロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、ピペラジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ピロリジニル、ジヒドロチアジアゾリル、ジオキサン二環式環系、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、および、テトラヒドロフラニルが挙げられる。

「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、二価のヘテロシクロアルキルを指す。

「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、1つ以上のヘテロ原子 (例えは、O 、 N 、 P 、および、S) 、および、1つ以上の二重結合を有する非芳香族の 5 ~ 8 員単環式環系、8 ~ 12 員二環式環系、または、11 ~ 14 員三環式環系を指す。

【 0 0 1 4 】

「アリール」という用語は、6 炭素単環式の芳香族環系、10 炭素二環式の芳香族環系、14 炭素三環式の芳香族環系を指す。各環は、1 ~ 5 の置換基を有する。アリール基の例としては、フェニル、ナフテニル、および、アントラセニルが挙げられる。

【 0 0 1 5 】

「ヘテロアリール」という用語は、1つ以上のヘテロ原子 (例えは、O 、 N 、 P 、および、S) を有する芳香族の 5 ~ 8 員単環式環系、8 ~ 12 員二環式環系、または、11 ~ 14 員三環式環系を指す。例として、トリアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、フリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリミジニル、チエニル、キノリニル、インドリル、チアゾリル、および、ベンゾチアゾリルが挙げられる。

【 0 0 1 6 】

「ハロゲン」という用語は、フルオロラジカル、クロロラジカル、ブロモラジカル、または、ヨードラジカルを指す。

「アミノ」という用語は、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、または、ヘテロアリールで置換されていないまたは一置換 / 二置換されたアミン由來のラジカルを指す。

「アルキルアミノ」という用語は、アルキル - NH - を指す。

「ジアルキルアミノ」という用語は、アルキル - N (アルキル) - を指す。

【 0 0 1 7 】

10

20

30

40

50

本願明細書に記載されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシ、および、アリールオキシは、置換部分および非置換部分のどちらも含む。置換基の例としては、これらに限定されないが、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、メルカブト、アルコキシカルボニル、アミド、カルボキシ、アルカンスルホニル、アルキルカルボニル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホニアミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテオアリール、シクロアルキル、および、ヘテロシクロアルキルが挙げられ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテオアリール、シクロアルキル、および、ヘテロシクロアルキルは、さらに置換されてよい。

10

【0018】

上記化合物は、該当する場合は、それらの塩および溶媒和物も含む。塩は、化合物におけるアニオンと正電荷基（例えば、アミノ）との間で形成される。適切なアニオンの例としては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、トシラート、酒石酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グロクロン酸塩、乳酸塩、グルタル酸塩、および、マレイン酸塩が挙げられる。塩は、カチオンと負電荷基との間で形成されてもよい。適切なカチオンの例としては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、および、テトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。塩は、さらに、四級窒素原子を含むカチオンをさらに含む。溶媒和物とは、活性化合物と、薬学的に許容される溶媒との間で形成される複合物を意味する。薬学的に許容される溶媒の例としては、水、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸、および、エタノールアミンが挙げられる。

20

【0019】

本発明は、また、治療薬、および、医薬的に許容される担体としての、上記化合物の1つを含む医薬組成物に関する。医薬組成物は、がんを治療するための他の治療薬をさらに含んでよい。

本発明は、さらに、がんを治療する薬物を製造するための、上記化合物のうちの1つの使用に関する。

【0020】

30

本発明は、また、上記化合物を必要とする被検者に、有効量の上記化合物を投与することにより、がんを治療する方法に関する。化合物は、当該化合物を必要とする被検者に一日一回投与するだけでよい。「治療」という用語は、疾病、症状、または、素因を治療、軽減、緩和、改善するか、または、それに作用するという目的で、がんを患う被検者に化合物を適用または投与することを意味する。「有効量」とは、被検者に所望の効果をもたらすのに必要な化合物の量を意味する。

当業者であれば、有効量は、投与ルート、賦形剤の使用、および、他の活性薬剤の使用など、他の治療法との併用の可能性によって変化することが理解できよう。

【0021】

本発明の方法によって治療され得るがんは、さまざまな器官の固体腫瘍および血液系腫瘍のいずれをも含む。固体腫瘍の例としては、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん；転移性乳がんを含む乳がん；アンドロゲン依存性およびアンドロゲン非依存性の前立腺がんを含む前立腺がん；転移性腎細胞がんを含む腎臓がん；肝細胞がん、非小細胞肺がん（N S C L C）、細気管支肺胞上皮がん（B A C）、および、肺の腺がんを含む肺がん；進行性上皮または原発性腹膜がんを含む卵巣がん；子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部の扁平上皮がんを含む頭頸部がん；黒色腫、神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌がん；神経膠腫、未分化乏突起細胞腫、成人多形神経膠芽腫、および、成人未分化星状細胞腫を含む脳腫瘍；骨肉腫；および軟部組織肉腫が挙げられる。血液系悪性腫瘍の例としては、急性骨髓性白血病、加速期の慢性骨髓性白血病（C M L）および慢性骨髓性白血病の急性転化期を含む慢性骨髓性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、ホジキン病、濾

40

50

胞性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、不応性貧血、環状鉄芽球を伴う不応性貧血、過剰芽細胞を伴う不応性貧血(R A E B)および形質転換における過剰芽細胞を伴う不応性貧血(R A E B)を含む骨髄異形成症候群、および、骨髄増殖性症候群が挙げられる。

【0022】

本発明の方法を実施するために、上記医薬品組成物は、経口で、非経口で、吸入噴霧によって、局所的に、直腸から、鼻から、頬から、または、埋め込み式リザーバによって投与することができる。本願明細書中で用いられる「非経口」という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、関節滑液囊内、胸骨内、髄腔内、病巣内、および、頭蓋内の注射または点滴技術を含む。

10

【0023】

経口投与用の組成物は、カプセル、錠剤、乳濁液、水性懸濁液、分散状態、および水溶液を含む様々な経口投与可能な形態であってよい。錠剤の場合において、一般的に用いられる担体は、ラクトースおよびコーンスターチを含む。ステアリン酸マグネシウムなどの平滑剤も一般的に添加される。カプセルタイプの経口投与のために有用な希釈剤は、ラクトース、および、乾燥コーンスターチを含む。水性乳剤または懸濁液が経口投与された場合、活性成分は、乳化剤または懸濁剤と混合された油性相中に懸濁または溶解され得る。必要に応じて、特定の甘味料、香料、または、着色剤を添加してもよい。経口投与のための固形剤型は、非晶質噴霧乾燥技術、熱溶融押出法、微粉化、および、ナノミリング技術によって調製され得る。

20

【0024】

吸入組成物または鼻アロゾルは、製剤処方の技術分野においてよく知られた技術によって調製され得る。一般的には、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、吸収促進剤、フッ化炭素、および/または、他の可溶可能剤または分散剤を用いて、生理食塩水を調整する。

【0025】

また、直腸投与では、活性化合物を有する組成物が座薬の形態で投与されてよい。

【0026】

医薬品組成物における担体は、組成物の活性成分と相溶性があるという意味で「許容できる」ものでなくてはならず(好ましくは、活性成分を安定させることができる)、治療される被検者に有害なものであってはならない。活性化合物を送達するための医薬賦形剤として、1つ以上の可溶化剤が用いられてよい。他の担体の例としては、コロイド酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、および、D&C黄色10号が挙げられる。

30

【0027】

本発明の化合物は、がんを治療するための1つ以上の他の活性薬剤と共に使用し得る。したがって、本発明は、治療が必要な被検者に、有効量の1つ以上の他の薬剤と共に、本発明の化合物を有効量投与することにより、がんを治療する方法にも関する。活性薬剤は、これらに限定されないが、インターフェロン、および、などの免疫調節薬；リバビリンおよびアマンタジンなどの抗ウイルス薬；インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼおよび/またはトリプトファン-2,3-ジオキシゲナーゼ阻害剤；および、HDAC関連症状における他の標的の阻害剤を含む。

40

本発明のこのような活性薬剤、および、化合物は、2回に分けてまたは同時に、2つの投与形態で被検者に投与されてもよい。あるいは、本発明のこのような活性薬剤、および、化合物は、単一の投与形態で使用するために上記のような組成物と混合してもよい。

【0028】

本発明の1つ以上の実施形態は、以下に詳細に記載される。本発明の特徴、目的、および、利点は、以下の発明を実施するための形態、および、添付の特許請求の範囲から明らかになるであろう。

50

【発明を実施するための形態】

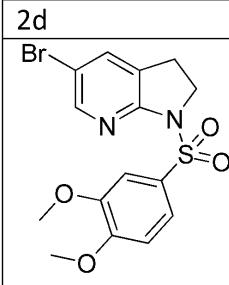
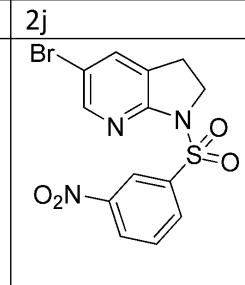
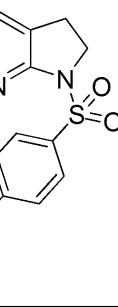
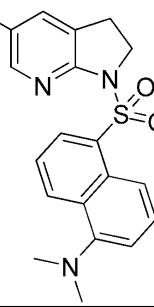
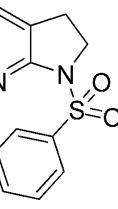
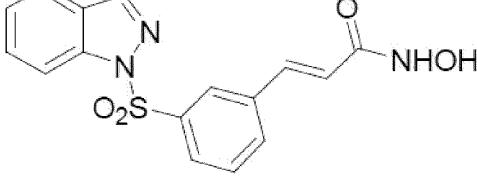
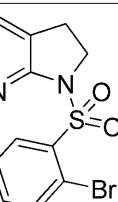
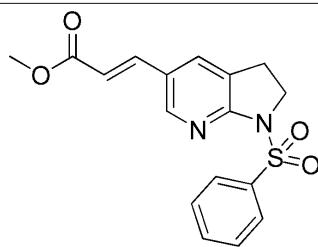
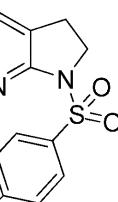
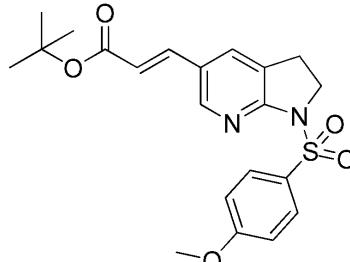
【 0 0 2 9 】

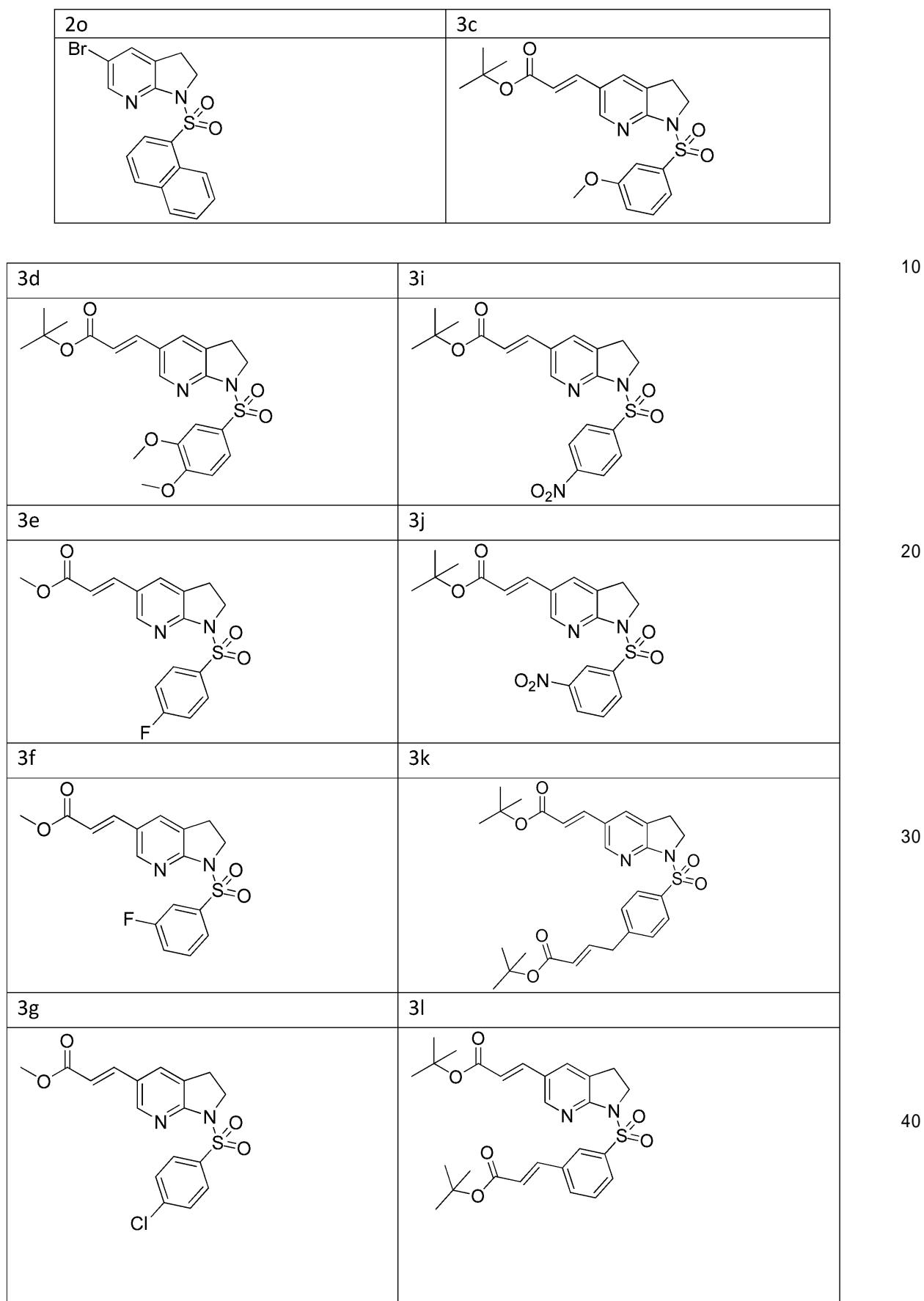
表 1 は、本発明の例示化合物を示す。

表 1 : 例示化合物

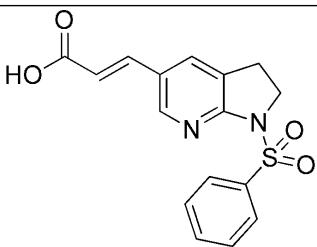
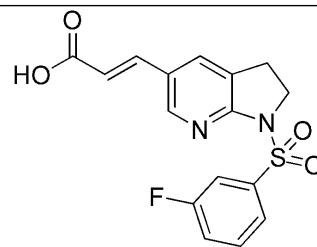
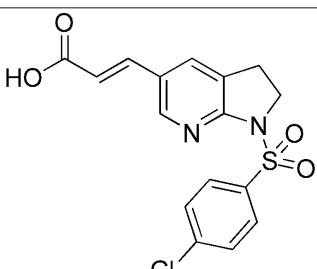
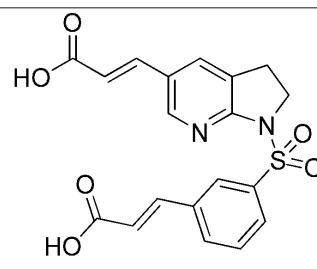
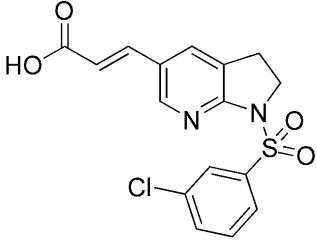
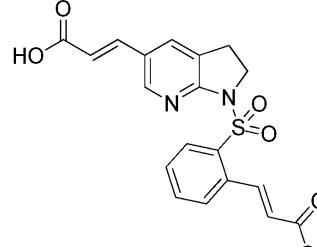
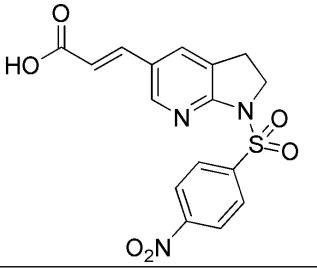
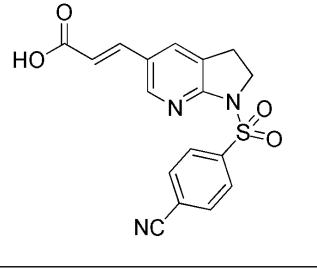
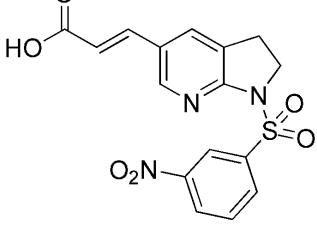
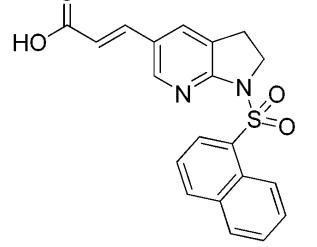
【表1】

1		2e	
2		2f	
2a		2g	
2b		2h	
2c		2i	

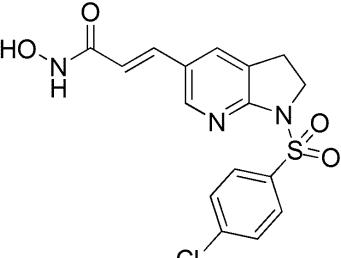
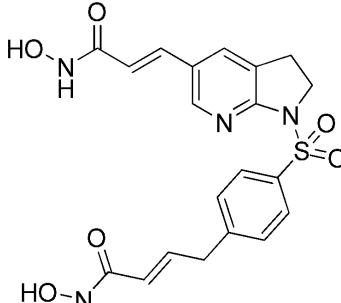
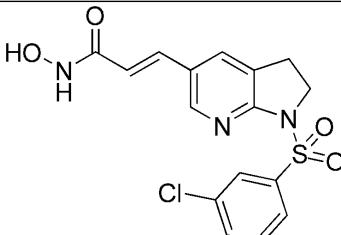
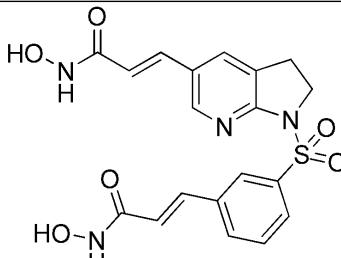
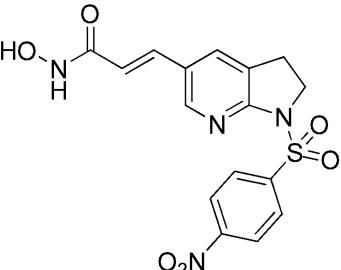
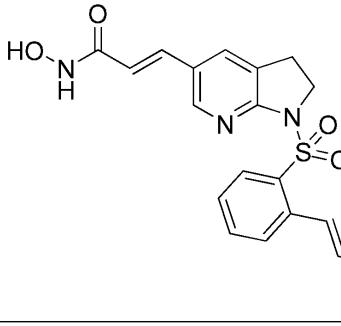
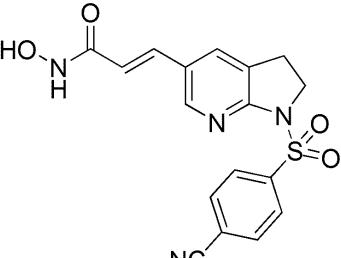
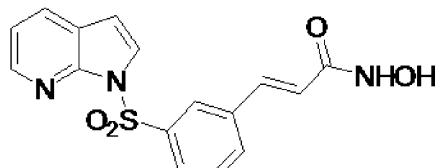
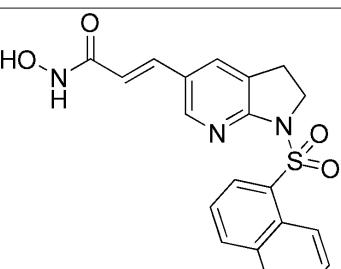
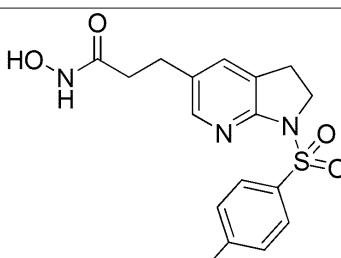
2d 	2j 	10
2k 	2p 	20
2l 	3 	30
2m 	3a 	40
2n 	3b 	



3h	3m	10
3n	4b	20
3o	4c	30
3p	4d	40
4	4e	

4a	4f	10
		
4g	4l	20
		
4h	4m	30
		
4i	4n	40
		
4j	4o	
		

4k	4p	10
5	5c	
5a	5d	20
5b	5e	30
5f	5j	40

5g	5k	10
		
5h	5l	
		
5i	5m	20
		
5n	7	30
		
5o	7a	40
		

5p	8	10
6	8a	20
6a	9	30
9a	11b	40
10	11c	

10a		11d	
11		11e	
11a		11f	
11g		12 b	
11h		12c	

10

20

30

40

11i		12d	
12		12e	
12a		12f	
12g		13a	

10

20

30

40

12h	13b	10
12i	13c	20
13	13d	30
13e	14	40

13f	14a	10
13g	14b	20
13h	14c	20
13i	14d	30
14e	15	40

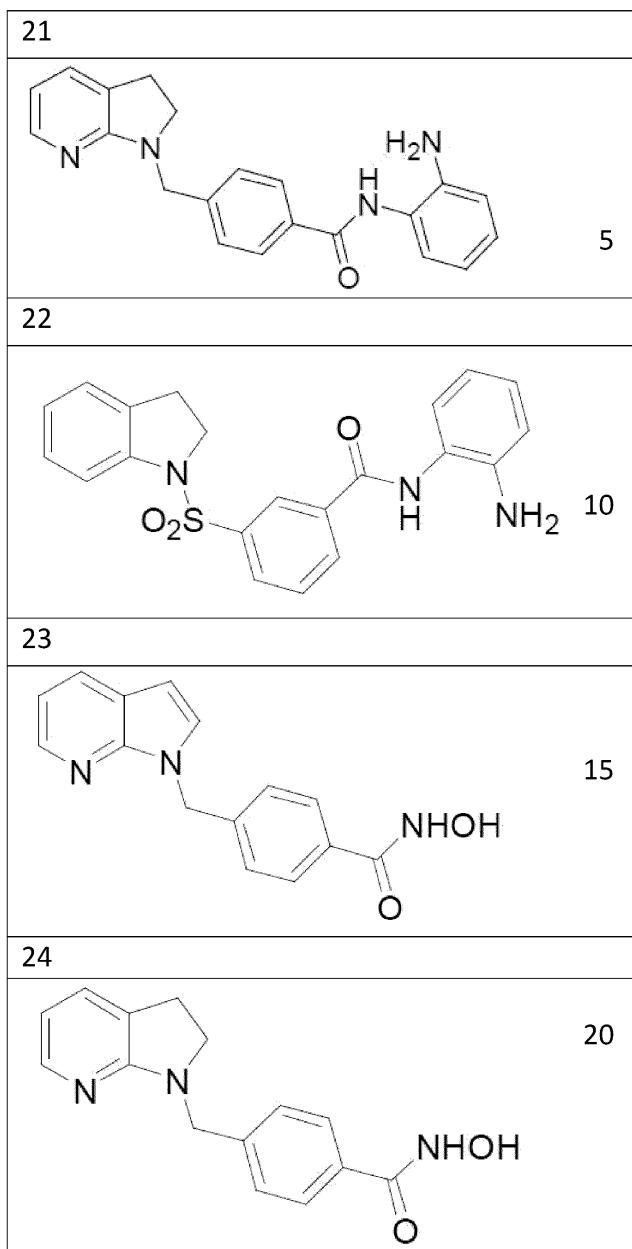
14f		16	
14g		17	
14h		18	
14i		19	
20			

10

20

30

40



【0030】

本発明の化合物は、当技術分野では周知の合成法によって調製され得る。R. Larock「包括的有機変換」(第2版、VCH出版、1999年)、P. G. M. WutおよびT. W. Greene「グリーンの有機合成における保護基」(第4版、John Wiley and Sons、2007年)、L. FieserおよびM. Fieser「Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis」(John Wiley and Sons、1994年)、および、L. Paquette, ed「有機合成用試薬百科事典」(第2版、John Wiley and Sons、2009年)を参照されたい。本発明の化合物を合成するのに用いられ得る特定の経路は、Vinodkumar等による「J. Polym. Sci. A.」(2008年、14、37~49)、および、Varasi等による「J. Med. Chem.」(2011年、54、3051~64)で見ることができる。

