

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6639497号
(P6639497)

(45) 発行日 令和2年2月5日 (2020. 2. 5)

(24) 登録日 令和2年1月7日 (2020. 1. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/337 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/4402 (2006. 01)

A 6 1 K 31/337

請求項の数 52 (全 275 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-525079 (P2017-525079)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月10日 (2015. 11. 10)
 (65) 公表番号 特表2017-533250 (P2017-533250A)
 (43) 公表日 平成29年11月9日 (2017. 11. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/059997
 (87) 国際公開番号 W02016/077375
 (87) 国際公開日 平成28年5月19日 (2016. 5. 19)
 審査請求日 平成30年11月8日 (2018. 11. 8)
 (31) 優先権主張番号 62/077, 711
 (32) 優先日 平成26年11月10日 (2014. 11. 10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

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

最終頁に続く

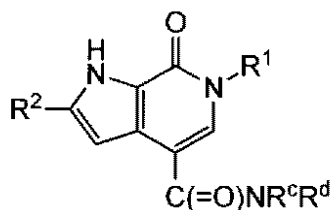
(54) 【発明の名称】 プロモドメインインヒビターおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 163】



(I)

の化合物またはその塩であって、式中、

R^1 は、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、またはカルボシクリルであり、ここで、 R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、およびカルボシクリルの各々は、1つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換され；

R^2 は、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、または C_{3-8} シクロアルキルであり、ここで、 R^2 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} ア

ルケニル、 C_{2-12} アルキニル、および C_{3-8} シクロアルキルの各々は、1つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換され；

各 R^a は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-O-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-O-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-OR^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ 、および $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

各 R^b は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^w)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^w)_2$ 、 $-O-R^w$ 、 $-S-R^w$ 、 $-O-C(O)-R^w$ 、 $-O-C(O)-O-R^w$ 、 $-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-O-R^w$ 、 $-S(O)-R^w$ 、 $-S(O)_2-R^w$ 、 $-O-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-OR^w$ 、 $-N(R^w)-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-N(R^w)_2$ 、および $-N(R^w)-S(O)_2-N(R^w)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^w)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^w)_2$ 、 $-O-R^w$ 、 $-S-R^w$ 、 $-O-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-O-R^w$ 、 $-S(O)-R^w$ 、 $-S(O)_2-R^w$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2-R^w$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^c および R^d は各々、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置

10

20

30

40

50

換基で任意選択的に置換され、ここで、該置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；

10

または、 R^c および R^d が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

20

30

各 R^h は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2つの R^h が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

40

各 R^v は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^v が、それら

50

が結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^w は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^w が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する、化合物またはその塩。

10

【請求項2】

R^1 は C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルであり、ここで、 C_{1-12} アルキルおよび C_{2-12} アルケニルは各々、1つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 は C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルは各々、1つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換される、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項4】

R^1 は C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルは各々、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、および $-C(O)-O-R^v$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 は C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルは各々、カルボシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-O-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、および $-C(O)-O-R^v$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項6】

R^1 は C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルは各々、 C_{3-6} シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^1 は、メチル、ブチル、2-プロペニル、2-ブテン-1-イル、3-ブテン-1-イル、または2-シクロプロピルエチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R^2 はHまたは C_{1-12} アルキルであり、ここで、各 C_{1-12} アルキルは、1つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項9】

R^2 はHまたは C_{1-6} アルキルであり、ここで、各 C_{1-6} アルキルは、1つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R^2 はHまたは C_{1-6} アルキルであり、ここで、各 C_{1-12} アルキルは、1つまたは複数のカルボシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-O-R^w$ 、 $-O-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-O-R^w$ で任意選択的に置換される、請求項1～7のいずれか1項

50

に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^2 は、H またはメチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^2 は H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、またはカルボシクリルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよびカルボシクリルは各々、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^h)₂、-S(O)-N(R^h)₂、-S(O)₂-N(R^h)₂、-O-R^h、-S-R^h、-O-C(O)-R^h、-O-C(O)-O-R^h、-C(O)-R^h、-C(O)-O-R^h、-S(O)-R^h、-S(O)₂-R^h、-O-C(O)-N(R^h)₂、-N(R^h)-C(O)-OR^h、-N(R^h)-C(O)-N(R^h)₂、-N(R^h)-C(O)-R^h、-N(R^h)-S(O)-R^h、-N(R^h)-S(O)₂-R^h、-N(R^h)-S(O)-N(R^h)₂、および -N(R^h)-S(O)₂-N(R^h)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、該置換基の任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、-NO₂、-N(R^h)₂、-CN、-C(O)-N(R^h)₂、-S(O)-N(R^h)₂、-S(O)₂-N(R^h)₂、-O-R^h、-S-R^h、-O-C(O)-R^h、-C(O)-R^h、-C(O)-O-R^h、-S(O)-R^h、-S(O)₂-R^h、-C(O)-N(R^h)₂、-N(R^h)-C(O)-R^h、-N(R^h)-S(O)-R^h、N(R^h)-S(O)₂-R^h、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、-O-R^h、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルは各々、-O-R^h から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^c は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、または 2 - メトキシエチルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^c は水素である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^c は、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、または 2 - メトキシエチルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^d は、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、ここで、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^h)₂、-S(O)-N(R^h)₂、-S(O)₂-N(R^h)₂、-O-R^h、-S-R^h、-O-C(O)-R^h、-O-C(O)-O-R^h、-C(O)-R^h、-C(O)-O-R^h、-S(O)-R^h、-S(O)₂-R^h、-O-C(O)-N(R^h)₂、

- N(R^h) - C(O) - OR^h、- N(R^h) - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - R^h、- N(R^h) - S(O) - R^h、- N(R^h) - S(O)₂ - R^h、- N(R^h) - S(O) - N(R^h)₂、および - N(R^h) - S(O)₂ - N(R^h)₂ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、該置換基の任意のC₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、- NO₂、- N(R^h)₂、- CN、- C(O) - N(R^h)₂、- S(O) - N(R^h)₂、- S(O)₂ - N(R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C(O) - R^h、- C(O) - R^h、- C(O) - O - R^h、- S(O) - R^h、- S(O)₂ - R^h、- C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - R^h、- N(R^h) - S(O) - R^h、N(R^h) - S(O)₂ - R^h、およびC₁ - 6アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、およびC₁ - 6アルキルは、オキソ、ハロ、C₁ - 6アルキル、シアノ、- O - R^h、ヘテロシクリル、ならびにハロおよびC₁ - 6アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項1 - 17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

R^dは、オキソ、C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^v)₂、- CN、- C(O) - N(R^h)₂、- S(O) - N(R^h)₂、- S(O)₂ - N(R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C(O) - R^h、- O - C(O) - O - R^h、- C(O) - R^h、- C(O) - O - R^h、- S(O) - R^h、- S(O)₂ - R^h、- O - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - OR^h、- N(R^h) - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - R^h、- N(R^h) - S(O) - R^h、- N(R^h) - S(O)₂ - R^h、- N(R^h) - S(O) - N(R^h)₂、および - N(R^h) - S(O)₂ - N(R^h)₂ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたC₁ - 6アルキルであり、ここで、該置換基の任意のC₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、- NO₂、- N(R^h)₂、- CN、- C(O) - N(R^h)₂、- S(O) - N(R^h)₂、- S(O)₂ - N(R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C(O) - R^h、- C(O) - R^h、- C(O) - O - R^h、- S(O) - R^h、- S(O)₂ - R^h、- C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - R^h、- N(R^h) - S(O) - R^h、N(R^h) - S(O)₂ - R^h、およびC₁ - 6アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、およびC₁ - 6アルキルは、オキソ、ハロ、C₁ - 6アルキル、シアノ、- O - R^h、ヘテロシクリル、ならびにハロおよびC₁ - 6アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項1 - 17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

R^dは、オキソ、C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^v)₂、- CN、- C(O) - N(R^h)₂、- S(O) - N(R^h)₂、- S(O)₂ - N(R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C(O) - R^h、- O - C(O) - O - R^h、- C(O) - R^h、- C(O) - O - R^h、- S(O) - R^h、- S(O)₂ - R^h、- O - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - OR^h、- N(R^h) - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - R^h、- N(R^h) - S(O) - R^h、- N(R^h) - S(O)₂ - R^h、- N(R^h) - S(O) - N(R^h)₂、および - N(R^h) - S(O)₂ - N(R^h)₂ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたカルボシクリルであり、ここで、該置換基の任意のC₁ - 6アルキ

ル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項21】

R^d は、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、ここで、該置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

20

30

【請求項22】

R^c および R^d が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S$

40

50

- R^h、- O - C (O) - R^h、- O - C (O) - O - R^h、- C (O) - R^h、- C (O) - O - R^h、- S (O) - R^h、- S (O)₂ - R^h、- O - C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - O R^h、- N (R^h) - C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - R^h、- N (R^h) - S (O) - R^h、- N (R^h) - S (O)₂ - R^h、- N (R^h) - S (O) - N (R^h)₂、および - N (R^h) - S (O)₂ - N (R^h)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 C₁ ~ C₆ アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、八口および C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

R^c および R^d が、それらが結合する窒素とともに、5 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリルまたは 8 ~ 12 員の二環式ヘテロシクリルを形成し、ここで、該単環式または二環式のヘテロシクリルは、オキソ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N (R^v)₂、- CN、- C (O) - N (R^h)₂、- S (O) - N (R^h)₂、- S (O)₂ - N (R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C (O) - R^h、- O - C (O) - O - R^h、- C (O) - R^h、- C (O) - O - R^h、- S (O) - R^h、- S (O)₂ - R^h、- O - C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - O R^h、- N (R^h) - C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - R^h、- N (R^h) - S (O) - R^h、- N (R^h) - S (O)₂ - R^h、- N (R^h) - S (O) - N (R^h)₂、および - N (R^h) - S (O)₂ - N (R^h)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、ここで、任意の C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、C₁ ~ C₆ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N (R^h)₂、- CN、- C (O) - N (R^h)₂、- S (O) - N (R^h)₂、- S (O)₂ - N (R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C (O) - R^h、- O - C (O) - O - R^h、- C (O) - R^h、- C (O) - O - R^h、- S (O) - R^h、- S (O)₂ - R^h、- O - C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - O R^h、- N (R^h) - C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - R^h、- N (R^h) - S (O) - R^h、- N (R^h) - S (O)₂ - R^h、- N (R^h) - S (O) - N (R^h)₂、および - N (R^h) - S (O)₂ - N (R^h)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 C₁ ~ C₆ アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、八口および C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

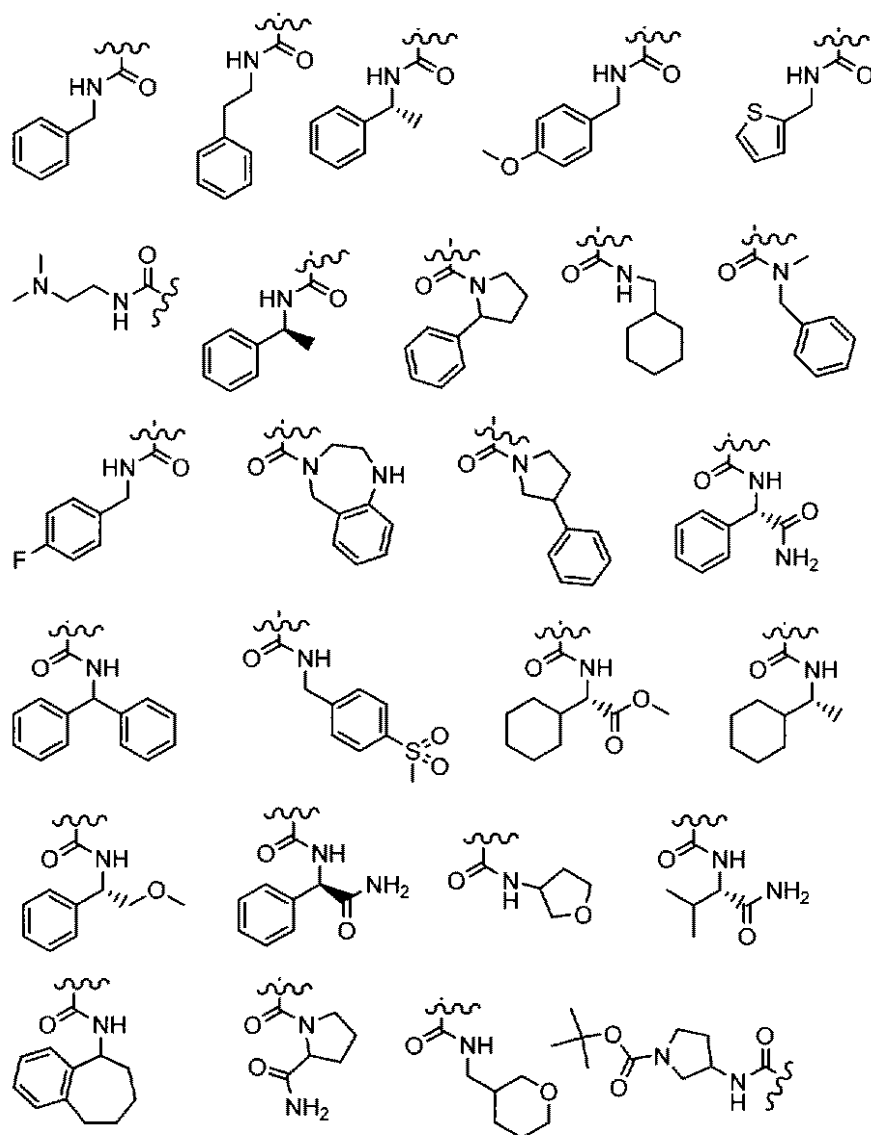
- C (= O) N R^c R^d が、

10

20

30

【化 1 6 4】

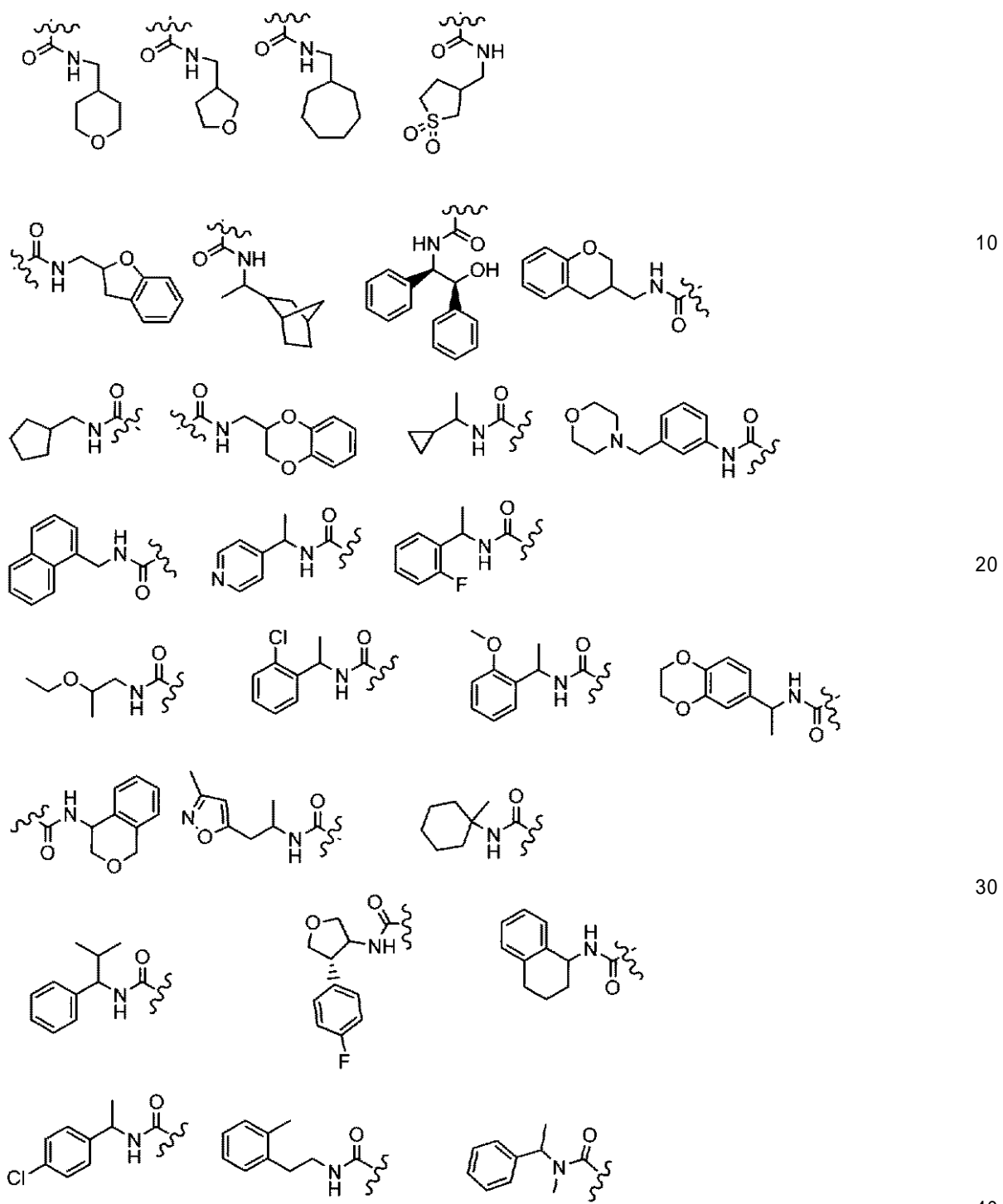


10

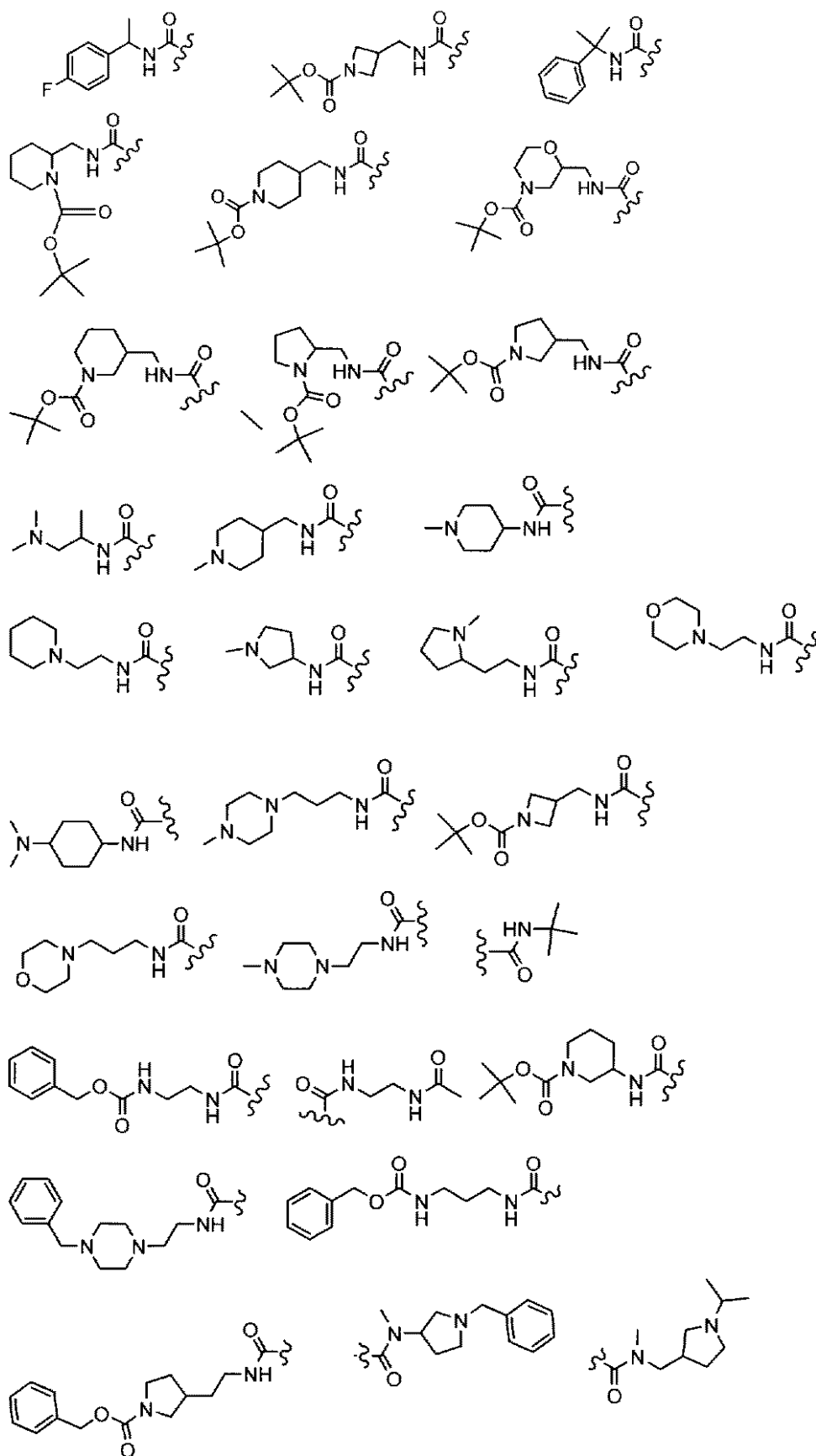
20

30

【化 1 6 5】



【化 1 6 6】



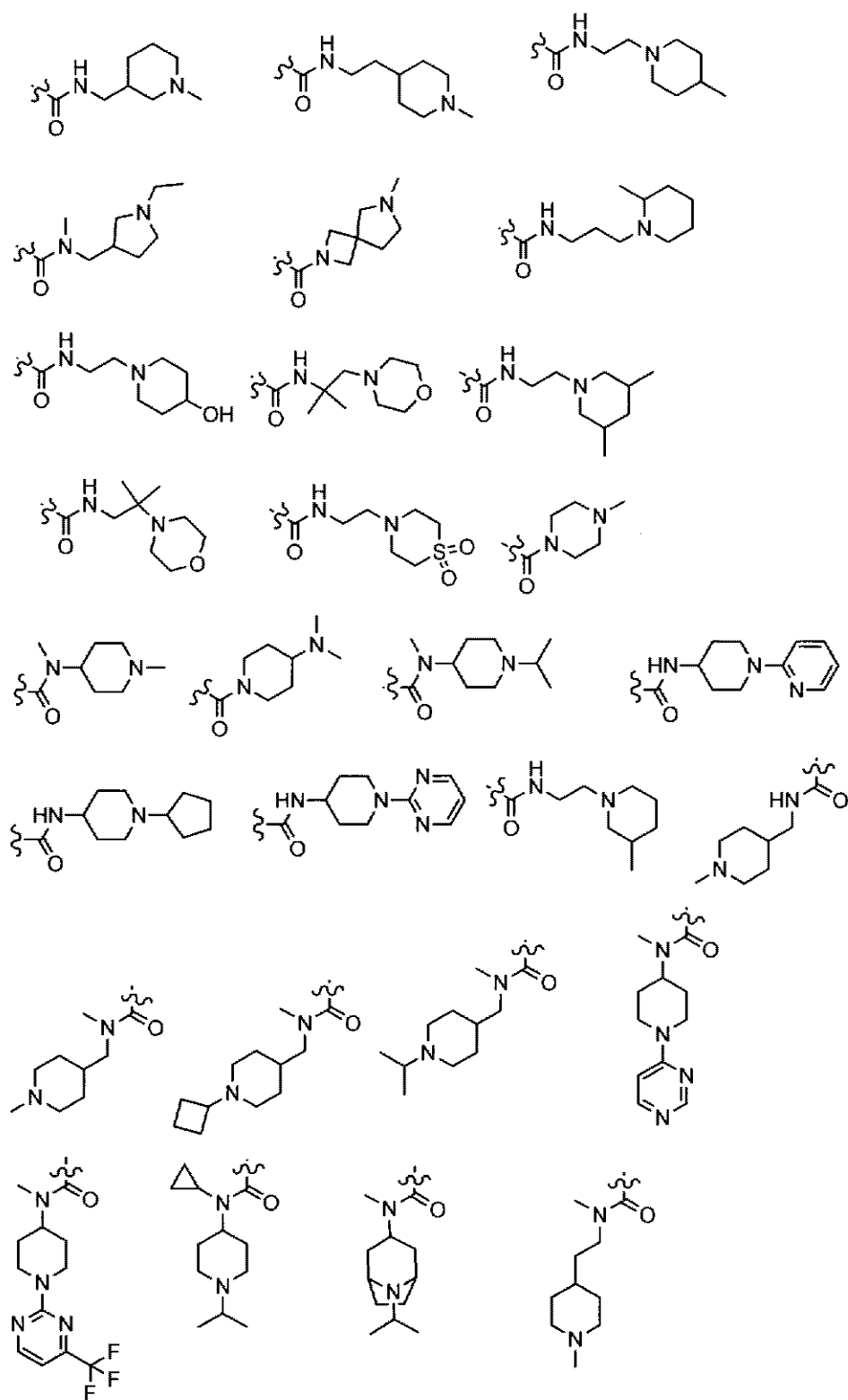
10

20

30

40

【化 1 6 7】



10

20

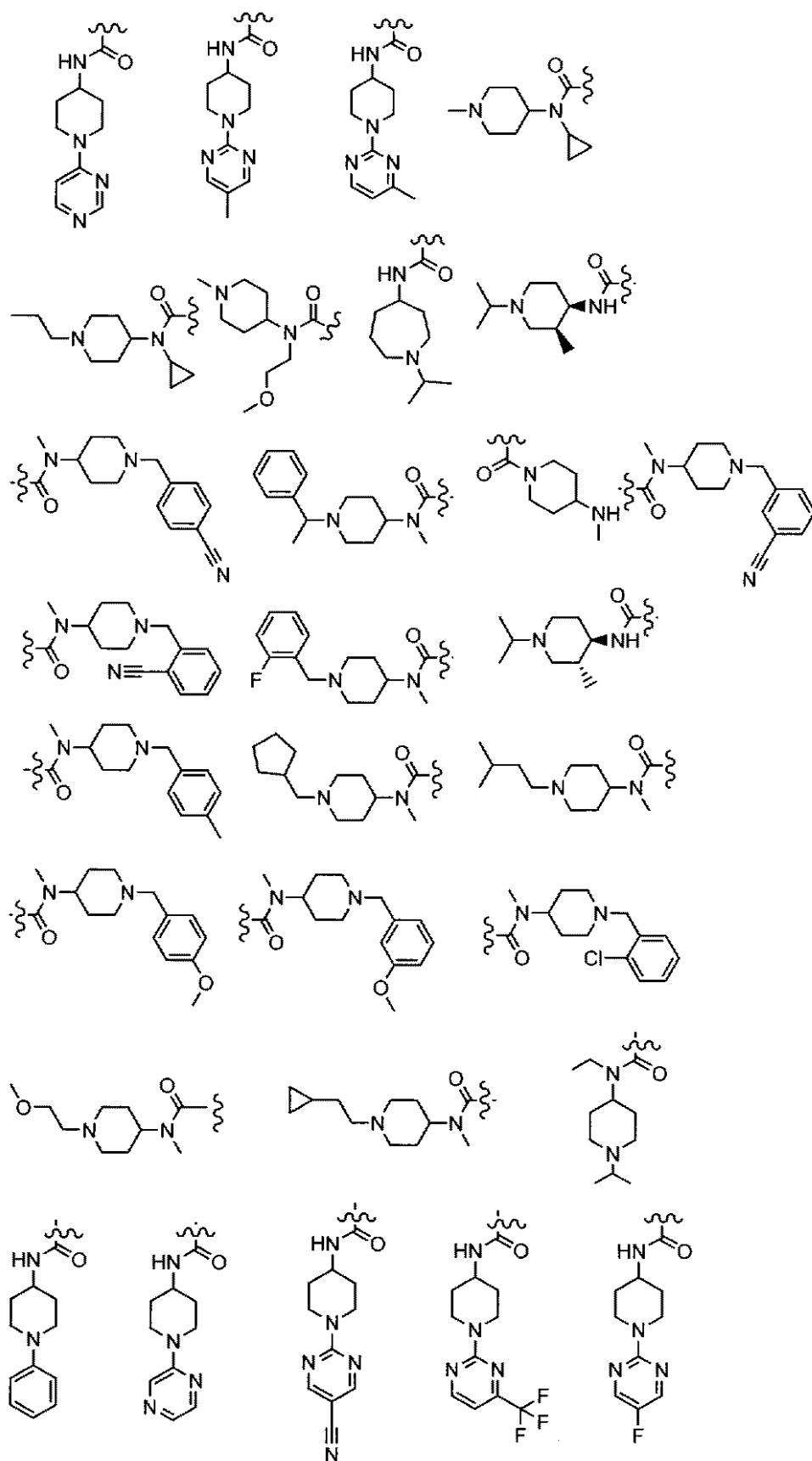
30

40

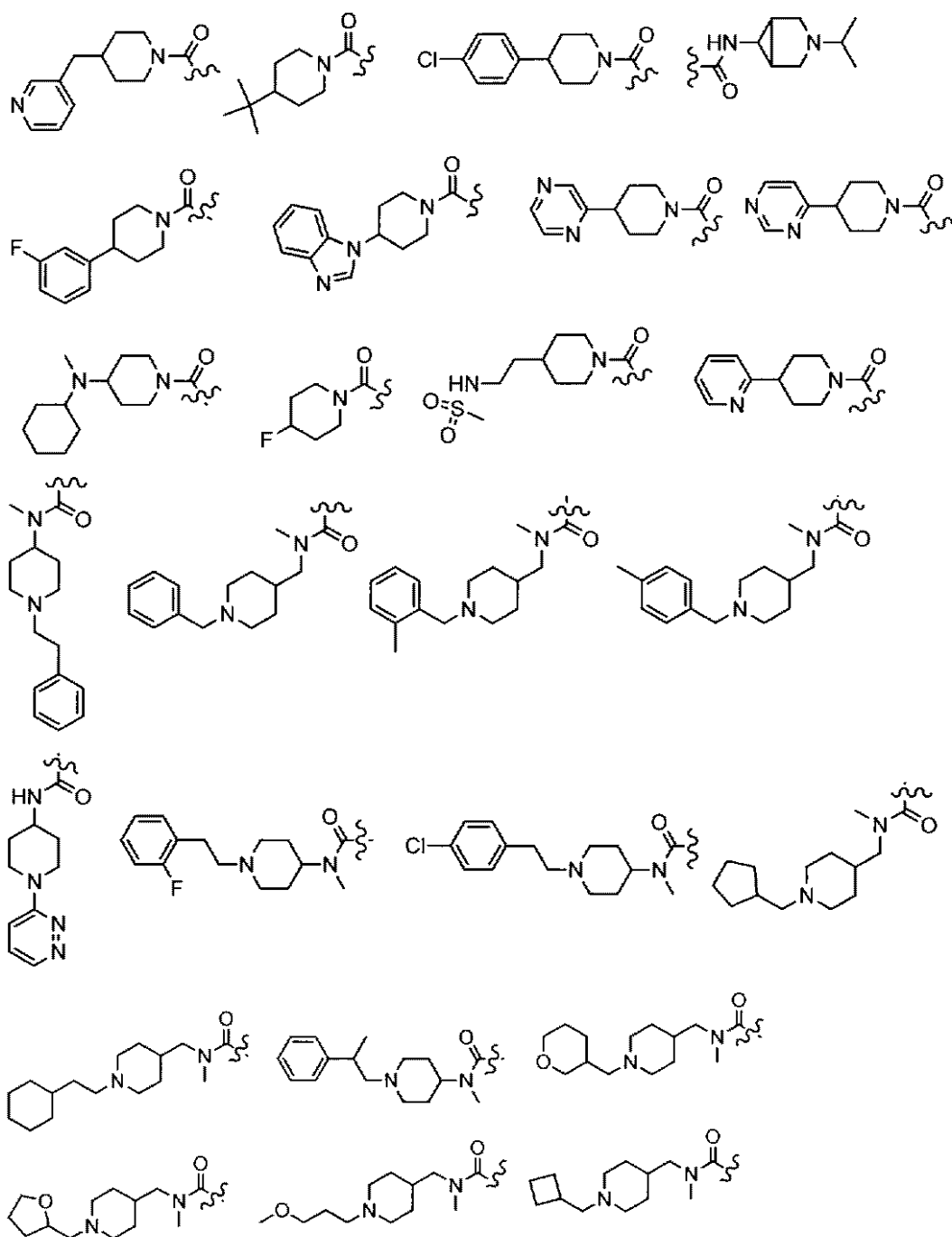
The image displays four chemical structures of piperidine derivatives, each featuring a piperidine ring substituted with a 3-oxopropyl group at the 1-position and a variable group at the 4-position. The structures are as follows:

- Structure 1:** 1-(4-isopropylpiperidin-1-yl)propan-1-one. The piperidine ring is substituted with an isopropyl group at the 4-position.
- Structure 2:** 1-(4-phenylpiperidin-1-yl)propan-1-one. The piperidine ring is substituted with a phenyl group at the 4-position.
- Structure 3:** 1-(4-(pyrimidin-2-yl)piperidin-1-yl)propan-1-one. The piperidine ring is substituted with a pyrimidin-2-yl group at the 4-position.
- Structure 4:** 1-(4-(pyrimidin-2-yl)piperidin-1-yl)propan-1-one. The piperidine ring is substituted with a pyrimidin-2-yl group at the 4-position.

【化 1 6 9】



【化 170】

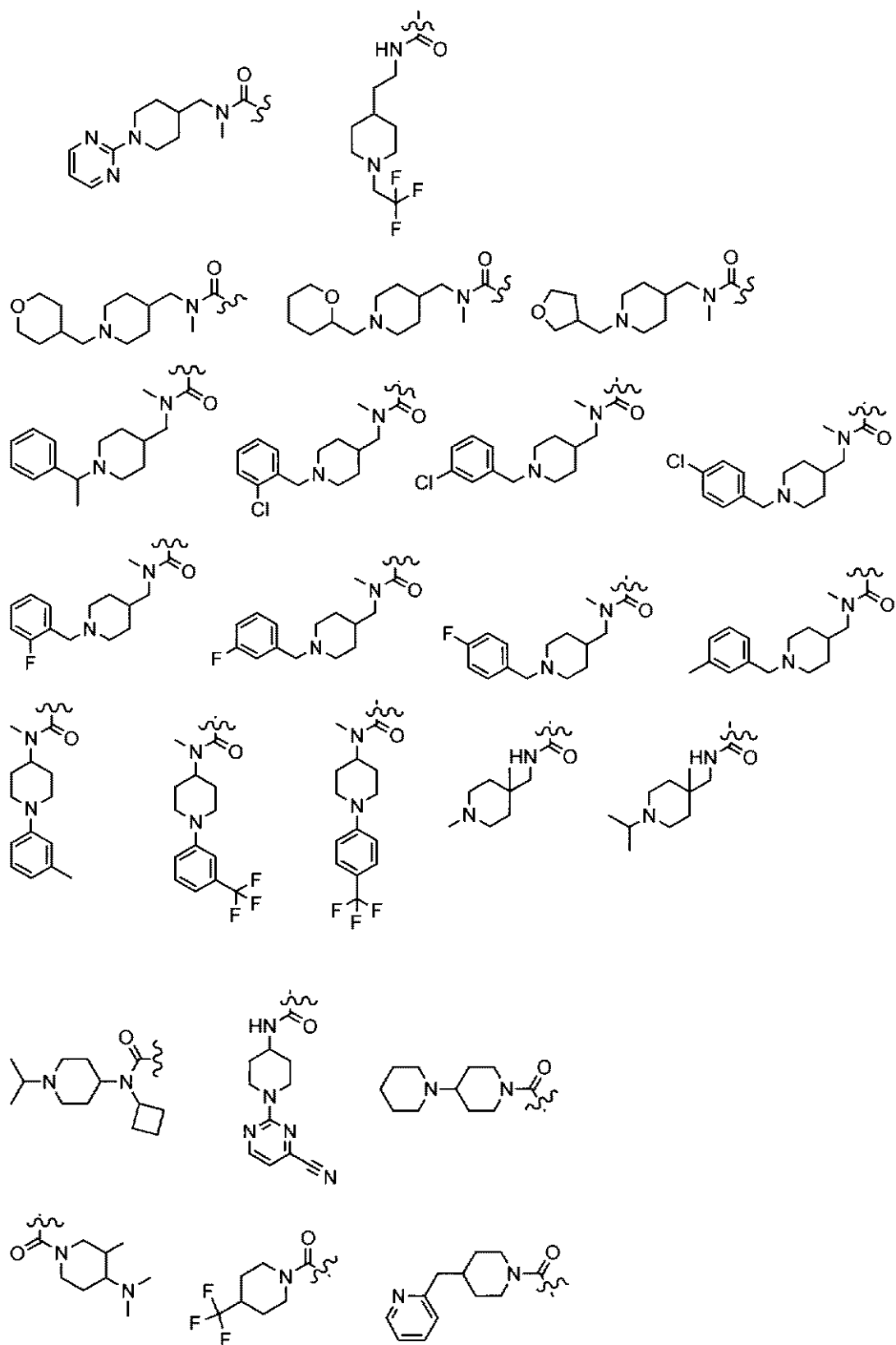


10

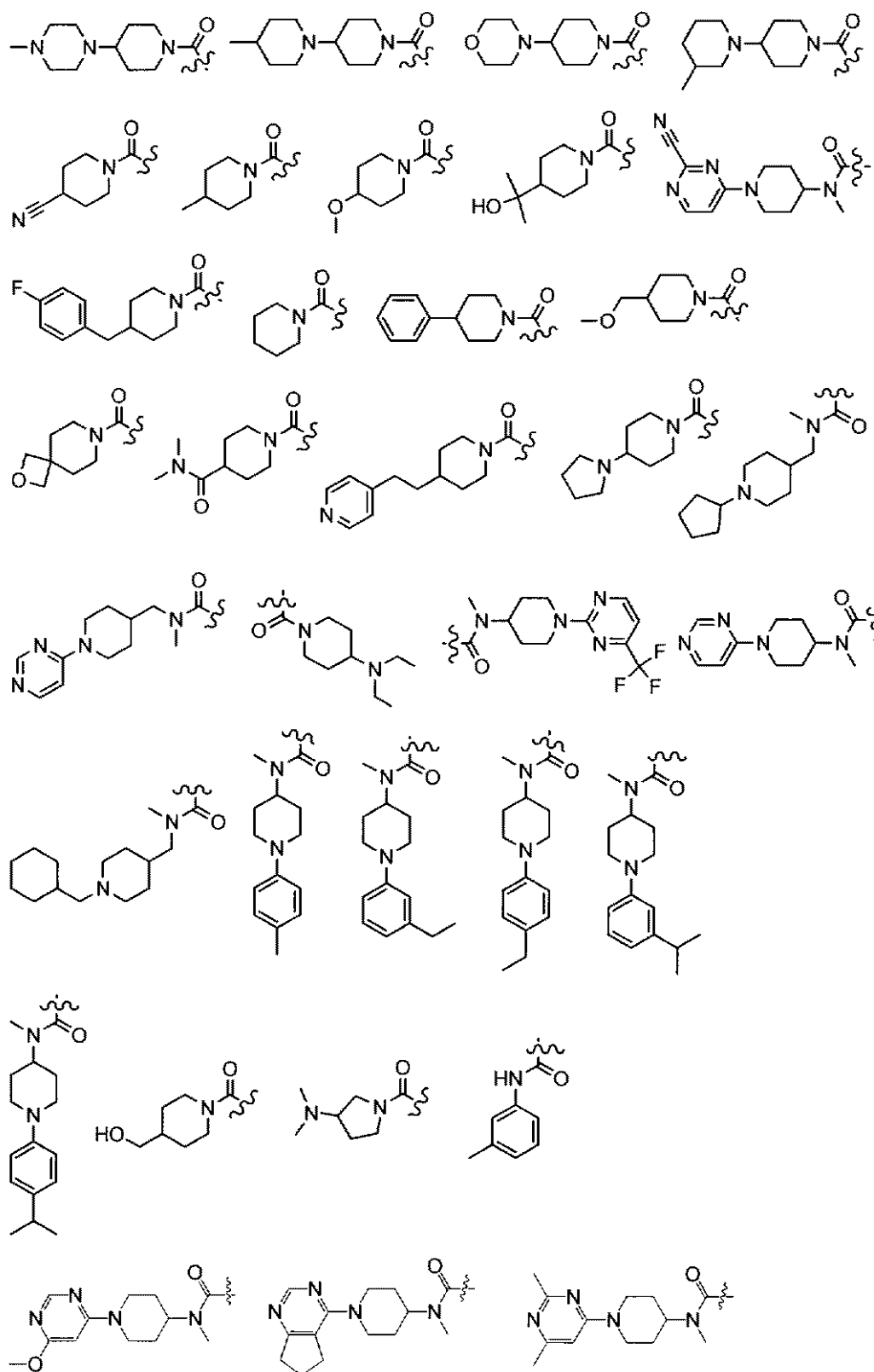
20

30

【化 171】



【化 1 7 2】



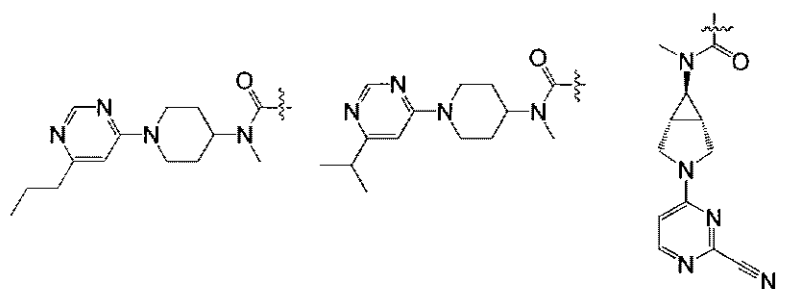
10

20

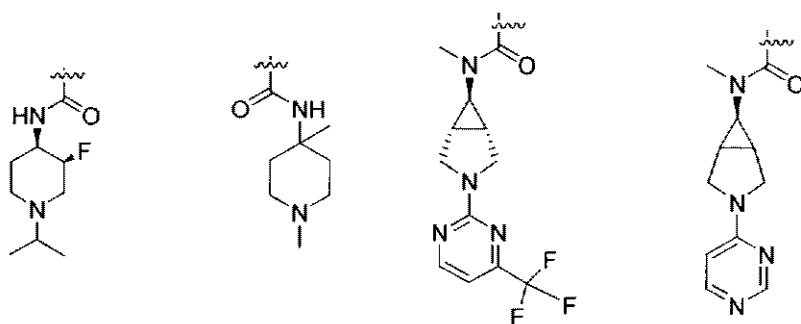
30

40

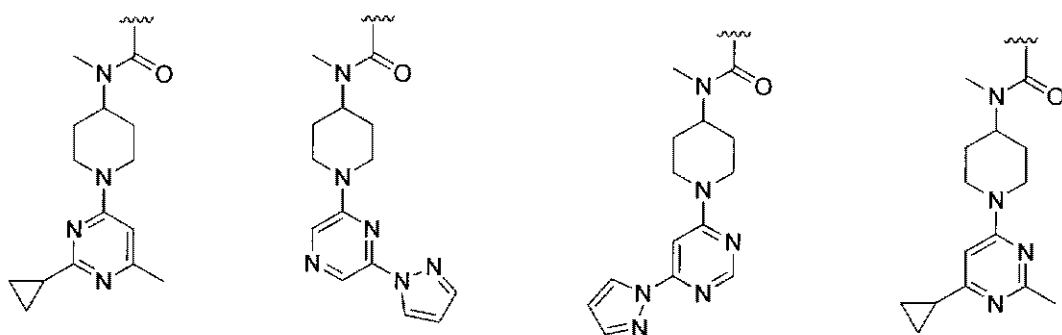
【化 173】



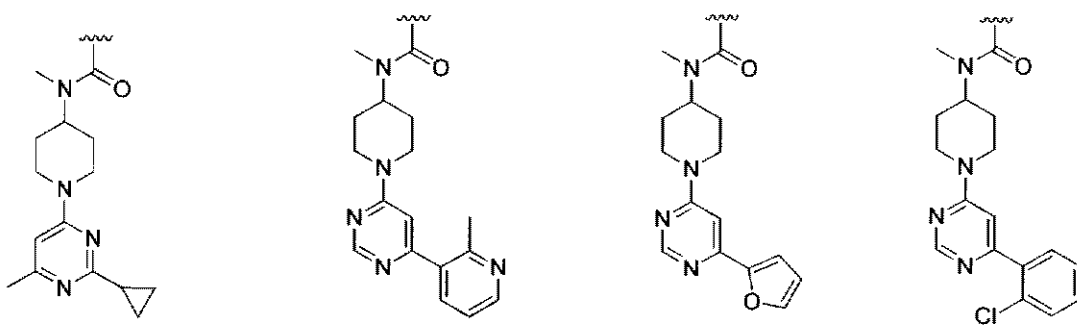
10



20



30

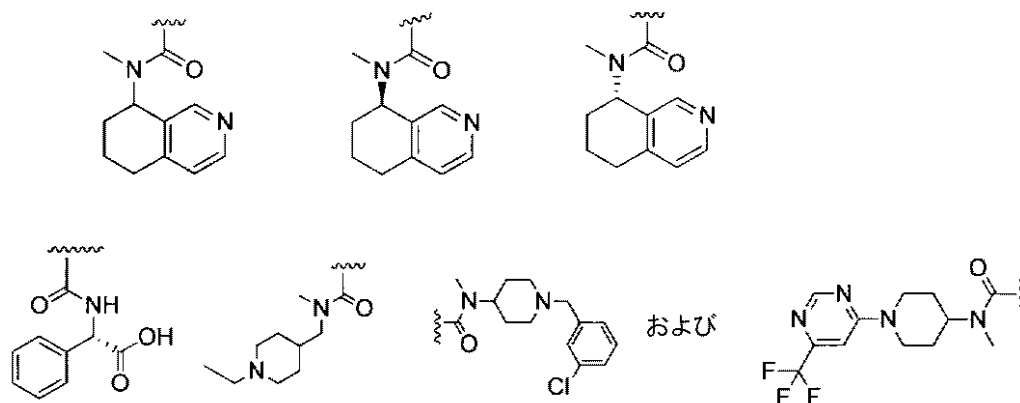


40

【化 1 7 4】



【化 1 7 5】



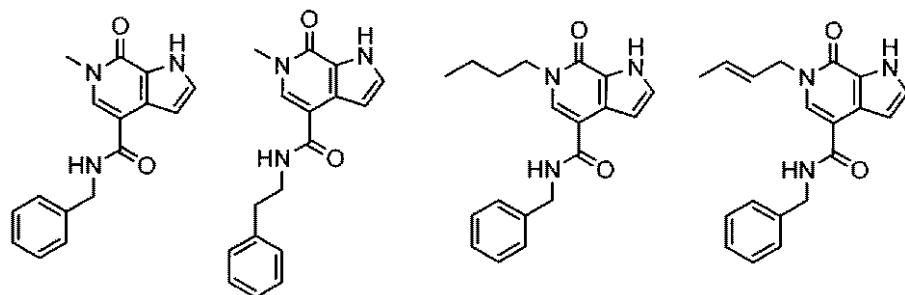
10

から選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

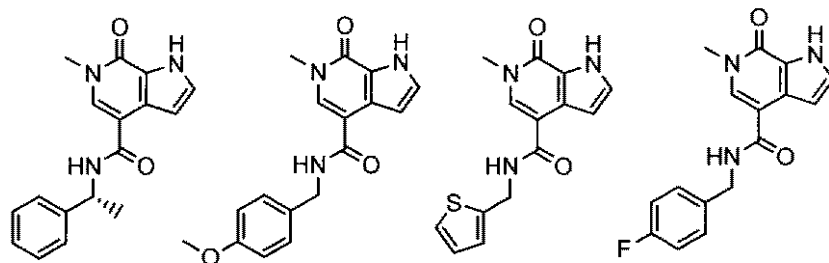
【請求項 2 5】

以下の

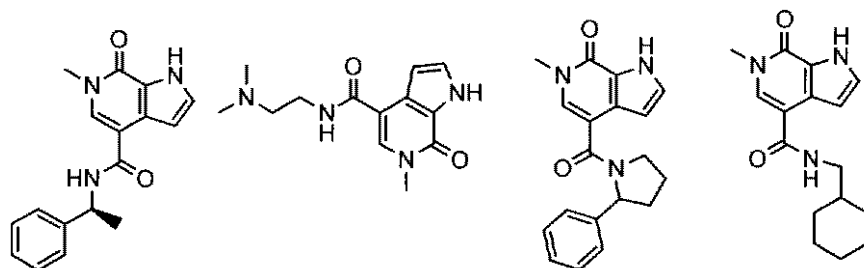
【化 1 7 6】



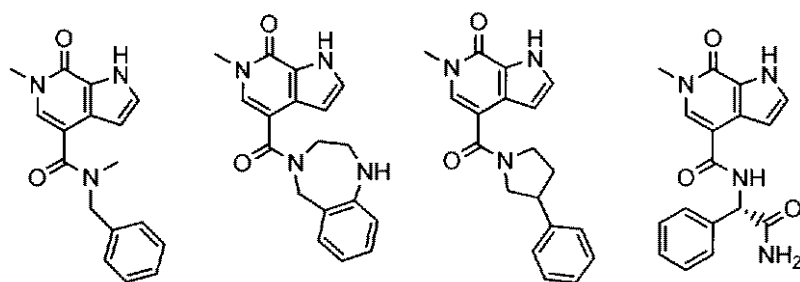
10



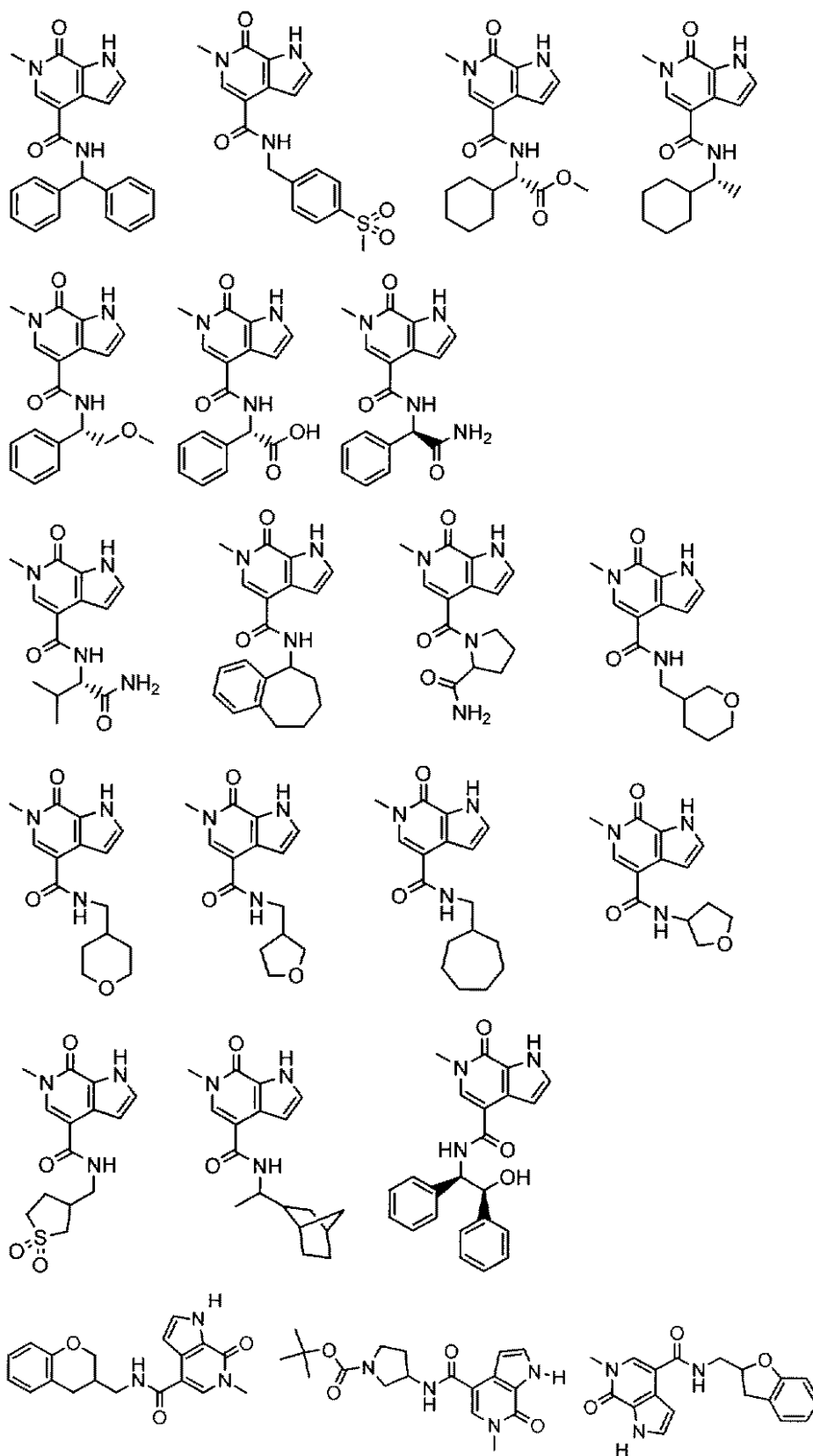
20



30



【化 177】



10

20

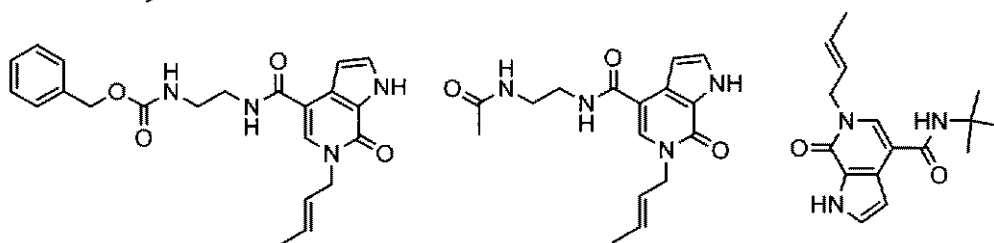
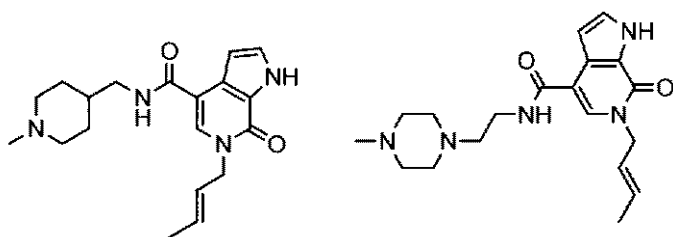
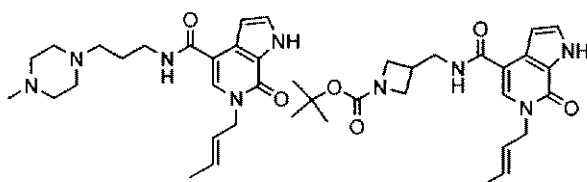
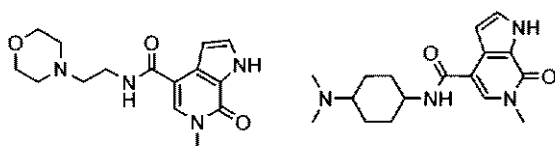
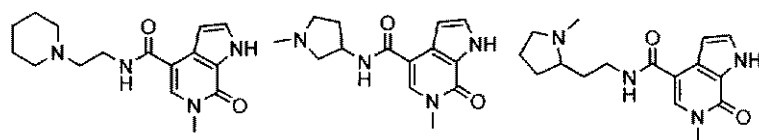
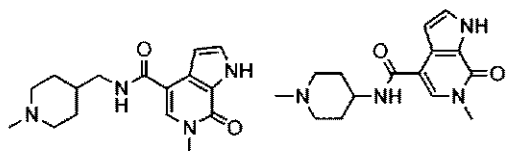
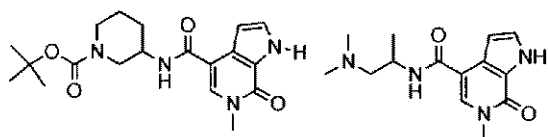
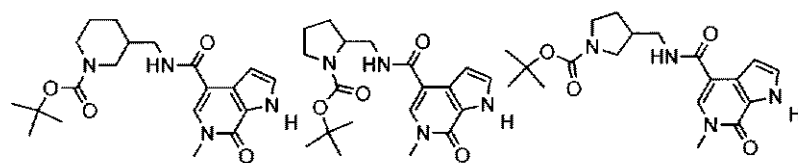
30

40

[illegible]

40

【化 179】



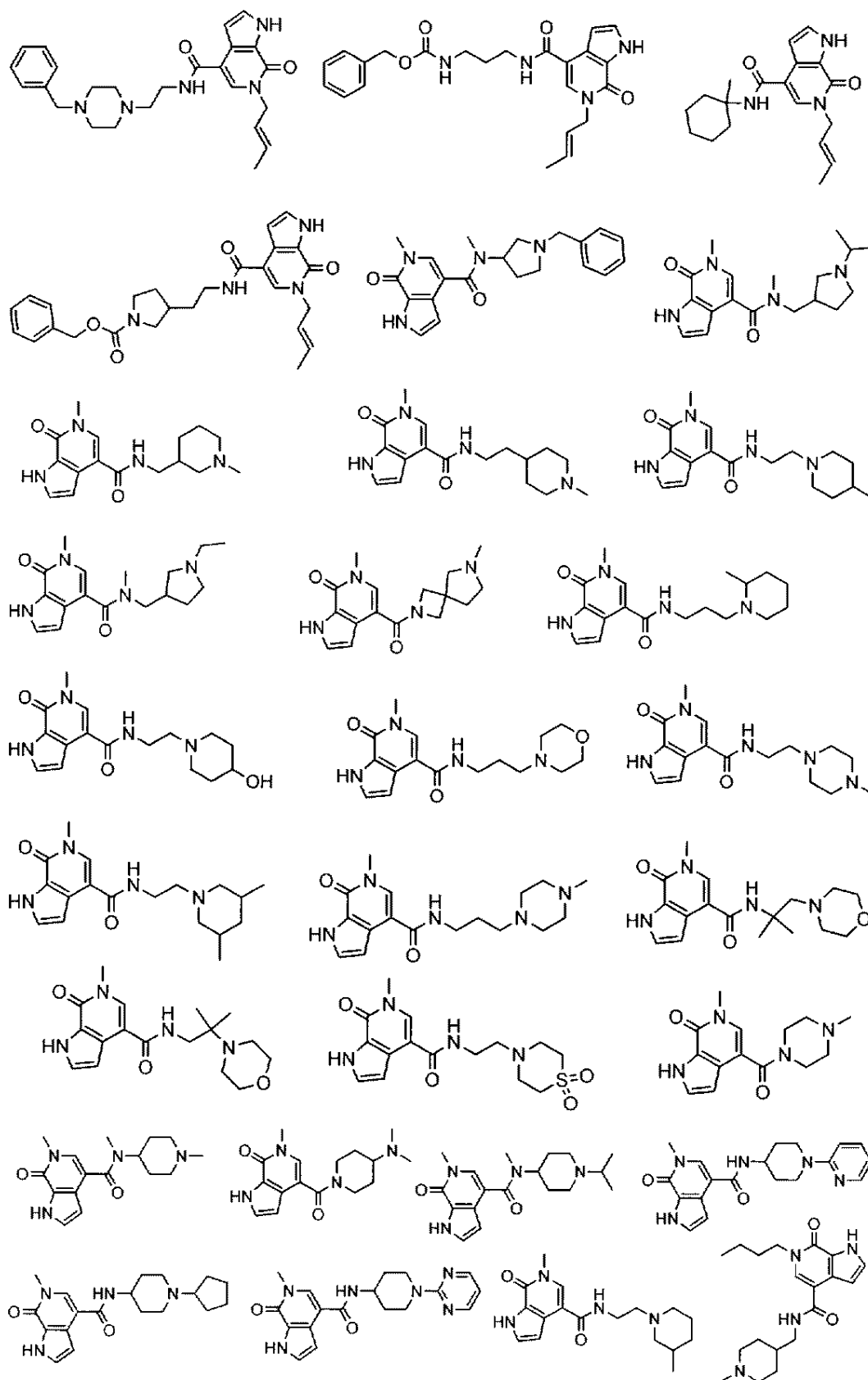
10

20

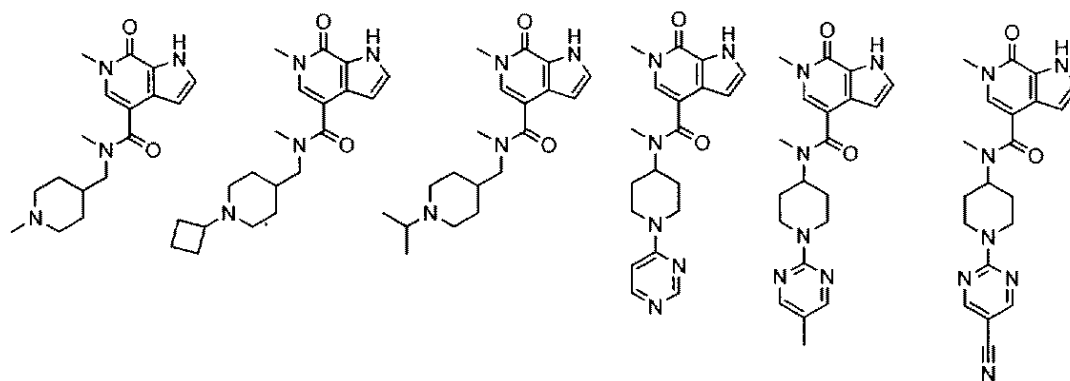
30

40

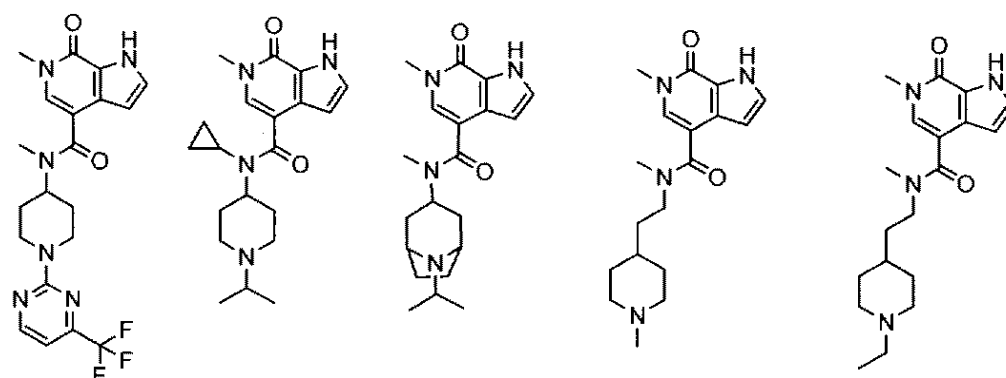
【化 180】



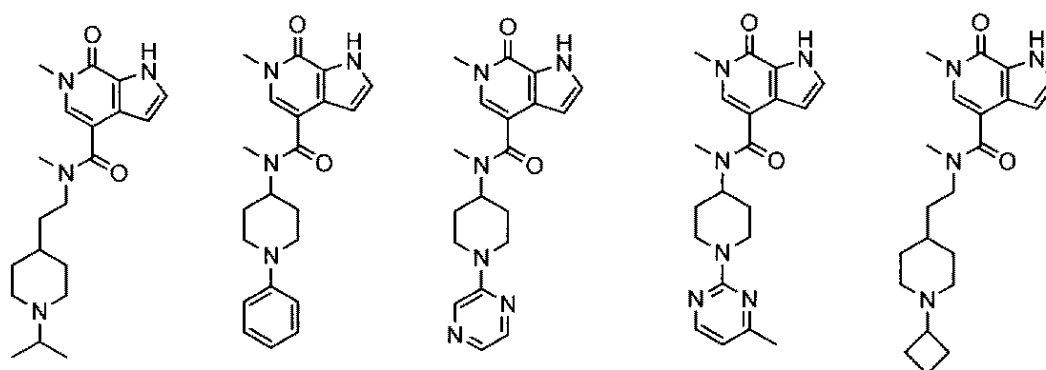
【化 1 8 1】



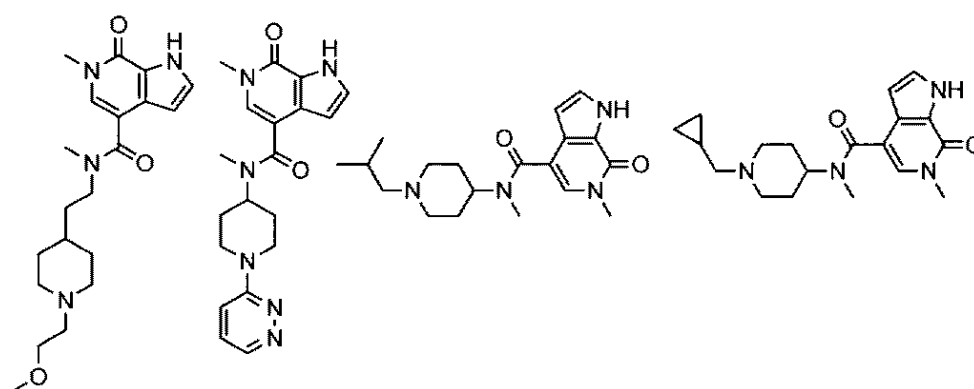
10



20

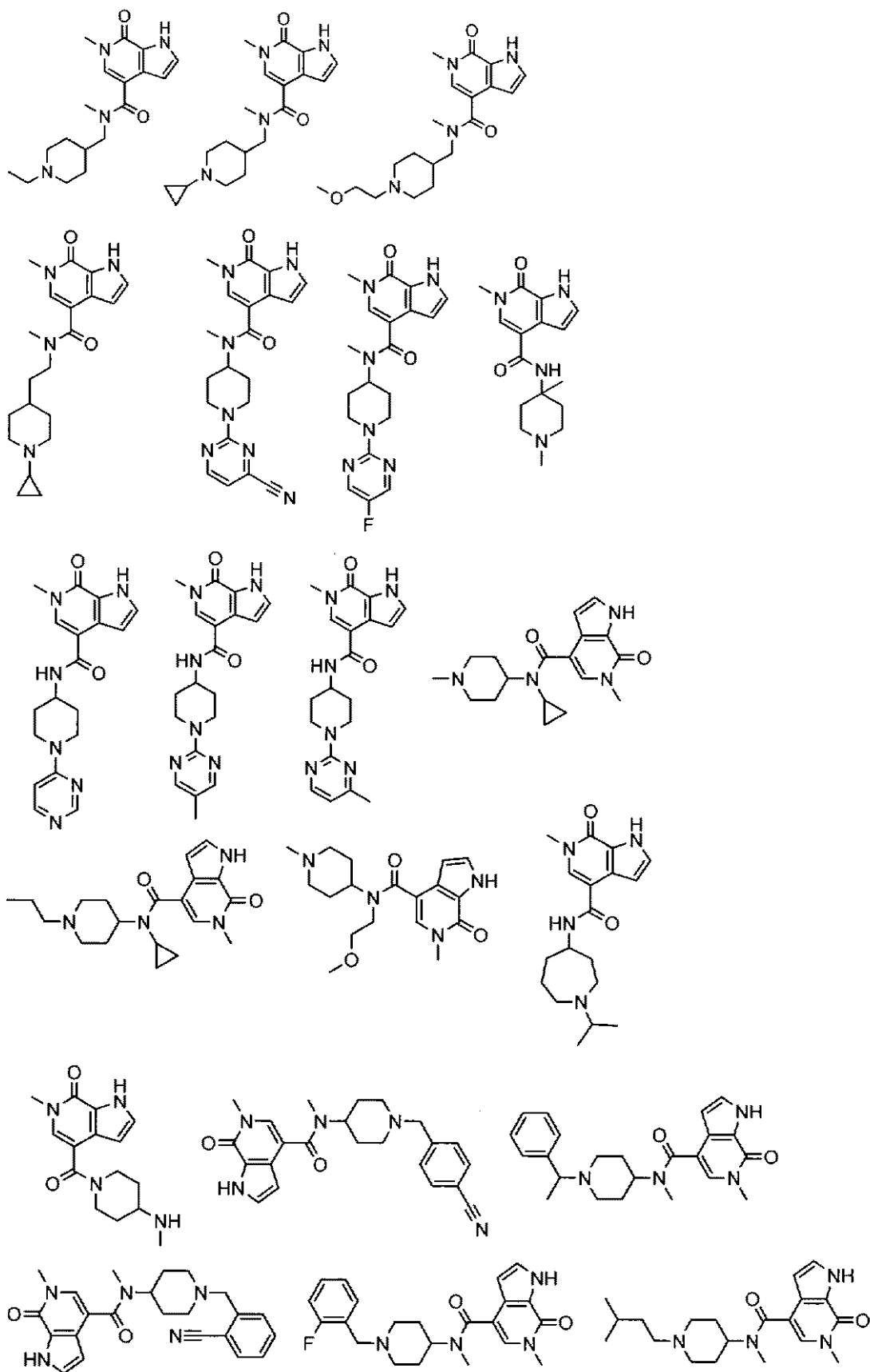


30

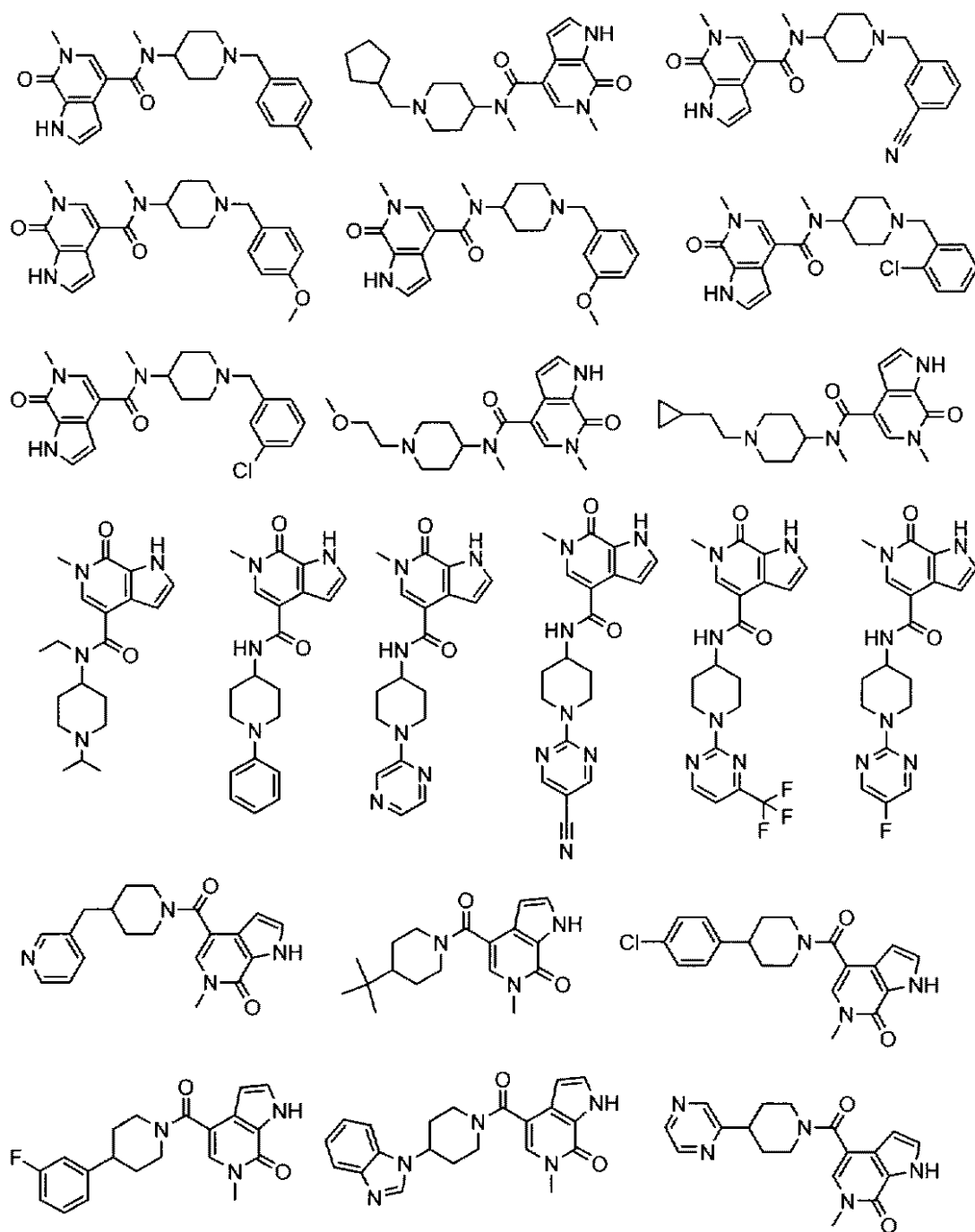


40

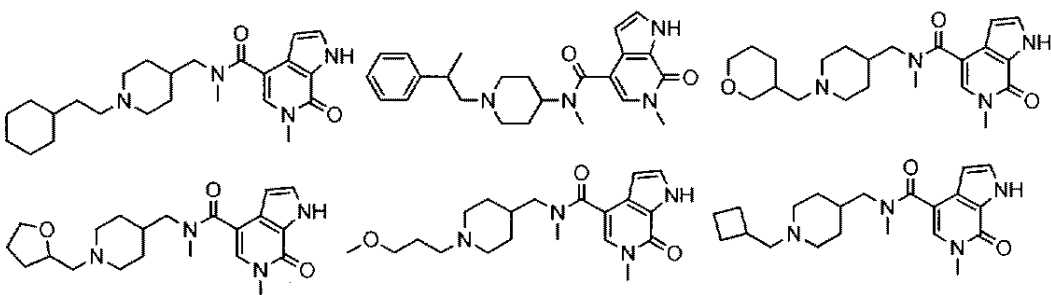
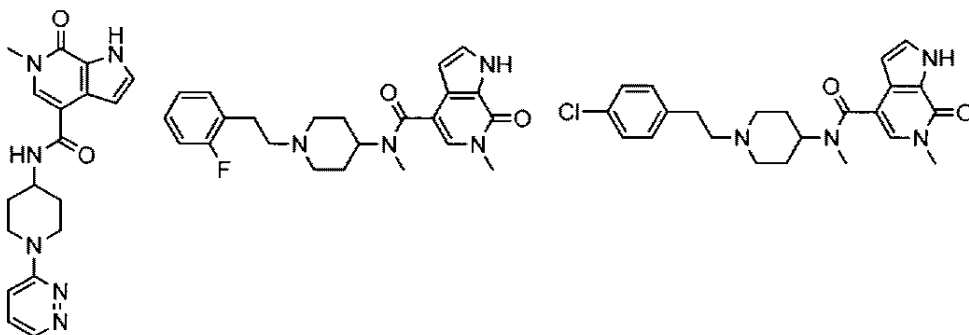
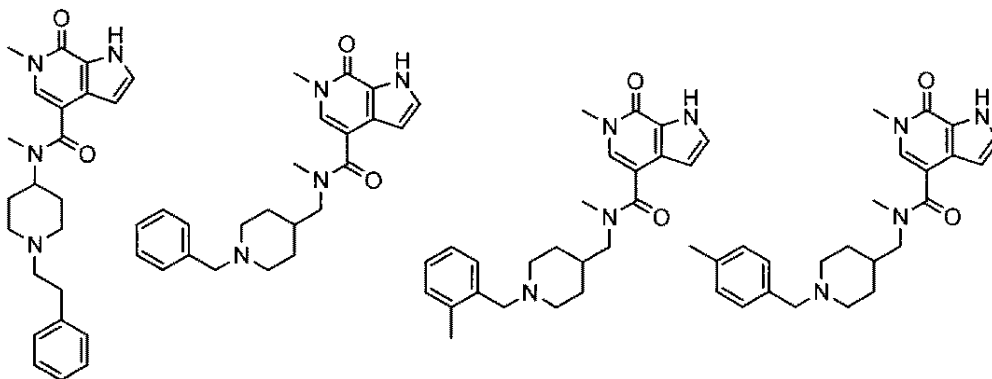
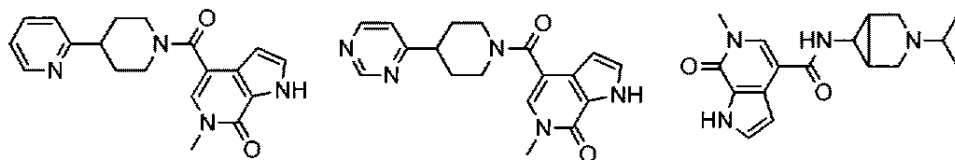
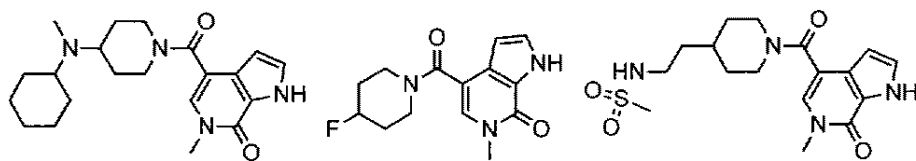
【化 1 8 2】



