

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-538608
(P2023-538608A)

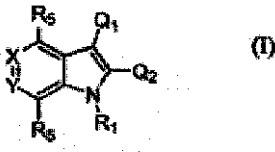
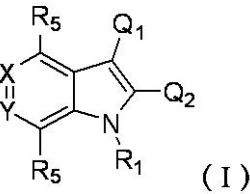
(43)公表日 令和5年9月8日(2023.9.8)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z	4 C 0 6 5
A 6 1 K	31/496(2006.01)	C 0 7 D	471/04	C S P	4 C 0 7 2
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 K	31/496		4 C 0 8 6
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	1/18		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全149頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-512162(P2023-512162)	(71)出願人	391015708		
(86)(22)出願日	令和3年8月18日(2021.8.18)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン		
(85)翻訳文提出日	令和5年4月14日(2023.4.14)		パニー		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/046434		BRISTOL-MYERS SQUI		
(87)国際公開番号	WO2022/040267		BB COMPANY		
(87)国際公開日	令和4年2月24日(2022.2.24)		アメリカ合衆国08543ニュージャー		
(31)優先権主張番号	63/067,465		ジー州 プリンストン、ルート206ア		
(32)優先日	令和2年8月19日(2020.8.19)		ンド・プロビンス・ライン・ロード		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100145403		
			弁理士 山尾 憲人		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100126778		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 品川 永敏		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100162695		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 金平 双美		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100156155		
	最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 線維症の処置のためのTLR9阻害剤阻害剤としての1H-ピロロ [3, 2-C] ピリジンおよび1H-ピロロ [2, 3-C] ピリジン誘導体

(57)【要約】

開示されるのは、式(I)：



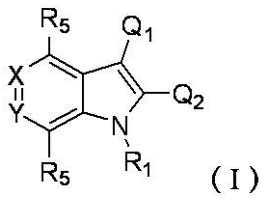
の化合物またはその塩もしくはプロドラッグであり、ここで、X、Y、Q₁、Q₂、R₁およびR₅はここに定義される。また開示されるのは、TLR9の阻害剤としてのこのような化合物の使用法およびそのような化合物を含む医薬組成物である。これらの化合物は、線維性疾患の処置、予防または緩徐化に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

〔式中、

X および Y の一方は N であり、X および Y の他方は C - A であり；

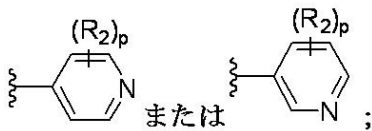
Q₁ および Q₂ の一方は G であり、Q₁ および Q₂ の他方は R₃ であり；

G が：

(i) -OCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-S(O)₂(シクロプロピル)および-S(O)(NH)N(CH₃)₂から独立して選択される1～3個の置換基で置換されているフェニル；

(ii)

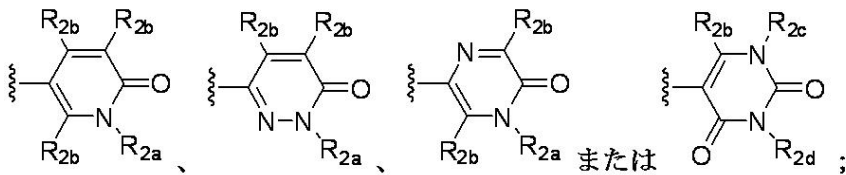
【化 2】



20

(iii)

【化 3】



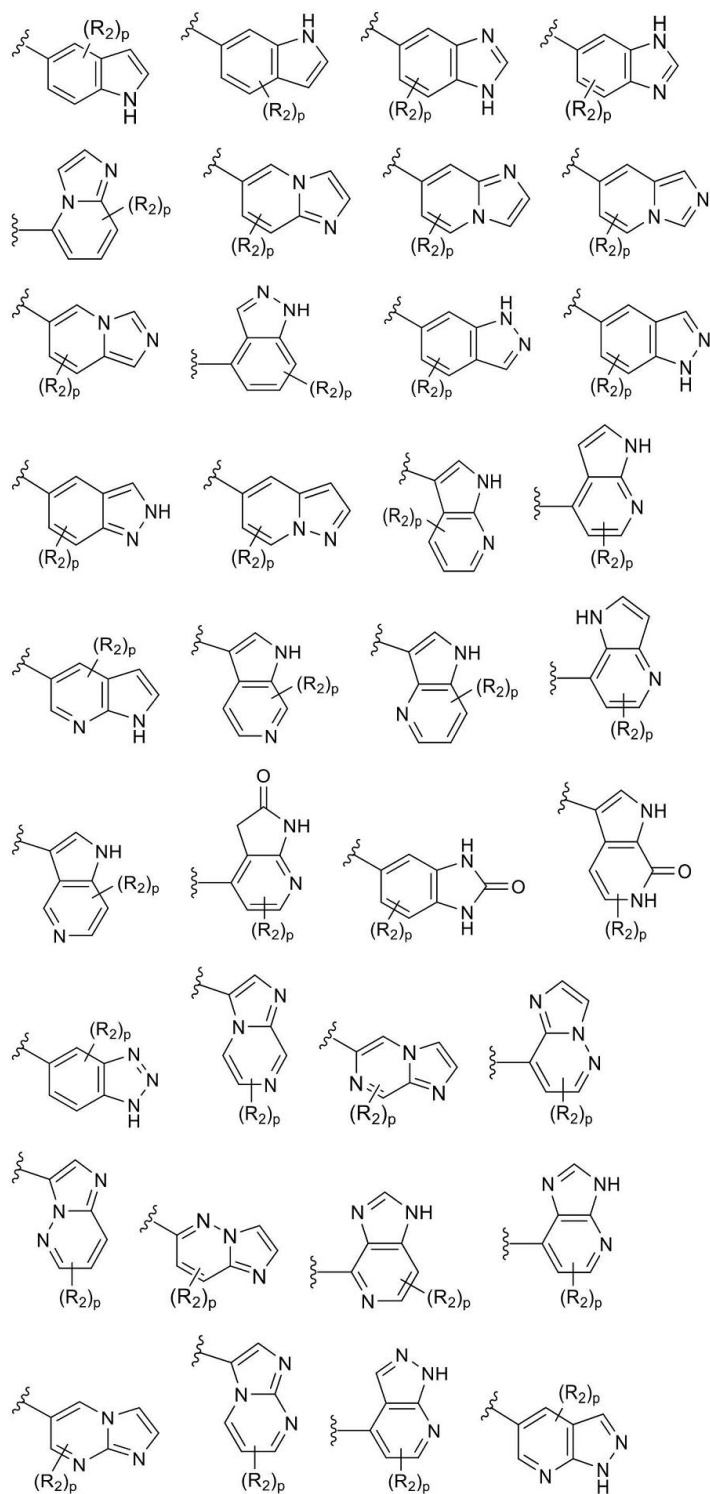
30

(iv)

40

50

【化 4】



10

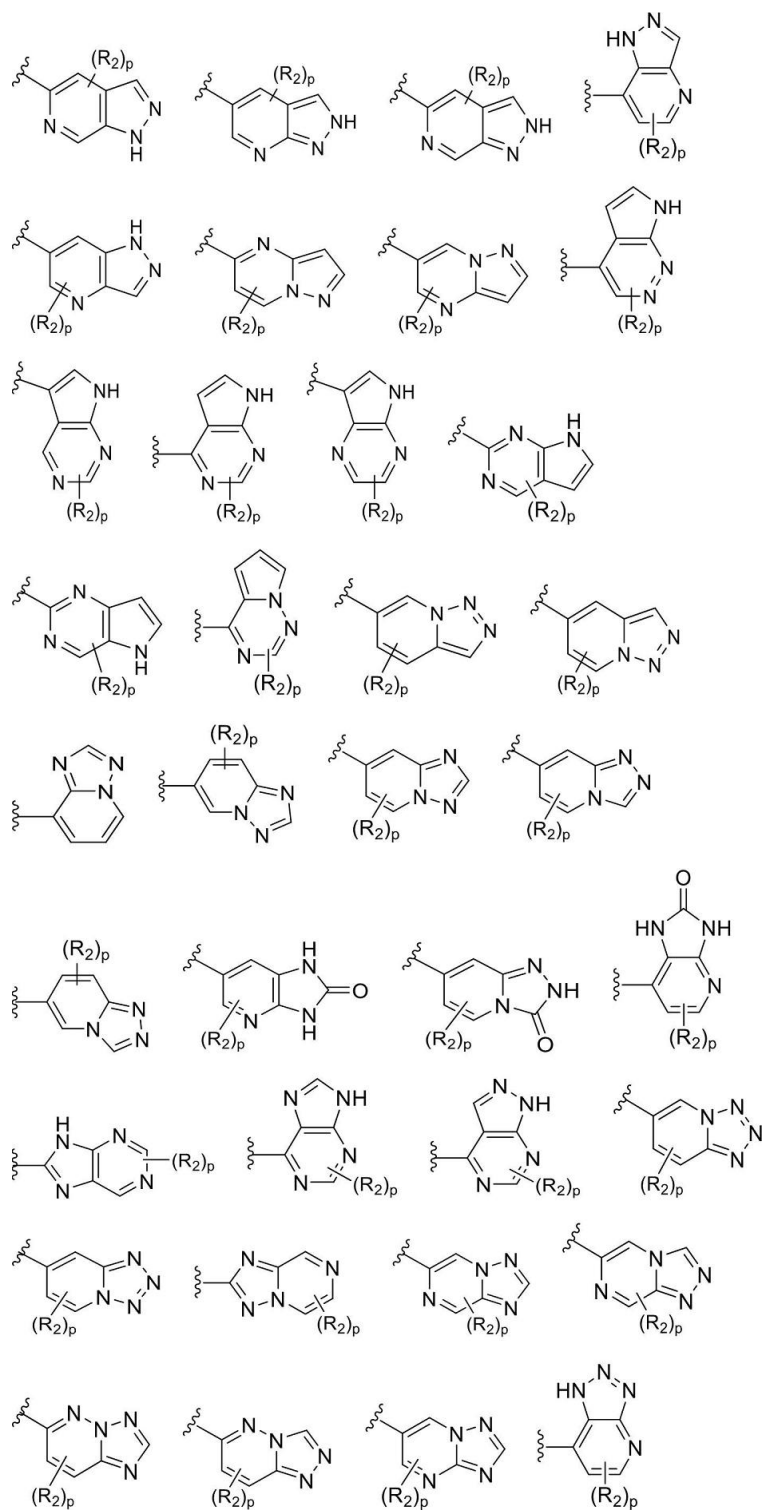
20

30

40

50

【化 5】



10

20

30

40

50

Chemical structures of various benzimidazole derivatives, categorized into 15 groups (1-15). Each structure features a benzimidazole core with a substituent R_2 at the 2-position, indicated by a wavy line.

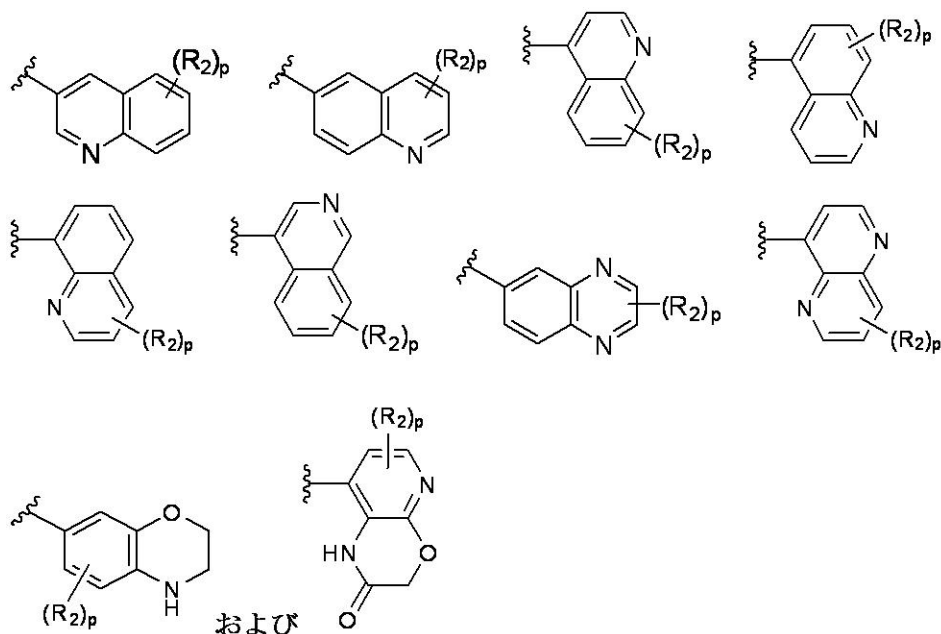
- 1. *c1cc2nc3ccncc3n2cc1
- 2. *c1cc2nc3c(=O)[nH]cnc3n2cc1
- 3. *c1cc2nc3c(=O)[nH]cnc3n2cc1
- 4. *c1ccc2c(c1)occc2
- 5. *c1ccc2c(c1)occc2
- 6. *c1ccc2c(c1)occc2
- 7. *c1ccc2c(c1)occc2
- 8. *c1ccc2c(c1)occc2
- 9. *c1ccc2c(c1)occc2
- 10. *c1ccc2c(c1)occc2
- 11. *c1ccc2c(c1)occc2
- 12. *c1ccc2c(c1)occc2
- 13. *c1ccc2c(c1)occc2
- 14. *c1ccc2c(c1)occc2
- 15. *c1ccc2c(c1)occc2

および

からなる群から選択される 9 員ヘテロ環式環；または
(v)

50

【化 7】



10

から選択される 10 員ヘテロ環式環

20

であり；

A はペリジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルまたはアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであり、各々 $L-R_4$ および 0 ~ 2 個の R_{4b} で置換されており；

L は結合、 $-CR_xR_x-$ または $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ であり；

R_1 は水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキルまたは C_{3-4} シクロアルキルであり；

各 R_2 は独立してハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 C_{1-2} シアノアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 $-O(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ アルキル)、 C_{1-3} フルオロアルコキシ、 $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ 、 $-C(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$ 、 $-C(O)NR_x(C_{1-5}$ ヒドロキシアルキル)、 $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ アルコキシアルキル)、 $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NR_yR_y$ 、 $-NR_y(C_{1-3}$ フルオロアルキル)、 $-NR_y(C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル)、 $-NR_xCH_2$ (フェニル)、 $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NR_xC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NR_xCH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-S(O)_2N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)(NH)N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0-2}$ (フェニル)、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ジメチルピラゾリル、メチルピペリジニル、メチルピペラジニル、アミノ-オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたは $-C(O)$ (チアゾリル) であり；

30

R_{2a} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ (フェニル)、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはフェニルであり；

各 R_{2b} は独立して H、ハロ、 $-CN$ 、 $-NR_xR_x$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} フルオロアルコキシ、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ アルキル)、

40

50

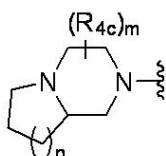
$-CR_x = CR_xR_x$ または $-CR_x = CH(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ であり；
 R_{2c} は R_{2a} または R_{2b} であり；
 R_{2d} は R_{2a} または R_{2b} であり；ただし、 R_{2c} および R_{2d} の一方は R_{2a} であり、
 R_{2c} および R_{2d} の他方は R_{2b} であり；
 R_3 は水素、F、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-4} シクロアルキルであり；
 R_4 は：

(i) $-N(CH_3)_2$ ；

(ii) 各々 0 ～ 4 個の R_{4a} で置換されているモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、
 ピペラジニル、ピリジニル、ジオキソチオモルホリニル、アザスピロ[3.3]ヘプタニ
 ル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニルまたはジ
 アザビシクロ[3.2.1]オクタニル；または

(iii)

【化 8】



であり；

各 R_{4a} は独立して $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{3-6} シク
 ロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)$
 $(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)CH_2(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、
 $-C(O)CH_2(\text{フェニル})$ または $-C(O)O(C_{1-4}\text{アルキル})$ であり；

各 R_{4b} は独立して F、Cl または $-CH_3$ であり；

各 R_{4c} は独立して $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、
 $-C(O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)C$
 $H_2(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_{3-6} シクロアルキルであり；

各 R_5 は独立して水素、F、Cl、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3}
 -3 アルコキシ、シクロプロピルまたはモルホリニルであり；

各 R_x は独立して H または $-CH_3$ であり；

各 R_y は独立して H または C_{1-6} アルキルであり；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1 または 2 であり；そして

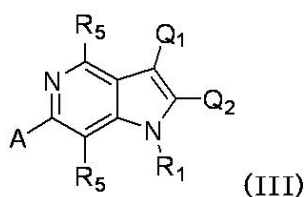
p は 0、1、2、3 または 4 である。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩。

【請求項 2】

式 (III)：

【化 9】



(III)

の構造を有する、請求項 1 の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩。

【請求項 3】

式 (IIIb)：

10

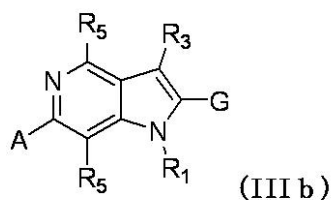
20

30

40

50

【化 1 0】



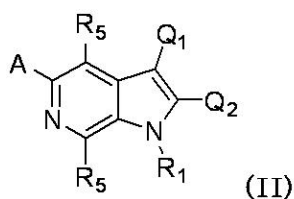
の構造を有する、請求項 1 の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩。

10

【請求項 4】

式 (II) :

【化 1 1】



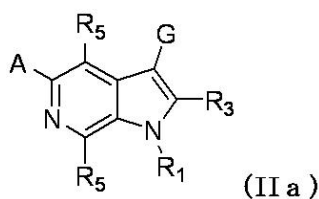
20

の構造を有する、請求項 1 の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩。

【請求項 5】

式 (II a) :

【化 1 2】



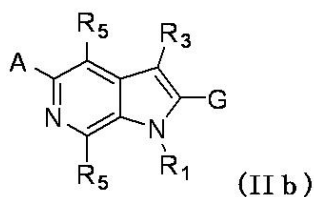
30

の構造を有する、請求項 1 の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩。

【請求項 6】

式 (II b) :

【化 1 3】



40

の構造を有する、請求項 1 の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩。

【請求項 7】

G が $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ および $-\text{S}(\text{O})_2$ (シクロプロピル) から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されているフェニルであり；

A が各々 $-\text{L}-\text{R}_4$ および 0 ~ 2 個の R_{4b} で置換されているピペリジニル、フェニルま

50

たはピリジニルであり；

L が結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；

R_1 が水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ またはシクロプロピルであり；

R_3 が水素、F、 $-\text{CH}_3$ またはシクロプロピルであり；

R_4 が：

(i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；または

(ii) 各々 0～4 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルであり；

各 R_{4a} が独立して $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ または C_{3-6} シクロアルキルであり；

各 R_{4b} は独立して F、Cl または $-\text{CH}_3$ であり；

各 R_{4c} は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ または C_{3-6} シクロアルキルであり；

各 R_5 が独立して水素、F、Cl、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-2} アルコキシ、シクロプロピルまたはモルホリニルであり；

m は 0、1 または 2 であり；そして

n は 0、1 または 2 である、

請求項 1 の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩。

【請求項 8】

G が $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ および $-\text{S}(\text{O})_2$ (シクロプロピル) から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されているフェニルであり；

A が各々 $-\text{L}-\text{R}_4$ および 0～2 個の R_{4b} で置換されているピペリジニル、フェニルまたはピリジニルであり；

L が結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；

R_1 が水素または $-\text{CH}_3$ であり；

R_3 が水素、F、 $-\text{CH}_3$ またはシクロプロピルであり；

R_4 が：

(i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；または

(ii) 各々 0～4 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルであり；

各 R_{4a} が独立して $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ (シクロプロピル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{フェニル})$ 、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (プロモフェニル) または $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (ヨードフェニル) であり；

各 R_{4b} が F であり；そして

各 R_5 が独立して水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ またはモルホリニルである、

請求項 1 の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩。

【請求項 9】

G が $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ および $-\text{S}(\text{O})_2$ (シクロプロピル) から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されているフェニルであり；

A が各々 $-\text{L}-\text{R}_4$ および 0～2 個の R_{4b} で置換されているピペリジニル、フェニルま

10

20

30

40

50

たはピリジニルであり；

L が結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり；

R_1 が水素または $-\text{CH}_3$ であり；

R_3 が水素、F、 $-\text{CH}_3$ またはシクロプロピルであり；

R_4 が：

(i) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；または

(ii) 各々 0～4 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルであり；

各 R_{4a} が独立して $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ (シクロプロピル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (フェニル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (フェニル)、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (ブromoフェニル)または $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (ヨードフェニル)であり；

各 R_{4b} が F であり；そして

各 R_5 が独立して水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ またはモルホリニルである、

請求項 1 の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩。

【請求項 10】

X が N であり；

Y が C-A であり；

Q_1 が R_3 であり；

Q_2 が G であり；

G が $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ および $-\text{S}(\text{O})_2$ (シクロプロピル)から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されているフェニルであり；

A がピペリジニルまたはフェニルであり、各々 $-\text{L}-\text{R}_4$ および 0～2 個の R_{4b} で置換されており；

L が結合、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ であり；

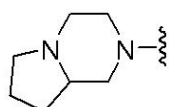
R_1 が $-\text{CH}_3$ であり；

R_3 が水素、F またはシクロプロピルであり；

R_4 が各々 0～4 個の R_{4a} で置換されているモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ジオキソチオモルホリニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニルまたはジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル；または

(iii)

【化 14】



であり；

各々 0～4 個の R_{4a} で置換されており；

各 R_{4a} が独立して $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ (シクロプロピル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (フェニル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (ブromoフェニル)または $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (ヨードフェ

ニル)であり；

各 R_{4b} が F であり；そして

各 R_5 が独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_3$ またはモルホリニルである、

請求項 1 またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩。

【請求項 11】

化合物が次のものである、請求項 1 またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩：

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(1)；

10

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(2)；

1-(4-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(3)；

ベンジル 4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-[1,4'-ビペリジン]-1'-カルボキシラート(4)；

(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(5)；

20

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(6)；

エチル 4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-[1,4'-ビペリジン]-1'-カルボキシラート(7)；

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-6-(1-(6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(8)；

6-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(9)；

6-(4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(10)；

30

6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(11)；

6-(3-フルオロ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(12)；

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(1'-イソブチル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(13)；

(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-[1,4'-ビペリジン]-1'-イル)(フェニル)メタノン(14)；

1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-[1,4'-ビペリジン]-1'-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(15)；

40

1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(16)；

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(1'-イソブチル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-1,2-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(17)；

1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-[1,4'-ビペリジン]-1'-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(18)；

50

(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-1'-イル)(フェニル)メタノン(19);
 エチル4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシラート(20);
 1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-オン(21);
 1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン(22);
 1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-イル)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン(23);
 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(24);
 1-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(25);
 (4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-1'-イル)(フェニル)メタノン(26);
 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(27);
 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-6-(1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(28);
 (4-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)(フェニル)メタノン(29);
 1-(4-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(30);
 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(31);
 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,2-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(32);
 4-(4-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(33);
 6-(4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(34);
 1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-6-(4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(35);
 3-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール(36);
 1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-6-(4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(37);
 6-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(38);
 6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(

10

20

30

40

50

3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(39);
 6-(4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(40);
 3-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール(41);
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(42);
 6-(2,5-ジフルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(43);
 1-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(44);
 3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(45);
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-6-(4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(46);
 3-(4-(4-(2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール(47);
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-6-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(48);
 4-(6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(49);
 4-(1,4-ジメチル-6-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(50);
 4-(6-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(51);
 4-(1,4-ジメチル-6-(4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(52);
 6-(4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(53);
 6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(54);
 3-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール(55);
 3-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール(56);
 6-(4-((4-イソブチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(57);
 3-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール(58);

10

20

30

40

50

ル(58);

1-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-4-メチルピペラジン-4-オール(59);

4-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(60);

4-((1S,4S)-5-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-メチルブタン-2-オール(61);

6-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(62);

6-(4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(63);

6-(4-(8-イソプロピル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(64);

6-(3-フルオロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(65);

6-(3-フルオロ-4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(66);

6-(3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(67);

6-(3-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(68);

2-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール(69);

6-(3-フルオロ-4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(70);

6-(3-フルオロ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(71);

6-(3-フルオロ-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(72);

6-(4-(8-イソブチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(73);

6-(4-(8-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(74);

6-(3-フルオロ-4-(8-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(75);

3-(3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ

10

20

30

40

50

- ン-8-イル)プロパン-1-オール(76);
- 3-(3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパン-1-オール(77);
- 6-(2,5-ジフルオロ-4-(8-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(78);
- 3-(3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパン-1-オール(79-80);
- 6-(2,5-ジフルオロ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(81);
- 6-(2,3-ジフルオロ-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(82);
- 6-(2,3-ジフルオロ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(83);
- 6-(3,5-ジフルオロ-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(84);
- 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)チオモルホリン1,1-ジオキシド(85);
- 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)モルホリン(86);
- 1-シクロプロピル-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペリジン-4-オール(87);
- 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)-1-イソプロピルピペリジン-4-オール(88);
- 6-(3,5-ジフルオロ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(89);
- 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-イソブチルピペリジン-4-オール(90);
- (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-8-イソブチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(91);
- 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-オール(92);
- 1-シクロプロピル-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(93);
- 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-1-イソブチルピペリジン-4-オール(94);

4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-オール(95);

1-シクロプロピル-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(96);

6-(2,5-ジフルオロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(97);

6-(3,5-ジフルオロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(98);

6-(2,3-ジフルオロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(99);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(100);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-8-エチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(101);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(102);

(1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(103);

1-(tert-ブチル)-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(104);

(R)-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,2-ジメチルピペリジン-4-オール(105);

(S)-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,2-ジメチルピペリジン-4-オール(106);

4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピルピペリジン-4-オール(107);

1-(tert-ブチル)-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(108);

4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)-1-イソプロピルピペリジン-4-オール(109);

6-(4-(4-(4-ヨードフェネチル)ペペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(110);

6-(4-(4-(4-ブロモフェネチル)ペペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(111)

10

20

30

40

50

1) ;
 6-(4-(4-(4-ヨードベンジル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(112) ;
 6-(4-(4-(4-ブromoベンジル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(113) ;
 6-(1-(8-イソブチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(114) ;
 4-(4-(4-(3-フルオロ-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(115) ;
 4-[4-[4-[1-シクロプロピル-4-メチル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル]ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール(116) ;
 4-[4-[4-[1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル]ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール(117) ;
 2-[6-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-1-メチル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル]ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]プロパン-2-オール(118) ;
 6-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-4-メトキシ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル]ピロロ[3,2-c]ピリジン(119) ;
 4-[6-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-1-メチル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル]ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]モルホリン(120) ;
 1-[3-[4-[1-シクロプロピル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル]ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]フェニル]メチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチルプロパン-2-オール(121) ;
 1-(4-(4-(3-フルオロ-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(122) ;
 1-(4-(4-(1-シクロプロピル-4-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(123) ;
 1-(4-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(124) ;
 2-(6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]プロパン-2-オール(125) ;
 6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル]-4-メトキシ-1-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(126) ;
 4-(6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]モルホリン(127) ;
 1-(4-(4-(1-シクロプロピル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルブ

10

20

30

40

50

ロパン-2-オール(128)；

4-(4-(4-(1-シクロプロピル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(129)；または

1-(8-(4-(1-シクロプロピル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(130)。

【請求項12】

請求項1～11の何れかの化合物の1以上またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩；および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

10

【請求項13】

病理学的線維症の処置に使用するための、請求項1～11の何れかの化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項14】

請求項13に記載の使用のための化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩であって、該病理学的線維症が肝線維症、腎線維症、胆管線維症または膵線維症である、化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項15】

非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、原発性硬化性胆管炎(PS C)または原発性胆汁性肝硬変(PBC)の処置に使用するための、請求項1～11の何れかの化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

20

【請求項16】

特発性肺線維症(IPF)の処置に使用するための、請求項1～11の何れかの化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

30

本出願は、2020年8月19日出願の米国仮出願63/067,465の利益を主張し、同出願は引用により全体として本明細書に包含させる。

【0002】

説明

本発明は、一般にトール様受容体9(TLR9)を介するシグナル伝達の阻害剤として有用な置換ヘテロアリール化合物に関する。ここに提供されるのは、置換ヘテロアリール化合物、そのような化合物を含む組成物およびその使用方法である。本発明は、さらに、線維性疾患およびTLR9阻害剤が指示される他の疾患、障害および状態の処置または予防に有用な、少なくとも1個の本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

40

【0003】

トール様受容体(TLR)は、パターン関連分子パターン(PAMP)または微生物関連分子パターン(MAMP)の認識により炎症性応答を開始させる能力を有する、膜貫通型タンパク質である。計10種のヒトTLRが同定されており、細胞表面にまたはTLR7、8および9の場合、エンドリソソームに存在し得る。TLR9は、典型的に細菌およびミトコンドリアDNA(mtDNA)で見られるシトシン-ホスフェート-グアニン(CpG)モチーフを含む非メチル化一本鎖DNAを認識する。TLR9は、数あるサイトカインの中で、IL-6、IFN- α 、IL-1 β およびTNF- α の活性化に最終的に介在するMyD88依存性シグナル伝達経路を介して炎症を促進することにより、線維化に寄与し得る。(Barton GM, Kagan JC (2009) Nat. Rev. Immunol. 9(8), 535-42; Li X,

50

Jiang S, Tapping RI (2010), Cytokine 49(1), 1-9)。

【0004】

T L R 9 レベルは、健常者または特発性肺線維症(I P F)進行安定者より、急速な I P F 進行者の肺生検検体で高い(Sci. Transl. Med. 2010, 2(57):57ra82)。T L R 9 のリガンドである循環mtDNAは、I P Fの作用機序に基づいた予後バイオマーカーとして最近同定された(Am J. Resp. and Crit. Care Med. 2017, 196(12), 1502)。さらに、T L R 9 はヒトおよびマウスの非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)で上方制御されており(Clin. Sci. 2017, 131 (16), 2145)、一方肝細胞ミトコンドリアDNAはT L R 9 の活性化を介してN A S Hを引き起こすことが観察されている(J. Clin. Invest. 2016, 126 (3), 859)。従って、T L R 9 の阻害剤／アンタゴニストは、線維性疾患処置のための新規治療剤として有効性を有することが予測される。

10

【0005】

T L R 9 阻害は、特発性肺線維症を含む線維性疾患治療(Trujillo et al. Sci. Transl. Med. 2010, 2(57):57ra82; Yoshizaki et al. Ann Rheum Dis. 2016 Oct; 75(10):1858-65)、非アルコール性脂肪性肝炎(Garcia-Martinez et al. J Clin Invest 2016, 126: 859-864; Gabele et al. Biochem Biophys Res Commun. 2008;376:271-276)、肝傷害(Shaker et al. Biochem Pharmacol. 2016. 112: 90-101; Hoeque et al. J. Immun. 2013, 190:4297-304)および強皮症(全身性硬化症またはS S c)(Yoshizaki et al. Ann Rheum Dis. 2016 Oct;75(10):1858-65)；ならびに心不全(Oka et al. Nature 485, pages 251-255(2012))および高血圧(McCarthy et al. Cardiovascular Research, 2015, Pages 119-130)の治療に可能性のある経路として認識されている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

T L R 9 の阻害剤として有用な化合物に対する要望は続いている。さらに、T L R 7 またはT L R 8 を超える選択性を有するT L R 9 の阻害剤として有用な化合物に対する要望は続いている。

【0007】

トール様受容体の調節を含む処置により利益が得られ得る状態の観点から、T L R 9 を阻害できる新規化合物およびこれらの化合物を使用する方法が、多種多様な患者に治療上の利益をもたらすことは一目瞭然である。

30

【0008】

出願人は、T L R 9 阻害剤として活性を有する強力な化合物を発見した。さらに、出願人は、T L R 9 阻害剤として活性であり、T L R 7 またはT L R 8 を超える選択性である化合物を発見した。これらの化合物は、ドラッグビリティに重要である望ましい安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数および毒性値を備えた医薬として有用であるように提供される。

【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の概要

本発明は、T L R 9 を介するシグナル伝達の有効な阻害剤であると判明し、新規クラスの置換ヘテロアリアル化合物に関する。これらの化合物は、ドラッグビリティに重要である望ましい安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数および毒性値を備えた医薬として有用であるように提供される。

40

【0010】

本発明は、T L R 9 を介するシグナル伝達の阻害剤として有用であり、線維性疾患の処置に有用である式(I)の化合物またはその立体異性体、N-オキシド、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

【0011】

50

本発明はまた薬学的に許容される担体および本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの少なくとも1個を含む医薬組成物も提供する。

【0012】

本発明はまたトール様受容体9を阻害する方法であって、そのような処置を必要とする宿主に治療有効量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの少なくとも1個を投与することを含む、方法も提供する。

【0013】

本発明はまた線維性疾患を処置する方法であって、そのような処置を必要とする宿主に治療有効量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの少なくとも1個を投与することを含む、方法も提供する。

10

【0014】

本発明はまたTLR9活性と関連する疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物およびプロドラッグの少なくとも1個を投与することを含む、方法も提供する。

【0015】

本発明はまた塩、溶媒和物およびプロドラッグを含む式(I)の化合物を製造するための方法および中間体も提供する。

20

【0016】

本発明はまた治療に使用するための式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物およびプロドラッグの少なくとも1個も提供する。

【0017】

本発明はまた線維性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患および炎症性疾患などのTLR9関連状態の処置または予防用医薬の製造のための式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物およびプロドラッグの少なくとも1個の使用も提供する。

【0018】

式(I)の化合物および式(I)の化合物を含む組成物は、種々のTLR9関連状態の処置、予防または治療に使用され得る。これらの化合物を含む医薬組成物は、線維性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患および炎症性疾患などの多様な治療領域における疾患または障害の処置、予防または進行減速に有用である。

30

【0019】

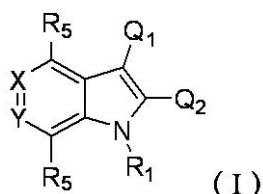
本発明のこれらおよび他の特性は、開示が続くにつれて、拡張された形式で示される。

【0020】

詳細な記載

本発明の第一の態様は、少なくとも1個の式(I)：

【化1】



40

〔式中、

XおよびYの一方はNであり、XおよびYの他方はC-Aであり；

Q1およびQ2の一方はGであり、Q1およびQ2の他方はR3であり；

Gは：

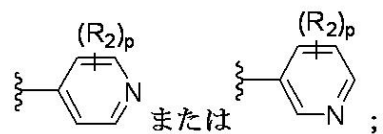
(i) -OCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-S(O)₂(シクロプロピ

50

ル)および $-S(O)(NH)N(CH_3)_2$ から独立して選択される 1～3 個の置換基で置換されているフェニル；

(ii)

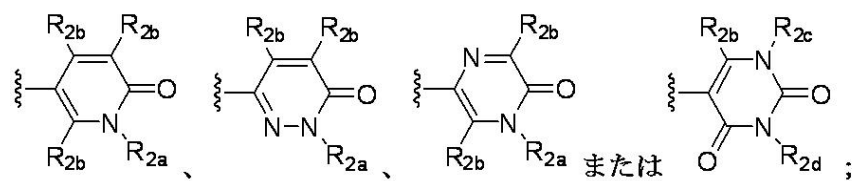
【化 2】



(iii)

10

【化 3】



(iv)

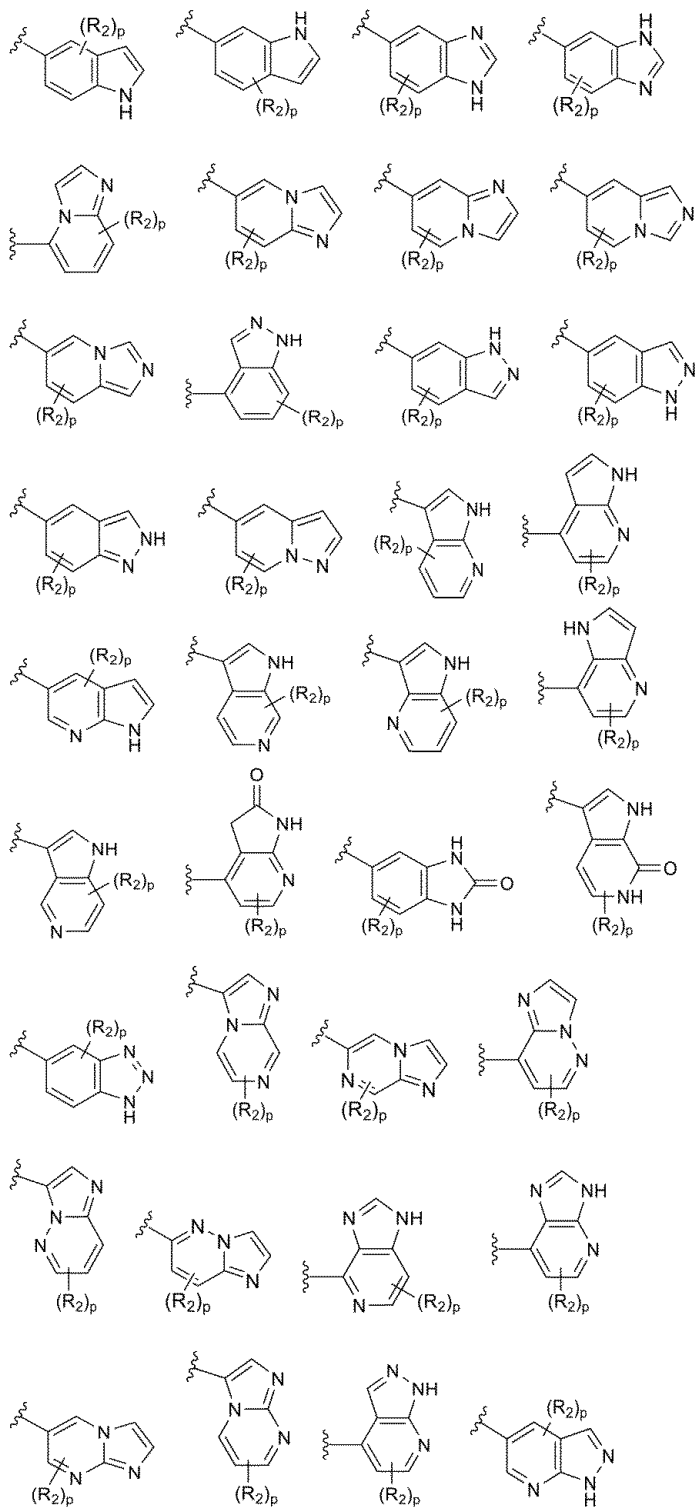
20

30

40

50

【化 4】



10

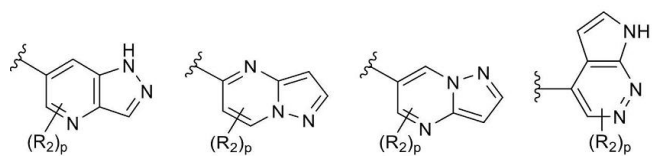
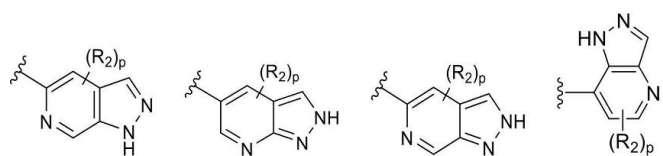
20

30

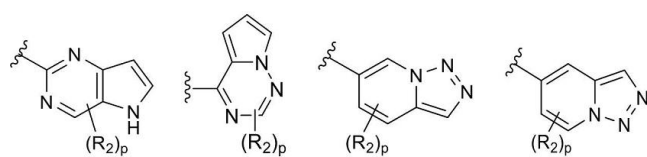
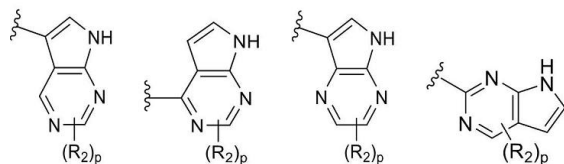
40