【0031】

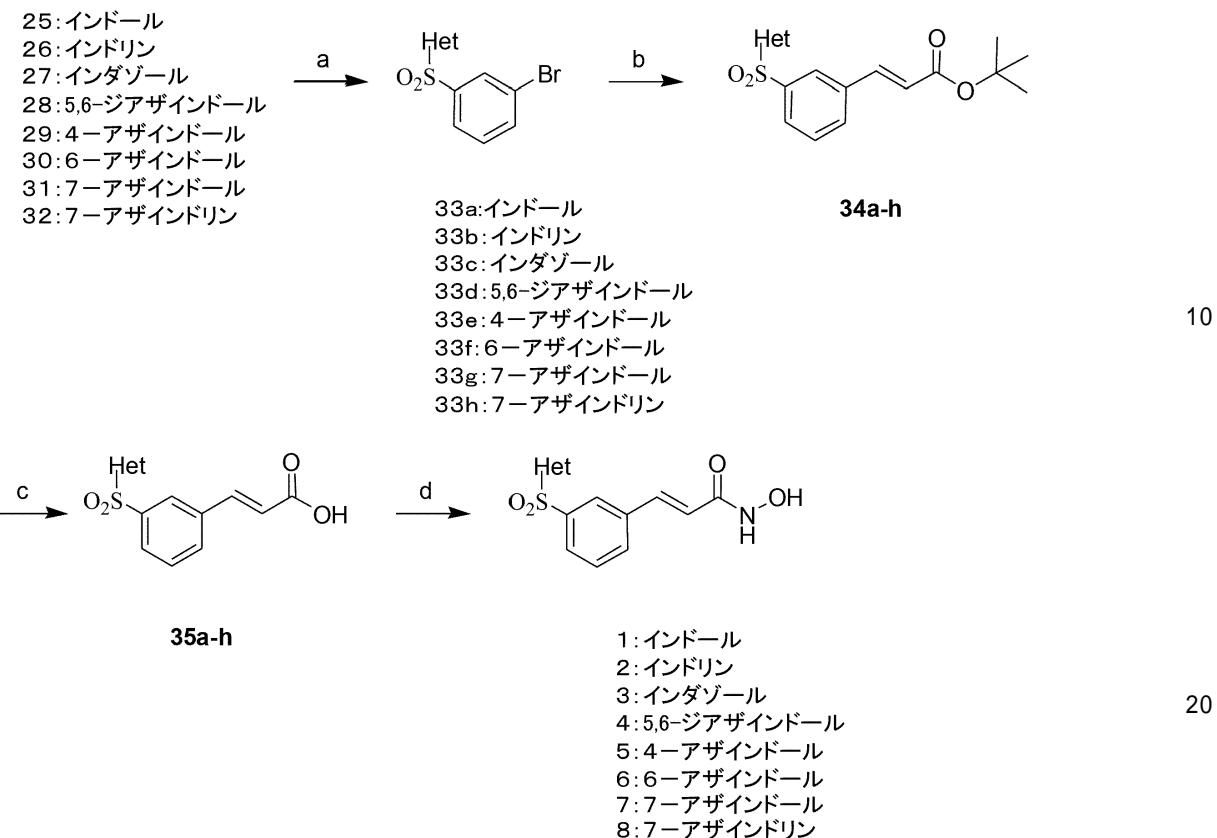
以下のスキーム1は、本発明の化合物1~8を合成する経路を示す。

スキーム1およびその後のスキームにおける“H_{et}”とは、化合物25~32のそれにおける複素環のことである。

【0032】

スキーム1：化合物1~8の合成経路

【化16】



【0033】

このスキームの試薬および条件は以下のとおりである。

(a) 3-ブロモベンゼンスルホニルクロリド、水酸化カリウム (KOH)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (TBAHS)、CH₂Cl₂、室温 (RT)、収率 56~93%;

(b) NaHCO₃、PPh₃、Pd(OAc)₂、アクリル酸tert-ブチル、トリエチルアミン (TEA)、ジメチルホルムアミド (DMF)、80°、収率 37%~89%;

(c) トリフルオロ酢酸 (TFA)、室温、収率 97%~54%;

(d) i. ヘキサフルオロリン酸 (ベンゾトリニアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム (PyBOP)、Et₃N、o (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) ヒドロキシルアミン (NH₂OTHP)、DMF、室温; ii. 5%のTFA、MeOH、室温、収率 10%~33%。

【0034】

化合物1~8の合成、および、それらの解析データを以下に示す。

【0035】

(E)-3-(3-(1H-インドール-1-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド (化合物1)

標記化合物は、以下に示す化合物3の調製と同様の方法で、化合物35aから全収率5%で得られた。融点 (mp) は、188~191 であった。¹H NMR (500 MHz, CD3ODおよびDMSO): 6.66 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.91 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H)。MS (EI) m/z: 341.0(M⁺, 1.2%), 344.0(100%)。HRMS (EI) の結果: C₁₇H₁₄O₄N₂S (M⁺) ; 計算値 342.3691; 実測値 342.0676。

【0036】

10

20

40

50

(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (3 - (インドリン - 1 - イルスルホニル) フェニル) アクリルアミド (化合物 2)

標記化合物は、以下に示す化合物 3 の調製と同様の方法で、化合物 35b から全収率 1.04 % で得られた。融点は、207 ~ 209 であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 2.65 (t, J = 8.0), 3.70 (td, J = 5.0, 8.5, 2H), 6.35 (d, J = 16.5, 1H), 6.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11.0 Hz, 1H)。MS (EI) m/z: 343.0 (M⁺, 0.16%), 116 (100%)。HRMS (EI) の結果: C₁₇H₁₆O₄N₂S (M⁺) ; 計算値 344.3849 ; 実測値 344.0834。 10

【0037】

(E) - 3 - (3 - (1H - インダゾール - 1 - イルスルホニル) フェニル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (化合物 3)

インダゾール (500 mg, 4.23 mmol)、水酸化カルシウム (470 mg, 8.46 mmol)、および、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (220 mg, 0.63 mmol) を dry - CH₂Cl₂ (30 mL) 中で混合し、窒素ガス下で 30 分間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を水 (30 mL) および CH₂Cl₂ (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥させた。ろ液から MgSO₄ を除去した後、ろ液を真空中で濃縮し、油状生成物を得た。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n - ヘキサン = 3 : 1、R_f = 0.28) にかけて精製し、1270 mg (収率 89%) の化合物 33c を白色固体として得た。 20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H)。

【0038】

化合物 33c (1250 mg, 3.71 mmol)、アクリル酸 tert - ブチル (0.60 mL, 4.45 mmol)、トリエチルアミン (TEA) (0.75 mL, 6.32 mmol)、トリフェニルホスフィン (TPP) (480 mg, 1.86 mmol)、酢酸パラジウム (410 mg, 1.86 mmol)、および、重炭酸ナトリウム (310 mg, 3.70 mmol) の混合物をジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) 中で、5 時間、80 まで加熱した。その後、反応を水でクエンチし、CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) で抽出した。有機層を収集し、無水硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥させた。ろ液から MgSO₄ を除去した後、ろ液を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n - ヘキサン = 3 : 1、R_f = 0.28) にかけて精製し、1180 mg (収率 81%) の化合物 34c を固体として得た。 30

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.51 (s, 9H), 6.38 (dd, J = 6.0, 16.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。 40

【0039】

化合物 34c (1030 mg, 2.60 mmol) にトリフルオロ酢酸 (8.60 mL、0.13 mmol) を加えて 30 分間攪拌した後、水 (20 mL) を加えて白色固体を得た。結果として生じた固体をろ過して集め、エタノールにより再結晶化して精製し、450 mg (収率 53%) の化合物 35c を桃色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD and CDCl₃) 6.07 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0, 13.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H) 50

), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H)。

【0040】

化合物35c (420mg、1.28mmol)、PyBOP (770mg、1.52mmol)、DMF (1mL)、NH₂OTHP (150mg、1.29mmol)、および、TEA (1mL、3.52mmol)の混合物を窒素下で5時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を水 (30mL) および CH₂Cl₂ (30mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水 MgSO₄ で乾燥させた。ろ液から MgSO₄ を除去した後、ろ液を真空中で濃縮し、油状生成物を得た。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2、R_f = 0.39) にかけて精製し、白色固体を得た。その後、固体に 5% のトリフルオロ酢酸 (60mL) およびメタノール (3mL) を加え、30分間攪拌した。この反応物を真空中で濃縮し、ろ過して白色の生成物を得た。混合物を水 / CH₂Cl₂ で洗浄し、80mg (収率 18%) の化合物3を得た。融点は、166 ~ 168 であった。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD and DMSO) 6.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51~7.54 (m, 2H), 7.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H); HRMS (ESI) の結果: C₁₆H₁₃O₄N₃S (M⁺) ; 計算値 343.0627 ; 実測値 342.0541。

【0041】

(E)-3-(3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-yl)スルホニル)フェニル-N-ヒドロキシアクリルアミド (化合物4)

標記化合物は、上記化合物3の調製と同様の方法で、化合物35d から全収率 59.88% で得られた。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 6.62 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)。

【0042】

(E)-3-(3-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド (化合物5)

標記化合物は、化合物3の調製と同様の方法で、化合物35e から全収率 17% で得られた。融点は、148 ~ 150 であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 6.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 5.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)。

【0043】

(E)-3-(3-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド (化合物6)

標記化合物は、化合物3の調製と同様の方法で、化合物35f から全収率 33% で得られた。融点は、128 ~ 129 であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 6.58 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 9.56 (s, 1H); MS (EI) m/z: 342.0 (M⁺, 3.57%), 118 (100%)。HRMS (EI) の結果: C₁₆H₁₃O₄N₃S (M⁺) ; 計算値 343.0627 ; 実測値 343.0629。

【0044】

(E)-3-(3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド (化合物7)

標記化合物は、化合物3の調製と同様の方法で、化合物35g から全収率 20% で得られた。融点は、188 ~ 191 であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 6.55 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 9.56 (s, 1H); MS (EI) m/z: 342.0 (M⁺, 3.57%), 118 (100%)。HRMS (EI) の結果: C₁₆H₁₃O₄N₃S (M⁺) ; 計算値 343.0627 ; 実測値 343.0629。

15.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H); MS (EI) m/z: 342.0 (M⁺, 2.20%), 118 (100%)。H R M S (E I) の結果: C₁₆H₁₃O₄N₃S (M⁺) ; 計算値 343.0627 ; 実測値 343.0626。

【0045】

(E)-3-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物8)

標記化合物は、化合物3の調製と同様の方法で、化合物3 5 h から全収率 10 % で得られた。融点は、228 ~ 230 であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD および CDCl₃) 3.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 5.0, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H); MS (EI) m/z: 347.0 (M⁺, 0.90), 116 (100%)。H R M S (E I) の結果: C₁₆H₁₅O₄N₃S (M⁺) ; 計算値 345.3730 ; 実測値 345.0783。

【0046】

スキーム2: 以下に本発明の化合物9 ~ 13を調製するための合成経路を示す。

本スキームの試薬および条件は以下のとおりである。

- (a) 4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド、KOH、TBAHS、CH₂Cl₂、室温、収率 88 ~ 93 % ;
 (b) NaHCO₃、PPh₃、Pd(OAc)₂、アクリル酸tert-ブチル、NET₃、DMF、80 °C、収率 35 % ~ 83 % ;
 (c) TFA、室温、収率 97 ~ 53 % ;
 (d) i. PyBOP、Et₃N、NH₂OTHP、DMF、室温 ; ii. 5 % の TFA、MeOH、室温、収率 9 ~ 44 %。

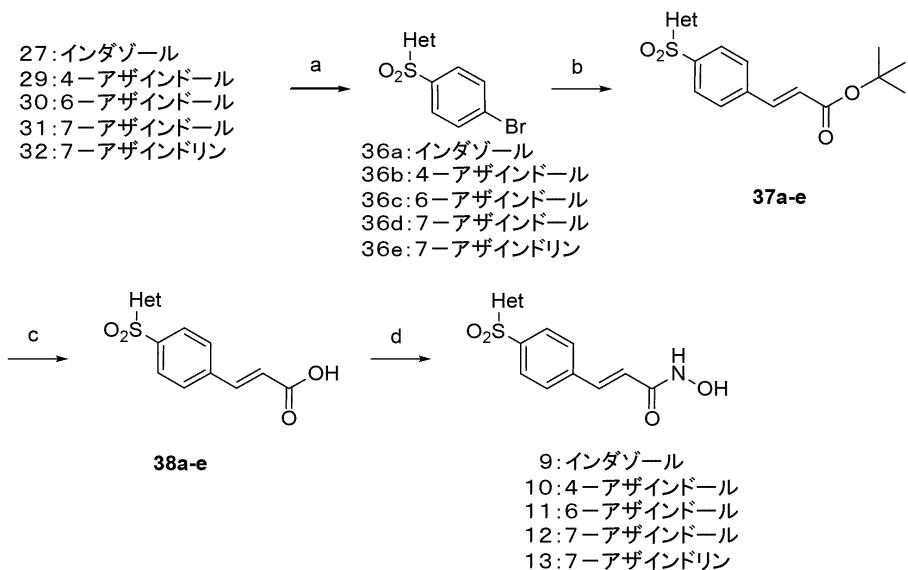
【0047】

化合物9 ~ 13の調製の詳細を以下に示す。

【0048】

スキーム2: 化合物9 ~ 13の合成

【化17】



【0049】

(E)-3-(4-(1H-インダゾール-1-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシアクリルアミド(化合物9)

インダゾール(500mg、4.23mmol)、水酸化カリウム(470mg、8.46mmol)、および、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩(220mg、0.63mmol)をdry-CH₂Cl₂(30mL)中で混合し、4-プロモベンゼンスルホニルクロリド(1300mg、5.10mmol)を添加した後、一晩攪拌した。混合物をろ過し、水を添加した後、CH₂Cl₂(3×30mL)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、油状生成物を得た。残留物を、シリカゲルによるフラッショカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=3:1、R_f=0.30)にかけて精製し、1250mg(収率88%)の化合物36aを固体として得た。

10

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 7.11(td, J=2.5, 8.5Hz, 1H), 7.31(dd, J=2.0, 7.5Hz, 1H), 7.64(dd, J=9.0, 16.0Hz, 2H), 7.68(d, J=9.0Hz, 2H), 7.96(dd, J=1.5, 7.0Hz, 2H), 8.62(s, 1H)。

【0050】

化合物36a(1270mg、3.78mmol)、アクリル酸tert-ブチル(0.60mL、4.54mmol)、トリエチルアミン(TEA)(0.75mL、6.45mmol)、トリフェニルホスフィン(TPP)(490mg、1.90mmol)、酢酸パラジウム(420mg、1.90mmol)、および、重炭酸ナトリウム(320mg、3.78mmol)の混合物をジメチルホルムアミド(DMF)(2mL)中で、5時間、80度まで加熱した。混合物をろ過し、ろ液を水(30mL)およびCH₂Cl₂(3×30mL)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させた。ろ液からMgSO₄を除去した後、ろ液を真空中で濃縮して油状生成物を得た。これをシリカゲルによるフラッショカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)にかけて精製し、680mg(収率47%)の化合物37aを黄色固体として得た。

20

¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.57(s, 9H), 6.38(d, J=16.0Hz, 1H), 7.46(t, J=7.5Hz, 1H), 7.50-7.59(m, 3H), 7.70(dd, J=3.5, 8.5Hz, 1H), 7.98(dd, J=9.0, 17.0Hz, 2H), 8.19-8.23(m, 2H)。

【0051】

固体の化合物37a(560mg、1.46mmol)にトリフルオロ酢酸(4.80mL、0.07mmol)を加えて30分間攪拌した後、水(20mL)を加えて白色固体を得た。結果として生じた固体をろ過して集め、メタノールにより再結晶化して精製し、410mg(収率86%)の化合物38aを白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) 6.44(d, J=16.0Hz, 1H), 7.35(t, J=8.0Hz, 1H), 7.53-7.62(m, 4H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.94(d, J=8.0Hz, 2H), 8.16(d, J=8.5Hz, 1H), 8.23(s, 1H)。

30

【0052】

化合物38a(640mg、1.96mmol)、PyBOP(1170mg、2.31mmol)、DMF(1mL)、NH₂OTHP(230mg、1.96mmol)、および、TEA(1mL、5.35mmol)の混合物を窒素下で5時間攪拌し、その後ろ過し、ろ液を水(30mL)およびCH₂Cl₂(30mL×3)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させた。ろ液からMgSO₄を除去した後、ろ液を真空中で濃縮して油状残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッショカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2、R_f=0.40)にかけて精製し、白色固体を得た。その後、固体に5%のトリフルオロ酢酸(60mL)およびメタノール(3mL)を加え、30分間攪拌した。この反応物を真空中で濃縮し、ろ過して白色の生成物を得た。これを水/CH₂Cl₂で洗浄し、110mg(収率16%)の化合物9を紫色の固体として得た。融点は、140~142であった。

40

¹H NMR(500MHz, CD₃ODおよびDMSO) 6.53(d, J=16.0Hz, 1H), 7.39(t, J=7.5Hz, 1H), 7.52(d, J=16.0Hz, 1H), 7.63(t, J=8.0Hz, 1H), 7.67(d, J=8.0Hz, 2H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 7.94(d, J=8.5Hz, 2H), 8.20(d, J=9.0

50

Hz, 1H), 8.34 (s, 1H)。H R M S (E I) の結果: C₁₆H₁₃O₄N₃S (M⁺) ; 計算値 343.0627 ; 実測値 343.0627。

【0053】

(E)-3-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物10)

標記化合物は、上記化合物9の調製と同様の方法で、化合物38bから全収率44%で得られた。融点は、188~190であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 6.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 5.5, 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。 10

【0054】

(E)-3-(4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物11)

標記化合物は、化合物9の調製と同様の方法で、化合物38cから全収率22%で得られた。融点は、167~169であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 6.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.46 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。H R M S (E S I) の結果: C₁₆H₁₃O₄N₃S (M-H) ; 計算値 343.0627 ; 実測値 342.0542。 20

【0055】

(E)-3-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物12)

標記化合物は、化合物9の調製と同様の方法で、化合物38dから全収率9%で得られた。融点は、169~170であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 6.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.0, 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.31 (dd, J = 1.0, 4.5 Hz, 1H)。H R M S (E I) の結果: C₁₆H₁₃O₄N₃S (M⁺) ; 計算値 343.3571 ; 実測値 343.0627。 30

【0056】

(E)-3-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物13)

標記化合物は、化合物9の調製と同様の方法で、化合物38eから全収率28%で得られた。融点は、220~223であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃ODおよびDMSO): 3.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 5.0, 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H)。H R M S (E I) の結果: C₁₆H₁₃O₄N₃S (M⁺) ; 計算値 345.3571 ; 実測値 347.0783。 40

【0057】

スキーム3: 以下に本発明の化合物14~21を調製するための合成経路を示す。

本スキームの試薬および条件は以下のとおりである。

(a) i. メチル4-クロロメチルベンゾエート、NaH、DMF、室温；ii. 1N KOH、MeOH、還流温度；

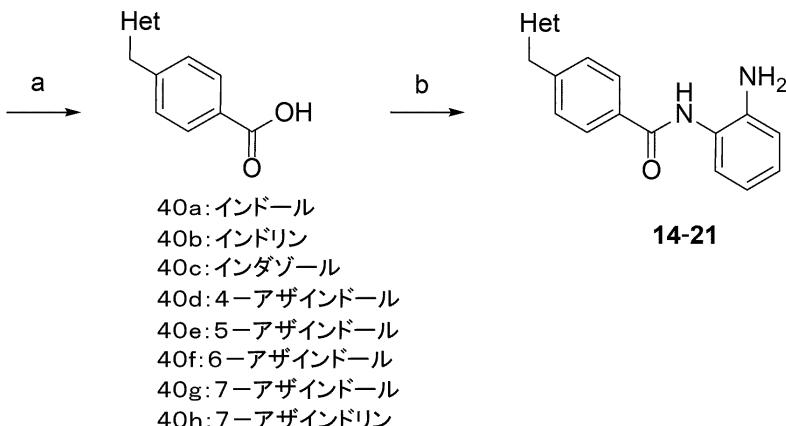
(b) o-フェニレンジアミン、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、TEA、DMF、室温。

【0058】

スキーム3: 化合物14~21の合成

【化18】

25: インドール
26: インドリン
27: インダゾール
29: 4-アザインドール
39: 5-アザインドール
30: 6-アザインドール
31: 7-アザインドール
32: 7-アザインドリン



【0059】

化合物14～21の調製を以下に記載する。

4-((1H-インドール-1-イル)メチル)-N-(2-アミノフェニル)ベンズアミド(化合物14)

インドール(500mg、4.27mmol)、水酸化カリウム(480mg、8.54mmol)、および、NH₂OTHF(220mg、0.643mmol)をdry-CH₂Cl₂(30mL)中で混合し、窒素雰囲気下で30分間攪拌した後、メチル-4-(クロロメチル)ベンゾエート(950mg、5.12mmol)を加えた。混合物を一晩攪拌し、ろ過した。ろ液に水を添加した後、CH₂Cl₂(3×30mL)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、油状生成物を得た。結果として生じた残留物に水酸化リチウム(210mg、8.58mmol)を加え、その後、MeOH(7.6mL)および水(7.6mL)を含む溶媒中で、2時間、100

まで加熱した。混合物をろ過し、水を添加した後、CH₂Cl₂(3×30mL)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、油状生成物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、R_f=0.325)にかけて精製し、化合物40a(570mg、79%)を固体として得た。

¹H NMR(500MHz, CD₃OD): 5.40(s, 2H), 6.59(d, J=3.0Hz, 1H), 7.11~7.25(m, 6H), 7.67(d, J=8.0Hz, 1H), 8.02(d, J=8.5Hz, 2H)。

【0060】

乾燥DMF(2mL)中4-メチルモルホリン(0.5mL、7.95mmol)を化合物40a(570mg、2.27mmol)に添加し、窒素ガス下で30分間攪拌した。この反応混合物にHOBt(460mg、3.41mmol)、EDC(650mg、3.41mmol)、および、o-フェニレンジアミン(270mg、250mmol)を加え、5時間攪拌した後、ろ過した。ろ液に水を添加した後、CH₂Cl₂(30mL×3)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、油状生成物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、R_f=0.22)にかけて精製し、酢酸エチル/エチルアセトンにより再結晶化して、化合物14(240mg、収率31%)を固体として得た。融点は、207~210であった。

¹H NMR(500MHz, CD₃OD): 5.48(s, 2H), 6.51(d, J=3.0Hz, 1H), 6.73(t, J=8.0Hz, 1H), 6.86(dd, J=1.0, 8.0Hz, 1H), 6.99~7.09(m, 3H), 7.14(d, J=8.0Hz, 1H), 7.22(d, J=8.5Hz, 2H), 7.26(d, J=8.0Hz, 1H), 7.29(d, J=3.5Hz, 1H), 7.55(d, J=7.5Hz, 1H), 7.87(d, J=8.5Hz, 2H)。MS(EI) m/z: 341.0(M⁺, 39.63%), 57(100%)。HRMS(EI)の結果: C₂₁H₁₈ON₄(M⁺)；計算値 341.4058；実測値 341.1529。

【0061】

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - (インドリン - 1 - イルメチル) ベンズアミド (化合物 15)

標記化合物は、化合物 14 の調製と同様の方法で、化合物 40b から全収率 31 % で得られた。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 2.99 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07~7.10 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H). MS (EI) m/z: 343.0 (M⁺, 100%). HRMS (EI) の結果: C₂₂H₂₁NO₃ (M⁺) ; 計算値 343.4216 ; 実測値 343.1683。

【0062】

4 - ((1H - インダゾール - 1 - イル) メチル) - N - (2 - アミノフェニル) ベンズアミド (化合物 16)

標記化合物は、化合物 14 の調製と同様の方法で、化合物 40c から全収率 30 % で得られた。融点は、185~188 であった。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ および CD₃OD): 5.46 (s, 2H), 6.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94~6.98 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H). MS (EI) m/z: 342.0 (M⁺, 32.79%), 235 (100%). MS (EI) m/z: 342.0 (M⁺, 32.79%), 235 (100%). HRMS (EI) の結果: C₂₁H₁₈ON₄ (M⁺) ; 計算値 342.3938 ; 実測値 342.1478。

【0063】

4 - ((1H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル) メチル) - N - (2 - アミノフェニル) - ベンズアミド (化合物 17)

標記化合物は、化合物 14 の調製と同様の方法で、化合物 45d から全収率 23 % で得られた。融点は、116~118 であった。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ および CD₃OD): 5.26 (s, 2H), 6.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 5.0, 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H). MS (EI) m/z: 342.0 (M⁺, 89.71%), 208 (100%). HRMS (EI) の結果: C₂₁H₁₈ON₄ (M⁺) ; 計算値 342.3938 ; 実測値 342.1483。

【0064】

4 - ((1H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル) - N - (2 - アミノフェニル) - ベンズアミド (化合物 18)

標記化合物は、化合物 14 の調製と同様の方法で、化合物 40e から全収率 32 % で得られた。融点は、165~167 であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 5.59 (s, 2H), 6.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H). MS (EI) m/z: 342.0 (M⁺, 21.0 %), 207 (100%). HRMS (EI) の結果: C₂₁H₁₈ON₄ (M⁺) ; 計算値 342.3938 ; 実測値 342.1479。

【0065】

4 - ((1H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) メチル) - N - (2 - アミノフェニル) - ベンズアミド (化合物 19)

標記化合物は、化合物 14 の調製と同様の方法で、化合物 40f から全収率 27 % で得られた。融点は、154~155 であった。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 5.64 (s, 2H), 6.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.

