

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5643347号
(P5643347)

(45) 発行日 平成26年12月17日(2014.12.17)

(24) 登録日 平成26年11月7日(2014.11.7)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C 07 D 471/04	1 O 4 Z
A61K 31/437	(2006.01)	A 61 K 31/437	
A61K 31/4545	(2006.01)	A 61 K 31/4545	
A61K 31/444	(2006.01)	A 61 K 31/444	
A61K 31/496	(2006.01)	A 61 K 31/496	

請求項の数 23 (全 120 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-557516 (P2012-557516)
 (86) (22) 出願日 平成23年3月14日 (2011.3.14)
 (65) 公表番号 特表2013-529179 (P2013-529179A)
 (43) 公表日 平成25年7月18日 (2013.7.18)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2011/053818
 (87) 國際公開番号 WO2011/113798
 (87) 國際公開日 平成23年9月22日 (2011.9.22)
 審査請求日 平成24年11月14日 (2012.11.14)
 (31) 優先権主張番号 1004311.5
 (32) 優先日 平成22年3月15日 (2010.3.15)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

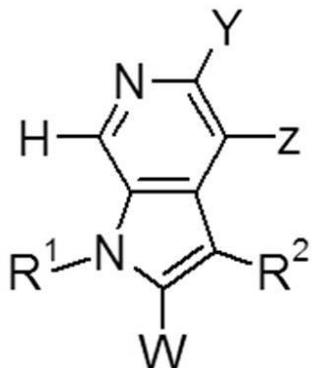
(73) 特許権者 512241841
 プロクシマゲン リミテッド
 イギリス国 イーシー1エム 3エルエヌ
 ロンドン ファーリンドン ロード 9
 1-93 サード フロア
 (74) 代理人 100079049
 弁理士 中島 淳
 (74) 代理人 100084995
 弁理士 加藤 和詳
 (74) 代理人 100085279
 弁理士 西元 勝一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規酵素阻害化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらのN-オキシド：
【化1】

10

(I)

式中、

20

R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、シアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 $NR^{4A}R^{4B}$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、 $C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、および $NR^6S(O)_2R^5$ から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されたフェニルまたは6員のヘテロアリールであり。

R^2 は $BQ[R^3]_n$ または BR^3 であり、

式中 n は 1、2、3、または 4 であり、

B は結合、O、または C_{1-3} アルキレンであり、

Q は飽和または部分不飽和の单環式 3 ~ 7 員ヘテロ環または C_{3-7} シクロアルキル環であり、

R^2 が $BQ[R^3]_n$ である場合、 R^3 は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシリ、オキソ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、シアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 $NR^{4A}R^{4B}$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、 $C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6S(O)_2R^5$ 、 $S(O)_2R^5$ 、フェニル C_{1-4} アルキルおよびヘテロアリール C_{1-4} アルキルから選択され、ここでいずれのフェニルまたはヘテロアリール残基も、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、シアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 $NR^{4A}R^{4B}$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、 $C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6S(O)_2R^5$ から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されており、

R^2 が BR^3 である場合、 R^3 はアミノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、シアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 $NR^{4A}R^{4B}$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NR^6S(O)_2R^5$ 、フェニル C_{1-4} アルキルおよびヘテロアリール C_{1-4} アルキルから選択され、ここでいずれのフェニルまたはヘテロアリール残基も、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、シアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 $NR^{4A}R^{4B}$ 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6S(O)_2R^5$ から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されており、ただし R^2 が BR^3 であり、かつ B が結合であり、かつ R^3 が $C(O)R^5$ である場合、 R^5 は水素になることはなく、

R^{4A} 、 R^{4B} および R^5 は各々独立に、水素、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、シアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルから選択され、あるいは R^{4A} および R^{4B} は、それらが結合する窒素と共に 環式アミノ

基を形成し、

R^6 は水素または C_{1-4} アルキルであり、
 Y は水素、ヒドロキシル、アミノ、 NHR^6 、 OCH_3 から選択され、
 Z は水素、フッ素、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル
 、 $CONH_2$ 、シアノ、 SO_2NH_2 、アミノ、 NHR^6 から選択され、
 W は H 、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキルから選択される。

【請求項 2】

B が結合またはメチレンである、請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 3】

R^1 がハロゲン、シアノ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、シアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ (C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 NR^4AR^4B から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されている、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 4】

R^1 がフルオロ、クロロ、および C_{1-4} アルキルから選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されたヘテロアリールである、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 5】

R^1 が、水素、フルオロ、クロロ、シアノ C_{1-4} アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルから選択される一つまたは複数の置換基により、パラ位、メタ位およびオルト位で所望により置換されたフェニルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 6】

R^2 が $BQ[R^3]_n$ であり、 Q が 7 員飽和または 7 員部分不飽和のヘテロ環式またはシクロアルキル環である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 7】

Q がホモモルホリン環、または架橋ホモモルホリン環であり、前記架橋がエチレンまたはプロピレンラジカルにより形成されている、請求項 6 に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 8】

Q が、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、シクロヘキシル、またはエチレンもしくはプロピレンラジカルにより形成された架橋を含む上記環のいずれかから選択される、請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 9】

R^2 がモルホリン 4 イル、モルホリン 4 イル メチル、オキソラン 3 イル、オキソラン 3 イル メチル、オキサン 4 イルメチル、オキサン 4 イル、またはテトラヒドロピリジニルであるか、または

R^2 がピペリジン 4 イル、ピペラジン 1 イル、ピペリジン 4 イル メチル、オキソピペラジン、またはピペラジン 1 イルメチルであり、そのいずれもが R^3 により環上、または 1 位の環窒素で所望により置換されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 10】

R^2 が、(i) ピペリジン 1 イルまたはピロリジン 1 イルであるか、
 (ii) モルホリンであるか、

10

20

30

40

50

(iii) シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである
、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、または
はそれらの N オキシド。

【請求項 1 1】

R^2 が、(i) 一または二置換されたアミノ基であり、前記置換基が C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、シアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルから選択される、または

10

(ii) C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、シアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキルまたはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルから選択される基である、請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 1 2】

R^{4A} および R^{4B} が、それらが結合する窒素と共に、ピペリジニル、ピペラジニル、N 置換ピペラジニル、モルホリニルまたはホモピペリジニル基から選択される環式アミノ基を形成する、請求項 1 に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

20

【請求項 1 3】

4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3 イル]
] 1, 2, 3, 6 テトラヒドロピリジン、

4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3 イル]
] ピペリジン 1 カルボン酸 tert ブチル、

1 (4 クロロフェニル) 3 ピペリジン 4 イル 1H ピロロ[2,3c]
] ピリジン、

N {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3
] シクロヘキシル} カルバミン酸 tert ブチル、

4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3 イル
] シクロヘキサン 1 アミン、

4 [1 (4 クロロ 2 メチルフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン
] 3 イル] シクロヘキサン 1 アミン、

1 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3
] イル] ピペリジン 1 イル} 2 (ジメチル アミノ)エタン 1 オン、

1 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3
] イル] ピペリジン 1 イル} 2 ヒドロキシエタン 1 オン、

2 アミノ 1 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]
] ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル} エタン 1 オン、

3 アミノ 1 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]
] ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル} プロパン 1 オン、

2 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3
] イル] ピペリジン 1 イル} エタン 1 オール、

4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3 イル
] 1 (1H ピラゾール 3 イルメチル) ピペリジン、

4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3 イル
] 1 [(1 メチル 1H ピラゾール 4 イル) メチル] ピペリジン、

3 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3
] イル] ピペリジン 1 イル} プロパンニトリル、

4 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3c]ピリジン 3

30

40

50

イル] ピペリジン 1 イル} ブタンニトリル、
 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 3 イル] メタノール、
 1 { [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 3 イル] メチル } 4 メチルピペラジン、
 4 { [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 3 イル] メチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t プチル、
 1 { [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 3 イル] メチル } ピペラジン、
 2 (1 { [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 10
 3 イル] メチル } ピペリジン 4 イル) エタン 1 オール、
 (1 { [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 3 イル] メチル } ピペリジン 4 イル) メタノール、
 4 { [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 3 イル] メチル } モルホリン、
 1 { [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 3 イル] メチル } ピペリジン 4 オール、
 2 ({ [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 3
 イル] メチル } アミノ) エタン 1 オール、
 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (オキサン - 4 - イル) - 1H - ピロ口 [2 , 3 20
 c] ピリジン、
 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (オキサン - 4 - イル) - 1H - ピロ口 [2 , 3
 c] ピリジン、
 5 - クロロ - 2 - [3 - (オキサン - 4 - イル) - 1H - ピロ口 [2 , 3 c] ピリジ
 ン - 1 - イル] ピリジン、
 4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 3 イル
] モルホリン、
 4 アミノ 1 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c]
 ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル } ブタン 1 オン、
 4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン 3 イル 30
] ピペリジン 1 カルボン酸 2 アミノエチル、または
 3 (3 , 6 ジヒドロ 2H ピラン 4 イル) 2 メチル 1 (4 メチル
 フェニル) 1H ピロ口 [2 , 3 c] ピリジン、である、請求項 1 に記載の化合物も
 しくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物を、一つまたは複数の薬剤的に許容される担体および / または賦形剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物を含み、炎症、炎症性疾患、免疫もしくは自己免疫障害の治療、または腫瘍成長の阻害に用いる、医薬組成物。 40

【請求項 16】

前記炎症または炎症性疾患または免疫もしくは自己免疫障害が、関節炎、滑膜炎、脈管炎、腸の炎症に付随する状態、アテローム性動脈硬化、多発性硬化症、アルツハイマー病、血管性痴呆、肺炎症性疾患、線維症、皮膚の炎症性疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症、炎症性および / もしくは自己免疫性の肝臓状態、I型またはII型糖尿病および / もしくはその合併症、慢性心不全、うっ血性心不全、虚血性疾患または心筋梗塞および / もしくはその合併症である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記関節炎が関節リウマチ、若年性の関節リウマチ、変形性関節症および乾癬性関節炎から選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。 50

【請求項 18】

前記腸の炎症に付随する状態が、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患および過敏性腸症候から選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記肺炎症性疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患および急性呼吸窮迫症候群から選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記線維症が、特発性肺線維症、心臓の線維症および全身性硬化症（強皮症）から選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記皮膚の炎症性疾患が、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎および乾癬から選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記炎症性および／もしくは自己免疫性の肝臓状態が、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝疾患、硬化性胆管炎、および自己免疫性胆管炎から選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記虚血性疾患が、脳卒中および虚血再灌流障害から選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は S S A O 活性の阻害剤である化合物に関する。また本発明は、それらの化合物を含む医薬組成物、および炎症性疾患、免疫不全等の S S A O 活性の阻害が有益な内科疾患の治療または予防ならびに腫瘍成長の阻害におけるそれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】**【0002】**

セミカルバジド感受性アミンオキシダーゼ (S S A O) 活性は、酵素の銅含有アミンオキシダーゼファミリー (E C . 1 . 4 . 3 . 6) に属する、血管接着タンパク質 1 (V A P 1) または銅含有アミンオキシダーゼ 3 (A O C 3) によって表される酵素活性である。そのため、S S A O 酵素の阻害剤によって、V A P 1 タンパク質の生物学的機能を調節することも可能である。この酵素ファミリーのメンバーは、セミカルバジドによる阻害に対して感受性があり、第二銅イオンおよびタンパク質由来トパキノン (T P Q) 補因子を利用して、以下の反応に従い一級アミンをアルデヒド、過酸化水素、およびアンモニアに酸化的脱アミノ化する。

【数 1】**【0003】**

既知のヒト S S A O 基質には、内在性のメチルアミンおよびアミノアセトン、ならびにベンジルアミン等のいくつかの生体異物アミンが含まれる [Lyles, Int. J. Biochem. Cell Biol. 1996, 28, 259-274; Klinman, Biochim. Biophys. Acta 2003, 1647(1-2), 131-137; Matyus et al., Curr. Med. Chem. 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan et al., Neurotoxicology 2004, 25(1-2), 303-315]。他の銅含有アミンオキシダーゼと同様、組織結合型のヒト S S A O が、単一の N 末端膜貫通ドメインによって原形質膜に固定された 2 つの 90 ~ 100 kDa サブユニットから成るホモ二量体の糖タンパク質であることが、D N A 配列解析および構造決定によって示されている [Morris et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 9388-9392; Smith et al., J. Exp. Med. 1998, 188, 17-27; Airenne et al., Protein Science 2005, 14, 1964-1974; Jakobsson et al., Acta Crystallogr. D B 50

iol. Crystallogr. 2005, 61(Pt 11), 1550-1562]。

【0004】

SSAO活性は、様々な組織、例えば血管および非血管の平滑筋組織、内皮、および脂肪組織で見出されてきた[Lewinsohn, Braz. J. Med. Biol. Res. 1984, 17, 223-256; Nakos & Gossrau, Folia Histochem. Cytobiol. 1994, 32, 3-10; Yu et al., Biochem. Pharmacol. 1994, 47, 1055-1059; Castillo et al., Neurochem. Int. 1998, 33, 415-423; Lyles & Pino, J. Neural. Transm. Suppl. 1998, 52, 239-250; Jaakkola et al., Am. J. Pathol. 1999, 155, 1953-1965; Morin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 297, 563-572; Salmi & Jalkanen, Trends Immunol. 2001, 22, 211-216]。さらに、SSAOタンパク質は血漿中にも見出されており、この可溶型は組織結合型と同様の性質を有しているように思われる[Yu et al., Biochem. Pharmacol. 1994, 47, 1055-1059; Kurki-Jarvi et al., J. Immunol. 1998, 161, 1549-1557]。近年、ヒトおよびげっ歯類の循環型SSAOが組織結合型由来であり[Goktiirk et al., Am. J. Pathol. 2003, 163(5), 1921-1928; Abella et al., Diabetologia 2004, 47(3), 429-438; Stolen et al., Circ. Res. 2004, 95(1), 50-57]、他方、他の哺乳動物においては、血漿/血清中SSAOも、AOC4と称される別個の遺伝子によりコードされていることが示された[Schwelbeger, J. Neural. Transm. 2007, 114(6), 757-762]。

【0005】

この豊富に存在する酵素の詳細な生理学的役割は未だ十分に確認されていないが、SSAOおよびその反応産物は細胞のシグナル伝達および制御において、いくつかの機能を有する可能性があると思われる。例えば最近の発見により、SSAOが、GLUT4介在性的グルコース取り込み[Enrique-Tarancon et al., J. Biol. Chem. 1998, 273, 8025-8032; Morin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 297, 563-572]、および脂肪細胞分化[Fontana et al., Biochem. J. 2001, 356, 769-777; Mercier et al., Biochem. J. 2001, 358, 335-342]の両方に関与することが示唆されている。それに加えて、SSAOが炎症過程に関与し、その過程において白血球に対する接着タンパク質として機能すること[Salmi & Jalkanen, Trends Immunol. 2001, 22, 211-216; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251]、ならびに結合組織基質の発達および維持に関する可能性があることも示唆されている[Langford et al., Cardiovasc. Toxicol. 2002, 2(2), 141-150; Goktiirk et al., Am. J. Pathol. 2003, 163(5), 1921-1928]。さらに、SSAOと血管新生の関連性が最近になって発見され[Noda et al., FASEB J. 2008, 22(8), 2928-2935]、この関連性に基づいて、SSAO阻害剤が抗血管新生効果を有することが期待されている。

【0006】

ヒトにおけるいくつかの研究により、うつ血性心不全、真性糖尿病、アルツハイマー病、および炎症等の状態において、血漿中のSSAO活性が上昇していることが明らかにされた[Lewinsohn, Braz. J. Med. Biol. Res. 1984, 17, 223-256; Boomsma et al., Cardiovasc. Res. 1997, 33, 387-391; Ekblom, Pharmacol. Res. 1998, 37, 87-92; Kurkijarvi et al., J. Immunol. 1998, 161, 1549-1557; Boomsma et al., Diabetologia 1999, 42, 233-237; Meszaros et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1999, 24, 299-302; Yu et al., Biochim. Biophys. Acta 2003, 1647(1-2), 193-199; Matyus et al., Curr. Med. Chem. 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan et al., Neurotoxicology 2004, 25(1-2), 303-315; del Mar Hernandez et al., Neurosci. Lett. 2005, 384(1-2), 183-187]。これら酵素活性変化の根底にある機構は明らかになっていない。内在性アミンオキシダーゼにより生成された反応性アルデヒドおよび過酸化水素が、心臓血管病、糖尿病性合併症およびアルツハイマー病の進行の一因となることが示された[Callingham et al., Prog. Brain Res. 1995, 106, 305-321; Ekblom, Pharmacol. Res. 1998, 37, 87-92; Yu et al., Biochim. Biophys. Acta 2003, 1647(1-2), 193-199; Jiang et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 2008, 34(2), 194-204]。さらに、SSAOの酵素活性は、炎症部位における白血球の血管外遊出に関与しており、その部位において、SSAOが血管

10

20

30

40

50

内皮で強く発現していることが示された[Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251]。それに応じて、SSAOの阻害には、糖尿病性合併症の予防、および炎症性疾患において、治療効果があることが示された[Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562]。

【0007】

SSAOノックアウト動物は、表現型は明らかに正常であるが、種々の炎症性刺激に応答して誘導される炎症反応に著しい減少を示す[Stolen et al., *Immunity* 2005, 22(1), 105-115]。さらに、ヒト疾患（例えばカラゲナン誘導性の足炎症、オキサゾロン誘導性の大腸炎、リポ多糖類誘導性の肺炎症、コラーゲン誘導性の関節炎、エンドトキシン誘導性ブドウ膜炎）の複数の動物モデルにおける、抗体および/または小分子の使用による野生型動物のSSAO機能の拮抗作用は、白血球浸潤が減少すること、疾病表現型の重症度が低減すること、および炎症性のサイトカインおよびケモカインのレベルが減少することに対し保護作用を持つ（protective）ことが示された[Kirton et al., *Eur. J. Immunol.* 2005, 35(11), 3119-3130; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562; McDonald et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2007, 42, 229-243; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251; Noda et al., *FASEB J.* 2008 22(4), 1094-1103; Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22(8), 2928-2935]。この抗炎症性保護作用（anti-inflammatory protection）は、ある特定の疾患または疾患モデルに限定されているものではなく、別個の原因機構を有する広範な炎症モデル全体に与えられているように思われる。このことは、SSAOが炎症反応制御で重要な節点になり得ることを示すものであり、従って、SSAO阻害剤は広範なヒト疾患において効果的な抗炎症剤となる可能性がある。

【0008】

SSAO（VAP-1）は胃がんにおいて発現が上昇しており、ヒトのメラノーマ、肝細胞腫および頭頸部腫瘍の腫瘍脈管構造で確認されている(Yoong KF, McNab G, Hubscher SG, Adams DH. (1998), *J Immunol* 160, 3978-88.; Irlala H, Salmi M, Alanen K, Grönman R, Jalkanen S (2001), *Immunol.* 166, 6937-6943; Forster-Horvath C, Dome B, Paku S, et al. (2004), *Melanoma Res.* 14, 135-40.)。ある報告(Marttila-Ichihara F, Castermans K, Auvinen K, Oude Egbrink MG, Jalkanen S, Griffioen AW, Salmi M. (2010), *J Immunol.* 184, 3164-3173.)によれば、酵素として機能しないVAP-1を有するマウスでは、メラノーマがよりゆっくりと成長し、腫瘍血管の数および直径が減少することが示されている。これら腫瘍の成長の低減は、骨髄系抑制細胞の浸潤の減少（60~70%）にも反映される。有望なことに、VAP-1欠失は、正常組織における血管形成またはリンパ液生成に影響しない。

【0009】

既に、様々な構造の小分子が、SSAO阻害剤として、例えば、国際公開第02/38153号（テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン誘導体）、国際公開第03/006003号（2-インダニルヒドラジン誘導体）、国際公開第2005/014530号（アリルヒドラジンおよびヒドロキシルアミン（アミノオキシ）化合物）および国際公開第2007/120528号（アリルアミノ化合物）で開示されている。さらなるSSAO阻害剤が、PCT/EP2009/062011およびPCT/EP2009/062018に開示されている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本明細書に記載の発明は、広範なヒト炎症性疾患およびヒト免疫不全における予防薬または治療薬としての使用に適したものにする生物学的、薬理学的、および薬物動態学的な

10

20

30

40

50

特徴を有する、新規のSSAO阻害剤に関する。この治療能(therapeutic capacity)は、SSAO酵素の作用を遮断し、炎症誘発性の酵素反応生成物(アルデヒド、過酸化水素およびアンモニア)のレベルを減少させ、さらに、免疫細胞の接着能を低減させ、それに応じて免疫細胞の活性化および最終的な血管外遊走も減少させるよう設計されている。このような活性が治療に有効であると期待される疾患には、多発性硬化症、関節炎および脈管炎等の、開始、維持または病状の回復において免疫細胞が主要な役割を果たす病気全てが含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

驚くことに、以下の式(I)の化合物がSSAOの阻害剤であることが分かった。それらは、従って、炎症、炎症性疾患、免疫または自己免疫障害等の、SSAO活性の阻害が有益である疾患の治療または予防、および腫瘍成長の阻害に有用である。10

本発明によれば、式(I)の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらのN-オキシドが提供され、10

【0012】

【化1】



10

20

(I)

【0013】

式中、R¹は、ハロゲン、シアノ、C₁~4アルキル、ハロC₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ C₁~4アルキル、ヒドロキシ C₁~4アルキル、シアノ C₁~4アルキル、アミノ C₁~4アルキル、C₁~4アルキルアミノ C₁~4アルキル、ジ(C₁~4アルキル)アミノ C₁~4アルキル、NR^{4A}R^{4B}、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)R⁵、C(O)OR⁵、および NR⁶S(O)₂R⁵から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換された、フェニルまたは6員のヘテロアリールであり。30

Aは結合であり、

R²は B Q [R³]_nまたは B R³であり、

式中、nは1、2、3、または4であり、

Bは結合、O、NR⁴、C(O)またはC₁~3アルキレンであり、

Qは飽和または部分不飽和の単環式3~7員ヘテロ環またはC₃~7シクロアルキル環であり。40

【0014】

R²が B Q [R³]_nである場合、R³は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシリ、オキソ、C₁~4アルキル、ハロC₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₁~4アルコキシ C₁~4アルキル、ヒドロキシ C₁~4アルキル、シアノ C₁~4アルキル、アミノ C₁~4アルキル、C₁~4アルキルアミノ C₁~4アルキル、ジ(C₁~4アルキル)アミノ C₁~4アルキル、NR^{4A}R^{4B}、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)R⁵、C(O)OR⁵、NR⁶S(O)₂R⁵、S(O)₂R⁵、フェニルC₁~4アルキルおよびヘテロアリール C₁~4アルキルから選択さ50

れ、ここでいづれのフェニルまたはヘテロアリール残基も、ハロゲン、シアノ、C_{1~4}アルキル、ハロC_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、C_{1~4}アルコキシ C_{1~4}アルキル、ヒドロキシ C_{1~4}アルキル、シアノ C_{1~4}アルキル、アミノ C_{1~4}アルキルアミノ C_{1~4}アルキル、ジ(C_{1~4}アルキル)アミノ C_{1~4}アルキル、NR^{4A}R^{4B}、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)R⁵、C(O)OR⁵、NR⁶S(O)₂R⁵から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されており、

【0015】

R²が B R³である場合、R³はアミノ、C_{1~4}アルコキシ、C_{1~4}アルコキシ C_{1~4}アルキル、ヒドロキシ C_{1~4}アルキル、シアノ C_{1~4}アルキル、アミノ C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルキルアミノ C_{1~4}アルキル、ジ(C_{1~4}アルキル)アミノ C_{1~4}アルキル、NR^{4A}R^{4B}、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)R⁵、NR⁶S(O)₂R⁵、フェニル C_{1~4}アルキルおよびヘテロアリール C_{1~4}アルキルから選択され、ここでいづれのフェニルまたはヘテロアリール残基も、ハロゲン、シアノ、C_{1~4}アルキル、ハロ C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、C_{1~4}アルコキシ C_{1~4}アルキル、ヒドロキシ C_{1~4}アルキル、シアノ C_{1~4}アルキル、アミノ C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルキルアミノ C_{1~4}アルキル、ジ(C_{1~4}アルキル)アミノ C_{1~4}アルキル、アルキル、NR^{4A}R^{4B}、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)R⁵、C(O)OR⁵から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されており、ただしR²が B R³であり、かつBが結合であり、かつR³が C(O)R⁵である場合、R⁵は水素になることはなく、

【0016】

R^{4A}、R^{4B}およびR⁵はそれぞれ独立して、水素、C_{1~4}アルキル、ヒドロキシ C_{1~4}アルキル、ハロC_{1~4}アルキル、シアノ C_{1~4}アルキル、アミノ C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルキルアミノ C_{1~4}アルキル、ジ(C_{1~4}アルキル)アミノ C_{1~4}アルキルまたはC_{1~4}アルコキシ C_{1~4}アルキルから選択され、あるいは、R^{4A}およびR^{4B}はそれらが結合する窒素と共に、ピペリジニル、ピペラジニル、N 置換ピペラジニル、モルホリニルまたはホモピペリジニル基等の環式アミノ基を形成し、

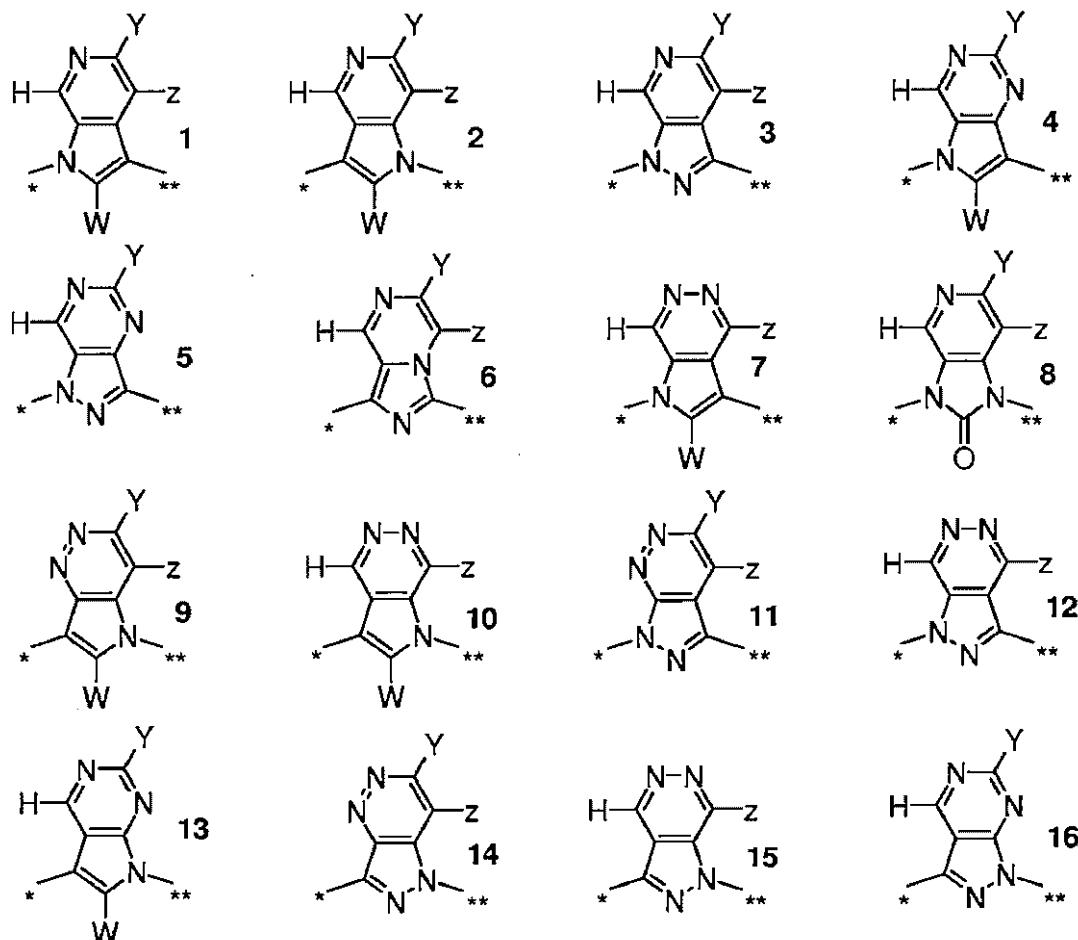
R^{4A}は、C_{1~4}アルキル、ヒドロキシ C_{1~4}アルキル、ハロC_{1~4}アルキル、シアノ C_{1~4}アルキル、アミノ C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルキルアミノ C_{1~4}アルキル、ジ(C_{1~4}アルキル)アミノ C_{1~4}アルキルまたはC_{1~4}アルコキシ C_{1~4}アルキルから選択され、あるいはR^{4A}およびR^{4B}は、それらが結合する窒素と共に、ピペリジニル、ピペラジニル、N 置換ピペラジニル、モルホリニルまたはホモピペリジニル基等の環式アミノ基を形成し、

R⁶は水素またはC_{1~4}アルキルであり、

Xは式(1~16)のラジカルから選択され、式中、*で標識された結合はR^{1A}に結合し、**で標識された結合は R²に結合し：

【0017】

【化2】



【0018】

式中、Yは水素、ヒドロキシル、アミノ、 NHR^6 、 OCH_3 から選択され、Zは水素、フッ素、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、 CONH_2 、シアノ、 SO_2NH_2 、アミノ、 NHR^6 から選択され、WはH、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキルから選択される。

【0019】

本発明の化合物は、水和物、および溶媒和化合物の形態で調製できると予想される。「本発明に関する化合物」または「本発明の化合物」または「本化合物」等に対する、本明細書の請求の範囲を含む本明細書のいかなる言及にも、そのような化合物の塩、水和物、および溶媒和化合物に対する言及が含まれる。「溶媒和化合物」という用語は、本明細書の化合物および化学量論量の一つまたは複数の薬剤的に許容される溶媒分子、例えばエタノール、を含む、分子複合体を記述するのに本明細書で使用される。「水和物」という用語は、前記溶媒が水である場合に使用される。

【0020】

本発明の個々の化合物は、非晶形および/またはいくつかの多形相で存在する場合があり、様々な晶癖で得ることができる。「本発明に関する化合物」または「本発明の化合物」または「本化合物」等に対する、本明細書の請求の範囲を含む本明細書のいかなる言及にも、非晶形または多形相にかかわりなく前記化合物への言及が含まれる。

本発明の化合物は、芳香環中に窒素原子を有するためN-オキシドを形成することができ、本発明にはそのN-オキシド形態の本発明の化合物も含まれる。

【0021】

定義

以下の定義は、特に記述または指示なき限り、明細書および添付の特許請求の範囲の全体を通して適用されるものとする。

【0022】

「C₁₋₄ アルキル」という用語は、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分岐状のアルキル基を表わす。C₁₋₃ アルキル、C₁₋₂ アルキル、C₂₋₄ アルキル、C₂₋₃ アルキルおよびC₃₋₄ アルキル等のC₁₋₄ アルキルのあらゆるサブグループが、範囲部分として企図される。前記C₁₋₄ アルキルの例としては、メチル、エチル、n プロピル、イソプロピル、n ブチル、イソブチル、sec ブチルおよびtert ブチルが挙げられる。

「C₁₋₄ アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して分子の残りに結合している直鎖または分岐状のC₁₋₄ アルキル基を表わす。C₁₋₃ アルコキシ、C₁₋₂ アルコキシ、C₂₋₄ アルコキシ、C₂₋₃ アルコキシおよびC₃₋₄ アルコキシ等のC₁₋₄ アルコキシのあらゆるサブグループが、範囲部分として企図される。前記C₁₋₄ アルコキシの例として、メトキシ、エトキシ、n プロポキシ、イソプロポキシ、n ブトキシ、イソブトキシ、sec ブトキシおよびtert ブトキシが挙げられる。10

【0023】

「ヒドロキシ C₁₋₄ アルキル」という用語は、その一つまたは複数の水素原子がOHと置換されている直鎖または分岐状のC₁₋₄ アルキル基を表わす。前記ヒドロキシ C₁₋₄ アルキルの例として、ヒドロキシメチル、2 ヒドロキシエチルおよび2,3 ジヒドロキシプロピルが挙げられる。

「ハロ C₁₋₄ アルキル」という用語は、その一つまたは複数の水素原子がハロゲンと置換されている直鎖または分岐状のC₁₋₄ アルキル基を表わす。前記ハロ C₁₋₄ アルキルの例として、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチルおよび2 フルオロエチルが挙げられる。20

「シアノ C₁₋₄ アルキル」という用語は、その一つまたは複数の水素原子がシアノと置換されている直鎖または分岐状のC₁₋₄ アルキル基を表わす。前記シアノ C₁₋₄ アルキルの例として、シアノメチル、2 シアノエチルおよび3 シアノプロピルが挙げられる。

「アミノ C₁₋₄ アルキル」という用語は、アミノ基で置換された直鎖または分岐状のC₁₋₄ アルキル基を表わす。前記アミノ C₁₋₄ アルキル基の例として、アミノメチルおよび2 アミノエチルが挙げられる。30

【0024】

「C₁₋₄ アルキルアミノ C₁₋₄ アルキル」という用語は、アミノ基が直鎖または分岐状のC₁₋₄ アルキル基で置換された、上記で定義したアミノ C₁₋₄ アルキル基を表わす。前記C₁₋₄ アルキルアミノ C₁₋₄ アルキルの例として、メチルアミノエチルおよびエチルアミノプロピルが挙げられる。

「ジ(C₁₋₄ アルキル)アミノ C₁₋₄ アルキル」という用語は、アミノ基が同じであっても異なっていてもよい直鎖または分岐状のC₁₋₄ アルキル基で二置換された、上記で定義したアミノ C₁₋₄ アルキル基を表わす。前記ジ(C₁₋₄ アルキル)アミノ C₁₋₄ アルキルの例として、N,N ジメチルアミノメチル、N エチル N メチルアミノエチルおよびN,N ジエチルアミノメチルが挙げられる。40

「C₁₋₄ アルコキシカルボニルアミノ C₁₋₄ アルキル」という用語は、アミノ基が直鎖または分岐状のC₁₋₄ アルコキシカルボニル基、C₁₋₄ アルコキシ C(O) で置換された、上記で定義したアミノ C₁₋₄ アルキル基を表わす。前記C₁₋₄ アルコキシカルボニルアミノ C₁₋₄ アルキルの例として、メトキシカルボニルアミノメチルおよびtert ブトキシカルボニルアミノエチルが挙げられる。

【0025】

「ヘテロアリール」および「芳香族複素環」という用語は、5~6個の環原子を含み、その環原子のうち一つまたは複数が炭素以外、例えば窒素、硫黄または酸素である単環式の芳香族複素環を表わす。前記ヘテロアリール基の例として、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピ50

リジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピラジニルおよびチアジアゾリルが挙げられる。

「ヘテロ環式」および「複素環」という用語にはヘテロアリールも含まれ、3～7個の環原子、特に5または6個の環原子を有し、その環原子のうち一つまたは複数が炭素以外、例えは窒素、硫黄または酸素である単環構造を意味する。前記ヘテロ環式基の例として、前段落で述べたヘテロアリール基、およびピペリジニル、モルホリニル、ホモモルホリニル、アゼパニル、ピペラジニル、オキソピペラジニル、ジアゼピニル、テトラヒドロピリジニル(tertahydropyridinyl)、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル(tertahydrofuranyl)、およびジヒドロピロリル基が挙げられる。10

【0026】

「フェニル C_{1～4} アルキル」という用語は、直鎖または分岐状の C_{1～4} アルキル基に直接結合したフェニル基を意味する。前記フェニル C_{1～4} アルキルの例として、フェニルメチル(すなわちベンジル)、2フェニルエチルおよび2フェニルブロピルが挙げられる。

「ヘテロ環式 C_{1～4} アルキル」という用語は、複素環であって、前記環の炭素または窒素原子を介して直鎖または分岐状の C_{1～4} アルキル基に直接結合した複素環を意味する。前記ヘテロ環式 C_{1～4} アルキルの例として、ピペリジン4イルメチル、ピペリジン1イルメチル、モルホリン4イルメチルおよびピペラジン4イルメチルが挙げられる。20

「ヘテロアリール C_{1～4} アルキル」という用語は、ヘテロアリール環であって、前記環の炭素または窒素原子を介して直鎖または分岐状の C_{1～4} アルキル基に直接結合したヘテロアリール環を意味する。前記ヘテロアリール C_{1～4} アルキルの例として、ピラゾリルメチル、チアゾリルメチルおよびピリジニルエチルが挙げられる。

【0027】

「C_{1～3} アルキレン」という用語は、1～3個の炭素原子を有する直鎖または分岐状の二価の飽和炭化水素鎖を表わす。C_{1～3} アルキレン鎖は、分子の残りに結合してもよく、鎖中の1個の炭素を介して、または鎖中のいずれか2つの炭素を介して、ラジカル基に結合してもよい。C_{1～3} アルキレンラジカルの例としては、メチレン[CH₂]、1,2エチレン[CH₂CH₂]、1,1エチレン[CH(CH₃)₂]、1,2プロピレン[CH₂CH(CH₃)₂]および1,3プロピレン[CH₂CH₂CH₂]が挙げられる。「C_{1～3} アルキレン」ラジカルを言及する場合、C_{1～2} アルキレンおよびC_{2～3} アルキレン等のその全てのサブグループが企図される。30

【0028】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素および塩素、最も好ましくはフッ素を意味する。

「ヒドロキシ」とは、OHラジカルを意味する。

「シアノ」とは、CNラジカルを意味する。

「オキソ」とは、カルボニル基=Oを意味する。40

【0029】

「所望の」または「所望により」とは、その後に記述される出来事または状況が発生し得るがその必要はなく、前記記述に、前記出来事または状況が発生する場合および発生しない場合も含まれることを意味する。

「薬剤的に許容できる」とは、概して安全で、無毒な、生物学的にも他の面でも望ましくないものではない医薬組成物を調製するのに有用であることを意味し、家畜への使用およびヒトへの薬学的用途に有用であることも含まれる。

「治療」には、本明細書で使用される場合、特定の障害もしくは状態の予防、または前記障害が確立されてからの改善もしくは除去が含まれる。

「有効量」とは、治療されている対象に対し治療効果を与える化合物の量を意味する。50

治療効果は、客観的（すなわち、いくつかの試験またはマーカーで測定可能）であっても、主観的（すなわち、対象が効果の兆候を示す、または効果を感じる）であってもよい。

【0030】

「プロドラッグ」とは、生理条件下で、または加溶媒分解によって、本発明の生物学的に活性な化合物に変換され得る化合物を意味する。プロドラッグはそれを必要とする対象に投与される時には不活性であってよいが、*in vivo*で本発明の活性化合物に変換される。典型的に、プロドラッグは*in vivo*、例えば血液中の加水分解によって、本発明の親化合物に迅速に変換される。プロドラッグ化合物は通常、溶解性、組織適合性または哺乳類器官における放出遅延という利点を与える (Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd Ed., Elsevier Academic Press (2004), pp. 498-549を参照)。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の化合物に存在するヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基等の官能基を修飾することで調製できるが、前記官能基は、所定の操作または*in vivo*のいずれかで前記修飾が開裂し本発明の親化合物になるように存在する。プロドラッグの例としては、限定されないが、ヒドロキシ官能基の酢酸塩、ギ酸塩およびコハク酸塩誘導体、またはアミノ官能基のカルバミン酸フェニル誘導体が挙げられる。

【0031】

明細書および添付の特許請求の範囲全体を通して、特定の化学式または名称は、その全ての塩、水和物、溶媒和化合物、N-オキシドおよびプロドラッグ形態も包含するものとする。さらに、特定の化学式または名称は、その全ての互変異性体および立体異性体を包含するものとする。互変異性体には、エノール形およびケト形が含まれる。立体異性体には、鏡像異性体およびジアステレオマーが含まれる。鏡像異性体は、純粹な形態で、または2つの鏡像異性体のラセミ（均一）もしくは不均一混合物として存在し得る。ジアステレオマーは、純粹な形態で、またはジアステレオマーの混合物として存在し得る。ジアステレオマーには、幾何異性体も含まれ、純粹なシスまたはトランス形態で、またはそれらの混合物として存在し得る。

【0032】

式(I)の化合物は、そのまま、または、適切な場合はその薬理学的に許容される塩(酸または塩基付加塩)として、使用され得る。下記の薬理学的に許容される付加塩には、前記化合物が形成可能な、治療活性があり無毒な酸および塩基付加塩形態が含まれることが意図されている。塩基的性質を有する化合物は、その塩基形態を適切な酸で処理することにより、その薬剤的に許容される酸付加塩に変換できる。酸の例としては、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、リン酸等の無機酸；およびギ酸、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、グリコール酸、マレイン酸、マロン酸、シウ酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、バモン酸、安息香酸、アスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

塩基付加塩形態の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム塩、ならびに、例えばアンモニア、アルキルアミン、ベンザチン、およびアミノ酸(例えばアルギニンおよびリジン)等の薬剤的に許容されるアミンとの塩が挙げられる。付加塩という用語には、本明細書で使用される場合、化合物およびその塩が形成することができる、例えば、水和物、アルコラート等の溶媒和化合物も含まれる。