【化 1 8 3】



【化 1 8 4】

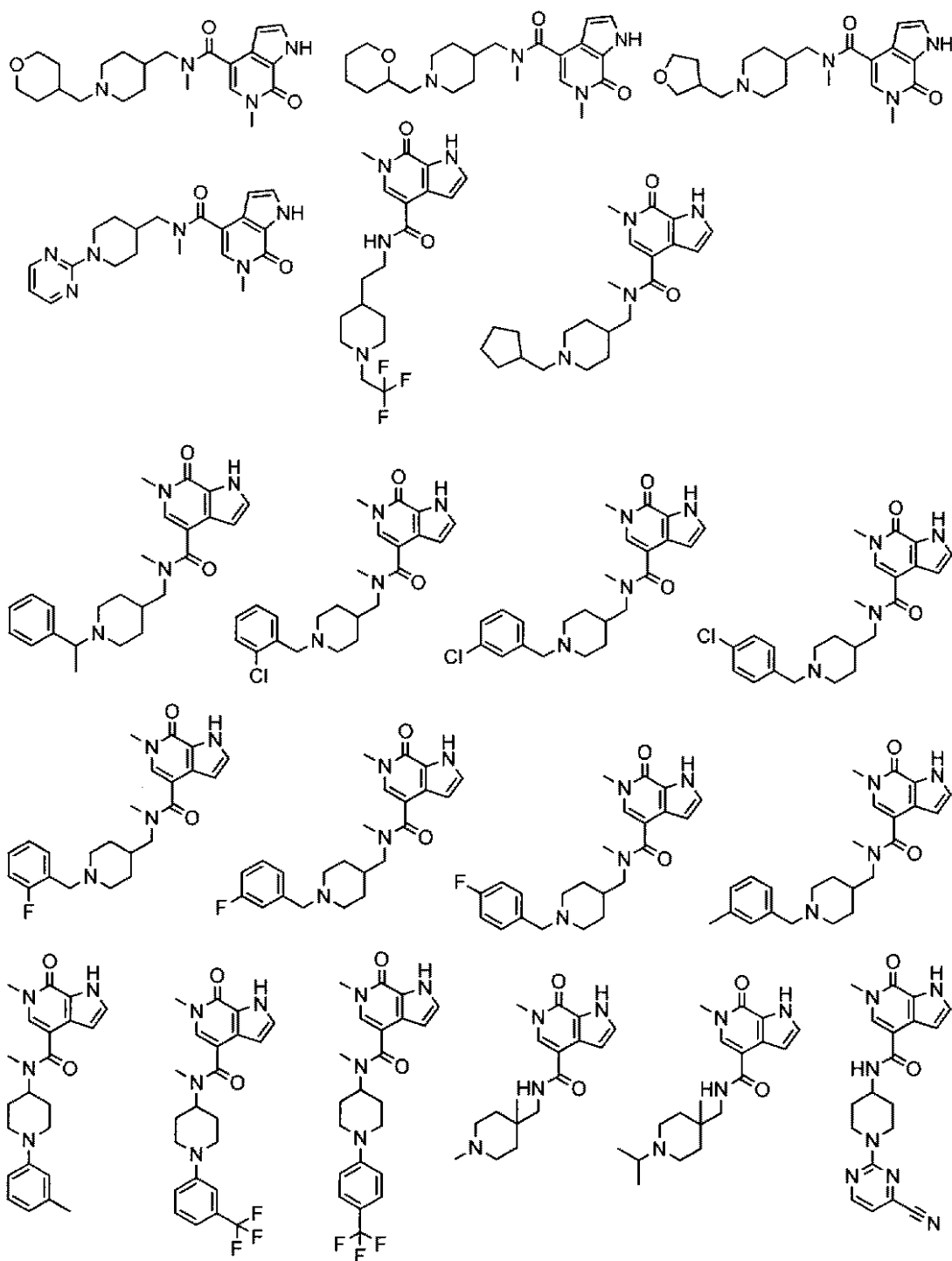


20

30

40

【化 1 8 5】



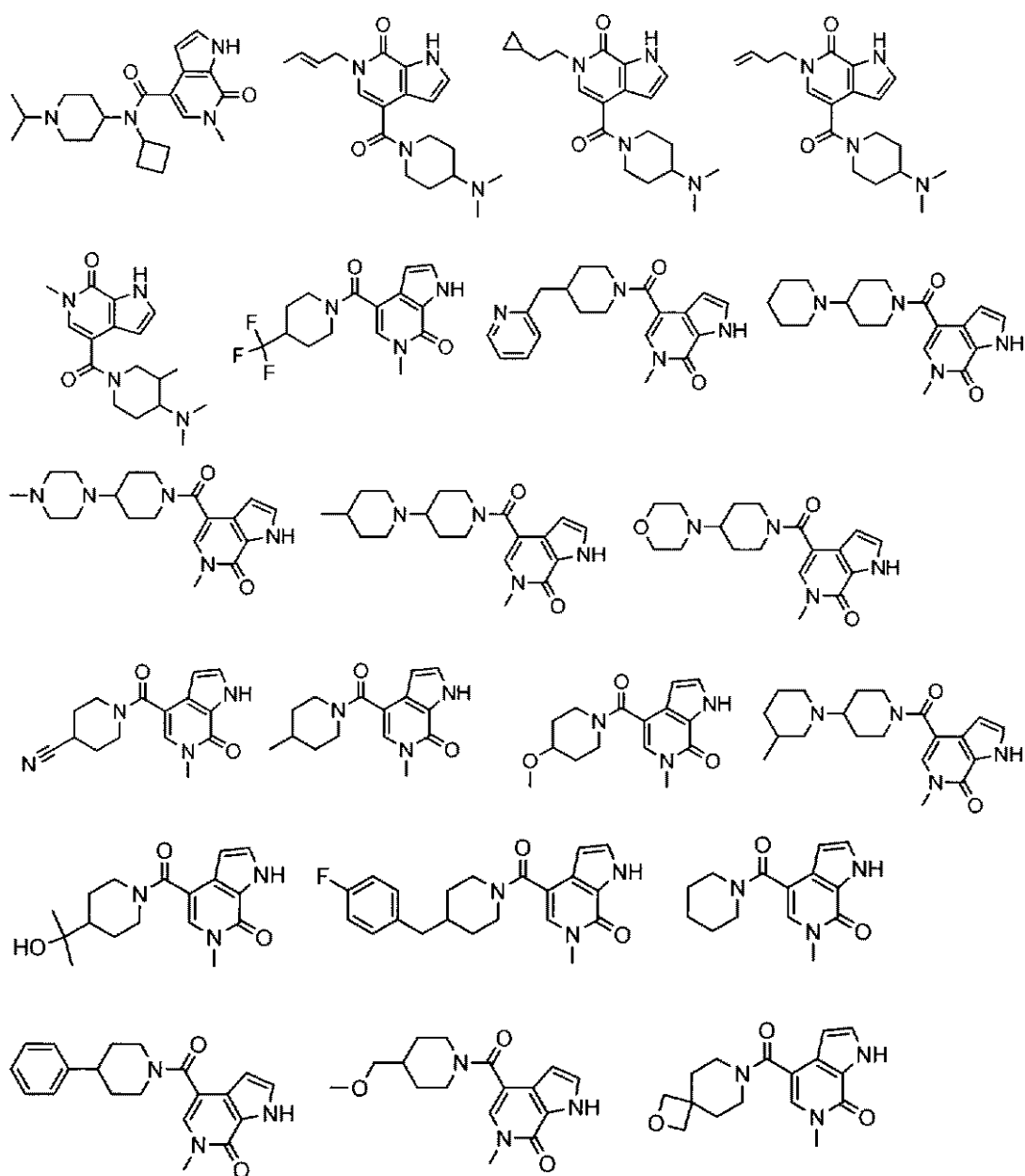
10

20

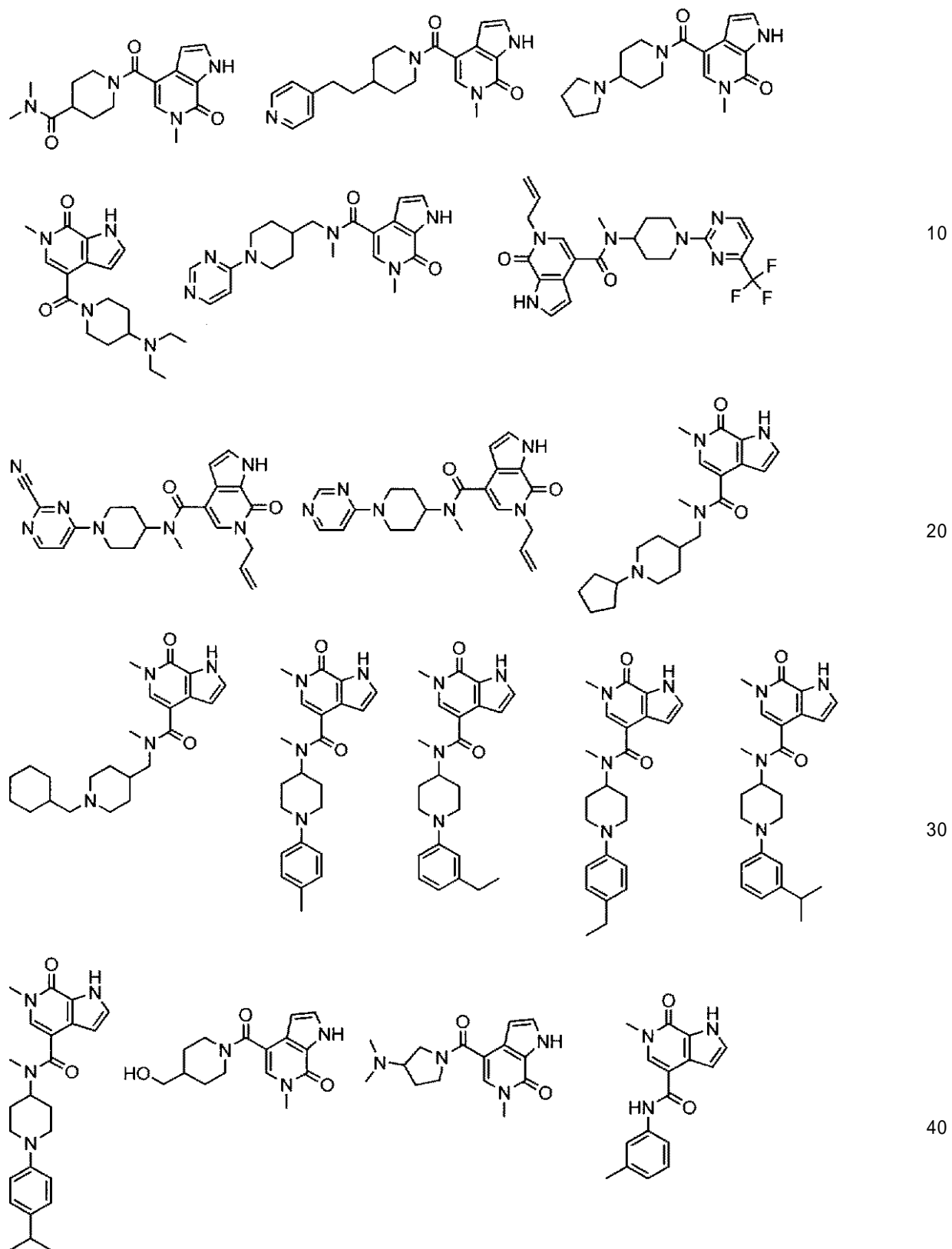
30

40

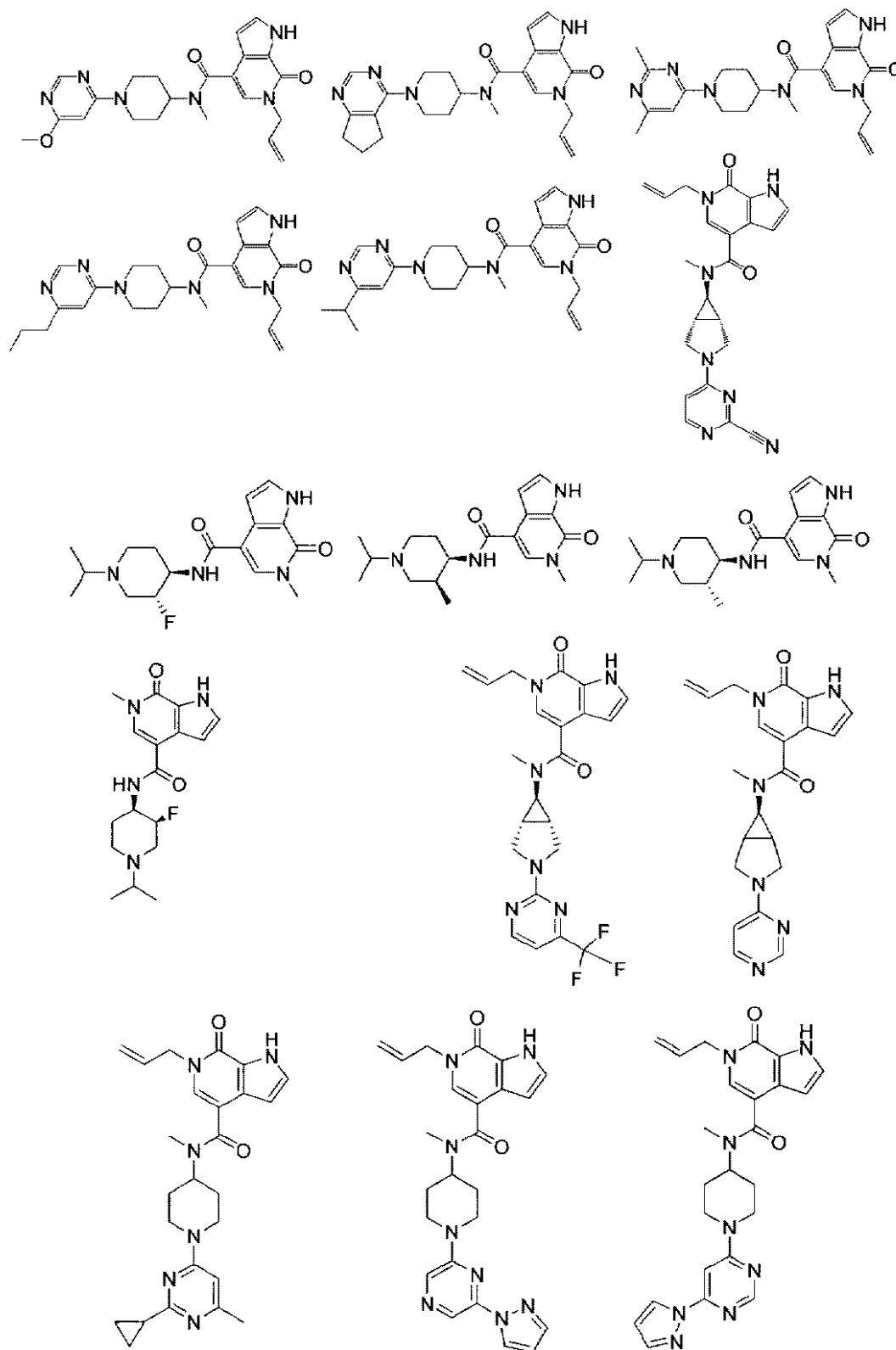
【化 1 8 6】



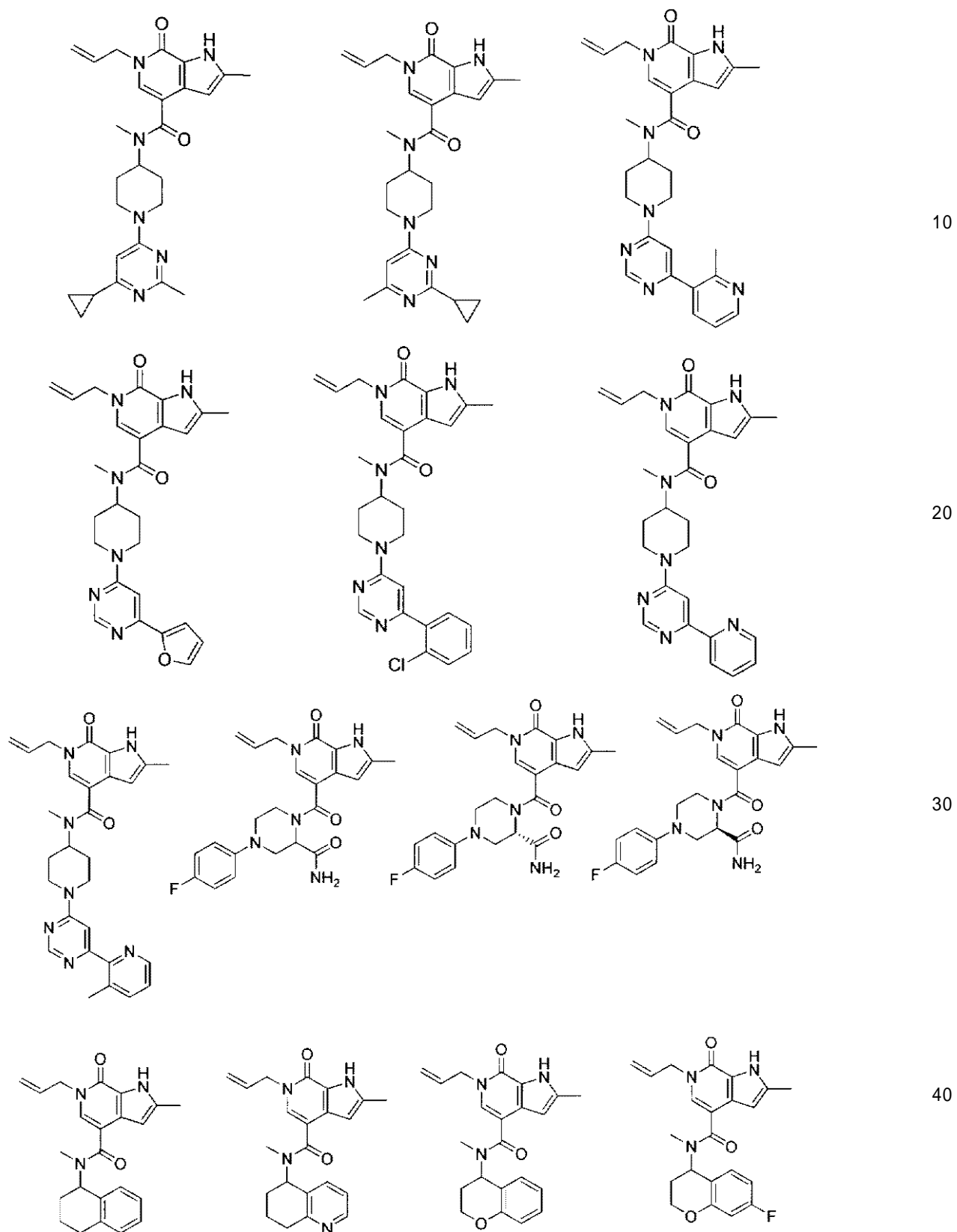
【化 1 8 7】



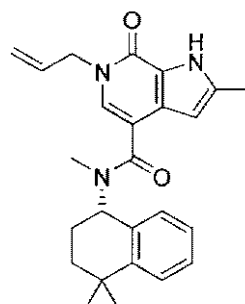
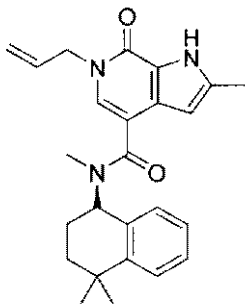
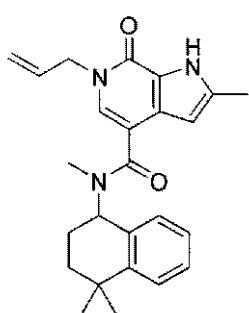
【化 1 8 8】



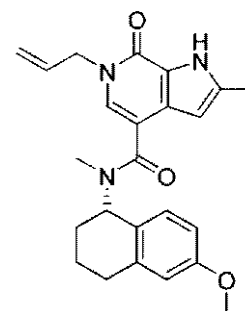
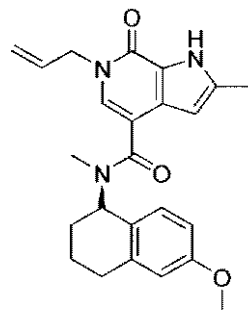
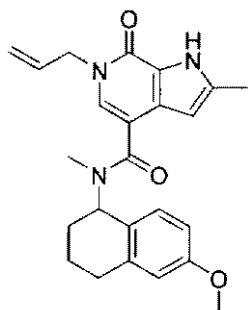
【化 1 8 9】



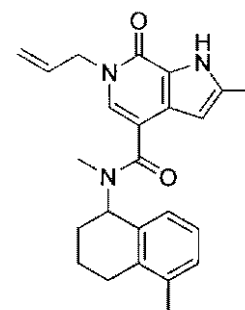
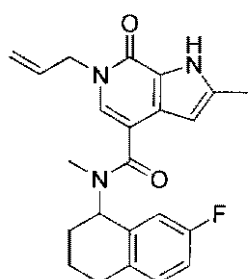
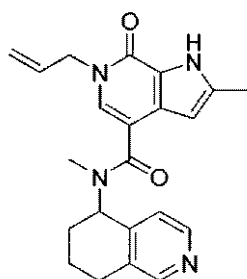
【化 190】



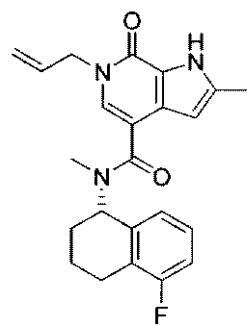
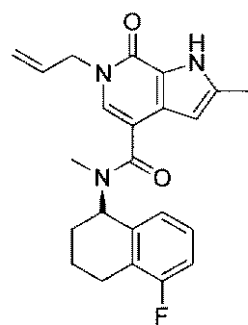
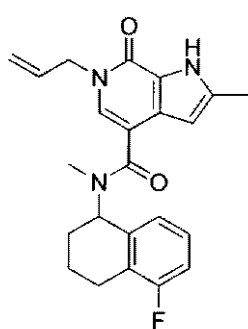
10



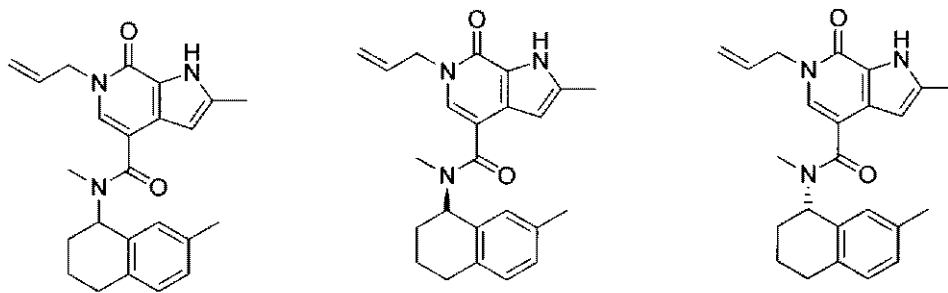
20



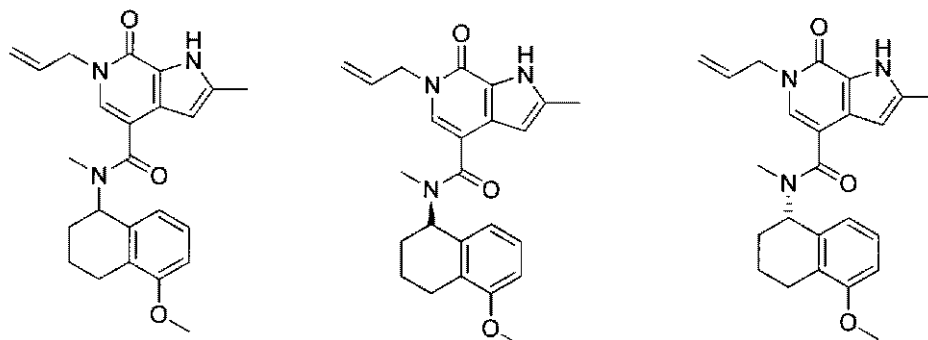
30



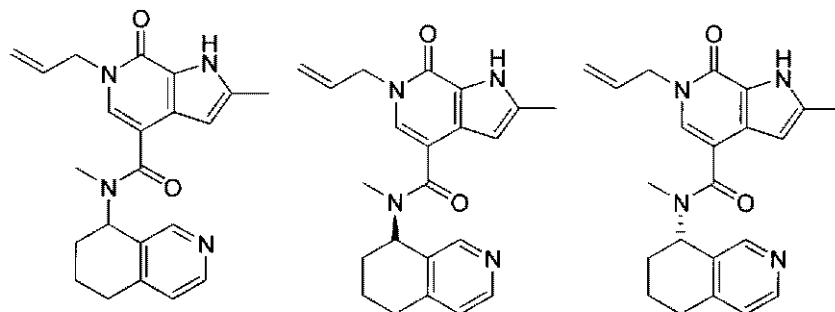
【化 1 9 1】



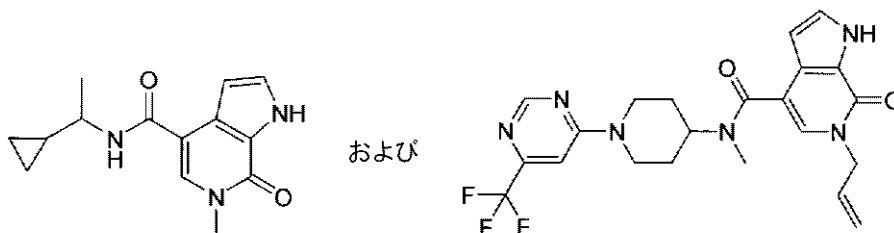
10



20



30



から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物。

40

【請求項 2 7】

さらなる治療剤と組み合わせた請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記さらなる治療剤が化学療法剤である、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

動物におけるプロモドメイン媒介障害を処置するための、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

【請求項 3 0】

前記障害が、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患である、請求項 2 9 に記載の組成物

50

。

【請求項 3 1】

前記がんが、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巣がん、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部がん、血管芽細胞腫、ヘパトーマ、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T 細胞または B 細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、N U T ミッドラインカルシノーマ (N M C)、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚がん、小細胞性肺癌、固形腫瘍 (癌腫および肉腫)、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がん、およびウィルムス腫瘍から選択される、請求項 3 0 に記載の組成物。

10

20

【請求項 3 2】

前記がんが、肺がん、乳がん、膵臓がん、結腸直腸がん、および黒色腫から選択される、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記炎症性障害または前記自己免疫疾患が、アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞動脈炎、線維症、糸球体腎炎、肝血管閉塞、肝炎、下垂体炎、免疫不全症候群、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、骨関節炎、膵臓炎、心包炎、結節性多発性動脈炎、肺臓炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性ショック、甲状腺炎、I 型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、脈管炎、およびウェゲナー肉芽腫症から選択される、請求項 3 0 に記載の組成物。

30

【請求項 3 4】

前記プロモドメインが、ASH1L、ATAD2、ATAD2B、BAZ1A、BAZ1B、BAZ2A、BAZ2B、BPTF、BRD1、BRD2、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8、BRD9、BRDT、BRPF1、BRPF3、BRWD1、BRWD3、CECR2、CREBBP (aka、CBP)、EP300、GCN5L2、KIAA2026、MLL、MLL4、PBRM、PCAF、PHIP、SMARCA2、SMARCA4、SP100、SP110、SP140、SP140L、TAF1、TAF1L、TRIM24、TRIM28、TRIM33、TRIM66、ZMYND8、および ZMYND11 から選択される、請求項 2 9 に記載の組成物。

40

【請求項 3 5】

医薬療法における使用のための、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【請求項 3 6】

プロモドメイン媒介障害の予防的処置または治療的処置のための、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【請求項 3 7】

動物におけるプロモドメイン媒介障害の処置のための医薬を調製するための、請求項 1 ~

50

25のいずれか1項に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

【請求項38】

動物における細胞毒性剤を含むがん処置の有効性を増大させるための、有効量の請求項1～26のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、その薬学的に許容され得る塩、またはその組成物を含む、組成物。

【請求項39】

前記組成物が、前記細胞毒性剤と、前記動物に共投与されることを特徴とする、請求項38に記載の組成物。

【請求項40】

動物における細胞毒性剤に対するがん耐性の発生を遅延させるまたは防止するための組成物であって、請求項1～26のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、その薬学的に許容され得る塩、またはその組成物を含む、組成物。

【請求項41】

動物におけるがん治療に対する応答の持続時間を延長させるための組成物であって、請求項1～26のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、その薬学的に許容され得る塩、またはその組成物を含み、該組成物は、該がん治療を受けている動物に投与されることを特徴とし、該組成物を投与したときの該がん治療に対する応答の持続時間が、該組成物を投与しない該がん治療に対する応答の持続時間を超えて延長される、組成物。

【請求項42】

個体におけるがんを処置するための組成物であって、請求項1～26のいずれか1項に記載の式(I)の化合物、その薬学的に許容され得る塩、またはその組成物を含み、該組成物は、細胞毒性剤と、該個体に共投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項43】

前記細胞毒性剤が、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼIIインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼIIインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH-Aのインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDACインヒビター、プロテアソームインヒビター、およびがん代謝のインヒビターから選択される、請求項42に記載の組成物。

【請求項44】

前記細胞毒性剤がタキサンである、請求項42に記載の組成物。

【請求項45】

前記タキサンがパクリタキセルまたはドセタキセルである、請求項44に記載の組成物。

【請求項46】

前記細胞毒性剤が白金製剤である、請求項42に記載の組成物。

【請求項47】

前記細胞毒性剤がEGFRのアンタゴニストである、請求項42に記載の組成物。

【請求項48】

前記EGFRのアンタゴニストがN-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、請求項47に記載の組成物。

【請求項49】

前記細胞毒性剤がRAFインヒビターである、請求項42に記載の組成物。

【請求項50】

前記RAFインヒビターがBRAFINHIBITターまたはCRAFインヒビターである、請求項49に記載の組成物。

【請求項51】

前記RAFインヒビターがベムラフェニブである、請求項49に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 5 2】

前記細胞毒性剤が P I 3 K インヒビターである、請求項 4 2 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2014年11月10日に出願された米国出願第62/077,711号の優先権の利益を主張し、この米国出願は、本明細書において参考として援用される。

【0002】

発明の技術分野

本発明は、プロモドメインのインヒビターとして有用な化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

クロマチンは、染色体を構成するDNAとタンパク質の複雑な組み合わせである。クロマチンは真核細胞の核内に見出され、ヘテロクロマチン形態（凝集型）とユークロマチン（弛緩型）形態に分類される。クロマチンの主な成分はDNAおよびタンパク質である。ヒストンは、クロマチンの主なタンパク質成分であり、DNAが巻き付くスプールとして作用する。クロマチンの機能は、細胞内で適合するようにDNAをより小さな体積にパッケージングし、DNAを強化して有糸分裂および減数分裂を可能にし、発現およびDNA複製の調節機構としての機能を果たすことである。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質（特に、ヒストンH3およびH4、最も一般的にはコアヌクレオソーム構造を超えて伸長する「ヒストンテール」内）に対する一連の翻訳後修飾によって調節される。ヒストンテールは、タンパク質間相互作用を受けない傾向があり、最も翻訳後修飾を受ける傾向のあるヒストン部分でもある。これらの修飾には、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、およびSUMO化が含まれる。これらのエピジェネティックマークは、ヒストンテール内の特異的残基上にタグを配置する特異的酵素によって書き込まれ、かつ消去され、それにより、エピジェネティック暗号を形成し、次いで、細胞によってクロマチン構造が遺伝子特異的に制御され、それにより転写されるように解釈される。

【0004】

全てのタンパク質クラスのうち、ヒストンは、翻訳後修飾に対する感受性が最も高い。ヒストン修飾は、特異的刺激に応答して付加または除去することができるので動的な修飾であり、この修飾は、クロマチンの構造を変化させ、遺伝子転写を変化させる。別の酵素クラス（すなわち、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）およびヒストンデアセチラーゼ（HDAC）は、特定のヒストンリジン残基をアセチル化または脱アセチル化する（Struhl K., Genes Dev., 1989, 12, 5, 599-606）。

【0005】

プロモドメインは、およそ110アミノ酸長であり、多数のクロマチン関連タンパク質中に見出され、およそ70種のヒトタンパク質中で同定されており、しばしば、他のタンパク質モチーフに隣接する（Jeanmougin F.ら、Trends Biochem. Sci., 1997, 22, 5, 151-153; およびTamkun J.W.ら、Cell, 1992, 7, 3, 561-572）。プロモドメインと修飾ヒストンとの間の相互作用は、クロマチン構造の変化および遺伝子制御の根底にある重要な機構であり得る。プロモドメイン含有タンパク質は、疾患過程（がん、炎症、およびウイルス複製が含まれる）に関与している。例えば、Prinjhaら、Trends Pharm. Sci., 33(3): 146-153(2012)およびMullerら、Expert Rev., 13(29): 1-20(September 2011)を参照のこと。

【0006】

細胞型に応じて特異性を付与し、組織が適切に機能するためには、その環境に密接に影響を受ける異なる転写プログラムを厳格に調節する必要がある。この転写ホメオスタシスの変化は、多数の疾患状態（最も注目すべきはがん、免疫性炎症、神経学的障害、および代謝性疾患）に直接関連する。プロモドメインは、特徴的な疾患関連転写経路を調節する働きをする重要なクロマチン修飾複合体内に存在する。このことは、プロモドメイン含有タンパク質の変異ががんならびに免疫機能障害および神経機能障害に関連するという観察から明らかである。さらに、近年、BRD4のプロモドメインを小分子によって阻害することが自己免疫から心臓肥大まで及ぶ多様なヒト疾患で臨床的に有用であり得ることが見出されている。根源的機構が転写制御にあるので、この阻害が可能である。それ故、ファミリーにわたってプロモドメインを選択的に阻害することにより、ヒト機能障害における新規の治療剤としての様々な機会が生まれる。

10

【0007】

がん、免疫障害、および他のプロモドメイン関連疾患の処置が必要である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

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

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

20

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

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

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

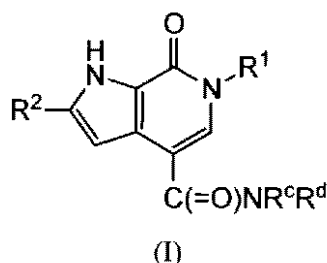
【0009】

発明の概要

30

1つの態様は、式(I)：

【化1】



40

(式中、

R^1 は、H、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、またはカルボシクリルであり、ここで、 R^1 の $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、およびカルボシクリルの各々は、1つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換され；

R^2 は、H、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、または $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルであり、ここで、 R^2 の $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、および $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルの各々は、1つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換され；

各 R^a は、オキソ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、C

50

$C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^V)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^V)_2$ 、 $-O-R^V$ 、 $-S-R^V$ 、 $-O-C(O)-R^V$ 、 $-O-C(O)-O-R^V$ 、 $-C(O)-R^V$ 、 $-C(O)-O-R^V$ 、 $-S(O)-R^V$ 、 $-S(O)_2-R^V$ 、 $-O-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-N(R^V)-C(O)-O-R^V$ 、 $-N(R^V)-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-N(R^V)-C(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)_2-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)-N(R^V)_2$ 、および $-N(R^V)-S(O)_2-N(R^V)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^V)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)-N(R^V)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^V)_2$ 、 $-O-R^V$ 、 $-S-R^V$ 、 $-O-C(O)-R^V$ 、 $-C(O)-R^V$ 、 $-C(O)-O-R^V$ 、 $-S(O)-R^V$ 、 $-S(O)_2-R^V$ 、 $-C(O)-N(R^V)_2$ 、 $-N(R^V)-C(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)-R^V$ 、 $-N(R^V)-S(O)_2-R^V$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

10

各 R^b は、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^W)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^W)_2$ 、 $-S(O)-N(R^W)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^W)_2$ 、 $-O-R^W$ 、 $-S-R^W$ 、 $-O-C(O)-R^W$ 、 $-O-C(O)-O-R^W$ 、 $-C(O)-R^W$ 、 $-C(O)-O-R^W$ 、 $-S(O)-R^W$ 、 $-S(O)_2-R^W$ 、 $-O-C(O)-N(R^W)_2$ 、 $-N(R^W)-C(O)-O-R^W$ 、 $-N(R^W)-C(O)-N(R^W)_2$ 、 $-N(R^W)-C(O)-R^W$ 、 $-N(R^W)-S(O)-R^W$ 、 $-N(R^W)-S(O)_2-R^W$ 、 $-N(R^W)-S(O)-N(R^W)_2$ 、および $-N(R^W)-S(O)_2-N(R^W)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^W)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^W)_2$ 、 $-S(O)-N(R^W)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^W)_2$ 、 $-O-R^W$ 、 $-S-R^W$ 、 $-O-C(O)-R^W$ 、 $-C(O)-R^W$ 、 $-C(O)-O-R^W$ 、 $-S(O)-R^W$ 、 $-S(O)_2-R^W$ 、 $-C(O)-N(R^W)_2$ 、 $-N(R^W)-C(O)-R^W$ 、 $-N(R^W)-S(O)-R^W$ 、 $-N(R^W)-S(O)_2-R^W$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

20

30

R^c および R^d は各々、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^V)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-O-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)$

40

50

) - N(R^h)₂、- S(O) - N(R^h)₂、- S(O)₂ - N(R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C(O) - R^h、- C(O) - R^h、- C(O) - O - R^h、- S(O) - R^h、- S(O)₂ - R^h、- C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - R^h、- N(R^h) - S(O) - R^h、N(R^h) - S(O)₂ - R^h、および C₁ ~ 6 アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および C₁ ~ 6 アルキルは、オキソ、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、シアノ、- O - R^h、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C₁ ~ 6 アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；

または、R^c および R^d が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^v)₂、- CN、- C(O) - N(R^h)₂、- S(O) - N(R^h)₂、- S(O)₂ - N(R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C(O) - R^h、- O - C(O) - O - R^h、- C(O) - R^h、- C(O) - O - R^h、- S(O) - R^h、- S(O)₂ - R^h、- O - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - OR^h、- N(R^h) - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - R^h、- N(R^h) - S(O) - R^h、- N(R^h) - S(O)₂ - R^h、- N(R^h) - S(O) - N(R^h)₂、および - N(R^h) - S(O)₂ - N(R^h)₂ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し、ここで、任意の C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、C₁ ~ 6 アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^h)₂、- CN、- C(O) - N(R^h)₂、- S(O) - N(R^h)₂、- S(O)₂ - N(R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C(O) - R^h、- O - C(O) - O - R^h、- C(O) - R^h、- C(O) - O - R^h、- S(O) - R^h、- S(O)₂ - R^h、- O - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - OR^h、- N(R^h) - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - R^h、- N(R^h) - S(O) - R^h、- N(R^h) - S(O)₂ - R^h、- N(R^h) - S(O) - N(R^h)₂、および - N(R^h) - S(O)₂ - N(R^h)₂ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 C₁ ~ 6 アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロおよび C₁ ~ 6

各 R^h は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2つの R^h が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^v は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^v が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^w は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または 2 つの R^w が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する) の化合物またはその塩を含む。

10

【0010】

別の態様は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物を含む。

【0011】

別の態様は、動物 (例えば、ヒトなどの哺乳動物) におけるプロモドメイン媒介障害を処置する方法であって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。

【0012】

別の態様は、医薬療法における使用のための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

20

【0013】

別の態様は、プロモドメイン媒介障害の予防的処置または治療的処置のための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む。

【0014】

別の態様は、動物 (例えば、ヒトなどの哺乳動物) におけるプロモドメイン媒介障害を処置するための医薬を調製するための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。

【0015】

別の態様は、プロモドメインの研究のための化合物を含む。

【0016】

別の態様は、式 (I) の化合物またはその塩の調製に有用な本明細書中に開示の合成中間体および合成プロセスを含む。

30

【発明を実施するための形態】

【0017】

詳細な説明

化合物および定義

定義および用語を以下により詳細に記載する。化学元素を、元素周期表、CAS バージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed に従って同定する。

【0018】

40

別段の定めがある場合を除き、式 I の化合物には、所与の構造の鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体 (または配座異性体) の形態が含まれる。例えば、各不斉中心に対して R 型および S 型の立体配置、Z 型および E 型の二重結合異性体、Z 型および E 型の配座異性体、単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体 (または配座異性体) の混合物が含まれる。別段の定めがある場合を除き、本明細書中に記載の構造の全ての互変異性型が含まれる。さらに、別段の定めがある場合を除き、本明細書中に記載の構造は、1 つまたは複数の同位体が豊富な原子の存在のみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、1 つまたは複数の水素を重水素またはトリチウムで、炭素を ^{13}C 炭素または ^{14}C 炭素で、窒素を ^{15}N 窒素で、硫黄を ^{33}S 硫黄、 ^{34}S 硫黄、または ^{36}S 硫黄で、または酸素を ^{17}O 酸素または ^{18}O 酸素で

50

独立して置き換えまたは富化した式 I の化合物が含まれる。かかる化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療剤として有用である。

【0019】

特定の鏡像異性体を記載する場合、ある特定の実施形態では、この特定の鏡像異性体を、対応する鏡像異性体を実質的に含まないで提供することができ、この特定の鏡像異性体を、「光学的に富化された」ということもできる。「光学的に富化された」は、本明細書中で使用する場合、鏡像異性体の混合物が一方の鏡像異性体の比率が有意により高いように構成されていることを意味し、鏡像体過剰率 (e e %) で記載することができる。ある特定の実施形態では、鏡像異性体の混合物は、少なくとも約 90 重量%の所与の鏡像異性体 (約 90 % e e) から構成されている。他の実施形態では、鏡像異性体の混合物は、少なくとも約 95 重量%、98 重量%、または 99 重量%の所与の鏡像異性体 (約 95 %、98 %、または 99 % e e) から構成されている。鏡像異性体およびジアステレオマーを、当業者に公知の任意の方法 (一方の立体異性体が他方より溶解性が高い溶媒からの再結晶、キラル高圧液体クロマトグラフィ (HPLC)、超臨界流体クロマトグラフィ (SFC)、キラル塩の形成および結晶化が含まれる) によってラセミ混合物から単離し、次いで、任意の上記方法によって分離するか、または不斉合成によって調製し、任意選択的にさらに富化することができる。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilenら、Tetrahedron 33 : 2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照のこと。

【0020】

用語「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の原子 (例えば、1つまたは複数の、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素 (窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態; および任意の窒素の四級化形態を含む)) から独立して選択される任意の原子を意味する。

【0021】

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

【0022】

用語「オキソ」は、=O または (= O)₂ をいう。

【0023】

用語「不飽和」は、本明細書中で使用する場合、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0024】

単独またはより大きな部分の一部として使用される用語「カルボシクリル」は、3 ~ 20 個の炭素原子を有する飽和、部分不飽和、または芳香族の環系をいう。1つの実施形態では、カルボシクリルは、3 ~ 12 個の炭素原子 (C₃ ~ C₁₂) を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、C₃ ~ C₈、C₃ ~ C₁₀、または C₅ ~ C₁₀ を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは、単環として、C₃ ~ C₈、C₃ ~ C₆、または C₅ ~ C₆ を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、二環として、C₇ ~ C₁₂ を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、スピロ系として、C₅ ~ C₁₂ を含む。単環式カルボシクリルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1 - シクロペンタ - 1 - エニル、1 - シクロペンタ - 2 - エニル、1 - シクロペンタ - 3 - エニル、シ

クロヘキシル、ペルジユウテリオシクロヘキシル、1 - シクロヘキサ - 1 - エニル、1 - シクロヘキサ - 2 - エニル、1 - シクロヘキサ - 3 - エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、フェニル、およびシクロドデシルが含まれ；7 ~ 12 個の環原子を有する二環式カルボシクリルには、[4 , 3]、[4 , 4]、[4 , 5]、[5 , 5]、[5 , 6]、または [6 , 6] 環系（例えば、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、ナフタレン、およびビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン）が含まれ；スピロカルボシクリルには、スピロ [2 . 2] ペンタン、スピロ [2 . 3] ヘキサン、スピロ [2 . 4] ヘプタン、スピロ [2 . 5] オクタン、およびスピロ [4 . 5] デカンが含まれる。用語カルボシクリルには、本明細書中で定義のアリール環系が含まれる。用語カルボシクリル (c a r b o c y c l) には、シクロアルキル環（例えば、飽和または部分不飽和の単環、二環、またはスピロ環の炭素環）も含まれる。

10

【 0 0 2 5 】

用語「アルキル」は、本明細書中で使用する場合、飽和した直鎖または分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルをいう。1つの実施形態では、アルキルラジカルは、1 ~ 18 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_{18}$) である。他の実施形態では、アルキルラジカルは、 $C_0 \sim C_6$ 、 $C_0 \sim C_5$ 、 $C_0 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_5$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、または $C_1 \sim C_3$ である。 C_0 アルキルは、結合をいう。アルキル基の例には、メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1 - プロピル (n - Pr、n - プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2 - プロピル (i - Pr、i - プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1 - ブチル (n - Bu、n - ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - メチル - 1 - プロピル (i - Bu、i - ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2 - ブチル (s - Bu、s - ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2 - メチル - 2 - プロピル (t - Bu、t - ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1 - ペンチル (n - ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3 - ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2 - メチル - 2 - ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3 - メチル - 1 - ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2 - メチル - 1 - ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1 - ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3 - ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2 - メチル - 2 - ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4 - メチル - 2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3 - メチル - 3 - ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2 - メチル - 3 - ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2 , 3 - ジメチル - 2 - ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3 , 3 - ジメチル - 2 - ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、およびドデシルが含まれる。

20

30

【 0 0 2 6 】

用語「アルケニル」は、本明細書中で使用する場合、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルを指す。アルケニルには、「シス」および「トランス」配向、あるいは、「E」および「Z」配向を有するラジカルが含まれる。一例では、アルケニルラジカルは、2 ~ 18 個の炭素原子 ($C_2 \sim C_{18}$) である。他の例では、アルケニルラジカルは、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、または $C_2 \sim C_3$ である。例には、エテニルまたはビニル ($-CH=CH_2$)、プロパ - 1 - エニル ($-CH=CHCH_3$)、プロパ - 2 - エニル ($-CH_2CH=CH_2$)、2 - メチルプロパ - 1 - エニル、ブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、ブタ - 1 , 3 - ジエニル、2 - メチルブタ - 1 , 3 - ジエン、ヘキサ - 1 - エニル、ヘキサ - 2 - エニル、ヘキサ - 3 - エニル、ヘキサ - 4 - エニル、およびヘキサ - 1 , 3 - ジエニルが含まれるが、これらに限定されない。

40

50

【 0 0 2 7 】

用語「アルキニル」は、本明細書中で使用する場合、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の一価の炭化水素ラジカルをいう。一例では、アルキニルラジカルは、2 ~ 18個の炭素原子 ($C_2 \sim C_{18}$) である。他の例では、アルキニルラジカルは、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、または $C_2 \sim C_3$ である。例には、エチニル ($-C \equiv CH$)、プロパ - 1 - イニル ($-C \equiv CCH_3$)、プロパ - 2 - イニル (プロパルギル、 $-CH_2C \equiv CH$)、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、およびブタ - 3 - イニルが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 8 】

用語「アルコキシ」は、式 - OR (式中、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはカルボシクリル (carbocycl) である) によって表される直鎖または分枝鎖の一価のラジカルをいう。アルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、およびシクロプロポキシが含まれる。

10

【 0 0 2 9 】

用語「ハロアルキル」は、本明細書中で使用する場合、1つまたは複数の (例えば、1、2、3、または4個の) ハロ基で置換された本明細書中に定義のアルキルをいう。

【 0 0 3 0 】

単独または「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、系内の少なくとも1つの環が芳香族である、単環、二環、または三環の炭素環系 (縮合環が含まれる) をいう。用語「アリール」を、用語「アリール環」と互換的に使用することができる。1つの実施形態では、アリールには、6 ~ 18個の炭素原子を有する基が含まれる。別の実施形態では、アリールには、6 ~ 10個の炭素原子を有する基が含まれる。アリール基の例には、1つまたは複数の本明細書中に記載の置換基で置換されても、独立して置換されてもよいフェニル、ナフチル、アントラセニル (anthracyl)、ピフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル、1H - インデニル、および2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデニルなどが含まれる。特定のアリールはフェニルである。別の実施形態では、アリールには、1つまたは複数の炭素環式環と縮合し、ラジカルまたは結合点が芳香環上に存在する、アリール環 (インダニル、ナフチミジル、またはテトラヒドロナフチルなど) が含まれる。

20

30

【 0 0 3 1 】

単独またはより大きな部分 (例えば、「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」) の一部として使用される用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環が芳香族であり、かつ、少なくとも1つのヘテロ原子を含む、5 ~ 14個の環原子を有する単環系、二環系、または三環系をいう。1つの実施形態では、ヘテロアリールには、1つまたは複数の環原子が、独立して任意選択的に置換された窒素、硫黄、または酸素である4 ~ 6員の単環式芳香族基が含まれる。別の実施形態では、ヘテロアリールには、1つまたは複数の環原子が、独立して任意選択的に置換された窒素、硫黄、または酸素である5 ~ 6員の単環式芳香族基が含まれる。例示的なヘテロアリール基には、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ [1, 5 - b] ピリダジニル、イミダゾール [1, 2 - a] ピリミジニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、1, 3 - チアゾール - 2 - イル、1, 3, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1, 3 - オキサゾール - 2 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1H - テトラゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - イル、およびピリド - 2 - イル N - オキシドが含まれる。用語「ヘテロアリール」には、ヘテロアリールが1つまたは複数のアリール

40

50

環、カルボシクリル環、またはヘテロシクリル環と縮合し、ラジカルまたは結合点がヘテロアリール環上に存在する基も含まれる。制限されない例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4 H - キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3 - b] - 1, 4 - オキサジン - 3 (4 H) - オンが含まれる。ヘテロアリール基は、単環、二環、または三環であり得る。

【0032】

本明細書中で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」は、1つまたは複数の(例えば、1、2、3、または4個の)炭素原子がヘテロ原子(例えば、O、N、またはS)で置き換えられている上記定義の「カルボシクリル」をいう。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、飽和環系(3 ~ 12員飽和ヘテロシクリル環系など)をいう。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、ヘテロアリール環系(5 ~ 14員ヘテロアリール環系など)をいう。ヘテロシクリルを、本明細書中に定義の置換基から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換することができる。

【0033】

一例では、ヘテロシクリルは、3 ~ 12個の環原子を含み、かつ、単環系、二環系、三環系、およびスピロ環系を含み、ここで、環原子が炭素であり、かつ、1 ~ 5個の環原子が窒素、硫黄、または酸素から選択されるヘテロ原子であり、1つまたは複数の基で独立して任意選択的に置換される。一例では、ヘテロシクリルは、1 ~ 4個のヘテロ原子を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有する3 ~ 7員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、または酸素から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を有する4 ~ 6員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、3員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、4員単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、5 ~ 6員単環を含む。一例では、ヘテロシクリル基は、0 ~ 3の二重結合を含む。任意の窒素または硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化型(例えば、NO、SO、SO₂)であってよく、任意の窒素ヘテロ原子は、任意選択的に四級化型(例えば、[NR₄]⁺Cl⁻、[NR₄]⁺OH⁻)であってよい。ヘテロシクリルの例には、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2 - ジチエタニル、1, 3 - ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ - 1 H - ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1, 4 - ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1, 1 - ジオキソイソチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、イミダゾリジノニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ[2 H]インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[d]イミダゾリル、1, 6 - ジヒドロイミダゾール[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジニル、チアジニル、オキサジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、1 - ピロリニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリミジン - 2, 4 - ジオニル、ピペラジノニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3, 6

10

20

30

40

50

- ジアザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、6 - アザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、3 - アザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタニル、3 - アザピシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニル、アザピシクロ [2 . 2 . 2] ヘキサニル、2 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、2 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、8 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル、7 - オキサピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、アザスピロ [3 . 5] ノナニル、アザスピロ [2 . 5] オクタニル、アザスピロ [4 . 5] デカニル、1 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オンイル、アザスピロ [5 . 5] ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テトラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、1 , 1 - ジオキソヘキサヒドロチオピラニルが含まれる。硫黄原子または酸素原子および 1 ~ 3 個の窒素原子を含む 5 員ヘテロシクリルの例は、チアゾリル (チアゾール - 2 - イルおよびチアゾール - 2 - イル N - オキシドが含まれる)、チアジアゾリル (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルおよび 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イルが含まれる)、オキサゾリル (例えば、オキサゾール - 2 - イル)、およびオキサジアゾリル (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イルおよび 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イルなど) である。2 ~ 4 個の窒素原子を含む 5 員環ヘテロシクリルの例には、イミダゾリル (イミダゾール - 2 - イルなど); トリアゾリル (1 , 3 , 4 - トリアゾール - 5 - イル; 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イルなど)、およびテトラゾリル (1 H - テトラゾール - 5 - イルなど) が含まれる。ベンゾ縮合 5 員ヘテロシクリルの例は、ベンゾオキサゾール - 2 - イル、ベンゾチアゾール - 2 - イル、およびベンゾイミダゾール - 2 - イルである。1 ~ 3 個の窒素原子および任意選択的な硫黄原子または酸素原子を含む 6 員ヘテロシクリルの例は、例えば、ピリジル (ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イル、およびピリド - 4 - イルなど); ピリミジル (ピリミド - 2 - イルおよびピリミド - 4 - イルなど); トリアジニル (1 , 3 , 4 - トリアジン - 2 - イルおよび 1 , 3 , 5 - トリアジン - 4 - イルなど); ピリダジニル (特に、ピリダジン - 3 - イル)、およびピラジニル) である。ピリジン N - オキシドおよびピリダジン N - オキシドならびにピリジル、ピリミド - 2 - イル、ピリミド - 4 - イル、ピリダジニル、および 1 , 3 , 4 - トリアジン - 2 - イルの各基は、ヘテロシクリル基の他の例である。

【 0 0 3 4 】

本明細書中で使用する場合、用語「部分不飽和」は、環原子の間に少なくとも 1 つの二重結合または三重結合を含む環部分をいうが、この環部分は芳香族ではない。

【 0 0 3 5 】

本明細書中で使用する場合、用語「インヒビター」は、測定可能な親和性および活性でプロモドメインに結合して阻害する化合物をいう。ある特定の実施形態では、インヒビターの IC_{50} または結合定数は、約 50 μM 未満 (less about)、約 1 μM 未満、約 500 nM 未満、約 100 nM 未満、または約 10 nM 未満である。

【 0 0 3 6 】

用語「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」は、本明細書中で使用する場合、(i) 式 I の化合物またはその組成物およびかかるプロモドメインを含むサンプルと、(i i) 前記化合物およびその組成物の非存在下でかかるプロモドメインを含む等価なサンプルとの間のプロモドメイン活性の測定可能な低下をいう。

【 0 0 3 7 】

「薬学的に許容され得る塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。本明細書中の化合物または実施例を特定の塩として示す場合、対応する遊離塩基および対応する遊離塩基の他の塩 (対応する遊離塩基の薬学的に許容され得る塩が含まれる) が意図されると理解されたい。

【 0 0 3 8 】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的な有効性および性質を保持し、かつ生物学的にもまたはその他の点でも望ましくないことがない塩をいい、これは無機酸 (塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、およびリン酸など) ならびに脂肪族、脂環

10

20

30

40

50

式、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸の有機酸クラスから選択することができる有機酸 (ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸 (malonic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、およびサリチル酸など) を用いて形成される。

【0039】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」には、無機塩基から誘導された塩 (ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウムの各塩など) が含まれる。特に、塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容され得る非毒性の有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級、および第三級アミンの塩、置換アミン (天然に存在する置換アミンが含まれる) の塩、環状アミンの塩、および塩基性イオン交換樹脂 (イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ペタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N - エチルピペリジン、およびポリアミンの樹脂など) の塩が含まれる。特定の非毒性有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

【0040】

用語「互変異性体」または「互変異性型」は、低エネルギー障壁を介して相互転換可能な異なるエネルギーの構造異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体 (プロトトロピー互変異性体としても公知) には、プロトンの移動による相互変換 (ケト - エノール異性化およびイミン - エナミン異性化など) が含まれる。原子価互変異性体には、いくつかの結合電子の再編成による相互変換が含まれる。

【0041】

「溶媒和物」は、1つまたは複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合物または複合体をいう。溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが含まれる。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体をいう。

【0042】

「治療有効量」は、(i) 特定の疾患、状態、または障害を処置するか、(ii) 特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状を弱くするか、改善させるか、または除去するか、あるいは (iii) 本明細書中に記載の特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状の発生を遅延させる本発明の化合物の量をいう。がんの場合、治療有効量の薬物は、がん細胞数を減少させ；腫瘍サイズを減少させ；末梢器官へのがん細胞の浸潤を阻害し (すなわち、いくらかの程度まで遅延させ、好ましくは停止させる)；腫瘍転移を阻害し (すなわち、いくらかの程度まで遅延させ、好ましくは停止させる)；腫瘍成長をいくらかの程度まで阻害し；かつ/または1つまたは複数のがんに関連する症状をいくらかの程度まで和らげることができる。がん治療のために、有効性を、例えば、疾患進行までの時間 (TTP) の評価および/または応答率 (RR) の決定によって測定することができる。免疫障害の場合、治療有効量は、アレルギー性障害、自己免疫疾患および/もしくは炎症性疾患の症状、または急性炎症反応の症状 (例えば、喘息) を軽減させるか、または緩和するのに十分な量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、薬物耐性がん細胞または薬物耐性持続がん細胞の活性または数を有意に減少させるのに十分な本明細書中に記載の化学物質 (chemical entity) の量である。

【0043】

「処置」(および「処置する(treat)」または「処置している(treating)」などのバリエーション)は、処置される個体または細胞の自然経過を変化させることを試みた臨床的介入をいい、予防のためにまたは臨床病理の過程のいずれかで行うことができる。処置の望ましい効果には、疾患の出現または再発の防止、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的な病理的帰結の縮小、疾患状態の安定化(すなわち、悪化しない)、転移の防止、疾患の進行速度の低下、病状の改善または寛解、処置を受けていない場合および緩解または改善された予後の場合に期待される生存期間を比較したときの生存期間の延長のうちの1つまたは複数が含まれる。ある特定の実施形態では、式Iの化合物を、疾患または障害の発症を遅延させるか、疾患または障害の進行を緩慢にするために使用する。処置を必要とする個体には、既に状態または障害を有する個体および(例えば、

10

【0044】

本明細書中で使用する場合、「1つの(a)」または「1つの(an)」は、明確に別段の指示がない限り、1つまたは複数を意味する。

【0045】

本明細書中で使用する場合、「別の」は、少なくとも第2のものまたはそれを超えるものを意味する。

典型的な意義(value)

【0046】

下記実施形態のうちの2つまたはそれより多数のものを組み合わせることができると理解すべきである。

20

【0047】

1つの実施形態は、式I(式中、

R^1 は、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、またはカルボシクリルであり、ここで、 R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、およびカルボシクリルの各々は、1つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換され；

R^2 は、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、または C_{3-8} シクロアルキルであり、ここで、 R^2 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、および C_{3-8} シクロアルキルの各々は、1つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換され；

30

各 R^a は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O- R^v 、-S- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-O-C(O)-O- R^v 、-C(O)- R^v 、-C(O)-O- R^v 、-S(O)- R^v 、-S(O)₂- R^v 、-O-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-O- R^v 、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)₂- R^v 、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)₂、および -N(R^v)-S(O)₂-N(R^v)₂ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O- R^v 、-S- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-C(O)- R^v 、-C(O)-O- R^v 、-S(O)- R^v 、-S(O)₂- R^v 、-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)- R^v 、-N(R^v)-S(O)₂- R^v 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

40

50

各 R^b は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^w)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^w)_2$ 、 $-O-R^w$ 、 $-S-R^w$ 、 $-O-C(O)-R^w$ 、 $-O-C(O)-O-R^w$ 、 $-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-O-R^w$ 、 $-S(O)-R^w$ 、 $-S(O)_2-R^w$ 、 $-O-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-OR^w$ 、 $-N(R^w)-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-N(R^w)_2$ 、および $-N(R^w)-S(O)_2-N(R^w)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^w)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^w)_2$ 、 $-O-R^w$ 、 $-S-R^w$ 、 $-O-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-O-R^w$ 、 $-S(O)-R^w$ 、 $-S(O)_2-R^w$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2-R^w$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

10

R^c および R^d は各々、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記置換基の任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；

20

30

40

または、 R^c および R^d が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、

50

- $N(R^h)$ - $S(O)$ - $N(R^h)_2$ 、および - $N(R^h)$ - $S(O)_2$ - $N(R^h)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO_2 、- $N(R^h)_2$ 、- CN、- $C(O)$ - $N(R^h)_2$ 、- $S(O)$ - $N(R^h)_2$ 、- $S(O)_2$ - $N(R^h)_2$ 、- $O-R^h$ 、- $S-R^h$ 、- $O-C(O)-R^h$ 、- $O-C(O)-O-R^h$ 、- $C(O)-R^h$ 、- $C(O)-O-R^h$ 、- $S(O)-R^h$ 、- $S(O)_2-R^h$ 、- $O-C(O)-N(R^h)_2$ 、- $N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、- $N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、- $N(R^h)-C(O)-R^h$ 、- $N(R^h)-S(O)-R^h$ 、- $N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、- $N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および - $N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

10

各 R^h は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2 つの R^h が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

20

各 R^v は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または 2 つの R^v が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

各 R^w は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または 2 つの R^w が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する) の化合物またはその塩を提供する。

40

【0048】

1 つの実施形態は、式 I (式中、

R^1 は、H、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、またはカルボシクリルであり、ここで、 R^1 の $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、およびカルボシクリルの各々は、1 つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換され；

R^2 は、H、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、ま

50

たは $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、ここで、 R^2 の $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_2 \sim 12$ アルケニル、 $C_2 \sim 12$ アルキニル、および $C_3 \sim 8$ シクロアルキルの各々は、1つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換され；

各 R^a は、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-O-C(O)-O-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-O-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-O-R^v$ 、 $-N(R^v)-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-N(R^v)_2$ 、および $-N(R^v)-S(O)_2-N(R^v)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)-N(R^v)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-S-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-O-R^v$ 、 $-S(O)-R^v$ 、 $-S(O)_2-R^v$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-N(R^v)-C(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)-R^v$ 、 $-N(R^v)-S(O)_2-R^v$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

各 R^b は、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^w)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^w)_2$ 、 $-O-R^w$ 、 $-S-R^w$ 、 $-O-C(O)-R^w$ 、 $-O-C(O)-O-R^w$ 、 $-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-O-R^w$ 、 $-S(O)-R^w$ 、 $-S(O)_2-R^w$ 、 $-O-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-O-R^w$ 、 $-N(R^w)-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-N(R^w)_2$ 、および $-N(R^w)-S(O)_2-N(R^w)_2$ から独立して選択され、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^w)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)-N(R^w)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^w)_2$ 、 $-O-R^w$ 、 $-S-R^w$ 、 $-O-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-O-R^w$ 、 $-S(O)-R^w$ 、 $-S(O)_2-R^w$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2-R^w$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^c および R^d は各々、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-O-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、およ

10

20

30

40

50

び - N (R ^h) - S (O) ₂ - N (R ^h) ₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記置換基の任意の C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₂ ~ ₆ アルケニル、C ₂ ~ ₆ アルキニル、C ₁ ~ ₆ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、- NO₂、- N (R ^h) ₂、- CN、- C (O) - N (R ^h) ₂、- S (O) - N (R ^h) ₂、- S (O) ₂ - N (R ^h) ₂、- O - R ^h、- S - R ^h、- O - C (O) - R ^h、- C (O) - R ^h、- C (O) - O - R ^h、- S (O) - R ^h、- S (O) ₂ - R ^h、- C (O) - N (R ^h) ₂、- N (R ^h) - C (O) - R ^h、- N (R ^h) - S (O) - R ^h、N (R ^h) - S (O) ₂ - R ^h、および C ₁ ~ ₆ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび C ₁ ~ ₆ アルキルは、オキソ、ハロ、C ₁ ~ ₆ アルキル、シアノ、- O - R ^h、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C ₁ ~ ₆ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；

10

または、R ^c および R ^d が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₂ ~ ₆ アルケニル、C ₂ ~ ₆ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N (R ^v) ₂、- CN、- C (O) - N (R ^h) ₂、- S (O) - N (R ^h) ₂、- S (O) ₂ - N (R ^h) ₂、- O - R ^h、- S - R ^h、- O - C (O) - R ^h、- O - C (O) - O - R ^h、- C (O) - R ^h、- C (O) - O - R ^h、- S (O) - R ^h、- S (O) ₂ - R ^h、- O - C (O) - N (R ^h) ₂、- N (R ^h) - C (O) - O - R ^h、- N (R ^h) - C (O) - N (R ^h) ₂、- N (R ^h) - C (O) - R ^h、- N (R ^h) - S (O) - R ^h、- N (R ^h) - S (O) ₂ - R ^h、- N (R ^h) - S (O) - N (R ^h) ₂、および - N (R ^h) - S (O) ₂ - N (R ^h) ₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し、ここで、任意の C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₂ ~ ₆ アルケニル、C ₂ ~ ₆ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、C ₁ ~ ₆ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N (R ^h) ₂、- CN、- C (O) - N (R ^h) ₂、- S (O) - N (R ^h) ₂、- S (O) ₂ - N (R ^h) ₂、- O - R ^h、- S - R ^h、- O - C (O) - R ^h、- O - C (O) - O - R ^h、- C (O) - R ^h、- C (O) - O - R ^h、- S (O) - R ^h、- S (O) ₂ - R ^h、- O - C (O) - N (R ^h) ₂、- N (R ^h) - C (O) - O - R ^h、- N (R ^h) - C (O) - N (R ^h) ₂、- N (R ^h) - C (O) - R ^h、- N (R ^h) - S (O) - R ^h、- N (R ^h) - S (O) ₂ - R ^h、- N (R ^h) - S (O) - N (R ^h) ₂、および - N (R ^h) - S (O) ₂ - N (R ^h) ₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 C ₁ ~ ₆ アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロおよび C ₁ ~ ₆ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

20

30

各 R ^h は、水素、C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₂ ~ ₆ アルケニル、C ₂ ~ ₆ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₂ ~ ₆ アルケニル、C ₂ ~ ₆ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C ₁ ~ C ₆ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2 つの R ^h が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C ₁ ~ ₃ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

40

各 R ^v は、水素、C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₂ ~ ₆ アルケニル、C ₂ ~ ₆ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₂ ~ ₆ アルケニル、C ₂ ~ ₆ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C ₁ ~ C ₆ アルキルから独立して選

50

択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^v が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各 R^w は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または2つの R^w が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する)の化合物またはその塩を提供する。

10

【0049】

ある特定の実施形態では、 R^1 は $C_1 \sim 12$ アルキルまたは $C_2 \sim 12$ アルケニルであり、ここで、 $C_1 \sim 12$ アルキルおよび $C_2 \sim 12$ アルケニルは各々、1つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換される。

【0050】

ある特定の実施形態では、 R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_2 \sim 6$ アルケニルは各々、1つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換される。

20

【0051】

ある特定の実施形態では、 R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_2 \sim 6$ アルケニルは各々、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^v)_2$ 、 $-O-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、および $-C(O)-O-R^v$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【0052】

ある特定の実施形態では、 R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_2 \sim 6$ アルケニルは各々、カルボシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-O-R^v$ 、 $-O-C(O)-R^v$ 、 $-C(O)-R^v$ 、および $-C(O)-O-R^v$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

30

【0053】

ある特定の実施形態では、 R^1 は $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_2 \sim 6$ アルケニルは各々、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【0054】

ある特定の実施形態では、 R^1 は、メチル、ブチル、2-プロペニル、2-ブテン-1-イル、3-ブテン-1-イル、または2-シクロプロピルエチルである。

40

【0055】

ある特定の実施形態では、 R^2 はHまたは $C_1 \sim 12$ アルキルであり、ここで、各 $C_1 \sim 12$ アルキルは、1つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換される。

【0056】

ある特定の実施形態では、 R^2 はHまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、各 $C_1 \sim 12$ アルキルは、1つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換される。

【0057】

ある特定の実施形態では、 R^2 はHまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、各 $C_1 \sim 12$ アルキルは、1つまたは複数のカルボシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-O-R^w$ 、 $-O-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-R^w$ 、 $-C(O)-O-R^w$ で任意選択的に置換される。

50

【 0 0 5 8 】

ある特定の実施形態では、 R^2 は、Hまたはメチルである。

【 0 0 5 9 】

ある特定の実施形態では、 R^2 はHである。

【 0 0 6 0 】

ある特定の実施形態では、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、またはカルボシクリルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびカルボシクリルは各々、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【 0 0 6 1 】

ある特定の実施形態では、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、またはカルボシクリルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよびカルボシクリルは各々、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複

数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【0062】

ある特定の実施形態では、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_3 \sim 8$ シクロアルキルは各々、 $-O-R^h$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

【0063】

ある特定の実施形態では、 R^c は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、または2-メトキシエチルである。

【0064】

ある特定の実施形態では、 R^c は水素である。

【0065】

ある特定の実施形態では、 R^c は、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、または2-メトキシエチルである。

【0066】

ある特定の実施形態では、 R^d は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、前記置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【0067】

ある特定の実施形態では、 R^d は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意

10

20

30

40

50

選択的に置換され、ここで、前記置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

10

【0068】

ある特定の実施形態では、 R^d は、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-O-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、前記置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

20

30

【0069】

ある特定の実施形態では、 R^d は、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-O-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、前記置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、

40

50

- O - C (O) - R^h、- C (O) - R^h、- C (O) - O - R^h、- S (O) - R^h、
 - S (O)₂ - R^h、- C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - R^h、- N
 (R^h) - S (O) - R^h、N (R^h) - S (O)₂ - R^h、および C₁ ~ 6 アルキルから
 独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルお
 よび C₁ ~ 6 アルキルは、オキソ、ハロ、シアノ、- O - R^h、ヘテロシクリル、ならび
 にハロおよび C₁ ~ 6 アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的
 に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に
 置換される。

【 0 0 7 0 】

ある特定の実施形態では、R^dは、オキソ、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、
 C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、
 - NO₂、- N (R^v)₂、- CN、- C (O) - N (R^h)₂、- S (O) - N (R^h)
)₂、- S (O)₂ - N (R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C (O) - R^h、
 - O - C (O) - O - R^h、- C (O) - R^h、- C (O) - O - R^h、- S (O) - R^h、
 - S (O)₂ - R^h、- O - C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - O
 R^h、- N (R^h) - C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - R^h、- N (R^h)
) - S (O) - R^h、- N (R^h) - S (O)₂ - R^h、- N (R^h) - S (O) -
 N (R^h)₂、および - N (R^h) - S (O)₂ - N (R^h)₂ から独立して選択される
 1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたカルボシクリルであり、ここで、前記
 置換基の任意の C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシ
 クリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、
 - NO₂、- N (R^h)₂、- CN、- C (O) - N (R^h)₂、- S (O) - N (R^h)
)₂、- S (O)₂ - N (R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C (O) - R^h、-
 C (O) - R^h、- C (O) - O - R^h、- S (O) - R^h、- S (O)₂ - R^h、- C
 (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - R^h、- N (R^h) - S (O) - R^h
 、N (R^h) - S (O)₂ - R^h、および C₁ ~ 6 アルキルから独立して選択される1つ
 または複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および C₁
 ~ 6 アルキルは、オキソ、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、シアノ、- O - R^h、ヘテロシク
 リル、ならびにハロおよび C₁ ~ 6 アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基
 で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で
 任意選択的に置換される。

【 0 0 7 1 】

ある特定の実施形態では、R^dは、オキソ、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、
 C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、
 - NO₂、- N (R^v)₂、- CN、- C (O) - N (R^h)₂、- S (O) - N (R^h)
)₂、- S (O)₂ - N (R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、- O - C (O) - R^h、
 - O - C (O) - O - R^h、- C (O) - R^h、- C (O) - O - R^h、- S (O) - R^h、
 - S (O)₂ - R^h、- O - C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - O
 R^h、- N (R^h) - C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - R^h、- N (R^h)
) - S (O) - R^h、- N (R^h) - S (O)₂ - R^h、- N (R^h) - S (O) -
 N (R^h)₂、および - N (R^h) - S (O)₂ - N (R^h)₂ から独立して選択される
 1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたカルボシクリルであり、ここで、前記
 置換基の任意の C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₁ ~ 6
 ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘ
 テロシクリル、ハロ、- NO₂、- N (R^h)₂、- CN、- C (O) - N (R^h)₂、
 - S (O) - N (R^h)₂、- S (O)₂ - N (R^h)₂、- O - R^h、- S - R^h、-
 O - C (O) - R^h、- C (O) - R^h、- C (O) - O - R^h、- S (O) - R^h、-
 S (O)₂ - R^h、- C (O) - N (R^h)₂、- N (R^h) - C (O) - R^h、- N (R^h)
) - S (O) - R^h、N (R^h) - S (O)₂ - R^h、および C₁ ~ 6 アルキルから
 独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルお

び $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【0072】

ある特定の実施形態では、 R^d は、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-O-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、ここで、前記置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【0073】

ある特定の実施形態では、 R^d は、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-O-R^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、ここで、前記置換基の任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび $C_1 \sim 6$ アルキルは、オキソ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

【0074】

ある特定の実施形態では、 R^c および R^d が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

10

20

【0075】

ある特定の実施形態では、 R^c および R^d が、それらが結合する窒素とともに、5～6員の単環式ヘテロシクリルまたは8～12員の二環式ヘテロシクリルを形成し、ここで、前記単環式または二環式のヘテロシクリルは、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、ここで、任意の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される。

30

40

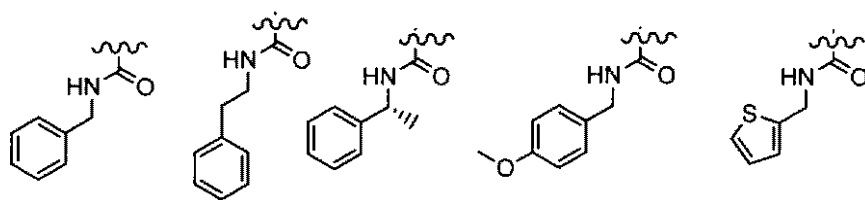
【0076】

50

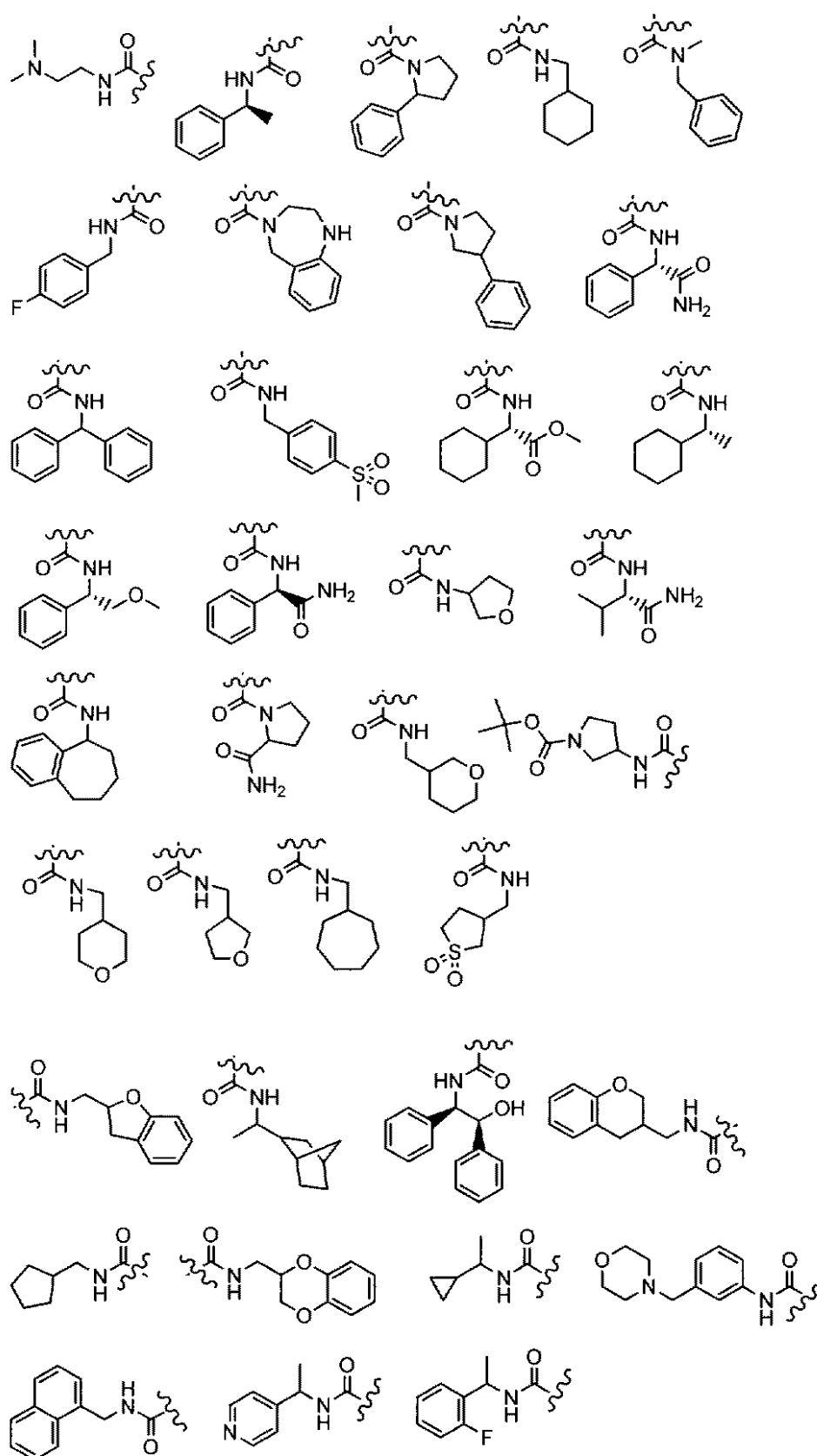
ある特定の実施形態では、化合物は、本明細書中の実施例に記載の化合物またはその遊離塩基もしくは塩である。

