

(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 I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 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) 国際出願番号 PCT/EP2011/053818
 (87) 国際公開番号 W02011/113798
 (87) 国際公開日 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
 ブロクシマゲン 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

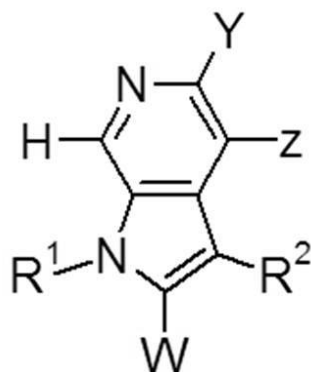
最終頁に続く

(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剂的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド：
 【化1】



(I)

式中、

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、 $NR^4 AR^4 B$ 、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)NR^4 AR^4 B$ 、 $C(O)NR^4 AR^4 B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、および $NR^6 S(O)_2 R^5$ 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 $B-Q[R^3]_n$ または $B-R^3$ 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り、

R^2 が $B-Q[R^3]_n$ である場合、 R^3 は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、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、 $NR^4 AR^4 B$ 、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)NR^4 AR^4 B$ 、 $C(O)NR^4 AR^4 B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6 S(O)_2 R^5$ 、 $S(O)_2 R^5$ 、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、 $NR^4 AR^4 B$ 、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)NR^4 AR^4 B$ 、 $C(O)NR^4 AR^4 B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6 S(O)_2 R^5$ 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 $B-R^3$ 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、 $NR^4 AR^4 B$ 、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)NR^4 AR^4 B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NR^6 S(O)_2 R^5$ 、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、 $NR^4 AR^4 B$ 、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)NR^4 AR^4 B$ 、 $C(O)NR^4 AR^4 B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6 S(O)_2 R^5$ 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 $B-R^3$ 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、

$R^4 A$ 、 $R^4 B$ 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、 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 $R^4 A$ および $R^4 B$ は、それらが結合する窒素と共に環式アミノ

10

20

30

40

50

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剂的に許容できる塩、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剂的に許容できる塩、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剂的に許容できる塩、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剂的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 6】

R^2 が $B-Q[R^3]_n$ 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剂的に許容できる塩、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剂的に許容できる塩、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剂的に許容できる塩、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、オキシラン 3 イル、オキシラン 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剂的に許容できる塩、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剂的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 1 1】

R^2 が、(i) —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

(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剂的に許容できる塩、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剂的に許容できる塩、またはそれらの N オキシド。

【請求項 1 3】

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、

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 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 1 H ピロロ [2, 3 c] ピリジン、

N {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] シクロヘキシル} カルバミン酸 tert ブチル、

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、

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、

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、

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、

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、

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、

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 メチル 1 H 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) 1 H ピロロ [2, 3 c] ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル} プロパニトリル、

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

10

20

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

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物を、一つまたは複数の薬剂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 1 5】

請求項 1 ~ 1 3 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。

【請求項 1 6】

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 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

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 1 6 に記載の医薬組成物。

【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ノキシダーゼ（S S A O）活性は、酵素の銅含有アミノ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）または銅含有アミノキシダーゼ 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]。他の銅含有アミノキシダーゼと同様、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 k D a 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

10

20

30

40

50

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

【 0 0 0 4 】

S S A O 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、S S A O 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; Kurkijarvi et al., J. Immunol. 1998, 161, 1549-1557]。近年、ヒトおよびげっ歯類の循環型 S S A O 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 S S A O も、A O C 4 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[Schwelberger, J. Neural. Transm. 2007, 114(6), 757-762]。

【 0 0 0 5 】

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、S S A O 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、S S A O が、G L U T 4 介在性の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、S S A O 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与する可能性があることも示されている[Langford et al., Cardiovasc. Toxicol. 2002, 2(2), 141-150; Goktiirk et al., Am. J. Pathol. 2003, 163(5), 1921-1928]。さらに、S S A O 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、S S A O 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。

【 0 0 0 6 】

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 S S A O 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。内在性アミノ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、S S A O 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、S S A O が血管

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ตอบสนอง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、ヒト疾病（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
10
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.; Irjala H, Salmi M, Alanen K, Grenman 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、薬理的、および薬物動態学的な
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に設計されている。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。

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

【0012】

【化1】



(I)

【0013】

式中、 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、 $NR^4 A R^4 B$ 、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)NR^4 A R^4 B$ 、 $C(O)NR^4 A R^4 B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、および $NR^6 S(O)_2 R^5$ 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員のヘテロアリアルであり、

Aは結合であり、

R^2 は $B - Q [R^3]_n$ または $B - R^3$ であり、

式中、nは1、2、3、または4であり、

Bは結合、O、 NR^4 、 $C(O)$ 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り、

【0014】

R^2 が $B - Q [R^3]_n$ である場合、 R^3 は水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、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、 $NR^4 A R^4 B$ 、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)NR^4 A R^4 B$ 、 $C(O)NR^4 A R^4 B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6 S(O)_2 R^5$ 、 $S(O)_2 R^5$ 、フェニル C_{1-4} アルキルおよびヘテロアリアル C_{1-4} アルキルから選択さ

10

20

30

40

50

れ、ここでいずれのフェニルまたはヘテロアリーール残基も、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^4AR^4B 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)NR^4AR^4B$ 、 $C(O)NR^4AR^4B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6S(O)_2R^5$ 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、

【0015】

R^2 が B R^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^4AR^4B 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)NR^4AR^4B$ 、 $C(O)NR^4AR^4B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NR^6S(O)_2R^5$ 、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^4AR^4B 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)NR^4AR^4B$ 、 $C(O)NR^4AR^4B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6S(O)_2R^5$ 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 B R^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、

【0016】

R^4A 、 R^4B および R^5 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、

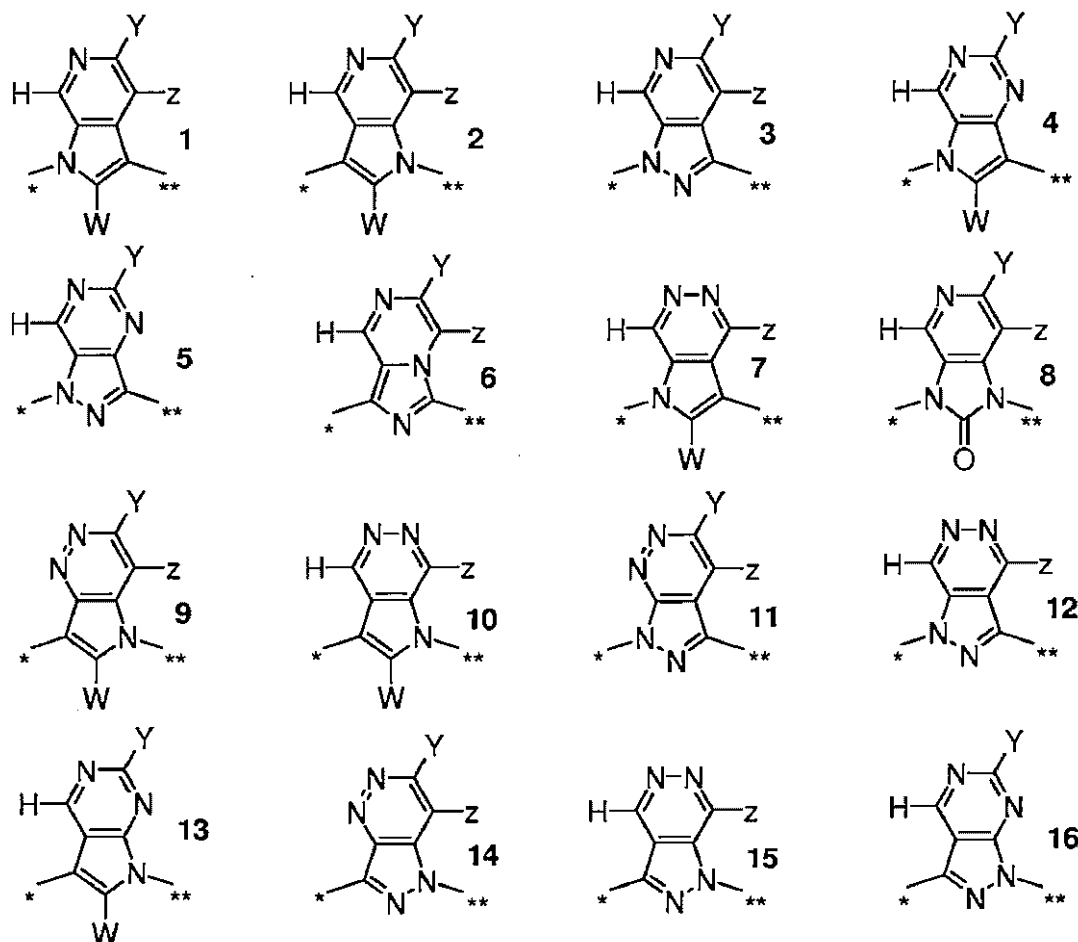
R^4A^1 は、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、シアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキルから選択され、あるいは R^4A^1 および R^4B は、それらが結合する窒素と共に、ピペリジニル、ピペラジニル、N置換ピペラジニル、モルホリニルまたはホモピペリジニル基等の環式アミノ基を形成し、

R^6 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 R^2 に結合し：

【0017】

【化 2】



10

20

【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。

30

【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剂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ます、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らず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。

40

50

【 0 0 2 2 】

「 C_{1-4} 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。 C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} アルキル、 C_{2-4} アルキル、 C_{2-3} アルキルおよび C_{3-4} アルキル等の C_{1-4} 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 C_{1-4} 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。

「 C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキル基を表わす。 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{2-4} アルコキシ、 C_{2-3} アルコキシおよび C_{3-4} アルコキシ等の C_{1-4} 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 C_{1-4} 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

【 0 0 2 3 】

「ヒドロキシ C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキル基を表わす。前記ヒドロキシ C_{1-4} 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 C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキル基を表わす。前記ハロ C_{1-4} 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 C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキル基を表わす。前記シアノ C_{1-4} 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 C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキル基を表わす。前記アミノ C_{1-4} 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

【 0 0 2 4 】

「 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル」という用語は、アミノ基が直鎖または分岐状の C_{1-4} アルキル基で置換された、上記で定義したアミノ C_{1-4} アルキル基を表わす。前記 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} 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(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} 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もよい直鎖または分岐状の C_{1-4} アルキル基で二置換された、上記で定義したアミノ C_{1-4} アルキル基を表わす。前記ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} 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