【0033】

X群

本発明の化合物において、Xは式1～16のラジカルのいずれか一つから選択され得る。

現在好ましい本発明の実施形態には、

Xが式1であり、かつR¹、R²、Y、ZおよびWが上記で定義した通りであるもの；または

Xが式2であり、かつR¹、R²、Y、ZおよびWが上記で定義した通りであるもの；ま

10

20

30

40

50

たは

Xが式3であり、かつR¹、R²、Y、およびZが上記で定義した通りであるもの；または

Xが式4であり、かつR¹、R²、YおよびWが上記で定義した通りであるもの；またはXが式5であり、かつR¹、R²、およびYが上記で定義した通りであるもの；またはXが式6であり、かつR¹、R²、Y、およびZが上記で定義した通りであるものが含まれる。

【0034】

B群

本発明の実施形態では、Bは結合、O、NH、NCH₃、もしくはNCH₂CH₃等のNR⁴、C(O)、またはメチレン、エチレンもしくはプロピレンラジカル等のC₁-₃アルキレンである。現在好ましい実施形態では、Bは結合、C(O)またはメチレンである。別の好ましい実施形態では、Bは結合である。

Y群

本発明の現在好ましい実施形態では、Yは水素、ヒドロキシル、アミノ(NH₂)、NHCH₃、NHCH₂CH₃等のNHR⁶、またはOCH₃から選択される。別の現在好ましい実施形態では、YはH、OH、またはNH₂である。もう一つの現在好ましい実施形態では、Yは水素である

【0035】

Z群

Zは水素、フッ素、ヒドロキシル、メトキシまたはエトキシ等のC₁-₄アルコキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメチオキシ(difluoromethoxy)またはトリメトキシ等のハロC₁-₄アルキル、CONH₂、シアノ、SO₂NH₂、アミノ、NHCH₃、NHCH₂CH₃等のNHR⁶から選択される。本発明の現在好ましい実施形態では、Zは水素またはヒドロキシルである。

W群

本発明の現在好ましい実施形態では、WはH、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等のC₁-₄アルキル、またはフルオロメチル、ジフルオロメチルもしくはトリフルオロメチル等のハロC₁-₄アルキルから選択される。別の現在好ましい実施形態では、Wは水素である。

【0036】

R¹群

本発明の一実施形態において、R¹は、クロロもしくはフルオロ等のハロゲン、シアノ、メチル、エチル、プロピルもしくはイソプロピル等のC₁-₄アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチルもしくはトリフルオロメチル等のハロC₁-₄アルキル、C₁-₄アルコキシC₁-₄アルキル、ヒドロキシルメチルもしくはヒドロキシリルエチル等のヒドロキシC₁-₄アルキル、シアノメチルもしくはシアノエチル等のシアノC₁-₄アルキル、アミノメチル、アミノエチルもしくはアミノプロピル等のアミノC₁-₄アルキル、C₁-₄アルキルアミノC₁-₄アルキル、ジ(C₁-₄アルキル)アミノC₁-₄アルキル、NR^{4A}R^{4B}、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)R⁵、C(O)OR⁵、およびNR⁶S(O)₂R⁵から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されたフェニルまたはピリジン、ピリドアジン、ピリミジン、ピラジン等の6員のヘテロアリールである。

【0037】

本発明の現在好ましい実施形態では、R¹は、フルオロまたはクロロ等のハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、メチルまたはエチル等のC₁-₄アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチル等のハロC₁-₄アルキル、C₁-₄アルコキシC₁-₄アルキル、ヒドロキシC₁-₄アルキル、シアノメチルまたはシアノエチル等のシアノC₁-₄アルキル、アミノC₁-₄アルキル、C₁-₄ア

10

20

30

40

50

ルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 $NR^{4A}R^{4B}$ から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されている。

別の現在好ましい実施形態では、 R^1 は、フルオロ、クロロ、およびメチル、エチル、プロピル、またはイソプロピル等の C_{1-4} アルキルから選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換された、ピリジン 2 イル、ピリジン 3 イルまたはピリジン 4 イル等のヘテロアリールである。

もう一つの実施形態では、 R^1 は、水素、フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピルもしくはイソプロピル等の C_{1-4} アルキル、またはフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルから選択される一つまたは複数の置換基により、パラ位、メタ位およびオルト位の一つまたは複数で所望により置換されたフェニルである。
10

【0038】

現在好ましい実施形態では、 R^1 は、フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピルもしくはイソプロピル等の C_{1-4} アルキル、またはフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルから選択される置換基によりパラ位で置換されたフェニルである。もう一つの現在好ましい実施形態では、パラ置換基は、フルオロ、クロロまたはメチルから選択される。

別の現在好ましい実施形態では、 R^1 は水素によりメタ位で置換されたフェニルである。
20

さらに現在好ましい実施形態では、 R^1 は、水素、フルオロ、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルから選択される置換基によりオルト位で置換されたフェニルである。別の好ましい実施形態では、 R^1 は、水素、フルオロまたはメチルによりオルト位で置換されたフェニルである。

本発明の現在好ましい実施形態では、 R^1 はオルト位、メタ位および / またはパラ位が前述の置換基の任意の組み合わせであり得る、一、二、または三置換されたフェニル環である。

好ましい実施形態では、 R^1 の所望の置換基は、4 原子以下、好ましくは 3 原子以下、より好ましくは 2 原子以下の長さを有する。

【0039】

R^2 群

本発明の現在好ましい一実施形態では、 R^2 は $BQ[R^3]_n$ である。
 n は 1、2、3、または 4 であり得る。別の現在好ましい実施形態では、 n は 1 または 2 である。

環 Q は、 R^3 で置換された、飽和または部分不飽和の単環式 3 ~ 7 員ヘテロ環または C_{3-7} シクロアルキル環である。現在好ましい実施形態では、Q は、ホモモルホリン環等の 7 員飽和もしくは 7 員部分不飽和の複素環、または架橋がエチレンもしくはプロピレンラジカルにより形成された架橋ホモモルホリン環、またはシクロヘプタン等の 7 員シクロアルキル環である。

もう一つ的好ましい実施形態では、Q は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、シクロヘキシル、またはエチレンもしくはプロピレンラジカルにより形成された架橋を含む上記環のいずれか等の 5 もしくは 6 員飽和または 5 もしくは 6 員部分不飽和のヘテロ環、またはシクロペンチルもしくはシクロヘキシル等の 5 もしくは 6 員のシクロアルキル環である。
40

【0040】

現在好ましい実施形態では、 R^2 は $BQ[R^3]_n$ であり、式中 R^3 は水素、フルオロもしくはクロロ等のハロゲン、シアノ、アミノ(NH_2)、ヒドロキシル、オキソ(=O)、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の C_{1-4} アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチルもしくはトリフルオロメチル等のハロ C_{1-4} アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシもしくはイソプロポキシ等の C_{1-4} アル
50

コキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、もしくはエトキシエチル等のC₁~₄アルコキシ C₁~₄アルキル、ヒロドキシメチルもしくはヒドロキシリエチル等のヒドロキシ C₁~₄アルキル、シアノメチルもしくはシアノエチル等のシアノ C₁~₄アルキル、アミノメチルもしくはアミノエチル等のアミノ C₁~₄アルキル、メチルアミノエチル等のC₁~₄アルキルアミノ C₁~₄アルキル、ジメチルアミノエチル等のジ(C₁~₄アルキル)アミノ C₁~₄アルキル、NR^{4A}R^{4B}(式中R^{4A}およびR^{4B}は、例えは、水素、メチル、もしくはエチルであるか、またはそれらが結合する窒素と共にピペリジニル、ピペラジニルもしくはモルホリニル等の環式アミノ基を形成する)、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁶C(O)R⁵(式中R⁶は例えは水素であり、R⁵は、例えはメチル、エチルまたはnもしくはイソプロピルである)、N R⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}またはC(O)NR^{4A}R^{4B}(式中R⁶は、例えは水素であり、R^{4A}およびR^{4B}は、例えは水素、メチル、もしくはエチルであるか、またはそれらが結合する窒素と共にピペリジニル、ピペラジニルもしくはモルホリニル等の環式アミノ基を形成する)、C(O)R⁵またはC(O)OR⁵、NR⁶S(O)₂R⁵、S(O)₂R⁵(式中R₅は、例えは水素、メチル、エチル、ベンジルもしくはフェニルエチル等のフェニル C₁~₄アルキル、およびヘテロアリール部分に5または6個の環原子を有するヘテロアリール C₁~₄アルキルであり、いずれのフェニルまたはヘテロアリール残基も、ハロゲン、シアノ、C₁~₄アルキル、ハロ C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルコキシ C₁~₄アルキル、ヒドロキシ C₁~₄アルキル、シアノ C₁~₄アルキル、アミノ C₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルアミノ C₁~₄アルキル、ジ(C₁~₄アルキル)アミノ C₁~₄アルキル、NR^{4A}R^{4B}、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)R⁵、C(O)OR⁵、NR⁶S(O)₂R⁵から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されている)から選択される。

【0041】

もう一つの現在好ましい実施形態では、R²はB R³であり、式中R³はアミノ(NH₂)、メトキシ、エトキシ、プロポキシもしくはイソプロポキシ等のC₁~₄アルコキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、もしくはエトキシエチル等のC₁~₄アルコキシ C₁~₄アルキル、ヒロドキシメチルもしくはヒドロキシリエチル等のヒドロキシ C₁~₄アルキル、シアノメチルもしくはアミノエチル等のアミノ C₁~₄アルキル、メチルアミノエチル等のC₁~₄アルキルアミノ C₁~₄アルキル、ジメチルアミノエチル等のジ(C₁~₄アルキル)アミノ C₁~₄アルキル、NR^{4A}R^{4B}、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)R⁵、NR⁶S(O)₂R⁵、フェニル C₁~₄アルキルおよびヘテロアリール C₁~₄アルキルから選択され、その中のいずれのフェニルまたはヘテロアリール残基も、ハロゲン、シアノ、C₁~₄アルキル、ハロ C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルコキシ C₁~₄アルキル、ヒドロキシ C₁~₄アルキル、シアノ C₁~₄アルキル、アミノ C₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルアミノ C₁~₄アルキル、ジ(C₁~₄アルキル)アミノ C₁~₄アルキル、NR^{4A}R^{4B}、NR⁶C(O)OR⁵、NR⁶C(O)R⁵、NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)NR^{4A}R^{4B}、C(O)R⁵、C(O)OR⁵、NR⁶S(O)₂R⁵から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されており、ただしR²がB R³であり、かつBが結合であり、かつR³がC(O)R⁵である場合、R⁵は水素になることはない。

【0042】

本発明の現在好ましい実施形態では、R^{4A}、R^{4B}、R⁵およびR^{4A}は上記で定義した通りである。

本発明の現在好ましい実施形態では、R²は、モルホリン 4 イル、モルホリン 4

イル メチルを含むモルホリン、オキソラン 3 イル、オキソラン 3 イル メチルを含むオキソラン、オキサン 4 イルメチル、オキサン 4 イル、テトラヒドロピリジニルを含むオキサン、ピペリジン 4 イル、ピペリジン 4 イル メチル、オキソピペリジンを含むピペリジン、ピペラジン 1 イル、オキソピペラジン、またはピペラジン 1 イルメチルを含むピペラジンから選択され、そのいずれも、環上、または1位の環窒素でR³により置換されている。

【0043】

もう一つの現在好ましい実施形態では、R²は以下から選択される。

(i) ピペリジン 1 イルを含むピペリジン、ピロリジン 1 イルを含むピロリジン、およびシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルから選択され、そのいずれも環上でR³により置換されている。 10

(ii) 一または二置換されたアミノ基から選択され、その置換基はC₁₋₄アルキル、ヒドロキシ C₁₋₄アルキル、ハロ C₁₋₄アルキル、シアノ C₁₋₄アルキル、アミノ C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ C₁₋₄アルキルアミノ C₁₋₄アルキル、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシ C₁₋₄アルキルから選択され、上記のいずれにおいても、C₁₋₄アルキル部分はメチル、エチルまたはnもしくはイソプロピルであってよく、C₁₋₄アルコキシ部分はエトキシまたはメトキシであってよい。

(iii) C₁₋₄アルコキシ C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ C₁₋₄アルキル、シアノ C₁₋₄アルキル、アミノ C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ C₁₋₄アルキルまたはジ(C₁₋₄アルキル)アミノ C₁₋₄アルキル基から選択され、上記のいずれにおいても、C₁₋₄アルキル部分はメチル、エチルまたはnもしくはイソプロピルであってよく、C₁₋₄アルコキシ部分はエトキシまたはメトキシであってよい。 20

【0044】

(iv) モルホリン 4 イル、モルホリン 4 イル メチル、4 メトキシシクロヘキシル、4 アミノシクロヘキシル、4 tertブトキシカルボニルアミノ シクロヘキシル、オキソラン 3 イル、オキソラン 3 イルメチル、オキサン 4 イルメチル、オキサン 4 イル、3,6 ジヒドロオキサン 4 イル、ジメチルアミノ、N(2 メトキシエチル) N メチル アミノ、1 ヒドロキシエチルアミノメチル、ピペリジン 4 イル、1 ヒドロキシピペリジン 4 イル、1 ヒドロキシピペリジン 4 イルメチル、1 ヒロドキシメチルピペリジン 4 イル、1 ヒドロキシエチルピペリジン 4 イル、1 (3 シアノプロピル)ピペリジン 4 イル、1 (3 シアノエチル)ピペリジン 4 イル、1 (1H ピラゾール 4 イル)メチル ピペリジン 4 イル、1 (1 メチル 1H ピラゾール 4 イル)メチル ピペリジン 4 イル、1 (3 アミノプロパン 1 オン 1 イル)ピペリジン 4 イル、1 (2 ジメチルアミノエタン 1 オン 1 イル)ピペリジン 4 イル、1 (2 ヒドロキシエタン 1 オン 1 イル)ピペリジン 4 イル、1 (3 (tertブトキシカルボニルアミノ)プロパン 1 オン 1 イル)ピペリジン 4 イル、1 (2 (tertブトキシカルボニルアミノ)エタン 1 オン 1 イル)ピペリジン 4 イル、ピペラジン 1 イル メチル、4 メチルピペラジン 1 イル、ピペラジン 1 イル メチル、4 メチルピペラジン 1 イル メチル、4 メトキシカルボニルピペラジン 1 イル メチル、ヒロドキシメチル、2 ヒドロキシエチル、1,2,3,6 テトラヒドロピリジン 4 イル、ホモモルホリン 4 イル、2,2 ジメチルモルホリン 4 イル、3,3 ジメチル モルホリン 4 イル、ピペラジン 2 オン 4 イル、ピペラジン 2 オン 5 イル、8 オキサ 3 アザビシクロ[3.2.1]オクタン、4 tertブトキシカルボニルピペラジン 1 イル メチル、3,3 ジフルオロピロリジン 1 イル、3 ヒドロキシピロリジン 1 イル、3 40

イル メチル、4 メチルピペラジン 1 イル メチル、4 メトキシカルボニルピペラジン 1 イル メチル、ヒロドキシメチル、2 ヒドロキシエチル、1,2,3,6 テトラヒドロピリジン 4 イル、ホモモルホリン 4 イル、2,2 ジメチルモルホリン 4 イル、3,3 ジメチル モルホリン 4 イル、ピペラジン 2 オン 4 イル、ピペラジン 2 オン 5 イル、8 オキサ 3 アザビシクロ[3.2.1]オクタン、4 tertブトキシカルボニルピペラジン 1 イル メチル、3,3 ジフルオロピロリジン 1 イル、3 ヒドロキシピロリジン 1 イル、3 50

メトキシピロリジン 1 イル、ピペリジン 1 イル、4, 4 ジフルオロピペリジン
 1 イル、4 ヒドロキシピペリジン 1 イル、4 アミノカルボキシピペリジン
 1 イル、3 メチルモルホリン 4 イル、2 sec ブチルモルホリン 4 イル、(10
 2 S, 6 R) ジメチルモルホリン 4 イル、3 メチルオキシカルボニルモルホリン
 4 イル、1 メトキシエチルアミノメチル、2 アミノメチルモルホリン 4 イル
 、1 メトキシエチルアミノ、1 (3 アミノエチルプロパン 1 オン) ピペラジ
 ン 4 イル、3 アミノカルボキシカルボニルモルホリン 4 イル、3 (モルホリン 4
 カルボキシ) モルホリン 4 イル、3 (1 アミノエチル 2 アミノカルボキシ
) モルホリン 4 イル、モルホリン 3 イル、モルホリン 2 イル、1 ブチル
 ピペリジン 4 イル、1 ジメチルアミノカルボキシピペリジン 4 イル、1 エト
 キシカルボキシピペリジン 4 イル、1 (4 アミノブタン 1 オン) ピペリジン
 4 イル、1 (2 アミノエトキシカルボキシ) ピペリジン 4 イル、1 ter
 t ブトキシカルボニル 1 ピペリジン 4 イル、ホルミルから選択される。

【0045】

本発明の化合物のいずれにおいても、R²基は、本明細書に記載されるいずれかの実施例の対応する置換位置にある特定のR²基のいずれか一つであってもよい。

【0046】

本発明の具体的な現在好ましい実施形態には、

4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2, 3 c] ピリジン 3 イル]	20
シクロヘキサン 1 アミン	
1 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2, 3 c] ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル } 2 ヒドロキシエタン 1 オン	
2 アミノ 1 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2, 3 c] ピ リジン 3 イル] ピペリジン 1 イル } エタン 1 オン	
3 アミノ 1 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2, 3 c] ピ リジン 3 イル] ピペリジン 1 イル } プロパン 1 オン	
4 [3 (4 メチルフェニル) イミダゾ [1, 5 a] ピラジン 1 イル] モルホ リン	
4 [3 (4 クロロフェニル) イミダゾ [1, 5 a] ピラジン 1 イル] モルホ リン	30
3 (4 クロロフェニル) 1 (オキサン 4 イル) イミダゾ [1, 5 a] ピラ ジン	
1 (4 クロロ 2 フルオロフェニル) 3 (オキサン 4 イル) 1 H ピラゾ ロ [3, 4 c] ピリジン	
1 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピラゾロ [3, 4 c] ピリジン 3 イル] ピロリジン 3 オール	
3 メトキシ 1 [1 (4 メチルフェニル) 1 H ピラゾロ [3, 4 c] ピリ ジン 3 イル] ピロリジン	
1 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピラゾロ [3, 4 c] ピリジン 3 イル] ピペリジン 4 オール	40
1 [1 (4 メチルフェニル) 1 H ピラゾロ [3, 4 c] ピリジン 3 イル] ピペリジン 4 カルボキサミド	
4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピラゾロ [3, 4 c] ピリジン 3 イル] モルホリン	
【0047】	
2, 2, 2 トリフルオロ酢酸 ; 4 [1 (4 メチルフェニル) 1 H ピラゾロ [3, 4 c] ピリジン 3 イル] モルホリン	
4 [1 (2 フルオロ 4 メチルフェニル) 1 H ピラゾロ [3, 4 c] ピリ ジン 3 イル] モルホリン	
4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピラゾロ [3, 4 c] ピリジン 3 イル	50

] 2 メチルモルホリン
 4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル
] 3 メチルモルホリン
 3 [1 (4 メチルフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル
] 8 オキサ 3 アザビシクロ[3.2.1]オクタン
 2, 2 ジメチル 4 [1 (4 メチルフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]
 ピリジン 3 イル] モルホリン

【0048】

4 [1 (4 メチルフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル
] モルホリン 3 カルボン酸メチル
 4 [1 (4 メチルフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル
] 1, 4 オキサゼパン
 4 [1 (4 メチルフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル
] ピペラジン 2 オン
 1 [1 (4 メチルフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル
] ピペリジン 4 オール
 1 (4 クロロフェニル) 3 (オキサン 4 イル) 1H ピロ口[2,3-c]
] ピリジン
 1 (4 メチルフェニル) 3 (オキサン 4 イル) 1H ピロ口[2,3-c]
] ピリジン
 4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口[2,3-c]ピリジン 3 イル]
 モルホリン
 4 アミノ 1 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口[2,3-c]ピ
 リジン 3 イル] ピペリジン 1 イル} ブタン 1 オン
 4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロ口[2,3-c]ピリジン 3 イル]
 ピペリジン 1 カルボン酸 2 アミノエチル
 3 (3, 6 ジヒドロ 2H ピラン 4 イル) 2 メチル 1 (4 メチルフ
 エニル) 1H ピロ口[2,3-c]ピリジン

もしくはその薬剤的に許容できる塩、またはそれらのN オキシドが含まれる。

【0049】

一つの態様では、本発明は治療用の式(I)の化合物に関する。上記で定義した化合物は、SSAO活性の阻害剤として有用である。前記化合物はそれら自体、SSAO活性の阻害が有益な状態および疾患の治療または予防に有用である。より具体的には、前記化合物は炎症、炎症性疾患、免疫もしくは自己免疫障害の治療または予防、あるいは腫瘍成長の阻害に有用である。

【0050】

特に、式(I)の化合物は、関節炎(関節リウマチ、若年性の関節リウマチ、変形性関節症および乾癬性関節炎等)、滑膜炎、脈管炎、腸の炎症に付随する状態(クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患および過敏性腸症候群等)、アテローム性動脈硬化、多発性硬化症、アルツハイマー病、血管性痴呆、肺炎性疾患(喘息、慢性閉塞性肺疾患および急性呼吸窮迫症候群等)、線維症(特発性肺線維症、心臓の線維症(cardiac fibrosis)および全身性硬化症(強皮症)を含む)、皮膚の炎症性疾患(接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎および乾癬等)、全身性炎症反応症候群、敗血症、肝臓の炎症性および/または自己免疫性状態(自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アルコール性肝疾患、硬化性胆管炎、および自己免疫性胆管炎等)、糖尿病(I型またはII型)および/またはその合併症、慢性心不全、うっ血性心不全、虚血性疾患(脳卒中および虚血再灌流障害)、ならびに心筋梗塞および/またはその合併症の治療または予防に有用であると考えられている。

【0051】

本発明の化合物は、脈管炎、例えば、限定はされないが、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎

10

20

30

40

50

、結節性多発性動脈炎、川崎病、ウェゲナー肉芽腫症、チャーグ ストラウス症候群、顕微鏡的多発血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、クリオグロブリン血症、皮膚白血球破碎性血管炎および中枢神経限局性血管炎の治療または予防に特に有用であると考えられている。

本発明の化合物は、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患またはアトピー性皮膚炎の治療に特に有用であると考えられている。

【0052】

いくつかのがん、例えば胃がん、メラノーマ、肝細胞腫および頭頸部腫瘍でVAP-1が発現上昇しており、酵素として非活性なVAP-1を有するマウスではメラノーマの成長がより緩慢であるという、上記序文に引用された証拠を鑑み、さらにVAP-1と血管新生の間の関係を鑑みると、本発明の化合物は抗血管新生性であり、それ故腫瘍成長の阻害によるがんの治療に有用性があることが期待される。10

従って本発明には、上記の状態および疾患の治療または予防に用いる上記式(I)の化合物が含まれる。また本発明には、上記の状態および疾患の治療または予防のための薬剤の製造における前記化合物の使用も含まれる。さらに本発明には、そのような状態および疾患の治療または予防のための方法を含み、前記方法は、そのような治療を必要としている、ヒトを含む哺乳動物に対し、有効量の上記で定義した化合物を投与することが含まれる。

【0053】

本明細書で叙述される方法には、対象が具体的に述べられた治療を必要としていると同定する方法が含まれる。そのような治療を必要としている対象を同定することは、対象または医療従事者の判断によるものであってよく、主観的(例えば所見)または客観的(例えば、試験または診断法で測定可能)であってよい。20

【0054】

他の態様では、本明細書における方法には、治療投与に対する対象の応答をモニターすることをさらに含む方法が含まれる。そのようなモニターには、治療計画のマーカーまたは指示薬として、対象の組織、体液、試料、細胞、タンパク質、化学マーカー、遺伝物質等を周期的にサンプリングすることが含まれる場合がある。他の方法では、対象は事前に選別されるか、またはそのような治療への適合性の、関連するマーカーまたは指示薬に対する評価によって、そのような治療を必要としていると同定される。30

【0055】

一実施形態において、本発明は治療経過をモニターする方法を提供する。前記方法には、診断マーカー(マーカー)(例えば、本明細書の化合物により調節される、本明細書で叙述されるあらゆる標的または細胞型)のレベルを測定するステップ、または本明細書で叙述されるその障害もしくは症状に罹患しているもしくは罹患し易い対象における診断的測定(例えば、スクリーン、アッセイ)が含まれ、その中で前記対象はその疾患もしくは症状を治療するのに十分な治療量の本明細書の化合物を投与されている。前記方法で測定されるマーカーのレベルは、健康で正常な対照または他の罹患者のいずれかにおけるマーカーの既知のレベルと比較することで、対象の疾病状態を明らかにできる。好ましい実施形態では、対象におけるマーカーの第二のレベルは、第一のレベルの測定よりも遅い時点での測定され、疾患の経過または治療効率をモニターするために、前記2つのレベルが比較される。ある好ましい実施形態では、対象における治療前のマーカーのレベルが、本発明に従って治療を開始する前に測定され、その後、この治療前のマーカーレベルが、治療を開始した後の対象のマーカーレベルと比較されることにより、治療効率を測定することができる。40

【0056】

ある方法実施形態では、対象におけるマーカーレベルまたはマーカー活性は少なくとも1回測定される。マーカーレベルを、例えば、同じ患者、別の患者、または正常な対象から、治療前または治療後に得られたマーカーレベルの別の測定値と比較することは、本発明に従った治療が所望の効果を有するかどうかを測定し、それにより投与量レベルを必要50

に応じて調節するのを可能にするのに有用な場合がある。マーカーレベルの測定は、当該技術分野において周知の、または本明細書に記載の、いずれかの適切なサンプリング／発現分析方法を用いて、行うことができる。好ましくは、組織または体液試料は最初に対象から回収される。適切な試料の例としては、血液、尿、組織、口または頬の細胞、および毛根を含む毛髪試料が挙げられる。その他の適切な試料は当業者に周知であろう。試料中のタンパク質レベルおよび／またはmRNAレベル（例えばマーカーレベル）の測定は、該技術分野において周知の、いずれかの適切な技術、例えば、限定はされないが、酵素免疫測定法、ELISA、放射標識／分析技術、プロッティング／化学発光法、リアルタイムPCR等を用いて行うことができる。

【0057】

10

組成物

現在好ましい本発明の実施形態は、式(I)の化合物を、一つまたは複数の薬剤的に許容される担体および／または賦形剤と共に含む医薬組成物である。

臨床用に、本発明の化合物は、様々な投与様式に適した医薬製剤に処方される。本発明の化合物が生理学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤とともに投与可能であることは理解されよう。本発明の医薬組成物は、いずれの適した経路、好ましくは経口投与、直腸投与、経鼻投与、局所的投与（例えば頬側および舌下）、舌下投与、経皮投与、くも膜下腔内投与、経粘膜的投与、または非経口投与（例えば皮下、筋肉内、静脈内、および皮内）により投与することができる。

【0058】

20

他の製剤は単位剤形、例えば錠剤および徐放性カプセル剤で、およびリポソーム中に、好都合に得ることができ、製薬業において周知のいずれの方法によっても調製することができる。医薬製剤は通常、作用物質、またはその薬剤的に許容できる塩を、従来の薬剤的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合することにより調製される。賦形剤の例としては水、ゼラチン、アラビアゴム、ラクトース、微結晶性セルロース、デンプン、デンブングリコール酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、コロイド状二酸化ケイ素等が挙げられる。そのような製剤には、他の薬理活性物質、および安定剤、湿潤剤、乳化剤、芳香剤、緩衝液等の従来の添加剤も含有される。通常、活性化合物の量は、製剤の0.1～95重量%、好ましくは非経口用製剤中で0.2～20重量%、より好ましくは経口投与用製剤中で1～50重量%である。

30

【0059】

さらに、製剤は造粒、圧縮、マイクロカプセル化、スプレーコーティング等の既知の方法により調製することができる。製剤は従来の方法により、錠剤、カプセル剤、粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤または注射剤の剤形に調製することができる。液剤は、作用物質を水または他の適切な賦形剤に溶解または懸濁させることにより調製することができる。錠剤および粒剤は、従来の方式で被膜することができる。治療効果のある血漿中濃度を長期間維持するために、本発明の化合物を徐放製剤に組み込むことができる。

【0060】

特定の化合物の服用レベルおよび投与頻度は、種々の因子、例えば、使用される特定の化合物の効力、その化合物の代謝的安定性および作用期間、患者の年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与の様式および時期、排泄速度、薬の組み合わせ、治療対象の症状の重症度、ならびに治療中の患者に応じて、変化するものである。一日当たりの投与量は、例えば、体重1キロ当たり約0.001mg～約100mgにわたり、一回で、または例えばそれぞれ約0.01mg～約25mgの用量で複数回に分けて、投与できる。通常、そのような用量は経口的に与えられるが、非経口投与も選択され得る。

40

【0061】

本発明の化合物の調製

上記式(I)の化合物は、従来の方法により、または従来の方法と同様に、調製できる。本発明の実施例に従った中間体および化合物の調製は、具体的には以下のスキームによつて理解を容易にすることができる。スキームにおける構造中の変数の定義は、本明細書

50

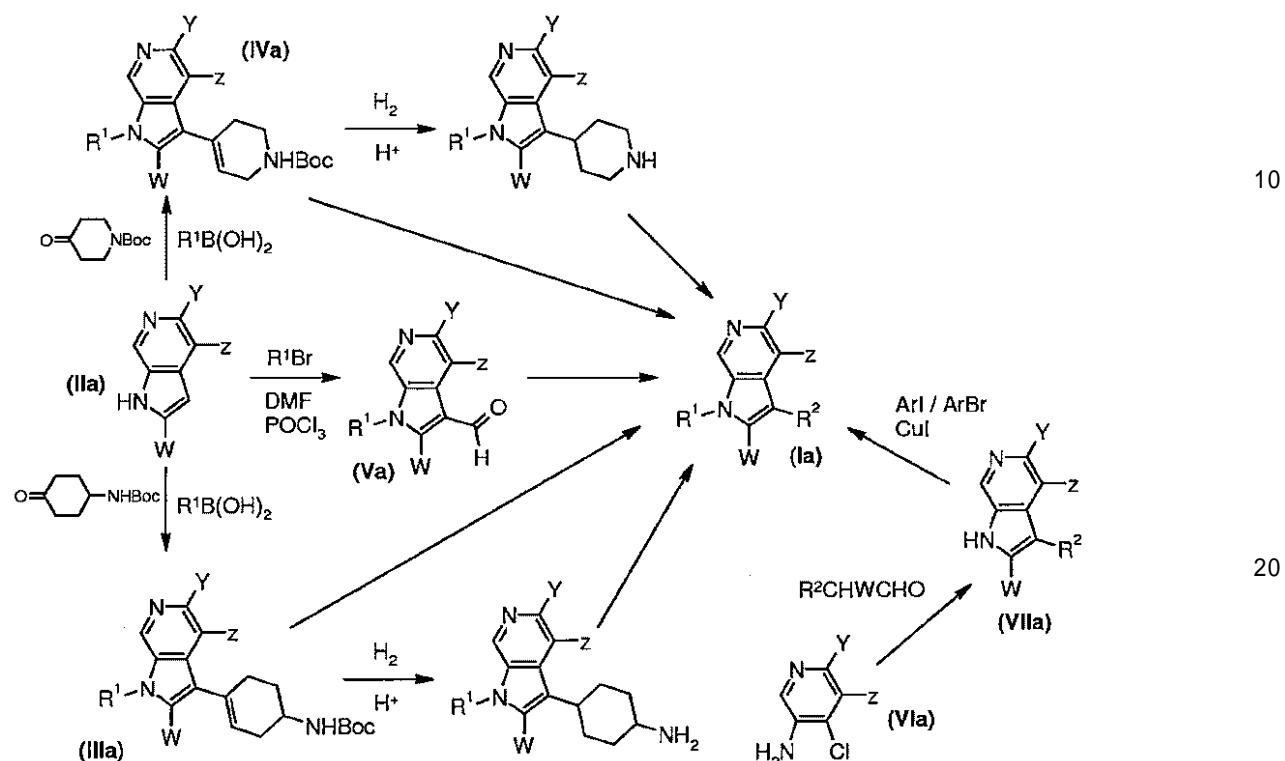
で叙述される式中の対応する位置のものと相関している。

【0062】

スキーム1. 式(Ia)の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0063】

【化3】



【0064】

式中、W、Y、Z、R¹およびR²は式(I)で定義した通りである。

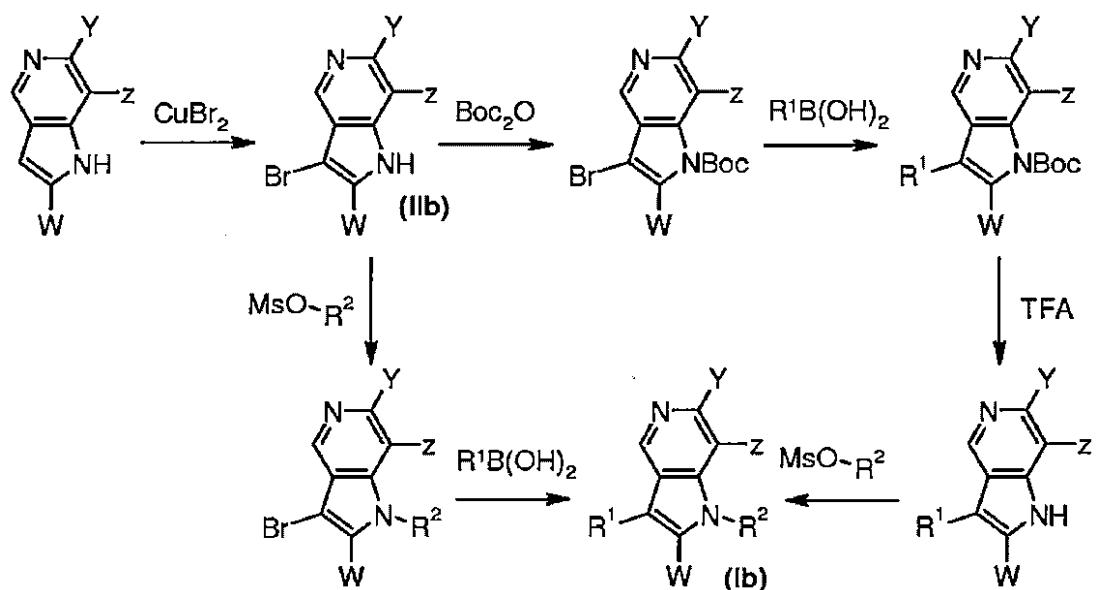
一般式(Ia)の化合物は、1H-ピロ[2,3-c]ピリジン(IIa)から、ケトンと反応させR²に官能基を導入した後にR¹を導入(例えばSuzuki反応により)し、式(IIId/IVa)の化合物を得ることにより、または最初にR¹を導入した後に(Va)のようにR²に変換可能な官能基を導入して代替的にR²を得ることにより、容易に調製することができる。式(IIId)、(IVa)および(Va)の化合物は、標準的な合成法により一般式(Ia)の化合物に容易に変換できる。あるいは、4-クロロ-3-アミノピリジン(VIa)を適切なアルデヒドで閉環させ一般式(VIID)の化合物を得た後にR¹を導入できる(例えばアリール化反応により)。後者の方法は、例えばXu et al., *Synthesis*, 24, 3981-3987, 2008で、当業者に知られている。

【0065】

スキーム2. 式(Ib)の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0066】

【化4】



10

【0067】

式中、W、Y、R¹およびR²式(Ⅰ)で定義した通りである。

一般式(Ⅰb)の化合物は、プロモインドール(Ⅱb)から、R²導入(例えば求核置換により)後にR¹を導入(例えばSuzuki反応により)することにより、またはこれらのステップを逆転(適切な保護基ストラテジーを用いて)させることにより、容易に調製することができる。

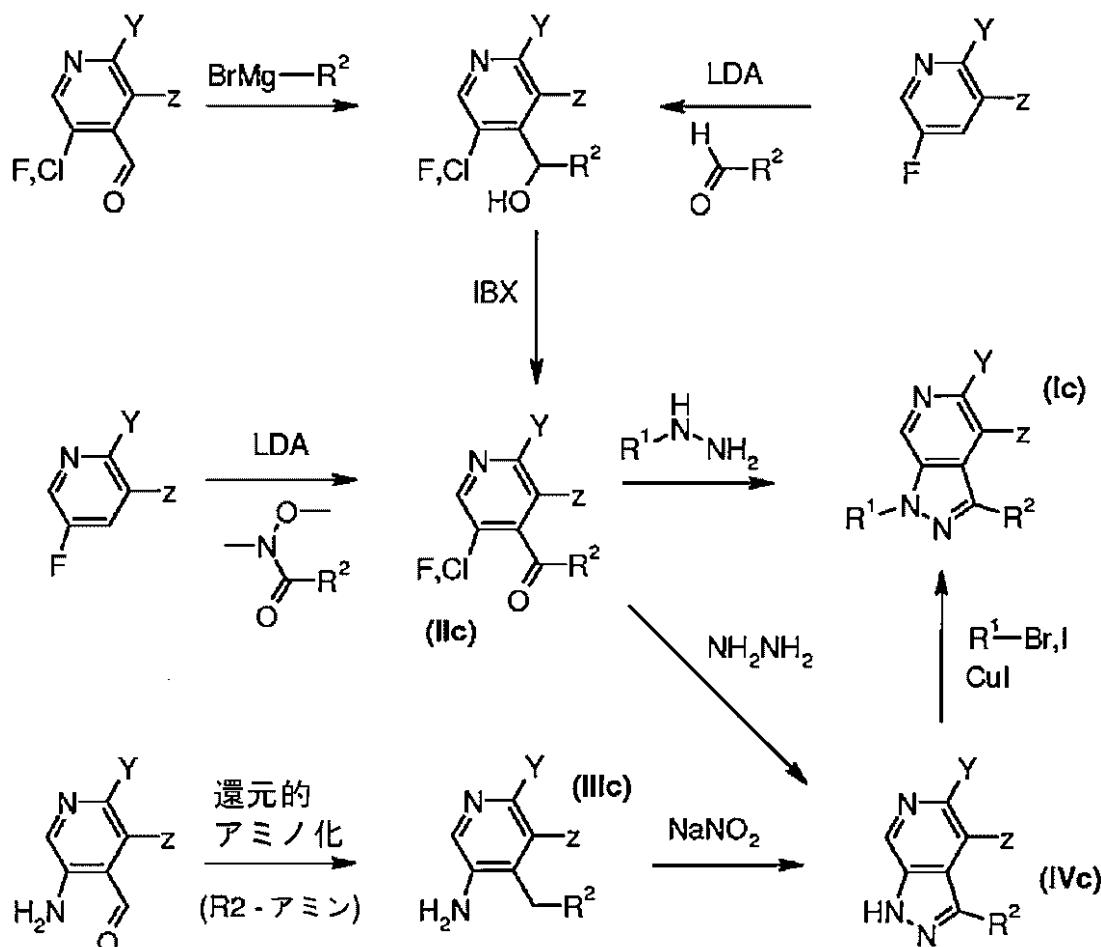
20

【0068】

スキーム3. 式(Ⅰc)の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0069】

【化5】



【0070】

式中、Y、Z、R¹、R²およびR³は式(I)で定義した通りである。

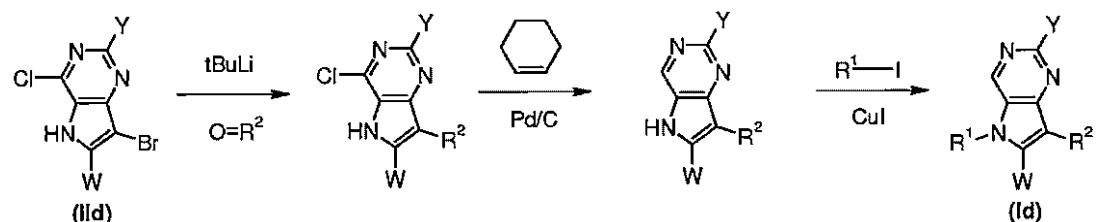
一般式(Ic)の化合物は、科学文献で知られている標準方法に従って、例えば、一般式(IIc)の3-ハロ-4-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]化合物をヒドラジンで閉環することにより、または一般式(IIId)の化合物を閉環し一般式(IVc)の化合物を得た後にR¹を導入(例えばアリール化反応により)することにより、容易に調製できる。そのような方法は、例えばVerma et al., Tet. Lett., 50, 383, 2009 and Zhu et al., BioOrg. Med. Chem. Lett., 15, 2441-2452, 2007で、当業者に知られている。

【0071】

スキーム4. 式(Id)の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0072】

【化6】



【0073】

式中、W、Y、R¹およびR²は式(I)で定義した通りである。

一般式(Id)の化合物は、科学文献で知られている標準方法に従って、例えば、7-ブロモ-4-クロロ-5H-ピロ[3,2-d]ピリミジン(IIId)をリチオ化し、アルデヒドと反応させた後、還元し、続いてR¹を導入(例えばアリール化反応により)することにより、容易に調製できる。そのような方法は、例えば国際公開第200807