【 0 0 7 7 】

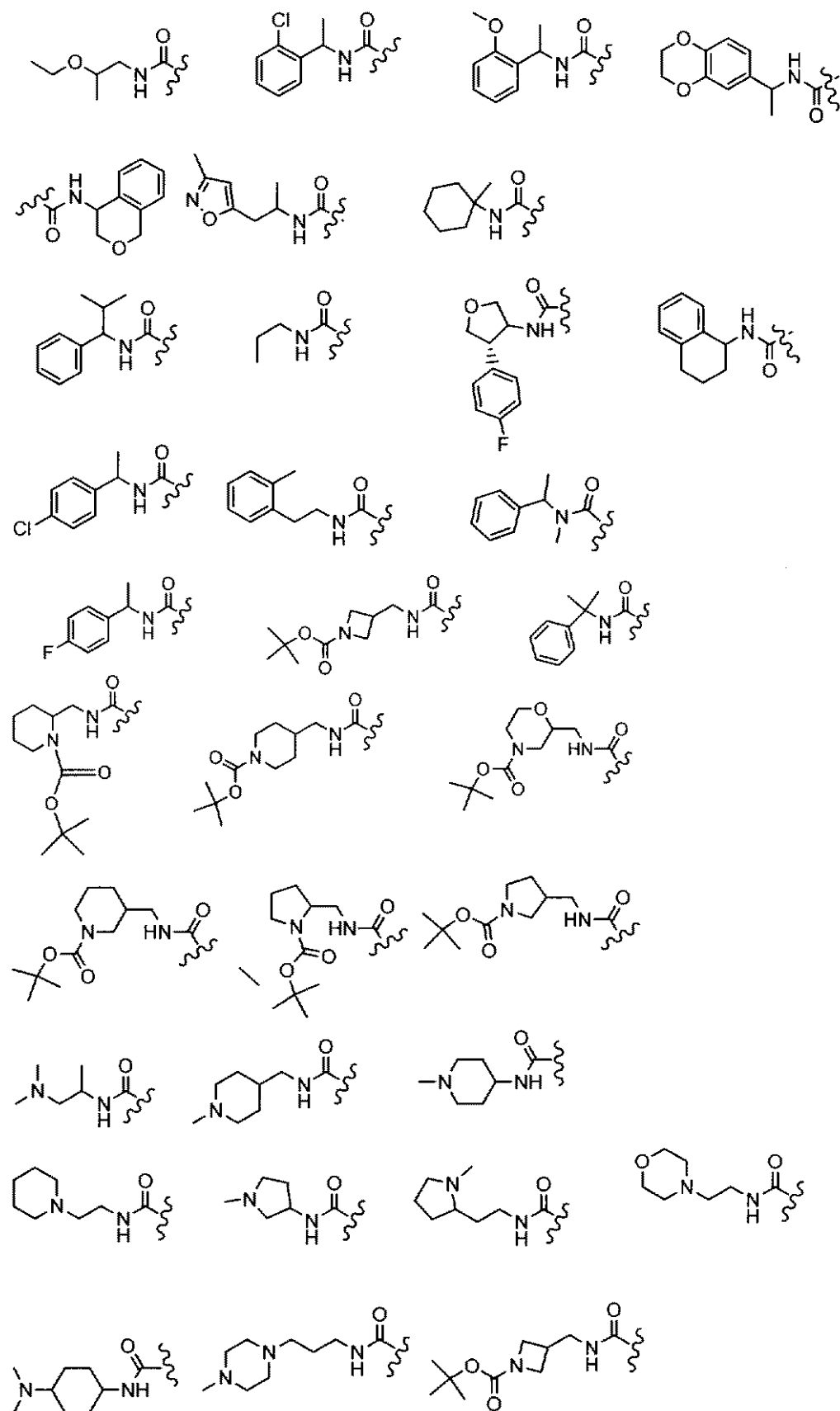
ある特定の実施形態では、 $-C(=O)NR^cR^d$ は、
【化 2】



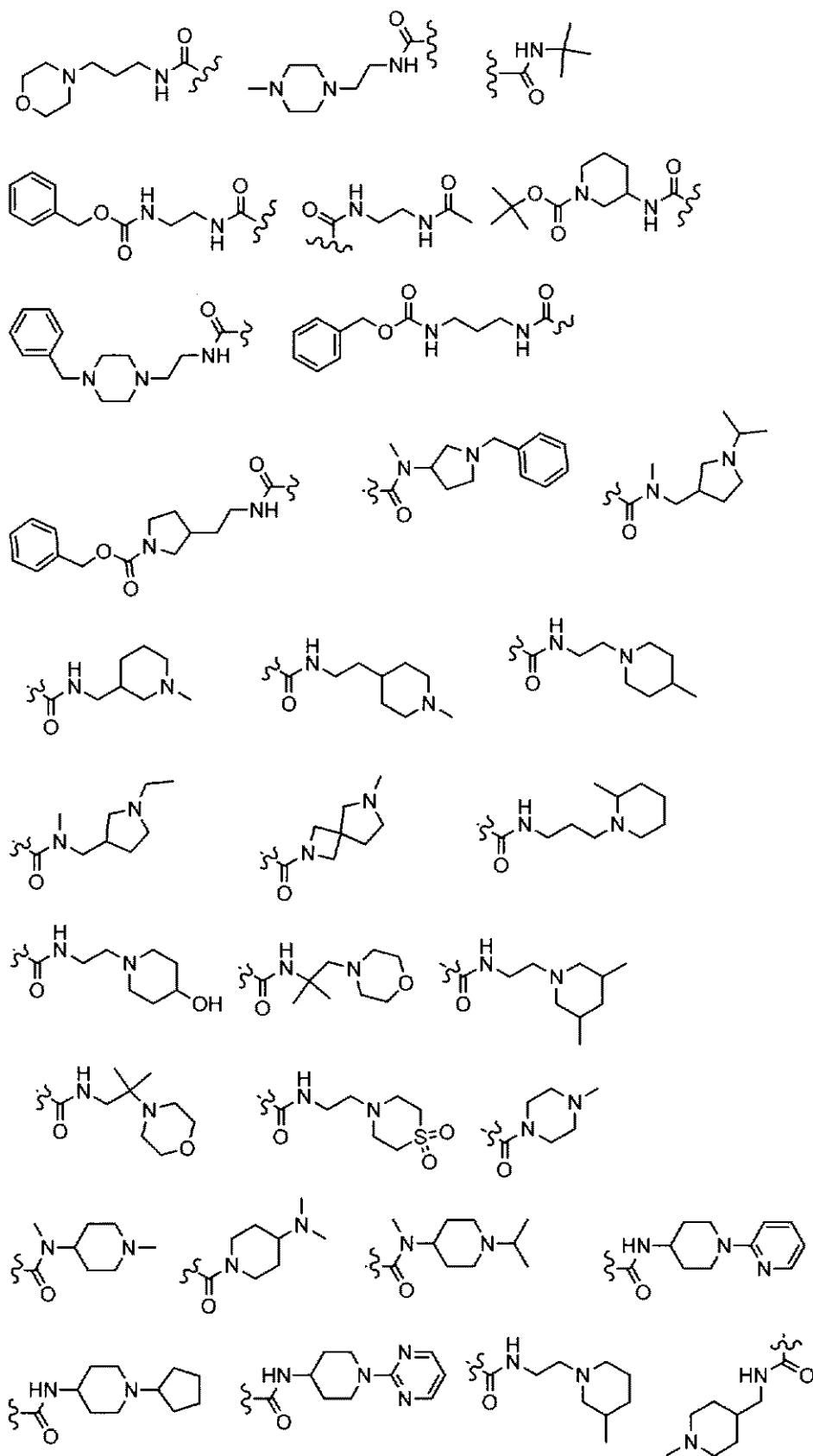
【化 3】



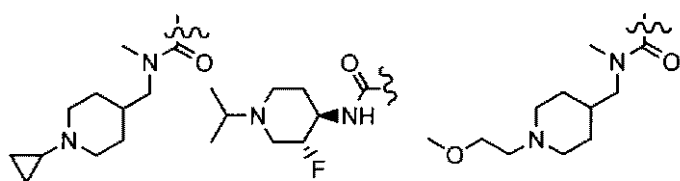
【化 4】



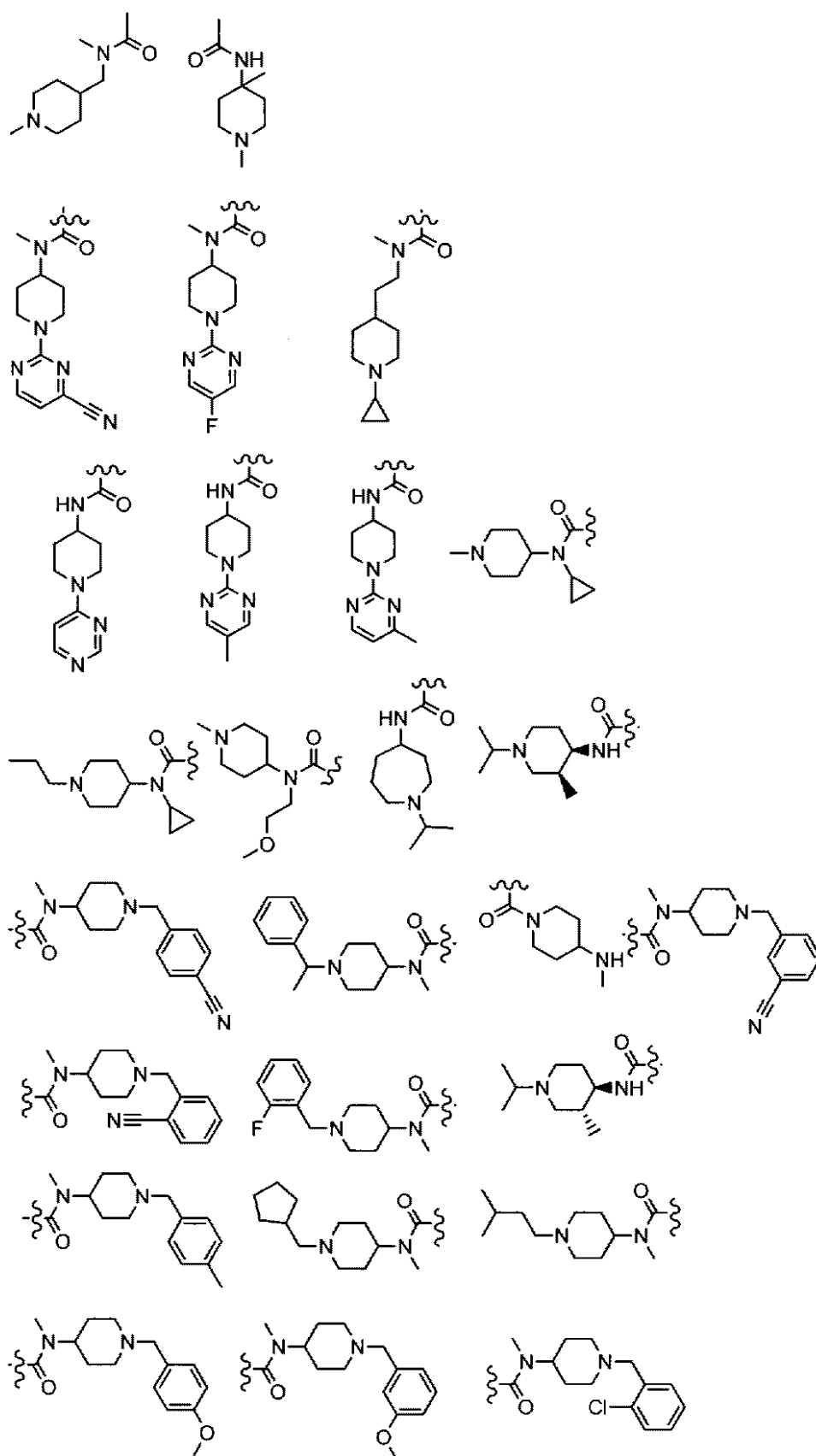
【化 5】



【化 6】



【化 7】



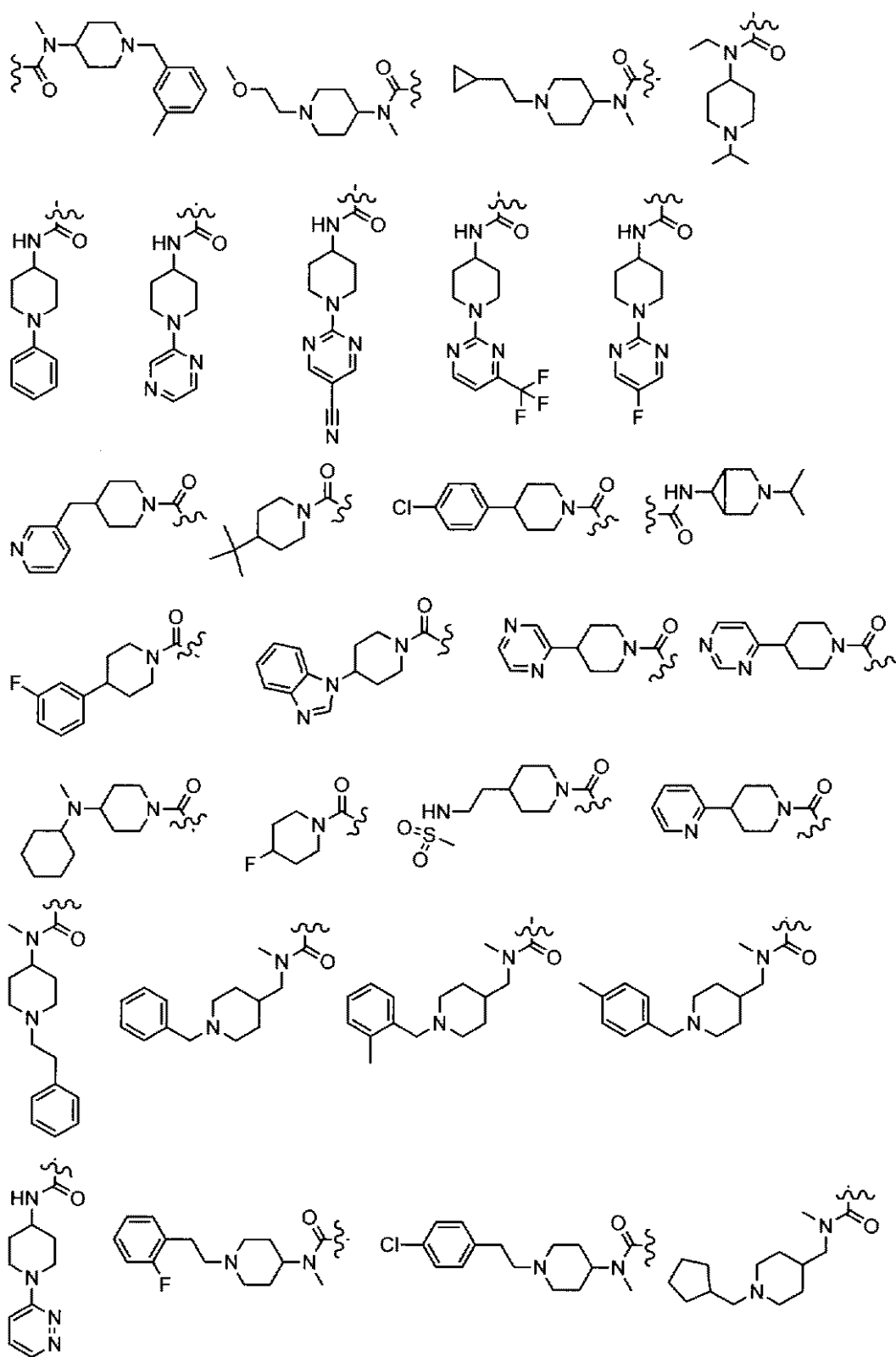
10

20

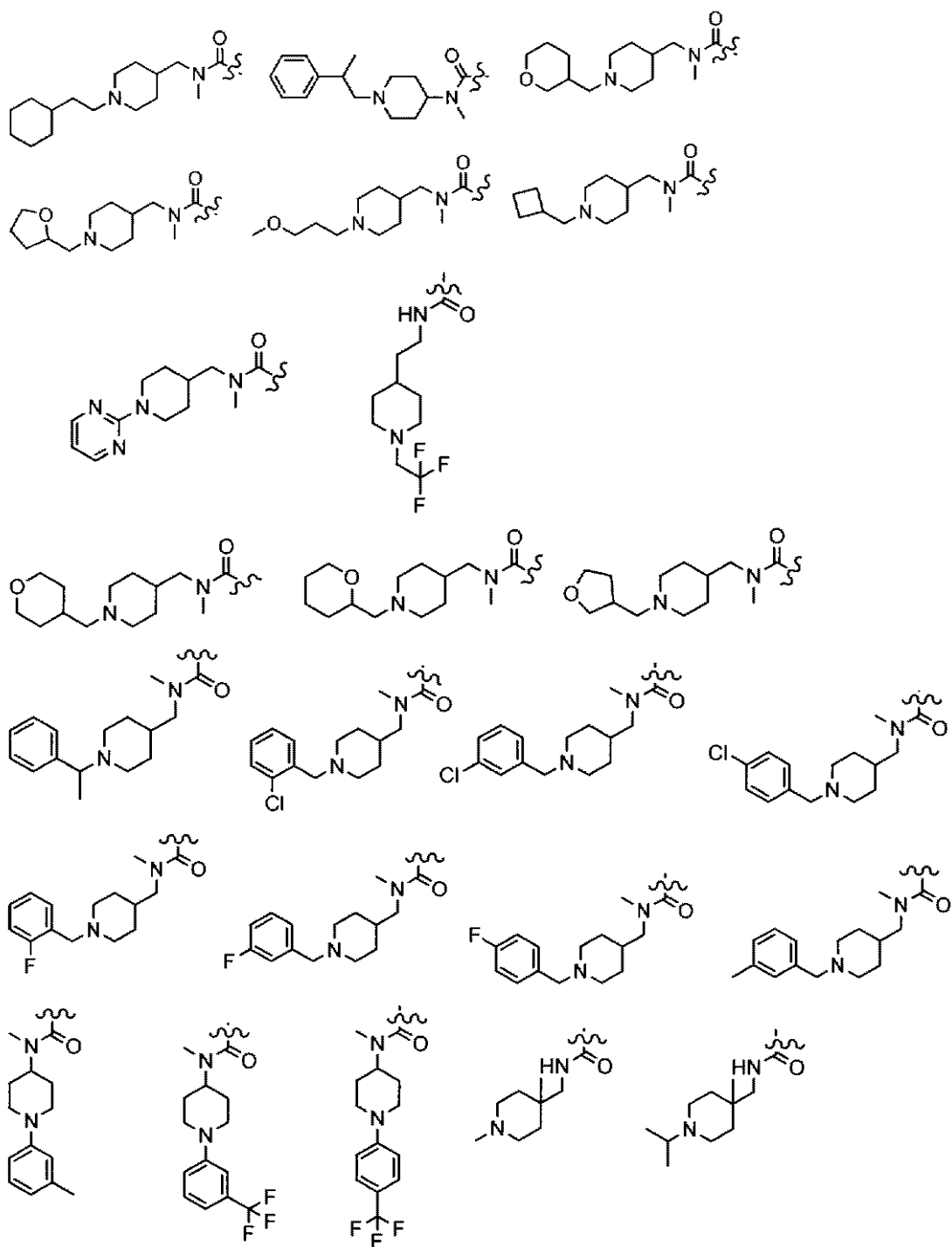
30

40

【化 8】



【化 9】



10

20

30

40

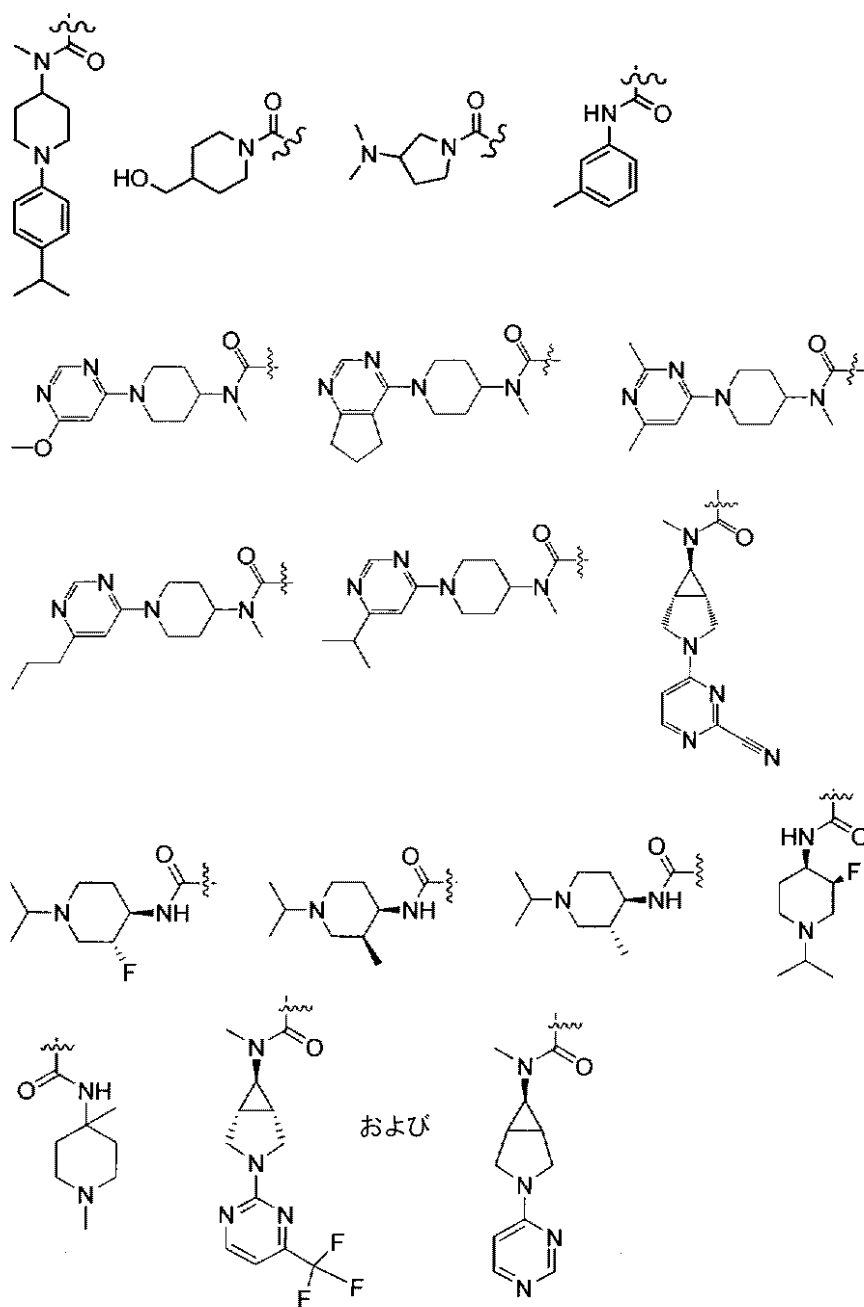
The image displays a collection of chemical structures for various piperidine derivatives. These include substituted piperidines with functional groups like nitriles, amides, and fluorides, as well as piperazine and morpholine derivatives. The structures are arranged in a grid-like fashion, showing a variety of chemical modifications and linkers.

20

30

40

【化 1 1】

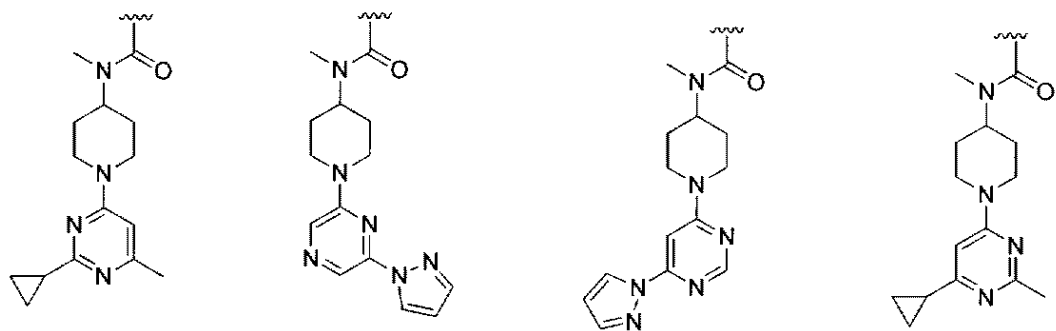


から選択される。

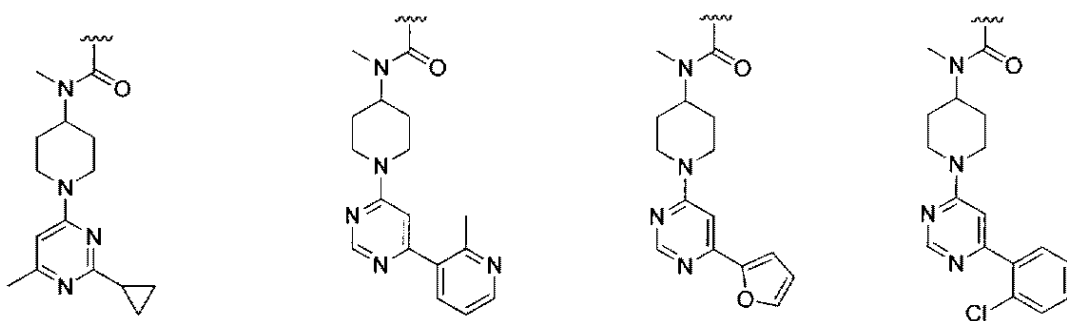
【 0 0 7 8 】

ある特定の実施形態では、 $-C(=O)NR^cR^d$ は、

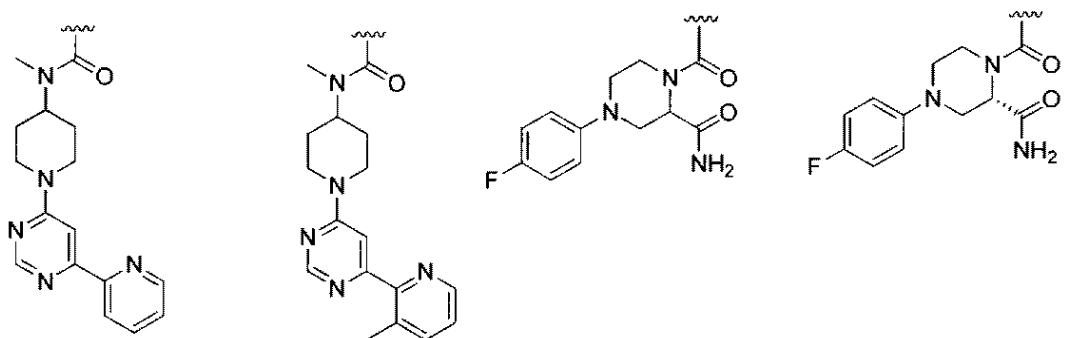
【化 1 2】



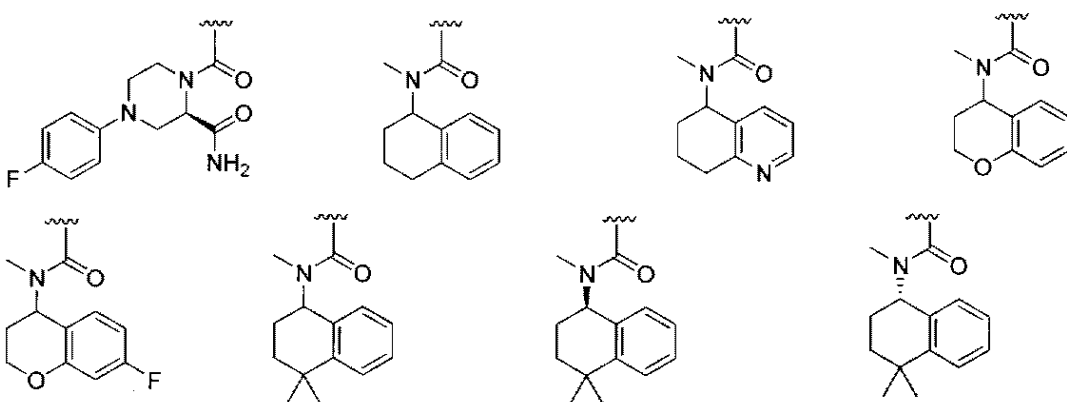
10



20



30



40

The image displays a collection of chemical structures, primarily 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivatives, arranged in a grid. Each structure features a bicyclic core with a nitrogen atom at position 1, which is substituted with a wavy line representing a variable group. The structures vary in the substituents at other positions:

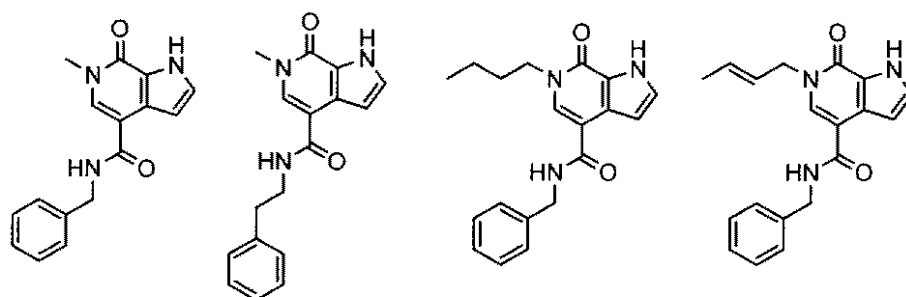
- Top row:** Three structures with a methoxy group at position 8. The first has a wavy line at position 1, the second has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2, and the third has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2.
- Second row:** Four structures. The first has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The second has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The third has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The fourth has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2.
- Third row:** Four structures. The first has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The second has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The third has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The fourth has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2.
- Fourth row:** Four structures. The first has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The second has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The third has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The fourth has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2.
- Fifth row:** Four structures. The first has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The second has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The third has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The fourth has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2.
- Sixth row:** Three structures. The first has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The second has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2. The third has a wavy line at position 1 and a methyl group at position 2.
- Bottom row:** Four structures. The first is a carboxylic acid derivative. The second is a piperidine derivative. The third is a piperidine derivative with a chlorine substituent. The fourth is a piperidine derivative with a fluorine substituent.

【 0 0 7 9 】

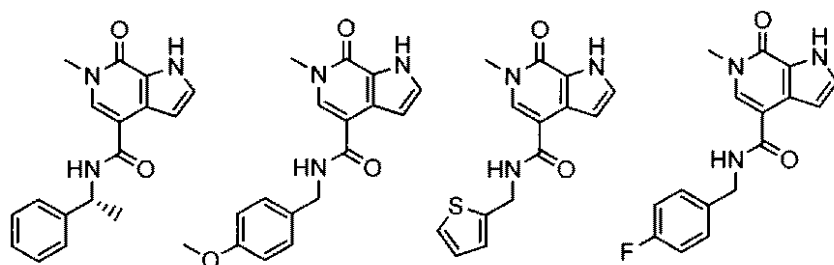
ある特定の実施形態では、化合物は、

40

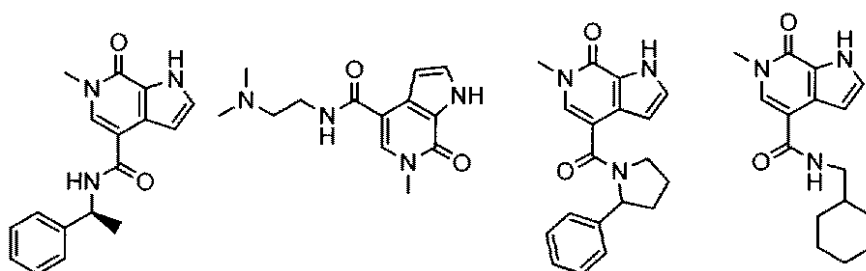
【化 1 4】



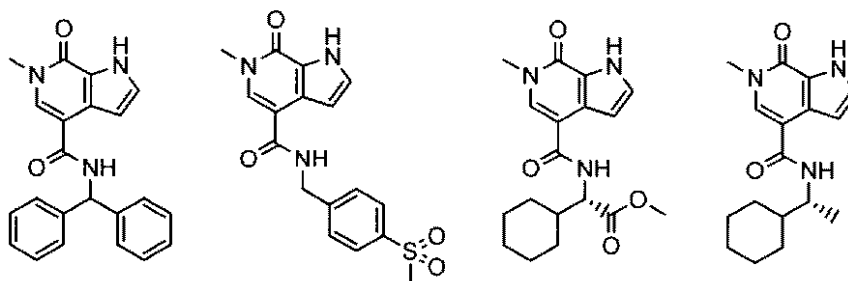
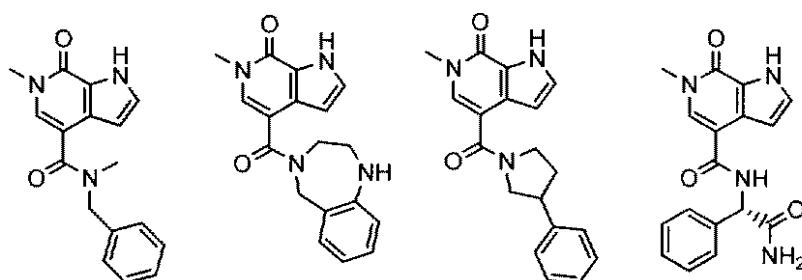
10



20

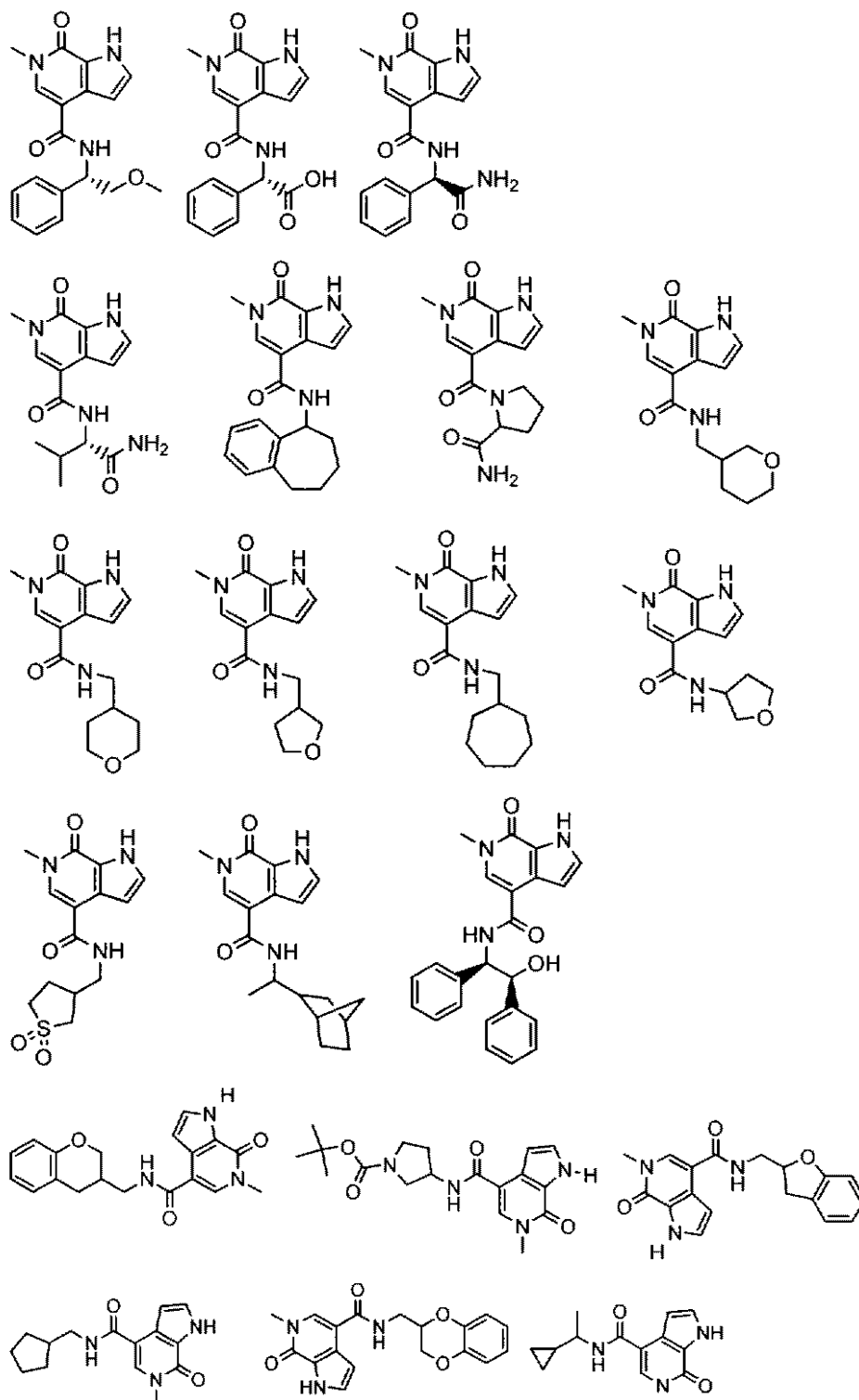


30



40

【化 1 5】



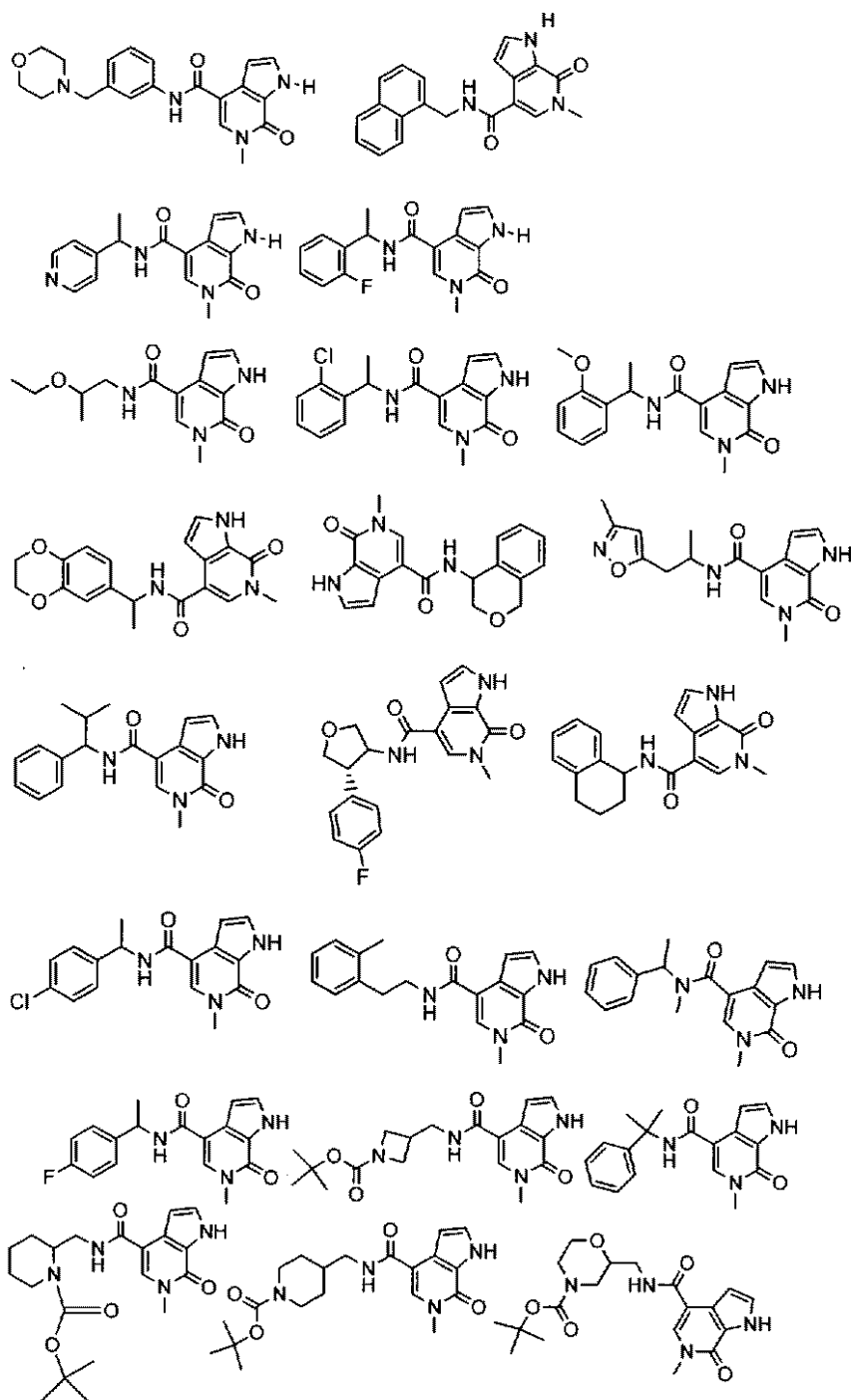
10

20

30

40

【化 1 6】



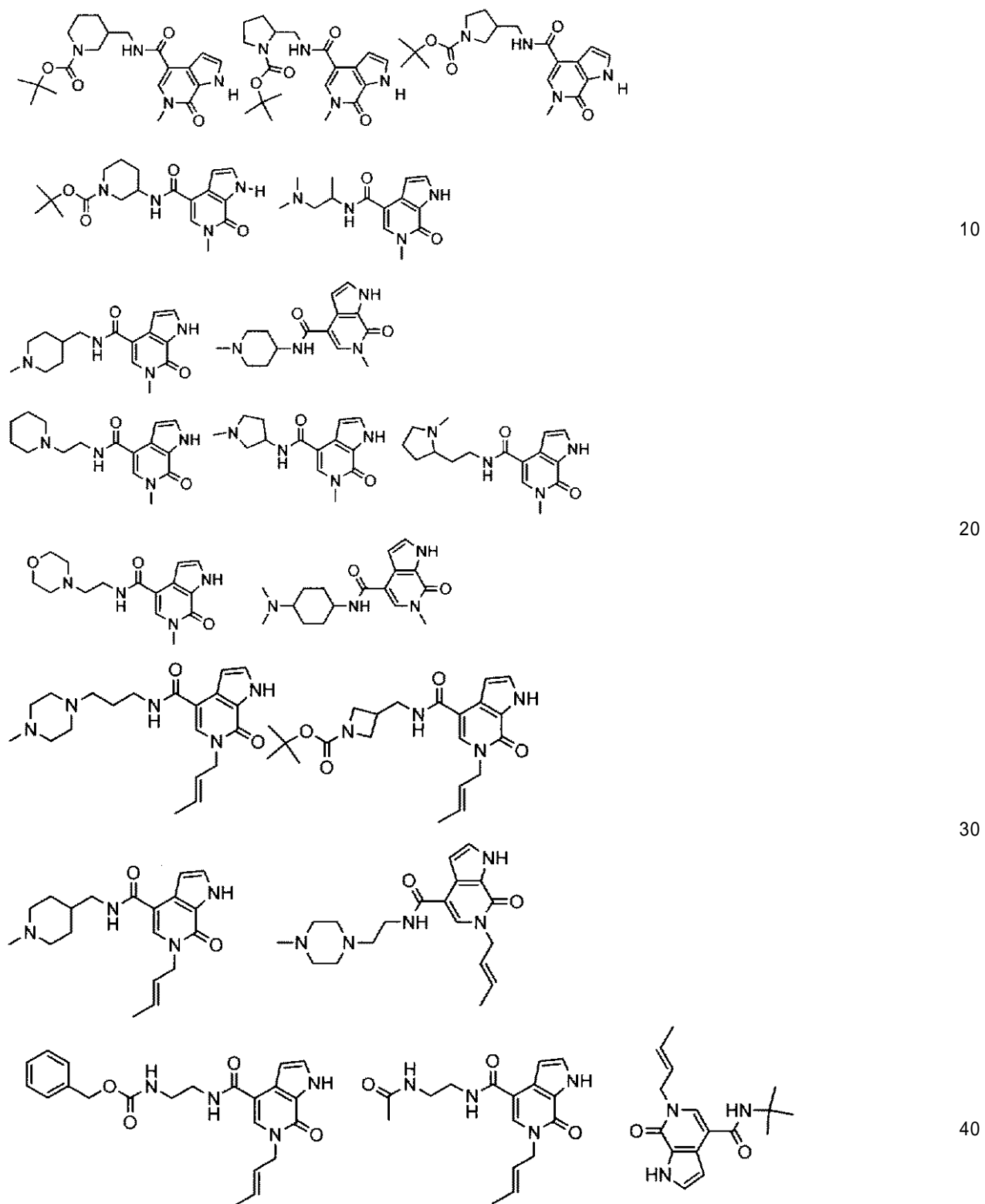
10

20

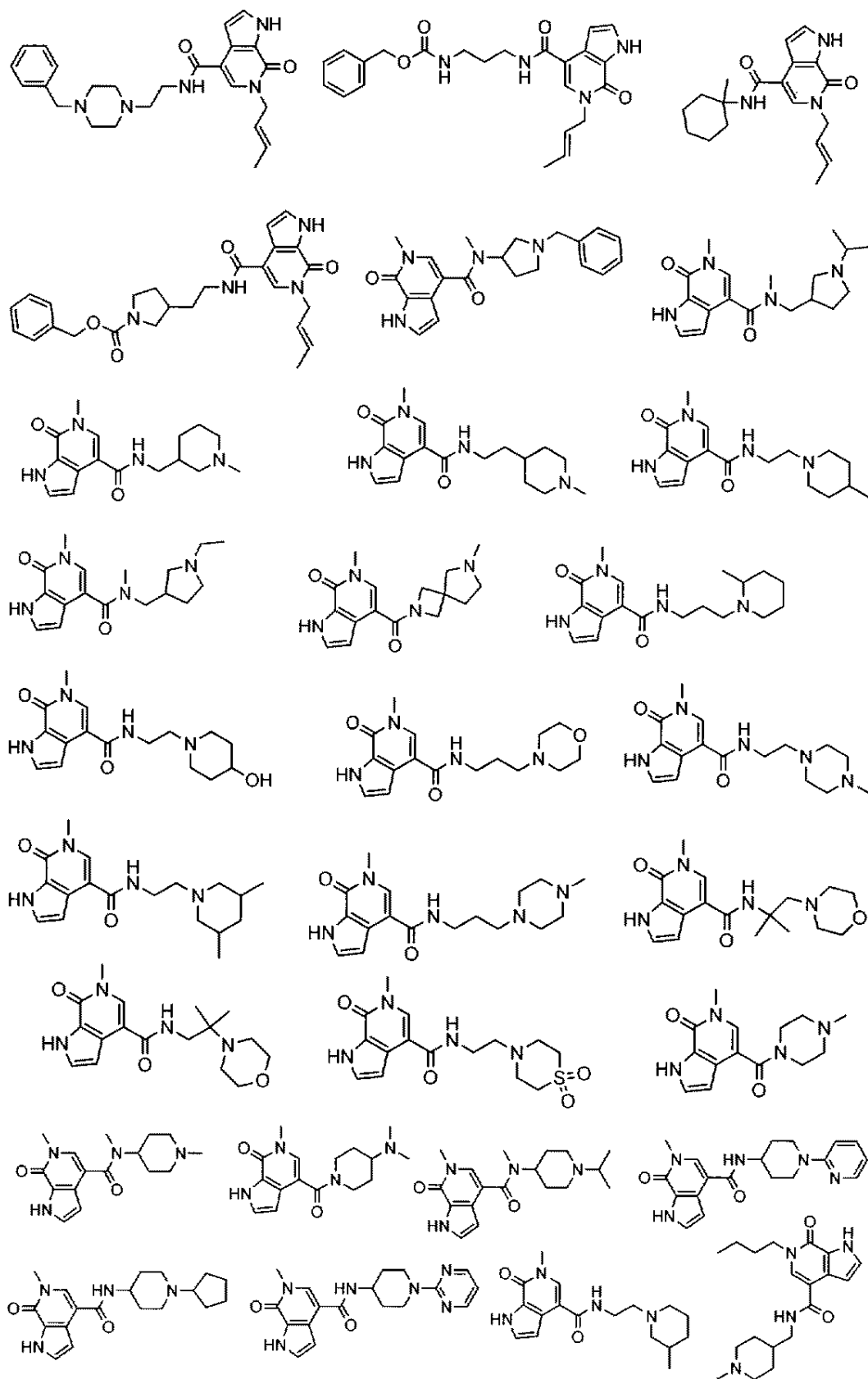
30

40

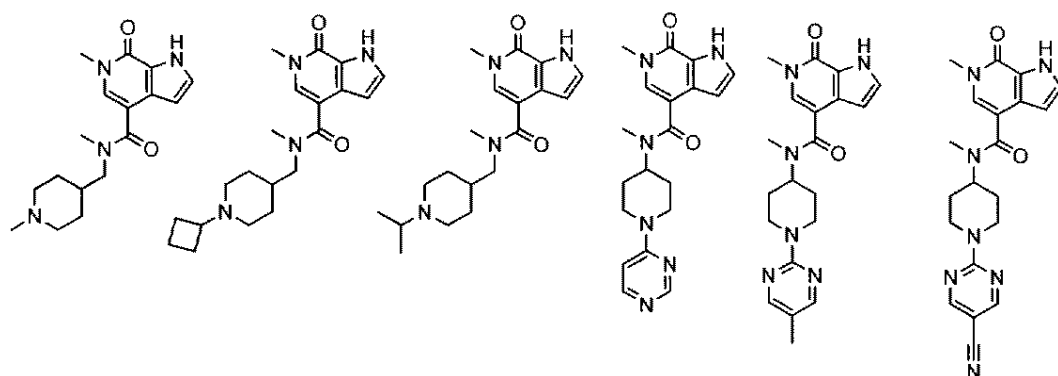
【化 17】



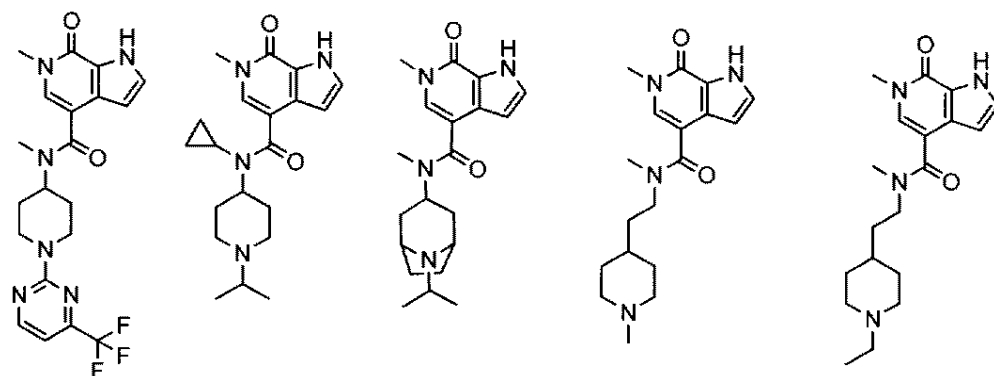
【化 18】



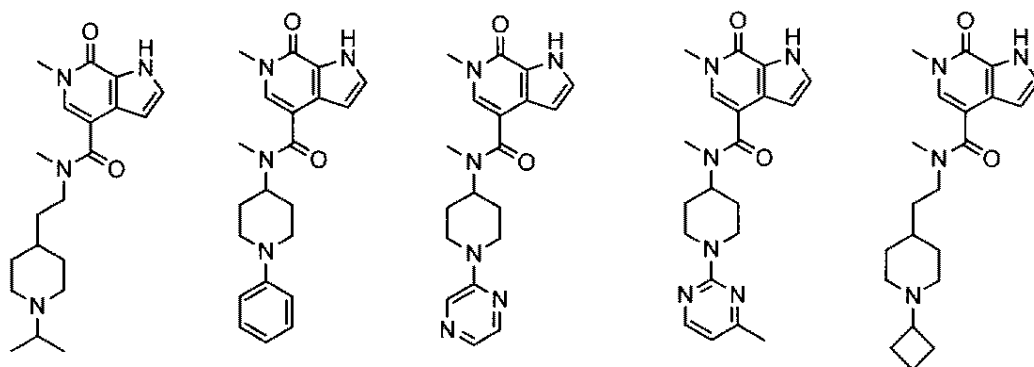
【化 19】



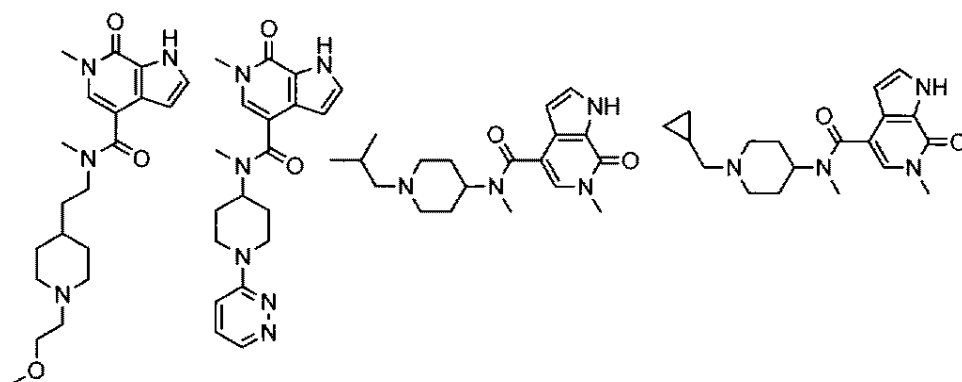
10



20

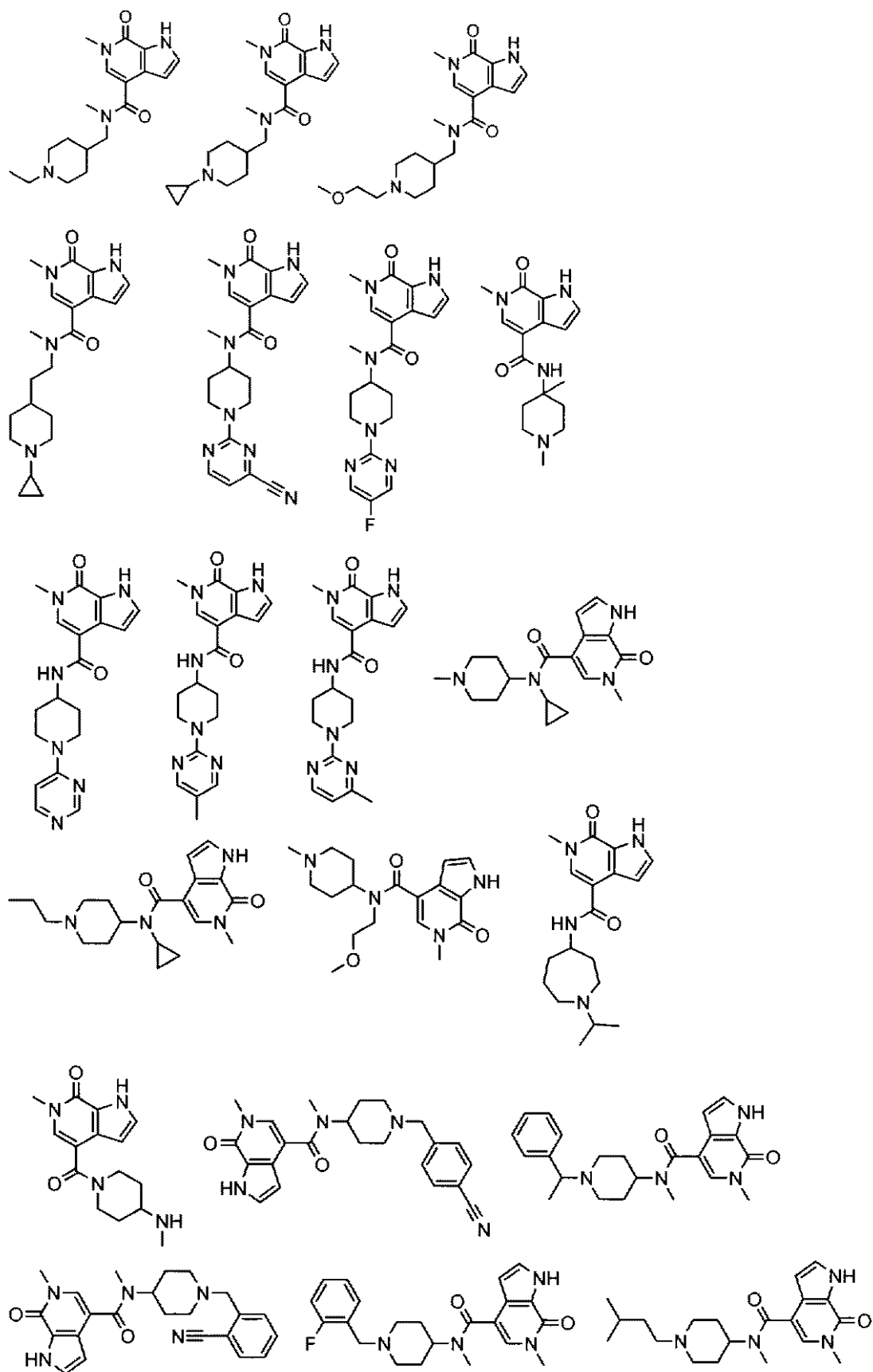


30

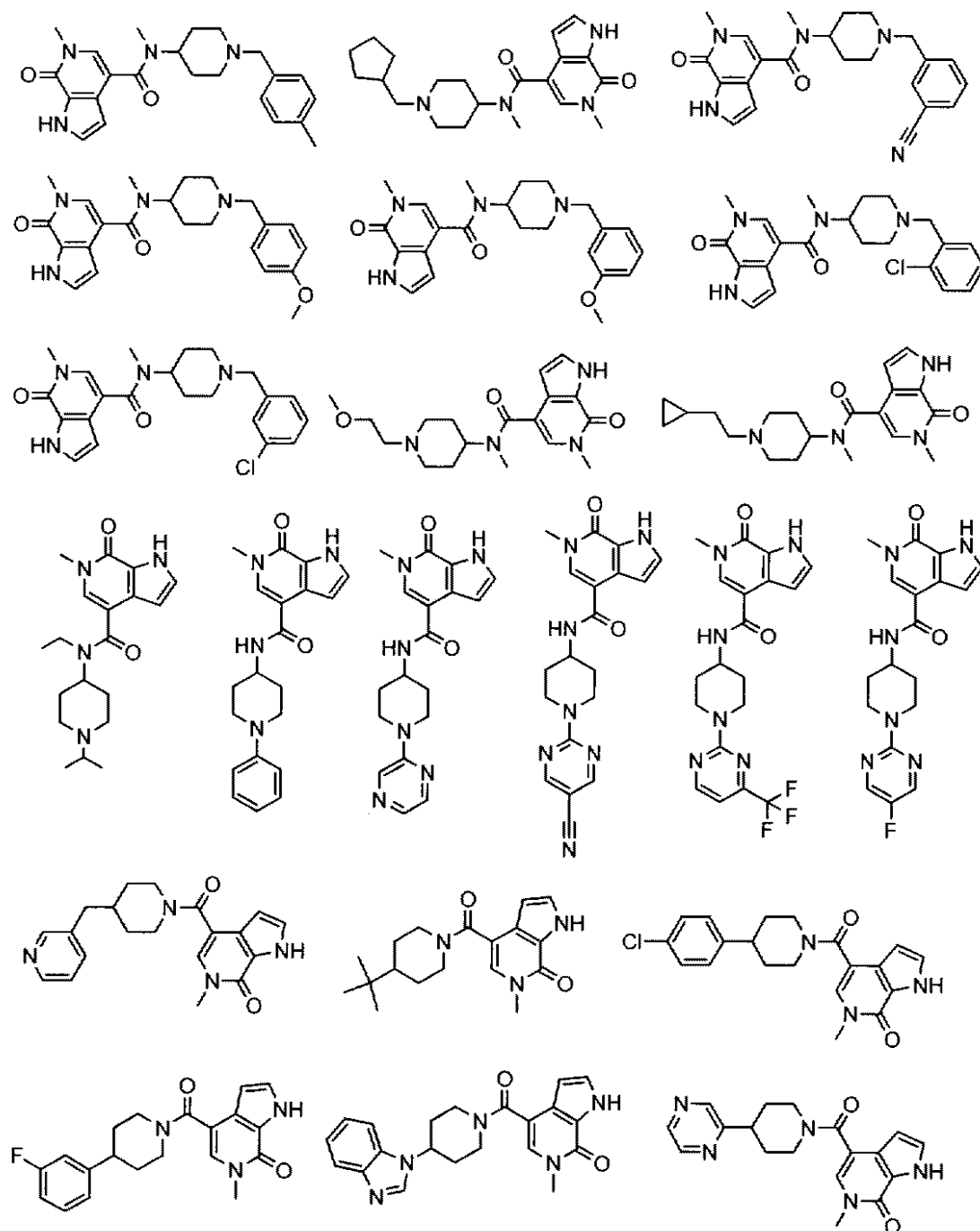


40

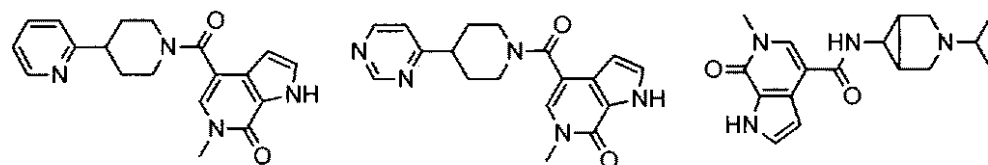
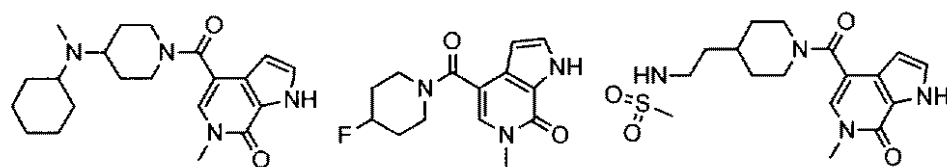
【化 20】



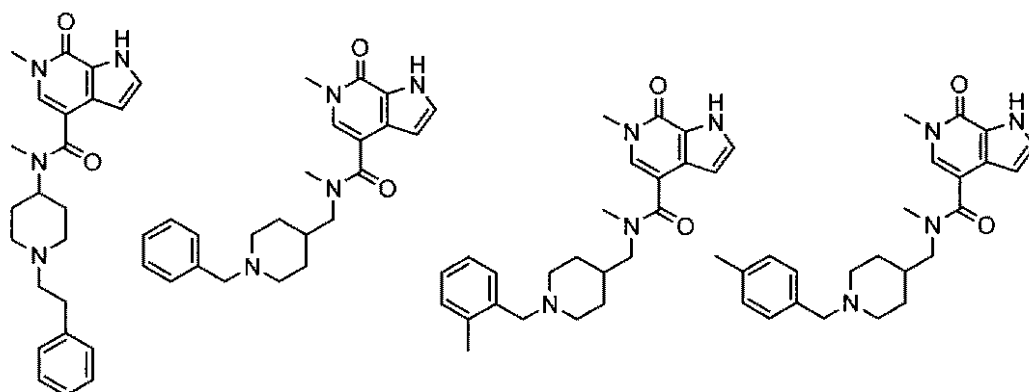
【化 2 1】



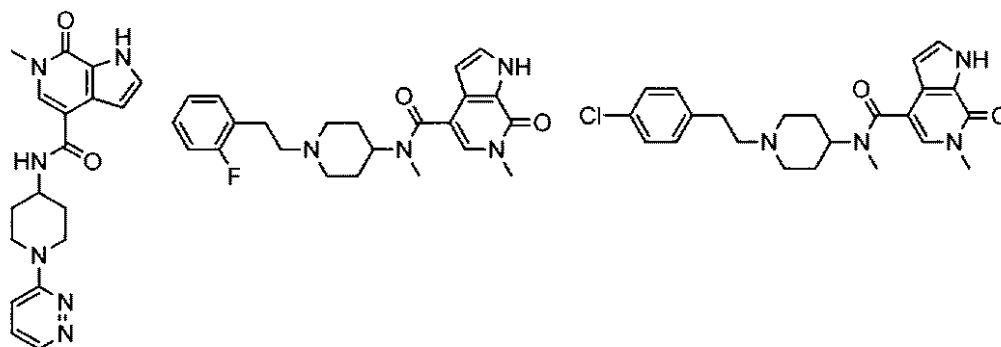
【化 2 2】



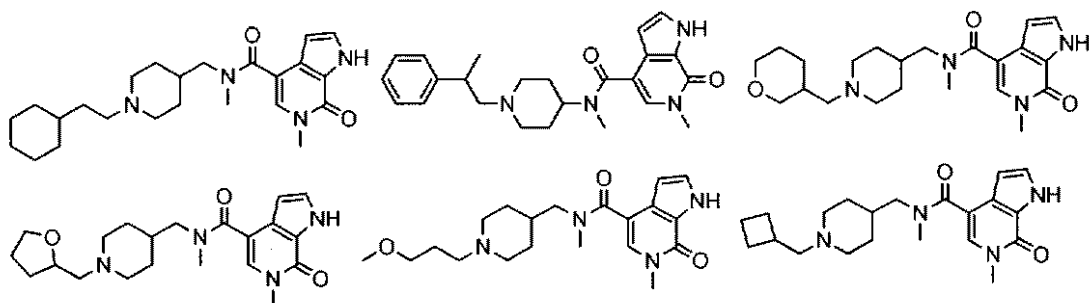
10



20



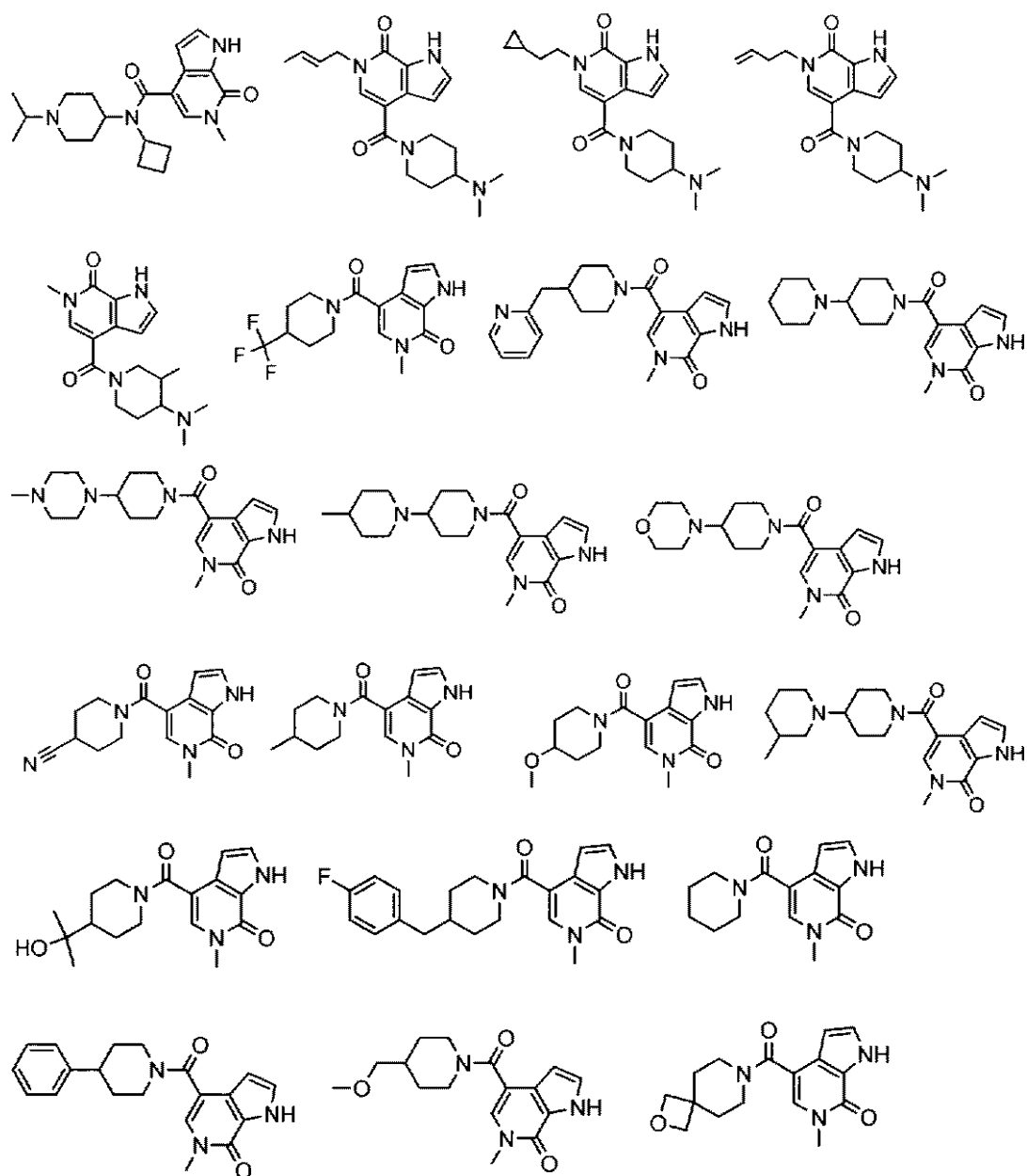
30



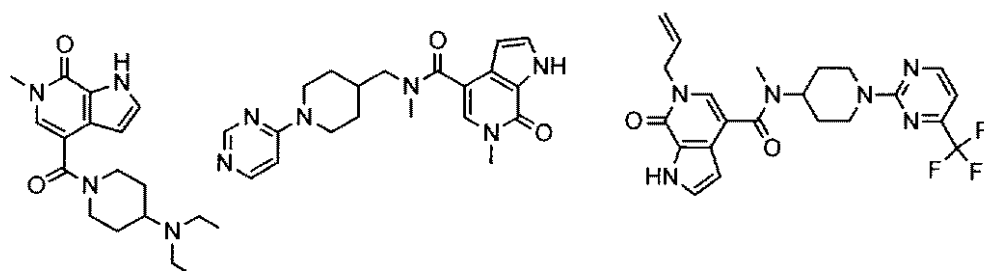
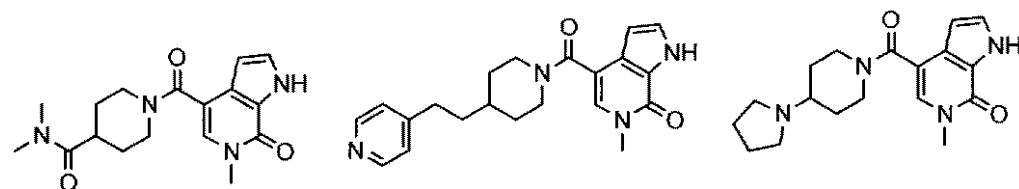
40

40

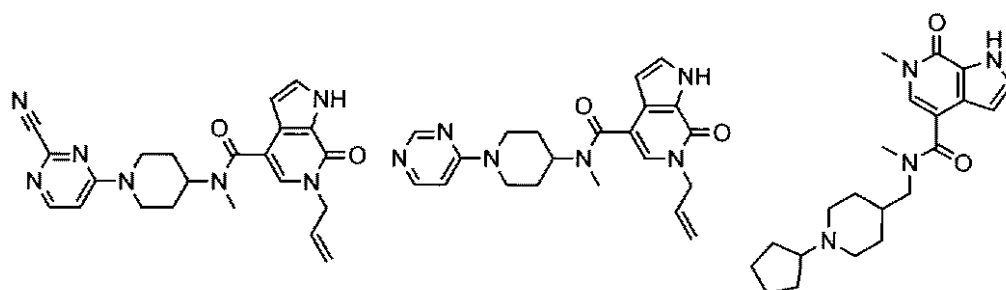
【化 2 4】



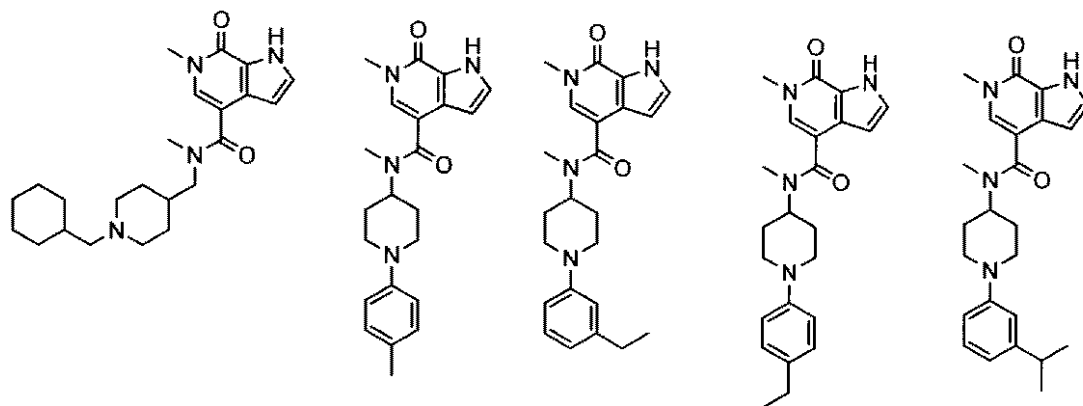
【化 25】



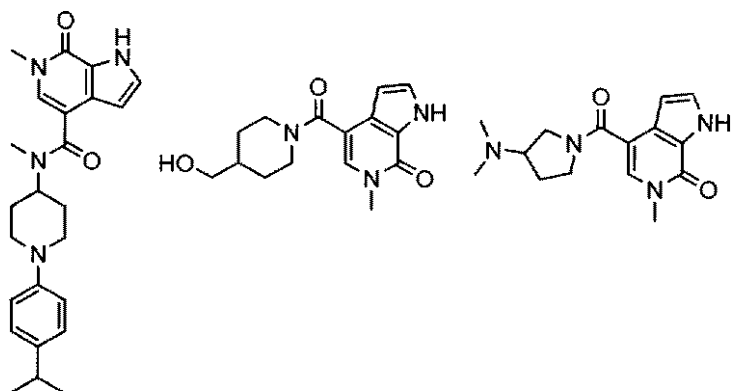
10



20

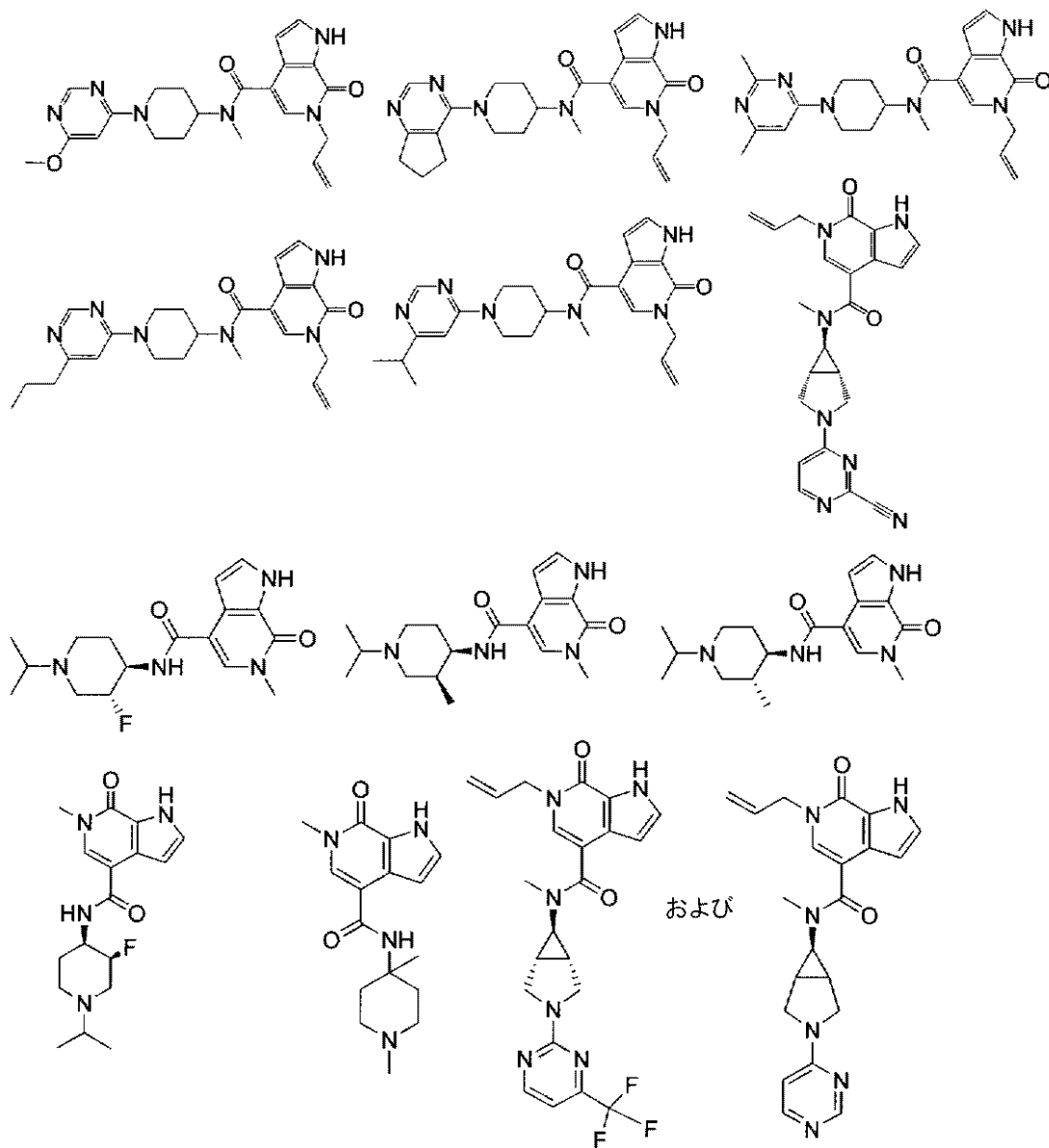


30



40

【化 2 6】



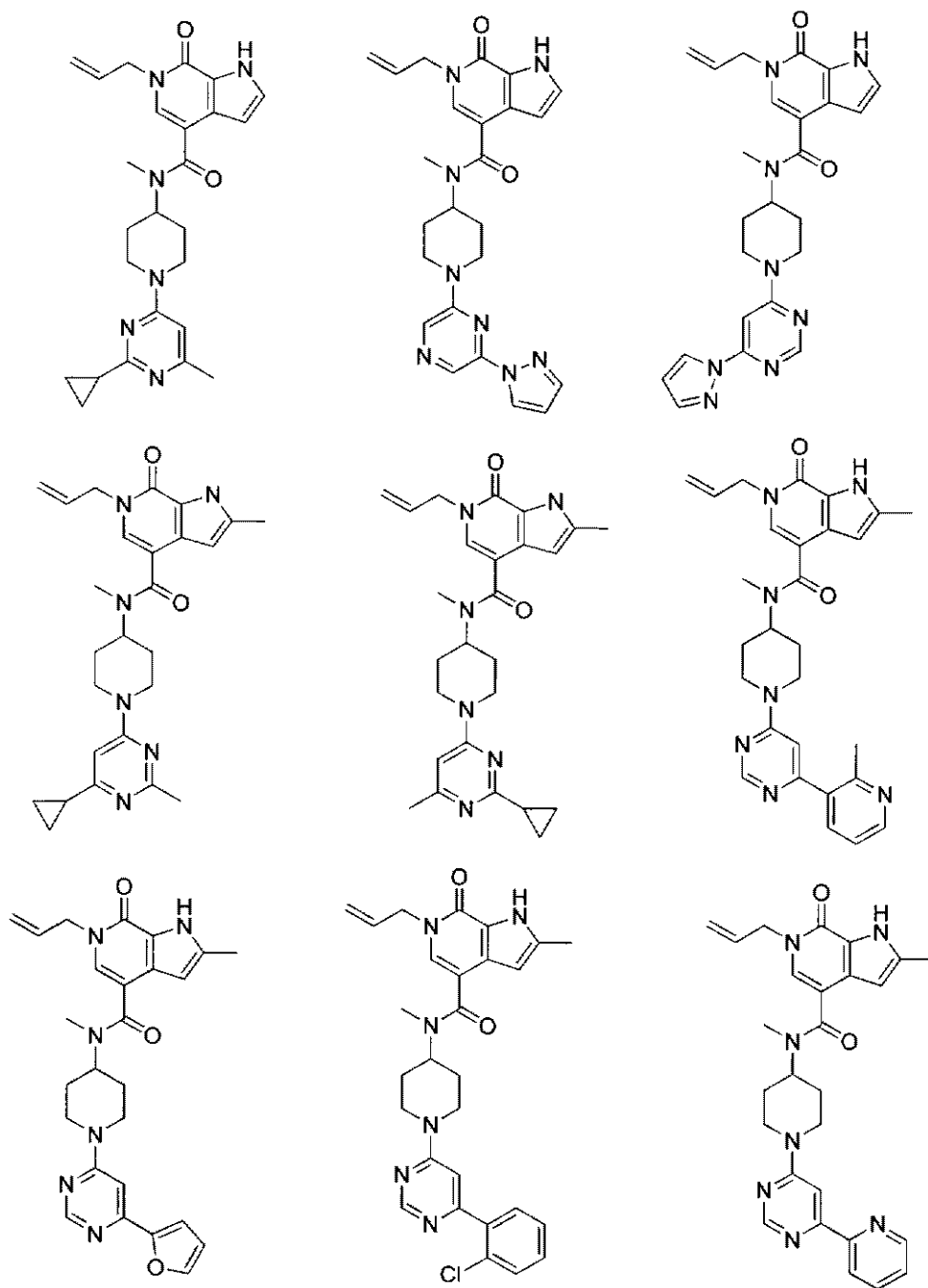
ならびにそれらの塩から選択される。

【 0 0 8 0 】

ある特定の実施形態では、化合物は、

40

【化 27】

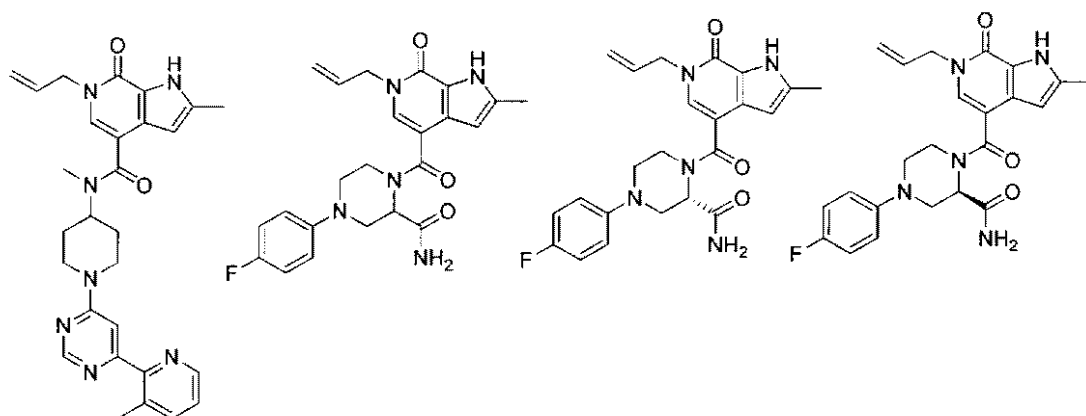


10

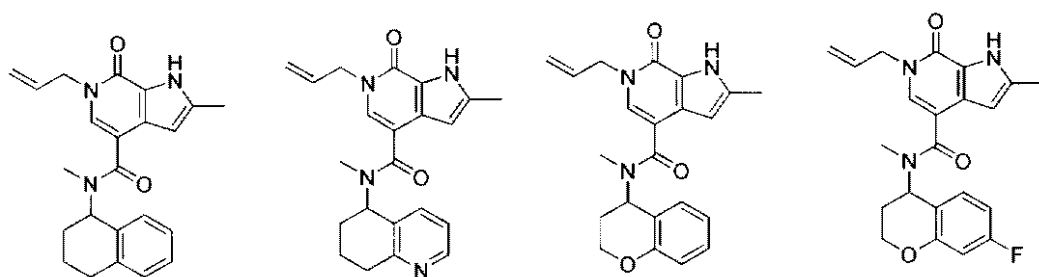
20

30

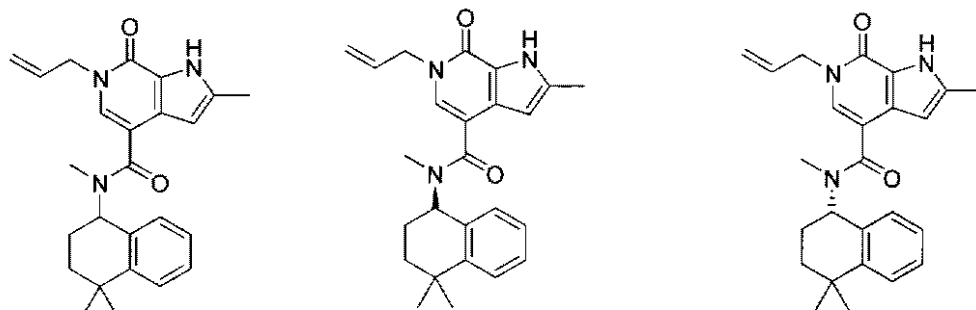
【化 28】



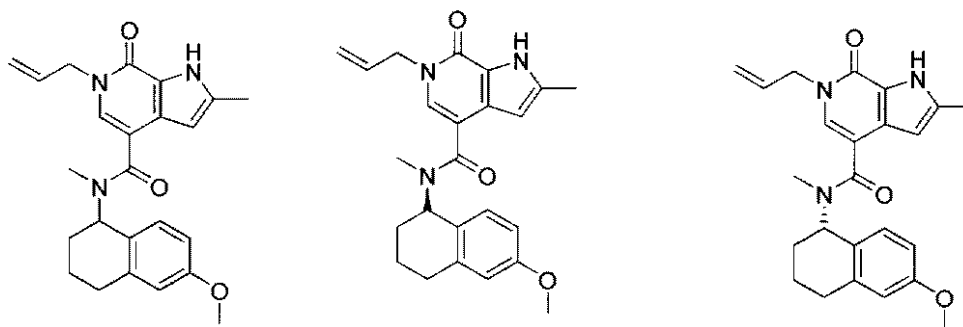
10



20

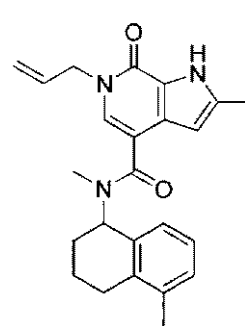
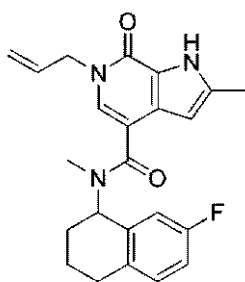
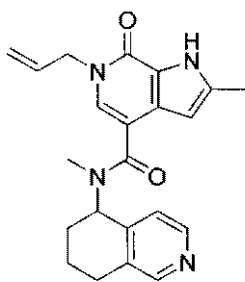