「 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-4} アルキル」という用語は、アミノ基が直鎖または分岐状の C_{1-4} アルコキシカルボニル基、 C_{1-4} アルコキシC(O)で置換された、上記で定義したアミノ C_{1-4} アルキル基を表わす。前記 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ C_{1-4} 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。

【 0 0 2 5 】

「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アルも含まれ、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、例えば窒素、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アル基、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、ジアゼビニル、テトラヒドロピリジニル(tertrahydropyridinyl)、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(tertrahydrofuranyl)、およびジヒドロピロリル基が挙げられる。

10

【0026】

「フェニル C₁₋₄ アルキル」という用語は、直鎖または分岐状の C₁₋₄ 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 C₁₋₄ 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 フェニルプロピルが挙げられる。

「ヘテロ環式 C₁₋₄ 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 C₁₋₄ 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 C₁₋₄ 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

「ヘテロアリアル C₁₋₄ アルキル」という用語は、ヘテロアリアル環であって、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 C₁₋₄ アルキル基に直接結合したヘテロアリアル環を意味する。前記ヘテロアリアル C₁₋₄ アルキルの例として、ピラゾリルメチル、チアジ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】

「C₁₋₃ 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。C₁₋₃ 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。C₁₋₃ アルキレンラジカル例としては、メチレン[CH₂]、1,2 エチレン[CH₂-CH₂]、1,1 エチレン[CH(CH₃)]、1,2 プロピレン[CH₂-CH(CH₃)]および1,3 プロピレン[CH₂-CH₂-CH₂]が挙げられる。「C₁₋₃ アルキレン」ラジカルを言及する場合、C₁₋₂ アルキレンおよびC₂₋₃ 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。

10

【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、純粋な形態で、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、純粋な形態で、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、純粋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。

20

【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、シュウ酸、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、パモン酸、安息香酸、アスコルビン酸等の有機酸が挙げられる。

30

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、アルコール等の溶媒和化合物も含まれる。

40

【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

50

たは

Xが式3であり、かつ R^1 、 R^2 、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 R^1 、 R^2 、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 R^1 、 R^2 、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 R^1 、 R^2 、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、 NCH_3 、もしくは NCH_2CH_3 等の NR^4 、 $C(O)$ 、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 C_{1-3} 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(NH_2)、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 等の NHR^6 、または OCH_3 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 NH_2 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 C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキル、 $CONH_2$ 、シアノ、 SO_2NH_2 、アミノ、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 等の NHR^6 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 C_{1-4} アルキル、またはフルオロメチル、ジフルオロメチルもしくはトリフルオロメチル等のハロ C_{1-4} 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】

R^1 群

本発明の一実施形態において、 R^1 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 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、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシルメチルもしくはヒドロキシルエチル等のヒドロキシ C_{1-4} 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 C_{1-4} 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 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 、 $NR^6C(O)OR^5$ 、 $NR^6C(O)R^5$ 、 $NR^6C(O)NR^4AR^4B$ 、 $C(O)NR^4AR^4B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、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ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン等の6員のヘテロアリアルである。

【0037】

本発明の現在好ましい実施形態では、 R^1 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 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等のハロ 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、シアノメチルまたはシアノエチル等のシアノ C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} 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アルである。

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。

【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。

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 $B-Q[R^3]_n$ 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、ホモボルホリン環等の 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ボルホリン環、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。

もう一つの好ましい実施形態では、Q は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジニル、ピペラジニル、ボルホリニル、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。

【0040】

現在好ましい実施形態では、 R^2 は $B-Q[R^3]_n$ 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、プロボキシもしくはイソプロボキシ等の C_{1-4} アル

10

20

30

40

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 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシメチルもしくはヒドロキシエチル等のヒドロキシ C_{1-4} 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 C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキル、メチルアミノエチル等の C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジメチルアミノエチル等のジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 $NR^4 A R^4 B$ (式中 $R^4 A$ および $R^4 B$ は、例えば、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)、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ (式中 R^6 は例えば水素であり、 R^5 は、例えばメチル、エチルまたは n もしくはイソプロピルである)、 $NR^6 C(O)NR^4 A R^4 B$ または $C(O)NR^4 A R^4 B$ (式中 R^6 は、例えば水素であり、 $R^4 A$ および $R^4 B$ は、例えば水素、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)、 $C(O)R^5$ または $C(O)OR^5$ 、 $NR^6 S(O)_2 R^5$ 、 $S(O)_2 R^5$ (式中 R^5 は、例えば水素、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 C_{1-4} 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 C_{1-4} 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、 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、 $NR^4 A R^4 B$ 、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)NR^4 A R^4 B$ 、 $C(O)NR^4 A R^4 B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6 S(O)_2 R^5$ 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、 R^2 は $B R^3$ であり、式中 R^3 はアミノ(NH_2)、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 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシメチルもしくはヒドロキシエチル等のヒドロキシ C_{1-4} 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 C_{1-4} 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 C_{1-4} アルキル、メチルアミノエチル等の C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジメチルアミノエチル等のジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 $NR^4 A R^4 B$ 、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)NR^4 A R^4 B$ 、 $C(O)NR^4 A R^4 B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $NR^6 S(O)_2 R^5$ 、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、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、 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、 $NR^4 A R^4 B$ 、 $NR^6 C(O)OR^5$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)NR^4 A R^4 B$ 、 $C(O)NR^4 A R^4 B$ 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $NR^6 S(O)_2 R^5$ 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 $B R^3$ 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い。

【0042】

本発明の現在好ましい実施形態では、 $R^4 A$ 、 $R^4 B$ 、 R^5 および $R^4 A^1$ 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、 R^2 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 ヒドロ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 アミノエタン 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、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、ヒドロキシメチル、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

30

40

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、(2S, 6R) 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、 R^2 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 R^2 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]
 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
 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
 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

10

20

30

40

50

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

【 0 0 4 8 】

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

もしくはその薬剂的に許容できる塩、またはそれらの N オキシドが含まれる。

【 0 0 4 9 】

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。

【 0 0 5 0 】

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、肺炎症性疾患 (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 (c a r d i a c f i b r o s i s) 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。

【 0 0 5 1 】

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

、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・シェンライン紫斑病、クリオグロブリン血症、皮膚白血球破砕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。

【 0 0 5 2 】

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 V A P 1 が発現上昇しており、酵素として非活性な V A P 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 V A P 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。

【 0 0 5 3 】

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特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特定することは、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

【 0 0 5 4 】

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―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―、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―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特定される。

30

【 0 0 5 5 】

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― (マーカ―) (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―のレベルは、健康で正常な対照または他の罹患患者のいずれかにおけるマーカ―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―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―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―レベルが、治療を開始した後の対象のマーカ―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

【 0 0 5 6 】

ある方法実施形態では、対象におけるマーカ―レベルまたはマーカ―活性は少なくとも 1 回測定される。マーカ―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―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、当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、プロットティング／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剂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、またはその薬剂的に許容できる塩を、従来の薬剂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、デンプ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 0.001 mg ~ 約 100 mg にわたり、一回で、または例えばそれぞれ約 0.01 mg ~ 約 25 mg 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っ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