10

20

30

40

50

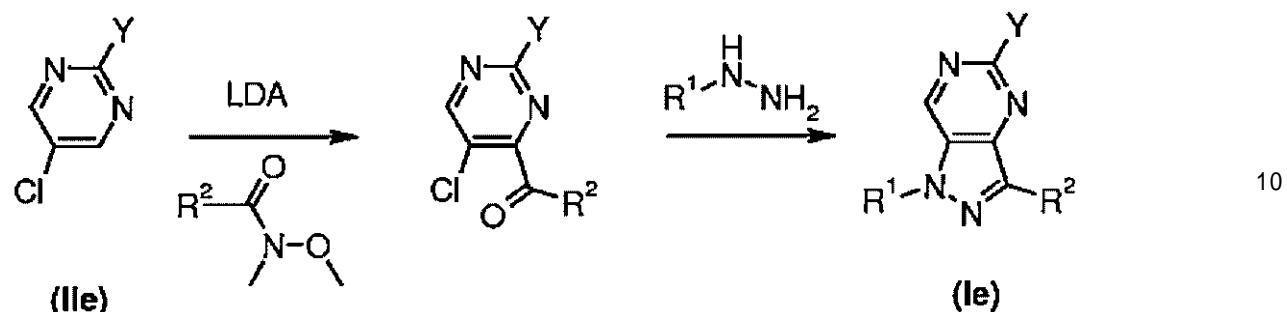
0507号およびAntilla et al., JOC, 69, 5578, 2004で、当業者に知られている。

【0074】

スキーム5. 式(Ie)の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0075】

【化7】



【0076】

式中、Y、R¹およびR²は式(I)で定義した通りである。

一般式(Ie)の化合物は、科学文献で知られている標準方法に従って、例えば、5クロロピリミジン(IIe)をワインレブアミドで縮合し、続いてヒドラジンと反応させることにより、容易に調製できる。そのような方法は、例えば国際公開第2003039469号およびVerma et al., Tet. Lett., 50, 383, 2009で、当業者に知られている。

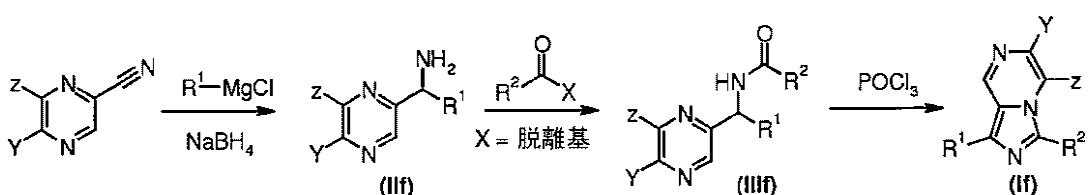
【0077】

20

スキーム6. 式(If)の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0078】

【化8】



【0079】

30

式中、Y、Z、R¹およびR²は式(I)で定義した通りである。

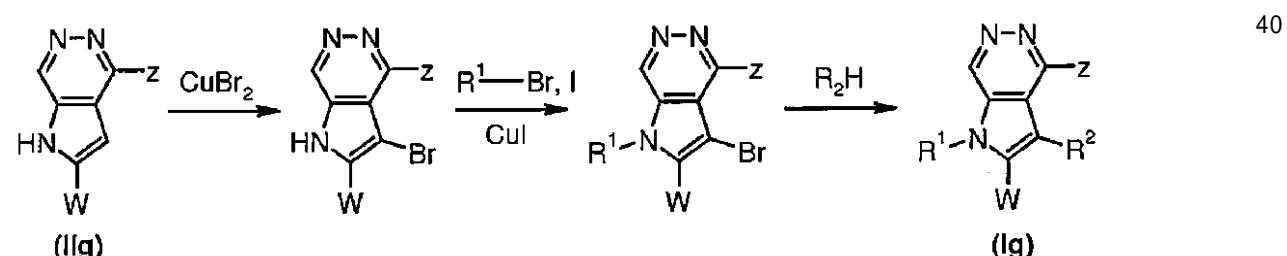
一般式(If)の化合物は、ピラジン-2カルボニトリルをグリニヤール試薬で縮合しアミン中間体(IIIf)を得ることにより、容易に調製できる。アミン(IIIf)の官能基化により一般式(IIIf)のアミドまたは尿素を得て、オキシ塩化リンで閉環して、一般式(If)の化合物をえる。

【0080】

スキーム7. 式(Ig)の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0081】

【化9】



【0082】

式中、W、Z、R¹およびR²は式(I)で定義した通りである。

一般式(Ig)の化合物は1H-ピロ[2,3-d]ピリダジン(IIig)から、CuBrで臭素化(例えばGallou et al., Syn. Lett., 2, 211-214, 2007に記載のように

50

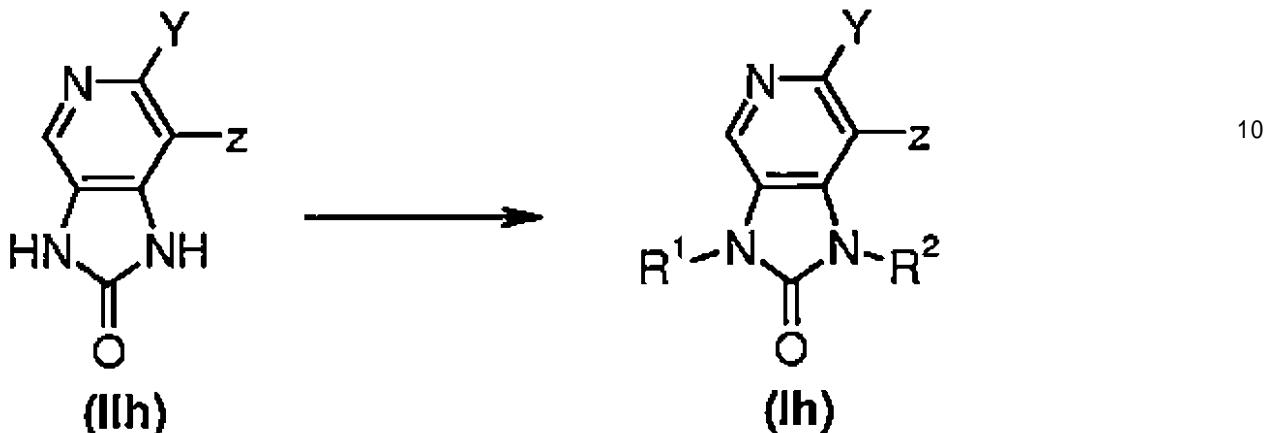
) し、続いて R¹ (例えはアリール化反応により) および R² (例えはブッファルト・ハートウィッグ反応により) を導入することにより、調製できる。

【 0 0 8 3 】

スキーム 8 . 式 (I h) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【 0 0 8 4 】

【 化 1 0 】



【 0 0 8 5 】

式中、Y、Z、R¹ および R² は式 (I) で定義した通りである。

20

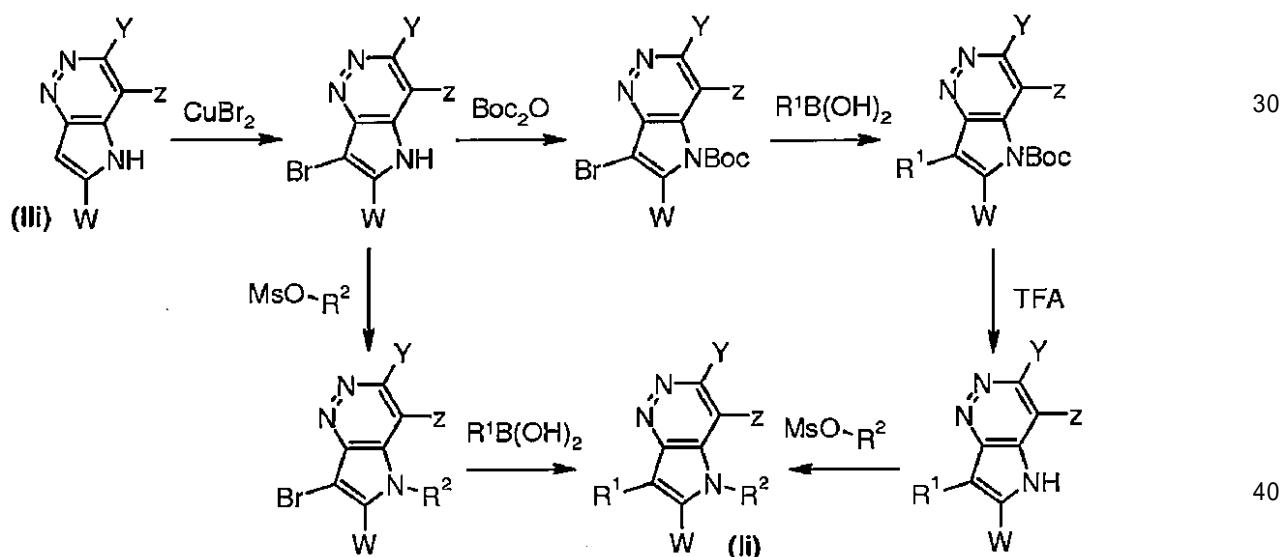
一般式 (I h) の化合物は、例えは国際公開第 2 0 0 8 0 5 4 7 4 9 号に記載のように、1 H , 2 H , 3 H イミダゾ [4 , 5 c] ピリジン 2 オン (II h) を連続的にアルキル化することにより調製できる。

【 0 0 8 6 】

スキーム 9 . 式 (I i) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【 0 0 8 7 】

【 化 1 1 】



【 0 0 8 8 】

式中、W、Y、Z、R¹ および R² は式 (I) で定義した通りである。

一般式 (I i) の化合物は、1 H ピロロ [2 , 3 d] ピリダジン (II i) から、CuBr₂ で臭素化 (例えは Gallou et al., Syn. Lett., 2, 211-214, 2007 に記載のように) した後に、R² 導入 (例えは求核置換により) 、続いて R¹ 導入 (例えは Suzuki 反応により) することにより、またはこれらのステップを逆転 (適切な保護基ストラテジーを用いて) させることにより、調製できる。

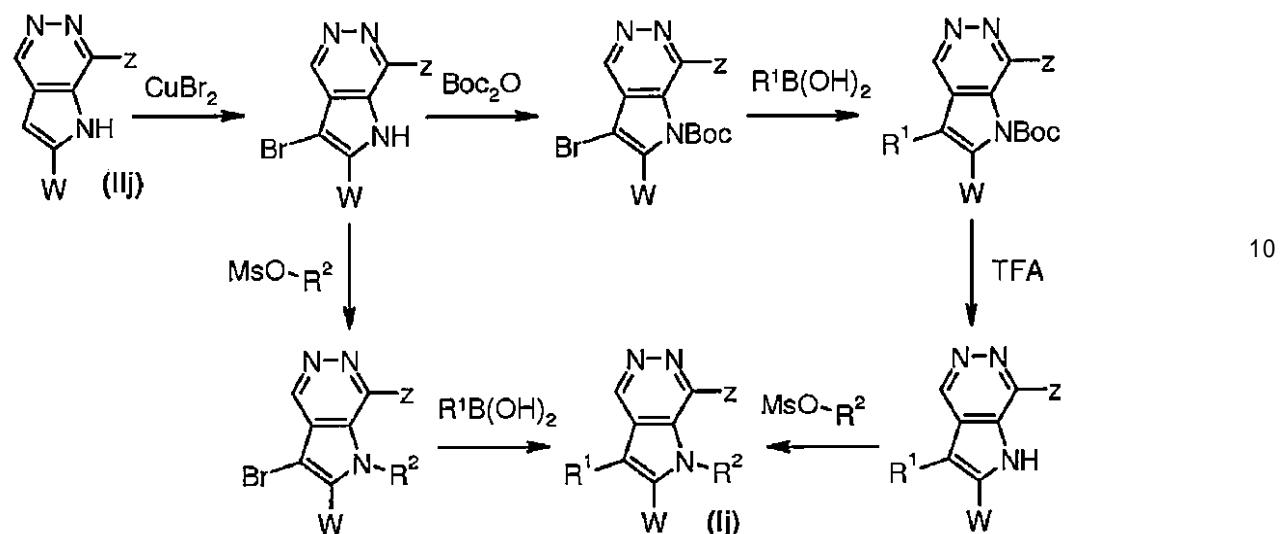
【 0 0 8 9 】

50

スキーム 10 . 式 (Ij) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0090】

【化12】



【0091】

式中、W、Z、R¹ および R² は式 (I) で定義した通りである。

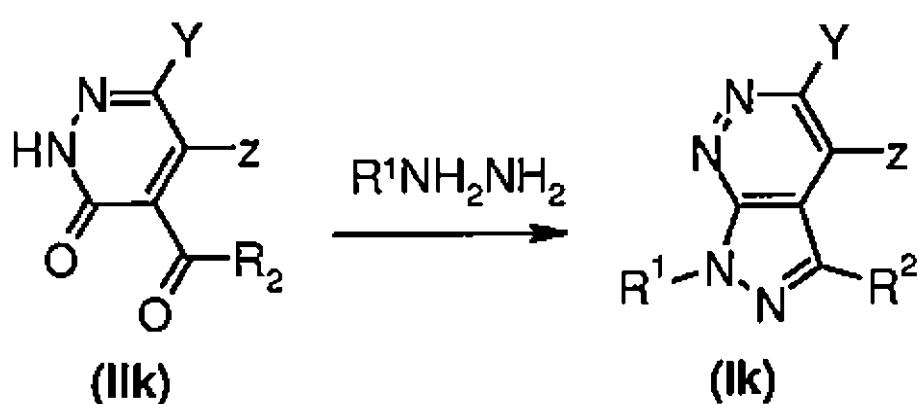
一般式 (Ij) の化合物は、1 H ピロロ [2 , 3 - d] ピリダジン (IIj) から、Cu Br₂ で臭素化（例えば Gallou et al., Syn. Lett., 2, 211-214, 2007 に記載のように）した後に、R²導入（例えば求核置換により）、続いて R¹導入（例えば Suzuki 反応により）することにより、またはこれらのステップを逆転（適切な保護基ストラテジーで）させることにより、調製できる。

【0092】

スキーム 11 . 式 (Ik) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0093】

【化13】



【0094】

式中、Y、Z、R¹ および R² は式 (I) で定義した通りである。

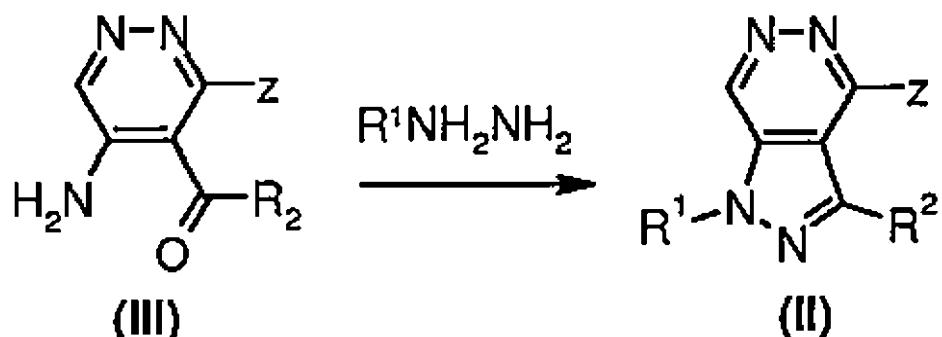
一般式 (Ik) の化合物は、一般式 (IIk) の化合物を、例えば、Deeb et al., Journal of the Chinese Chemical Society, 37(3), 287-94; 1990 に記載のように、ヒドラジンで閉環することにより調製できる。

【0095】

スキーム 12 . 式 (II) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0096】

【化14】



10

【0097】

式中、 Z 、 R^1 および R^2 は式 (I) で定義した通りである。

一般式 (II) の化合物は、一般式 (III) の化合物を、例えば Haider et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 : Organic and Bio-Organic Chemistry, 1, 169-72; 1986 に記載のように、ヒドラジンで閉環することにより調製できる。

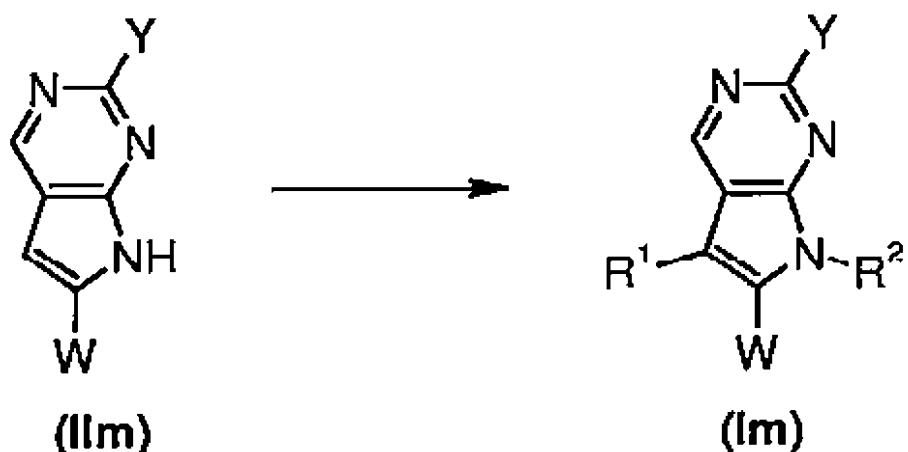
【0098】

スキーム 13. 式 (Im) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0099】

20

【化15】



30

【0100】

式中、 W 、 Y 、 R^1 および R^2 は式 (I) で定義した通りである。

一般式 (Im) の化合物は、7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン (IIIm) を、例えば国際公開第 2009080682 号に記載のように、連続的にアルキル化 / アリール化することにより調製できる。

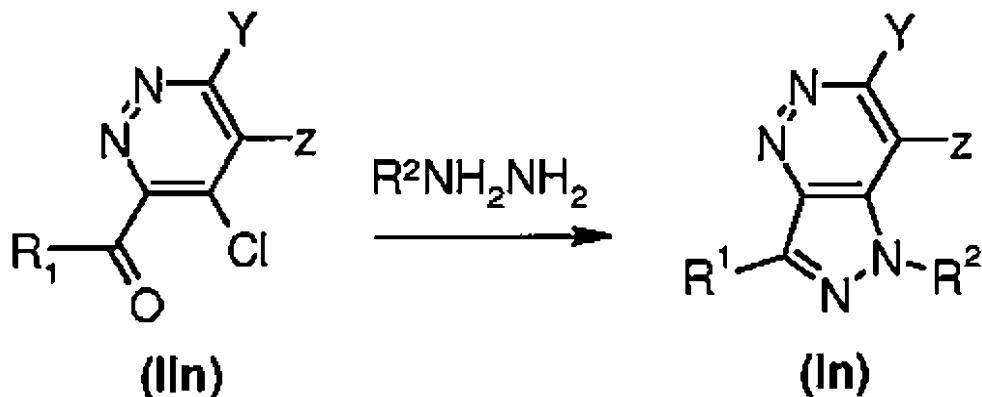
【0101】

40

スキーム 14. 式 (In) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0102】

【化16】



【0103】

式中、Y、Z、R¹およびR²は式(I)で定義した通りである。

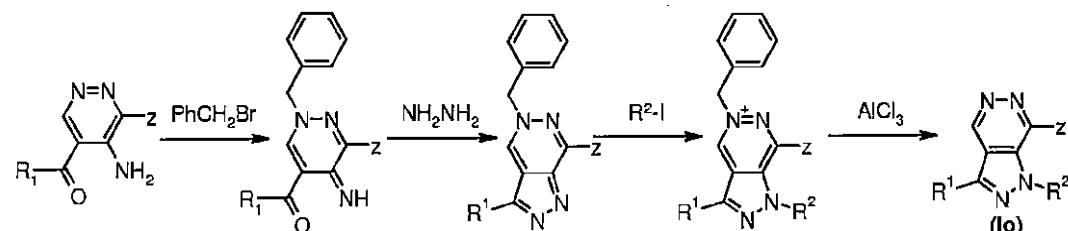
一般式(I)nの化合物は、一般式(II)nの化合物を、例えば、Filaok et al., Journal of Organic Chemistry, 73(10), 3900-3906, 2008に記載のように、ヒドラジンで閉環することにより調製できる。

【0104】

スキーム15. 式(I)oの化合物を調製するための一般的な合成経路

【0105】

【化17】



【0106】

式中、Z、R¹およびR²は式(I)で定義した通りである。

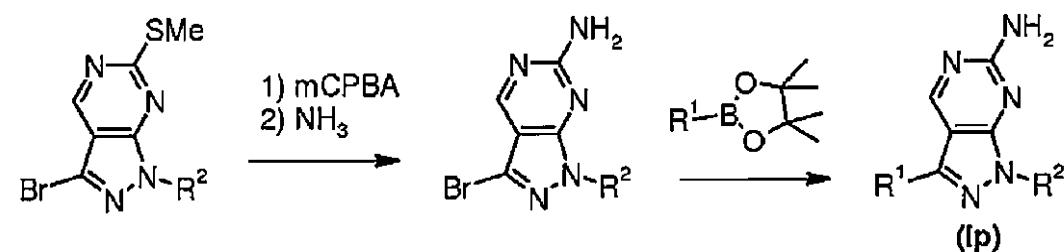
一般式(I)oの化合物は、スキーム15に従って、例えばHaider et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1, 169-72; 1986に記載のように、調製できる。

【0107】

スキーム16. 式(I)pの化合物を調製するための一般的な合成経路

【0108】

【化18】



【0109】

式中、R¹およびR²は式(I)で定義した通りである。

一般式(I)pの化合物は、スキーム16に従って、例えば国際公開第2007134828号に記載のように、調製できる。

【0110】

所望により、式(I)の化合物は、一つまたは複数の合成ステップで別の式(I)の化

50

合物に変換することもできる。

【0111】

以下の略語が使用されている。

A c : アセチル	
A c O H : 酢酸	
a q : 水溶液 (aqueous)	
A r : アリール	
B o c : tert ブトキシカルボニル	
c a l c d : 計算値	10
c a t : 触媒の (catalytic)	
c o n e : 濃縮した	
d : 日	
D C E : ジクロロエタン	
D C M : ジクロロメタン	
D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン	
D M A : ジメチルアセトアミド	
D M F : ジメチルホルムアミド	
E D C : 1 エチル 3 (3ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩	
E S I : エレクトロスプレーイオン化	
E t O A c : 酢酸エチル	20
E t O H : エタノール	
h : 時間	
H B T U : O ベンゾトリアゾール , , , , テトラメチル ウロニウム	
ヘキサフルオロ リン酸	
H O B T : 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
H P L C : 高速液体クロマトグラフィー	
H R M S : 高分解能質量分析	
I B X : 2 ヨードキシ安息香酸	
I n t : 中間体	
L D A : リチウムジイソプロピルアミド	30
M : モル濃度	
m C P B A : メタ クロロペル安息香酸	
M e : メチル	
M e C N : アセトニトリル	
M e O H : メタノール	
m i n : 分	
M s : メタンスルホン酸	
M S : 質量分析	
N a B H (O A c) ₃ : トリアセトキシホウ素化ナトリウム	
N M P : N メチルピロリドン	40
P d ₂ (d b a) ₃ : トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)	
P h : フェニル	
P h M e : トルエン	
r . t . : 室温	
S C X : 強力カチオン交換	
S M : 出発物質	
t B u L i : tert ブチルリチウム	
t B u O H : tert ブタノール	
T E A : トリフルオロ酢酸	
T H F : テトラヒドロフラン	50

TsOH : p-トルエンスルホン酸

X Phos : 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル

(実施例)

【0112】

[実施例および中間化合物]

実験方法

反応は特に断りがない限り室温で行った。マイクロ波反応は、アルミニウム製のキャップおよびセプタが取り付けられたプロセスバイアルを用いて、パーソナル・ケミストリー/バイオタージ社製マイクロ波反応器で行った。水素化はタレス社製H-Cubeを用いて行った。分取フラッシュクロマトグラフィーは、メルク社製シリカゲル60(230~400メッシュ)上で、またはStrata SIシリカガチューブを備えたFlash Master Personalシステムを用いて行った。逆相カラムクロマトグラフィーは、メルク社製LiChroprep(登録商標)RP-18(40~63μm)カラムを備えたGilsonシステム(Gilson 321ポンプおよびGilson FC204自動分取装置)上で行った。逆相HPLCは、Phenomenex Synergia Hydro RP 150×10mm、もしくはYMC ODS A 100/150×20mmカラムを備えた、紫外吸光検出器付きGilsonシステム上で、またはXTerra Prep MS C18 5μm 19×50mmシステム上で行った。最も純度が高い画分を収集し、真空下で濃縮および乾燥させた。メタンスルホン酸中間体は、対応するアルコールならびにDCM中の塩化メタンスルホニルおよびトリエチルアミンから調製した。化合物は、通常は、純度分析の前に40°の真空オーブン中で乾燥させた。化合物分析は、エレクトロスプレーインターフェースを備えたAgilent 1100/1200 Series Liquid Chromatograph/Mass Selective Detector(MSD)(Single Quadrupole)(1946A/1946C/1956C/6110)を用いて、またはAgilent 1100 HPLCシステム/Waters ZQ質量分析計(ACE 3 C8カラム(50×3.0mm、1mL/分、3分かけて水(+0.1%TFA)中のMeCN勾配を10~97%、215~395nm、方法A)もしくはPhenomenex Synergia、RP Hydroカラム(150×4.6mm、4μm、1.5mL/分、30°、7分かけて水(+0.1%TFA)中のMeCN(+0.085%TFA)勾配を5~100%、200~300nm、方法B)のいずれかでAgilent 1100 HPLCシステムに連結されている)を用いて、HPLC/LCMSを行った。精密な質量(HRMS)は、Agilent 1100 HPLCシステムに連結したAgilent MSD TOF(分析中、キャリブレーションは2つの質量で確認し、必要なときに自動的に収集された。スペクトルはポジティブエレクトロスプレーモードで得られた。得られた質量範囲はm/z 100~1100であった。質量ピークのプロファイル検出が用いられた。)を用いて、またはAdvion TriVersa NanoMate エレクトロスプレーイオン源を備えたThermo Scientific LTQ Orbitrap XL(分析中、キャリブレーションは3つの質量で確認した。スペクトルはポジティブエレクトロスプレーモードで得られた。得られた質量範囲はm/z 100~2000であった。試料は、DMSOに溶解させ10mM溶液にした後、分析前にさらにMeOHまたはMeOH中の10mM NH₄OAcで希釈して約0.1M溶液にした)を用いて、測定した。調製した化合物は、ACD Name 6.0、7.0または10.0を用いて命名した。

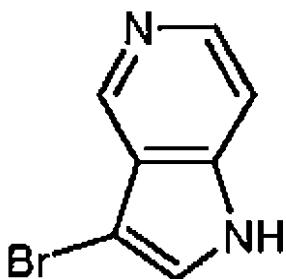
【0113】

中間体1

3-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-C]ピリジン

【0114】

【化19】



10

【0115】

5 アザインドール(118mg、1.00mmol)および臭化銅(I)_I(669mg、3.00mmol)を、MeCN(10mL)と混合し、1.5時間攪拌した。混合物にMeOH(12mL)中の2Mアンモニアを加え、得られた懸濁液を水(40mL)に加え、EtOAc(2×60mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、蒸発させて、表題化合物を得た(190mg、32%)。MS (ESI+) m/z = 197, 199 (M+H)⁺.

【0116】

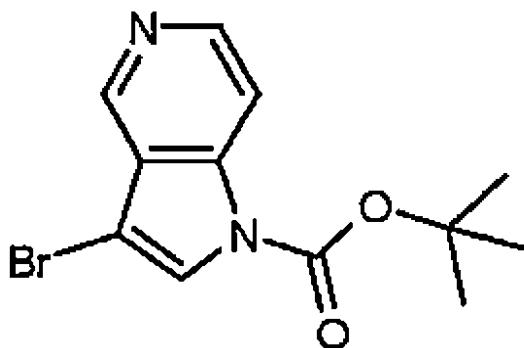
中間体2

3 ブロモ 1H ピロロ[3,2-c]ピリジン 1 カルボン酸tertブチル

20

【0117】

【化20】



30

【0118】

DCM(60mL)の中の中間体1(1.80g、9.14mmol)の混合物に、二炭酸ジtertブチル(2.18g、10.0mmol)を加え、その後4ジメチルアミノピリジン(122mg、1.00mmol)を加えた。80分後、溶液をDCM(20mL)で希釈し、0.1M HCl(25、10mL)およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)、濾過、および蒸発させて、表題化合物を淡黄色の固体として得た(2.47g、90%)。MS (ESI+) m/z = 299 (M+H)⁺.

【0119】

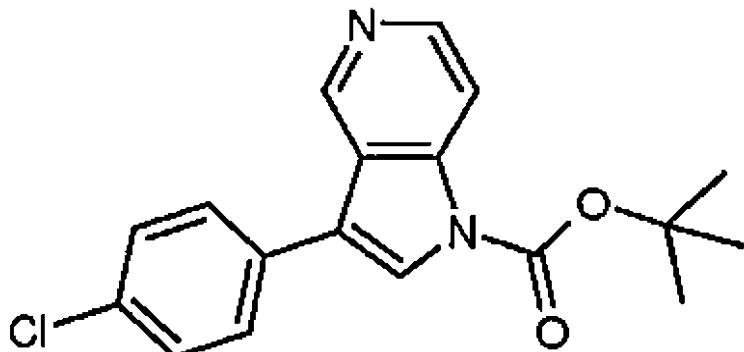
40

中間体3

3 (4-クロロフェニル) 1H ピロロ[3,2-c]ピリジン 1 カルボン酸tertブチル

【0120】

【化21】



10

【0121】

中間体2(33.0mg、0.10mmol)を80%ジメトキシエタン水溶液(1mL)、4クロロフェニルボロン酸(23.0mg、0.15mmol)およびK₂CO₃(35.0mg、0.25mmol)と混合した。テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(6.00mg、0.005mmol)を加え、混合物を80℃で80分間攪拌した。冷却後、水(0.8mL)およびEtOAc(8mL)を加えた。混合物を遠心分離し、有機層を分離した。フラッシュクロマトグラフィー(1:3 EtOAc/トルエン)により表題化合物を得た(21mg、64%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₁₈H₁₇ClN₂O₂ 328.0979、測定値 328.0980

20

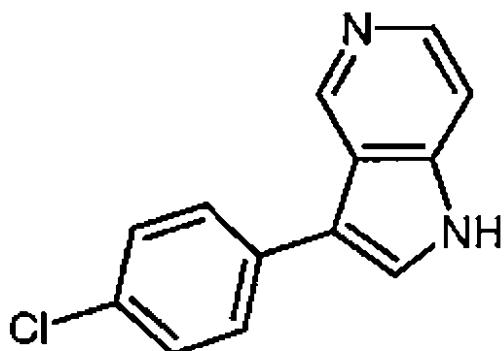
【0122】

中間体4

3(4クロロフェニル)1Hピロロ[3,2-c]ピリジン

【0123】

【化22】



30

【0124】

中間体3(2.20g、6.68mmol)をDCM(20mL)およびTFA(10mL、130mmol)と混合した。3時間後、混合物を蒸発させ、その後MeOH(3×)で共沸させた。残渣をEtOAc(80mL)中に溶解させ、10%Na₂CO₃水溶液(3×20mL)およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物を得た(1.48g、97%)。MS(ESI+) m/z = 229, 231.

40

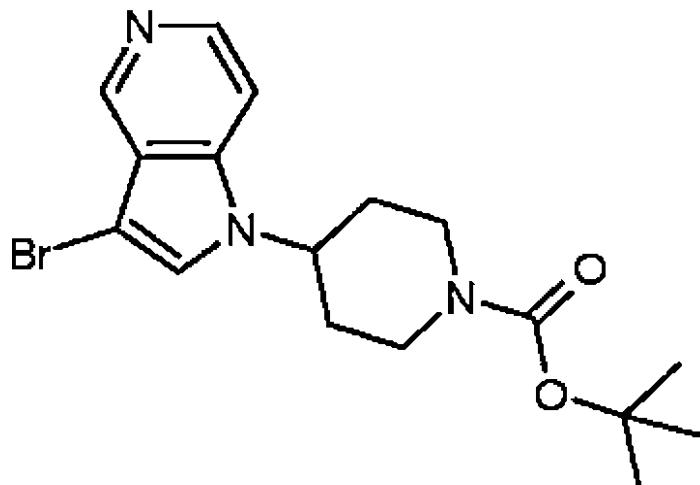
【0125】

中間体5

4(3プロモ1Hピロロ[3,2-c]ピリジン-1イル)ピペリジン-1カルボン酸tert-ブチル

【0126】

【化23】



10

【0127】

DMF (10mL) 中の中間体1 (394mg、1.99mmol)、4 [(メチルスルホニル)オキシ]ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチル (614mg、2.20mmol) および Cs_2CO_3 (1.30g、4.00mmol) を、80 で一晩加熱した。溶媒の大部分を蒸発させ、残渣をフラッショクロマトグラフィー (CHCl₃ 中の 3% MeOH) で精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (260mg、34%)。MS (ESI+) $m/z = 380, 382 (\text{M}+\text{H})^+$.

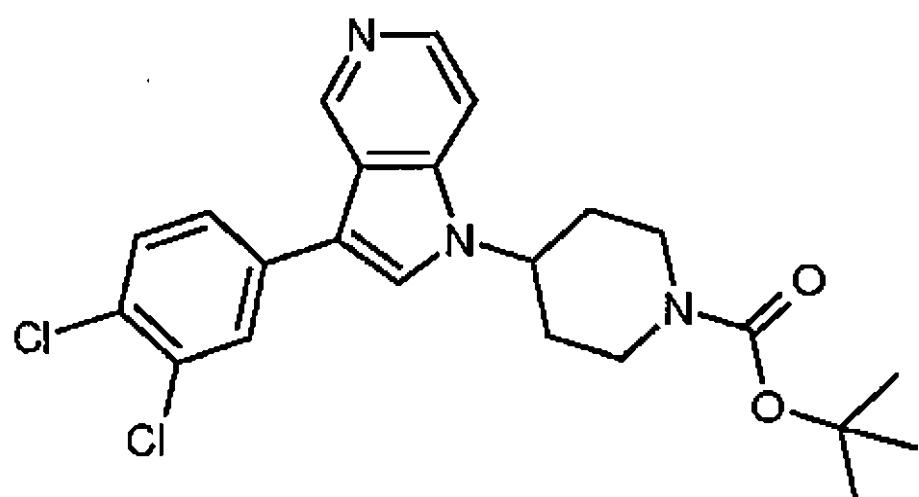
20

【0128】

中間体6
4 [3,4-ジクロロフェニル] 1H ピロロ[3,2-c]ピリジン 1 イル]ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチル

【0129】

【化24】



30

40

【0130】

1,4-ジオキサン (0.8mL) および水 (0.2mL) 中の中間体5 (38.0mg、0.10mmol)、 K_2CO_3 (34.0mg、0.25mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (6.00mg、0.005mmol) および 3,4-ジクロロフェニル ボロン酸 (23.0mg、0.12mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。粗生成物を分取 HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た (12mg、27%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 445.1324、測定値 445.1336。

50

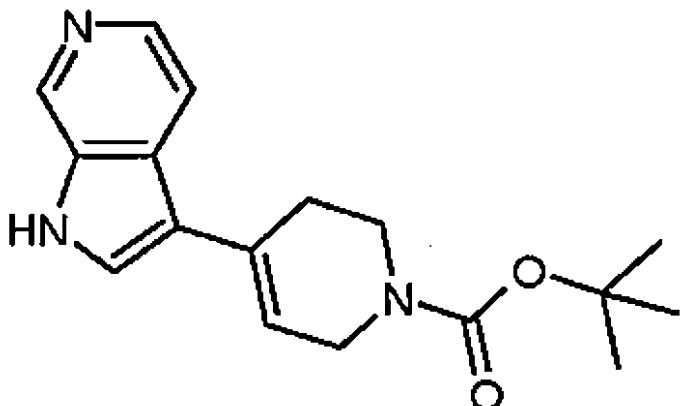
【0131】

中間体7

4 { 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン 3 イル } 1 , 2 , 3 , 6 テトラヒドロピリジン 1 カルボン酸 tert ブチル

【0132】

【化25】



10

【0133】

MeOH (10 mL) 中の 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン (0.95 g, 8.0 mmol) 、 4 オキソ ピペリジン 1 カルボン酸 tert ブチル (1.70 g, 8.54 mmol) および (0.95 g, 17.0 mmol) の懸濁液を一晩加熱還流した。混合物を氷水 (50 mL) に加え、その後 MeOH (50 mL) を加えた。得られた溶液を約 50 mL に濃縮し、その後 DCM / MeOH (9:1, 50 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (9:1 DCM / MeOH) で精製して、表題化合物を淡黄色の固体として得た (2.21 g, 92 %)。MS (ESI+) m/z = 300 (M+H)⁺.

20

【0134】

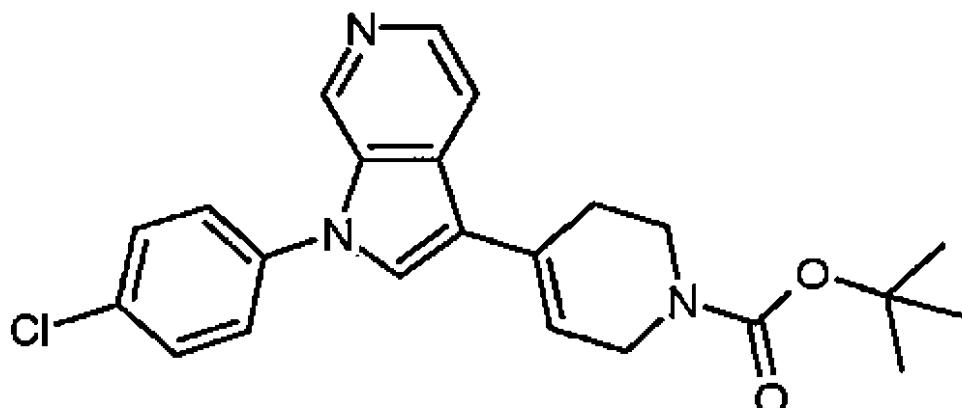
中間体8

4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン 3 イル] 1 , 2 , 3 , 6 テトラヒドロピリジン 1 カルボン酸 tert ブチル

30

【0135】

【化26】



40

【0136】

DCM (1 mL) 中の中間体 7 (30.0 mg, 0.10 mmol) 、 (4 クロロフェニル) ボロン酸 (16.0 mg, 0.10 mmol) 、 酢酸銅 (II) (18.0 mg, 0.10 mmol) およびトリエチルアミン (20.0 mg, 0.20 mmol) の懸濁液を、72時間攪拌した。混合物を濃縮し、その後分取 HPLC で精製して、表題化合

50

物を得た(5.20mg、13%)。MS (ESI+) $m/z = 410, 412$ ($M+H$)⁺.

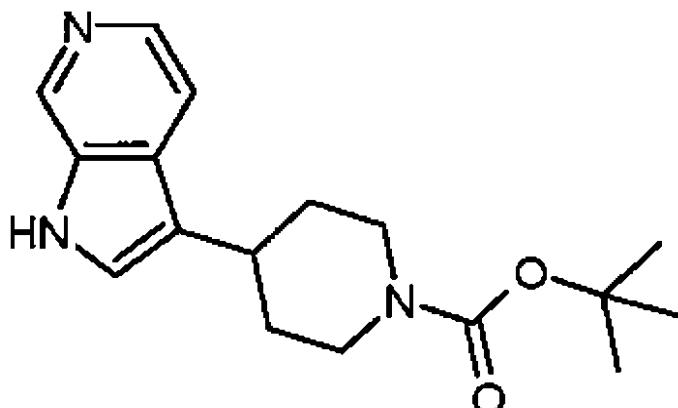
【0137】

中間体9

4 { 1 H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル} ピペリジン 1 カルボン酸tertブチル

【0138】

【化27】



10

【0139】

20

中間体7(598mg、2.00mmol)ならびにEtOH(3mL)およびシクロヘキセン(1.5mL)中の10%Pd/C(触媒)の懸濁液を、マイクロ波反応器中150で25分間加熱した。混合物を濾過および蒸発させて、表題化合物を無色の油状物質として得た(540mg、89%)。MS (ESI+) $m/z = 302$ ($M+H$)⁺.

【0140】

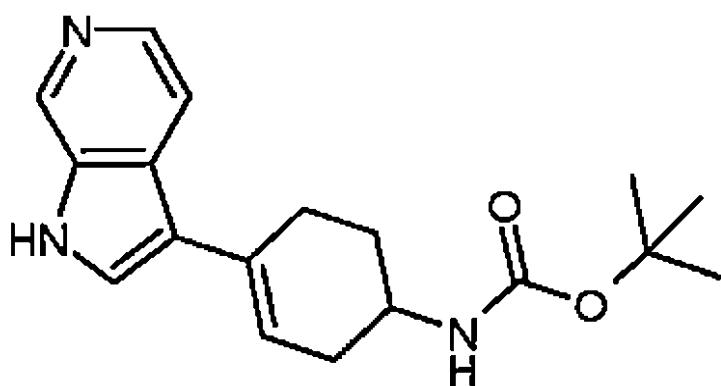
中間体10

N (4 { 1 H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル} シクロヘキサ 3 エン 1 イル)カルバミン酸tertブチル

【0141】

【化28】

30



40

【0142】

MeOH(10mL)中の1 H ピロロ[2,3-c]ピリジン(0.95g、8.05mmol)、(4 オキソシクロヘキシル)カルバミン酸tertブチル(1.82g、8.54mmol)および (0.95g、17.0mmol)の懸濁液を、一晩加熱還流した。溶液を氷水(50mL)に加え、その後MeOH(50mL)を加えた。得られた溶液を約50mLに濃縮し、DCM/MeOH(9:1、50mL)で3回抽出し、有機層を合わせ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(9:1 DCM/MeOH)で精製して、表題化合物を白色固体として得た(1.96g、78%)。

MS (ESI+) $m/z = 314$ ($M+H$)⁺.