30

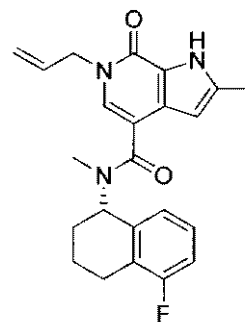
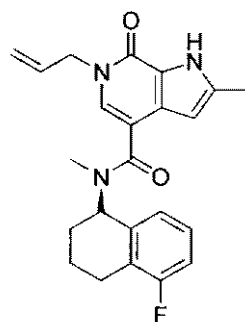
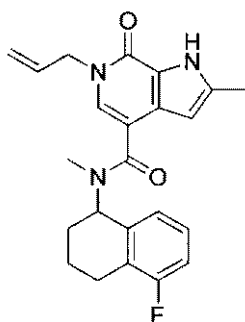


40

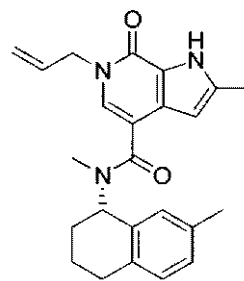
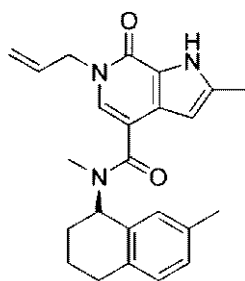
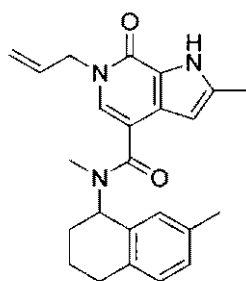
【化 2 9】



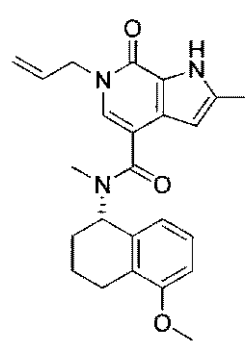
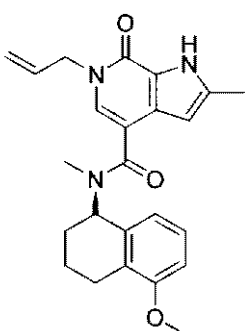
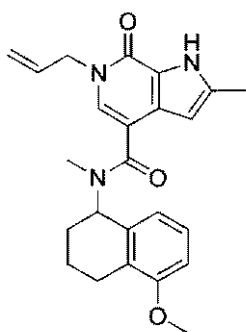
10



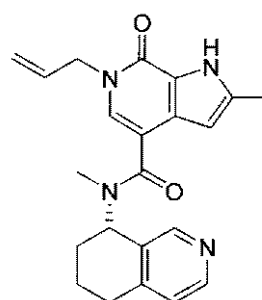
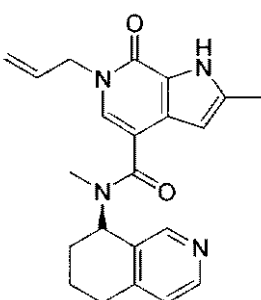
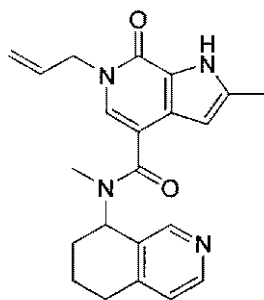
20



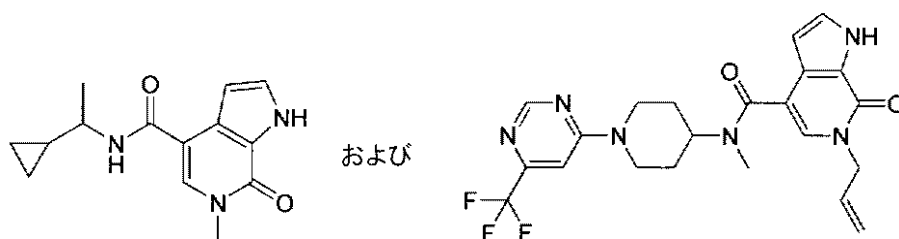
30



40



【化 3 0】



10

ならびにそれらの塩から選択される。

【0081】

ある特定の実施形態では、本発明は、実施例 292 および 294 に記載の化合物 1000 ならびにその塩を提供する。本発明はまた、実施例 265 に記載のように化合物 1000 と T A F 1 - B D 2 標的との結合をモニタリングすることによって、化合物の T A F 1 - B D 2 を阻害する能力を評価する方法を提供する。

【0082】

ある特定の実施形態では、本発明は、実施例 293 および 294 に記載の化合物 1001 ならびにその塩を提供する。本発明はまた、実施例 265 に記載のように化合物 1001 と C E C R 2 標的との結合をモニタリングすることによって化合物の C E C R 2 を阻害する能力を評価する方法を提供する。

20

【0083】

使用、製剤化、および投与

薬学的に許容され得る組成物

別の態様は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物を含む。1つの実施形態では、組成物は、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルをさらに含む。別の実施形態では、組成物は、プロモドメインを測定可能に阻害するのに有効な量の化合物をさらに含む。ある特定の実施形態では、組成物を、必要とする患者へ投与するために製剤化する。

【0084】

30

用語「患者」または「個体」は、本明細書中で使用する場合、動物（ヒトなどの哺乳動物など）をいう。1つの実施形態では、患者または個体はヒトをいう。

【0085】

用語「薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクル」は、製剤化された化合物の薬理的活性を壊さない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の組成物中で使用することができる薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（ホスファートなど）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロック重合体、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0086】

式 I の化合物またはその塩を含む組成物を、経口、非経口（吸入噴霧、局所、経皮、直腸、経鼻、口内、舌下、膺、腹腔内、肺内、皮内、硬膜外による）、または埋め込み型リザーバを介して投与することができる。用語「非経口」には、本明細書中で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内、および頭蓋内への注射または注入技術が含まれる。

50

【 0 0 8 7 】

1つの実施形態では、式 I の化合物またはその塩を含む組成物を、経口投与のための固体投薬形態として製剤化する。経口投与のための固体投薬形態には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物またはその塩を含む固体経口投薬形態は、1つまたは複数の、(i) 不活性で薬学的に許容され得る賦形剤または担体 (クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなど)、および (i i) 充填剤または増量剤 (デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、またはケイ酸など)、(i i i) 結合剤 (カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、またはアカシアなど)、(i v) 保水剤 (グリセロールなど)、(v) 崩壊剤 (寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、または炭酸ナトリウムなど)、(v i) 溶解遅延剤 (パラフィンなど)、(v i i) 吸収加速剤 (第四級アンモニウム塩など)、(v i i i) 湿潤剤 (セチルアルコールまたはグリセロールモノステアレートなど)、(i x) 吸収剤 (カオリンまたはベントナイト粘土など)、および (x) 滑沢剤 (タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、またはラウリル硫酸ナトリウムなど) をさらに含む。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態を、カプセル剤、錠剤、または丸剤として製剤化する。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態は、緩衝剤をさらに含む。ある特定の実施形態では、固体経口投薬形態のためのかかる組成物を、1つまたは複数の賦形剤 (ラクトースまたは乳糖、およびポリエチレングリコールなど) を含む軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として製剤化することができる。

10

20

【 0 0 8 8 】

ある特定の実施形態では、式 I の化合物またはその塩を含む組成物の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤は、腸溶コーティングなどのコーティングまたはシェルを任意選択的に含む。コーティングまたはシェルは、乳白剤を任意選択的に含むことができ、有効成分のみまたは有効成分を優先的に、腸管のある特定の部分中に、任意選択的に遅延様式で放出する組成物であり得る。包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれ、この高分子物質およびワックスは、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量のポリエチレングリコール (p o l y e t h y l e n e g l y c o l) などの賦形剤を使用した軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

30

【 0 0 8 9 】

別の実施形態では、組成物は、マイクロカプセル化された式 (I) の化合物またはその塩を含み、任意選択的に、1つまたは複数の賦形剤をさらに含む。

【 0 0 9 0 】

別の実施形態では、組成物は、経口投与のための式 I の化合物またはその塩を含む液体投薬製剤を含み、1つまたは複数の薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを任意選択的にさらに含む。ある特定の実施形態では、液体投薬形態は、任意選択的に、1つまたは複数の不活性希釈剤 (水または他の溶媒など)、溶解補助剤、および乳化剤 (エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類 (特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、またはソルビタンの脂肪酸エステルなど)、ならびにその混合物をさらに含む。ある特定の実施形態では、液体経口組成物は、1つまたは複数のアジュバント (湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、香味物質、および芳香剤など) を任意選択的にさらに含む。

40

【 0 0 9 1 】

注射用調製物 (例えば、滅菌注射用水性懸濁液または油性懸濁液) を、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化することができる。滅

50

菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒の滅菌注射用溶液、懸濁液、またはエマルジョン（例えば、1, 3 - ブタンジオール溶液として）であり得る。使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、U.S.P.、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、従来のように溶媒または懸濁媒質として滅菌固定油を使用する。この目的のために、任意の低刺激性の固定油（合成モノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる）を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を、注射液の調製で使用する。

【0092】

注射用製剤を、例えば、細菌保持フィルターでの濾過または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒質に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態での安定剤を含むことによって滅菌することができる。

10

【0093】

式(I)の化合物の効果を延長させるために、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩慢させることが望ましくあり得る。水溶性の低い結晶性または無定形の材料の液体懸濁液を使用して実行することができる。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、同様に、結晶のサイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与型の化合物形態の吸収を、化合物を油ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって遅延させる。注射用デポー形態を、ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中での化合物のマイクロカプセルマトリクスの形成によって作製する。化合物対ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を調節することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が含まれる。また、デポー注射製剤を、身体組織に適合するリボソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによって調製する。

20

【0094】

ある特定の実施形態では、直腸投与または腔投与のための組成物を、式(I)の化合物またはその塩を適切な非刺激性の賦形剤または担体（カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐剤用ワックス（例えば、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または腔で融解して式(I)の化合物を放出するもの）など）と混合することによって調製することができる坐剤として製剤化する。

【0095】

30

式(I)の化合物の局所投与または経皮投与のための例示的な投薬形態には、軟膏剤、ペースト、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、または貼付剤が含まれる。式(I)の化合物またはその塩を、滅菌条件下で薬学的に許容され得る担体、および任意選択的な防腐剤または緩衝液と混合する。さらなる製剤例には、眼科用製剤、点耳薬、点眼薬、経皮貼布剤が含まれる。経皮投薬形態を、式(I)の化合物またはその塩を媒質（例えば、エタノールまたはジメチルスルホキシド）に溶解または分配(dispersing)させることによって作製することができる。吸収促進薬もまた、皮膚を通過する化合物の流動を増大させるために使用することができる。律速膜を提供するか、またはポリマーマトリクスもしくはゲル中に化合物を分散させるかのいずれかによって速度を調節することができる。

40

【0096】

式(I)の化合物またはその塩の鼻エアロゾルまたは吸入製剤を、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、および/または他の従来の溶解補助剤もしくは分散剤を使用して生理食塩水溶液として調製することができる。

【0097】

ある特定の実施形態では、薬学的組成物を、食品を使用するか、または使用せずに投与することができる。ある特定の実施形態では、薬学的に許容され得る組成物を、食品を使用せずに投与する。ある特定の実施形態では、本発明の薬学的に許容され得る組成物を、食品を使用して投与する。

50

【0098】

任意の特定の患者についての具体的な投薬レジメンおよび処置レジメンは、種々の要因（年齢、体重、健康全般、性別、食事、投与時期、排泄速度、薬物の組み合わせ、担当医の処置判断、および処置される特定の疾患の重症度が含まれる）に依存する。組成物中の式Ⅰの化合物またはその塩が提供される量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【0099】

1つの実施形態では、用量あたりで経口投与される本発明の化合物の治療有効量は、約0.01~100mg/kg、あるいは約0.1~20mg/kg患者体重/日の範囲である。化合物の典型的な初期使用範囲は0.3~15mg/kg/日である。別の実施形態では、経口単位投薬形態（錠剤およびカプセル剤など）は、約5~約100mgの本発明の化合物を含む。

10

【0100】

例示的な錠剤の経口投薬形態は、約2mg、5mg、25mg、50mg、100mg、250mg、または500mgの式（Ⅰ）の化合物またはその塩を含み、約5~30mgの無水ラクトース、約5~40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5~30mgのポリビニルピロリドン（PVP）K30、および約1~10mgのステアリン酸マグネシウムをさらに含む。錠剤の製剤化プロセスは、粉末化した成分を共に混合し、PVP溶液をさらに混合することを含む。得られた組成物を、乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の装置を使用して打錠することができる。一例としてのエアロゾル製剤は、約2~500mgの式Ⅰの化合物またはその塩を適切な緩衝液（例えば、リン酸緩衝液）へ溶解させ、必要に応じて等張化剤（例えば、塩化ナトリウムのような塩）を添加することによって調製することができる。溶液を、例えば、0.2ミクロンのフィルターを使用して濾過して不純物および夾雑物を除去することができる。

20

【0101】

化合物および薬学的に許容され得る組成物の使用

別の態様は、（*in vitro*または*in vivo*での）プロモドメインの阻害のための式（Ⅰ）の化合物またはその塩の使用を含む。

【0102】

別の実施形態は、動物においてプロモドメイン媒介障害を処置する方法であって、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。プロモドメイン媒介障害には、本明細書中に記載の障害が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0103】

別の実施形態は、動物における細胞毒性剤を含むがん処置の有効性を増大させる方法であって、有効量の式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。

【0104】

別の実施形態は、動物における細胞毒性剤に対するがん耐性の発生を遅延させるまたは防止する方法であって、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を動物に投与することを含む、方法を含む。

40

【0105】

別の実施形態は、動物におけるがん治療に対する応答の持続時間を延長させる方法であって、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、がん治療を受けている動物に投与することを含む、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を投与したときのがん治療に対する応答の持続時間が、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の投与がないがん治療に対する応答の持続時間を超えて延長される、方法を含む。

【0106】

別の実施形態は、個体におけるがんを処置する方法であって、（a）式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および（b）細胞毒性剤を個体に投与することを含

50

む、方法を含む。1つの実施形態では、細胞毒性剤は、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼIIインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼIIインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤 (proapoptotic agent)、LDH-Aのインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDACインヒビター、プロテアソームインヒビター、ならびにがん代謝のインヒビターから選択される。1つの実施形態では、細胞毒性剤はタキサンである。1つの実施形態では、タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである。1つの実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。1つの実施形態では、細胞毒性剤は、EGFRのアンタゴニストである。1つの実施形態では、EGFRのアンタゴニストは、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミンまたはその薬学的に許容され得る塩(例えば、エルロチニブ)である。1つの実施形態では、細胞毒性剤はRAFインヒビターである。1つの実施形態では、RAFインヒビターは、BRAFINHIBITターまたはCRAFインヒビターである。1つの実施形態では、RAFインヒビターはベムラフェニブである。1つの実施形態では、細胞毒性剤はPI3Kインヒビターである。

10

【0107】

ある特定の実施形態では、1つまたは複数の症状を生じた後に処置を施すことができる。他の実施形態では、無症状で処置を施すことができる。例えば、(例えば、症状の経歴および/または遺伝的因子もしくは他の感受性因子を考慮して)症状の発生前に感受性個体に処置を施すことができる。症状が治まった後、例えば、その再発を防止または遅延させるために処置を継続することもできる。

20

【0108】

プロモドメイン媒介障害

「プロモドメイン媒介障害」は、障害の1つまたは複数の症状もしくは疾患マーカーの初発、発現、重症度、または進行における1つまたは複数のプロモドメイン(例えば、BRD4)の関与によって特徴付けられる。プロモドメインには、ASH1L、ATAD2、ATAD2B、BAZ1A、BAZ1B、BAZ2A、BAZ2B、BPTF、BRD1、BRD2、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8、BRD9、BRDT、BRPF1、BRPF3、BRWD1、BRWD3、CECR2、CREBBP(aka、CBP)、EP300、GCN5L2、KIAA2026、MLL、MLL4、PBRM、PCAF、PHIP、SMARCA2、SMARCA4、SP100、SP110、SP140、SP140L、TAF1、TAF1L、TRIM24、TRIM28、TRIM33、TRIM66、ZMYND8、およびZMYND11が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0109】

プロモドメイン媒介障害にはがんが含まれ、がんには、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病(acute myelocytic leukemia)(単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄単球性、および前骨芽球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性(顆粒球性)白血病(chronic myelocytic (granulocytic) leukemia)、慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia)、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖異常性変化(dysproliferative change)(異形成および化生)、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫(endotheliosarcoma)、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巣がん(germ cell testicular cancer)、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、血管芽細胞腫、ヘパトーマ、肝細胞がん、ホルモン非

40

50

感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫 (lymphagioendotheliosarcoma)、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫 (ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫)、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性疾患および過剰増殖性障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUTミッドラインカルシノーマ (midline carcinoma) (NMC)、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚がん、小細胞性肺癌、固形腫瘍 (癌腫および肉腫)、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワンデンシュトレーム (Waldenström's) マクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がん、ならびにウィルムス腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0110】

ある特定の実施形態では、がんは、肺がん、乳がん、膵臓がん、結腸直腸がん、および/または黒色腫である。ある特定の実施形態では、がんは肺がんである。ある特定の実施形態では、肺がんはNSCLCである。ある特定の実施形態では、がんは乳がんである。ある特定の実施形態では、がんは黒色腫である。

【0111】

プロモドメイン媒介障害には、炎症性疾患、炎症状態、および自己免疫疾患 (アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞動脈炎、糸球体腎炎、肝炎、下垂体炎、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、骨関節炎、膵臓炎、心膜炎、結節性多発性動脈炎、肺臓炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性ショック、甲状腺炎、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、脈管炎、およびウェゲナー肉芽腫症が含まれるが、これらに限定されない) も含まれる。

20

【0112】

プロモドメイン媒介障害には、AIDS；慢性腎疾患 (糖尿病性腎症、高血圧性腎症、HIV関連腎症、糸球体腎炎、ループス腎炎、IgA腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性糸球体腎炎、微小変化群、多発性嚢胞腎、および尿細管間質性腎炎が含まれるが、これらに限定されない)；急性の腎臓の損傷または疾患または状態 (虚血 - 再灌流誘導性、心臓手術および大手術誘導性、経皮的冠動脈インターベンション誘導性、造影剤誘導性、敗血症誘導性、肺炎誘導性、ならびに薬物毒性誘導性) が含まれるが、これらに限定されない)；肥満；異常脂質血症；高コレステロール血症；アルツハイマー病；代謝症候群；肝脂肪症；II型糖尿病；インスリン抵抗性；ならびに糖尿病性網膜症も含まれる。

30

【0113】

プロモドメインインヒビターを、男性避妊法を提供するために使用することもできる。

【0114】

化合物および他の薬剤の共投与

40

式 (I) の化合物またはその塩を、単独または他の処置用薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、薬学的併用製剤または投薬レジメンの第2の薬剤は、式 (I) の化合物に対して、相互に悪影響を及ぼさないような補完的活性を有し得る。化合物を、1単位の薬学的組成物で共に投与するか、または個別に投与することができる。1つの実施形態では、化合物または薬学的に許容され得る塩を、増殖性疾患およびがんを処置するために細胞毒性剤と共投与することができる。

【0115】

用語「共投与」は、式 (I) の化合物またはその塩およびさらに活性な薬学的成分 (複数可) (細胞毒性剤および放射線処置が含まれる) の同時投与または任意の個別の連続的

50

投与様式のいずれかをいう。投与が同時でない場合、化合物を、相互に近い時間に投与する。さらに、化合物を同一の投与形態で投与するかどうかは問わない（例えば、ある化合物を局所的に投与することができ、別の化合物を経口投与することができる）。

【0116】

典型的には、処置される疾患または状態に対する活性を有する任意の薬剤を、共投与することができる。かかる薬剤の例を、Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見出すことができる。当業者は、関連する薬物および疾患の特定の特徴に基づいてどの薬剤の組み合わせが有用であるかを判別することができる。

10

【0117】

1つの実施形態では、処置方法は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および少なくとも1つの細胞毒性剤の共投与を含む。用語「細胞毒性剤」は、本明細書中で使用する場合、細胞機能を阻害または防止し、かつ/または細胞死もしくは細胞破壊を引き起こす物質をいう。細胞毒性剤には、放射性同位体（例えば、 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 、およびLuの放射性同位体）；化学療法剤；成長抑制剤；酵素およびそのフラグメント（核酸分解酵素など）；および毒素（小分子毒素または細菌、真菌、植物、もしくは動物に由来する酵素活性毒素（そのフラグメントおよび/またはバリエーションが含まれる）など）が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0118】

例示的な細胞毒性剤を、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼIIインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼIインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH-Aのインヒビター；脂肪酸生合成のインヒビター；細胞周期シグナル伝達インヒビター；HDACインヒビター、プロテアソームインヒビター；およびがん代謝のインヒビターから選択することができる。

【0119】

30

「化学療法剤」には、がん処置で有用な化合物が含まれる。化学療法剤の例には、エルロチニブ（タルセバ（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標）、Millennium Pharm.）、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、17-AAG（ゲルダナマイシン）、ラジシコール、乳酸デヒドロゲナーゼA（LDH-A）、フルベストラント（ファスロデックス（登録商標）、AstraZeneca）、スニチブ（スーテント（登録商標）、Pfizer/Sugen）、レトロゾール（フェマラ（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（グリベック（登録商標）、Novartis）、フィナスナート（パタラニブ（登録商標）、Novartis）、オキサリプラチン（エロキサチン（登録商標）、Sanofi）、5-FU（5-フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、ラパミューン（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（タイケルブ（登録商標）、GSK572016、Glaxo Smith Kline）、ロナファミブ（SCH66336）、ソラフェニブ（ネクサバル（登録商標）、Bayer Labs）、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標）、AstraZeneca）、AG1478、アルキル化剤（チオテパおよびサイトキサン（登録商標）シクロホスファミド（cyclophosphamide）など）；スルホン酸アルキル（ブスルファン、インプロスルファン、およびピボスルファンなど）；アジリジン（ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパなど）；エチレンイミンおよびメチルメラミン（methylamelamine）（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、および

40

50

トリメチルメラミン (*trimethylmelamine*) が含まれる) ; アセトゲニン (特に、ブタラシンおよびブタラシノン) ; カンプトテシン (トポテカンおよびイリノテカンが含まれる) ; プリオスタチン ; カリスタチン ; CC - 1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシン、およびピセレシンの合成アナログが含まれる) ; クリプトフィシン (特に、クリプトフィシン 1 およびクリプトフィシン 8) ; 副腎皮質ステロイド (プレドニゾンおよびプレドニゾロンが含まれる) ; 酢酸シプロテロン ; 5 - レダクターゼ (フィナスチリドおよびデュタステリドが含まれる) ; ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン ; アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン (合成アナログの KW - 2189、および CB1 - TM1 が含まれる) ; エロイテロピン ; パンクラチスタチン ; サルコジクチン ; スポンギスタチン ; ナイトロジェンマスタード (クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど) ; ニトロソ尿素 (カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラミムスチン (*ranimnustine*) など) ; 抗生物質 (エンジン抗生物質 (例えば、カリチアマイシン、特に、カリチアマイシン 1 I およびカリチアマイシン 1 I (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* 1994 33 : 183 - 186) など) ; ジネミシン (ジネミシン A が含まれる) ; ビスホスホナート (クロドロナートなど) ; エスペラミシン ; ならびにネオカルチノスタチン発色団および関連色素タンパク質エンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、アドリアマイシン (登録商標) (ドキソルピシン)、モルホリノ - ドキソルピシン、シアノモルホリノ - ドキソルピシン、2 - ピロリノ - ドキソルピシン、およびデオキシドキソルピシン)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン (マイトマイシン C など)、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン ; 代謝拮抗物質 (メトトレキサートおよび 5 - フルオロウラシル (5 - FU) など) ; 葉酸アナログ (デノブテリン、メトトレキサート、ブテロブテリン、トリメトレキサートなど) ; プリンアナログ (フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど) ; ピリミジンアナログ (アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジンなど) ; アンドロゲン (カルステロン、ドロモスタノロンプロピオナート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなど) ; 抗アドレナル (アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど) ; 葉酸補給剤 (フォリン酸 (*frolinic acid*) など) ; アセグラトン ; アルドホスファミドグリコシド ; アミノレブリン酸 ; エニルウラシル ; アムサクリン ; ベストラブシル ; ビサントレン ; エダトラキサート ; デフォファミン ; デメコルシン ; ジアジクオン ; エルフォミチン ; エリプチニウムアセタート ; エポチロン ; エトグルシド ; 硝酸ガリウム ; ヒドロキシ尿素 ; レンチナン ; ロニダイニン ; メイタンシノイド (メイタンシンおよびアンサミトシンなど) ; ミトグアゾン ; ミトキサントロン ; モピダムノール ; ニトラエリン ; ペントスタチン ; フェナメット ; ピラルピシン ; ロソキサントロン ; ポドフィリン酸 ; 2 - エチルヒドラジド ; プロカルバジン ; PSK (登録商標) ポリサッカリド複合体 (*JHS Natural Products, Eugene, Oreg.*) ; ラゾキサン ; リゾキシン ; シゾフラン ; スピロゲルマニウム ; テヌアゾン酸 ; トリアジコン ; 2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン ; トリコテセン (特に、T - 2 毒素、ベラクリン A、ロリジン A、およびアンゲイジン) ; ウレタン ; ピンデシン ; ダカルバジン ; マンノムスチン ; ミトブロニトール ; ミトラクトール ; ビボプロマン ; ガシトシン ; アラビニノシド (「 Ara - C

10

20

30

40

50

」) ; シクロホスファミド ; チオテパ ; タキソイド (例えば、タキソール (パクリタキセル ; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、アブラキサン (登録商標) (クレモフォル非含有)、パクリタキセルのアルブミン結合ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)、およびタキソテル (登録商標) (ドセタキセル、ドキシタキセル ; Sanofi-Aventis)) ; クロランムブシル ; ジェムザール (登録商標) (ゲムシタピン) ; 6-チオグアニン ; メルカプトプリン ; メトトレキサート ; 白金アナログ (シスプラチンおよびカルボプラチンなど) ; ビンブラスチン ; エトポシド (VP-16) ; イフォスファミド ; ミトキサントロン ; ピンクリスチン ; ナベルピン (登録商標) (ピノレルピン) ; ノバントロン ; テニポシド ; エダトレキサート ; ダウノマイシン ; アミノプテリン ; カペシタピン (ゼローダ (登録商標)) ; イバンドロナート ; CPT-11 ; トポイソメラーゼインヒビター RFS2000 ; ジフルオロメチルオルニチン (DMFO) ; レチノイド (レチノイン酸など) ; ならびに上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体が含まれる。

【0120】

化学療法剤には、(i) 腫瘍に対するホルモン作用を制御または阻害するように作用する抗ホルモン剤 (抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体調節因子 (SERM) (例えば、タモキシフェン (ノルバデックス (登録商標)) ; クエン酸タモキシフェンが含まれる)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびフェアストン (登録商標) (クエン酸トレミフィン) が含まれる) など) ; (ii) 副腎内のエストロゲン産生を制御する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼインヒビター (例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、メガーゼ (登録商標) (酢酸メゲストロール)、アロマシン (登録商標) (エキセメスタン ; Pfizer)、ホルメスタニエ、ファドロゾール、リビサー (登録商標) (ボロゾール)、フェマラ (登録商標) (レトロゾール ; Novartis)、およびアリミデックス (登録商標) (アナストロゾール ; AstraZeneca) など) ; (iii) 抗アンドロゲン (フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリン ; プセレリン、トリプテレリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全てのトランスレチノイン酸 (transretinoic acid)、フェンレチニド、ならびにトロキサシタピン (1,3-ジオキサランヌクレオシドシトシンアナログ) など) ; (iv) プロテインキナーゼインヒビター ; (v) 脂質キナーゼインヒビター ; (vi) アンチセンスオリゴヌクレオチド (特に、異常な細胞増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子発現を阻害するもの) (例えば、PKC-、Ralf、およびH-Rasなど) ; (vii) リボザイム (VEGF発現インヒビター (例えば、アンギオザイム (登録商標)) およびHER2発現インヒビターなど) ; (viii) ワクチン (遺伝子療法ワクチン (例えば、アロベクチン (登録商標)、ロイベクチン (登録商標)、およびバキシド (登録商標)) ; プロリュウキン (登録商標)、rIL-2 ; トポイソメラーゼ1インヒビター (ルルトテカン (登録商標) など) ; アバレリクス (登録商標) rmRHなど) ; ならびに (ix) 上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、および誘導体も含まれる。

【0121】

化学療法剤には、抗体 (アレムツズマブ (キャンパス)、ベバシズマブ (アバスチン (登録商標)、Genentech) ; セツキシマブ (エルピタックス (登録商標)、Imclone) ; パニツムマブ (ベクチビックス (登録商標)、Amgen)、リツキシマブ (リツキサン (登録商標)、Genentech/Biogen Idex)、ペルツズマブ (オムニターグ (登録商標)、2C4、Genentech)、トラスツズマブ (ハーセプチン (登録商標)、Genentech)、トシツモマブ (ベキサール、Corixa)、および抗体薬物コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン (マイロターグ (登録商標)、Wyeth) など) も含まれる。本発明の化合物と組み合わせた薬剤と

しての治療可能性を有するさらなるヒト化モノクローナル抗体には、以下が含まれる：アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピノイズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブベゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロッツズマブ、シプリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、およびインターロイキン - 12 p 40 タンパク質を認識するように遺伝子改変された、排他的な組換えヒト配列の全長 Ig G₁ 抗体である抗インターロイキン - 12 (A B T - 8 7 4 / J 6 9 5、Wyeth Research and Abbott Laboratories)。

【0122】

化学療法剤には、「EGFRインヒビター」も含まれ、このEGFRインヒビターは、EGFRに結合するか、またはそうでなければ直接相互作用してそのシグナル伝達活性を防止または低下させる化合物をいい、代替的に「EGFRアンタゴニスト」ともいう。かかる薬剤の例には、EGFRに結合する抗体および小分子が含まれる。EGFRに結合する抗体の例には、MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB 8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (Mendelsohnらの米国特許第4, 943, 533号を参照のこと) およびそのバリエーション (キメラ化225 (C225またはセツキシマブ; エルブチック (登録商標)) および再形成ヒト225 (H225) (WO 96/40210号、Imclone Systems Inc. を参照のこと) など); IMC - 11F8、完全ヒトEGFR標的化抗体 (Imclone); タイプII変異体EGFRに結合する抗体 (米国特許第5, 212, 290号); 米国特許第5, 891, 996号に記載のEGFRに結合するヒト化抗体およびキメラ抗体; およびEGFRに結合するヒト抗体 (ABX - EGFRまたはパニツムマブ (WO 98/50433号、Abgenix / Amgenを参照のこと) など); EMD 55900 (Stragliottoら、Eur. J. Cancer 32A: 636 - 640 (1996)); EMD 7200 (マツズマブ) (EGFおよびTGF- α の両方とEGFR結合を競合するEGFRに指向するヒト化EGFR抗体) (EMD / Merck); ヒトEGFR抗体、HuMax - EGFR (GenMab); E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3、およびE7.6.3として公知であり、米国特許第6, 235, 883号に記載の完全ヒト抗体; MDX - 447 (Medarex Inc); ならびにmAb 806またはヒト化mAb 806 (Johnsら、J. Biol. Chem. 279 (29): 30375 - 30384 (2004)) が含まれる。抗EGFR抗体を、細胞毒性剤とコンジュゲートさせ、それにより、免疫コンジュゲートを生成することができる (例えば、欧州特許第659, 439A2号、Merck Patent GmbHを参照のこと)。EGFRアンタゴニストには、小分子 (米国特許第5, 616, 582号、同第5, 457, 105号、同第5, 475, 001号、同第5, 654, 307号、同第5, 679, 683号、同第6, 084, 095号、同第6, 265, 410号、同第6, 455, 534号、同第6, 521, 620号、同第6, 596, 726号、同第6, 713, 484号、同第5, 770, 599号、同第6, 140, 332号、同第5, 866, 572号、同第6, 399, 602号、同第6, 344, 459号、同第6, 602, 863号、同第6, 391, 874号、同第6, 344, 455号、同第5

10

20

30

40

50

、760,041号、同第6,002,008号、および同第5,747,498号、ならびに以下のPCT公開：WO98/14451号、WO98/50038号、WO99/09016号、およびWO99/24037に記載の化合物など）が含まれる。特定の小分子EGFRアンタゴニストには、OSI-774（CP-358774、エルロチニブ、タルセバ（登録商標）Genentech/OSI Pharmaceuticals）；PD183805（CI1033、2-プロペンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロボキシ]-6-キナゾリニル]-、ジヒドロクロリド、Pfizer Inc.）；ZD1839、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標））4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロボキシ)キナゾリン、AstraZeneca）；ZM105180（(6-アミノ-4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾリン、Zeneca）；BIBX-1382（N8-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン、Boehringer Ingelheim）；PKI-166（(R)-4-[4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール）；(R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン）；CL-387785（N-[4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチンアミド）；EKB-569（N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド（Wyeth））；AG1478（Pfizer）；AG1571（SU5271；Pfizer）；デュアルEGFR/HER2チロシンキナーゼインヒビター（ラパチニブ（タイケルブ（登録商標））、GSK572016、またはN-[3-クロロ-4-[(3フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-6[[[2メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミン）など）が含まれる。

【0123】

化学療法剤には、「チロシンキナーゼインヒビター」（前の段落に記載のEGFR標的化薬物が含まれる）；小分子HER2チロシンキナーゼインヒビター（Takedaから入手可能なTAK165など）；CP-724,714（ErbB2受容体チロシンキナーゼの経口選択性インヒビター）（Pfizer and OSI）；デュアル-HERインヒビター（EGFRに優先的に結合するが、HER2およびEGFRの両方を過剰発現する細胞を阻害するEKB-569（Wyethから入手可能）など）；ラパチニブ（GSK572016；Glaxo-SmithKlineから入手可能）、経口HER2およびEGFRチロシンキナーゼインヒビター；PKI-166（Novartisから入手可能）；pan-HERインヒビター（カネルチニブ（CI-1033；Pharmacia）など）；Raf-1インヒビター（Raf-1シグナル伝達を阻害するISIS Pharmaceuticalsから入手可能なアンチセンス剤ISIS-5132など）；非HER標的化TKインヒビター（メシル酸イマチニブ（グリベック（登録商標））、Glaxo-SmithKlineから入手可能）など）；多標的化チロシンキナーゼインヒビター（スニチニブ（スーテント（登録商標））、Pfizerから入手可能）など）；VEGF受容体チロシンキナーゼインヒビター（パタラニブ（PTK787/ZK222584、Novartis/Schering AGから入手可能）など）；MAPK細胞外制御キナーゼIインヒビターCI-1040（Pharmaciaから入手可能）；キナゾリン（PD153035、4-(3-クロロアニリノ)キナゾリンなど）；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピロロピリミジン（CGP59326、CGP60261、およびCGP62706など）；ピラゾロピリミジン、4-(フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン；クルクミン（ジフェルロイルメタン、4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタルイミド）；ニトロチオフェン部分を含むチロホスチン；PD-0183805（Warner-Lambert）；アンチセンス分子（

10

20

30

40

50

例えば、HERコード核酸に結合するもの)；キノキサリン(米国特許第5,804,396号)；トリホスチン(米国特許第5,804,396号)；ZD6474(AstraZeneca)；PTK-787(Novartis/Schering AG)；pan-HERインヒビター(CI-1033(Pfizer)など)；アフィニタク(ISIS 3521；ISIS/Lilly)；メシル酸イマチニブ(グリベック(登録商標))；PKI166(Novartis)；GW2016(Glaxo Smith Kline)；CI-1033(Pfizer)；EKB-569(Wyeth)；セマキシニブ(Pfizer)；ZD6474(AstraZeneca)；PTK-787(Novartis/Schering AG)；INC-1C11(Imclone)、ラパマイシン(シロリムス、ラパミューン(登録商標))；または以下の特許公報のいずれかに記載のもの：米国特許第5,804,396号；WO1999/09016号(American Cyanamid)；WO1998/43960号(American Cyanamid)；WO1997/38983号(Warner Lambert)；WO1999/06378号(Warner Lambert)；WO1999/06396号(Warner Lambert)；WO1996/30347号(Pfizer, Inc)；WO1996/33978号(Zeneca)；WO1996/3397号(Zeneca)、およびWO1996/33980号(Zeneca)も含まれる。

10

【0124】

化学療法剤には、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、BCG生菌、ベバクジマブ、ベキサロテン、クラドリピン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサソ、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリットモマブ、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、レナリドミド、レバミソール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、パリフェルミン、パミドロナート、ペガデマールゼ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドジナトリウム、プリカマイシン、ボルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、VM-26、6-TG、トレミフェン、トレチノイン、ATRA、バルルピシン、ゾレドナート、およびゾレドロン酸、およびその薬学的に許容され得る塩も含まれる。

20

30

【0125】

化学療法薬には、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリン酸チキソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン - 17 - プチラート、ヒドロコルチゾン - 17 - バレラート、アクロメタソンジプロピオナート、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルバート、クロベタゾン - 17 - プチラート、クロベタゾール - 17 - プロピオナート、カブロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン、および酢酸フルプレドニデン；免疫選択性抗炎症性ペプチド(ImSAID)(フェニルアラニン - グルタミン - グリシン(FEG)およびそのDイソ型(feG)(IMULAN BioTherapeutics, LLC)など)；抗リウマチ薬(アザチオプリン、シクロスポリン(シクロスポリンA)、D - ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノサイクリン、スルファサラジンなど)、腫瘍壊死因子(TNF)遮断薬(エタネルセプト(エンブレル)、インフリキシマブ(レミケード)、アダリムマブ(ヒューミラ)、セルトリズマブペゴール(シムジア)、ゴリムマブ(シムボニ)など)、インターロイキン1(IL-1)遮断薬(アナキンラ(Kineret)など)、T細胞共刺激遮断薬(アバタセプト(オレンシア)など)、インターロイキン6(IL-6)遮断薬(トシリズマブ(アクテムラ(登録商標))など)；インター

40

50

ロイキン 13 (IL - 13) 遮断薬 (レプリキズマブなど) ; インターフェロン (IFN) 遮断薬 (ロンタリズマブなど) ; 7 インテグリン遮断薬 (rhUMA b 7 など) ; IgE 経路遮断薬 (抗 M1 プライムなど) ; 分泌型ホモ三量体 LTa3 および膜結合型ヘテロ三量体 LTa1 / 2 遮断薬 (抗リンホトキシン (LTa) など) ; 放射性同位体 (例えば、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²、および Lu の放射性同位体) ; 種々の治験剤 (チオプラチン、PS - 341、フェニルブチラート、ET - 18 - OCH₃、またはファルネシルトランスフェラーゼインヒビター (L - 739749、L - 744832) など) ; ポリフェノール (ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸、およびその誘導体など) ; オートファジーインヒビター (クロロキシンなど) ; 9 - テトラヒドロカンナビノール (ドロナビノール、マリノール (登録商標)) ; ラパコン ; ラバコール ; コルヒチン ; ベツリン酸 ; アセチルカンブトテシン、スコボレクチン、および 9 - アミノカンブトテシン) ; ポドフィロトキシン ; テガフル (ウフトラル (登録商標)) ; ベキサロテン (タルグレチン (登録商標)) ; ビスホスホナート (クロドロナート (例えば、ボネフォス (登録商標)、またはオスタック (登録商標))、エチドロナート (ジドロカル (登録商標))、NE - 58095、ゾレドロン酸 / ゾレドロナート (ゾメタ (登録商標))、アレンドロナート (フォサマックス (登録商標))、パミドロナート (アレディア (登録商標))、チルドロナート (スケリド (登録商標))、またはリセドロナート (アクトネル (登録商標)) など) ; および上皮成長因子受容体 (EGF - R) ; ワクチン (セラトープ (登録商標) ワクチンなど) ; ペリホシン、COX - 2 インヒビター (例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ)、プロテオソームインヒビター (例えば、PS341) ; CCI - 779 ; チピファルニブ (R11577) ; オラフェニブ、ABT510 ; Bcl - 2 インヒビター (オブリメルセンナトリウム (ゲナセンス (登録商標) など) ; ピキサントロン ; ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター (ロナファルニブ (SCH6636、サラサル (商標)) など) ; および上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体 ; ならびに上記の 2 つまたはそれを超える物質の組み合わせ (CHOP (シクロホスファミド、ドキソルピシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンの併用療法の略語) ; および FOLFOX (5 - FU およびロイコボリンを組み合わせたオキサリプラチン (エロキサチン (商標)) を使用した処置レジメンの略語) など) も含まれる。

【0126】

化学療法剤には、鎮痛効果、解熱効果、および抗炎症効果を有する非ステロイド性抗炎症薬も含まれる。NSAID には、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択性インヒビターが含まれる。NSAID の具体例には、アスピリン、プロピオン酸誘導体 (イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、およびナプロキセンなど)、酢酸誘導体 (インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナクなど)、エノール酸誘導体 (ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、およびイソキシカムなど)、フェナム酸誘導体 (メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸など)、および COX - 2 インヒビター (セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブなど) が含まれる。NSAID は、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛および片頭痛、術後疼痛、炎症および組織傷害に起因する軽度から中程度の疼痛、発熱、腸閉塞、ならびに腎臓痛などの状態の症状軽減に適応することができる。

【0127】

化学療法剤には、アルツハイマー病処置薬 (treatment) (塩酸ドネベジルおよびリバスチグミンなど) ; パーキンソン病処置薬 (L - DOPA / カルbidopa、エンタカポン、ロピンロール、プラミベキソール、プロモクリプチン、ベルゴリド、トリヘキセ

10

20

30

40

50

フェンジル、およびアマンタジンなど)；多発性硬化症(MS)処置剤(インターフェロン(例えば、アボネックス(登録商標)およびレピフ(登録商標))、酢酸グラチラマー、およびミトキサントロンなど)；喘息処置薬(アルブテロールおよびモンテルカストナトリウムなど)；統合失調症処置剤(ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドールなど)；抗炎症剤(コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンなど)；免疫調節剤および免疫抑制剤(シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジンなど)；神経栄養因子(アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン病薬剤など)；心血管疾患処置剤(遮断薬、ACEインヒビター、利尿薬、ニトラート、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチンなど)；肝臓疾患処置剤(コルチコステロイド、コレスチラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤など)；血液障害処置剤(コルチコステロイド、抗白血病薬剤、および成長因子など)；および免疫不全障害処置剤(グロブリンなど)も含まれる。

【0128】

さらに、化学療法剤には、本明細書中に記載の任意の化学療法剤の薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体、ならびに2つまたはそれを超えるこれらの組み合わせが含まれる。

【0129】

炎症性疾患または自己免疫疾患の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、トファシチニブ、6-メルカプトプリン、アザチオプリンスルファサラジン、メサラジン、オルサラジנקロロキニン/ヒドロキシクロロキニン、ペニシラミン、金チオリンゴ酸塩(aurothiomalate)(筋肉内および経口)、アザチオプリン、コチシン、コルチコステロイド(経口、吸入、および局所注射)、 β -2アドレナリン受容体アゴニスト(サルブタモール、テルブタリン、サルメテラル)、キササンチン(テオフィリン、アミノフィリン)、クロモグリカート、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID(例えば、イブプロフェン)、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン)、ホスホジエステラーゼインヒビター、アデノシンアゴニスト(adenosine agonist)、抗血栓剤、補体インヒビター、アドレナリン作動剤、TNFまたはIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤(例えば、NIK、IKK、p38、またはMAPキナーゼインヒビター)、IL-1変換酵素インヒビター、T細胞シグナル伝達インヒビター(例えば、キナーゼインヒビター)、メタロプロテイナーゼインヒビター、スルファサラジン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、可溶性サイトカイン受容体(例えば、可溶性p55TNF受容体またはp75TNF受容体ならびに誘導体p75TNFRigG(エタネルセプト)およびp55TNFRigG(レネルセプト)、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、抗炎症性サイトカイン(例えば、IL-4、IL-10、IL-11、IL-13、およびTGF β)、セレコキシブ、葉酸、硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ナブロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチルプレドニゾロン、金チオリンゴ酸ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、ナブシル酸プロボキシフェン/apap、フォラート(folate)、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンHCl、重酒石酸ヒドロコドン/apap、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールHCl、サルサラート、スリンダク、シアノコバラミン/fap/ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロネートナトリウム、プレドニゾロン、コルチゾン、ベタメタゾン、硫酸

10

20

30

40

50

モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、グルコサミンスルフ (g r u c o s a m i
 n e s u l f) / コンドロイチン、アミトリプチリン H C l、スルファジアジン、オキ
 シコドン H C V アセトアミノフェン、オロパタジン H C l ミソプロストール、ナプロキセ
 ンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、I L - 1 T R A
 P、M R A、C T L A 4 - I G、I L - 1 8 B P、抗 I L - 1 2、抗 I L 1 5、B I R B
 - 7 9 6、S C I 0 - 4 6 9、V X - 7 0 2、A M G - 5 4 8、V X - 7 4 0、ロフルミ
 ラスト、I C - 4 8 5、C D C - 8 0 1、S 1 P 1 アゴニスト (F T Y 7 2 0 など)、P
 K C ファミリーインヒビター (例えば、ルボキシスタウリン、または A E B - 0 7 1)、
 またはメソプラムと共投与することができる。ある特定の実施形態では、式 (I) の化合
 物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサートまたはレフルノミドと共投与
 することができる。中程度または重症な関節リウマチの症例では、式 (I) の化合物また
 はその薬学的に許容され得る塩を、上記のシクロスポリンおよび抗 T N F 抗体と共投与す
 ることができる。式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、以下と共投与
 することもできる：ブデノシド；上皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン、
 スルファサラジン；アミノサリチラート；6 - メルカプトプリン；アザチオプリン；メト
 ロニダゾール；リボキシゲナーゼインヒビター；メサラミン；オルサラジン；バルサラジ
 ド；抗酸化剤；トロンボキサンインヒビター；I L - 1 受容体アンタゴニスト；抗 I L -
 1 モノクローナル抗体；抗 I L - 6 モノクローナル抗体；成長因子；エラスターゼインヒ
 ビター；ピリジニル - イミダゾール化合物；他のヒトサイトカインまたは成長因子 (例え
 ば、T N F、L T、I L - 1、I L - 2、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 1 2、
 I L - 1 5、I L - 1 6、I L - 2 3、E M A P - I I、G M - C S F、F G F、および
 P D G F) の抗体またはアンタゴニスト；細胞表面分子 (例えば、C D 2、C D 3、C D
 4、C D 8、C D 2 5、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 4 5、C D 6 9、もしくは
 C D 9 0 またはそのリガンド)；メトトレキサート；シクロスポリン；F K 5 0 6；ラバ
 マイシン；ミコフェノール酸モフェチル；レフルノミド；N S A I D (例えば、イブプロ
 フェン)；コルチコステロイド (例えば、プレドニゾロン)；ホスホジエステラーゼイン
 ヒビター；アデノシンアゴニスト；抗血栓剤；補体インヒビター；アドレナリン作動剤；
 T N F 5 または I L - 1 などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬
 剤 (例えば、N I K、I K K、または M A P キナーゼインヒビター)；I L - 1 変換酵素
 インヒビター；T N F 変換酵素インヒビター；T 細胞シグナル伝達インヒビター (キナー
 ゼインヒビターなど)；メタロプロテイナーゼインヒビター；スルファサラジン；アザチ
 オプリン；6 - メルカプトプリン；アングiotenシン変換酵素インヒビター；可溶性サイ
 トカイン受容体 (例えば、可溶性 p 5 5 T N F 受容体または p 7 5 T N F 受容体、s i L
 - 1 R I、s i L - 1 R I I、s i L - 6 R)、および抗炎症性サイトカイン (例えば、
 I L - 4、I L - 1 0、I L - 1 1、I L - 1 3、または T G F)。

【 0 1 3 0 】

クローン病の処置のために、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、
 T N F アンタゴニスト (例えば、抗 T N F 抗体)、D 2 E 7 (アダリムマブ)、C A 2 (イン
 フリキシマブ)、C D P 5 7 1、T N F R - I g 構築物、(p 7 5 T N F R i g G (エタネルセプト))、
 p 5 5 T N F R i g G (レネルセプト (商標)) インヒビター、また
 は P D E 4 インヒビターと共投与することができる。

【 0 1 3 1 】

炎症性腸疾患の処置のために、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、
 コルチコステロイド (例えば、ブデノシドまたはデキサメタゾン)；スルファサラジン
 、5 - アミノサリチル酸；オルサラジン；I L - 1 などの炎症誘発性サイトカインの合成
 または作用を干渉する薬剤 (例えば、I L - 1 変換酵素インヒビターまたは I L - 1 r a
)；T 細胞シグナル伝達インヒビター (例えば、チロシンキナーゼインヒビター)；6 -
 メルカプトプリン；I L - 1 1；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプ
 トプリン；インフリキシマブ；コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム；ジフェノキシ
 ラート / アトロプスルファート；塩酸ロペラミド；メトトレキサート；オメプラゾール；

10

20

30

40

50

フォラート；シプロフロキサシン／デキストロース - 水；重酒石酸ヒドロコドン／a p a p；塩酸テトラサイクリン；フルオシノニド；メトロニダゾール；チロメサル／ホウ酸；コレスチラミン／スクロース；塩酸シプロフロキサシン；硫酸ヒヨスチアミン；塩酸メペリジン；塩酸ミダゾラム；オキシコドンH C l／アセトアミノフェン；塩酸プロメタジン；リン酸ナトリウム；スルファメトキサゾール／トリメトプリム；セレコキシブ；ポリカルボフィル；ナプシル酸プロボキシフェン；ヒドロコルチゾン；マルチビタミン；バルサラジドジナトリウム；リン酸コデイン／a p a p；コレセベラムH C l；シアノコバラミン；葉酸；レボフロキサシン；メチルプレドニゾロン；ナタリズマブ、またはインターフェロン - と共投与することができる。

【0132】

多発性硬化症の処置のために、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、コルチコステロイド；プレドニゾロン；メチルプレドニゾロン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；4 - アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン - 1 a（アボネックス（登録商標）；Biogen）；インターフェロン - 1 b（ベタセロン（登録商標）；Chiron / Berlex）；インターフェロン - n 3（Interferon Sciences / Fujimoto）、インターフェロン -（Alfa Wassermann / J & J）、インターフェロン 1 A - I F（Serono / Inhale Therapeutics）、ペグインターフェロン 2 b（Enzon / Schering - Plough）、コポリマー 1（Cop - 1；コバキソン（登録商標）；Teva Pharmaceutical Industries、Inc.）；高圧酸素；静脈内免疫グロブリン；クラドリピン；他のヒトサイトカインまたは成長因子およびその受容体（例えば、TNF、LT、IL - 1、IL - 2、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 12、IL - 23、IL - 15、IL - 16、EMAP - II、GM - CSF、FGF、またはPDGF）の抗体またはアンタゴニストと共投与することができる。

【0133】

AIDSの処置のために、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90またはそのリガンドなどの細胞表面分子の抗体と共投与することができる。式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、SLP1アゴニスト、NSAID（例えば、イブプロフェン）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾロン）、ホスホジエステラーゼインヒビター、アデノシンアゴニスト、抗血栓剤、補体インヒビター、アドレナリン作動剤、TNFまたはIL - 1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達を干渉する薬剤（例えば、NIK、IKK、p38、またはMAPキナーゼインヒビター）、IL - 1変換酵素インヒビター、TACEインヒビター、T細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、キナーゼインヒビター）、メタロプロテイナーゼインヒビター、スルファサラジン、アザチオプリン、6 - メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、可溶性サイトカイン受容体（例えば、可溶性のp55TNF受容体またはp75TNF受容体、s i L - 1 R I、s i L - 1 R I I、またはs i L - 6 R）、または抗炎症性サイトカイン（例えば、IL - 4、IL - 10、IL - 13、またはTGF）と共投与することもできる。

【0134】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、アテムツズマブ、ドロナビノール、ダクリズマブ、ミトキサントロン、塩酸キサリプロデン、ファンプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、シンナピドール、イムノカインNNS03、ABR - 215062、Anergix、MS、ケモカイン受容体アンタゴニスト、BBR - 2778、カラグアリン、CPI - 1189、LEM（リボソームカプセル化ミトキサントロン）、THC、CBD（カンナビノイドアゴニスト）、MBP - 8298、メソプラム（PDE

10

20

30

40

50

4 インヒビター)、MNA - 715、抗IL - 6受容体抗体、ノイロバックス、ピルフェニドンアロトラップ1258(RDP - 1258)、sTNF - R1、タランパネル、テリフルノミド、TGF - 2、チプリモチド、VLA - 4アンタゴニスト(例えば、TR - 14035、VLA4 Ultrahaler、またはAntegran - ELAN / Biogen)、インターフェロンアンタゴニスト、またはIL - 4アゴニストなどの薬剤と共投与することもできる。

【0135】

強直性脊椎炎の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、抗TNF抗体、D2E7(ヒューミラ(登録商標))、CA2(インフリキシマブ)、CDP571、TNFR - Ig構築物、(p75TNFRigG(エンブレル(登録商標))、またはp55TNFRigG(レネルセプト(登録商標))と共投与することができる。

【0136】

喘息の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、アルブテロール、サルメテロール/フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レバルブテロールHCl、硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、臭化イプラトロピウム、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸ホルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン三水合物、フルニソリド、クロモリンナトリウム、塩酸フェノキソフェナジン、フルニソリド/メントール、アモキシシリン/クラブラナート、レボフロキサシン、グアイフェネシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、モキシフロキサシンHCl、ドキシサイクリンヒクラー、グアイフェネシン/d - メトルファン、p - エフェドリン/cod - クロルフェニル、ガチフロキサシン、塩酸セチリジン、モメタゾンフロアート、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナタート、セファレキシン、pe / ヒドロコドン/クロルフェニル、セチリジンHCl / プソイドエフェド、フェニレフリン/cod / プロメタジン、コデイン/プロメタジン、セフprozil、デキサメタゾン、グアイフェネシン/プソイドエフェドリン、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、硫酸テルブタリン、エピネフリン、メチルプレドニゾン、抗IL - 13抗体、または硫酸メタプロテレノールと共投与することができる。

【0137】

COPDの処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、臭化イプラトロピウム、サルメテロール/フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、テオフィリン無水物、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデソニド、フマル酸ホルモテロール、トリアムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、レバルブテロールHCl、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン三水合物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン/クラブラナート、フルニソリド/メントール、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、硫酸メタプロテレノール、メチルプレドニゾン、モメタゾンフロアート、p - エフェドリン/cod / クロルフェニル、酢酸ピルブテロール、p - エフェドリン/ロラタジン、硫酸テルブタリン、臭化チオトロピウム、(R, R) - ホルモテロール、TgAAT、シロミラスト、またはロフルミラストと共投与することができる。

【0138】

乾癬の処置のために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、カルシ

10

20

30

40

50

ポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキサート、フルオシノニド、増強型ベタメタゾンジプロブ (betamethasone diprop augmented)、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、モメタゾンフロアート、ケトコナゾール、プラモキシノフルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール/エモル、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿剤 (moisturizing formula)、葉酸、デソニド、ピメクロリムス、コールタール、ジフロラゾンジアセタート、葉酸エタネルセプト、乳酸、メトキサレン、h e / 次没食子酸ビスマス (bismuth subgal) / zn ox / resor、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、遮光薬 (sunscreen)、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、クロコルトロンピバレート、石炭抽出物、コールタール/サリチル酸、コールタール/サリチル酸/硫黄、デスオキシメタゾン、ジアゼパム、軟化薬、フルオシノニド/軟化薬、鉱油/ヒマシ油 / na l a c t、鉱油/ピーナツツ油、石油/ミリスチン酸イソプロピル、ソラレン、サリチル酸、セッケン/トリブロムサラン、チロメサール/ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、P U V A、U V B、スルファサラジン、A B T - 8 7 4、またはウステキナマブと共投与することができる。

10

【0139】

乾癬性関節炎の処置のために、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、メトトレキサート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリダク、増強型ベタメタゾンジプロブ、インフリキシマブ、メトトレキサート、フォラート、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、重酒石酸ヒドロコドン / a p a p、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、D 2 E 7 (アダリムマブ)、またはエファリズマブと共投与することができる。

20

30

【0140】

狼瘡の処置のために、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、N S A I D (例えば、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、またはインドメタシン) ; C O X 2 インヒビター (例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、またはバルデコキシブ) ; 抗マラリア薬 (例えば、ヒドロキシクロロキン) ; ステロイド (例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデノシド、またはデキサメタゾン) ; 細胞傷害薬 (例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、またはメトトレキサート) ; P D E 4 のインヒビター、またはプリン合成インヒビター (例えば、セルセプト (登録商標)) と共投与することができる。例えば、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、スルファサラジン、5 - アミノサリチル酸、オルサラジン、イムラン (登録商標)、炎症誘発性サイトカイン (例えば、I L - 1) の合成、産生、または作用を干渉する薬剤、またはカスパーゼインヒビター (例えば、I L - 1 変換酵素インヒビターまたは I L - 1 r a) と共投与することができる。

40

【0141】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、T 細胞シグナル伝達インヒビター (例えば、チロシンキナーゼインヒビター)、またはT 細胞活性化を標的にする分子 (例えば、C T L A - 4 - I g G、抗 B 7 ファミリー抗体、または抗 P D - 1 ファミリー抗体) と共投与することもできる。

【0142】

50

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、 I L - 1 1 抗体、抗サイトカイン抗体 (例えば、ホノトリズマブ (抗 I F N γ 抗体))、または抗受容体受容体抗体 (anti - receptor receptor antibodies) (例えば、抗 I L - 6 受容体抗体または B 細胞表面分子の抗体) と共投与することもできる。

【 0 1 4 3 】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、 L J P 3 9 4 (アベチムス)、B 細胞を枯渇または不活化する薬剤 (例えば、リツキシマブ (抗 C D 2 0 抗体) またはリンホスタット - B (抗 B l y S 抗体))、T N F アンタゴニスト (例えば、抗 T N F 抗体)、D 2 E 7 (アダリムマブ)、C A 2 (インフリキシマブ)、C D P 5 7 1、T N F R - I g 構築物、(p 7 5 T N F R i g G (エタネルセプト)、または p 5 5 T N F R i g G (レネルセプト (商標)) と共投与することもできる。

10

【 0 1 4 4 】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、以下の 1 つまたは複数の A I D S の予防または処置で使用される薬剤と共投与することもできる: H I V 逆転写酵素インヒビター、H I V プロテアーゼインヒビター、免疫調節薬、または別のレトロウイルス薬。逆転写酵素インヒビターの例には、アバカビル、アデホビル、ジダノシン、ジピボキシルデラビルジン、エファビレンツ、エムトリシタピン、ラミブジン、ネビラピン、リルピビルン、スタブジン、テノホビル、ザルシタピン、およびジドブジンが含まれるが、これらに限定されない。プロテアーゼインヒビターの例には、アンブレナビル、アタザナビル、ダルナビル、インジナビル、ホスアンブレナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、およびチプラナビルが含まれるが、これらに限定されない。他のレトロウイルス薬の例には、エルビテグラビル、エンフビルチド、マラビロク、およびラルテグラビルが含まれるが、これらに限定されない。

20

【 0 1 4 5 】

I I 型糖尿病、肝脂肪症、インスリン抵抗性、代謝症候群、または関連障害の処置のために、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、体内の作用持続時間を改良するように改変されたインスリン; インスリン分泌を刺激する薬剤 (アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリブリド、グリメピリド、グリピジド、グリカジド、グリコピラミド、グリキドン、ラパグリニド、ナタグリニド、トラザミド、またはトルブタミドなど); グルカゴン様ペプチドアゴニストである薬剤 (エキサナチド、リラグルチド、またはタスポグルチドなど); ジペプチジルペプチダーゼ I V を阻害する薬剤 (ビルダグリプチン、シタグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、アログリプチン、またはセブタグリプチンなど); ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 に結合する薬剤 (ロシグリタゾンまたはピオグリタゾンなど); インスリン抵抗性を減少させる薬剤 (メトホルミンなど); または小腸内のグルコース吸収を低下させる薬剤 (アカルボース、ミグリトールまたはボグリボースなど) と共投与することができる。

30

【 0 1 4 6 】

急性腎臓障害または慢性腎疾患の処置のために、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、ドーパミン、利尿薬 (例えば、フロセミド)、ブメタニド、チアジド、マンニトール、グルコン酸カルシウム、重炭酸ナトリウム、アルブテロール、パリカルシトール、ドキシセルカルシフェロール、シナルカルセト、またはバルドキサロンメチルと共投与することができる。

40

【 0 1 4 7 】

単回投薬形態を生成するために担体材料と組み合わせることができる (上記のさらなる治療剤を含む組成物中の) 式 (I) の化合物またはその塩およびさらなる薬剤の両方の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変動する。ある特定の実施形態では、本発明の組成物を、0 . 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g 体重 / 日の投薬量の本発明の化合物を投与することができるように製剤化する。

【 0 1 4 8 】

さらなる治療剤および式 (I) の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、かかる

50

組成物中のさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法における必要量未満であり得るか、またはより低い用量を使用することを考慮すると患者に対する副作用を抑えることができる。ある特定の実施形態では、かかる組成物中において $0.01 \sim 1,000 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重 / 日の投薬量のさらなる治療剤を投与することができる。

【0149】

がんを有する個体における細胞毒性剤への応答の持続時間を延長させる方法であって、(a)有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および(b)有効量の細胞毒性剤を個体に投与することを含む、方法を本明細書中に提供する。

【0150】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は標的療法薬(targeted therapy)である。ある特定の実施形態では、標的療法薬は、1つまたは複数のEGFRアンタゴニスト、RAFインヒビター、および/またはPI3Kインヒビターである。

10

【0151】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬はEGFRアンタゴニストである。任意の方法のある特定の実施形態では、EGFRアンタゴニストは、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミンおよび/またはその薬学的に(pharmaceutical)許容され得る塩である。ある特定の実施形態では、EGFRアンタゴニストは、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミンである。ある特定の実施形態では、EGFRアンタゴニストは、N-(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロフェニル)-6-(5-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)メチル)フラン-2-イル)キナゾリン-4-アミン、ジ4-メチルベンゼンスルホナートまたはその薬学的に許容され得る塩(例えば、ラパチニブ)である。

20

【0152】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬はRAFインヒビターである。ある特定の実施形態では、RAFインヒビターはBRAFインヒビターである。ある特定の実施形態では、RAFインヒビターはCRAFインヒビターである。ある特定の実施形態では、BRAFインヒビターはベムラフェニブである。ある特定の実施形態では、RAFインヒビターは、3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)フェニル)ベンズアミドまたはその薬学的に許容され得る塩(例えば、AZ628(CAS番号878739-06-1))である。

30

【0153】

任意の方法のある特定の実施形態では、標的療法薬はPI3Kインヒビターである。

【0154】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は化学療法薬(chemotherapy)である。任意の方法のある特定の実施形態では、化学療法薬はタキサンである。ある特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。ある特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。

40

【0155】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は白金製剤である。ある特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチンである。ある特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチンである。任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤はタキサンおよび白金製剤である。ある特定の実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。ある特定の実施形態では、タキサンはドセタキセルである。ある特定の実施形態では、白金製剤はカルボプラチンである。ある特定の実施形態では、白金製剤はシスプラチンである。

【0156】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤はビンカアルカロイド(vincalkaloid)である。ある特定の実施形態では、ビンカアルカロイドはビノレル

50

ピンである。任意の方法のある特定の実施形態では、化学療法薬はヌクレオシドアナログである。ある特定の実施形態では、ヌクレオシドアナログはゲムシタピンである。

【 0 1 5 7 】

任意の方法のある特定の実施形態では、細胞毒性剤は放射線療法薬 (radiotherapy) である。

【 0 1 5 8 】

任意の方法のある特定の実施形態では、式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、細胞毒性剤(例えば、標的療法薬、化学療法薬、および/または放射線療法薬)と同時に投与する。ある特定の実施形態では、式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、細胞毒性剤(例えば、標的療法薬、化学療法剤、および/または放射線療法薬)の投与前および/または同時に投与する。

【实施例】

【 0 1 5 9 】

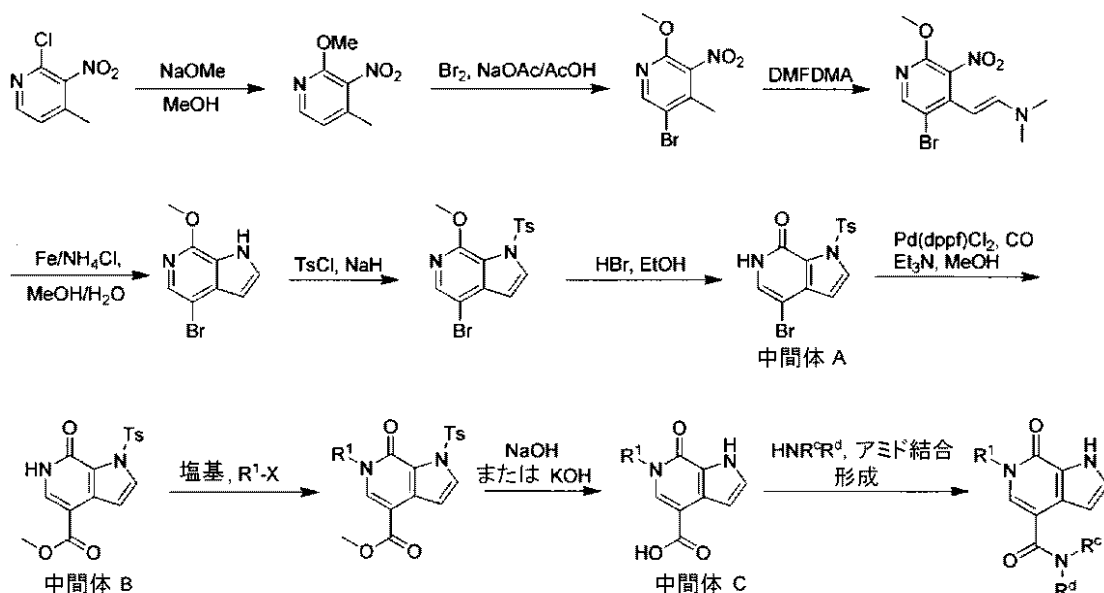
实施例

以下の実施例に示すように、ある特定の例示的な実施形態では、化合物を以下の一般的手順に従って調製する。本明細書中に記載のように、一般的方法には本発明のある特定の化合物の合成を示しているが、以下の一般的方法および当業者に公知の他の方法を全ての化合物ならびにこれらの各化合物のサブクラスおよび種に適用できると理解されたい。

スキーム A

(实施例 1 ~ 82、139 ~ 180、210、244 ~ 251)

【化 3 1】



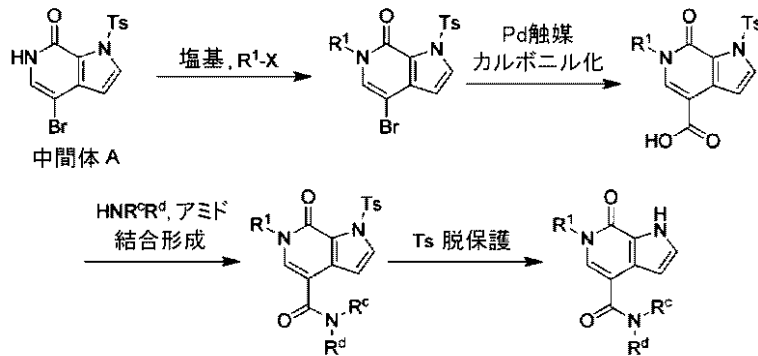
【 0 1 6 0 】

代表的な式（Ⅰ）の化合物を、上に示すスキームに従って調製した。中間体 A（下記のように調製）を、Pd 触媒カルボニル化条件下にて対応するメチルエステルに変換し、得られた中間体を種々の R¹ - ハライドでアルキル化した。これらエステルを加水分解すると同時にトリル保護基を除去してカルボン酸を得た。これを、種々のアミンとカップリングして式（Ⅰ）の化合物を得た。

一般的スキーム B

(实施例 83 ~ 138)

【化 3 2】



10

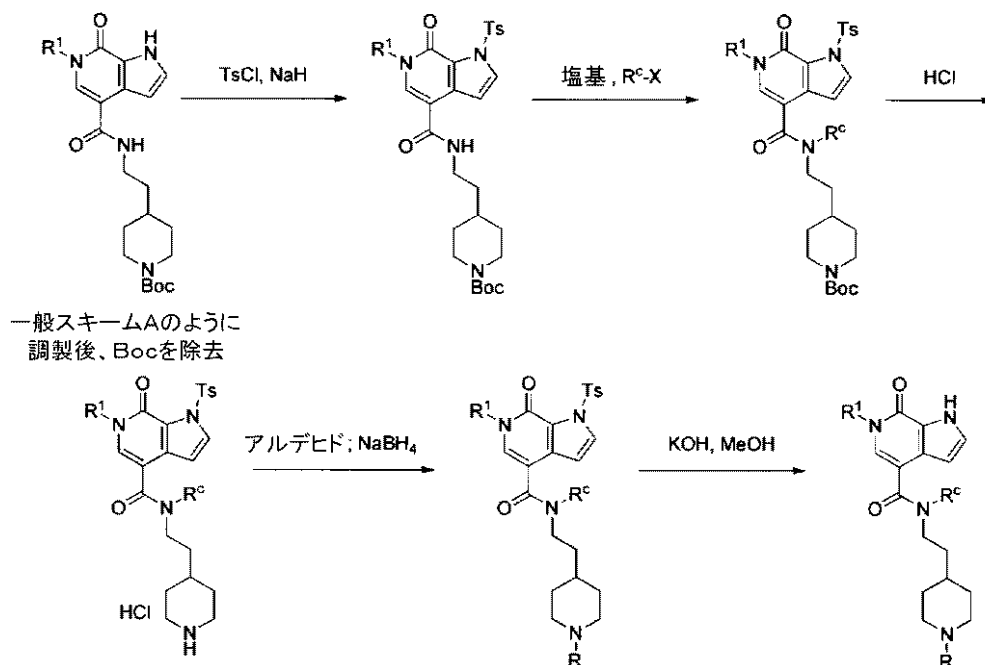
【 0 1 6 1】

代表的な式 (I) の化合物を、上に示すスキームに従って調製した。中間体 A (下記のように調製) を、種々の R^1 - ハライドでアルキル化後、Pd 触媒カルボニル化条件下にて対応するカルボン酸に変換した。次いで、アミド結合形成およびその後のトシル基の加水分解による除去により、式 (I) の化合物を得た。

一般的スキーム C

(実施例 181 ~ 186)

【化 3 3】



30

【 0 1 6 2】

代表的な式 (I) の化合物を、上に示すスキームに従って調製した。tert - ブチル 4 - (2 - (7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - c]ピリジン - 4 - カルボキサミド)エチル)ピペリジン - 1 - カルボキシラートの種々の N 置換誘導体 (一般スキーム A のように調製) を、塩基性条件下にて塩化トシルで保護した。得られた化合物を、アミド窒素において R^2 - ハライドでアルキル化後、酸性条件下で Boc 保護基を除去した。種々のアルデヒドを用いる還元的アミノ化によってピペリジンに置換基を導入し、その後にトシル基を加水分解によって除去して、式 (I) の化合物を得た。

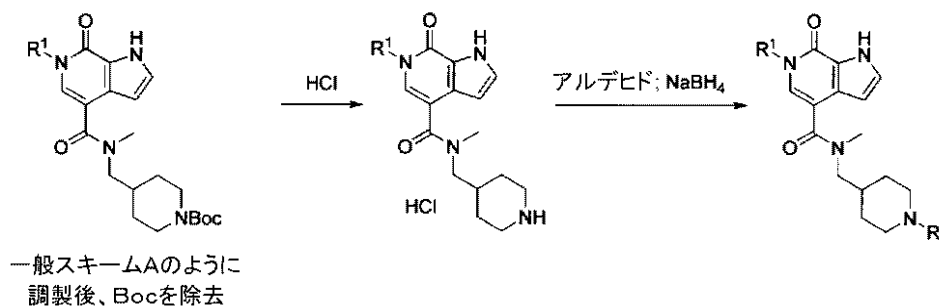
一般的スキーム D

(実施例 187 ~ 206)

40

50

【化 3 4】



10

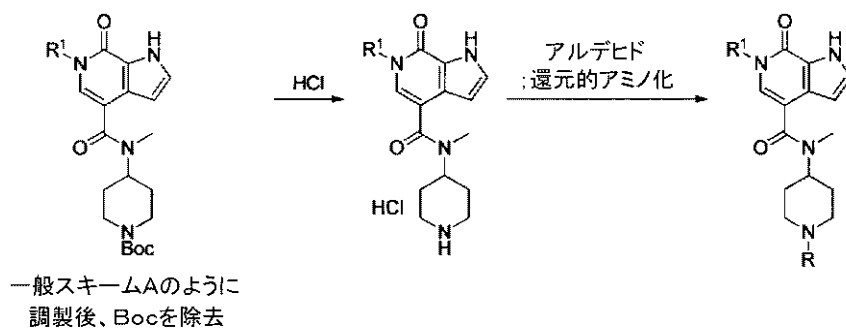
【 0 1 6 3】

代表的な式 (I) の化合物を、上に示すスキームに従って調製した。tert - ブチル 4 - ((N - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートの種々のピロロピリドン N 置換誘導体 (一般スキーム A のように調製) を、酸性条件下で脱保護した。得られたアミンの種々のアルデヒドを用いる還元的アミノ化により、式 (I) の化合物を得た。

一般的スキーム E (実施例 2 0 7 ~ 2 0 9)

20

【化 3 5】



30

【 0 1 6 4】

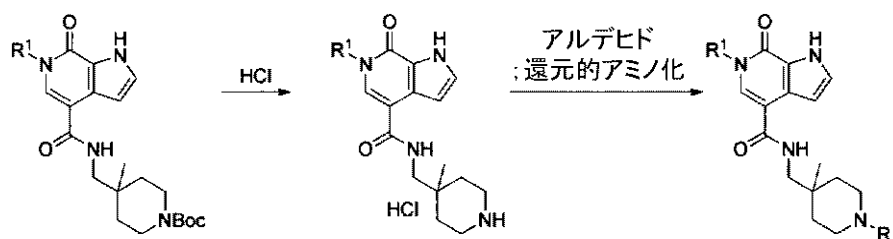
代表的な式 (I) の化合物を、上に示すスキームに従って調製した。tert - ブチル 4 - ((N - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - カルボキシラートの種々のピロロピリドン N 置換誘導体 (一般スキーム A のように調製) を、酸性条件下で脱保護した。得られたアミンの種々のアルデヒドを用いる還元的アミノ化により、式 (I) の化合物を得た。

一般的スキーム F

(実施例 2 1 1 ~ 2 1 2)

40

【化 3 6】



一般スキームAのように
調製後、Bocを除去

10

【 0 1 6 5】

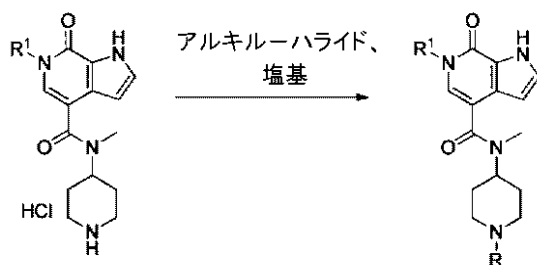
代表的な式 (I) の化合物を、上に示すスキームに従って調製した。tert - ブチル 4 - メチル - 4 - ((7 - オキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシラートの種々のピロロピリドン N 置換誘導体 (一般スキーム A のように調製) を、酸性条件下で脱保護した。得られたアミンの種々のアルデヒドを用いる還元的アミノ化により、式 (I) の化合物を得た。

一般的スキーム G

(実施例 2 1 3 ~ 2 4 3、2 5 2 ~ 2 5 5)

20

【化 3 7】



一般スキームAのように
調製後、Bocを除去

30

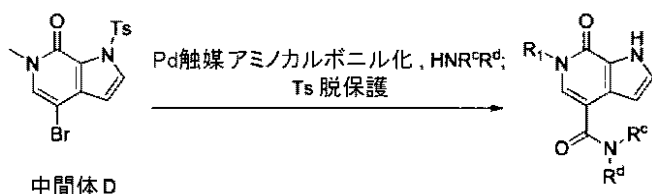
【 0 1 6 6】

代表的な式 (I) の化合物を、上に示すスキームに従って調製した。N - メチル - 7 - オキシ - N - (ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩の種々のピロロピリドン N 置換誘導体 (一般スキーム A のように調製) を、ピペリジン窒素においてアルキル化して式 (I) の化合物を得た。

一般的スキーム H

(実施例 2 5 6 ~ 2 6 5)

【化 3 8】



中間体 D

40

【 0 1 6 7】

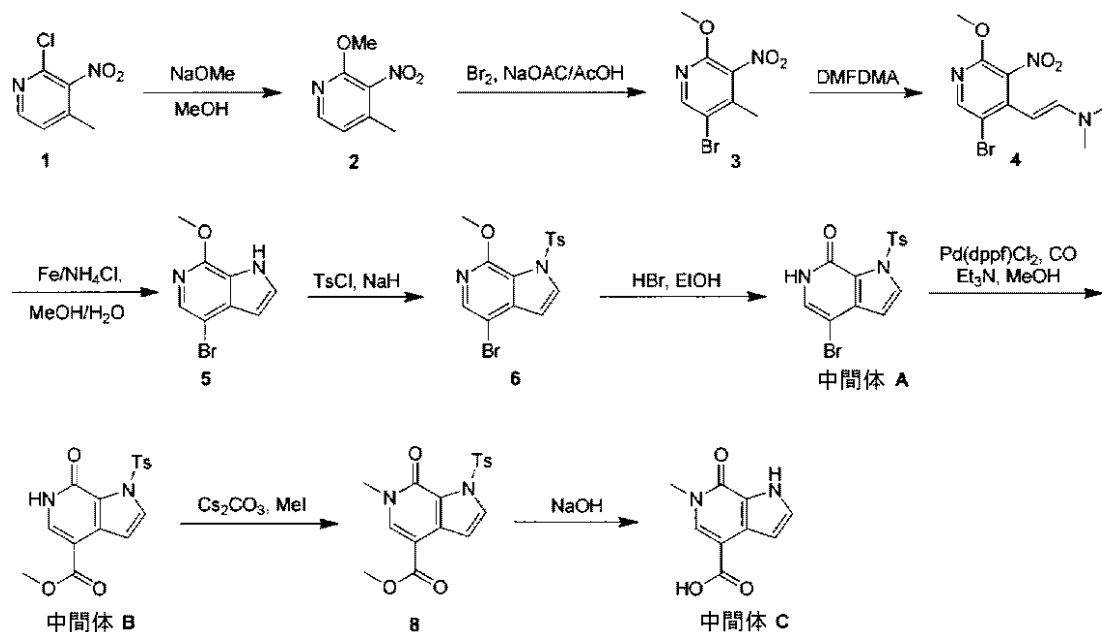
代表的な式 (I) の化合物を、上に示すスキームに従って調製した。中間体 D (下記のように調製) を、種々の置換アミンの存在下での Pd 触媒アミノカルボニル化によって式

50

(I)の化合物に変換した。

中間体 A、B、および C の一般的調製手順

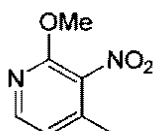
【化 39】



工程 1 :

2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン

【化 40】



【 0 1 6 8 】

2 - クロロ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 5 0 g 、 1 . 4 5 m o l) を含むメタノール (1 . 0 L) の溶液を、攪拌して冷却した (0) ナトリウムメトキシド (2 5 0 g 、 4 . 6 3 m o l) を含むメタノール (8 5 0 m L) の溶液に滴下した (2 時間) 。添加後、混合物を 2 3 時間加熱還流した。この時点で、TLC は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を減圧下でおよそ 9 0 0 m L の体積まで濃縮し、水 (1 . 5 L) の添加によってクエンチした。得られた固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて表題化合物 (2 5 0 g 、 収率 1 0 0 %) を褐色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d₆) : 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).