50

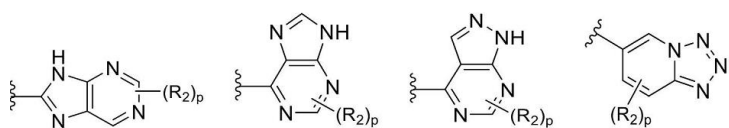
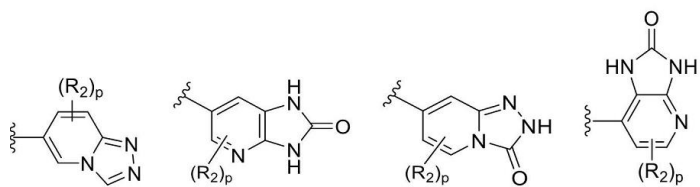
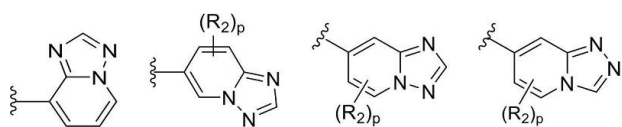
【化 5】



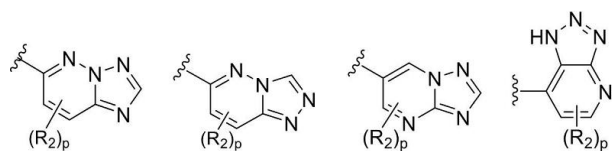
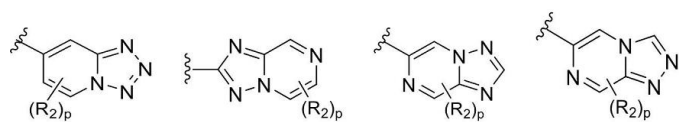
10



20



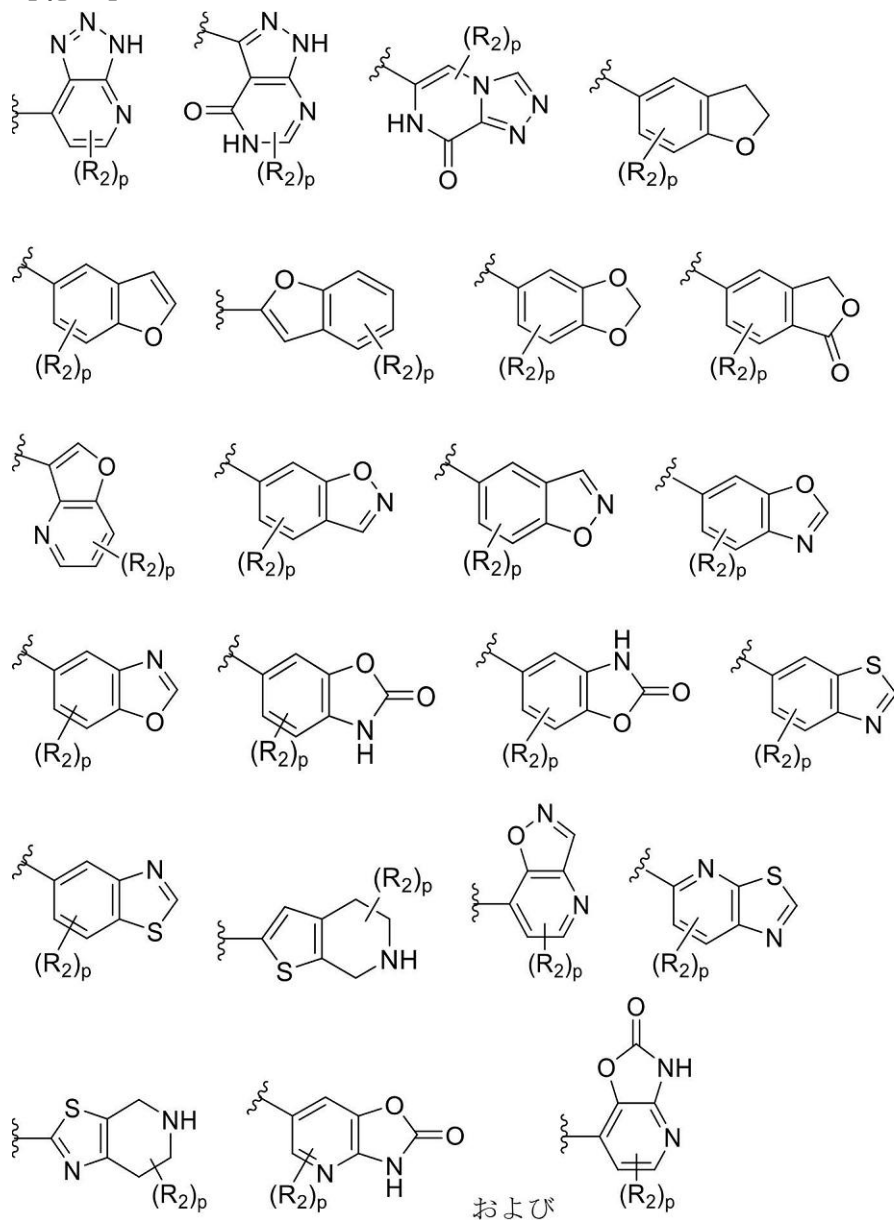
30



40

50

【化 6】



10

20

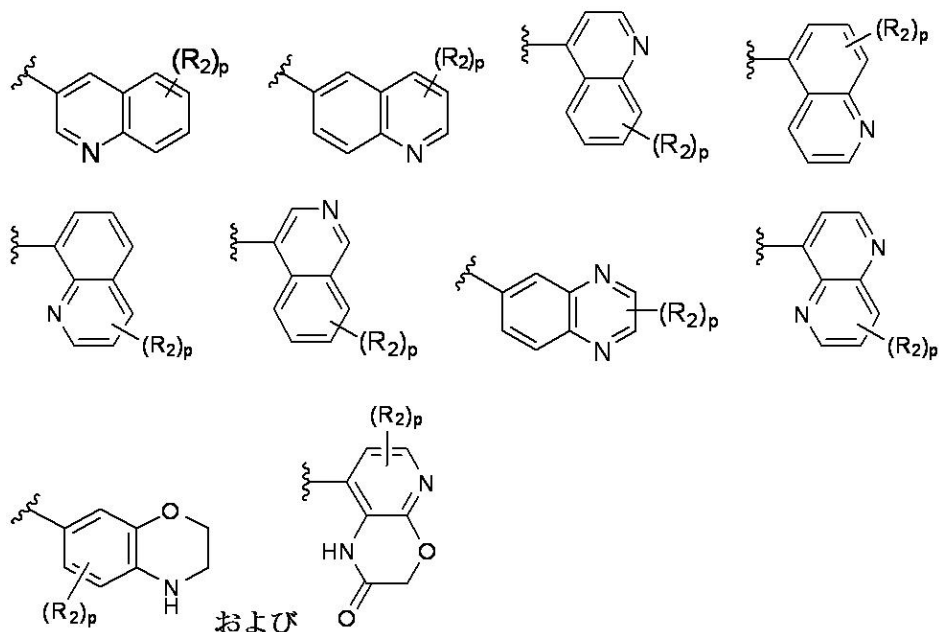
30

からなる群から選択される 9 員ヘテロ環式環；または
(v)

40

50

【化 7】



10

20

から選択される 10 員ヘテロ環式環

であり；

A はペリジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルまたはアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであり、各々 $L-R_4$ および $0 \sim 2$ 個の R_{4b} で置換されており；

L は結合、 $-C R_x R_x-$ または $-C(O)(C R_x R_x)_{0-2}-$ であり；

R_1 は水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキルまたは C_{3-4} シクロアルキルであり；

各 R_2 は独立してハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 C_{1-2} シアノアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 $-O(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ アルキル)、 C_{1-3} フルオロアルコキシ、 $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-O(CH_2)_{1-2}NR_x R_x$ 、 $-C(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_y R_y$ 、 $-C(O)NR_x(C_{1-5}$ ヒドロキシアルキル)、 $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ アルコキシアルキル)、 $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NR_y R_y$ 、 $-NR_y(C_{1-3}$ フルオロアルキル)、 $-NR_y(C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル)、 $-NR_x CH_2$ (フェニル)、 $-NR_x S(O)_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NR_x C(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NR_x CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-S(O)_2 N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)(NH)N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0-2}$ (フェニル)、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ジメチルピラゾリル、メチルピペリジニル、メチルピペラジニル、アミノ-オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたは $-C(O)$ (チアゾリル) であり；

30

40

R_{2a} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_x R_x$ 、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ (フェニル)、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはフェニルであり；

各 R_{2b} は独立して H、ハロ、 $-CN$ 、 $-NR_x R_x$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} フルオロアルコキシ、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_x R_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ アルキル)、

50

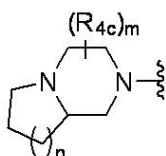
$-CR_x = CR_xR_x$ または $-CR_x = CH(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ であり；
 R_{2c} は R_{2a} または R_{2b} であり；
 R_{2d} は R_{2a} または R_{2b} であり；ただし、 R_{2c} および R_{2d} の一方は R_{2a} であり、
 R_{2c} および R_{2d} の他方は R_{2b} であり；
 R_3 は水素、F、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-4} シクロアルキルであり；
 R_4 は：

(i) $-N(CH_3)_2$ ；

(ii) 各々 0 ～ 4 個の R_{4a} で置換されているモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、
 ピペラジニル、ピリジニル、ジオキソチオモルホリニル、アザスピロ[3.3]ヘプタニ
 ル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニルまたはジ
 アザビシクロ[3.2.1]オクタニル；または

(iii)

【化 8】



であり；

各 R_{4a} は独立して $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{3-6} シク
 ロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)$
 $(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)CH_2(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、
 $-C(O)CH_2(\text{フェニル})$ または $-C(O)O(C_{1-4}\text{アルキル})$ であり；

各 R_{4b} は独立して F、Cl または $-CH_3$ であり；

各 R_{4c} は独立して $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、
 $-C(O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)C$
 $H_2(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_{3-6} シクロアルキルであり；

各 R_5 は独立して水素、F、Cl、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3}
 -3 アルコキシ、シクロプロピルまたはモルホリニルであり；

各 R_x は独立して H または $-CH_3$ であり；

各 R_y は独立して H または C_{1-6} アルキルであり；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1 または 2 であり；そして

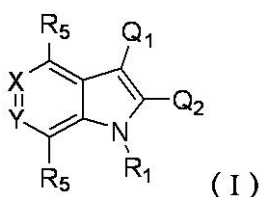
p は 0、1、2、3 または 4 である。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩を提供する。

【0021】

本発明の第二の態様は、少なくとも 1 個の式 (I)：

【化 9】



(I)

〔式中、

X および Y の一方は N であり、X および Y の他方は C - A であり；

Q_1 および Q_2 の一方は G であり、 Q_1 および Q_2 の他方は R_3 であり；

G は：

(i) $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ および $-S(O)(NH)N(C$

10

20

30

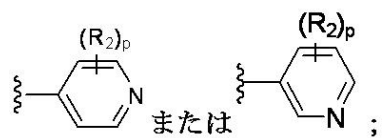
40

50

H₃)₂ から独立して選択される 1 ～ 2 個の置換基で置換されているフェニル；

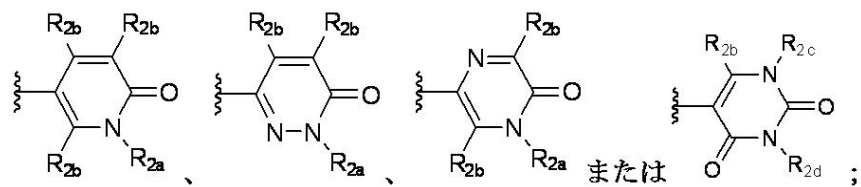
(ii)

【化 1 0】



(iii)

【化 1 1】



(iv)

10

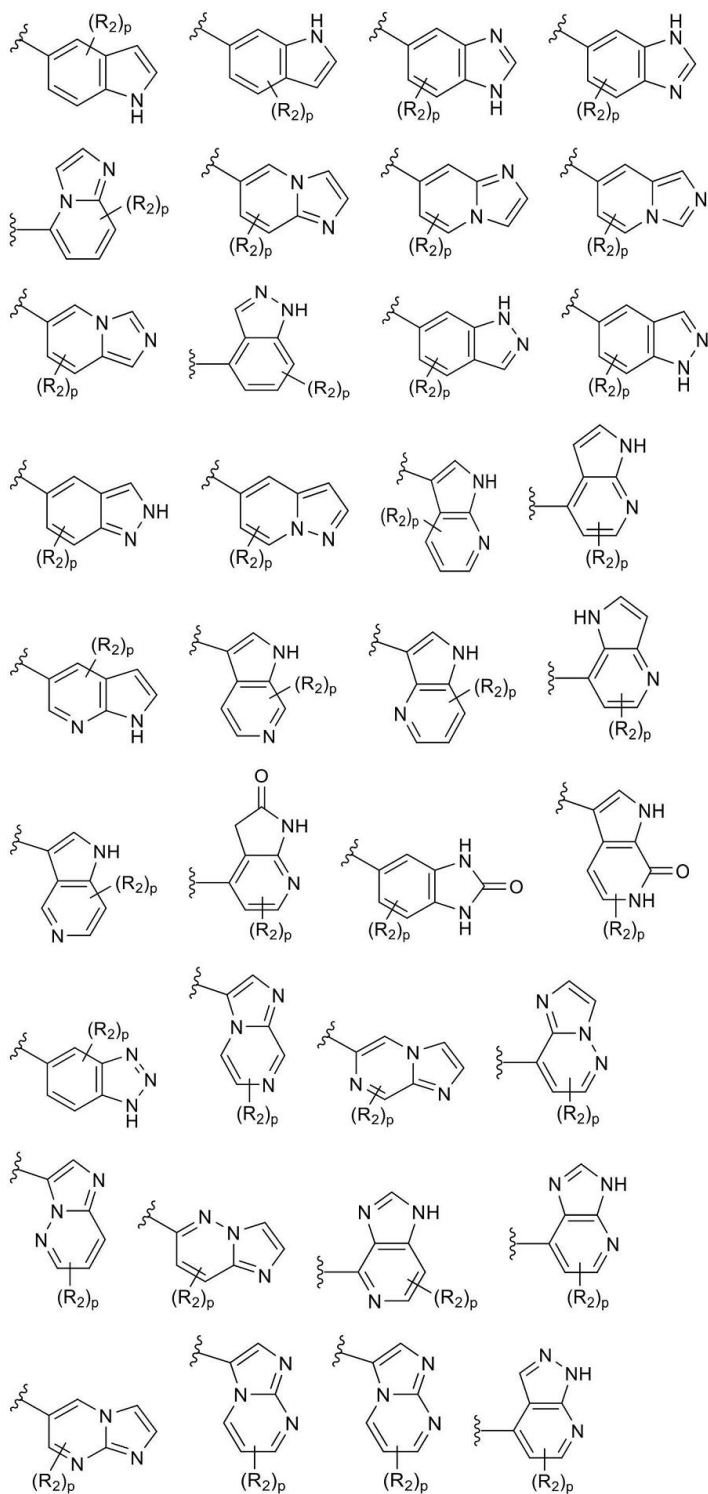
20

30

40

50

【化 1 2】



10

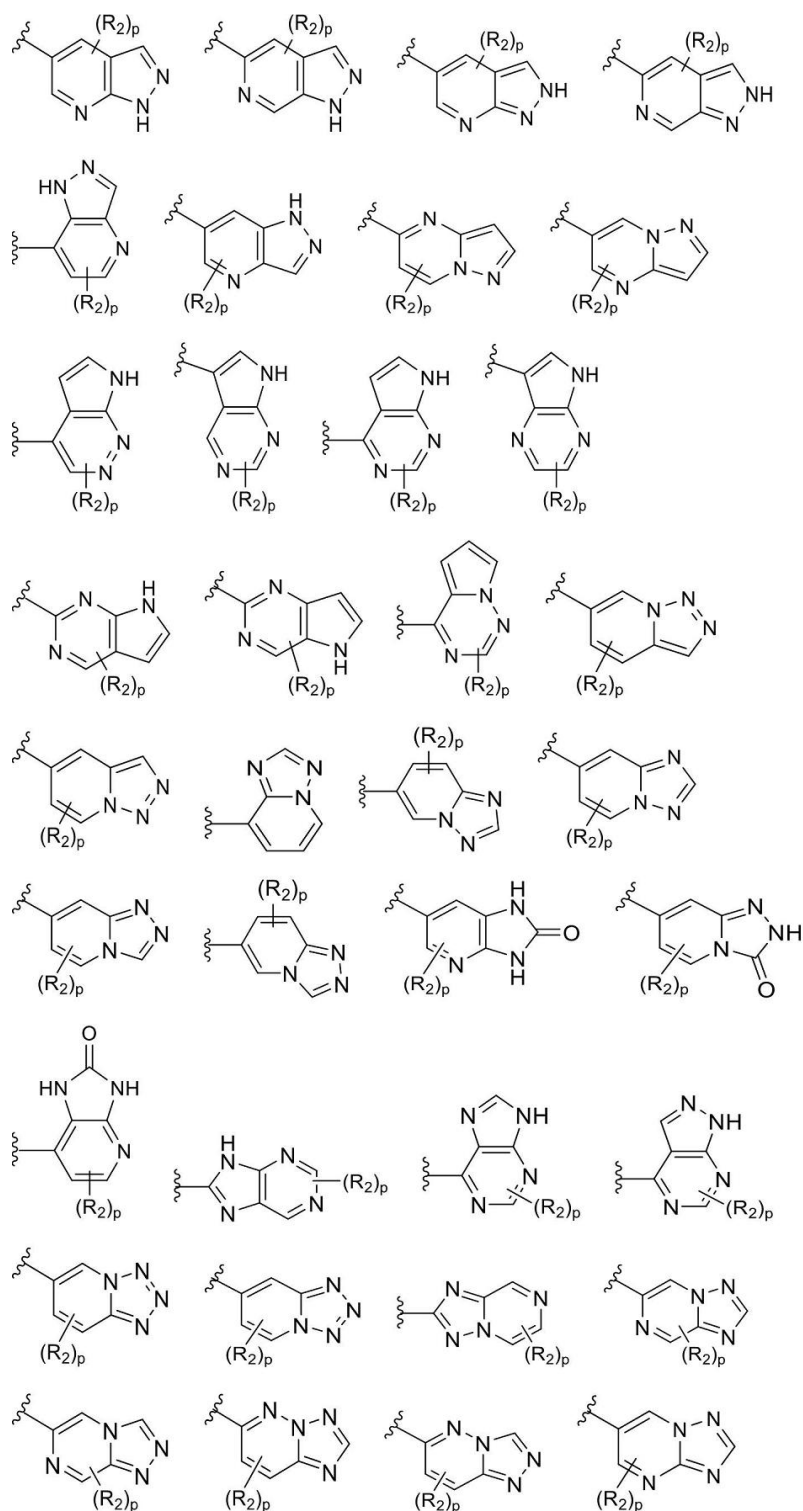
20

30

40

50

【化 1 3】



10

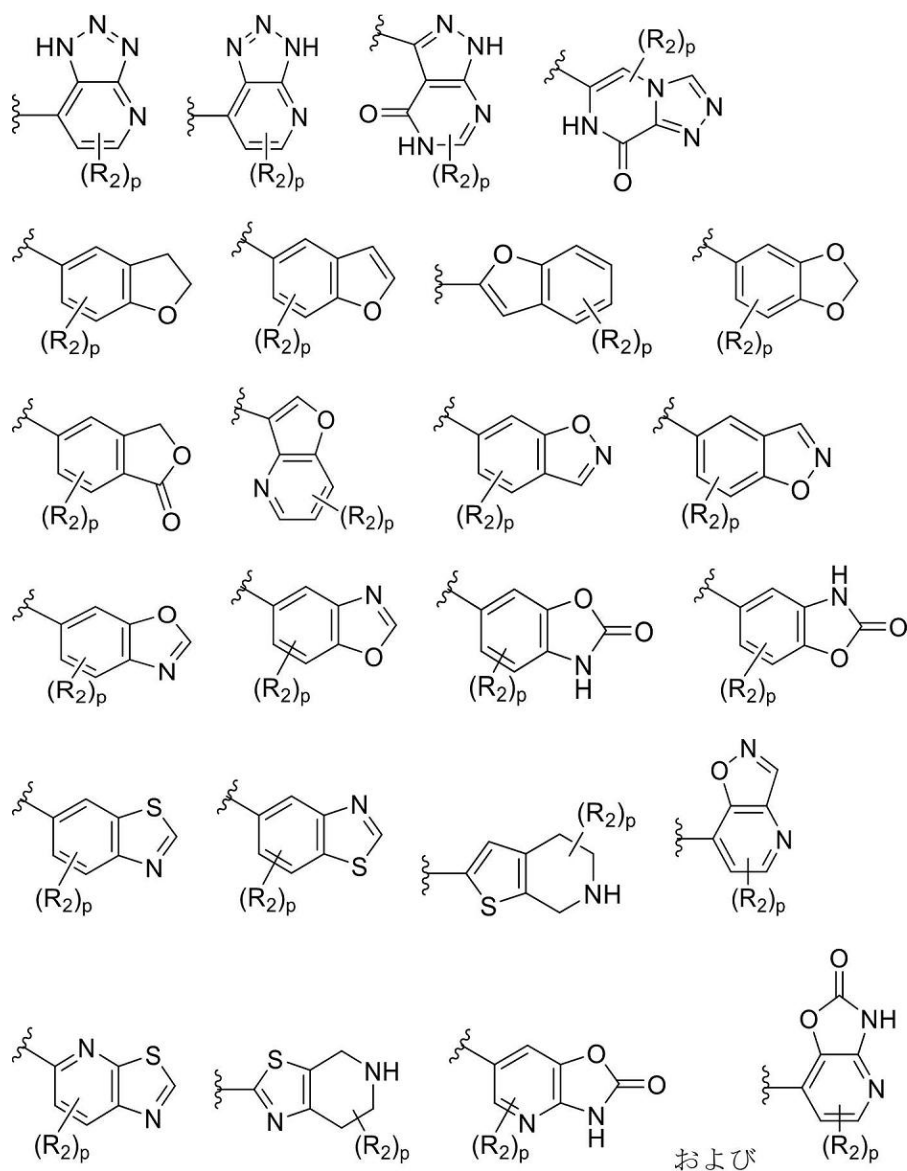
20

30

40

50

【化 1 4】



からなる群から選択される 9 員ヘテロ環式環；または
(v)

10

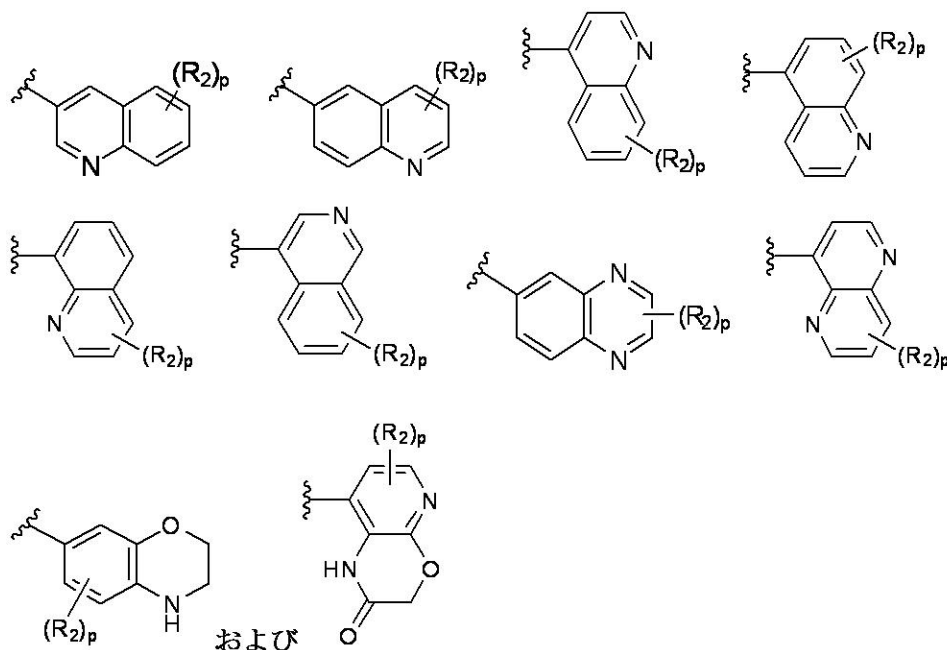
20

30

40

50

【化 15】



10

から選択される 10 員ヘテロ環式環

20

であり；

A はペリジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルまたはアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであり、各々 $L-R_4$ および 0 ~ 1 個の R_{4b} で置換されており；

L は結合、 $-C R_x R_x-$ または $-C(O)(C R_x R_x)_{0-2}-$ であり；

R_1 は水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキルまたは C_{3-4} シクロアルキルであり；

各 R_2 は独立してハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 C_{1-2} シアノアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 $-O(CH_2)_{1-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ アルキル)、 C_{1-3} フルオロアルコキシ、 $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-O(CH_2)_{1-2}NR_x R_x$ 、 $-C(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_y R_y$ 、 $-C(O)NR_x(C_{1-5}$ ヒドロキシアルキル)、 $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ アルコキシアルキル)、 $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NR_y R_y$ 、 $-NR_y(C_{1-3}$ フルオロアルキル)、 $-NR_y(C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル)、 $-NR_x CH_2$ (フェニル)、 $-NR_x S(O)_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NR_x C(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NR_x CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-S(O)_2 N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)(NH)N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-(CH_2)_{0-2}$ (フェニル)、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ジメチルピラゾリル、メチルピペリジニル、メチルピペラジニル、アミノ-オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたは $-C(O)$ (チアゾリル) であり；

30

R_{2a} は C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_x R_x$ 、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ (フェニル)、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはフェニルであり；

各 R_{2b} は独立して H、ハロ、 $-CN$ 、 $-NR_x R_x$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} フルオロアルコキシ、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_x R_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ アルキル)、

40

50

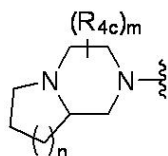
$-CR_x = CR_x R_x$ または $-CR_x = CH(C_{3-6} \text{シクロアルキル})$ であり；
 R_{2c} は R_{2a} または R_{2b} であり；
 R_{2d} は R_{2a} または R_{2b} であり；ただし、 R_{2c} および R_{2d} の一方は R_{2a} であり、 R_{2c} および R_{2d} の他方は R_{2b} であり；
 R_3 は水素、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-4} シクロアルキルであり；
 R_4 は：

(i) $-N(CH_3)_2$ ；

(ii) 各々 0 ～ 2 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、アザスピロ[3.3]ヘプタニルまたはアザビスクロ[3.2.1]オクタニル；
 または

(iii)

【化 1 6】



であり；

各 R_{4a} は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6} \text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_{3-6} \text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)CH_2(C_{3-6} \text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)CH_2(\text{フェニル})$ または $-C(O)O(C_{1-4} \text{アルキル})$ であり；

R_{4b} は F、Cl または $-CH_3$ であり；

各 R_{4c} は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6} \text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-4} \text{アルキル})$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)CH_2(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_{3-6} シクロアルキルであり；

各 R_5 は独立して水素、F、Cl、 C_{1-2} アルキルまたはシクロプロピルであり；

各 R_x は独立して H または $-CH_3$ であり；

各 R_y は独立して H または C_{1-6} アルキルであり；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1 または 2 であり；そして

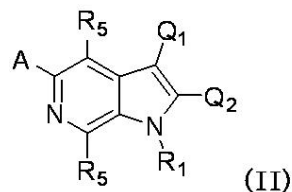
p は 0、1、2、3 または 4 である。]

の化合物またはその塩を提供する。

【0022】

ある実施態様において、X が C-A および Y が N である、式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様の化合物は式 (I)：

【化 1 7】



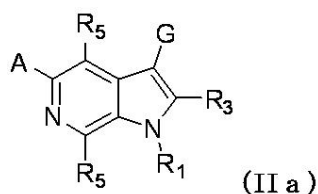
(II)

の構造を有する。

【0023】

ある実施態様において、X が C-A および Y が N；および Q_1 が G および Q_2 が R_3 である、式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様の化合物は式 (IIa)：

【化 18】

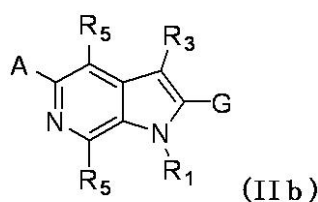


の構造を有する。

【0024】

ある実施態様において、XがC-AおよびYがN；およびQ₁がR₃およびQ₂がGである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様の化合物は式(IIb)：

【化 19】

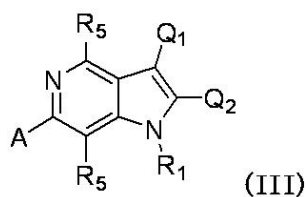


の構造を有する。

【0025】

ある実施態様において、XがNおよびYがC-Aである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様の化合物は式(II)：

【化 20】

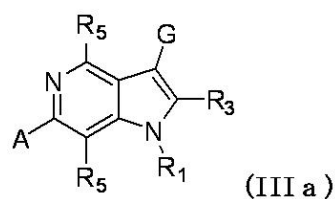


の構造を有する。

【0026】

ある実施態様において、XがNおよびYがC-A；およびQ₁がGおよびQ₂がR₃である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様の化合物は式(IIIa)：

【化 21】



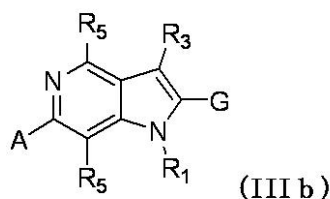
の構造を有する。

【0027】

ある実施態様において、XがNおよびYがC-A；およびQ₁がR₃およびQ₂がGで

ある、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様の化合物は式(III b)：

【化 2 2】



10

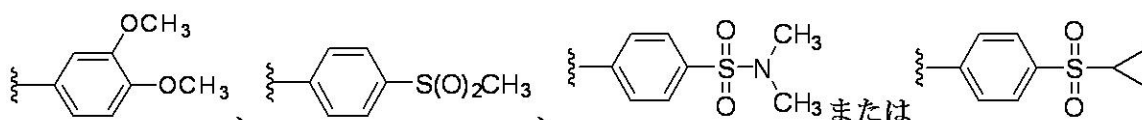
の構造を有する。

【0028】

ある実施態様において、Gが $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2$ (シクロプロピル)および $-S(O)(NH)N(CH_3)_2$ から独立して選択される1～3個の置換基で置換されているフェニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、Gが $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ および $-S(O)_2$ (シクロプロピル)から独立して選択される1～2個の置換基で置換されているフェニルである、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、Gが

20

【化 2 3】



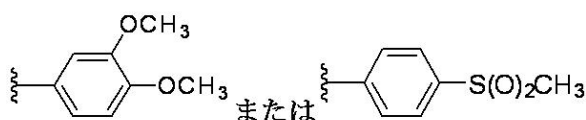
である、化合物である。

【0029】

ある実施態様において、Gが $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ および $-S(O)(NH)N(CH_3)_2$ から独立して選択される1～2個の置換基で置換されているフェニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、Gが $-OCH_3$ および $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される1～2個の置換基で置換されているフェニルである、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、Gが

30

【化 2 4】



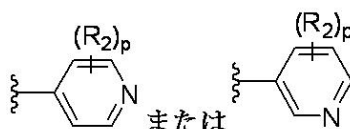
である、化合物である。

40

【0030】

ある実施態様において、Gが

【化 2 5】



である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、各 R_2 が独立してF、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-O$

50

H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-C(O)$ (チアゾリル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)C(CH_3)_3$ 、 $-NH(CH_2-$ シクロプロピル)、シクロプロピル、メチルピペリジニル、メチルピペラジニル、アミノ-オキサジアゾリル、イミダゾリルまたはトリアゾリルである、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、各 R_2 が独立してF、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ またはシクロプロピルである、化合物である。さらに、この実施態様に含まれるのは、 p が2であり； R_2 の一方が $-CH_3$ であり；そして R_2 の他方がF、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ またはシクロプロピルである、化合物である。

10

【0031】

ある実施態様において、 G が

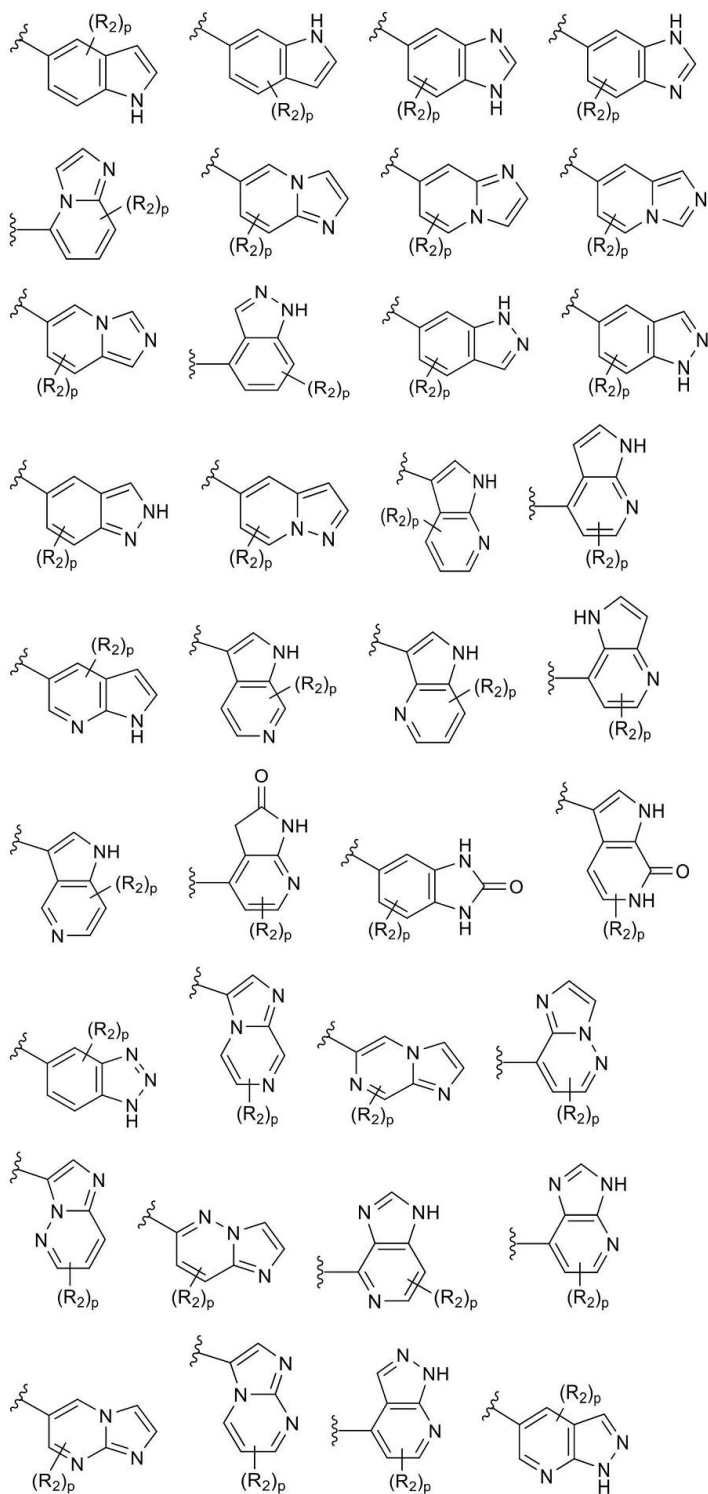
20

30

40

50

【化 2 6】



10

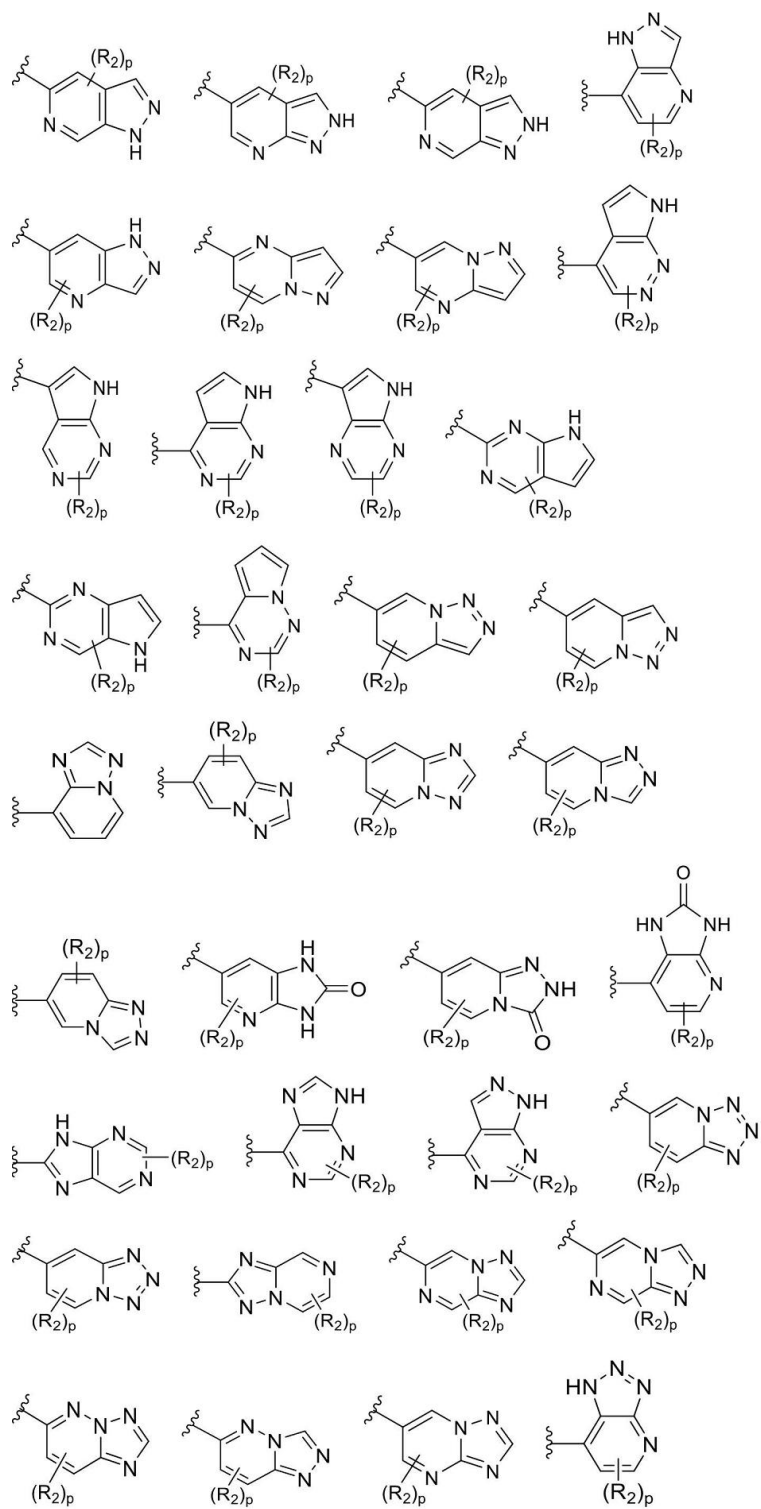
20

30

40

50

【化 2 7】



10

20

30

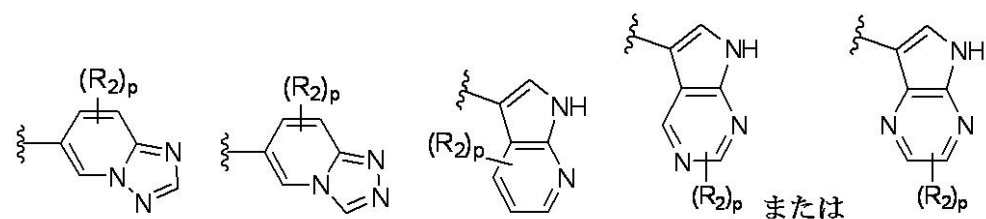
40

50

Chemical structures of 15 benzimidazole derivatives, numbered 1 to 15. Each structure features a benzimidazole core with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.