50

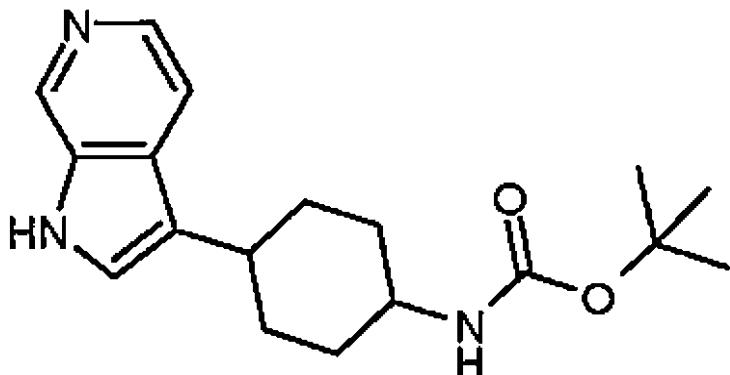
【0143】

中間体11

N (4 { 1 H ピロ口 [2,3-c] ピリジン 3 イル} シクロヘキシル) カルバ
ミン酸 *tert* ブチル

【0144】

【化29】



10

【0145】

E t O H (2.5 mL) およびシクロヘキセン (1 mL) 中の中間体 10 (235 mg、0.75 mmol) および 10% Pd / C (触媒) の懸濁液を、マイクロ波反応器中 140 で 20 分間加熱した。混合物を濾過、濃縮して、表題化合物のジアステレオイソマー混合物を得た (229 mg、97%)。MS (ESI+) m/z = 316 (M+H)⁺.

20

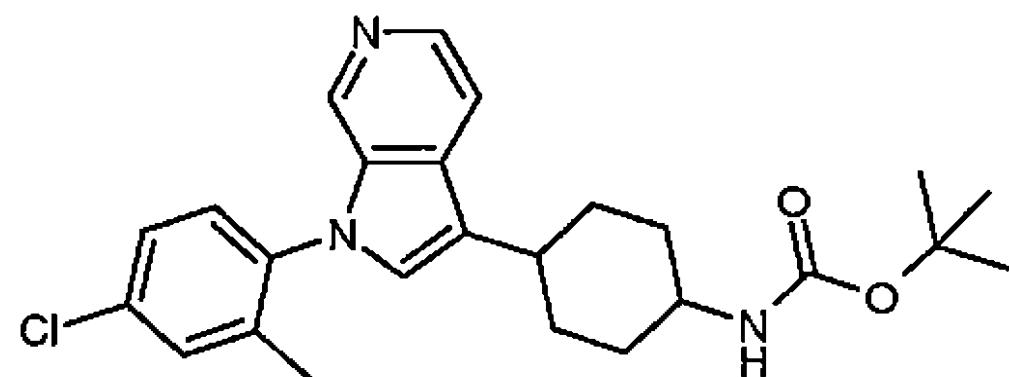
【0146】

中間体12

N { 4 [1 (4 クロ口 2 メチルフェニル) 1 H ピロ口 [2,3-c] ピリジン 3 イル] シクロヘキシル} カルバミン酸 *tert* ブチル

【0147】

【化30】



30

【0148】

40

D C M (1 mL) 中の中間体 11 (32.0 mg、0.10 mmol)、(4 クロ口 2 メチルフェニル) ボロン酸 (17.0 mg、0.10 mmol)、酢酸銅 (II) (18.0 mg、0.10 mmol) およびトリエチルアミン (20.0 mg、0.20 mmol) の懸濁液を、72 時間攪拌した。混合物を濃縮し、その後分取 HPLC で精製して、表題化合物のジアステレオイソマー混合物を得た (1.30 mg、2.9%)。MS (ESI+) m/z = 440, 442 (M+H)⁺.

【0149】

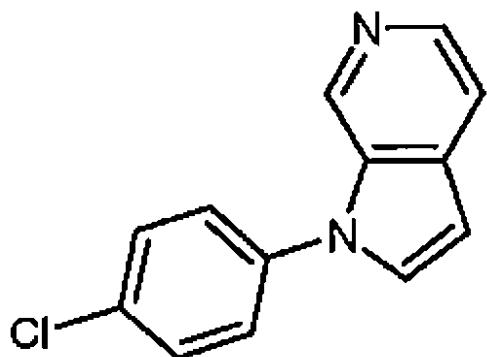
中間体13

1 (4 クロ口フェニル) 1 H ピロ口 [2,3-c] ピリジン

【0150】

50

【化31】



10

【0151】

1,4-ジオキサン(15mL)中の1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(1.18g、10.0mmol)、1プロモ4クロロベンゼン(2.87g、15.0mmol)、ヨウ化銅(I)(95.0mg、0.50mmol)、 K_3PO_4 (4.46g、21.0mmol)およびトランスジアミノシクロヘキサン(250μL、2.00mmol)の懸濁液を、5日間加熱還流した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc)で精製して、表題化合物を淡褐色の固体として得た(2.08g、90%)。MS (ESI+) m/z = 229, 231 ($M+H$)⁺.

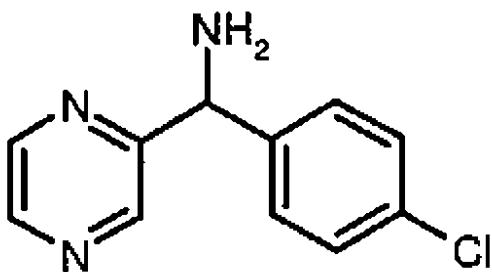
20

【0152】

中間体14
(4-クロロフェニル)(ピラジン-2-イル)メタンアミン

【0153】

【化32】



30

【0154】

ピラジン-2カルボニトリル(10.5g、100mmol)を、0のPhMe(100mL)中に溶解させ、4クロロフェニルマグネシウムプロミド(100mL、Et₂O中1.0M、100mmol)を5分間かけて分割添加した。反応混合物を6時間攪拌し、NaBH₄(7.58g、201mmol)およびtBuOH(100mL)を加えた。反応混合物を60℃に18時間温め、1M NaOH水溶液でクエンチした。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(DCM:EtOH:NH₃ 200:8:1~50:8:1)で精製し、表題化合物を褐色の油状物質として得た(7.46g、34%)。MS (ESI+) m/z = 220.0 ($M+H$)⁺.

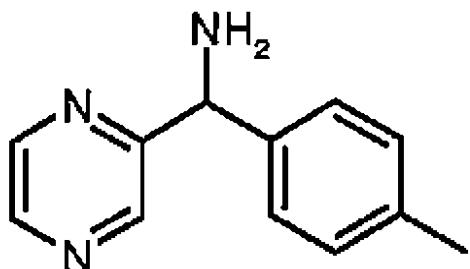
40

【0155】

中間体15
(4-メチルフェニル)(ピラジン-2-イル)メタンアミン

【0156】

【化33】



【0157】

10

表題化合物を、中間体14と同様に、4クロロフェニルマグネシウムプロミドの代わりにpトルイルマグネシウムプロミドを用いて、未精製の褐色油状物質として調製した(890mg、9%)。

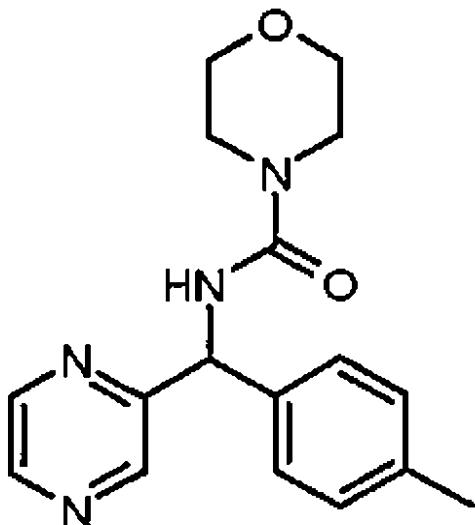
【0158】

中間体16

N [(4メチルフェニル)(ピラジン-2イル)メチル]モルホリン-4カルボキサミド

【0159】

【化34】



20

【0160】

30

中間体15(890mg、4.47mmol)およびDIPA(0.93mL、5.36mmol)をDCM(20mL)に溶解させた。4モルホリンカルボニルクロリド(0.56mL、4.91mmol)を加え、反応混合物を2日間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、1M塩酸および1M Na₂CO₃水溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中1~2%MeOH)で精製し、表題化合物を黄色のゴム状物質として得た(690、49%mg)。MS (ESI+) m/z = 313.5 (M+H)⁺.

40

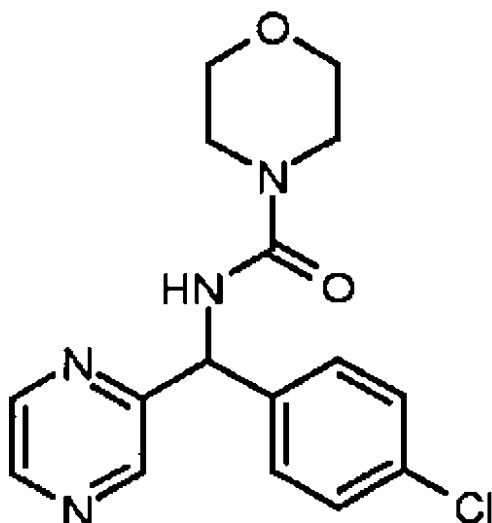
【0161】

中間体17

N [(4クロロフェニル)(ピラジン-2イル)メチル]モルホリン-4カルボキサミド

【0162】

【化35】



10

【0163】

中間体14 (1.83 g、8.33 mmol) およびDIPPEA (1.59 mL、9.16 mmol) を、DCM (40 mL) に溶解させた。4 モルホリンカルボニルクロリド (1.05 mL、9.16 mmol) を加え、反応混合物を3日間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、1M 塩酸および1M Na₂CO₃水溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、真空濃縮して、未精製の表題化合物を褐色の固体として得た (2.55 g、92%)。MS (ESI+) m/z = 333.0 (M+H)⁺.

20

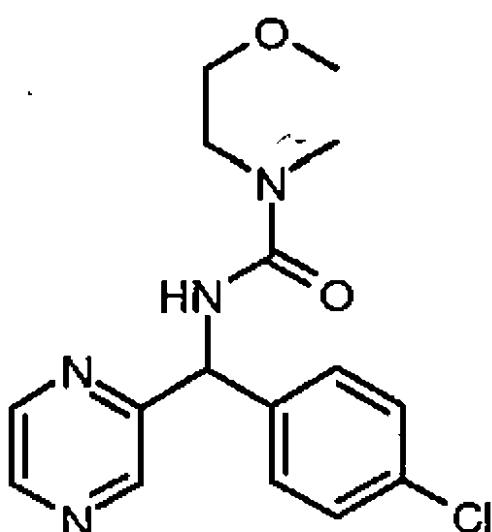
【0164】

中間体18

1 [(4 クロロフェニル) (ピラジン 2 イル) メチル] 3 (2 メトキシエチル) 3 メチル尿素

【0165】

【化36】



30

【0166】

N (2 Mエトキシエチル) メチルアミン (203 mg、2.28 mmol) を0 のDCM (10 mL) に溶解させ、DIPPEA (417 μl、2.39 mmol) を加えた。トリホスゲン (223 mg、0.75 mmol) を加え、反応混合物を0 で1時間攪拌した。DCM (10 mL) 中の中間体14 (500 mg、2.28 mmol) およびDIPPEA (417 μl、2.39 mmol) の溶液を加え、反応混合物を室温で64時

40

50

間攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液、 NH_4Cl 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、真空濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィ (水中 20 ~ 100% MeOH) で精製し、未精製の表題化合物を得て、さらなる精製はせずに実施例 37 の合成に用いた。

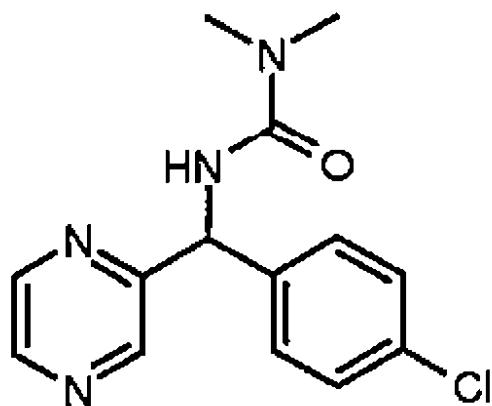
【0167】

中間体 19

1 [(4 クロロフェニル) (ピラジン 2 イル) メチル] 3,3 デミチル尿素

【0168】

【化37】



10

【0169】

中間体 14 (440 mg、2.00 mmol) および D I P E A (0.42 mL、2.40 mmol) を D C M (20 mL) に溶解させた。塩化ジメチルカルバミル (0.20 mL、2.20 mmol) を加え、反応混合物を 3 日間攪拌した。塩化ジメチルカルバミル (0.10 mL、1.10 mmol) をさらに加え、反応混合物を 6 時間攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、1M 塩酸および 1M Na_2CO_3 水溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、真空濃縮して、未精製の表題化合物を赤色の油状物質として得た (510 mg、88%)。MS (ESI+) $m/z = 291.3$ ($M+H$)⁺.

【0170】

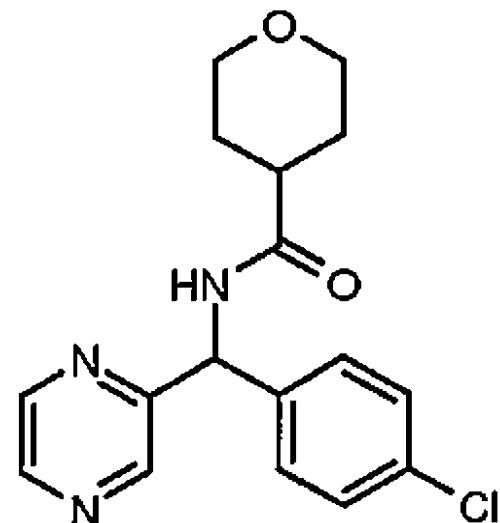
30

中間体 20

N [(4 クロロフェニル) (ピラジン 2 イル) メチル] オキサン 4 カルボキサミド

【0171】

【化38】



40

50

【0172】

中間体14(490mg、2.23mmol)、テトラヒドロピラン4カルボン酸(319mg、2.45mmol)およびDIPSEA(0.43mL、2.23mmol)をDMF(10mL)に溶解させ、HBTU(930mg、2.45mmol)を加えた。反応混合物を3日間攪拌し、真空濃縮した。反応混合物をEtOAc中に溶解させ、1M塩酸および1M Na₂CO₃水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、真空濃縮して、未精製の表題化合物を淡褐色のゴム状物質として得た(514mg、69%)。MS(ESI+) m/z = 332.4 (M+H)⁺.

【0173】

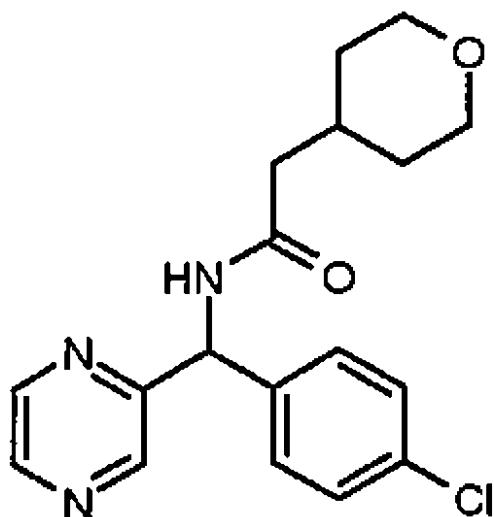
中間体21

10

N [(4クロロフェニル)(ピラジン2イル)メチル]2(オキサン4イル)アセトアミド

【0174】

【化39】



20

【0175】

30

表題化合物を、中間体20と同様に、テトラヒドロピラン4カルボン酸の代わりにテトラヒドロピラン4イル酢酸を用いて、未精製の褐色油状物質として調製した(419mg、53%)。MS(ESI+) m/z = 346.1 (M+H)⁺.

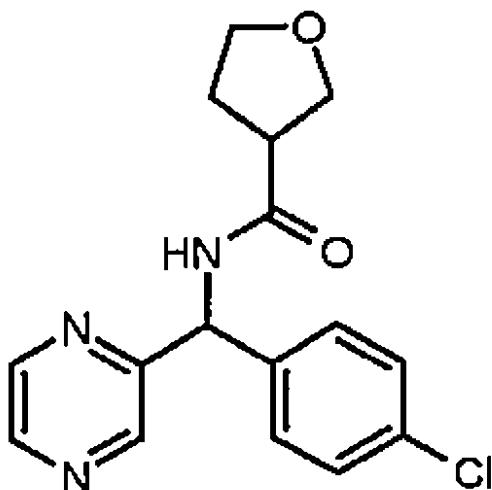
【0176】

中間体22

N [(4クロロフェニル)(ピラジン2イル)メチル]オキソラン3カルボキサミド

【0177】

【化40】



【0178】

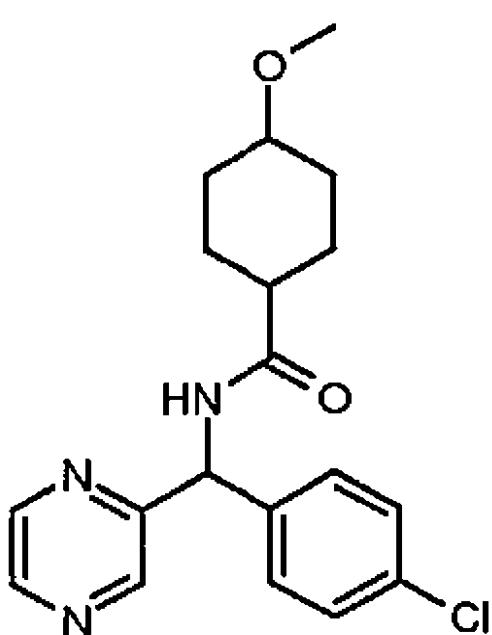
表題化合物を、中間体20と同様に、テトラヒドロピラン-4カルボン酸の代わりにテトラヒドロ-3フロ酸を用いて、未精製の褐色油状物質として調製した(465mg、61%)。MS (ESI+) $m/z = 318.0$ ($M+H$)⁺.

【0179】

中間体23
N-[(4-クロロフェニル) (ピラジン-2-イル) メチル] -4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボキサミド

【0180】

【化41】



【0181】

表題化合物(523mg)を、中間体20と同様に、テトラヒドロピラン-4-カルボン酸の代わりに4-メトキシシクロヘキサンカルボン酸を用いて、未精製の褐色油状物質として調製し、さらなる精製はせずに使用した。

【0182】

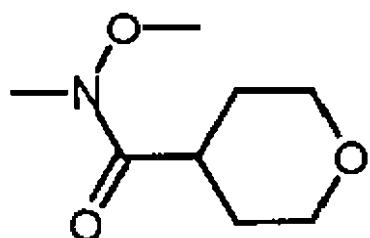
中間体24

N-メトキシ-N-メチルオキサン-4-カルボキサミド

50

【0183】

【化42】



【0184】

10

ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.23 g、12.7 mmol) および N-メチルモルホリン (3.80 mL、34.5 mmol) を DCM (20 mL) に溶解させ、DCM (20 mL) 中の塩化オキサン 4 カルボニル (1.71 g、11.5 mol) の溶液を滴加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、その後 DCM で 200 mL に希釈し、1 M 塩酸 (2 × 100 mL)、1 M Na2CO3 水溶液 (100 mL) および水 (100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO4)、真空濃縮して、未精製の表題化合物を黄色の油状物質として得た (1.87 g、94%)。LCMS (ES⁺): 174.1 (M+H)⁺.

【0185】

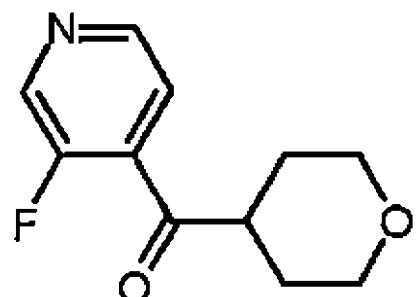
中間体 25

3 フルオロ 4 [(オキサン 4 イル)カルボニル]ピリジン

20

【0186】

【化43】



30

【0187】

ジイソプロピルアミン (1.50 mL、10.8 mmol) を THF (30 mL) 中に溶解させ、-78℃ に窒素冷却した。nBuLi (4.32 mL、ヘキサン中 2.5 M、10.8 mmol) を滴加し、得られた溶液を -78℃ で 10 分間、0℃ で 30 分間攪拌し、その後 -78℃ に再冷却した。3 フルオロ ピリジン (0.93 mL、10.8 mol) を 5 分間かけて滴加し、反応混合物を 2 時間攪拌した。THF (15 mL) 中の中間体 24 (1.87 g、10.8 mmol) の溶液を加え、反応混合物を室温まで昇温させ、15 分間攪拌した。反応混合物を NH4OAc 飽和水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (200 mL) で希釈した。有機画分を水 (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO4)、真空濃縮して、未精製の表題化合物をオレンジ色の油状物質として得た (1.45 g、64%)。LCMS (ES⁺): 210.1 (M+H)⁺.

40

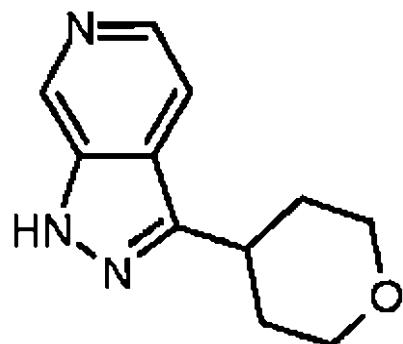
【0188】

中間体 26

3 (オキサン 4 イル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【0189】

【化44】



10

【0190】

中間体25(255mg、1.22mmol)およびヒドラジン一水和物(134mg、2.68mmol)を、NMP(3mL)中に溶解させ、反応混合物をマイクロ波中160で20分間加熱した。反応混合物をSCXクロマトグラフィーで精製して、表題化合物をオレンジ色の油状物質として得た(245mg、99%)。LCMS(ES⁺): 204.1 (M+H)⁺.

【0191】

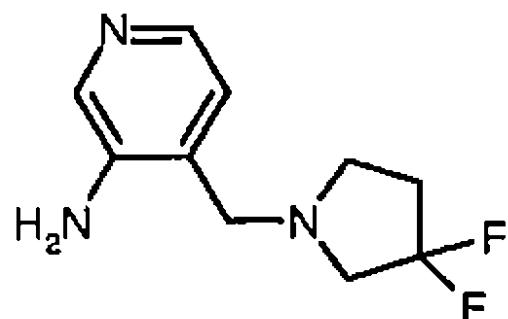
中間体27

4 [(3,3ジフルオロピロリジン-1イル)メチル]ピリジン-3アミン

20

【0192】

【化45】



30

【0193】

3 アミノピリジン-4カルバルデヒド(250mg、2.05mmol)をDCM(4mL)およびMeOH(4mL)に溶解させ、3,3ジフルオロピロリジン塩酸塩(353mg、2.46mmol)およびNaBH(OAc)₃(521mg、2.46mmol)を加えた。反応混合物を18時間攪拌し、水(5mL)でクエンチし、溶媒を真空中で除去した。残渣をDCM(20mL)に溶解させ、Na₂CO₃飽和水溶液(5mL)で洗浄した。水相をDCM(3×20mL)で抽出し、合わせた有機画分を乾燥(MgSO₄)、真空濃縮して、未精製の表題化合物を黄色のゴム状物質として得た(246mg、56%)。LCMS(ES⁺): 214.0 (M+H)⁺.

40

【0194】

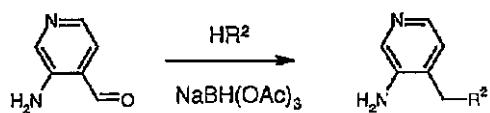
中間体28～50

中間体28～50を、中間体27と同様に、3アミノピリジン-4カルバルデヒドを適切なアミンと反応させることにより調製した(下記の表1参照)。

【0195】

【表1】

表1：ピリジン-3-アミノ中間体の調製



中間体	構造	粗収量	LCMS (ES ⁺)	中間体名
28		58%	194.1 (M+H) ⁺	1 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] ピロリジン - 3 - オール
29		67%	208.0 (M+H) ⁺	4 - [(3 - メトキシピリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - アミン
30		48%	192.1 (M+H) ⁺	4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 3 - アミン
31		63%	228.0 (M+H) ⁺	4 - [(4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - アミン
32		46%	208.0 (M+H) ⁺	1 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - オール
33		42%	250.1 (M+H) ⁺	酢酸 1 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - イル
34		48%	235.1 (M+H) ⁺	1 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド

10

20

30

【0196】

【表2】

表1-2

35		63%	194.1 (M+H) ⁺	4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピリジン - 3 - アミン
36		45%	208.1 (M+H) ⁺	4 - [(2 - メチルモルホリン - 4 - イル) メチル] ピリジン - 3 - アミン
37		83%	208.1 (M+H) ⁺	4 - [(3 - メチルモルホリン - 4 - イル) メチル] ピリジン - 3 - アミン
38		100%	250.1 (M+H) ⁺	4 - {[2 - (2 - メチルプロピル) モルホリン - 4 - イル] メチル} ピリジン - 3 - アミン
39		72%	222.1 (M+H) ⁺	4 - {[[(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] メチル] ピリジン - 3 - アミン
40		70%	220.0 (M+H) ⁺	4 - {(8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イルメチル} ピリジン - 3 - アミン
41		99%	222.1 (M+H) ⁺	4 - [(2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) メチル] ピリジン - 3 - アミン
42		100%	222.1 (M+H) ⁺	4 - [(3, 3 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) メチル] ピリジン - 3 - アミン

【0197】

【表3】

表1-3

43		79%	252.1 (M+Na) ⁺	4 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] モルホリン - 3 - 酢酸メチル
44		92%	208.0 (M+H) ⁺	4 - (1, 4 - オキサゼパン - 4 - イルメチル) ピリジン - 3 - アミン
45		75%	207.0 (M+H) ⁺	4 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] ピペラジン - 2 - オン
46		84%	196.1 (M+H) ⁺	4 - {(2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ} メチル} ピリジン - 3 - アミン
47		70%	293.1 (M+H) ⁺	4 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - イル} カルバミン酸 <i>t</i> <i>e</i> <i>r</i> <i>t</i> - ブチル
48		55%	307.2 (M+H) ⁺	N - {1 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] ピペリジン - 4 - イル} カルバミン酸 <i>t</i> <i>e</i> <i>r</i> <i>t</i> - ブチル
49		100%	323.1 (M+H) ⁺	N - {(4 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] モルホリン - 2 - イル} メチル} カルバミン酸 <i>t</i> <i>e</i> <i>r</i> <i>t</i> - ブチル
50		79%	182.1 (M+H) ⁺	4 - {[(2 - メトキシエチル) アミノ] メチル} ピリジン - 3 - アミン

【0198】

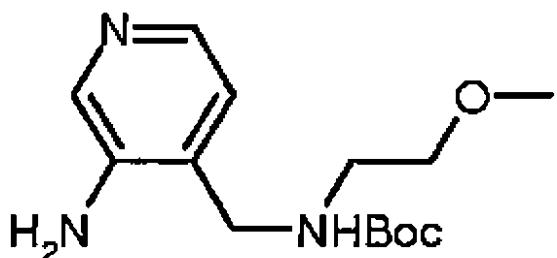
40

中間体51

N - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] N - (2 - メトキシエチル) カルバミン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチル

【0199】

【化46】



【0200】

中間体50(293mg、1.62mmol)を、DCM(20mL)に溶解させ、二炭酸ジtertブチル(388mg、1.78mmol)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、 Na_2CO_3 飽和水溶液(20mL)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)、真空濃縮して、未精製の表題化合物を黄色のゴム状物質として得た(366mg、81%)。
LCMS (ES⁺): 282.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

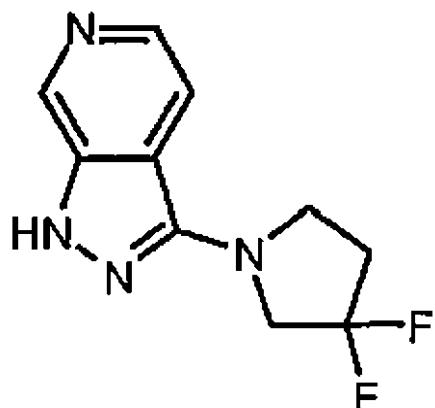
【0201】

中間体52

3,3-ジフルオロ-1{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}ピロリジン

【0202】

【化47】



20

【0203】

中間体27(246mg、1.15mmol)をAcOH(14mL)に溶解させ、水(121 μL)中の NaNO_2 (79.6mg、1.15mmol)溶液を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、その後真空濃縮した。残渣をEtOAc(20mL)に溶解させ、 Na_2CO_3 飽和水溶液(2×10mL)で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO_4)し、真空濃縮して、未精製の表題化合物を黄色のゴム状物質として得た(182mg、70%)。LCMS (ES⁺): 225.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

【0204】

中間体53～75

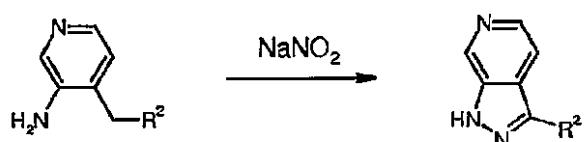
中間体53～75を、中間体52と同様に、中間体29～49および51を NaNO_2 と反応させることにより調製した(下記の表2参照)。

40

【0205】

【表4】

表2：1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル中間体の調製



中間体	構造	SM	粗収量	LCMS (ES ⁺)	中間体名	
53		28	98%	205.0 (M+H) ⁺	1-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}ピロリジン-3-オール	10
54		29	89%	219.0 (M+H) ⁺	3-メトキシ-1-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}ピロリジン	20
55		30	72%	203.1 (M+H) ⁺	1-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}ピペリジン	

【0206】

【表5】

表2-2

5 6		3 1	7 0 %	2 3 9 . 0 (M+H) ⁺	4, 4-ジフルオロ-1-{1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル}ピペリジン
5 7		3 2	6 0 %	2 1 9 . 1 (M+H) ⁺	1-{1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル}ピペリジン-4-オール
5 8		3 3	6 9 %	2 6 1 . 1 (M+H) ⁺	酢酸 1-{1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル}ピペリジン-4-イル
5 9		3 4	5 2 %	2 4 6 . 0 (M+H) ⁺	1-{1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル}ピペリジン-4-カルボキサミド
6 0		3 5	5 3 %	2 0 5 . 1 (M+H) ⁺	4-{1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン
6 1		3 6	7 5 %	2 1 9 . 1 (M+H) ⁺	2-メチル-4-{1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン
6 2		3 7	6 6 %	2 1 9 . 1 (M+H) ⁺	3-メチル-4-{1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン

10

20

30

40

【0207】

【表6】

表2-3

6 3		3 8	1 0 0 %	2 6 1 . 1 (M+H) +	2-(2-メチルプロピル)-4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン
6 4		3 9	5 2 %	2 3 3 . 1 (M+H) +	(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン
6 5		4 0	7 2 %	2 3 1 . 1 (M+H) +	3-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン
6 6		4 1	9 1 %	2 3 1 . 1 (M+H) +	2,2-ジメチル-4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン
6 7		4 2	7 3	2 3 3 . 1 (M+H) +	3,3-ジメチル-4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン
6 8		4 3	7 4 %	2 6 3 . 0 (M+H) +	4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン-3-カルボン酸メチル

【0208】

10

20

30

【表7】

表2-4

69		4.4	88%	219.0 (M+H) ⁺	4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}-1,4-オキサゼパン	
70		4.5	60%	218.0 (M+H) ⁺	4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}ピペラジン-2-オン	10
71		4.6	100%	207.0 (M+H) ⁺	N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-アミン	
72		4.7	45%	304.2 (M+H) ⁺	4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル	20
73		4.8	66%	318.1 (M+H) ⁺	N-(1-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}ピペラジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル	
74		4.9	71%	334.0 (M+H) ⁺	N-[(4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン-2-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル	30
75		5.1	87%	293.0 (M+H) ⁺	N-(2-メトキシエチル)-N-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}カルバミン酸tert-ブチル	40

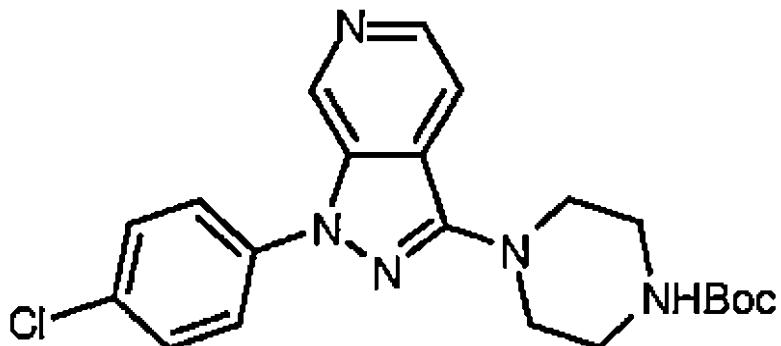
【0209】

中間体76

4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]
]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0210】

【化48】



10

【0211】

中間体72(400mg、1.32mmol)をDMF(3.6mL)に溶解させ、1クロロ4ヨードベンゼン(377mg、1.58mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(28.4μL、0.26mmol)、K₃PO₄(588mg、2.77mmol)およびCuI(25.1mg、0.13mmol)を加えた。反応混合物を₂下に置き、マイクロ波中140°で20分間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、未精製の表題化合物を淡黄色のゴム状物質として得た(138mg、25%)。LCMS (ES⁺): 414.0 (M+H)⁺.

【0212】

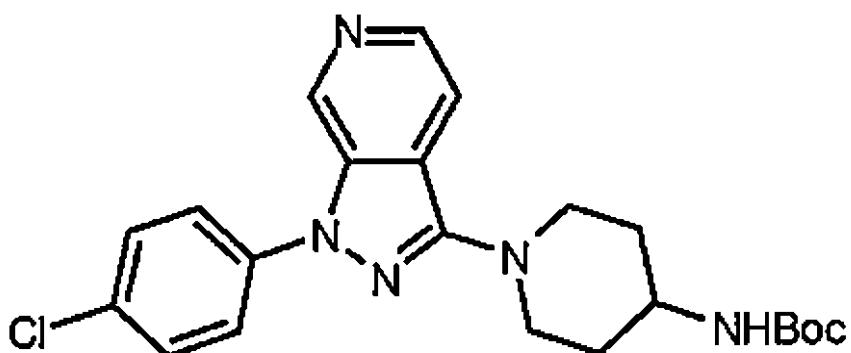
20

中間体77

N{1[1(4クロロフェニル)1Hピラゾロ[3,4-c]ピリジン3イル]ピペリジン4イル}カルバミン酸tertブチル

【0213】

【化49】



30

【0214】

中間体77を、中間体76と同様に、中間体72の代わりに中間体73を用いて調製し、未精製の表題化合物を淡黄色の固体として得た(5.0%)。LCMS (ES⁺): 428.0 (M+H)⁺.

40

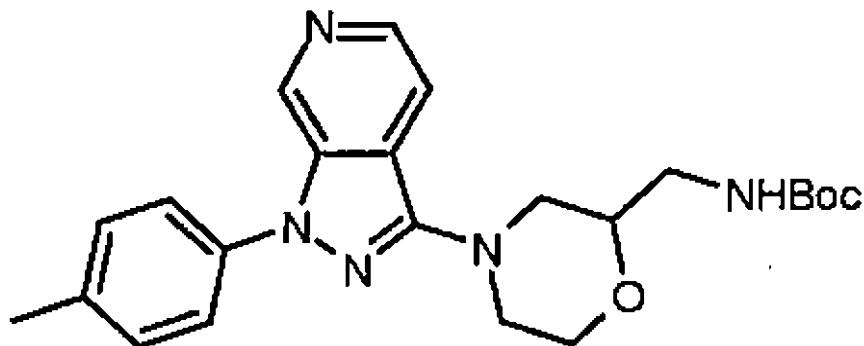
【0215】

中間体78

N{4[1(4メチルフェニル)1Hピラゾロ[3,4-c]ピリジン3イル]モルホリン2イル}メチルカルバミン酸tertブチル

【0216】

【化 5 0】



【0217】

中間体 7 8 を、中間体 7 6 と同様に、中間体 7 2 の代わりに中間体 7 4 を、1 クロロ
4 ヨードベンゼンの代わりに 1 メチル 4 ヨード ベンゼンを用いて調製し、未
精製の表題化合物を黄色のゴム状物質として得た (35 %)。LCMS (ES⁺)：424.0 (M+H)⁺

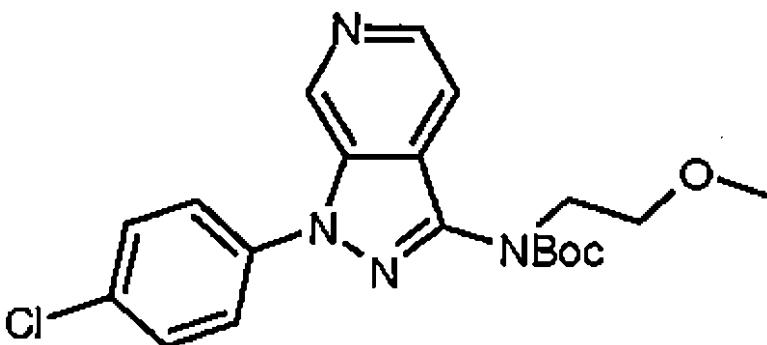
【0218】

中間体 7 9

N (2 メトキシエチル) N [1 (4 メチルフェニル) 1 H ピラゾロ [3
, 4 c] ピリジン 3 イル] カルバミン酸 *t e r t* ブチル

【0219】

【化 5 1】



【0220】

中間体 7 9 を、中間体 7 6 と同様に、中間体 7 2 の代わりに中間体 7 5 を用いて調製し
、未精製の表題化合物を黄色のゴム状物質として得た (6.9 %)。LCMS (ES⁺)：383.1
(M+H)⁺.

【0221】

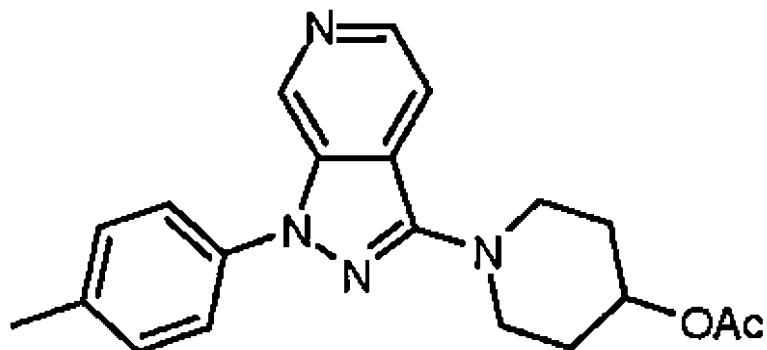
中間体 8 0

酢酸 1 [1 (4 メチルフェニル) 1 H ピラゾロ [3, 4 c] ピリジン 3
イル] ピペリジン 4 イル

【0222】

40

【化52】



【0223】

中間体80を、中間体76と同様に、中間体72の代わりに中間体58を、1クロロ
4ヨードベンゼンの代わりに1メチル4ヨードベンゼンを用いて調製し、未
精製の表題化合物を黄色のゴム状物質として得た(30%)。LCMS (ES⁺): 351.0 (M+H)⁺

【0224】

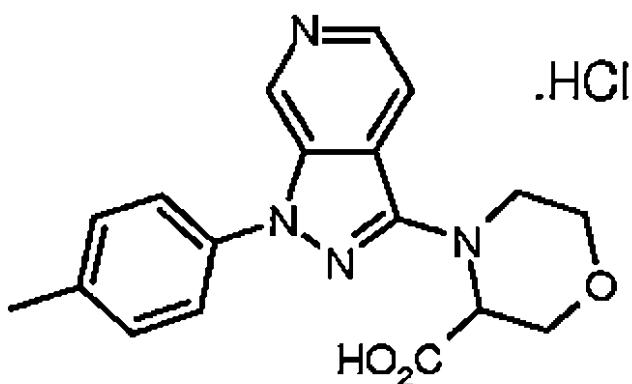
中間体81

4 [1 (4 メチルフェニル) 1 H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル
]モルホリン 3 カルボン酸塩酸塩

20

【0225】

【化53】



【0226】

実施例66(1.00g、2.84mmol)をTHF/水(16mL、1:1)に溶
解させ、水酸化リチウム一水和物(262mg、6.24mmol)を加え、反応混合物
を3時間攪拌した。THFを真空中で除去し、得られた水溶液を1M 塩酸(約5mL)
でpH1に酸性化した。沈殿物を濾取し、水で洗浄して、表題化合物をオレンジ色の固体
として得た(28.3mg、2.7%)。LCMS (ES⁺): 338.9 (M+H)⁺. HPLC (方法B
) : R_f 4.40分間、純度97%

40

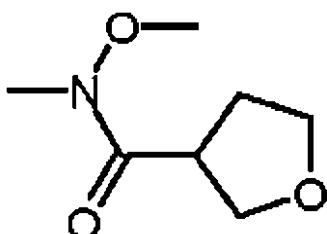
【0227】

中間体82

N メトキシ N メチルオキソラン 3 カルボキサミド

【0228】

【化54】



【0229】

テトラヒドロ-3-フロ酸(412 μL、4.31 mmol)をDMF(18 mL)に溶解させ、HBTU(1.96 g、5.17 mmol)を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、N,N-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩(504 mg、5.17 mmol)およびDIPEA(2.25 mL、12.9 mmol)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、真空濃縮した。残渣をDCM(40 mL)で希釈し、NH₄Cl飽和水溶液(20 mL)およびNa₂CO₃飽和水溶液(20 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィで精製して、未精製の表題化合物を黄色のゴム状物質として得た(1.11 g)。LCMS (ES⁺): 160.1 (M+H)⁺.