工程 2 :

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

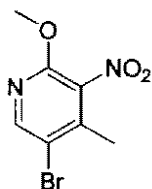
10

20

30

40

【化 4 1】



【 0 1 6 9 】

10

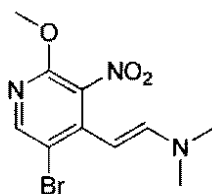
酢酸ナトリウム (3 6 5 g、5 . 3 7 m o l) を、2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 5 0 g、1 . 4 9 m o l) を含む酢酸 (1 . 5 L) の攪拌溶液に周囲温度で添加し、次いで、 Br_2 (6 3 9 g、4 . 0 0 m o l) を滴下した (3 0 分間) 。添加後、混合物を 8 0 で 1 2 時間加熱した。この時点で、T L C は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を冷却し (0)、 Na_2SO_3 の 1 0 % 水溶液 (1 . 5 L) および飽和水溶液 (1 . 5 L) の連続添加によってクエンチした。得られた固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (3 0 2 g、収率 8 2 . 2 %) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d_6) : 8.25 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).

工程 3 :

20

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

【化 4 2】



30

【 0 1 7 0 】

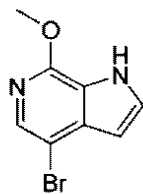
D M F - D M A (6 0 0 m L) を、攪拌して加熱した (8 0) 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (1 3 4 g、0 . 5 4 m o l) を含む D M F (1 . 1 L) の溶液にゆっくり添加した。添加後、混合物を 9 5 で 5 時間加熱した。この時点で、T L C は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を室温に冷却し、氷水 (3 L) に注いだ。得られた赤色固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (1 6 7 g、収率 1 0 0 %) を赤色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d_6) : 8.24 (s, 1 H), 7.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.90 (s, 6 H).

40

工程 4 :

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

【化 4 3】



【 0 1 7 1】

2 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルエテンアミン (50 . 0 g 、 165 mmol) 、 Fe (50 . 0 g 、 893 mmol) 、 および NH_4Cl (50 . 0 g 、 943 mmol) を含むメタノール / H_2O (1900 / 250 mL) の混合物を7時間加熱還流した。この時点で、LCMSは反応が完了に至ったことを示していた。混合物を熱いうちに濾過し、ケーキをメタノール (3×200 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、粗生成物を得た。この粗製材料をアセトニトリルと共に摩砕して、表題化合物 (37 . 4 g 、 収率 99 . 5 %) を淡褐色固体として得た。LCMS M / Z (M + H) 226 . 7 、 228 . 7 .

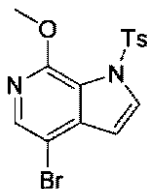
10

工程 5 :

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

20

【化 4 4】



【 0 1 7 2】

4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (34 . 3 g 、 0 . 15 mol) を含む THF (700 mL) の溶液を、攪拌して冷却した (0) 水素化ナトリウム (60 % 、 19 . 2 g 、 0 . 48 mol) を含む THF (700 mL) の溶液に滴下した。添加後、混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、再度 0 に冷却した。塩化トシル (38 . 0 g 、 0 . 20 mol) を含む THF (700 mL) を滴下し、得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 . 0 L) の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチル (3×600 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリルと共に摩砕して、表題化合物 (51 . 2 g 、 収率 88 . 9 %) を褐色固体として得た。この粗製材料を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

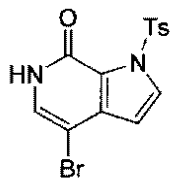
30

工程 6 :

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

40

【化 4 5】



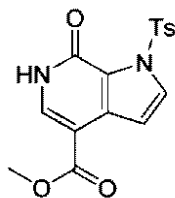
【 0 1 7 3】

HBr (40%水溶液、1.1 L)を、4-ブromo-7-メトキシ-1-(p-トリル
スルホニル)ピロロ[2,3-c]ピリジン(102.5 g、0.27 mol)を含むエ
タノール(200 mL)の溶液に添加した。添加後、混合物を90℃で2時間加熱した。
この時点で、TLCは反応が完了に至ったことを示していた。混合物を0℃に冷却し、得
られた白色固体を濾過によって収集した。この固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、
表題化合物(中間体A)(87.5 g、収率88.6%)を淡褐色固体として得た。¹H
NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.48 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 3.6 Hz, 1
H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.3
2 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H).

工程 7 :

メチル 7-オキソ-1-(p-トリルスルホニル)-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジ
ン-4-カルボキシレート

【化 4 6】



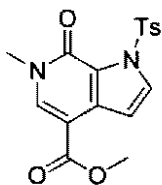
【 0 1 7 4】

[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(ii)ジクロリ
ド(5.0 g、8.5 mmol)を、4-ブromo-1-(p-トリルスルホニル)-6H
-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン(10.0 g、27.3 mmol)、Et₃
N(20.0 mL、143.5 mmol)を含むメタノール(1 L)の混合物に添加した。
添加後、混合物をCO雰囲気下(50 psi)にて80℃で24時間時間撹拌した。こ
の時点で、TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)は反応の完了を示していた。得
られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュカラム(石油エーテル:酢酸エチル=
5:1から3:1)によって精製して、表題化合物(中間体B)(7.5 g、収率79.
5%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.79 (s, 1 H
) , 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.80
(s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 3.2 Hz, 1 H),
3.77 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H).

工程 8 :

メチル 6-メチル-7-オキソ-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-c]ピ
リジン-4-カルボキシレート

【化 4 7】



【 0 1 7 5】

ヨウ化メチル (1 8 . 1 g、1 2 7 . 2 4 m m o l) を、メチル 7 - オキソ - 1 - (p - トリルスルホニル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキシレート (1 1 . 6 g、3 3 . 4 9 m m o l) および Cs_2CO_3 (1 3 . 1 g、4 0 . 1 8 m m o l) を含むジオキサン (2 3 0 m L) の攪拌溶液に滴下した。添加後、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。この時点で、TLC は反応が完了したことを示していた。固体を濾過によって除去し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチル (2 5 0 m L) に溶解させ、水 (5 0 m L × 2) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1 1 . 0 g、収率 9 1 . 1 %) を白色固体として得た。この粗生成物をさらに精製せずに次の工程で使用した。LCMS M/Z (M+H) 360.9.

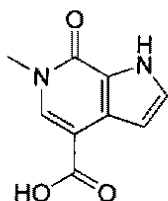
10

工程 9 :

6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸

20

【化 4 8】



【 0 1 7 6】

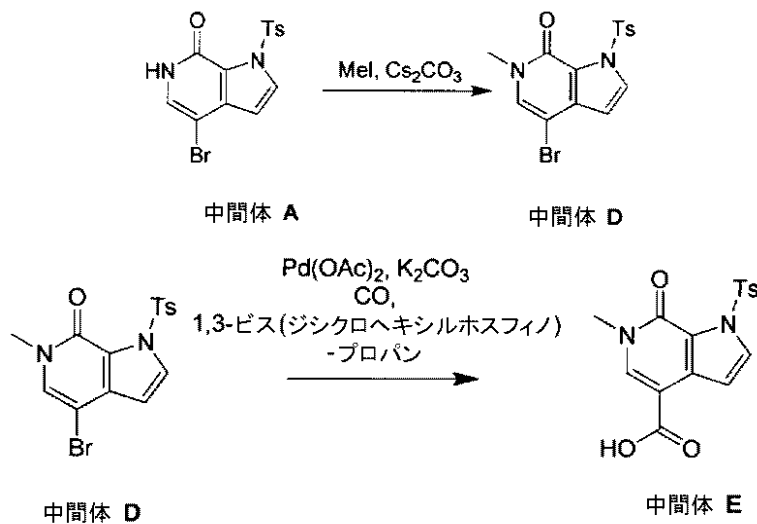
水酸化ナトリウム (6 . 0 g、1 5 0 . 0 m m o l) を、メチル 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキシレート (1 2 . 0 g、3 3 . 3 m m o l) を含むメタノール / 水 (2 6 0 / 3 0 m L) の攪拌溶液に分割して添加した。添加後、混合物を 8 0 °C で 2 時間攪拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。冷却後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (3 0 m L) に溶解させ、水溶液を、5 N 塩酸を使用して pH 3 ~ 4 に酸性化した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (中間体 C) (4 . 3 g、収率 6 7 . 2 %) を褐色固体として得た。この粗製材料をさらに処理せずに次の工程で使用した。LCMS M/Z (M+H) 192.8.

30

中間体 D、E の一般的調製手順

40

【化 4 9】

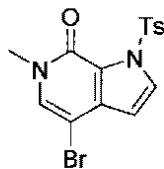


10

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

【化 5 0】

20



【 0 1 7 7 】

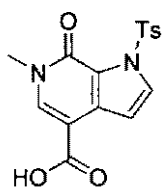
ヨウ化メチル (2 4 . 5 g 、 1 7 2 . 8 m m o l) を、 4 - ブロモ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 (6 H) - オン (中間体 A) (1 6 . 7 g 、 4 5 . 5 m m o l) および炭酸セシウム (1 7 . 8 g 、 5 4 . 6 m m o l) を含むジオキサン (2 5 0 m L) の攪拌懸濁液に滴下した。添加後、反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を水 (2 0 0 m L) で希釈した。混合物を EtOAc (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (中間体 D) (1 4 . 0 g 、 収率 8 1 . 4 %) を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H).

30

40

6 - メチル - 7 - オキソ - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸

【化 5 1】



50

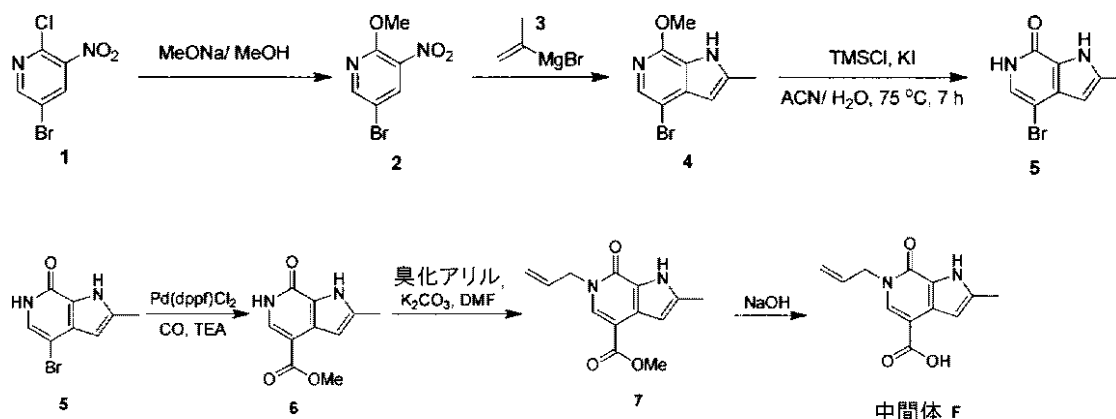
【 0 1 7 8 】

使い捨ての管に、4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (中間体 D)、2 g、5 . 2 5 m m o l)、1 , 3 - ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) プロパン (0 . 6 4 2 g、1 . 0 4 9 m m o l)、酢酸パラジウム (0 . 1 1 8 g、0 . 5 2 5 m m o l)、および炭酸カリウム (1 . 4 5 0 g、1 0 . 4 9 m m o l) を入れた後、排気をし、一酸化炭素で 3 回パージした。水 (0 . 1 8 9 m l、1 0 . 4 9 m m o l) およびジメチルスルホキシド (5 m l) を添加し、混合物を 1 0 0 で 6 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル (1 0 0 m l) で希釈した。粗生成物を、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。次いで、この水抽出物を、1 N 塩酸を使用して酸性化し、それにより、沈殿が形成された。この材料を収集し、凍結乾燥させて表題化合物 (中間体 E) (1 . 0 8 g、5 9 %) を灰色の無定形固体として得た。これを、粗生成物のまま次の反応で使用した。LCMS M / Z (M + H) 3 4 7

10

中間体 F の一般的手順

【 化 5 2 】



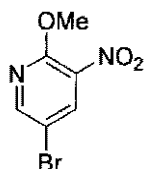
20

工程 1 :

5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン

30

【 化 5 3 】



【 0 1 7 9 】

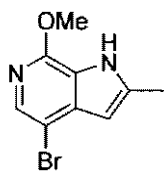
ナトリウムメトキシド (1 7 . 2 g、3 1 8 . 4 m m o l) を、5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (1 5 . 0 g、6 4 . 2 m m o l) を含むメタノール (1 2 5 m l) の攪拌溶液に添加した。添加後、反応混合物を、2 時間加熱還流した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (2 0 0 m l) で希釈した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (1 2 . 0 g、収率 8 1 . 5 %) を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H).

40

工程 2 :

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

【化 5 4】



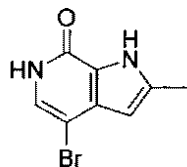
【 0 1 8 0】

イソプロペニルマグネシウムブロミド (THF 中 0.5 M、105.0 mL、55.0 mmol) を、攪拌して冷却した (-78) 5-ブロモ-2-メトキシ-3-ニトロピリジン (4.0 g、17.1 mmol) を含む THF (40 mL) の溶液に滴下した。添加後、得られた混合物を室温にゆっくりと加温し、さらに 3 時間攪拌した。反応混合物を、1 M 塩化アンモニウム水溶液 (150 mL) の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.65 g、収率 39.9%) を褐色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 240 / 242.

工程 3 :

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

【化 5 5】



【 0 1 8 1】

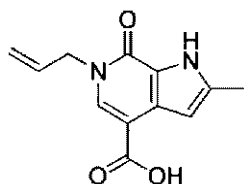
臭化水素 (40% 水溶液、20 mL) を、4-ブロモ-7-メトキシ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン (1.65 g、6.8 mmol) を含むエタノール (10 mL) の溶液に添加した。添加後、反応混合物を 90 で 15 時間加熱した。この時点で、TLC は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を 0 に冷却し、得られた固体を濾過によって収集した。この固体を水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (0.9 g、収率 57.9%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 12.06 (s, 1 H), 11.00 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 226 / 228

工程 4 :

6-アリル-2-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボン酸

(中間体 F)

【化 5 6】



10

20

30

40

50

【 0 1 8 2 】

メチル 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキシラート (1 0 . 0 g 、 4 8 . 5 m m o l) を含む D M F (1 0 0 m L) の溶液に、 K_2CO_3 (2 0 . 1 g 、 1 4 5 . 0 m m o l) および臭化アリル (5 . 9 g 、 4 8 . 5 m m o l) を添加した。添加後、混合物を周囲温度で 1 2 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応の完了を示していた。反応混合物を、氷水 (2 0 0 m L) で希釈した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させた。

【 0 1 8 3 】

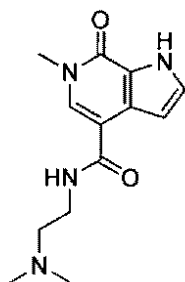
上記粗生成物を含むメタノール (1 5 0 m L) の懸濁液に、水 (5 0 m L) 中の KOH (1 0 . 9 g 、 1 9 4 m m o l) を添加した。混合物を 5 0 °C で 4 時間加熱した。この時点で、LCMS は反応の完了を示していた。メタノールを減圧下で蒸発させ、水溶液を、2 N HCl の添加によって pH 2 に酸性化した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥させて、表題化合物 (中間体 F) (1 0 . 2 g 、 収率 9 1 %) を灰色固体として得た。

10

実施例 1

N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 5 7 】



20

【 0 1 8 4 】

8 m L バイアルに、N , N - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (2 6 m g 、 0 . 3 0 m m o l) を添加し、その後に、6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 C 、 0 . 8 0 m L 、 0 . 2 0 m m o l 、 D M F 中 0 . 2 5 m o l / L) 、 H A T U (0 . 4 8 m L 、 0 . 2 4 m m o l 、 D M F 中 0 . 5 0 m o l / L) 、 および T E A (0 . 5 6 m L 、 0 . 4 0 m m o l) を添加した。反応物に蓋をし、室温で一晩振盪した。次いで、反応物を減圧下で濃縮し、次いで、残渣をジクロロメタンと水との間で分配した。有機相を分離し、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィ (0 - 2 5 % A C N / 0 . 1 % N H 4 O H を含む水) によって精製して、N - (2 - ジメチルアミノエチル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (2 1 m g 、 4 0 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 12.07 (s , 1 H) , 7.86 - 7.68 (m , 2 H) , 7.33 (d , J = 2.2 H z , 1 H) , 6.70 (d , J = 2.7 H z , 1 H) , 3.55 (s , 3 H) , 3.37 - 3.31 (m , 2 H) , 2.40 (t , J = 6.8 H z , 2 H) , 2.19 (s , 6 H) . L C M S M / Z (M + H) 367.2.

30

40

以下の化合物を、実施例 1 に類似の方法で調製した。

実施例 2 ~ 8 2

【表 1 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
2	N-[2-(ジメチルアミノ)-1-メチル-エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).	277
3	6-メチル-N-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).	303
4	6-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).	289
5	6-メチル-7-オキソ-N-[2-(1-ピペリジル)エチル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 6H), 1.55 – 1.45 (m, 4H), 1.45 – 1.34 (m, 2H).	303
6	6-メチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).	275
7	6-メチル-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).	303
8	6-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 2.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).	305

10

20

30

40

【表 1 - 2】

9	6-ブター2-エニル-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.93 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.67 - 5.59 (m, 2H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 4H), 2.74 - 2.69 (m, 2H), 2.30 (h, <i>J</i> = 7.8, 4.6 Hz, 6H), 2.13 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 4H), 1.73 - 1.60 (m, 5H).	372	
10	tert-ブチル3-[[6-ブター2-エニル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.08 (s, 1H), 8.10 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 5.70 - 5.53 (m, 2H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.9 Hz, 2H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.54 (m, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.36 (s, 9H).	401	10
11	6-ブター2-エニル-N-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.48 (m, 2H), 4.62 - 4.46 (m, 2H), 2.82 (s, 5H), 2.12 (s, 3H), 1.89 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 2H).	343	20
12	6-ブター2-エニル-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.75 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.71 - 5.58 (m, 2H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 3.7, 1.7 Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 6H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 3H).	358	30
13	ベンジルN-[2-[[6-(E)-ブター2-エニル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]エチル]カルバマート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.98 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 7H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 5.67 - 5.59 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.57 - 4.50 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 3H).	409	
14	N-(2-アセトアミドエチル)-6-ブター2-エニル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.81 - 6.65 (m, 1H), 5.81 - 5.50 (m, 2H), 4.64 - 4.46 (m, 3H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 4H).	317	40

【表 1 - 3】

15	6-ブター2-エニル-N-tert-ブチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 – 7.15 (m, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.70 – 5.44 (m, 2H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 3H), 1.38 (s, 10H).	288	10
16	N-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル]-6-ブター2-エニル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.10 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 18.6 Hz, 2H), 7.38 – 7.19 (m, 7H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.69 – 5.59 (m, 2H), 4.58 – 4.52 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 2.58 – 2.28 (m, 10H), 1.69 – 1.62 (m, 3H).	434	
17	ベンジルN-[3-[(6-ブター2-エニル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]プロピル]カルバマート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 7H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.71 – 5.59 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.55 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 5H).	423	20
18	6-ブター2-エニル-N-(1-メチルシクロヘキシル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.78 – 5.52 (m, 2H), 4.62 – 4.49 (m, 2H), 2.28 – 2.11 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 3H), 1.56 – 1.44 (m, 4H), 1.44 – 1.17 (m, 7H).	328	
19	ベンジル3-[2-[(6-ブター2-エニル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]エチル]ピロリジン-1-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.18 (m, 7H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.74 – 5.53 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.69 – 3.51 (m, 1H), 3.52 – 3.36 (m, 1H), 3.32 – 3.14 (m, 2H), 3.00 – 2.84 (m, 1H), 2.27 – 2.13 (m, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 1H), 1.70 – 1.40 (m, 7H).	463	30
20	6-メチル-7-オキソ-N-[2-[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-4-ピペリジル]エチル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, <i>J</i> = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 3.11 (q, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 2.89 (dt, <i>J</i> = 12.0, 3.4 Hz, 2H), 2.28 (dd, <i>J</i> = 12.8, 10.1 Hz, 2H), 1.66 (dd, <i>J</i> = 11.8, 3.6 Hz, 2H), 1.45 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 1H), 1.17 (qd, <i>J</i> = 11.9, 3.8 Hz, 2H).	385	

10

20

30

40

【表 1 - 4】

21	N-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.02 (s, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.95 – 3.62 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.14 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 3H), 1.59 – 1.42 (m, 2H), 1.36 – 1.21 (m, 2H).	317	
22	N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 6H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.19 – 6.13 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.42 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.22 (q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 1H).	365	10
23	N-[(1-イソプロピルピロリジン-3-イル)メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.10 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.47 – 2.34 (m, 3H), 2.29 – 2.16 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 1.02 – 0.90 (m, 7H).	331	20
24	6-メチル-N-[(1-メチル-3-ピペリジル)メチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 7.93 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.73 – 6.67 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.21 – 3.04 (m, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 3H), 1.50 – 1.37 (m, 1H), 0.98 – 0.85 (m, 1H).	303	30
25	6-メチル-N-[2-(1-メチル-4-ピペリジル)エチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.88 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.33 – 1.08 (m, 3H).	317	40

【表 1 - 5】

26	6-メチル-N-[2-(4-メチル-1-ピペリジル)エチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.73 – 6.67 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.40 – 3.30 (m, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 2.44 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 2H), 1.39 – 1.27 (m, 1H), 1.20 – 1.06 (m, 2H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	317	10
27	N-[(1-エチルピロリジン-3-イル)メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.03 – 0.90 (m, 4H).	317	
28	6-メチル-4-(7-メチル-2, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.44 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H).	301	20
29	6-メチル-N-[3-(2-メチル-1-ピペリジル)プロピル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.94 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 2.83 – 2.62 (m, 2H), 2.31 – 2.19 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.70 – 1.46 (m, 5H), 1.46 – 1.31 (m, 1H), 1.30 – 1.10 (m, 2H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).	331	30
30	N-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 2H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.44 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.46 – 1.32 (m, 2H).	319	40
31	6-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.94 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 7H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.39 – 2.29 (m, 6H), 1.68 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H).	319	

【表 1 - 6】

32	6-メチル-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.15 (s, 3H).	318	10
33	N-[2-(3, 5-ジメチル-1-ピペリジル)エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.44 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 3H), 1.46 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 0.82 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 0.49 (q, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H).	331	
34	6-メチル-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.94 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 10H), 2.12 (s, 3H), 1.66 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).	332	20
35	N-(1, 1-ジメチル-2-モルホリノーエチル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 7H), 2.62 (s, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 1.36 (s, 6H).	333	30
36	6-メチル-N-(2-メチル-2-モルホリノープロピル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.20 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 7H), 3.31 (s, 1H), 2.53 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 1.02 (s, 6H).	333	
37	N-[2-(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル)エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.08 (s, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.37 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 4H), 3.01 - 2.94 (m, 4H), 2.67 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H).	353	40
38	6-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 4H), 2.30 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H).	275	

【表 1 - 7】

39	N, 6-ジメチル-N-(1-メチル-4-ピペリジル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.84 - 2.76 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.61 - 1.54 (m, 2H).	303	
40	4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.75 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 2H).	303	10
41	N-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.21 - 6.15 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 5H), 2.66 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).	331	20
42	6-メチル-7-オキソ-N-[1-(2-ピリジル)-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H).	352	
43	N-(1-シクロペンチル-4-ピペリジル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 4H), 1.63 - 1.58 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 3H), 1.38 - 1.33 (m, 2H).	343	30
44	6-メチル-7-オキソ-N-(1-ピリミジン-2-イル-4-ピペリジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 2H).	353	40

【表 1 - 8】

45	6-メチル-N-[2-(3-メチル-1-ピペリジル)エチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.43 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.69 - 1.38 (m, 6H), 0.84 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H).	317	
46	6-メチル-4-[4-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.50 - 8.34 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.32 - 3.84 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.85 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.23 - 1.03 (m, 2H).	351.18	10
47	4-(4-tert-ブチルピペリジン-1-カルボニル)-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.11 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 1.81 - 1.58 (m, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 1H), 1.17 - 1.01 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.81 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H).	316.2	20
48	4-[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 5H), 6.35 - 6.28 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.00 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 1.78 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 2H).	370.13	
49	4-[4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.89 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 2H).	354.16	30
50	4-[4-(ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.17 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 2.20 - 1.89 (m, 4H).	376.18	40

【表 1 - 9】

51	6-メチル-4-(4-ピラジン-2-イルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.33 – 6.28 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.15 – 2.99 (m, 3H), 1.89 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 2H).	338.16	
52	4-[4-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.27 – 3.88 (m, 2H), 3.53 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.14 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 3H), 1.69 (d, <i>J</i> = 18.6 Hz, 6H), 1.55 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.44 – 1.31 (m, 1H), 1.30 – 1.12 (m, 4H), 1.05 (s, 2H).	371.24	10
53	4-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.21 (d, <i>J</i> = 46.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.18 (m, 2H), 6.28 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.07 – 4.68 (m, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.51 – 3.43 (m, 2H), 1.98 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 2H).	278.13	20
54	N-[2-[1-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)-4-ヒペリジル]エチル]メタンスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 4H), 1.80 – 1.58 (m, 5H), 1.48 – 1.37 (m, 3H), 1.13 – 1.02 (m, 2H).	381.16	30
55	6-メチル-4-[4-(2-ピリジル)ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.55 – 8.46 (m, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 6.32 – 6.28 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.54 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 3.11 – 2.92 (m, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 2H).	337.17	
56	6-メチル-4-(4-ピリミジン-4-イルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.16 (s, 1H), 9.21 – 9.00 (m, 1H), 8.86 – 8.61 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.11 – 2.92 (m, 3H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.77 – 1.59 (m, 2H).	338.16	40

【表 1 - 10】

57	6-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.16 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.95 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 1.84 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.48 – 1.29 (m, 2H).	328.13	10
58	6-メチル-4-[4-(2-ピリジルメチル)ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.52 – 8.43 (m, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.88 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 2.68 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 0H), 2.15 – 1.88 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.27 – 1.09 (m, 2H).	351.2	
59	6-メチル-4-[4-(1-ピペリジル)ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.85 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 5H), 1.72 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 1.47 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 1.41 – 1.32 (m, 4H).	343.2	20
60	4-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.77 – 2.55 (m, 1H), 2.17 – 1.95 (m, 7H), 1.89 – 1.65 (m, 1H).	289.2	30
61	6-メチル-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.53 (s, 4H), 2.97 – 2.80 (m, 4H), 2.35 – 2.18 (m, 4H), 2.13 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 5H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.42 – 1.23 (m, 2H).	358.2	
62	6-メチル-4-[4-(4-メチル-1-ピペリジル)ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.00 – 2.72 (m, 6H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 1.47 – 1.17 (m, 2H), 1.17 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.79 (m, 3H).	357.2	40

【表 1 - 1 1】

63	6-メチル-4-(4-モルホリノピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 2.47 – 2.46 (m, 0H), 6.25 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 2H), 3.54 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 8H), 3.01 – 2.81 (m, 3H), 2.45 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 3H), 1.79 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.32 (q, <i>J</i> = 14.3, 12.7 Hz, 2H).	345.2	10
64	1-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.16 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.13 (m, <i>J</i> = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.71 (m, <i>J</i> = 13.7, 9.2, 4.5 Hz, 2H).	285.2	
65	6-メチル-4-(4-メチルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.95 – 2.82 (m, 4H), 1.72 – 1.54 (m, 4H), 1.12 – 0.98 (m, 2H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).	274.2	20
66	4-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.71 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 2H).	290.2	
67	6-メチル-4-[4-(3-メチル-1-ピペリジル)ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.86 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 2.80 – 2.69 (m, 3H), 2.12 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 4H), 1.44 – 1.29 (m, 4H), 0.89 – 0.76 (m, 5H).	357.2	30
68	4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 2H), 1.50 – 1.34 (m, 1H), 1.22 – 1.08 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).	318.2	

【表 1 - 1 2】

69	4-[4-(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (m, <i>J</i> = 9.1, 5.7, 2.8 Hz, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.74 (m, <i>J</i> = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 1.13 (m, <i>J</i> = 13.6, 6.7 Hz, 2H).	368.2
70	6-メチル-4-(ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.44 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.88 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.76 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.37 (m, 4H).	260.2
71	6-メチル-4-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.01 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.68 - 1.47 (m, 2H).	336.2
72	4-[4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.24 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H), 3.19 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 1.66 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.21 - 1.00 (m, 2H).	304.2
73	6-メチル-4-(2-オキサ-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-7-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.40 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 1.83 - 1.72 (m, 4H).	302.1
74	N, N-ジメチル-1-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.08 - 2.71 (m, 7H), 2.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.64 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.57 - 1.35 (m, 2H), 1.10 (s, 0H).	331.2

10

20

30

40

【表 1 - 13】

75	4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 1.76 - 1.53 (m, 3H), 1.17 - 0.96 (m, 2H).	290.2	10
76	6-メチル-4-[4-[2-(4-ピリジル)エチル]ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.49 - 8.39 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.96 - 2.74 (m, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 0H), 1.73 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.65 - 1.39 (m, 4H), 1.20 - 0.99 (m, 2H).	365.2	
77	6-メチル-4-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.48 - 2.44 (m, 4H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 4H), 1.43 - 1.28 (m, 2H).	329.2	20
78	4-[4-(ジメチルアミノ)-3-メチル-ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.86 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.95 (dt, <i>J</i> = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.33 (dt, <i>J</i> = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 0.80 (dd, <i>J</i> = 22.1, 6.9 Hz, 4H).	317.2	30
79	4-[4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.19 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.11 - 2.80 (m, 6H), 1.93 (s, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H).	331.2	
80	6-メチル-N-(<i>m</i> -トリル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 - 12.21 (m, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.53 (m, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 2.70 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.86 - 6.92 (m, 1H), 6.72 (t, <i>J</i> = 2.39 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).	282	40

【表 1 - 1 4】

81	N-シクロプロピル-6-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.93 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 1.57 (s, 2H), 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 6H).	328
82	N-シクロプロピル-6-メチル-7-オキソ-N-(1-プロピル-4-ピペリジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.03 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (tt, J = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.30 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.61 - 0.51 (m, 2H), 0.47 - 0.38 (m, 2H).	356

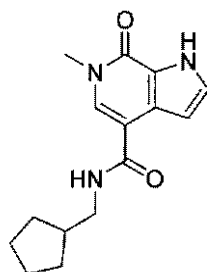
10

実施例 8 3

N - (シクロペンチルメチル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c]
 ピリジン - 4 - カルボキサミド

20

【化 5 8】



30

【 0 1 8 5】

1 ドラムのバイアルに、シクロペンチルメタンアミン塩酸塩 (3 4 m g、0 . 2 5 m m o l) を添加し、その後、6 - メチル - 7 - オキソ - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 E) (工程 1、0 . 5 m L、0 . 2 5 m m o l、DMF 中 0 . 5 M)、H A T U (0 . 7 6 m L、0 . 3 8 m m o l、DMF 中 0 . 5 M)、およびトリエチルアミン (3 当量、0 . 7 5 m m o l) を添加した。反応物を室温で一晩振盪した。DMF を減圧下で除去し、次いで、メタノール (1 . 5 m L) および水酸化カリウム (1 m L、1 . 0 m m o l、1 M 水溶液) を添加した。反応物を 6 0 ° で一晩加熱した。冷却後、反応物をジクロロメタンと水との間で分配した。有機溶液を分離し、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相クロマトグラフィ (5 - 8 5 % A C N / 0 . 1 % N H 4 O H を含む水) によって精製して、N - (シクロペンチルメチル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (7 . 5 m g、1 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.93 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.14 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 4H), 1.33 - 1.19 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 274.

40

以下の化合物を、実施例 8 3 に類似の方法で調製した。

50

実施例 84 ~ 138

【表 2 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
84	N-(2-メトキシエチル)-6-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 2.7, 1.9 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.95 – 2.77 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.98 – 1.80 (m, 4H), 1.71 – 1.56 (m, 2H).	346
85	6-メチル-4-(2-フェニルピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.07 (br.s., 1H), 7.48 – 7.85 (m, 1H), 7.09 – 7.44 (m, 6H), 6.34 (br.s., 1H), 5.27 – 6.10 (m, 3H), 5.14 (br.s., 1H), 3.82 (br.s., 1H), 3.38 – 3.73 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 6.23, 12.46 Hz, 1H), 1.66 – 1.97 (m, 2H).	322
86	N-(シクロヘキシルメチル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.96 (bs, 1H), 7.81 (t, J = 5.49 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.19 – 7.23 (m, 1H), 6.59 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 3.50–4.00 (bs, 3H), 2.98 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 1.34 – 1.72 (m, 6H), 0.98 – 1.15 (m, 3H), 0.70 – 0.90 (m, 2H).	288
87	N-ベンジル-N,6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.05 (br.s., 1H), 7.39 (s, 1H), 7.05 – 7.33 (m, 6H), 6.14 (bs, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.27 – 3.50 (m, 3H), 2.65 – 2.86 (m, 3H).	296
88	6-メチル-4-(1,2,3,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-4-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14 (br.s., 1H), 7.28 – 7.34 (m, 1H), 7.14 – 7.27 (m, 1H), 7.06 (t, J = 7.48 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.74 (br.s., 1H), 6.20 – 6.24 (m, 1H), 4.56 (br.s., 2H), 3.70 (br.s., 1H), 3.45 (s, 3H), 3.15 (br.s., 2H).	323
89	6-メチル-4-(3-フェニルピロリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.09 (br.s., 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 6.38 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.88 (br.s., 1H), 3.73 – 3.31 (m, 7H), 2.26 (br.s., 1H), 2.07 (s, 1H).	322
90	N-[(1S)-2-アミノ-2-オキソ-1-フェニルエチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.00 – 12.38 (m, 1H), 8.16 – 8.25 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 – 7.81 (m, 1H), 7.47 – 7.56 (m, 2H), 7.36 (s, 5H), 6.67 – 6.72 (m, 1H), 5.56 – 5.63 (m, 1H), 3.56 (s, 3H).	325

10

20

30

40

【表 2 - 2】

91	N-ベンズヒドリル-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.95 – 12.18 (m, 1H), 8.69 – 8.87 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.32 – 7.41 (m, 7H), 7.30 (s, 3H), 6.64 – 6.73 (m, 1H), 6.33 – 6.41 (m, 1H), 3.56 (s, 3H).	358	
92	6-メチル-N-[(4-メチルスルホニルフェニル)メチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) d = 12.12 (br.s., 1 H), 8.65 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.92 – 7.85 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.33 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.80 – 6.69 (m, 1 H), 4.56 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H).	360	10
93	メチル(2S)-2-シクロヘキシル-2-[(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]アセタート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.09 (br.s., 1H), 8.08 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 2.39 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 7.69 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 1.56 – 1.88 (m, 4H), 1.00 – 1.30 (m, 6H).	346	
94	N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.05 (br.s., 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 2.70 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 2.39 Hz, 1H), 3.77 – 3.91 (m, 1H), 3.53 – 3.58 (m, 3H), 1.66 – 1.81 (m, 4H), 1.61 (d, J = 9.14 Hz, 1H), 1.39 (dd, J = 3.43, 7.17 Hz, 1H), 1.12 – 1.26 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.65 Hz, 3H), 0.89 – 1.04 (m, 2H).	302	20
95	N-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニル-エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.09 (br.s., 1H), 8.33 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39 – 7.46 (m, 2H), 7.29 – 7.38 (m, 3H), 7.21 – 7.28 (m, 1H), 6.68 (t, J = 2.39 Hz, 1H), 5.21 – 5.30 (m, 1H), 3.64 – 3.71 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53 – 3.57 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).	326	30
96	(2S)-2-[(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]-2-フェニル-酢酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.94 (br.s., 1H), 12.10 (br.s., 1H), 8.48 (d, J = 7.27 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.27 Hz, 2H), 7.31 – 7.43 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.56 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 3.34 (br.s., 3H).	326	40

【表 2 - 3】

97	N-[(1R)-2-アミノ-2-オキソ-1-フェニル-エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.15 (br.s., 1H), 8.21 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.27 Hz, 2H), 7.34 - 7.39 (m, 3H), 7.26 - 7.32 (m, 2H), 6.70 (t, J = 2.39 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).	325	
98	N-[(1S)-1-カルバモイル-2-メチル-プロピル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14 (br.s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.68 (t, J = 2.29 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 6.65, 8.72 Hz, 1H), 3.55 - 3.60 (m, 3H), 2.03 - 2.14 (m, 1H), 0.93 (t, J = 6.54 Hz, 6H).	291	10
99	1-(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.06 (br.s., 1H), 7.57 (br.s., 1H), 7.24 - 7.40 (m, 2H), 6.94 (br.s., 1H), 6.39 (br.s., 1H), 4.41 (br.s., 1H), 3.60 (br.s., 2H), 2.11 - 2.25 (m, 1H), 1.68 - 1.94 (m, 3H).	289	20
100	6-メチル-7-オキソ-N-(テトラヒドロピラン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.06 (br.s., 1H), 7.96 (t, J = 5.82 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.31 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 6.58 - 6.74 (m, 1H), 3.76 - 3.84 (m, 1H), 3.71 (td, J = 3.61, 11.06 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.31 (dt, J = 2.80, 10.75 Hz, 1H), 3.00 - 3.19 (m, 3H), 1.71 - 1.87 (m, 2H), 1.53 - 1.64 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.13 - 1.32 (m, 1H).	290	30
101	6-メチル-7-オキソ-N-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.06 (bs, 1H), 7.98 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.30 (t, J = 2.61 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 2.47 Hz, 1H), 3.60 - 3.97 (m, 5H), 3.26 (dt, J = 1.79, 11.60 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 1.76 (dt, J = 4.12, 7.55 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 12.91 Hz, 2H), 1.05 - 1.32 (m, 3H).	290	
102	6-メチル-7-オキソ-N-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.07 (br.s., 1H), 8.06 (t, J = 5.91 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (t, J = 2.75 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 2.47 Hz, 1H), 3.57 - 3.80 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.47 (dd, J = 5.22, 8.51 Hz, 1H), 3.10 - 3.27 (m, 1H), 1.94 (dd, J = 5.63, 12.22 Hz, 1H), 1.45 - 1.70 (m, 1H).	276	40

【表 2 - 4】

103	N-(シクロヘプチルメチル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.06 (bs, 1H), 7.93 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.31 (t, J = 2.75 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 2.33 Hz, 1H), 3.07 (t, J = 6.04 Hz, 2H), 1.26 - 1.75 (m, 11H), 1.04 - 1.25 (m, 2H).	302
104	6-メチル-7-オキソ-N-テトラヒドロフラン-3-イル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.05 (bs, 1H), 8.09 (d, J = 6.32 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.30 (t, J = 2.61 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.43 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 3.78 - 3.92 (m, 2H), 3.65 - 3.78 (m, 2H), 2.14 (dd, J = 7.14, 12.63 Hz, 1H), 1.71 - 1.97 (m, 1H).	262
105	N-[(1, 1-ジオキソチオラン-3-イル)メチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.10 (br.s., 1H), 8.16 (t, J = 5.71 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.33 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 2.18 Hz, 1H), 3.54 - 3.58 (m, 3H), 3.30 - 3.44 (m, 2H), 3.16 - 3.30 (m, 2H), 3.02 - 3.13 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 9.56, 13.09 Hz, 1H), 2.60 - 2.73 (m, 1H), 2.24 (d, J = 4.78 Hz, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 1H).	324
106	6-メチル-N-(1-ノルボルナン-2-イルエチル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.05 (br.s., 1H), 7.75 - 7.82 (m, 1H), 7.57 - 7.74 (m, 1H), 7.23 - 7.36 (m, 1H), 6.59 - 6.75 (m, 1H), 3.60 - 3.92 (m, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 3H), 2.10 - 2.30 (m, 2H), 1.91 (br.s., 1H), 1.72 t, J = 11.84 Hz, 1H, 0.99 - 1.61 (m, 11H), 0.65 - 0.85 (m, 1H).	314
107	N-[(1R, 2S)-2-ヒドロキシ-1, 2-ジフェニルエチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.99 - 12.13 (m, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 4H), 7.15 - 7.32 (m, 7H), 6.44 (s, 1H), 5.49 - 5.57 (m, 1H), 5.11 - 5.21 (m, 1H), 4.87 - 4.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H).	388
108	N-(クロマン-3-イルメチル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.13 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.32 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 1H), 2.28 (s, 1H).	338

10

20

30

40

【表 2 - 5】

109	tert-ブチル3-[(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.74 – 6.62 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.51 – 3.35 (m, 1H), 3.28 – 3.26 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.98 – 1.73 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).	361	
110	N-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.17 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 6.86 – 6.72 (m, 2H), 6.72 – 6.63 (m, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 3.53 (s, 5H), 3.29 – 3.26 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H).	324	10
111	N-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-3-イルメチル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.08 (s, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 6.92 – 6.80 (m, 4H), 6.73 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 2H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.65 – 3.45 (m, 5H).	340	20
112	N-(1-シクロプロピルエチル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.03 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.05 – 0.85 (m, 1H), 0.51 – 0.26 (m, 3H), 0.26 – 0.14 (m, 1H).	260	
113	6-メチル-N-[3-(モルホリノメチル)フェニル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 4H).	367	30
114	6-メチル-N-(1-ナフチルメチル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 – 8.14 (m, 1H), 8.02 – 7.82 (m, 3H), 7.61 – 7.45 (m, 4H), 7.32 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 1H), 4.94 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H).	332	40

【表 2 - 6】

115	6-メチル-7-オキソ-N-[1-(4-ピリジル)エチル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.54 – 8.48 (m, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.10 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	297	10
116	N-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 6.68 – 6.64 (m, 1H), 5.37 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	314	
117	N-(2-エトキシプロピル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.63 – 3.40 (m, 6H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 1.11 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	278	
118	N-[1-(2-クロロフェニル)エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 3H), 6.68 – 6.64 (m, 1H), 5.42 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	331	20
119	N-[1-(2-メトキシフェニル)エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 6.66 – 6.63 (m, 1H), 5.47 – 5.35 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	326	30
120	N-[1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.69 – 6.66 (m, 1H), 5.03 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	354	40
121	N-イソクロマン-4-イル-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.29 – 5.13 (m, 1H), 4.83 – 4.67 (m, 2H), 4.04 – 3.91 (m, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 3.52 (s, 3H).	324	

【表 2 - 7】

122	6-メチル-N-[1-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)エチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.37 – 4.23 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.07 – 2.85 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).	315	
123	6-メチル-N-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.03 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 – 7.12 (m, 6H), 6.62 (m, <i>J</i> = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.70 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.10 (m, <i>J</i> = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).	324	10
124	N-[4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロフラン-3-イル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.98 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.33 – 6.30 (m, 1H), 4.92 – 4.81 (m, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.47 (s, 3H).	356	20
125	6-メチル-7-オキソ-N-テトラリン-1-イル-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 3H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 5.31 – 5.15 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.28 – 3.26 (m, 1H), 2.86 – 2.69 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 1H).	322	30
126	N-[1-(4-クロロフェニル)エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.29 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	331	
127	6-メチル-N-[2-(<i>o</i> -トリル)エチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.32 – 12.04 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.05 (m, 4H), 6.24 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.27 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 2.94 – 2.73 (m, 3H).	310	40

【表 2 - 8】

128	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-(1-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.64 – 7.07 (m, 8H), 5.62 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	310	
129	N-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.29 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.69 – 6.65 (m, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	314	10
130	tert-ブチル3-[[6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.10 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.73 – 6.63 (m, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 5H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 3.27 (t, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 2.82 – 2.63 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).	361	20
131	6-メチル-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.02 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 3H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 6.63 – 6.55 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.67 (s, 6H).	310	
132	tert-ブチル2-[[6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (m, <i>J</i> = 13.1, 6.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 1.71 – 1.34 (m, 5H), 1.28 (s, 10H).	390	30
133	tert-ブチル4-[[6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.97 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.78 – 6.62 (m, 1H), 4.08 – 3.81 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.14 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.85 – 2.60 (m, 2H), 1.84 – 1.57 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.18 – 0.89 (m, 2H).	390	40

【表 2 - 9】

134	tert-ブチル2-[(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]メチル]モルホリン-4-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.08 (s, 1H), 8.03 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.70 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.33 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 5H), 2.89 (s, 1H), 2.71 – 2.55 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).	391
135	tert-ブチル3-[(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.98 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.17 – 3.08 (m, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 1.77 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 1.71 – 1.56 (m, 2H), 1.36 (s, 10H), 1.22 – 1.12 (m, 1H).	390
136	tert-ブチル2-[(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).	275
137	tert-ブチル3-[(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.06 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.28 – 3.16 (m, 4H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.91 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 28.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 10H).	375
138	tert-ブチル3-[(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 4.05 – 3.59 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.27 (t, <i>J</i> = 0.7 Hz, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 1.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.39 (s, 10H).	375

10

20

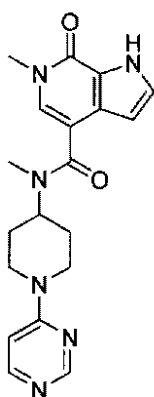
30

40

実施例 139

N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-(1-ピリミジン-4-イル-4-ピペリジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

【化 5 9】

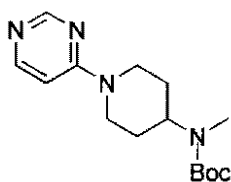


10

工程 1 :

tert-ブチルメチル(1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバマート

【化 6 0】



20

【0186】

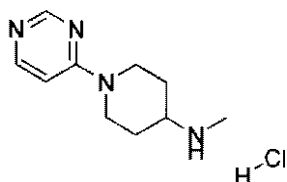
tert-ブチルメチル(ピペリジン-4-イル)カルバマート(500mg、2.3mmol)、炭酸セシウム(836mg、2.6mmol)、および4-クロロピリミジン(294mg、2.6mmol)を含むDMF(10mL)の混合物を、80℃で3時間加熱した。この時点で、LCMSは出発物質の完全な変換を示していた。反応混合物を氷水(10mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物(450mg、収率66.0%)を黄色固体として得た。この粗製材料を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

30

工程 2 :

N-メチル-1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン塩酸塩

【化 6 1】



40

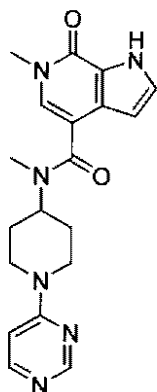
【0187】

冷却した(0℃) *tert*-ブチルメチル(1-(ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバマート(300mg、1.0mmol)を含む酢酸エチル(50mL)の溶液に、塩化水素(酢酸エチル中2N、10mL)を添加した。添加後、反応混合物を、25℃で3時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗表題化合物(165mg、収率72%)を黄色固体として得た。

工程 3 :

50

N, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - N - (1 - ピリミジン - 4 - イル - 4 - ピペリジル) -
1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド
【化 6 2】



10

【 0 1 8 8 】

6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン -
4 - カルボン酸 (中間体 C) (1 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) 、 ジイソプロピルエチルア
ミン (1 3 4 m g 、 1 . 0 m m o l) 、 H A T U (1 5 0 m g 、 0 . 6 m m o l) 、 およ
び 1 - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン塩酸塩 (1 1 0 m g 、 0 . 5 m
m o l) を含む D M F (5 m L) の混合物を 2 5 で 3 時間攪拌した。この時点で、L C
M S は反応が完了に至ったことを示していた。反応混合物を氷水 (5 m L) に添加し、酢
酸エチル (3 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥さ
せ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取 H P L C (アセトニトリル : 水 (1 0 n M アンモニ
ア) : 3 2 % - 6 2 %) によって精製して、表題化合物 (1 1 m g 、 収率 5 . 8 %) を白
色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.12 (s, 1 H), 8.43
(d, J = 9.6 Hz, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30 (s, 1
H), 6.83 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.5
1-4.43 (m, 2 H), 4.43-4.25 (m, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 2.91-2.81 (m,
2 H), 2.75 (s, 3 H), 1.76-1.63 (m, 4 H). LCMS M/Z (M+H) 367.2.

20

30

以下の化合物を、実施例 1 3 9 に類似の様式で調製した。

実施例 1 4 0 ~ 1 5 8

【表 3 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
140	N, 6-ジメチル-N-[1-(5-メチルピリミジン-2-イル)-4-ペリジル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.15 (br.s., 1 H), 8.21 (s, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 4.72 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2 H), 4.39-4.31 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.79-2.74 (m, 5 H), 2.07 (s, 3 H), 1.69-1.66 (m, 4 H)	381
141	N-[1-(5-シアノピリミジン-2-イル)-4-ペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.15 (br.s., 1 H), 8.75-8.72 (m, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.22 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 4.85-4.81 (m, 2 H), 4.48-4.42 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.05-2.96 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 1.78-1.72 (m, 4 H)	392
142	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[1-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ペリジル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.15 (br.s., 1 H), 8.67 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 4.79-4.75 (m, 2 H), 4.47-4.39 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.99-2.92 (m., 2 H), 2.80 (s, 3 H), 1.77-1.70 (m, 4 H)	435
143	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-(1-ピラジン-2-イル-4-ペリジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.13 (br.s., 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.38-7.31 (m, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 4.47-4.34 (m, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 2.86-2.79 (m, 5 H), 1.78-1.71 (m, 4 H)	367
144	N, 6-ジメチル-N-[1-(4-メチルピリミジン-2-イル)-4-ペリジル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.14 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 7.40-7.39 (m, 2 H), 6.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 6.36 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 4.88 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.93-2.75 (m, 5 H), 2.32 (s, 3 H), 1.87-1.81 (m, 4 H).	381
145	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-(1-ピリダジン-3-イル-4-ペリジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.15 (br.s., 1 H), 8.52 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H), 7.42-7.26 (m, 4 H), 6.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 4.50 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2 H), 4.38-4.32 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.91-2.85 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 1.83-1.75 (m, 4 H).	367

10

20

30

40

【表 3 - 2】

146	N-[1-(4-シアノピリミジン-2-イル)-4-ペペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.10 (br.s., 1 H), 8.62 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.11 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 4.74-4.72 (m, 2 H), 4.38-4.30 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.96-2.86 (m, 2 H), 2.79-2.76 (m, 3 H), 1.76-1.70 (m, 4 H)	392	10
147	N-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ペペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.15 (s, 1 H), 8.44 (s, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 4.70-4.65 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.31-3.28 (m, 1 H), 2.90-2.86 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.67 (s, 1 H), 1.72-1.70 (m, 4 H).	385	
148	6-メチル-7-オキソ-N-(1-ピリミジン-4-イル-4-ペペリジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.05 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 7.85-7.79 (m, 2 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 6.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 4.38-4.34 (m, 2 H), 4.10-4.08 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.25-3.04 (m, 2 H), 1.90-1.87 (m, 2 H), 1.46-1.43 (m, 2 H).	353	20
149	6-メチル-N-[1-(5-メチルピリミジン-2-イル)-4-ペペリジル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.03 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.80-7.78 (m, 2 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 4.56-4.53 (m, 2 H), 4.10-3.90 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.03-2.96 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.85-1.83 (m, 2 H), 1.44-1.39 (m, 2 H).	367	30
150	6-メチル-N-[1-(4-メチルピリミジン-2-イル)-4-ペペリジル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.03 (s, 1 H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 7.81-7.78 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 4.63-4.59 (m, 2 H), 4.05-4.02 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.99 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.86-1.84 (m, 2 H), 1.47-1.42 (m, 2 H).	367	40

【表 3 - 3】

151	6-メチル-7-オキソ-N-(1-ピラジン-2-イル-4-ペリジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.07 (s, 1 H), 8.37 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.09 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 7.89-7.79 (m, 3 H), 7.31 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.36-4.32 (m, 2 H), 4.10-4.08 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.06 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2 H), 1.91-1.89 (m, 2 H), 1.56-1.47 (m, 2 H).	353	10
152	N-[1-(5-シアノピリミジン-2-イル)-4-ペリジル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.06 (s, 1 H), 8.74 (s, 2 H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.29-7.28 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.65-4.61 (m, 2 H), 4.11-4.09 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.24-3.18 (m, 2 H), 1.94-1.91 (m, 2 H), 1.47-1.42 (m, 2 H).	378	
153	6-メチル-7-オキソ-N-[1-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ペリジル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.04 (s, 1 H), 8.66-8.63 (m, 1 H), 7.84-7.78 (m, 2 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.98-6.94 (m, 1 H), 6.66 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 4.58-4.55 (m, 2 H), 4.08-4.06 (m, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 3.15-3.12 (m, 2 H), 1.91-1.86 (m, 2 H), 1.49-1.41 (m, 2 H).	421	20
154	N-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ペリジル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.05 (s, 1 H), 8.43 (s, 2 H), 7.84-7.79 (m, 2 H), 7.29-7.28 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 4.52-4.48 (m, 2 H), 4.06-4.03 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.05 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2 H), 1.87-1.84 (m, 2 H), 1.48-1.40 (m, 2 H).	371	30
155	6-メチル-7-オキソ-N-(1-ピリダジン-3-イル-4-ペリジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.07 (s, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1 H), 7.87-7.82 (m, 2 H), 7.39-7.29 (m, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 4.40-4.36 (m, 2 H), 4.11-4.10 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.08 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2 H), 1.92-1.89 (m, 2 H), 1.58-1.50 (m, 2 H).	353	40
156	N-[1-(4-シアノピリミジン-2-イル)-4-ペリジル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.08 (s, 1 H), 8.66 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H), 7.88-7.82 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.57-4.54 (m, 2 H), 4.12-4.10 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.16 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2 H), 1.95-1.92 (m, 2 H), 1.53-1.45 (m, 2 H).	378	

【表 3 - 4】

157	N, 6-ジメチル-7-オキソ- N-[(1-ピリミジン- 2-イル-4-ピペリジル) メチル]-1H-ピロロ[2, 3- c]ピリジン-4-カルボ キサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14 - 12.09 (m, 2H), 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.56 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.23 - 6.16 (m, 1H), 4.62 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 2H), 1.04 - 0.99 (m, 2H).	381
158	N, 6-ジメチル-7-オキソ- N-[(1-ピリミジン- 4-イル-4-ピペリジル) メチル]-1H-ピロロ[2, 3- c]ピリジン-4-カルボ キサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.08 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.26 - 6.11 (m, 1H), 4.36 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.22 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.51 (m, 2H), 1.21 - 0.96 (m, 2H).	381

10

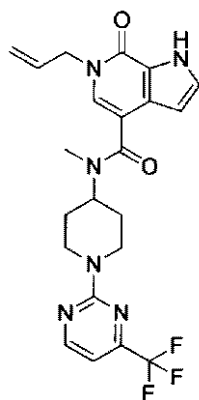
20

【 0 1 8 9 】

実施例 1 5 9

6 - アリル - N - メチル - 7 - オキソ - N - [1 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリミ
ジン - 2 - イル] - 4 - ピペリジル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カル
ボキサミド

【化 6 3】

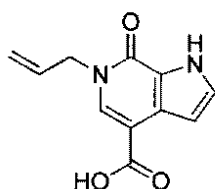


30

工程 1 :

6 - アリル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸

【化 6 4】



40

【 0 1 9 0 】

50

水素化ナトリウム（60%鉱油溶液）（870mg、21.65mmol）を、冷却した（0）メチル7-オキソ-1-（p-トリルスルホニル）-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキシラート（中間体B、5.0g、14.43mmol）を含むDMF（70mL）の溶液に3回に分けて添加した。反応物を室温で30分間攪拌し、3-プロモプロパ-1-エン（1.37mL、15.88mmol）を添加した。反応物を加温し（50）、3時間攪拌し続けた。反応物を最少量のメタノールでクエンチし、次いで、水（100mL）を添加した。混合物を酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ（0-5%メタノール：ジクロロメタン）によって精製して1.96のエステル中間体を白色固体として得た。これを直接次の工程で使用した。

10

【0191】

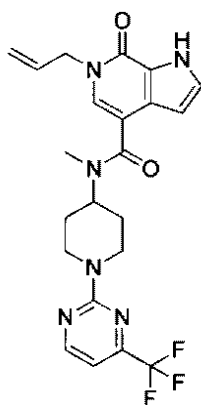
水酸化カリウム（1.42g、25.4mmol）を含む水（10mL）を、メチル6-アリル-7-オキソ-1-（p-トリルスルホニル）ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキシラート（1.96g、1.0当量、5.07mmol）を含むメタノール（25mL）の溶液に添加した。反応物を45で1時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、メタノールを減圧下で蒸発させた。水溶液を、3N塩酸を使用してpH2に酸性化し、得られた沈殿物を濾過によって収集した。濾過ケーキを水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物（1.18g、37%）を得た。LCMS M/Z（M+H）219.

工程2：

6-アリル-N-メチル-7-オキソ-N-[1-[4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

20

【化65】



30

【0192】

8mLバイアルに、6-アリル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボン酸（工程1、50mg、0.23mmol）、N,N-ジメチルホルムアミド（1mL）、HATU（1.05当量、0.24mmol）、およびトリエチルアミン（4当量、0.92mmol）を添加した。反応バイアルに蓋をし、1分間ボルテックスした。N-メチル-1-（4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）ピペリジン-4-アミン塩酸塩（62mg、0.27mmol、実施例139で調製）を添加し、反応バイアルを室温で一晩振盪した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。次いで、有機溶液を減圧下で濃縮し、残渣を、HPLC（20-60%ACN/0.1%NH₄OHを含む水）によって精製して、表題化合物（32mg、36%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 12.14（s, 1H）， 8.47（d, J = 1.2 Hz, 1H）， 8.15（d, J = 6.2 Hz, 1H）， 7.43 - 7.25（m, 2H）， 6.85（dd, J = 6.4, 1.3 Hz, 1H）， 6.24（t, J = 2.3 Hz, 1H）， 5.99（ddt, J = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, 1H）， 5.17（dq, J = 10.3, 1.4 Hz, 1H）， 5.13 - 5.0

40

50

1 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.51 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 2.79 (s, 5H), 1.72 (td, J = 11.4, 10.2, 3.8 Hz, 4H). LCMS M/Z (M+H) 393.

以下の化合物を、実施例 159 に類似の様式で調製した。

実施例 160 ~ 168

【表 4 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
160	6-アリル-N-[1-(2-シアノピリミジン-4-イル)-4-ピペリジル]-N-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 2H), 6.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.30 - 6.19 (m, 1H), 6.12 - 5.89 (m, 1H), 5.25 - 5.13 (m, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 4.77 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.90 - 1.60 (m, 4H).	418
161	6-アリル-N-メチル-7-オキソ-N-(1-ピリミジン-4-イル-4-ピペリジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 6.4, 1.3 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.99 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.17 (dq, J = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.51 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 2.79 (s, 5H), 1.72 (td, J = 11.4, 10.2, 3.8 Hz, 4H).	393
162	6-アリル-N-[1-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-4-ピペリジル]-N-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.23 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.06 - 5.91 (m, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.64 (dt, J = 5.5, 1.5 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 2.78 (s, 5H), 1.74 - 1.62 (m, 4H).	423
163	6-アリル-N-[1-(6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-4-ピペリジル]-N-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.91 (m, 1H), 5.17 (dq, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.51 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.99 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.72 (dd, J = 15.7, 7.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 4H).	433

10

20

30

40

【表 4 - 2】

164	6-アリル-N-メチル-7-オキソ-N-[1-[6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 3H), 6.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.06 - 5.92 (m, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.79 - 1.72 (m, 4H).	461
165	6-アリル-N-[1-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-4-ピペリジル]-N-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 6.06 - 5.91 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.64 (dt, J = 5.4, 1.6 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 2.81 - 2.76 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.75 - 1.61 (m, 4H).	421
166	6-アリル-N-メチル-7-オキソ-N-[1-(6-プロピルピリミジン-4-イル)-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 6.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.91 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.52 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 16H), 2.85 - 2.76 (m, 5H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 1.76 - 1.57 (m, 6H), 0.98 - 0.84 (m, 3H).	435
167	6-アリル-N-[1-(6-イソプロピルピリミジン-4-イル)-4-ピペリジル]-N-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 6.68 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.91 (m, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 4H), 3.30 (d, J = 19.9 Hz, 16H), 2.86 - 2.71 (m, 5H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	435
168	6-アリル-N-[1-(2-シクロプロピル-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-4-ピペリジル]-N-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.99 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.17 (dq, J = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 5.06 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 5.6, 1.6 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.30 (s, 0H), 2.90 - 2.67 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 1.89 (tt, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 4H), 0.93 - 0.79 (m, 4H).	447

【 0 1 9 3 】

実施例 1 6 9

6 - アリル - N - メチル - 7 - オキソ - N - [1 - (6 - ピラゾール - 1 - イルピラジン - 2 - イル) - 4 - ピペリジル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

10

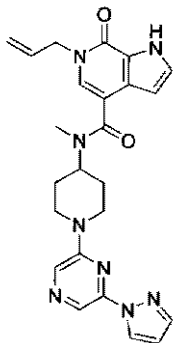
20

30

40

50

【化 6 6】

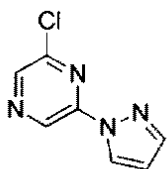


10

工程 1 :

2 - クロロ - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピラジン

【化 6 7】



20

【 0 1 9 4】

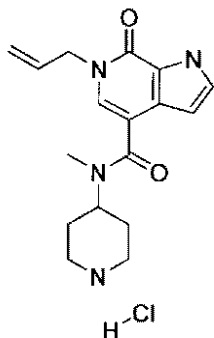
40 mL バイアルに、2, 6 - ジクロロピラジン (4 . 0 g、26 . 9 mmol)、1 H - ピラゾール (1 . 8 g、26 . 9 mmol)、炭酸カリウム (7 . 4 g、53 . 7 mmol)、および 10 mL の N, N - ジメチルアセトアミドを添加した。反応物に蓋をし、50 で 2 時間振盪し、次いで、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。次いで、有機物を水で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラム (10 - 35 % 酢酸エチル : ヘプタン) によって精製して、表題化合物を白色固体 (1 . 51 g、31 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.24 - 9.12 (m, 2H), 8.80 - 8.68 (m, 2H), 8.68 - 8.54 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 2H), 6.74 - 6.63 (m, 2H), 3.38 - 3.24 (m, 1H). LCMS M/Z (M+H) 281.

30

工程 2 :

6 - アリル - N - メチル - 7 - オキソ - N - (ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩

【化 6 8】



40

【 0 1 9 5】

丸底フラスコに、6 - アリル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (2 . 3 g、10 . 5 mmol 実施例 159、工程 1) を添加し、その後、N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL)、HATU (4 . 3 g、11 . 1 mmol)、トリエチルアミン (5 . 9 mL、42 . 2 mmol)、および tert - ブチル 4 - (メチルアミノ) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 9 g、13 . 7 mmol

50

）を添加した。反応物を 1 時間攪拌し、次いで、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラム（0 - 10 % ジクロロメタン：メタノール）によって精製して、b o c 保護生成物を得た。

【0196】

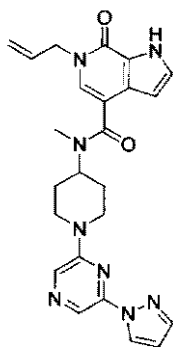
次いで、生成物を 20 mL メタノールで溶かし、ジオキサン中 4 N の H C l を 10 mL 添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。それを終えた時点で、混合物を減圧下で濃縮して、H C l 塩として生成物（2 工程で 2.0 g、55 %）を得た。粗アミンを、さらに精製せずに続けて用いた。L C M S M / Z (M + H) 315.

工程 3 :

6 - アリル - N - メチル - 7 - オキソ - N - [1 - (6 - ピラゾール - 1 - イルピラジン - 2 - イル) - 4 - ピペリジル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

10

【化69】



20

【0197】

4 mL バイアルに、6 - アリル - N - メチル - 7 - オキソ - N - (4 - ピペリジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩（40 mg、0.11 mmol）を添加し、その後に、2 - クロロ - 6 - ピラゾール - 1 - イル - ピラジン（21 mg、0.11 mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（0.08 mL、0.46 mmol）、および 0.16 mL を添加した。反応物に蓋をし、90 で一晩攪拌した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、残渣を、H P L C（20 - 60 % A C N / 0.1 % N H 4 O H を含む水）によって精製して、表題化合物（10 mg、19 %）を得た。1H NMR（400 MHz, DMSO-d6）12.15

30

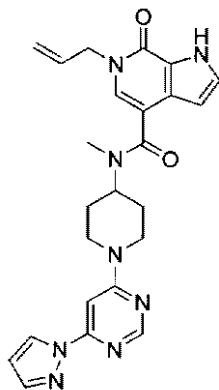
(s, 1H), 8.59 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.38 - 8.17 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.21 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 6.07 - 5.89 (m, 1H), 5.24 - 5.13 (m, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 4.57 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.95 - 1.68 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 459.

実施例 170

6 - アリル - N - メチル - 7 - オキソ - N - [1 - (6 - ピラゾール - 1 - イルピリミジン - 4 - イル) - 4 - ピペリジル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 70】

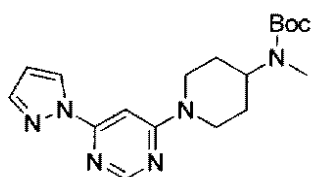


10

工程 1

tert - ブチル (1 - (6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル)
 ピペリジン - 4 - イル) (メチル) カルバマート

【化 71】



20

【 0 1 9 8 】

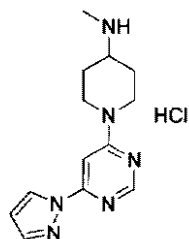
tert - ブチル (1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル)
 (メチル) カルバマート (6 0 0 m g 、 1 . 8 4 m m o l) を含む D M F (1 0 m L) の
 溶液に、1 H - ピラゾール (1 5 0 m g 、 2 . 2 0 m m o l) および炭酸セシウム (1 .
 2 g 、 3 . 6 7 m m o l) を添加した。添加後、反応混合物を 8 0 で 1 2 時間加熱した
 。この時点で、L C M S は反応が完了に至ったことを示していた。冷却後、固体を濾過に
 よって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (5 0 m L) に溶解させ、水
 (2 × 3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗表題化合物 (5 0
 0 m g 、 収率 7 6 %) を黄色固体として得た。

30

工程 2

1 - (6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - N - メチルピペリ
 ジン - 4 - アミン塩酸塩

【化 72】



40

【 0 1 9 9 】

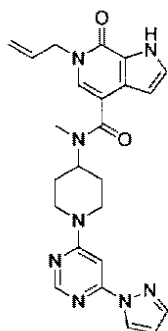
tert - ブチル (1 - (6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル)
) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) カルバマート (5 0 0 m g 、 1 . 3 9 m m o l) を
 含む酢酸エチル (1 0 m L) の溶液に、塩化水素 (酢酸エチル中 2 N 、 1 0 m L) を 0
 で添加した。添加後、混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。この時点で、L C M S は反応
 が完了に至ったことを示していた。溶液を減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (4 0 0 m g
 、 収率 9 7 %) を白色固体として得た。

50

工程 3

6 - アリル - N - メチル - 7 - オキソ - N - [1 - (6 - ピラゾール - 1 - イルピリミジン - 4 - イル) - 4 - ピペリジル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 7 3】



10

【 0 2 0 0 】

1 - (6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - N - メチルピペリジン - 4 - アミン塩酸塩 (2 1 6 m g 、 0 . 7 3 m m o l) を含む DMF (4 m L) の溶液に、6 - アリル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (8 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l) 、 N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1 4 2 m g 、 1 . 1 m m o l) 、 および H A T U (1 8 1 m g 、 0 . 4 8 m m o l) を添加した。添加後、混合物を周囲温度で 1 . 5 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (2 0 m L) に溶解させ、ブライン (2 × 1 5 m L) で洗浄し、濃縮した。粗生成物を、逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 4 0 % / 0 . 1 % N H ₄ O H を含む水) によって精製して、表題化合物 (1 2 . 8 m g 、 収率 8 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.19 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 5.99-5.94 (m, 1 H), 5.16 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 4.64-4.40 (m, 5 H), 3.03 (s, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 1.79 (s, 4 H). LCMS M/Z (M + H) 459.1.

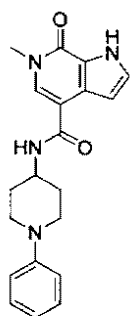
20

30

実施例 1 7 1

6 - メチル - 7 - オキソ - N - (1 - フェニル - 4 - ピペリジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 7 4】

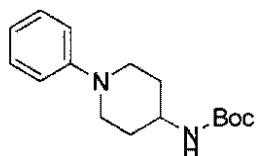


40

工程 1 :

t e r t - ブチル (1 - フェニルピペリジン - 4 - イル) カルバマート

【化 75】



【0201】

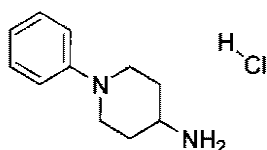
tert - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバマート (420 mg、1.96 mmol) を含む乾燥キシレン (8 mL) の溶液に、1 - ヨード - 4 - メチルベンゼン (400 mg、1.96 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (564 mg、5.88 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (10 mg)、およびキサントホス (15 mg) を添加した。室素を保護し、反応混合物を、マイクロ波条件下にて 120 で 30 分間加熱した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (100 mg、収率 17.5 %) を得た。これを工程 2 で直接使用した。

10

工程 2

1 - フェニルピペリジン - 4 - アミン塩酸塩

【化 76】



20

【0202】

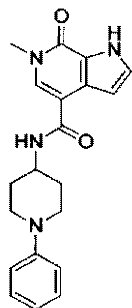
tert - ブチル (1 - フェニルピペリジン - 4 - イル) カルバマート (100 mg、0.35 mmol) を含む酢酸エチル (10 mL) の溶液に、塩化水素 (酢酸エチル中 2 N、10 mL) を添加した。反応混合物を、周囲温度で 30 分間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、粗表題化合物を塩化水素塩 (60 mg、収率 78 %) として得た。この材料を、次の工程で直接使用した。

工程 3

30

6 - メチル - 7 - オキソ - N - (1 - フェニル - 4 - ピペリジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 77】



40

【0203】

1 - フェニルピペリジン - 4 - アミン塩酸塩 (60 mg、0.28 mmol) を含む DMF (3 mL) の溶液に、6 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 C) (65 mg、0.34 mmol)、HATU (128 mg、0.34 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (1 mL) を添加した。反応混合物を、周囲温度で 4 時間攪拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (2 × 10 mL) で洗浄した。有機溶液を減圧下で濃縮し、残渣を

50

、分取 H P L C (塩基性 - アセトニトリル : 水 (1 0 n M アンモニア) 2 5 % - 5 5 %)
によって精製して、表題化合物 (2 0 m g 、収率 1 5 %) を白色固体として得た。¹H NMR
(400 MHz, DMSO-d₆) : 12.03 (s, 1 H), 7.85-7.79(m, 2 H), 7.28 (s, 1 H),
7.19-7.15 (m, 2 H), 6.93-6.91 (m, 2 H), 6.72-6.65 (m, 2 H), 3.92-3.90 (m, 1 H),
3.71-3.68 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.78 (t, J = 11.6 Hz, 2 H), 1.86-1.84 (m, 2 H),
1.63-1.55 (m, 2 H). LCMS M / Z (M+H) 351.1.