10

20

30

40

50

08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H). MS (EI) m/z : 342.0 (M^+ , 21.11%), 207 (100%). H R M S (E I) の結果: $C_{21}H_{18}ON_4$ (M^+) ; 計算値 342.3938 ; 実測値 342.1480。

【 0 0 6 6 】

4 - ((1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) メチル) - N - (2 - アミノフェニル) - ベンズアミド (化合物 20)

標記化合物は、化合物 14 の調製と同様の方法で、化合物 40 g から全収率 37 % で得られた。融点は、158 ~ 159 であった。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ および CD_3OD): 5.29 (s, 2H), 6.28 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 5.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.72 (dd, 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H). MS (EI) m/z : 342.0 (M^+ , 72.6%), 147 (100%).

【 0 0 6 7 】

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) メチル) ベンズアミド (化合物 21)

標記化合物は、化合物 14 の調製と同様の方法で、化合物 40 h から全収率 49 % で得られた。融点は、105 ~ 107 であった。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD および $DMSO$): 2.99 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.47 (dd, $J = 5.5, 6.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 5.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 9.21 (s, 1H). MS (EI) m/z : 344.0 (M^+ , 51.03%), 237 (100%). H R M S (E I) の結果: $C_{21}H_{20}ON_4$ (M^+) ; 計算値 344.4097 ; 実測値 344.1636。

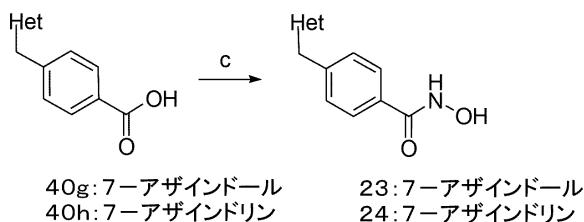
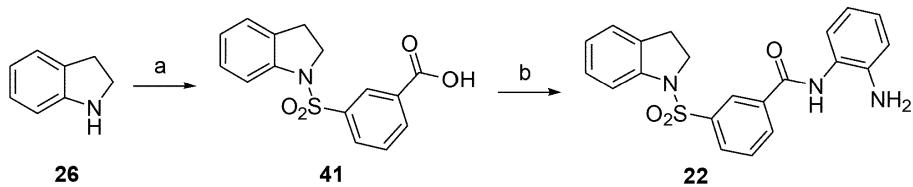
【 0 0 6 8 】

以下示すスキーム 4 は、本発明の化合物 22 ~ 24 を調製するための合成経路である。

【 0 0 6 9 】

スキーム 4 : 化合物 22 ~ 24 の合成

【 化 1 9 】



【 0 0 7 0 】

試薬および条件は、以下のとおりである。

(a) i. 3 - クロロスルホニル安息香酸メチルエスチル、 NaH 、 DMF 、室温 ; ii. 1N KOH 、 $MeOH$ 、還流温度 ;

(b) o - フェニレンジアミン、 EDC 、 $HOBT$ 、 TEA 、 DMF 、室温 ;

(C) i. O - ベンジルヒドロキシルアミン、 EDC 、 $HOBT$ 、 TEA 、 DMF 、室温 ;

50

ii. Pd / C、H₂、MeOH、室温。

【0071】

化合物22～24の調製を以下に記載する。

N-(2-アミノフェニル)-4-(インドリン-1-イルスルホニル)ベンズアミド(化合物22)

3-(クロロスルホニル)安息香酸(220mg、1.01mmol)、水(30mL)、および、インドリン(120mg、1.01mmol)の混合物にNaHCO₃を加え、混合物のpHを8に調整した。2時間攪拌した後、pHが3になるまで混合物にHClを加え、その後、真空中で濃縮し、ろ過して白色生成物を得た。これをエタノールで再結晶化して精製し、化合物41(100mg、収率33%)を白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, CD3OD): 2.92(t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.98(t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00(t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65(t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.54(s, 1H)。

【0072】

乾燥DMF(1mL)中4-メチルモルホリン(0.2mL、1.38mmol)溶液に化合物41(100mg、0.33mmol)を添加し、これを窒素雰囲気下で30分間攪拌した。結果として生じた反応混合物にHOBT(80mg、0.59mmol)、EDC(110mg、0.59mmol)、および、o-フェニレンジアミン(50mg、0.43mmol)を加え、5時間攪拌した後、ろ過した。ろ液に水を添加した後、CH₂Cl₂(30mL × 3)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、油状生成物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:2、R_f = 0.19)にかけて精製し、化合物22(100mg、収率77%)を白色固体として得た。融点は、192～193であった。

¹H NMR(500MHz, CDCl₃およびCD₃OD): 2.74(t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.81(t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65(t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93(d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74(d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24(s, 1H). MS(EI) m/z: 393.0(M⁺, 68.13%), 116(100%)。HRMS(EI)の結果: C₂₁H₁₉O₃N₃S(M⁺) ; 計算値 393.4589 ; 実測値 393.1143。

【0073】

N-ヒドロキシ-4-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルメチル-ベンズアミド(化合物23)

化合物40g(0.51g、4.2mmol)、EDC(1.82g、11.7mmol)、HOBT(1.68g、12.4mmol)、NMM(1.2mL)、o-ベンジルヒドロキシルアミン(0.67g、4.2mmol)、および、DMF(10mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に水(30mL)を加え、その後、酢酸エチル(30mL × 3)で抽出した。有機層を収集し、乾燥し、濃縮して油性残留物を得た。結果として生じた残留物をPd/CおよびMeOH(20mL)に加え、これを室温、水素雰囲気下で1時間攪拌し、ろ過した。ろ液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体(0.44g、収率39%)を得た。

¹H NMR(500MHz, CD₃OD): 5.55(s, 2H), 6.55(d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.21(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40(d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.01(dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 8.21(dd, J = 1.0, 4.5 Hz, 1H)。

【0074】

4-(2,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルメチル)-N-ヒドロキシ-ベンズアミド(化合物24)

標記化合物は、化合物23の調製と同様の方法で、化合物40hから全収率36%で得

10

20

30

40

50

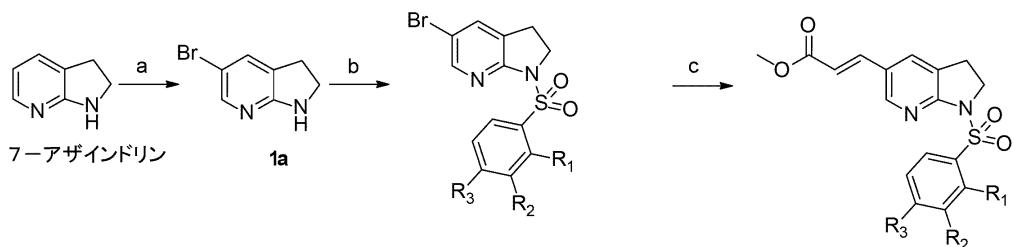
られた。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 2.99 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.50 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70-7.73 (m, 3H)。

【0075】

以下示すスキーム5は、本発明の化合物2a～2p、3a～3p、4a～4p、および、5a～5pを調製するための合成経路である。

【0076】

スキーム5：化合物2a～2p、3a～3p、4a～4p、および、5a～5pの合成
【化20】

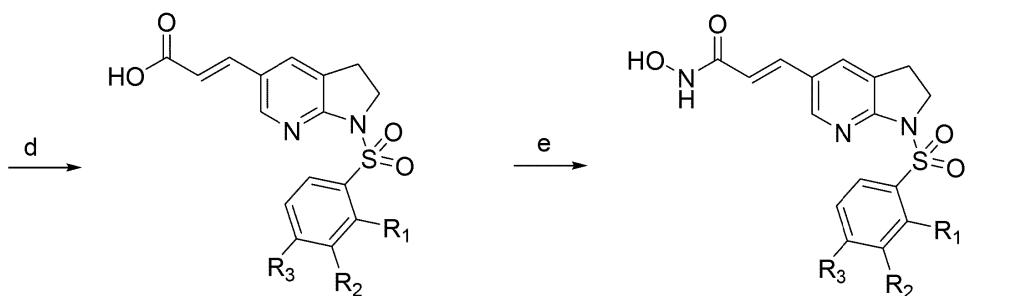


- 2a R₁=H, R₂=H, R₃=H
 2b R₁=H, R₂=H, R₃=OCH₃
 2c R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=H
 2d R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=OCH₃
 2e R₁=H, R₂=H, R₃=F
 2f R₁=H, R₂=F, R₃=H
 2g R₁=H, R₂=H, R₃=Cl
 2h R₁=H, R₂=Cl, R₃=H
 2i R₁=H, R₂=H, R₃=NO₂
 2j R₁=H, R₂=NO₂, R₃=H
 2k R₁=H, R₂=H, R₃=Br
 2l R₁=H, R₂=Br, R₃=H
 2m R₁=Br, R₂=H, R₃=H
 2n R₁=H, R₂=H, R₃=CN
 2o ナフタレニル
 2p ダンシリル

- 3a R₁=H, R₂=H, R₃=H
 3b R₁=H, R₂=H, R₃=OCH₃
 3c R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=H
 3d R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=OCH₃
 3e R₁=H, R₂=H, R₃=F
 3f R₁=H, R₂=F, R₃=H
 3g R₁=H, R₂=H, R₃=Cl
 3h R₁=H, R₂=Cl, R₃=H
 3i R₁=H, R₂=H, R₃=NO₂
 3j R₁=H, R₂=NO₂, R₃=H
 3k R₁=H, R₂=H, R₃=-CHCHCOOCH₃
 3l R₁=H, R₂=-CHCHCOOCH₃, R₃=H
 3m R₁=-CHCHCOOCH₃, R₂=H, R₃=H
 3n R₁=H, R₂=H, R₃=CN
 3o ナフタレニル
 3p ダンシリル

10

20



- 4a** $R_1=H, R_2=H, R_3=H$
4b $R_1=H, R_2=H, R_3=OCH_3$
4c $R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=H$
4d $R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=OCH_3$
4e $R_1=H, R_2=H, R_3=F$
4f $R_1=H, R_2=F, R_3=H$
4g $R_1=H, R_2=H, R_3=Cl$
4h $R_1=H, R_2=Cl, R_3=H$
4i $R_1=H, R_2=H, R_3=NO_2$
4j $R_1=H, R_2=NO_2, R_3=H$
4k $R_1=H, R_2=H, R_3=-CHCHCOOH$
4l $R_1=H, R_2=-CHCHCOOH, R_3=H$
4m $R_1=-CHCHCOOH, R_2=H, R_3=H$
4n $R_1=H, R_2=H, R_3=CN$
4o ナフタレニル
4p ダンシリル

- 5a** $R_1=H, R_2=H, R_3=H$
5b $R_1=H, R_2=H, R_3=OCH_3$
5c $R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=H$
5d $R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=OCH_3$
5e $R_1=H, R_2=H, R_3=F$
5f $R_1=H, R_2=F, R_3=H$
5g $R_1=H, R_2=H, R_3=Cl$
5h $R_1=H, R_2=Cl, R_3=H$
5i $R_1=H, R_2=H, R_3=NO_2$
5j $R_1=H, R_2=NO_2, R_3=H$
5k $R_1=H, R_2=H, R_3=-CHCHCONHOH$
5l $R_1=H, R_2=-CHCHCONHOH, R_3=H$
5m $R_1=-CHCHCONHOH, R_2=H, R_3=H$
5n $R_1=H, R_2=H, R_3=CN$
5o ナフタレニル
5p ダンシリル

試薬および条件

- (a) Br_2 、ピリジン、 CH_2Cl_2 、 $0^\circ C$;
 (b) 置換されたベンゼンスルホニルクロリド、ピリジン、 $90^\circ C$;
 (c) $Pd(OAc)_2$ 、TPP、TEA、 $NaHCO_3$ 、メチルアクリレート、DMF、 $120^\circ C$;
 (d) 1M LiOH水溶液、LiOH、 $40^\circ C$;
 (e) EDC、HCl、HOEt、NMM、 NH_2OTHP 、DMF、室温、その後10% TFA水溶液、MeOH、室温

【0077】

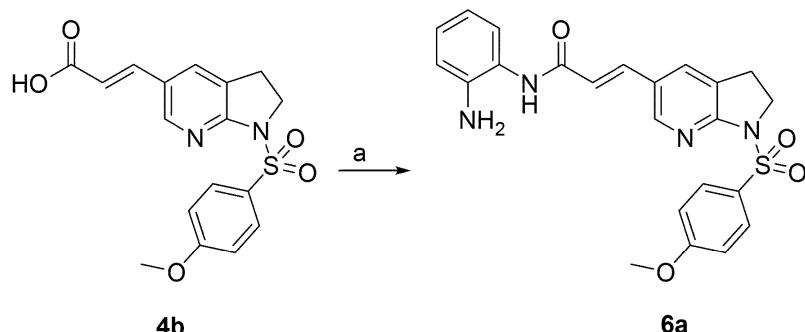
30

本発明の化合物6a、7a、8a、9a、および、10aは、以下のスキーム6、7、および、8に示された合成ルートにより調製され得る。

【0078】

スキーム6

【化21】



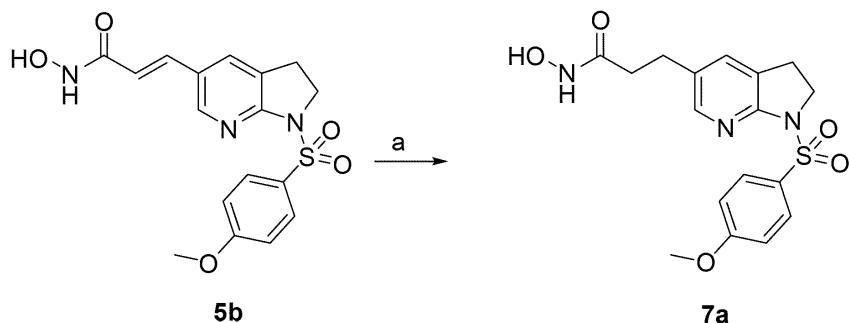
試薬および条件

- (a) EDC、HCl、HOEt、NMM、o-フェニルジアミン、DMF、室温

【0079】

50

スキーム7 【化22】



10

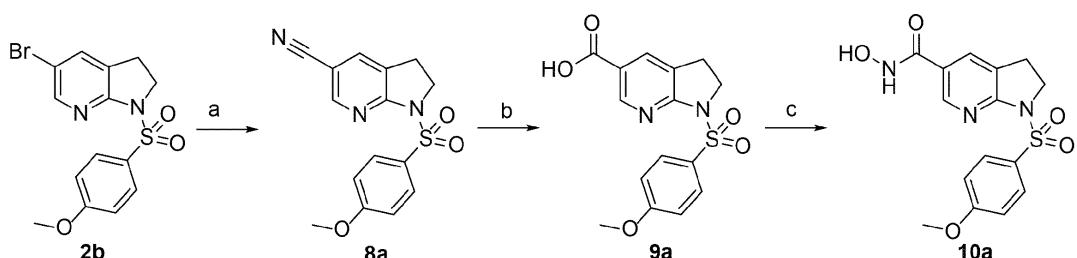
試薬および条件

(a) 10%Pd/C, MeOH, H₂, 常温

(0 0 8 0)

スキーム 8

【化 2 3】



20

試薬および条件

(a) CuCN, DMF, 150°C;

(b) 10% KOH 水溶液、MeOH、還流温度：

(c) EDC, HCl, HOBT, NMM, NH₂OTHP, DMF, 室温, その後 10% TFA 水溶液, MeOH, 室温

30

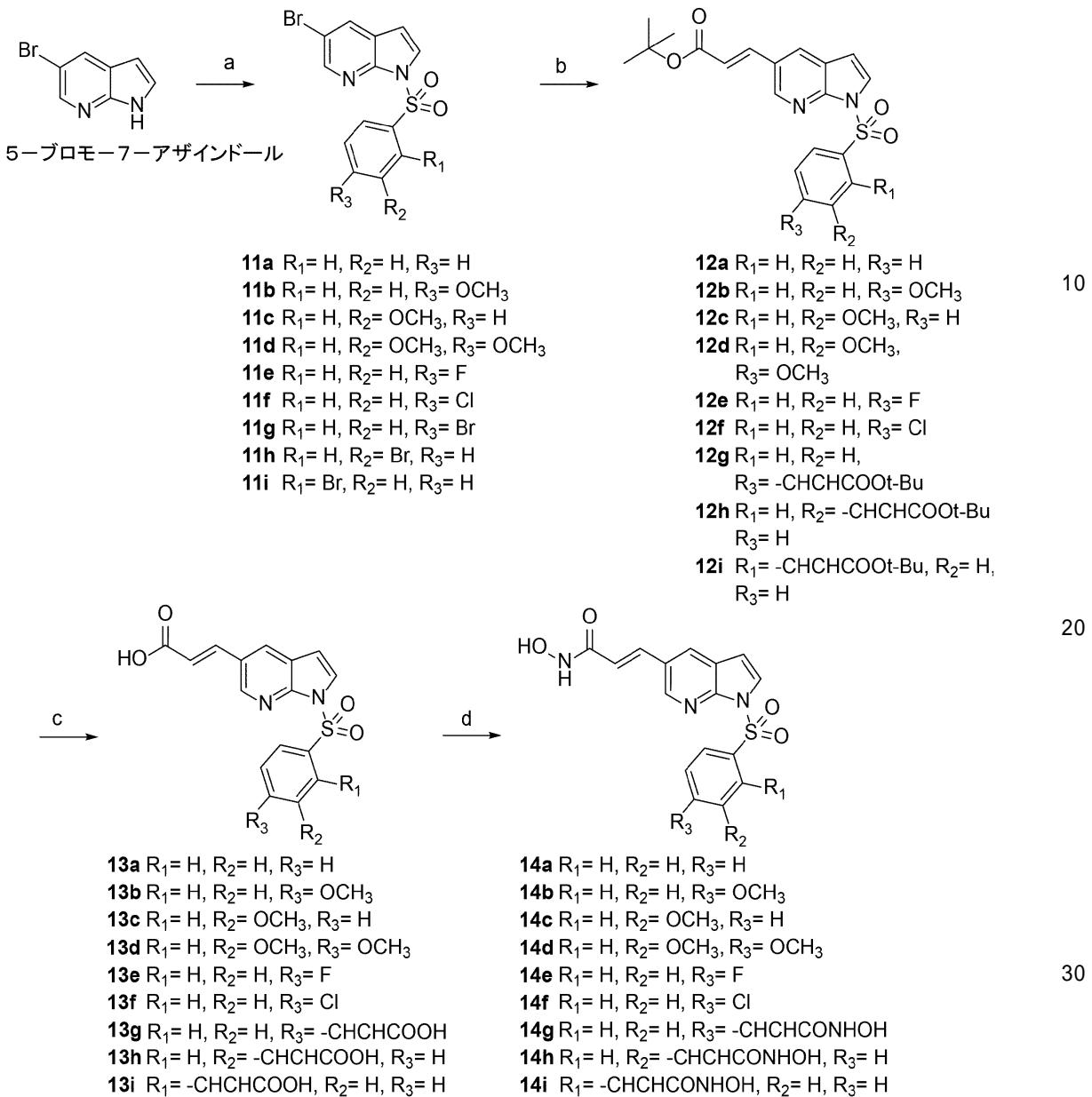
〔 0 0 8 1 〕

本発明の化合物 11a～11i、12a～12i、13a～13i、および、14a～14i は、以下のスキーム 9 に示された合成ルートにより調製され得る。

〔 0 0 8 2 〕

スキーム9

【化24】



試薬および条件

- (a) NAH、置換されたベンゼンスルホニルクロリド、DMF、室温
 (b) Pd(OAc)₂、TPP、TEA、NaHCO₃、アクリル酸tert-ブチル、DMF、120°C
 (c) TFA、RT
 (d) EDC、HCl、HOEt、NMM、NH₂OTHP、DMF、室温、その後10%TFA水溶液、MeOH、室温

【0083】

40

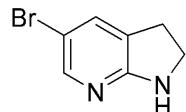
本発明の化合物1a、2a～2p、3a～3p、4a～4p、5a～5p、6a、7a、8a、9a、10a、11a～11i、12a～12i、13a～13i、および、14a～14iの調製について以下に詳しく説明する。

【0084】

5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物1a)

【0085】

【化25】



【0086】

窒素雰囲気下で氷浴しつつジクロロメタン (DCM) (24 mL) 中の Br₂ (1.72 mL, 33.29 mmol) を 7-アザインドリン (4 g, 33.29 mmol)、ピリジン (4 mL)、および、DCM (40 mL) の混合物に漏斗を用いて加え、2 時間攪拌した。その後、反応を水でクエンチし、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水 MgSO₄ で乾燥させて真空中で濃縮し、こげ茶色の生成物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1、R_f = 0.63) にかけて精製し、化合物 1a (4.88 g、収率 73.65%) を黄色固体として得た。

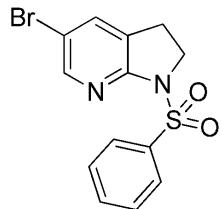
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.06 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)。

【0087】

5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (化合物 2a)

【0088】

【化26】



30

【0089】

化合物 1a (0.35 g, 1.76 mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド (0.34 mL, 2.64 mmol)、および、ピリジン (3 mL) の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水 MgSO₄ で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1、R_f = 0.73) にかけて精製し、化合物 2a (0.47 g、収率 78.73%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.04 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H)。

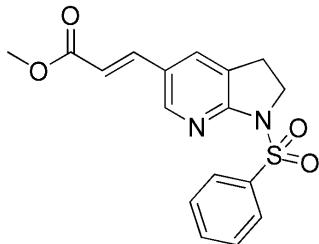
40

【0090】

(E)-メチル-3-(1-(フェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート (化合物 3a)

【0091】

【化27】



【0092】

化合物2a (0.47g、1.39mmol)、酢酸パラジウム (0.03g、0.14mmol)、トリフェニルホスフィン (0.07g、0.28mmol)、トリエチルアミン (0.19mL、1.39mmol)、重炭酸ナトリウム (0.23g、2.78mmol)、および、DMF (3mL) の混合物を10分間攪拌し、メチルアクリレート (0.15mL、1.67mmol) を120℃で添加した後、一晩、再度攪拌した。続いて、混合物をシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1、Rf = 0.38) にかけて精製し、化合物3a (0.38g、79.38%) を黄色固体として得た。

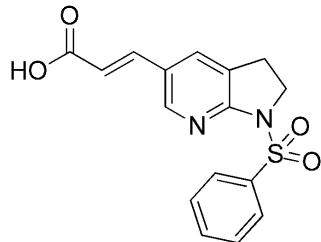
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.09 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.12 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.30 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 8.12 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H)。 20

【0093】

(E)-3-((1-(フェニルスルホニル)エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸 (化合物4a)

【0094】

【化28】



【0095】

化合物3a (0.38g、1.11mmol)、ジオキサン (5mL)、および、1MのLiOH水溶液 (2.22mL、2.22mmol) の混合物を40℃で一晩攪拌し、その後、溶媒を除去した。結果として生じた残留物に水と3NのHCl水溶液を順に加え、その後、ろ過した。ろ液を濃縮し、化合物4a (0.36g、収率98.17%) を白色固体として得た。

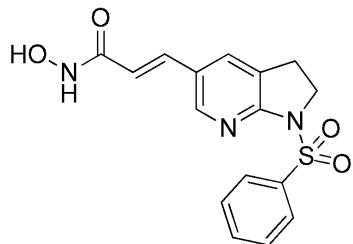
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.08 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.08 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.44 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.68 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.01 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.26 (s, 1H)。 40

【0096】

(E)-N-ヒドロキシ-3-((1-(フェニルスルホニル)エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリルアミド (化合物5a)

【0097】

【化29】



【0098】

化合物4a (0.30 g、0.91 mmol)、EDC (0.26 g、1.37 mmol)、HOBT (0.15 g、1.09 mmol)、N-メチルモルホリン (NMM; 0.24 mL、2.18 mmol)、および、DMF (2 mL) の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン (0.13 g、1.09 mmol) を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去して残留物を得た。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:1、Rf = 0.18) にかけて精製し、油状生成物を得た。MeOH (5 mL) および10%のTFA水溶液 (5 mL) を油状生成物に加え、室温で一晩攪拌した。その後、水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集し、化合物5aを得た (0.28 g、収率89.09%)。融点は、198.1~199.0 であった。

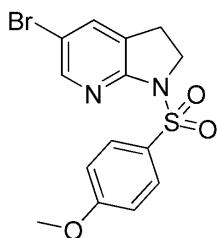
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.08 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.06 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.35 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.67 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.00 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H)。

【0099】

5-ブロモ-1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (化合物2b)

【0100】

【化30】



【0101】

化合物1a (0.99 g、4.97 mmol)、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (1.54 g、7.4 mmol)、および、ピリジン (4 mL) の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1、Rf = 0.60) にかけて精製し、化合物2b (0.96 g、収率52.31%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.02 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.05 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J= 9.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.01 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H)。

【0102】

(E)-tert-ブチル-3-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート (化合物3b)

10

20

30

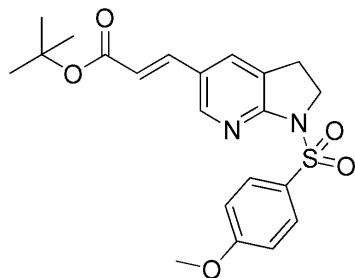
40

50

)