【0230】

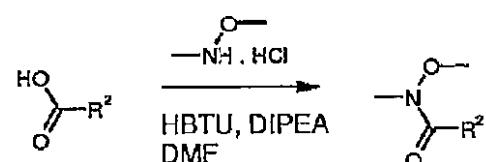
中間体83~85

中間体83~85を、中間体82と同様に、N,O-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩を適切なカルボン酸と反応させることにより調製した(下記の表3参照)。

【0231】

【表8】

表3：ワインレブアミド中間体の調製



中間体	構造	粗収量	LCMS (ES ⁺)	中間体名
83		100%	297.0 (M+Na) ⁺	3-[メトキシ(メチル)カルバモイル]モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル
84		85%	297.0 (M+Na) ⁺	(2R)-2-[メトキシ(メチル)カルバモイル]モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル
85		48%	187.0 (M+H) ⁺	N-メトキシ-N-メチル-6-オキソピペリジン-3-カルボキサミド

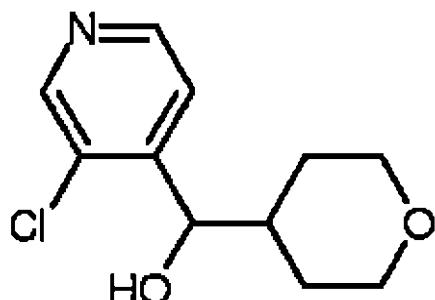
【0232】

中間体86

(3-クロロピリジン-4-イル)(オキサン-4-イル)メタノール

【0233】

【化55】



10

【0234】

マグネシウム (86.5 mg、3.60 mmol) を窒素下で30分間激しく攪拌した。THF (2 mL) およびジブロモエタン (2滴) を加え、反応混合物を50℃に温めた。THF (4 mL) 中の4-ブロモテトラヒドロピラン (495 mg、3.00 mmol) 溶液を5分間かけて滴加し、反応混合物を2時間加熱還流した。THF (4 mL) 中の3-クロロ-4-ピリドアルデヒド (170 mg、1.20 mmol) の溶液を5分間かけて滴加し、反応混合物を6時間加熱還流し、室温で一晩攪拌し、8時間加熱還流した。反応混合物を0℃に冷却し、NH₄Cl 飽和水溶液 (10 mL) でクエンチした。反応混合物をEtOAc (40 mL) で希釈し、水性画分をEtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機画分をNa₂CO₃ 饽和水溶液 (20 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、真空濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィで精製して、未精製の表題化合物を淡黄色のゴム状物質として得た (69.0 mg、25%)。LCMS (ES⁺): 228.2 (M+H)⁺.

20

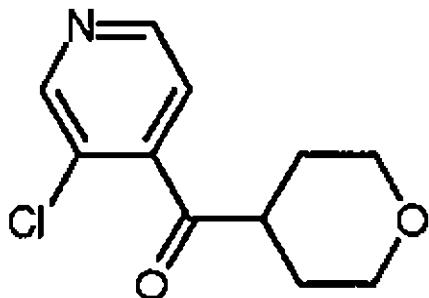
【0235】

中間体87

3 クロロ 4 [(オキサン 4 イル)カルボニル] ピリジン

【0236】

【化56】



30

【0237】

中間体86 (99.0 mg、0.43 mmol) およびIBX (183 mg、0.65 mmol) を、DCE (2 mL) に懸濁させ、反応混合物を70℃で一晩加熱した。反応混合物を濾過し、固体をDCM (50 mL) で洗浄した。濾液を真空濃縮して、未精製の表題化合物を黄色のゴム状物質として得た (109 mg)。LCMS (ES⁺): 226.2 (M+H)⁺.

40

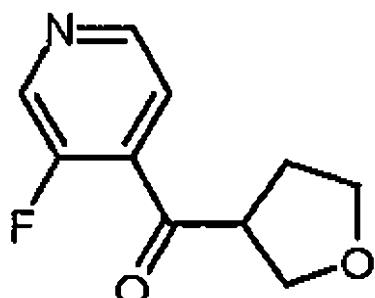
【0238】

中間体88

3 フルオロ 4 [(オキソラン 3 イル)カルボニル] ピリジン

【0239】

【化57】



10

【0240】

ジイソプロピルアミン ($605\ \mu L$ 、 4.30 mmol) を THF (8 mL) に溶解させ、-78℃に冷却した。 $nBuLi$ (1.72 mL 、ヘキサン中 2.5 M 、 4.30 mmol) を加え、得られた溶液を 10 分間攪拌し、室温に 30 分間温め、再び-78℃に冷却した。3-フルオロ-2-ピリジン ($370\ \mu L$ 、 4.30 mmol) を滴加し、反応混合物を 2 時間攪拌した。THF (4.2 mL) 中の N,N -メトキシ- N -メチルオキソラン-3-カルボキサミド (685 mg 、 4.30 mmol) の溶液を滴加し、反応混合物を室温に温め、 15 分間攪拌した。反応混合物を NH_4OAc 飽和水溶液 (5 mL) でクエンチし、 $EtOAc$ (50 mL) で希釈し、水 ($2 \times 25\text{ mL}$) で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$)、真空濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物を黄色のゴム状物質として得た (61.0 mg 、 10%)。LCMS (ES^+): 196.0 (M+H)^+ .

20

【0241】

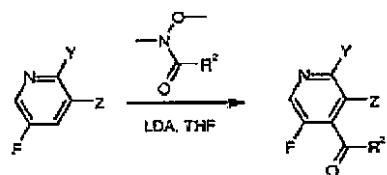
中間体 89~93

中間体 89~93を、中間体 88 と同様に、3-フルオロ-2-ピリジンを適切なワインレブアミドと反応させることにより調製した(下記の表4参照)。

【0242】

【表9】

表4：中間体3-フルオロ-4-[（ピリジン-4-イル）カルボニル]の調製



中間体	構造	SM	粗収量	LCMS (ES ⁺)	中間体名	
89		83	54%	311.0 (M+H) ⁺	3-[(3-フルオロピリジン-4-イル) カルボニル] モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル	10
90		84	50%	311.0 (M+H) ⁺	(2R)-2-[(3-フルオロピリジン-4-イル) カルボニル] モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル	
91		85	5.4%	223.0 (M+H) ⁺	5-[(3-フルオロピリジン-4-イル) カルボニル] ピペリジン-2-オン	20
92		24	32%	228.1 (M+H) ⁺	3,5-ジフルオロ-4-[(オキサン-4-イル) カルボニル] ピペリジン	
93		24	67%	228.1 (M+H) ⁺	2,5-ジフルオロ-4-[(オキサン-4-イル) カルボニル] ピペリジン	30

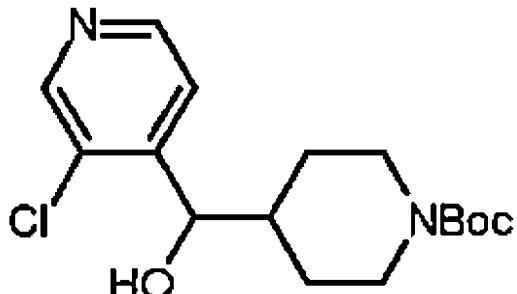
【0243】

中間体94

4-[(3-クロロピリジン-4-イル) (ヒドロキシ)メチル] ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0244】

【化58】



【0245】

40

50

ジイソプロピルアミン (1.82 mL、12.9 mmol) を THF (40 mL) に溶解させ、-78°C に冷却した。nBuLi (4.93 mL、ヘキサン中 2.5 M、12.3 mmol) を滴加し、溶液を室温に温め、45 分間攪拌し、再び -78°C に冷却した。THF (6 mL) 中の 3-クロロピリジン (1.40 g、12.3 mmol) の溶液を加え、反応混合物を -78°C で 4 時間攪拌した。THF (6 mL) 中の 4-ホルミルピペリジン 1-カルボン酸 tert-ブチル (2.89 g、13.6 mmol) 溶液を加え、反応混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。反応混合物を水 (60 mL) でクエンチし、DCM (100 mL および 2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機画分を乾燥 (MgSO₄) させ、真空濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物を黄色のゴム状物質として得た (2.94 g、73%) LCMS (ES⁺): 271.0 (M+H-tBu)⁺. 10

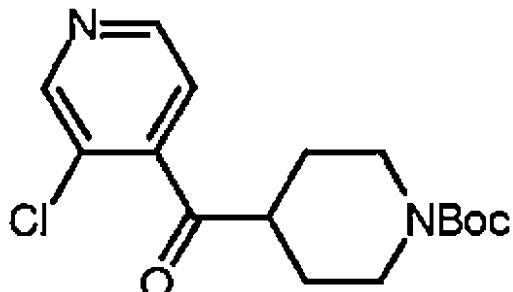
【0246】

中間体 95

4-[(3-クロロピリジン-4-イル)カルボニル]ピペリジン 1-カルボン酸 tert-ブチル

【0247】

【化59】



【0248】

中間体 95 を、中間体 87 と同様に、中間体 86 の代わりに中間体 94 を用いて調製して、未精製の表題化合物を黄色の液体として得た (84%)。LCMS (ES⁺): 269.0 (M+H-tBu)⁺. 20

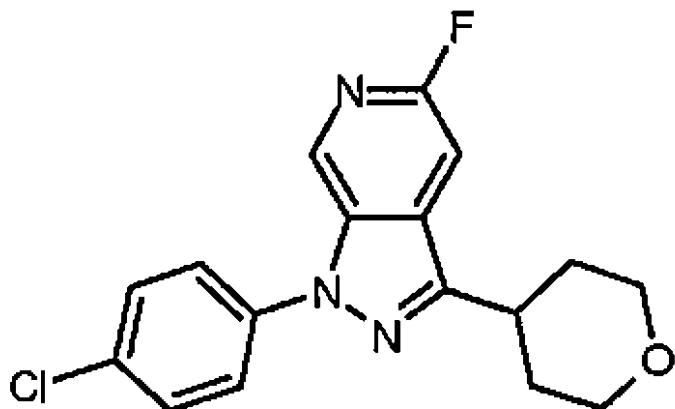
【0249】

中間体 96

1-(4-クロロフェニル)-5-フルオロ-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【0250】

【化60】



【0251】

中間体 93 (3.09 g、13.6 mmol)、4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (2.68 g、15.0 mmol) および DIPEA (4.73 mL、27.2 mmol) を DMA (20 mL) に溶解させ、マイクロ波を用いて 175°C で 2 時間加熱した。沈 50

殿物を濾取し、MeOH (2 × 10 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させ、表題化合物を淡黄色の固体として得た (974 mg, 22%)。LCMS (ES⁺): 332.0 (M+H)⁺.

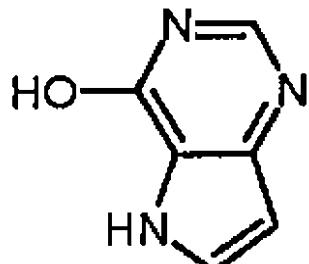
【0252】

中間体97

3H, 4H, 5H ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【0253】

【化61】



10

【0254】

3 アミノ 1H ピロール 2 カルボン酸エチル塩酸塩 (3.00 g, 15.7 mmol) を EtOH (40 mL) に溶解させた。ホルムアミジン酢酸塩 (2.44 g, 23.5 mmol) を加え、反応混合物を 83 度で 18 時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、沈殿物を濾取し、EtOH で洗浄し、真空中で乾燥させ、表題化合物をベージュ色の固体として得た (1.70 g, 80%)。LCMS (ES⁺): 135.9 (M+H)⁺.

20

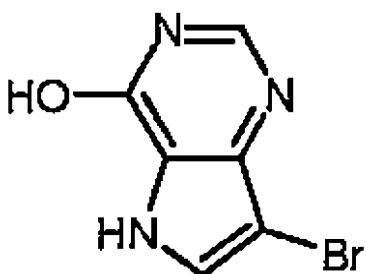
【0255】

中間体98

7 ブロモ 3H, 4H, 5H ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【0256】

【化62】



30

【0257】

中間体97 (1.70 g, 12.6 mmol) および NBS (2.69 g, 15.1 mmol) を DMF (100 mL) に溶解させ、18 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、得られた固体を濾取し、乾燥させ、MeOH に懸濁させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、表題化合物をベージュ色の固体として得た (2.60 g, 97%)。LCMS (ES⁺): 213.9, 215.9 (M+H)⁺.

40

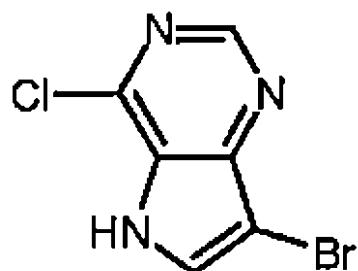
【0258】

中間体99

7 ブロモ 4 クロロ 5H ピロロ[3,2-d]ピリミジン

【0259】

【化63】



【0260】

中間体98（1.30 g、6.07 mmol）をPOCl₃（60 mL）に懸濁させ、115℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷（300 mL）上に静かに注いだ。反応混合物をK₂CO₃で塩基性化し、EtOAc（3×200 mL）で抽出した。合わせた有機画分を乾燥（MgSO₄）、真空濃縮して、表題化合物をベージュ色の固体として得た（490 mg、35%）。LCMS (ES⁺)：231.9, 233.9, 235.9 (M+H)⁺.

10

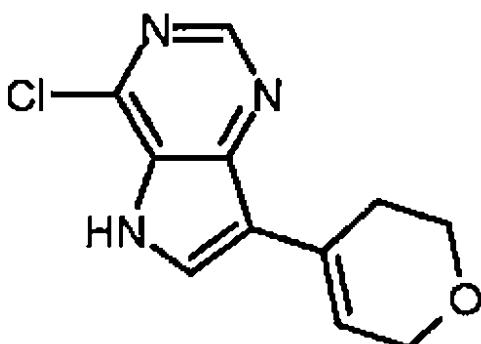
【0261】

中間体100

4クロロ-7(3,6ジヒドロ-2H-ピラン-4イル)-5H-ピロ[3,2-d]ピリミジン

【0262】

【化64】



20

【0263】

中間体99（500 mg、2.15 mmol）をTHF（30 mL）に溶解させ、-78℃に冷却した。tBuLi（3.39 mL、ペンタン中1.9 M、6.45 mmol）を滴加し、反応混合物を-78℃で5分間攪拌した。THF（10 mL）中のオキサン4オン（1.08 g、10.8 mmol）溶液を加え、反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後室温に温めた。反応混合物を水（5 mL）でクエンチし、真空濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィで精製して、未精製の表題化合物を黄色固体として得た（507 mg、100%）。LCMS (ES⁺)：236.0 (M+H)⁺.

30

【0264】

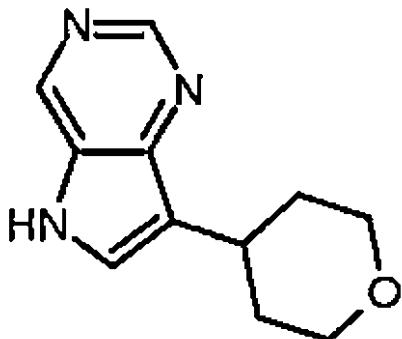
中間体101

7(オキサン-4イル)-5H-ピロ[3,2-d]ピリミジン

【0265】

40

【化65】



10

【0266】

中間体100(513mg、2.18mmol)をEtOH(4mL)に溶解させ、シクロヘキセン(1mL)およびC(触媒)上の5mol%Pdを加えた。反応混合物をマイクロ波を用いて150℃で30分間加熱し、セライト濾過し、固体をMeOH(100mL)で洗浄した。濾液を真空濃縮し、残渣を順相カラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物を黄色のゴム状物質として得た(52.0mg、12%)。LCMS (ES⁺): 204.0 (M+H)⁺.

【0267】

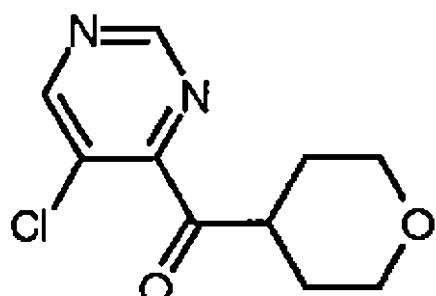
中間体102

20

(5-クロロピリミジン-4-イル)(オキサン-4-イル)メタノン

【0268】

【化66】



30

【0269】

中間体102を、中間体25と同様に、3フルオロピリジンの代わりに5クロロピリミジンを用いて調製して、未精製の表題化合物を黄色の液体として得た(61%)。 LC, MS (ES⁺): 227.0 (M+H)⁺.

【0270】

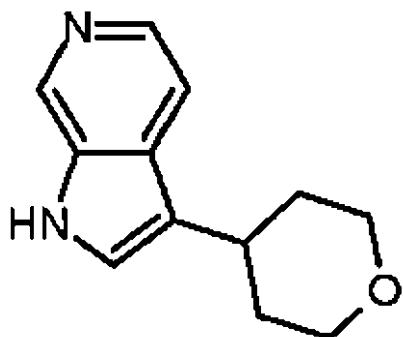
中間体103

40

3(オキサン-4-イル)-1H-ピロ[2,3-c]ピリジン

【0271】

【化67】



10

【0272】

4 クロロ 3 アミノピリジン (200 mg、1.56 mmol) を DMA (4 mL) に溶解させ、Pd₂(dba)₃ (71.2 mg、0.08 mmol)、X Phos (74.2 mg、0.16 mmol)、酢酸カリウム (458 mg、4.67 mmol) および (テトラヒドロ ピラン 4 イル) アセトアルデヒド (598 mg、4.67 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 120 °C で一晩加熱し、室温に冷却し、水 (100 mL) および DCM (100 mL) に分配した。水性画分を真空濃縮し、残渣を DCM (100 mL) に溶解させ、乾燥 (MgSO₄)、真空濃縮して、未精製の表題化合物をオレンジ色 / 褐色の固体として得た (314 mg、99.8 %)。LCMS (ES⁺): 203.1 (M+H)⁺.

20

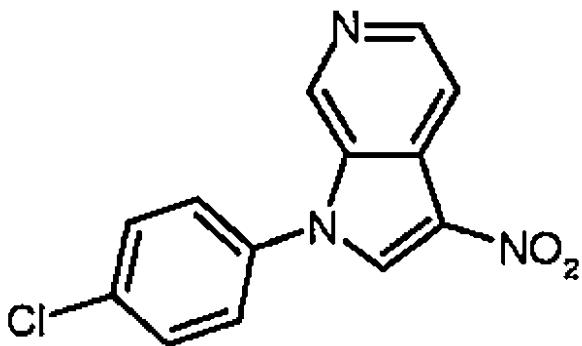
【0273】

中間体 104

1 (4 クロロフェニル) 3 ニトロ 1 H ピロロ [2,3-c] ピリジン

【0274】

【化68】



30

【0275】

中間体 13 (1.54 g、6.74 mmol) を 0 °C の硫酸 (5.85 mL) に分割添加した。反応混合物を 55 °C に加熱し、硝酸 (0.42 mL、69% 水溶液、6.40 mmol) を静かに加えた。反応混合物を 55 °C で 3 時間加熱し、その後室温に冷却し、氷水 (100 mL) に注ぎ、6 M NaOH 水溶液で注意深く中和した。得られた沈殿物を濾取して、未精製の表題化合物を褐色の固体として得た (1.01 g、55 %)。LCMS (ES⁺): 274.0 (M+H)⁺.

40

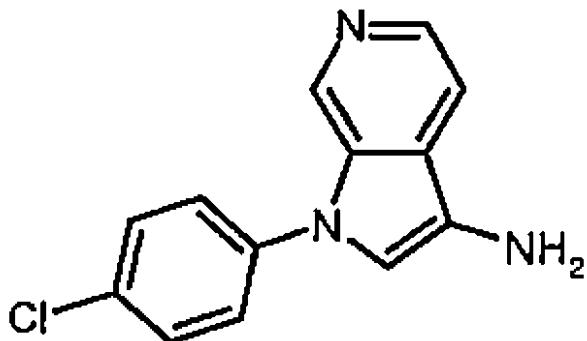
【0276】

中間体 105

1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2,3-c] ピリジン 3 アミン

【0277】

【化69】



10

【0278】

中間体104(900mg、3.29mmol)をEtOAc/EtOH(130mL、1:1)に溶解させ、Thales H Cube(0.5mL/分、70バール)を用い、10%Ru/C上で、70で水素化した。溶媒を真空中で除去し、残渣を順相カラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物を褐色のゴム状物質として得た(156mg、20%)。LCMS (ES⁺): 244.0 (M+H)⁺.

【0279】

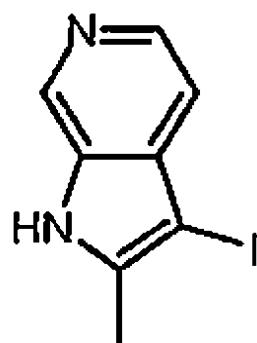
中間体106

3 ヨード 2 メチル 1H ピロ口[2,3-c]ピリジン

20

【0280】

【化70】



30

【0281】

2 メチル 1H ピロ口[2,3-c]ピリジン(100mg、0.76mmol)をCHCl₃(5mL)に溶解させ、N ヨードスクシンイミド(179mg、0.79mmol)を加え、反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物を1M チオ硫酸ナトリウム水溶液(5mL)でクエンチし、CHCl₃を真空中で除去した。反応混合物を、Na HCO₃飽和水溶液(40mL)とEtOAc(40mL)に分配した。水層をEtOAc(40mL)で抽出し、合わせた有機画分をNaHCO₃飽和水溶液(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、真空濃縮して、表題化合物をクリーム色の固体として得た(179mg、92%)。LCMS (ES⁺): 258.9 (M+H)⁺.

40

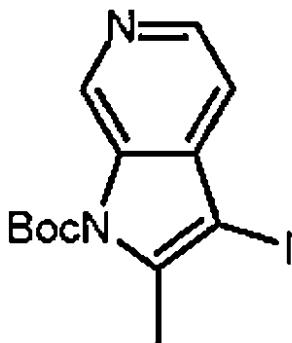
【0282】

中間体107

3 ヨード 2 メチル 1H ピロ口[2,3-c]ピリジン 1 カルボン酸tertブチル

【0283】

【化71】



10

【0284】

中間体106(317mg、1.23mmol)をDCM(10mL)に溶解させ、4ジメチルアミノピリジン(15.0mg、0.12mmol)および二炭酸ジtertブチル(295mg、1.35mmol)を加え、反応物を一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物を白色固体として得た(369mg、84%)。LCMS (ES⁺): 358.9 (M+H)⁺.

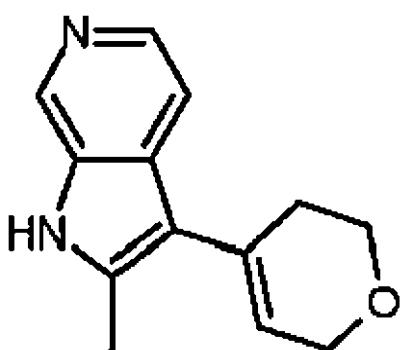
【0285】

中間体108

3(3,6ジヒドロ2Hピラン4イル)2メチル1Hピロロ[2,3-c]ピリジン

【0286】

【化72】



30

【0287】

中間体107(369mg、1.03mmol)、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2hピラン(260mg、1.24mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(95.2mg、0.08mmol)およびNa₂CO₃(328mg、3.09mmol)を、ジオキサン(2mL)および水(2mL)に溶解させ、反応混合物をマイクロ波中160で15分間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物を淡黄色の固体として得た(161mg、73%)。LCMS (ES⁺): 215.1 (M+H)⁺.

40

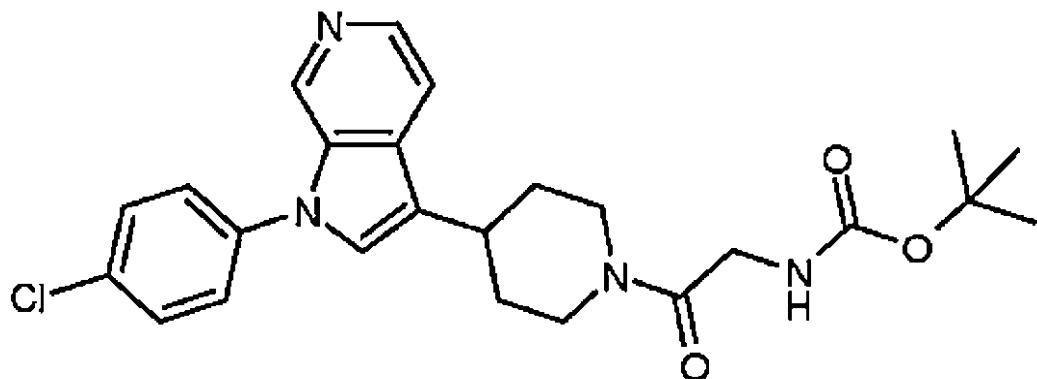
【0288】

中間体109

N(2{4[1(4クロロフェニル)1Hピロロ[2,3-c]ピリジン3イル]ピペリジン1イル}2オキソエチル)カルバミン酸tertブチル

【0289】

【化73】



【0290】

THF (2 mL) および MeOH (0.5 mL) 中の実施例 10 (30.0 mg、0.070 mmol)、N (tert ブトキシカルボニル) グリシン (15.0 mg、0.085 mmol)、EDC (27.0 mg、0.14 mmol)、(19.0 mg、0.14 mmol) およびトリエチルアミン (40.0 μ L、0.28 mmol) の懸濁液を、一晩攪拌した。混合物を真空濃縮し、分取 HPLC で精製し、表題化合物を得た (13.5 mg、41%)。HRMS (ESI⁺)：計算値 C₂₅H₂₉C₁N₄O₃ 468.1928、測定値 468.1936。HPLC (方法 A) : R_f 1.89 分間、純度 97%。

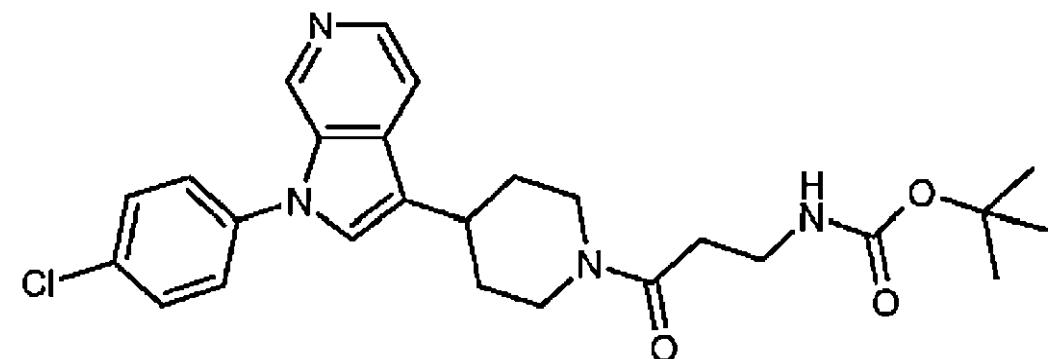
【0291】

中間体 110

N (3 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル} 3 オキソプロピル) カルバミン酸 tert ブチル

【0292】

【化74】



【0293】

THF (2 mL) および MeOH (0.5 mL) 中の実施例 10 (30.0 mg、0.070 mmol)、N (tert ブトキシカルボニル) アラニン (16.0 mg、0.085 mmol)、EDC (27.0 mg、0.14 mmol)、(19.0 mg、0.14 mmol) およびトリエチルアミン (40.0 μ L、0.28 mmol) の懸濁液を、一晩攪拌した。混合物を真空濃縮し、分取 HPLC で精製し、表題化合物を得た (11.5 mg、41%)。HRMS (ESI⁺)：計算値 C₂₆H₃₁C₁N₄O₃ 482.2085、測定値 482.2097。HPLC (方法 A) : R_f 1.88 分間、純度 99%。

【0294】

中間体 111

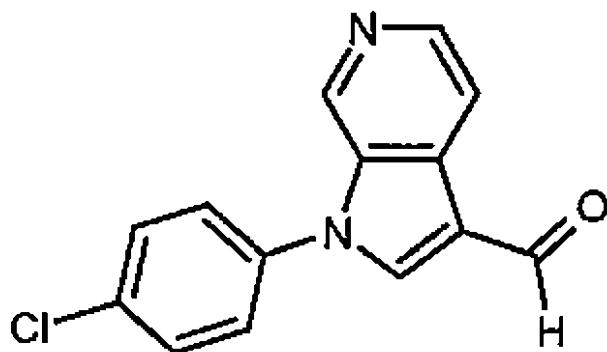
1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 カルバルデヒ

50

ド

【0295】

【化75】



10

【0296】

中間体13(229mg、1.00mmol)を乾燥DMF(770μL、10.0m
mol)に溶解させ、氷浴中で冷却した。塩化ホスホリル(920μL、10.0mmol)
を窒素下で滴加し、反応混合物を室温で10分間攪拌し、その後100度で6時間
加熱した。冷却後、反応混合物を10%Na₂CO₃水溶液(30mL)に滴加した。形成
した沈殿物を濾取し、水(3×5mL)で洗浄し、真空下で乾燥させ、粗生成物(純度約
80%)を褐色の固体(240mg)として得た。少量の試料(12mg)を分取HPLCで精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(3.80mg、30%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₁₄H₉C₁N₂O 256.0403、測定値 256.0413。HPLC(方法A): R_f 1.30分間、純度100%。

20

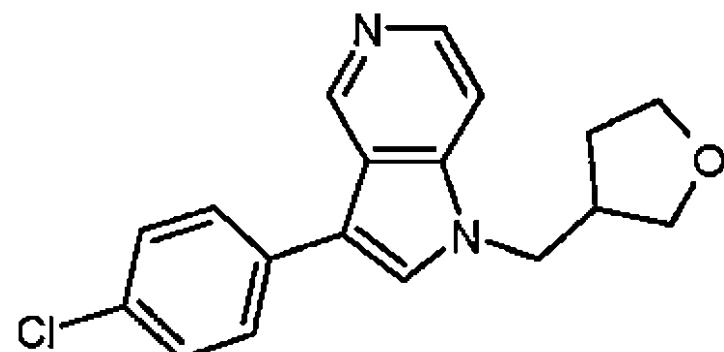
【0297】

実施例1

3(4クロロフェニル) 1(オキソラン3イルメチル) 1H ピロロ[3,2-c]ピリジン

【0298】

【化76】



30

【0299】

中間体4(46.0mg、0.20mmol)、メタンスルホン酸テトラヒドロフラン
3イルメチル(54.0mg、0.30mmol)およびCs₂CO₃(98.0m
g、0.30mmol)をDMF(2mL)と混合し、80度で一晩加熱した。溶媒を蒸
発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(CH₃Cl中4%MeOH)で精製し、
表題化合物を得た(41.0mg、66%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₁₈H₁₇C₁N₂O 312.1029、測定値 312.1036。HPLC(方法A):
R_f 1.75分間、純度100%。

40

【0300】

実施例2

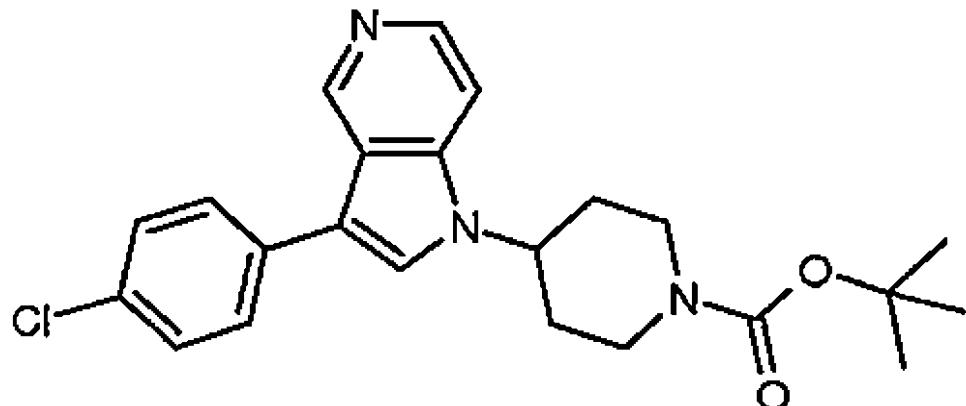
4[3(4クロロフェニル)1Hピロロ[3,2-c]ピリジン1イル]

50

ピペリジン 1 カルボン酸 *tert* ブチル

【0301】

【化77】



10

【0302】

中間体4(46.0mg、0.2mmol)、4[(メチルスルホニル)オキシ]ピペリジン 1 カルボン酸 *tert* ブチル(60.0mg、0.30mmol)およびCS₂CO₃(98.0mg、0.30mmol)をDMF(2mL)と混合し、80で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(CH₃Cl中3%MeOH)で精製し、表題化合物を得た(11.0mg、13%)。HRMS(ESI+):計算値 C₂₃H₂₆ClN₃O₂ 411.1714、測定値 411.1717。HPLC(方法A):Rf 2.19分間、純度98%。

20

【0303】

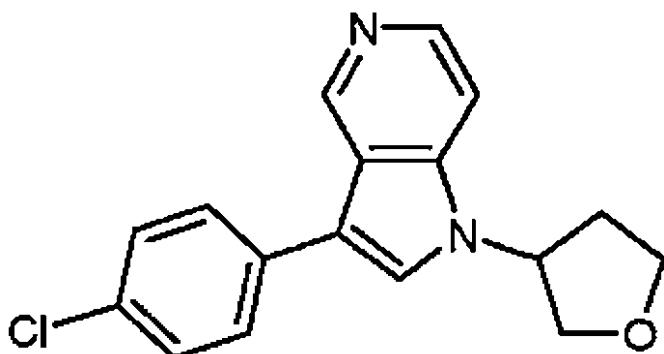
実施例3

3(4クロロフェニル)1(オキソラン3イル)1Hピロロ[3,2c]ピリジン

【0304】

【化78】

30



40

【0305】

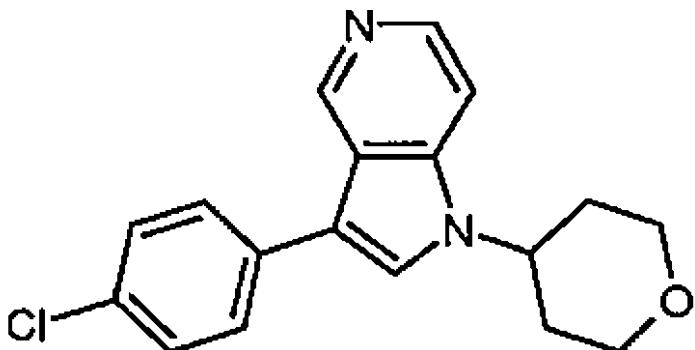
中間体4(66.0mg、0.29mmol)、メタンスルホン酸テトラヒドロフラン3イル(50.0mg、0.30mmol)およびCS₂CO₃(98.0mg、0.30mmol)をDMF(2mL)と混合し、80で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(CH₃Cl中3%MeOH)と、続く分取HPLCで精製し、表題化合物を得た(14.5mg、17%)。HRMS(ESI+):計算値 C₁₇H₁₅ClN₂O 298.0873、測定値 298.0880。HPLC(方法A):Rf 1.69分間、純度100%。

【0306】

実施例4

50

3 (4 クロロフェニル) 1 (オキサン 4 イル) 1 H ピロロ[3,2-c]ピリジン
 【0307】
 【化79】



10

【0308】

中間体4(46.0 mg、0.20 mmol)、メタンスルホン酸テトラヒドロ2Hピラン4イル(54.0 mg、0.30 mmol)およびCs₂CO₃(98.0 mg、0.30 mmol)をDMF(2 mL)と混合し、80で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(CH₃Cl中4%MeOH)と、続く分取HPLCで精製し、表題化合物を得た(8.70 mg、14%)。HRMS(ESI⁺)：計算値 C₁₈H₁₇ClN₂O₃ 312.1029、測定値 312.1036。HPLC(方法A)：R_f 1.71分間、純度100%。

20

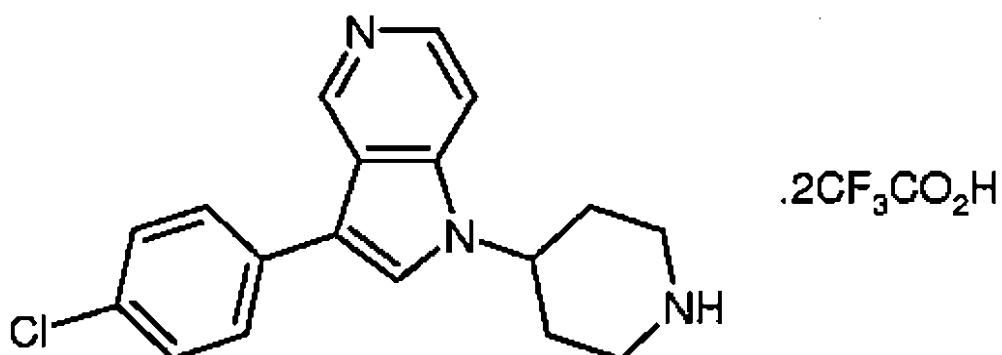
【0309】

実施例5

ビス(2,2,2トリフルオロ酢酸)；4 [3 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ[3,2-c]ピリジン 1 イル] ピペリジン

【0310】

【化80】



30

【0311】

4 [3 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ[3,2-c]ピリジン 1 イル] ピペリジン 1 カルボン酸tertブチル(実施例2；5 mg、0.012 mmol)をDCM(0.15 mL)およびTFA(0.05 mL)と混合し、室温に一晩保った。溶液を濃縮して、表題化合物を得た(7 mg、100%)。HRMS(ESI⁺)：計算値 C₁₈H₁₈ClN₃ 311.1189、測定値 311.1192。HPLC(方法A)：R_f 1.31分間、純度100%。

40

【0312】

実施例6

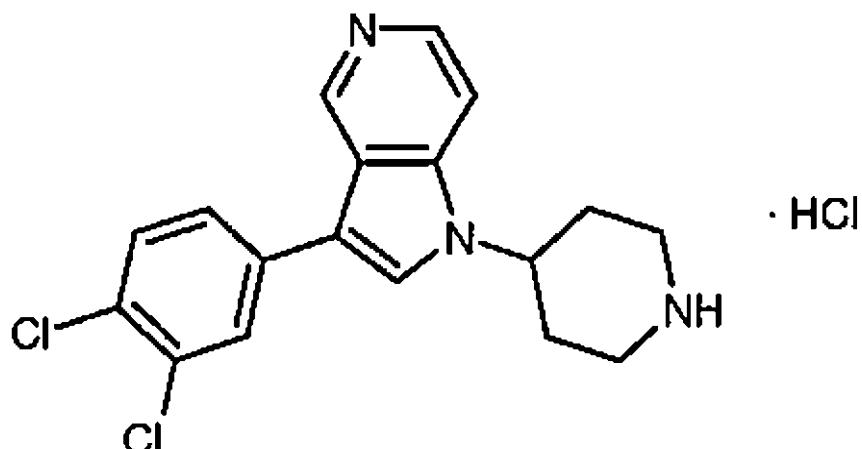
4 [3 (3,4ジクロロフェニル) 1 H ピロロ[3,2-c]ピリジン 1

50

イル] ピペリジン塩酸塩

【0313】

【化81】



10

【0314】

中間体6(11.0mg、0.025mmol)を、50のMeOH(2mL)中の濃HCl(0.5mL)で30分間処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を真空中で一晩乾燥させて、表題化合物を白色の固体として得た(8mg、93%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₁₈H₁₇Cl₂N₃ 345.0800、測定値 345.0802。HPLC(方法A): R_f 1.42分間、純度100%。

20

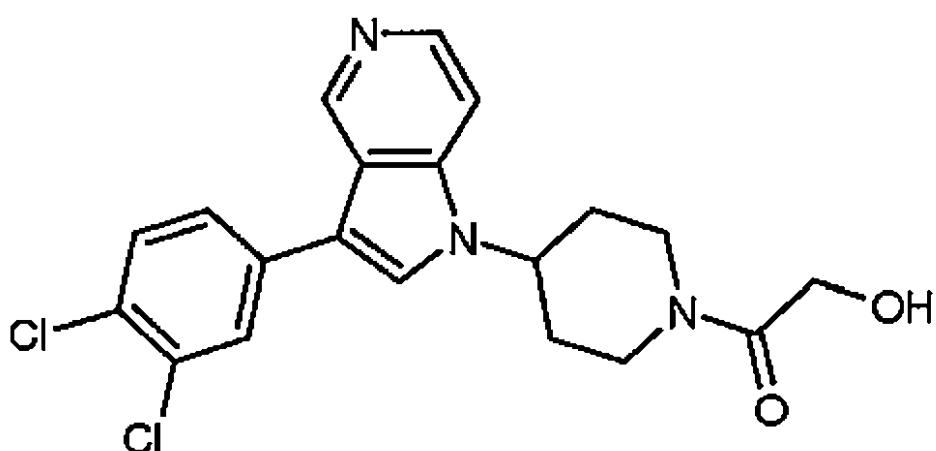
【0315】

実施例7

1 {4 [3 (3,4ジクロロフェニル) 1H ピロロ[3,2-c]ピリジン
1 イル] ピペリジン 1 イル} 2 ヒドロキシエタン 1 オン

【0316】

【化82】



30

【0317】

THF(1mL)およびMeOH(0.5mL)中の実施例6(5.00mg、0.013mmol)およびヒドロキシ酢酸(2.00mg、0.03mmol)の混合物に、HOBT(4.00mg、0.03mmol)、EDC(5.00mg、0.03mmol)およびトリエチルアミン(7.00μL、0.05mmol)を加えた。混合物を一晩攪拌し、その後MeOHで希釈した。分取HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た(4mg、76%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₂₀H₁₉Cl₂N₃O₂ 403.0854、測定値 403.0857。HPLC(方法A): R_f 1.66分間、純度99%。