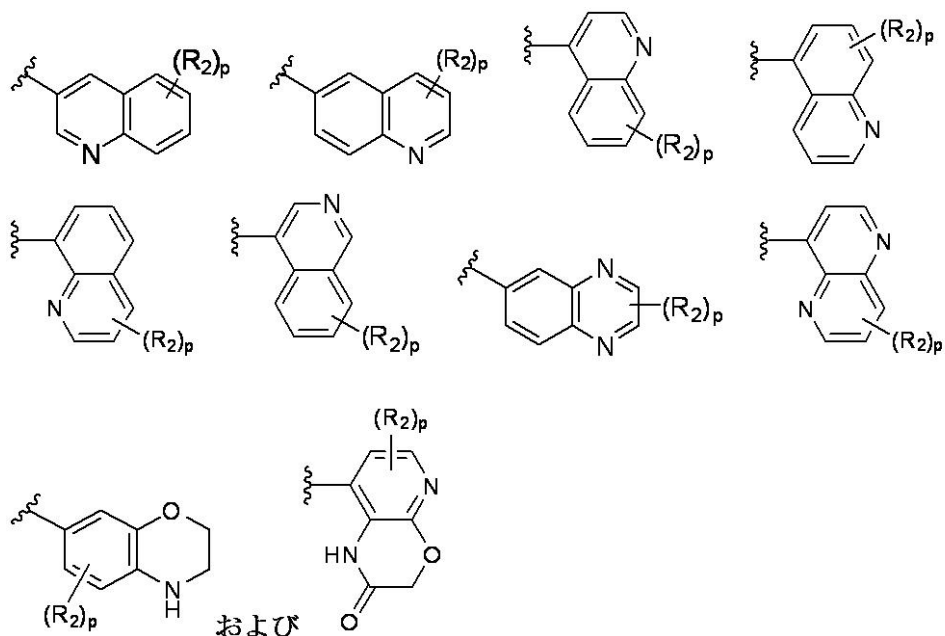
- 1. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 2. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 3. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 4. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 5. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 6. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 7. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 8. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 9. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 10. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 11. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 12. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 13. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 14. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.
- 15. Benzimidazole derivative with a substituent group $(R_2)_p$ at the 2-position.

【化 2 9】



ある実施態様において、 G が

【化 3 0】



10

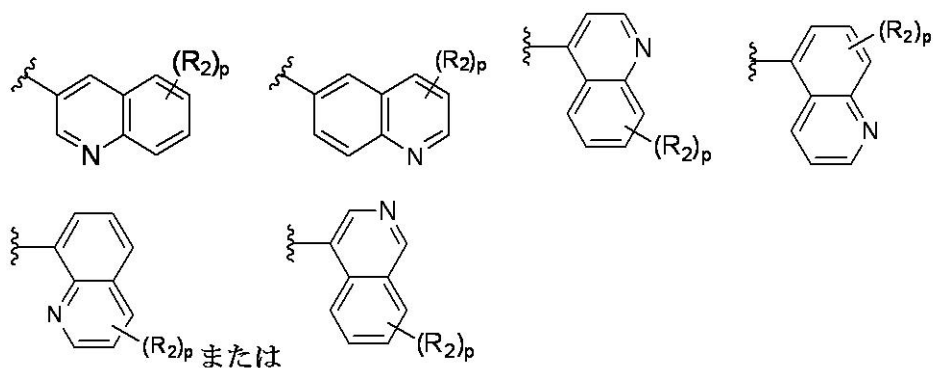
から選択される 10 員ヘテロ環式環である、式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

20

【0034】

この実施態様に含まれるのは、G が

【化 3 1】



30

である、化合物である。

【0035】

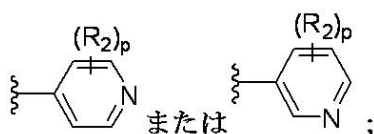
ある実施態様において、G が

(i) $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ および $-\text{S}(\text{O})_2$ (シクロプロピル) から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されているフェニル；

40

(ii)

【化 3 2】



(iii)

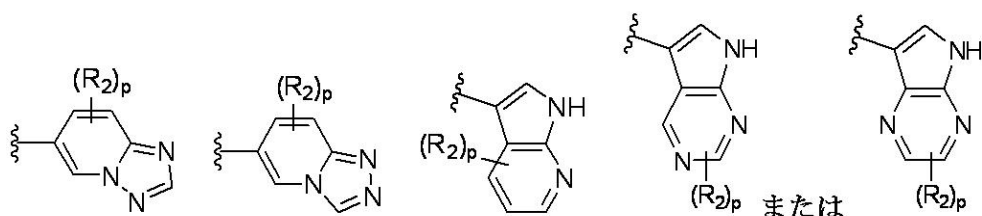
50

【化 3 3】



(iv)

【化 3 4】



10

である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、各 R_2 が独立して Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ である、化合物である。

20

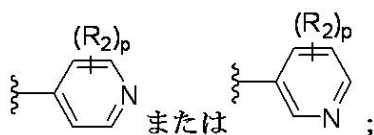
【0036】

ある実施態様において、Gが

(i) $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ および $-S(O)(NH)N(CH_3)_2$ から独立して選択される 1~2 個の置換基で置換されているフェニル；

(ii)

【化 3 5】



30

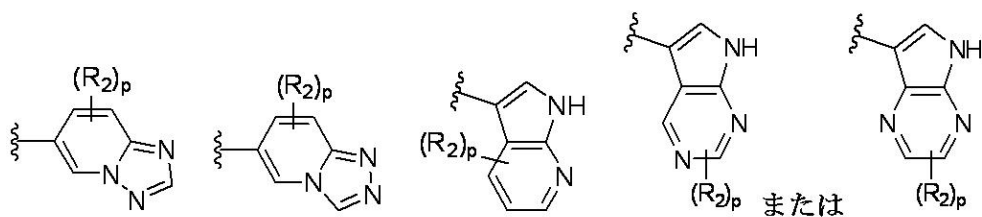
(iii)

【化 3 6】



(iv)

【化 3 7】



40

である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、各 R_2 が独立して Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$

50

3、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ である、化合物である。

【0037】

ある実施態様において、 p が 0、1、2 または 3 である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 p が 1 または 2 である、化合物である。

【0038】

ある実施態様において、 A が各ター $L-R_4$ および 0～2 個の R_{4b} で置換されているピペリジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルまたはアザビシクロ[3.2.1]オクタニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

10

【0039】

ある実施態様において、 A が各ター $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されているピペリジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、6-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルまたはアザビシクロ[3.2.1]オクタニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

【0040】

ある実施態様において、 A が各ター $L-R_4$ および 0～2 個の R_{4b} で置換されているピペリジニル、フェニルまたはピリジニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 A が各ター $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されているピペリジニルまたはフェニルである、化合物である。また、この実施態様に含まれるのは、 A が各ター $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されているフェニルまたはピリジニルである、化合物である。

20

【0041】

ある実施態様において、 A がピペリジニル、各ター $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されているフェニルまたはピリジニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 A が各ター $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されているピペリジニルまたはフェニルである、化合物である。また、この実施態様に含まれるのは、 A が各ター $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されているフェニルまたはピリジニルである、化合物である。

30

【0042】

ある実施態様において、 A がピペリジニル、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、各ター $L-R_4$ および 0～2 個の R_{4b} で置換されており；そして L が結合である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 A が各ター $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されているピペリジニル、フェニルまたはピリジニルであり；そして L が結合である、化合物である。

【0043】

ある実施態様において、 A がピペリジニル、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、各ター $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されており；そして L が結合である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 A が各ター $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されているピペリジニル、フェニルまたはピリジニルであり；そして L が結合である、化合物である。

40

【0044】

ある実施態様において、 L が結合である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

【0045】

ある実施態様において、 L が $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 L

50

が $-CH_2-$ である、化合物である。

【0046】

ある実施態様において、L が $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、L が $-C(O)(CH_2)_{0-2}-$ である、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、L が $-C(O)(CH_2)_{0-1}-$ である、化合物である。さらに、この実施態様に含まれるのは、L が $-C(O)-$ である、化合物である。

【0047】

ある実施態様において、L が $-CR_xR_x-$ または $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、L が $-CR_xR_x-$ または $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}-$ である、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、L が $-CR_xR_x-$ または $-C(O)-$ である、化合物である。さらに、この実施態様に含まれるのは、各 R_x が水素である、化合物である。

10

【0048】

ある実施態様において、L が結合、 $-CH_2-$ または $-C(O)(CH_2)_{0-2}-$ である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、L が結合または $-C(O)-$ である、化合物である。

【0049】

ある実施態様において、 R_4 が $-N(CH_3)_2$ である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

20

【0050】

ある実施態様において、 R_4 が各々 0～4 個の R_{4a} で置換されているモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ジオキソチオモルホリニル、アザスピロ[3.3]ヘプタニル、アザビスシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビスシクロ[2.2.2]オクタニルまたはジアザビスシクロ[3.2.1]オクタニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

【0051】

ある実施態様において、 R_4 が 0～4 個の R_{4a} で置換されているモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ジオキソチオモルホリニル、アザビスシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビスシクロ[2.2.2]オクタニルまたはジアザビスシクロ[3.2.1]オクタニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

30

【0052】

ある実施態様において、 R_4 が各々 0～4 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

【0053】

ある実施態様において、 R_4 が各々 0～2 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、アザスピロ[3.3]ヘプタニルまたはアザビスシクロ[3.2.1]オクタニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

40

【0054】

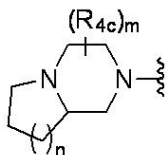
ある実施態様において、 R_4 が各々 0～2 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 R_4 がピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルである、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、 R_4 がピペリジニルまたはピペラジニルである、化合物である。

【0055】

ある実施態様において、 R_4 が

50

【化 3 8】



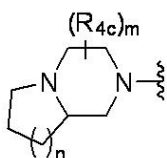
である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 n が1または2である、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、 n が1である、化合物である。さらに、この実施態様に含まれるのは、 n が2である、化合物である。

10

【0056】

ある実施態様において、 R_4 が各々0~2個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニル；または

【化 3 9】



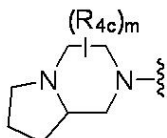
である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

20

【0057】

ある実施態様において、 R_4 が各々0~2個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニル；または

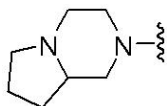
【化 4 0】



である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 R_4 が各々0~2個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニル；または

30

【化 4 1】



である、化合物である。

【0058】

ある実施態様において、各 R_{4a} が独立して-OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)または $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

40

【0059】

ある実施態様において、各 R_{4a} が独立して-OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_{3-6} シクロア

50

ルキルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

【0060】

ある実施態様において、各 R_{4a} が独立して $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CHCH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)O$ (フェニル)、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $-(CH_2)_{1-2}$ (プロモフェニル) または $-(CH_2)_{1-2}$ (ヨードフェニル) である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

10

【0061】

ある実施態様において、各 R_{4a} が独立して $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CHCH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $-(CH_2)_{1-2}$ (プロモフェニル) または $-(CH_2)_{1-2}$ (ヨードフェニル) である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

20

【0062】

ある実施態様において、各 R_{4b} が独立して F または $-CH_3$ である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、各 R_{4b} が $-CH_3$ である、化合物である。

【0063】

ある実施態様において、 R_{4b} が F または Cl である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 R_{4b} が F である、化合物である。

30

【0064】

ある実施態様において、 A が $-L-R_4$ および 0 ~ 2 個の R_{4b} で置換されたフェニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、各 R_{4b} が F である、化合物である。

【0065】

ある実施態様において、各 R_{4c} が独立して C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_{3-6} シクロアルキルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、各 R_{4c} が独立して C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 $-CH_2(C_{3-4}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_{1-2}$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_{3-4} シクロアルキルである、化合物である。

40

【0066】

ある実施態様において、 R_1 が水素、 C_{1-2} アルキル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ または C_{3-4} シクロアルキルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 R_1 が水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ またはシクロプロピルである、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、 R_1 が水素または $-CH_3$ である、化合物である。

【0067】

50

ある実施態様において、 R_1 が水素、 C_1-2 アルキル、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ またはシクロプロピルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 R_1 が水素、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ またはシクロプロピルである、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、 R_1 が水素である、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、 R_1 が $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ またはシクロプロピルである、化合物である。

【0068】

ある実施態様において、各 R_2 が独立してF、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_1-3 アルキル、 C_1-2 フルオロアルキル、 C_1-2 シアノアルキル、 C_1-3 ヒドロキシアルキル、 C_1-2 アミノアルキル、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_1-3$ アルキル)、 C_3-6 シクロアルキル、 $-NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_3-6$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ (フェニル)またはフェニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、各 R_2 が独立してCl、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ または $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ である、化合物である。また、この実施態様に含まれるのは、各 R_2 が独立してCl、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ または $-OCH_3$ である、化合物である。

10

【0069】

ある実施態様において、 R_{2a} が C_1-4 アルキル、 C_1-2 フルオロアルキル、 C_1-4 ヒドロキシアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 C_3-6 シクロアルキル、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_3-6$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ (フェニル)、テトラヒドロフラニルまたはフェニルであり；そして各 R_{2b} が独立してH、F、Cl、 $-CN$ 、 $-NR_xR_x$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-2 フルオロアルキル、 C_1-3 ヒドロキシアルキル、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_1-2$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}$ (シクロプロピル)、 $-C(O)O(C_1-2$ アルキル)、 $-C(O)NR_x(C_1-3$ アルキル)、 $-CR_x=CH_2$ または $-CH=CH(C_3-6$ シクロアルキル)である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。またこの実施態様に含まれるのは、 R_{2a} が $-CH_3$ であり；そして各 R_{2b} が独立してH、Clまたは $-CH_3$ である、化合物である。

20

【0070】

ある実施態様において、 R_3 が水素、F、 C_1-3 アルキルまたは C_3-4 シクロアルキルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 R_3 が水素、F、 C_1-2 アルキルまたはシクロプロピルである、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、 R_3 が水素、F、 $-CH_3$ またはシクロプロピルである、化合物である。

30

【0071】

ある実施態様において、 R_3 が水素、 C_1-2 アルキルまたは C_3-4 シクロアルキルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、 R_3 が水素、 C_1-2 アルキルまたはシクロプロピルである、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、 R_3 が水素または $-CH_3$ である、化合物である。

40

【0072】

ある実施態様において、各 R_5 が独立して水素、F、Cl、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ヒドロキシアルキル、 C_1-2 アルコキシ、シクロプロピルまたはモルホリニルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。この実施態様に含まれるのは、各 R_5 が独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_3$ またはモルホリニルである、化合物である。

【0073】

ある実施態様において、各 R_5 が独立して水素、F、Cl、 $-CH_3$ またはシクロプロピルである、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が

50

提供される。この実施態様に含まれるのは、各 R_5 が独立して水素、 $-CH_3$ またはシクロプロピルである、化合物である。また含まれるのは、各 R_5 が水素または $-CH_3$ である、化合物である。

【0074】

ある実施態様において、 G が $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ および $-S(O)_2$ (シクロプロピル) から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されているフェニルであり； A が各々 $-L-R_4$ および 0～2 個の R_{4b} で置換されているピペリジニル、フェニルまたはピリジニルであり； L が結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ または $-C(O)CH_2CH_2-$ であり； R_1 が水素、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ またはシクロプロピルであり； R_3 が水素、 F 、 $-CH_3$ またはシクロプロピルであり； R_4 が (i) $-N(CH_3)_2$ ；または (ii) 各々 0～4 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルであり；各 R_{4a} が独立して C_1-6 アルキル、 C_1-3 フルオロアルキル、 $-CH_2(C_3-6$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_1-4$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_3-6 シクロアルキルであり；各 R_{4b} が独立して F 、 Cl または $-CH_3$ であり；各 R_{4c} が独立して C_1-6 アルキル、 C_1-3 フルオロアルキル、 $-CH_2(C_3-6$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_1-4$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_3-6 シクロアルキルであり；各 R_5 が独立して水素、 F 、 Cl 、 C_1-3 アルキル、 C_1-3 ヒドロキシアルキル、 C_1-2 アルコキシ、シクロプロピルまたはモルホリニルであり； m が 0、1 または 2 であり；そして n が 0、1 または 2 である、式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

10

20

【0075】

ある実施態様において、 G が $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ および $-S(O)_2$ (シクロプロピル) から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されているフェニルであり； A が各々 $-L-R_4$ および 0～2 個の R_{4b} で置換されているピペリジニル、フェニルまたはピリジニルであり； L が結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ または $-C(O)CH_2CH_2-$ であり； R_1 が水素または $-CH_3$ であり； R_3 が水素、 F 、 $-CH_3$ またはシクロプロピルであり； R_4 が (i) $-N(CH_3)_2$ ；または (ii) 各々 0～4 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルであり；各 R_{4a} が独立して $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CHCH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)O$ (フェニル)、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、 $-(CH_2)_{1-2}$ (プロモフェニル) または $-(CH_2)_{1-2}$ (ヨードフェニル) であり；各 R_{4b} が F ；および各 R_5 が独立して水素、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_3$ またはモルホリニルである、式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

30

40

【0076】

ある実施態様において、

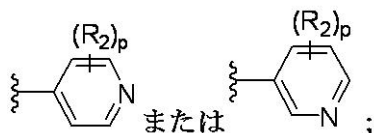
G が

(i) $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ および $-S(O)(NH)N(CH_3)_2$ から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されているフェニル；

(ii)

50

【化 4 2】



(iii)

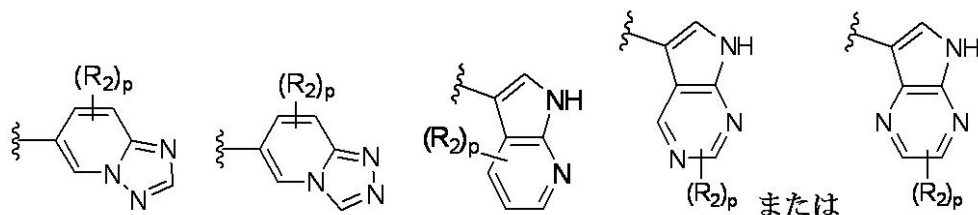
【化 4 3】



10

(iv)

【化 4 4】



20

であり；

A がピペリジニル、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、各々 $L-R_4$ および 0 ～ 1 個の R_{4b} で置換されており；

L が結合、 $-CR_xR_x-$ または $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}-$ であり；

R_1 が水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキルまたは C_{3-4} シクロアルキルであり；

各 R_2 が独立して F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 C_{1-2} シアノアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-2} アミノアルキル、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ アルキル)、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ (フェニル) またはフェニルであり；

30

R_{2a} が C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-CH_2$ (フェニル)、テトラヒドロフランまたはフェニル；
各 R_{2b} が独立して H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-NR_xR_x$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ アルキル)、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-3}$ (シクロプロピル)、 $-C(O)O(C_{1-2}$ アルキル)、 $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CR_x=CH_2$ または $-CH=CH(C_{3-6}$ シクロアルキル)であり；

40

R_3 が水素、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-4} シクロアルキルであり；

R_4 が

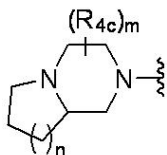
(i) $-N(CH_3)_2$ ；

(ii) 各々 0 ～ 2 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニル；または

(iii)

50

【化 4 5】



であり；

各 R_{4a} が独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)または $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)であり；

10

R_{4b} が F、Cl または $-CH_3$ であり；

各 R_{4c} が独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_{3-6} シクロアルキルであり；

各 R_5 が独立して水素、F、Cl、 C_{1-2} アルキルまたはシクロプロピルであり；

各 R_x が独立して H または $-CH_3$ であり；

各 R_y が独立して H または C_{1-6} アルキルであり；

m が 0、1 または 2 であり；

n が 0、1 または 2 であり；そして

20

p が 0、1、2、3 または 4 である、

式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

【0077】

ある実施態様において、G が $-OCH_3$ および $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されているフェニルであり；A が各々 $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されているペリジニル、フェニルまたはピリジニルであり；L が結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ または $-C(O)CH_2CH_2-$ であり； R_1 が水素または $-CH_3$ であり； R_3 が水素または $-CH_3$ であり； R_4 が (i) $-N(CH_3)_2$ ；または (ii) 各々 0～2 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルであり； R_{4a} が独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_{3-6} シクロアルキルであり； R_{4b} が F、Cl または $-CH_3$ であり； R_{4c} が C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ または C_{3-6} シクロアルキルであり；各 R_5 が独立して水素、F、Cl または C_{1-2} アルキルであり； m が 0、1 または 2 であり；そして n が 0、1 または 2 である、式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

30

【0078】

ある実施態様において、G が $-OCH_3$ および $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される 1～2 個の置換基で置換されているフェニルであり；A が各々 $L-R_4$ および 0～1 個の R_{4b} で置換されているペリジニル、フェニルまたはピリジニルであり；L が結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ または $-C(O)CH_2CH_2-$ であり； R_1 が水素または $-CH_3$ であり； R_3 が水素または $-CH_3$ であり； R_4 が (i) $-N(CH_3)_2$ ；または (ii) 各々 0～2 個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルであり； R_{4a} が独立して $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、シクロプロピルまたはシクロブチルであり； R_{4b} が F であり；そして各 R_5 が独立して水

40

50

素または $-CH_3$ である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

【0079】

ある実施態様において、XがC-Aであり；YがNであり； Q_1 がGであり； Q_2 が R_3 であり；Gが $-OCH_3$ から選択される2個の置換基で置換されているフェニルであり；Aが各々 $-L-R_4$ で置換されているピペリジニルまたはフェニルであり； R_1 が水素または $-CH_3$ であり； R_3 が $-CH_3$ であり；Lが結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ または $-C(O)CH_2CH_2-$ であり； R_4 が(i) $-N(CH_3)_2$ ；または(ii)各々0～2個の R_{4a} で置換されているピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルであり； R_{4a} が独立して $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)CH_2(\text{フェニル})$ またはシクロプロピルであり；そして各 R_5 が水素である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

10

【0080】

ある実施態様において、XがC-Aであり；YがNであり； Q_1 が R_3 であり； Q_2 がGであり；Gが $-OCH_3$ から選択される2個の置換基で置換されているフェニルであり；Aが各々 $-L-R_4$ で置換されているピペリジニルまたはフェニルであり；Lが結合； R_1 が $-CH_3$ であり； R_3 が $-CH_3$ であり； R_4 が各々 R_{4a} で置換されているピペリジニルまたはピペラジニルであり； R_{4a} が独立して $-CH(CH_3)_2$ または $-CH_2CH(CH_3)_2$ であり；そして各 R_5 が水素である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

20

【0081】

ある実施態様において、XがNであり；YがC-Aであり； Q_1 が R_3 であり； Q_2 がGであり；Gが $-OCH_3$ および $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される1～2個の置換基で置換されているフェニルであり；Aがピペリジニルまたはフェニルであり、各々 $-L-R_4$ および0～1個の R_{4b} で置換されており；Lが結合、 $-CH_2-$ または $-C(O)CH_2-$ であり； R_1 が $-CH_3$ であり； R_3 が水素； R_4 が各々0～2個の R_{4a} で置換されているピペリジニル、ピペラジニルまたはピリジニルであり； R_{4a} が独立して $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2(\text{シクロプロピル})$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ またはシクロブチルであり； R_{4b} がF；および各 R_5 が独立して水素または $-CH_3$ である、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩が提供される。

30

【0082】

ある実施態様は、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩を提供し、ここで、該化合物は2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(1)；または2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(1'-イソブチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(13)である。

【0083】

ある実施態様は、式(I)の化合物またはその塩を提供し、ここで、該化合物は2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(2)；1-(4-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(3)；ベンジル4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシレート(4)；(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン(5)；3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-

40

50

イル)－2－メチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン(6)；(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)－2－メチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン－5-イル)－[1,4'-ビピペリジン]－1'-イル)(フェニル)メタノン(14)；1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)－2－メチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン－5-イル)－[1,4'-ビピペリジン]－1'-イル)－2－メチルプロパン－1-オン(15)；1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)－2－メチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン－5-イル)ピペリジン－1-イル)－2-(ピペリジン－1-イル)エタン－1-オン(16)；3-(3,4-ジメトキシフェニル)－5-(1'-イソブチル－[1,4'-ビピペリジン]－4-イル)－1,2-ジメチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン(17)；1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)－1,2-ジメチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン－5-イル)－[1,4'-ビピペリジン]－1'-イル)－2－メチルプロパン－1-オン(18)；(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)－1,2-ジメチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン－5-イル)－[1,4'-ビピペリジン]－1'-イル)(フェニル)メタノン(19)；エチル4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)－1,2-ジメチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン－5-イル)－[1,4'-ビピペリジン]－1'-カルボキシラート(20)；1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)－2－メチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン－5-イル)ピペリジン－1-イル)－2-(ピロリジン－1-イル)エタン－1-オン(21)；1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)－2－メチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン－5-イル)ピペリジン－1-イル)－2-(ジメチルアミノ)エタン－1-オン(22)；1-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)－2－メチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン－5-イル)ピペリジン－1-イル)－3-(ピロリジン－1-イル)プロパン－1-オン(23)；3-(3,4-ジメトキシフェニル)－5-(4-(4-イソプロピルピペラジン－1-イル)フェニル)－1,2-ジメチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン(32)；または4-(4-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)－1,2-ジメチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン－5-イル)フェニル)ピペラジン－1-イル)－2－メチルブタン－2-オール(33)である。

【0084】

ある実施態様は、(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、溶媒和物もしくは塩を提供し、ここで、該化合物はエチル4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)－1-メチル－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン－6-イル)－[1,4'-ビピペリジン]－1'-カルボキシラート(7)；2-(3,4-ジメトキシフェニル)－1-メチル－6-(1-((6-メチルピリジン－3-イル)メチル)ピペリジン－4-イル)－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン(8)；6-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン－1-イル)フェニル)－2-(3,4-ジメトキシフェニル)－1-メチル－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン(9)；6-(4-(4-シクロブチルピペラジン－1-イル)フェニル)－2-(3,4-ジメトキシフェニル)－1-メチル－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン(10)；6-(4-(4-イソプロピルピペラジン－1-イル)フェニル)－1,4-ジメチル－2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン(11)；6-(3-フルオロ－4-(4-イソプロピルピペラジン－1-イル)フェニル)－1,4-ジメチル－2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン(12)；2-(3,4-ジメトキシフェニル)－6-(4-(4-イソプロピルピペラジン－1-イル)フェニル)－1-メチル－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン(24)；1-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)－1-メチル－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン－6-イル)ピペリジン－1-イル)－2-(ピペリジン－1-イル)エタン－1-オン(25)；(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)－1-メチル－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン－6-イル)－[1,4'-ビピペリジン]－1'-イル)(フェニル)メタノン(26)；2-(3,4-ジメトキシフェニル)－1-メチル－6-(4-(4-メチルピペラジン－1-イル)フェニル)－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン(27)；2-(3,4-ジメトキシフェニル)－1-メチル－6-(1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン－3-イル)メチル)ピペリジン－4-イル)－1H－ピロロ[3,2-c]ピリジン(28)；(4-(4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)－1-

メチル-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)
 (フェニル)メタノン(29); 1-(4-(4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-メ
 チル-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エ
 タン-1-オン(30); 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-(6-(4-イソプロピ
 ルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1 H-ピロロ[3, 2-c]
 ピリジン(31); 6-(4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1, 4-
 ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(
 34); 1, 4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-6-(4-(4-(テ
 トラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1 H-ピロロ[
 3, 2-c]ピリジン(35); 3-(4-(4-(1, 4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホ
 ニル)フェニル)-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペラジン-
 1-イル)プロパン-1-オール(36); 1, 4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル
)フェニル)-6-(4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フ
 ェニル)-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(37); 6-(4-(4-(2-メトキシエチ
 ル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1, 4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)
 フェニル)-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(38); 6-(4-(4-イソプロピルピペ
 ラジン-1-イル)フェニル)-1, 4-ジメチル-2-(3-(メチルスルホニル)フェニル
)-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(39); 6-(4-(4-イソブチルピペラジン-1
 -イル)フェニル)-1, 4-ジメチル-2-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1 H-
 ピロロ[3, 2-c]ピリジン(40); 3-(4-(4-(1, 4-ジメチル-2-(4-(メチル
 スルホニル)フェニル)-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペリ
 ジン-1-イル)プロパン-1-オール(41); 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フ
 ェニル)-6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1, 4-ジメチ
 ル-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(42); 6-(2, 5-ジフルオロ-4-(ピペラジ
 ン-1-イル)フェニル)-1, 4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-
 1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(43); 1-(4-(4-(1, 4-ジメチル-2-(4-(
 メチルスルホニル)フェニル)-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)
 ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(44); 3-((1 R, 4 R)-
 5-(4-(1, 4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1 H-ピロロ[3,
 2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2
 -イル)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール(45); 2-(4-(シクロプロピルスル
 ホニル)フェニル)-6-(4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1, 4-
 ジメチル-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(46); 3-(4-(4-(2-(4-(シク
 ロプロピルスルホニル)フェニル)-1, 4-ジメチル-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン
 -6-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オール(47); 2-(4-(
 シクロプロピルスルホニル)フェニル)-6-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジ
 ン-1-イル)フェニル)-1, 4-ジメチル-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(48); 4-
 -(6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1, 4-ジメチル-1
 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(
 49); 4-(1, 4-ジメチル-6-(4-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1
 -イル)フェニル)-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)-N, N-ジメチルベ
 ンゼンスルホンアミド(50); 4-(6-(4-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-
 1-イル)フェニル)-1, 4-ジメチル-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)
 -N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(51); 4-(1, 4-ジメチル-6-(4-(
 4-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1 H-ピロロ[
 3, 2-c]ピリジン-2-イル)-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(52); 6-
 (4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-2-(4-(メチル
 スルホニル)フェニル)-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(53); 6-(4-(4-イソ
 プロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)
 フェニル)-1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン(54); 3-(4-(4-(1, 4-ジメチル

10

20

30

40

50

- 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イ
 ル) - 2, 3 - ジフルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)プロパン - 1 - オール(55);
 3 - (4 - (4 - (1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロ
 ロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル) - 2, 5 - ジフルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル
)プロパン - 1 - オール(56); 6 - (4 - ((4 - イソブチルピペラジン - 1 - イル)メチ
 ル)フェニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロ
 ロ[3, 2 - c]ピリジン(57); 3 - (4 - (4 - (1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスル
 ホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル)ベンジル)ピペラジン
 - 1 - イル)プロパン - 1 - オール(58); 1 - (4 - (1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチ
 ルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル)ベンジル) - 4
 - メチルピペリジン - 4 - オール(59); 4 - (4 - (4 - (1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メ
 チルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル)ベンジル)
 ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール(60); 4 - ((1 S, 4 S) - 5
 - (4 - (1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2
 - c]ピリジン - 6 - イル)ベンジル) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2 -
 イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール(61); 6 - (4 - (4 - シクロプロピルピペラジ
 ン - 1 - イル)フェニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) -
 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン(62); 6 - (4 - (ヘキサヒドロピロロ[1, 2 - a]ピ
 ラジン - 2 (1 H) - イル)フェニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フ
 ェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン(63); 6 - (4 - (8 - イソプロピル - 3, 8
 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル)フェニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4
 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン(64); 6 - (3 -
 フルオロ - 4 - (ヘキサヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 (1 H) - イル)フェニル) -
 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピ
 リジン(65); 6 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イ
 ル)フェニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロ
 ロ[3, 2 - c]ピリジン(66); 6 - (3 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)フェ
 ニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2
 - c]ピリジン(67); 6 - (3 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル)フェニル)
 - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]
 ピリジン(68); 2 - (4 - (4 - (1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェ
 ニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル)ピペラジ
 ン - 1 - イル)エタン - 1 - オール(69); 6 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - (テトラヒドロ
 フラン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチ
 ルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン(70); 6 - (3 - フルオロ
 - 4 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル)
 - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]
 ピリジン(71); 6 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - イソブチルピペラジン - 1 - イル)フェ
 ニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2
 - c]ピリジン(72); 6 - (4 - (8 - イソブチル - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オ
 クタン - 3 - イル)フェニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル
) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン(73); 6 - (4 - (8 - (2 - メトキシエチル) - 3,
 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル)フェニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4
 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン(74); 6 - (3 -
 フルオロ - 4 - (8 - (2 - メトキシエチル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタ
 ン - 3 - イル)フェニル) - 1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) -
 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン(75); 3 - (3 - (4 - (1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メ
 チルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロロ[3, 2 - c]ピリジン - 6 - イル)フェニル)
 - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イル)プロパン - 1 - オール(76);
 3 - (3 - (4 - (1, 4 - ジメチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1 H - ピロ

10

20

30

40

50

ロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパン-1-オール(77); 6-(2,5-ジフルオロ-4-(8-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(78); 3-(3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパン-1-オール(79-80); 6-(2,5-ジフルオロ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(81); 6-(2,3-ジフルオロ-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(82); 6-(2,3-ジフルオロ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(83); 6-(3,5-ジフルオロ-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(84); 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)チオモルホリン1,1-ジオキシド(85); 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)モルホリン(86); 1-シクロプロピル-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペリジン-4-オール(87); 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)-1-イソプロピルピペリジン-4-オール(88); 6-(3,5-ジフルオロ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(89); 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-イソブチルピペリジン-4-オール(90); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-8-イソブチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(91); 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-オール(92); 1-シクロプロピル-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(93); 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-1-イソブチルピペリジン-4-オール(94); 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-オール(95); 1-シクロプロピル-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(96); 6-(2,5-ジフルオロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(97); 6-(3,5-ジフルオロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(98); 6-(2,3-ジフルオロ-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メ

チルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(99); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(100); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-8-エチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(101); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(102); (1R,3r,5S)-3-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール(103); 1-(tert-ブチル)-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(104); (R)-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,2-ジメチルピペリジン-4-オール(105); (S)-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,2-ジメチルピペリジン-4-オール(106); 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピルピペリジン-4-オール(107); 1-(tert-ブチル)-4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(108); 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)-1-イソプロピルピペリジン-4-オール(109); 6-(4-(4-(4-ヨードフェネチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(110); 6-(4-(4-(4-ブromoフェネチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(111); 6-(4-(4-(4-ヨードベンジル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(112); 6-(4-(4-(4-ブromoベンジル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(113); 6-(1-(8-イソブチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(114); 4-(4-(4-(3-フルオロ-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(115); 4-[4-[4-[1-シクロプロピル-4-メチル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(116); 4-[4-[4-[1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(117); 2-[6-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-1-メチル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル]ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]プロパン-2-オール(118); 6-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-4-メトキシ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル]ピロロ[3,2-c]ピリジン(119); 4-[6-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-1-メチル-2-(4-メチルスルホニル)フェニル]ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-

10

20

30

40

50

イル]モルホリン(120); 1-[3-[[4-[1-シクロプロピル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]フェニル]メチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチルプロパン-2-オール(121); 1-(4-(4-(3-フルオロ-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(122); 1-(4-(4-(1-シクロプロピル-4-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(123); 1-(4-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(124); 2-(6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)プロパン-2-オール(125); 6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メトキシ-1-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(126); 4-(6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)モルホリン(127); 1-(4-(4-(1-シクロプロピル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(128); 4-(4-(4-(1-シクロプロピル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(129); または 1-(8-(4-(1-シクロプロピル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(130)である。

10

20

【0085】

ある実施態様は、 $\leq 0.6 \mu\text{M}$ のTLR9 IC₅₀値を有する、式(I)の化合物を提供する。

30

【0086】

ある実施態様は、 $\leq 0.1 \mu\text{M}$ のTLR9 IC₅₀値を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0087】

ある実施態様は、 $\leq 0.05 \mu\text{M}$ のTLR9 IC₅₀値を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0088】

ある実施態様は、 $\leq 0.025 \mu\text{M}$ のTLR9 IC₅₀値を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0089】

ある実施態様は、 $\leq 0.015 \mu\text{M}$ のTLR9 IC₅₀値を有する、式(I)の化合物を提供する。

40

【0090】

ある実施態様は、 $\leq 0.01 \mu\text{M}$ のTLR9 IC₅₀値を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0091】

他の実施態様において、本発明は、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩または溶媒和物の少なくとも1個を含む、組成物を提供する。

【0092】

他の実施態様において、本発明は、薬学的に許容される担体および本発明の化合物また

50

はその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩または溶媒和物の少なくとも1個を含む、医薬組成物を提供する。

【0093】

他の実施態様において、本発明は、薬学的に許容される担体および治療有効量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩または溶媒和物の少なくとも1個を含む、医薬組成物を提供する。

【0094】

他の実施態様において、本発明は、本発明の化合物の製造法を提供する。

【0095】

他の実施態様において、本発明は、本発明の化合物の製造のための中間体を提供する。

10

【0096】

他の実施態様において、本発明は、さらに1以上の付加的治療剤を含む、上に定義する医薬組成物を提供する。

【0097】

定義

本発明の特性および利点は、次の詳細な記載を読むことにより、当業者にはより容易に理解される。明確性の理由のため、上および下に別の実施態様で記載される本発明のある特性を、組み合わせて単一の実施態様を形成し得ることは認識される。逆に、簡潔性の理由のため、単一の実施態様で記載される本発明の種々の特性も、それらの下位の組み合わせを形成するために組み合わせ得る。ここで例または好ましいとして特定される実施態様は、説明的であることを意図し、限定的であることを意図しない。

20

【0098】

ここで特に断らない限り、単数表現は複数も含み得る。例えば、「ある」は1または1以上をいい得る。

【0099】

ここで使用する用語「化合物」は、少なくとも1個の化合物をいう。例えば、式(I)の化合物は1個の式(I)の化合物および2以上の式(I)の化合物を含む。

【0100】

特に断らない限り、原子価が充足されていないあらゆるヘテロ原子は、原子価を従属させるための水素原子を有すると仮定される。

30

【0101】

ここに示す定義は、引用により本明細書に包含させるあらゆる特許、特許出願および／または特許出願公報に示される定義より優先する。

【0102】

本発明を記載するために使用する種々の用語の定義を下に挙げる。これらの定義は、該用語が、個々にまたは大きな基の一部として本明細書で使用されている限り、適用される(特定の場合に他に定義されていない限り)。

【0103】

本明細書を通して、基およびその置換基は、安定な部分および化合物を提供するように、当分野の当業者により選択され得る。

40

【0104】

当分野で使用される慣例に従い、

【化46】



は、ここでの構造式において、該部分または置換基のコアまたは主鎖構造への結合点である結合を表すよう使用される。

【0105】

ここで使用する用語「ハロ」および「ハロゲン」は、F、Cl、BrおよびIをいう。

50

【0106】

用語「シアノ」は、基-CNをいう。

【0107】

用語「アミノ」は、基-NH₂をいう。

【0108】

用語「オキシ」は、基=Oをいう。

【0109】

ここで使用する用語「アルキル」は、例えば、1～12個の炭素原子、1～6個の炭素原子および1～4個の炭素原子を含む、分岐鎖および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基の例は、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびi-プロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチル)およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチルおよび4-メチルペンチルを含むが、これらに限定されない。記号「C」の後に下付きの数字があるとき、その下付きは、特定の基が含み得る炭素数をより具体的に規定する。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖アルキル基をいう。