【 0 2 0 4 】

以下の化合物を、実施例 1 6 8 に類似の様式で調製した。
実施例 1 7 2 ~ 1 8 0

【表 5 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
172	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-(1-フェニル-4-ピペリジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.18–12.10 (br.s., 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.23–7.17 (m, 2 H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 6.75 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 4.28–4.15 (m, 1 H), 3.77–3.71 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H), 2.68–2.60 (m, 2 H), 1.93–1.85 (m, 2 H), 1.74–1.72 (m, 2 H)	365
173	N, 6-ジメチル-N-[1-(<i>m</i> -トリル)-4-ピペリジル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.43–7.41 (m, 2 H), 7.12 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 6.84–6.80 (m, 2 H), 6.70 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 6.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 3.80–3.60 (m, 5 H), 3.00 (s, 3 H), 2.93 – 2.47 (m, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.13 – 2.02 (m, 2 H), 1.94 – 1.82 (m, 2 H).	379
174	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.90–7.71 (m, 4 H), 7.43–7.39 (m, 2 H), 6.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 3.86–3.83 (m, 2 H), 3.66 (s, 4 H), 3.03 (s, 3 H), 2.47–2.39 (m, 2 H), 2.16–2.13 (m, 2 H).	432
175	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.39–7.35 (m, 3 H), 7.18–7.14 (m, 2 H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 6.35 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 3.91–3.79 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.36–3.34 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.84–2.74 (m, 2 H), 2.07–2.01 (m, 2 H), 1.99–1.87 (m, 2 H).	433
176	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[1-(<i>p</i> -トリル)-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.47–7.36 (m, 2 H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2 H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2 H), 6.38 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 3.70–3.67 (m, 5 H), 3.01 (s, 3 H), 2.87–2.53 (m, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.13–2.02 (m, 2 H), 1.89–1.83 (m, 2 H).	379

10

20

30

40

【表 5 - 2】

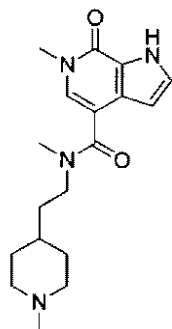
177	N-[1-(3-エチルフェニル)-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.43-7.42 (m, 2 H), 7.18 - 7.12 (m, 1 H), 6.87-6.80 (m, 2 H), 6.76 - 6.71 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.85-3.70 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.89 - 2.50 (m, 5 H), 2.13-2.03 (m, 2 H), 1.95-1.84 (m, 2 H), 1.22 (t, J = 8.0 Hz, 3 H).	393	10
178	N-[1-(4-エチルフェニル)-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.43-7.41 (m, 2 H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 6.38 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.75-3.60 (m, 5 H), 3.01 (s, 3 H), 2.80-2.49 (m, 5 H), 2.10-2.02 (m, 2 H), 1.90-1.79 (m, 2 H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	393	
179	N-[1-(3-イソプロピルフェニル)-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.43-7.41 (m, 2 H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.87-6.72 (m, 3 H), 6.38 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.83-3.71 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.97-2.46 (m, 4 H), 2.13-2.03 (m, 2 H), 1.95-1.80 (m, 2 H), 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 6 H).	407	20
180	N-[1-(4-イソプロピルフェニル)-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.47-7.34 (m, 2 H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.38 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.76-3.60 (m, 5 H), 3.01 (s, 3 H), 2.97-2.45 (m, 4 H), 2.13-2.02 (m, 2 H), 1.90-1.82 (m, 2 H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).	407	30

【 0 2 0 5 】

実施例 1 8 1

N, 6 - ジメチル - N - [2 - (1 - メチル - 4 - ピペリジル) エチル] - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【 化 7 8 】



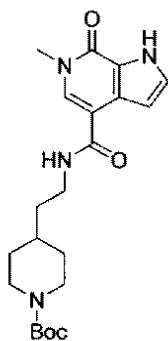
40

工程 1 :

t e r t - ブチル 4 - [2 - [(6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニル) アミノ] エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

【化 79】



10

【0206】

HATU (988 mg、2.6 mmol) を、6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (中間体 C) (500 mg、2.6 mmol)、tert-ブチル 4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (713 mg、3.1 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (1.0 g、7.8 mmol) を含む DMF (10 mL) の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。反応混合物を、酢酸エチル (50 mL) と水 (15 mL) との間で分配した。分離した有機溶液を、ブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィカラム (ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (800 mg、収率 72.4%) を黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 402.9.

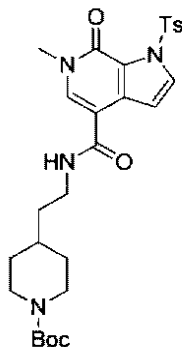
20

工程 2 :

tert-ブチル 4-[2-[[6-メチル-7-オキソ-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 80】

30



40

【0207】

水素化ナトリウム (60%、119 mg、3.0 mmol) を、攪拌して冷却した (0) tert-ブチル 4-[2-[(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボニル)アミノ]エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (800 mg、2.0 mmol) を含む DMF (10 mL) の溶液に添加した。攪拌を室温で 1 時間継続した後、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (455 mg、2.4 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) の添加によってクエンチした。反応混合物を、酢酸エチル (150 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。有機層を、ブライン (10 mL x 2) で洗浄

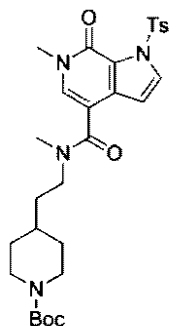
50

し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）によって精製して、表題化合物（５００ｍｇ、収率４５．０％）を白色固体として得た。LCMS M/Z ($M+H$) ５５６．８．

工程３：

tert - ブチル ４ - [２ - [メチル - [６ - メチル - ７ - オキソ - １ - (p - トリルスルホニル) ピロロ [２ , ３ - c] ピリジン - ４ - カルボニル] アミノ] エチル] ピペリジン - １ - カルボキシレート

【化 ８ １】



10

20

【 ０ ２ ０ ８ 】

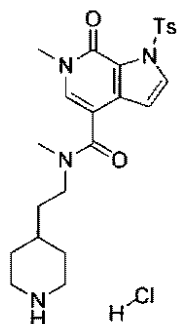
水素化ナトリウム（６０％、５４ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を、攪拌して冷却した（０）tert - ブチル ４ - [２ - [[６ - メチル - ７ - オキソ - １ - (p - トリルスルホニル) ピロロ [２ , ３ - c] ピリジン - ４ - カルボニル] アミノ] エチル] ピペリジン - １ - カルボキシレート（工程２、５００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を含むDMF（１０ｍＬ）の溶液に添加した。攪拌を室温で１時間継続した後、ヨードメタン（１５３ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を室温で１時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液（２ｍＬ）の添加によってクエンチした。反応混合物を、酢酸エチル（１２０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）との間で分配した。有機層を、ブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、表題化合物（３５０ｍｇ、収率６８．３％）を黄色固体として得た。LCMS M/Z ($M+H$) ５７１．２．

30

工程４：

N , ６ - ジメチル - ７ - オキソ - N - [２ - (４ - ピペリジル) エチル] - １ - (p - トリルスルホニル) ピロロ [２ , ３ - c] ピリジン - ４ - カルボキサミド塩化水素

【化 ８ ２】



40

【 ０ ２ ０ ９ 】

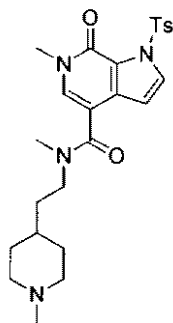
tert - ブチル ４ - [２ - [メチル - [６ - メチル - ７ - オキソ - １ - (p - トリル

50

スルホニル) ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボニル]アミノ]エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(350mg、0.6mmol)を含む4N塩化水素/酢酸エチル(40mmol、10mL)の混合物を、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で濃縮して、粗表題化合物を黄色固体として得、これを次の工程へと続けた。LCMS M/Z (M+H) 471.8.

工程5:

N,6-ジメチル-N-[2-(1-メチル-4-ピペリジル)エチル]-7-オキソ-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド
【化83】



10

【0210】

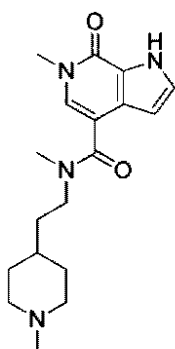
N,6-ジメチル-7-オキソ-N-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド塩化水素(100mg、0.2mmol)およびパラホルムアルデヒド(7mg、0.2mmol)を含むメタノール(5mL)の混合物を、70℃で16時間加熱した。溶液を0℃に冷却し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム(12mg、0.3mmol)を添加した。添加後、撹拌を室温で1時間継続した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(5mL)の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル(30mL)と水(10mL)との間で分配した。分離した有機溶液を、ブライン(2×5mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物(100mg、収率97.1%)を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 485.1.

20

30

工程6:

N,6-ジメチル-N-[2-(1-メチル-4-ピペリジル)エチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド
【化84】



40

【0211】

N,6-ジメチル-N-[2-(1-メチル-4-ピペリジル)エチル]-7-オキソ-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(

50

100 mg、0.2 mmol)を含むメタノール(2 mL)および水酸化ナトリウム水溶液(20% wt/vol、1 mL)の混合物を、100 で16時間加熱した。冷却後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC(アセトニトリル：水(10 mMアンモニア)、10% - 40%)によって精製して、表題化合物(10 mg、収率14.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.11 (s, 1 H), 7.38-7.30 (m, 2 H), 6.16 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 2.65-2.64 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.73-1.49 (m, 7 H), 1.06-1.05 (m, 4 H). LCMS M/Z (M+H) 331.2.

【0212】

以下の化合物を、実施例181に類似の様式で調製した。
実施例182 ~ 186

【表 6】

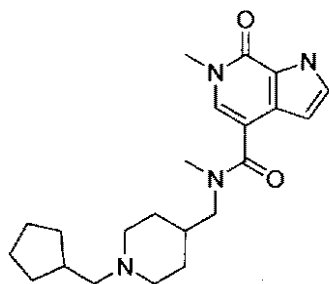
実施例	化合物名	NMR	m/z
182	N-[2-(1-エチル-4-ピペリジル)エチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.52 (s, 1 H), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.68-3.50 (m, 7 H), 3.13-3.32 (m, 5 H), 3.00-2.70 (m, 2 H), 2.14-2.10 (m, 1 H), 1.82-1.42 (m, 5 H), 1.34-1.21 (m, 4 H)	345
183	N-[2-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)エチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.51 (s, 1 H), 7.48-7.37 (m, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 3.70-3.33 (m, 7 H), 3.10-2.75 (m, 6 H), 2.20-2.00 (m, 1 H), 1.85-1.40 (m, 5 H), 1.38-1.10 (m, 7 H)	359
184	N-[2-(1-シクロブチル-4-ピペリジル)エチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.48 (s, 1 H), 7.39-7.38 (m, 2 H), 6.34 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.84-3.32 (m, 7 H), 3.06 (s, 3 H), 2.82-2.52 (m, 2 H), 2.37-2.25 (m, 2 H), 2.19-2.10 (m, 2 H), 2.08-1.96 (m, 2 H), 1.91-1.77 (m, 2 H), 1.73-1.51 (m, 4 H), 1.44-1.16 (m, 2 H).	371
185	N-[2-[1-(2-メトキシエチル)-4-ピペリジル]エチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.52 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 6.34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.76-3.44 (m, 8 H), 3.37 (s, 3 H), 3.22-3.18 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.99-2.53 (m, 3 H), 2.25-1.90 (m, 1 H), 1.75-1.25 (m, 6 H).	375
186	N-[2-(1-シクロプロピル-4-ピペリジル)エチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.40 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.50 (q, J = 1.6 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).	301

【 0 2 1 3 】

実施例 187

N - [[1 - (シクロペンチルメチル) - 4 - ピペリジル] メチル] - N , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 8 5】

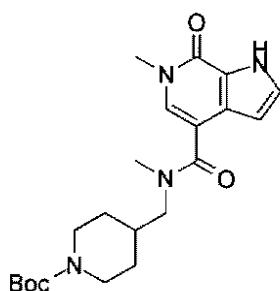


10

工程 1 :

tert - ブチル 4 - [[メチル - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 6】



20

【 0 2 1 4 】

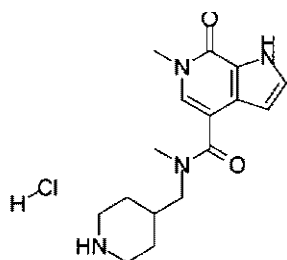
HATU (4 . 4 g 、 1 1 . 7 m m o l) を、 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 C) (1 . 5 g 、 7 . 8 m m o l) 、 tert - ブチル 4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 1 g 、 9 . 4 m m o l) 、 およびジイソプロピルエチルアミン (2 . 0 g 、 1 5 . 6 m m o l) を含む DMF (5 0 m L) の攪拌混合物に添加した。添加後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この時点で、LCMS は反応の完了を示していた。反応混合物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、次いで、水 (5 0 m L) 、ブライン (2 0 m L × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1) によって精製して、表題化合物 (2 . 3 g 、 収率 7 4 . 2 %) を白色固体として得た。LCMS M / Z (M + H) 4 0 2 . 9 .

30

工程 2 :

N , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - N - (4 - ピペリジルメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド塩化水素

【化 8 7】



40

【 0 2 1 5 】

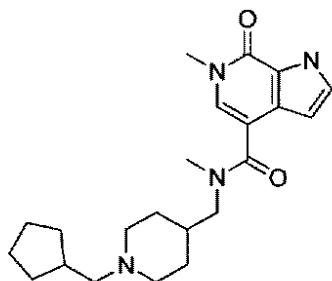
tert - ブチル 4 - [[メチル - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

(2 . 3 g、5 . 7 m m o l) を含む 4 N 塩化水素 / 酢酸エチル (2 0 m L) の混合物を、室温で 2 時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、粗表題化合物 (1 . 5 g、収率 8 8 . 2 %) を無色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 303.1.

工程 3 :

N - [[1 - (シクロペンチルメチル) - 4 - ピペリジル] メチル] - N , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド
【化 8 8】



10

【 0 2 1 6 】

ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 1 2 m g、0 . 5 3 m m o l) を、N , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (8 0 m g、0 . 2 4 m m o l)、シクロペンタンカルボアルデヒド (3 9 m g、0 . 4 0 m m o l) を含むジクロロメタン (1 0 m L) の撹拌混合物に添加した。添加後、反応混合物を室温で 2 0 時間撹拌した。この時点で、LCMS は変換の完了を示していた。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取 HPLC (アセトニトリル : 水 (1 0 n M アンモニア)、5 5 % - 8 5 %) によって精製して、表題化合物 (8 . 7 m g、収率 7 . 8 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.40 (s, 2 H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.50-3.45 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.91-2.89 (m, 2 H), 2.39-2.32 (m, 2 H), 2.20-2.11 (m, 4 H), 1.81-1.58 (m, 10 H), 1.19-1.12 (m, 2 H). LCMS M/Z (M+H) 385.20.

20

30

【 0 2 1 7 】

以下の化合物を、実施例 1 8 7 に類似の様式で調製した。
実施例 1 8 8 ~ 2 0 6

【表 7 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
188	N, 6-ジメチル-N-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.14 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.32-3.30 (m, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.75-2.70 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.78-1.75 (m, 3 H), 1.69-1.45 (m, 3 H), 1.20-0.80 (m, 2 H)	317
189	N-[(1-シクロブチル-4-ピペリジル)メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.50 (s, 1 H), 7.41-7.39 (m, 2 H), 6.34 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.53-3.34 (m, 5 H), 3.09 (s, 3 H), 2.75-2.65 (m, 2 H), 2.40-1.75 (m, 9 H), 1.70-1.45 (m, 2H)	357
190	N-[(1-イソプロピル-4-ピペリジル)メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.52 (s, 1 H), 7.40-7.38 (m, 2 H), 6.33 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.53-3.34 (m, 4 H), 3.08 (s, 3 H), 3.06-2.88 (m, 2 H), 2.30-1.80 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.40-1.25 (m, 6 H)	345
191	N-[(1-エチル-4-ピペリジル)メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.07 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.91 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.26-3.23 (m, 2 H), 2.91 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.34-2.31 (m, 1 H), 1.96 (t, J = 10.8 Hz, 2 H), 1.69 (d, J = 11.6Hz, 2 H), 1.46 - 1.40 (m, 2 H), 1.21-1.14 (m, 2 H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).	331
192	N-[(1-シクロプロピル-4-ピペリジル)メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 11.90 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.07-3.00 (m, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.69-2.64 (m, 2 H), 1.88-1.65 (m, 2 H), 1.49 - 1.26 (m, 5 H), 0.16-0.13 (m, 2 H), 0.04-0.01 (m, 2 H).	343

10

20

30

40

【表 7 - 2】

193	N-[[1-(2-メトキシエチル)-4-ピペリジル]メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.08 (s, 1 H), 7.91-7.85 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.40 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 3.26 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.82 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2 H), 2.41 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 1.89 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2 H), 1.65 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2 H), 1.47-1.41 (m, 2 H), 1.24-1.21 (m, 1 H), 1.18-1.09 (m, 2 H).	361	10
194	N-[(1-ベンジル-4-ピペリジル)メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.40 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.31-7.28 (m, 5 H), 6.34 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.52-3.50 (m, 4 H), 3.06 (s, 3 H), 2.93-2.85 (m, 2 H), 2.10-2.04 (m, 2 H), 1.67-1.02 (m, 5 H).	393	
195	N, 6-ジメチル-N-[[1-(<i>o</i> -トリルメチル)-4-ピペリジル]メチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.40-7.38 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 4 H), 6.34 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.49-3.45 (m, 4 H), 3.08 (s, 3 H), 2.96-2.93 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.06-2.00 (m, 2 H), 1.76-1.24 (m, 5 H).	407	20
196	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[[1-(<i>p</i> -トリルメチル)-4-ピペリジル]メチル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.13 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.12-7.08 (m, 4 H), 6.17 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.33-3.30 (m, 4 H), 2.93 (s, 3 H), 2.74-2.71 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.88-1.85 (m, 2 H), 1.66-1.54 (m, 3 H), 1.09-1.05 (m, 2 H).	407	30
197	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[[1-(1-フェニルエチル)-4-ピペリジル]メチル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.09 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.27-7.22 (m, 6 H), 6.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.27-3.25 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.65-2.63 (m, 1 H), 2.50-2.47 (m, 4 H), 1.83-1.80 (m, 3 H), 1.77-1.56 (m, 2 H), 1.22-1.20 (m, 3 H)	406	40

【表 7 - 3】

198	N-[[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.13 (s, 1 H), 7.44-7.39 (m, 3 H), 7.32-7.24 (m, 3 H), 6.18 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.53 (s, 5 H), 2.94 (s, 3 H), 2.78-2.75 (m, 2 H), 2.50-2.47 (m, 2 H), 2.02-1.98 (m, 2 H), 1.70-1.57 (m, 3 H), 1.24-1.20 (m, 2 H).	427	
199	N-[[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.40-7.29 (m, 6 H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.52-3.42 (m, 4 H), 3.08 (s, 3 H), 2.90-2.86 (m, 2 H), 2.04-1.98 (m, 2 H), 1.77-1.63 (m, 5 H).	427	10
200	N-[[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.08 (s, 1 H), 7.34-7.25 (m, 6 H), 6.12 (s, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.36-3.31 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.70-2.68 (m, 2 H), 2.50-2.47 (m, 2 H), 1.86-1.84 (m, 2 H), 1.63-1.51 (m, 3 H), 1.13-1.10 (m, 2 H).	427	20
201	N-[[1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.12 (s, 1 H), 7.38-7.28 (m, 4 H), 7.17-7.11 (m, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 3.52-3.48 (m, 5 H), 2.93 (s, 3 H), 2.75-2.71 (m, 2 H), 2.50-2.47 (m, 2 H), 1.97-1.92 (m, 2 H), 1.66-1.56 (m, 3 H), 1.10-1.08 (m, 2 H).	411	30
202	N-[[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6): δ 12.13 (s, 1 H), 7.39-7.31 (m, 3 H), 7.12-7.07 (m, 3 H), 6.17 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.44 (s, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.76-2.71 (m, 2 H), 2.50-2.47 (m, 2 H), 1.91-1.89 (m, 2 H), 1.68-1.56 (m, 3 H), 1.18-1.15 (m, 2 H).	411	40

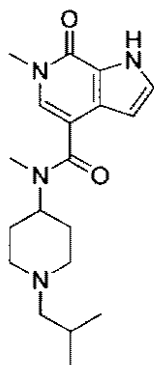
【表 7 - 4】

203	N-[[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.13 (s, 1 H), 7.38-7.29 (m, 4 H), 7.13-7.09 (m, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.40 (s, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.74-2.71 (m, 2 H), 2.50-2.47 (m, 2 H), 1.88-1.82 (m, 2 H), 1.66-1.57 (m, 3 H), 1.15-1.08 (m, 2 H).	411
204	N, 6-ジメチル-N-[[1-(<i>m</i> -トリルメチル)-4-ピペリジル]メチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 12.13 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.19-7.15 (m, 1 H), 7.06-7.02 (m, 3 H), 6.17 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.36 (s, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.74-2.71 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.88-1.85 (m, 2 H), 1.67-1.55 (m, 3 H), 1.15-1.08 (m, 2 H).	406
205	N-[(1-シクロペンチル-4-ピペリジル)メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.40 (s, 2 H), 6.35 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.49-3.45 (m, 2 H), 3.09-2.93 (m, 5 H), 2.55-2.52 (m, 1 H), 1.91-1.40 (m, 15 H).	371
206	N-[[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジル]メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.43 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.50-3.45 (m, 4 H), 3.11 (s, 3 H), 2.90-2.85 (m, 4 H), 2.12-1.71 (m, 10 H), 1.37-1.22 (m, 4 H), 1.10-1.06 (m, 2 H).	399

実施例 207

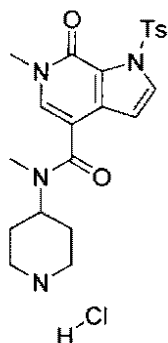
N-(1-イソブチル-4-ピペリジル)-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

【化 89】



工程 1 :

N, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - N - (4 - ピペリジル) - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩
【化 9 0】



10

【 0 2 1 8 】

40 mL バイアルに、6 - メチル - 7 - オキソ - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 E、1.24 g、2.6 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、HATU (1.1 g、2.9 mmol)、およびトリエチルアミン (1.09 mL、7.8 mmol) を添加した。反応物を 15 分間攪拌した。次いで、tert - ブチル 4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.5 当量、3.9 mmol) を添加し、反応物を室温で 4 時間振盪した。次いで、反応物を酢酸エチルで希釈し、次いで、水で洗浄した。水溶液を、酢酸エチルで 2 回さらに抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1.09 g の粗生成物を得た。粗製材料を、メタノール (20 mL)、および 4 N 塩化水素を含むジオキサン (20 mL) に入れた。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、965 mg の生成物を得た。これは、LCMS によると純度 80 % であった。LCMS M / Z (M + H) 443. この材料を、さらに精製せずに使用した。

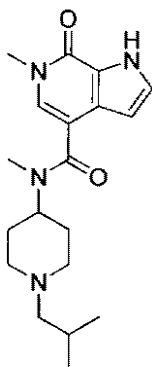
20

工程 2 :

N - (1 - イソブチル - 4 - ピペリジル) - N, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 9 1】

30



40

【 0 2 1 9 】

MP - シアノボロヒドリド (0.2 g、2.39 mmol / g、0.48 mmol) を、N, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - N - (4 - ピペリジル) - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (75 mg、0.16 mmol)、メタノール (0.75 mL)、1, 2 - ジクロロエタン (0.75 mL)、イソブチルアルデヒド (23 mg、0.32 mmol)、およびトリエチルアミン (0.043 mL、0.31 mmol) の混合物に添加した。反応物を室温で一晩振盪し、混合物を濾過し、樹脂状物質をメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (5 - 85 % MeOH / 0.1 % NH₄OH を含む水) によって精製して、N - (1

50

- イソブチル - 4 - ピペリジル) - N, 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (1 1 . 2 m g 、 2 0 %) を得た。¹H NMR (40 0 MHz, DMSO-d₆) 12.12 (s, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 6.18 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.52 (s, 5H), 2.91 - 2.78 (m, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.84 - 1.65 (m, 4H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 0.88 - 0.80 (m, 6H). LCMS M/Z (M+H) 345.

【 0 2 2 0 】

以下の化合物を、実施例 2 0 7 に類似の様式で調製した。

実施例 2 0 8 ~ 2 0 9

【表 8】

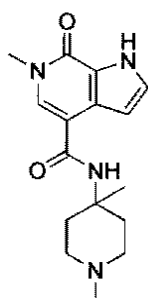
実施例	化合物名	NMR	m/z
208	N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (s, 31H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.29 - 2.24 (m, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.60 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 0.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 0.49 - 0.39 (m, 2H), 0.13 - 0.02 (m, 2H).	343
209	Trans-N-(3-フルオロ-1-イソプロピル-4-ピペリジル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 4.52 (dtd, J = 50.3, 9.6, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21 - 3.06 (m, 1H), 2.94 - 2.60 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 2H), 1.89 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.50 (tt, J = 12.5, 6.1 Hz, 1H), 0.98 (dd, J = 6.6, 3.3 Hz, 6H).	335

【 0 2 2 1 】

実施例 2 1 0

N-(1, 4-ジメチル-4-ピペリジル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

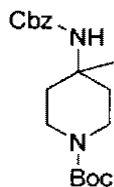
【化 9 2】



工程 1 :

t e r t - ブチル 4 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシラート

【化 9 3】



【0 2 2 2】

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 C、5.0 g、20.5 mmol)、トリエチルアミン (4.3 mL、30.8 mmol)、およびジフェニルホスホリルアジド (6.0 mL、29.8 mmol) を含むトルエン (100 mL) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。ベンジルアルコール (5.4 mL、51.3 mmol) を反応混合物中に添加し、反応混合物を 80 で 18 時間加熱した。この時点で、TLC は反応の完了を示していた。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (100 mL) に溶解させた。溶液を水 (30 mL × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.8 g、収率 25.2%) を無色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 349.1.

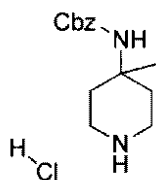
10

工程 2 :

(4 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸ベンジル塩酸塩

20

【化 9 4】



【0 2 2 3】

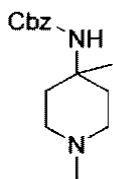
tert - ブチル 4 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.3 g、3.73 mmol) を含むジオキサン (30 mL) を、塩化水素 (ジオキサン中 4 N、10 mL) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。この時点で、TLC は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (1.0 g、収率 100%) を無色油状物として得た。この材料を、さらに処理せずに次の工程で使用した。LCMS M/Z (M+H) 248.9.

30

工程 3 :

ベンジル (1, 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) カルバマート

【化 9 5】



40

【0 2 2 4】

(4 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸ベンジル塩酸塩 (650 mg、2.3 mmol)、ホルムアルデヒド (35 ~ 40 % 水溶液、1 mL)、およびシアノホウ素化水素ナトリウム (289 mg、4.6 mmol) を含むメタノール (30 mL) の混合物を 90 で 3 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) の添加によってクエンチした。

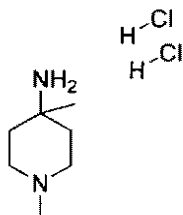
50

この混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を使用して pH 8 ~ 9 に調整し、得られた混合物を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (300 mg、収率 49.7%) を無色油状物として得た。LCMS M/Z (M+H) 263.1.

工程 4 :

1, 4 - ジメチルピペリジン - 4 - アミン二塩酸塩

【化 96】



10

【0225】

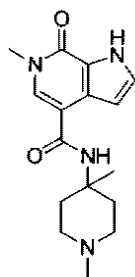
ベンジル (1, 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) カルバマート (300 mg、1.16 mmol) およびパラジウム担持チャコール (50 mg) を含むメタノール (50 mL) および濃塩酸 (1 滴) の混合物を、水素雰囲気下 (バルーン) で 18 時間攪拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。混合物をショートセライトパッドで濾過し、メタノール (10 mL) でリンスした。合わせた有機濾液を減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (100 mg、収率 43%) を淡黄色油状物として得た。この粗製材料を、次の工程で直接使用した。

20

工程 5

N - (1, 4 - ジメチル - 4 - ピペリジル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 97】



30

【0226】

HATU (305 mg、0.80 mmol) を、6 - メチル - 7 - オキソ - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 C) (141 mg、0.73 mmol)、1, 4 - ジメチルピペリジン - 4 - アミン二塩酸塩 (189 mg、1.47 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (300 mg、2.32 mmol) を含む DMF (2 mL) の混合物に添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取 HPLC (アセトニトリル : 水 (10 mM 重炭酸アンモニア)、0% - 30%) によって精製して、表題化合物 (49 mg、収率 22.3%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD3OD): 7.68 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.69-2.60 (m, 2 H), 2.46-2.32 (m, 7 H), 1.8-1.65 (m, 2 H), 1.48 (s, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 303.1.

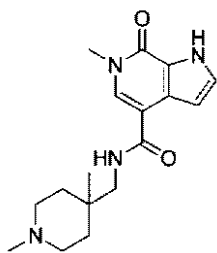
40

実施例 211

N - [(1, 4 - ジメチル - 4 - ピペリジル) メチル] - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1H

50

- ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド
【化98】

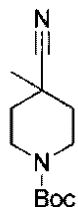


10

工程1:

tert-ブチル4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

【化99】



【0227】

20

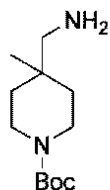
窒素保護下で、LDA (THF中1M、26.2mL、26.2mmol)を、攪拌して冷却した(-78) tert-ブチル4-シアノピペリジン-1-カルボキシラート(5.0g、23.8mmol)を含むTHF(100mL)の溶液に滴下した。添加後、反応混合物を-78で1時間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル(1.48mL、23.8mmol)を滴下した。得られた混合物を室温に加熱し、2時間攪拌し続けた。反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル:酢酸エチル4:1)によって精製して、表題化合物(4.3g、収率81%)を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.10-3.95 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 1.90-1.85 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.45-1.32 (m, 14H).

30

工程2:

tert-ブチル4-(アミノメチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

【化100】



40

【0228】

ラネーニッケル(3.0g)を、tert-ブチル4-シアノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート(4.3g、19.2mmol)を含むメタノールの溶液に窒素下で慎重に添加した。添加後、混合物を水素下(50psi)にて室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、リンス用にジクロロメタンを使用してショートセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(4.0g、収率91.5%)を淡褐色油状物として得た。この粗製材料を、次の工程で直接使用した。LCMS M/Z (M+H) 229.1.

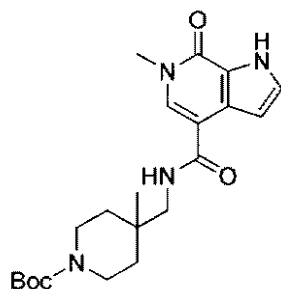
工程3:

tert-ブチル4-メチル-4-[[(6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,

50

3 - c] ピリジン - 4 - カルボニル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【化 101】



10

【0229】

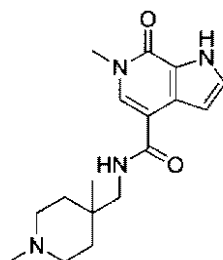
HATU (294 mg、0.8 mmol) を、6 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 C) (135 mg、0.7 mmol)、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシラート (160 mg、0.7 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (181 mg、1.4 mmol) を含む DMF (3 mL) の混合物に添加した。添加後、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を、水 (5 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (275 mg、収率 94%) を淡褐色油状物として得た。この粗製材料を、次の工程で直接使用した。LCMS M/Z (M + H) 402.9.

20

工程 4 :

N - ((1, 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 102】



30

【0230】

tert - ブチル 4 - メチル - 4 - [[(6 - メチル - 7 - オキソ - 1H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシラート (275 mg、0.7 mmol) を、4N 塩化水素を含む酢酸エチル (10 mL) で室温にて 1 時間処理した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、パラホルムアルデヒド (18 mg、0.6 mmol)、トリエチルアミン (90 mg、0.9 mmol)、およびメタノール (5 mL) と混合した。得られた混合物を、90 °C で 2 時間加熱し、次いで 0 °C に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (45 mg、1.2 mmol) を混合物に一度に添加し、室温で 30 分間撹拌し続けた。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、分取 HPLC (アセトニトリル : 水 (0.3% 酢酸)、1% - 30%) によって精製して、表題化合物 (30.1 mg、32.3%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 7.78 (s、1 H)、7.38 (d、J = 2.8 Hz、1 H)、6.73 (d、J = 2.8 Hz、1 H)、3.67 (s、3 H)、3.49 - 3.20 (m、6 H)、2.87 (s、3 H)、1.83 - 1.81 (m、2 H)、1.68 - 1.

40

50

65 (m, 2 H), 1.13 (s, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 317.2.
【0231】

以下の化合物を、実施例211に類似の様式で調製した。

実施例212

【表9】

実施例	化合物名	NMR	m/z
212	N-[(1-イソプロピル-4-メチル-4-ピペリジル)メチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.34 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.38 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.50-3.10 (m, 7 H), 1.86-1.83 (m, 2 H), 1.71-1.67 (m, 2 H), 1.37 (d, J=8.0 Hz, 6 H), 1.12 (s, 3 H).	345

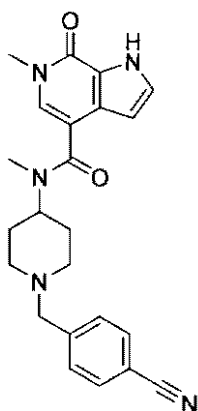
10

実施例213

N-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジル]-N,6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

【化103】

20

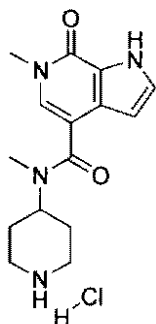


30

工程1:

N,6-ジメチル-7-オキソ-N-(4-ピペリジル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド塩酸塩

【化104】



40

【0232】

40 mL バイアルに、6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボン酸 (中間体C、690 mg、3.6 mmol) を添加し、その後に、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、HATU (1.67 g、4.4 mmol)、ト

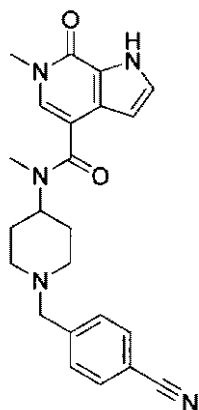
50

リエチルアミン (2 . 0 2 m L 、 1 4 . 5 m m o l) 、 および *tert* - ブチル 4 - (メチルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (9 0 0 m g . 、 4 . 2 m m o l) を添加した。反応物に蓋をし、室温で 2 時間振盪した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥させて、所望の *boc* 保護アミン中間体 (5 1 3 m g 、 3 6 %) を得た。この材料をメタノール (4 m L) に懸濁させ、塩化水素 (ジオキサン中 4 N 、 4 m L) を添加した。反応物を室温で 1 時間振盪し、次いで、減圧下で濃縮して、N , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - N - (4 - ピペリジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (4 2 5 m g 、 3 6 %) を得た。この材料を、次の工程で直接使用した。

工程 2 :

N - [1 - [(4 - シアノフェニル) メチル] - 4 - ピペリジル] - N , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 0 5】



【 0 2 3 3】

4 m L バイアルに、N , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - N - (4 - ピペリジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (4 3 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を添加し、その後に、N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 m L) 、ジイソプロピルエチルアミン (3 当量、0 . 4 0 m m o l) 、および 4 - (プロモメチル) ベンゾニトリル (1 . 1 当量、0 . 1 5 m m o l) を添加した。反応物に蓋をし、5 0 で一晩振盪した。冷却後、混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取 H P L C (5 - 8 5 % M e O H / 0 . 1 % N H 4 O H を含む水) によって精製して、N - [1 - [(4 - シアノフェニル) メチル] - 4 - ピペリジル] - N , 6 - ジメチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (2 5 m g 、 4 8 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 12.11 (s , 1 H) , 7.82 - 7.74 (m , 2 H) , 7.50 (d d , J = 8.2 , 3.4 H z , 2 H) , 7.39 - 7.28 (m , 2 H) , 6.18 (d , J = 2.8 H z , 1 H) , 4.01 (s , 1 H) , 3.53 (d , J = 5.4 H z , 5 H) , 2.83 (s , 5 H) , 1.99 (d , J = 15.0 H z , 2 H) , 1.89 - 1.70 (m , 2 H) , 1.61 (d , J = 11.5 H z , 2 H) . L C M S M / Z (M + H) 404.

【 0 2 3 4】

以下の化合物を、実施例 2 1 3 に類似の様式で調製した。
実施例 2 1 4 ~ 2 4 3

【表 10 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
214	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[1-(1-フェニルエチル)-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.41 – 7.12 (m, 7H), 6.16 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 3.09 – 2.59 (m, 4H), 1.94 – 1.59 (m, 6H), 1.33 – 1.23 (m, 3H).	393
215	N-[1-[(2-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.80 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 4.0, 1.3 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 6.19 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.82 (s, 5H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H).	404
216	N-[1-[(2-フルオロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 4H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 5H), 2.92 – 2.80 (m, 5H), 2.01 – 1.93 (m, 3H), 1.87 – 1.69 (m, 3H), 1.65 – 1.56 (m, 2H).	397
217	N-(1-イソペンチル-4-ピペリジル)-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.18 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1H), 2.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 5H), 1.63 – 1.47 (m, 3H), 1.28 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 0.85 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).	359
218	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[1-(p-トリルメチル)-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 18.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.07 (m, 4H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40 – 3.23 (m, 5H), 2.88 – 2.80 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.91 – 1.86 (m, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H).	393

10

20

30

40

【表 10 - 2】

219	N-[1-(シクロペンチルメチル)-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.21 – 6.15 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 5H), 1.69 – 1.41 (m, 9H), 1.21 – 1.08 (m, 2H).	371	
220	N-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 5H), 2.84 (s, 5H), 2.72 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 0H), 1.99 – 1.94 (m, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 2H).	404	10
221	N-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.91 – 6.83 (m, 2H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.82 (s, 5H), 1.87 (s, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H).	409	20
222	N-[1-[(3-メトキシフェニル)メチル]-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.76 (m, 3H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.83 (s, 5H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H).	409	30
223	N-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.45 – 7.23 (m, 5H), 6.19 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 5H), 2.92 – 2.81 (m, 5H), 2.06 – 2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H).	413	
224	N-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 8H), 6.18 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.86 – 2.81 (m, 5H), 2.02 – 1.91 (m, 3H), 1.88 – 1.70 (m, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 2H).	413	40

【表 10 - 3】

225	N-[1-(2-メトキシエチル)-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.18 (dd, <i>J</i> = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.39 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.43 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 2H).	347	10
226	N-[1-(2-シクロプロピルエチル)-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 2H), 6.19 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.96 – 2.91 (m, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.35 (s, 2H), 1.90 – 1.85 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 2H), 0.70 – 0.57 (m, 1H), 0.42 – 0.31 (m, 2H), 0.01 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H).	357	
227	N-エチル-N-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 6.15 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.38 – 3.25 (m, 2H), 2.77 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.63 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.80 – 1.59 (m, 4H), 1.09 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).	345	20
228	N-(3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-6-イル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 2.95 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 3H), 1.57 (s, 2H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H).	315	30
229	N-[[1-(2-シクロヘキシルエチル)-4-ピペリジル]メチル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.32 – 3.27 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 2H), 1.66 – 1.61 (m, 5H), 1.59 – 1.54 (m, 3H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 1.21 – 1.05 (m, 6H), 0.92 – 0.81 (m, 2H).	413	40

【表 10 - 4】

230	N, 6-ジメチル-7-オキ ソ-N-[[1-(テトラヒドロ ピラン-3-イルメチル)- 4-ピペリジル]メチル]-1 H-ピロロ[2, 3-c]ピリジ ン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.17 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 4H), 2.83 - 2.78 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 5H), 1.56 - 1.39 (m, 4H), 1.14 - 1.06 (m, 4H).	401	
231	N, 6-ジメチル-7-オキ ソ-N-[[1-(テトラヒドロ フラン-2-イルメチル)- 4-ピペリジル]メチル]-1 H-ピロロ[2, 3-c]ピリジ ン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, <i>J</i> = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.70 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.30 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 3H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.66 - 1.61 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 2H), 1.07 - 1.02 (m, 3H).	387	10
232	N-[[1-(3-メトキシプロ ピル)-4-ピペリジル]メチ ル]-N, 6-ジメチル-7- オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボ キサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 6H), 1.08 - 1.03 (m, 3H).	375	20
233	N-[[1-(シクロブチルメ チル)-4-ピペリジル]メチ ル]-N, 6-ジメチル-7- オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボ キサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.26 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 4H), 1.05 - 1.00 (m, 3H).	371	30
234	N, 6-ジメチル-7-オキ ソ-N-[[1-(テトラヒドロ ピラン-4-イルメチル)- 4-ピペリジル]メチル]-1 H-ピロロ[2, 3-c]ピリジ ン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.17 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 4H), 1.13 - 1.02 (m, 4H).	401	40

【表 10 - 5】

235	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[[1-(テトラヒドロピラン-2-イルメチル)-4-ピペリジル]メチル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 6.20 – 6.14 (m, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.38 – 3.22 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.82 – 2.77 (m, 2H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.70 (m, 1H), 1.66 – 1.61 (m, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 3H), 1.47 – 1.33 (m, 4H), 1.10 – 1.05 (m, 3H).	401	10
236	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[[1-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-4-ピペリジル]メチル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.18 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.50 (m, 6H), 3.36 – 3.27 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 2H), 1.92 – 1.79 (m, 4H), 1.68 – 1.63 (m, 1H), 1.57 – 1.52 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.08 – 1.03 (m, 3H).	387	
237	N-シクロブチル-N-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 6.14 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.13 (p, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.32 (s, 11H), 2.79 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 2.67 (p, <i>J</i> = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 2.52 – 2.35 (m, 3H), 2.31 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 2.11 – 1.90 (m, 4H), 1.52 (ddd, <i>J</i> = 38.7, 21.9, 9.9 Hz, 4H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).	371	20
238	cis-N-(1-イソプロピル-3-メチル-4-ピペリジル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.65 (dq, <i>J</i> = 12.3, 6.2, 5.7 Hz, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 1H), 1.00 – 0.88 (m, 9H).	331	
239	Trans-N-(1-イソプロピル-3-メチル-4-ピペリジル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.0 Hz, 1H), 2.91 – 2.75 (m, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 1.99 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 1.86 – 1.67 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 7H), 0.87 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).	331	40

【表 10 - 6】

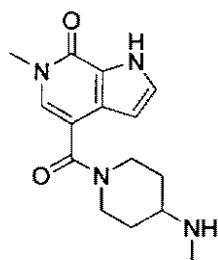
240	cis-N-(3-フルオロ-1-イソプロピル-4-ピペリジル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 49.9 Hz, 1H), 4.03 – 3.86 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.85 – 2.67 (m, 2H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.25 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 0.97 (dd, <i>J</i> = 6.6, 4.0 Hz, 6H).	335	10
241	N-(1-イソプロピルアゼパン-4-イル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.09 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 8.8, 4.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.30 (d, <i>J</i> = 19.0 Hz, 1H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.68 – 2.50 (m, 4H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 4H), 1.60 – 1.47 (m, 1H), 0.94 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.1 Hz, 6H).	331	
242	N-(8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 6.17 – 6.11 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.28 – 2.08 (m, 3H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 2H), 0.90 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 6H).	357	20
243	N-シクロプロピル-N-(1-イソプロピル-4-ピペリジル)-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.02 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 – 7.17 (m, 1H), 6.32 – 6.17 (m, 1H), 4.01 – 3.72 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.95 – 2.77 (m, 2H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.69 (m, 2H), 0.95 (dd, <i>J</i> = 11.4, 6.6 Hz, 6H), 0.65 – 0.50 (m, 2H), 0.50 – 0.37 (m, 2H).	357	30

【0235】

実施例 244

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

【化106】



【0236】

6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-

10

20

30

40

50

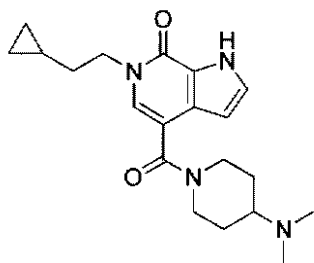
4 - カルボン酸 (中間体 C) (60 mg、0.3 mmol)、トリエチルアミン (90 mg、0.9 mmol)、HATU (200 mg、0.5 mmol)、および *tert* - ブチル *N* - メチル - *N* - (4 - ピペリジル) カルバマート (110 mg、0.5 mmol) を含む DMF (1 mL) の混合物を、50 で 2 時間撹拌した。反応混合物を、水 (10 mL) に添加し、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、*tert* - ブチル *N* - メチル - *N* - [1 - (6 - メチル - 7 - オキソ - 1 *H* - ピロロ [2 , 3 - *c*] ピリジン - 4 - カルボニル) - 4 - ピペリジル] カルバマート (100 mg) を得た。この中間体をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、次いで、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) を添加した。混合物を、室温で 1 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、SFC クロマトグラフィ (10 - 20 % CO₂ / 0.1 % NH₄OH を含む MeOH) によって精製して、表題化合物 (54 mg、収率 60 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.40 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 2.88 (m, *J* = 15.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H). LCMS *M*/*Z* (*M*+*H*) 289.2.

10

実施例 245

6 - (2 - シクロプロピルエチル) - 4 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 *H* - ピロロ [2 , 3 - *c*] ピリジン - 7 (6 *H*) - オン
【化 107】

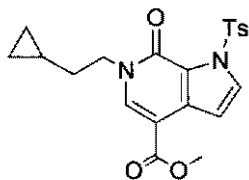
20



30

工程 1

メチル 6 - (2 - シクロプロピルエチル) - 7 - オキソ - 1 - (*p* - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - *c*] ピリジン - 4 - カルボキシレート
【化 108】



40

【 0237 】

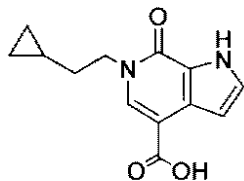
水素化ナトリウム (60 % 鉱油溶液) (35 mg、0.87 mmol) を、冷却した (0) メチル 7 - オキソ - 1 - (*p* - トリルスルホニル) - 6 *H* - ピロロ [2 , 3 - *c*] ピリジン - 4 - カルボキシレート (中間体 B、200 mg、0.58 mmol) を含む *N* , *N* - ジメチルホルムアミド (4 mL) の混合物に添加した。混合物を、0 で 15 分間撹拌し、次いで、2 - プロモエチルシクロプロパン (100 mg、0.69 mmol) を添加した。反応物を室温に加温し、18 時間撹拌し続けた。反応物を水 (20 mL) で希釈し、次いで、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物

50

(200 mg、収率100%)を得た。この粗生成物を、次の工程で直接使用した。LCMS M/Z (M+H) 415.4.

工程2

6-(2-シクロプロピルエチル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボン酸
【化109】



10

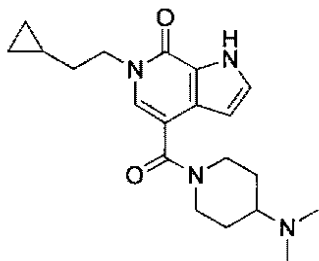
【0238】

メチル 6-(2-シクロプロピルエチル)-7-オキソ-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキシレート(200 mg、0.5 mmol)および水酸化リチウム(50 mg、2 mmol)を含むジクロロメタン(4 mL)、メタノール(6 mL)、および水(1 mL)の混合物を、45℃で5時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水(4 mL)に溶解させた。水溶液を、1 N塩酸でpH 1に酸性化した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させて、表題化合物(100 mg、収率80%)を褐色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 247.2.

20

工程3

6-(2-シクロプロピルエチル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン
【化110】



30

【0239】

6-(2-シクロプロピルエチル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボン酸(50 mg、0.2 mmol)、トリエチルアミン(80 mg、0.8 mmol)、HATU(90 mg、0.3 mmol)、およびN,N-ジメチルピペリジン-4-アミン(30 mg、0.3 mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)の混合物を、50℃で1時間撹拌した。反応混合物を水(5 mL)に添加し、酢酸エチル(3 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、分取HPLC(0-25% ACN/0.1% NH4OHを含む水)によって精製して、6-(2-シクロプロピルエチル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(22 mg、収率30%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.09 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.03 - 2.80 (m, 2H), 2.30 (dd, J = 12.7, 8.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.75 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.56 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 11.9

40

50

Hz, 2H), 0.77 - 0.58 (m, 1H), 0.44 - 0.30 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H)
357.5.

【 0 2 4 0 】

以下の化合物を、実施例 2 4 5 に類似の様式で調製した。

実施例 2 4 6 ~ 2 4 9

【 表 1 1 】

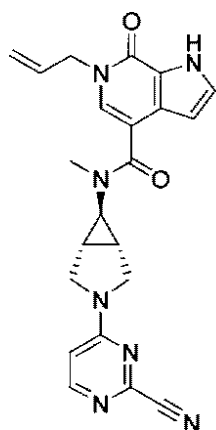
実施例	化合物名	NMR	m/z
246	6-ブター-2-エニル-4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 2H), 6.25 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.77 - 5.50 (m, 2H), 4.55 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.75 (dd, J = 13.1, 4.0 Hz, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 3H), 1.30 (dd, J = 11.6, 3.9 Hz, 2H).	343.2
247	6-ブター-3-エニル-4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.11 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.93 - 5.73 (m, 1H), 5.07 - 4.93 (m, 2H), 4.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 2.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.75 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.22 (m, 2H).	343.2
248	6-ブチル-N-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 7.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 2H), 3.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 4H), 1.59 - 1.41 (m, 1H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 1.27 - 1.11 (m, 2H), 0.98 - 0.84 (m, 3H).	345

【 0 2 4 1 】

実施例 2 4 9

6 - アリル - N - [(1 S , 5 R) - 3 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル] - N - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 1 1】

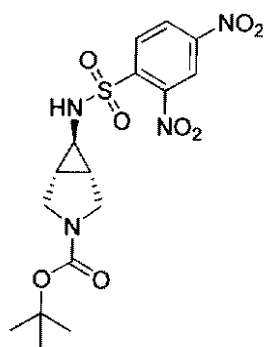


10

工程 1 :

tert-ブチル(1*R*, 5*S*)-6-[(2, 4-ジニトロフェニル)スルホニルアミノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート

【化 1 1 2】



20

【0 2 4 2】

30

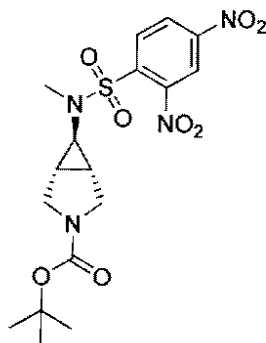
フラスコに、*tert*-ブチル(1*R*, 5*S*)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート(500 mg、2.50 mmol)およびジクロロメタン(50 mL)を添加した。溶液を0℃に冷却し、次いで、2, 6-ルチジン(2.9 mL、25.0 mmol)および2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.67 g、2.50 mmol)を添加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで、室温に加温し、一晩攪拌した。反応物を、水(100 mL)で希釈した。この混合物を、水中5%硫酸水素カリウムを使用してpH 2.5に酸性化した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物を得た。この材料を、理論的収量と仮定して次の工程で直接使用した。LCMS M/Z ($M-H$) 427.

40

工程 2 :

tert-ブチル(1*R*, 5*S*)-6-[(2, 4-ジニトロフェニル)スルホニル-メチル-アミノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシラート

【化 1 1 3】



10

【 0 2 4 3】

粗 *tert* - ブチル (1 R , 5 S) - 6 - [(2 , 4 - ジニトロフェニル) スルホニル
アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシラート (1 0 7 m
g、0 . 2 5 m m o l) を、N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) に溶解させ、0

に冷却した。次いで、水素化ナトリウム (6 0 % 鉱油溶液、1 5 m g、0 . 3 8 m m o
l) を添加し、反応物を 0 で 1 0 分間撹拌した。ヨードメタン (0 . 0 4 7 m L、0 .
7 5 m m o l) を添加した。反応物を室温に加温し、さらに 4 時間撹拌した。次いで、反
応物を、ジクロロメタン (1 0 0 m L) で希釈し、水で洗浄した。有機溶液を減圧下で濃
縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ (0 - 5 % メタノール : ジクロロメタン) に
よって精製して、表題化合物 (2 工程で 7 1 5 m g、6 5 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M
Hz, DMSO-d₆) 9.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 8.7, 2.3
Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 11.0 Hz, 2H),
3.35 - 3.27 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 3H), 1.35 (s,
9H).

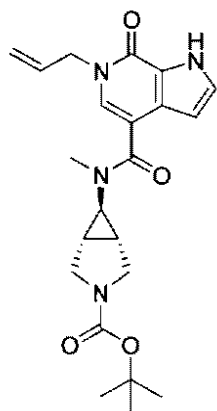
20

工程 3 :

tert - ブチル (1 R , 5 S) - 6 - [(6 - アリル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2
 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニル) - メチル - アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 1
 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシラート

【化 1 1 4】

30



40

【 0 2 4 4】

4 0 m L バイアルに、*tert* - ブチル (1 R , 5 S) - 6 - [(2 , 4 - ジニトロフ
ェニル) スルホニル - メチル - アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3
 - カルボキシラート (6 5 0 m g、1 . 4 7 m m o l)、ジクロロメタン (1 0 m L)、
およびプロパン - 1 - アミン (0 . 3 6 m L、4 . 4 1 m m o l) を添加した。反応物を
室温で 4 時間撹拌した。この時点で、LCMS は出発物質の喪失を示していた。反応物を
減圧下で濃縮した。この粗生成物を精製せずに続けて用いた。

【 0 2 4 5】

50

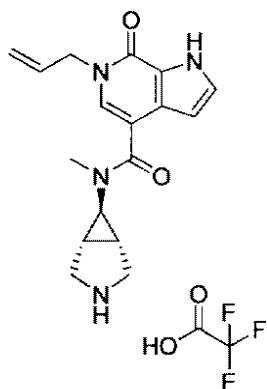
20 mL バイアルに、6 - アリル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (実施例 159、工程 1、200 mg、0.92 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL)、HATU (365 mg、0.96 mmol)、およびトリエチルアミン (0.51 mL、3.66 mmol) を添加した。反応物に蓋をし、室温で 15 分間振盪した。次いで、tert - ブチル (1 R , 5 S) - 6 - (メチルアミノ) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (1.3 当量、1.19 mmol) を添加し、反応物を 1 時間振盪した。次いで、反応物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ (2 - 5 % メタノール : ジクロロメタン) によって精製して、表題化合物 (127 mg、34 %) を得た。LCMS M/Z (M + H) 副成分 : 413、主成分 : 357 (t - ブチルフラグメントの喪失)。

10

工程 4 :

6 - アリル - N - [(1 R , 5 S) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル] - N - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド ; 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸

【化 115】



20

【0246】

4 mL バイアルに、tert - ブチル (1 R , 5 S) - 6 - [(6 - アリル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニル) - メチル - アミノ] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (87 mg、0.21 mmol)、ジクロロメタン (0.5 mL)、およびトリフルオロ酢酸 (0.08 mL、1.04 mmol) を添加した。反応物に蓋をし、室温で 1 時間振盪し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、エタノール (3 ×) およびジクロロメタン (3 ×) と共に共沸させて所望の生成物を得た。これを次の工程で直接使用した。LCMS M/Z (M + H) 313

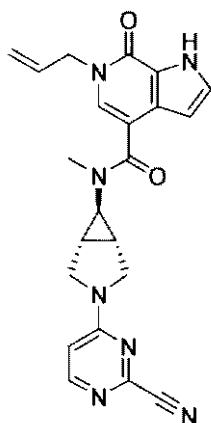
30

工程 5 :

6 - アリル - N - [(1 S , 5 R) - 3 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル] - N - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 1 1 6】



10

【 0 2 4 7】

4 mL バイアルに、6 - アリル - N - [(1 S , 5 R) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル] - N - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (40 mg 、 0 . 094 mmol) 、 アセトニトリル (0 . 25 mL) 、 ジイソプロピルエチルアミン (0 . 049 mL 、 0 . 28 mmol) 、 および 4 - クロロピリミジン - 2 - カルボニトリル (14 mg 、 0 . 10 mmol) を添加した。反応物に蓋をし、75 で 1 時間振盪した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を、分取 HPLC (0 - 25 % ACN / 0 . 1 % NH₄OH を含む水) によって精製して、6 - アリル - N - [(1 S , 5 R) - 3 - (2 - シアノピリミジン - 4 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イル] - N - メチル - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (35 mg 、 89 %) を得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) 12.12 (s , 1H) , 8.22 (d , J = 6.4 Hz , 1H) , 7.46 (s , 1H) , 7.33 (t , J = 2.7 Hz , 1H) , 6.67 (d , J = 6.4 Hz , 1H) , 6.34 - 6.28 (m , 1H) , 6.01 (ddt , J = 16.2 , 10.7 , 5.5 Hz , 1H) , 5.20 - 5.05 (m , 2H) , 4.69 - 4.61 (m , 2H) , 3.61 - 3.30 (m , 4H) , 3.00 (s , 3H) , 2.68 (s , 1H) , 1.97 - 1.86 (m , 2H) . LCMS M/Z (M + H) 416 .

20

30

以下の化合物を、実施例 249 に類似の様式で調製した。

実施例 250 ~ 251

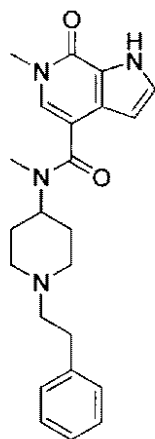
【表 1 2】

実施例	化合物名	NMR	m/z
250	6-アリル-N-メチル-7-オキソ-N-[(1S, 5R)-3-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-6-イル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 5.0, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.31 (q, J = 2.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.08 – 5.85 (m, 1H), 5.24 – 4.95 (m, 2H), 4.64 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 2H), 3.01 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 1.86 (s, 2H).	459
251	6-アリル-N-メチル-7-オキソ-N-(3-ピリミジン-4-イル-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-6-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 2H), 8.42 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 6.40 – 6.28 (m, 2H), , 6.08 – 5.85 (m, 1H), 5.18 – 5.03 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.69 – 2.63 (m, 1H), 1.89 (s, 2H).	391

実施例 2 5 2

N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-(1-フェネチル-4-ピペリジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

【化 1 1 7】



【0 2 4 8】

マイクロ波用バイアルに、N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-(4-ピペリジル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド塩酸塩（実施例 2 1 0、工程 1、45 mg、0.14 mmol）、アセトニトリル（0.2 mL）、ジイソプロピルエチルアミン（0.071 mL、0.42 mmol）、水（0.10 mL）、および 2-ブロモエチルベンゼン（39 mg、0.21 mmol）を添加した。反応物を密閉し、マイクロ波照射下にて 150 で 30 分間攪拌した。次いで、反応物を減圧下で濃縮し、残渣を、分取 HPLC（5-50% ACN / 0.1% NH₄OH を含む水）によって精製して、N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-(1-フェネチル-4-ピペリジル)-1H-ピ

ロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド(22mg、41%)を得た。

【0249】

以下の化合物を、実施例252に類似の様式で調製した。

実施例253～255

【表13】

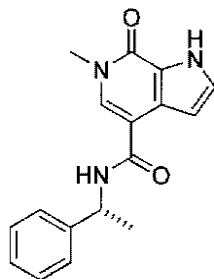
実施例	化合物名	NMR	m/z
253	N-[1-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 4H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 2H).	411
254	N-[1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-ピペリジル]-N, 6-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 6H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.70 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H).	427
255	N, 6-ジメチル-7-オキソ-N-[1-(2-フェニルプロピル)-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.39 - 7.12 (m, 7H), 6.18 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 3H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	407

【0250】

実施例256

(R)-6-メチル-7-オキソ-N-(1-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1Hピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

【化118】



【0251】

10

20

30

40

50

バイアルに、4 - ブロモ - 6 - メチル - 1 - (p - トリルスルホニル) ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 7 - オン (中間体 D、45 mg、0.118 mmol)、酢酸パラジウム (2.65 mg、0.012 mmol)、およびキサントホス (6.83 mg、0.012 mmol) を入れた後、排気をし、一酸化炭素 (3 x) でパージした。トルエン (2 mL) を添加し、その後に、(R) - 1 - フェニルエタンアミン (28.6 mg、0.236 mmol) およびトリエチルアミン (82 μ l、0.590 mmol) を添加し、反応混合物を、90 で 2 時間撹拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離) によって精製して粗中間体を得た。

【 0 2 5 2 】

この材料を、メタノール (6 mL) に溶解させ、次いで、水酸化カリウム (33.1 mg、0.590 mmol) を含む水 (1 mL) を添加した。反応物を室温で 18 時間撹拌した。反応物をセライトで濾過し、メタノールを使用してリンスし、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサンおよび酢酸エチルでの溶離) によって精製して、ジオキサンからの凍結乾燥後に表題化合物を白色の無定形固体 (10 mg、29%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.02 - 12.10 (m, 1 H), 8.34 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.06 Hz, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.27 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 2.29 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.27 Hz, 3H). LCMS M/Z (M+H) 296.

以下の化合物を、実施例 2 5 6 に類似の様式で調製した。

実施例 2 5 7 ~ 2 6 4

10

20

【表 1 4 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z	
257	N-ベンジル-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.10 (br.s., 1H), 8.52 (t, J = 6.02 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 6.70 - 6.77 (m, 1H), 4.46 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H).	282	
258	6-メチル-7-オキソ-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.08 (br.s., 1H), 8.03 (br.s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.18 - 7.34 (m, 4H), 6.66 (t, J = 2.39 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.43 - 3.51 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.48 Hz, 2H).	296	10
259	N-ベンジル-6-ブチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.02 - 12.10 (m, 1H), 8.47 - 8.58 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 4H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 6.73 - 6.77 (m, 1H), 4.47 (d, J = 6.02 Hz, 2H), 3.93 - 4.04 (m, 2H), 1.62 - 1.75 (m, 2H), 1.25 - 1.39 (m, 2H), 0.87 - 0.96 (m, 3H).	324	20
260	N-ベンジル-6-[(E)-ブター-2-エニル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.98 - 12.21 (m, 2H), 8.46 - 8.58 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 5H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 6.72 - 6.77 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.64 - 4.72 (m, 1H), 4.52 - 4.59 (m, 2H), 4.47 (d, J = 5.82 Hz, 2H), 1.75 - 1.81 (m, 1H), 1.66 (d, J = 4.36 Hz, 3H).	322	
261	N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.09 (br.s., 1H), 8.42 (t, J = 6.02 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.32 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 6.73 (t, J = 2.39 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.82 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).	312	30
262	6-メチル-7-オキソ-N-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.10 (br.s., 1H), 8.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (d, J = 4.99 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 7.02 (br.s., 1H), 6.94 - 7.00 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.61 (d, J = 5.82 Hz, 3H), 3.54 (s, 3H).	288	40

【表 1 4 - 2】

263	N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-6-メチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.10 (br.s., 1H), 8.52 (t, J = 5.92 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 6.74 (t, J = 2.49 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.82 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H).	300
264	6-メチル-7-オキソ-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.06 (br.s., 1H), 8.34 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.06 - 5.21 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.47 (d, J = 7.06 Hz, 3H).	296

10

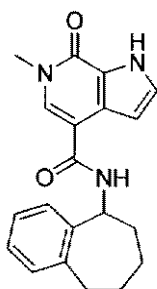
【 0 2 5 3 】

実施例 2 6 5

6 - メチル - 7 - オキソ - N - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H ベンゾ [7] アヌレン - 5 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

20

【 化 1 1 9 】

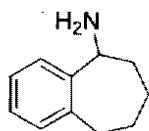


30

工程 1 :

6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アヌレン - 5 - アミン

【 化 1 2 0 】



40

【 0 2 5 4 】

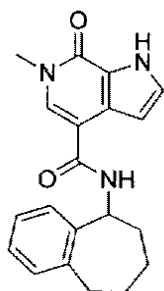
丸底フラスコに、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アヌレン - 5 - オン (1 m l 、 6 . 6 8 m m o l) 、 イソプロパノール (7 0 m l) 、 シアノホウ素化水素ナトリウム (2 . 9 4 g 、 4 6 . 8 m m o l) 、 および酢酸アンモニウム (1 5 . 4 6 g 、 2 0 1 m m o l) を入れた。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで、一晩加熱還流した。冷却後、反応物を1N水酸化ナトリウム (1 0 0 m l) でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下で濃縮して、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アヌレン - 5 - アミンを含む粗残渣を得た。この材料を、以下のアミド結合形成で直接使用した。

50

工程 2 :

6 - メチル - 7 - オキソ - N - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H ベンゾ [7] アヌレン - 5 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 1】



10

【 0 2 5 5 】

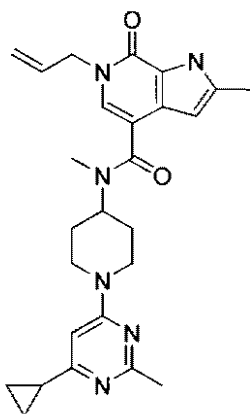
以下の実施例を、実施例 2 5 6 に類似の様式 (合成工程 1) で、6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] アヌレン - 5 - アミンを使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.00 - 12.13 (m, 1H), 8.37 - 8.46 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.13 (d, J = 4.57 Hz, 3H), 6.66 - 6.72 (m, 1H), 5.17 - 5.27 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.78 - 2.94 (m, 2H), 1.60 - 2.01 (m, 4H), 1.21 - 1.36 (m, 2H). LCMS M/Z (M+H) 336.

20

実施例 2 6 6

6 - メチル - 7 - オキソ - N - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H ベンゾ [7] アヌレン - 5 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 2】



30

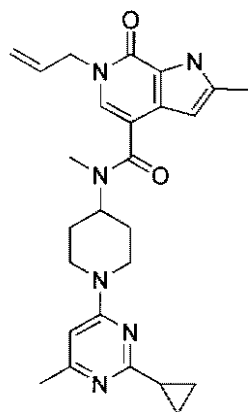
【 0 2 5 6 】

以下の実施例を、実施例 1 5 9 に類似の様式で、6 - アリル - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 F) を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.91 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.05 - 5.90 (m, 2H), 5.16 (dq, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.04 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 4.3, 2.7 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 5H), 2.37 - 2.21 (m, 7H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 4H), 0.88 - 0.80 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 461.

50

実施例 2 6 7

6 - アリル - N - (1 - (2 - シクロプロピル - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N , 2 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド
【化 1 2 3 】



10

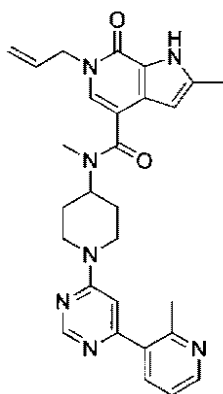
【 0 2 5 7 】

以下の実施例を、実施例 1 5 9 に類似の様式で、6 - アリル - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 F) を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.05 - 5.90 (m, 2H), 5.16 (dq, J = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 5.04 (dq, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 5.8, 1.5 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.31 (s, 0H), 2.92 - 2.71 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.89 (tt, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 4H), 0.93 - 0.77 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 461.

20

実施例 2 6 8

6 - アリル - N , 2 - ジメチル - N - [1 - [6 - (2 - メチル - 3 - ピリジル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド
【化 1 2 4 】

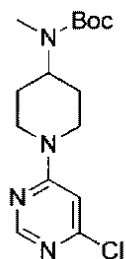


40

工程 1

tert - ブチル (1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) カルバマート

【化 1 2 5】



【 0 2 5 8】

10

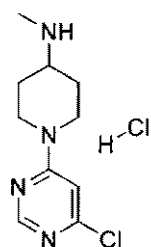
4, 6 - ジクロロピリミジン (5 . 2 g、35 . 0 mmol) を含む DMF (100 mL) の溶液に、tert - ブチルメチル (ピペリジン - 4 - イル) カルバマート (5 . 0 g、23 . 3 mmol) および炭酸セシウム (15 . 2 g、46 . 7 mmol) を添加した。添加後、反応混合物を 80 で 16 時間加熱した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィカラム (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (7 . 0 g、収率 92 %) を無色油状物として得た。

工程 2

1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N - メチルピペリジン - 4 - アミン塩酸塩

20

【化 1 2 6】



【 0 2 5 9】

30

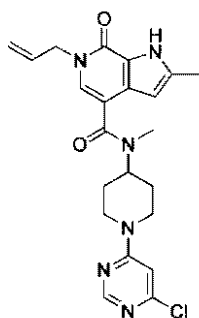
tert - ブチル (1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) カルバマート (7 . 0 g、21 . 4 mmol) を含む酢酸エチル (25 mL) の溶液に、塩化水素溶液 (酢酸エチル中 2 N、10 mL) を添加した。添加後、混合物を室温で 3 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。溶液を減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (4 . 5 g、収率 80 %) を黄色油状物として得た。

工程 3

6 - アリル - N - (1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N , 2 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

40

【化 1 2 7】



10

【 0 2 6 0】

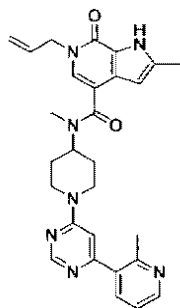
6 - アリル - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (3 . 0 g 、 1 2 . 9 2 m m o l) (中間体 F) を含む D M F (1 0 0 m L) の溶液に、1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N - メチルピペリジン - 4 - アミン塩酸塩 (4 . 4 g 、 1 6 . 7 m m o l) 、 H A T U (5 . 9 g 、 1 5 . 5 m m o l) 、 およびトリエチルアミン (2 . 6 g 、 2 5 . 8 m m o l) を添加した。得られた混合物を周囲温度で 1 6 時間撹拌した。この時点で、L C M S は反応が完了に至ったことを示していた。溶液を水 (2 0 m L) に注ぎ、次いで、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィカラム (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 2) によって精製して、表題化合物 (2 . 8 g 、 収率 4 9 %) を黄色油状物として得た。

20

工程 4

6 - アリル - N , 2 - ジメチル - N - [1 - [6 - (2 - メチル - 3 - ピリジル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] - 7 - オキソ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 8】



30

【 0 2 6 1】

6 - アリル - N - (1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N , 2 - ジメチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド (1 0 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l) 、 (2 - メチルピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (4 7 m g 、 0 . 3 4 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 4 8 m g 、 0 . 4 5 m m o l) 、 および P d (d p p f) C l ₂ (2 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を含むジオキサン / H ₂ O (5 : 1 、 3 m L) の混合物を、マイクロ波条件下にて 8 5 °C で 0 . 5 時間加熱した。この時点で、L C M S は反応が完了に至ったことを示していた。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 3 0 - 5 0 % / 0 . 1 % N H ₄ O H を含む水) によって精製して、表題化合物 (2 4 m g 、 収率 2 1 %) を黄色固体として得た。1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 1 1 . 9 5 (s 、 1 H) 、 8 . 5 8 (s 、 1 H) 、 8 . 5 1 - 8 . 5 0 (m 、 1 H) 、 7 . 8 1

40

50

- 7.78 (m, 1 H), 7.34 - 7.31 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.02 - 5.93 (m, 2 H), 5.17 - 5.14 (m, 1 H), 5.06 - 5.02 (m, 1 H), 4.62 - 4.61 (m, 4 H), 4.35 - 4.32 (s, 1 H), 3.93 - 3.89 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.76 - 1.72 (m, 4 H). LCMS M/Z (M+H) 498.

以下の化合物を、実施例 268 に類似の様式で調製した。

実施例 269 ~ 270

【表 15】

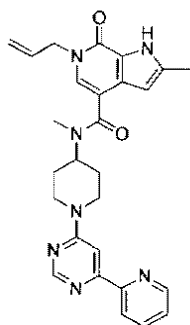
実施例	化合物名	NMR	m/z
269	6-アリル-N-[1-[6-(2-フリル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.47 (s, 1 H), 7.88-7.87 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.20-7.19 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.68-6.66 (m, 1 H), 6.03-5.93 (m, 1 H), 5.18-5.15 (m, 1 H), 5.07-5.02 (m, 1 H), 4.63-4.61 (m, 4 H), 4.37-4.35 (s, 1 H), 2.94-2.90 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.76-1.72 (m, 4 H).	473
270	6-アリル-N-[1-[6-(2-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.94 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.56-7.54 (m, 2 H), 7.47-7.45 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.01-5.94 (m, 2 H), 5.17-5.14 (m, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 4.62-4.61 (m, 4 H), 4.36-4.33 (s, 1 H), 3.93-3.89 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.76-1.72 (m, 4 H).	517

【0262】

実施例 271

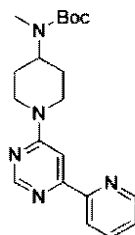
6-アリル-N, 2-ジメチル-7-オキソ-N-[1-[6-(2-ピリジル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

【化 129】



tert - ブチルメチル (1 - (6 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルバマート

【化 1 3 0】



10

【0 2 6 3】

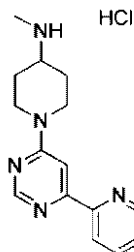
tert - ブチル (1 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) (メチル) カルバマート (5 0 0 m g 、 1 . 5 3 m m o l) 、 2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (8 4 5 m g 、 2 . 3 0 m m o l) 、 Pd (O A c) ₂ (2 0 0 m g 、 0 . 8 9 m m o l) 、 および X - P h o s (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) を含むジオキサン (1 0 m L) の混合物を、マイクロ波条件下にて 1 2 0 ° で 3 0 分間加熱した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。冷却後、反応混合物を、水 (3 0 m L) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (3 0 0 m g 、 収率 5 3 %) を無色油状物として得た。

20

工程 2

N - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン塩酸塩

【化 1 3 1】



30

【0 2 6 4】

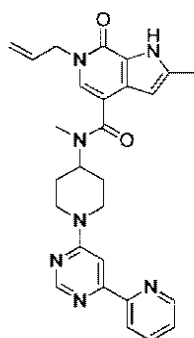
tert - ブチルメチル (1 - (6 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルバマート (3 0 0 m g 、 0 . 8 1 m m o l) を含む酢酸エチル (1 0 m L) の溶液に、塩化水素 (酢酸エチル中 2 N 、 1 0 m L) を添加した。添加後、反応混合物を、周囲温度で 2 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物 (2 0 0 m g 、 収率 8 1 %) を黄色固体として得た。

40

工程 3 :

6 - アリル - N , 2 - ジメチル - 7 - オキソ - N - [1 - [6 - (2 - ピリジル) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - ピペリジル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 3 2】



10

【 0 2 6 5】

6 - アリル - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (1 0 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l) を含む DMF (5 m L) の溶液に、N - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン塩酸塩 (1 5 8 m g 、 0 . 5 2 m m o l) 、 H A T U (2 1 3 m g 、 0 . 5 6 m m o l) 、 および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1 7 8 m g 、 1 . 3 8 m m o l) を添加した。添加後、反応混合物を周囲温度で 8 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。反応混合物を H₂O (1 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を、減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル 4 5 - 7 5 % / 0 . 1 % NH₄OH を含む水) によって精製して、表題化合物 (2 6 m g 、 1 2 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.01-7.90 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.51-7.43 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.10-5.97 (m, 2 H), 5.22 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 5.14 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 4.85-4.62 (m, 5H), 3.25-3.01 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.95-1.82 (m, 4 H). LCMS M/Z (M+H) 484.

20

30

以下の化合物を、実施例 2 7 1 に類似の様式で調製した。

【表 1 6】

実施例	化合物名	NMR	m/z
272	6-アリル-N, 2-ジメチル-N-[1-[6-(3-メチル-2-ピリジル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.94 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.50-8.49 (m, 1 H), 7.74-7.72 (m, 1 H), 7.40-7.37 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.01-5.94 (m, 2 H), 5.18-5.15 (m, 1 H), 5.07-5.02 (m, 1 H), 4.63-4.61 (m, 4 H), 4.38-4.34 (s, 1 H), 3.93-3.89 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.76-1.72 (m, 4 H).	498

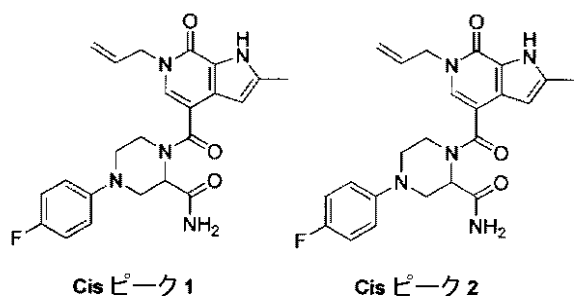
40

【 0 2 6 6】

実施例 2 7 3 および実施例 2 7 4

50

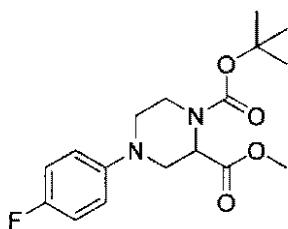
1 - (6 - アリル - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド
【化 1 3 3】



10

工程 1

1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート
【化 1 3 4】



20

【 0 2 6 7 】

9つの平行バッチにおいて、tert - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (1 . 0 g 、 4 . 0 9 mmol) 、 (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (1 . 7 2 g 、 1 2 . 2 8 mmol) 、 酢酸銅 (II) (1 . 5 g 、 8 . 1 9 mmol) 、 ピリジン (6 4 7 mg 、 8 . 1 9 mmol) 、 および重炭酸ナトリウム (6 8 8 mg 、 8 . 1 9 mmol) を含むジクロロメタン (5 0 mL) の混合物を、O₂ (バルーン) 下にて周囲温度で 6 0 時間攪拌した。この時点で、LCMSは反応が完了に至ったことを示していた。合わせた溶液を、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (5 0 mL) に溶解させ、水 (2 × 4 0 mL) で洗浄し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィカラム (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (9 . 8 g 、 収率 7 9 %) を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 6.91-6.80 (m, 2 H), 6.80-6.62 (m, 2 H), 4.86-4.68 (m, 1 H), 4.05-3.88 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.37-3.15 (m, 2 H), 2.90-2.86 (m, 1 H), 2.77-2.68 (m, 1 H), 1.49-1.40 (m, 9 H). LCMS M/Z (M+H) 338.

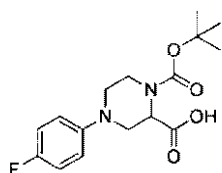
30

40

工程 2

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 2 - カルボン酸

【化 1 3 5】



【 0 2 6 8】

10

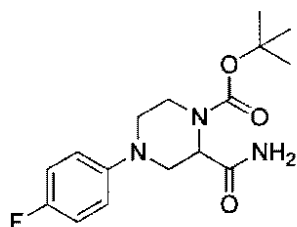
1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (5 . 8 g 、 1 7 . 1 4 m m o l) を含む MeOH (8 0 m L) の溶液に、水酸化リチウム (1 . 6 4 g 、 6 8 . 5 6 m m o l) の水 (1 0 m L) 溶液を添加した。添加後、反応混合物を、30 で 2 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を水 (2 0 m L) で希釈し、1 N 塩酸水溶液で pH 4 ~ 5 に調整し、次いで、酢酸エチル (2 x 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、粗表題化合物 (5 . 6 g 、収率 9 9 %) を褐色油状物として得た。

工程 3

tert - ブチル 2 - カルバモイル - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カ

20

【化 1 3 6】



30

【 0 2 6 9】

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (5 . 6 g 、 1 7 . 3 m m o l) を含む DMF (1 0 0 m L) の溶液に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1 2 . 3 m L 、 6 9 . 1 m m o l) 、 HATU (9 . 8 g 、 2 5 . 9 m m o l) 、および NH₄Cl (2 . 7 7 g 、 5 1 . 8 m m o l) を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 8 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (2 0 0 m L) に溶解させ、水 (2 x 7 0 m L) で洗浄し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製して、表題

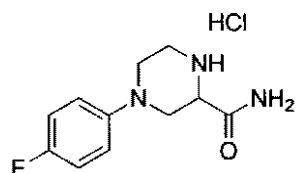
40

化合物 (4 . 8 g 、収率 8 6 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 6.96-6.86 (m , 4 H) , 6.04 (br . , s , 2 H) , 4.85-4.65 (m , 1 H) , 4.20-4.08 (m , 2 H) , 3.37-3.14 (m , 2 H) , 2.83-2.65 (m , 2 H) , 1.49 (s , 9 H) .