【0103】

【化31】



10

【0104】

化合物2b (0.15 g、0.41 mmol)、酢酸パラジウム (0.01 g、0.04 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.03 g、0.08 mmol)、トリエチルアミン (0.06 mL、0.41 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.07 g、0.82 mmol)、および、DMF (1.5 mL) の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸tert-ブチル (0.07 mL、0.49 mmol) を120℃で添加した後、一晩、再度攪拌した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:2、R_f = 0.25) にかけて精製し、化合物3b (0.10 g、58.56%) を黄色固体として得た。

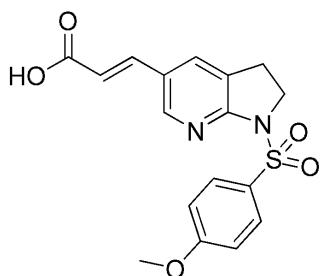
20

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.52 (s, 9H), 3.05 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.08 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.23 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.05 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H)。

【0105】

(E)-3-(1-(4-metoxifenyloxymethyl)pyridin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyridine-2-carboxylate (化合物4b)

【化32】



30

【0106】

化合物3b (1.26 g、3.03 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1.0.1 mL) に添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。次に、結果として生じた反応混合物に水を加え、淡黄色の生成物4bを沈殿させ、それをろ過して収集した (0.81 g、収率74.18%)。¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): 3.09 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.07 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.42 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.97 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H)。

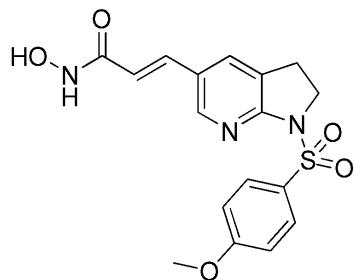
40

【0107】

(E)-N-hydroxy-3-(1-(4-metoxifenyloxymethyl)pyridin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-pyridine-2-carboxamide (化合物5b)

【0108】

【化33】



10

【0109】

化合物4b (0.80 g, 2.22 mmol)、EDC (0.64 g, 3.33 mmol)、HOBT (0.36 g, 2.66 mmol)、NMM (0.59 mL, 5.33 mmol)、および、DMF (2 mL) の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン (0.31 g, 2.66 mmol) を添加した後、室温にて、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去して残留物を得た。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:1、Rf = 0.18) にかけて精製し、油状生成物を得た。MeOH (3.5 mL) および10%のTFA水溶液 (3.5 mL) を油状生成物に加え、室温で16時間攪拌した。その後、水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集し、化合物5bを得た (0.45 g、収率88.79%)。融点は、201.6~202.6であった。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.06 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.34 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.99 (br, 1H), 10.70 (s, 1H)。

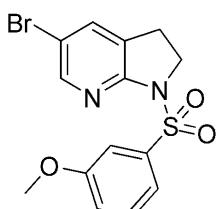
【0110】

5-ブロモ-1-(3-メトキシフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (化合物2c)

【0111】

【化34】

30



【0112】

化合物1a (0.35 g, 1.76 mmol)、3-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.37 mL, 2.64 mmol)、および、ピリジン (3 mL) の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空内で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1、Rf = 0.73) にかけて精製し、化合物2c (0.56 g、収率86.17%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.04 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.07 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.11 (dd, J= 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.62 (dd, J= 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)。

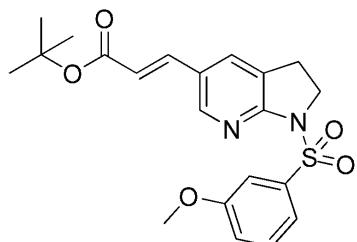
【0113】

50

(E) - tert - ブチル - 3 - (1 - (3 - メトキシフェニルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アクリレート (化合物 3c)

【0114】

【化35】



10

【0115】

化合物 2c (0.56 g、1.52 mmol)、酢酸パラジウム (0.03 g、0.15 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.08 g、0.30 mmol)、トリエチルアミン (0.21 mL、1.52 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.26 g、3.04 mmol)、および、DMF (2.5 mL) の混合物を 10 分間攪拌した。その後、アクリル酸 tert - ブチル (0.27 mL、1.82 mmol) を 120 度添加した。一晩攪拌した後に溶媒を除去して残留物を得た。この残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1、Rf = 0.75) にかけて精製し、化合物 3c (0.61 g、96.36 %) を黄色固体として得た。

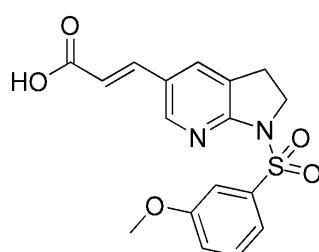
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.52 (s, 9H), 3.06 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.09 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.23 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.24 (s, 1H)。

【0116】

(E) - 3 - (1 - (3 - メトキシフェニルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アクリル酸 (化合物 4c)

【0117】

【化36】



30

【0118】

化合物 3c (0.62 g、1.49 mmol)、および、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加えて、白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物 4c (0.52 g、96.84 %) を黄色固体として得た。¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): 3.09 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.08 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.42 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J= 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.57-7.61 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)。

【0119】

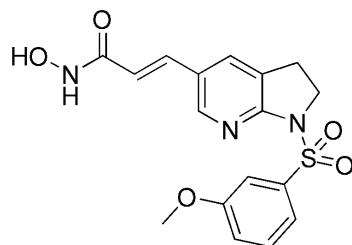
(E) - N - ヒドロキシ - 3 - (1 - (3 - メトキシフェニルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アクリルアミド (化合物 5c)

40

50

【0120】

【化37】



10

【0121】

化合物4c (0.40 g, 1.11 mmol)、EDC (0.32 g, 1.67 mmol)、HOBT (0.18 g, 1.33 mmol)、NMM (0.29 mL, 2.66 mol)、および、DMF (2 mL) の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン (0.16 g, 1.34 mmol) を添加した後、室温にて、一晩、再度攪拌した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、Rf=0.33)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH (3 mL) および10%のTFA水溶液 (3 mL) に溶解させ、室温にて、一晩攪拌した。反応混合物に水を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5c (0.17 g、収率40.80%)を得た。融点は、219.1~220.4 であった。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.07 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.03 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.35 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.37 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)。

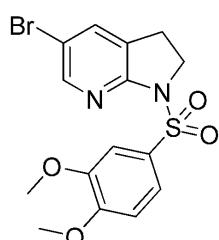
【0122】

5-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (化合物2d)

【0123】

【化38】

20



30

【0124】

化合物1a (0.35 g, 1.76 mmol)、3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.62 g, 2.64 mmol)、および、ピリジン (3 mL) の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、Rf=0.50)にかけて精製し、化合物2d (0.59 g、収率83.96%)を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.03 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 4.04 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H), 8.19 (s, 1H)。

【0125】

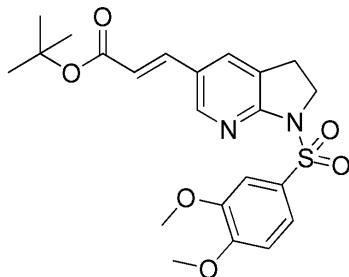
40

50

(E) - tert - ブチル - 3 - (1 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) アクリレート (化合物 3d)

【0126】

【化39】



10

【0127】

化合物 2d (0.59 g, 1.48 mmol)、酢酸パラジウム (0.03 g, 0.15 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.08 g, 0.30 mmol)、トリエチルアミン (0, 21 mL, 1.48 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.25 g, 2.96 mmol)、および、DMF (2.5 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、アクリル酸 tert - ブチル (0.26 mL, 1.78 mmol) を添加した後、120 度で、一晩、再度攪拌した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1、Rf = 0.43) にかけて精製し、化合物 3d (0.46 g, 69.61%) を黄色固体として得た。

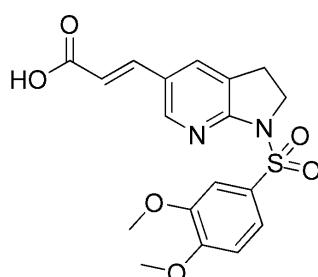
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.51 (s, 9H), 3.05 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 4.06 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.23 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 8.23 (s, 1H)。

【0128】

(E) - 3 - (1 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) アクリル酸 (化合物 4d)

【0129】

【化40】



30

【0130】

化合物 3d (0.46 g, 1.03 mmol) と、トリフルオロ酢酸 (3.50 mL) との混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加えて、白色固体を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物 4d (0.40 g, 99.47%) を得た。¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): 3.07 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.04 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 6.42 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)。

【0131】

(E) - 3 - (1 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (化合

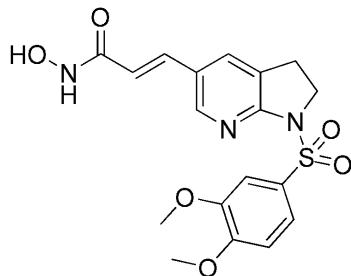
40

50

物 5 d)

【 0 1 3 2 】

【化 4 1】



10

【 0 1 3 3 】

化合物4d (0.40 g, 1.02 mmol)、EDC (0.29 g, 1.53 mmol)、HOBT (0.16 g, 1.22 mmol)、NMM (0.27 mL, 2.45 mol)、および、DMF (2 mL) の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン (0.14 g, 1.22 mmol) を添加した後、室温で、一晩、再度攪拌した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:1, R_f = 0.23) にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH (5 mL) および10%のTFA水溶液 (5 mL) に溶解させ、室温で、一晩攪拌した。反応混合物に水を加えて黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5d (0.31 g、収率74.96%)を得た。融点は、215.2~216.2 であった。

20

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.04 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 6.35 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

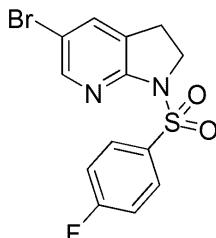
【 0 1 3 4 】

5 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ
ロ [2 , 3 - b] ピリジン (化合物 2 e)

30

【 0 1 3 5 】

【化 4 2】



40

[0 1 3 6]

化合物 1 a (0.35 g、1.76 mmol)、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (0.51 g、2.64 mmol)、および、ピリジン (3 mL) の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水 $MgSO_4$ で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1、 $R_f = 0.80$) にかけて精製し、化合物 2 e (0.55 g、収率 87.49%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.06 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 4.07 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 2H), 8.17 (s, 1H).

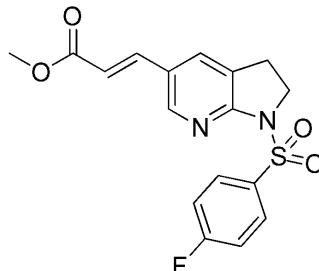
50

【0137】

(E)-メチル-3-(1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート(化合物3e)

【0138】

【化43】



10

【0139】

化合物2e(0.38g、1.06mmol)、酢酸パラジウム(0.02g、0.1mmol)、トリフェニルホスフィン(0.06g、0.21mmol)、トリエチルアミン(0, 15mL、1.06mmol)、重炭酸ナトリウム(0.18g、2.12mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸メチル(0.11mL、1.27mmol)を120で添加した後、一晩、再度攪拌した。残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、Rf=0.60)にかけて精製し、化合物3e(0.31g、80.70%)を黄色固体として得た。

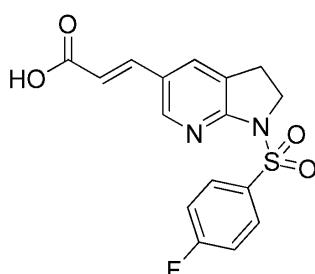
¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 3.07(t, J=8.5 Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 4.11(t, J=8.5 Hz, 2H), 6.31(d, J=16.0 Hz, 1H), 7.15-7.19(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.58(d, J=16.0 Hz, 1H), 8.14-8.17(m, 2H), 8.23(s, 1H)。

【0140】

(E)-3-(1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物4e)

【0141】

【化44】



30

【0142】

化合物3e(0.31g、0.86mmol)、ジオキサン(5mL)、および、1MのLiOH水溶液(1.72mL、1.72mmol)の混合物を40で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、結果として生じた残留物を水に溶解した。3NのHCl水溶液を加えて白色生成物を沈殿させ、これをろ過して収集し、化合物4e(0.20g、収率66.76%)を得た。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): 3.08(t, J=8.5 Hz, 2H), 4.08(t, J=8.5 Hz, 2H), 6.45(d, J=16.0 Hz, 1H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.51(d, J=16.0 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.07-8.10(m, 2H), 8.26(s, 1H)。

【0143】

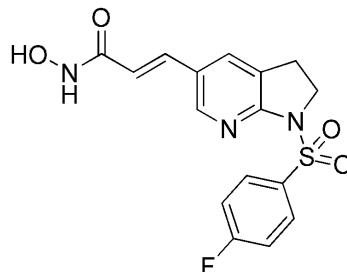
40

50

(E)-3-(1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物5e)

【0144】

【化45】



10

【0145】

化合物4e(0.40g、1.15mmol)、EDC(0.33g、1.73mmol)、HOBT(0.19g、1.38mmol)、NMM(0.30mL、2.76mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.16g、1.38mmol)を添加した後、室温にて、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することによって生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、Rf=0.25)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(5mL)および10%のTFA水溶液(5mL)に溶解させ、室温にて、一晩攪拌した。水を加えて淡黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5e(0.22g、収率52.65%)を得た。融点は、209.7~210.9であった。

20

¹H-NMR(500MHz, CD₃OD): 3.09(t, J=8.5Hz, 2H), 4.09(t, J=8.5Hz, 2H), 6.38(d, J=16.0Hz, 1H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.47(d, J=16.0Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 8.10-8.13(m, 2H), 8.16(s, 1H)。

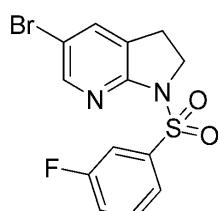
【0146】

5-ブロモ-1-(3-フルオロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物2f)

30

【0147】

【化46】



40

【0148】

化合物1a(0.35g、1.76mmol)、3-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(0.35mL、2.64mmol)、および、ピリジン(3mL)の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空内で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4、Rf=0.25)にかけて精製し、化合物2f(0.79g、収率62.83%)を黄色固体として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 3.087(t, J=8.5Hz, 2H), 4.09(t, J=8.5Hz, 2H),

50

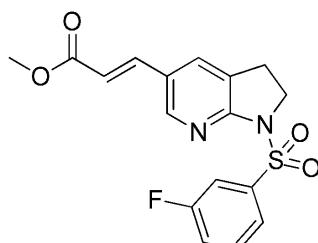
7.27-7.30 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 8.19 (s, 1H)。

【0149】

(E)-メチル-3-(1-(3-フルオロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート(化合物3f)

【0150】

【化47】



10

【0151】

化合物2f (0.15g, 0.42mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.04g, 0.04mmol)、[(t-Bu)₃PH]BF₄ (0.02g, 0.08mmol)、トリエチルアミン (0.06mL, 0.42mmol)、重炭酸ナトリウム (0.07g, 0.84mmol)、および、DMF (1.5mL) の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸メチル (0.04mL, 0.50mmol) を120℃で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2、R_f=0.25)にかけて精製し、化合物3f (0.12g, 78.84%)を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.10 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.11 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.31 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.58 (d, J=16.5 Hz, 2H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H)。

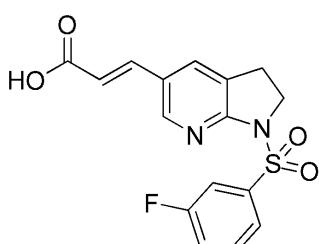
【0152】

(E)-3-(1-(3-フルオロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物4f)

30

【0153】

【化48】



40

【0154】

化合物3f (0.34g, 0.94mmol)、ジオキサン (10mL)、および、1MのLiOH水溶液 (1.88mL, 1.88mmol) の混合物を40℃で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、結果として生じた残留物を水に溶解した。3NのHCl水溶液を加えて白色生成物を沈殿させ、これをろ過して収集し、化合物4f (0.25g、収率76.35%)を得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.09 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.11 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.46 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.28

50

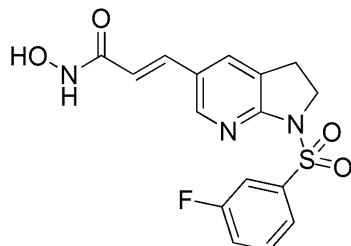
(s, 1H)。

【0155】

(E)-3-(1-(3-フルオロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物5f)

【0156】

【化49】



10

【0157】

化合物4f(0.25g、0.72mmol)、EDC(0.21g、1.08mmol)、HOBT(0.12g、0.86mmol)、NMM(0.19mL、1.73mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.10g、0.86mmol)を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することによって生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、Rf=0.38)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(3mL)および10%のTFA水溶液(3mL)に溶解させ、室温にて、一晩攪拌した。水を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5f(0.15g、収率57.34%)を得た。融点は、207.1~208.0であった。

20

1H-NMR(500MHz, DMSO-d6): 3.10(t, J=8.5Hz, 2H), 4.10(t, J=8.5Hz, 2H), 6.36(d, J=16.0Hz, 1H), 7.36(d, J=16.0Hz, 1H), 7.56(td, J=2.5, 8.5Hz, 1H), 7.63-7.68(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.82(d, J=8.5Hz, 1H), 7.86(d, J=8.0Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 10.73(br, 1H)。

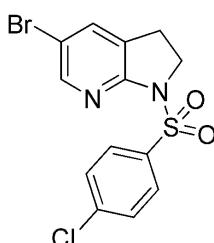
30

【0158】

5-ブロモ-1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物2g)

【0159】

【化50】



40

【0160】

化合物1a(0.35g、1.76mmol)、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド(0.56g、2.64mmol)、および、ピリジン(3mL)の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO4で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1

50

：1、R_f = 0.78)にかけて精製し、化合物2g(0.55g、収率83.63%)を黄色固体として得た。

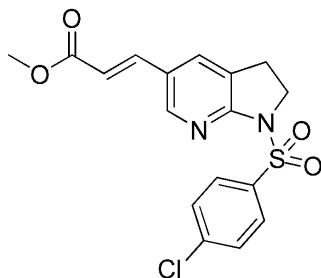
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)： 3.06 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.08 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.46-7.47 (m, 3H), 8.03 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H)。

【0161】

(E)-メチル-3-(1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート(化合物3g)

【0162】

【化51】



10

【0163】

化合物2g(0.40g、1.07mmol)、酢酸パラジウム(0.02g、0.11mmol)、トリフェニルホスフィン(0.06g、0.21mmol)、トリエチルアミン(0.15mL、1.07mmol)、重炭酸ナトリウム(0.18g、2.14mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸メチル(0.11mL、1.28mmol)を120℃で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することによって生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3、R_f=0.28)にかけて精製し、化合物3g(0.37g、91.28%)を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃)： 3.10 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.11 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.31 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H)。

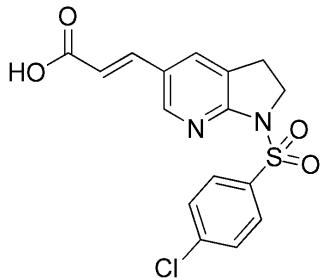
30

【0164】

(E)-3-(1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物4g)

【0165】

【化52】



40

【0166】

化合物3g(0.37g、0.98mmol)、ジオキサン(5mL)、および、1MのLiOH水溶液(1.96mL、1.96mmol)の混合物を40℃で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、結果として生じた残留物を水に溶解した。3NのHCl水溶液を加えて白色固体を沈殿させ、これをろ過して収集し、化合物4g(0.18g、収率50.35%)を得た。

50

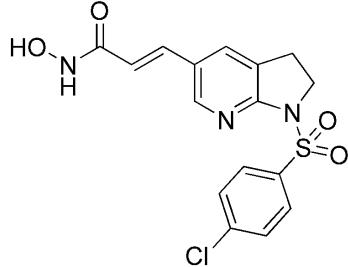
¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): 3.11 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.11 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.42 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 8.03 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H)。

【0167】

(E)-3-(1-(4-クロロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物5g)

【0168】

【化53】



10

【0169】

化合物4g(0.30g、0.82mmol)、EDC(0.24g、1.23mmol)、HOBT(0.13g、0.98mmol)、NMM(0.22mL、1.97mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.11g、0.98mmol)を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することによって生じた残留物を、シリカゲルによるフラッショカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、R_f=0.20)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(3mL)および10%のTFA水溶液(3mL)に溶解させ、室温にて、一晩攪拌した。水を加えて淡黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5g(0.20g、収率64.22%)を得た。融点は、207.6~208.7であった。

20

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.09 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.07 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.36 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.01 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 9.01 (br, 1H), 10.72 (s, 1H)。

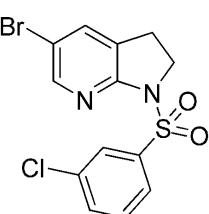
30

【0170】

5-ブロモ-1-(3-クロロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物2h)

【0171】

【化54】



40

【0172】

化合物1a(0.35g、1.76mmol)、3-クロロベンゼンスルホニルクロリド(0.37mL、2.64mmol)、および、ピリジン(3mL)の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これ

50

をシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2、R_f = 0.55）にかけて精製し、化合物2h（0.50g、収率76.03%）を黄色固体として得た。

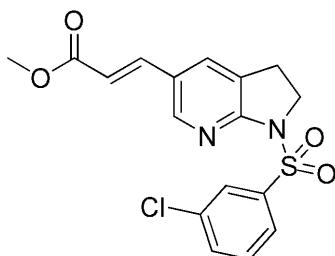
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.08 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.09 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.44 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)。

【0173】

(E)-メチル-3-(1-(3-クロロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート（化合物3h）

【0174】

【化55】



【0175】

化合物2h（0.15g、0.40mmol）、Pd₂(dba)₃（0.04g、0.04mmol）、[(t-Bu)₃PH]BF₄（0.02g、0.08mmol）、トリエチルアミン（0.06mL、0.40mmol）、重炭酸ナトリウム（0.07g、0.80mmol）、および、DMF（1.5mL）の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸メチル（0.04mL、0.44mmol）120で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2、R_f = 0.20）にかけて精製し、化合物3h（0.13g、収率85.79%）を黄色固体として得た。

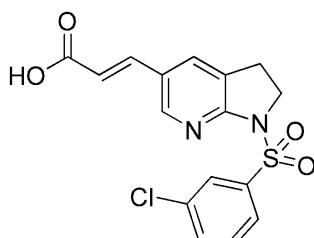
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.11 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.13 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.31 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 3H), 8.03 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.25 (s, 1H)。

【0176】

(E)-3-(1-(3-クロロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸（化合物4h）

【0177】

【化56】



【0178】

化合物3h（0.36g、0.95mmol）、ジオキサン（10mL）、および、1MのLiOH水溶液（1.90mL、1.90mmol）の混合物を40で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、結果として生じた残留物を水に溶解した。3NのHCl水溶液を加えて白色生成物を沈殿させ、これをろ過して収集し、化合物4h（0.31g、収率89.45%）を得た。

10

20

30

40

50

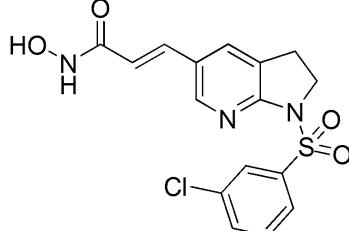
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.09 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.11 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.46 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.97-7.98 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.28(s, 1H)。

【0179】

(E)-3-(1-(3-クロロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物5h)

【0180】

【化57】



10

【0181】

化合物4h (0.31g、0.85mmol)、EDC (0.25g、1.28mmol)、HOBT (0.14g、1.02mmol)、NMM (0.22mL、2.04mmol)、および、DMF (2mL) の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン (0.29g、2.45mmol) を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することによって生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、R_f=0.20)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH (4mL) および10%のTFA水溶液 (4mL) に室温で溶解させ、一晩攪拌した。水を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5h (0.23g、収率71.24%)を得た。融点は、214.9~216.2であった。

20

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.10 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.10 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.36 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H), 7.97 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22(s, 1H)。

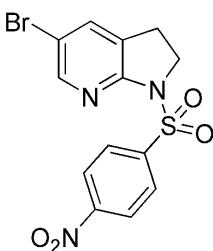
30

【0182】

5-ブロモ-1-(4-ニトロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物2i)

【0183】

【化58】



40

【0184】

化合物1a (0.35g、1.76mmol)、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.59g、2.64mmol)、および、ピリジン (3mL) の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30mL x 3) で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、R_f=0.73)にかけて精製し、化合物2i (0.35g、収率51.76%)を得た。

50

を黄色固体として得た。

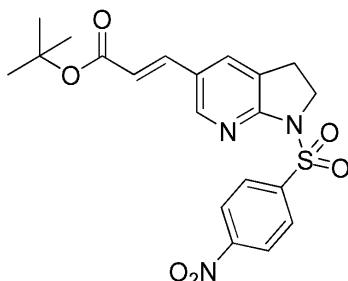
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.10 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.13 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.29-8.34 (m, 4H)。

【0185】

(E)-tert-ブチル-3-(1-(4-ニトロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート(化合物3i)