10

【0110】

ここで使用する用語「フルオロアルキル」は、1以上のフッ素原子で置換された分岐鎖および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、「C₁₋₄フルオロアルキル」は、1以上のフッ素原子で置換されたC₁、C₂、C₃およびC₄アルキル基を含むことを意図する。フルオロアルキル基の代表例は、-CF₃および-CH₂CF₃を含むが、これらに限定されない。

20

【0111】

用語「ヒドロキシアアルキル」は、1以上のヒドロキシル基で置換された分岐鎖および直鎖両方の飽和アルキル基を含む。例えば、「ヒドロキシアアルキル」は、-CH₂OH、-CH₂CH₂OHおよびC₁₋₄ヒドロキシアアルキルを含む。

【0112】

用語「アミノアルキル」は、1以上のアミン基で置換された分岐鎖および直鎖両方の飽和アルキル基を含む。例えば、「アミノアルキル」は、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂およびC₁₋₄アミノアルキルを含む。

30

【0113】

用語「シアノアルキル」は、1以上のシアノ基で置換された分岐鎖および直鎖両方の飽和アルキル基を含む。例えば、「シアノアルキル」は、-CH₂CN、-CH₂CH₂CNおよびC₁₋₄シアノアルキルを含む。

【0114】

ここで使用する用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合したアルキル基、例えば、メトキシ基(-OCH₃)をいう。例えば、「C₁₋₃アルコキシ」は、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ基をいう。

【0115】

用語「フルオロアルコキシ」および「-O(フルオロアルキル)」は、酸素結合(-O-)を介して結合した上に定義するフルオロアルキル基をいう。例えば、「C₁₋₄フルオロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃およびC₄フルオロアルコキシ基を含むことを意図する。

40

【0116】

ここで使用する用語「アルコキシアアルキル」は、その酸素原子を介してアルキル基に結合し、該アルキル基が炭素原子を介して親分子部分に結合しているアルコキシ基、例えば、メトキシメチル基(-CH₂OCH₃)をいう。例えば、「C₂₋₄アルコキシアアルキル」は、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃および-CH₂CH₂OCH₂CH₃などの2～4個の炭素原子を有するアルコキシアアルキル基をいう。

50

【0117】

ここで使用する用語「シクロアルキル」は、飽和環炭素原子から1個の水素原子により非芳香族単環式または多環式炭化水素分子から導かれる基をいう。シクロアルキル基の代表例は、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含むが、これらに限定されない。記号「C」の後に数字が下付きであるとき、その下付きは、特定のシクロアルキル基が含み得る炭素原子数をより具体的に規定する。例えば、「C₃₋₆シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基をいう。

【0118】

用語「薬学的に許容される」は、ここでは、健全な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と過度の毒性、刺激、アレルギー性応答または他の問題または合併症なく接触させるのに適する、合理的利益／リスク比に見合う化合物、物質、組成物および／または投与形態をいう。

10

【0119】

式(I)の化合物は、非晶質固体または結晶固体として提供され得る。非晶質固体として式(I)の化合物を提供するために、凍結乾燥を用い得る。

【0120】

式(I)の化合物の溶媒和物(例えば、水和物)も本発明の範囲内であることは、さらに理解されるべきである。用語「溶媒和物」は、式(I)の化合物と、有機または無機の1以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は水素結合を含む。ある場合、例えば1以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子内に組み込まれているとき、溶媒和物は単離できる。「溶媒和物」は、液相および分離可能溶媒和物両者を包含する。溶媒和物の例は、水和物、エタノラート、メタノラート、イソプロパノラート、アセトニトリル溶媒和物および酢酸エチル溶媒和物を含む。溶媒和の方法は当分野で知られる。

20

【0121】

種々の形態のプロドラッグが当分野で周知であり、Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018)に記載される。

【0122】

さらに、式(I)の化合物は、その製造に続いて、それぞれ重量で99%以上の式(I)の化合物(「実質的に純粋」)を含む組成物を得るために、単離および精製でき、次いで、それはここに記載するとおり使用または製剤化される。このような「実質的に純粋」な式(I)の化合物もここで本発明の一部として意図される。

30

【0123】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度で単離され、効果的治療剤に製剤化されるのに存在し続けるのに十分にロバストである化合物をいう。本発明は、安定な化合物の具現化を意図する。

【0124】

「治療有効量」は、TLR9の阻害剤として作用するのに有効または病理学的線維症などの線維性疾患または障害、胆汁酸の調節不全と関連する障害の処置または予防に有効である、本発明の化合物単独の量または本願発明化合物の組み合わせの量または本発明の化合物と他の活性成分の組み合わせの量を含むことを意図する。

40

【0125】

ここで使用する「処置する」または「処置」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の処置を包含し、(a)哺乳動物における疾患状態の発症を、特に、そのような哺乳動物が該疾患状態の素因を有するが、まだそれを有すると診断されていないとき、予防する；(b)疾患状態を阻止する、すなわち、進展を停止させる；および／または(c)疾患状態を軽減する、すなわち、疾患状態を退行させることを含む。

【0126】

本発明の化合物は、本化合物に存在する原子の全同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的例として、限定しないが、水素の同位体は重水素(D)およびトリチウム(T)を含む。炭素の同位体は¹³Cおよ

50

び¹⁴Cを含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に知られる慣用技術によりまたはここに記載するものに準ずる方法により、適切な同位体標識した反応材を、他で用いる標識されていない反応材の代わりに用いて製造し得る。例えば、メチル(-CH₃)は、-CD₃などの重水素化メチル基も含む。

【0127】

有用性

本発明の化合物は、TLR9受容体の阻害に有用である。

【0128】

ある実施態様は、処置を必要とする患者における胆汁酸の調節不全と関連する疾患、障害または状態を処置する方法であって、治療有効量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩または溶媒和物を患者に投与することを含む方法を提供する。

10

【0129】

ある実施態様は、処置を必要とする患者におけるTLR9受容体の活性と関連する疾患、障害または状態を処置する方法であって、治療有効量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩または溶媒和物を患者に投与することを含む方法を提供する。

【0130】

ある実施態様は、疾患、障害または状態を処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に、治療有効量の本発明の化合物の少なくとも1個を、単独で、または、所望により、他の本発明の化合物および／または少なくとも1個の他のタイプの治療剤と組み合わせ投与することを含む、方法を提供する。

20

【0131】

ある実施態様は、患者においてTLR9受容体拮抗効果を惹起する方法であって、治療有効量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩または溶媒和物を患者に投与することを含む方法を提供する。

【0132】

ある実施態様において、疾患、障害または状態はTLR9機能不全と関連し、病理学的線維症、がん、炎症性障害、代謝または胆汁うっ滞性障害を含む。

【0133】

ある実施態様において、疾患、障害または状態は、線維症と関連し、肝臓、胆管、腎臓、心臓、皮膚、眼および脾線維症を含む。

30

【0134】

他の実施態様において、疾患、障害または状態は、がんなどの細胞増殖障害と関連する。ある実施態様において、がんは固形腫瘍増殖または腫瘍を含む。他の実施態様において、がんは腫瘍転移を含む。ある実施態様において、がんは、肝臓、胆嚢、小腸、大腸、腎臓、前立腺、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、子宮頸、結腸、子宮内膜、食道、生殖器、泌尿生殖器管、頭部、喉頭、肺、筋肉組織、首、口腔または鼻粘膜、卵巣、脾臓、皮膚、脾臓、胃、精巣または甲状腺のものである。他の実施態様において、がんは、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫または精上皮腫である。

40

【0135】

本発明により予防、調節または処置し得るFXRの活性と関連する疾患、障害または状態の例は、移植注入、線維性障害(例えば、肝線維症、腎線維症)、炎症性障害(例えば、急性肝炎、慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)、過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD))および細胞増殖障害(例えば、がん、骨髄腫、線維腫、肝細胞がん、結腸直腸がん、前立腺がん、白血病、カポジ肉腫、固形腫瘍)を含むが、これらに限定されない。

【0136】

本発明の化合物により予防または処置するのに適する線維性障害、炎症性障害ならびに細胞増殖障害は、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、アルコール性または非アル

50

コール性脂肪性肝炎(NASH)、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、薬剤誘発性肝炎、胆管硬変、門脈高血圧、再生不全、肝機能低下症、肝血流障害、腎症、過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)、膵臓分泌異常、良性前立腺肥大、神経因性膀胱疾患、糖尿病性腎症、限局性分節性糸球体硬化症、IgA腎症、薬物または移植により誘発される腎症、自己免疫性腎症、ループス腎炎、肝線維症、腎線維症、慢性腎疾患(CKD)、糖尿病性腎疾患(DKD)、皮膚線維症、ケロイド、全身性硬化症、強皮症、ウイルス誘発線維症、特発性肺線維症(IPF)、間質性肺疾患、非特異的間質性肺炎(NSIP)、通常型間質性肺炎(UIP)、放射線誘発線維症、家族性肺線維症、気道線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、脊髄腫瘍、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、心不全、心線維症、血管線維症、血管周囲線維症、足口病、がん、骨髄腫、線維腫、肝細胞がん、結腸直腸がん、前立腺がん、白血病、慢性リンパ球性白血病、カポジ肉腫、固形腫瘍、脳梗塞、脳出血、神経障害性疼痛、末梢ニューロパチー、加齢黄斑変性症(AMD)、緑内障、眼線維症、角膜瘢痕、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症(PVR)、瘢痕性類天疱瘡、緑内障濾過手術瘢痕、クローン病または全身性エリテマトーデス；異常創傷治癒に起因するケロイド形成；臓器移植、骨髄線維症および子宮筋腫後起こる線維症を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、本発明は、線維性障害、炎症性障害または細胞増殖障害を処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に、治療有効量の本発明の化合物の少なくとも1個を、単独で、または、所望により、他の本発明の化合物および／または少なくとも1個の他のタイプの治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

10

20

【0137】

他の実施態様において、本発明は、治療に使用するための本発明の化合物を提供する。

【0138】

他の実施態様において、本発明は、線維性障害、炎症性障害または細胞増殖障害の処置に使用するための本発明の化合物を提供する。

【0139】

他の実施態様において、本発明はまた線維性障害、炎症性障害または細胞増殖障害処置用医薬の製造のための、本発明の化合物の使用も提供する。

【0140】

他の実施態様において、本発明は、線維性障害、炎症性障害または細胞増殖障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に治療有効量の第一および第二治療剤を投与することを含み、ここで、第一治療剤が本発明の化合物である、方法を提供する。

30

【0141】

他の実施態様において、本発明は、治療における同時の、別々のまたは逐次的使用のための本発明の化合物および付加的治療剤の組み合わせ製剤を提供する。

【0142】

他の実施態様において、本発明は、線維性障害、炎症性障害または細胞増殖障害の処置における同時の、別々のまたは逐次的使用のための、本発明の化合物および付加的治療剤の組み合わせ製剤を提供する。

【0143】

本発明の化合物を、1以上の抗線維性および／または抗炎症性治療剤などの付加的治療剤と組み合わせて用い得る。

40

【0144】

ある実施態様において、組み合わせ医薬組成物または組み合わせ方法または組み合わせ使用において使用される付加的治療剤は、次の治療剤の1以上、好ましくは1～3個から選択される：TGFβ受容体阻害剤(例えば、ガルニセルチブ)、TGFβ合成阻害剤(例えば、ピルフェニドン)、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)阻害剤、血小板由来増殖因子(PDGF)および線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体キナーゼ(例えば、ニンテダニブ)、ヒト化抗αvβ6インテグリンモノクローナル抗体(例えば、3G9)、ヒト組み換えペントラキシン-2、組み換えヒト血清アミロイドP、TGFβ-1、-2および-3に対す

50

る組み換えヒト抗体、エンドセリン受容体アンタゴニスト(例えば、マシテンタン)、インターフェロングamma、c-Junアミノ末端キナーゼ(JNK)阻害剤(例えば、4-[[9-[(3S)-テトラヒドロ-3-フラニル]-8-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]-9H-プリン-2-イル]アミノ]-trans-シクロヘキサノール、3-ペンチルベンゼン酢酸(PBI-4050)、マンガニン(III)含有四置換ポルフィリン誘導体、エオタキシン-2ターゲティングモノクローナル抗体、インターロイキン-13(IL-13)抗体(例えば、レブリキズマブ、トラロキヌマブ)、インターロイキン4(IL-4)およびインターロイキン13(IL-13)をターゲティングする二特異的抗体、NK1タキキニン受容体アゴニスト(例えば、Sar⁹、Met(O₂)¹¹-サブスタンスP)、シントレデキンベスドトックス、ヒト組み換えDNA由来、結合性増殖因子に対するIgG1カップモノクローナル抗体および完全ヒトIgG1カップ抗体、CC-ケモカインリガンド2選択的(例えば、カルルマブ、CCX140)、抗酸化剤(例えば、N-アセチルシステイン)、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害剤(例えば、シルデナフィル)、閉塞性気道疾患処置剤、例えばムスカリンアンタゴニスト(例えば、チオトロピウム、臭化イプラトロピウム)、アドレナリンβ2アゴニスト(例えば、サルブタモール、サルメテロール)、コルチコステロイド(例えば、トリアムシノロン、デキサメサゾン、フルチカゾン)、免疫抑制剤(例えば、タクロリムス、ラパマイシン、ピメクロリムス)および線維性状態、例えば、肝臓、胆管および腎線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALFD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)、心線維症、特発性肺線維症(IPF)および全身性硬化症の処置に有用な治療剤。このような線維性状態の処置に有用な治療剤は、FXRアゴニスト(例えばOCA、GS-9674およびLJN452)、LOXL2阻害剤(例えばシムツズマブ)、LPA1アンタゴニスト(例えば、BMS-986020およびSAR100842)、PPARモジュレーター(例えば、エラフィブラノール、ピオグリタゾンおよびサログリタザール、IVA337)、SSAO/VAP-1阻害剤(例えば、PXS-4728AおよびSZE5302)、ASK-1阻害剤(例えばGS-4997またはセロンセルチブ)、ACC阻害剤(例えば、CP-640186およびNDI-010976またはGS-0976)、FGF21模倣体(例えば、LY2405319およびBMS-986036)、カスパーゼ阻害剤(例えば、エムリカサン)、NOX4阻害剤(例えば、GKT137831)、MGAT2阻害剤(例えば、BMS-963272)、αVインテグリン阻害剤(例えば、アビツズマブ)および胆汁酸/脂肪酸コンジュゲート(例えばアラムコール)を含むが、これらに限定されない。本発明の種々の実施態様のFXRアゴニストは、1以上の治療剤、例えばCCR2/5阻害剤(例えば、セニクリピロック)、Gaレクチン-3阻害剤(例えば、TD-139、GR-MD-02)、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト(例えば、チペルカスト、モンテルカスト)、SGLT2阻害剤(例えば、ダパグリフロジン、レモグリフロジン)、GLP-1受容体アゴニスト(例えば、リラグルチドおよびセマグルチド)、FAK阻害剤(例えば、GSK-2256098)、CB1インバースアゴニスト(例えば、JD-5037)、CB2アゴニスト(例えば、APD-371およびJB-T-101)、オートタキシン阻害剤(例えば、GLPG1690)、プロリルセ-RNAシンテターゼ阻害剤(例えば、ハロフジノン)、FPR2アゴニスト(例えば、ZK-994)およびTHRアゴニスト(例えば、MGL:3196)と組み合わせも使用し得る。他の実施態様において、組み合わせ医薬組成物または組み合わせ方法または組み合わせ使用で用いられる付加的治療剤は、腫瘍免疫療法剤、例えばアレムツズマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、オファツムマブ、ペムブロリズマブおよびリツキシマブの1以上、好ましくは1~3個から選択される。

【0145】

用語「TLR9関連状態」または「TLR9関連疾患または障害」がここで使用されるとき、各々、上に特定した条件の全てを長々と繰り返すのと同程度およびTLR9阻害により影響される他のあらゆる状態を包含することを意図する。

【0146】

上記の他の治療剤は、本発明の化合物と組み合わせ使用するとき、例えば、Physici

10

20

30

40

50

ans' Desk Reference(PDR)に記載のまたは当業者により決定される量で使用され得る。本発明の方法において、このような他の治療剤は、本発明化合物の投与の前に、同時にまたは後で投与し得る。本発明はまたTLR9関連状態を処置できる医薬組成物も提供する。

【0147】

本発明組成物は、上記のとおり他の治療剤を含み得て、医薬製剤の分野で周知のものなどの技術により、例えば、慣用の固体または液体媒体または希釈剤および所望の投与方法に適するタイプの医薬的添加剤(例えば、添加物、結合剤、防腐剤、安定化剤、香味剤など)を用いて製剤化され得る。

【0148】

従って、本発明は、さらに1以上の式(I)の化合物および薬学的に許容される担体を含む組成物を含む。

【0149】

「薬学的に許容される担体」は、動物、特に、哺乳動物への生物学的活性剤の送達のために、当分野で一般に許容される媒体をいう。薬学的に許容される担体は、十分に当業者の権利の範囲内であるいくつかの因子による。これらは、製剤化される活性剤のタイプおよび性質；薬剤含有組成物が投与される対象；組成物の意図される投与経路；および標的とする治療適応症を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される担体は、水性および非水性両者の液体媒体ならびに多様な固体および半固体投与形態を含む。このような担体は、活性剤に加えていくつかの異なる成分および添加剤を含んでよく、このような付加的成分は製剤に、当業者に周知の多様な理由で、例えば、活性剤安定化、結合剤などで含まれる。適当な薬学的に許容される担体およびその選択に関する記載は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (2013)などの、多様な容易に利用可能な源に見られる。

【0150】

式(I)の化合物は、部位特異的処置の必要または送達すべき式(I)化合物の量に依存し得る、処置する状態に適するあらゆる手段により投与され得る。

【0151】

式(I)の化合物は、あらゆる適当な経路で、好ましくはそのような経路に適する医薬組成物の形態でおよび意図する処置に有効な用量で投与され得る。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口、粘膜または血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内および胸骨内を含む非経腸で、慣用の薬学的に許容される担体、アジュバントおよび媒体を含む投与量単位製剤で投与され得る。例えば、医薬担体は、マンニトールまたはラクトースおよび微結晶セルロースの混合物を含み得る。混合物は、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよびクロスボドンなどの崩壊剤などの付加的成分を含み得る。担体混合物をゼラチンカプセルに充填するかまたは錠剤に圧縮し得る。医薬組成物は、例えば、経口剤形または点滴として投与され得る。

【0152】

経口投与のために、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、液体カプセル剤、懸濁液剤または液剤の形であり得る。医薬組成物は、好ましくは特定の量の活性成分を含む投与量単位の形に製造する。例えば、医薬組成物は、約0.1~1000mg、好ましくは約0.25~250mgおよびより好ましくは約0.5~100mgの範囲の量の活性成分を含む、錠剤またはカプセル剤として提供し得る。ヒトまたは他の哺乳動物のための適当な1日用量は、患者の状態および他の因子により大きく変わり得るが、日常的方法を使用して、決定され得る。

【0153】

ここで意図されるあらゆる医薬組成物は、例えば、あらゆる許容されるおよび適当な経口製剤を介して経口で送達され得る。経口製剤の例は、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性および油性懸濁液剤、分散可能粉末剤または顆粒剤、エマルジョン剤、硬および軟カプセル剤、液体カプセル剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含むが、これらに

10

20

30

40

50

限定されない。経口投与のために意図される医薬組成物は、経口投与のために意図される医薬組成物の製造について当分野で知られるあらゆる方法により製造できる。薬学的にのみやすい製剤を提供するために、本発明の医薬組成物は、甘味剤、風味剤、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤および防腐剤から選択される少なくとも1個の薬剤を含み得る。

【0154】

錠剤は、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物と、錠剤の製造に適する少なくとも1個の非毒性薬学的に許容される添加物の混合により製造され得る。添加物の例は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウム；造粒および崩壊剤、例えば、微結晶セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、トウモロコシデンプンおよびアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンおよびアカシア；および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクを含むが、これらに限定されない。さらに、錠剤はコーティングされなくても、不快な味の薬物の悪い味をマスキングするまたは活性成分の消化管における崩壊および吸収を遅延し、それにより活性成分の長時間の効果を持続する既知技術によるコーティングされてもよい。水可溶性味マスキング物質の例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを含むが、これらに限定されない。時間遅延物質の例は、エチルセルロースおよび酪酸酢酸セルロースを含むが、これらに限定されない。

10

【0155】

硬ゼラチンカプセル剤は、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物と少なくとも1個の不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム；リン酸カルシウム；およびカオリンの混合により製造され得る。

20

【0156】

軟ゼラチンカプセル剤は、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物と少なくとも1個の水可溶性担体、例えば、ポリエチレングリコール；および少なくとも1個の油媒体、例えば、ピーナツ油、液体パラフィンおよびオリーブ油の混合により製造され得る。

【0157】

水性懸濁液剤は、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物と少なくとも1個の水性懸濁液の製造に適する添加物混合により製造され得る。水性懸濁液の製造に適する添加物の例は、例えば、懸濁化剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガム；分散または湿潤剤、例えば、天然に存在するフォスファチド、例えば、レシチン；アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合産物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート；エチレンオキシドと長鎖脂肪酸アルコールの縮合産物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール；エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステル縮合産物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアート；およびエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステル縮合産物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアートを含むが、これらに限定されない。水性懸濁液はまた少なくとも1個の防腐剤、例えば、エチルおよびn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート；少なくとも1個の着色剤；少なくとも1個の風味剤；および／または例えば、スクロース、サッカリンおよびアスパルテムを含むが、これらに限定されない少なくとも1個の甘味剤も含み得る。

30

40

【0158】

油性懸濁液剤は、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物を植物油、例えば、落花生油；オリーブ油；ゴマ油；およびヤシ油；または鉱油、例えば、液体パラフィンに懸濁することにより、製造され得る。油性懸濁液はまた少なくとも1個の濃化剤、例えば、蜜蝋；硬パラフィン；およびセチルアルコールも含み得る。のみやすい油性懸濁液を提供するために、既に上記した甘味剤および／または少なくとも1個の風味剤の少なくとも1個を油性懸濁液に加えてよい。油性懸濁液は、さらに、例えば、抗酸化剤、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびアルファートコフェロールを含むが、これらに限定されない

50

少なくとも 1 個の防腐剤を含み得る。

【0159】

分散可能粉末剤および顆粒剤は、例えば、少なくとも 1 個の式 (I) の化合物と少なくとも 1 個の分散および／または湿潤剤；少なくとも 1 個の懸濁化剤；および／または少なくとも 1 個の防腐剤の混合により製造され得る。適当な分散剤、湿潤剤および懸濁化剤は、既に上に記載されている。防腐剤の例は、例えば、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸を含むが、これに限定されない。さらに、分散可能粉末剤および顆粒剤は、例えば、甘味剤；風味剤；および着色剤を含むが、これらに限定されない、少なくとも 1 個の添加物も含み得る。

【0160】

少なくとも 1 個の式 (I) の化合物のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョン剤として製造し得る。式 (I) の化合物を含むエマルジョンの油相は、既知様式で既知成分から構成され得る。油相は、限定されないが、例えば、植物油、例えば、オリーブ油および落花生油；鉱油、例えば、液体パラフィン；およびそれらの混合物により提供され得る。相は乳化剤のみを含んでよいが、少なくとも 1 個の乳化剤と脂肪または油または脂肪および油両者との混合物を含み得る。適当な乳化剤は、例えば、天然に存在するフォスファチド、例えば、ダイズレシチン；脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレアート；および部分エステルとエチレンオキシドの縮合産物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートを含むが、これらに限定されない。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。油および脂肪両者を含むのも好ましい。まとめると、安定化剤と併用するまたは併用しない乳化剤は、いわゆる乳化蠟を形成し、蠟が油および脂肪と共にいわゆる乳化軟膏基剤を形成し、これはクリーム製剤の油性分散相を形成する。エマルジョンは甘味剤、風味剤、防腐剤および／または抗酸化剤も含み得る。本発明の製剤で使用するのに適する乳化剤およびエマルジョン安定化剤は、ツイーン 60、スパン 80、セトステアリアルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリル単独または蠟もしくは当分野で周知の他の物質との併用を含む。

【0161】

式 (I) の化合物は、例えば、あらゆる薬学的に許容されるおよび適当な注射形態を介して、静脈内、皮下および／または筋肉内にも送達され得る。注射形態の例は、例えば、許容される媒体および溶媒を含む無菌水溶液、例えば、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液；無菌水中油型マイクロエマルジョン；および水性または油性懸濁液を含むが、これらに限定されない。

【0162】

非経腸投与用製剤は、水性または非水性等張無菌注射溶液または懸濁液の形であり得る。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用製剤における使用について記載した担体または希釈剤の 1 以上を使用してまたは他の適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、無菌粉末または顆粒から製造し得る。化合物を水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガムおよび／または種々の緩衝液に溶解できる。他のアジュバントおよび投与方法は、医薬分野で十分かつ広範に知られている。活性成分はまた食塩水、デキストロースもしくは水を含む適当な担体との組成物としてまたはシクロデキストリン(すなわちカプチゾール)、共溶媒可溶化(すなわちプロピレングリコール)またはミセル可溶化(すなわちツイーン 80)を用いて、注射により投与もし得る。

【0163】

無菌注射用製剤は、非毒性の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば 1, 3 -ブタンジオール中の溶液でもあり得る。用い得る許容される媒体および溶媒は、とりわけ水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌、固定油は溶媒または懸濁媒体として慣用的に用いられ得る。この目的で、

10

20

30

40

50

合成モノまたはジグリセリドを含む、あらゆる非刺激性固定油が用いられ得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の製造に有用である。

【0164】

無菌注射用水中油型マイクロエマルジョン剤は、例えば、1)少なくとも1個の式(I)の化合物を油相、例えば、ダイズ油およびレシチンの混合物に溶解し；2)式(I)含有油相と水およびグリセロール混合物を合わせ；そして3)組み合わせを処理してマイクロエマルジョンを形成することにより、製造され得る。

【0165】

無菌水性または油性懸濁液は、当分野で既に知られる方法により製造され得る。例えば、無菌水溶液または懸濁液を非毒性の非経腸的に許容される希釈剤または溶媒、例えば、1,3-ブタンジオールを用いて製造できる；そして無菌油性懸濁液を無菌非毒性許容される溶媒または懸濁媒体、例えば、無菌固定油、例えば、合成モノまたはジグリセリド；および脂肪酸、例えば、オレイン酸を用いて製造できる。

【0166】

本発明の医薬組成物において使用し得る薬学的に許容される担体、アジュバントおよび媒体は、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、d-アルファートコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化薬物送達系(SEDDS)、医薬投与形態で使用される界面活性剤、例えばツィーン、ポリエトキシ化ヒマシ油、例えばクレモフォール界面活性剤(BASF)または他の類似ポリマー送達マトリクス、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸、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グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、蠟、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を含むが、これらに限定されない。シクロデキストリン、例えばアルファー、ベーターおよびガンマーシクロデキストリンまたは化学修飾誘導体、例えば2-および3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンまたは他の可溶化誘導体も、ここに記載する式の化合物の送達の増強のために有利に使用され得る。

【0167】

本発明の薬学的活性化合物は、ヒトおよび他の哺乳動物を含む患者に投与するための薬剤を製造する調剤の慣用の方法により処理され得る。医薬組成物を、滅菌などの慣用の医薬業務に付してよくおよび／または防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液などの慣用のアジュバントを含んでよい。錠剤および丸剤は、さらに腸溶性コーティングを施されてよい。このような組成物は、湿潤剤、甘味剤、風味剤および芳香剤などのアジュバントも含み得る。

【0168】

本発明の化合物および／または組成物で疾患状態を処置するための、投与される化合物の量および投与量レジメンは、対象の年齢、体重、性別、医学的状态、疾患のタイプ、疾患の重症度、投与経路および頻度および用いる特定の化合物を含む、多様な因子に依存する。故に、投与量レジメンは広範に変わり得るが、標準的方法を使用して、日常的に決定され得る。約0.001~100mg/kg体重、好ましくは約0.0025~約50mg/kg体重および最も好ましくは約0.005~10mg/kg体重の1日用量が適切であり得る。1日用量を、1日1~4回で投与し得る。他の投薬スケジュールは週1回および2日毎に1回サイクルを含む。

【0169】

治療目的で、本発明の活性化合物は、通常示す投与経路に適する1以上のアジュバントと組み合わせられる。経口投与ならば、化合物をラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン

10

20

30

40

50

酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび／またはポリビニルアルコールと混合し、次いで、投与が便利となるよう打錠されるかまたはカプセル封入される。このようなカプセルまたは錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散で提供され得るような制御放出製剤を含み得る。

【0170】

本発明の医薬組成物は、少なくとも1個の式(I)の化合物および所望によりあらゆる薬学的に許容される担体、アジュバントおよび媒体から選択される付加的薬剤を含む。本発明の別の組成物は、ここに記載する式(I)の化合物またはそのプロドラッグおよび薬学的に許容される担体、アジュバントまたは媒体を含む。

10

【0171】

本発明はまた製品も含む。ここで使用する製品は、キットおよび包装物を含むことを意図するが、これらに限定されない。本発明の製品は、(a)第一コンテナ；(b)第一コンテナ内に配置された医薬組成物(ここで、組成物は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩形態を含む第一治療剤を含む)；および、(c)医薬組成物が心血管障害、利尿および／またはナトリウム利尿の処置に使用できることを記載する添付文書を含む。他の実施態様において、添付文書は、医薬組成物が心血管障害、利尿および／またはナトリウム利尿の処置に第二治療剤と組み合わせて(先に定義したとおり)使用され得ることを記載する。製品は、さらに(d)第二コンテナであって、要素(a)および(b)が第二コンテナ内に配置され、要素(c)が第二コンテナ内または外に配置される、第二コンテナを含み得る。第一および第二コンテナ内に配置は、各コンテナがその境界内に当該物品を含むことを意味する。

20

【0172】

第一コンテナは、医薬組成物を入れるために使用する容器である。このコンテナは、製造、貯蔵、輸送および／または個別／大量販売のためである。第一コンテナはビン、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ(例えば、クリーム製剤用)または医薬品の製造、保持、貯蔵または分配に使用するあらゆる他のコンテナを包含することが意図される。

【0173】

第二コンテナは、第一コンテナおよび、所望により、添付文書を入れるために使用されるものである。第二コンテナの例は、箱(例えば、段ボールまたはプラスチック)、クレート、カートン、袋(例えば、紙またはビニール袋)、小袋およびずだ袋を含むが、これらに限定されない。添付文書は、テープ、のり、ホッチキスまたは他の付着方法により第一コンテナの外側に物理的に付着させてよくまたは何ら第一コンテナへの付着の付着手段を用いず、第二コンテナ内に入れてよい。あるいは、添付文書は第二コンテナの外に配置される。第二コンテナの外に配置されるとき、添付文書がテープ、のり、ホッチキスまたは他の付着方法により物理的に付着しているのが好ましい。あるいは、物理的に付着されることなく、第二コンテナの外側に隣接させるかまたは接触させてよい。

30

【0174】

添付文書は第一コンテナ内に配置された医薬組成物に関する情報を記載するラベル、タグ、マーカまたは他の書面である。記載される情報は、通常製品が販売される地域を統治する規制当局(例えば、米国食品医薬品局)により決定される。好ましくは、添付文書は、具体的に医薬組成物が承認された適応症について記載する。添付文書は、そこに含まれる情報を読むことができる何らかの材料で製造され得る。好ましくは、添付文書は、所望の情報が記録されている(例えば、印刷または適用)印刷可能材料(例えば、紙、プラスチック、厚紙、ホイル、裏面粘着式紙またはプラスチック)である。

40

【0175】

製造方法

本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者に周知のいくつかの方法で製造できる。本

50

発明の化合物を、合成有機化学分野で知られる合成方法と組み合わせて下記方法または当業者により認識されるその変法を使用して合成できる。好ましい方法は、下記のものを含むが、これらに限定されない。

【0176】

このセクションに記載する反応および技術は、用いる反応材および物質に適するおよび行う変換に適する溶媒中で実施する。また、下記合成方法の説明において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験時間および後処理方法の選択の選択を含む提案される反応条件全て、当業者には容易に認識されるその反応について標準的な条件となるよう選択されることは理解される。分子の各々の部分に存在する官能基は、提案される反応材および反応に適合性でなければならないことは、有機合成の分野の当業者には認識される。反応条件に適合性であるとの置換基に対するこのような制限は当業者には容易に明らかであり、そうであれば、別の方法が使用される。これは、所望の本発明の化合物を得るために、合成工程の順番を変えるまたは特定の方法スキームを他のものではなく選択する判断を必要とすることがある。この分野での何らかの合成経路の計画における他の大きな懸念は、本明細書に記載する化合物に存在する反応性官能基の保護に使用する保護基の賢明な選択である。熟練した実施者に多くの選択肢を記載する権威ある記載は、Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons (1999)) である。

10

【0177】

スキーム 1

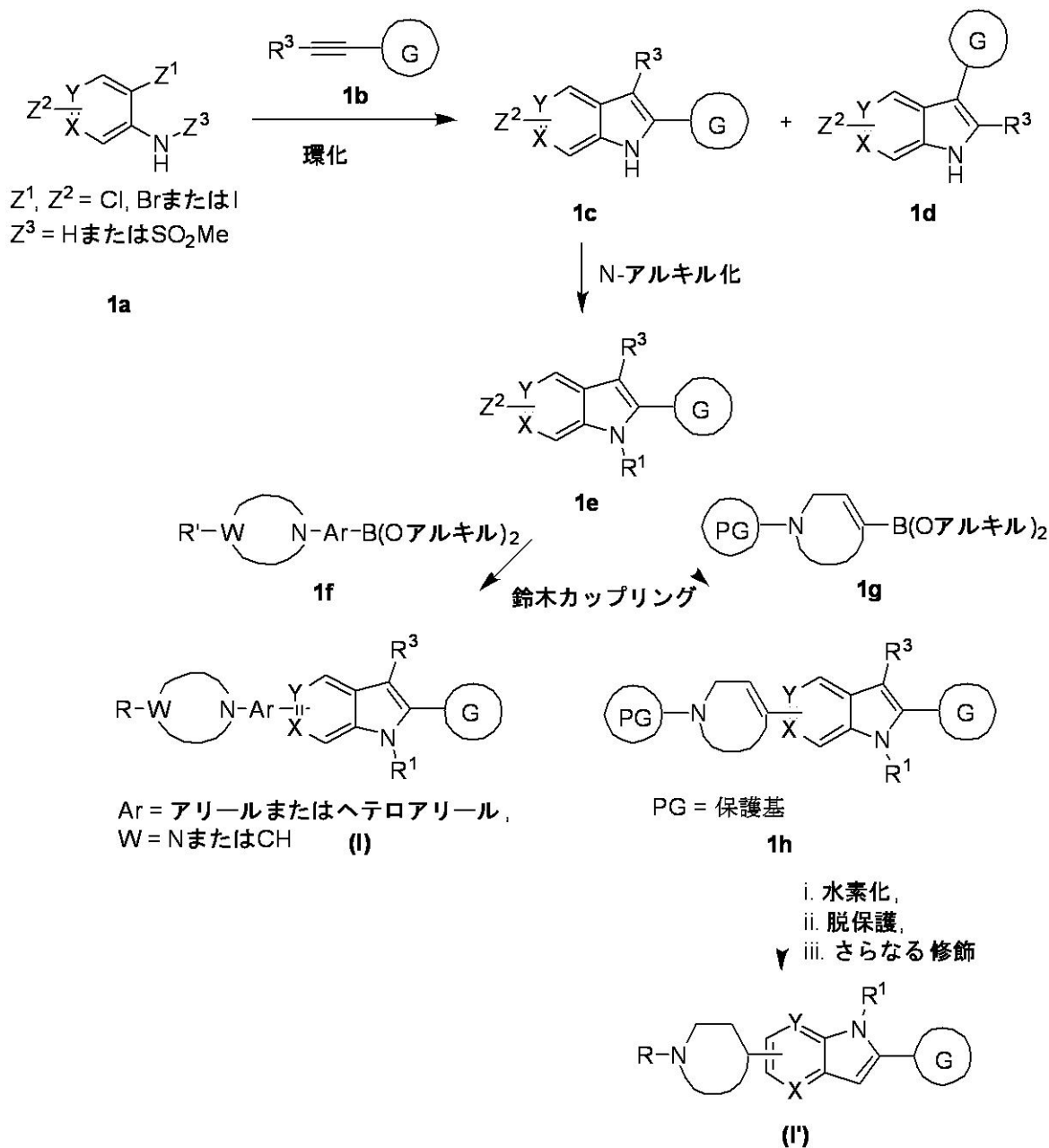
20

30

40

50

【化 4 7】



10

20

30

40

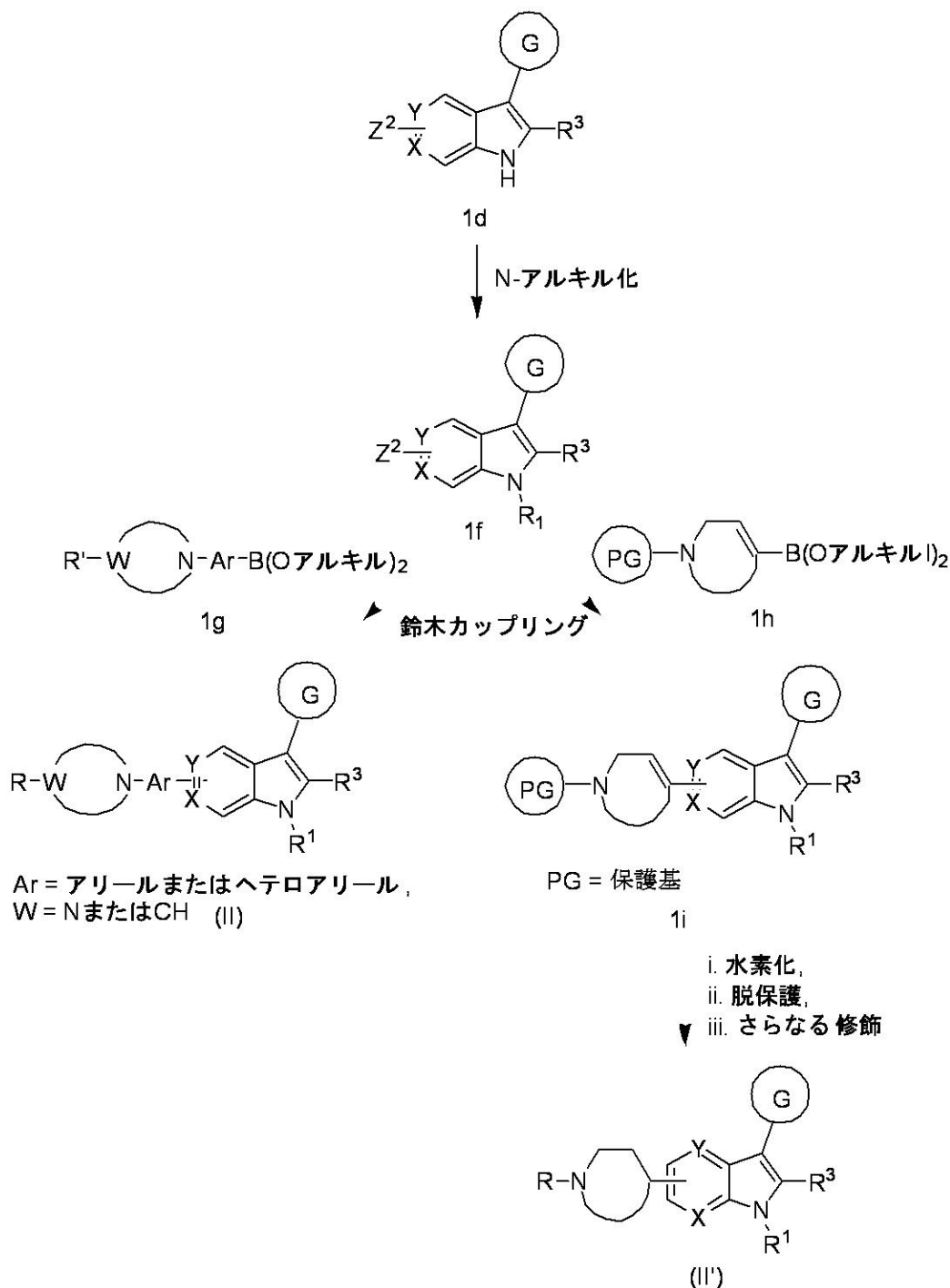
スキーム 1 は、式 (I) および (I') の化合物の合成を記載する。1 a およびアルキン 1 b のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライドなどのパラジウム触媒と同時のヨウ化銅(I)の存在下の環化により、1 c および 1 d を得ることができる。1 c の N-アルキル化により、1 e を得ることができる。1 e とボロン酸エステル 1 f の鈴木カップリングにより、式 (I) の化合物または (I) の前駆体を得ることができる。同様に、1 e とボロン酸エステル 1 g の鈴木カップリングにより 1 h を得ることができ、それを水素化、脱保護およびさらなる修飾により、式 (I') の化合物に変換できる。