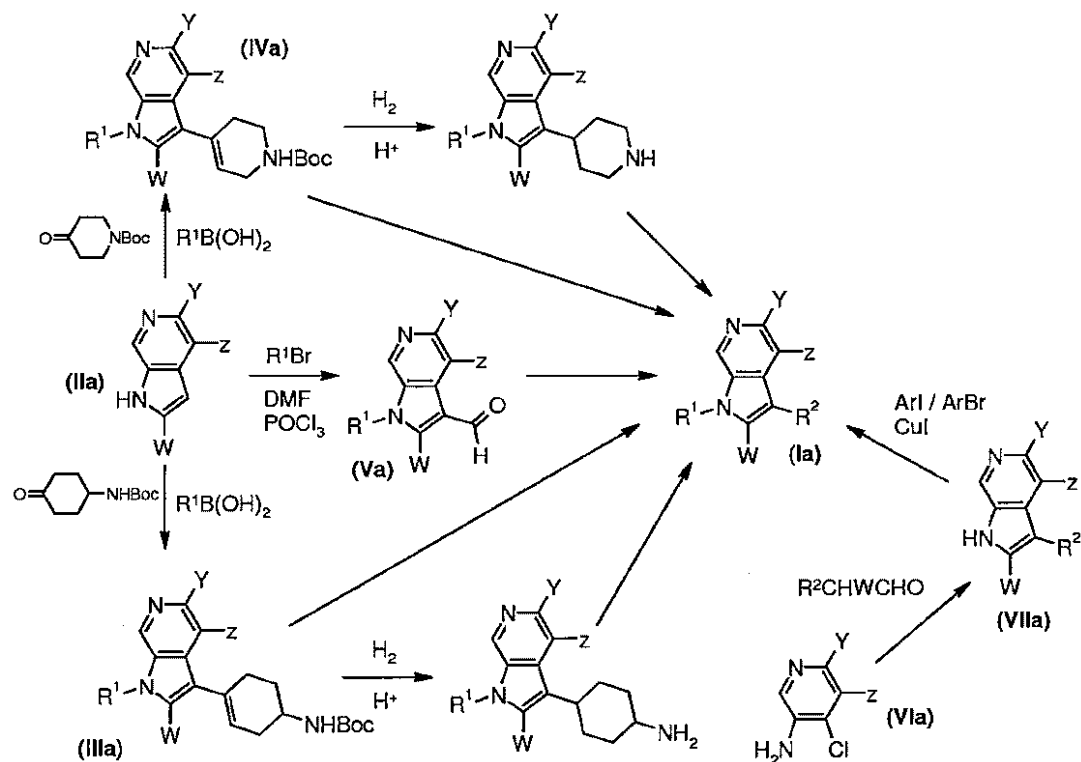
で叙述される式中の対応する位置のものと相関している。

【 0 0 6 2 】

スキーム 1 . 式 (I a) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【 0 0 6 3 】

【 化 3 】



【 0 0 6 4 】

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

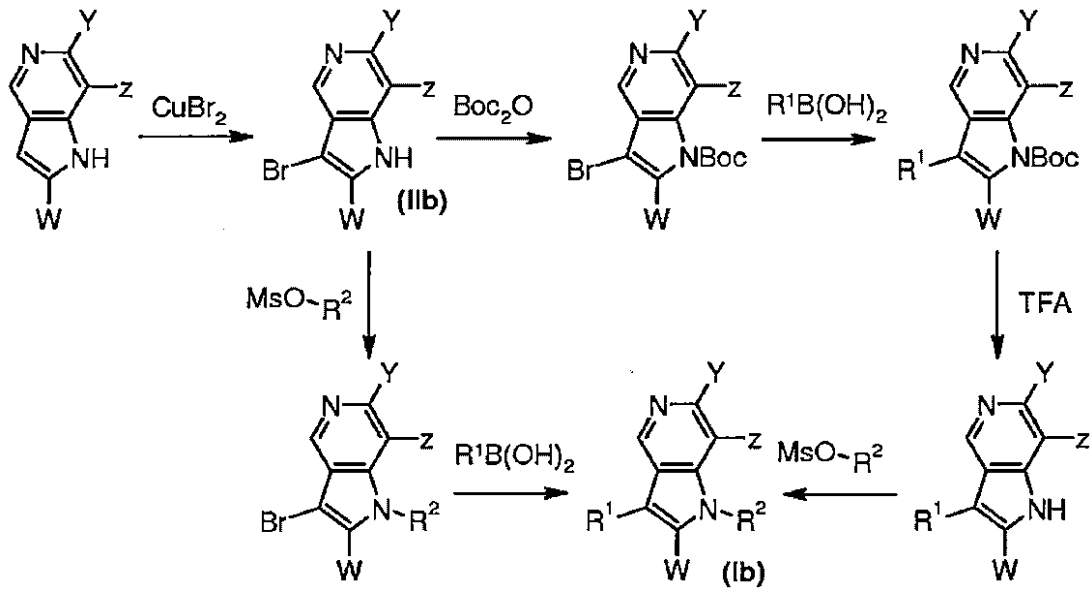
一般式 (I a) の化合物は、1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン (I I a) から、ケトンと反応させ R^2 に官能基を導入した後に R^1 を導入 (例えば Suzuki 反応により) し、式 (I I I a / I V a) の化合物を得ることにより、または最初に R^1 を導入した後に (V a) のように R^2 に改変可能な官能基を導入して代替的に R^2 を得ることにより、容易に調製することができる。式 (I I I a)、(I V a) および (V a) の化合物は、標準的な合成法により一般式 (I a) の化合物に容易に変換できる。あるいは、4 クロロ 3 アミノピリジン (V I a) を適切なアルデヒドで閉環させ一般式 (V I I a) の化合物を得た後に R^1 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。

【 0 0 6 5 】

スキーム 2 . 式 (I b) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【 0 0 6 6 】

【化 4】



10

【0067】

式中、W、Y、 R^1 および R^2 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、 R^2 導入 (例えば求核置換により) 後に R^1 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。

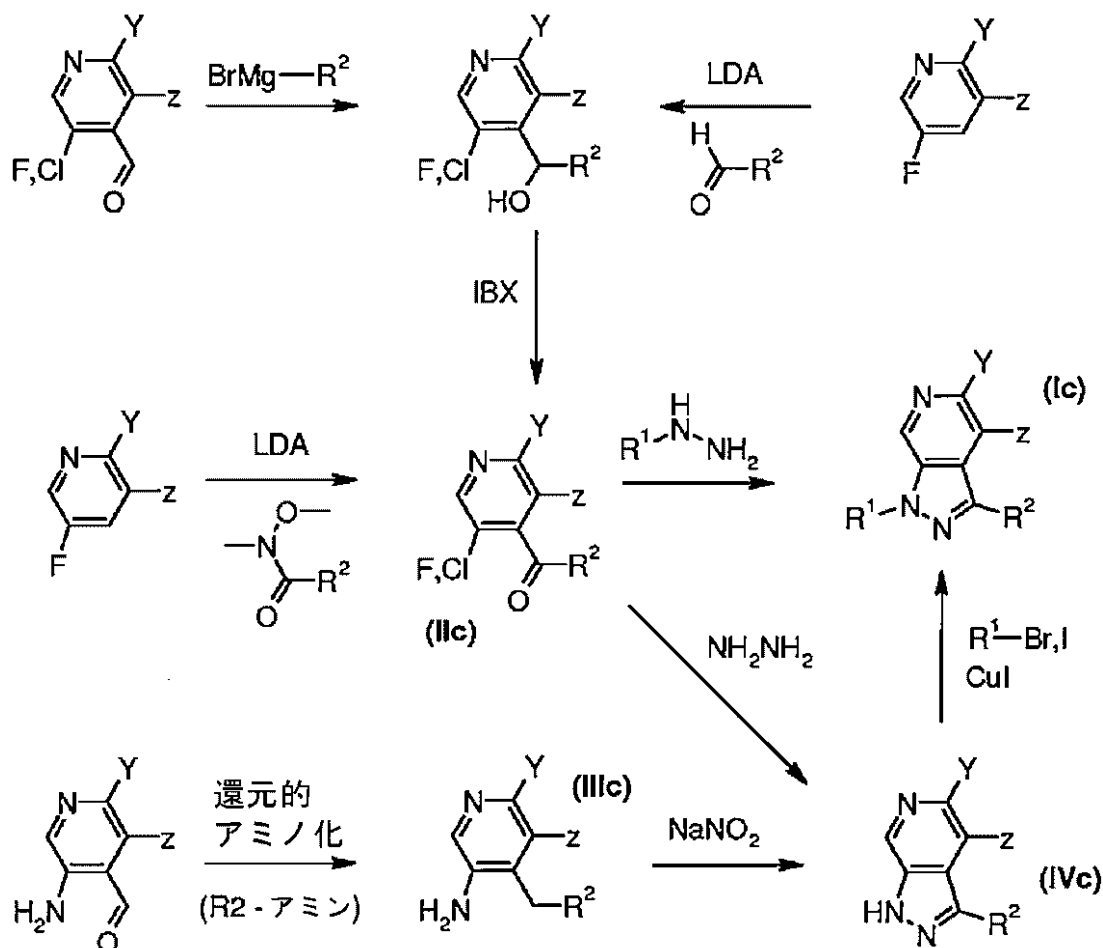
20

【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、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)で定義した通りである。

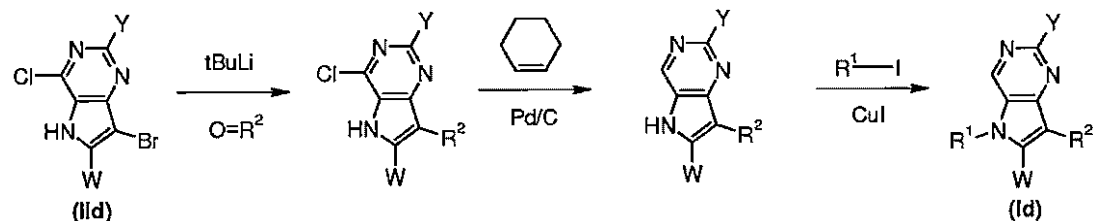
一般式(Ic)の化合物は、科学文献で知られている標準方法に従って、例えば、一般式(IIc)の3-ハロ-4-[(ピリジン-4-イル)カルボニル化合物をヒドラジンで閉環することにより、または一般式(IIIc)の化合物を閉環し一般式(IVc)の化合物を得た後に R^1 を導入(例えばアリール化反応により)することにより、容易に調製できる。そのような方法は、例えばVerma et al, Tet. Lett., 50, 383, 2009 and Zhu et al., BioOrg. Med. Chem. Lett., 15, 2441-2452, 2007で、当業者に知られている。

【0071】

スキーム4. 式(I d)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、 R^1 および R^2 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-ピロロ[3,2-d]ピリジン(II d)をリチオ化し、アルデヒドと反応させた後、還元し、続いて R^1 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

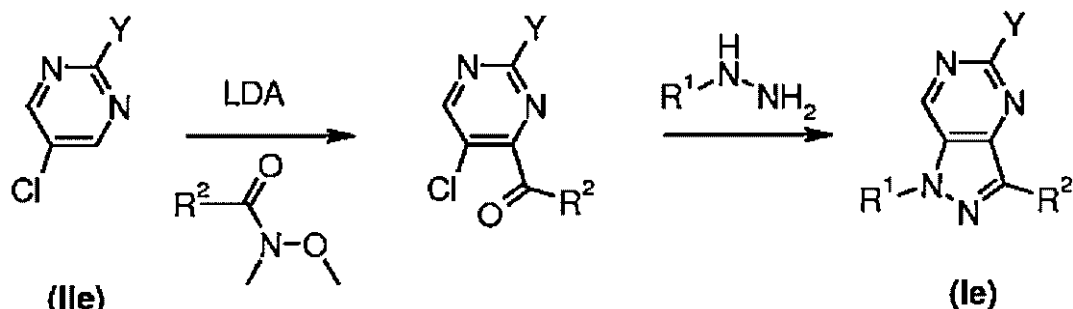
0507号およびAntilla et al., JOC, 69, 5578, 2004で、当業者に知られている。

【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】



10

【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。

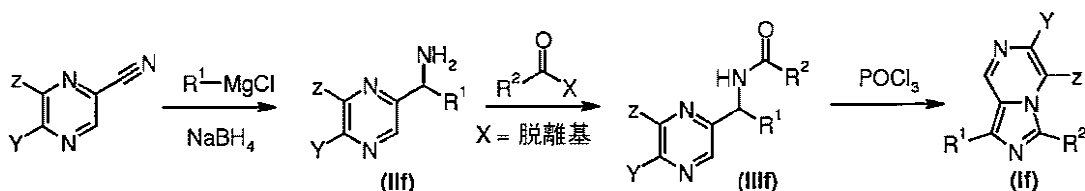
【0077】

20

スキーム6．式(I f)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。

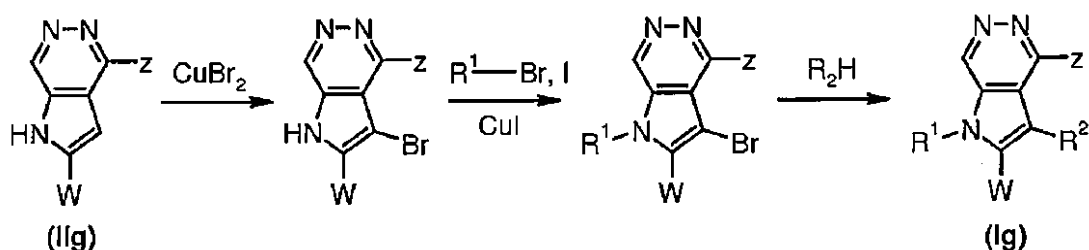
一般式(I f)の化合物は、ピラジン-2-カルボニトリルをグリニャール試薬で縮合しアミン中間体(III f)を得ることにより、容易に調製できる。アミン(III f)の官能基化により一般式(III f)のアミドまたは尿素を得て、オキシ塩化リンで閉環して、一般式(I f)の化合物をえる。