【0186】

【化59】



10

【0187】

化合物2i (0.35g、0.91mmol)、酢酸パラジウム (0.02g、0.09mmol)、トリフェニルホスフィン (0.05g、0.18mmol)、トリエチルアミン (0, 13mL、0.91mmol)、重炭酸ナトリウム (0.15g、1.82mmol)、および、DMF (2mL) の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸tert-ブチル (0.16mL、1.09mmol) を120℃で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2、Rf=0.28)にかけて精製し、化合物3i (0.13g、32.11%)を黄色固体として得た。

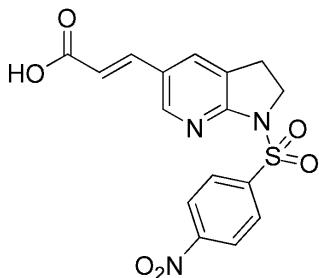
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.52 (s, 9H), 3.13 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.16 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.25 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J= 16.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.34 (s, 4H)。

【0188】

(E)-3-(1-(4-ニトロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物4i)

【0189】

【化60】



30

【0190】

化合物3i (0.13g、0.31mmol)と、トリフルオロ酢酸 (1.03mL)との混合物を室温にて、2時間攪拌した。反応混合物に水を加えて黄色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物4i (0.06g、51.56%)を得た。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): 3.16 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.19 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.44 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.34 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 8.41 (d, J= 9.0 Hz, 2H)。

40

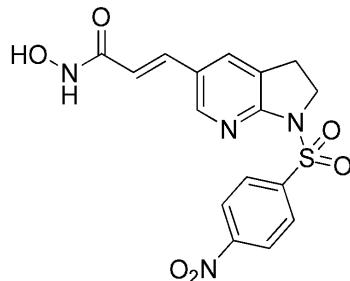
50

【0191】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(1-(4-ニトロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリルアミド(化合物5i)

【0192】

【化61】



10

【0193】

化合物4i(0.30g、0.80mmol)、EDC(0.23g、1.20mmol)、HOBT(0.13g、0.96mmol)、NMM(0.21mL、1.92mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.11g、0.96mmol)を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、Rf=0.23)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(3mL)および10%のTFA水溶液(3mL)に溶解させ、室温にて、一晩攪拌した。水を加えて黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5i(0.14g、収率44.83%)を得た。融点は、200.4~201.5であった。

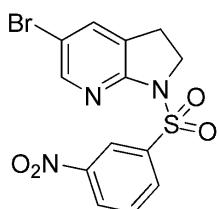
¹H-NMR(500MHz, CD₃OD+DMSO-d₆): 3.14(t, J=8.5 Hz, 2H), 4.18(t, J=8.5 Hz, 2H), 6.40(d, J=16.0 Hz, 1H), 7.47(d, J=16.0 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.33(t, J=9.0 Hz, 2H), 8.40(d, J=9.0 Hz, 2H)。

【0194】

5-ブロモ-1-(3-ニトロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物2j)

【0195】

【化62】



40

【0196】

化合物1a(0.35g、1.76mmol)、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.59g、2.64mmol)、および、ピリジン(3mL)の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、Rf=0.50)にかけて精製し、化合物2j(0.36g、収率53.24%)を黄色固体として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 3.11(t, J=8.5 Hz, 2H), 4.16(t, J=8.5 Hz, 2H),

50

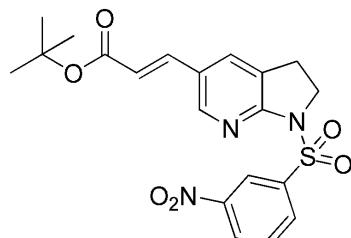
7.51 (s, 1H), 7.72 (t, $J= 9.0$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 8.96 (t, $J= 9.0$ Hz, 1H)。

【0197】

(E)-tert-ブチル-3-(1-(3-ニトロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート(化合物3j)

【0198】

【化63】



10

【0199】

化合物2j (0.36 g, 1.76 mmol)、酢酸パラジウム (0.02 g, 0.09 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.05 g, 0.19 mmol)、トリエチルアミン (0.13 mL, 0.94 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.16 g, 1.88 mmol)、および、DMF (2 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、アクリル酸tert-ブチル (0.16 mL, 1.13 mmol) を 120 で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:2、Rf = 0.20)にかけて精製し、化合物3j (0.30 g, 73.99%)を黄色固体として得た。

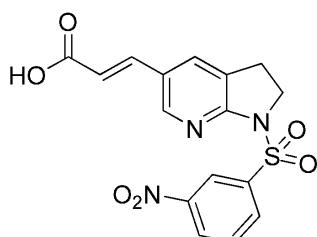
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.52 (s, 9H), 3.14 (t, $J= 8.5$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J= 8.5$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J= 16.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J= 16.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.72 (t, $J= 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 9.00 (t, $J= 9.0$ Hz, 1H)。

【0200】

(E)-3-(1-(3-ニトロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物4j)

【0201】

【化64】



40

【0202】

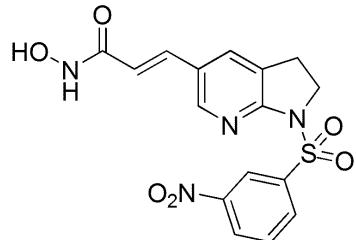
化合物3j (0.30 g, 0.70 mmol)と、トリフルオロ酢酸 (2.33 mL)との混合物を室温にて、2時間攪拌した。反応混合物に水を加えて黄色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物4j (0.16 g, 60.89%)を得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.10 (t, $J= 8.5$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J= 8.5$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J= 16.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J= 16.0$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J= 8.0$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.44 (d, $J= 8.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J= 8.0$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H)。

【0203】

50

(E)-N-ヒドロキシ-3-(1-(3-ニトロフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリルアミド(化合物5j)
【0204】
【化65】



10

【0205】

化合物4j(0.27g、0.72mmol)、EDC(0.21g、1.08mmol)、HOBT(0.12g、0.86mmol)、NMM(0.19mL、1.73mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.10g、0.86mmol)を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、R_f=0.20)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(5mL)および10%のTFA水溶液(5mL)に室温で溶解させ、一晩攪拌した。水を加えて黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5j(0.20g、収率71.16%)を得た。融点は、158.8~160.3であった。

¹H-NMR(500MHz, CD₃OD+DMSO-d₆): 3.14(t, J=8.5Hz, 2H), 4.17(t, J=8.5Hz, 2H), 6.39(d, J=16.0Hz, 1H), 7.47(d, J=15.5Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.84(t, J=8.0Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.46(d, J=8.0Hz, 1H), 8.48-8.50(m, 1H), 8.90(t, J=9.0Hz, 1H)。

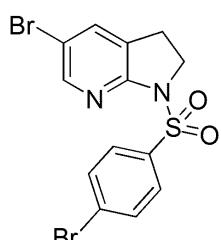
【0206】

5-ブロモ-1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物2k)

30

【0207】

【化66】



40

【0208】

化合物1a(0.35g、1.76mmol)、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド(0.67g、2.64mmol)、および、ピリジン(3mL)の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、R_f=0.80)にかけて精製し、化合物2k(0.57g、収率77.46%)を黄色固体として得た。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 3.05(t, J=8.5Hz, 2H), 4.06(t, J=8.5Hz, 2H), 7

50

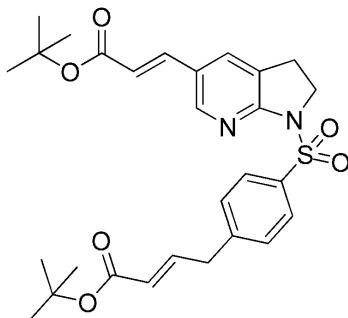
.47 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H)。

【0209】

(E)-tert-ブチル-4-(4-(5-(E)-3-tert-ブトキシ-3-オキソプロブ-1-エニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ブタ-2-エノアート(化合物3k)

【0210】

【化67】



10

【0211】

化合物2k (0.57 g, 1.36 mmol)、酢酸パラジウム (0.06 g, 0.27 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.14 g, 0.54 mmol)、トリエチルアミン (0, 38 mL, 2.72 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.46 g, 5.44 mmol)、および、DMF (3 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、アクリル酸 tert-ブチル (0.47 mL, 3.26 mmol) を 120 度添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2, R_f = 0.25) にかけて精製し、化合物3k (0.56 g, 80.33%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.52 (s, 18H), 3.08 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.59 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H)。

20

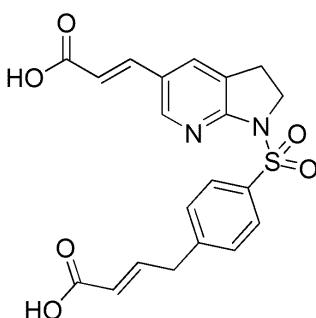
30

【0212】

(E)-4-(4-(5-(E)-2-カルボキシビニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ブタ-2-エン酸(化合物4k)

【0213】

【化68】



40

【0214】

化合物3k (0.56 g, 1.09 mmol) と、トリフルオロ酢酸 (5.50 mL) との混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物4k (0.23 g, 52.70%) を得た。

50

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.09 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.10 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.45 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 16.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.01 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H)。

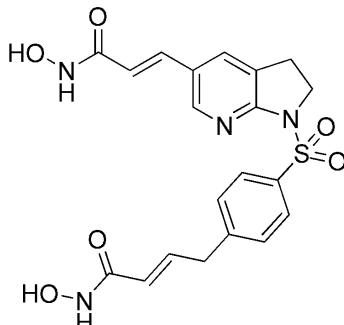
【0215】

(E)-N-ヒドロキシ-4-(4-(5((E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロピ-1-エニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ブタ-2-エナミド(化合物5k)

【0216】

【化69】

10



20

【0217】

化合物4k (0.30 g, 0.75 mmol)、EDC (0.43 g, 2.25 mmol)、HOBT (0.24 g, 1.80 mmol)、NMM (0.46 mL, 3.60 mmol)、および、DMF (2 mL) の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン (0.21 g, 1.80 mmol) を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、R_f = 0.25)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH (3 mL) および10%のTFA水溶液 (3 mL) に溶解させ、室温にて、一晩攪拌した。水を加えて白色生成物を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5k (0.05 g、収率15.49%)を得た。融点(分解点)は、194.9~196.0 であった。

30

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.07 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.07 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.34 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.72-7.84 (m, 3H), 8.00 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 10.83 (s, 1H)。

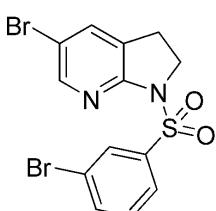
【0218】

5-ブロモ-1-(3-ブロモフェニルスルホニル) -2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物21)

【0219】

【化70】

40



【0220】

化合物1a (0.35 g, 1.76 mmol)、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリ

50

ド (0.67 g、2.64 mmol)、および、ピリジン (3 mL) の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水 $MgSO_4$ で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1、 $R_f = 0.75$) にかけて精製し、化合物 21 (0.56 g、収率 76.10%) を黄色固体として得た。

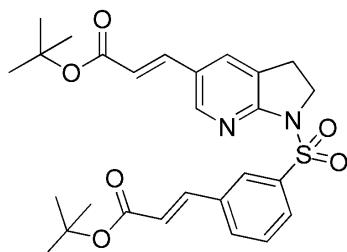
1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$): 3.07 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

【0221】

(E)-tert-ブチル-3-(5((E)-3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピ-1-エニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリレート (化合物 31)

【0222】

【化71】



【0223】

化合物 21 (0.56 g、1.34 mmol)、酢酸パラジウム (0.06 g、0.27 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.14 g、0.54 mmol)、トリエチルアミン (0.37 mL、2.68 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.45 g、5.36 mmol)、および、DMF (3 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、アクリル酸 *tert*-ブチル (0.47 mL、3.22 mmol) を 120 度添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2、 $R_f = 0.25$) にかけて精製し、化合物 31 (0.65 g、94.63%) を黄色固体として得た。

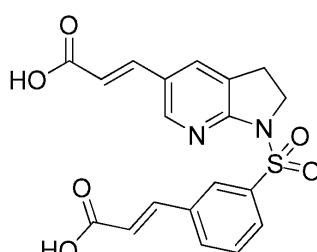
1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$): 1.52 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 3.09 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.24-8.28 (m, 2H)。

【0224】

(E)-3-(3-(5-((E)-2-カルボキシビニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)-フェニル)アクリル酸 (化合物 41)

【0225】

【化72】



10

20

30

40

50

【0226】

化合物31(0.65g、1.27mmol)と、トリフルオロ酢酸(6.35mL)との混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物41(0.19g、収率37.36%)を得た。

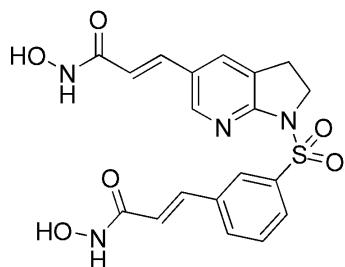
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.09 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.15 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.44 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (t, J=9.0 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)。

【0227】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(3-(5((E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロピ-1-エニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリルアミド(化合物51) 10

【0228】

【化73】



20

【0229】

化合物41(0.30g、0.75mmol)、EDC(0.43g、2.25mmol)、HOBt(0.24g、1.80mmol)、NMM(0.46mL、3.60mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.21g、1.80mmol)を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、R_f=0.30)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(5mL)および10%のTFA水溶液(5mL)に室温で溶解させ、一晩攪拌した。水を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物51(0.12g、収率37.17%)を得た。融点は、219.6~220.7であった。 30

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.09 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.10 (t, J=8.5 Hz, 2H), 6.35 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J=10.0 Hz, 2H), 10.71 (s, 1H), 10.84 (s, 1H)。

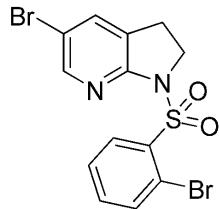
【0230】

40

5-ブロモ-1-(2-ブロモフェニルスルホニル) - 2 , 3 - デヒドロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物2m)

【0231】

【化74】



【0232】

化合物1a (0.35 g、1.76 mmol)、2-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (0.67 g、2.64 mmol)、および、ピリジン (3 mL) の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1、R_f = 0.83) にかけて精製し、化合物2m (0.30 g、収率40.77%) を黄色固体として得た。

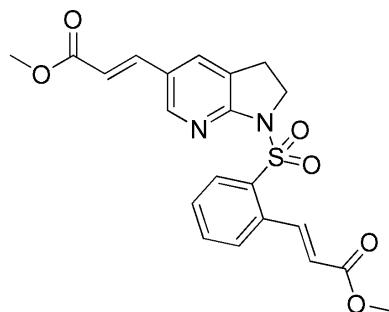
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.18 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.49 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.67 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.43 (d, J= 8.0 Hz, 1H)。

【0233】

(E)-メチル-3-(2-(5-(E)-3-メトキシ-3-オキソプロブ-1-エニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリレート (化合物3m)

【0234】

【化75】



【0235】

化合物2m (0.31 g、0.74 mmol)、酢酸パラジウム (0.04 g、0.14 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.08 g、0.30 mmol)、トリエチルアミン (0.20 mL、1.48 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.24 g、2.96 mmol)、および、DMF (2 mL) の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸メチル (0.16 mL、1.78 mmol) を120℃で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:2、R_f = 0.38) にかけて精製し、化合物3m (0.17 g、55.11%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.09 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.32 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.22-6.25 (m, 2H), 7.48 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.32 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J= 16.0 Hz, 1H)。

【0236】

(E)-3-(2-(5-(E)-2-(カルボキシビニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)-フェニル)アクリル酸 (化合

10

20

30

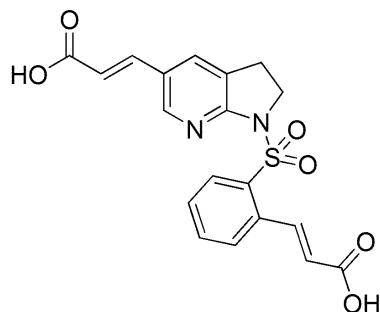
40

50

物 4 m)

【 0 2 3 7 】

【化 7 6 】



10

【 0 2 3 8 】

化合物3m(0.30g, 0.70mmol)、ジオキサン(5mL)、および、1MのLiOH水溶液(2.88mL, 2.80mmol)の混合物を40℃で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、結果として生じた残留物を水に溶解した。3NのHCl水溶液を加えて黄色生成物を沈殿させ、これをろ過して収集し、化合物4m(0.17g、収率60.65%)を得た。

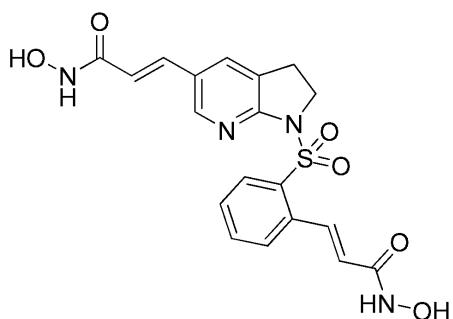
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.11 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.32 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.39-6.43 (m, 2H), 7.45 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.14 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J= 16.0 Hz, 1H).

【 0 2 3 9 】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(5((E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロピ-1-エニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリルアミド(化合物5m)

【 0 2 4 0 】

【化 7 7】



30

【 0 2 4 1 】

化合物4m (0.17g, 0.42mmol)、EDC (0.24g, 1.26mmol)、HOBT (0.14g, 1.01mmol)、NMM (0.22mL, 2.02mmol)、および、DMF (2mL) の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン (0.12g, 1.01mmol) を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッショカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 4:1, R_f = 0.10) にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH (2mL) および10%のTFA水溶液 (2mL) に室温で溶解させ、一晩、再度攪拌した。水を加えて淡黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5m (0.06g、収率33.19%)を得た。融点は、220.2~221.4 であった。

50

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.10 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.28 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.26-6.33 (m, 2H), 7.31 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14-8.17 (m, 2H), 8.99 (br, 1H), 9.17 (br, 1H), 10.69 (s, 1H), 10.83 (s, 1H)。

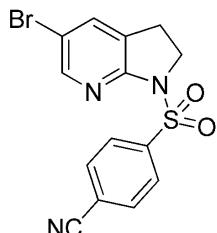
【0242】

4 - (5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イルスルホニル) ベンゾニトリル (化合物 2n)

【0243】

【化78】

10



【0244】

化合物 1a (0.35 g、1.76 mmol)、4 - シアノベンゼンスルホニルクロリド (0.39 g、2.64 mmol)、および、ピリジン (2 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水 MgSO₄ で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1、R_f = 0.58) にかけて精製し、化合物 2n (0.35 g、収率 54.60 %) を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.09 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.11 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.79 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.23 (d, J= 8.5 Hz, 2H)。

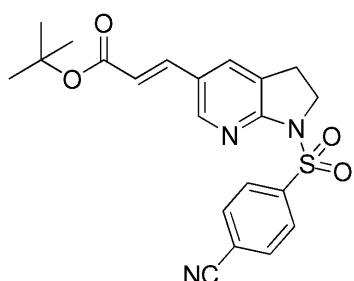
【0245】

(E) - tert - ブチル - 3 - (1 - (4 - シアノフェニルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アクリレート (化合物 3n)

30

【0246】

【化79】



40

【0247】

化合物 2n (0.15 g、0.41 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.04 g、0.04 mmol)、[(t-Bu)₃PH]BF₄ (0.02 g、0.08 mmol)、トリエチルアミン (0.06 mL、0.41 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.07 g、0.82 mmol)、および、DMF (1 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、アクリル酸 tert - ブチル (0.07 mL、0.49 mmol) を 120 ℃ で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシ

50

ュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2、R_f = 0.35）にかけて精製し、化合物 3n (0.20 g、収率 34.94 %) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.52 (s, 9H), 3.12 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.14 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.25 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J= 16.0 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.79 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.27 (d, J= 8.5 Hz, 2H).

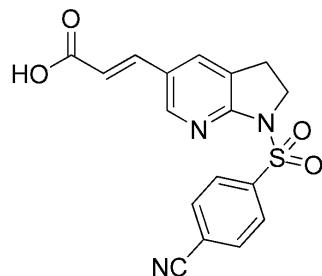
〔 0 2 4 8 〕

(E)-3-(1-(4-シアノフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物4n)

〔 0 2 4 9 〕

【化 8 0 】

10



[0 2 5 0]

20

化合物 3 n (0.20 g, 0.49 mmol) と、トリフルオロ酢酸 (1.63 ml) との混合物を 0 °C で 40 分間攪拌した。反応混合物に水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物 4 n (0.15 g, 収率 86.14 %) を得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.10 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.13 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.45 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 16.0 Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 8.07 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H).

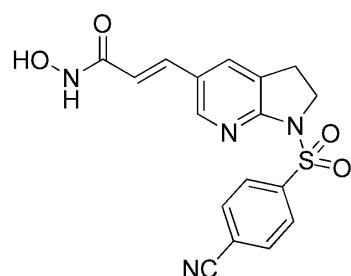
〔 0 2 5 1 〕

(E)-3-(1-(4-シアノフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物5n)

[0 2 5 2]

30

【化 8.1】



[0 2 5 3]

化合物4n (0.15g, 0.42mmol)、EDC (0.12g, 0.63mmol)、HOBT (0.07g, 0.50mmol)、NMM (0.11mL, 1.01mmol)、および、DMF (1mL) の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン (0.06g, 0.50mmol) を室温で添加した後、室温で、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物をシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 2:1、R_f = 0.25) にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH (4mL) および10%のTFA水溶液 (4mL) に室温で溶解させ、一晩攪拌した。水を加えて黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5n (0.12g、

40

収率 77.14%を得た。融点は、226.2~227.4 であった。

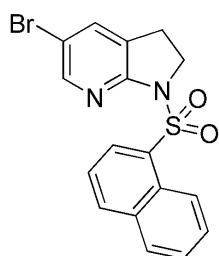
¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): 3.10 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.12 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.36 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J= 16.0 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 8.07 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 8.5 Hz, 3H)。

【0254】

5-プロモ-1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン(化合物2o)

【0255】

【化82】



10

【0256】

化合物1a (0.35g、1.76mmol)、4-ナフタレンスルホニルクロリド (0.60g、2.64mmol)、および、ピリジン (3mL) の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水MgSO₄で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1、R_f = 0.75) にかけて精製し、化合物2o (0.30g、収率43.79%) を黄色固体として得た。

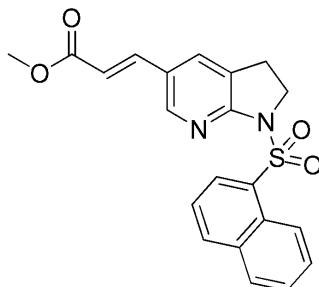
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.06 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.32 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.91 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.07 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 8.83 (d, J= 8.5 Hz, 1H)。

【0257】

(E)-メチル-3-(1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート(化合物3o)

【0258】

【化83】



30

【0259】

化合物2o (0.29g、0.74mmol)、酢酸パラジウム (0.02g、0.07mmol)、トリフェニルホスフィン (0.04g、0.15mmol)、トリエチルアミン (0.10mL、0.74mmol)、重炭酸ナトリウム (0.12g、1.48mmol)、および、DMF (2mL) の混合物を10分間攪拌し、メチルアクリレート (0.08mL、0.89mmol) を120℃で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することによって生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマト

40

50

グラフィー(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1、R_f = 0.50)にかけて精製し、化合物3o(0.20g、68.52%)を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.10 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.36 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.26 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.91 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.57 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 8.85 (d, J= 9.0 Hz, 1H)。

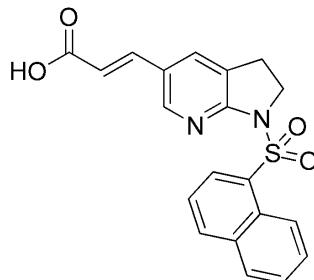
【0260】

(E)-3-(1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物4o)

【0261】

【化84】

10



20

【0262】

化合物3o(0.20g、0.51mmol)とジオキサン(3mL)との混合物に1MのLiOH水溶液(1.02mL、1.02mmol)を加え、40℃で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、結果として生じた残留物を水に溶解した。3NのHCl水溶液を加えて白色生成物を沈殿させ、これをろ過して収集し、化合物4o(0.15g、収率77.31%)を得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.13 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.32 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.41 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.28 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J= 8.5 Hz, 1H)。

30

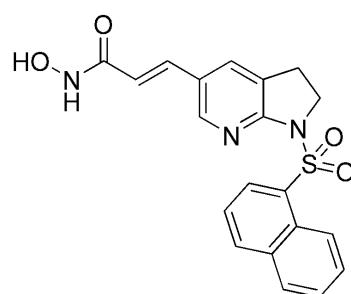
【0263】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(1-(ナフタレン-1-イルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリルアミド(化合物5o)

【0264】

【化85】

30



40

【0265】

化合物4o(0.30g、0.79mmol)、EDC(0.23g、1.19mmol)、HOBT(0.13g、0.95mmol)、NMM(0.21mL、1.90mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン(0.11g、0.90mmol)を室温

50

で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッショカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 2 : 1、R_f = 0.18）にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物を MeOH（3 mL）および10%のTFA水溶液（3 mL）に溶解させ、室温で、一晩攪拌した。水を加えて黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物5o（0.20 g、収率64.02%）を得た。融点は、164.5~165.7であった。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.13 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.31 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.31 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.69-7.74 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J= 8.5 Hz, 1H)。