工程 4

4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩

【化 1 3 7】



【 0 2 7 0】

tert - ブチル 2 - カルバモイル - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (9 8 0 m g 、 3 . 0 3 m m o l) を含むメタノール (1 0 m L) の溶液に、塩化水素 (酢酸エチル中 2 N 、 1 0 m L) を添加した。得られた混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗表題化合物 (7 0 0 m g 、 収率 8 9 %) を白色固体として得た。

10

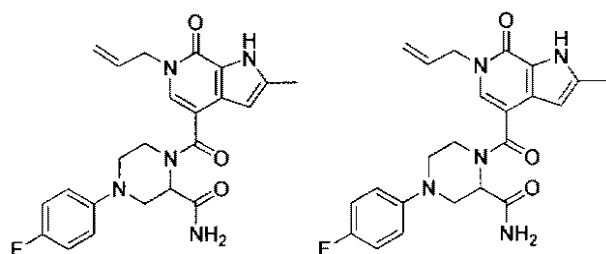
工程 5

【 0 2 7 1】

1 - (6 - アリル - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (画分 1) および 1 - (6 - アリル - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボニル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (画分 2)

20

【化 1 3 8】



30

【 0 2 7 2】

6 - アリル - 2 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸 (中間体 F) (2 . 5 g 、 1 2 . 1 4 m m o l) を含む DMF (5 0 m L) の溶液に、4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (4 . 0 g 、 1 5 . 7 8 m m o l) 、 HATU (4 . 8 g 、 1 2 . 7 5 m m o l) 、 および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (6 . 3 g 、 4 8 . 5 6 m m o l) を添加した。得られた混合物を 6 0 ° で 1 8 時間加熱した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を、水 (8 0 m L) の添加によってクエンチし、沈殿物を濾過によって収集した。固体を水で洗浄し、真空中で乾燥させて、鏡像異性体の混合物 (3 . 1 g 、 収率 5 9 %) を褐色固体として得た。鏡像異性体を、キラル SFC (SFC 8 0 ; Chiralpak AD 3 0 0 × 5 0 m m I . D . , 5 μ m ; 超臨界 CO₂ / EtOH + NH₃ : H₂O = 5 5 / 4 5 ; 2 0 0 m l / 分) を使用して分離して、表題化合物を白色固体として得た。

40

【 0 2 7 3】

画分 1 (9 7 6 m g 、 収率 1 8 %) 。 ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) : 11.98 (s , 1 H) , 7.54 (s , 1 H) , 7.41-7.16 (m , 2 H) , 7.14-7.00 (m , 2 H) , 6.97-6.85 (m , 2 H) , 6.18 (br.s , 1 H) , 6.00-5.92 (m , 1 H) , 5.16 (d , J = 10.4 , 1 H) , 5.05 (d , J = 17.2 , 1 H) , 4.61 (s , 2 H) , 4.12-4.0

50

3 (m, 1 H), 3.75-3.37 (m, 4 H), 2.89 (d, J = 9.6, 1 H), 2.70-2.58 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 438. S F C 保持時間: 0.63 分。

【0274】

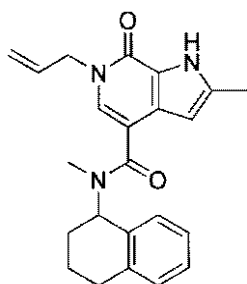
画分2 (833 mg、収率16%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.97 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.40-7.15 (m, 2 H), 7.13-7.01 (m, 2 H), 6.95-6.86 (m, 2 H), 6.17 (br.s, 1 H), 5.99-5.92 (m, 1 H), 5.15 (d, J = 10.0, 1 H), 5.05 (d, J = 16.8, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.10-4.01 (m, 1 H), 3.70-3.37 (m, 4 H), 2.89 (d, J = 9.6, 1 H), 2.69-2.58 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H). LCMS M/Z (M+H) 438. S F C 保持時間: 2.15 分。

10

実施例275

6-アリル-N, 2-ジメチル-7-オキソ-N-テトラリン-1-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

【化139】



20

【0275】

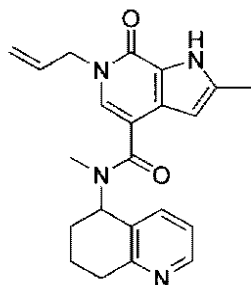
表題化合物を、実施例244に類似の様式で、中間体Fを使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.93 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 4H), 6.06 (s, 1H), 6.03 - 5.93 (m, 1H), 5.22 - 4.94 (m, 3H), 4.77 - 4.48 (m, 2H), 2.62 (s, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.14 - 1.80 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 376.

30

実施例276

6-アリル-N, 2-ジメチル-7-オキソ-N-テトラリン-1-イル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

【化140】

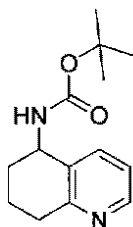


40

工程1:

tert-ブチルN-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イル)カルバマート

【化 1 4 1】



【 0 2 7 6】

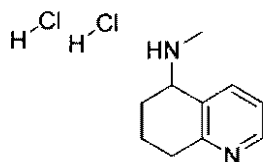
20 mL バイアルに、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - アミン (500 mg、3.4 mmol) を添加し、その後に、tert - ブトキシカルボニル tert - ブチルカルボナート (773 mg、3.5 mmol)、6 mL のテトラヒドロフラン、および 6 mL の飽和重炭酸ナトリウムを添加した。反応物を、室温で 1 時間振盪した。LCMS は、生成物の形成を示した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。次いで、有機相を減圧下で濃縮した。粗生成物を精製せずに直接、続けて用いた。LCMS M/Z (M+H) 249.

10

工程 2:

N - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - アミン二塩酸塩

【化 1 4 2】



20

【 0 2 7 7】

tert - ブチル N - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - イル) カルバマート (110 mg、0.44 mmol) を、3 mL の N, N - ジメチルホルムアミドに溶かし、次いで、水素化ナトリウム (鉱油中 60%) (53 mg、1.33 mmol) を添加した。反応物を 15 分間攪拌し、次いで、ヨードメタン (0.028 mL、0.44 mmol) を添加した。反応物に蓋をし、室温で 30 分間振盪した。LCMS は、単一の付加物を示した。

30

【 0 2 7 8】

反応物を酢酸エチルで希釈し、水でクエンチした。相を分離し、水相を酢酸エチルでさらに抽出した。合わせた有機相を、減圧下で濃縮した。LCMS M/Z (M+H) 263.

【 0 2 7 9】

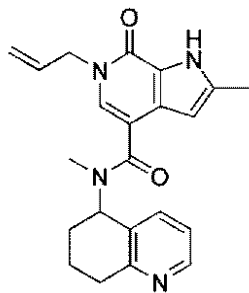
次いで、粗生成物を、5 mL のメタノールで処理し、その後に、5 mL の 4 N HCl / ジオキサンに溶かした。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらに精製せずに次の反応へと続けた。

40

工程 3:

6 - アリル - N, 2 - ジメチル - 7 - オキソ - N - テトラリン - 1 - イル - 1 H - ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 1 4 3】



10

【 0 2 8 0】

表題化合物を、実施例 2 4 4 に類似の様式で、中間体 F を使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.94 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.97 (ddd, J = 15.8, 10.5, 5.2 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.89 (d, J = 0.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 - 1.88 (m, 3H). LCMS M/Z (M+H) 377.

以下の化合物を、実施例 2 7 6 に類似の様式で調製した。
実施例 2 7 7 ~ 2 8 2

20

【表 17 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
277	6-アリル-N-クロマン-4-イル-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.94 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 6.93 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.98 (ddt, J = 16.1, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.33 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 1H).	378
278	6-アリル-N-(7-フルオロクロマン-4-イル)-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.95 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 6.12 – 6.02 (m, 1H), 5.97 (ddd, J = 17.2, 10.4, 5.3 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.34 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.30 – 2.15 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H).	396
279	6-アリル-N-(4, 4-ジメチルテトラリン-1-イル)-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド 鏡像異性体1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.93 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.02 (d, J = 39.7 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 40.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 3H), 2.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.91 (dp, J = 13.1, 5.1, 4.5 Hz, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).	404
280	6-アリル-N-(4, 4-ジメチルテトラリン-1-イル)-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド 鏡像異性体2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.93 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.02 (d, J = 39.7 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 40.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 3H), 2.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.91 (dp, J = 13.1, 5.1, 4.5 Hz, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.25 (s, 6H).	404

10

20

30

40

【表 17 - 2】

281	6-アリル-N-(6-メトキシテトラリン-1-イル)-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド、鏡像異性体1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.94 (s, 1H), 7.44 - 7.20 (m, 1H), 7.12 - 6.91 (m, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 1H), 6.14 - 5.88 (m, 2H), 5.86 - 5.60 (m, 1H), 5.24 - 4.83 (m, 3H), 4.80 - 4.47 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.87 - 2.57 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.19 - 1.75 (m, 4H).	406
282	6-アリル-N-(6-メトキシテトラリン-1-イル)-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド、鏡像異性体2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.94 (s, 1H), 7.44 - 7.20 (m, 1H), 7.12 - 6.91 (m, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 1H), 6.72 - 6.57 (m, 1H), 6.14 - 5.88 (m, 2H), 5.86 - 5.60 (m, 1H), 5.24 - 4.83 (m, 3H), 4.80 - 4.47 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.87 - 2.57 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.19 - 1.75 (m, 4H).	406

10

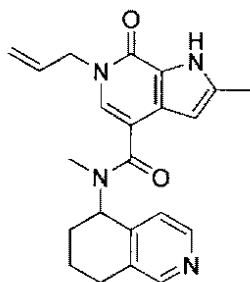
20

【0281】

実施例 283

6-アリル-N, 2-ジメチル-7-オキソ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド

【化144】

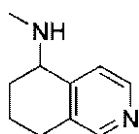


30

工程 1 :

N-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-5-アミン

【化145】



40

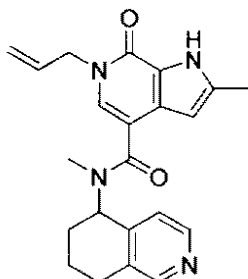
【0282】

20 mL バイアルに、7, 8-ジヒドロ-6H-イソキノリン-5-オン (200 mg、1.36 mmol) を添加し、その後に、メタンアミン塩酸塩 (275 mg、4.08 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (527 mg、4.08 mmol)、および 4 mL の 1, 2-ジクロロエタンを添加した。反応物に蓋をし、50 で 1 時間振盪した。次いで、シアノホウ素化水素ナトリウム (261 mg、4.08 mmol) を添加し、反

50

応物に蓋をし、50 で72時間振盪した。LCMSは所望の生成物を示した。次いで、反応物をDCMで希釈し、1N NaOHで洗浄した。有機相を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。これを、精製せずに続けて用いた。LCMS M/Z (M+H) 162。
工程2:

6-アリル-N, 2-ジメチル-7-オキソ-N-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-カルボキサミド
【化146】



10

【0283】

表題化合物を、実施例244に類似の様式で、中間体Fを使用して調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.94 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.21 - 4.98 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 1.75 (m, 4H). LCMS M/Z (M+H) 377.

20

以下の化合物を、実施例283に類似の様式で調製した。
実施例284 ~ 291

【表 18 - 1】

実施例	化合物名	NMR	m/z
284	6-アリル-N-(7-フルオロテトラリン-1-イル)-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.96 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 1H), 6.90 – 6.72 (m, 1H), 6.12 – 5.90 (m, 2H), 5.83 – 5.55 (m, 1H), 5.22 – 4.97 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.81 – 2.59 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.23 – 1.81 (m, 4H).	394
285	6-アリル-N, 2-ジメチル-N-(5-メチルテトラリン-1-イル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.96 (s, 1H), 7.32 (d, J = 32.2 Hz, 1H), 7.13 – 6.81 (m, 3H), 6.01 (d, J = 38.2 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.07 (d, J = 43.4 Hz, 3H), 4.65 (s, 2H), 2.65 (d, J = 19.5 Hz, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.10 – 1.81 (m, 4H).	390
286	6-アリル-N-(5-フルオロテトラリン-1-イル)-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド 鏡像異性体1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.95 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 1H), 7.12 – 6.86 (m, 2H), 6.15 – 5.86 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.24 – 4.92 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.86 – 2.56 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.16 – 1.73 (m, 4H).	394
287	6-アリル-N, 2-ジメチル-N-(7-メチルテトラリン-1-イル)-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド 鏡像異性体2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.00 – 11.86 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 22.6, 7.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.01 (d, J = 35.4 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.23 – 4.88 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10 – 1.78 (m, 4H).	390
288	6-アリル-N-(5-メトキシテトラリン-1-イル)-N, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-カルボキサミド 鏡像異性体1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.94 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 1H), 6.89 – 6.76 (m, 1H), 6.76 – 6.64 (m, 1H), 6.13 – 5.88 (m, 2H), 5.88 – 5.69 (m, 1H), 5.25 – 4.87 (m, 3H), 4.78 – 4.48 (m, 2H), 3.85 – 3.63 (m, 3H), 2.83 – 2.56 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.06 – 1.73 (m, 4H).	406

10

20

30

40

【表 18 - 2】

289	6-アリル-N-(5-メ トキシテトラリン-1-イ ル)-N, 2-ジメチル- 7-オキソ-1H-ピロロ [2, 3-c]ピリジン-4 -カルボキサミド 鏡像異性体2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.94 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 1H), 6.76 - 6.64 (m, 1H), 6.13 - 5.88 (m, 2H), 5.88 - 5.69 (m, 1H), 5.25 - 4.87 (m, 3H), 4.78 - 4.48 (m, 2H), 3.85 - 3.63 (m, 3H), 2.83 - 2.56 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.06 - 1.73 (m, 4H).	406
290	6-アリル-N, 2-ジメ チル-7-オキソ-N- (5, 6, 7, 8-テトラヒド ロイソキノリン-8-イ ル)-1H-ピロロ[2, 3 -c]ピリジン-4-カル ボキサミド 鏡像異性体1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.96 (s, 1H), 8.48 - 8.20 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.20 - 5.86 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 39.2, 13.5 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.67 (s, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.24 - 1.78 (m, 4H).	377
291	6-アリル-N, 2-ジメ チル-7-オキソ-N- (5, 6, 7, 8-テトラヒド ロイソキノリン-8-イ ル)-1H-ピロロ[2, 3 -c]ピリジン-4-カル ボキサミド 鏡像異性体2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.96 (s, 1H), 8.48 - 8.20 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.20 - 5.86 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 39.2, 13.5 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.67 (s, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.24 - 1.78 (m, 4H).	377

10

20

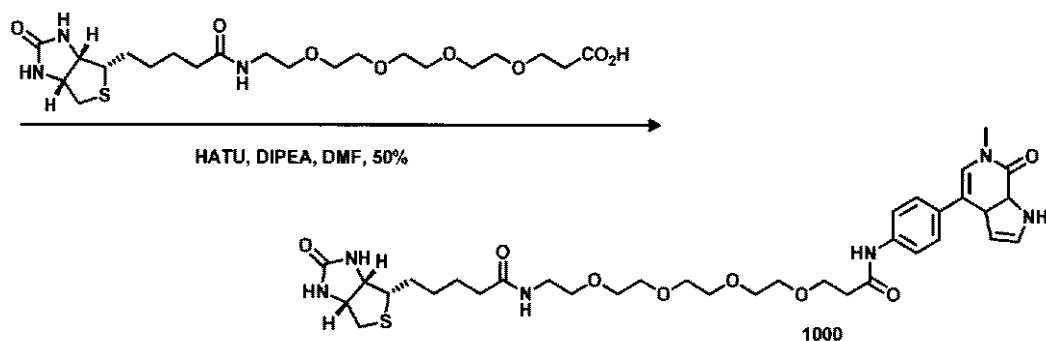
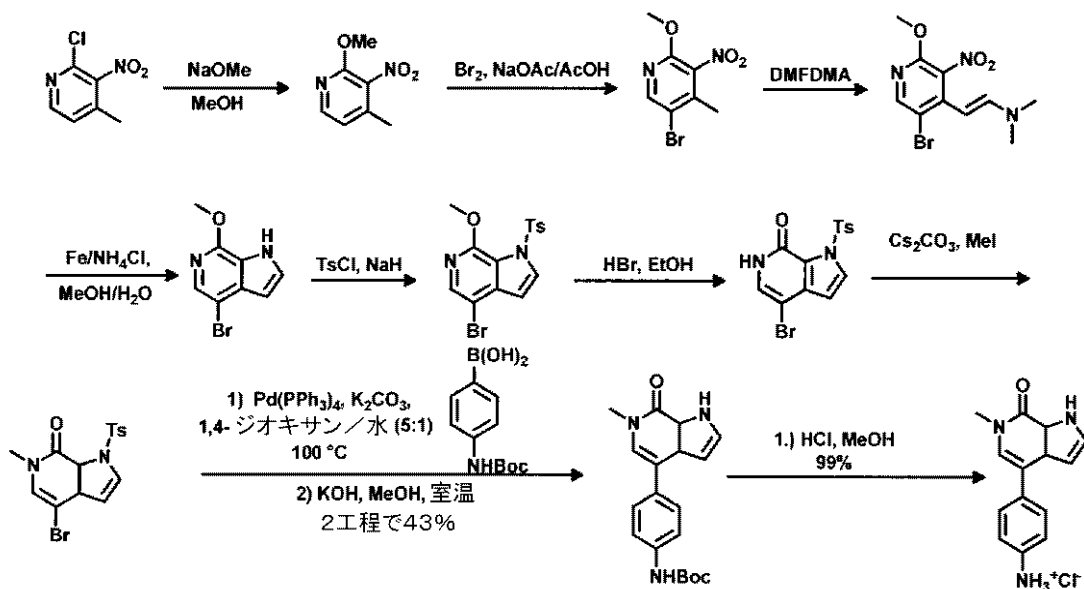
30

実施例 292

【0284】

下記の T A F アッセイのためのビオチン化プローブ化合物 (1000) の合成。

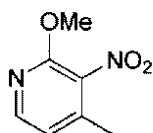
【化 1 4 7】



工程 1 :

2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン

【化 1 4 8】



【 0 2 8 5】

2 - クロロ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (250 g、1.45 mol) を含むメタノール (1.0 L) の溶液を、攪拌して冷却した (0) ナトリウムメトキシド (250 g、4.63 mol) を含むメタノール (850 mL) の溶液に滴下した (2 時間)。添加後、混合物を 23 時間加熱還流した。この時点で、TLC は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を減圧下でおよそ 900 mL の体積に濃縮し、水 (1.5 L) の添加によってクエンチした。得られた固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて表題化合物 (250 g、収率 100%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).

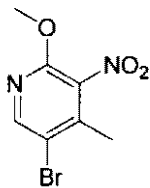
40

50

工程 2 :

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

【化 1 4 9】



10

【 0 2 8 6】

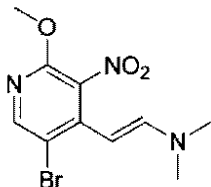
酢酸ナトリウム (3 6 5 g、5 . 3 7 m o l) を、2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 5 0 g、1 . 4 9 m o l) を含む酢酸 (1 . 5 L) の攪拌溶液に周囲温度で添加し、次いで、 Br_2 (6 3 9 g、4 . 0 0 m o l) を滴下した (3 0 分間) 。添加後、混合物を 8 0 で 1 2 時間加熱した。この時点で、T L C は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を冷却し (0)、 Na_2SO_3 の 1 0 % 水溶液 (1 . 5 L) および飽和水溶液 (1 . 5 L) の連続添加によってクエンチした。得られた固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (3 0 2 g、収率 8 2 . 2 %) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO- d_6) : 8.25 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).

20

工程 3 :

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

【化 1 5 0】



30

【 0 2 8 7】

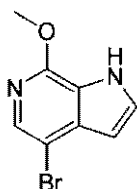
D M F - D M A (6 0 0 m L) を、攪拌して加熱した (8 0) 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (1 3 4 g、0 . 5 4 m o l) を含む D M F (1 . 1 L) の溶液にゆっくり添加した。添加後、混合物を 9 5 で 5 時間加熱した。この時点で、T L C は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を室温に冷却し、氷水 (3 L) に注いだ。得られた赤色固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (1 6 7 g、収率 1 0 0 %) を赤色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO- d_6) : 8.24 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.90 (s, 6 H).

40

工程 4 :

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

【化 1 5 1】



【 0 2 8 8】

10

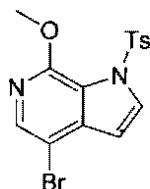
2 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルエテンアミン (5 0 . 0 g 、 1 6 5 m m o l) 、 F e (5 0 . 0 g 、 8 9 3 m m o l) 、 および NH_4Cl (5 0 . 0 g 、 9 4 3 m m o l) を含むメタノール / H_2O (1 9 0 0 / 2 5 0 m L) の混合物を 7 時間加熱還流した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を熱いうちに濾過し、ケーキをメタノール (3 × 2 0 0 m L) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、粗生成物を得た。この粗製材料をアセトニトリルと共に摩砕して、表題化合物 (3 7 . 4 g 、収率 9 9 . 5 %) を淡褐色固体として得た。LCMS M / Z (M + H) 2 2 6 . 7 、 2 2 8 . 7 .

工程 5 :

20

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

【化 1 5 2】



30

【 0 2 8 9】

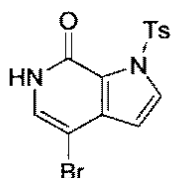
4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (3 4 . 3 g 、 0 . 1 5 m o l) を含む THF (7 0 0 m L) の溶液を、攪拌して冷却した (0) 水素化ナトリウム (6 0 % 、 1 9 . 2 g 、 0 . 4 8 m o l) を含む THF (7 0 0 m L) の溶液に滴下した。添加後、混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、再度 0 に冷却した。塩化トシル (3 8 . 0 g 、 0 . 2 0 m o l) を含む THF (7 0 0 m L) を滴下し、得られた混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 . 0 L) の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチル (3 × 6 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリルと共に摩砕して、表題化合物 (5 1 . 2 g 、収率 8 8 . 9 %) を褐色固体として得た。この粗製材料を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

40

工程 6 :

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

【化 1 5 3】



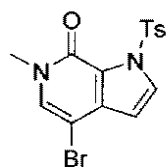
【 0 2 9 0】

HBr (40%水溶液、1.1 L)を、4-ブromo-7-メトキシ-1-(p-トリルスルホニル)ピロロ[2,3-c]ピリジン(102.5 g、0.27 mol)を含むエタノール(200 mL)の溶液に添加した。添加後、混合物を90℃で2時間加熱した。この時点で、TLCは反応が完了に至ったことを示していた。混合物を0℃に冷却し、得られた白色固体を濾過によって収集した。この固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物(87.5 g、収率88.6%)を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.48 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H).

工程 7 :

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

【化 1 5 4】



【 0 2 9 1】

ヨウ化メチル(24.5 g、172.8 mmol)を、4-ブromo-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(中間体A)(16.7 g、45.5 mmol)および炭酸セシウム(17.8 g、54.6 mmol)を含むジオキサン(250 mL)の攪拌懸濁液に滴下した。添加後、反応混合物を室温で18時間攪拌した。この時点で、LCMSは反応が完了に至ったことを示していた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を水(200 mL)で希釈した。混合物をEtOAc(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/酢酸エチル=3:1)によって精製して、表題化合物(14.0 g、収率81.4%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H).

工程 8 :

【 0 2 9 2】

50 mL バイアルに、磁気攪拌棒、4-ブromo-6-メチル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(0.281 g、0.737 mmol)、1,4-ジオキサン(3.69 mL、0.737 mmol)、水(0.5 mL、27.8 mmol)、K₂CO₃(0.306 g、2.211 mmol)、4-(tertブトキシカルボニルアミノ)フェニルボロン酸(0.227 g、0.958 mmol)、および

Pd(PPh₃)₄ (0.085 g、0.074 mmol)を入れた。バイアルをパージし、窒素雰囲気下に置き、攪拌しながら95℃に12時間加熱後、室温に冷却した。次いで、反応物を水(20 mL)で希釈した。沈殿が形成され、これをブフナー漏斗を使用した真空濾過によって収集した。固体をさらなる水(2 × 25 mL)で洗浄し、乾燥させ、収集した。この材料をメタノール(約5 mL)に懸濁させ、KOH(200 mg)で処理した。2時間後、MeOHを真空中で除去し、粗製材料を水(約20 mL)に懸濁させ、得られた固体をブフナー漏斗を使用した真空濾過によって収集した。固体をさらなる水で洗浄し、収集し、真空中で乾燥させて、tert-ブチル4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロリジン-4-イル)フェニルカルバマート(362 mg、0.907 mmol)を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 494.

10

工程9:

【0293】

50 mL 丸底フラスコに、磁気攪拌棒、tert-ブチル4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロリジン-4-イル)フェニルカルバマート(350 mg、1.031 mmol)、MeOH(2.062 mL、1.031 mmol)、およびHCl(1.031 mL、4.12 mmol)(ジオキサン中4N)を入れた。次いで、反応物を室温で4時間攪拌後、ジオキサン(25 mL)で希釈した。沈殿が形成され、これをブフナー漏斗を使用した真空濾過によって収集し、さらなるジオキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、4-(4-アミノフェニル)-6-メチル-1H-ピロリジン-7(6H)-オン(188 mg、0.786 mmol、収率76%)を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 240.

20

工程10:

【0294】

25 mL バイアルに、磁気攪拌棒、4-(4-アミノフェニル)-6-メチル-1H-ピロリジン-7(6H)-オン(0.038 g、0.159 mmol)、無水DMF(0.794 mL、0.159 mmol)、DIPEA(0.139 mL、0.794 mmol)、17-オキソ-21-(3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-4,7,10,13-テトラオキサ-16-アザヘニコサン-1-酸(0.078 g、0.159 mmol)、およびHATU(0.075 g、0.199 mmol)を入れた。粗反応混合物を、逆相HPLCによって直接精製して、N-(4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロリジン-4-イル)フェニル)-1-(5-(3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-アミド(31 mg、0.041 mmol、収率26.0%)を得た。LCMS M/Z (M+2H)/2 357.

30

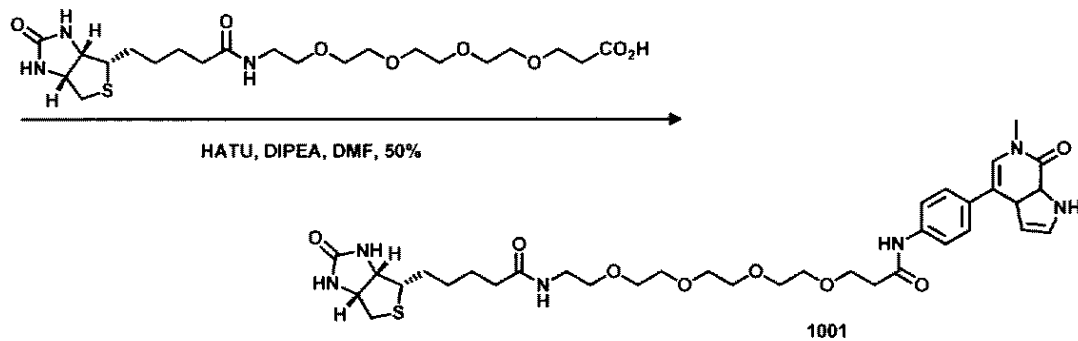
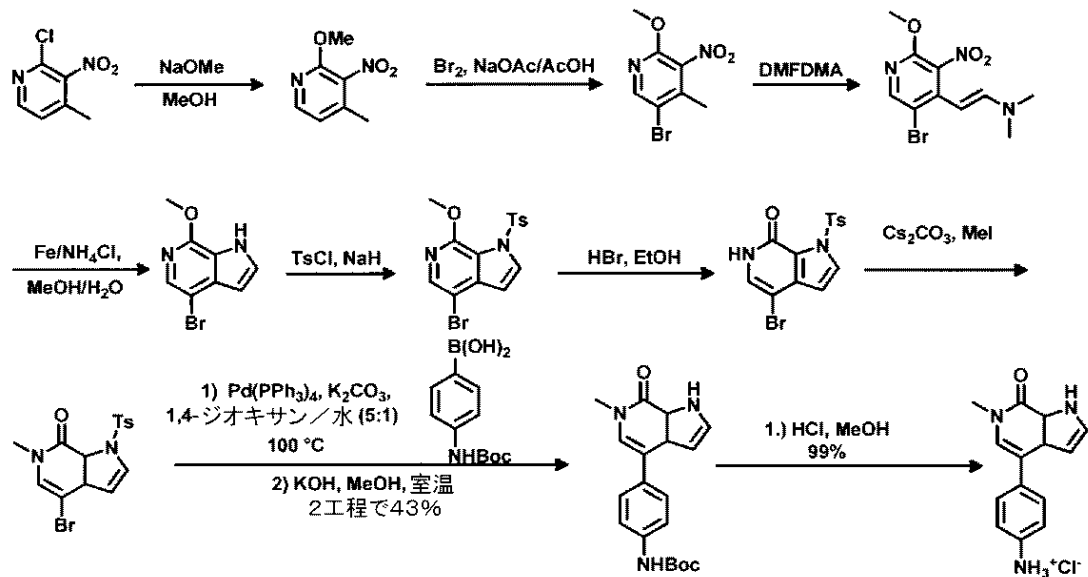
実施例293

【0295】

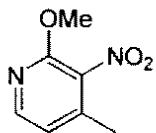
下記のCECR2アッセイのためのピオチン化プローブ化合物(1001)の合成。

40

【化 1 5 5】



工程 1 :
2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン
【化 1 5 6】



【 0 2 9 6】

2 - クロロ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 5 0 g、1 . 4 5 m o l) を含むメタノール (1 . 0 L) の溶液を、攪拌して冷却した (0) ナトリウムメトキシド (2 5 0 g、4 . 6 3 m o l) を含むメタノール (8 5 0 m L) の溶液に滴下した (2 時間) 。添加後、混合物を 2 3 時間加熱還流した。この時点で、T L C は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を減圧下でおよそ 9 0 0 m L の体積に濃縮し、水 (1 . 5 L) の添加によってクエンチした。得られた固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて表題化合物 (2 5 0 g、収率 1 0 0 %) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H).

10

20

30

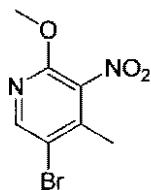
40

50

工程 2 :

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

【化 1 5 7】



10

【 0 2 9 7 】

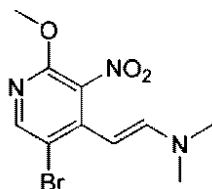
酢酸ナトリウム (3 6 5 g、5 . 3 7 m o l) を、2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2 5 0 g、1 . 4 9 m o l) を含む酢酸 (1 . 5 L) の攪拌溶液に周囲温度で添加し、次いで、 Br_2 (6 3 9 g、4 . 0 0 m o l) を滴下した (3 0 分間) 。添加後、混合物を 8 0 ° で 1 2 時間加熱した。この時点で、T L C は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を冷却し (0 °)、 Na_2SO_3 の 1 0 % 水溶液 (1 . 5 L) および飽和水溶液 (1 . 5 L) の連続添加によってクエンチした。得られた固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (3 0 2 g、収率 8 2 . 2 %) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d_6) : 8.25 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).

20

工程 3 :

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

【化 1 5 8】



30

【 0 2 9 8 】

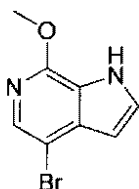
DMF-DMA (6 0 0 m L) を、攪拌して加熱した (8 0 °) 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロピリジン (1 3 4 g、0 . 5 4 m o l) を含む DMF (1 . 1 L) の溶液にゆっくり添加した。添加後、混合物を 9 5 ° で 5 時間加熱した。この時点で、T L C は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を室温に冷却し、氷水 (3 L) に注いだ。得られた赤色固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (1 6 7 g、収率 1 0 0 %) を赤色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz, DMSO-d_6) : 8.24 (s, 1 H), 7.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 4.80 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.90 (s, 6 H).

40

工程 4 :

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

【化 1 5 9】



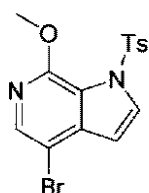
【 0 2 9 9】

2 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルエテンアミン (5 0 . 0 g 、 1 6 5 m m o l) 、 Fe (5 0 . 0 g 、 8 9 3 m m o l) 、 および NH_4Cl (5 0 . 0 g 、 9 4 3 m m o l) を含むメタノール / H_2O (1 9 0 0 / 2 5 0 m L) の混合物を 7 時間加熱還流した。この時点で、LCMS は反応が完了に至ったことを示していた。混合物を熱いうちに濾過し、ケーキをメタノール (3 × 2 0 0 m L) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製して、粗生成物を得た。この粗製材料をアセトニトリルと共に摩砕して、表題化合物 (3 7 . 4 g 、収率 9 9 . 5 %) を淡褐色固体として得た。LCMS M / Z (M + H) 2 2 6 . 7 、 2 2 8 . 7 .

工程 5 :

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

【化 1 6 0】



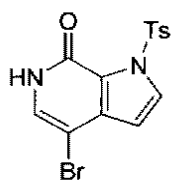
【 0 3 0 0】

4 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (3 4 . 3 g 、 0 . 1 5 m o l) を含む THF (7 0 0 m L) の溶液を、攪拌して冷却した (0) 水素化ナトリウム (6 0 % 、 1 9 . 2 g 、 0 . 4 8 m o l) を含む THF (7 0 0 m L) の溶液に滴下した。添加後、混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、再度 0 に冷却した。塩化トシル (3 8 . 0 g 、 0 . 2 0 m o l) を含む THF (7 0 0 m L) を滴下し、得られた混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 . 0 L) の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチル (3 × 6 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリルと共に摩砕して、表題化合物 (5 1 . 2 g 、収率 8 8 . 9 %) を褐色固体として得た。この粗製材料を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

工程 6 :

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

【化 1 6 1】



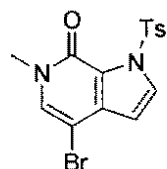
【 0 3 0 1】

HBr (40%水溶液、1.1 L)を、4-ブromo-7-メトキシ-1-(p-トリル
スルホニル)ピロロ[2,3-c]ピリジン(102.5 g、0.27 mol)を含むエ
タノール(200 mL)の溶液に添加した。添加後、混合物を90℃で2時間加熱した。
この時点で、TLCは反応が完了に至ったことを示していた。混合物を0℃に冷却し、得
られた白色固体を濾過によって収集した。この固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、
表題化合物(87.5 g、収率88.6%)を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):
11.48 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H).

工程 7:

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

【化 1 6 2】



【 0 3 0 2】

ヨウ化メチル(24.5 g、172.8 mmol)を、4-ブromo-1-トシル-1H-
ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(中間体A)(16.7 g、45.5 mmol)および炭酸セシウム(17.8 g、54.6 mmol)を含むジオキサン(250 mL)の攪拌懸濁液に滴下した。添加後、反応混合物を室温で18時間攪拌した。
この時点で、LCMSは反応が完了に至ったことを示していた。溶媒を減圧下で蒸発させ、
残渣を水(200 mL)で希釈した。混合物をEtOAc(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(石油エーテル/酢酸エチル=3:1)によって精製して、
表題化合物(14.0 g、収率81.4%)を褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆):
8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.57 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H).

工程 8:

【 0 3 0 3】

50 mLバイアルに、磁気攪拌棒、4-ブromo-6-メチル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(0.281 g、0.737 mmol)、1,4-ジオキサン(3.69 mL、0.737 mmol)、水(0.5 mL、27.8 mmol)、K₂CO₃(0.306 g、2.211 mmol)、4-(tertブトキシカルボニルアミノ)フェニル硼酸(0.227 g、0.958 mmol)、およびPd(PPh₃)₄(0.085 g、0.074 mmol)を入れた。バイアルをパージ

し、窒素雰囲気下に置き、撹拌しながら95 に12時間加熱後、室温に冷却した。次いで、反応物を水(20 mL)で希釈した。沈殿が形成され、これをブフナー漏斗を使用した真空濾過によって収集した。固体をさらなる水(2 x 25 mL)で洗浄し、乾燥させ、収集した。この材料をメタノール(約5 mL)に懸濁させ、KOH(200 mg)で処理した。2時間後、MeOHを真空中で除去し、粗製材料を水(約20 mL)に懸濁させ、得られた固体をブフナー漏斗を使用した真空濾過によって収集した。固体をさらなる水で洗浄し、収集し、真空中で乾燥させて、tert-ブチル4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニルカルバマート(362 mg、0.907 mmol)を淡黄色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 494.

10

工程9:

【0304】

50 mL 丸底フラスコに、磁気撹拌棒、tert-ブチル4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)フェニルカルバマート(350 mg、1.031 mmol)、MeOH(2.062 mL、1.031 mmol)、およびHCl(1.031 mL、4.12 mmol)(ジオキサン中4N)を入れた。次いで、反応物を室温で4時間撹拌後、ジオキサン(25 mL)で希釈した。沈殿が形成され、これをブフナー漏斗を使用した真空濾過によって収集し、さらなるジオキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、4-(4-アミノフェニル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7(6H)-オン(188 mg、0.786 mmol、収率76%)を白色固体として得た。LCMS M/Z (M+H) 240.

20

工程10:

【0305】

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

30

実施例294

【0306】

プロモドメインに対する代表的な化合物の阻害活性を、公知の方法または以下のアッセイプロトコールのうちの1つを使用して評価することができる。

40

BRD4 AlphaLis a結合アッセイを使用したインヒビターのIC₅₀測定

【0307】

His/Flagエピトープタグ化BRD4 BD1₄₂₋₁₆₈をクローン化し、発現させ、まで精製した。BRD4の結合および阻害を、AlphaLis aテクノロジー(Perkin-Elmer)を使用したビオチン化H4-テトラアセチルペプチド(New England Peptide、NEP2069-1/13)と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には、384ウェルProxiPlate中で、DMSO(最終濃度1.2% DMSO)または化合物のDMSO連続希釈物のいずれかの存在下にてBRD4(BD1)(最終濃度30 nM)を、ペプチド(最終濃度200 nM)を含む40 mM HEPES(pH7.0)、40 mM NaCl、1 mM

50

D T T、0.01% (w/v) B S A、および0.008% (w/v) B r i j - 3 5 と合わせた。室温で20分間のインキュベーション後、A l p h a ストレプトアビジンナービーズおよびA l p h a L i s a 抗F l a g アクセプタービーズを、それぞれの最終濃度が10ug/mLとなるように添加した。3時間の平衡後、プレートをE n v i s i o n 装置で読み取り、4パラメーター非線形カーブフィットを使用してI C₅₀を算出した。

B R D 9 A l p h a L i s a 結合アッセイを使用したインヒビターのI C₅₀ 測定
【0308】

H i s / F l a g エピトープタグ化B R D 9₁₃₄₋₂₃₉ をクローン化し、発現させ、均一になるまで精製した。B R D 9 の結合および阻害を、A l p h a L i s a テクノロジ (P e r k i n - E l m e r) を使用したビオチン化H4 - テトラアセチルペプチド (N e w E n g l a n d P e p t i d e、N E P 2 0 6 9 - 1 1 / 1 3) と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には、384ウェルP r o x i P l a t e 中で、D M S O (最終濃度0.8% D M S O) または化合物のD M S O 連続希釈物のいずれかの存在下にてB R D 9 (最終濃度50nM) をペプチド (最終濃度3nM) を含む50mM H E P E S (p H 7.5)、150mM N a C l、1mM T C E P、0.01% (w/v) B S A、および0.008% (w/v) B r i j - 3 5 と合わせた。室温で20分間のインキュベーション後、A l p h a L i s a ストレプトアビジンアクセプタービーズ (P e r k i n - A L 1 2 5 C) およびA l p h a L i s a ニッケルドナービーズ (P e r k i n A S 1 0 I D) を、それぞれ最終濃度が15ug/mLとなるように添加した。暗所で90分間の平衡後、プレートをE n v i s i o n 装置で読み取り、4パラメーター非線形カーブフィットを使用してI C₅₀を算出した。

T A F 1 - B D 2 T R - F R E T 結合アッセイを使用したインヒビターのI C₅₀ 測定
【0309】

H i s / F l a g エピトープタグ化T A F 1 - B D 2₁₅₀₄₋₁₆₃₅ をクローン化し、発現させ、均一になるまで精製した。T A F 1 - B D 2 の結合および阻害を、T R - F R E T アッセイテクノロジー (P e r k i n - E l m e r) を使用したビオチン化小分子化合物1000 (実施例292) と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には、384ウェルP r o x i P l a t e 中で、D M S O (最終濃度0.2% D M S O) または化合物のD M S O 連続希釈物のいずれかの存在下にてT A F 1 - B D 2 (最終濃度6nM) をビオチン - リガンド (最終濃度50nM) を含む50mM H E P E S (p H 7.5)、50mM N a C l、1mM T C E P、0.01% (w/v) B S A、および0.008% (w/v) B r i j - 3 5 と合わせた。室温で10分間のインキュベーション後、E u - W 1 0 2 4 A n t i - 6 x H i s 抗体 (P e r k i n E l m e r A D 0 1 1 0) とS u r e L i g h t (商標) アロフィコシアニン - ストレプトアビジン (A P C - S A、P e r k i n E l m e r C R 1 3 0 - 1 0 0) との混合物を、最終濃度が0.2ナノモル濃度の抗体および25ナノモル濃度のA P C - S A にそれぞれ添加した。20分間の平衡後、プレートをE n v i s i o n 装置で読み取り、4パラメーター非線形カーブフィットを使用してI C₅₀を算出した。上記の新規の化合物1000およびT A F 1 - B D 2 T R - F R E T 結合アッセイは本発明のさらなる実施形態を示す。

C E C R 2 T R - F R E T 結合アッセイを使用したインヒビターのI C₅₀ 測定
【0310】

H i s / F l a g エピトープタグ化C E C R 2₄₂₄₋₅₃₈ をクローン化し、発現させ、均一になるまで精製した。C E C R 2 の結合および阻害を、T R - F R E T アッセイテクノロジー (P e r k i n - E l m e r) を使用したビオチン化小分子化合物1001 (実施例293) と標的との結合をモニタリングすることによって評価した。具体的には、384ウェルP r o x i P l a t e 中で、D M S O (最終濃度0.2% D M S O) または化合物のD M S O 連続希釈物のいずれかの存在下にてC E C R 2 (最終濃度1.5nM) をビオチン - リガンド (最終濃度25nM) を含む50mM H E P E S (p H 7.5

10

20

30

40

50

)、50mM NaCl、1mM TCEP、0.01%(w/v)BSA、および0.008%(w/v)Brij-35と合わせた。室温で15分間のインキュベーション後、Eu-W1024 Anti-6xHis抗体(Perkin Elmer AD0110)とSureLight(商標)アロフィコシアニン-ストレプトアビジン(APC-SA、Perkin Elmer CR130-100)との混合物を、最終濃度が0.2ナノモル濃度の抗体および12.5ナノモル濃度のAPC-SAにそれぞれ添加した。40分間の平衡後、プレートをEnvision装置で読み取り、4パラメーター非線形カーブフィットを使用して IC_{50} を算出した。上記の新規の化合物1001およびCECR2 TR-FRET結合アッセイは本発明のさらなる実施形態を示す。

【0311】

4つの上記アッセイ由来の代表的な式(I)の化合物のデータを、以下の表に提供する。

【表 19 - 1】

実施例	アッセイ	IC50 (uM)
8	BRD4	4.9
28	BRD4	19
31	BRD4	17
32	BRD4	9.8
46	BRD4	6.4
50	BRD4	16
55	BRD4	9.5
57	BRD4	4.1
64	BRD4	8.0
92	BRD4	8.4
93	BRD4	2.9
94	BRD4	3.1
95	BRD4	11
96	BRD4	5.0
101	BRD4	17
105	BRD4	19
116	BRD4	4.3
117	BRD4	4.0
119	BRD4	1.2
123	BRD4	11
126	BRD4	3.2
127	BRD4	1.2
128	BRD4	16
132	BRD4	13
179	BRD4	2.1
198	BRD4	1.1
215	BRD4	3.8
222	BRD4	16
256	BRD4	3.8
258	BRD4	0.80
261	BRD4	2.7
262	BRD4	3.3
265	BRD4	5.3
1	BRD9	3.0
3	BRD9	3.5
5	BRD9	0.79
6	BRD9	1.5
7	BRD9	0.99
9	BRD9	0.92
11	BRD9	5.4
12	BRD9	0.84
18	BRD9	2.1
19	BRD9	0.075
22	BRD9	7.3
33	BRD9	5.4
34	BRD9	2.2
35	BRD9	11
38	BRD9	8.0
39	BRD9	19
45	BRD9	6.1
85	BRD9	0.57
86	BRD9	0.16
87	BRD9	1.0
88	BRD9	1.5
89	BRD9	4.1
90	BRD9	0.30
91	BRD9	0.20

10

20

30

40

【表 19 - 2】

97	BRD9	0.49
98	BRD9	0.55
102	BRD9	0.86
103	BRD9	0.49
104	BRD9	0.98
106	BRD9	0.24
107	BRD9	3.4
108	BRD9	0.20
109	BRD9	0.27
110	BRD9	0.85
111	BRD9	0.24
112	BRD9	0.46
114	BRD9	0.073
115	BRD9	0.64
118	BRD9	0.24
120	BRD9	0.44
121	BRD9	0.10
122	BRD9	2.2
124	BRD9	2.9
125	BRD9	0.13
129	BRD9	0.22
131	BRD9	1.6
134	BRD9	0.28
136	BRD9	0.40
138	BRD9	0.31
146	BRD9	1.6
159	BRD9	4.3
161	BRD9	2.9
190	BRD9	15
217	BRD9	4.7
248	BRD9	3.3
257	BRD9	0.18
259	BRD9	0.60
260	BRD9	0.18
263	BRD9	0.48
264	BRD9	0.44
2	CECR2	14
21	CECR2	0.89
23	CECR2	2.1
26	CECR2	3.2
29	CECR2	1.8
30	CECR2	3.8
37	CECR2	3.1
41	CECR2	0.77
59	CECR2	0.89
60	CECR2	10.3
61	CECR2	1.0
62	CECR2	1.5
65	CECR2	1.4
66	CECR2	2.4
67	CECR2	1.8
68	CECR2	3.0
69	CECR2	0.45
72	CECR2	2.2
73	CECR2	2.5
74	CECR2	5.9
75	CECR2	4.8
76	CECR2	0.35
77	CECR2	2.7
78	CECR2	9.9

10

20

30

40

【表 19 - 3】

79	CECR2	5.1
80	CECR2	0.51
113	CECR2	0.31
139	CECR2	0.24
140	CECR2	0.34
141	CECR2	0.39
142	CECR2	0.29
143	CECR2	0.40
144	CECR2	0.43
145	CECR2	0.41
147	CECR2	0.51
158	CECR2	0.79
160	CECR2	0.18
162	CECR2	0.12
163	CECR2	0.091
164	CECR2	0.21
165	CECR2	0.087
167	CECR2	0.12
168	CECR2	0.042
169	CECR2	0.023
170	CECR2	0.042
172	CECR2	1.0
173	CECR2	0.99
174	CECR2	0.59
175	CECR2	0.76
176	CECR2	0.93
177	CECR2	0.69
178	CECR2	0.74
181	CECR2	0.73
182	CECR2	0.41
183	CECR2	0.49
184	CECR2	0.47
185	CECR2	0.91
186	CECR2	0.44
187	CECR2	0.79
188	CECR2	2.0
189	CECR2	1.0
191	CECR2	0.59
192	CECR2	1.4
197	CECR2	0.73
201	CECR2	0.99
202	CECR2	1.3
203	CECR2	1.1
204	CECR2	1.1
205	CECR2	0.71
206	CECR2	0.37
207	CECR2	0.81
208	CECR2	1.2
211	CECR2	2.2
212	CECR2	1.7
213	CECR2	0.71
214	CECR2	0.66
216	CECR2	1.2
218	CECR2	0.77
220	CECR2	1.1
221	CECR2	0.67
223	CECR2	0.97
224	CECR2	0.78
225	CECR2	1.4
226	CECR2	0.70

10

20

30

40

【表 19 - 4】

227	CECR2	2.0
229	CECR2	0.64
230	CECR2	0.79
232	CECR2	1.2
233	CECR2	0.77
234	CECR2	1.0
239	CECR2	2.3
241	CECR2	1.1
242	CECR2	1.4
243	CECR2	2.0
244	CECR2	19
249	CECR2	4.8
251	CECR2	6.2
253	CECR2	0.98
254	CECR2	0.70
266	CECR2	0.030
267	CECR2	0.017
268	CECR2	0.023
269	CECR2	0.033
270	CECR2	0.018
271	CECR2	0.011
272	CECR2	0.035
273	CECR2	4.90
274	CECR2	0.074
275	CECR2	0.11
276	CECR2	0.038
277	CECR2	0.053
278	CECR2	0.057
279	CECR2	0.012
280	CECR2	0.049
281	CECR2	0.032
282	CECR2	0.067
283	CECR2	0.044
284	CECR2	0.053
285	CECR2	0.15
286	CECR2	0.041
287	CECR2	0.084
288	CECR2	0.041
289	CECR2	0.045
290	CECR2	0.050
291	CECR2	0.140
4	TAF-1	0.32
10	TAF-1	4.7
14	TAF-1	3.7
15	TAF-1	0.97
16	TAF-1	6.0
17	TAF-1	3.6
20	TAF-1	1.5
24	TAF-1	0.15
25	TAF-1	0.69
27	TAF-1	6.9
36	TAF-1	1.7
40	TAF-1	0.069
42	TAF-1	0.21
43	TAF-1	0.72
44	TAF-1	0.34
47	TAF-1	2.3
48	TAF-1	1.5
49	TAF-1	3.9

10

20

30

40

【表 19 - 5】

51	TAF-1	4.4
52	TAF-1	7.1
53	TAF-1	8.2
54	TAF-1	2.9
56	TAF-1	2.5
58	TAF-1	1.5
63	TAF-1	4.7
70	TAF-1	6.4
71	TAF-1	3.0
81	TAF-1	0.71
82	TAF-1	7.0
83	TAF-1	0.67
84	TAF-1	5.7
100	TAF-1	1.7
130	TAF-1	1.2
133	TAF-1	0.85
135	TAF-1	1.3
137	TAF-1	0.51
148	TAF-1	0.44
149	TAF-1	0.32
150	TAF-1	0.36
151	TAF-1	0.55
152	TAF-1	0.57
153	TAF-1	0.49
154	TAF-1	0.53
155	TAF-1	0.33
156	TAF-1	0.99
157	TAF-1	1.6
166	TAF-1	2.1
171	TAF-1	0.26
180	TAF-1	0.16
193	TAF-1	1.6
199	TAF-1	18
200	TAF-1	8.0
209	TAF-1	0.58
210	TAF-1	5.3
219	TAF-1	3.6
228	TAF-1	3.3
231	TAF-1	9.9
235	TAF-1	9.9
236	TAF-1	14
238	TAF-1	2.1
240	TAF-1	3.4
250	TAF-1	14
252	TAF-1	5.0
255	TAF-1	4.8

【0312】

多数の実施形態を記載しているが、これらの実施例を、本明細書中に記載の化合物および方法を利用する他の実施形態を得るために変更することができる。したがって、本発明の範囲を、例で示した特定の実施形態ではなく添付の特許請求の範囲によって定義すべきである。

本発明の実施形態の一部の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

式(I)

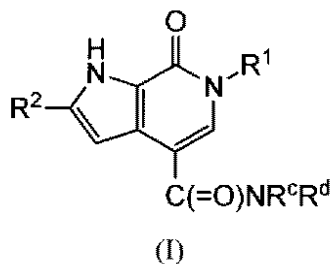
10

20

30

40

【化 1 6 3】



10

の化合物またはその塩であって、式中、

R^1 は、H、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、またはカルボシクリルであり、ここで、 R^1 の $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、およびカルボシクリルの各々は、1つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換され；

R^2 は、H、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、または $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルであり、ここで、 R^2 の $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 12}$ アルキニル、および $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルの各々は、1つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換され；

各 R^a は、オキソ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-O-C(O)-O-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)₂-R^v、-O-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-O-R^v、-N(R^v)-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)₂-R^v、-N(R^v)-S(O)-N(R^v)₂、および -N(R^v)-S(O)₂-N(R^v)₂ から独立して選択され、ここで、任意の $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-S(O)-N(R^v)₂、-S(O)₂-N(R^v)₂、-O-R^v、-S-R^v、-O-C(O)-R^v、-C(O)-R^v、-C(O)-O-R^v、-S(O)-R^v、-S(O)₂-R^v、-C(O)-N(R^v)₂、-N(R^v)-C(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)-R^v、-N(R^v)-S(O)₂-R^v、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

20

30

各 R^b は、オキソ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^w)₂、-CN、-C(O)-N(R^w)₂、-S(O)-N(R^w)₂、-S(O)₂-N(R^w)₂、-O-R^w、-S-R^w、-O-C(O)-R^w、-O-C(O)-O-R^w、-C(O)-R^w、-C(O)-O-R^w、-S(O)-R^w、-S(O)₂-R^w、-O-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)-O-R^w、-N(R^w)-C(O)-N(R^w)₂、-N(R^w)-C(O)-R^w、-N(R^w)-S(O)-R^w、-N(R^w)-S(O)₂-R^w、-N(R^w)-S(O)-N(R^w)₂、および -N(R^w)-S(O)₂-N(R^w)₂ から独立して選択され、ここで、任意の $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、ハロ、-NO₂、-N(R^w)₂、-CN、-C(O)-N(R^w)₂、-S(O)-N(R^w)₂、-S(O)₂-N(R^w)₂、-O-R^w、-S-R^w、-O-C(O)-R^w、-C(O)-

40

50

R^w 、 $-C(O)-O-R^w$ 、 $-S(O)-R^w$ 、 $-S(O)_2-R^w$ 、 $-C(O)-N(R^w)_2$ 、 $-N(R^w)-C(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)-R^w$ 、 $-N(R^w)-S(O)_2-R^w$ 、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

R^c および R^d は各々、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、該置換基の任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；

または、 R^c および R^d が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し、ここで、任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、ハロおよび C_{1-6}

10

20

30

40

50

アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され；

各 R^h は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または、2 つの R^h が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

10

各 R^v は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または 2 つの R^v が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し；

20

各 R^w は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されるか；または 2 つの R^w が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、ハロ、ならびにオキソおよびハロから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成する、化合物またはその塩。

30

(項目 2)

R^1 は C_{1-12} アルキルまたは C_{2-12} アルケニルであり、ここで、 C_{1-12} アルキルおよび C_{2-12} アルケニルは各々、1 つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R^1 は C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルは各々、1 つまたは複数の R^a 基で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 は C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルは各々、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^v)₂、-O- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-C(O)- R^v 、および -C(O)-O- R^v から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物。

40

(項目 5)

R^1 は C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルは各々、カルボシクリル、-F、-Cl、-O- R^v 、-O-C(O)- R^v 、-C(O)- R^v 、および -C(O)-O- R^v から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

50

R^1 は C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルは各々、 C_{3-6} シクロアルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

R^1 は、メチル、ブチル、2 - プロペニル、2 - ブテン - 1 - イル、3 - ブテン - 1 - イル、または 2 - シクロプロピルエチルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

R^2 は H または C_{1-12} アルキルであり、ここで、各 C_{1-12} アルキルは、1 つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

R^2 は H または C_{1-6} アルキルであり、ここで、各 C_{1-6} アルキルは、1 つまたは複数の R^b 基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

R^2 は H または C_{1-6} アルキルであり、ここで、各 C_{1-12} アルキルは、1 つまたは複数のカルボシクリル、- F、- Cl、- O - R^w 、- O - C(O) - R^w 、- C(O) - R^w 、- C(O) - O - R^w で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 11)

R^2 は、H またはメチルである、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 12)

R^2 は H である、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 13)

R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、またはカルボシクリルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよびカルボシクリルは各々、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^v)₂、- CN、- C(O) - N(R^h)₂、- S(O) - N(R^h)₂、- S(O)₂ - N(R^h)₂、- O - R^h 、- S - R^h 、- O - C(O) - R^h 、- O - C(O) - O - R^h 、- C(O) - R^h 、- C(O) - O - R^h 、- S(O) - R^h 、- S(O)₂ - R^h 、- O - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - O - R^h 、- N(R^h) - C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - R^h 、- N(R^h) - S(O) - R^h 、- N(R^h) - S(O)₂ - R^h 、- N(R^h) - S(O) - N(R^h)₂、および - N(R^h) - S(O)₂ - N(R^h)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、該置換基の任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、- NO₂、- N(R^h)₂、- CN、- C(O) - N(R^h)₂、- S(O) - N(R^h)₂、- S(O)₂ - N(R^h)₂、- O - R^h 、- S - R^h 、- O - C(O) - R^h 、- C(O) - R^h 、- C(O) - O - R^h 、- S(O) - R^h 、- S(O)₂ - R^h 、- C(O) - N(R^h)₂、- N(R^h) - C(O) - R^h 、- N(R^h) - S(O) - R^h 、N(R^h) - S(O)₂ - R^h 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該カルボシクリルおよび C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ、- O - R^h 、ヘテロシクリル、ならびにハロおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 14)

R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルは各々、- O - R^h から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目15)

R^c は、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、または2-メトキシエチルである、項目1～12のいずれか1項に記載の化合物。

(項目16)

R^c は水素である、項目1～12のいずれか1項に記載の化合物。

(項目17)

R^c は、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、または2-メトキシエチルである、項目1～12のいずれか1項に記載の化合物。

(項目18)

R^d は、C₁～₆ アルキル、カルボシクリル、またはヘテロシクリルであり、ここで、C₁～₆ アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは各々、オキソ、C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^h)₂、-S(O)-N(R^h)₂、-S(O)₂-N(R^h)₂、-O-R^h、-S-R^h、-O-C(O)-R^h、-O-C(O)-O-R^h、-C(O)-R^h、-C(O)-O-R^h、-S(O)-R^h、-S(O)₂-R^h、-O-C(O)-N(R^h)₂、-N(R^h)-C(O)-OR^h、-N(R^h)-C(O)-N(R^h)₂、-N(R^h)-C(O)-R^h、-N(R^h)-S(O)-R^h、-N(R^h)-S(O)₂-R^h、-N(R^h)-S(O)-N(R^h)₂、および-N(R^h)-S(O)₂-N(R^h)₂から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、ここで、該置換基の任意のC₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、-NO₂、-N(R^h)₂、-CN、-C(O)-N(R^h)₂、-S(O)-N(R^h)₂、-S(O)₂-N(R^h)₂、-O-R^h、-S-R^h、-O-C(O)-R^h、-C(O)-R^h、-C(O)-O-R^h、-S(O)-R^h、-S(O)₂-R^h、-C(O)-N(R^h)₂、-N(R^h)-C(O)-R^h、-N(R^h)-S(O)-R^h、N(R^h)-S(O)₂-R^h、およびC₁～₆ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、およびC₁～₆ アルキルは、オキソ、ハロ、C₁～₆ アルキル、シアノ、-O-R^h、ヘテロシクリル、ならびにハロおよびC₁～₆ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目1～17のいずれか1項に記載の化合物。

(項目19)

R^d は、オキソ、C₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-N(R^v)₂、-CN、-C(O)-N(R^h)₂、-S(O)-N(R^h)₂、-S(O)₂-N(R^h)₂、-O-R^h、-S-R^h、-O-C(O)-R^h、-O-C(O)-O-R^h、-C(O)-R^h、-C(O)-O-R^h、-S(O)-R^h、-S(O)₂-R^h、-O-C(O)-N(R^h)₂、-N(R^h)-C(O)-OR^h、-N(R^h)-C(O)-N(R^h)₂、-N(R^h)-C(O)-R^h、-N(R^h)-S(O)-R^h、-N(R^h)-S(O)₂-R^h、-N(R^h)-S(O)-N(R^h)₂、および-N(R^h)-S(O)₂-N(R^h)₂から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたC₁～₆ アルキルであり、ここで、該置換基の任意のC₁～₆ アルキル、C₂～₆ アルケニル、C₂～₆ アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハロ、-NO₂、-N(R^h)₂、-CN、-C(O)-N(R^h)₂、-S(O)-N(R^h)₂、-S(O)₂-N(R^h)₂、-O-R^h、-S-R^h、-O-C(O)-R^h、-C(O)-R^h、-C(O)-O-R^h、-S(O)-R^h、-S(O)₂-R^h、-C(O)-N(R^h)₂、-N(R^h)-C(O)-R^h、-N(R^h)-S(O)-R^h、N(R^h)-S(O)₂-R^h、およびC₁～₆ アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目1～17のいずれか1項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハ口、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハ口および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目1~17のいずれか1項に記載の化合物。

(項目20)

R^d は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたカルボシクリルであり、ここで、該置換基の任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハ口、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハ口、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハ口および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目1~17のいずれか1項に記載の化合物。

(項目21)

R^d は、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^v)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-O-C(O)-O-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-O-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-OR^h$ 、 $-N(R^h)-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-N(R^h)_2$ 、および $-N(R^h)-S(O)_2-N(R^h)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、ここで、該置換基の任意の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、オキソ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ハ口、 $-NO_2$ 、 $-N(R^h)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)-N(R^h)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^h)_2$ 、 $-O-R^h$ 、 $-S-R^h$ 、 $-O-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-R^h$ 、 $-C(O)-O-R^h$ 、 $-S(O)-R^h$ 、 $-S(O)_2-R^h$ 、 $-C(O)-N(R^h)_2$ 、 $-N(R^h)-C(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)-R^h$ 、 $-N(R^h)-S(O)_2-R^h$ 、および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該ヘテロシクリル、カルボシクリル、および C_{1-6} アルキルは、オキソ、ハ口、 C_{1-6} アルキル、シアノ、 $-O-R^h$ 、ヘテロシクリル、ならびにハ口および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されたカルボシクリルから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目

10

20

30

40

50

1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 22)

R^c および R^d が、それらが結合する窒素とともに、オキソ、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^h)₂、- CN、- C(O)-N(R^h)₂、- S(O)-N(R^v)₂、- S(O)₂-N(R^h)₂、- O-R^h、- S-R^h、- O-C(O)-R^h、- O-C(O)-O-R^h、- C(O)-R^h、- C(O)-O-R^h、- S(O)-R^h、- S(O)₂-R^h、- O-C(O)-N(R^h)₂、- N(R^h)-C(O)-OR^h、- N(R^h)-C(O)-N(R^h)₂、- N(R^h)-C(O)-R^h、- N(R^h)-S(O)-R^h、- N(R^h)-S(O)₂-R^h、- N(R^h)-S(O)-N(R^h)₂、および - N(R^h)-S(O)₂-N(R^h)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されたヘテロシクリルを形成し、ここで、任意の C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、C₁ ~ 6 アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^h)₂、- CN、- C(O)-N(R^h)₂、- S(O)-N(R^h)₂、- S(O)₂-N(R^h)₂、- O-R^h、- S-R^h、- O-C(O)-R^h、- O-C(O)-O-R^h、- C(O)-R^h、- C(O)-O-R^h、- S(O)-R^h、- S(O)₂-R^h、- O-C(O)-N(R^h)₂、- N(R^h)-C(O)-OR^h、- N(R^h)-C(O)-N(R^h)₂、- N(R^h)-C(O)-R^h、- N(R^h)-S(O)-R^h、- N(R^h)-S(O)₂-R^h、- N(R^h)-S(O)-N(R^h)₂、および - N(R^h)-S(O)₂-N(R^h)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 C₁ ~ 6 アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、八口および C₁ ~ 6 アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 23)

R^c および R^d が、それらが結合する窒素とともに、5 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリルまたは 8 ~ 12 員の二環式ヘテロシクリルを形成し、ここで、該単環式または二環式のヘテロシクリルは、オキソ、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^v)₂、- CN、- C(O)-N(R^h)₂、- S(O)-N(R^h)₂、- S(O)₂-N(R^h)₂、- O-R^h、- S-R^h、- O-C(O)-R^h、- O-C(O)-O-R^h、- C(O)-R^h、- C(O)-O-R^h、- S(O)-R^h、- S(O)₂-R^h、- O-C(O)-N(R^h)₂、- N(R^h)-C(O)-OR^h、- N(R^h)-C(O)-N(R^h)₂、- N(R^h)-C(O)-R^h、- N(R^h)-S(O)-R^h、- N(R^h)-S(O)₂-R^h、- N(R^h)-S(O)-N(R^h)₂、および - N(R^h)-S(O)₂-N(R^h)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、ここで、任意の C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、C₁ ~ 6 アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- F、- Cl、- Br、- I、- NO₂、- N(R^h)₂、- CN、- C(O)-N(R^h)₂、- S(O)-N(R^h)₂、- S(O)₂-N(R^h)₂、- O-R^h、- S-R^h、- O-C(O)-R^h、- O-C(O)-O-R^h、- C(O)-R^h、- C(O)-O-R^h、- S(O)-R^h、- S(O)₂-R^h、- O-C(O)-N(R^h)₂、- N(R^h)-C(O)-OR^h、- N(R^h)-C(O)-N(R^h)₂、- N(R^h)-C(O)-R^h、- N(R^h)-S(O)-R^h、- N(R^h)-S(O)₂-R^h、- N(R^h)-S(O)-N(R^h)₂、および - N(R^h)-S(O)₂-N(R^h)₂ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、該 C₁ ~ 6 アルキル、カルボシクリル、およびヘテロシクリルは、八口および C₁ ~ 6 アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

20

30

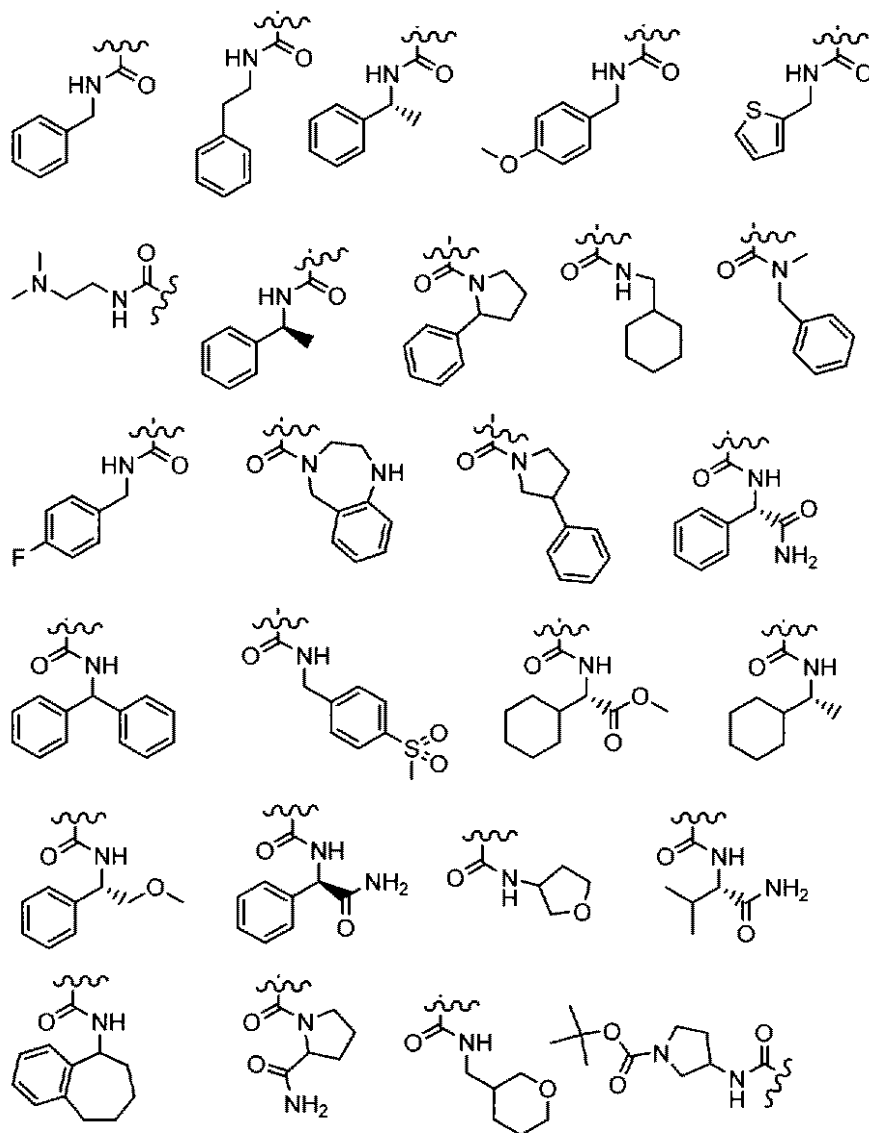
40

50

(項目 2 4)

- C (= O) N R ^c R ^d が、

【化 1 6 4】

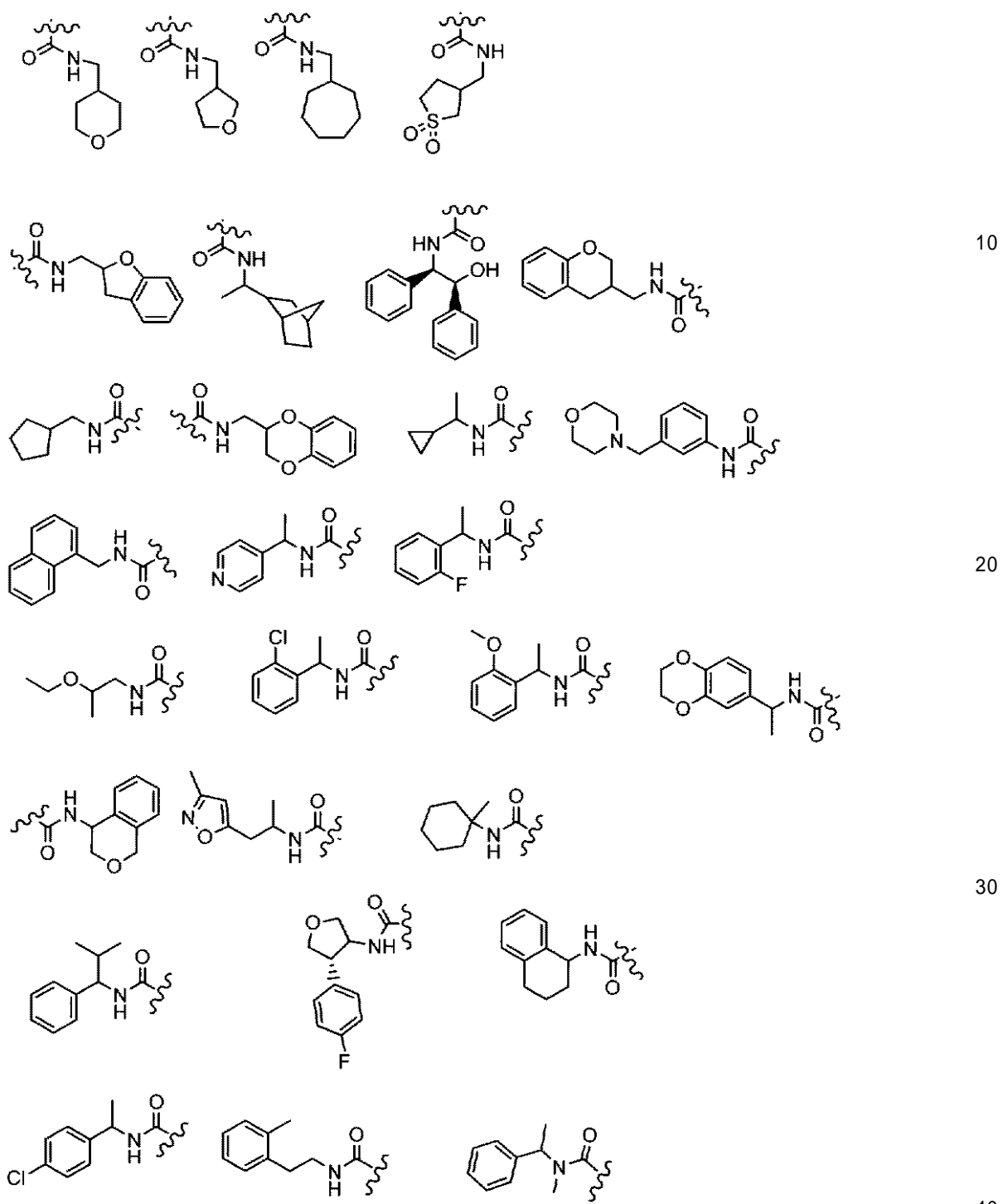


10

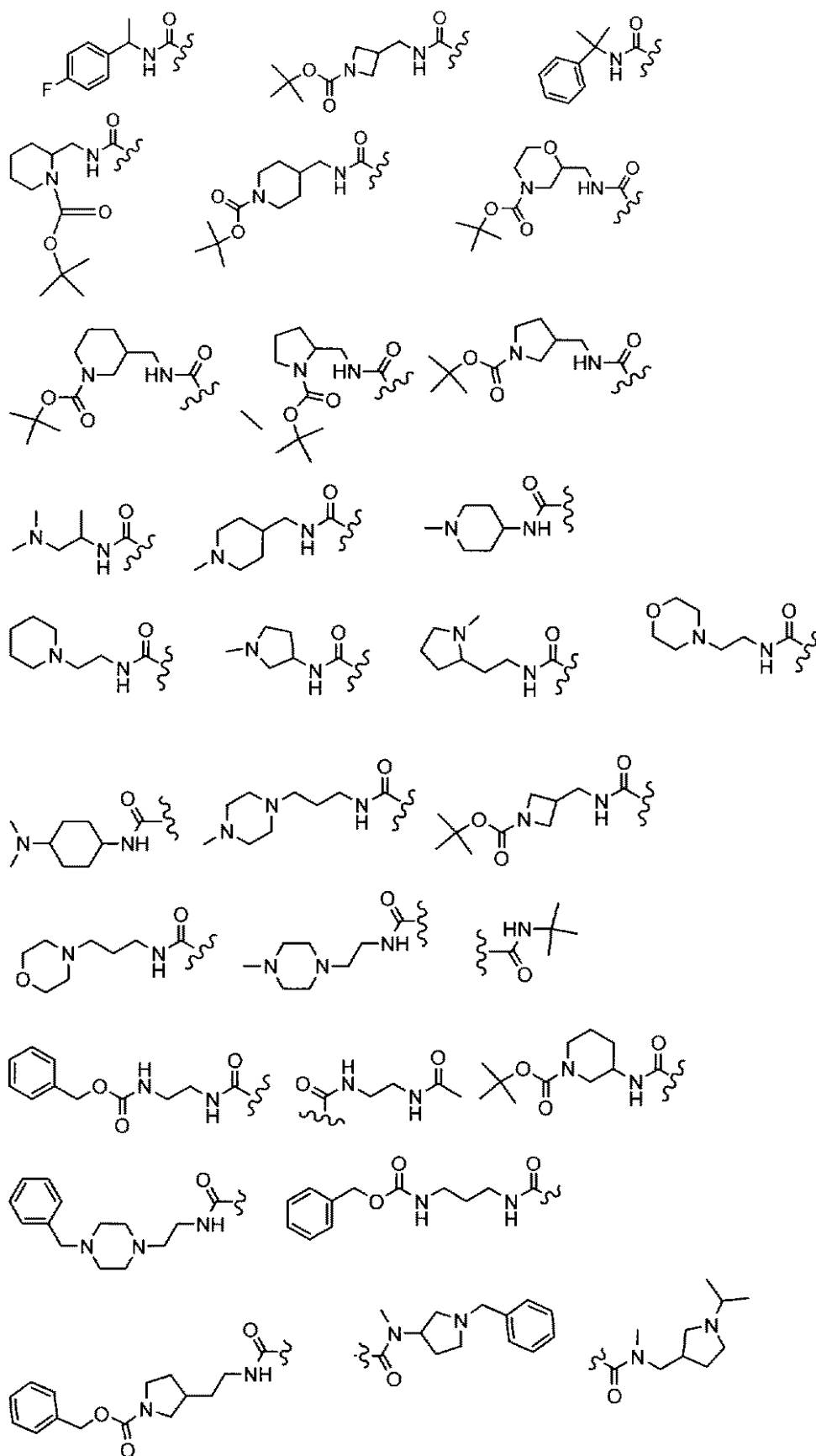
20

30

【化 1 6 5】



【化 1 6 6】



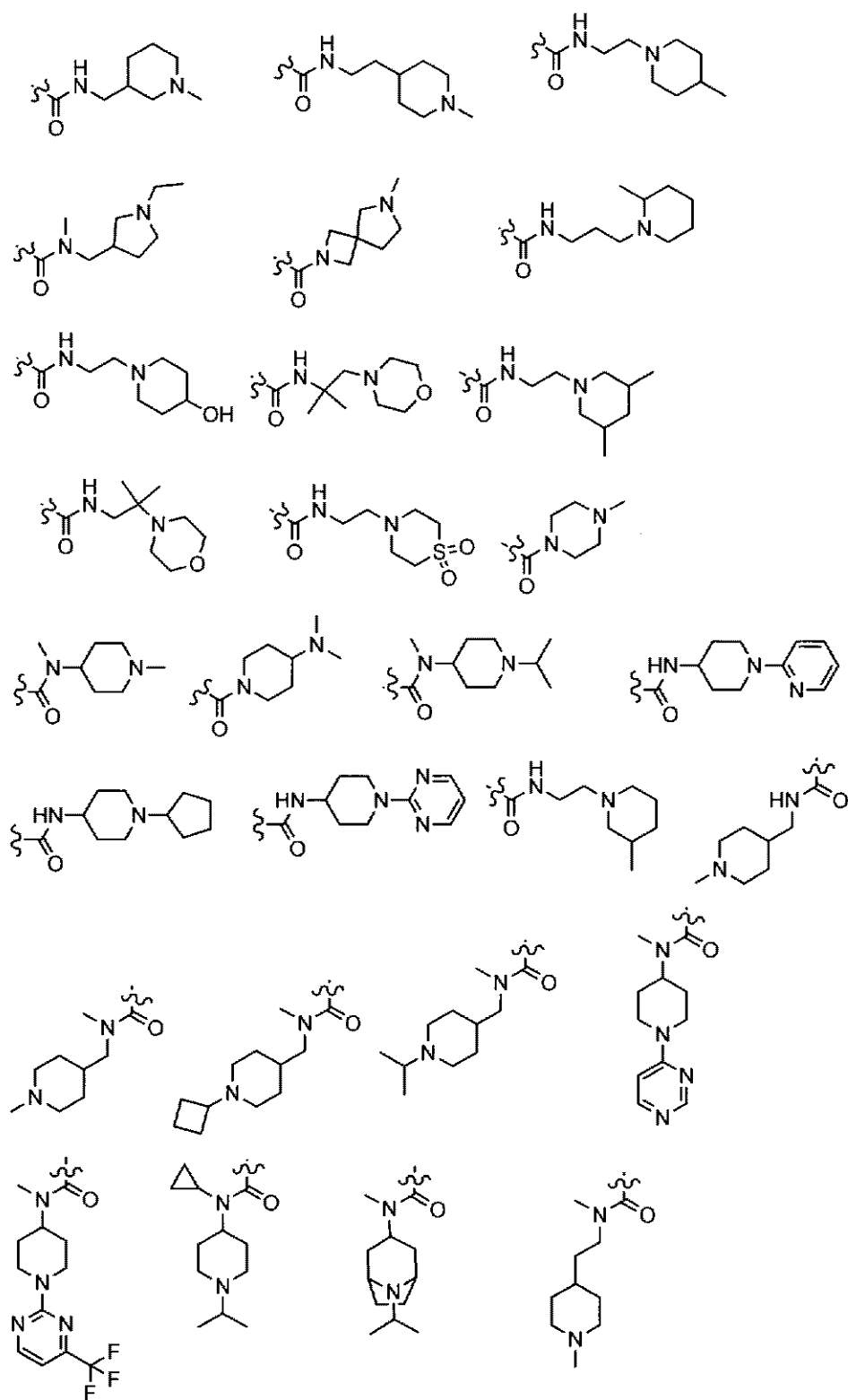
10

20

30

40

【化 1 6 7】



10

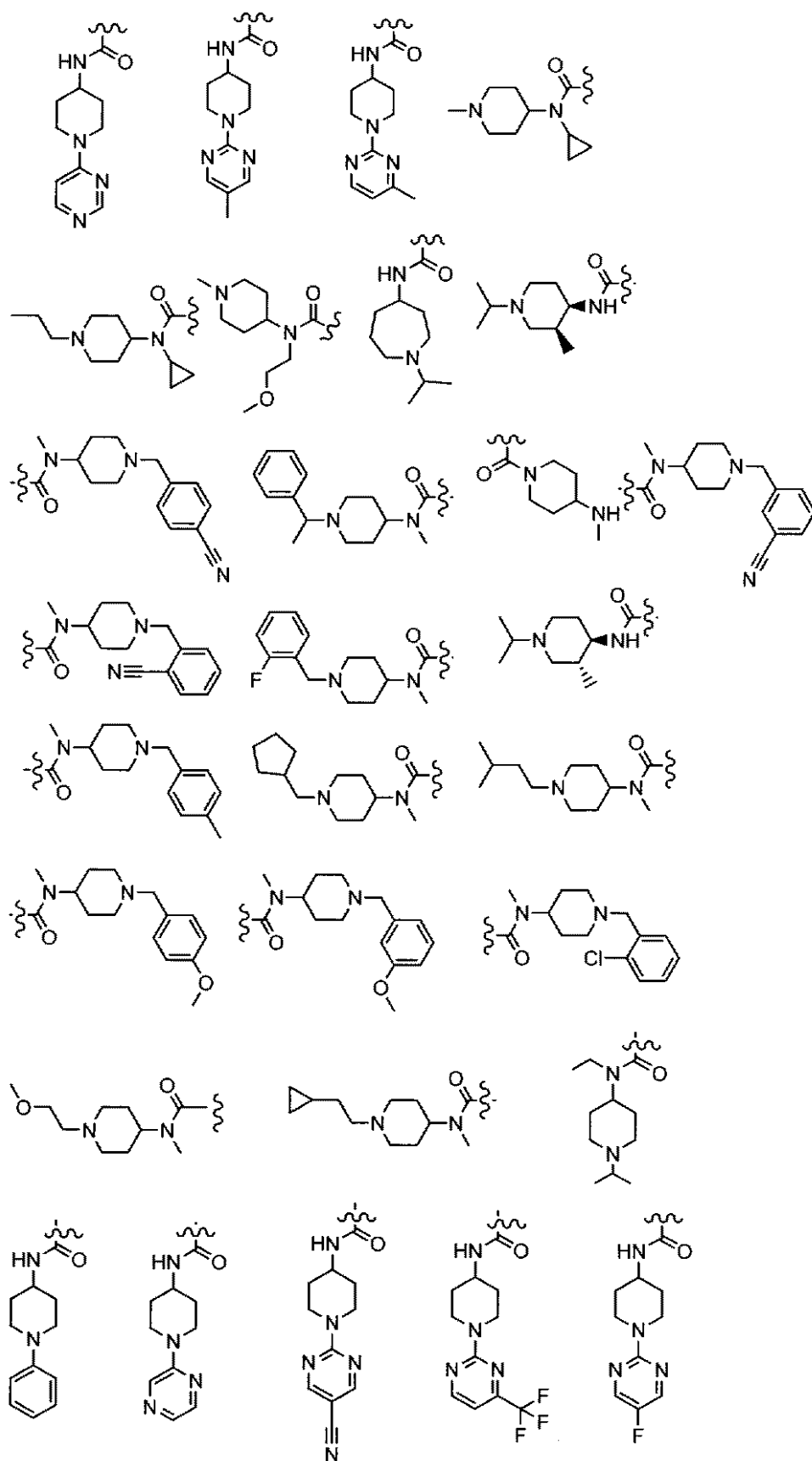
20

30

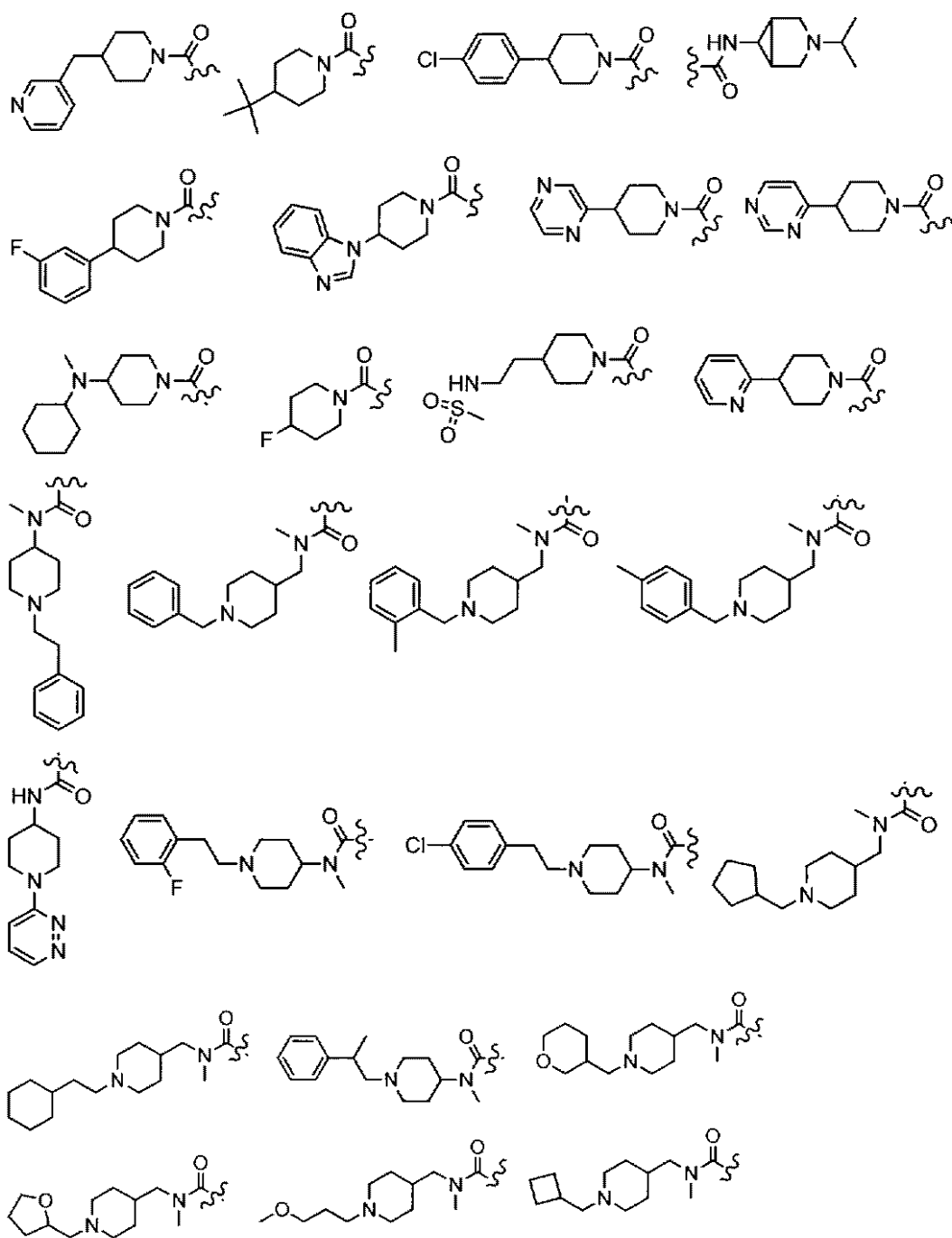
40

The image displays four chemical structures of piperidine derivatives, each featuring a piperidine ring substituted with a 1-oxo-3-methylpropyl group and a 4-substituent. The substituents are: 1) an isopropyl group, 2) a phenyl group, 3) a pyrimidin-2-yl group, and 4) a pyrimidin-2-yl group.