【0080】

スキーム7．式(I g)の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0081】

【化9】



40

【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(I g)の化合物は1H-ピロロ[2,3-d]ピリダジン(II g)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

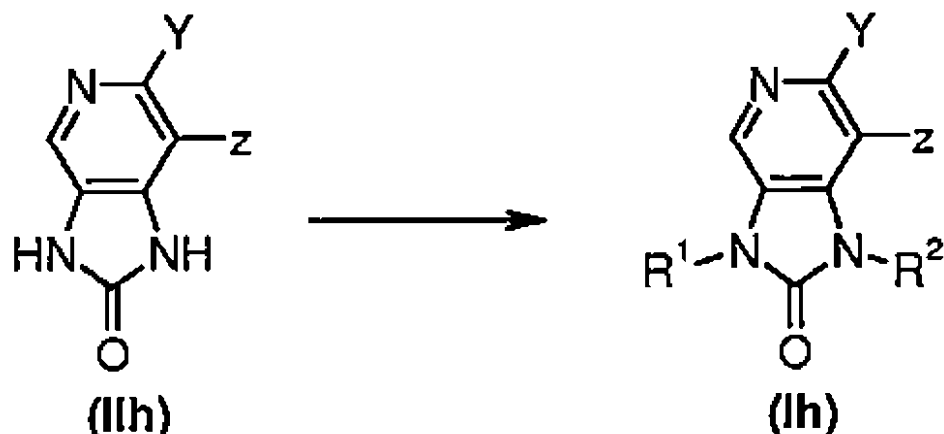
し、続いて R^1 (例えばアリール化反応により) および R^2 (例えばブッフバルト・ハートウィッグ反応により) を導入することにより、調製できる。

【0083】

スキーム8．式(IIh)の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0084】

【化10】



10

【0085】

式中、Y、Z、 R^1 および R^2 は式(I)で定義した通りである。

20

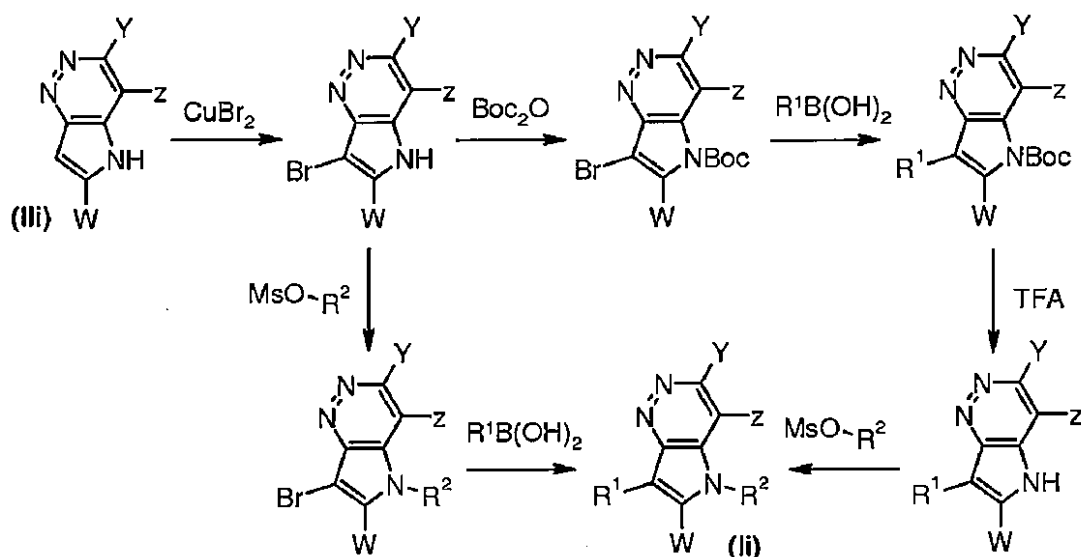
一般式(Ih)の化合物は、例えば国際公開第2008054749号に記載のように、1H, 2H, 3H イミダゾ[4,5-c]ピリジン 2-オン(IIh)を連続的にアルキル化することにより調製できる。

【0086】

スキーム9．式(IIi)の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0087】

【化11】



30

40

【0088】

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

一般式(IIi)の化合物は、1H-ピロロ[2,3-d]ピリダジン(IIi)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)した後に、 R^2 導入(例えば求核置換により)、続いて R^1 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、調製できる。

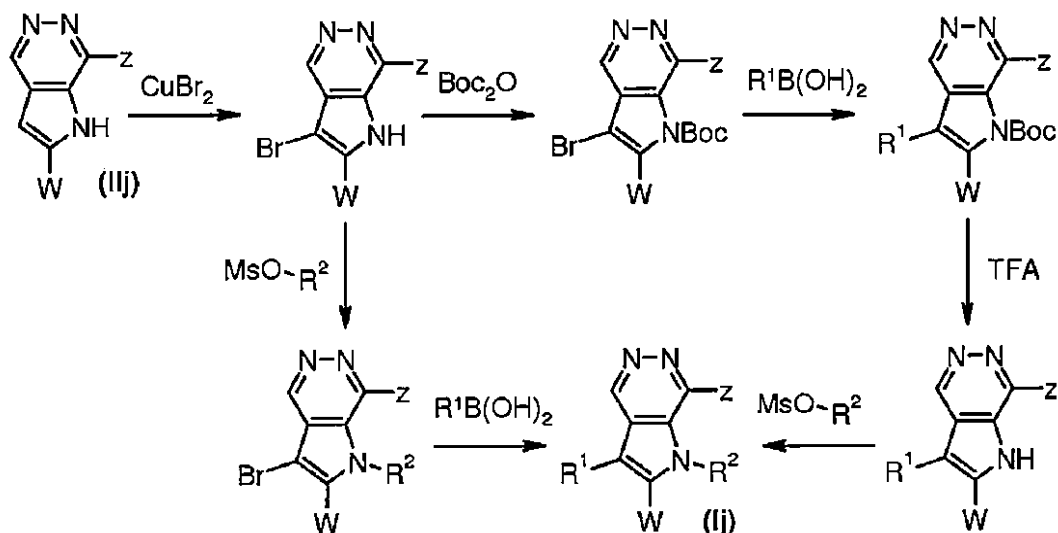
【0089】

50

スキーム 10 . 式 (I j) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【 0 0 9 0 】

【 化 1 2 】



10

【 0 0 9 1 】

式中、W、Z、R¹ および R² は式 (I) で定義した通りである。

20

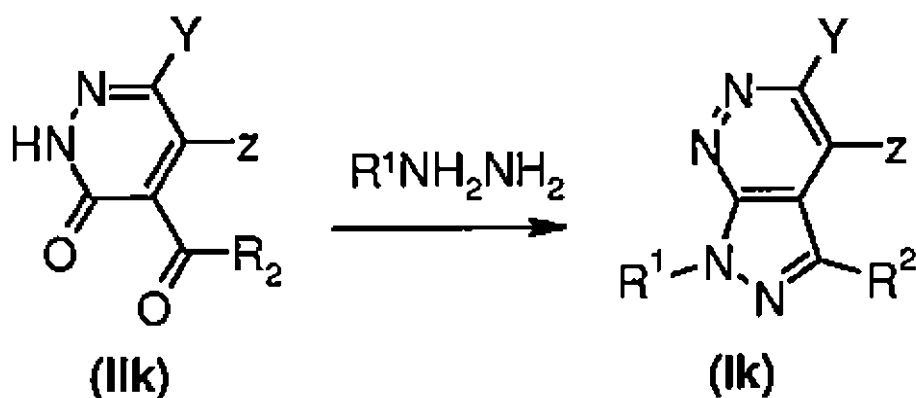
一般式 (I j) の化合物は、1 H ピロロ [2 , 3 d] ピリダジン (I I j) から、CuBr で臭素化 (例えば Gallou et al., Syn. Lett., 2, 211-214, 2007 に記載のように) した後に、R² 導入 (例えば求核置換により)、続いて R¹ 導入 (例えば Suzuki 反応により) することにより、またはこれらのステップを逆転 (適切な保護基戦略で) させることにより、調製できる。

【 0 0 9 2 】

スキーム 11 . 式 (I k) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【 0 0 9 3 】

【 化 1 3 】



30

【 0 0 9 4 】

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 k) の化合物は、一般式 (I I k) 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。

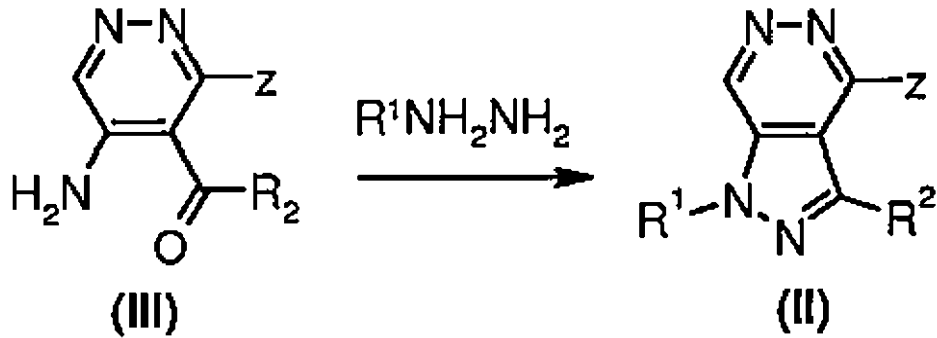
【 0 0 9 5 】

スキーム 12 . 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 9 6 】

40

【化 1 4】



10

【 0 0 9 7】

式中、Z、 R^1 および R^2 は式 (I) で定義した通りである。

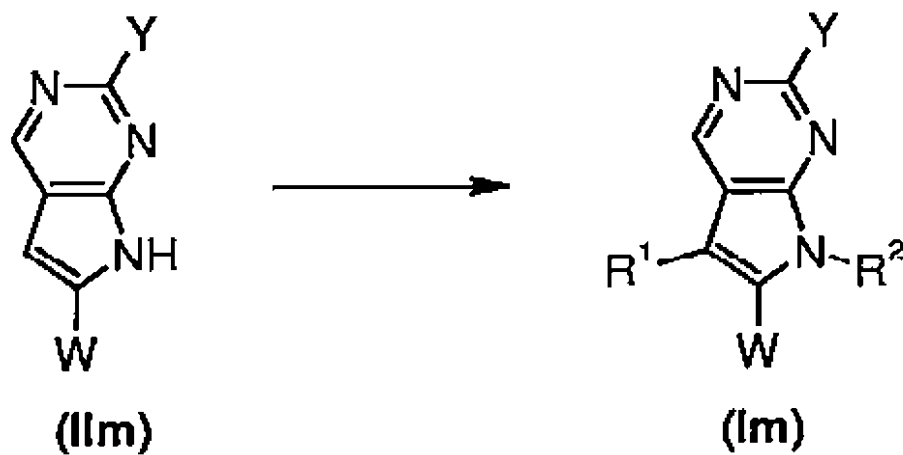
一般式 (II) の化合物は、一般式 (III) の化合物を、例えば Haider et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 : Organic and Bio-Organic Chemistry, 1, 169-72; 1986 に記載のように、ヒドラジンで閉環することにより調製できる。