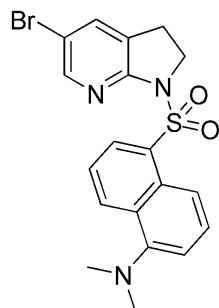
10

【0266】

5-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)-N,N-ジメチル-ナフタレン-1-アミン（化合物2p）

【0267】

【化86】



20

【0268】

化合物1a（0.35 g、1.76 mmol）、ダンシルスルホニルクロリド（0.71 g、2.64 mmol）、および、ピリジン（3 mL）の混合物を一晩還流させた。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル（30 mL × 3）で抽出した。有機層を収集し、無水 MgSO₄ で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッショカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2、R_f = 0.68）にかけて精製し、化合物2p（0.17 g、収率22.34%）を黄色固体として得た。

30

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 2.91 (s, 6H), 3.06 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.31 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53-7.60 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.52 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H)。

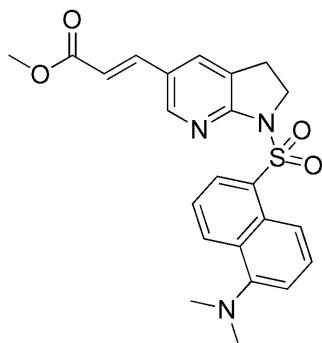
【0269】

(E)-メチル-3-(1-(5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート（化合物3p）

【0270】

40

【化87】



10

【0271】

化合物2p (0.37g、0.86mmol)、酢酸パラジウム (0.02g、0.09mmol)、トリフェニルホスフィン (0.04g、0.17mmol)、トリエチルアミン (0.12mL、0.86mmol)、重炭酸ナトリウム (0.14g、1.72mmol)、および、DMF (2mL) の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸tert-ブチル (0.09mL、1.03mmol) を120℃で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:1、R_f = 0.50) にかけて精製し、化合物3p (0.17g、収率45.18%) を黄色固体として得た。

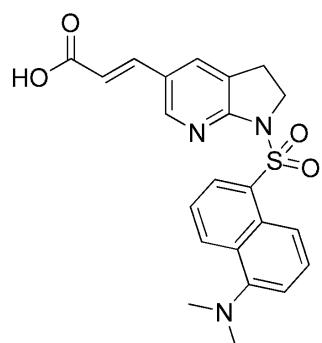
¹H-NMR (500MHz, CD₃OD+DMSO-d₆): 2.89 (s, 6H), 3.19 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.37 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.50 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.69 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.41 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J= 8.5 Hz, 1H)。

【0272】

(E)-3-(1-(5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸 (化合物4p)

【0273】

【化88】



40

【0274】

化合物3p (0.17g、0.39mmol) とジオキサン (3mL) との混合物に1MのLiOH水溶液 (0.78mL、0.78mmol) を加え、40℃で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、結果として生じた残留物を水に溶解した。3NのHCl水溶液を加えて黄色生成物を沈殿させ、これをろ過して収集し、化合物4p (0.05g、収率30.27%)を得た。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): 3.12 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.13 (s, 6H), 4.31 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.37 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.72-7.83 (m, 4

50

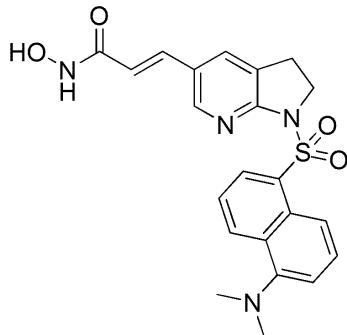
H), 8.01 (s, 1H), 8.56 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 8.79 (s, 1H)。

【0275】

(E) - 3 - (1 - (5 - (ジメチルアミノ)ナフタレン - 1 - イルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - ヒドロキシアクリルアミド (化合物 5 p)

【0276】

【化89】



10

【0277】

化合物 4 p (0.23 g、0.54 mmol)、EDC (0.16 g、0.81 mmol)、HOBT (0.09 g、0.65 mmol)、NMM (0.14 mL、1.30 mol)、および、DMF (2 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、o - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) ヒドロキシルアミン (0.08 g、0.65 mmol) を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッショカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 2 : 1、R_f = 0.20) にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物を MeOH (3 mL) および 10 % の TFA 水溶液 (3 mL) に溶解させ、室温にて、一晩攪拌した。水を加えて黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物 5 p (0.11 g、収率 46.45 %) を得た。融点は、183.1 ~ 184.7 であった。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.80 (s, 6H), 3.14 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 4.30 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 6.32 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.27 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.50 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H)。

20

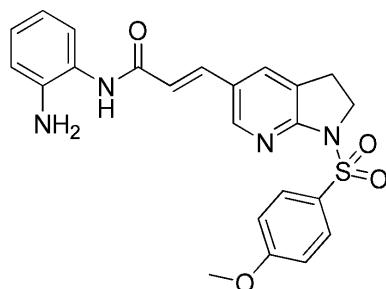
30

【0278】

(E) - N - (2 - アミノフェニル) - 3 - (1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アクリルアミド (化合物 6 a)

【0279】

【化90】



40

【0280】

化合物 4 b (0.20 g、0.55 mmol)、EDC (0.16 g、0.83 mmol)

50

1)、HOBt (0.09 g、0.66 mmol)、NMM (0.15 mL、1.32 mol)、および、DMF (1.5 mL) の混合物を10分間攪拌し、o-フェニルジアミン (0.07 g、0.66 mmol) を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することによって生じた残留物を、シリカゲルによるフラッショナルクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 4:1、Rf = 0.28) にかけて精製し、化合物6a (0.16 g、収率 64.57%) を橙色固体として得た。融点は、209.1 ~ 209.9 であった。

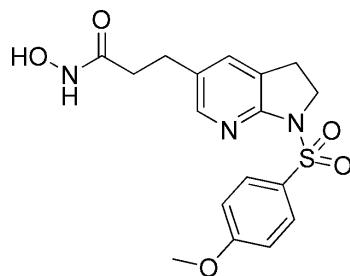
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.09 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.04 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)。

【0281】

N-ヒドロキシ-3-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)エチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)プロパンアミド (化合物7a)

【0282】

【化91】



20

【0283】

化合物5b (0.11 g、0.29 mmol) と、メチルアルコール (4 mL) との混合物を10分間攪拌し、触媒である10%のパラジウム炭素を室温で添加した後、窒素ガス下で、一晩、再度攪拌した。残留物をMeOHで洗浄してセライトろ過し、精製せずに、10%のパラジウム炭素を除去して、化合物7a (0.09 g、収率 82.23%) を暗淡紅色の固体として得た。融点は、151.0 ~ 151.7 であった。

30

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.93 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.90 (t, J = 9.0 Hz, 2H)。

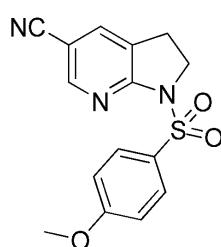
【0284】

1-(4-メトキシフェニルスルホニル)エチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (化合物8a)

【0285】

【化92】

40



【0286】

50

化合物2b(0.20g、0.54mmol)、シアノ化銅(I)(0.10g、1.08mmol)、および、DMF(3mL)の混合物を150℃で一晩攪拌した。溶媒を除去することによって生じた残留物を、シリカゲルによるフラッショカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1、R_f=0.43)にかけて精製し、化合物8a(0.09g、収率52.58%)を黄色固体として得た。

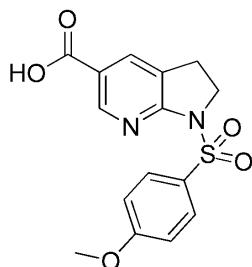
¹H-NMR(500MHz, CD₃OD): 3.10(t, J=8.5Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 4.14(t, J=8.5Hz, 2H), 6.96(d, J=9.0Hz, 2H), 7.51(s, 1H), 8.03(t, J=9.0Hz, 2H), 8.40(s, 1H)。

【0287】

1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸(化合物9a)

【0288】

【化93】



20

【0289】

化合物8a(0.09g、0.29mmol)とメチルアルコール(3mL)との混合物に10%のKOH水溶液(3mL)を加えた。この混合物を2時間還流させた。室温まで冷却した後、3NのHCl水溶液を加えて白色生成物を沈殿させ、これをろ過して収集し、化合物9a(0.06g、収率61.88%)を得た。

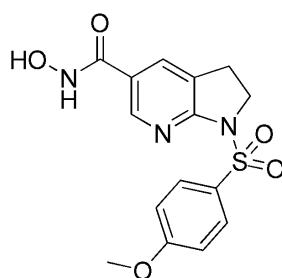
¹H-NMR(500MHz, CD₃OD): 3.09(t, J=8.5Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 4.09(t, J=8.5Hz, 2H), 7.04(d, J=9.0Hz, 2H), 7.97-8.00(m, 3H), 8.66(s, 1H)。

【0290】

N-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(化合物10a)

【0291】

【化94】



40

【0292】

化合物9a(0.31g、0.93mmol)、EDC(0.27g、1.40mmol)、HOBT(0.15g、1.12mmol)、NMM(0.28mL、2.23mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリアルアミン(0.11g、1.12mmol)を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッショカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、R_f=0.30)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(50

5 mL) および 10 % の TFA 水溶液 (5 mL) に室温で溶解させ、一晩攪拌した。水を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物 10a (0.22 g、収率 74.09 %) を得た。融点は、198.5 ~ 199.9 であった。

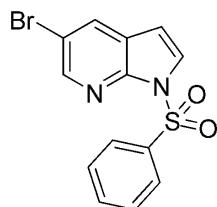
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.07 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.94 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H)。

【0293】

5-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (化合物 11a)

【0294】

【化95】



【0295】

5-ブロモ-7-アザインドール (1.00 g、5.08 mmol) と、DMF (3 mL) との混合物に 60 % の NaH (0.13 g、5.59 mmol) を加えた。この混合物を 10 分間攪拌し、ベンゼンスルホニルクロリド (0.71 mL、5.59 mmol) を添加した後、室温で、一晩、再度攪拌した。反応を水でクエンチし、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。有機層を収集し、無水 MgSO₄ で乾燥させて真空中で濃縮し、茶色の残留物を得た。これをシリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1、R_f = 0.40) にかけて精製し、化合物 11a (0.95 g、収率 55.46 %) を黄色固体として得た。

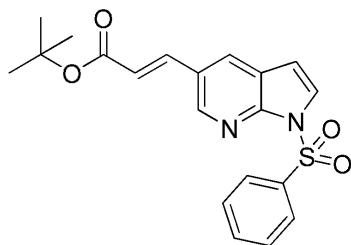
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 6.55 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 7.59 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.17 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 8.45 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

【0296】

(E)-tert-ブチル-3-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート (化合物 12a)

【0297】

【化96】



【0298】

化合物 11a (0.15 g、0.44 mmol)、酢酸パラジウム (0.01 g、0.04 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.03 g、0.09 mmol)、トリエチルアミン (0.06 mL、0.44 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.07 g、0.88 mmol)、および、DMF (1.5 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、アクリル酸 tert-ブチル (0.08 mL、0.53 mmol) を 120 度で添加した後、一晩、再

10

20

30

40

50

度搅拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 5、R_f = 0.20）にかけて精製し、化合物12a（0.11g、65.03%）を黄色固体として得た。

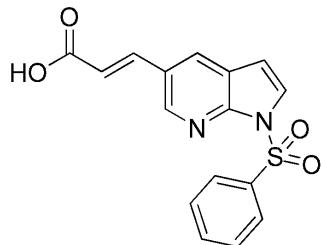
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.54 (s, 9H), 6.40 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 2.0Hz, 1H), 8.20 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 8.55 (d, J= 2.0Hz, 1H)。

【0299】

(E)-3-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸（化合物13a）

【0300】

【化97】



10

【0301】

化合物12a（1.27g、3.30mmol）と、トリフルオロ酢酸（11.0mL）との混合物を室温で2時間搅拌した。反応混合物に水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物13a（0.80g、収率73.84%）を得た。

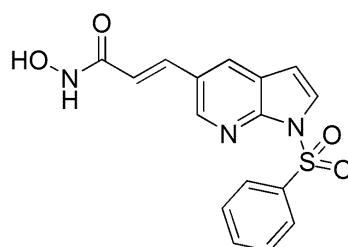
¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): 6.57 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 7.65 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.13 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)。

【0302】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリルアミド（化合物14a）

【0303】

【化98】



30

【0304】

化合物13a（2.00g、6.09mmol）、EDC（1.52g、9.14mmol）、HOBT（0.99g、7.31mmol）、NMM（1.61mL、4.62mmol）、および、DMF（3mL）の混合物を10分間搅拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン（0.86g、7.31mmol）を室温で添加した後、一晩、再度搅拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 2 : 1、R_f = 0.25）にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH（2mL）および10%のTFA水溶液（2mL）に室温で溶解させ、一晩搅拌した。水を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物14a（1.00g、収率50%）を得た。

40

50

88.79%を得た。融点は、210.2~211.5であった。

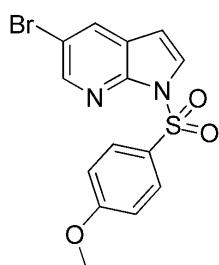
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d6): 6.57 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.64 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J= 6.5 Hz, 1H), 8.13 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

【0305】

5-ブロモ-1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物11b)

【0306】

【化99】



10

【0307】

5-ブロモ-7-アザインドール(0.35g、1.78mmol)、DMF(2mL)、および、60%のNaH(0.06g、2.67mmol)の混合物を10分間攪拌し、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(0.55g、2.67mmol)を添加した後、室温で、一晩、再度攪拌した。その後、水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集し、化合物11bを得た(0.57g、収率87.20%)。

20

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.83 (s, 3H), 6.52 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 7.73 (t, J= 4.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J= 2.5 Hz, 1H)。

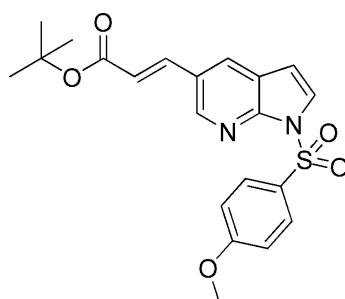
【0308】

(E)-tert-ブチル-3-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート(化合物12b)

30

【0309】

【化100】



40

【0310】

化合物11b(0.57g、1.55mmol)、酢酸パラジウム(0.04g、0.16mmol)、トリフェニルホスフィン(0.08g、0.31mmol)、トリエチルアミン(0.22mL、1.55mmol)、重炭酸ナトリウム(0.26g、3.10mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸tert-ブチル(0.27mL、1.86mmol)を120で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4、R_f=0.33)にかけて精製し、化合物12b(0.58g、収率90.28%)を黄色固体として得た。

50

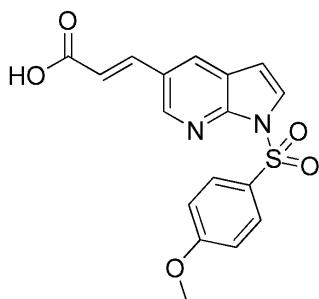
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.54 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 6.40 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J= 4.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J= 9.0Hz, 2H), 8.54 (d, J= 1.5 Hz, 1H)。

【0311】

(E)-3-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物13b)

【0312】

【化101】



10

【0313】

化合物12b(0.58g、1.40mmol)と、トリフルオロ酢酸(4.67mL)との混合物を室温で1時間搅拌した。反応混合物に水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物13b(0.49g、97.66%)を得た。

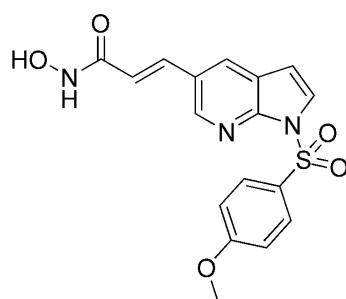
¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): 3.82 (s, 3H), 6.57 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.03 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J= 4.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 9.0Hz, 2H), 8.24 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J= 2 Hz, 1H)。

【0314】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(1-(4-メトキシフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリルアミド(化合物14b)

【0315】

【化102】



20

30

【0316】

化合物13b(0.44g、1.23mmol)、EDC(0.35g、1.85mmol)、HOBT(0.20g、1.48mmol)、NMM(0.32mL、2.95mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間搅拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン(0.17g、1.48mmol)を室温で添加した後、一晩、再度搅拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、R_f=0.38)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(5mL)および10%のTFA水溶液(5mL)に室温で溶解させ、一晩搅拌した。水

40

50

を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物 14 b (0.37 g、収率 90.91%)を得た。融点は、192.5~193.3 であった。

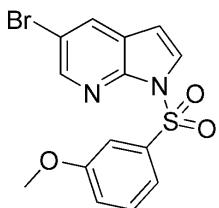
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 3.78 (s, 3H), 6.52 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.10 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.89 (t, J= 4.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.23 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J= 1.5 Hz, 1H)。

【0317】

5 - ブロモ - 1 - (3 - メトキシフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン (化合物 11 c)

【0318】

【化103】



【0319】

5 - ブロモ - 7 - アザインドール (0.35 g、1.78 mmol)、DMF (2 mL)、および、60%のNaH (0.06 g、2.67 mmol) の混合物を 10 分間攪拌し、3 - メトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.38 mL、2.67 mmol) を添加した後、室温で、一晩、再度攪拌した。その後、水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集し、化合物 11 c を得た (0.57 g、収率 87.20%)。

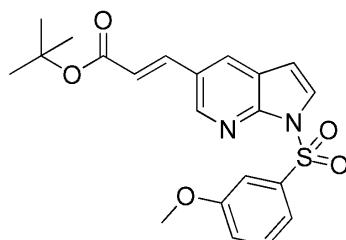
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.84 (s, 3H), 6.55 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.37 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.98 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

【0320】

(E) - t e r t - ブチル - 3 - (1 - (3 - メトキシフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 5 - イル) アクリレート (化合物 12 c)

【0321】

【化104】



【0322】

化合物 11 c (0.60 g、1.63 mmol)、酢酸パラジウム (0.04 g、0.16 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.09 g、0.33 mmol)、トリエチルアミン (0.23 mL、1.63 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.27 g、3.26 mmol)、および、DMF (2 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、アクリル酸 t e r t - ブチル (0.29 mL、1.96 mmol) を 120 度添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 4、R_f = 0.38) にかけて精製し、化合物 12 c (0.49 g、収率 72.53%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.54 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 6.40 (d, J= 16.0 Hz, 1H)

10

20

30

40

50

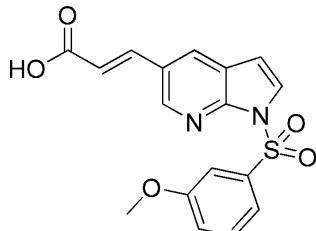
, 6.60 (d, $J= 4.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J= 16.0$ Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.98 (d, $J= 2.0$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J= 2.0$ Hz, 1H)。

【0323】

(E)-3-(1-(3-メトキシフェニルスルホニル)-1H-ピロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物13c)

【0324】

【化105】



10

【0325】

化合物12c(0.49g、1.18mmol)と、トリフルオロ酢酸(3.93mL)との混合物を室温で1時間搅拌した。反応混合物に水を加えて黄色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物13c(0.39g、92.23%)を得た。

20

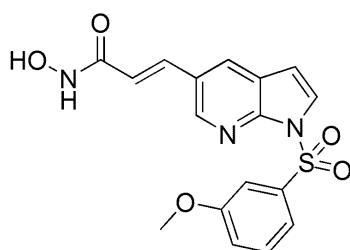
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{DMSO-}d_6$): 3.86 (s, 3H), 6.62 (d, $J= 16.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J= 4.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J= 8.0$ Hz, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.78 (d, $J= 16.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J= 4.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J= 2.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J= 2.5$ Hz, 1H)。

【0326】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(1-(3-メトキシフェニルスルホニル)-1H-ピロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリルアミド(化合物14c)

【0327】

【化106】



30

【0328】

化合物13c(0.39g、1.09mmol)、EDC(0.31g、1.64mmol)、HOBT(0.18g、1.31mmol)、NMM(0.29mL、2.62mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間搅拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.15g、1.31mmol)を室温で添加した後、一晩、再度搅拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、 $R_f = 0.50$)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(5mL)および10%のTFA水溶液(5mL)に室温で溶解させ、一晩搅拌した。水を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物14c(0.30g、収率83.69%)を得た。融点は、207.3~208.3であった。

40

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): 3.78 (s, 3H), 6.53 (d, $J= 15.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J= 3.5$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J= 2.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.61-7.64 (m,

50

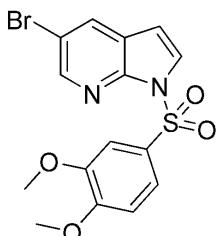
2H), 7.92 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

【0329】

5 - ブロモ - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (化合物 11d)

【0330】

【化107】



10

【0331】

5 - ブロモ - 7 - アザインドール (0.35 g, 1.78 mmol)、D M F (2 mL)、および、60%のNaH (0.06 g, 2.67 mmol) の混合物を 10 分間攪拌し、3, 4 - ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.63 g, 2.67 mmol) を添加した後、室温で、一晩、再度攪拌した。その後、水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集し、化合物 11d を得た (0.58 g、収率 82.03%)。

20

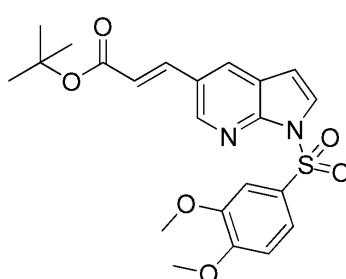
1 H-NMR (500MHz, CDCl₃): 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.52 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.76 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.79-8.01 (m, 1H), 8.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

【0332】

(E) - t e r t - ブチル - 3 - (1 - (3, 4 - ジメトキシフェニルスルホニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アクリレート (化合物 12d)

【0333】

【化108】



30

【0334】

化合物 11d (0.58 g, 1.46 mmol)、酢酸パラジウム (0.03 g, 0.15 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.08 g, 0.29 mmol)、トリエチルアミン (0.20 mL, 1.46 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.25 g, 2.92 mmol)、および、D M F (2 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、アクリル酸 t e r t - ブチル (0.25 mL, 1.75 mmol) を 120 度で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 4、R_f = 0.10) にかけて精製し、化合物 12d (0.60 g、収率 92.45%) を黄色固体として得た。

40

1 H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.54 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.40 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.78-7.80 (m, 2H), 7.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

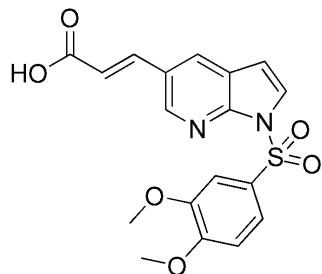
【0335】

50

(E)-3-(1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物13d)

【0336】

【化109】



10

【0337】

化合物12d(0.60g、1.35mmol)と、トリフルオロ酢酸(4.5mL)との混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物13d(0.48g、収率91.55%)を得た。

¹H-NMR(500MHz, CD₃OD+DMSO-d₆): 3.85(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.60(d, J=16.0Hz, 1H), 6.77(d, J=4.0Hz, 1H), 7.08(t, J=9.0Hz, 1H), 7.74-7.75(m, 2H), 7.78(d, J=16.0Hz, 1H), 7.86(d, J=4.0Hz, 1H), 8.29(d, J=2.0Hz, 1H), 8.58(d, J=2.0Hz, 1H)。

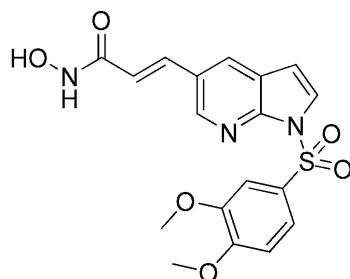
20

【0338】

(E)-3-(1-(3,4-ジメトキシフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物14d)

【0339】

【化110】



30

【0340】

化合物13d(0.64g、1.65mmol)、EDC(0.48g、2.48mmol)、HOBT(0.27g、1.98mmol)、NMM(0.44mL、3.96mmol)、および、DMF(2.5mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.23g、1.98mmol)を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、Rf=0.43)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(6mL)および10%のTFA水溶液(6mL)に室温で溶解させ、一晩攪拌した。水を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物14d(0.37g、収率63.85%)を得た。融点は、212.3~213.5であった。

40

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): 3.78(s, 3H), 3.79(s, 3H), 6.53(d, J=15.5Hz, 1H), 6.80(d, J=4.0Hz, 1H), 7.12(t, J=8.5Hz, 1H), 7.54(d, J=15.5Hz, 1H), 7.64(d, J=2.0Hz, 1H), 7.69(d, J=8.5Hz, 1H), 7.89(d, J=4.0Hz, 1H), 8.23(d, J=1.5Hz, 1H), 8.59(d, J=1.5Hz, 1H)。

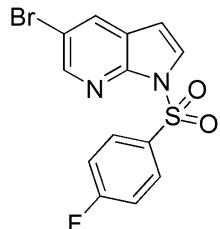
【0341】

50

5 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン (化合物 11 e)