【0178】

スキーム 2

50

【化 4 8】



スキーム 2 は、式 (II) および (II') の化合物の合成を記載する。スキームにおける 1 a およびアルキン 1 b の環化により得た 1 d の N-アルキル化により、1 f を得ることができる。1 f とボロン酸エステル 1 g の鈴木カップリングにより、式 (II) の化合物または (I I) の前駆体を得ることができる。同様に、1 f とボロン酸エステル 1 h の鈴木カップリングにより i を得ることができ、それを水素化、脱保護およびさらなる修飾により、式 (I I') の化合物に変換できる。

【実施例】

【0179】

本発明の化合物および本発明の化合物の製造に使用される中間体を、次の実施例に示す方法および関連法を使用して製造できる。これらの実施例で使用方法および条件ならびにこれらの実施例で製造した実際の化合物は、限定的であることを意図せず、本発明の

化合物の製造法を示すことを意図する。これらの実施例で使用した出発物質および反応材は、ここに記載する方法により製造しないとき、一般に市販されているかまたは化学文献に記載されているかまたは化学文献に記載される方法を使用して製造され得る。本発明を、下記実施例においてさらに定義する。実施例は単なる説明として示すことは理解されるべきである。上記の説明および実施例から、当業者は本発明の必須の特徴を解明でき、その精神および範囲から逸脱することなく本発明を種々の用途および条件に適合させるために種々の変更および修飾をすることができる。その結果、本発明は下記説明的実施例により限定されるのではなく、むしろ、添付する特許請求の範囲により限定される。

【0180】

示す実施例において、用語「濃縮乾固」は、一般に硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムで有機溶媒中の溶液を乾燥させ、続いて濾過し、溶媒を濾液から除去する(一般に減圧下および濃縮乾固される物質の安定性について適する温度で)ことをいう。

【0181】

化学名はChemDraw Ultra, version 16.0.1.4 (CambridgeSoft)を使用して決定した。次の略語を使用した：

aq. 水性
 BINAP 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル
 BOP ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
 n-BuLi n-ブチルリチウム
 塩水飽和水性塩化ナトリウム
 クロラミン-T ナトリウムクロロ(4-メチルベンゼン-1-スルホニル)アザニド
 Cu(OAc)₂ 酢酸銅(II)
 DCE ジクロロエタン
 DCM ジクロロメタン
 DIEA ジイソプロピルエチルアミン
 DMF N,N-ジメチルホルムアミド
 DMSO ジメチルスルホキシド
 dppf 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
 EtOAc エチルアセテート
 EtOH エタノール
 g グラム
 h 時間
 HPLC 高速液体クロマトグラフィー
 KOAc 酢酸カリウム
 LCMS 液体クロマトグラフィー-質量分析
 MeI ヨウ化メチル
 MeOH メタノール
 NaBH(OAc)₃ ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド
 NaOtBu ナトリウム3級-ブトキシド
 NH₄OAc 酢酸アンモニウム
 Pd₂(dba)₃ トリス-(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム
 PdCl₂(dppf) [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
 Pd(PPh₃)₄ テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム
 pet エーテル 石油エーテル
 t-BuOH tert-ブタノール
 t-BuOK カリウム3級-ブトキシド
 TEA トリエチルアミン
 TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

XPhos-Pd-G3 (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート

【0182】

製造

業者から購入した全反応材は、特に断らない限りさらに精製することなく使用した。空気または湿気感受性反応材を含む全反応は、不活性雰囲気下実施した。プロトン磁気共鳴スペクトルを、Bruker 400またはJEOL Eclipse 500スペクトロメーターで記録した。LCMS分析を、Waters TUVおよびSQ質量検出器と連結したWaters Acquity UPLC系で実施した(カラム: BEH C18 2.1×50mm; 移動相A: 0.05% TFA 含有水; 移動相B: 0.05% TFA 含有アセトニトリル; 勾配: 1.6分かけて2~98%B; 流速: 0.8mL/分); HPLC分析を、SPD-10AV UV検出器と連結した島津LC10-AT HPLC系で記録した(カラムYMC S5 Combiscreen ODS 4.6×50mm; 移動相A: 5:95アセトニトリル:0.1% TFA 含有水; 移動相B: 95:5アセトニトリル:0.1% TFA 含有水; 勾配: 40分かけて0~100%B、次いで100%Bで1分保持; 流速: 1mL/分); 分取HPLC精製を、SPD 20 UV検出器と連結した島津LC-8分取HPLC系で実施した。詳細な条件は実験手順で記載する。

10

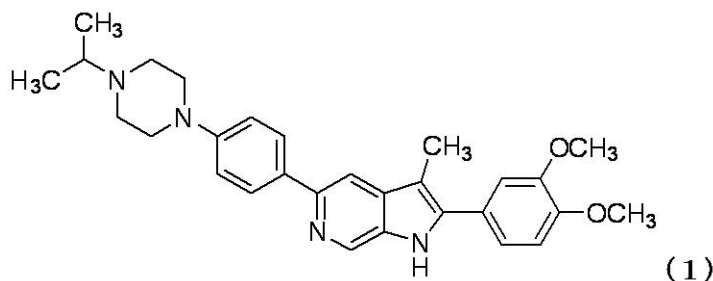
【0183】

実施例 1

20

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン

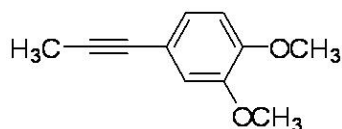
【化49】



30

工程 1。1,2-ジメトキシ-4-(プロプ-1-イン-1-イル)ベンゼン

【化50】



-10℃で、4-エチニル-1,2-ジメトキシベンゼン(2.0g、12.33mmol)のTHF(70mL)溶液に、ヘキサンのn-BuLi溶液(1.6M、15.41mL、24.66mmol)を15分間かけて加えた。混合物を-10℃で45分間攪拌し、その後MeI(1.735mL、27.7mmol)を3分間かけて加えた。次いで、混合物を室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液(70mL)で反応停止させた。反応混合物を約100mLの体積まで減圧下濃縮し、ジクロロメタン(3×60mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(200gシリカゲル、0~10%酢酸エチル/ヘキサン)に付して、1,2-ジメトキシ-4-(プロプ-1-イン-1-イル)ベンゼン(1.65g、9.36mmol、76%収率)を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 177.0

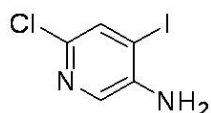
40

【0184】

工程 2。6-クロロ-4-ヨードピリジン-3-アミン

50

【化 5 1】



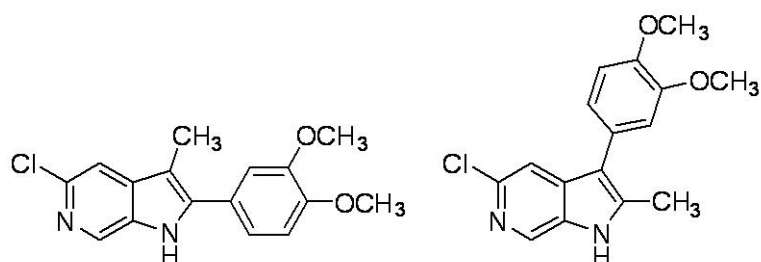
0℃で、tert-ブチル(6-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イル)カルバメート(1.939 g、5.47 mmol)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、TFA(30 mL)を3分間かけて加えた。得られた溶液を0℃で30分間、次いで室温で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮乾固した。残留物に1N K₂HPO₄(30 mL)を加え、得られた混合物をジクロロメタン(4×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、6-クロロ-4-ヨードピリジン-3-アミン(1.356 g、5.33 mmol、97%収率)を淡黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 254.8

10

【0185】

工程3。5-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンおよび5-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン

【化 5 2】



20

DMF(25 mL)中の6-クロロ-4-ヨードピリジン-3-アミン(1.90 g、7.47 mmol)、1,2-ジメトキシ-4-(プロプ-1-イン-1-イル)ベンゼン(1.513 g、8.59 mmol)、塩化リチウム(0.317 g、7.47 mmol)、炭酸ナトリウム(3.96 g、37.3 mmol)およびPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.366 g、0.448 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、100℃で16時間加熱した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液をさらに酢酸エチル(200 mL)で希釈し、水(3×50 mL)および塩水(50 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下除去後、残留物をISCOクロマトグラフィー(220 g シリカゲル、固体充填、0~4%メタノール/ジクロロメタン)に付して、2異性体混合物(1.62 g)を得た。次いで、異性体混合物をSFC分離(装置: Berger MG II(CTR-L409-PSFC1。カラム: Chiralpak AD-H、21×250 mm、5ミクロン。移動相: 30%メタノール/70%CO₂。流動条件: 45 mL/分、150バール、40℃)に付して、5-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(0.866 g、2.86 mmol、38.3%収率)および5-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(0.408 g、1.348 mmol、18.05%収率)を得た。両異性体をベージュ色固体として単離した。

30

5-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン: LCMS (M+H)⁺ = 303.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

5-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン: LCMS (M+H)⁺ = 303.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.03-6.95

40

50

(m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.52 (br s, 3H)

【0186】

工程4。実施例1

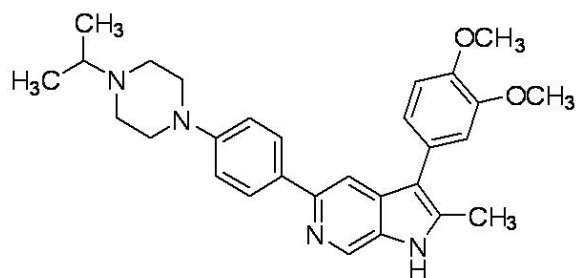
1,4-ジオキサン(0.8 mL)中の5-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(20 mg、0.066 mmol)、1-イソプロピル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン(26.2 mg、0.079 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、XPhos-Pd-G3(5.59 mg、6.61 μmol)およびリン酸三カリウム(0.116 mL、0.231 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、80℃で12時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物をメタノールで希釈し、アクロディスクで濾過し、分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna A XIA 5u C18 21.2×100。溶媒A: 90% H₂O~10% メタノール-0.1% TFA; 溶媒B: 10% メタノール~90% H₂O 0.1% TFA。流速: 20 mL/分。勾配時間: 15分間。開始%B: 10; 最終%B: 100)に注入した。正しいフラクションを減圧下濃縮し、1N NaOH溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(4×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(14.6 mg、0.030 mmol、46.0%収率)を淡青色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 471.5。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.31 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 4H), 2.70 (dt, J=13.1, 6.4 Hz, 1H), 2.63-2.59 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.03 (d, J=6.6 Hz, 6H)

【0187】

実施例2

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン

【化53】



(2)

1,4-ジオキサン(0.8 mL)中の5-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(20 mg、0.066 mmol)、1-イソプロピル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン(26.2 mg、0.079 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、XPhos-Pd-G3(5.59 mg、6.61 μmol)およびリン酸三カリウム(0.116 mL、0.231 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、80℃で12時間加熱した。さらなる1-イソプロピル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン(26.2 mg、0.079 mmol)および(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',

, 6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]
 パラジウム(II)メタンスルホネート、XPhos-Pd-G3(5.59 mg、6.61 μ mol)を加えた。混合物を脱気し、105℃でさらに3時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物をメタノールで希釈し、アクロディスクで濾過し、分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100。溶媒A:90% H_2O ~10%メタノール-0.1%TFA;溶媒B:10%メタノール~90% H_2O 0.1%TFA。流速:20 mL/分。勾配時間:15分間。開始%B:8;最終%B:100)に注入した。正しいフラクションを減圧下濃縮し、1N NaOH溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(4×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(11 mg、0.023 mmol、34.7%収率)を淡青色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 471.5. ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 8.61 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.10 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.80-2.72 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 6H)

10

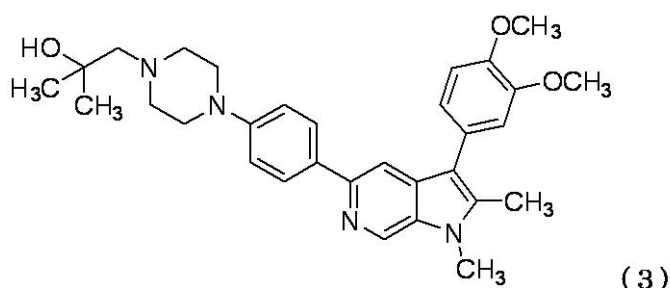
【0188】

実施例 3

1-(4-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

20

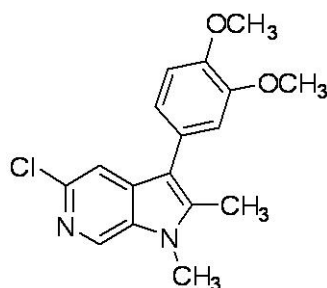
【化54】



30

工程 1。5-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン

【化55】



40

0℃で、5-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(400 mg、1.321 mmol)およびヨードメタン(375 mg、2.64 mmol)のDMF(6 mL)溶液に、水素化ナトリウム(60%油分散)(159 mg、3.96 mmol)を一度に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸(0.378 mL、6.61 mmol)で反応停止させ、減圧下濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル(150 mL)で希釈し、1N K_2HPO_4 溶液(25 mL)、水(25 mL)および塩水(25 mL)で連続的に洗浄した。有機溶液を無水 $MgSO_4$ で乾燥させた。生成物、5-クロロ-3-(3,4

50

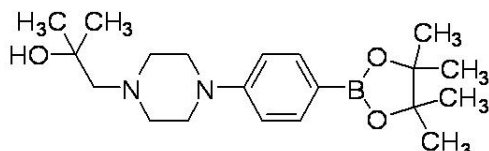
ージメトキシフェニル)－1,2－ジメチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン(357 mg、1.127 mmol、85%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(40 g シリカゲル、固体充填、35～100%酢酸エチル／ヘキサン)により白色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 317.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.52 (br s, 3H)

【0189】

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

【化56】

10



0℃で、MeOH(2 mL)中の1－(4－(4－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル)フェニル)ピペラジン(150 mg、0.520 mmol)および炭酸カリウム(108 mg、0.781 mmol)の混合物に、2,2－ジメチルオキシラン(56.3 mg、0.781 mmol)のDMF(0.2 mL)溶液を一度に加えた。混合物を室温で28時間攪拌し、酢酸エチル(10 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を酢酸エチル(60 mL)で希釈し、水(2×20 mL)および塩水(20 mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。生成物、2－メチル－1－(4－(4－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル)フェニル)ピペラジン－1－イル)プロパン－2－オール(113 mg、0.314 mmol、60.3%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(24 g シリカゲル、固体充填、1～10%酢酸エチル／ヘキサン)により白色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 361.3. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 4H), 2.41 (s, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.22 (s, 6H)

20

【0190】

工程3。実施例3

30

1,4－ジオキサン(1 mL)中の5－クロロ－3－(3,4－ジメトキシフェニル)－1,2－ジメチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン(30 mg、0.095 mmol)、1－イソプロピル－4－(4－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル)フェニル)ピペラジン(42.2 mg、0.128 mmol)、(2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2',4',6'－トリイソプロピル－1,1'－ビフェニル)[2－(2'－アミノ－1,1'－ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、XPhos-Pd-G3(8.02 mg、9.47 μmol)およびリン酸三カリウム(0.166 mL、0.331 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、85℃で15時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物をメタノールで希釈し、アクロディスクで濾過し、分取HPLC(カラム：Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100。溶媒A：90% H₂O～10% メタノール－0.1% TFA；溶媒B：10% メタノール～90% H₂O 0.1% TFA。流速：20 mL/分。勾配時間：15分間。開始%B：15；最終%B：100)に注入した。正しいフラクションを減圧下濃縮し、1N NaOH溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(4×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、3－(3,4－ジメトキシフェニル)－5－(4－(4－イソプロピルピペラジン－1－イル)フェニル)－1,2－ジメチル－1H－ピロロ[2,3-c]ピリジン(21.8 mg、0.045 mmol、47.0%収率)を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 485.1. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.77 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 4H), 2.79-2.69 (m, 6H), 2.54 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H)

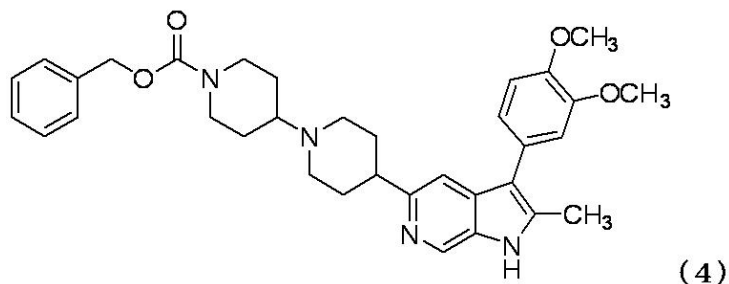
40

50

【0191】

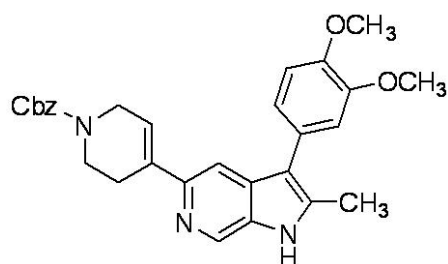
実施例 4

ベンジル 4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシラート
【化57】



10

工程 1。ベンジル 4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート
【化58】



20

1,4-ジオキサン(14 mL)中の5-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(408 mg、1.348 mmol)、ベンジル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(555 mg、1.617 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、XPhos-Pd-G3(114 mg、0.135 mmol)およびリン酸三カリウム(2.358 mL、4.72 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、80℃で16時間加熱した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液をさらに酢酸エチル(120 mL)で希釈し、水(2×30 mL)および塩水(30 mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。生成物、ベンジル 4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(414 mg、0.856 mmol、63.5%収率)を、ISCO クロマトグラフィー(80 g シリカゲル、固体充填、3~12%メタノール/ジクロロメタン)によりベージュ色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 484.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.63 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.69-3.60 (m, 2H), 2.63 (br d, J=1.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H)

30

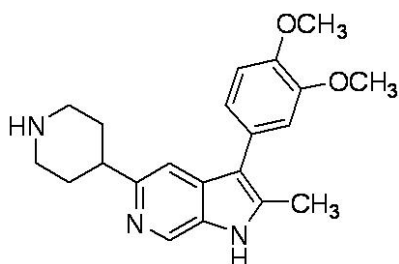
40

【0192】

工程 2。3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン

50

【化 5 9】



MeOH (30 mL) および THF (10 mL) 中のベンジル 4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (260 mg、0.538 mmol) および 10% Pd/C (114 mg、0.108 mmol) の混合物を水素バルーンにより提供される H₂ 下、室温で 5 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮乾固して、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン (187 mg、0.532 mmol、99% 収率) をわずかに黄色の固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 352.4

10

【0193】

工程 3。実施例 4

室温で、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン (20 mg、0.057 mmol)、ベンジル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (53.1 mg、0.228 mmol)、硫酸マグネシウム (137 mg、1.138 mmol) および酢酸 (0.049 mL、0.854 mmol) の DMF (1.2 mL) 溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (60.3 mg、0.285 mmol) を一度に加えた。混合物を室温で 2.5 日 (週末) 攪拌した。不均質混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残留物をメタノールで希釈し、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2 × 100。溶媒 A: 90% H₂O ~ 10% メタノール - 0.1% TFA; 溶媒 B: 10% メタノール ~ 90% H₂O 0.1% TFA。流速: 20 mL/分。勾配時間: 15 分間。開始% B: 16; 最終% B: 100) に注入した。正しいフラクションを減圧下濃縮し、2 N NaOH 溶液で塩基性化し、ジクロロメタン (4 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、ベンジル 4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシレート (11.5 mg、0.020 mmol、35.2% 収率) を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 569.4. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.67 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40-7.37 (m, 4H), 7.34 (dq, J=8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.27 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.07 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.36 (br t, J=11.1 Hz, 2H), 2.06 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 2H)

20

30

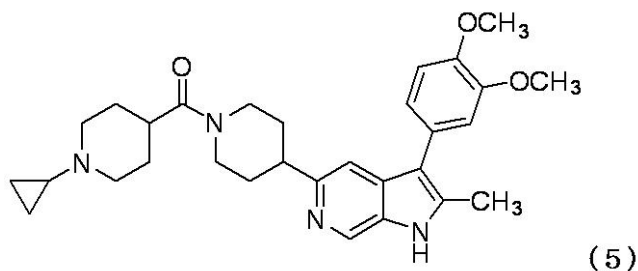
40

【0194】

実施例 5

(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン

【化 6 0】



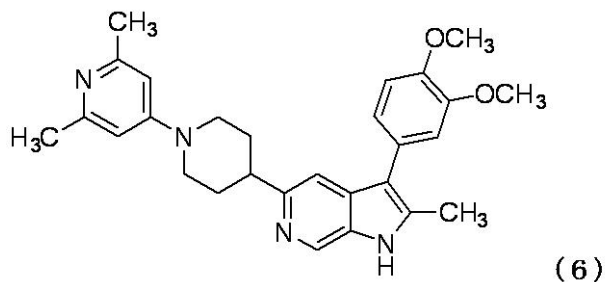
DMF (1.2 mL) 中の 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン (20 mg、0.057 mmol)、1-シクロプロピルピペリジン-4-カルボン酸 (11.56 mg、0.068 mmol)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP) (37.8 mg、0.085 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.040 mL、0.228 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2 × 100。溶媒 A: 90% H₂O ~ 10% メタノール - 0.1% TFA; 溶媒 B: 10% メタノール ~ 90% H₂O 0.1% TFA。流速: 20 mL/分。勾配時間: 15 分間。開始 % B: 10; 最終 % B: 100) に注入した。正しいフラクションを合わせ、減圧下濃縮し、2N NaOH 溶液で塩基性化し、ジクロロメタン (4 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下除去して、(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-(4-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メタノン (18 mg、0.035 mmol、61.7% 収率) を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 503.2. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.68 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.99 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.83 (br d, J=12.9 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.19 (br t, J=12.8 Hz, 1H), 3.13-3.08 (m, 2H), 3.02 (tt, J=12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.23 (td, J=11.8, 2.5 Hz, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.71 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 0.47-0.42 (m, 4H)

【0195】

実施例 6

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン

【化 6 1】



イソプロパノール (0.8 mL) 中の 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン (20 mg、0.057 mmol)、4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン (24.17 mg、0.171 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.040 mL、0.228 mmol) の混合物を密封バイ

アル中、150℃で15時間加熱した。溶媒が漏れていたことが判明した。残留物をメタノールで希釈し、分取HPLC(カラム：Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100。溶媒A：90% H₂O～10%メタノール-0.1% TFA；溶媒B：10%メタノール～90% H₂O 0.1% TFA。流速：20 mL/分。勾配時間：15分間。開始%B：13；最終%B：100)に注入した。正しいフラクションを合わせ、減圧下濃縮し、1N NaOH溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(3×35 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(1-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(17 mg、0.036 mmol、64.1%収率)を淡青色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 457.5. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.68 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 6.46 (s, 2H), 4.04 (br d, J=12.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.10 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 1.92 (qd, J=12.6, 4.0 Hz, 2H)

10

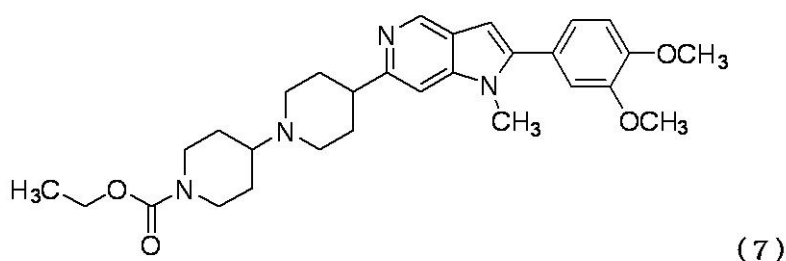
【0196】

実施例 7

エチル 4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシレート

【化62】

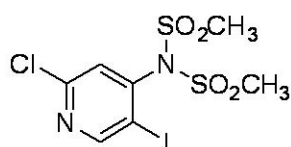
20



工程 1。N-(2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド

30

【化63】



0℃で、2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-アミン(2.0 g、7.86 mmol)およびトリエチルアミン(5.48 mL、39.3 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(3.04 mL、39.3 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液を30分間かけて加えた。混合物を室温で15時間攪拌した。混合物をジクロロメタン(80 mL)で希釈し、水(2×30 mL)および塩水(30 mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。生成物、N-(2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(2.35 g、5.72 mmol、72.8%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(220 g シリカゲル、15～50% 酢酸エチル/ヘキサン)により白色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 411.1. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.91 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.59 (s, 6H)

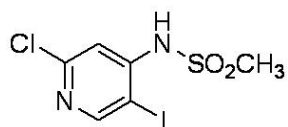
40

【0197】

工程 2。N-(2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-イル)メタンスルホンアミド

50

【化 6 4】



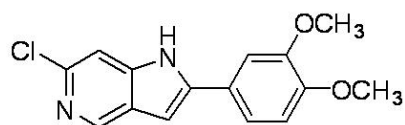
室温で、N-(2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(2.34 g、5.70 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、10%水酸化ナトリウム溶液(10 mL、27.5 mmol)を3分間かけて加えた。混合物を室温で14時間攪拌し、次いで約10 mLの体積まで減圧下濃縮した。残留物を水(5 mL)で希釈し、pH 6~7まで濃塩酸で中和した。沈殿している生成物、N-(2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-イル)メタンスルホンアミド(1.66 g、4.99 mmol、88%収率)を吸引濾過により白色固体として得て、減圧下50℃で乾燥させた。LCMS (M+H)⁺ = 333.0. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 3.22 (s, 3H)

10

【0198】

工程3。6-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化 6 5】



20

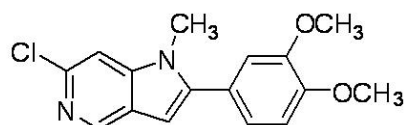
DMF(1.5 mL)中のN-(2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-イル)メタンスルホンアミド(120 mg、0.361 mmol)、4-エチニル-1,2-ジメトキシベンゼン(88 mg、0.541 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(15.20 mg、0.022 mmol)およびヨウ化銅(I)(4.12 mg、0.022 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、100℃で25時間加熱した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液をほぼ乾固するまで減圧下濃縮した。残留物をメタノールで希釈し、分取HPLC(Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30.0×100。溶媒A:90% H₂O~10%メタノール-0.1% TFA; 溶媒B:10%メタノール~90% H₂O 0.1% TFA。流速:40 mL/分。勾配時間:15分間。開始%B:15; 最終%B:100)に注入した。正しいフラクションを合わせ、減圧下濃縮し、1N K₂HPO₄溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(3×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下除去して、6-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(53 mg、0.184 mmol、50.9%収率)を得た。LCMS (M+H)⁺ = 289.2. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.67 (s, 1H), 8.66 (br. s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)

30

【0199】

工程4。6-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化 6 6】



40

0℃で、6-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(52 mg、0.180 mmol)およびヨードメタン(63.9 mg、0.450 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、水素化ナトリウム(60%油分散)(18.01 mg、0.450 mmol)

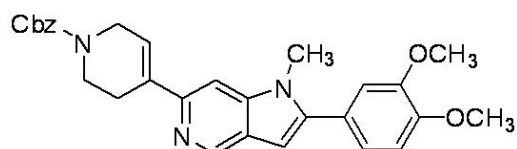
50

を一度に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、酢酸(0.2 mL)で反応停止させ、メタノールで希釈し、分取HPLC(Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30.0×100。溶媒A:90% H_2O ~10%メタノール-0.1%TFA;溶媒B:10%メタノール~90% H_2O 0.1%TFA。流速:40 mL/分。勾配時間:15分間。開始%B:18;最終%B:100)に注入した。正しいフラクションを合わせ、減圧下濃縮し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(3×35 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、6-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(39 mg、0.129 mmol、71.5%収率)を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 303.2 [0200]

10

工程5。ベンジル 4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート

【化67】



1,4-ジオキサン(6 mL)中の6-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(172 mg、0.568 mmol)、ベンジル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(244 mg、0.710 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、XPhos-Pd-G3(48.1 mg、0.057 mmol)およびリン酸三カリウム(0.994 mL、1.988 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、85℃で11時間加熱した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液をさらに酢酸エチル(120 mL)で希釈し、水(30 mL)および塩水(30 mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。生成物、ベンジル 4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(180 mg、0.365 mmol、64.2%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(40 g シリカゲル、固体充填、45~80%酢酸エチル/ヘキサン)により白色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 484.5. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.87 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.46-7.31 (m, 6H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.29 (q, J=2.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.80 (br d, J=1.4 Hz, 2H)

20

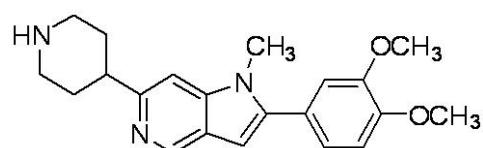
30

【0201】

工程6。2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

40

【化68】



MeOH(21 mL)およびTHF(7 mL)中のベンジル 4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(177 mg、0.366 mmol)および10%Pd

50

／C (78 mg、0.073 mmol)の混合物を水素バルーンから提供される H_2 下、室温で13時間攪拌した。混合物をジクロロメタン(10 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮乾固して、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(97 mg、0.276 mmol、75%収率)をわずかに黄色の固体として得た。LCMS ($M+H$)⁺ = 352.3

【0202】

工程7。実施例7

室温で、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(18 mg、0.051 mmol)、エチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート(35.1 mg、0.205 mmol)、硫酸マグネシウム(123 mg、1.024 mmol)および酢酸(0.044 mL、0.768 mmol)のDMF(1.2 mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(54.3 mg、0.256 mmol)を一度に加えた。混合物を室温で2.5日(週末)攪拌した。不均質化合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残留物をメタノールで希釈し、分取HPLC(カラム：Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100。溶媒A：90% H_2O ～10%メタノール-0.1%TFA；溶媒B：10%メタノール～90% H_2O 0.1%TFA。流速：20 mL/分。勾配時間：15分間。開始%B：12；最終%B：100)に注入した。正しいフラクションを減圧下濃縮し、1N NaOH溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(4×30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、エチル4-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシラート(5.3 mg、10.25 μ mol、20.02%収率)を淡黄色固体として得た。LCMS ($M+H$)⁺ = 507.5. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.83 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 4.16 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.12 (br d, J=10.2 Hz, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.80 (br t, J=11.4 Hz, 2H), 2.55 (br t, J=9.8 Hz, 1H), 2.43 (br t, J=11.0 Hz, 2H), 2.14 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 1.91 (br d, J=12.1 Hz, 4H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H)

【0203】

実施例8

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-6-(1-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化69】



室温で、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(25 mg、0.057 mmol)、6-メチルニコチンアルデヒド(24.13 mg、0.199 mmol)、硫酸マグネシウム(137 mg、1.138 mmol)および酢酸(0.049 mL、0.854 mmol)のDMF(1.2 mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(54.3 mg、0.256 mmol)を加えた。不均質化合物を室温で23時間攪拌し、酢酸エチル(10 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残留物をメタノールで希釈し、分取HPLC(カラム：Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100。溶媒A：90% H_2O ～10%メタノール-0.1%TFA；溶媒B：10%メタノール～90% H_2O 0.1%TFA。流速：20 mL/分。勾配時間：15分間。開始%B：9；最終%B：100)に付した。正しい

フラクションを減圧下濃縮し、2 N NaOH 溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(3 × 35 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-6-(1-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(18.8 mg、0.040 mmol、70.9%収率)を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 457.5. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.84 (s, 1H), 8.48 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.06 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 2.89 (tt, J=12.1, 3.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.06 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H)

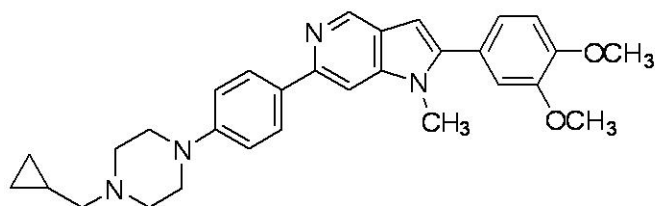
10

【0204】

実施例 9

6-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化70】

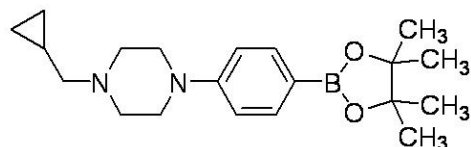


(9)

20

工程 1。1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン

【化71】



30

0℃で、DMF(1 mL)中の1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン(100 mg、0.347 mmol)および炭酸カリウム(71.9 mg、0.520 mmol)の混合物に、(ブromoメチル)シクロプロパン(73.2 mg、0.520 mmol)のDMF(0.2 mL)溶液を一度に加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、酢酸エチル(10 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を酢酸エチル(60 mL)で希釈し、水(2 × 20 mL)および塩水(20 mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。生成物、1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン(72 mg、0.210 mmol、60.6%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(25 g シリカゲル、固体充填、40~80%酢酸エチル/ヘキサン)により白色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 343.3. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.42-3.27 (m, 4H), 2.80-2.59 (m, 4H), 2.33 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.01-0.84 (m, 1H), 0.65-0.49 (m, 2H), 0.16 (d, J=5.5 Hz, 2H)

40

【0205】

工程 2。実施例 9

1,4-ジオキサン(0.8 mL)中の6-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(18 mg、0.059 mmol)、1-(シクロプロピルメチル)-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

50

-2-イル)フェニル)ピペラジン(25.4 mg、0.074 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、XPhos-Pd-G3(5.03 mg、5.95 μmol)およびリン酸三カリウム(0.104 mL、0.208 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、80℃で15時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物をメタノールで希釈し、アクロディスクで濾過し、分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100。溶媒A:90% H₂O~10% メタノール-0.1% TFA; 溶媒B:10% メタノール~90% H₂O 0.1% TFA。流速:20 mL/分。勾配時間:15分間。開始%B:15; 最終%B:100)に注入した。正しいフラクションを減圧下濃縮し、1N NaOH溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(4×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、6-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(9 mg、0.018 mmol、31.1%収率)を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 483.4。

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.12-7.04 (m, 4H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 4H), 2.78-2.74 (m, 4H), 2.37 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.01-0.91 (m, 1H), 0.62-0.55 (m, 2H), 0.21-0.16 (m, 2H)

10

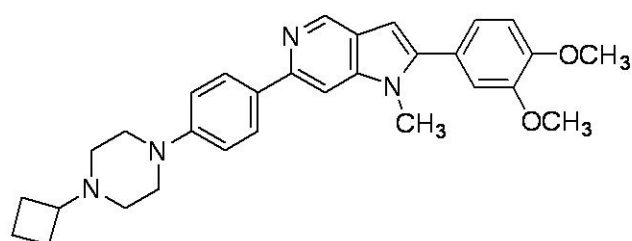
20

【0206】

実施例10

6-(4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化72】

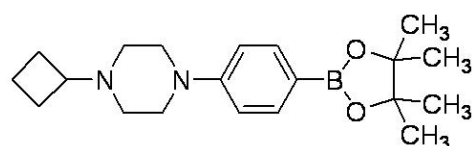


(10)

30

工程1。1-シクロブチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン

【化73】



40

室温で、1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン(150 mg、0.520 mmol)、シクロブタノン(128 mg、1.822 mmol)、硫酸マグネシウム(1253 mg、10.41 mmol)および酢酸(0.298 mL、5.20 mmol)のDMF(1.2 mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(496 mg、2.342 mmol)を一度に加えた。混合物を室温で12時間撹拌した。不均質化合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液をさらに酢酸エチル(80 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(25 mL)、水(2×25 mL)および塩水(25 mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。生成物、1-シクロブチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フ

50

エニル)ピペラジン(108 mg、0.316 mmol、60.6%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(24 g シリカゲル、固体充填、35~80%酢酸エチル/ヘキサン)により白色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 343.2

【0207】

工程2。実施例10

1,4-ジオキサン(0.8 mL)中の6-クロロ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(20 mg、0.066 mmol)、1-シクロブチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン(28.3 mg、0.083 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、XPhos-Pd-G3(5.59 mg、6.61 μmol)およびリン酸三カリウム(0.116 mL、0.231 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、85℃で15時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物をメタノールで希釈し、アクロディスクで濾過し、分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna A XIA 5u C18 21.2×100。溶媒A:90%H₂O~10%メタノール-0.1%TFA;溶媒B:10%メタノール~90%H₂O 0.1%TFA。流速:20 mL/分。勾配時間:15分間。開始%B:15;最終%B:100)に注入した。正しいフラクションを減圧下濃縮し、1N NaOHで塩基性化し、ジクロロメタン(4×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、6-(4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(14 mg、0.028 mmol、43.0%収率)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.34-3.31 (m, 4H), 2.84 (quin, J=7.9 Hz, 1H), 2.57-2.53 (m, 4H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H)

20

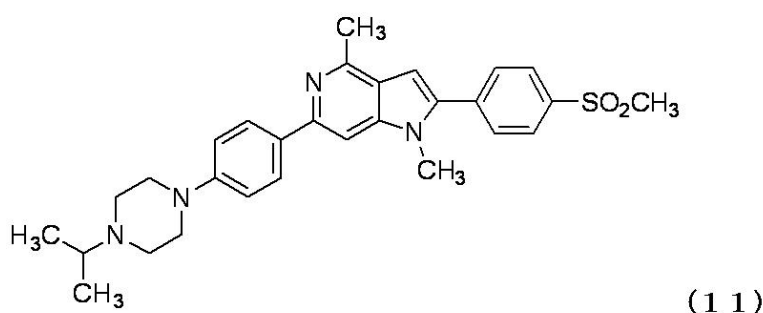
【0208】

実施例11

6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

30

【化74】



40

工程1。6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-アミン

【化75】



室温で、2-クロロ-6-メチルピリジン-4-アミン(1.94 g、13.61 mmol)のエタノール(55 mL)溶液に、硫酸銀(4.24 g、13.61 mmol)、続いてヨウ素(3.

50

6.4 g、13.61 mmol)を一度に加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物に、酢酸エチル(80 mL)およびトリエチルアミン(1.896 mL、13.61 mmol)を加えた。混合物を室温で10分間攪拌し、次いでセライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残留物をISCOクロマトグラフィー(220 g シリカゲル、固体充填、20~80% 酢酸エチル/ヘキサン)に付して、6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-アミン(1.03 g、3.84 mmol、28.2% 収率)および2-クロロ-3-ヨード-6-メチルピリジン-4-アミン(1.05 g、3.91 mmol、28.7% 収率)を得た。両生成物を白色固体として得た。

6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-アミン: LCMS (M+H)⁺ = 269.0.