【 0 0 9 8】

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

【 0 0 9 9】

【化 1 5】



30

【 0 1 0 0】

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。

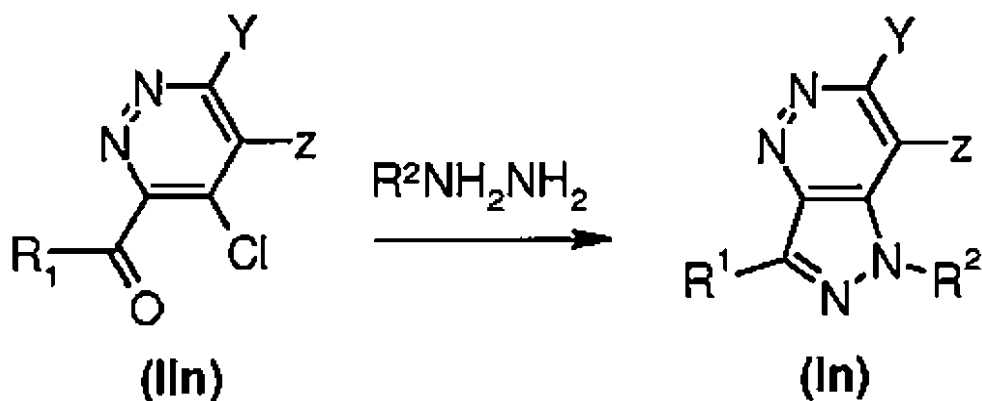
【 0 1 0 1】

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

【 0 1 0 2】

40

【化 16】



10

【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 (In) の化合物は、一般式 (IIn) 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。

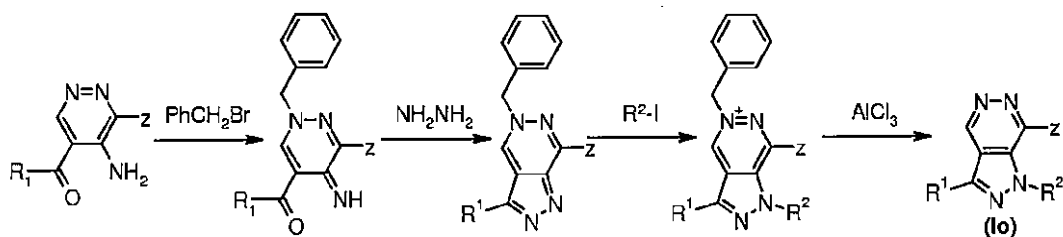
【0104】

スキーム 15 . 式 (Io) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0105】

20

【化 17】



【0106】

式中、Z、R¹ および R² は式 (I) で定義した通りである。

30

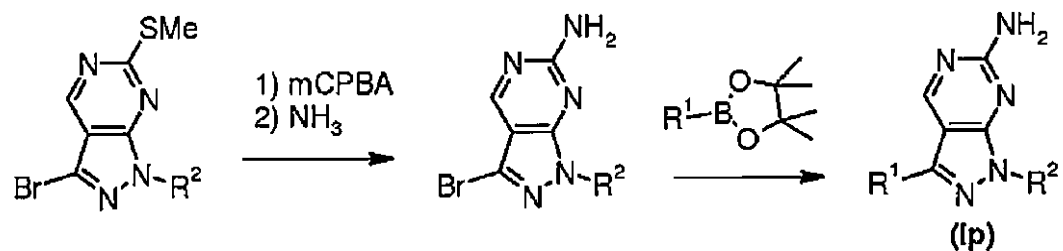
一般式 (Io) の化合物は、スキーム 15 に従って、例えば Haider et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1, 169-72; 1986に記載のように、調製できる。

【0107】

スキーム 16 . 式 (Ip) の化合物を調製するための一般的な合成経路

【0108】

【化 18】



40

【0109】

式中、R¹ および R² は式 (I) で定義した通りである。

一般式 (Ip) 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。

【 0 1 1 1 】

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 (a q u e o u s)

A r : アリール

B o c : t e r t ブトキシカルボニル

c a l c d : 計算値

c a t : 触媒の (c a t a l y t i c)

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

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

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水素化ナトリウム

N M P : N メチルピロリドン

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 : t e r t ブチルリチウム

t B u O H : t e r t 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

10

20

30

40

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 1シリカギ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(40~63um)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 Synergi Hydro RP 150x10mm、もしくはYMC ODS A 100/150x20mm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 5um 19x50mm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ン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(50x3.0mm、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 Synergi、RP Hydroカラム(150x4.6mm、4um、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で行った。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Advio 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。

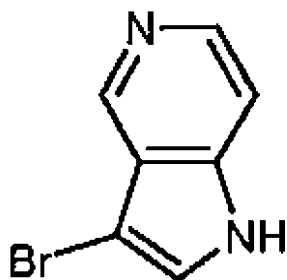
【0113】

中間体1

3 プロモ 1H ピロロ[3,2-C]ピリジン

【0114】

【化 19】



10

【0115】

5 アザインドール (118 mg、1.00 mmol) および臭化銅 (II) (669 mg、3.00 mmol) を、MeCN (10 mL) と混合し、1.5 時間撹拌した。混合物に MeOH (12 mL) 中の 2 M アンモニアを加え、得られた懸濁液を水 (40 mL) に加え、EtOAc (2 × 60 mL) 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 (190 mg、32%)。MS (ESI+) m/z = 197, 199 (M+H)⁺.

【0116】

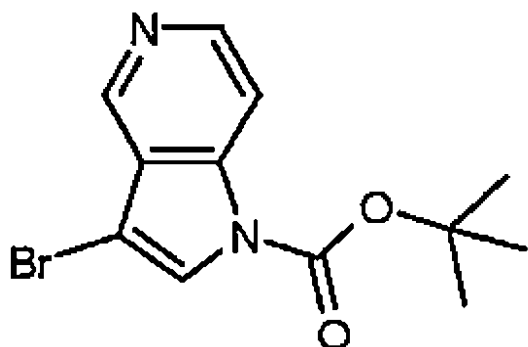
中間体 2

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 (60 mL) 中の中間体 1 (1.80 g、9.14 mmol) の混合物に、二炭酸ジ tert ブチル (2.18 g、10.0 mmol) を加え、その後 4 ジメチルアミノピリジン (122 mg、1.00 mmol) を加えた。80 分後、溶液を DCM (20 mL) で希釈し、0.1 M HCl (25、10 mL) 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 (2.47 g、90%)。MS (ESI+) m/z = 299 (M+H)⁺.

【0119】

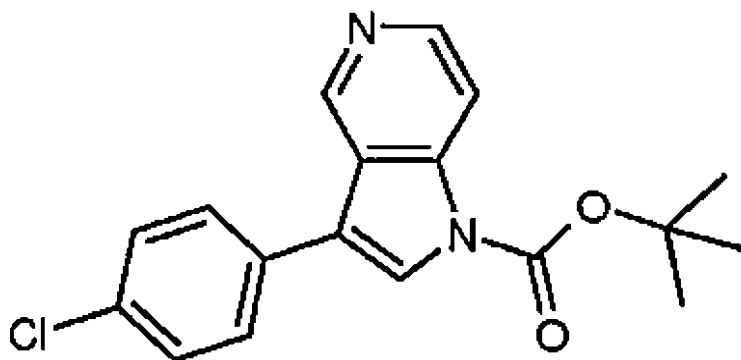
40

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 2 1】



10

【0 1 2 1】

中間体 2 (33.0 mg、0.10 mmol) を 80% ジメトキシエタン水溶液 (1 mL)、4-クロロフェニルボロン酸 (23.0 mg、0.15 mmol) および K_2CO_3 (35.0 mg、0.25 mmol) 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) (6.00 mg、0.005 mmol) を加え、混合物を 80 で 80 分間撹拌した。冷却後、水 (0.8 mL) および EtOAc (8 mL) 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 (21 mg、64%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$ 328.0979、測定値 328.0980

20

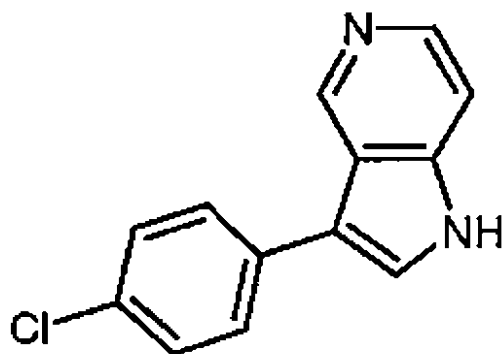
【0 1 2 2】

中間体 4

3-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン

【0 1 2 3】

【化 2 2】



30

【0 1 2 4】

中間体 3 (2.20 g、6.68 mmol) を DCM (20 mL) および TFA (10 mL、130 mmol) 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 (80 mL) 中に溶解させ、10% Na_2CO_3 水溶液 (3 × 20 mL) およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮して、表題化合物を得た (1.48 g、97%)。MS (ESI+) m/z = 229, 231.

40

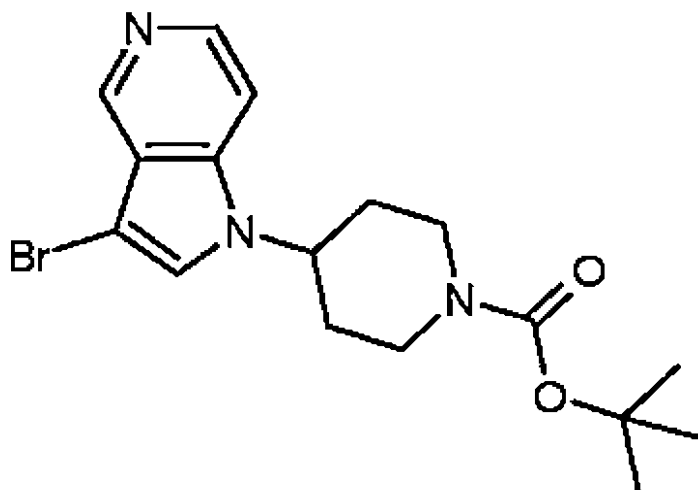
【0 1 2 5】

中間体 5

4-(3-ブロモ-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

【0 1 2 6】

【化 2 3】



10

【0127】

DMF (10 mL) 中の中間体 1 (394 mg、1.99 mmol)、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 (614 mg、2.20 mmol) および Cs_2CO_3 (1.30 g、4.00 mmol) を、80 で一晩加熱した。溶媒の大部分を蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CHCl_3 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 (260 mg、34%)。MS (ESI+) m/z = 380, 382 ($M+H$)⁺.