40

50

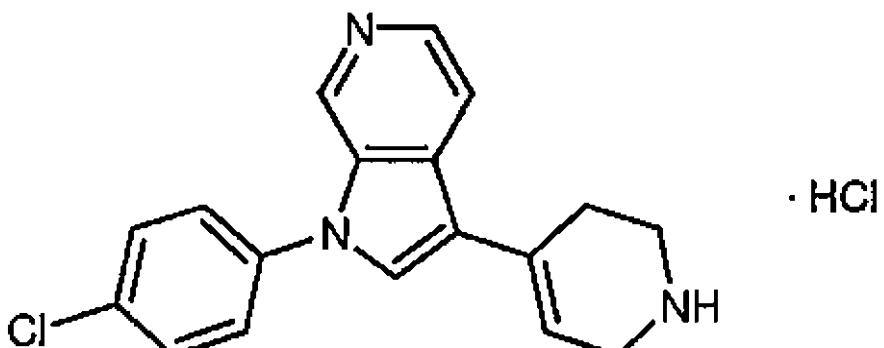
【0318】

実施例8

4 [1 (4クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル]
1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

【0319】

【化83】



【0320】

MeOH (1 mL) 中 1.25M HCl 中の中間体 8 (3.50 mg、0.0085 mmol) の懸濁液を、一晩攪拌した。混合物を濃縮し、MeOH中に溶解させ、再び濃縮し、その後真空下で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た (2.70 mg、92%)。HRMS (ESI+): 計算値 C₁₈H₁₆ClN₃ 309.1033、測定値 309.1035。HPLC (方法A): R_f 1.19分間、純度 94%。

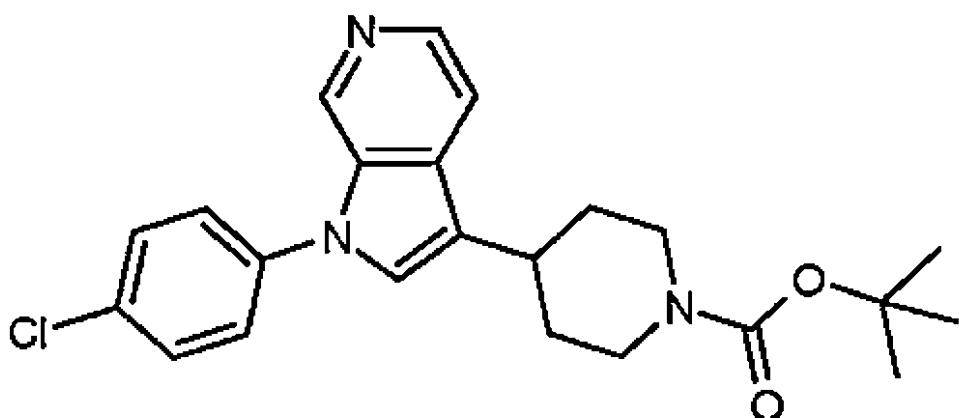
【0321】

実施例9

4 [1 (4クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル]
 ピペリジン 1 カルボン酸tertブチル

【0322】

【化84】



【0323】

トルエン (15 mL) 中の中間体 9 (4.97 mg、1.65 mmol)、1 クロロ
 4ヨードベンゼン (4.72 mg、1.98 mmol)、ヨウ化銅(I) (94.0 mg、0.50 mmol) および K₃PO₄ (5.95 mg、2.80 mmol) の懸濁液を、110°で
 72時間加熱した。混合物を室温に冷却し、MeOH (15 mL) で希釈し、濾過および
 濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) で精製し、表題化合物を
 黄色の固体として得た (6.06 mg、89%)。HRMS (ESI+): 計算値 C₂₃H₂₆ClN₃O₂ 411.1714、測定値 411.1725。HPLC (方法A)

) : R_f 2.14分間、純度 97%。

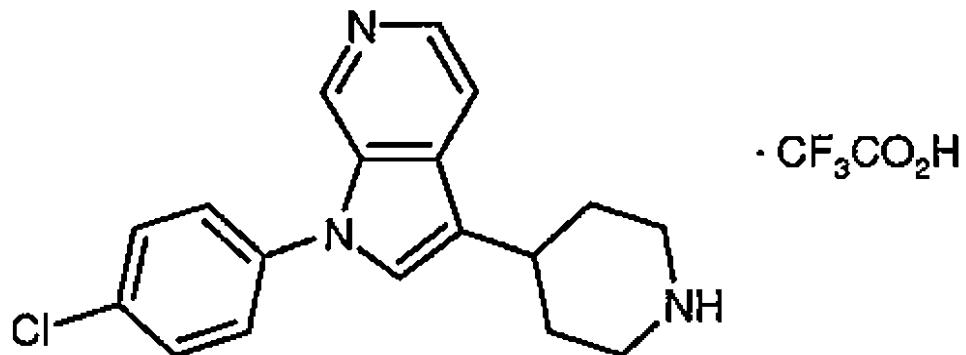
【0324】

実施例 10

1 (4 クロロフェニル) 3 ピペリジン 4 イル 1H ピロロ[2,3-c]ピリジントリフルオロ酢酸塩

【0325】

【化85】



【0326】

DCM(10mL)およびTFA(6mL)中の実施例9(580mg、1.41mmol)の懸濁液を、2時間攪拌し、濃縮し、MeOHに溶解させ、真空濃縮して、表題化合物を得た(569mg、95%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₁₈H₁₈ClN₃ 311.1189、測定値 311.1192。HPLC(方法A): R_f 1.13分間、純度 97%。

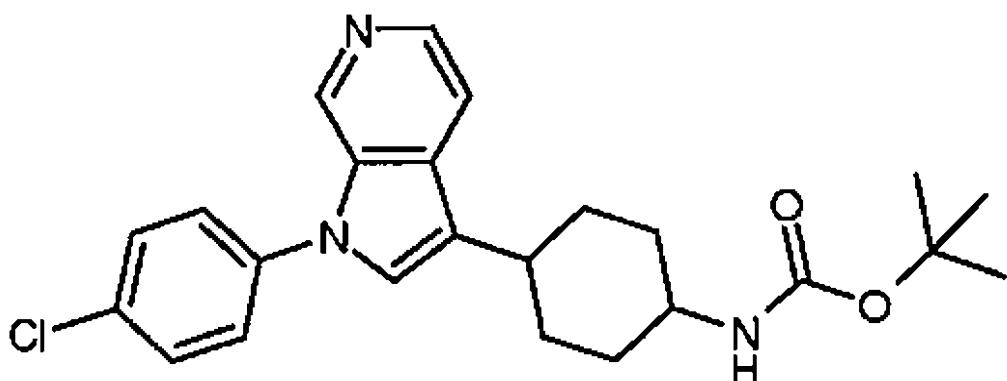
【0327】

実施例 11

N{4[1(4 クロロフェニル)1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル]シクロヘキシリル}カルバミン酸tertブチル

【0328】

【化86】



【0329】

DCM(1)中の中間体11(32.0mg、0.10mmol)、(4 クロロフェニル)ボロン酸(16.0mg、0.10mmol)、酢酸銅(II)(18.0mg、0.10mmol)およびトリエチルアミン(20.0mg、0.20mmol)の懸濁液を72時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCで精製して、表題化合物を得た(6mg、14%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₂₄H₂₈ClN₃O₂ 425.1870、測定値 425.1878。HPLC(方法A): R_f 2.19分間、純度 99%。

【0330】

10

20

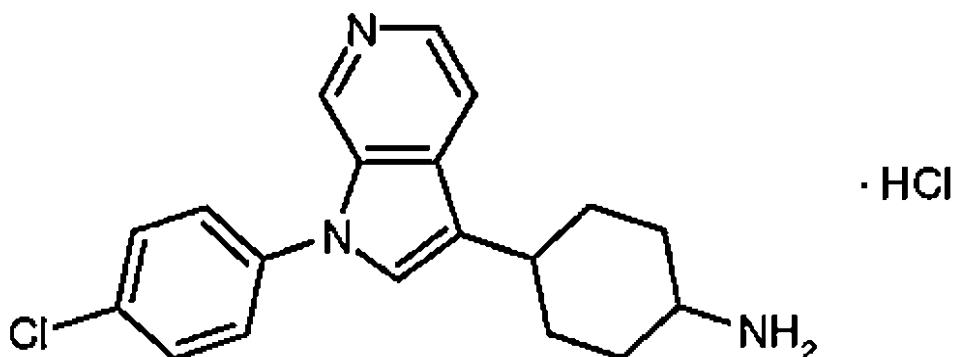
30

40

50

実施例 1 2

4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン 3 イル]
 シクロヘキサン 1 アミン塩酸塩
 【 0 3 3 1 】
 【 化 8 7 】



【 0 3 3 2 】

M e O H (1 m L) 中 1 . 2 5 M H C l 中の実施例 1 1 (3 . 5 0 m g 、 0 . 0 0 8 2 m m o l) の懸濁液を、一晩攪拌した。混合物を濃縮し、M e O H に溶解させ、真空濃縮して、表題化合物のジアステレオイソマー混合物を得た (2 . 8 0 m g 、 9 4 %) 。 H R M S (E S I +) : 計算値 C₁₉H₂₀C₁N₃ 325.1346、測定値 325.1350。H P L C (方法 A) : R f 1 . 2 0 、 1 . 2 5 分間、純度 9 9 % 。

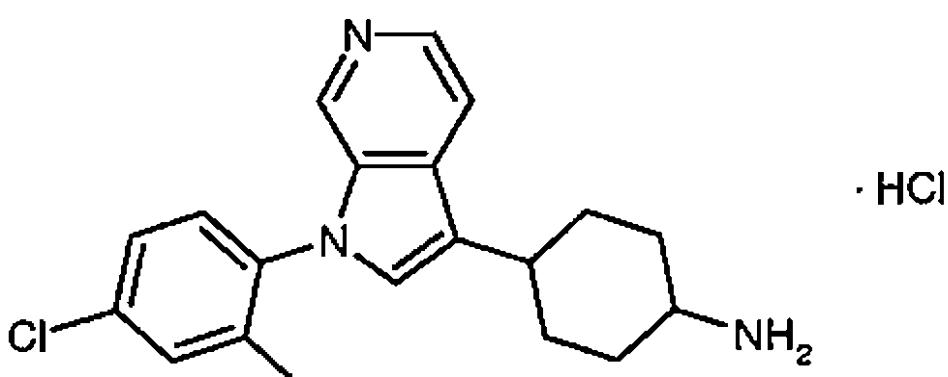
【 0 3 3 3 】

実施例 1 3

4 [1 (4 クロロ 2 メチルフェニル) 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン 3 イル] シクロヘキサン 1 アミン塩酸塩

【 0 3 3 4 】

【 化 8 8 】



【 0 3 3 5 】

M e O H (1 m L) 中 1 . 2 5 M H C l 中の中間体 1 2 (1 . 2 0 m g 、 0 . 0 0 2 7 m m o l) の懸濁液を、一晩攪拌した。混合物を濃縮し、M e O H に溶解させ、真空濃縮して、表題化合物のジアステレオイソマー混合物を得た (1 m g 、 9 8 %) 。 H R M S (E S I +) : 計算値 C₂₀H₂₂C₁N₃ 339.1502、測定値 339.1505。H P L C (方法 A) : R f 1 . 3 3 、 1 . 3 9 分間、純度 9 4 % 。

【 0 3 3 6 】

実施例 1 4

1 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル } 2 (ジメチル アミノ)エタン 1 オン

40

10

20

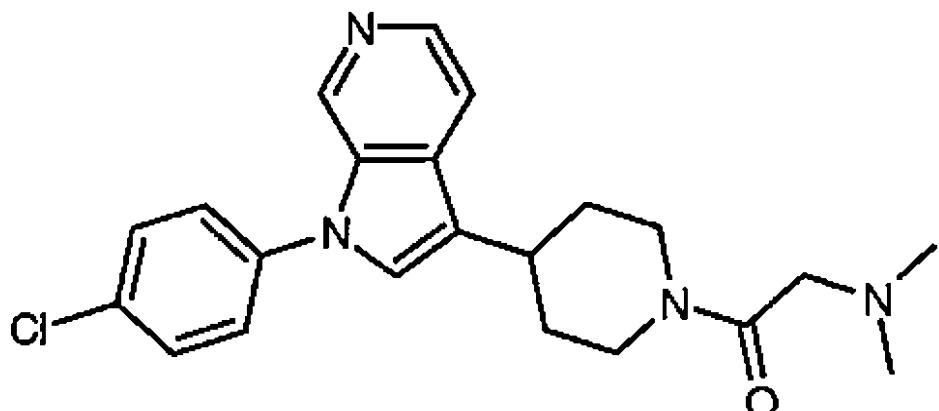
30

40

50

【0337】

【化89】



【0338】

THF (2 mL) および MeOH (0.5 mL) 中の実施例 10 (30.0 mg、0.070 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (9.00 mg、0.085 mmol)、EDC (27.0 mg、0.14 mmol)、(19.0 mg、0.14 mmol) およびトリエチルアミン (40.0 μL、0.28 mmol) の懸濁液を、一晩攪拌した。混合物を濃縮し、その後分取 HPLC で精製し、表題化合物を得た (13.0 mg、47%)。HRMS (ESI+) : 計算値 C₂₂H₂₅C₁N₄O 396.1717、測定値 396.1727。HPLC (方法 A) : R_f 1.23 分間、純度 99%。

【0339】

実施例 15

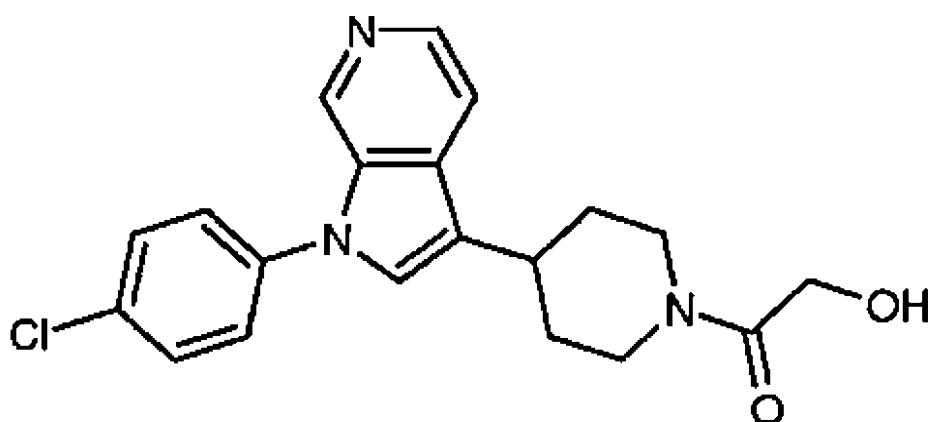
1 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル]ピペリジン 1 イル} 2 ヒドロキシエタン 1 オン

【0340】

【化90】

20

30



【0341】

THF (2 mL) および MeOH (0.5 mL) 中の実施例 10 (30.0 mg、0.070 mmol)、ヒドロキシ酢酸 (6.00 mg、0.085 mmol)、EDC (27.0 mg、0.14 mmol)、(19.0 mg、0.14 mmol) およびトリエチルアミン (40.0 μL、0.28 mmol) の懸濁液を、一晩攪拌した。混合物を真空濃縮し、分取 HPLC で精製して、表題化合物を得た (11.9 mg、46%)。HRMS (ESI+) : 計算値 C₂₀H₂₀C₁N₃O₂ 369.1244、測定 50

値 369.1252。HPLC(方法A) : Rf 1.52分間、純度98%。

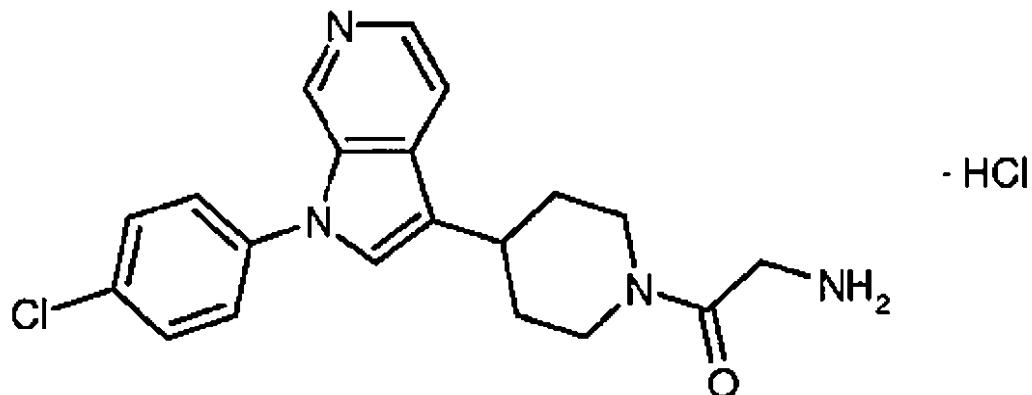
【0342】

実施例16

2 アミノ 1 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロ口 [2 , 3 c] ピ
リジン 3 イル] ピペリジン 1 イル } エタン 1 オン塩酸塩

【0343】

【化91】



【0344】

MeOH(1.5mL)中1.25M HCl中の中間体109(9.50mg、0.020mmol)の懸濁液を、一晩攪拌した。混合物を真空濃縮し、MeOHに溶解させ、真空濃縮して、表題化合物を白色固体として得た(8mg、97%)。HRMS(ESI+) : 計算値 C₂₀H₂₁ClN₄O 368.1404、測定値 368.1401。HPLC(方法A) : Rf 1.24分間、純度99%。

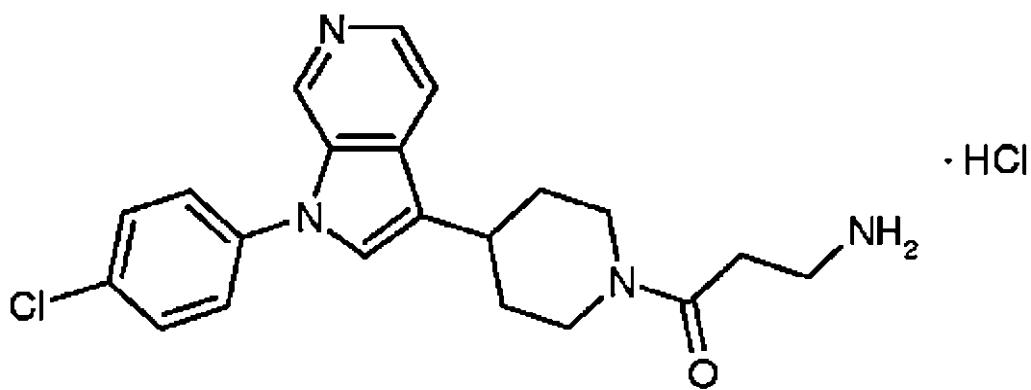
【0345】

実施例17

3 アミノ 1 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロ口 [2 , 3 c] ピ
リジン 3 イル] ピペリジン 1 イル } プロパン 1 オン塩酸塩

【0346】

【化92】



【0347】

MeOH(1.5mL)中1.25M HCl中の中間体110(7.50mg、0.018mmol)の懸濁液を、一晩攪拌した。混合物を真空濃縮し、MeOH中に溶解させ、真空濃縮して、表題化合物を白色固体として得た(7.10mg、95%)。HRMS(ESI+) : 計算値 C₂₁H₂₃ClN₄O 382.1560、測定値 382.1564。HPLC(方法A) : Rf 1.27分間、純度98%。

【0348】

実施例18

10

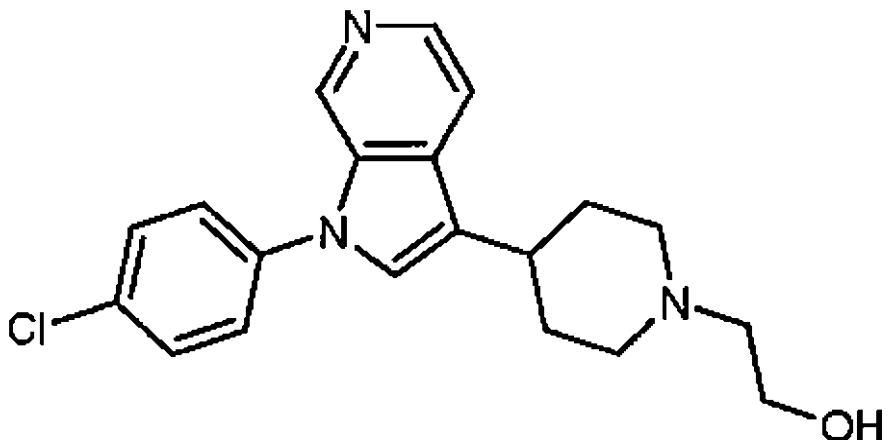
20

30

40

50

2 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン 3
イル] ピペリジン 1 イル } エタン 1 オール
【 0349 】
【 化 93 】



10

【 0350 】

MeOH (1.5 mL) 中の実施例 10 (25.0 mg、0.059 mmol)、ヒドロキシアセトアルデヒド (11.0 mg、0.18 mmol) および NaBH(OAc)₃ (37.0 mg、0.18 mmol) の懸濁液を一晩攪拌し、分取 HPLC で精製し、表題化合物を得た (14.8 mg、71%)。HRMS (ESI+) : 計算値 C₂₀H₂₂C₁N₃O 355.1451、測定値 355.1456。HPLC (方法 A) : R_f 1.17 分間、純度 99%。

20

【 0351 】

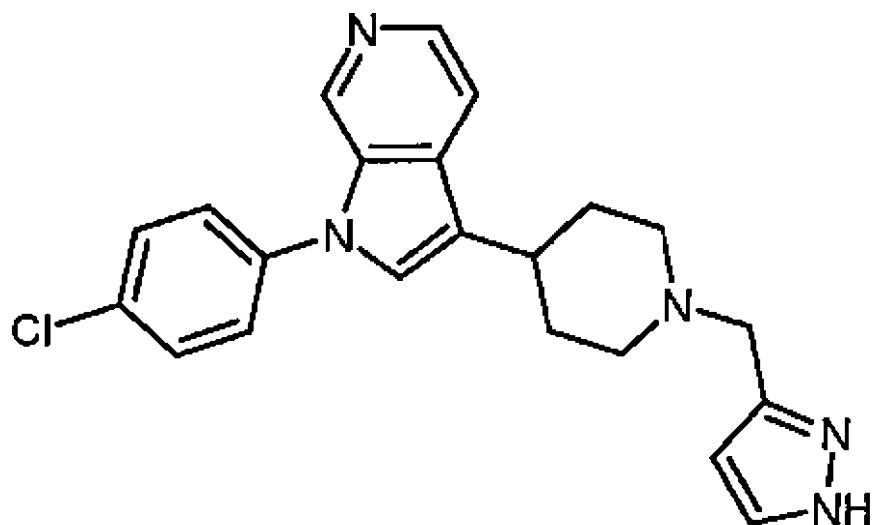
実施例 19

4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン 3 イル]
1 (1 H ピラゾール 3 イルメチル) ピペリジン

【 0352 】

【 化 94 】

30



40

【 0353 】

MeOH (1.5 mL) 中の実施例 10 (25.0 mg、0.059 mmol)、1 H ピラゾール 3 カルバルデヒド (17.0 mg、0.18 mmol) および NaBH(OAc)₃ (37.0 mg、0.18 mmol) の懸濁液を一晩攪拌し、分取 HPLC で精製して、表題化合物を得た (6.80 mg、30%)。HRMS (ESI+) : 計算

50

値 C₂₂H₂₂C₁N₅ 391.1564、測定値 391.1568。HPLC(方法A)：R_f 1.24分間、純度100%。

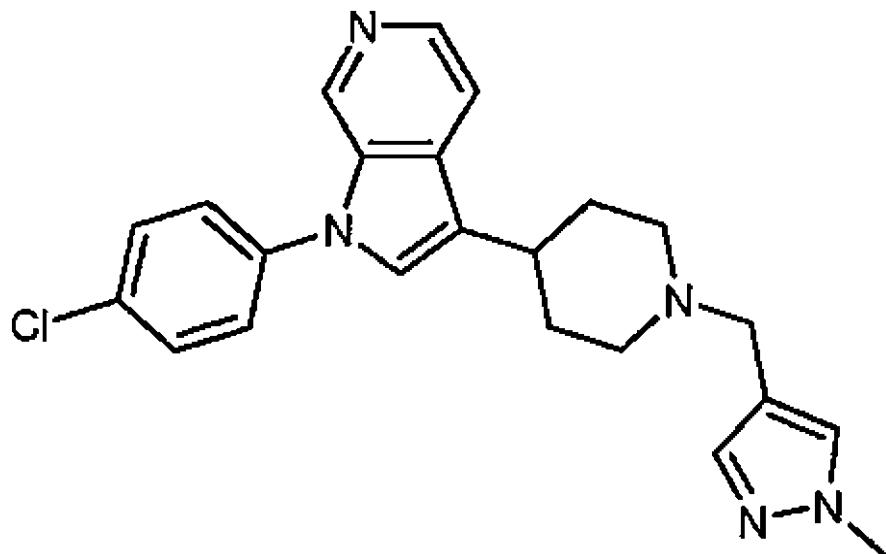
【0354】

実施例20

4 [1 (4クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル] 1 [(1メチル 1H ピラゾール 4 イル) メチル] ピペリジン

【0355】

【化95】



【0356】

MeOH(1.5mL)中の実施例10(25.0mg、0.059mmol)、1メチル 1H ピラゾール 4 カルバルデヒド(19.0mg、0.18mmol)およびNaBH(OAc)₃(37.0mg、0.18mmol)の懸濁液を一晩攪拌し、分取HPLCで精製して、表題化合物を得た(4.90mg、21%)。HRMS(ESI+)：計算値 C₂₃H₂₄C₁N₅ 405.1720、測定値 405.1735。HPLC(方法A)：R_f 1.26分間、純度100%。

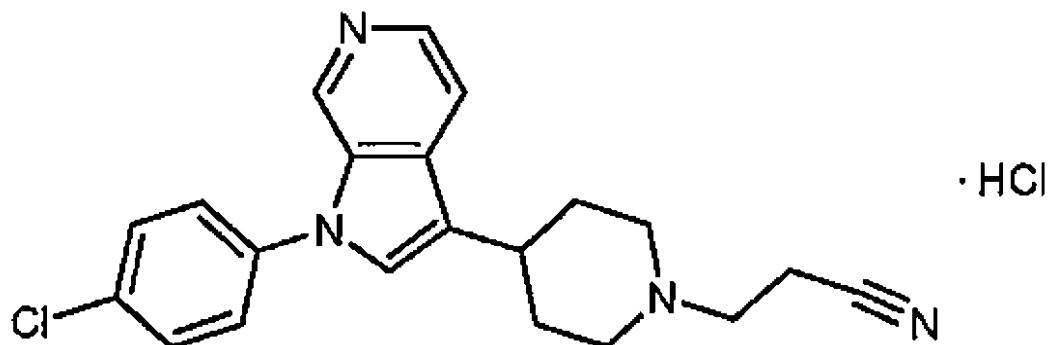
【0357】

実施例21

3 {4 [1 (4クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル} プロパンニトリル塩酸塩

【0358】

【化96】



【0359】

乾燥DMF(2mL)中の実施例10(25.0mg、0.059mmol)、3 ブ

10

20

30

40

50

クロモプロピオニトリル(16.0mg、0.12mmol)およびK₂CO₃(過剰)の懸濁液を、一晩攪拌した。3滴モプロピオニトリル(1drop)をさらに加え、反応混合物を24時間攪拌し、その後分取HPLCで精製した。MeOH(1.5mL)中1.25M HClを加え、混合物を真空濃縮して、表題化合物を得た(9.80mg、42%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₂₁H₂₁ClN₄ 364.1455、測定値 364.1459。HPLC(方法A): R_f 1.28分間、純度99%。

【0360】

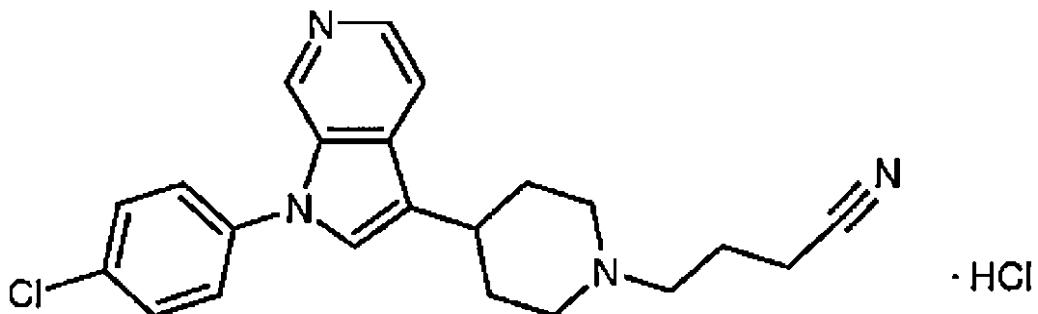
実施例22

4{4[1(4クロロフェニル)1Hピロ口[2,3c]ピリジン3
イル]ピペリジン1イル}ブタンニトリル塩酸塩

10

【0361】

【化97】



20

【0362】

乾燥DMF(2mL)中の実施例10(25.0mg、0.059mmol)、4ブロモブチロニトリル(17.0mg、0.12mmol)およびK₂CO₃(過剰)(過剰)の懸濁液を、一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、分取HPLCで精製した。MeOH(1.5mL)中1.25M HClを加え、混合物を真空濃縮して、表題化合物を得た(9mg、37%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₂₂H₂₃ClN₄ 378.1611、測定値 378.1616。HPLC(方法A): R_f 1.32分間、純度99%。

30

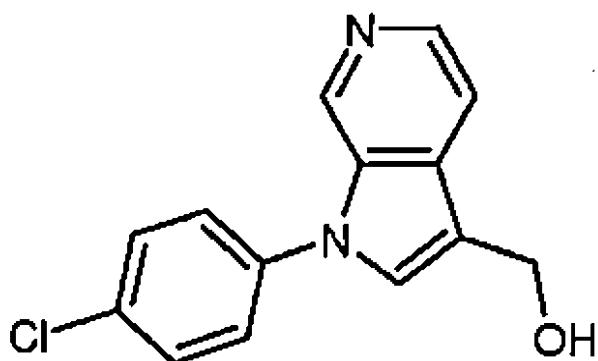
【0363】

実施例23

[1(4クロロフェニル)1Hピロ口[2,3c]ピリジン3
イル]メタノール

【0364】

【化98】



40

【0365】

水(780μL、10.0mmol)およびAcOH(2mL)中の酢酸ナトリウム(326mg、4.00mmol)、12.3M ホルムアルデヒドを、中間体13(180mg、0.80mmol)に加えた。混合物を30時間加熱還流した。冷却後、混合物

50

を 2 M NaOH (30 mL) に加えた。形成した沈殿物を濾取し、水 (4 × 5 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。残渣を分取で精製して、表題化合物を黄色固体として得た (60.0 mg、29%)。HRMS (ESI⁺)：計算値 C₁₄H₁₁ClN₂O₂ 258.0560、測定値 258.0570。HPLC (方法A)：Rf 1.29 分間、純度 100%。

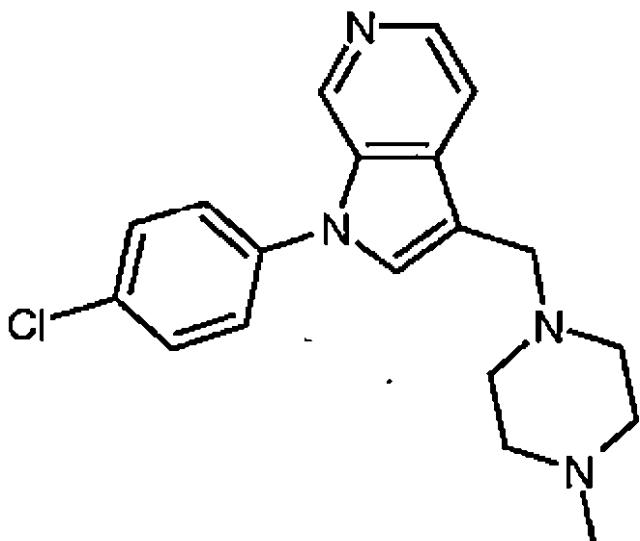
【0366】

実施例 24

1 { [1 (4-クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル]メチル} 4 メチルピペラジン

【0367】

【化99】



10

20

【0368】

1,2-ジクロロエタン (200 μL) および DMF (100 μL) 中の中間体 111 (12.8 mg、0.05 mmol) および 1-メチルピペラジン (20.0 mg、0.20 mmol) の混合物を、1時間振盪した。DMF (100 μL) 中の NaBH(OAc)₃ (25.0 mg、0.12 mmol) の溶液を加え、続いて AcOH (9.50 μL、0.20 mmol) を加えた。

30

反応混合物を1時間振盪し、その後 MeOH (1.5 mL) および水 (0.5 mL) で希釈した。溶液を分取 HPLC で精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (6 mg、35%)。HRMS (ESI⁺)：計算値 C₁₉H₂₁ClN₄ 340.1455、測定値 340.1465。HPLC (方法A)：Rf 1.07 分間、純度 94%。

【0369】

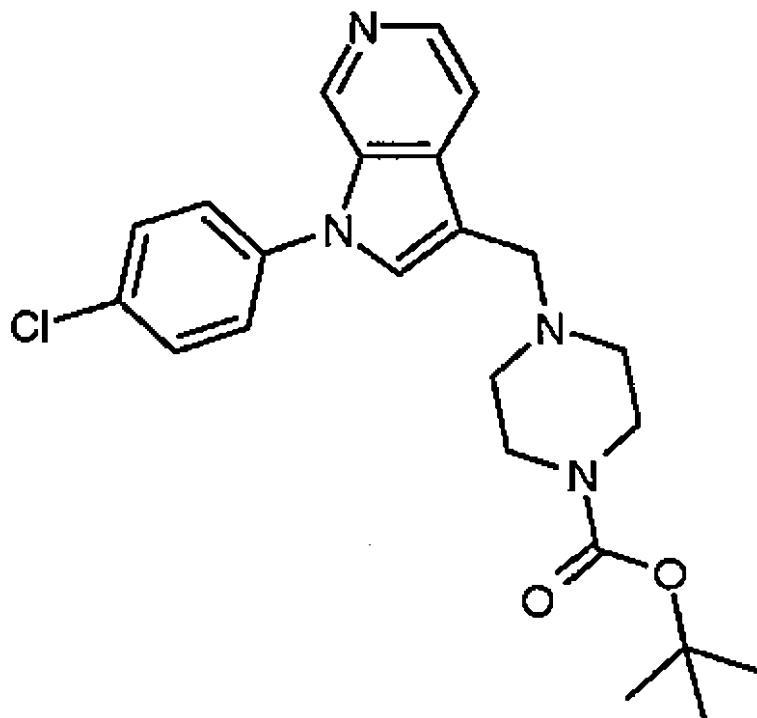
実施例 25

4 { [1 (4-クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル]メチル} ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0370】

40

【化100】



20

【0371】

1,2-ジクロロエタン(200 μL)およびDMF(100 μL)中の中間体111(15.0mg、0.06mmol)およびピペラジン1カルボン酸tertブチル(45.0mg、0.24mmol)の混合物を、1時間振盪した。DMF(100 μL)中のNaBH(OAc)₃(25.0mg、0.120mmol)溶液を加え、続いてAcOH(11.0μL、0.24mmol)を加えた。反応混合物を1時間振盪し、その後MeOH(1.5mL)および水(0.5mL)で希釈した。溶液を分取HPLCで精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(9.60mg、38%)。HRMS(ESI⁺)：計算値 C₂₃H₂₇C₁N₄O₂ 426.1823、測定値 426.1838。HPLC(方法A)：Rf 1.51分間、純度98%。

30

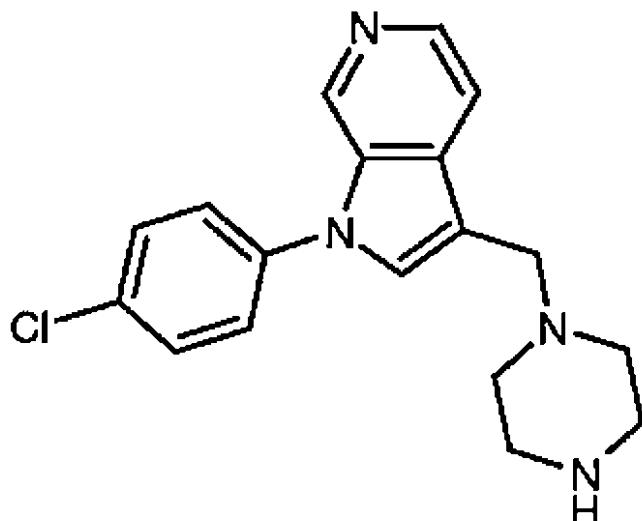
【0372】

実施例26

1 {[1-(4-クロロフェニル)1H-ピロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]メチル}ピペラジン

【0373】

【化101】



10

【0374】

実施例25(7.80mg、0.024mmol)をMeOH(500μL)に溶解させ、ジブチルエーテル(1mL)中の2M HClを加えた。混合物を室温に1.5時間保った。反応混合物を真空濃縮し、残渣をMeOH(1mL)に溶解させ、MeOH(1mL)中の2Mアンモニアを加えた。溶液を分取HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た(4.30mg、55%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₁₈H₁₉C₁N₄ 326.1298、測定値 326.1303。HPLC(方法A): R_f 1.02分間、純度81%。

20

【0375】

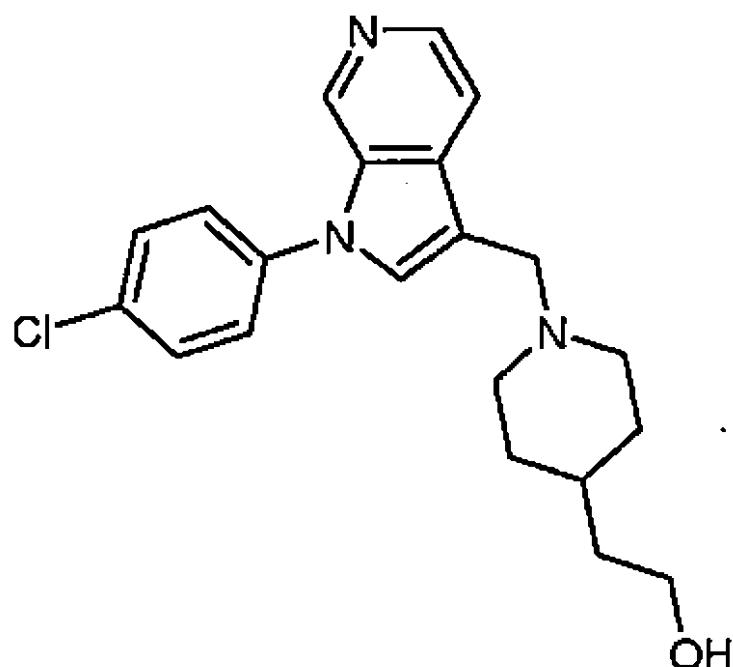
実施例27

2 (1 { [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル]メチル} ピペリジン 4 イル) エタン 1 オール

【0376】

【化102】

30



40

50

【0377】

1,2-ジクロロエタン(200μL)およびDMF(100μL)中の中間体111(15.0mg、0.06mmol)および4-ピペリジンエタノール(31.0mg、0.24mmol)の混合物を、1時間振盪した。DMF(100μL)中のNaBH(OAc)₃(25.0mg、0.12mmol)溶液を加え、続いてAcOH(11.0μL、0.24mmol)を加えた。反応混合物を一晩振盪し、その後MeOH(1.5mL)および水(0.5mL)で希釈した。溶液を分取HPLCで精製し、表題化合物を淡黄色の固体として得た(9.80mg、44%)。HRMS(ESI⁺)：計算値 C₂₁H₂₄ClN₃O 369.1608、測定値 369.1619。HPLC(方法A)：Rf 1.11分間、純度91%。