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.46 (s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 2.68 (s, 3H)

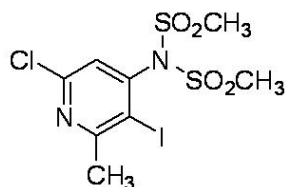
2-クロロ-3-ヨード-6-メチルピリジン-4-アミン: LCMS (M+H)⁺ = 269.0.

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.35 (s, 1H), 4.79 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H)

【0209】

工程2。N-(6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド

【化76】



0℃で、6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-アミン(1.56 g、5.81 mmol)およびトリエチルアミン(4.05 mL、29.1 mmol)のジクロロメタン(25 mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(2.248 mL、29.1 mmol)のジクロロメタン(25 mL)溶液を10分間かけて加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。混合物をジクロロメタン(150 mL)で希釈し、水(2×40 mL)および塩水(40 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。N-(6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.91 g、4.50 mmol、77% 収率)を、ISCOクロマトグラフィー(220 g シリカゲル、10~50% 酢酸エチル/ヘキサン)により白色固体として単離した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.17 (s, 1H), 3.60 (s, 6H), 2.89 (s, 3H)

【0210】

工程3。N-(6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-イル)メタンスルホンアミド

【化77】

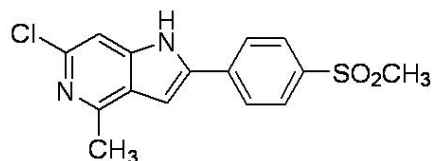


室温で、N-(6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-イル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.91 g、4.50 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、10%水酸化ナトリウム(9 mL、24.75 mmol)を3分間かけて加えた。混合物を室温で15時間攪拌し、次いで約10 mLの体積まで減圧下濃縮した。残留物を水(5 mL)で希釈し、pH 6~7まで濃塩酸で中和した。沈殿している生成物、N-(6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-イル)メタンスルホンアミド(1.10 g、3.17 mmol、70.6% 収率)を吸引濾過により白色固体として得て、減圧下50℃で乾燥させた。LCMS (M+H)⁺ = 347.0

【0211】

工程4。6-クロロ-4-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化78】

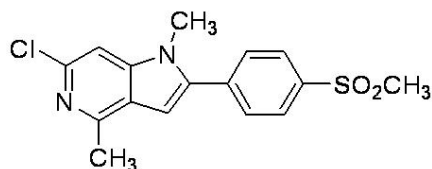


DMF (6 mL)中のN-(6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-イル)メタン
 スルホンアミド(0.500 g、1.443 mmol)、1-エチニル-4-(メチルスルホ
 ニル)ベンゼン(0.325 g、1.803 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウ
 ム(II)クロライド(0.061 g、0.087 mmol)およびヨウ化銅(I)(0.016 g、0.
 087 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、100℃で15時間加熱した。室温
 に冷却後、混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液をさらに
 酢酸エチル(150 mL)で希釈し、水(3×40 mL)および塩水(40 mL)で連続的に洗浄
 し、無水MgSO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下除去後、残留物をISCOクロマトグラ
 フィー(80 g シリカゲル、固体充填、0~5%メタノール/ジクロロメタン)に付した。
 こうして得た生成物(0.275 g)をさらに分取HPLC(Phenomenex Luna AXIA 5
 u C18 30.0×100。溶媒A: 90% H₂O~10%メタノール-0.1% TFA;
 溶媒B: 10%メタノール~90% H₂O 0.1% TFA。流速: 40 mL/分。勾配時
 間: 12分間。開始%B: 11; 最終%B: 100)で精製した。正しいフラクションを
 合わせ、減圧下濃縮し、飽和NaHCO₃溶液でpH 10に塩基性化し、ジクロロメタン
 (3×50 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水MgSO₄で乾燥させた。減圧下溶媒
 を除去して、6-クロロ-4-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-
 ピロロ[3,2-c]ピリジン(0.210 g、0.655 mmol、45.4%収率)を白色固体
 として得た。LCMS (M+H)⁺ = 321.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29
 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J=0.8 Hz,
 1H), 7.27 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

【0212】

工程5。6-クロロ-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-
 ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化79】



0℃で、6-クロロ-4-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピ
 ロロ[3,2-c]ピリジン(205 mg、0.639 mmol)およびヨードメタン(227 mg、
 1.598 mmol)のDMF (6 mL)溶液に、水素化ナトリウム(60%油分散)(63.9 mg
 、1.598 mmol)を一度に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。酢酸(0.183 mL、
 3.20 mmol)で反応停止させた。得られた混合物をほとんど乾固するまで減圧下濃
 縮した。残留物を酢酸エチル(120 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(2×25 mL)
 で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。生成物、6-クロロ-1,4-ジメチル-2-(
 4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(172 mg、0.
 514 mmol、80%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(40 g シリカゲル、0~6
 %メタノール/ジクロロメタン)により白色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 33
 5.2。 ¹H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.07 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.84

(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.86 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)

【0213】

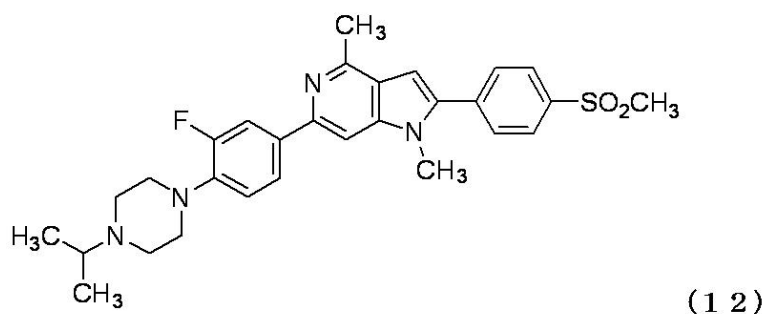
工程6。実施例11

1,4-ジオキサン(1.5 mL)中の6-クロロ-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(40 mg、0.119 mmol)、1-イソプロピル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン(53.3 mg、0.161 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、XPhos-Pd-G3(10.11 mg、0.012 mmol)およびリン酸三カリウム(0.209 mL、0.418 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、85℃で18時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物をメタノールで希釈し、アクロディスクで濾過し、分取HPLC(Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30.0×100。溶媒A:90% H₂O~10% メタノール-0.1% TFA; 溶媒B:10% メタノール~90% H₂O 0.1% TFA。流速:40 mL/分。勾配時間:15分間。開始%B:10; 最終%B:100)に注入した。正しいフラクションを減圧下濃縮し、1N NaOHで塩基性化し、ジクロロメタン(4×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(41.6 mg、0.081 mmol、67.9%収率)を淡黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 503.4. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 5H), 1.13 (d, $J=6.3$ Hz, 6H)

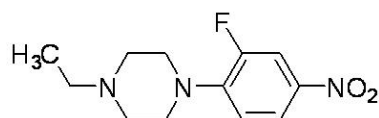
【0214】

実施例12

6-(3-フルオロ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン
【化80】



工程1。1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-イソプロピルピペラジン
【化81】



DMF(35 mL)中の1,2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(0.90 g、5.66 mmol)、1-イソプロピルピペラジン(0.834 g、6.51 mmol)および炭酸カリウム(0.938 g、6.79 mmol)の混合物を室温で24時間攪拌し、次いでほとんど乾固するまで減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル(160 mL)で希釈し、水(2×25 mL)および塩

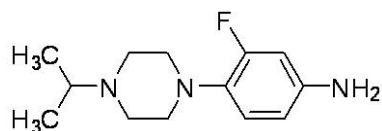
水(25 mL)で連続的に洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。生成物、1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-イソプロピルピペラジン(1.36 g、5.09 mmol、90%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(80 gシリカゲル、固体充填、1~5%メタノール/ジクロロメタン)により黄色oilとして単離した。LCMS (M+H)⁺ = 268.2. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.00 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=13.2, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.77 (dt, J=13.1, 6.5 Hz, 1H), 2.74-2.70 (m, 4H), 1.11 (d, J=6.6 Hz, 6H)

【0215】

工程2。3-フルオロ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アニリン

【化82】

10



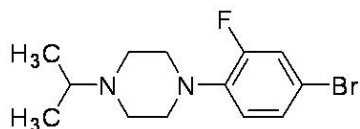
MeOH(30 mL)およびTHF(10 mL)中の1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-イソプロピルピペラジン(1.36 g、5.09 mmol)および10%Pd/C(0.35 g、0.329 mmol)の混合物をH₂バルーンから提供されるH₂下、室温で2時間撹拌した。触媒をセライトと通す吸引濾過により除去した。濾液を減圧下濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル(150 mL)に溶解し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、3-フルオロ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アニリン(1.20 g、5.06 mmol、99%収率)を黄褐色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 238.2. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.84 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.48-6.39 (m, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.07-3.00 (m, 4H), 2.78-2.69 (m, 5H), 1.11 (d, J=6.6 Hz, 6H)

20

【0216】

工程3。1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-イソプロピルピペラジン

【化83】



30

0℃で、アセトニトリル(15 mL)中の3-フルオロ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)アニリン(0.55 g、2.318 mmol)および臭化銅(II)(0.621 g、2.78 mmol)の混合物に、亜硝酸tert-ブチル(0.551 mL、4.64 mmol)を5分間かけて加えた。混合物を0℃で1.5時間、次いで室温で5.5時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(15 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮乾固した。残留物に水(10 mL)を加え、混合物をジクロロメタン(4×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。生成物、1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-イソプロピルピペラジン(94 mg、0.312 mmol、13.47%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(40 gシリカゲル、固体充填、0~5%メタノール/ジクロロメタン)により黄褐色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 301.1

40

【0217】

工程4。1-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-イソプロピルピペラジン

50

CC1(C)NCCN(C1)c2ccc(B3OC(C)(C)OC3C)c(F)c2

10

20

30

40

表 1 の実施例 13～33 の化合物を、実施例 1～12 の製造について記載する合成経路に従い、合成した。

【表 1】

表 1

実施例番号	構造
1 3	
1 4	
1 5	
1 6	
1 7	
1 8	

10

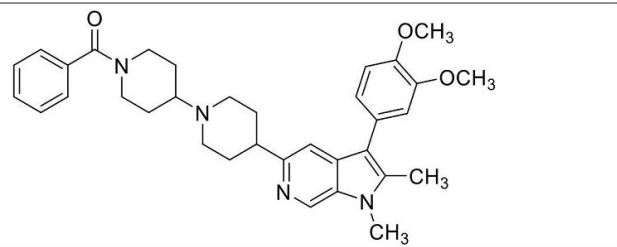
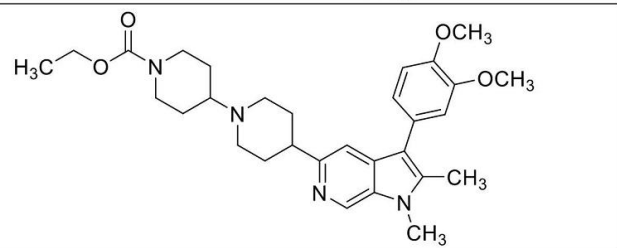
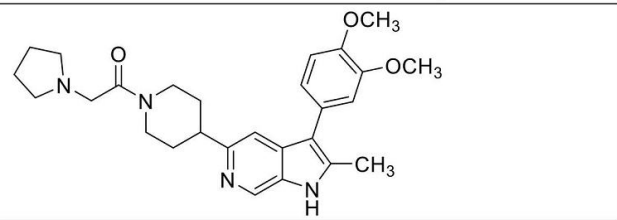
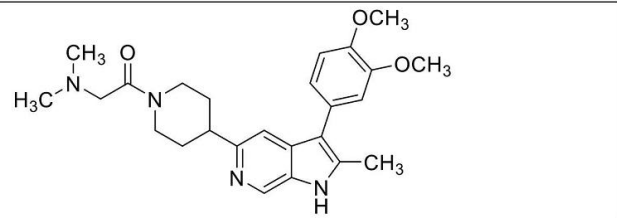
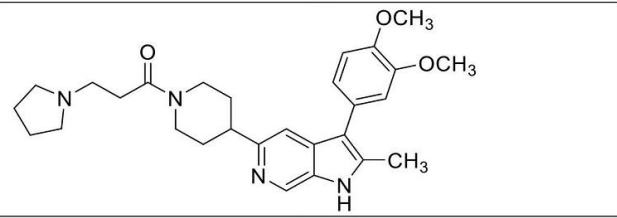
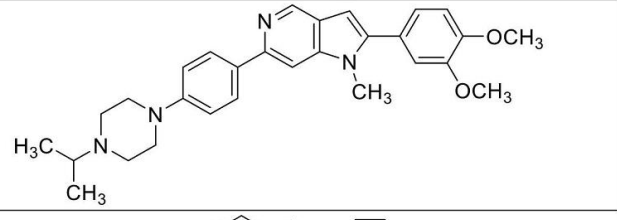
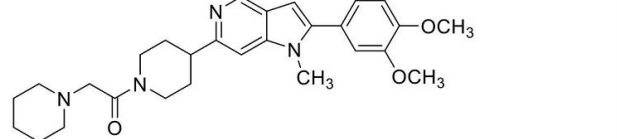
20

30

40

50

【表 2】

1 9	
2 0	
2 1	
2 2	
2 3	
2 4	
2 5	

10

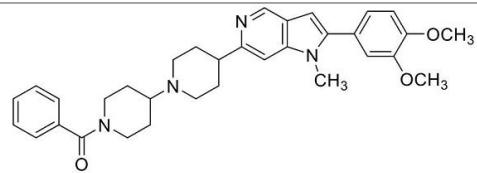
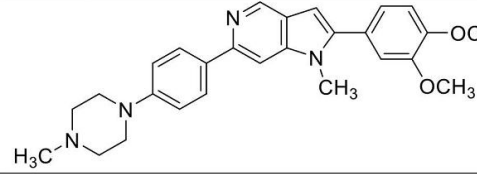
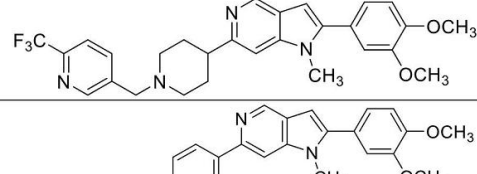
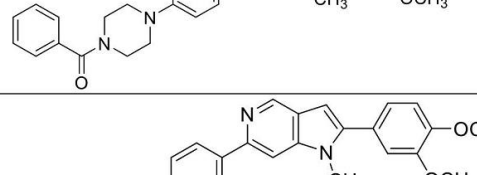
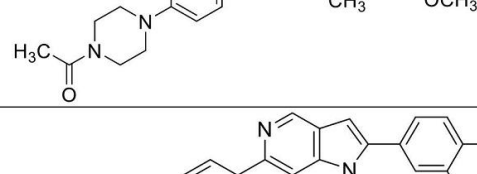
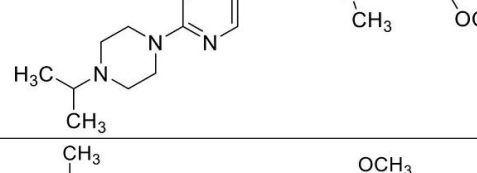
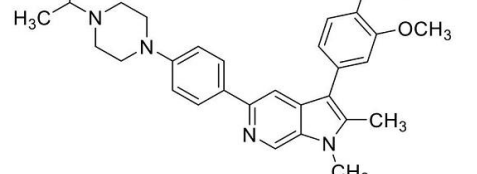
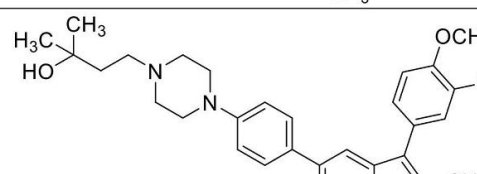
20

30

40

50

【表 3】

2 6	
2 7	
2 8	
2 9	
3 0	
3 1	
3 2	
3 3	

10

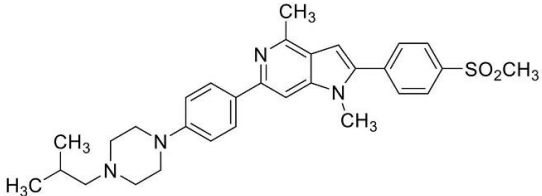
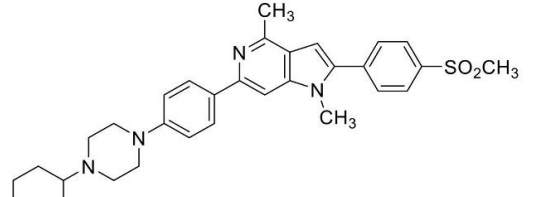
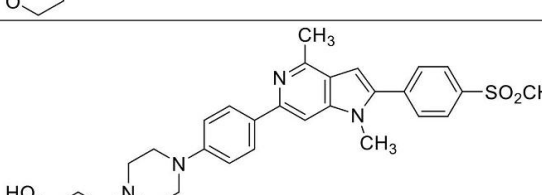
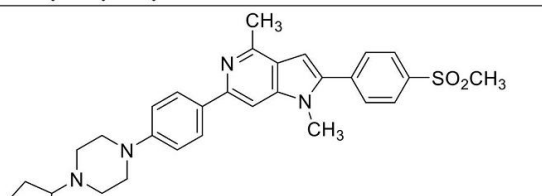
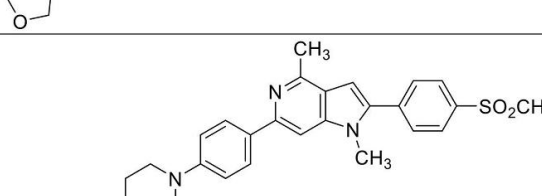
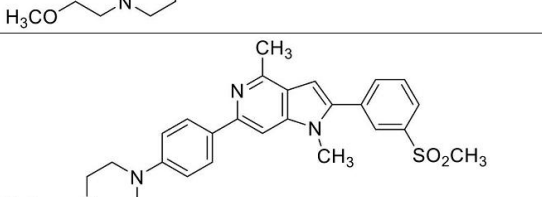
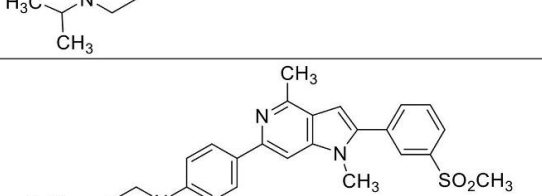
20

30

40

50

【表 4】

3 4	
3 5	
3 6	
3 7	
3 8	
3 9	
4 0	

10

20

30

40

【 0 2 2 0 】

50

【表 5】

実施例 番号	分析データ
1 3	LCMS (M+H) ⁺ = 505.4. ¹ H NMR (500 MHz, ジクロロメタン-d ₂) δ 8.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.93 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.11 (br d, J=10.2 Hz, 2H), 2.95 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 4H), 1.94-1.78 (m, 8H), 1.63-1.60 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.6 Hz, 6H)
1 4	LCMS (M+H) ⁺ = 539.4. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.68 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 6H), 7.03-6.98 (m, 3H), 4.88-4.73 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.90-3.77 (m, 1H), 3.10 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (br t, J=11.0 Hz, 2H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.86 (qd, J=12.3, 3.4 Hz, 4H), 1.59-1.47 (m, 2H)
1 5	LCMS (M+H) ⁺ = 505.2.
1 6	LCMS (M+H) ⁺ = 477.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 3H), 4.77 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 4.34 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.03 (tt, J=12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (br d, J=3.6 Hz, 4H), 2.06 (br t, J=11.8 Hz, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 4H), 1.44 (br d, J=5.0 Hz, 2H)
1 7	LCMS (M+H) ⁺ = 505.3. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (br d, J=11.0 Hz, 2H), 2.95 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 3H), 2.07 (br d, J=7.4 Hz, 4H), 1.94-1.77 (m, 7H), 1.69-1.66 (m, 2H), 0.91 (d, J=6.3 Hz, 6H)
1 8	LCMS (M+H) ⁺ = 519.2. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.65 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.73 (br d, J=12.9 Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.13-3.00 (m, 3H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 7H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.15 (br t, J=7.4 Hz, 6H)
1 9	LCMS (M+H) ⁺ = 553.2. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.66 (s, 1H), 7.42 (s, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.89-4.71 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 4H), 3.14-2.99 (m, 3H), 2.83 (tt, J=12.1, 3.6 Hz, 2H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (br t, J=11.0 Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.70-1.48 (m, 2H)
2 0	LCMS (M+H) ⁺ = 521.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 4.15 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.07 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 2.85-2.73 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.37 (br t, J=10.9 Hz, 2H), 2.06 (br d, J=12.9 Hz, 2H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.51 (qd, J=12.1, 4.1 Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H)
2 1	LCMS (M+H) ⁺ = 463.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 9.28 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 3H), 4.77 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 4.22 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.15 (br t, J=12.0 Hz, 1H), 3.02 (tt, J=12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.62 (br t, J=5.4 Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.04 (br t, J=11.6 Hz, 2H), 1.94 (br s, 2H), 1.81-1.78 (m, 4H)

10

20

30

40

【表 6】

2 2	LCMS (M+H) ⁺ = 437.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 3H), 4.78 (br d, J=12.9 Hz, 1H), 4.25 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 3H), 3.02 (tt, J=11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 2H)
2 3	LCMS (M+H) ⁺ = 477.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.91 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 3H), 4.80 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 4.02 (br d, J=13.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.18 (td, J=13.1, 2.2 Hz, 1H), 3.01 (tt, J=11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 7H)
2 4	LCMS (M+H) ⁺ = 471.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.95 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 4H), 2.79-2.73 (m, 5H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 6H)
2 5	LCMS (M+H) ⁺ = 477.4. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.85 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.81 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 4.37 (br d, J=13.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 3H), 2.76 (td, J=12.8, 2.2 Hz, 1H), 2.48 (br d, J=4.1 Hz, 4H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.82 (quind, J=12.4, 4.1 Hz, 2H), 1.62 (quin, J=5.6 Hz, 4H), 1.46 (br d, J=4.4 Hz, 2H)
2 6	LCMS (M+H) ⁺ = 539.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.84 (s, 1H), 7.43 (s, 5H), 7.15 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.82 (br d, J=1.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (br d, J=10.7 Hz, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.42 (br t, J=11.1 Hz, 2H), 2.14 (br d, J=12.7 Hz, 2H), 2.06 (br d, J=14.9 Hz, 1H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H)
2 7	LCMS (M+H) ⁺ = 443.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.96 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.12-7.04 (m, 4H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.60 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 4H), 2.66-2.62 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)
2 8	LCMS (M+H) ⁺ = 511.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.85 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.96 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.04 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 2.90 (tt, J=12.0, 3.7 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 2H)
2 9	LCMS (M+H) ⁺ = 533.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.97 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H), 7.12-7.04 (m, 4H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (br s, 2H), 3.44-3.21 (m, 4H)
3 0	LCMS (M+H) ⁺ = 471.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.97 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 3H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.29 (dt, J=17.1, 5.1 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H)
3 1	LCMS (M+H) ⁺ = 472.5. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.85 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.80 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 4H), 2.77 (dt, J=13.1, 6.4 Hz, 1H), 2.72-2.68 (m, 4H), 1.13 (d, J=6.3 Hz, 6H)

10

20

30

40

50

【表 7】

3 2	LCMS (M+H) ⁺ = 485.1. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.77 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.06-7.00 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 4H), 2.78-2.71 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.3 Hz, 6H)
3 3	LCMS (M+H) ⁺ = 529.5. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.67 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.76 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.66-2.61 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)
3 4	LCMS (M+H) ⁺ = 517.4. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.18 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.86 (dt, J=13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.96 (d, J=6.6 Hz, 6H)
3 5	LCMS (M+H) ⁺ = 545.4. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (br dd, J=10.9, 3.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 4H), 2.50 (br t, J=11.2 Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H)
3 6	LCMS (M+H) ⁺ = 519.0. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09-8.04 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 6H), 1.83-1.75 (m, 2H)
3 7	LCMS (M+H) ⁺ = 545.4. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.55 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1H), 3.27 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.05 (dtd, J=12.5, 7.6, 5.3 Hz, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H)
3 8	LCMS (M+H) ⁺ = 519.4. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 8.02 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.36 (br s, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.82-2.68 (m, 6H)
3 9	LCMS (M+H) ⁺ = 503.1. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.15 (t, J=1.7 Hz, 1H), 8.05-7.98 (m, 3H), 7.84 (dt, J=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.72 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 5H), 1.13 (d, J=6.5 Hz, 6H)
4 0	LCMS (M+H) ⁺ = 517.3. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.05 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.75 (dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.54-2.48 (m, 4H), 2.09 (d, J=7.4 Hz, 2H), 1.76 (dt, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 6H)

10

20

30

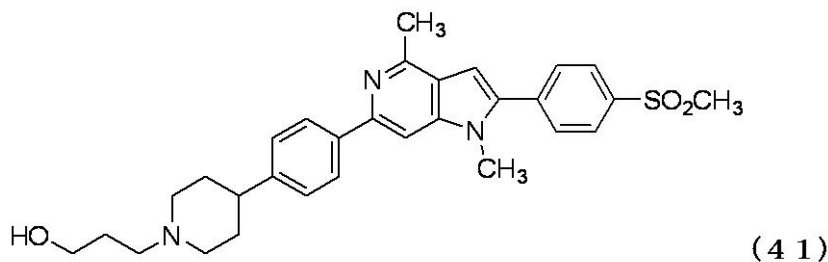
40

【0221】

実施例 4 1

3-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オール

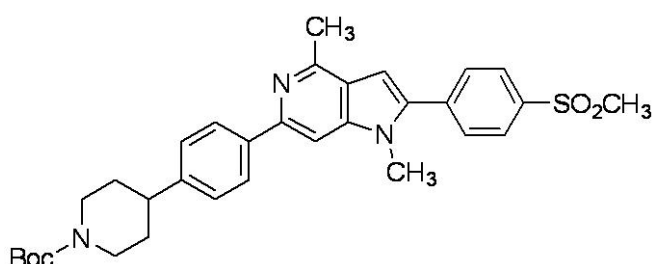
【化 8 5】



10

工程 1。tert-ブチル 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 6】



20

1,4-ジオキサン(7 mL)中の6-クロロ-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(180 mg、0.538 mmol)、tert-ブチル 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例 11、工程 5)(250 mg、0.645 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(X Phos-Pd-G3)(45.5 mg、0.054 mmol)およびリン酸三カリウム(0.941 mL、1.882 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、85℃で18時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチル(120 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を塩水(25 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。表題中間体(196 mg、0.350 mmol、65.1%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(40 g シリカゲル、40~85%酢酸エチル/ヘキサン)によりベージュ色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 560.4. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.73 (d, J=0.8 Hz, 1H), 4.26 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.89-2.65 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.87 (br d, J=12.3 Hz, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

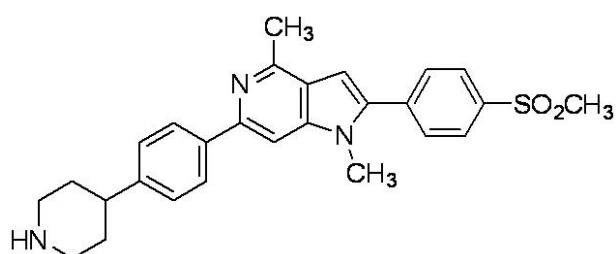
30

【0222】

40

工程 2。1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-6-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化 8 7】



50

0℃で、tert-ブチル 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(194 mg、0.347 mmol)のジクロロメタン(8 mL)溶液に、TFA(8 mL、104 mmol)を2分間かけて加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物を飽和NaHCO₃溶液で中和し、ジクロロメタン(4回)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、表題中間体(168 mg、0.366 mmol、105%収率)をベージュ色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 460.4

【0223】

工程3。3-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)フェニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オール

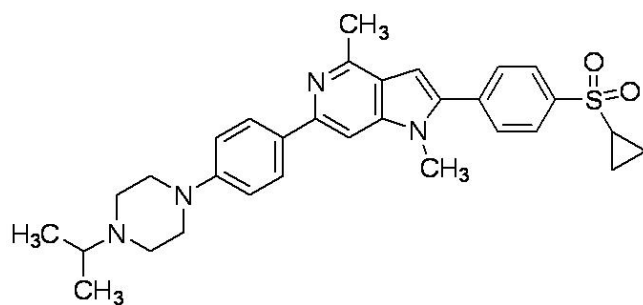
DMF(0.5 mL)中の1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-6-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(30 mg、0.065 mmol)、3-ブロモプロパン-1-オール(18.14 mg、0.131 mmol)および炭酸カリウム(18.04 mg、0.131 mmol)の混合物を室温で36時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(5 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮乾固した。残留物をMeOHで希釈し、分取HPLCに注入した。正しいフラクションを合わせ、減圧下濃縮し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(4回)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、表題化合物(1.5 mg、2.81 μmol、4.31%収率)を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 518.5

【0224】

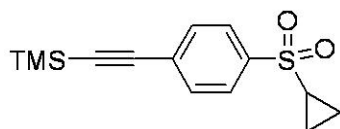
実施例42

2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化88】



工程1。((4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)エチニル)トリメチルシラン
【化89】



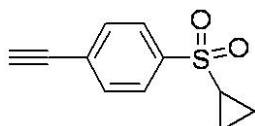
DMF(3.8 mL)中の1-ブロモ-4-(シクロプロピルスルホニル)ベンゼン(1.0 g、3.83 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.054 g、0.077 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.036 g、0.191 mmol)およびトリエチルアミン(2.85 mL、20.46 mmol)の混合物ををN₂で5分間バブリングし、その後エチニルトリメチルシラン(1.060 mL、7.66 mmol)を加えた。反応バイアルを密封し、90℃で18時間加熱した。室温に冷却後、混合物をEtOAc(300 mL)で希釈

し、水(100 mL)で洗浄し、 Mg_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をISCOCクロマトグラフィー(80 g シリカゲル、0~60%ヘキサン/EtOAc)により精製して、表題中間体(1.06 g、3.81 mmol、99%収率)を明褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 2.24 (tt, $J=8.0, 4.7$ Hz, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)

【0225】

工程2。1-(シクロプロピルスルホニル)-4-エチニルベンゼン

【化90】



10

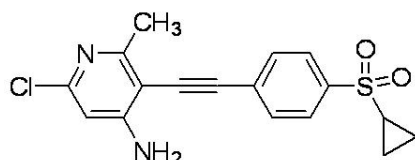
MeOH(50 mL)中の((4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)エチニル)トリメチルシラン(1.06 g、3.81 mmol)の混合物に、炭酸カリウム(52.0 mg、0.376 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1.25時間攪拌した。溶媒を減圧下除去した。残留物をジクロロメタン(400 mL)で希釈し、水(100 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧下除去して、表題中間体(0.77 g、3.73 mmol、98%収率)を明褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.98-7.82 (m, 2H), 7.76-7.61 (m, 2H), 2.50 (tt, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.18-1.02 (m, 2H)

20

【0226】

工程3。3-((4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)エチニル)-2,6-ジメチルピリジン-4-アミン

【化91】



30

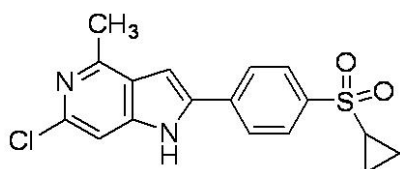
攪拌中の6-クロロ-3-ヨード-2-メチルピリジン-4-アミン(実施例11、工程1)(0.4 g、1.490 mmol)のDMF(6 mL)溶液に、1-(シクロプロピルスルホニル)-4-エチニルベンゼン(0.369 g、1.79 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド(0.105 g、0.149 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.028 g、0.149 mmol)およびトリエチルアミン(0.623 mL、4.47 mmol)を加えた。得られた混合物を窒素で脱気し、次いで100°Cで2時間加熱した。室温に冷却後、混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(3×80 mL)で抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をISCOCクロマトグラフィー(80 g シリカゲル、0~5%MeOH/ CH_2Cl_2)により精製して、表題中間体(267 mg、0.770 mmol、51.7%収率)を明黄色固体として得た。LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 347.0

40

【0227】

工程4。6-クロロ-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化92】



50

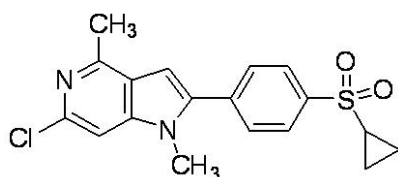
室温で、攪拌中の6-クロロ-3-((4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)エチニル)-2-メチルピリジン-4-アミン(267 mg、0.770 mmol)のDMF(2.9 mL)溶液に、カリウムtert-ブトキシド(259 mg、2.309 mmol)を一度に加えた。混合物を80℃で1時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水(80 mL)で希釈し、EtOAc(3×60 mL)で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物を流出物として1:1 EtOAc/石油エーテルを用いるシリカゲルカラムに付して、表題中間体(187 mg、0.539 mmol、70.0%収率)を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 346.7. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.65 (br s, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (d, J=1.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.44 (tt, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.08-0.96 (m, 2H)

10

【0228】

工程5。6-クロロ-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化93】



20

0℃で、6-クロロ-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-4-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(187 mg、0.539 mmol)およびヨードメタン(0.084 mL、1.348 mmol)のDMF(6 mL)溶液に、水素化ナトリウム(油中60%分散)(53.9 mg、1.348 mmol)を一度に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸(0.154 mL、2.70 mmol)で反応停止させた。得られた混合物をほとんど乾固するまで減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル(120 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(2×25 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。残留物をISCOクロマトグラフィー(24 gシリカゲル、0~100%ヘキサン/EtOAc)に付して、表題中間体(136 mg、0.378 mmol、70%)をベージュ色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 361.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.95 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.46 (tt, J=8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.39-1.31 (m, 2H), 1.07-0.99 (m, 2H)

30

【0229】

工程6。2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-6-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

1,4-ジオキサン(1.5 mL)中の6-クロロ-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(25.4 mg、0.070 mmol)、1-イソプロピル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン(48 mg、0.145 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(XPhos-Pd-G3)(11 mg、0.013 mmol)およびリン酸三カリウム(0.123 mL、0.246 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、85℃で18時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物をメタノールで希釈し、アクロディスで濾過し、分取HPLCに注入した。正しいフラクションを減圧下濃縮し、1N NaOHで塩基性化し、ジクロロメタン(3×40 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、表題化合物(9.01 mg、0.016 mmol、22.75%収率)をベージュ色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 529.1. ¹H NMR (400 MHz, クロロメタン-d) δ 7.93

40

50

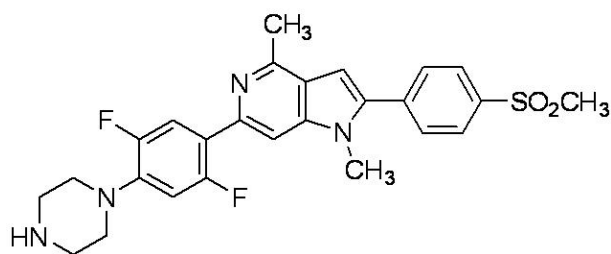
(dd, $J=12.8$, 8.7 Hz, 4H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.69-2.63 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 8H)

【0230】

実施例 43

6-(2,5-ジフルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化94】



工程 1。tert-ブチル 4-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化95】

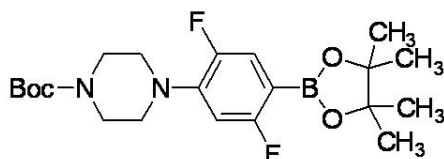


室温で、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.0 g、5.37 mmol)のトルエン(10 mL)溶液に、1-ブロモ-2,5-ジフルオロ-4-ヨードベンゼン(1.71 g、5.37 mmol)、NaOtBu(1.03 g、10.74 mmol)、BINAP(0.67 g、1.07 mmol)およびPd₂(dba)₃(0.49 g、0.54 mmol)を加えた。得られた混合物を窒素で3回脱気し、90℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、EtOAc(200 mL)で希釈し、水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下溶媒除去後、残留物を溶離剤として石油エーテル/EtOAc(20/1)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題中間体(1.6 g、79%収率)を黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 320.9

【0231】

工程 2。tert-ブチル 4-(2,5-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化96】



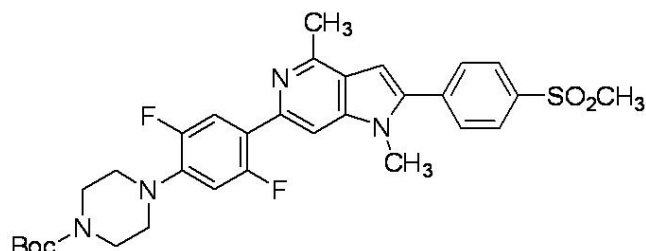
tert-ブチル 4-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.6 g、4.24 mmol)の1,4-ジオキサン(15 mL)溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.15 g、8.48 mmol)、KOAc(1.25 g、12.72 mmol)およびPdCl₂(dppf)(0.31 g、0.42 mmol)を加えた。得られた混合物を窒素で3回脱気し、90℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物を溶離剤として石油エーテル/EtOAc(10/1)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー

により精製して、表題中間体(1.522 g、78%収率)を褐色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 425.4. ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50-7.29 (m, 1H), 6.69-6.43 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.23 (s, 12H)

【0232】

工程3. tert-ブチル 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【化97】



1,4-ジオキサン(3 mL)中の6-クロロ-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(実施例11、工程5)(75 mg、0.224 mmol)、tert-ブチル 4-(2,5-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート(119 mg、0.280 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンサルホネート(XPhos-Pd-G3)(18.96 mg、0.022 mmol)およびリン酸三カリウム(0.392 mL、0.784 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、85℃で16時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、塩水(10 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。表題中間体(87 mg、0.146 mmol、65.1%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(40 g シリカゲル、30~80%酢酸エチル/ヘキサン)により黄色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 597.4

【0233】

工程4. 6-(2,5-ジフルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

0℃で、tert-ブチル 4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート(87 mg、0.146 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、TFA(2 mL、26.0 mmol)を2分間かけて加えた。混合物を0℃で40分間攪拌し、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物を飽和NaHCO₃溶液(10 mL)で中和し、ジクロロメタン(4×30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、表題生成物(55 mg、0.107 mmol、73.7%収率)を淡黄色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 497.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.88 (dd, J=14.5, 7.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.09 (br dd, J=5.9, 3.5 Hz, 4H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.74 (s, 3H)

【0234】

実施例44

1-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

10

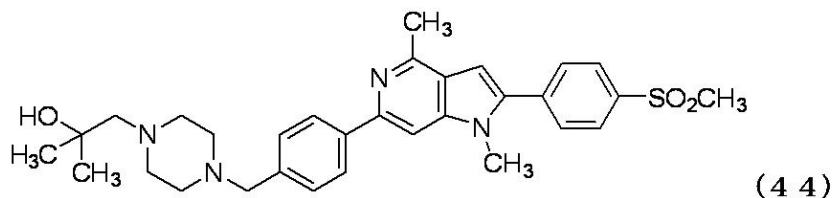
20

30

40

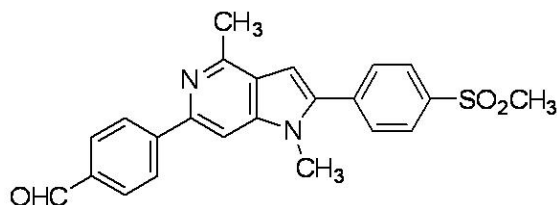
50

【化 9 8】



工程 1。4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンズアルデヒド
【化 9 9】

10



1,4-ジオキサン(5 mL)中の6-クロロ-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(実施例 11、工程 5)(160 mg、0.478 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド(150 mg、0.645 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、(XPhos-Pd-G3)(40.4 mg、0.048 mmol)およびリン酸三カリウム(0.836 mL、1.673 mmol)の混合物を脱気し、密封バイアル中、90℃で7.5時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチル(120 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を塩水(25 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。表題中間体(150 mg、0.371 mmol、78%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(40 g シリカゲル、45~100%酢酸エチル/ヘキサン)により淡黄色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 405.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.48 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06-7.95 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)