20

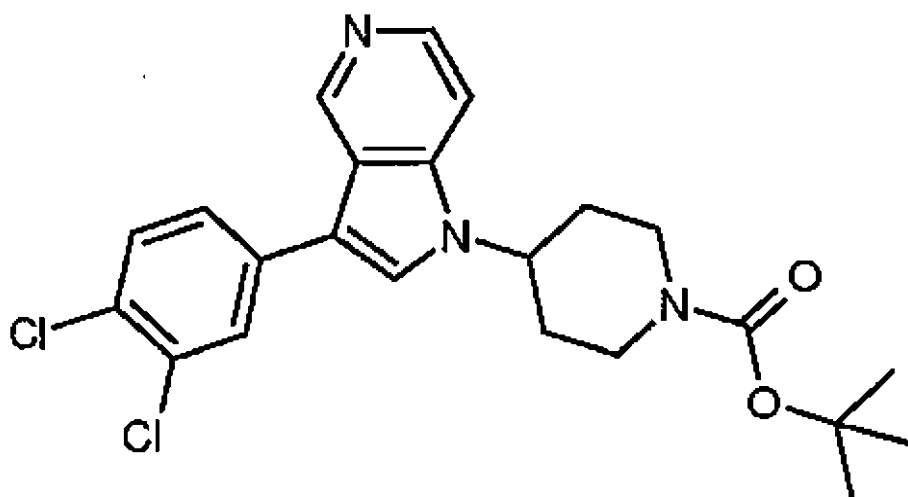
【0128】

中間体 6

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 カルボン酸 tert ブチル

【0129】

【化 2 4】



30

40

【0130】

1, 4 ジオキサン (0.8 mL) および水 (0.2 mL) 中の中間体 5 (38.0 mg、0.10 mmol)、 K_2CO_3 (34.0 mg、0.25 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (6.00 mg、0.005 mmol) および 3, 4 ジクロロフェニル ボロン酸 (23.0 mg、0.12 mmol) 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 (12 mg、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

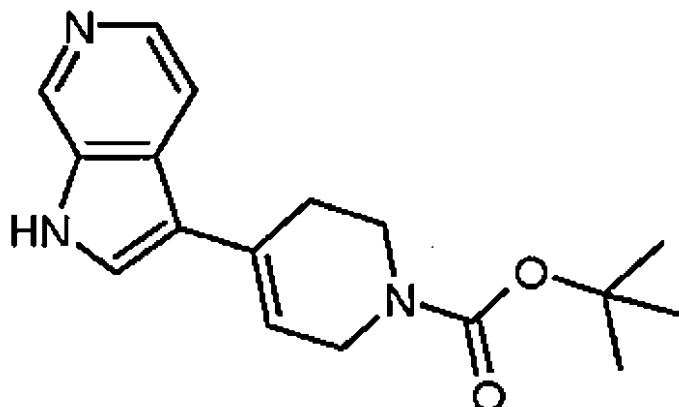
【0131】

中間体7

4 {1H ピロロ[2,3-c]ピリジン 3 イル} 1,2,3,6 テトラヒドロ
 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 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン (0.95 g、8.0
 5 mmol)、4 オキシ 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、9
 2%)。MS (ESI+) m/z = 300 (M+H)⁺。

20

【0134】

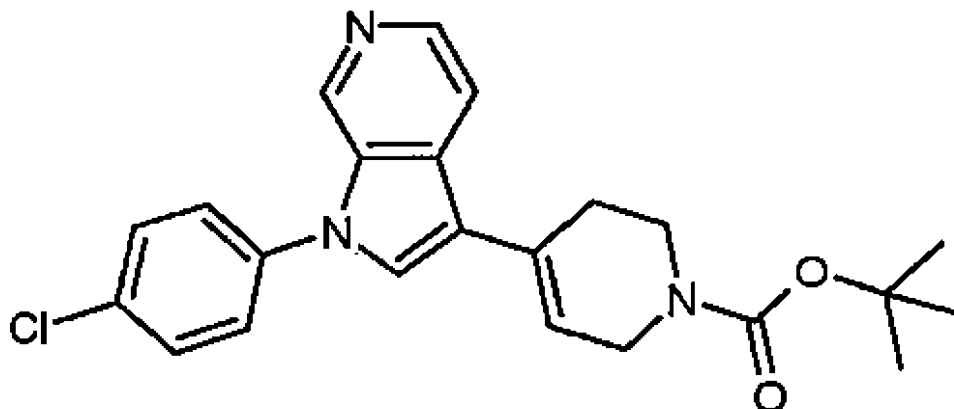
中間体8

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 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 時間撹拌した。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 . 2 0 m g 、 1 3 %) 。 MS (ESI+) $m/z = 410, 412 (M+H)^+$.

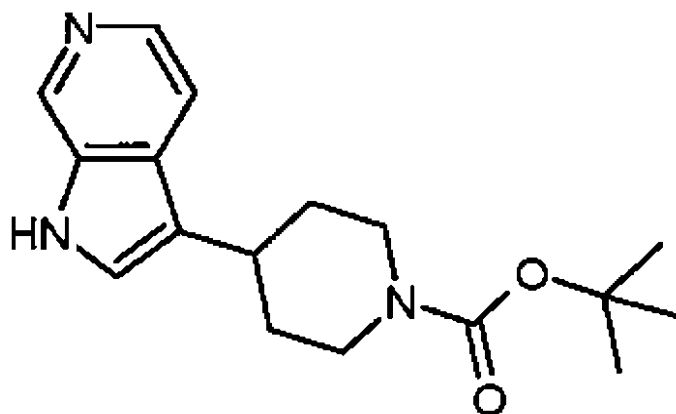
【 0 1 3 7 】

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

【 0 1 3 8 】

【 化 2 7 】



10

【 0 1 3 9 】

中間体 7 (5 9 8 m g 、 2 . 0 0 m m o l) ならびに EtOH (3 m L) およびシクロヘキセン (1 . 5 m L) 中の 1 0 % Pd / C (触媒) の懸濁液を、マイクロ波反応器中 1 5 0 で 2 5 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 (5 4 0 m g 、 8 9 %) 。 MS (ESI+) $m/z = 302 (M+H)^+$.

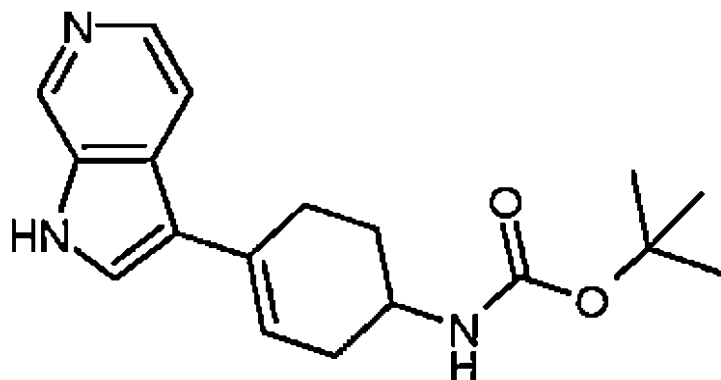
【 0 1 4 0 】

中間体 1 0

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

【 0 1 4 1 】

【 化 2 8 】



40

【 0 1 4 2 】

MeOH (1 0 m L) 中の 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン (0 . 9 5 g 、 8 . 0 5 m m o l) 、 (4 オキシシクロヘキシル) カルバミン酸 tert ブチル (1 . 8 2 g 、 8 . 5 4 m m o l) および (0 . 9 5 g 、 1 7 . 0 m m o l) の懸濁液を、一晚加熱還流した。溶液を氷水 (5 0 m L) に加え、その後 MeOH (5 0 m L) を加えた。得られた溶液を約 5 0 m L に濃縮し、DCM / MeOH (9 : 1 、 5 0 m L) 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 . 9 6 g 、 7 8 %) 。 MS (ESI+) $m/z = 314 (M+H)^+$.

50

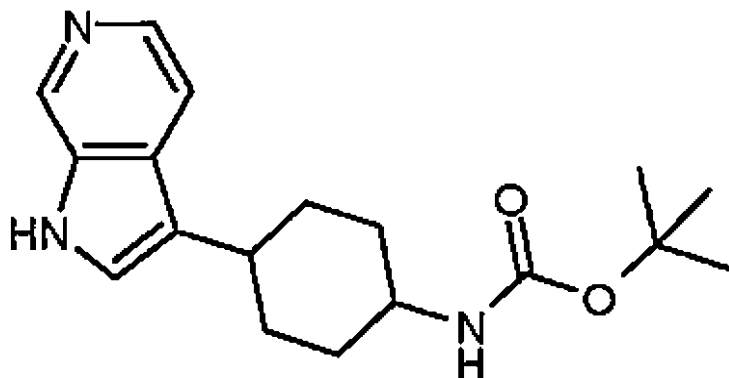
【 0 1 4 3 】

中間体 1 1

N (4 { 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン 3 イル } シクロヘキシル) カルバ
 ミン酸 t e r t ブチル

【 0 1 4 4 】

【 化 2 9 】



10

【 0 1 4 5 】

E t O H (2 . 5 m L) およびシクロヘキセン (1 m L) 中の中間体 1 0 (2 3 5 m g
 、 0 . 7 5 m m o l) および 1 0 % P d / C (触媒) の懸濁液を、マイクロ波反応器中 1
 4 0 で 2 0 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 (2 2 9 m g 、 9 7 %) 。 MS (ESI+) m / z = 316 (M + H) ⁺ .