【 0342 】

【 化 111 】



10

【 0343 】

5 - ブロモ - 7 - アザインドール (0 . 35 g 、 1 . 78 mmol) 、 D M F (2 mL) 、 および、 60 % の N a H (0 . 06 g 、 2 . 67 mmol) の混合物を 10 分間攪拌し、 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド (0 . 52 g 、 2 . 67 mmol) を添加した後、 室温で、 一晩、 再度攪拌した。その後、 水を加えて白色生成物を沈殿させ、 ろ過して収集し、 化合物 11 e を得た (0 . 59 g 、 収率 93 . 32 %) 。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 6.55 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 7.72 (t, J= 4.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.21-8.23 (m, 2H), 8.44 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

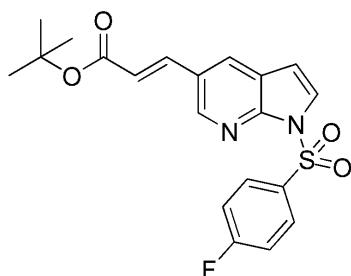
20

【 0344 】

(E) - t e r t - ブチル - 3 - (1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) アクリレート (化合物 12 e)

【 0345 】

【 化 112 】



30

【 0346 】

化合物 11 e (0 . 59 g 、 1 . 66 mmol) 、 酢酸パラジウム (0 . 04 g 、 0 . 17 mmol) 、 トリフェニルホスフィン (0 . 09 g 、 0 . 33 mmol) 、 トリエチルアミン (0 . 23 mL 、 1 . 66 mmol) 、 重炭酸ナトリウム (0 . 28 g 、 3 . 32 mmol) 、 および、 D M F (2 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、 アクリル酸 t e r t - ブチル (0 . 29 mL 、 1 . 99 mmol) を 120 ℃ で添加した後、 一晩、 再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、 シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 4 、 R_f = 0 . 28) にかけて精製し、 化合物 12 e (0 . 44 g 、 収率 65 . 86 %) を黄色固体として得た。

40

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.54 (s, 9H), 6.40 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J= 4.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J= 5.0, 9.0 Hz, 2H), 8.54 (d, J= 1.5 Hz, 1H)。

【 0347 】

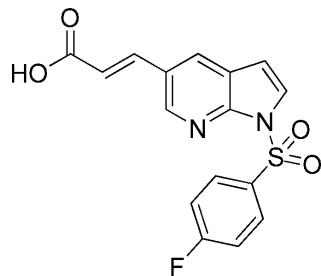
(E) - 3 - (1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b]

50

ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物13e)

【0348】

【化113】



10

【0349】

化合物12e(0.47g、1.06mmol)と、トリフルオロ酢酸(4.24mL、4.24mmol)との混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物13e(0.42g、95.84%)を得た。

¹H-NMR(500MHz, CD₃OD): 6.58(d, J=16.0Hz, 1H), 6.77(d, J=3.5Hz, 1H), 7.29(t, J=8.5Hz, 2H), 7.76(d, J=16.0Hz, 1H), 7.85(t, J=4.0Hz, 1H), 8.22-8.25(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.53(d, J=2.0Hz, 1H)。

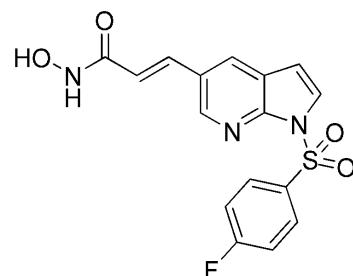
20

【0350】

(E)-3-(1-(4-フルオロフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物14e)

【0351】

【化114】



30

【0352】

化合物13e(0.36g、1.04mmol)、EDC(0.30g、1.56mmol)、HOBT(0.17g、1.25mmol)、NMM(0.27mL、2.50mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.15g、1.25mmol)を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、R_f=0.63)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(4mL)および10%のTFA水溶液(4mL)に室温で溶解させ、一晩攪拌した。水を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物14e(0.26g、収率86.69%)を得た。融点は、213.6~214.5であった。

40

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): 6.52(d, J=15.5Hz, 1H), 6.86(d, J=4.0Hz, 1H), 7.47(t, J=9.0Hz, 2H), 7.55(d, J=15.5Hz, 1H), 7.93(d, J=4.0Hz, 1H), 8.18-8.21(m, 2H), 8.25(s, 1H), 8.56(s, 1H)。

【0353】

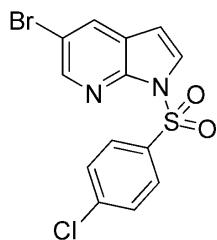
5-ブロモ-1-(4-クロロフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ

50

ジン(化合物11f)

【0354】

【化115】



10

【0355】

5-ブロモ-7-アザインドール(0.35g、1.78mmol)、DMF(2mL)、および、60%のNaH(0.06g、2.67mmol)の混合物を10分間攪拌し、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド(0.56g、2.67mmol)を添加した後、室温で、一晩、再度攪拌した。その後、水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集し、化合物11fを得た(0.55g、収率83.14%)。

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 6.56(d, J=3.5Hz, 1H), 7.46(t, J=8.5Hz, 2H), 7.71(t, J=4.0Hz, 1H), 7.98(d, J=2.5Hz, 1H), 8.12(d, J=8.5Hz, 2H), 8.44(d, J=2.0Hz, 1H)。

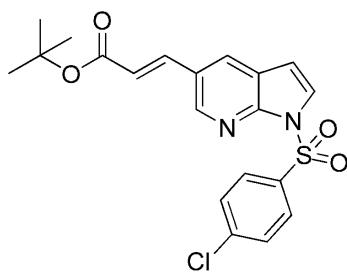
20

【0356】

(E)-tert-ブチル-3-(1-(4-クロロフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリレート(化合物12f)

【0357】

【化116】



30

【0358】

化合物11f(0.49g、1.32mmol)、酢酸パラジウム(0.03g、0.13mmol)、トリフェニルホスフィン(0.07g、0.26mmol)、トリエチルアミン(0.18mL、1.32mmol)、重炭酸ナトリウム(0.22g、2.64mmol)、および、DMF(1.5mL)の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸tert-ブチル(0.23mL、1.58mmol)を120℃で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4、Rf=0.35)にかけて精製し、化合物12f(0.38g、収率68.72%)を黄色固体として得た。

40

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): 1.54(s, 9H), 6.40(d, J=16.0Hz, 1H), 6.62(d, J=3.5Hz, 1H), 7.47(t, J=9.0Hz, 2H), 7.64(d, J=16.0Hz, 1H), 7.72(t, J=4.0Hz, 1H), 7.98(d, J=2.0Hz, 1H), 8.15(d, J=8.5Hz, 2H), 8.54(d, J=1.5Hz, 1H)。

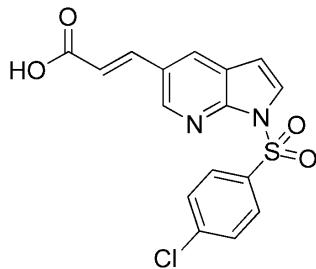
【0359】

(E)-3-(1-(4-クロロフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)アクリル酸(化合物13f)

【0360】

50

【化117】



【0361】

10

化合物12f(0.54g、1.29mmol)と、トリフルオロ酢酸(4.3mL)との混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物13f(0.43g、91.88%)を得た。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 6.63 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 3H), 7.94 (t, J= 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.41 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

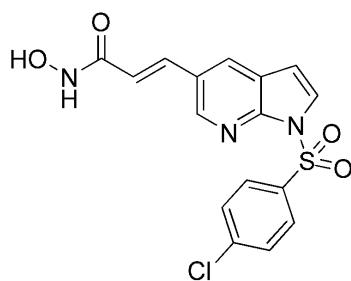
【0362】

(E)-3-(1-(4-クロロフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド(化合物14f)

【0363】

20

【化118】



30

【0364】

化合物13f(0.42g、1.16mmol)、EDC(0.33g、1.74mmol)、HOBT(0.19g、1.39mmol)、NMM(0.31mL、2.78mmol)、および、DMF(2mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.16g、1.39mmol)を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1、Rf=0.44)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(5mL)および10%のTFA水溶液(5mL)に室温で溶解させ、一晩攪拌した。水を加えて白色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物14f(0.34g、収率86.53%)を得た。融点は、210.4~211.5であった。

40

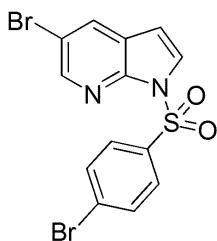
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 6.52 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)。

【0365】

5-ブロモ-1-(4-ブロモフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物11g)

【0366】

【化119】



【0367】

5-ブロモ-7-アザインドール (0.35 g, 1.78 mmol)、DMF (2 mL)、および、60%のNaH (0.06 g, 2.67 mmol)の混合物を10分間攪拌し、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (0.68 g, 2.67 mmol)を添加した後、室温で、一晩、再度攪拌した。その後、水を加えて黄色生成物を沈殿させ、ろ過して収集し、化合物11 gを得た (0.60 g、収率81.20%)。

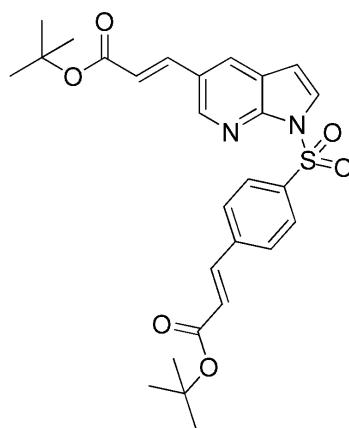
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 6.56 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J= 9.0 Hz, 2H), 7.71 (t, J= 4.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

【0368】

(E)-tert-ブチル-3-(4-(5-(E)-3-tert-ブトキシ-3-オキソプロブ-1-エニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリレート (化合物12 g)

【0369】

【化120】



【0370】

化合物11 g (0.60 g, 1.45 mmol)、酢酸パラジウム (0.06 g, 0.30 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.16 g, 0.58 mmol)、トリエチルアミン (0.40 mL, 2.90 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.48 g, 5.80 mmol)、および、DMF (3 mL)の混合物を10分間攪拌し、アクリル酸tert-ブチル (0.50 mL, 3.48 mmol)を120℃で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4、R_f = 0.50)にかけて精製し、化合物12 g (0.71 g, 95.90%)を黄色固体として得た。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.51 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 6.40 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J= 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J= 4.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.54 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

【0371】

10

20

30

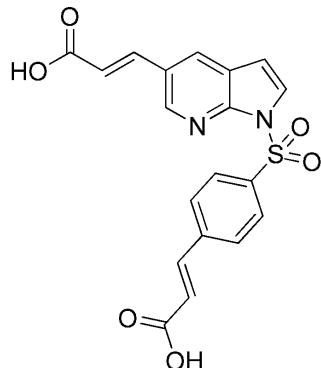
40

50

(E)-3-(4-(5-(E)-2-カルボキシビニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリル酸(化合物13g)

【0372】

【化121】



10

【0373】

化合物12g(0.71g、1.39mmol)と、トリフルオロ酢酸(4.63mL)との混合物を室温で1時間搅拌した。反応混合物に水を加えて黄色固体を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物13g(0.51g、収率92.09%)を得た。

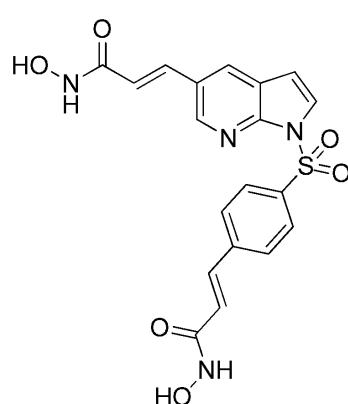
¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): 6.63(d, J=16.0Hz, 1H), 6.65(d, J=16.0Hz, 1H), 6.85(d, J=4.0Hz, 1H), 7.57(d, J=15.5Hz, 1H), 7.68(d, J=16.0Hz, 1H), 7.91(d, J=8.5Hz, 2H), 7.96(d, J=4.0Hz, 1H), 8.10(d, J=8.5Hz, 2H), 8.41(d, J=2.0Hz, 1H), 8.67(d, J=1.5Hz, 1H)。

【0374】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(4-(5-(E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロピ-1-エニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリルアミド(化合物14g)

【0375】

【化122】



30

【0376】

化合物13g(0.48g、1.20mmol)、EDC(0.69g、3.60mmol)、HOBT(0.39g、2.88mmol)、NMM(0.63mL、5.76mmol)、および、DMF(3mL)の混合物を10分間搅拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシルアミン(0.34g、2.88mmol)を室温で添加した後、一晩、再度搅拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1、R_f=0.48)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(2mL)および10%のTFA水溶液(2mL)に室温で溶解させ、一晩搅拌した。水

40

50

を加えて淡黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物 14 g (0.05 g、収率 38.90%)を得た。融点(分解点)は、188.7~190.5 であった。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 6.54 (t, J= 16.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.93 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.25(s, 1H), 8.56(s, 1H)。

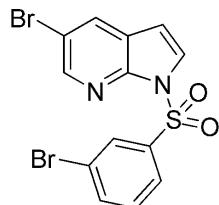
【0377】

5-ブロモ-1-(3-ブロモフェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(化合物 11h)

【0378】

【化123】

10



【0379】

5-ブロモ-7-アザインドール (0.35 g、1.78 mmol)、DMF (2 mL)、および、60%のNaH (0.06 g、2.67 mmol) の混合物を 10 分間攪拌し、3-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (0.68 g、2.67 mmol) を添加した後、室温で、一晩、再度攪拌した。その後、水を加えて白色生成物を沈殿させ、ろ過して収集し、化合物 11h を得た (0.63 g、収率 85.26%)。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 6.57 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 4.5 Hz, 2H), 7.99 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

【0380】

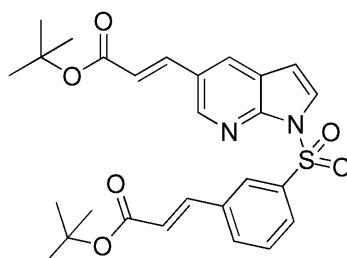
(E)-tert-ブチル-3-(3-(5-(E)-3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピ-1-エニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリレート(化合物 12h)

20

【0381】

【化124】

30



40

【0382】

化合物 11h (0.63 g、1.52 mmol)、酢酸パラジウム (0.06 g、0.30 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.16 g、0.60 mmol)、トリエチルアミン (0.42 mL、3.04 mmol)、重炭酸ナトリウム (0.52 g、6.08 mmol)、および、DMF (3 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、アクリル酸tert-ブチル (0.54 mL、3.64 mmol) を 120 で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4、R_f = 0.40)にかけて精製し、化合物 12h (0.70 g、90.19%)を黄色固体として得た。

50

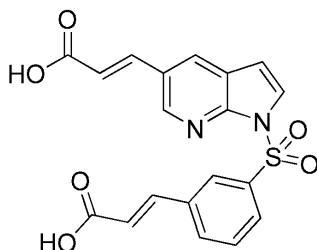
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.53 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 6.40 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.49-7.69 (m, 4H), 7.75 (t, J= 4.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.16-8.34 (m, 1H), 8.36 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

【0383】

(E)-3-(3-(5-(E)-2-カルボキシビニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリル酸(化合物13h)

【0384】

【化125】



10

【0385】

化合物12h(0.70g、1.37mmol)と、トリフルオロ酢酸(4.57mL)との混合物を室温で1時間搅拌した。水を加えて黄色生成物を沈殿させ、ろ過して収集することにより、化合物13h(0.53g、収率97.10%)を得た。

20

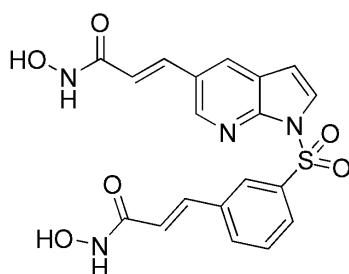
¹H-NMR (500MHz, CD₃OD+DMSO-d₆): 6.62 (d, J= 16.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J= 4.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.60 (d, J= 2.0 Hz, 1H)。

【0386】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(3-(5-(E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロピ-1-エニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリルアミド(化合物14h)

【0387】

【化126】



30

【0388】

化合物13h(0.57g、1.43mmol)、EDC(0.82g、4.29mmol)、HOBT(0.46g、3.43mmol)、NMM(0.75mL、6.86mmol)、およびDMF(3.5mL)の混合物を10分間搅拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン(0.40g、3.43mmol)を室温で添加した後、一晩、再度搅拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1、Rf=0.43)にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH(3mL)および10%のTFA水溶液(3mL)に溶解させ、室温で、一晩搅拌した。水を加えて淡黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物14h(0.13g、収率67.43%)を得た。融点(分解点)は、219.4~221.3であった。

40

50

。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 6.52 (t, J= 15.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J= 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)。

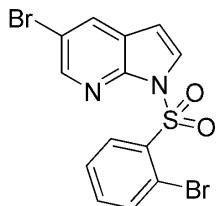
【0389】

5 - ブロモ - 1 - (2 - ブロモフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (化合物 11i)

【0390】

【化127】

10



【0391】

5 - ブロモ - 7 - アザインドール (0 . 35 g、1 . 78 mmol) 、 D M F (2 mL) 、 および、 60 % の N a H (0 . 06 g、2 . 67 mmol) の混合物を 10 分間攪拌し、 2 - ブロモベンゼンスルホニルクロリド (0 . 68 g、2 . 67 mmol) を添加した後、 室温で、一晩、再度攪拌した。その後、水を加えて黄色生成物を沈殿させ、ろ過して収集し、化合物 11i を得た (0 . 66 g、収率 89 . 32 %)。

20

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 6.57 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 8.0, 1H), 7.96 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J= 8.0 Hz, 1H)。

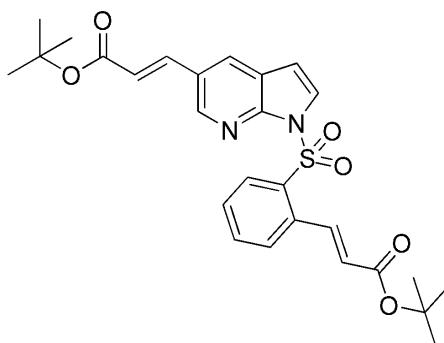
【0392】

(E) - t e r t - ブチル - 3 - (2 - (5 ((E) - 3 - t e r t - ブトキシ - 3 - オキソプロブ - 1 - エニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) アクリレート (化合物 12i)

30

【0393】

【化128】



40

【0394】

化合物 11i (0 . 98 g、2 . 36 mmol) 、 P d₂ (d b a)₃ (0 . 43 g、0 . 47 mmol) 、 [(t - B u)₃ P H] B F₄ (0 . 27 g、0 . 94 mmol) 、 トリエチルアミン (0 . 66 mL、4 . 72 mmol) 、 重炭酸ナトリウム (0 . 79 g、9 . 44 mmol) 、 および、 D M F (2 . 5 mL) の混合物を 10 分間攪拌し、アクリル酸 t e r t - ブチル (0 . 82 mL、5 . 66 mmol) を 120 度で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去することにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 4 、 R_f = 0 . 4)

50

5)にかけて精製し、化合物12i(1.17g、収率97.09%)を黄色固体として得た。

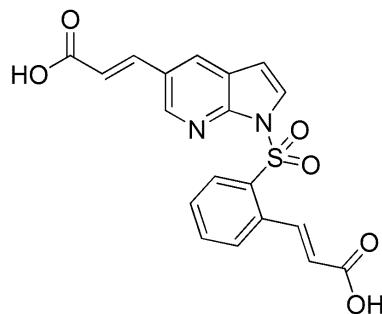
¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): 1.52 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 5.99 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 3H), 7.89 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.29 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.52-8.53 (m, 1H)。

【0395】

(E)-3-(2-(5-(E)-2-カルボキシビニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)-フェニル)アクリル酸(化合物13i)

【0396】

【化129】



10

20

【0397】

化合物12i(0.23g、0.45mmol)と、トリフルオロ酢酸(1.5mL)との混合物を室温で1時間攪拌した。水を加えて黄色生成物を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物13i(0.15g、収率83.67%)を得た。

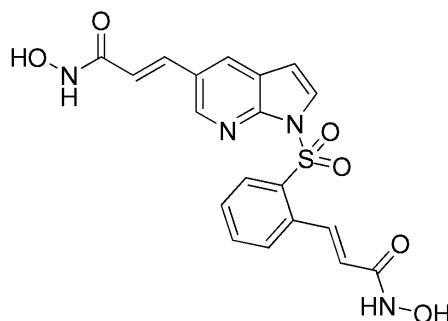
¹H-NMR (500MHz, CD₃OD+DMSO-d₆): 6.15 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 4H), 7.91 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.39-8.42 (m, 2H), 8.45 (d, J= 16.0 Hz, 1H)。

【0398】

(E)-N-ヒドロキシ-3-(2-(5-(E)-3-(ヒドロキシアミノ)-3-オキソプロピ-1-エニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリルアミド(化合物14i)

【0399】

【化130】



30

40

【0400】

化合物13i(0.90g、2.26mmol)、EDC(1.30g、6.78mmol)、HOBT(0.74g、5.42mmol)、NMM(1.20mL、10.84mmol)、および、DMF(3mL)の混合物を10分間攪拌し、o-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン(0.64g、5.42mmol)を室温で添加した後、一晩、再度攪拌した。溶媒を除去したことにより生じた残留物を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=4:

50

1、 $R_f = 0.45$ ）にかけて精製した。油状生成物を得た後、その油状生成物をMeOH（8mL）および10%のTFA水溶液（8mL）に室温で溶解させ、一晩攪拌した。水を加えて淡黄色固体を沈殿させ、それをろ過して収集し、化合物14i（0.38g、収率67.20%）を得た。融点（分解点）は、159.6~161.9であった。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 6.19 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 16.0 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.76 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.27 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H)。

【0401】

[HDAC活性アッセイ]

化合物1~21、23、5a~5p、6a、7a、10a、14a~14iに対して以下のようないくつかのHDAC活性アッセイを行った。

具体的には、製造業者の説明書にしたがって、ヒストン脱アセチル化酵素の蛍光分析を行うことにより、テスト化合物のIC₅₀値を決定した。pan-HDACアッセイには、ヒーラ細胞核抽出物をヒストン脱アセチル化酵素のソースとして用いた（バイオビジョン社）。ヒストン脱アセチル化酵素の異性体の阻害試験は、精製された組み換えヒストン脱アセチル化酵素タンパク質の様々な異性体を用いて行った（BPSバイオサイエンス社）。反応は、0.1mol/LのKCl、pH 7.9の20mmol/LのHEPES/NaOH、20%のグリセロール、0.2mmol/LのDTA、0.5mmol/LのDTT、および、0.5mmol/Lのフェニルメチルスルホニルフルオリド中で行われた。pH 8.0の25mmol/Lのトリス-C1、137mmol/LのNaCl、2.7mmol/LのKCl、および、1mmol/LのMgCl₂を含む緩衝液中において37で、Fluor de Lys（登録商標）の基質、および、さまざまな濃度(nmol/L~μmol/L)のテスト化合物を用いた。蛍光は波長360nmで励起して測定し、460nmの発光を検出した（TECAN ULTRA 384）。ネガティブコントロール（酵素なし、阻害剤なし、および、HDAC阻害活性のない薬品）、および、ポジティブコントロール（HDAC阻害剤なしのヒーラ細胞核抽出物、および、周知のHDAC阻害剤であるSAHA）を含む。テスト化合物の濃度として、培養中に制御ウェルにおけるHDACの活性を50%減少させる半数阻害濃度（IC₅₀）を決定した。各テスト化合物に対して3回の反応が行われた。各ポイントは、平均±標準偏差を示す。

【0402】

各化合物1~21、23、5a~5p、6a、7a、10a、14a~14iは、KB細胞株（口腔がん）におけるHDACの阻害において6μM未満のIC₅₀値を示した。中でも、化合物5、6、7、12、5a~5j、5n~5p、7a、および、14a~14fは、それぞれ、1μM未満のIC₅₀値を示した。注目すべきは、テストされた10個のすべての細胞株において、化合物7が阻害活性を示したことである。以下の表2を参照されたい。

【0403】

表2：ヒトのがん細胞株におけるHDACの阻害

10

20

30

40

【表2】

細胞株	組織起源	IC ₅₀ (μM)	
		SAHA	化合物 7
KB	口腔がん	0.75 ± 0.10	0.76 ± 0.23
HSC-3	口腔がん	0.71 ± 0.34	0.66 ± 0.12
HONE-1	鼻咽腔がん	1.18 ± 0.04	1.20 ± 0.31
H460	非小細胞肺がん	0.98 ± 0.28	0.57 ± 0.01
A549	非小細胞肺がん	1.54 ± 0.08	1.33 ± 0.19
MCF-7	乳がん	1.10 ± 0.09	1.33 ± 0.36
TSGH	胃がん	2.09 ± 0.09	2.10 ± 0.11
MKN-45	胃がん	1.25 ± 0.04	2.51 ± 0.81
HT-29	結腸直腸がん	0.72 ± 0.19	1.24 ± 0.40
PC3	前立腺がん	1.74 ± 0.31	1.63 ± 0.41