20

30

【0235】

工程 2。1-(4-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

室温で、DMF(1.2 mL)中の4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンズアルデヒド(30 mg、0.074 mmol)、2-メチル-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-2-オール(35.2 mg、0.223 mmol)、硫酸マグネシウム(179 mg、1.483 mmol)および酢酸(0.042 mL、0.742 mmol)の混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(62.9 mg、0.297 mmol)を一度に加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。不均質化合物を酢酸エチル(5 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮乾固した。残留物をMeOHに溶解し、分取HPLCに注入した。正しいフラクションを合わせ、減圧下濃縮し、1N NaOH溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(4×35 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、表題化合物(12.5 mg、0.022 mmol、30.2%収率)を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 547.3. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.04 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.16 (s,

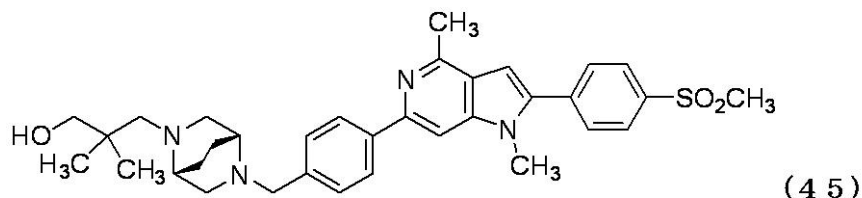
40

50

3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.81-2.49 (m, 7 H), 2.37 (br s, 2 H), 1.19 (br s, 6 H)
【0236】

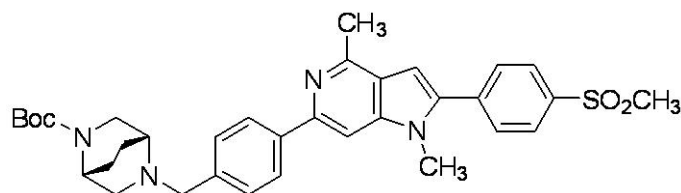
実施例 45

3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール
【化100】



10

工程 1. tert-ブチル(1R,4R)-5-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシラート
【化101】



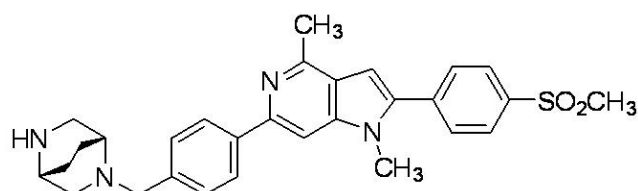
20

室温で、DMF(2 mL)中の4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンズアルデヒド(実施例44、工程1)(40 mg、0.099 mmol)、tert-ブチル(1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシラート(50.4 mg、0.237 mmol)、硫酸マグネシウム(238 mg、1.978 mmol)および酢酸(0.057 mL、0.989 mmol)の混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(84 mg、0.396 mmol)を一度に加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。不均質化合物を酢酸エチル(5 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル(60 mL)に妖怪し、飽和NaHCO₃溶液(2×15 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。表題中間体(36 mg、0.060 mmol、60.6%収率)を、ISCOクロマトグラフィー(24 g シリカゲル、40~100%酢酸エチル/ヘキサン)により白色固体として単離した。LCMS (M+H)⁺ = 601.5

30

【0237】
工程 2. (1R,4R)-2-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン
【化102】

40



0℃で、tert-ブチル(1R,4R)-5-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシラート(36 mg、0.060 mmol)

50

ol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、TFA(2 mL、26.0 mmol)を1分間かけて加えた。混合物を0℃で1.5時間攪拌し、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物に飽和NaHCO₃溶液(6 mL)を加え、混合物をジクロロメタン(4×30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、表題中間体(30 mg、0.060 mmol、100%収率)を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 501.2

【0238】

工程3。3-((1R,4R)-5-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール

室温で、DMF(1.2 mL)中の(1R,4R)-2-(4-(1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(30 mg、0.060 mmol)、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパナール(21.42 mg、0.210 mmol)、硫酸マグネシウム(144 mg、1.198 mmol)および酢酸(0.034 mL、0.599 mmol)の混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(57.1 mg、0.270 mmol)を一度に加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。不均質化合物を酢酸エチル(5 mL)で希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧下濃縮乾固した。残留物をMeOHに溶解し、分取HPLCに注入した。正しいフラクションを合わせ、減圧下濃縮し、1N NaOH溶液で塩基性化し、ジクロロメタン(4×35 mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下溶媒を除去して、表題生成物(5 mg、8.35 μmol、13.94%収率)を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 587.2. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.02 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.52 (s, 3H), 6.74 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.86-2.59 (m, 8H), 2.14-1.92 (m, 2H), 1.84-1.50 (m, 5H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)

【0239】

10

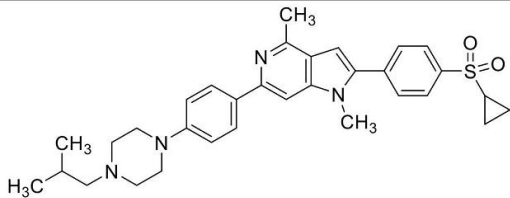
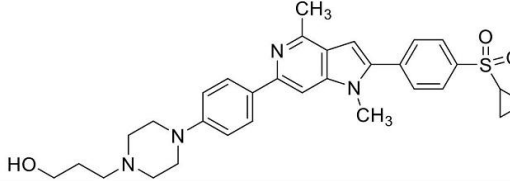
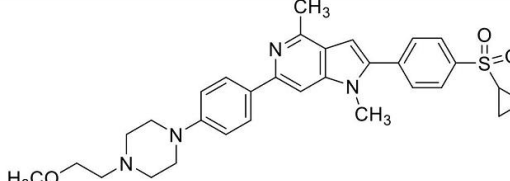
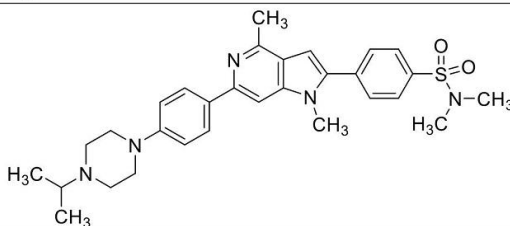
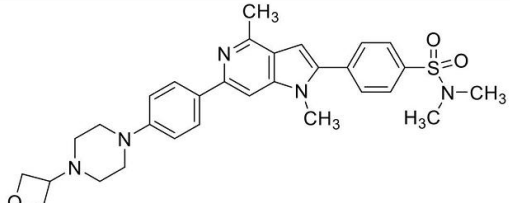
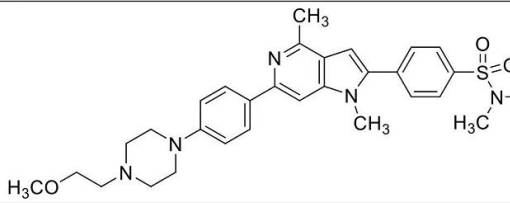
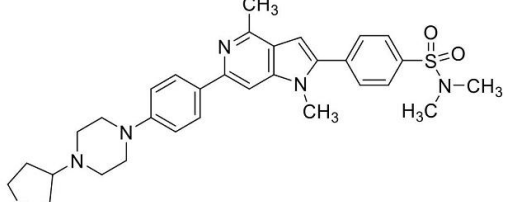
20

30

40

50

【表 8】

実施例番号	構造
4 6	
4 7	
4 8	
4 9	
5 0	
5 1	
5 2	

10

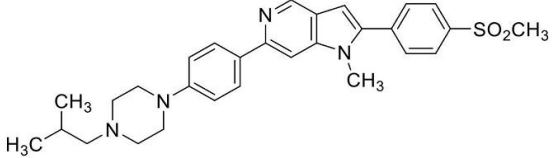
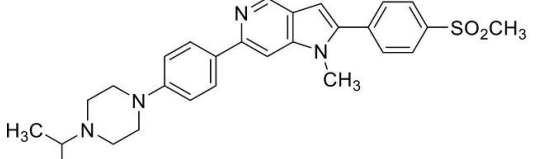
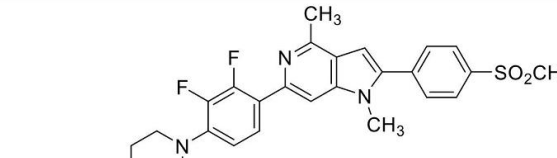
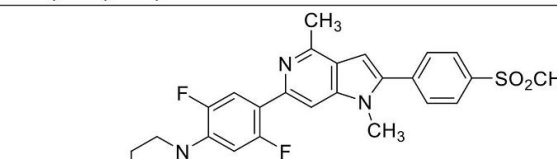
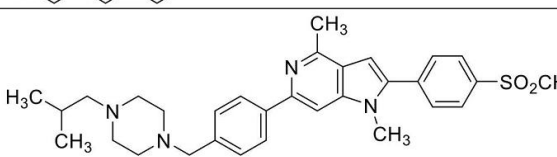
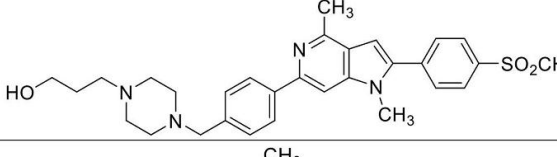
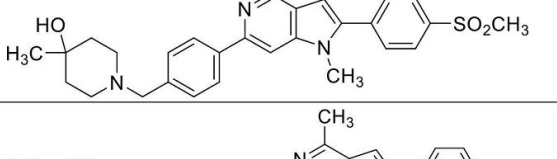
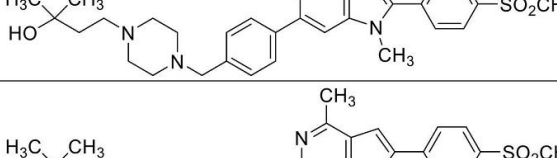
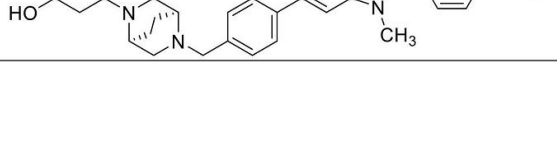
20

30

40

50

【表 9】

5 3	
5 4	
5 5	
5 6	
5 7	
5 8	
5 9	
6 0	
6 1	

10

20

30

40

50

【表 10】

6 2	
6 3	
6 4	
6 5	
6 6	
6 7	
6 8	

10

20

30

40

50

【表 1 1】

6 9	
7 0	
7 1	
7 2	
7 3	
7 4	
7 5	

10

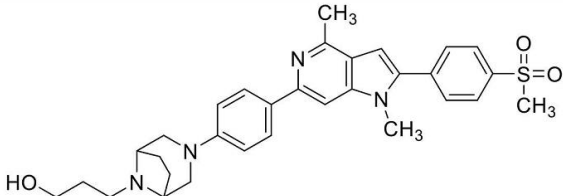
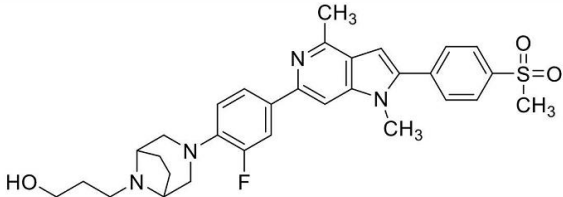
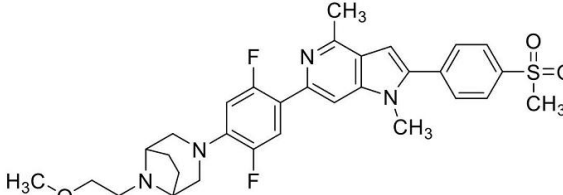
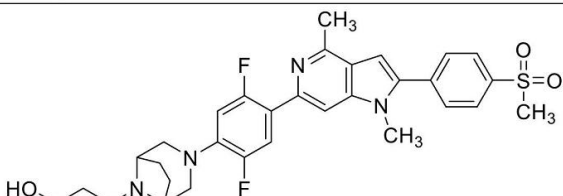
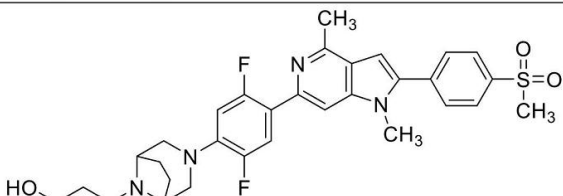
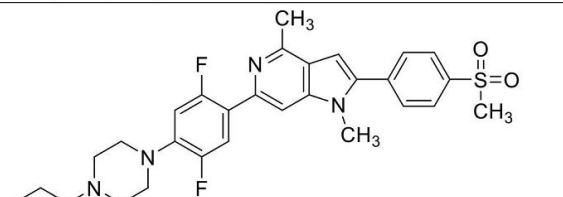
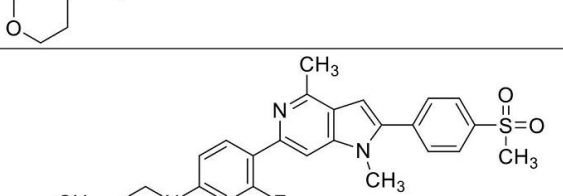
20

30

40

50

【表 1 2】

7 6	
7 7	
7 8	
7 9	
8 0	
8 1	
8 2	

10

20

30

40

50

【表 1 3】

8 3	
8 4	
8 5	
8 6	
8 7	
8 8	
8 9	

10

20

30

40

50

【表 1 4】

9 0	
9 1	
9 2	
9 3	
9 4	
9 5	
9 6	

10

20

30

40

50

【表 1 5】

9 7	
9 8	
9 9	
1 0 0	
1 0 1	
1 0 2	
1 0 3	
1 0 4	

10

20

30

40

50

【表 1 6】

1 0 5	
1 0 6	
1 0 7	
1 0 8	
1 0 9	
1 1 0	

10

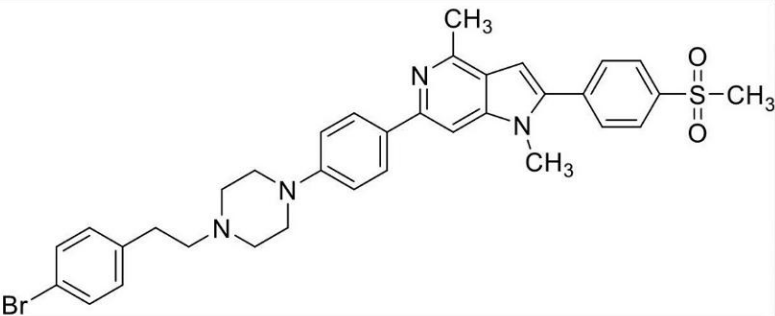
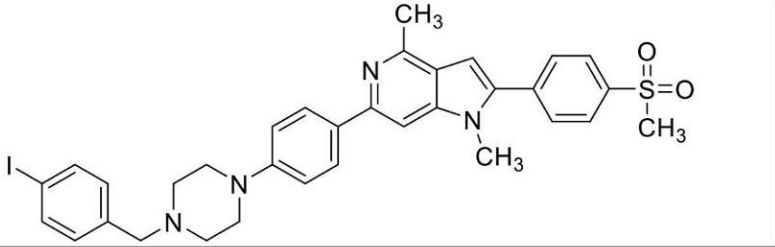
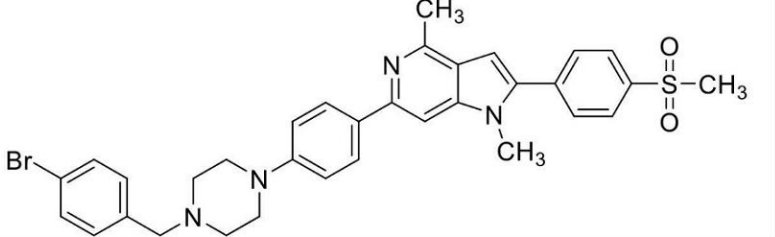
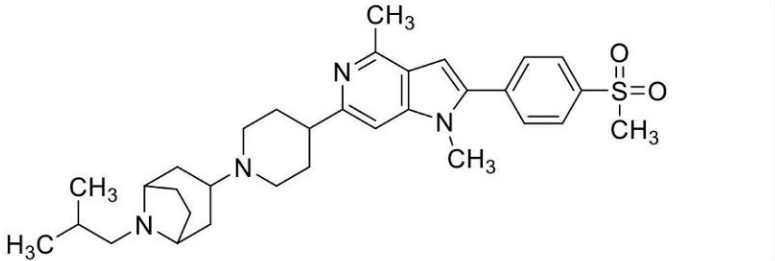
20

30

40

50

【表 1 7】

1 1 1	
1 1 2	
1 1 3	
1 1 4	

10

20

30

【 0 2 4 0 】

40

50

【表 18】

実施例 番号	分析データ
4 6	LCMS (M+H) ⁺ = 529.1. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (dd, J=12.8, 8.7 Hz, 4H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.72-2.60 (m, 5H), 2.47 (tt, J=8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 8H)
4 7	LCMS (M+H) ⁺ = 545.4. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.03 (dd, J=11.5, 8.3 Hz, 4H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.04 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.87 (br t, J=5.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.33 (br s, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.76 (br d, J=12.8 Hz, 6H), 2.60-2.52 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H)
4 8	LCMS (M+H) ⁺ = 545.4. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.04 (br dd, J=11.6, 8.5 Hz, 4H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.41 (s, 6H), 2.98-2.72 (m, 8H), 2.62-2.52 (m, 1H), 1.76-1.54 (m, 2H), 1.45 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 1.13 (br d, J=6.4 Hz, 2H)
4 9	LCMS (M+H) ⁺ = 532.2. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.69-2.60 (m, 5H), 1.04 (d, J=6.5 Hz, 6H)
5 0	LCMS (M+H) ⁺ = 546.1. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.68-4.58 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (quin, J=6.5 Hz, 1H), 3.28-3.22 (m, 4H), 2.79 (br s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.50-2.43 (m, 4H)
5 1	LCMS (M+H) ⁺ = 548.1. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.61 (dt, J=15.4, 5.3 Hz, 6H)
5 2	LCMS (M+H) ⁺ = 560.2. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.80-3.69 (m, 4H), 3.64 (dd, J=8.5, 6.9 Hz, 1H), 3.22 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H)
5 3	LCMS (M+H) ⁺ = 503.3. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 9.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.76 (d, J=0.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.62 (br s, 4H), 2.20 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 1.87 (dt, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 0.97 (d, J=6.5 Hz, 6H)
5 4	LCMS (M+H) ⁺ = 489.2. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 9.00 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 8.02 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.76 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.35 (br s, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.76 (br s, 5H), 1.15 (br d, J=6.2 Hz, 6H)
5 5	LCMS (M+H) ⁺ = 555.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11-8.05 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.57 (br s, 4H), 2.42 (br t, J=7.0 Hz, 2H), 1.63 (quin, J=6.7 Hz, 2H)

10

20

30

40

50

【表 19】

5 6	LCMS (M+H) ⁺ = 555.3. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11-8.06 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.88 (dd, J=14.4, 7.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.13 (br s, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.59-2.53 (m, 4H), 2.42 (br t, J=6.7 Hz, 2H), 1.63 (quin, J=6.7 Hz, 2H)
5 7	LCMS (M+H) ⁺ = 531.5. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.65-2.31 (m, 8H), 2.11 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 6H)
5 8	LCMS (M+H) ⁺ = 534.4. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.85-3.78 (m, 5H), 3.59 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.79-2.48 (m, 8H), 1.76 (br s, 4H)
5 9	LCMS (M+H) ⁺ = 504.4. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (br s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.59 (br s, 2H), 2.41 (br t, J=9.8 Hz, 2H), 1.73-1.56 (m, 5H), 1.25 (s, 3H)
6 0	LCMS (M+H) ⁺ = 561.4. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.79-2.43 (m, 8H), 1.64 (br s, 4H), 1.22 (s, 6H)
6 1	LCMS (M+H) ⁺ = 587.3. ¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.13-8.07 (m, 2H), 8.03 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 6.76 (d, J=0.7 Hz, 1H), 3.95-3.70 (m, 5H), 3.16 (s, 3H), 3.09-1.51 (m, 12 H), 2.87 (s, 3H), 1.36-1.10 (m, 8H)
6 2	LCMS (M+H) ⁺ = 501.1. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13-8.02 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.19-3.13 (m, 4H), 2.79-2.61 (m, 7H), 1.74-1.63 (m, 1H), 0.58-0.33 (m, 4H)
6 3	LCMS (M+H) ⁺ = 501.1. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.90-3.69 (m, 5H), 3.30-3.10 (m, 5H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.38-2.15 (m, 2H), 2.05-1.79 (m, 4H)
6 4	LCMS (M+H) ⁺ = 529.1. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.25-3.11 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 6H)
6 5	LCMS (M+H) ⁺ = 519.1. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d): δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88-7.66 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.21-3.10 (m, 5H), 3.01 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.67 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.42-2.12 (m, 2H), 2.00-1.68 (m, 4H)
6 6	LCMS (M+H) ⁺ = 537.2. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87-7.65 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.34-3.18 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.81-2.64 (m, 6H)

10

20

30

40

50

【表 20】

6 7	LCMS (M+H) ⁺ = 503.1. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80-7.66 (m, 3H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39-3.25 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.90-2.67 (m, 8H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
6 8	LCMS (M+H) ⁺ = 501.1. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (s, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 7H), 1.80-1.60 (m, 1H), 0.70-0.47 (m, 4H)
6 9	LCMS (M+H) ⁺ = 523.1. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88-7.70 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.36-3.04 (m, 7H), 2.89-2.69 (m, 7H), 2.66 (t, J = 5.4 Hz, 2H)
7 0	LCMS (M+H) ⁺ = 549.1. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90-7.70 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.05-3.87 (m, 2H), 3.87-3.64 (m, 5H), 3.25-3.15 (m, 4H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.85-2.71 (m, 5H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H)
7 1	LCMS (M+H) ⁺ = 563.2. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86-7.71 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.7, 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.07 (dd, J = 11.1 Hz, 3.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (t, J = 11.7, 10.8 Hz, 2H), 3.30-3.15 (m, 7H), 2.89-2.70 (m, 7H), 2.59-2.46 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H)
7 2	LCMS (M+H) ⁺ = 535.3. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86-7.71 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.7, 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.75-2.53 (m, 4H), 2.21 (s, 2H), 1.93-1.77 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
7 3	LCMS (M+H) ⁺ = 543.2. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.14-8.11 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.07 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.30 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
7 4	LCMS (M+H) ⁺ = 545.2. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.10-8.08 (m, 2H), 7.89-7.87 (m, 2H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 10.4 Hz, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.06 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H)
7 5	LCMS (M+H) ⁺ = 563.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00-7.90 (m, 5H), 7.10-6.98 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.18 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.00-1.75 (m, 4H)
7 6	LCMS (M+H) ⁺ = 545.1. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07-8.05 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 6.91-6.86 (m, 3H), 4.56 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58-3.40 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.87 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 1】

7 7	LCMS (M+H) ⁺ = 563.3. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.07 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.62 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 2.09-1.96 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 2H)
7 8	LCMS (M+H) ⁺ = 581.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.96 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H)
7 9	LCMS (M+H) ⁺ = 581.2. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90-6.75 (m, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.94 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.77 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H)
8 0	LCMS (M+H) ⁺ = 553.2. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (dd, J = 14.0, 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.66-2.53 (m, 4H), 2.17 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
8 1	LCMS (M+H) ⁺ = 581.2. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97-7.87 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 6.76-6.67 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (t, J = 10.4, 11.6, 2H), 3.30-3.14 (m, 7H), 2.90-2.72 (m, 7H), 2.56-2.44 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H)
8 2	LCMS (M+H) ⁺ = 553.2. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87-7.70 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 6.85 (t, J = 7.8, 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 7H), 2.84 (s, 3H), 2.72-2.41 (m, 4H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
8 3	LCMS (M+H) ⁺ = 581.2. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92-7.70 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 6.84 (t, J = 7.8, 8.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (t, J = 11.4, 11.1 Hz, 2H), 3.31-3.16 (m, 7H), 2.89-2.70 (m, 7H), 2.62-2.45 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H)
8 4	LCMS (M+H) ⁺ = 553.2. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39-3.20 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 6H)
8 5	LCMS (M+H) ⁺ = 510.1. ¹ H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.14-8.00 (m, 4H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.00-3.93 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.16 (s, 7H), 2.89 (s, 3H)
8 6	LCMS (M+H) ⁺ = 462.1. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.91-3.88 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)
8 7	LCMS (M+H) ⁺ = 516.1. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.00-7.86 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 5H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.61-0.44 (m, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 2】

8 8	LCMS (M+H) ⁺ = 518.3. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.02-7.88 (m, 4H), 7.74-7.61 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.07-2.93 (m, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.33-2.17 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
8 9	LCMS (M+H) ⁺ = 581.2. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.19-4.01 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.50-3.29 (m, 6H), 3.14 (s, 3H), 2.88-2.70 (m, 7H), 2.65-2.45 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H)
9 0	LCMS (M+H) ⁺ = 550.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15-8.00 (m, 4H), 7.99-7.88 (m, 3H), 7.72 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.63 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 12.7, 2H), 2.08 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
9 1	LCMS (M+H) ⁺ = 576.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11-8.03 (m, 3H), 8.03-7.87 (m, 4H), 7.68 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.75-1.58 (m, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
9 2	LCMS (M+H) ⁺ = 552.1. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.90 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.78-2.62 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.80 (d, J = 13.6 Hz, 2H)
9 3	LCMS (M+H) ⁺ = 534.1. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18-7.84 (m, 7H), 7.82-7.62 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.75 (s, 7H), 2.31-2.11 (m, 2H), 1.75-1.52 (m, 3H), 0.51-0.26 (m, 4H)
9 4	LCMS (M+H) ⁺ = 568.3. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88-7.72 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 12.7, 6.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.09 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.89-1.71 (m, 1H), 1.60 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
9 5	LCMS (M+H) ⁺ = 570.1. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.89 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 4H), 2.60-2.45 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H)
9 6	LCMS (M+H) ⁺ = 552.1. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.87-7.75 (m, 2H), 7.56-7.43 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.85-2.60 (m, 7H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.71-1.51 (m, 3H), 0.47-0.26 (m, 4H)
9 7	LCMS (M+H) ⁺ = 537.1. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.10-6.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 5H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.05 (s, 4H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.31 (s, 1H)
9 8	LCMS (M+H) ⁺ = 537.2. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11-8.06 (m, 3H), 7.98-7.88 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (s, 4H), 3.24 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.19-2.91 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.33 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.62-1.42 (m, 1H)

10

20

30

40

50

【表 2 3】

9 9	LCMS (M+H) ⁺ = 537.1. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 5H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 1H)
1 0 0	LCMS (M+H) ⁺ = 562.2. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13-7.87 (m, 7H), 7.71 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60-3.41 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.93-2.70 (m, 4H), 2.43-2.17 (m, 4H), 1.87-1.52 (m, 4H), 1.06 (s, 6H)
1 0 1	LCMS (M+H) ⁺ = 548.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13-8.05 (m, 3H), 8.05-7.87 (m, 4H), 7.69 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.45-2.15 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
1 0 2	LCMS (M+H) ⁺ = 534.2. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13-7.87 (m, 7H), 7.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 5H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.67 (d, J = 13.3 Hz, 2H)
1 0 3	LCMS (M+H) ⁺ = 562.2. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.99-7.71 (m, 4H), 7.69-7.40 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.04-2.72 (m, 4H), 2.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H)
1 0 4	LCMS (M+H) ⁺ = 550.1. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50 (td, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H)
1 0 5	LCMS (M+H) ⁺ = 564.2. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20-7.83 (m, 7H), 7.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.97-2.71 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.32-2.10 (m, 1H), 2.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 5.9 Hz, 6H)
1 0 6	LCMS (M+H) ⁺ = 564.2. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20-7.82 (m, 7H), 7.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.71 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 5.9 Hz, 6H)
1 0 7	LCMS (M+H) ⁺ = 536.2. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86-7.67 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.05-2.64 (m, 8H), 2.57-2.39 (m, 2H), 1.85 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
1 0 8	LCMS (M+H) ⁺ = 550.2. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.80 (s, 5H), 2.47-2.42 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.19 (s, 9H)
1 0 9	LCMS (M+H) ⁺ = 536.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20-7.82 (m, 7H), 7.77-7.67 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.86-2.69 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 4H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.62 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H)

10

20

30

40

50

【表 2 4】

1 1 0	LCMS (M+H) ⁺ = 691.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09–8.05 (m, 4H), 7.95–7.93 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.30–3.21 (m, 4H), 2.88–2.71 (m, 5H), 2.67–2.59 (m, 6H)
1 1 1	LCMS (M+H) ⁺ = 643.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09–8.05 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.28–3.21 (m, 4H), 2.85–2.71 (m, 5H), 2.62–2.52 (m, 6H)
1 1 2	LCMS (M+H) ⁺ = 677.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08–8.05 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.54–2.50 (m, 4H)
1 1 3	LCMS (M+H) ⁺ = 629.1. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08–8.05 (m, 4H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.55–2.52 (m, 4H)
1 1 4	LCMS (M+H) ⁺ = 549.3. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.71 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61–3.30 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.10–2.91 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.65–2.43 (m, 2H), 2.40–2.33 (m, 2H), 2.22–2.05 (m, 8H), 1.81–1.66 (m, 5H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H)

10

20

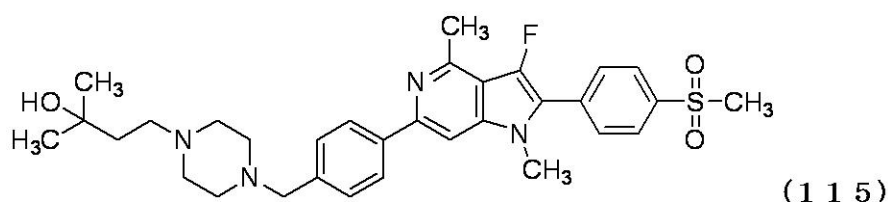
【0 2 4 1】

実施例 1 1 5

4-(4-(4-(3-フルオロ-1,4-ジメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール

30

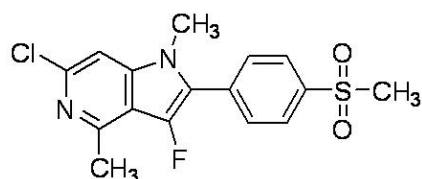
【化 1 0 3】



工程 1。6-クロロ-3-フルオロ-1,4-ジメチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン

40

【化 1 0 4】



攪拌中の 6-クロロ-1,4-ジメチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-ピロロ[3,2-c]ピリジン(500 mg、1.49 mmol)の DMF (6 mL) 溶液に、セレクトフルオール(158 mg、0.45 mmol)を加えた。反応混合物を窒素で 3 回脱気し、室温で一

50

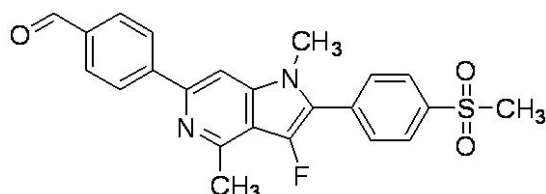
夜撹拌した。粗製混合物をフラッシュ-HPLC(カラム：C18；移動相A：水(0.05% TFA)、移動相B：ACN；流速：40 mL/分；勾配：5% Bを30分間で；波長：254/210 nm)により精製して、表題化合物(120 mg、23%収率)を明橙色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14-8.09 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 601.5

【0242】

工程2。4-[3-フルオロ-1,4-ジメチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]ベンズアルデヒド

【化105】

10



撹拌中の6-クロロ-3-フルオロ-1,4-ジメチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン(120 mg、0.34 mmol)の1,4-ジオキサン(3 mL)および水(0.5 mL)溶液に、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド(158 mg、0.68 mmol)、K₂CO₃(141 mg、1.02 mmol)およびPd(PPh₃)₄(39 mg、0.03 mmol)を加えた。得られた溶液を90℃で一夜、窒素雰囲気下撹拌した。反応をLCMSでモニターした。反応混合物を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM/メタノール=20/1)で精製して、表題化合物(110 mg、62.2%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.16-8.11 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.92-7.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 423.2

20

【0243】

工程3。実施例115

4-[3-フルオロ-1,4-ジメチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]ベンズアルデヒド(50 mg、0.12 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、2-メチル-4-ピペラジン-1-イル-ブタン-2-オール(61 mg、0.36 mmol)および酢酸(0.01 mL)を加えた。室温で1時間撹拌後、混合物にNaBH(OAc)₃(75 mg、0.36 mmol)を加えた。2時間撹拌後、混合物を水(50 mL)で希釈し、DCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(カラム：XBridge Prep C18 OBDカラム、19×150 mm、5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流速：20 mL/分；勾配：40% Bを4.5分間、50% B；波長：254/210 nm；RT1(分)：4.35；)により精製して、表題化合物(15.8 mg、22.6%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (dd, J = 14.7, 8.0 Hz, 4H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.60-2.41 (m, 8H), 1.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 579.2

30

40

【0244】

実施例116

4-[4-[[4-[1-シクロプロピル-4-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-メチル-ブタン-2-オール

50

CC(C)(O)CCN1CCN(CC1Cc2ccc(cc2)-c3cc4c(c5cc(C)cnc5c3C6CC6)ccc4S(=O)(=O)C)cc (116)

(1 1 6)

10

Cc1nc(Cl)ccc2c1n(c2)C3CC3-c4ccc(cc4)S(=O)(=O)C

20

30

CC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)C3=C(C=C4C(=C(C=C5C(=C(C=C(C=C5)C(=O)O)C=C4N3C5C(C)C=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)C=O)C)C)C

40

【0246】

工程3。実施例116

4-[1-シクロプロピル-4-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]ベンズアルデヒド(50 mg、0.12 mmol)のDCM(4 mL)溶液に、2-メチル-4-ピペラジン-1-イル-ブタン-2-オール(100 mg、0.58 mmol)および酢酸(0.01 mL)を加えた。室温で2時間攪拌後、混合物にNaBH(OAc)₃(123 mg、0.58 mmol)を加えた。1時間攪拌後、混合物を水(50 mL)で希釈し、DCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(カラム:XBridge Prep C18 OBDカラム、19×150 mm、5 μm; 移動相A:水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B:ACN; 流速:20 mL/分; 勾配:40%Bを4.5分間、65%B; 波長:254/210 nm)により精製して、表題化合物(16 mg、22.9%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.07 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 7.97-7.83 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.55-7.36 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.95-2.18 (m, 13H), 1.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (dd, J = 7.4, 5.6 Hz, 2H), 0.72-0.58 (m, 2H). LCMS (M+H)⁺ = 587.2

10

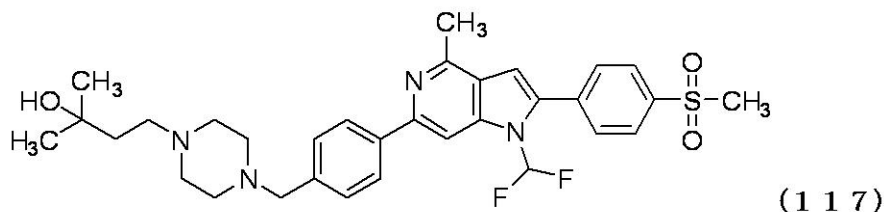
【0247】

実施例117

4-[4-[[4-[1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-メチル-ブタン-2-オール

20

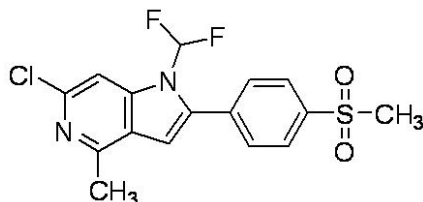
【化109】



30

工程1。6-クロロ-1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化110】



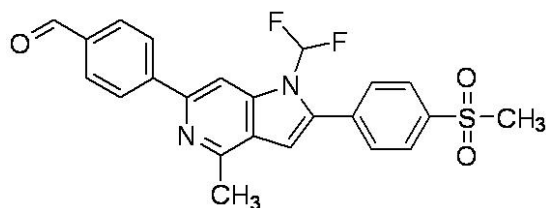
40

攪拌中の6-クロロ-4-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(200 mg、0.62 mmol)のDMF(5 mL)溶液に、NaH(30 mg、1.25 mmol)を0℃で加えた。室温で10分間攪拌後、2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテートナトリウム(190 mg、1.25 mmol)のDMF(2 mL)溶液を混合物に加えた。得られた溶液を室温で10分間攪拌し、次いで80℃で攪拌した。1時間後、混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物をフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 3:2)により精製して、表題化合物(120 mg、51.9%収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15-8.08 (m, 2H), 8.08-7.75 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.2

50

1 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 371.1
【0248】

工程2。4-[1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]ベンズアルデヒド
【化111】



攪拌中の6-クロロ-1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン(120mg、0.32mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)および水(0.5mL)溶液に、K₂CO₃(134mg、0.97mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド(150mg、0.65mmol)およびPd(PPh₃)₄(37mg、0.03mmol)を加えた。得られた溶液を窒素で3回脱気し、90℃で窒素雰囲気下攪拌した。2時間後、反応物を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 3:2)により精製して、表題化合物(110mg、72.8%収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22-8.02 (m, 5H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.82 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 441.1

【0249】

工程3。実施例117

4-[1-(ジフルオロメチル)-4-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]ベンズアルデヒド(50mg、0.11mmol)のDCM(4mL)溶液に、2-メチル-4-ピペラジン-1-イル-ブタン-2-オール(98mg、0.57mmol)および酢酸(0.01mL)を加えた。室温で1時間攪拌後、混合物にNaBH(OAc)₃(120mg、0.57mmol)を加えた。18時間攪拌後、混合物を水(50mL)で希釈し、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(カラム:XBridge Prep C18 OBDカラム、19×150mm、5μm; 移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B:ACN; 流速:20mL/分; 勾配:55%Bを4.5分間、80%B; 波長:254/210nm)により精製して、表題化合物(20.5mg、30.1%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25-8.05 (m, 2H), 8.00-7.51 (m, 6H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10-2.05 (m, 13H), 1.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 597.2

【0250】

実施例118

2-[6-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]プロパン-2-オール

10

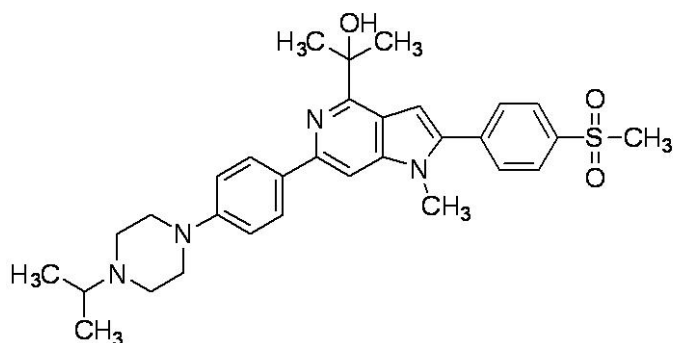
20

30

40

50

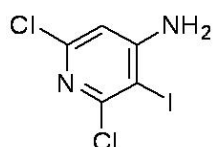
【化 1 1 2】



10

工程 1。2,6-ジクロロ-3-ヨード-ピリジン-4-アミン

【化 1 1 3】



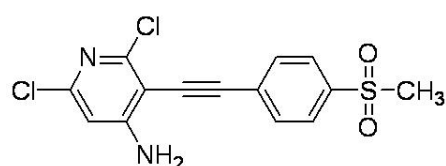
2,6-ジクロロピリジン-4-アミン(1 g、6.13 mmol)の酢酸(10 mL)溶液に、K O A c (602 mg、6.13 mmol)および I C l (1.99 g、12.27 mmol)を加えた。得られた溶液を室温撹拌した。4日後、混合物に水(15 mL)を加え、スラリーを濾過し、減圧下乾燥させて、表題化合物(1.6 g、86%収率)を明橙色固体として得た。¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 6.59 (s, 1H). LCMS (M+H)⁺ = 288.9