10

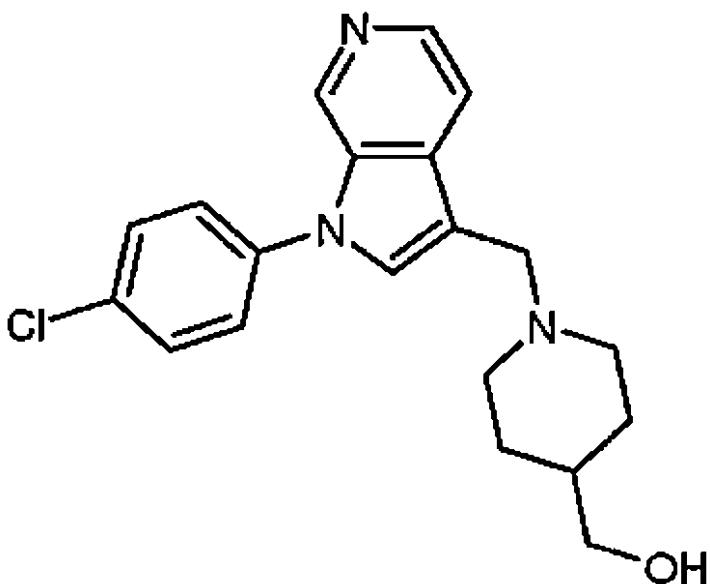
【0378】

実施例28

(1-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]メチル}ピペリジン-4-イル)メタノール

【0379】

【化103】



20

【0380】

1,2-ジクロロエタン(200μL)およびDMF(100μL)中の中間体111(15.0mg、0.06mmol)および4-ピペリジンメタノール(28.0mg、0.24mmol)の混合物を1時間振盪した。DMF(100μL)中のNaBH(OAc)₃(25.0mg、0.12mmol)溶液を加え、続いてAcOH(11.0μL、0.24mmol)を加えた。反応混合物を一晩振盪し、その後MeOH(1.5mL)および水(0.5mL)で希釈した。溶液を分取HPLCで精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(8.10mg、38%)。HRMS(ESI⁺)：計算値 C₂₀H₂₂ClN₃O 355.1451、測定値 355.1460。HPLC(方法A)：Rf 1.06分間、純度98%。

30

【0381】

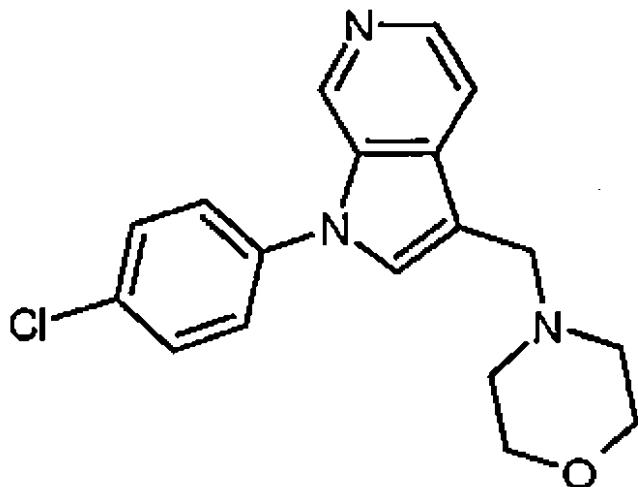
実施例29

4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロ[2,3-c]ピリジン-3-イル]メチル}モルホリン

【0382】

40

【化104】



10

【0383】

1,2-ジクロロエタン(200 μL)およびDMF(100 μL)中の中間体111(15.0mg、0.06mmol)およびモルホリン(21.0mg、0.24mmol)の混合物を、1時間振盪した。DMF(100 μL)中のNaBH(OAc)₃(25.0mg、0.12mmol)溶液を加え、続いてAcOH(11.0μL、0.24mmol)を加えた。反応混合物を一晩振盪し、その後MeOH(1.5mL)および水(0.5mL)で希釈した。溶液を分取HPLCで精製し、表題化合物を淡黄色の固体として得た(7.60mg、39%)。HRMS(ESI⁺)：計算値 C₁₈H₁₈ClN₃O 327.1138、測定値 327.1153。HPLC(方法A)：R_f 1.06分間、純度97%。

20

【0384】

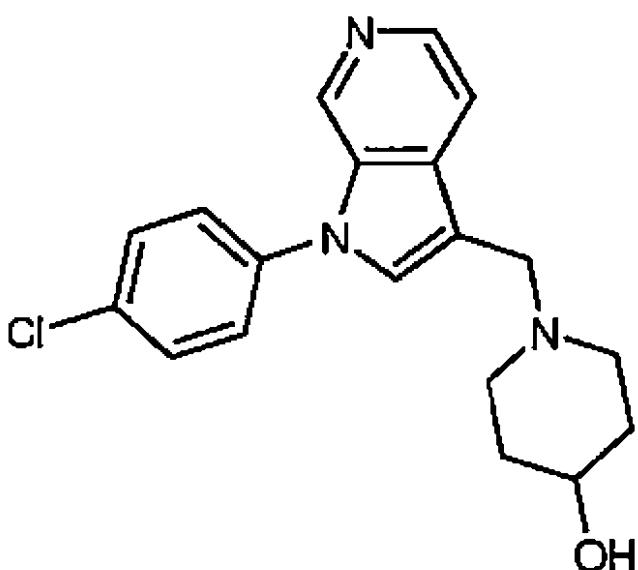
実施例30

1 { [1 (4-クロロフェニル) 1H ピロ[2,3-c]ピリジン 3 イル]メチル}ピペリジン 4 オール

【0385】

30

【化105】



40

【0386】

1,2-ジクロロエタン(200 μL)およびDMF(100 μL)中の中間体111(15.0mg、0.06mmol)および4-ヒドロキシピペリジン(24.0mg、

50

0.24 mmol) の混合物を、1時間振盪した。DMF (100 μL) 中のNaBH(OAc)₃ (25.0 mg、0.12 mmol) 溶液を加え、続いてAcOH (11.0 μL、0.24 mmol) を加えた。反応混合物を一晩振盪し、その後MeOH (1.5 mL) および水 (0.5 mL) で希釈した。溶液を分取HPLCで精製 (Xterra C18、50 mM NH₄HCO₃ (pH 10) / CH₃CN) し、その後再び精製 (ACE C8、0.1% TFA / CH₃CN) した。合わせた酸性画分を2M NaOH (1.5 mL) で塩基性化し、DCM (6 mL) で抽出した。有機相を集め、乾燥 (MgSO₄)、真空濃縮して、表題化合物を白色固体として得た (3.70 mg、18%)。HRMS (ESI+) : 計算値 C₁₉H₂₀ClN₃O 341.1295、測定値 341.1304。HPLC (方法A) : R_f 1.00分間、純度100%。

10

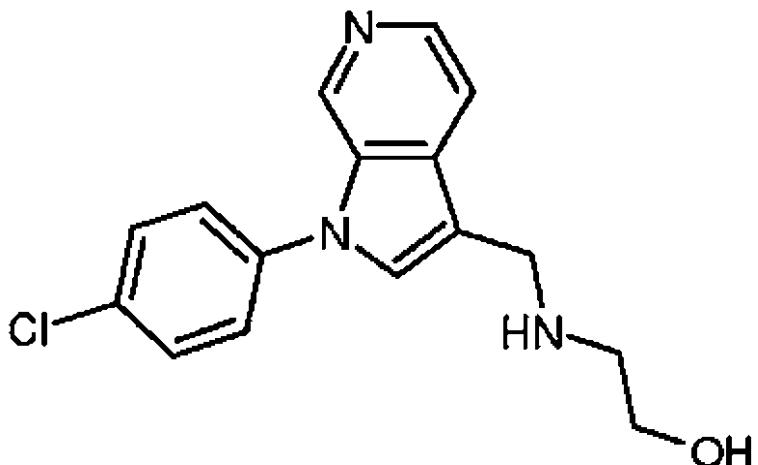
【0387】

実施例31

2-(1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)メチルアミノエタン-1-オール

【0388】

【化106】



20

【0389】

30

1,2-ジクロロエタン (200 μL) およびDMF (100 μL) 中の中間体111 (15.0 mg、0.06 mmol) およびエタノールアミン (15.0 mg、0.24 mmol) の混合物を、1時間振盪した。DMF (100 μL) 中のNaBH(OAc)₃ (25.0 mg、0.12 mmol) 溶液を加え、続いてAcOH (11.0 μL、0.24 mmol) を加えた。反応混合物を一晩振盪し、その後MeOH (1.5 mL) および水 (0.5 mL) で希釈した。溶液を分取HPLCで精製し、表題化合物を淡黄色の固体として得た (6.50 mg、36%)。HRMS (ESI+) : 計算値 C₁₆H₁₆ClN₃O 301.0982、測定値 301.0984。HPLC (方法A) : R_f 1.01分間、純度100%。

40

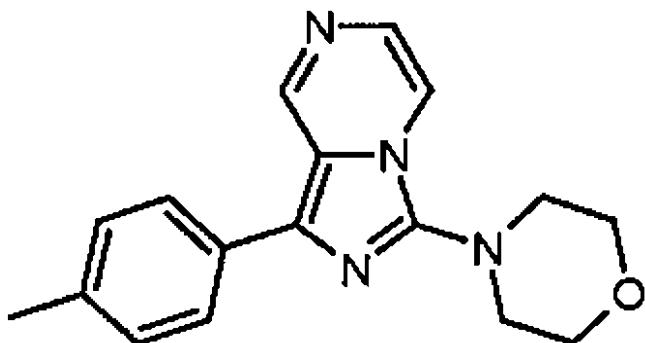
【0390】

実施例32

4-[3-(4-メチルフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]モルホリン

【0391】

【化107】



10

【0392】

中間体16(690mg、2.21mmol)をPOCl₃(5mL)に溶解させ、100℃に2時間加熱した。反応混合物を氷/水(100mL)に注ぎ、固体Na₂CO₃で約pH9に注意深く塩基性化した。得られた溶液をDCM(3×100mL)で抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中1~2%MeOH)で精製し、EtOAc/ヘプタンから再結晶させ、表題化合物をオレンジ色の固体として得た(162mg)。MS(ESI+) m/z = 295.5 (M+H)⁺. HPLC(方法B) : Rf 4.62分間、純度99.5%。

【0393】

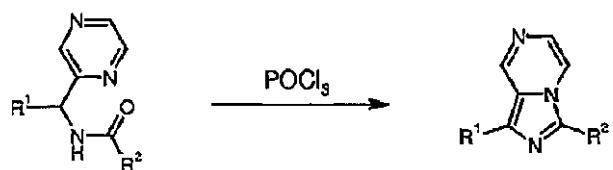
20

実施例33~39

実施例33~39を実施例32と同様に、中間体17~23をPOCl₃と反応させることにより調製した(下記表5参照)。

【0394】

【表10】

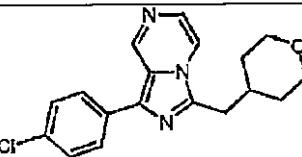
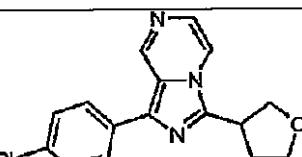
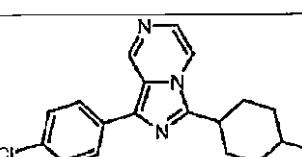
表5 : POCl_3 環化

実施例	構造	名称	中間体	収率	LCMS、HPLC	
3 3		4-[3-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル]モルホリン	1 7	2 7 %	LCMS (ES+) m/z = 315.1 (M+H) ⁺ 。 HPLC (方法B) : Rf 4.87分間、純度100%	10
3 4		3-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-アミン	1 8	7 %	LCMS (ES+) m/z = 317.1 (M+H) ⁺ 。 HPLC (方法B) : Rf 5.08分間、純度99.9%.	20
3 5		3-(4-クロロフェニル)-N,N-ジメチルイミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-アミン	1 9	5 9 %	LCMS (ES+) m/z = 273.4 (M+H) ⁺ 。 HPLC (方法B) : Rf 4.95分間、純度98.7%.	30
3 6		3-(4-クロロフェニル)-1-(オキサン-4-イル)イミダゾ[1,5-a]ピラジン	2 0	3 5 %	LCMS (ES+) m/z = 314.4 (M+H) ⁺ 。 HPLC (方法B) : Rf 4.87分間、純度98.9%.	40

【0395】

【表11】

表5-2

37		3-(4-クロロフェニル)-1-(オキサン-4-イルメチル)イミダゾン[1,5-a]ピラジン	21	23%	LCMS (ES+) m/z=328.1 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 4.88分間、純度100%.	10
38		3-(4-クロロフェニル)-1-(オキサン-3-イル)イミダゾン[1,5-a]ピラジン	22	5.3%	LCMS (ES+) m/z=300.1 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 4.82分間、純度100%.	20
39		3-(4-クロロフェニル)-1-(4-メトキシシクロヘキシル)イミダゾン[1,5-a]ピラジン	23	6%	LCMS (ES+) m/z=342.1 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 5.42分間、純度98.2%.	20

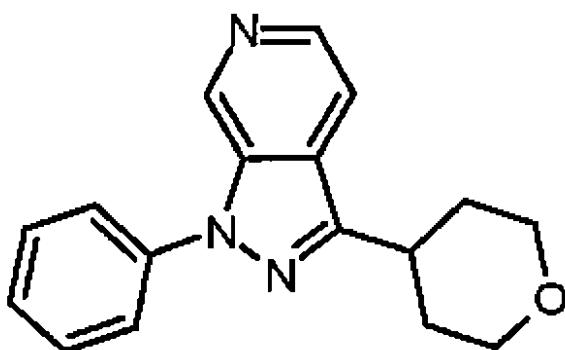
【0396】

実施例40

3(オキサン-4-イル)-1フェニル-1Hピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【0397】

【化108】



【0398】

中間体26(245mg、1.21mmol)、ヨードベンゼン(162μL、1.45mmol)、ヨウ化銅(I)(23.0mg、0.12mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(26.0μL、0.24mmol)およびリン酸カリウム(537mg、2.53mmol)をDMF(5mL)に溶解させ、マイクロ波中160℃で40分間加熱した。反応混合物をセライト濾過し、真空濃縮した。残渣をDCM(100mL)に溶解させ、NaHCO₃飽和水溶液(100mL)、水(100mL)で洗浄し、乾燥

40

50

燥 ($MgSO_4$)、真空濃縮した。残渣を逆相HPLCで精製して、表題化合物をベージュ色の固体として得た (20.5mg、6.1%)。HRMS (ESI $^+$) : 計算値 C₁₇H₁₇N₃O 280.1444、測定値 280.1442。HPLC (方法B) : R_f 4.64分間、純度 99%。

【0399】

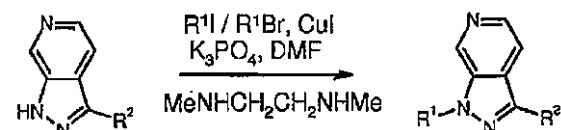
実施例41～69

実施例41～69を実施例40と同様に、中間体26、52～57および59～71を適切なヨードベンゼンまたはプロモベンゼンと反応させることにより調製した (下記の表6参照)。

【0400】

【表12】

表6：アリールカップリング

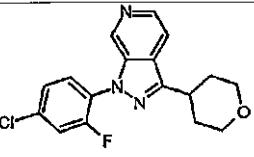
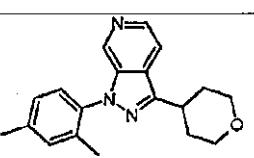
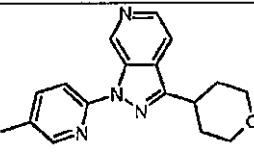
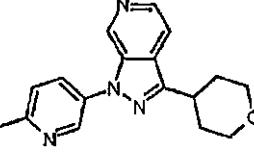


実施例	構造	名称	中間体	収率	HRMS (ESI $^+$) / LCMS、HPLC	
41		4-[3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル]ベンゾニトリル	26	0.7%	計算値 C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O 305.1397, 測定値 305.1396. HPLC (方法B) : R _f 4.71分間、純度 100%.	20
42		1-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	26	20%	計算値 C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O 330.1412, 測定値 330.1416. HPLC (方法B) : R _f 5.00分間、純度 98.7%.	30
43		1-(2-フルオロメチルフェニル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	26	3.5%	計算値 C ₁₈ H ₁₈ FN ₃ O 312.1507, 測定値 312.1510. HPLC (方法B) : R _f 4.96分間、純度 100%.	40

【0401】

【表13】

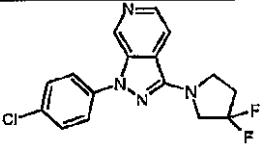
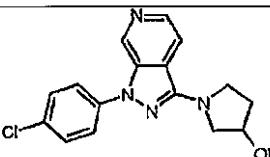
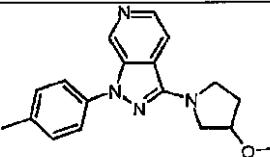
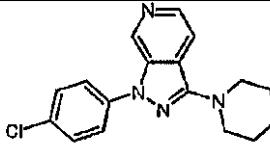
表6-2

44		1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	26	15%	計算値 C ₁₇ H ₁₅ ClFN 30 332.0960, 測定値 332.09 64. HPLC (方法B) : Rf 5.32分 間、純度100%.	10
45		1-(2,4-ジメチルフェニル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	26	8.9%	計算値 C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O 308.1757, 測定値 308.176 0. HPLC (方法B) : Rf 5.18分間、純度100%.	20
46		5-メチル-2-[3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル]ピリジン	26	6.5%	計算値 C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O 295.1553, 測定値 295.155 6. HPLC : Rf 5.0 2分間、純度100%.	30
47		2-メチル-5-[3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル]ピリジン	26	6.4%	計算値 C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O 295.1553, 測定値 295.155 6. HPLC (方法B) : Rf 3.64分間、純度100%.	

【0402】

【表14】

表6-3

48		1-[1-(4-クロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-3-フルオロピロリジン	52	0.7%	計算値 C ₁₆ H ₁₃ ClF ₂ N ₄ 335.0873, 測定値 335.0870. HPLC (方法B) : Rf 5.72分間、純度96%.	10
49		1-[1-(4-クロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-3-ヒドロピロリジン-3-オール	53	1.9%	計算値 C ₁₆ H ₁₅ ClN ₄ 0315.1007, 測定値 315.1011. HPLC (方法B) : Rf 4.67分間、純度100%.	
50		3-メトキシ-1-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピロリジン	54	1.7%	計算値 C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O 309.1710, 測定値 309.1712. HPLC (方法B) : Rf 5.16分間、純度97%.	20
51		1-[1-(4-クロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン	55	5.0%	計算値 C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ 313.1215, 測定値 313.1218. HPLC (方法B) : Rf 6.29分間、純度100%.	30

【0403】

【表15】

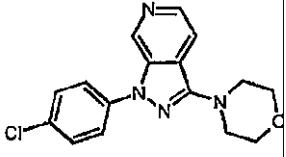
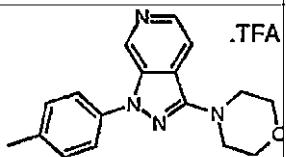
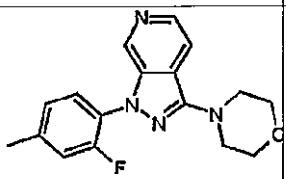
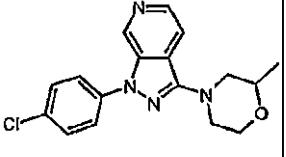
表6-4

5 2		1-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-4-(4-ジフルオロビペリジン)	5 6	3. 9 %	計算値 C ₁₇ H ₁₅ ClF ₂ N ₄ 349.1026, 測定値 349.1029. HPLC (方法B) : Rf 5.94分間、純度99%.	10
5 3		1-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-4-(4-ヒドロキシビペリジン-4-オール)	5 7	5. 0 %	計算値 C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ 0329.1164, 測定値 329.1162. HPLC (方法B) : Rf 4.67分間、純度100%.	
5 4		1-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-4-(4-カルボキサミド)ビペリジン	5 9	2. 5 %	計算値 C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O 336.1827, 測定値 336.1819. HPLC (方法B) : Rf 4.21分間、純度100%.	20
5 5		4-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン	6 0	2. 7 %	計算値 C ₁₆ H ₁₅ FN ₄ O 299.1303, 測定値 299.1306. HPLC (方法B) : Rf 4.63分間、純度100%.	30

【0404】

【表16】

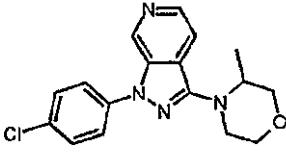
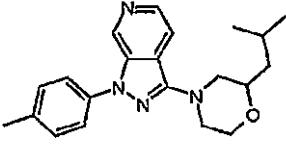
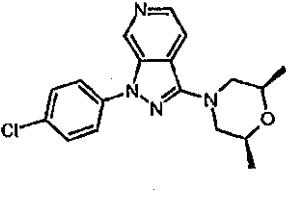
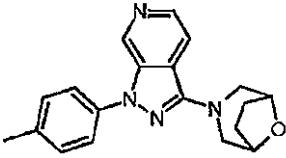
表6-5

56		4-[1-(4-クロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン	6.0	15%	計算値 C ₁₆ H ₁₅ ClN ₄ 0315.1007, 測定値 315.1011.100% HPLC (方法B) : Rf 5.16分間、純度100%.	10
57		2,2,2-トリフルオロ酢酸：4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン	6.0	0.9%	LCMS (ES ⁺) : 295.0 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 5.30分間、純度99%.	20
58		4-[1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン	6.0	5.5%	計算値 C ₁₇ H ₁₇ FN ₄ O 313.1459, 測定値 313.1463. HPLC (方法B) : Rf 4.85分間、純度99%.	
59		4-[1-(4-クロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-2-メチルモルホリン	6.1	2.1%	計算値 C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ 0329.1164, 測定値 329.1163. HPLC (方法B) : Rf 5.49分間、純度98%.	30

【0405】

【表17】

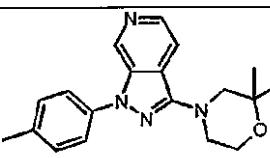
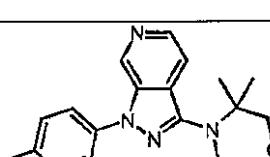
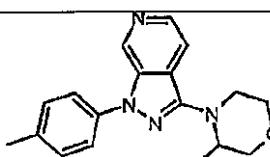
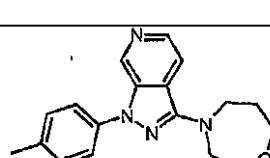
表6-6

60		4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-3-メチルモルホリン	62	8.8%	計算値 C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ 0329.1164, 測定値 329.11 67. HPLC (方法B) : Rf 5.39分間、純度 99%.	10
61		4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-2-(2-メチルプロピル)モルホリン	63	1.5%	計算値 C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O 351.2179, 測定値 351.218 2. HPLC (方法B) : Rf 6.45分間、純度 100%.	20
62		(2S,6R)-4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-2,6-ジメチルモルホリン	64	3.9%	計算値 C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ 0343.1320, 測定値 343.13 24. HPLC (方法B) : Rf 5.74分間、純度 99%.	30
63		3-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン	65	6.6%	計算値 C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O 321.1710, 測定値 321.170 6. HPLC (方法B) : Rf 5.23分間、純度 99.6%.	40

【0406】

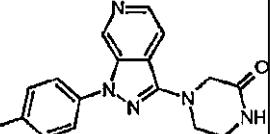
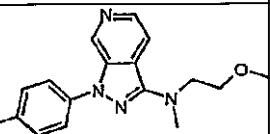
【表18】

表6-7

6 4		2, 2-ジメチル-4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン	6 6	1 6 %	計算値 C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O 323.1866, 測定値 323.187 1. HPLC (方法B) : Rf 5.47分間、純度 99%.	10
6 5		3, 3-ジメチル-4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン	6 7	8. 1 %	計算値 C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O 323.1866, 測定値 323.187 0. HPLC (方法B) : Rf 5.42分間、純度 100%.	
6 6		4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン-3-カルボン酸メチル	6 8	4 4 %	計算値 C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃ 353.1608, 測定値 353.161 1. HPLC (方法B) : Rf 4.98分間、純度 100%.	20
6 7		4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]-1,4-オキサゼパン	6 9	2 3 %	計算値 C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O 309.1710, 測定値 309.171 3. HPLC (方法B) : Rf 4.96分間、純度 99%.	30

【0407】

【表19】
表6-8

6 8		4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン	7 0	0. 4 %	LCMS (ES ⁺) ; 308.0 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 4.05 分間、純度 99%.	10
6 9		N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-アミン	7 1	1 1 %	計算値 C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O 297.1710, 測定値 297.1711. HPLC (方法B) : Rf 5.18 分間、純度 100%.	20

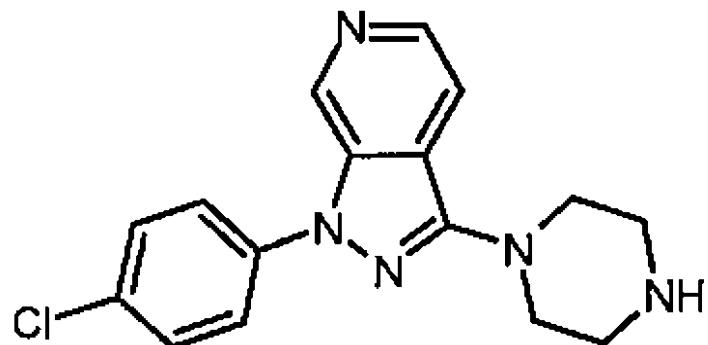
【0408】

実施例 7 0

1 [1-(4クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペラジン

【0409】

【化109】



30

【0410】

中間体 7 6 (140 mg、0.34 mmol) を EtOH (5 mL) 中の 1.25 M HCl に溶解させ、一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去して、黄色のゴム状物質を得た (141 mg)。この物質 47 mg を水 (10 mL) に溶解させ、DCM (2 × 10 mL) で洗浄した。水相を真空濃縮し、脱塩 (DCM 中 K₂CO₃) し、逆相 HPLC で精製して、表題化合物を淡黄色の固体として得た (6.42 mg、17%)。HRMS (ESI⁺) : 計算値 C₁₆H₁₆ClN₅ 314.1167、測定値 314.1171。HPLC (方法B) : Rf 3.81 分間、純度 99%。

40

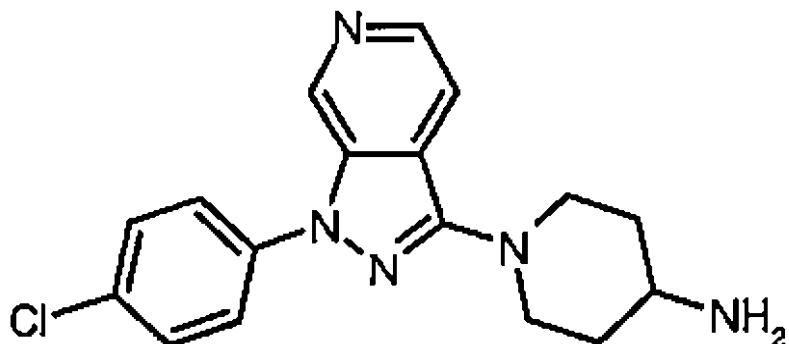
【0411】

実施例 7 1

1 [1-(4クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-アミン

【0412】

【化110】



10

【0413】

実施例71を実施例70と同様に、中間体76の代わりに中間体77を用いて調製し、表題化合物を黄色固体として得た(88%)。HRMS(ESI+):計算値 C₁₇H₁₈C₁N₅ 328.1323、測定値 328.1326。HPLC(方法B):Rf 3.92分間、純度97%。

【0414】

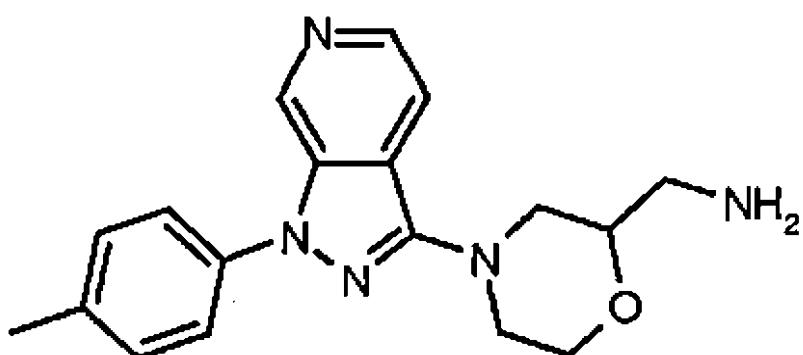
実施例72

{4[1(4メチルフェニル)1Hピラゾロ[3,4-c]ピリジン3イル]モルホリン2イル}メタンアミン

20

【0415】

【化111】



30

【0416】

実施例72を実施例70と同様に、中間体76の代わりに中間体78を用いて調製し、表題化合物を黄色固体として得た(38%)。HRMS(ESI+):計算値 C₁₈H₂₁N₅O 324.1819、測定値 324.1823。HPLC(方法B):Rf 3.71分間、純度98%。

【0417】

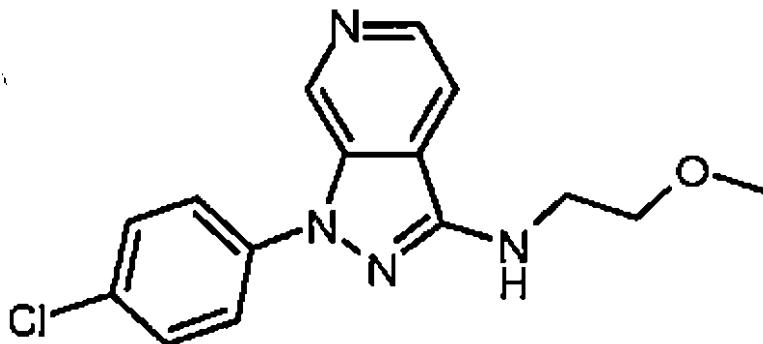
実施例73

N(2メトキシエチル)N[1(4メチルフェニル)1Hピラゾロ[3,4-c]ピリジン3イル]カルバミン酸tertブチル

40

【0418】

【化112】



10

【0419】

実施例73を実施例70と同様に、中間体76の代わりに中間体79を用いて調製し、表題化合物を黄色固体として得た(5.4%)。HRMS(ESI+):計算値 C₁₆H₁₈N₄O 283.1553、測定値 283.1556。HPLC(方法B):Rf 4.88分間、純度99%。

【0420】

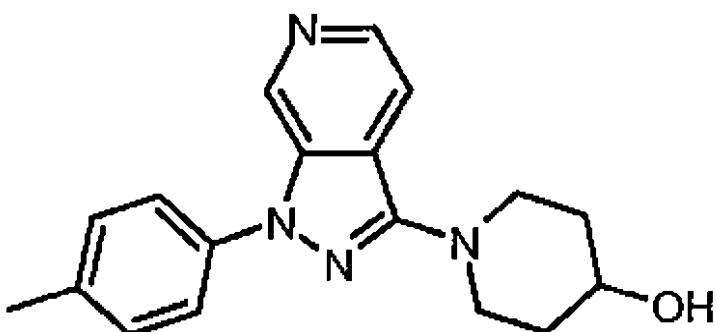
実施例74

1 [1 (4メチルフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル] ピペリジン 4 オール

20

【0421】

【化113】



30

【0422】

中間体80(200mg、0.57mmol)をMeOH(4mL)に溶解させ、K₂CO₃(315mg、2.28mmol)を加え、反応混合物を3時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、DCM(20mL)および水(10mL)に分配した。水相をDCM(3×50mL)で抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(168mg、95%)。HRMS(ESI+):計算値 C₁₈H₂₀N₄O 309.1710、測定値 309.1713。HPLC: Rf 4.40分間、純度100%。

【0423】

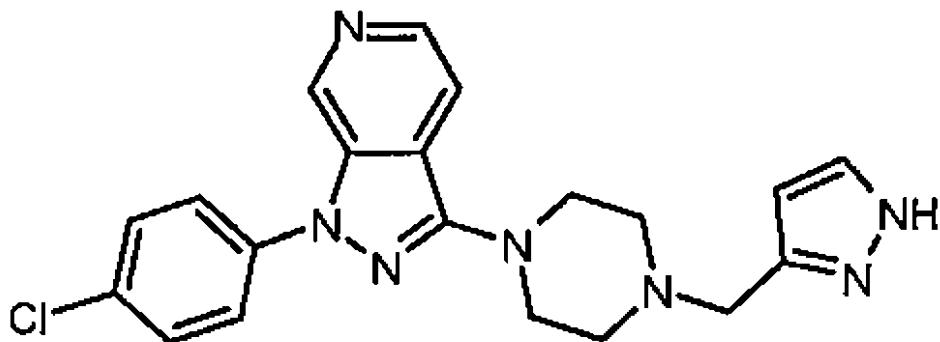
40

実施例75

1 [1 (4クロロフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル] 4 (1H ピラゾール 3 イルメチル) ピペラジン

【0424】

【化114】



【0425】

実施例70 (48.0 mg、0.12 mmol)をDCM (3 mL)に溶解させ、1H
ピラゾール 3 カルバルデヒド (14.3 mg、0.15 mmol)およびNaBH
(OAc)₃ (31.6 mg、0.15 mmol)を加えた。反応混合物を2日間攪拌した。
DIPEA (43.2 μL、0.25 mmol)、1H ピラゾール 3 カルバル
デヒド (14.3 mg、0.15 mmol)およびNaBH(OAc)₃ (31.6 mg
、0.15 mmol)を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物をDCM (10 m
L)で希釈し、水 (5 mL)でクエンチした。有機画分をNa₂CO₃飽和水溶液 (10
mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)させ、真空濃縮した。残渣を逆相HPLCで精製して、表題化合物を黄色固体として得た (13.9 mg、28%)。HRMS (ESI+)
: 計算値 C₂₀H₂₀C₁N₇ 394.1541、測定値 394.1543。HPLC (方法B) : R_f 3.99分間、純度97%。

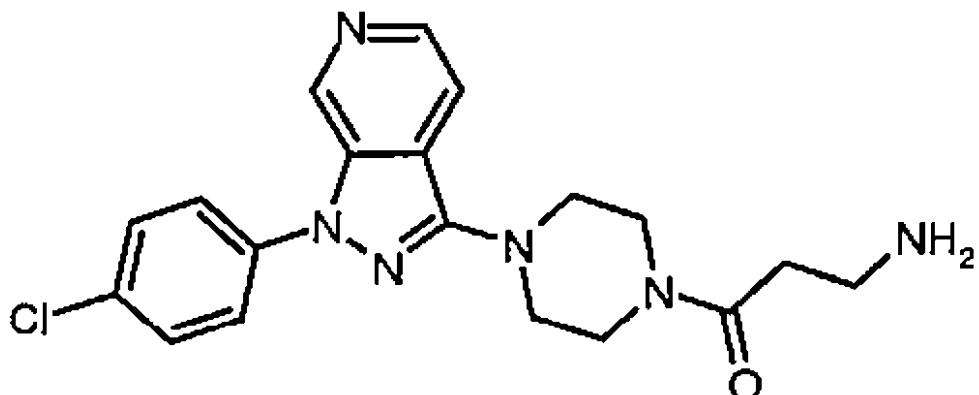
【0426】

実施例76

N (3 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピラゾロ [3,4-c] ピリジ
ン 3 イル] ピペラジン 1 イル} 3 オキソプロピル) カルバミン酸 t e r t
ブチル

【0427】

【化115】



【0428】

3 t e r t ブトキカルボニルアミノプロピオン酸 (29.2 mg、0.15 mm
o l)をDMF (2 mL)に溶解させ、HBTU (55.3 mg、0.15 mmol)を
加えた。反応混合物を1時間攪拌し、その後実施例70 (47.0 mg、0.12 mmol)
およびDIPEA (25.4 μL、0.15 mmol)を加えた。反応混合物を2時
間攪拌し、真空濃縮した。残渣をDCM (10 mL)で希釈し、NH₄Cl飽和水溶液
(5 mL)およびNa₂CO₃飽和水溶液 (5 mL)で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、
真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製し、黄色の発泡体 (48.0 mg)

を得て、それを EtOH (5 mL) 中 1.25 M HCl に溶解させた。反応混合物を一晩攪拌し、真空濃縮した。残渣を水 (10 mL) 中に溶解させ、DCM (2 × 10 mL) で洗浄し、溶媒を真空中で除去した。残渣を脱塩 (DCM 中 K₂CO₃) し、逆相HPLC で精製して、表題化合物を黄色のゴム状物質として得た (8.71 mg, 19%)。HRMS (ESI+) : 計算値 C₁₉H₂₁ClN₆O 385.1538、測定値 385.1542。HPLC (方法B) : Rf 3.98 分間、純度 97%。

【0429】

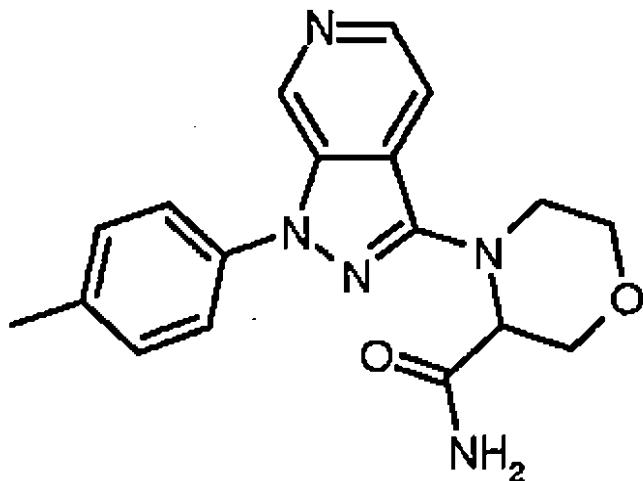
実施例 77

4 [1 (4 メチルフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル
] モルホリン 3 カルボキサミド

10

【0430】

【化116】



20

【0431】

中間体 81 (345 mg, 0.92 mmol) を DMF (4.4 mL) に溶解させ、HBTU (419 mg, 1.10 mmol) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。NH₄Cl (59.1 mg, 1.10 mmol) および DIPEA (401 μL, 2.76 mmol) を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を DCM (20 mL) で希釈し、NH₄Cl 飽和水溶液 (5 mL) および Na₂CO₃ 飽和水溶液 (5 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物をオレンジ色の固体として得た (1.98 mg, 0.6%)。HRMS (ESI+) : 計算値 C₁₈H₁₉N₅O₂ 338.1612、測定値 338.1614。HPLC (方法B) : Rf 4.02 分間、純度 97%。

30

【0432】

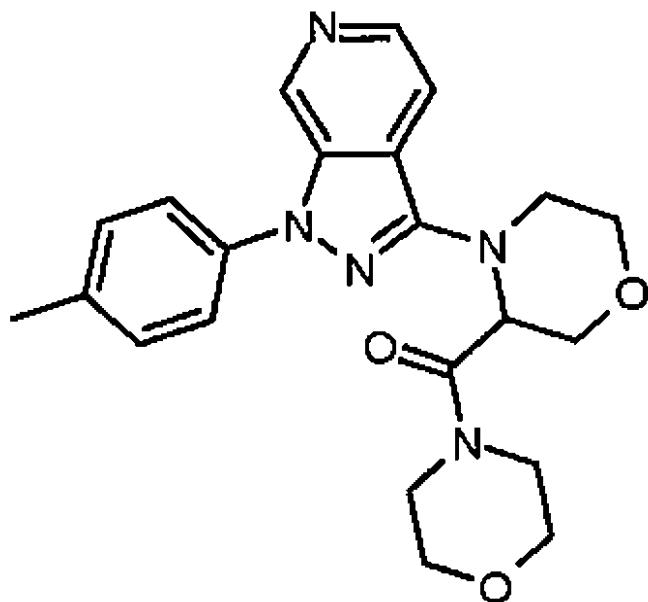
実施例 78

4 [1 (4 メチルフェニル) 1H ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 3 イル
] 3 [(モルホリン 4 イル)カルボニル] モルホリン

40

【0433】

【化117】



【0434】

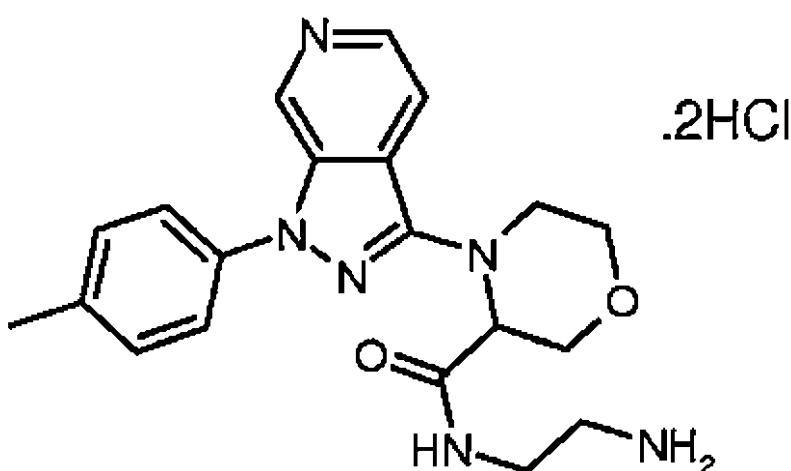
中間体81(345mg、0.92mmol)をD M F (4.4mL)に溶解させ、H
B T U (419mg、1.10mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。モルホ
リン(96.6 μ L、1.10mmol)およびD I P E A (401 μ L、2.76mm
o l)を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をD C M (2
0mL)で希釈し、N H ₄ C 1 飽和水溶液(5mL)およびN a ₂ C O ₃ 飽和水溶液(5
mL)で洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフ
イで精製して、表題化合物を淡黄色のゴム状物質として得た(1.02mg、0.3%)
。H R M S (E S I +)：計算値 C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃ 408.2029、測定値
408.2030。H P L C (方法B)：R f 4.27分間、純度98%。

【0435】

実施例79
N (2 アミノエチル) 4 [1 (4 メチルフェニル) 1 H ピラゾロ[3,
4 c]ピリジン 3 イル]モルホリン 3 カルボキサミド二塩酸塩

【0436】

【化118】



【0437】

中間体81(345mg、0.92mmol)をD M F (4.4mL)に溶解させ、H
B T U (419mg、1.10mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。N (