【化 1 6 9】



【化 170】



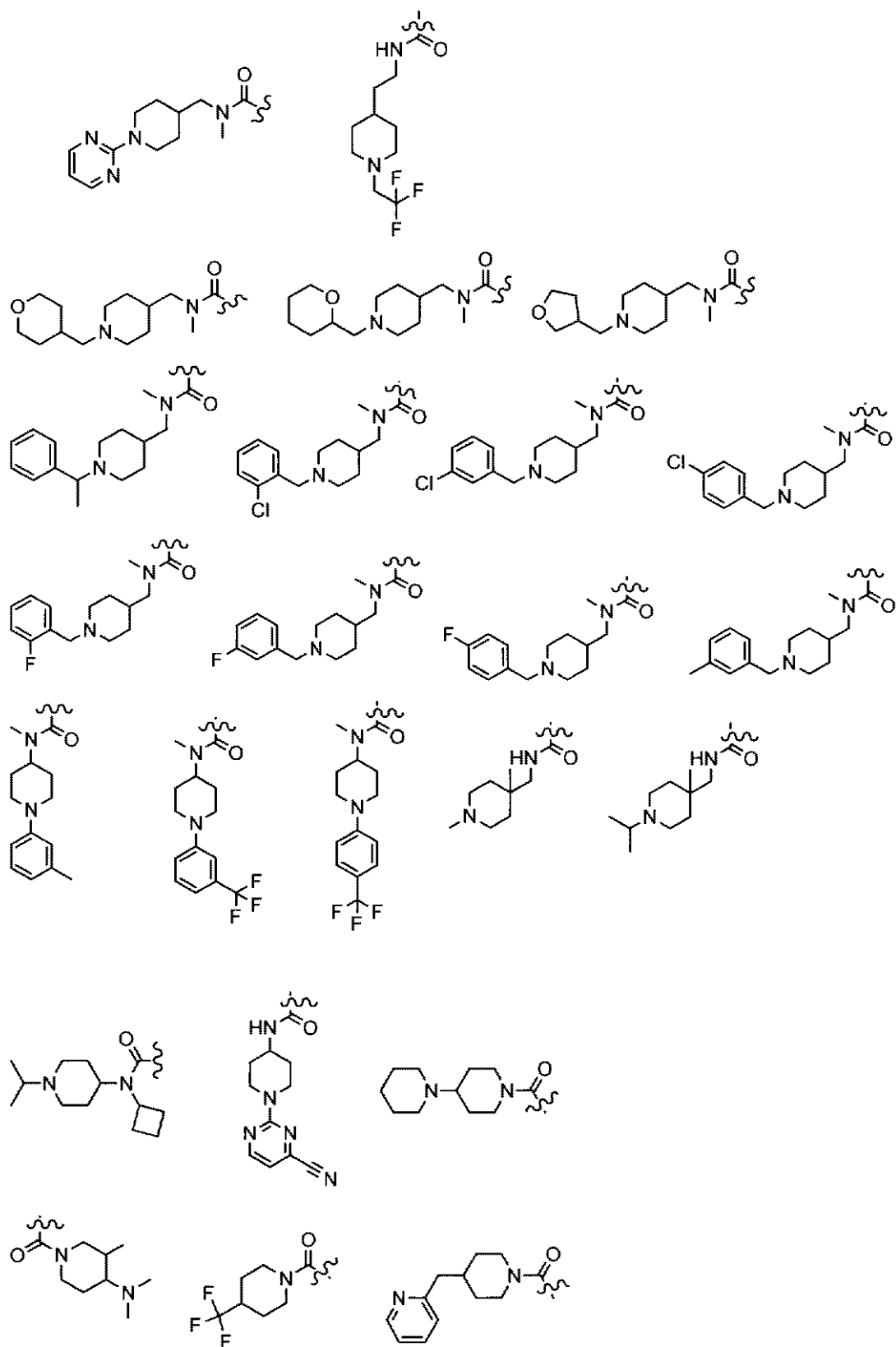
10

20

30

40

【化 171】



10

20

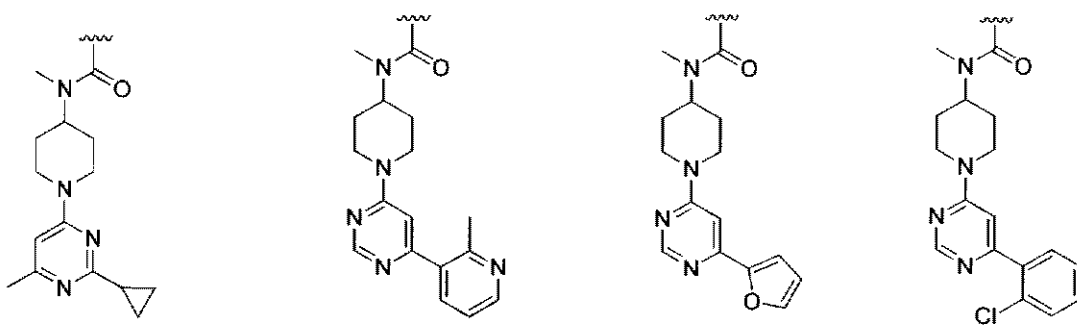
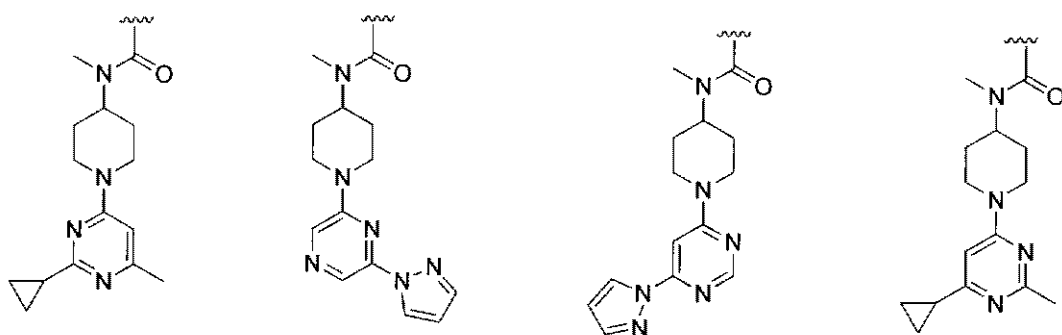
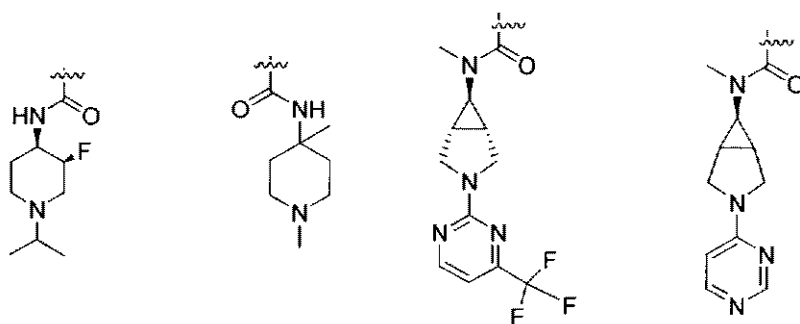
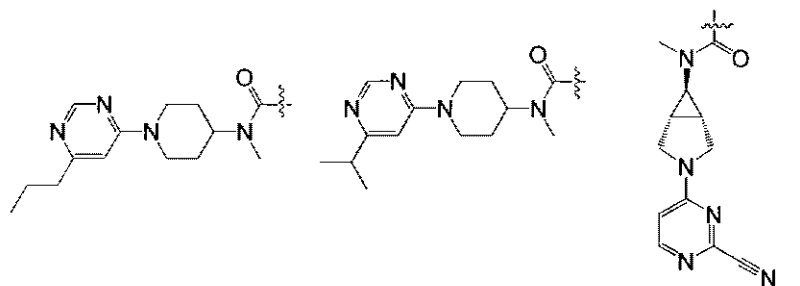
30

40

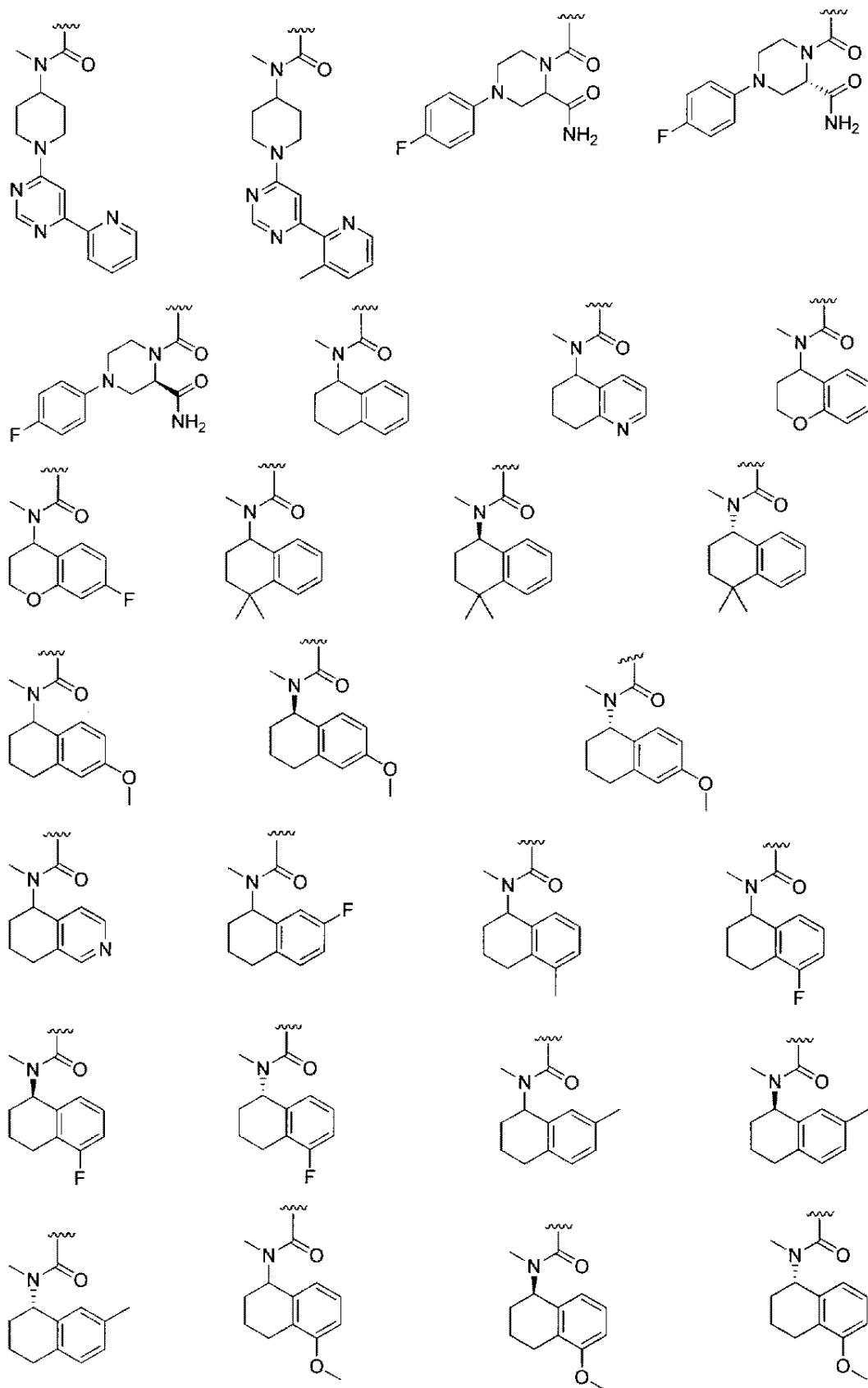
[illegible]

40

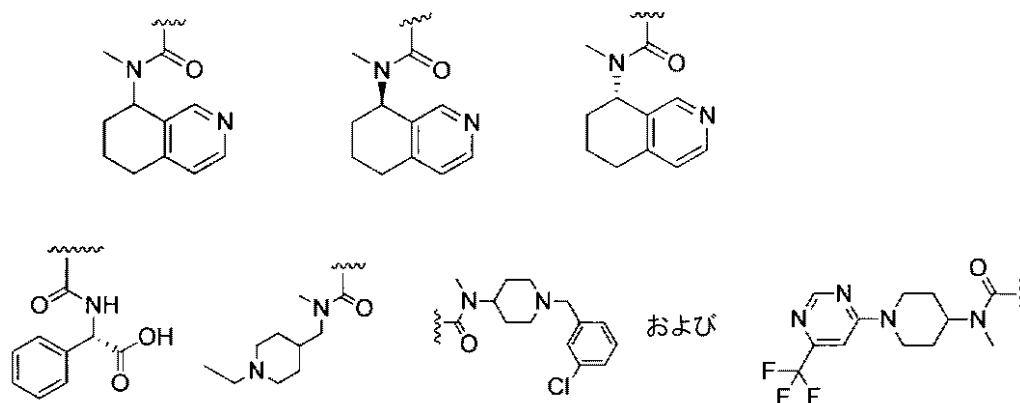
【化 173】



【化 174】



【化 1 7 5】



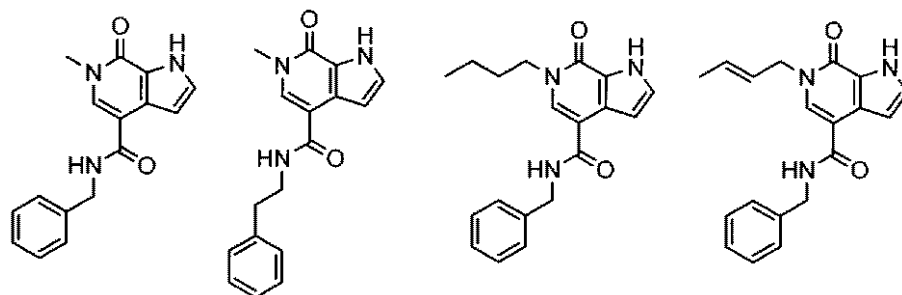
10

から選択される、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

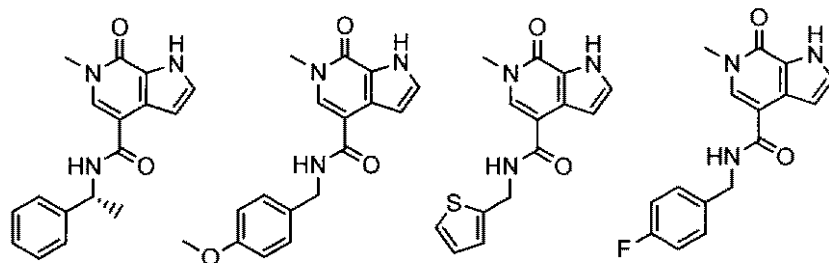
(項目 2 5)

以下の

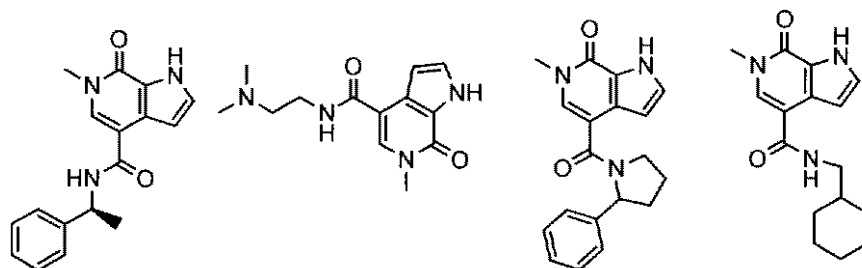
【化 1 7 6】



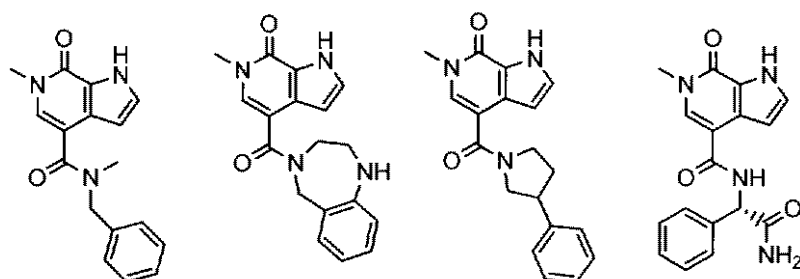
10



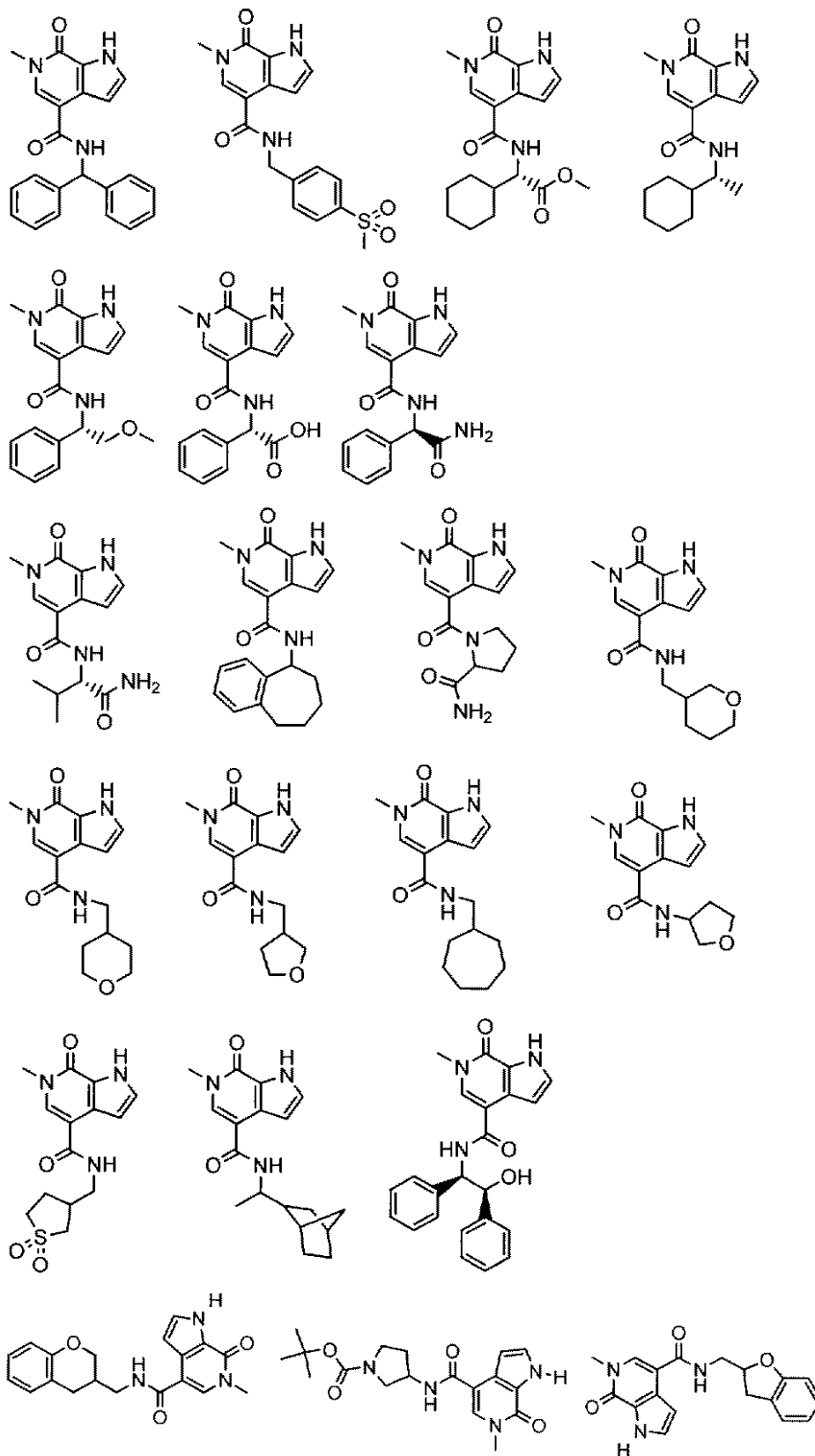
20



30



【化 177】



10

20

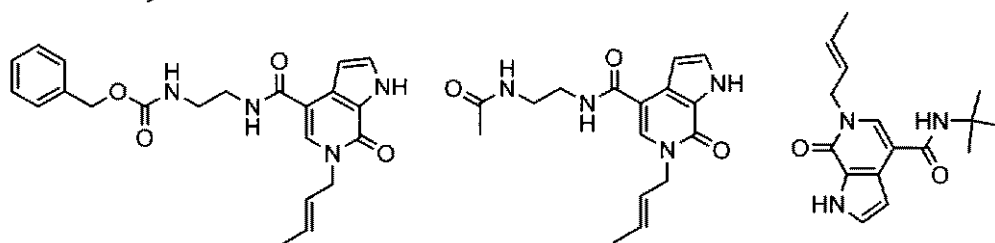
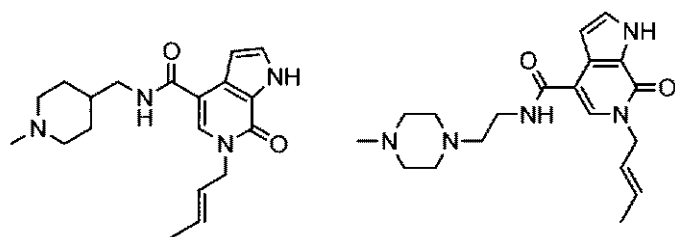
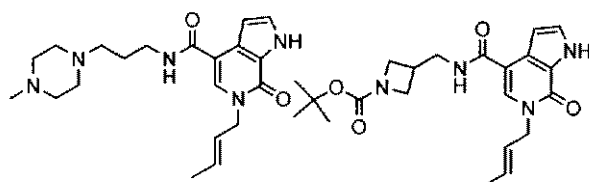
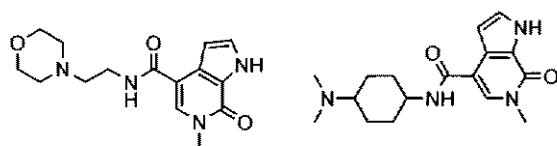
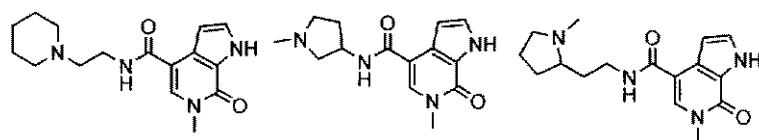
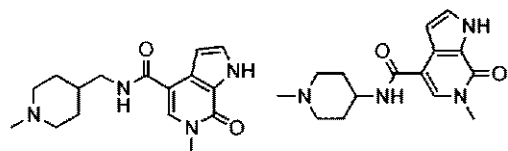
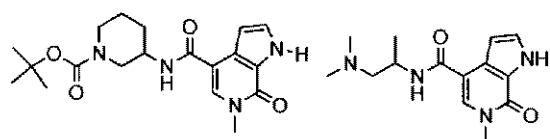
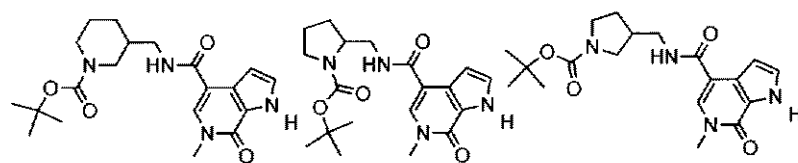
30

40

【化 1 7 8】



【化 179】



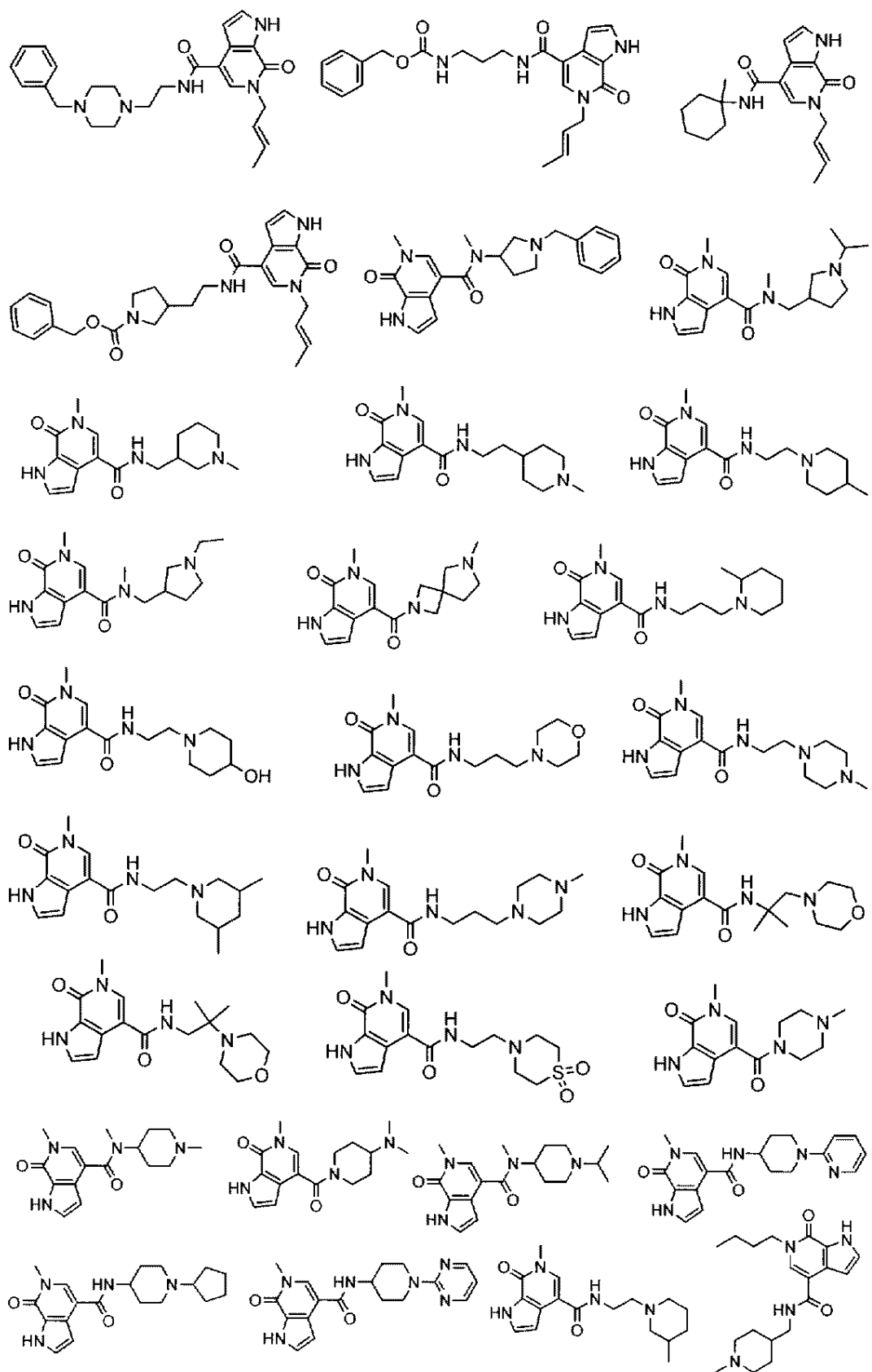
10

20

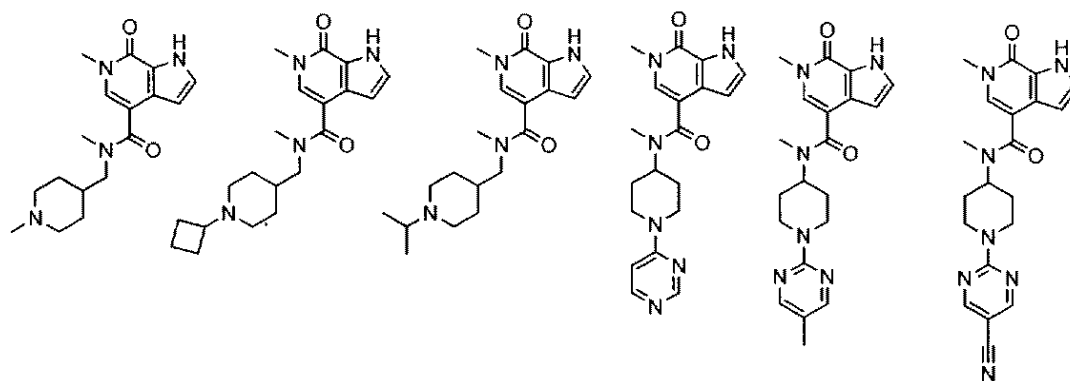
30

40

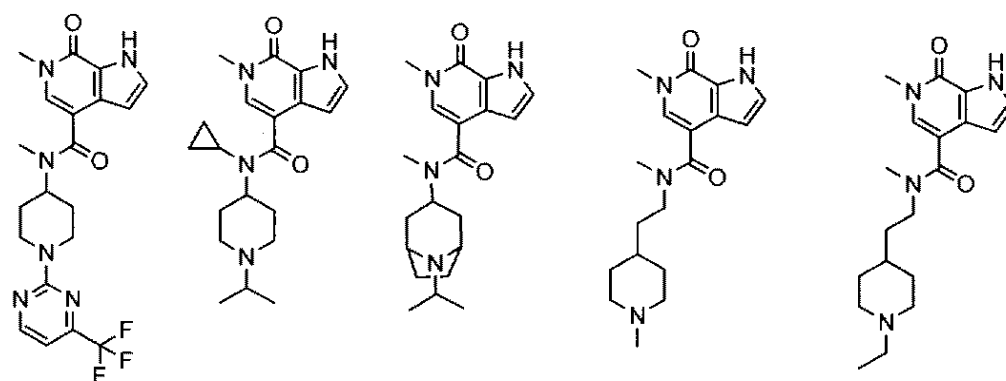
【化 180】



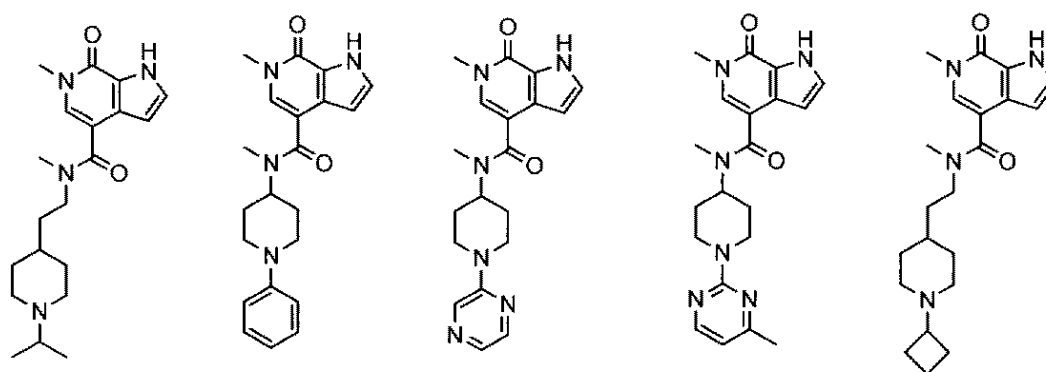
【化 1 8 1】



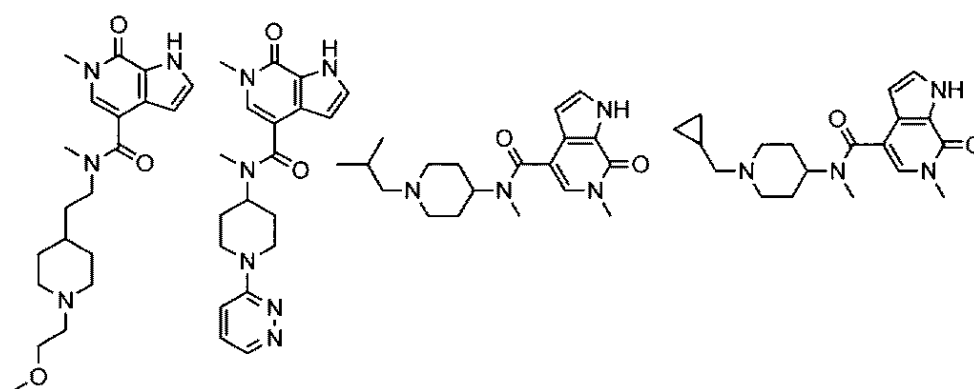
10



20

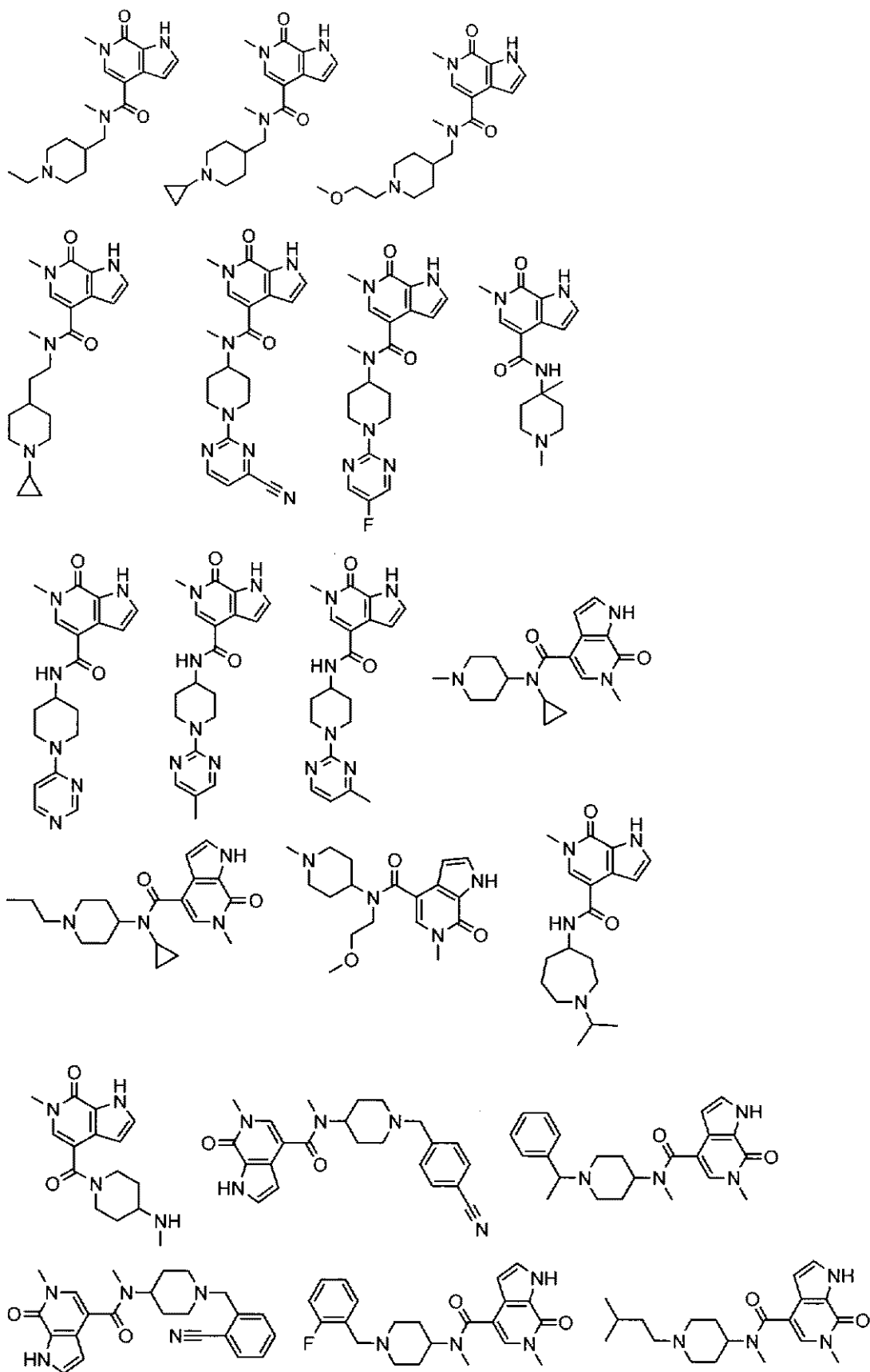


30

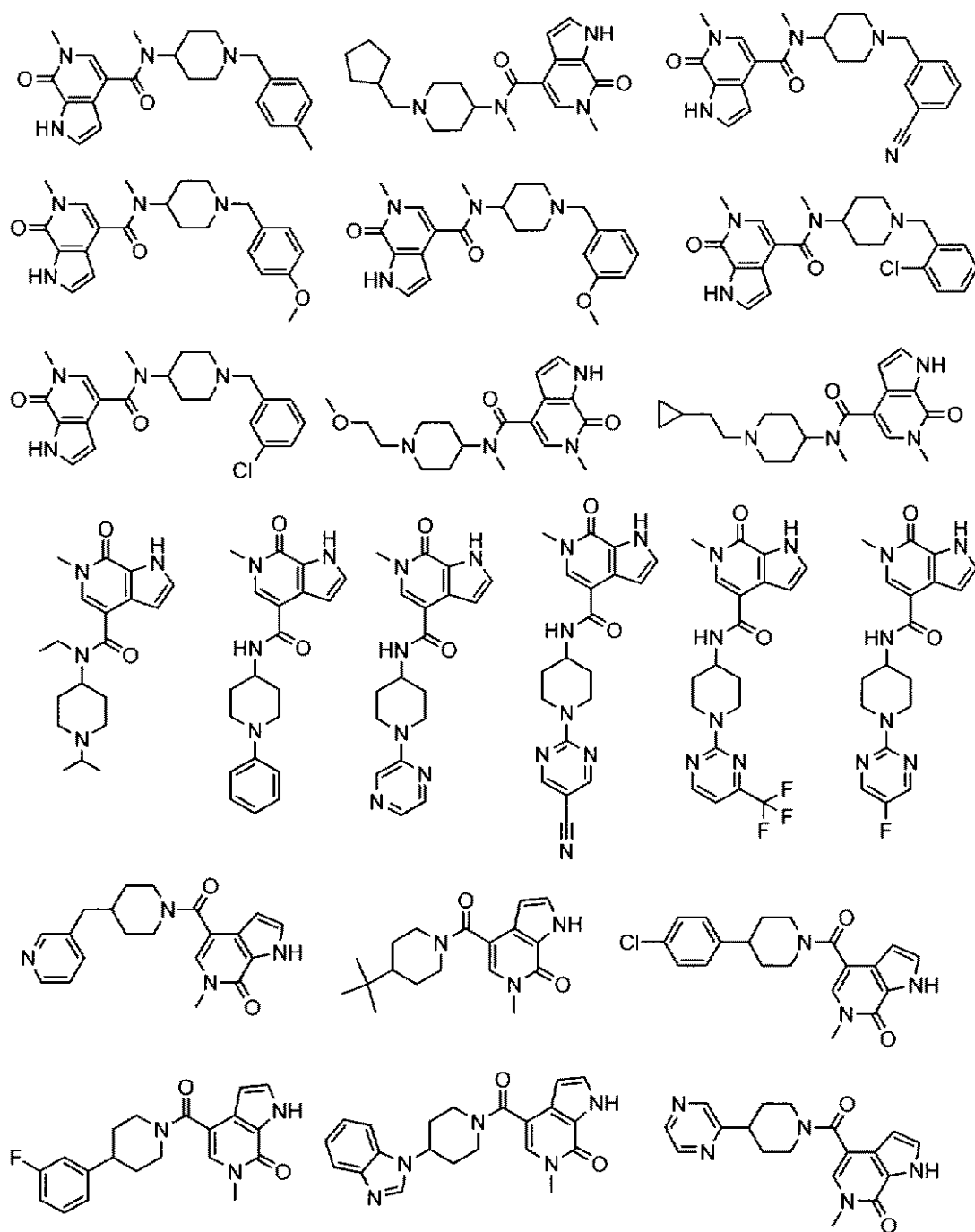


40

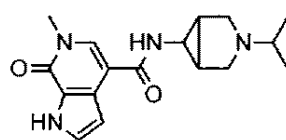
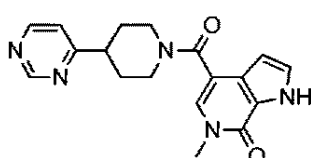
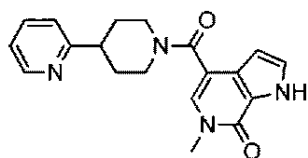
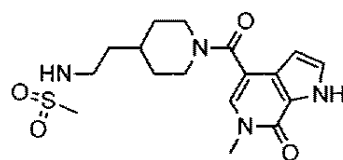
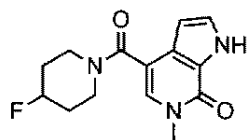
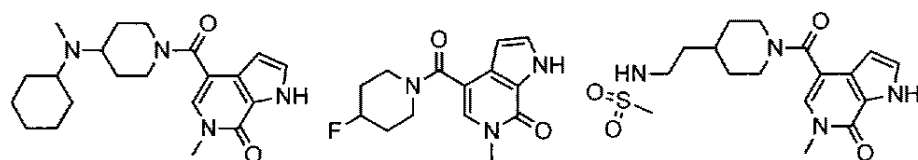
【化 1 8 2】



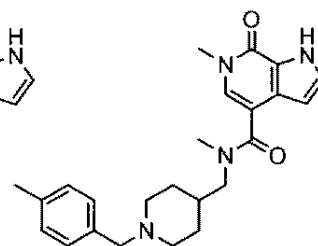
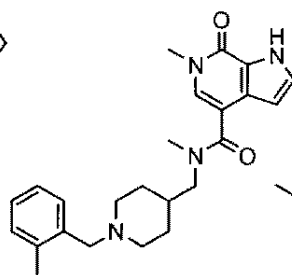
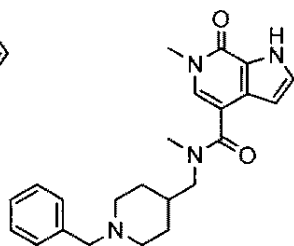
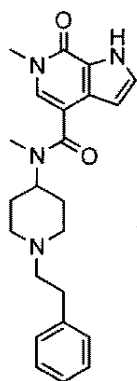
【化 1 8 3】



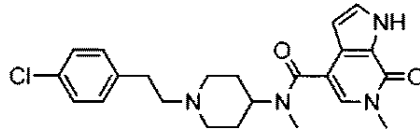
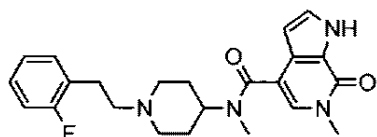
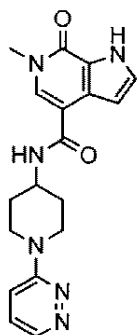
【化 1 8 4】



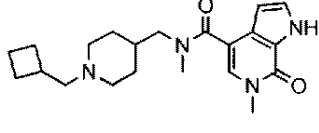
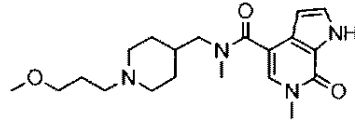
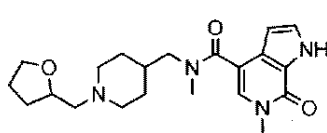
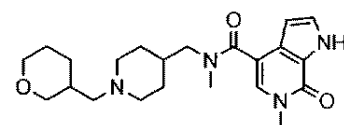
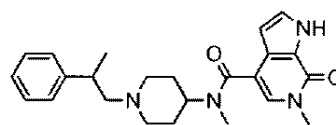
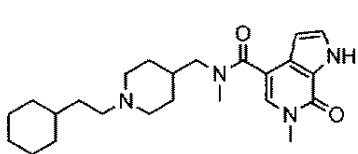
10



20



30



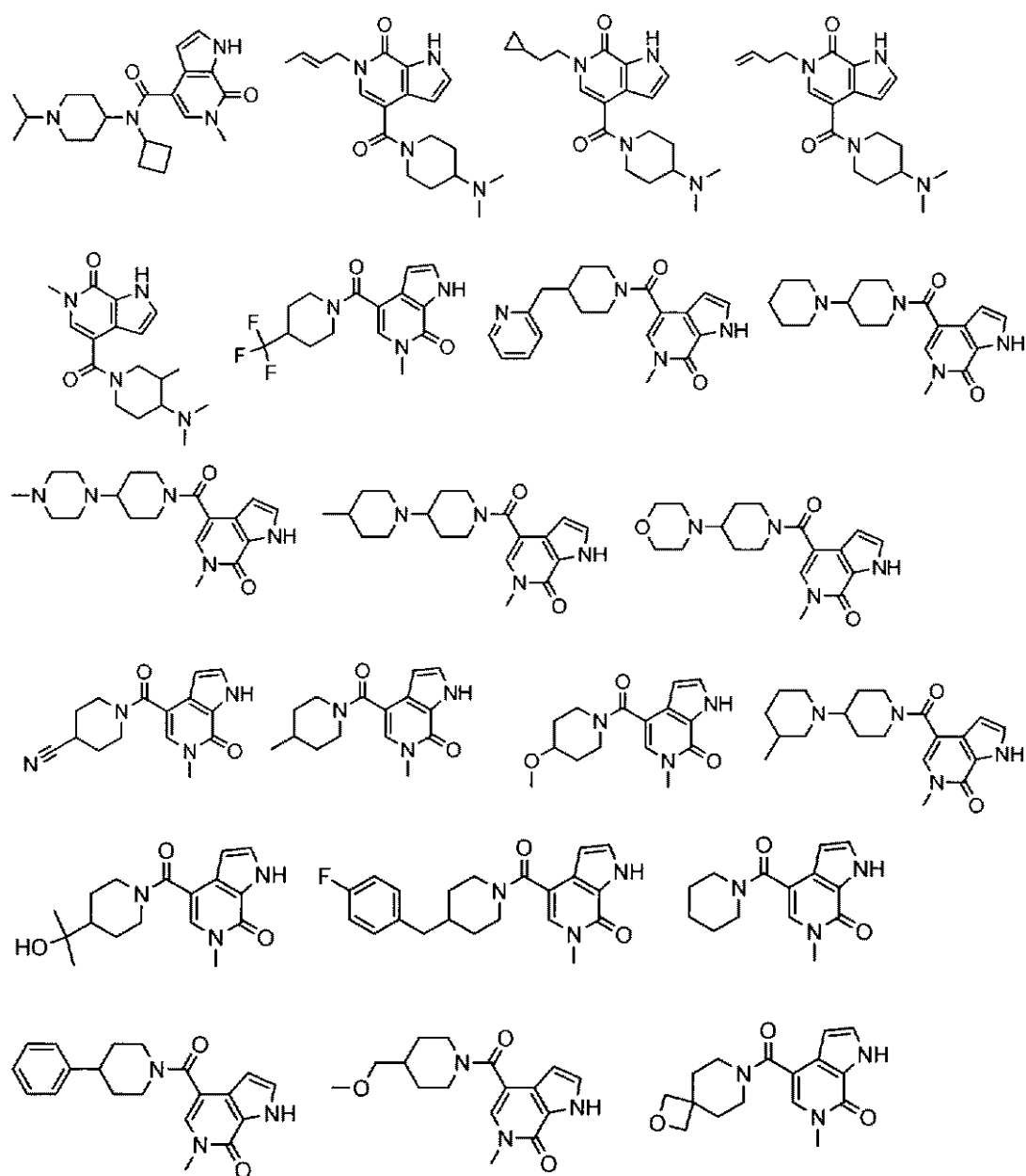
40

Chemical structures of 15 compounds (1a-1o) are displayed, all featuring a 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one core linked via an amide bond to various substituted piperidines.

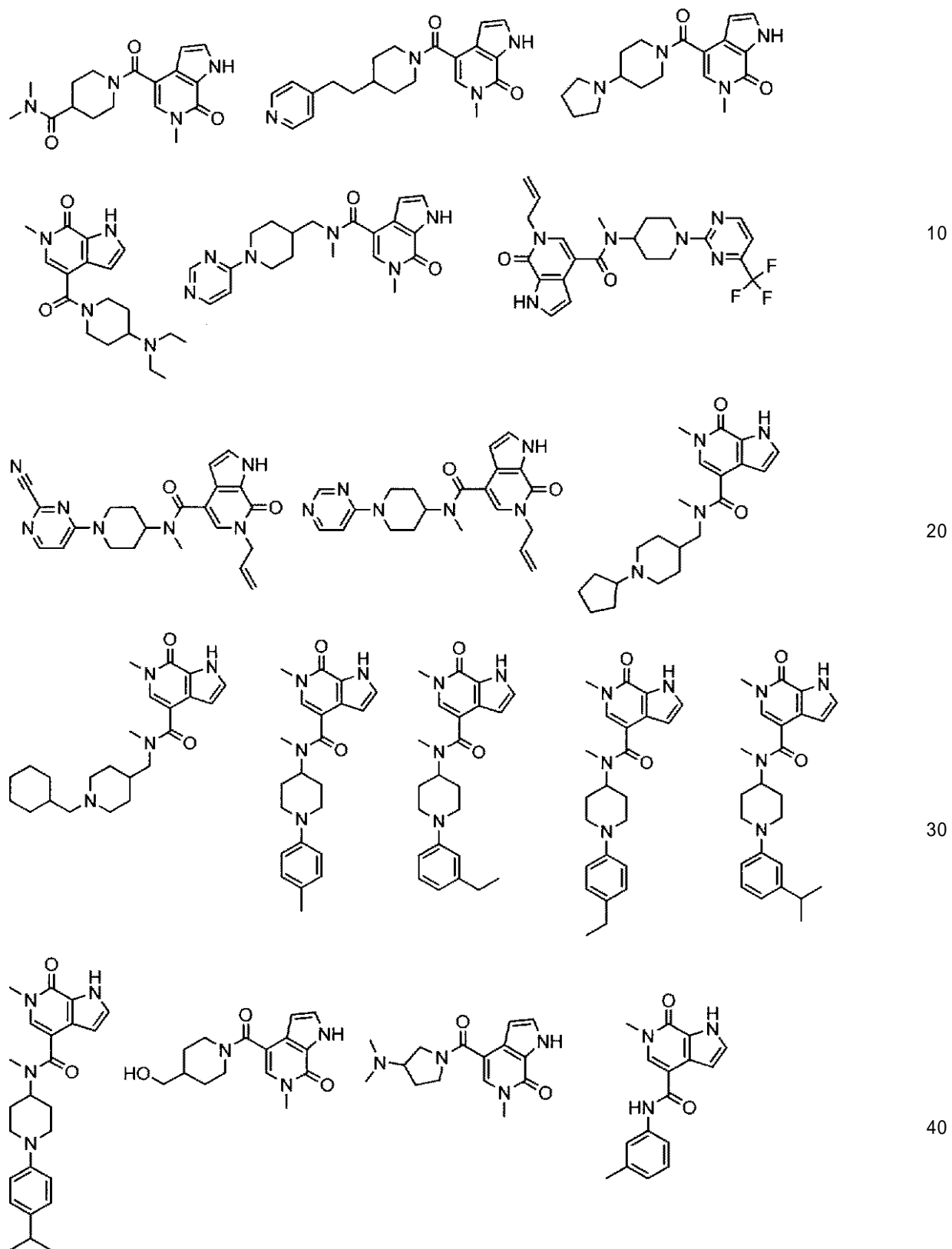
- 1a**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1b**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1c**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1d**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1e**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1f**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1g**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1h**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1i**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1j**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1k**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1l**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1m**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1n**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.
- 1o**: 1-methyl-1H-indolizin-6(1H)-one linked to 4-(4,4-difluoro-6-oxa-6-azabicyclo[3.3.0]oct-6-yl)piperidine.

40

【化 1 8 6】



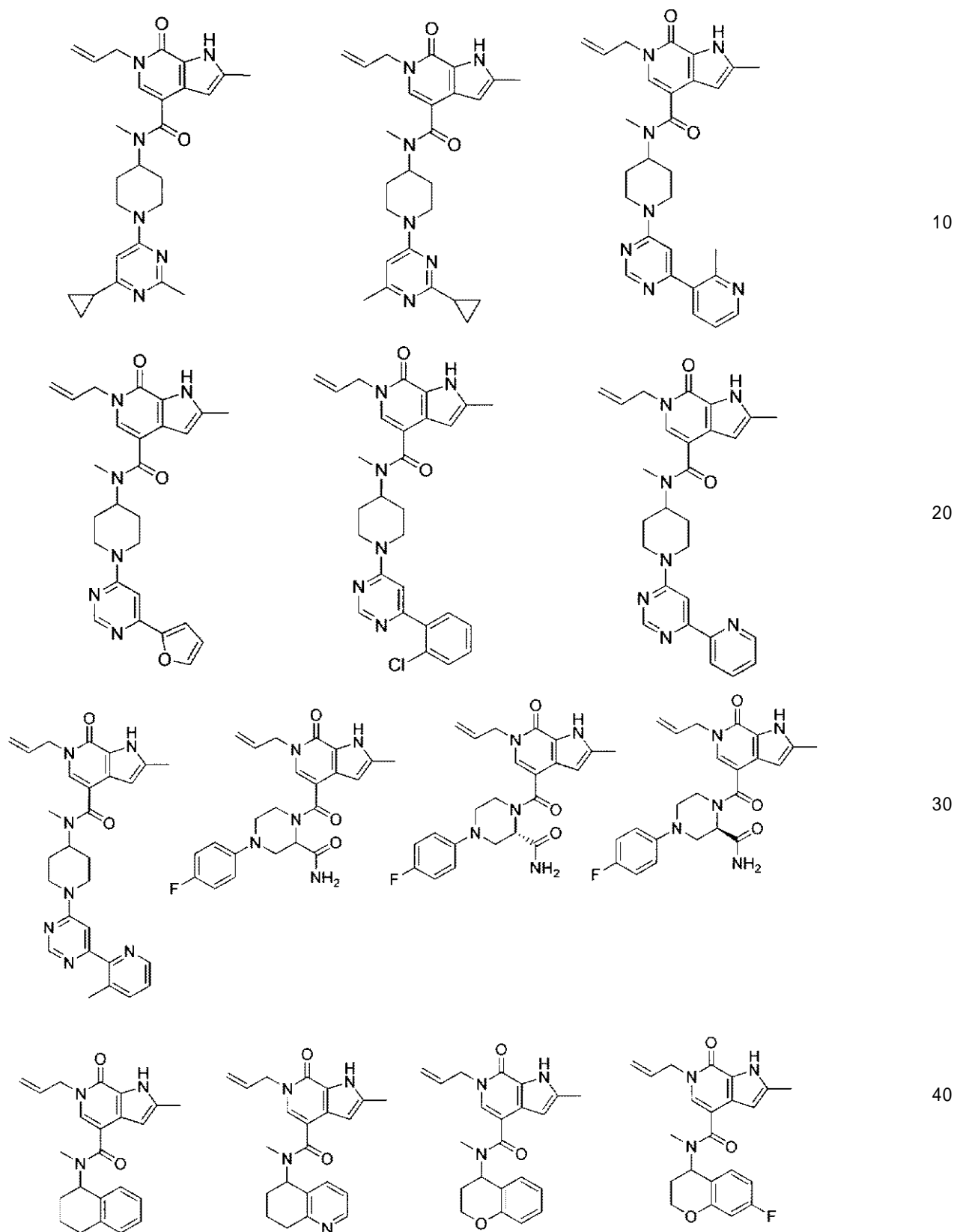
【化 1 8 7】



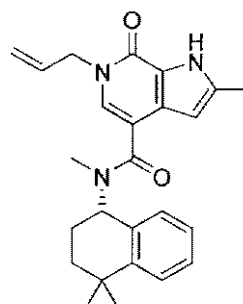
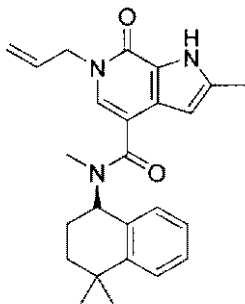
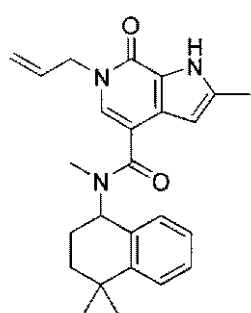
Chemical structures of 15 compounds, numbered 1 to 15, showing various substituted indole, pyridine, and piperazine derivatives.

40

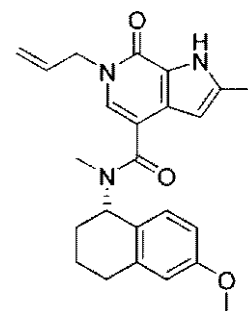
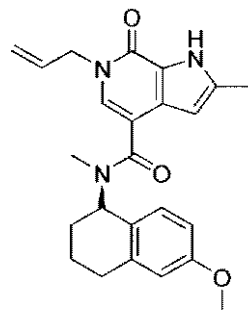
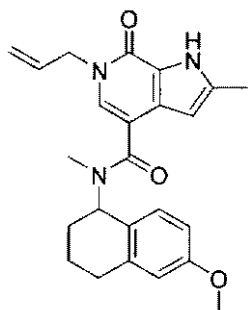
【化 1 8 9】



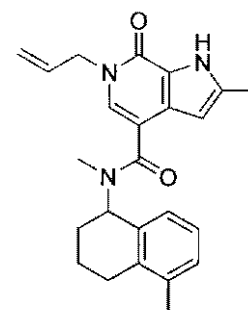
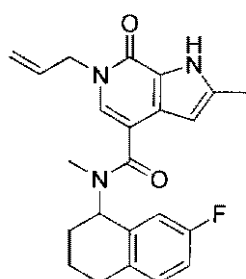
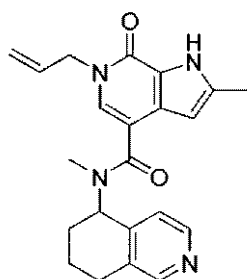
【化 190】



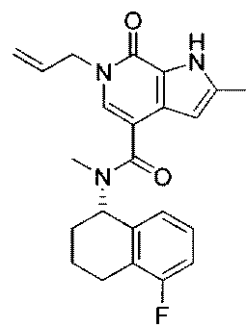
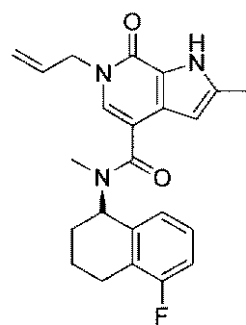
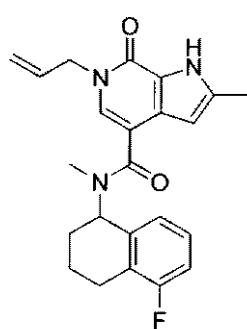
10



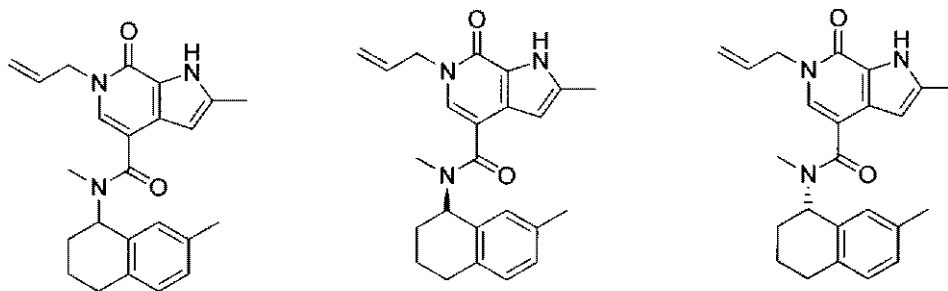
20



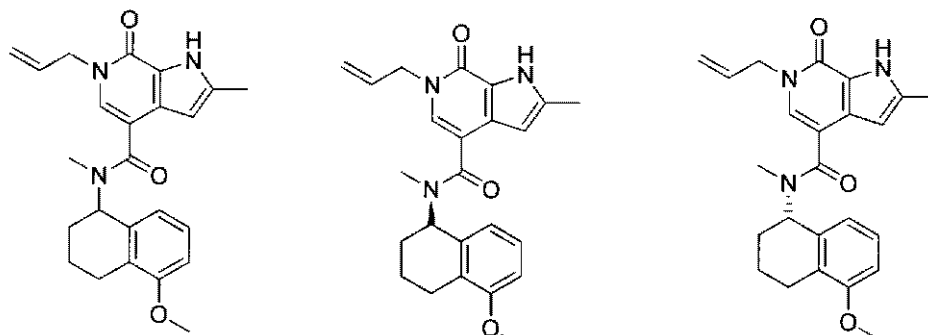
30



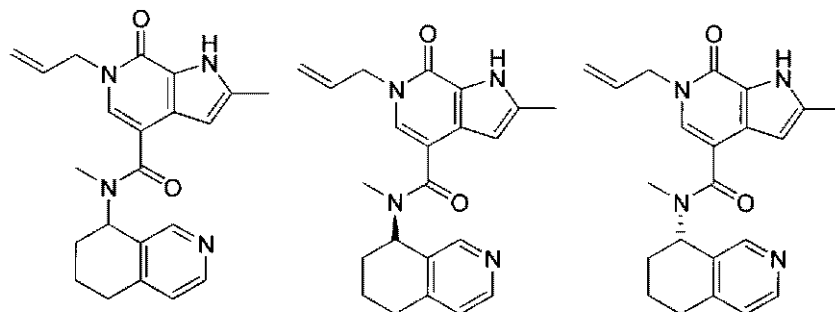
【化 1 9 1】



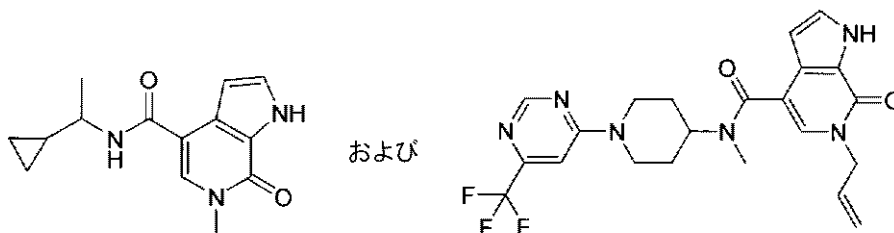
10



20



30



から選択される、項目 1 に記載の化合物およびその塩。

(項目 2 6)

項目 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得るアジュバント、担体、またはビヒクルを含む組成物。

40

(項目 2 7)

さらなる治療剤と組み合わせた項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 2 8)

前記さらなる治療剤が化学療法剤である、項目 2 7 に記載の組成物。

(項目 2 9)

動物におけるプロモドメイン媒介障害を処置する方法であって、項目 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を該動物に投与する工程を含む、方法。

(項目 3 0)

50

前記障害が、がん、炎症性障害、または自己免疫疾患である、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

前記がんが、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性 T 細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱がん、脳がん、乳がん、気管支原性癌、子宮頸がん、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、増殖異常性変化、胎児性癌、子宮内膜がん、内皮肉腫、上衣腫、上皮癌、赤白血病、食道がん、エストロゲン受容体陽性乳がん、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巣がん、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、重鎖病、頭頸部がん、血管芽細胞腫、ヘパトーマ、肝細胞がん、ホルモン非感受性前立腺がん、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、T 細胞または B 細胞起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUT ミッドラインカルシノーマ (NMC)、非小細胞肺がん、乏突起膠腫、口腔がん、骨原性肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚がん、小細胞性肺癌、固形腫瘍 (癌腫および肉腫)、小細胞肺がん、胃がん、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮がん、およびウィルムス腫瘍から選択される、項目 30 に記載の方法。

10

20

(項目 32)

前記がんが、肺がん、乳がん、膵臓がん、結腸直腸がん、および黒色腫から選択される、項目 30 に記載の方法。

(項目 33)

前記炎症性障害または前記自己免疫疾患が、アジソン病、急性痛風、強直性脊椎炎、喘息、アテローム性動脈硬化症、ベーチェット病、水疱性皮膚疾患、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、皮膚炎、湿疹、巨細胞動脈炎、線維症、糸球体腎炎、肝血管閉塞、肝炎、下垂体炎、免疫不全症候群、炎症性腸疾患、川崎病、ループス腎炎、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、腎炎、移植臓器拒絶、骨関節炎、膵臓炎、心包炎、結節性多発性動脈炎、肺臓炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、強膜炎、硬化性胆管炎、敗血症、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、中毒性ショック、甲状腺炎、I 型糖尿病、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、白斑、脈管炎、およびウェゲナー肉芽腫症から選択される、項目 30 に記載の方法。

30

(項目 34)

前記プロモドメインが、ASH1L、ATAD2、ATAD2B、BAZ1A、BAZ1B、BAZ2A、BAZ2B、BPTF、BRD1、BRD2、BRD3、BRD4、BRD7、BRD8、BRD9、BRDT、BRPF1、BRPF3、BRWD1、BRWD3、CECR2、CREBBP (aka、CBP)、EP300、GCN5L2、KIAA2026、MLL、MLL4、PBRM、PCAF、PHIP、SMARCA2、SMARCA4、SP100、SP110、SP140、SP140L、TAF1、TAF1L、TRIM24、TRIM28、TRIM33、TRIM66、ZMYND8、および ZMYND11 から選択される、項目 29 に記載の方法。

40

(項目 35)

医薬療法における使用のための、項目 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 36)

プロモドメイン媒介障害の予防的処置または治療的処置のための、項目 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 37)

動物におけるプロモドメイン媒介障害の処置のための医薬を調製するための、項目 1 ~ 2

50

5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

(項目 3 8)

動物における細胞毒性剤を含むがん処置の有効性を増大させる方法であって、有効量の項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、その薬学的に許容され得る塩、またはその組成物を該動物に投与することを含む、方法。

(項目 3 9)

前記細胞毒性剤を前記動物に投与することをさらに含む、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

動物における細胞毒性剤に対するがん耐性の発生を遅延させるまたは防止する方法であって、項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、その薬学的に許容され得る塩、またはその組成物を該動物に投与することを含む、方法。

10

(項目 4 1)

動物におけるがん治療に対する応答の持続時間を延長させる方法であって、該方法は、項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、その薬学的に許容され得る塩、またはその組成物を該がん治療を受けている動物に投与することを含み、該式 (I) の化合物または該その薬学的に許容され得る塩を投与したときの該がん治療に対する応答の持続時間が、該式 (I) の化合物または該その薬学的に許容され得る塩を投与しない該がん治療に対する応答の持続時間を超えて延長される、方法。

(項目 4 2)

個体におけるがんを処置する方法であって、(a) 項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、その薬学的に許容され得る塩、またはその組成物、および (b) 細胞毒性剤を該個体に投与することを含む、方法。

20

(項目 4 3)

前記細胞毒性剤が、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質製剤、トポイソメラーゼ I インヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼ I インヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非受容体チロシンキナーゼ血管形成インヒビター、免疫治療剤、アポトーシス促進剤、LDH - A のインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、HDAC インヒビター、プロテアソームインヒビター、およびがん代謝のインヒビターから選択される、項目 4 2 に記載の方法。

30

(項目 4 4)

前記細胞毒性剤がタキサンである、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 5)

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

(項目 4 6)

前記細胞毒性剤が白金製剤である、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記細胞毒性剤が E G F R のアンタゴニストである、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記 E G F R のアンタゴニストが N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミンまたはその薬学的に許容され得る塩である、項目 4 7 に記載の方法。

40

(項目 4 9)

前記細胞毒性剤が R A F インヒビターである、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記 R A F インヒビターが B R A F インヒビターまたは C R A F インヒビターである、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記 R A F インヒビターがベムラフェニブである、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 2)

50

前記細胞毒性剤が P I 3 K インヒビターである、項目 4 2 に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/5513	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	33/24	(2019.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/5513	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 K	33/24	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
			A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	35/02	
			A 6 1 P	37/02	

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アルブレヒト, ブライアン ケー.

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

(72)発明者 ベロン, スティーブン エフ.

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

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

審査官 阿久津 江梨子

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2014/0162971(US,A1)
米国特許出願公開第2014/0256710(US,A1)
特表2017-533248(JP,A)
特表2017-533249(JP,A)
特表2017-530176(JP,A)
Gallenkamp,Daniel et al ,Bromodomains and Their Pharmacological Inhibitors ,ChemMedChem, 2014年,Vol.9, No.3, p.438-464
Garnier,Jean-Marc et al ,BET bromodomain inhibitors: a patent review ,Expert opinion

on therapeutic patents , 2 0 1 4 年 , Vol.24, No.2 , p.185-199

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 3 3 7
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7
A 6 1 K 3 1 / 4 4 0 2
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
A 6 1 K 3 1 / 5 0 1
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 1 7
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 5 4 1
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1 3
A 6 1 K 3 3 / 2 4
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 P 1 / 0 4
A 6 1 P 1 / 1 6
A 6 1 P 1 / 1 8
A 6 1 P 3 / 1 0
A 6 1 P 5 / 0 0
A 6 1 P 7 / 0 4
A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 9 / 1 4
A 6 1 P 1 1 / 0 0
A 6 1 P 1 1 / 0 6
A 6 1 P 1 3 / 1 2
A 6 1 P 1 7 / 0 2
A 6 1 P 1 7 / 0 4
A 6 1 P 1 7 / 0 6
A 6 1 P 1 9 / 0 0
A 6 1 P 1 9 / 0 2
A 6 1 P 1 9 / 0 6
A 6 1 P 2 5 / 0 0
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 2
A 6 1 P 3 7 / 0 2
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
CAplus / REGISTRY (STN)