20

【0 2 5 1】

工程 2。2,6-ジクロロ-3-[2-(4-メチルスルホニルフェニル)エチニル]ピリジン-4-アミン

【化 1 1 4】



30

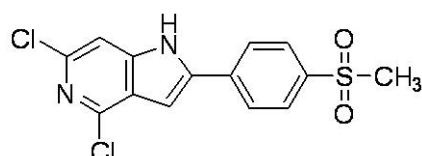
2,6-ジクロロ-3-ヨード-ピリジン-4-アミン(600 mg、2.08 mmol)の DMF (5 mL)溶液に、1-エチニル-4-メチルスルホニルベンゼン(450 mg、2.49 mmol)、P d (P P h₃)₂ C l₂ (145 mg、0.21 mmol)、C u I (40 mg、0.21 mmol)および T E A (630 mg、6.23 mmol)を加えた。得られた溶液を窒素で3回脱気し、90℃で撹拌した。4時間後、混合物を塩化アンモニウム溶液(60 mL)で希釈し、E t O A c (3×60 mL)で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下濃縮した。LCMS (M+H)⁺ = 341.1

40

【0 2 5 2】

工程 3。4,6-ジクロロ-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化 1 1 5】



撹拌中の 2,6-ジクロロ-3-[2-(4-メチルスルホニルフェニル)エチニル]ピリ

50

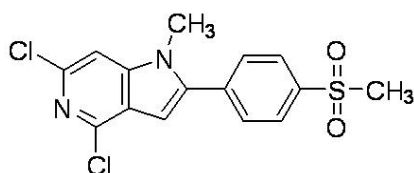
ジン-4-アミン(708 mg、2.07 mmol)のDMF(5 mL)溶液に、*t*-BuOK(466 mg、4.15 mmol)を0℃で加えた。得られた溶液を80℃で撹拌した。1時間後、混合物を水(60 mL)で希釈し、EtOAc(3×60 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を溶離剤として石油エーテル/EtOAc(1:1)を用いるシリカゲルカラムに付して、表題化合物(335 mg、47.3%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 2H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.29 (s, 3H). LCMS (*M*+H)⁺ = 340.9

【0253】

工程4。4,6-ジクロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

10

【化116】



撹拌中の4,6-ジクロロ-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン(335 mg、0.98 mmol)のDMF(4 mL)溶液に、Cs₂CO₃(640 mg、1.96 mmol)およびヨードメタン(153 mg、1.08 mmol)を加えた。得られた溶液を室温撹拌した。1時間後、固体を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、粗製残留物をフラッシュ-HPLC(カラム:C18; 移動相A:水(0.05% TFA)、移動相B:ACN; 流速:40 mL/分; 勾配:10%Bを20分間で; 波長:254/210 nm)により精製して、表題化合物(310 mg、88.9%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13-8.06 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). LCMS (*M*+H)⁺ = 355

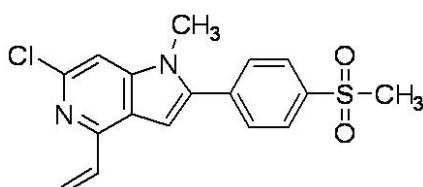
20

【0254】

工程5。6-クロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-ビニル-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン

30

【化117】



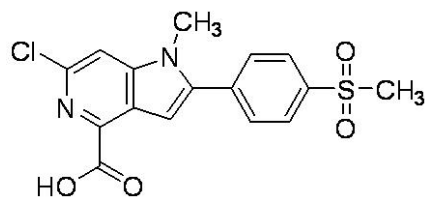
4,6-ジクロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-*c*]ピリジン(310 mg、0.87 mmol)の1,4-ジオキサン(3 mL)および水(0.5 mL)溶液に、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(161 mg、1.05 mmol)、K₂CO₃(361 mg、2.62 mmol)およびPdCl₂(dppf)(71 mg、0.09 mmol)を加えた。得られた溶液を窒素で3回脱気し、90℃で撹拌した。2時間後、混合物を減圧下濃縮し、粗製生成物をフラッシュ-HPLC(カラム:C18; 移動相A:水(0.05% TFA)、移動相B:ACN; 流速:40 mL/分; 勾配:5%Bを30分間で; 波長:254/210 nm)により精製して、表題化合物(190 mg、62.8%収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (s, 3H). LCMS (*M*+H)⁺ = 347

40

【0255】

50

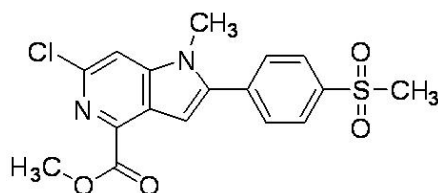
工程 6。6-クロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-カルボン酸
【化 1 1 8】



攪拌中の 6-クロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-ビニル-ピロロ[3,2-c]ピリジン(185 mg、0.53 mmol)のアセトン(8 mL)溶液に、K₂MnO₄(168 mg、1.07 mmol)の水(2 mL)溶液を 0℃で滴下した。得られた溶液を 0℃で攪拌した。2 時間後、混合物を減圧下濃縮し、フラッシュ-HPLC(カラム：pC18；移動相 A：水(0.05% TFA)、移動相 B：ACN；流速：50 mL/分；勾配：5% B を 15 分間で；波長：254/210 nm)により精製して、表題化合物(110 mg、55.2% 収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.35 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 365

【0 2 5 6】

工程 7。メチル 6-クロロ-1-メチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-カルボキシレート
【化 1 1 9】

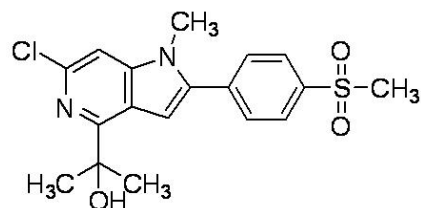


6-クロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-カルボン酸(105 mg、0.29 mmol)のメタノール(5 mL)溶液に、20 滴の H₂SO₄を加えた。得られた溶液を 65℃で 5 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配し、DCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、表題化合物(110 mg 粗製)を赤色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 379

【0 2 5 7】

工程 8。2-[6-クロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]プロパン-2-オール

【化 1 2 0】



メチル 6-クロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-カルボキシレート(50 mg、0.13 mmol)の THF (1.5 mL)溶液を窒素で 3 回脱気した。プロモ(メチル)マグネシウム(ジエチルエーテル中 3 M 溶液)(1.5 mL、0.4 mmol)を、溶液に 0℃で加えた。得られた溶液を 0℃で 2 時間攪拌し、その後塩化アンモニウム溶液で反応停止させた。反応混合物を水(30 mL)で希釈し、DCM(

3 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮し、溶離剤として石油エーテル／EtOAc(1 : 1)を用いるシリカゲルカラムに付して、表題化合物(25 mg、47.6%収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.70 (s, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 379.1

【0258】

工程9。実施例118

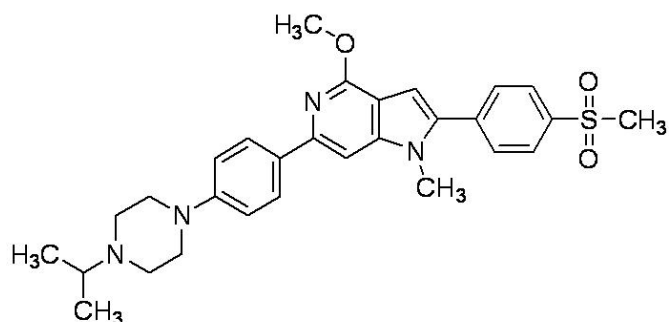
2-[6-クロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]プロパン-2-オール(25 mg、0.07 mmol)の1,4-ジオキサン(1.5 mL)および水(0.3 mL)溶液に、1-イソプロピル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピペラジン(43 mg、0.13 mmol)、K₃PO₄(42 mg、0.2 mmol)およびXphos-Pd-G₃(6 mg、0.01 mmol)を加えた。得られた溶液を窒素で3回脱気し、90℃で撹拌した。18時間後、混合物を減圧下濃縮し、粗製生成物を分取HPLC(カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30 × 150 mm、5 μm；移動相A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流速：25 mL/分；勾配：45% Bを5.2分間、75% B；波長：210 nm)により精製して、表題化合物(13.6 mg、37.3%収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.20-7.90 (m, 4H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.88-6.56 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50-3.30 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.90-2.67 (m, 5H), 1.74 (s, 6H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 547.2

【0259】

実施例119

6-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-4-メトキシ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン

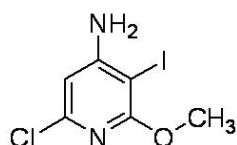
【化121】



(119)

工程1。6-クロロ-3-ヨード-2-メトキシ-ピリジン-4-アミン

【化122】



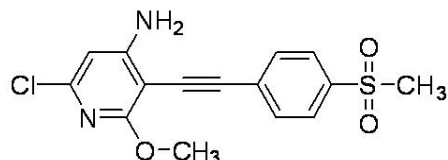
撹拌中の2-クロロ-6-メトキシ-ピリジン-4-アミン(500 mg、3.15 mmol)の酢酸(5 mL)溶液に、クロラミン-T(1.07 g、4.73 mmol)およびNaI(709 mg、4.73 mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌し、次いで2 M 水酸化ナトリウム溶液(60 mL)および酢酸エチルを反応溶液に加え、層を分配し、水相を酢酸エチル(3 × 60 mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残留物をフラッシュ-HPLC(カラム：C18；移動相A：水(1

0 mmol/L NH_4HCO_3), 移動相 B: ACN; 流速: 40 mL/分; 勾配: 5% B を 23 分間で; 波長: 254/210 nm) により精製して、表題化合物 (470 mg、51.6% 収率) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.44 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 285

【0260】

工程 2. 6-クロロ-2-メトキシ-3-[2-(4-メチルスルホニルフェニル)エチニル]ピリジン-4-アミン

【化123】



10

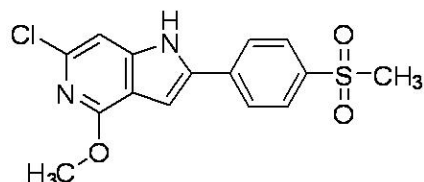
攪拌中の 6-クロロ-3-ヨード-2-メトキシ-ピリジン-4-アミン (400 mg、1.41 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、1-エチニル-4-メチルスルホニル-ベンゼン (304 mg、1.69 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (98 mg、0.14 mmol)、 CuI (27 mg、0.14 mmol) および TEA (427 mg、4.22 mmol) を加えた。得られた溶液を窒素で 3 回脱気し、100°C で攪拌した。3 時間後、混合物を塩化アンモニウム溶液 (60 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 337.1

20

【0261】

工程 3. 6-クロロ-4-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化124】



30

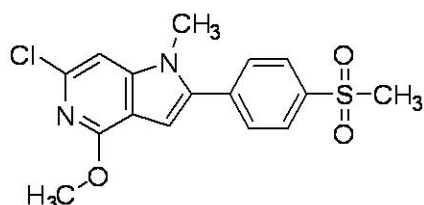
攪拌中の 6-クロロ-2-メトキシ-3-[2-(4-メチルスルホニルフェニル)エチニル]ピリジン-4-アミン (粗製) の DMF (5 mL) 溶液に、*t*-BuOK (315 mg、2.81 mmol) を 0°C で加えた。得られた溶液を 80°C で攪拌した。1 時間後、混合物を水 (60 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を溶離剤として石油エーテル/EtOAc (3:2) を用いるシリカゲルカラムに付して、表題化合物 (160 mg、32.3% 収率) を明黄色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.35 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.26 (s, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 337

40

【0262】

工程 4. 6-クロロ-4-メトキシ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化125】



50

攪拌中の6-クロロ-4-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(160 mg、0.48 mmol)のDMF(3 mL)溶液に、Cs₂CO₃(310 mg、0.95 mmol)およびヨードメタン(74 mg、0.52 mmol)を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次いで混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を溶離剤として石油エーテル/EtOAc(2:1)を用いるシリカゲルカラムに付して、表題化合物(160 mg、96%収率)を明橙色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08-8.02 (m, 2H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.43 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 351.1

10

【0263】

工程5。実施例119

攪拌中の6-クロロ-4-メトキシ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン(50 mg、0.14 mmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)および水(0.4 mL)溶液に、K₃PO₄(90 mg、0.43 mmol)、1-イソプロピル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピペラジン(94 mg、0.29 mmol)およびXphos-Pd-G₃(12 mg、0.01 mmol)を加えた。得られた溶液を窒素で3回脱気し、90℃で攪拌した。3日後、混合物を減圧下濃縮し、粗製生成物を分取HPLC(カラム:XBridge Prep C18 OBDカラム、19×150 mm、5 μm; 移動相A:水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B:ACN; 流速:20 mL/分; 勾配:50%Bを4.5分間、70%B; 波長:254/210 nm)により精製して、表題化合物(10 mg、13.2%収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.45-3.26 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.91-2.69 (m, 5H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 519.2

20

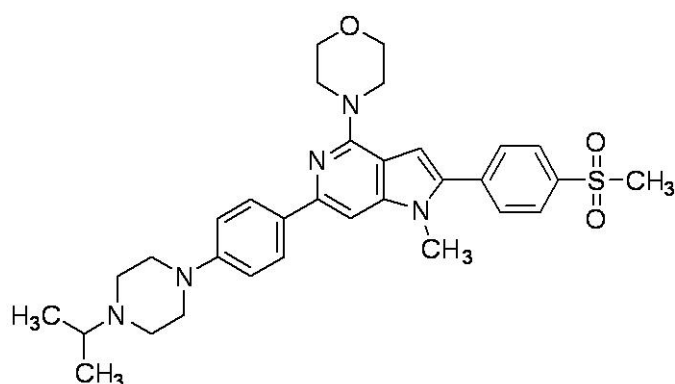
【0264】

実施例120

4-[6-[4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル]-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]モルホリン

30

【化126】

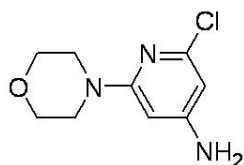


(120)

40

工程1。2-クロロ-6-モルホリノーピリジン-4-アミン

【化127】



50

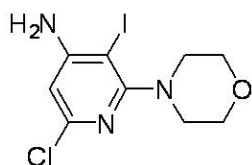
2,6-ジクロロピリジン-4-アミン(1 g、6.13 mmol)およびモルホリン(0.53 g、6.13 mmol)のDMSO(10 mL)溶液に、DIEA(3.21 mL、18.4 mmol)を加えた。得られた混合物を90℃で攪拌した。2時間後、混合物を室温に冷却し、水(200 mL)で希釈し、EtOAc(200 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を次の条件の逆フラッシュクロマトグラフィー(カラム、C18シリカゲル; 移動相、ACNおよび水(0.05% NH₄HCO₃))、10% ACNにより精製して、勾配を20分間; 検出器、UV 254 nm)で精製して、表題化合物(0.81 g、60.3%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₆) δ 6.05 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.66 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.27 (t, J = 4.9 Hz, 4H). LCMS (M+H)⁺ = 213.9

10

【0265】

工程2. 6-クロロ-3-ヨード-2-モルホリノーピリジン-4-アミン

【化128】



攪拌中の2-クロロ-6-モルホリノーピリジン-4-アミン(810 mg、3.79 mmol)のエタノール(10 mL)溶液に、Ag₂SO₄(1.17 g、3.79 mmol)およびI₂(1.06 g、4.17 mmol)を、0℃で加えた。得られた溶液を18時間攪拌し、その後混合物を水(200 mL)で希釈し、EtOAc(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を溶離剤として石油エーテル/EtOAc(2:1)を用いるシリカゲルカラムに付して、表題化合物(900 mg、69.9%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₆) δ 6.12 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.65 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.26 (t, J = 4.9 Hz, 4H). LCMS (M+H)⁺ = 339.9

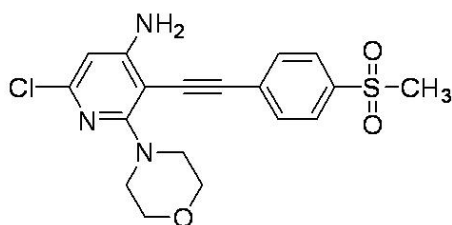
20

【0266】

工程3. 6-クロロ-3-[2-(4-メチルスルホニルフェニル)エチニル]-2-モルホリノーピリジン-4-アミン

30

【化129】



攪拌中の6-クロロ-3-ヨード-2-モルホリノーピリジン-4-アミン(500 mg、1.47 mmol)のDMF(5 mL)溶液に、1-エチニル-4-メチルスルホニルベンゼン(291.9 mg、1.62 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(170.1 mg、0.15 mmol)、CuI(27.9 mg、0.15 mmol)およびTEA(0.77 mL、4.42 mmol)を加えた。得られた混合物を窒素で3回脱気した、次いで100℃で窒素雰囲気下攪拌した。2時間後、混合物を水(100 mL)で希釈し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮して、表題化合物(600 mg粗製)を褐色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 392.1

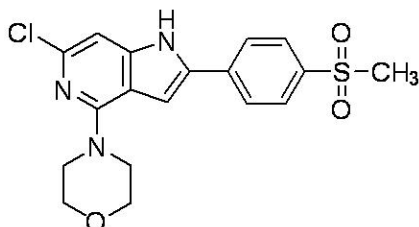
40

【0267】

工程4. 4-[6-クロロ-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-イル]モルホリン

50

【化 1 3 0】



攪拌中の 6-クロロ-3-[2-(4-メチルスルホニルフェニル)エチニル]-2-モル
 ホリノーピリジン-4-アミン(500 mg、1.28 mmol)の DMF (5 mL) 溶液に、
 t-BuOK (436.3 mg、3.83 mmol) を加えた。得られた混合物を窒素で 3 回脱気
 した、次いで 80℃ で、窒素下攪拌した。2 時間後、混合物を水(100 mL)で希釈し、
 EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄
 で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を溶離剤として石油エーテル/EtOAc (1
 : 1) を用いるシリカゲルカラムに付して、表題化合物(80 mg、16% 収率)を黄色固体
 として得た。LCMS (M+H)⁺ = 392.1

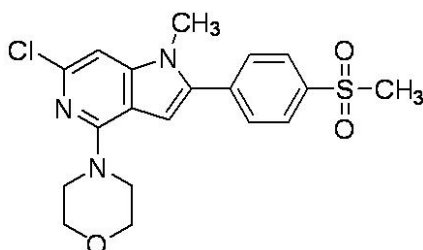
10

【0 2 6 8】

工程 5。4-[6-クロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,
 2-c]ピリジン-4-イル]モルホリン

【化 1 3 1】

20



攪拌中の 4-[6-クロロ-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ピロロ[3,
 2-c]ピリジン-4-イル]モルホリン(140 mg、0.36 mmol)の DMF (2 mL) 溶
 液に、MeI (101.4 mg、0.71 mmol) および Cs₂CO₃ (232.2 mg、0.71
 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、その後混合物を水(50 mL)で希
 釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂S
 O₄ で乾燥させ、減圧下濃縮して、表題化合物(100 mg 粗製)を黄色固体として得た。L
 CMS (M+H)⁺ = 406.1

30

【0 2 6 9】

工程 6。実施例 1 2 0

4-[6-クロロ-1-メチル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3, 2-
 c]ピリジン-4-イル]モルホリン(70 mg、0.17 mmol) および 1-イソプロピル-
 4-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニ
 ル]ピペラジン(113.9 mg、0.34 mmol)の 1, 4-ジオキサン(2 mL) および水(0.
 5 mL) 溶液に、Xphos-Pd-G₃ (14.5 mg、0.02 mmol) および K₂CO₃ (71.4 mg、0.52 mmol) を加えた。得られた混合物を窒素で 3 回脱気した、次いで 9
 0℃ で、窒素下攪拌した。2 時間後、混合物を室温に冷却し、次の条件の逆フラッシュク
 ロマトグラフィー(カラム、C18 シリカゲル；移動相、ACN および水(0.05% T F
 A)、10% ACN ~ 70% ACN 勾配を 20 分間；検出器、UV 254 nm)により精
 製した。生成物を分取 HPLC (カラム：X Bridge Prep C18 OBD カラム、19×1
 50 mm、5 μm；移動相 A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN
 ；流速：20 mL/分；勾配：50% B を 4.5 分間、65% B；波長：254/210 n
 m)により精製して、表題化合物(35.6 mg、35.5% 収率)を黄色固体として得た。¹H

40

50

NMR (400 MHz, メタノール- d_6) δ 8.14-7.82 (m, 6H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.88-3.71 (m, 7H), 3.57-3.49 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.16 (m, 4H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.60 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 574.2

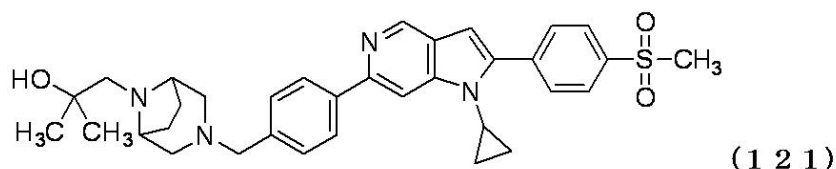
【0270】

実施例 121

1-[3-[[4-[1-シクロプロピル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]フェニル]メチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール

【化132】

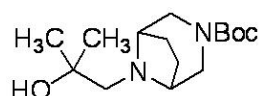
10



工程 1。tert-ブチル 8-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート

【化133】

20



tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート(1 g、4.71 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に、1-クロロ-2-メチル-プロパン-2-オール(1.53 g、14.13 mmol)および DIEA (2.45 g、18.84 mmol)を加えた。得られた溶液を 100 °C で 20 時間攪拌し、その後反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下除去し、溶離剤としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(780 mg、58.2% 収率)を明黄色 oil として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.99 (s, 1H), 3.57 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.08 (s, 6H). LCMS (M+H)⁺ = 285.3

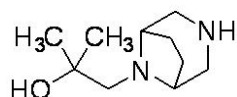
30

【0271】

工程 2。1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール

【化134】

40



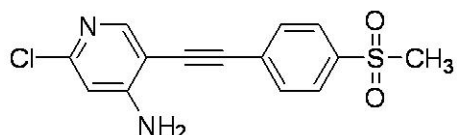
攪拌中の tert-ブチル 8-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラート(780 mg、2.74 mmol)の DCM (4 mL)およびメタノール(0.5 mL)溶液に、1,4-ジオキサン中 4 M HCl (1.5 mL)を加えた。得られた溶液を室温で 3 日攪拌し、その後混合物を減圧下濃縮して、表題化合物(600 mg 粗製)を白色固体として得た。LCMS (M+H)⁺ = 185.2

【0272】

工程 3。2-クロロ-5-[2-(4-メチルスルホニルフェニル)エチニル]ピリジン-4-アミン

50

【化 1 3 5】



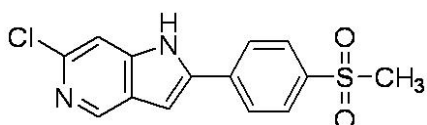
2-クロロ-5-ヨード-ピリジン-4-アミン(2 g、7.86 mmol)のDMF(20 mL)溶液に、1-エチニル-4-メチルスルホニルベンゼン(1.7 g、9.43 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(550 mg、0.79 mmol)、CuI(150 mg、0.79 mmol)およびTEA(2.39 g、23.58 mmol)を加えた。得られた溶液を窒素で3回脱気し、100℃で攪拌した。3時間後、混合物を塩化アンモニウム溶液(100 mL)で希釈し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。LCMS (M+H)⁺ = 306.9

10

【0 2 7 3】

工程4。6-クロロ-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化 1 3 6】



20

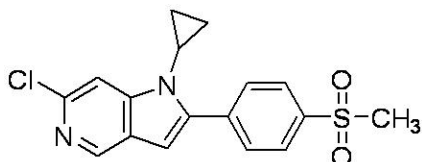
2-クロロ-5-[2-(4-メチルスルホニルフェニル)エチニル]ピリジン-4-アミン(2.4 g、7.82 mmol)のDMF(20 mL)溶液に、t-BuOK(2.63 g、23.47 mmol)を、0℃で加えた。得られた溶液を80℃で1時間攪拌し、その後混合物を水(100 mL)で希釈し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を溶離剤として石油エーテル/EtOAc(1:4)を用いるシリカゲルカラムに付して、表題化合物(920 mg、38.3%収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H). LCMS (M+H)⁺ = 306.9

30

【0 2 7 4】

工程5。6-クロロ-1-シクロプロピル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン

【化 1 3 7】



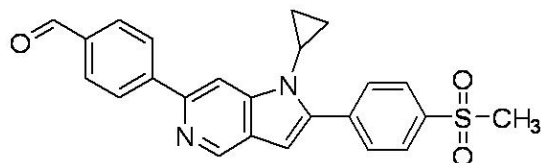
6-クロロ-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(500 mg、1.63 mmol)のDCE(10 mL)溶液に、Na₂CO₃(518 mg、4.89 mmol)、シクロプロピルボロン酸(420 mg、4.89 mmol)、Cu(OAc)₂(388 mg、2.44 mmol)および2,2'-ビピリジン(382 mg、2.44 mmol)を加えた。得られた溶液を60℃で3日攪拌した。次いで、混合物を水(60 mL)で希釈し、DCM(3×60 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下濃縮し、フラッシュ-HP LC(カラム: C18; 移動相A: 水(0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流速: 50 mL/分; 勾配: 10%Bを20分間、254/210 nm)により精製して、表題化合物(230 mg、40.7%収率)を褐色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 4H), 7.65 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.77 (dt, J = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.0

40

50

5 (dd, $J = 7.4, 5.4$ Hz, 2H), 0.63-0.51 (m, 2H). LCMS ($M+H$)⁺ = 347.1
【0275】

工程6。4-[1-シクロプロピル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]ベンズアルデヒド
【化138】



6-クロロ-1-シクロプロピル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン(230 mg、0.66 mmol)の1,4-ジオキサン(4 mL)および水(0.8 mL)溶液に、 K_3PO_4 (422 mg、1.99 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド(308 mg、1.33 mmol)およびXphos-Pd-G3(56 mg、0.07 mmol)を加えた。得られた溶液を窒素で3回脱気し、90℃で1時間攪拌した。次いで、混合物を水(50 mL)で希釈し、DCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮し、フラッシュHPLC(カラム：C18カラム；移動相A：水(0.05% TFA)、移動相B：ACN；流速：50 mL/分；勾配：5% Bを12分間で；波長：254/210 nm)により精製して、表題化合物(135 mg、47.8%収率)を明黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.15 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 3H), 8.13-8.08 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 3.90 (tt, $J = 7.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.27-1.20 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H). LCMS ($M+H$)⁺ = 417.2

【0276】

工程7。実施例121

4-[1-シクロプロピル-2-(4-メチルスルホニルフェニル)ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-イル]ベンズアルデヒド(50 mg、0.12 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(66 mg、0.36 mmol)および酢酸(0.01 mL)を加えた。室温で3時間攪拌後、混合物に $NaBH(OAc)_3$ (76 mg、0.36 mmol)を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応次いで、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、DCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製生成物を分取HPLC(カラム：Kinetex EVO C18カラム、21.2×150、5 μ m；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B：ACN；流速：20 mL/分；勾配：40% Bを5.5分間、60% B；波長：254/210 nm)により精製して、表題化合物(8.6 mg、11.6%収率)を灰白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.85 (s, 1H), 8.06 (q, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.99-7.83 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.86-3.66 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.30-3.11 (m, 5H), 2.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.40 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.25-1.11 (m, 8H), 0.71-0.63 (m, 2H). LCMS ($M+H$)⁺ = 585.3

【0277】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

実施例 番号	構造
1 2 2	
1 2 3	
1 2 4	
1 2 5	
1 2 6	
1 2 7	
1 2 8	
1 2 9	
1 3 0	

10

20

30

40

【 0 2 7 8 】

50

【表 2 6】

1 2 2	LCMS (M+H) ⁺ = 565.1. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.68 (s, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.34 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)
1 2 3	LCMS (M+H) ⁺ = 573.2. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.07 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 7.98-7.84 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.75-2.55 (m, 8H), 2.34 (s, 2H), 1.21-1.09 (m, 8H), 0.73-0.62 (m, 2H)
1 2 4	LCMS (M+H) ⁺ = 583.2. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.00-7.52 (m, 6H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.79-2.45 (m, 8H), 2.34 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)
1 2 5	LCMS (M+H) ⁺ = 561.3. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.20-7.92 (m, 4H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.80-2.30 (m, 9H), 1.75 (s, 6H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
1 2 6	LCMS (M+H) ⁺ = 533.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.49-2.33 (m, 8H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
1 2 7	LCMS (M+H) ⁺ = 588.3. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10-7.90 (m, 6H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.93-3.70 (m, 7H), 3.67-3.42 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.49-2.33 (m, 8H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
1 2 8	LCMS (M+H) ⁺ = 559.3. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13-7.89 (m, 7H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.68-2.50 (m, 4H), 2.49-2.32 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 1.15-1.07 (m, 8H), 0.63-0.60 (m, 2H)
1 2 9	LCMS (M+H) ⁺ = 573.4. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.13-8.03 (m, 7H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 8H), 1.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.15-1.08 (m, 8H), 0.63-0.59 (m, 2H)
1 3 0	LCMS (M+H) ⁺ = 585.4. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.24-7.90 (m, 7H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.66 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.00-1.65 (m, 4H), 1.28-0.90 (m, 8H), 0.75-0.50 (m, 2H)

10

20

30

40

【0279】

生物学的アッセイ

本発明の化合物の薬理学的性質を、いくつかの生物学的アッセイにより確認し得る。次の例示的生物学的アッセイを、本発明の化合物で行っている。

【0280】

TLR7／8／9阻害レポーターアッセイ

ヒトTLR7、TLR8またはTLR9受容体を過剰発現するHEK-BlueTM細胞(Invivogen)を使用して、5個のNF-κBおよびAP-1結合部位に融合したIFN-β最小プロモーターの制御下の誘導性SEAP(分泌型胚アルカリホスファターゼ)レポータ

50

ー遺伝子を使用して、これらの受容体の阻害剤をスクリーニングした。簡潔には、細胞をグライナー384ウェルプレートに播種し(ウェルあたりTLR7は15000細胞、TLR8は20,000細胞およびTLR9は25,000細胞)、次いで化合物のDMSO溶液で処理して、0.05 nM～50 μM範囲の最終用量応答濃度とする。化合物の30分間の室温での前処理後、細胞をTLR7リガンド(最終濃度7.5 μMのガーディキモド)、TLR8リガンド(最終濃度15.9 μMのR848)またはTLR9リガンド(最終濃度5 nMのODN2006)で刺激して、SEAP産生を誘導するNF-κBおよびAP-1を活性化する。22時間、37℃、5%CO₂でインキュベーション後、SEAPレベルを、製造業者の明細に従い、SEAP検出を可能とする細胞培養培地であるHEK-Blue™検出試薬(Invivogen)を加えて、決定する。パーセント阻害を、既知阻害剤で処理したウェルと比較して、アゴニストおよびDMSO単独で処理したウェルに存在するHEK-Blueシグナルの%減少として決定する。

10

20

30

40

50

【0281】

【表 2 7】

実施例 番号	TLR 9 IC ₅₀ (μM)	TLR 7 IC ₅₀ (μM)	TLR 8 IC ₅₀ (μM)
1	0.161	1.7	21.0
2	0.157	2.7	29.0
3	0.082	3.3	37.7
4	0.243	9.5	23.5
5	0.133	8.2	>50
6	0.296	8.0	23.3
7	0.111	>50	5.2
8	0.058	6.8	25.9
9	0.021	2.9	1.5
10	0.066	13.8	5.2
11	0.020	1.5	21.4
12	0.036	n.d.	n.d.
13	0.191	17.3	>50
14	0.313	8.2	>50
15	0.039	14.0	>50
16	0.084	5.7	47.9
17	0.019	2.3	>50
18	0.194	13.6	>50
19	0.130	5.2	>50
20	0.153	9.2	>50
21	0.603	26.0	>50
22	1.570	9.7	>50
23	1.110	>50	>50
24	0.059	3.2	3.8
25	0.197	4.5	>50
26	0.009	7.3	1.2
27	0.045	2.6	1.5
28	0.269	>50	20.5
29	0.399	14.4	8.2
30	0.579	n.d.	n.d.
31	0.072	1.5	1.7
32	0.170	1.4	>50
33	0.027	3.2	>50
34	0.010	2.2	>50
35	0.71	16.8	>25
36	0.059	4.7	>25

10

20

30

40

50

【表 2 8】

37	0.057	11.7	>25
38	0.056	2.6	11.8
39	0.672	n.d.	n.d.
40	0.098	n.d.	n.d.
41	0.236	4.9	>16.7
42	0.346	n.d.	n.d.
43	0.079	6.2	2.7
44	0.096	0.64	1.2
45	0.068	0.75	n.d.
46	0.213	n.d.	n.d.
47	0.077	14.7	>25
48	0.385	2.1	>25
49	6.76	n.d.	n.d.
50	2.41	n.d.	n.d.
51	0.044	n.d.	n.d.
52	0.202	n.d.	n.d.
53	0.021	>50	>50
54	0.042	4.6	>50
55	2.81	5.7	>50
56	0.270	18.5	13.2
57	0.046	6.0	7.5
58	0.107	8.2	17.8
59	0.772	12.9	17.2
60	0.064	5.4	4.6
61	0.109	3.1	0.86
62	0.105	n.d.	n.d.
63	0.146	n.d.	n.d.
64	0.0064	n.d.	n.d.
65	0.136	n.d.	n.d.
66	0.136	n.d.	n.d.
67	0.025	n.d.	n.d.
68	0.299	n.d.	n.d.
69	0.078	23.7	>25
70	0.260	>25	>25
71	0.003	n.d.	n.d.
72	0.411	n.d.	n.d.
73	0.359	n.d.	n.d.
74	0.058	1.6	19.4
75	0.075	2.2	9.6
76	0.053	0.6	18.3
77	0.126	1.9	19.2
78	0.147	2.7	9.4
79	0.035	2.7	9.5
80	7.28	n.d.	n.d.

10

20

30

40

50

【表 2 9】

8 1	0.6 7 0	n.d.	n.d.
8 2	0.3 2 9	6.4	> 5 0
8 3	2.3 0	n.d.	n.d.
8 4	0.6 2 6	n.d.	n.d.
8 5	2.4 0	n.d.	n.d.
8 6	1.0 7	n.d.	n.d.
8 7	0.0 7 3	2.2	4.0
8 8	0.1 1 4	6.5	1 0.5
8 9	0.2 2 6	> 5 0	> 5 0
9 0	0.1 4 1	7.8	2 2.1
9 1	0.7 3 5	3 0.8	1.3
9 2	0.1 0 9	7.0	> 5 0
9 3	1.4 3	9.9	> 5 0
9 4	0.1 4 3	3.6	2.5
9 5	0.5 3 7	3.2	2.7
9 6	0.1 6 2	2.9	4.1
9 7	0.2 0 2	3.8	5.3
9 8	0.2 1 2	0.7	> 5 0
9 9	0.2 5 0	1.5	6.0
1 0 0	0.1 8 4	7.1	1.3
1 0 1	0.1 1 6	5.7	5.1
1 0 2	0.1 2 7	5.5	1.0
1 0 3	0.2 9 6	n.d.	n.d.
1 0 4	0.1 6 1	2.2	2.1
1 0 5	0.0 5 2	1.1	0.2
1 0 6	0.0 4 7	1.5	0.7
1 0 7	0.0 1 8	2.1	2.7
1 0 8	0.2 0 4	1.7	1.5
1 0 9	0.1 8 8	1.3	1.1
1 1 0	0.0 5 8	n.d.	n.d.
1 1 1	0.1 1 3	n.d.	n.d.
1 1 2	0.0 8 7	n.d.	n.d.
1 1 3	0.1 5 3	n.d.	n.d.
1 1 4	0.0 4 7	1 4.2	> 5 0
1 1 5	0.6 1 5	1 6.0	2.1
1 1 6	0.0 5 9	3.2	1 9.0
1 1 7	0.5 5 7	7.8	1 6.7
1 1 8	0.0 5 7	1.7	8.1
1 1 9	0.5 4 3	n.d.	n.d.
1 2 0	0.5 5 3	n.d.	n.d.
1 2 1	0.1 2 9	0.6	> 5 0
1 2 2	0.1 0 3	1 7.1	3.7
1 2 3	0.0 8 5	3.7	1 7.6

10

20

30

40

50

【表 3 0】

1 2 4	0.4 5 1	> 5 0	> 5 0
1 2 5	0.1 3 3	3.1	1 1.3
1 2 6	1.2 6 0	n.d.	n.d.
1 2 7	0.4 2 2	n.d.	n.d.
1 2 8	0.1 1 5	2.8	7.9
1 2 9	0.1 1 8	3.6	5.6
1 3 0	0.0 9 2	1.9	6.4

10

n.d. : 測定せず

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/046434

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 C07D471/08 C07D487/08 C07D451/02 C07D451/04 A61K31/4439 A61P1/16 A61P1/18 A61P13/12 A61P11/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/126082 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 27 June 2019 (2019-06-27) page 117; example 9; table 1 page 151; example 256; table 1 page 154; example 278; table 1 page 155; examples 281, 282; table 1 page 204 - page 212; table 2 claims 1, 7, 8	1-16
A	WO 2018/089695 A1 (DYNAVAX TECH CORP [US]) 17 May 2018 (2018-05-17) page 97 - page 203; examples; tables; compounds claims 1, 10, 16, 17, 21, 22, 71, 84, 89, 96, 100, 105, 110, 118, 121, 123 and 137 ----- -/--	1-16
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 November 2021		Date of mailing of the international search report 12/11/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cortés Suárez, José

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/046434

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/088045 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 18 June 2015 (2015-06-18) page 101 - page 272; examples; tables 1-20; compounds claims 1, 3-8 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/046434

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019126082 A1	27-06-2019	AU 2018390543 A1	06-08-2020
		BR 112020011788 A2	24-11-2020
		CA 3085761 A1	27-06-2019
		CN 111699185 A	22-09-2020
		EA 202091508 A1	14-09-2020
		EP 3728253 A1	28-10-2020
		JP 2021507912 A	25-02-2021
		KR 20200101956 A	28-08-2020
		SG 11202005704R A	29-07-2020
		US 2020385382 A1	10-12-2020
		WO 2019126082 A1	27-06-2019

WO 2018089695 A1	17-05-2018	EP 3538513 A1	18-09-2019
		US 2019345161 A1	14-11-2019
		WO 2018089695 A1	17-05-2018

WO 2015088045 A1	18-06-2015	CA 2933466 A1	18-06-2015
		CN 105992766 A	05-10-2016
		EP 3080124 A1	19-10-2016
		JP 2016540013 A	22-12-2016
		US 2017008885 A1	12-01-2017
		WO 2015088045 A1	18-06-2015

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
	C 0 7 D 519/00	3 1 1

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 リウ, チュンジア

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 レゲイローレン, アリシア

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム (参考) 4C065 AA05 BB04 CC01 DD02 EE02 HH06 HH07 JJ01 JJ03 JJ08
KK04 KK09 LL01 PP03 PP04 PP07 PP10 PP12 PP13 PP15
4C072 MM02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA66 ZA75
ZA81 ZC33 ZC41