【0404】

24個の細胞株における化合物5bおよび14aによる阻害を以下の表3に示す。

【0405】

表3：ヒトのがん細胞株に対する化合物5bおよび14aのIC₅₀値

【表3】

細胞株	組織起源	IC ₅₀ ± SD (nM)			
		SAHA	化合物 5b	化合物 14a	
KB	口腔がん	868 ± 219	86.6 ± 17.1	252 ± 58.5	
KB-VIN10	K B 耐性	1848 ± 526	85	213	
KB-7D	K B 耐性	1098 ± 126	139 ± 26.8	276 ± 78.4	
KB-L30	K B 耐性	1505 ± 532	175 ± 26.8	445 ± 249	
H460	NSCLC	980 ± 280	112.5 ± 9.5	243 ± 70.4	
HT29	結腸直腸がん	720 ± 190	85.4 ± 9.8	182 ± 26.7	
HONE-1	鼻咽腔がん	1237 ± 159	447 ± 45.2		
H9	T 細胞リンパ腫		55.4 ± 7.8		
BJAB	B 細胞リンパ腫		161 ± 20.3		
SCC15	舌がん		176 ± 63.9		
OECM-1	口腔がん		384 ± 72.1	20	
MDA-MB-231	乳がん		247 ± 9.3	184 ± 50	
MCF-7	乳がん	1100 ± 100		170 ± 55	
DU-145	前立腺がん	1070 ± 40	90 ± 30	420 ± 170	
PC3	前立腺がん	2740 ± 140	170 ± 40	380 ± 220	
LNCaP-104	前立腺がん	1950 ± 70	180 ± 70		
LNCaP-R1	前立腺がん	2100 ± 90	150 ± 30	156 ± 40	
LNCaP-R2	前立腺がん	760 ± 30	100 ± 40	141 ± 50	30
<hr/>					
HUVEC	(正常: 内皮)		62.0 ± 2.8		
K2	(正常: ケラチノサイト)		447 ± 37.3		
K6	(正常: ケラチノサイト)		545 ± 39.0		
Detroit551	(正常: 線維芽細胞)	> 5000	707 ± 64.7	> 1000	
RWPE-1	(正常: 前立腺)		240 ± 108		
WI-38	(正常: 肺)	> 5000	272 ± 52.3	> 1000	40

【0406】

[2次元 / 3次元細胞増殖阻害アッセイ]

化合物 5b および 7 に対する 2 次元 / 3 次元細胞増殖阻害アッセイを以下の手順で行った。

2 次元アッセイでは、対数期におけるがん細胞を、5 % の CO₂ 霧囲気下、96 ウェルプレートの完全培地において 37 °C で一晩培養し、さまざまな濃度のテスト化合物で、3 世代時間処理した。その後、細胞を、最終濃度 0.5 mg / mL の 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウム臭化物 (MTT) を含む

無血清培地で4時間培養した。MTTは、代謝活性細胞によってホルマゾンに変換された。その後、ホルマゾンを20%のSDSを含む50%DMSO溶液に、37℃で一晩溶解した。スペクトラマックス(spectramax)M5マイクロプレートリーダ(モレキュラーデバイス社、イギリス)を用いて、570nmの吸光度を測定した。

【0407】

3次元アッセイでは、対数期におけるがん細胞を、5%のCO₂雰囲気下、96ウェルプレートのマトリゲルを含む完全培地において、37℃で5日間培養し、適切な濃度のテスト化合物で、3世代時間処理した。スフェロイドの画像を顕微鏡で撮影し、MTTアッセイによって生存しているスフェロイド細胞を測定した。

結果を以下の表4～7に示す。

10

【0408】

表4：化合物7と、パクリタキセル、ピンクリスチン、アドリアマイシン、および、SAHAとの比較

【表4】

化合物	2次元培養	3次元培養	耐性 (3D/2D)
パクリタキセル(nM)	0.2 ± 0.1	5,850 ± 70	29,250
ピンクリスチン(nM)	0.75 ± 0.64	2.5 ± 0.71	3.33
アドリアマイシン(μM)	0.07 ± 0.03	0.72 ± 0.04	10.3
SAHA (μM)	2.74 ± 0.14	4.63 ± 0.11	1.69
化合物7 (μM)	2.99 ± 0.17	6.38 ± 0.16	2.13

【0409】

30

表5：前立腺がん細胞に対する化合物7のIC₅₀値

【表5】

培養	細胞株	細胞性状	SAHA (μM)	化合物7 (μM)
2D	Du145	アンドロゲン非依存性	1.07 ± 0.04	1.22 ± 0.05
	LNCaP104-S	アンドロゲン依存性	2.10 ± 0.09	1.98 ± 0.1
	LNCaP104-R1	アンドロゲン非依存性	0.76 ± 0.03	1.15 ± 0.03
	LNCaP104-R2	アンドロゲン非依存性	1.95 ± 0.07	2.09 ± 0.11
3D	LNCaP104-S	アンドロゲン依存性	4.6 ± 0.12	3.21 ± 0.15
	LNCaP104-R1	アンドロゲン非依存性	2.45 ± 0.1	2.45 ± 0.15

【0410】

50

上記表5は、前立腺がん細胞の2次元培養、および、3次元球体培養における化合物7およびSAHAの抗腫瘍効果を示す。2次元培養では、細胞を完全培地で一晩培養した。3次元球体培養では、細胞を、GFR-Matrigel(登録商標)(BDバイオサイエンス社、Cat. # 356231)および完全培地(v:v=1:1)からなる半固体培地で5~7日間培養し、3次元細胞球体を形成した。2次元培地における細胞、および、3次元培地における細胞球体をテスト化合物で72時間処理し、その後、MTT比色定量法で測定した。各値は、3つの独立した実験の平均値を示している。位相差光学顕微鏡検査によって、半固体の細胞球体、および、それに対する薬物効果を検査した。化合物5bは、ヒトの前立腺がん細胞における2次元および3次元のいずれの細胞培養系でも同様の抗増殖効果を示した。

10

【0411】

表6：化合物5bと、パクリタキセル、ピンクリスチン、アドリアマイシン、および、SAHAとの比較

【表6】

化合物	IC ₅₀ 値		耐性 (3D/2D)
	2次元培養	3次元培養	
パクリタキセル(nM)	0.2 ± 0.1	5850 ± 70	29250
ピンクリスチン(nM)	0.75 ± 0.64	2.5 ± 0.71	3.33
アドリアマイシン(μM)	0.07 ± 0.03	0.72 ± 0.04	10.3
SAHA(μM)	2.74 ± 0.14	4.63 ± 0.11	1.69
化合物5b(μM)	0.17 ± 0.04	0.41 ± 0.06	2.41

20

【0412】

30

表7：ヒトの前立腺がん細胞における2次元および3次元細胞培養系での化合物5bのIC₅₀値

【表7】

培養	細胞株	MTT IC ₅₀ ± SD (μM)		10
		SAHA	化合物 5b	
	PC3	2.74 ± 0.14	0.17 ± 0.04	
	Du145	1.07 ± 0.04	0.09 ± 0.03	
2D	LNCaP104-S	2.10 ± 0.09	0.15 ± 0.03	
	LNCaP104-R1	0.76 ± 0.03	0.10 ± 0.04	
	LNCaP104-R2	1.95 ± 0.07	0.18 ± 0.07	
	PC3	4.63 ± 0.11	0.41 ± 0.06	20
3D	LNCaP104-S	4.6 ± 0.12	0.23 ± 0.03	
	LNCaP104-R1	2.45 ± 0.1	0.15 ~ 0.625	

【0413】

3次元培養で増殖したPC3前立腺がん細胞に対する化合物7の抗腫瘍効果をテストした。具体的には、位相差光学顕微鏡検査によって、半固体状の細胞球体、および、それに対する薬物効果を検査した。4倍、10倍、および、20倍の倍率で3次元の細胞構造を分析した。PC3腫瘍を破壊する化合物7の効力は、濃度に依存する。化合物7は、3Dスフェロイド培養、および、2D培養のいずれにおいても細胞障害効果を発揮した。

【0414】

[SDS-PAGEおよびウエスタンプロット分析]

化合物7、5b、および、14aに対し、SDS-PAGE（ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動）およびウエスタンプロット分析を以下の手順で行った。

具体的には、まず、100mm²のシャーレに対数期の細胞を1×10⁶の密度で播種した。さまざまな濃度のテスト化合物（すなわち、0.5、1、2、および、4×IC₅₀（IC₅₀は化合物のインビトロでの有効性を示す））で指定時間（すなわち、24時間および48時間）処理した後、タンパク質抽出物を調製するために付着細胞を収集した。簡単に説明すると、全細胞可溶化物を調製するために、1mMのDTT、1mMのPMSF、および、プロテアーゼ阻害剤を含む細胞溶解試薬CellLytic（登録商標）M（シグマアルドリッヂ社）を用いて細胞を溶解した。その後、SDS-PAGEを用いて（タンパク質ベースで）等しい溶解量を識別し、PVDF（ポリフッ化ビニリデン）膜に転写し、さまざまな特異的一次抗体と共に役させ、適切な二次抗体でプローブした。EL（電気化学発光）法を用いて免疫活性バンドを検出し、Kodak Bio-MAX MRフィルムで視覚化した。

30

40

50

【0415】

細胞からタンパク質を抽出し、ウエスタンブロッティング法により分析した。内部標準として - アクチンを用いた。脱アセチル化酵素アッセイは、均質な蛍光放出アッセイに基づいている。精製された組み換えH D A C 酵素を基質およびテスト化合物を用いて培養した。培養は、さまざまな濃度（すなわち、化合物7および5bは1nM、10nM、100nM、および、1000nM；化合物14aは0.5、1、2、および、4×IC₅₀）で24時間行われた。脱アセチル化された基質からフルオロフォアが生成されて蛍光信号が検出された。

【0416】

化合物7は、P C 3 細胞中のH D A C 1 ~ 1 0 の活性をその濃度に応じて48時間阻害した。

24時間の検査では、化合物5bは、H D A C 1 、および、H D A C 2 を50nM以下で阻害し、H D A C 6 を約100nMで阻害した。

化合物7、5b、および、14aのすべては、その濃度に応じて、P C 3 細胞内でのヒストンおよび - チューブリンのアセチル化を誘発した。さらに、化合物5bも、ヒトB細胞リンパ腫であるB J A B 、および、ヒト乳がん細胞M D A M D 2 3 1 においてヒストンおよび - チューブリンのアセチル化を誘発し、化合物14aも、ヒトD U 1 4 5 細胞においてヒストンおよび - チューブリンのアセチル化を誘発した。

【0417】

[細胞周期分析]

化合物7、5b、および、14aに対し、以下の手順で細胞周期分析を行った。

具体的には、まず、100mm²のシャーレに対数期の細胞を1×10⁶の密度で播種した。さまざまな濃度のテスト化合物で指定時間処置した後、P B S（リン酸緩衝液）で洗浄し、70%のエタノールで固定した。固定した細胞を50μg / mLのR N a s e（リボヌクレアーゼ）で処理し、室温で20分間、ヨウ化プロピジウムによる染色を行った。B D F A C S C a l i b u r（登録商標）フローサイトメータ（B Dバイオサイエンス社）を用いてD N A含量を決定した。各分析では、1万個の細胞を計数し、M o d F i t L T（登録商標）ソフトウェア（ベリティソフトウェアハウス社）を用いて、各フェーズにおける細胞のパーセンテージを計算した。

【0418】

ヒトアンドロゲン非依存性P C 3 前立腺がん細胞を、化合物7、5b、および、14aによってさまざまな濃度（すなわち、0.5、1、2、4、および、8×IC₅₀）で異なる時間（すなわち、化合物7および5bは24時間および48時間、化合物14aは6、12、24、および48時間）処理した。

化合物7、5b、および、14aのすべては、アンドロゲン非依存性P C 3 前立腺がん細胞において、細胞周期停止およびアポトーシスを誘発した。化合物5bは、p 2 1 上方調節も誘発した。

【0419】

[インビトロでのC 6 グリオーマ細胞増殖]

ラットのC 6 グリオーマ細胞株を化合物7で処理し、以下の手順で分析した。

C 6 グリオーマ細胞株は、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（A T C C ）から入手した。培養細胞を賦形剤または化合物7で24、48、または72時間処理し、M T T アッセイによってさらに測定した（L i u等、トキシコロジー学会2015）。簡潔に説明すると、細胞を0.25mg / mLのM T T（シグマ社）を用いて、37で1時間培養し、D M S O（ジメチルスルホキシド）中に結晶を溶解させた後、波長595nmでM T T ホルマザンの分光光度測定（μ Q u a n t（登録商標），B I O - T E K社）を行った。

【0420】

細胞周期を分析するため、C 6 グリオーマ細胞株をさまざまな濃度の化合物7で指定時間、前処理した（上記「細胞周期分析」を参照されたい）。処理後、細胞をさらにトリプ

10

20

30

40

50

シン処理し、P B S で洗浄し、70 %のエタノールで固定した。固定した細胞をR N a s eで処理し、50 mg / m Lのヨウ化プロピジウムで室温にて20分間染色した。B D F A C S C a l i b u r (登録商標) フローサイトメトリーシステム (B Dバイオサイエンス社) を用いて、D N A 含有量を示す染色蛍光強度を決定した。各分析では、1万個の細胞を計数し、各フェーズ (すなわち、S u b G 1、G 0 - G 1、S、または、G 2 - M) における細胞のパーセンテージを計算した。

予想外にも、化合物7は、濃度に依存して細胞増殖を阻害し、30 μ Mでは細胞増殖を約50 %阻害した。それに対し、S A H A、および、H D A C 6 阻害剤は、30 μ Mでは阻害効果を発揮しなかった。

【0421】

10

[インビトロにおけるC 6 グリオーマの細胞死]

ラットのC 6 グリオーマ細胞株を化合物7で処理し、以下の手順で分析した。

乳酸デヒドロゲナーゼ (L D H) アッセイによって、細胞死を分析した。実験後、培地を遠心分離し、培地に放出されたL D Hの活性を、L D H細胞毒性検出キット (ロシュ社) を用いて検出した。細胞毒性のパーセンテージを以下の式により決定した：[(実験群 - 対照群) / (トリトン100処理群 (最高100 %細胞死) - 対照群)] \times 100 %。テスト化合物は、濃度に依存して細胞死を誘発することがわかった。予期せぬことに、3日後、S A H A による細胞死の誘発が約70 %であるのに対し、30 μ Mでは100 %の細胞死を誘発したことを示した。

【0422】

20

[インビトロにおけるヒト神経膠芽腫 (U 8 7 M G またはG B M 8 4 0 1) の細胞生存率]

U 8 7 M G ヒト神経膠芽腫細胞株を化合物7で処理し、以下の手順で分析した。

M T T アッセイによって細胞生存率を検査した。簡潔に説明すると、細胞を0.25 mg / m LのM T T (シグマ社) を用いて、37 °Cで1時間培養し、D M S O 中に結晶を溶解させた後、波長595 nmでM T T ホルマザンの分光光度測定 (μ Q u a n t (登録商標) , B I O - T E K 社) を行った。

化合物7は、濃度に依存してヒト神経膠芽腫 (U 8 7 M G またはG B M 8 4 0 1) の細胞生存率を減少させ、30 μ Mでは細胞生存率を約70 %減少させた。

【0423】

[インビボH D A C 阻害アッセイ]

30

化合物7を用い、マウスでインビボH D A C 阻害アッセイを以下の手順で行なった。

具体的には、ヒトP C 3異種移植マウスにおいて化合物7の抗腫瘍効果を実験した。台湾国家実験動物センターから取り寄せた、特定の病原体を含まないオスの無胸腺マウス (マウス株B A L B / c A n N . C g - F o x n 1 n u / C r l N a r 1) に 5×10^6 個のP C 3細胞を皮下移植した。特定病原体を排除した状態でマウスを飼育し、滅菌水および餌を与えた。腫瘍容積が150 ~ 200 mm³に達すると、マウスを無作為にグループ分けし、賦形剤のコントロール、および、25 mg / k gの化合物7を経口投与して、4、8、および、24時間 (n = 3) 処理し、指定時間に殺処分した。腫瘍サンプルを取得し、貯蔵前に-80 °Cの液体窒素で凍結した。腫瘍タンパク質を抽出し、ウエスタンプローティング法により分析した。内部標準として-アクチンを用いた。

【0424】

40

P C 3異種移植モデルにおけるp 2 1、p 2 7、ヒストン、および、チューブリンアセチル化をモニタリングしたところ、H D A C sの阻害には25 mg / k gの化合物7が有効であった。

【0425】

[インビボ抗腫瘍活性アッセイ]

インビボ抗腫瘍活性アッセイでは、化合物7および5 bを以下の手順でテストした。

前立腺がん細胞P C 3、または、結腸直腸がん細胞H C T 1 1 6を異種移植されたマウスにおいて、2つのテスト化合物の抗腫瘍効果を調べた。

【0426】

50

台湾国家実験動物センターから取り寄せた、特定の病原体を含まないオスの無胸腺マウス（マウス株 B A L B / c A n N . C g - F o x n 1 n u / C r l N a r l ）に 5 0 0 万個の P C 3 細胞を皮下移植した。特定病原体を排除した状態でマウスを飼育し、滅菌水および餌を与えた。腫瘍容積が 1 5 0 ~ 2 0 0 mm³ に達すると、マウスを無作為にグループ分けし、賦形剤のコントロール、または、 2 5 、 5 0 、および、 1 0 0 m g / k g の化合物 7 、または、 2 5 、 5 0 、および、 1 0 0 m g / k g の化合物 5 b を与えて処理した。化合物を 2 週間 (n = 6) 、 1 日 1 回、週 5 日経口投与した。腫瘍容積および体重の変化を週 2 回測定した。実験の終わり（最初の投与から 2 5 日目）に、動物を二酸化炭素室で安樂死させ、腫瘍を収集し、ホルムアルデヒドで固定した。T U N E L (ターミナルデオキシリボヌクレオチドトランスフェラーゼ媒介 d U T P ニック末端標識) 法により、アポトーシスを検出した。F I T C I n S i t u 細胞死検出キット（ロシュ社）を用い、蛍光顕微鏡検査法にて腫瘍の組織切片を分析した。D N a s e (デオキシリボヌクレアーゼ) で処置した組織をポジティブコントロールとして用いた。縁に蛍光標識された細胞核は、D N A 断片化が誘発されたことを示す。 10

【 0 4 2 7 】

化合物 7 は、最初に投与してから 2 5 日目に、それほど体重変化することなく、 2 5 m g / k g および 5 0 m g / k g のどちらでも、ヒト P C 3 の異種移植片の成長を約 5 0 % 阻害した。 20

【 0 4 2 8 】

また、化合物 7 は、最初に投与してから 2 2 日目に、それほど体重変化することなく、 2 5 m g / k g 、 5 0 m g / k g 、および、 1 0 0 m g / k g でも、ヒトの結腸直腸がん細胞株 H C T 1 1 6 の異種移植片の成長を約 5 0 ~ 6 0 % 阻害した。 20

【 0 4 2 9 】

化合物 5 b は、最初に投与してから 2 9 日目に、 5 0 m g / k g でヒト P C 3 の異種移植片の成長を約 7 0 % 阻害した。予期せぬことに、化合物 5 b は、 1 0 0 m g / k g でヒト P C 3 の異種移植片の成長を完全に阻害し、最初に投与してから 8 日から 2 9 日までに腫瘍退縮を成し得た。 20

【 0 4 3 0 】

[ヒト神経膠芽腫異種移植腫瘍に対する化合物 7 のインビポ抗腫瘍活性]

ヒト神経膠芽腫 (U 8 7 - M G - L u c N e o 細胞) を異種移植されたマウスモデルで化合物 7 の抗腫瘍効果を実験した。H D A C 6 阻害剤、すなわち、S A H A と、臨床で最初に使われる抗神経膠芽腫薬であるテモゾロマイド (T M Z) とを比較のために用いた。 30

【 0 4 3 1 】

バイオラスコ社（台湾）から 5 ~ 6 週齢のオスの無胸腺ヌードマウスを入手し、特定の無菌施設で保管した。実験手順のすべては、台北医学大学の動物実験委員会の承認を得たものである。キシラジン（シグマ社）およびゾラゼバム (Z o l e t i l (登録商標) 5 0 、ビルバック社) を腹腔内注射してヌードマウスをそれぞれ麻酔し、定位固定フレームで固定した。ルシフェラーゼ発現 U 8 7 細胞 (P B S 中の 1 0 ⁶ 個の細胞) を頭蓋の右線条体に移植した（上記 L i u 等、トキシコロジー学会 2 0 1 5 ）。移植後一週間、ヌードマウスを T M Z (経口で 5 0 m g / k g) 、S A H A (経口で 1 5 0 m g / k g) 、または、化合物 7 (経口で 5 0 ~ 1 0 0 m g / k g) で処理し、賦形剤のグループを含む 4 つのグループで生存率を分析した。予期せぬことに、生存率の分析では、化合物 7 の生存率が T M Z を上回ることを示した。 40

【 0 4 3 2 】

[同所腫瘍のサイズ測定]

上記のように薬剤または賦形剤で処理した、異種移植されたヌードマウスの並行群を本実験で用いた。

生体内で腫瘍のサイズを測定するために、バイオルミネッセンスイメージングシステム (I V I S 2 0 0 0) を用いた（上記 L i u 等、トキシコロジー学会 2 0 1 5 ）。イメージング分析では、低用量 (2 5 m g / k g) の化合物 7 は、高用量 (1 5 0 m g / k g 50

) の S A H A よりも腫瘍のサイズを減少させた、あるいは、同量 (2 5 m g / k g) の T M Z よりも腫瘍のサイズを減少させたことがわかった。

【 0 4 3 3 】

[他の実施形態]

当業者は、さらなる詳細がなくとも、上記記載に基づき、本発明を最大限活用できるだろう。本願明細書中に挙げられたすべての出版物は、参照することにより組み込まれる。

【 0 4 3 4 】

本願明細書に開示されるすべての特徴は、いかなるように組み合わせてもよい。本願明細書に開示される特徴のそれぞれは、同じ、等価な、または、同様の目的を果たす代替的な特徴と置き換えられてよい。したがって、明記しないかぎり、開示された各特徴は、等価なまたは同様の特徴の一般的な例に過ぎない。 10

当業者は、上記記載から、本発明の本質的な特徴を容易に解明でき、本発明の趣旨および範囲から逸脱せずに、本発明をさまざまな用途および条件に適用させるべく、本発明の様々な変更および修正が可能である。例えば、本発明の化合物と構造的に類似した化合物を作製し、インドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (I D O) / トリプトファン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (T D O) に対する阻害活性に関して、また、 I D O / T D O 関連症状の治療に関してスクリーニングすることも可能である。したがって、他の実施形態も、特許請求の範囲内に含まれる。

フロントページの続き

(73)特許権者 512175133

ナショナル ヘルス リサーチ インスティテューツ
 National Health Research Institutes
 台湾 350 ミアオリ カウンティ、ツナン タウン、キーアン ロード、ナンバー35

(74)代理人 110000383

特許業務法人 エピス国際特許事務所

(72)発明者 イエン ユン

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 91006、アルカディア、オークローン ロード 130
 1

(72)発明者 リウ ジン-ピン

台湾、台北市 シティ、ダーアン ディストリクト、ヘピン イースト ロード、セクション
 1、ナンバー 115、8F

(72)発明者 チャン ジャン-ヤン

台湾、台北市 シティ、ウェンシャン ディストリクト、シンハイ ロード、セクション 6、
 レーン 21、ナンバー 36、2F

(72)発明者 ワン ジア-イ

台湾、台北市 シティ、ウーシン ストリート 250

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特表2009-501236 (JP, A)

特表2013-523747 (JP, A)

国際公開第2012/106343 (WO, A2)

国際公開第2009/137462 (WO, A2)

特表2007-501209 (JP, A)

国際公開第2006/050076 (WO, A1)

特表2006-520771 (JP, A)

国際公開第2012/058645 (WO, A1)

米国特許第04288595 (US, A)

国際公開第2013/062344 (WO, A1)

特表2012-533623 (JP, A)

国際公開第2011/019634 (WO, A2)

John Porter et al., Discovery of 4-azaindoles as novel inhibitors of c-Met kinase, *Bio organic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009年, 19(10), pp. 2780-2784

Kyle V. Butler et al., Rational Design and Simple Chemistry Yield a Superior, Neuroprotective HDAC6 Inhibitor, Tubastatin A, *Journal of America Chemical Society*, 2010年, 132(31), pp. 10842-10846

Leon Smith et al., A novel and highly efficient synthesis of the aza analogs of tacrine, *Tetrahedron Letters*, 1999年, 40(31), pp. 5643-5646

Otto Kruber, Zur Kenntnis der Basen des Steinkohlenteer-Schwerols. Über das 7-Aza-indol im Steinkohlenteer., *Berichte der Deutschen Gesellschaft Abteilung B*, 1943年, 76 B, pp. 128-134

Padma Jotwani et al., Lactam Acetals: Part XVI-A New & Convenient Synthesis of 4-Substituted 1-Alkyl-6-methyl-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]-pyridines, *Indian Journal of Chemistry Section B (Organic including Medicinal)*, 1988年, 27B(2), p. 166

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

A 61 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)