10

20

30

40

50

2 アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチル(177 mg、1.10 mmol)およびDIPPEA(401 μ L、2.76 mmol)を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をDCM(20 mL)で希釈し、NH₄Cl飽和水溶液(5 mL)および飽和水溶液Na₂CO₃(5 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製し、EtOH(4 mL)中の1.25 M HCl中に溶解させた。反応混合物を1時間攪拌し、溶媒を真空中で除去し、表題化合物をオレンジ色の固体として得た(2.12 mg、56%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₂₀H₂₄N₆O₂ 381.2034、測定値 381.2038。HPLC(方法B): R_f 3.57分間、純度100%。

【0438】

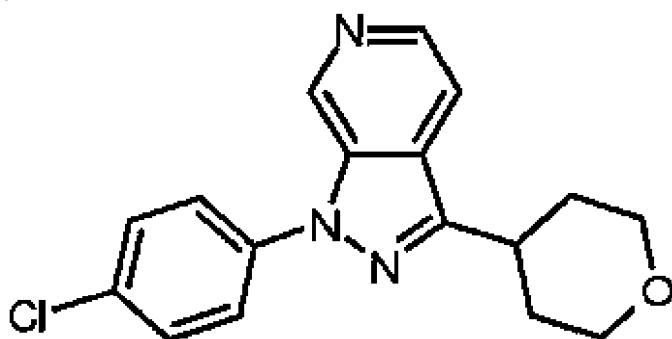
10

実施例80

1 (4クロロフェニル)-3(オキサン-4イル)-1Hピラゾロ[3,4c]ピリジン

【0439】

【化119】



【0440】

20

中間体87(98.0 mg、0.43 mmol)および(4クロロフェニル)ヒドラジン(171 mg、0.96 mmol)をNMP(1 mL)に溶解させ、マイクロ波中160°で20分間加熱した。K₂CO₃(120 mg、0.87 mmol)、CuI(4.10 mg、0.02 mmol)およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(4.67 mL、0.04 mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波中160°で1時間加熱した。残渣を、Isolute MP-TsOHカートリッジを用い、順相カラムクロマトグラフィおよび逆相カラムクロマトグラフィによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(23.0 mg、17%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₁₇H₁₆C₁N₃O 314.1055、測定値 314.1059。HPLC(方法B): R_f 4.88分間、純度99%。

30

【0441】

実施例81~88

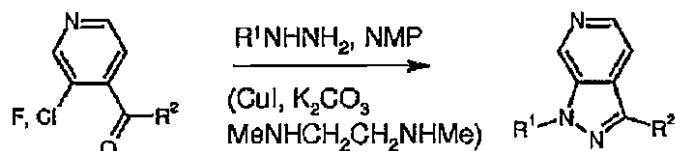
実施例81~88を実施例80と同様に、3ハロ-4[(ピリジン-4イル)カルボニル]中間体を適切なアリールヒドラジンと反応させることにより調製した(下記の表7参照)。

40

【0442】

【表20】

表7：アリールヒドラジンの3-ハロ-4-[(ピリジン-4-イル) カルボニル] 中間体との縮合



実施例	構造	名称	中間体	収率	HRMS (ESI+) / LCMS、HPLC	
8 1		1-(4-メチルフェニル)-3-(オキソラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	8 8	1 4 %	計算値 C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O 280.1444、 測定値 280.1 447. HPLC (方法B) : Rf 4.76分 間、純度 100%.	10
8 2		1-(4-メチルフェニル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	2 5	1 2 %	計算値 C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O 294.1604、 測定値 294.1 601. HPLC (方法B) : Rf 5.03分 間、純度 100%.	20
8 3		1-(4-フルオロフェニル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	2 5	1 3 %	計算値 C ₁₇ H ₁₆ FN ₃ 0298.135 3、測定値 298. 1350. HPLC (方法B) : Rf 4.76 分間、純度 10 0 %.	30

【0443】

【表21】

表7-2

84		4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン	9.5	2.2%	LCMS (ES ⁺) : 313.0 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 3.73分間、純度100%.	10
85		3-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン	8.9	0.4%	計算値 C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O 295.1553、測定値 295.1556. HPLC (方法B) : Rf 3.51分間、純度97.6%.	20
86		2-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]モルホリン	9.0	2.6%	計算値 C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O 295.1553、測定値 295.1556. HPLC (方法B) : Rf 3.54分間、純度99%.	20
87		5-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン-2-オン	9.1	2.1%	LCMS (ES ⁺) : 307.1 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 4.03分間、純度97.6%.	30

【0444】

【表22】

表7-3

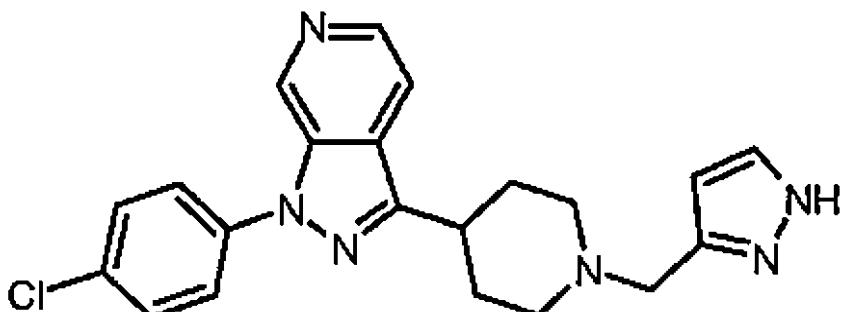
88		1-(4-クロロフェニル)-4-(フルオロロ-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	9.2	1.4%	計算値 C ₁₇ H ₁₅ ClN ₃ O 332.0960、測定値 332.0964. HPLC (方法B) : Rf 7.17分間、純度99%.	40
----	--	---	-----	------	---	----

*TFA での Boc 脱保護後

【0445】

実施例 8 9

4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピラゾロ [3 , 4 c] ピリジン 3 イル
] 1 (1 H ピラゾール 3 イルメチル) ピペリジン
 【 0 4 4 6 】
 【 化 1 2 0 】



10

【 0 4 4 7 】

実施例 8 4 (75.0 mg、0.24 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させ、1 H ピラゾール 3 カルバルデヒド (55.3 mg、0.58 mmol) 、AcOH (14.4 μ L、0.25 mmol) および NaBH(OAc)₃ (152 mg、0.72 mmol) を加えた。反応混合物を 18 時間攪拌し、DCM (20 mL) で希釈し、水 (10 mL) でクエンチした。有機画分を Na₂CO₃ 飽和水溶液 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、真空濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た (8.14 mg、8.6 %)。HRMS (ESI+) : 計算値 C₂₁H₂₁C₁N₆ 393.1589、測定値 393.1589。HPLC (方法 B) : R_f 3.90 分間、純度 99 %。

20

【 0 4 4 8 】

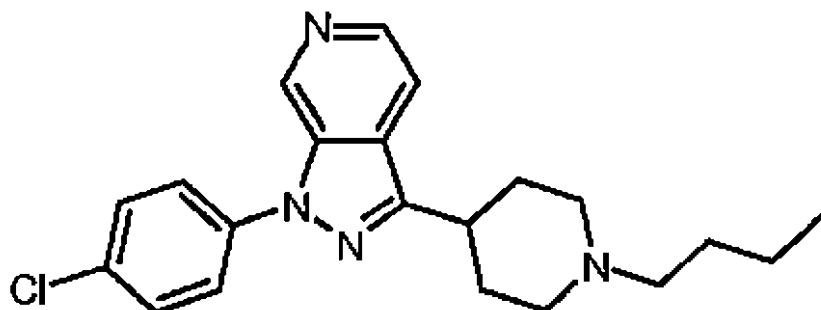
実施例 9 0

1 プチル 4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピラゾロ [3 , 4 c] ピリジン 3 イル] ピペリジン

【 0 4 4 9 】

【 化 1 2 1 】

30



【 0 4 5 0 】

40

実施例 9 0 を実施例 8 9 と同様に、1 H ピラゾール 3 カルバルデヒドの代わりにブタナールを用いて調製し、表題化合物を無色のゴム状物質として得た (6.8 %)。HRMS (ESI+) : 計算値 C₂₁H₂₅C₁N₄ 369.1841、測定値 369.1845。HPLC (方法 B) : R_f 4.35 分間、純度 99 %。

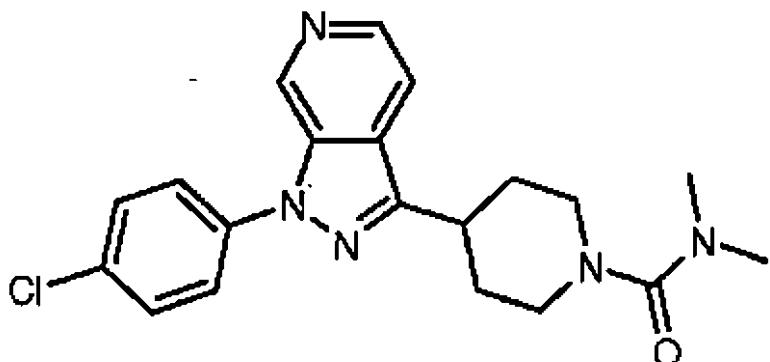
【 0 4 5 1 】

実施例 9 1

4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピラゾロ [3 , 4 c] ピリジン 3 イル] N,N-ジメチルピペリジン 1 カルボキサミド

【 0 4 5 2 】

【化122】



10

【0453】

実施例84(75.0mg、0.24mmol)をDCM(10mL)に溶解させ、N,Nジメチルカルバモイルクロリド(26.4μL、0.26mmol)およびトリエチルアミン(100μL、0.72mmol)を加え、反応混合物を18時間攪拌した。反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、水(10mL)でクエンチした。有機画分をNa₂CO₃飽和水溶液(10mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た(8.17mg、8.9%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₂₀H₂₂ClN₅O 384.1586、測定値 384.1589。HPLC(方法B): R_f 5.17分間、純度100%。

20

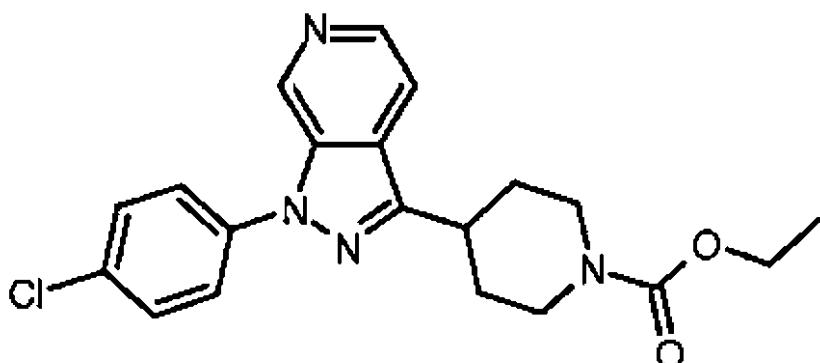
【0454】

実施例92

4-[1-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸エチル

【0455】

【化123】



30

【0456】

実施例84(75.0mg、0.24mmol)をDCM(10mL)に溶解させ、クロロ(エトキシ)メタノン(27.5μL、0.29mmol)およびトリエチルアミン(100μL、0.72mmol)を加え、反応混合物を18時間攪拌した。反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、水(10mL)でクエンチした。有機画分をNa₂CO₃飽和水溶液(10mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た(12.1mg、13%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₂₀H₂₁ClN₄O₂ 385.1426、測定値 385.1428。HPLC(方法B): R_f 5.61分間、純度100%。

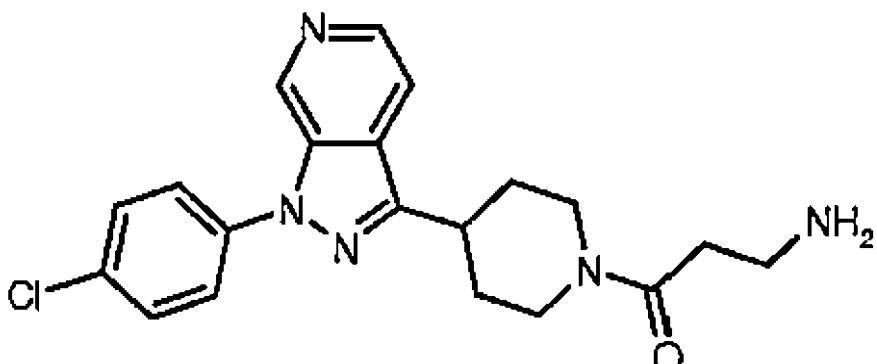
40

【0457】

50

実施例 9 3

3 アミノ 1 { 4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピラゾロ [3 , 4 c]
 ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル } プロパン 1 オンニ塩酸塩
 【0458】
 【化124】



【0459】

実施例 9 3 を実施例 7 6 と同様に、実施例 7 0 の代わりに実施例 8 4 を用いて調製し、表題化合物を黄色固体として得た (24%)。HRMS (ESI+): 計算値 C₂₀H₂₂C₁N₅O₃ 384.1586、測定値 384.1591。HPLC (方法B): R_f 3.91分間、純度 99%。

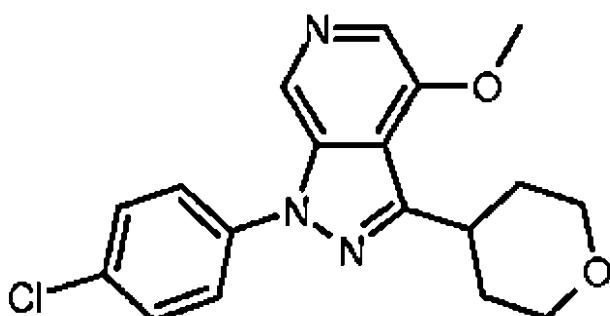
【0460】

実施例 9 4

1 (4 クロロフェニル) 4 メトキシ 3 (オキサン 4 イル) 1 H ピラゾロ [3 , 4 c] ピリジン

【0461】

【化125】



【0462】

実施例 8 8 (110 mg、0.33 mmol) を MeOH (5 mL) に溶解させ、NaOMe (125 mg、2.32 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波を用いて 150 で 50 分間加熱した。NaOMe (125 mg、2.32 mmol) をさらに加え、反応混合物をマイクロ波を用いて 150 で 30 分間加熱し、その後 10 % クエン酸水溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機画分を乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィおよびMeOH による粉碎で精製して、表題化合物を淡黄色の固体として得た (29.0 mg、25%)。HRMS (ESI+): 計算値 C₁₈H₁₈C₁N₃O₂ 344.1160、測定値 344.1164。HPLC (方法B): R_f 5.45 分間、純度 99%。

【0463】

実施例 9 5

1 (4 クロロフェニル) 3 (オキサン 4 イル) 1 H ピラゾロ [3 , 4 c] ピリジン 4 オール

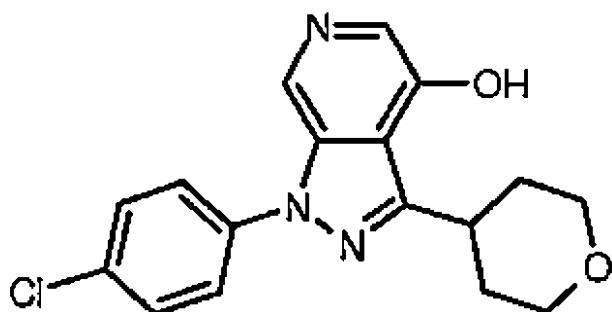
10

40

50

【0464】

【化126】



10

【0465】

実施例88(105mg、0.32mmol)を水(5mL)に懸濁させ、KOH(177mg、3.16mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波を用いて200で30分間加熱し、その後10%クエン酸水溶液(50mL)に注ぎ、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機画分を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣を逆相HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た(20.2mg、19%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₁₇H₁₆C₁N₃O₂ 330.1004、測定値 330.1001。HPLC(方法B): R_f 5.06分間、純度100%。

20

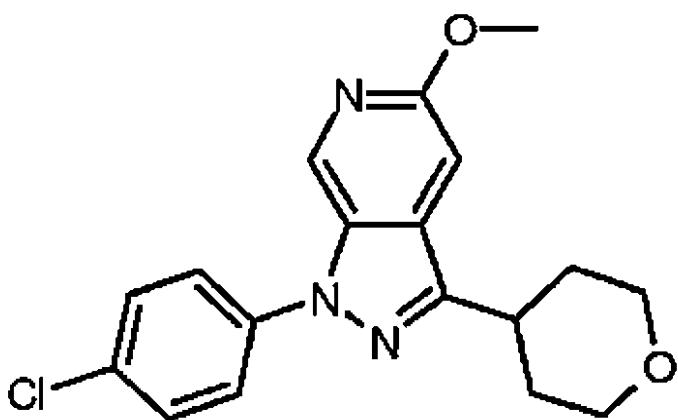
【0466】

実施例96

1(4クロロフェニル)5メトキシ3(オキサン4イル)1Hピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【0467】

【化127】



30

【0468】

中間体96(110mg、0.33mmol)をMeOH(2.5mL)に溶解させ、NaOMe(125mg、2.32mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波を用いて150で2.5時間加熱し、その後10%クエン酸溶液(50mL)に注いだ。沈殿物を濾取し、順相カラムクロマトグラフィおよびMeOHからの再結晶で精製して、表題化合物を白色固体として得た(36.2mg、32%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₁₈H₁₈C₁N₃O₂ 344.1160、測定値 344.1164。HPLC(方法B): R_f 7.52分間、純度99%。

40

【0469】

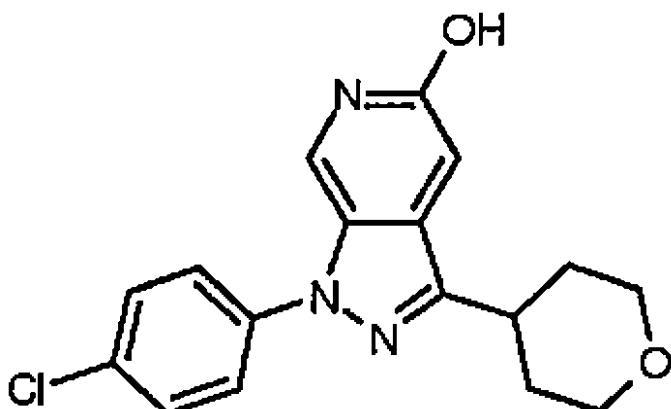
実施例97

1(4クロロフェニル)3(オキサン4イル)1H,5H,6Hピラゾロ[3,4-c]ピリジン5オン

50

【0470】

【化128】



10

【0471】

中間体96(100mg、0.30mmol)を水(5mL)に懸濁させ、KOH(169mg、3.01mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波を用いて100で1時間、続いて150で30分間、さらに200で30分間加熱した。反応混合物を10%クエン酸水溶液(50mL)に注ぎ、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、EtOHから2回再結晶させ、表題化合物を淡黄色の固体として得た(15.6mg、16%)。HRMS(ESI⁺)：計算値 C₁₇H₁₆ClN₃O₂ 330.1004、測定値 330.1000。HPLC(方法B)：Rf 5.74分間、純度99%。

20

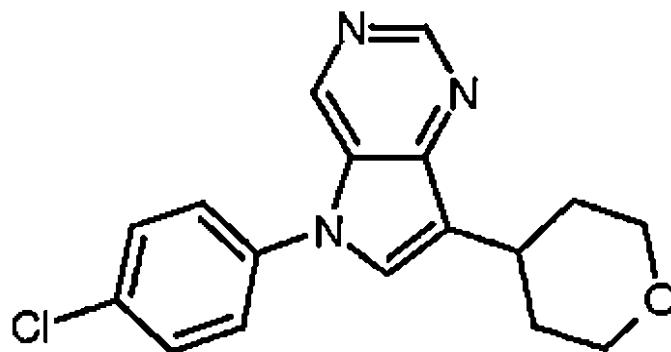
【0472】

実施例98

5(4クロロフェニル)7(オキサン4イル)5Hピロ口[3,2-d]ピリミジン

【0473】

【化129】



30

【0474】

中間体101(52.0mg、0.26mmol)、4クロロヨードベンゼン(73.2mg、0.31mmol)、CuI(14.6mg、0.08mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(8.27μL、0.08mmol)およびリン酸カリウム(92.3mg、0.43mmol)をDMF(1.5mL)中に懸濁し、110で18時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、真空濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィおよび逆相カラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物を白色固体として得た(16.1mg、20%)。HRMS(ESI⁺)：計算値 C₁₇H₁₆ClN₃O₃ 314.1055、測定値 314.1058。HPLC(方法B)：Rf 5.22分間、純度99%。

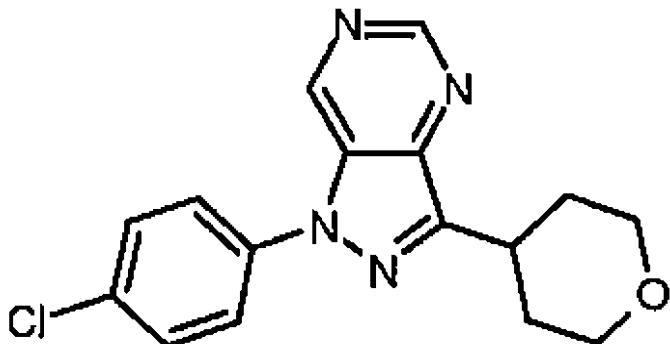
40

【0475】

実施例99

50

1 (4 クロロフェニル) 3 (オキサン 4 イル) 1 H ピラゾロ [4, 3
d]ピリミジン
【0476】
【化130】



10

【0477】

中間体102(500mg、2.21mmol)および(4クロロフェニル)ヒドログリジン塩酸塩(434mg、2.43mmol)をEtOH(10mL)およびAcOH(2mL)に溶解させ、18時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCM(50mL)に溶解させ、Na₂CO₃飽和水溶液(50mL)で洗浄した。水層をDCM(50mL)で抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣をDMF(10mL)に溶解させ、Et₃N(922μL、6.62mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波を用いて150℃で30分間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を順相カラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物を白色固体として得た(137mg、20%)。HRMS(ESI⁺)：計算値 C₁₆H₁₅C₁N₄O₃ 315.1007、測定値 315.1011。HPLC(方法B)：R_f 4.45分間、純度100%。

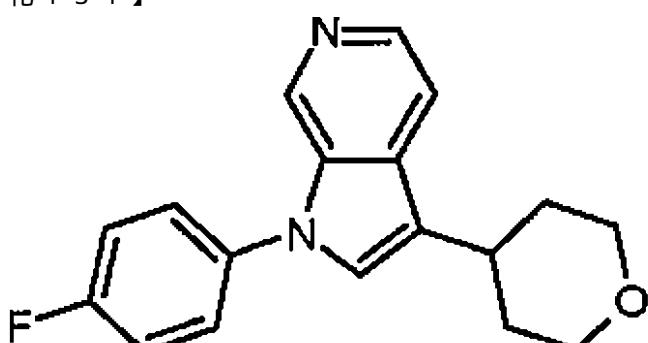
20

【0478】

実施例100

1 (4 フルオロフェニル) 3 (オキサン 4 イル) 1 H ピロロ [2, 3
c]ピリジン
【0479】
【化131】

30



40

【0480】

中間体103(156mg、0.77mmol)、1 フルオロ 4 ヨードベンゼン(206mg、0.93mmol)、CuI(14.7mg、0.08mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(16.6μL、0.15mmol)およびリン酸カリウム(344mg、1.62mmol)を、DMF(5mL)に溶解させ、マイクロ波中160℃で40分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、セライト濾過し、真空濃縮した。残渣をDCM(100mL)に溶解させ、NaHCO₃飽和水溶液(100mL)、水(100mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣を逆相HPLCで精製して、表題化合物を赤色のゴム状物質として得た(4.34mg、1.9%)。H

50

R M S (E S I +) : 計算値 C₁₈H₁₇FN₂O 297.1398、測定値 297.1401。H P L C (方法 B) : Rf 4.74分間、純度 100%。

【 0481 】

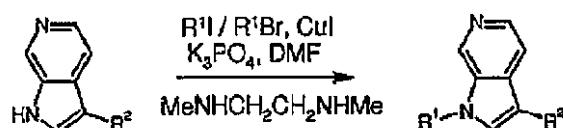
実施例 101 ~ 103

実施例 101 ~ 103 を実施例 100 と同様に、中間体 103 を適切なヨードベンゼンまたはプロモベンゼンと反応させることにより調製した (下記の表 8 参照)。

【 0482 】

【 表 23 】

表 8 : アリールカップリング



実施例	構造	名称	収率	HRMS (ESI ⁺)、HPLC
101		1-(4-クロロフェニル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	6%	計算値 C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O 313.1102、測定値 313.1105. HPLC (方法B) : Rf 4.67分間、純度 99.8%.
102		1-(4-メチルフェニル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン	15%	計算値 C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O 293.1648、測定値 293.1652. HPLC (方法B) : Rf 5.05分間、純度 98%.
103		5-クロロ-2-[3-(オキサン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル]ピリジン	0.8%	計算値 C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O 314.1055、測定値 314.1055. HPLC (方法B) : Rf 4.92分間、純度 10.0%.

10

20

30

40

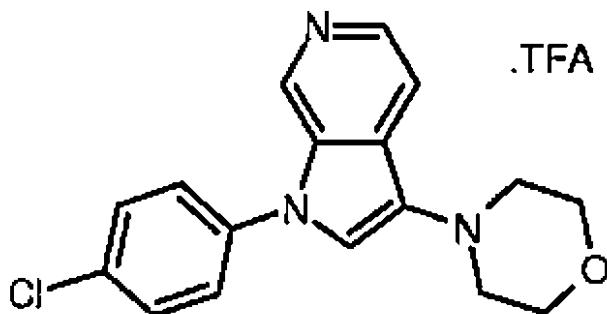
【 0483 】

実施例 104

4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2 , 3 - c] ピリジン 3 イル] モルホリン 2 , 2 , 2 トリフルオロ酢酸

【 0484 】

【化132】



10

【0485】

中間体105(156mg、0.64mmol)をMeCN(3mL)に溶解させ、KI(21.3mg、0.13mmol)およびジクロロジブチルエーテル(75.0μL、0.64mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波を用いて150で30分間加熱した。NaH(76.8mg、ミネラルオイル中60%、1.92mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波を用いて150で15分間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を逆相HPLCで精製して、表題化合物を褐色の固体として得た(5.10mg、1.9%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₁₇H₁₆C₁N₃O₃ 314.1055、測定値 314.1057。HPLC(方法B): R_f 4.55分間、純度97%。

20

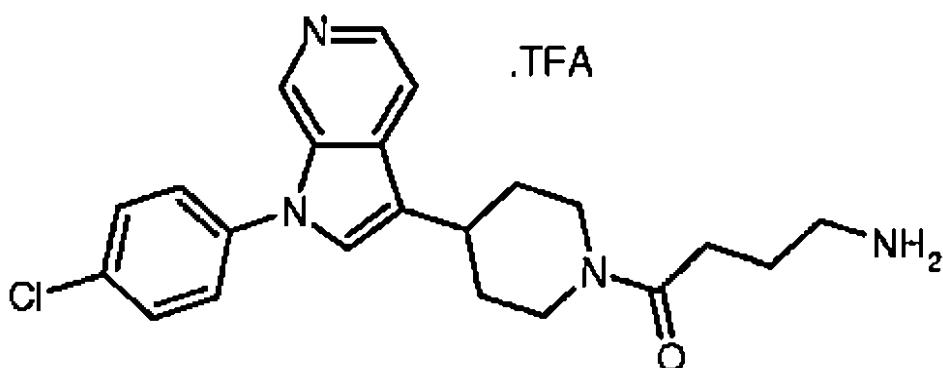
【0486】

実施例105

2,2,2 トリフルオロ酢酸；4 アミノ 1 { 4 [1 (4 クロロフェニル)
1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル} ブタン 1
オン

【0487】

【化133】



30

【0488】

実施例105を実施例17と同様に、実施例10から、Boc脱保護ステップに先立ち N(tertブトキシカルボニル)アラニンの代わりに4{[(tertブトキシ)カルボニル]アミノ}ブタン酸を用いて調製し、表題化合物を黄色のゴム状物質として得た(12%)。HRMS(ESI+): 計算値 C₂₂H₂₅C₁N₄O₃ 397.1783、測定値 397.1790。HPLC(方法B): R_f 3.84分間、純度99%。

40

【0489】

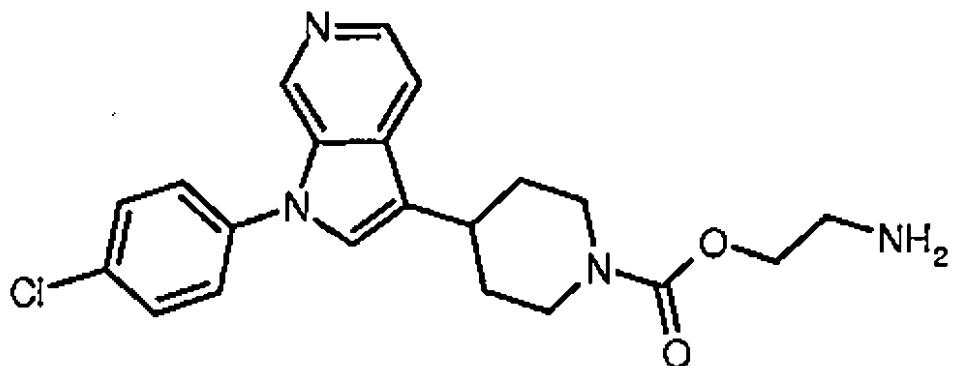
実施例106

4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 カルボン酸 2 アミノエチル

【0490】

50

【化134】



【0491】

トリホスゲン（95.2 mg、0.32 mmol）をDCM（5 mL）に溶解させ、DCM（1 mL）中のN-Boc-エタノールアミン（155 mg、0.96 mmol）およびDIPEA（167 μL、0.96 mmol）の溶液を加えた。反応混合物を18時間攪拌し、DCM（1 mL）中の実施例10（遊離塩基、200 mg、0.64 mmol）およびDIPEA（167 μL、0.96 mmol）の溶液を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、EtOAc（50 mL）で希釈し、10%クエン酸水溶液（50 mL）および1 M Na₂CO₃水溶液（50 mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）、真空濃縮した。残渣をDCM（5 mL）に溶解させ、TFA（1 mL）を加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、逆相HPLCで精製した。残渣を1 M Na₂CO₃水溶液（20 mL）に溶解させ、DCM（3 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機画分を乾燥（MgSO₄）、真空濃縮して、表題化合物を無色のゴム状物質として得た（10.0 mg、3.9%）。HRMS（ESI+）：計算値 C₂₁H₂₃ClN₄O₂ 399.1582、測定値 399.1585。HPLC（方法B）：Rf 3.92分間、純度99%。

【0492】

実施例107

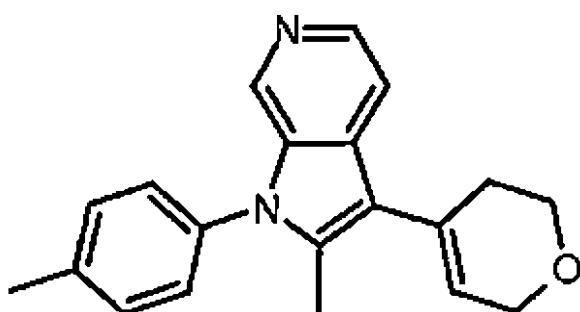
3（3,6ジヒドロ2Hピラン4イル）2メチル1（4メチルフェニル）1Hピロ[2,3-c]ピリジン

20

30

【0493】

【化135】



【0494】

中間体108（59.0 mg、0.28 mmol）、4ヨードトルエン（72.0 mg、0.33 mmol）、N,Nジメチルエチレンジアミン（5.93 μL、0.06 mmol）およびK₃PO₄（123 mg、0.58 mmol）を、窒素下でDMF（1 mL）中に懸濁し、CuI（5.24 mg、0.03 mmol）を加えた。反応混合物をマイクロ波中170°Cで9時間加熱し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物を褐色のゴム状物質として得た（10.3 mg、12%）。LCMS（ES⁺）：305.0 (M+H)⁺.

50

HPLC(方法B) : R_f 5.01分間、純度98.5%。

【0495】

生物学的試験

SSAO酵素阻害剤の生物学的分析

一次分析(primary assay)は全て、組換えにより発現された精製ヒトSSAOを用いて室温で行った。酵素は、原則的にOhman et al. (Protein Expression and Purification 46 (2006) 321-331)に記載されている通りに調製した。加えて、二次の(secondary)、および選択性分析は、種々の組織から調製したSSAOまたは精製したラット組換えSSAOを用いて行った。酵素活性は、基質にベンジルアミンを用いて、¹⁴C標識基質でベンズアルデヒド生成を測定することにより、または西洋わさびペルオキシダーゼ(horseradish peroxidase)(HRP)共役反応における過酸化水素の生成を利用することにより分析した。簡潔には、試験化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に10mMの濃度に溶解させた。用量反応測定は、DMSOで1:10連続希釈を行い7点曲線を作成することにより、またはDMSOで1:3連続希釈を行い11点曲線を作成することにより分析した。最も高い濃度は化合物の効力に応じて調節し、反応緩衝液で連続希釈して最終DMSO濃度を2%以下にした。

【0496】

過酸化水素検出

西洋わさびペルオキシダーゼ(horseradish peroxidase)(HRP)共役反応では、10-アセチル-3,7-ジヒドロキシフェノキサジンの過酸化水素の酸化により、強い蛍光を発する化合物であるレゾルフィンが生成される(Zhout and Panchuk-Voloshina. Analytical Biochemistry 253 (1997) 169-174; Amplex(登録商標) Red Hydrogen Peroxide/peroxidase Assay kit、インビトロジエン社 A22188)。50mM リン酸ナトリウム、pH 7.4中の酵素および化合物を調製し、平底マイクロタイタープレート中でおよそ15分間プレインキュベートした後、HRP、ベンジルアミンおよそAmpl e x試薬の混合物を添加して反応を開始した。ベンジルアミン濃度を、標準的な方法を用いて決定したミカエリス定数に応じた濃度に固定した。続いて、544nmで励起し590nmの発光を読み取ることにより、1~2時間中いくつかの時点での蛍光強度を測定した。ヒトSSAO分析について、アッセイウェル中の試薬の最終濃度は、1μg/ml SSAO酵素、100μM ベンジルアミン、20μM Ampl e x試薬、0.1U/ml HRP、および様々な濃度の試験化合物であった。阻害を、阻害剤なし(希釈されたDMSOのみ)のコントロールと比較したシグナルの減少率(%)として測定した。SSAO酵素を含有しない試料からのバックグラウンドのシグナルを、全てのデータポイントから減算した。データを4パラメータロジスティックモデルに適合させ、IC₅₀値をGraphPad Prism 4またはXLfit 4プログラムを用いて計算した。

【0497】

アルデヒド検出：

SSAO活性を¹⁴C標識ベンジルアミンを用いてアッセイし、放射性ベンズアルデヒドを測定することにより分析した。白色96ウェルoptiplate(パッカード社製)中で、20μLの希釈試験化合物を、20μLのSSAO酵素と共に、継続的に攪拌しながらおよそ15分間、室温でプレインキュベートした。希釈は全てPBSで行った。[7-14C]ベンジルアミン塩酸塩(CFA589、GEヘルスケア社)を含有するベンジルアミン基質溶液を20μL加えることにより、反応を開始した。プレートを上記の通りに1時間インキュベートした後、酸性化(10μLの1M HCl)により反応を止めた。その後90μLのMicro Scint E溶液(パーキンエルマー社)を各ウェルに加え、プレートを15分間続けて混合した。即座に相分離が起こり、活性をTopcountシンチレーションカウンター(パーキンエルマー社)で読み取った。最終的な反応ウェルにおいて、ヒト組換えSSAOの濃度は10μg/mlであった。感度を最適化するために、放射性生成物が高い割合で得られるように、HRP共役分析と比べて基質濃

10

20

30

40

50

度を減らした。ヒトSSAO分析において、ベンジルアミン濃度は $40\mu\text{M}$ ($0.2\mu\text{Ci}/\text{mL}$)であった。データは上記の通りに分析した。

【0498】

例示された本発明の化合物は全て、SSAOに対し $1\sim2500$ のIC₅₀値を有した。
(表9参照)。

【0499】

【表24】

表9: SSAO阻害活性

(A: 100nM未満、B: 100~500nM、C: 500~2500nM)

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
1	C	37	C	73	B
2	C	38	C	74	A
3	B	39	C	75	B
4	B	40	C	76	B
5	B	41	C	77	C
6	C	42	B	78	C
7	C	43	B	79	B
8	B	44	A	80	B
9	C	45	C	81	B
10	B	46	C	82	B

【0500】

10

20

【表 25】

表 9-2

1 1	B	4 7	C	8 3	B
1 2	A	4 8	B	8 4	B
1 3	B	4 9	A	8 5	C
1 4	B	5 0	A	8 6	C
1 5	A	5 1	C	8 7	B
1 6	A	5 2	B	8 8	C
1 7	A	5 3	A	8 9	B
1 8	B	5 4	A	9 0	C
1 9	B	5 5	B	9 1	B
2 0	B	5 6	A	9 2	B
2 1	B	5 7	A	9 3	B
2 2	B	5 8	A	9 4	C
2 3	C	5 9	A	9 5	B
2 4	C	6 0	A	9 6	C
2 5	C	6 1	B	9 7	B
2 6	C	6 2	B	9 8	B
2 7	C	6 3	A	9 9	C
2 8	B	6 4	A	1 0 0	B
2 9	C	6 5	B	1 0 1	A
3 0	B	6 6	A	1 0 2	A
3 1	C	6 7	A	1 0 3	B
3 2	A	6 8	A	1 0 4	A
3 3	A	6 9	B	1 0 5	A
3 4	B	7 0	C	1 0 6	A
3 5	B	7 1	B	1 0 7	A
3 6	A	7 2	B		

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/5377 (2006.01)	A 61K 31/5377
A 61K 31/4985 (2006.01)	A 61K 31/4985
A 61K 31/5386 (2006.01)	A 61K 31/5386
A 61K 31/553 (2006.01)	A 61K 31/553
A 61K 31/519 (2006.01)	A 61K 31/519
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 29/00
A 61P 37/00 (2006.01)	A 61P 37/00
A 61P 35/00 (2006.01)	A 61P 35/00
A 61P 19/02 (2006.01)	A 61P 29/00 101
A 61P 9/14 (2006.01)	A 61P 19/02
A 61P 1/04 (2006.01)	A 61P 9/14
A 61P 9/10 (2006.01)	A 61P 1/04
A 61P 25/00 (2006.01)	A 61P 9/10 101
A 61P 25/28 (2006.01)	A 61P 25/00
A 61P 11/00 (2006.01)	A 61P 25/28
A 61P 11/06 (2006.01)	A 61P 11/00
A 61P 11/16 (2006.01)	A 61P 11/06
A 61P 9/00 (2006.01)	A 61P 11/16
A 61P 17/00 (2006.01)	A 61P 9/00
A 61P 17/02 (2006.01)	A 61P 17/00
A 61P 37/08 (2006.01)	A 61P 17/02
A 61P 17/06 (2006.01)	A 61P 37/08
A 61P 31/04 (2006.01)	A 61P 17/06
A 61P 1/16 (2006.01)	A 61P 31/04
A 61P 3/10 (2006.01)	A 61P 1/16
A 61P 9/04 (2006.01)	A 61P 3/10
	A 61P 9/04
	A 61P 9/10
(72)発明者 エヴァンス、デイヴィッド イギリス国 イーシー1エム 3エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード 91-93 サ ード フロア プロクシマゲン リミテッド内	
(72)発明者 カーリー、アリソン イギリス国 イーシー1エム 3エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード 91-93 サ ード フロア プロクシマゲン リミテッド内	
(72)発明者 スチュワート、アリソン イギリス国 イーシー1エム 3エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード 91-93 サ ード フロア プロクシマゲン リミテッド内	
(72)発明者 ヒギンボトム、マイケル イギリス国 イーシー1エム 3エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード 91-93 サ ード フロア プロクシマゲン リミテッド内	
(72)発明者 サヴォリー、エドワード イギリス国 イーシー1エム 3エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード 91-93 サ ード フロア プロクシマゲン リミテッド内	
(72)発明者 シンプソン、イアン イギリス国 イーシー1エム 3エルエヌ ロンドン ファーリンドン ロード 91-93 サ ード フロア プロクシマゲン リミテッド内	

(72)発明者 ニルソン、マリアン
スウェーデン国 ストックホルム 76 エスイー-112 スウェーディッシュ オーファン
バイオヴィトラム アーベー内

(72)発明者 ハラルドソン、マーティン
スウェーデン国 ストックホルム 76 エスイー-112 スウェーディッシュ オーファン
バイオヴィトラム アーベー内

(72)発明者 ノルドリン、エリック
スウェーデン国 ストックホルム 76 エスイー-112 スウェーディッシュ オーファン
バイオヴィトラム アーベー内

(72)発明者 クールマイスター、トビアス
スウェーデン国 ストックホルム 76 エスイー-112 スウェーディッシュ オーファン
バイオヴィトラム アーベー内

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2000-501694(JP,A)
特表2005-504828(JP,A)
特表2007-520559(JP,A)
国際公開第2007/002667(WO,A1)
国際公開第2008/088744(WO,A1)
国際公開第2009/080682(WO,A1)
特表2008-538773(JP,A)
国際公開第2011/019060(WO,A1)
国際公開第2009/108551(WO,A1)
特表2012-502890(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

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