20

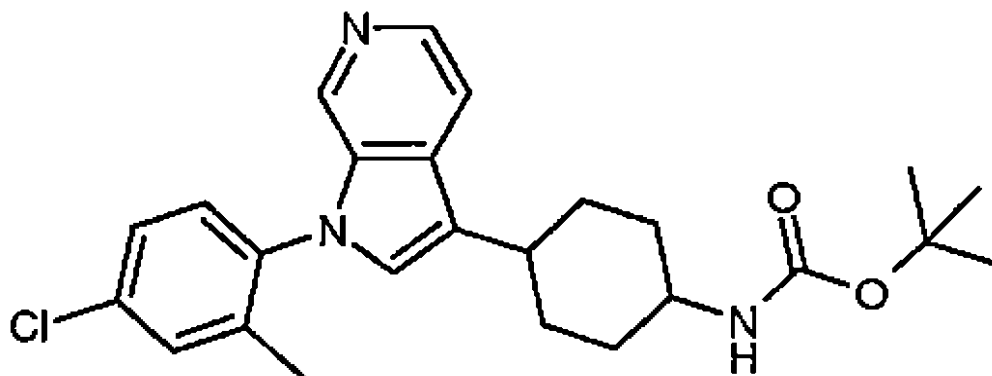
【 0 1 4 6 】

中間体 1 2

N { 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 } シクロヘキシル } カルバミン酸 t e r t ブチル

【 0 1 4 7 】

【 化 3 0 】



30

【 0 1 4 8 】

D C M (1 m L) 中の中間体 1 1 (3 2 . 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 (4 クロロ
 2 メチルフェニル) ボロン酸 (1 7 . 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 酢酸銅 (I I)
 (1 8 . 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) およびトリエチルアミン (2 0 . 0 m g 、 0 . 2 0
 m m o l) の懸濁液を、72時間撹拌した。混合物を濃縮し、その後分取 H P L C 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 . 3 0 m g 、 2 . 9 %) 。 MS
 (ESI+) m / z = 440, 442 (M + H) ⁺ .

40

【 0 1 4 9 】

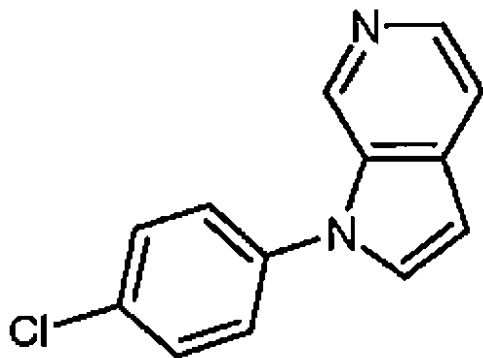
中間体 1 3

1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン

【 0 1 5 0 】

50

【化 3 1】



10

【0151】

1,4 ジオキサン (15 mL) 中の 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン (1.18 g、10.0 mmol)、1 ブロモ 4 クロロベンゼン (2.87 g、15.0 mmol)、ヨウ化銅 (I) (95.0 mg、0.50 mmol)、 K_3PO_4 (4.46 g、21.0 mmol) およびトランス ジアミノシクロヘキサン (250 μ L、2.00 mmol) 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 (2.08 g、90%)。MS (ESI+) m/z = 229, 231 ($M+H$)⁺.

20

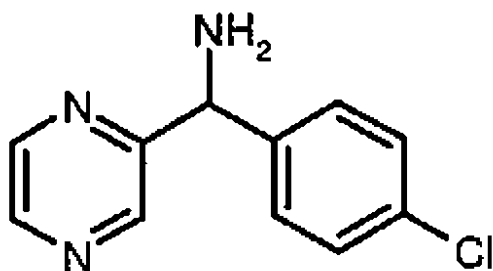
【0152】

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 3 2】



30

【0154】

ピラジン 2 カルボニトリル (10.5 g、100 mmol) を、0 の PhMe (100 mL) 中に溶解させ、4 クロロフェニルマグネシウムブロミド (100 mL、Et₂O 中 1.0 M、100 mmol) 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、 $NaBH_4$ (7.58 g、201 mmol) および $tBuOH$ (100 mL) を加えた。反応混合物を 60 に 18 時間温め、1 M $NaOH$ 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 ($MgSO_4$)、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: NH_3 200: 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 (7.46 g、34%)。MS (ESI+) m/z = 220.0 ($M+H$)⁺.

40

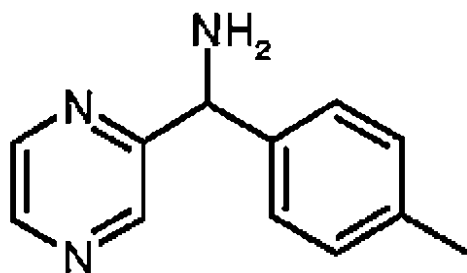
【0155】

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 3 3】



【 0 1 5 7 】

10

表題化合物を、中間体 1 4 と同様に、4 クロロフェニルマグネシウムブロミドの代わりに p トルイルマグネシウムブロミドを用いて、未精製の褐色油状物質として調製した (8 9 0 m g 、 9 %)。

【 0 1 5 8 】

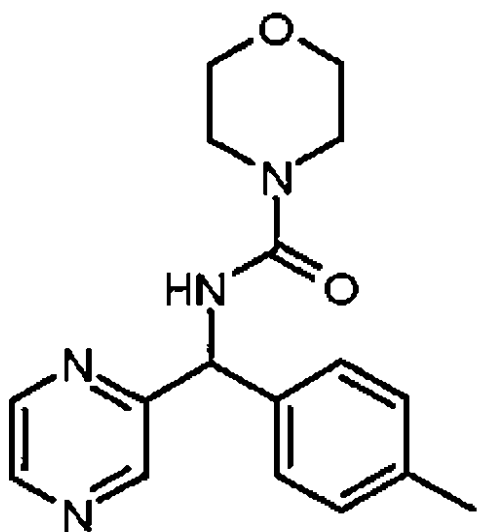
中間体 1 6

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

【 0 1 5 9 】

【化 3 4】

20



30

【 0 1 6 0 】

中間体 1 5 (8 9 0 m g 、 4 . 4 7 m m o l) および D I P E A (0 . 9 3 m L 、 5 . 3 6 m m o l) を D C M (2 0 m L) に溶解させた。4 モルホリンカルボニルクロリド (0 . 5 6 m L 、 4 . 9 1 m m o l) を加え、反応混合物を 2 日間攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、1 M 塩酸および 1 M Na_2CO_3 水溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) 、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 (D C M 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 (6 9 0 、 4 9 % m g) 。 MS (ESI+) $m/z = 313.5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ .

40

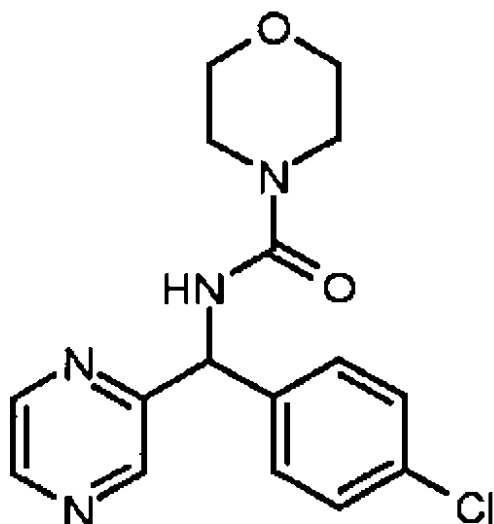
【 0 1 6 1 】

中間体 1 7

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

【 0 1 6 2 】

【化 3 5】



10

【0163】

中間体14 (1.83 g、8.33 mmol) および DIPEA (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日間撹拌した。反応混合物をDCM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褐色の固体として得た (2.55 g、92%)。MS (ESI+) $m/z = 333.0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

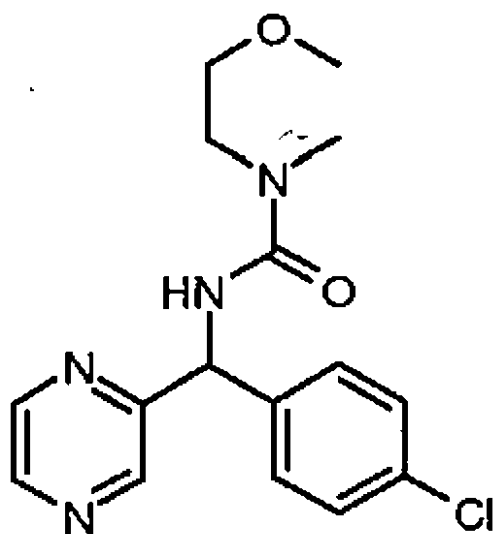
【0164】

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 3 6】



30

40

【0166】

N-(2-メトキシエチル)メチルアミン (203 mg、2.28 mmol) を0のDCM (10 mL) に溶解させ、DIPEA (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時間撹拌した。DCM (10 mL) 中の中間体14 (500 mg、2.28 mmol) およびDIPEA (417 μL 、2.39 mmol) の溶液を加え、反応混合物を室温で64時

50

間攪拌した。反応混合物をDCM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。

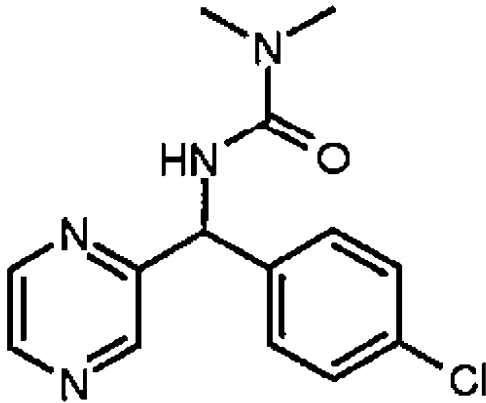
【0167】

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-ジメチル尿素

【0168】

【化37】



10

20

【0169】

中間体14 (440 mg、2.00 mmol) および DIPEA (0.42 mL、2.40 mmol) を DCM (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DCM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+) $m/z = 291.3$ ($\text{M}+\text{H}^+$)。

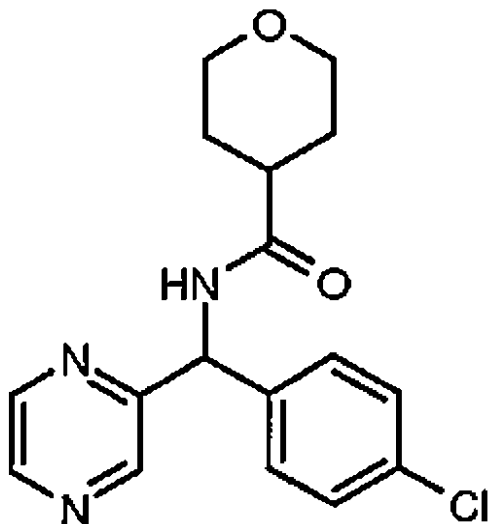
【0170】

中間体20

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

【0171】

【化38】



40

50

【 0 1 7 2 】

中間体 1 4 (4 9 0 m g 、 2 . 2 3 m m o l) 、 テトラヒドロピラン 4 カルボン酸 (3 1 9 m g 、 2 . 4 5 m m o l) および D I P E A (0 . 4 3 m L 、 2 . 2 3 m m o l) を D M F (1 0 m L) に溶解させ、 H B T U (9 3 0 m g 、 2 . 4 5 m m o l) 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 E t O A c 中に溶解させ、 1 M 塩酸および 1 M 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淡褐色のゴム状物質として得た (5 1 4 m g 、 6 9 %) 。 MS (ESI+) $m/z = 332.4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ .

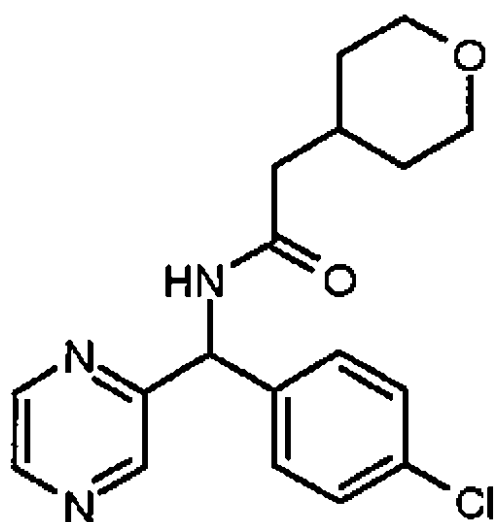
【 0 1 7 3 】

中間体 2 1

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

【 0 1 7 4 】

【 化 3 9 】



【 0 1 7 5 】

表題化合物を、中間体 2 0 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 (4 1 9 m g 、 5 3 %) 。 MS (ESI+) $m/z = 346.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ .

【 0 1 7 6 】

中間体 2 2

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

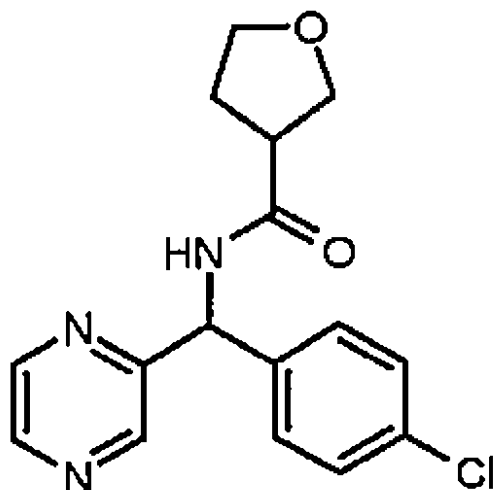
【 0 1 7 7 】

10

20

30

【化 4 0】



10

【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】

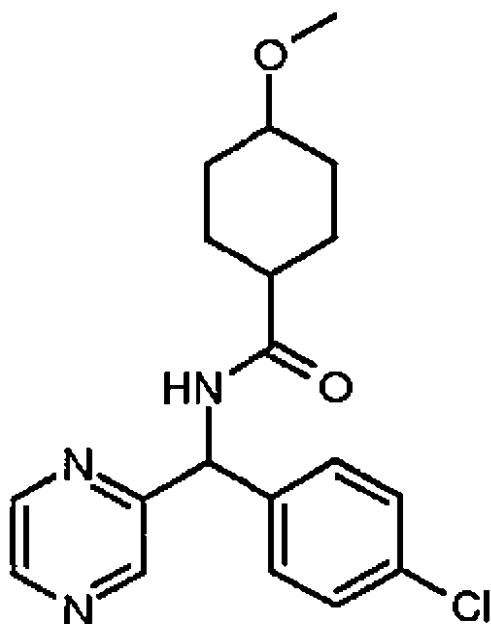
20

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 4 1】



30

40

【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】

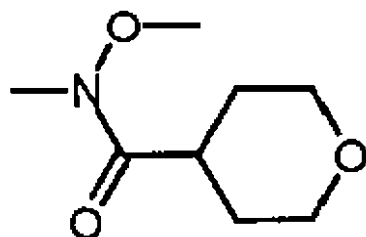
中間体24

N-メトキシ-N-メチルオキサン-4-カルボキサミド

50

【 0 1 8 3 】

【 化 4 2 】



【 0 1 8 4 】

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 mmol) 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)⁺.

【 0 1 8 5 】

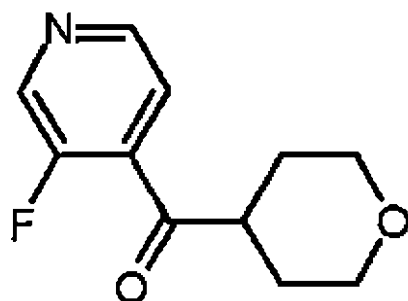
中間体 2 5

3-フルオロ-4-[(オキサン-4-イル)カルボニル]ピリジン

20

【 0 1 8 6 】

【 化 4 3 】



30

【 0 1 8 7 】

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 mmol) 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 2 4 (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

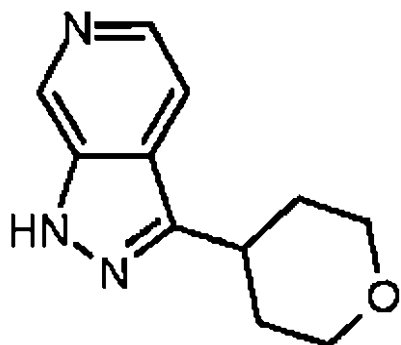
【 0 1 8 8 】

中間体 2 6

3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【 0 1 8 9 】

【化 4 4】



10

【 0 1 9 0】

中間体 25 (255 mg、1.22 mmol) およびヒドラジン-水和物 (134 mg、2.68 mmol) を、NMP (3 mL) 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 (245 mg、99%)。LCMS (ES⁺): 204.1 (M+H)⁺.

【 0 1 9 1】

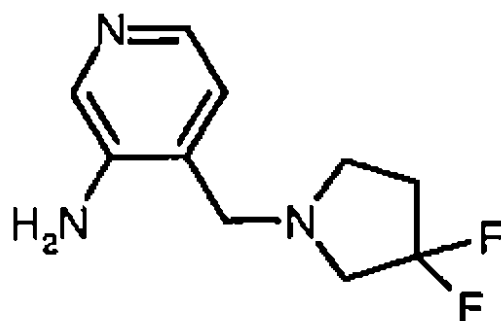
中間体 27

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

【 0 1 9 2】

【化 4 5】



30

【 0 1 9 3】

3-アミノピリジン-4-カルバルデヒド (250 mg、2.05 mmol) を DCM (4 mL) および MeOH (4 mL) に溶解させ、3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩 (353 mg、2.46 mmol) および NaBH(OAc)₃ (521 mg、2.46 mmol) を加えた。反応混合物を 18 時間攪拌し、水 (5 mL) でクエンチし、溶媒を真空中で除去した。残渣を DCM (20 mL) に溶解させ、Na₂CO₃ 飽和水溶液 (5 mL) で洗浄した。水相を DCM (3 × 20 mL) 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 (246 mg、56%)。LCMS (ES⁺): 214.0 (M+H)⁺.

40

【 0 1 9 4】

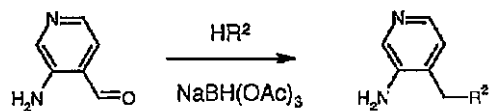
中間体 28 ~ 50

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)。

【 0 1 9 5】

【表 1】

表 1 : ピリジン-3-アミノ中間体の調製

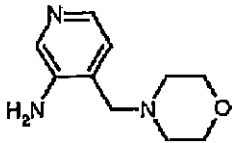
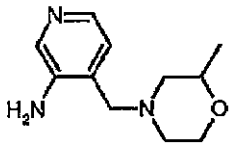
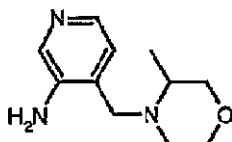
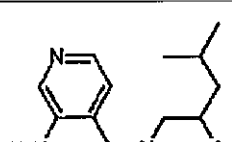
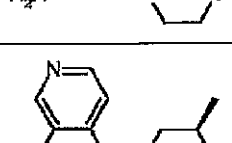
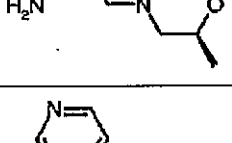
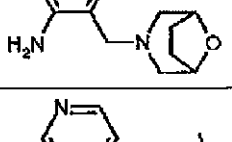
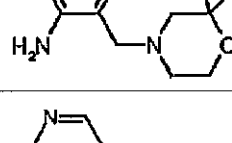


中間体	構造	粗収量	LCMS (ES ⁺)	中間体名
28		58%	194.1 (M+H) ⁺	1 - [(3 - アミノピリジン - 4 - イル) メチル] ピロリジン - 3 - オール
29		67%	208.0 (M+H) ⁺	4 - [(3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 3 - アミン
30		48%	192.1 (M+H) ⁺	4 - (ピペリジン - 1 - イル メチル) ピリジン - 3 - アミン
31		63%	228.0 (M+H) ⁺	4 - [(4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) メチル] ピリジン - 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

【 0 1 9 6 】

【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

【 0 1 9 7 】

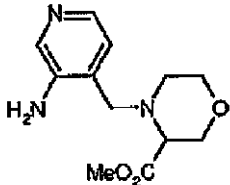
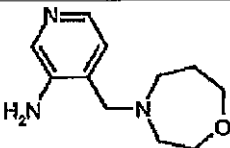
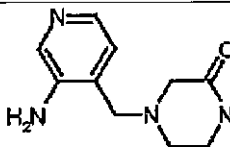
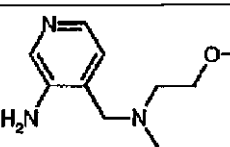
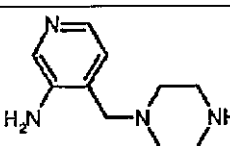
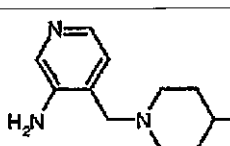
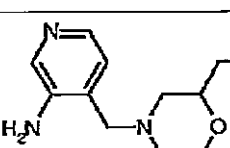
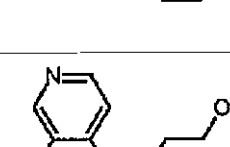
10

20

30

【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 tert - 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 tert - 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 tert - ブチル
50		79%	182.1 (M+H) ⁺	4 - {[(2 - メトキシメチル) アミノ] メチル} ピリジン - 3 - アミン

【0198】

中間体 5 1

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 tert ブチル

【0199】

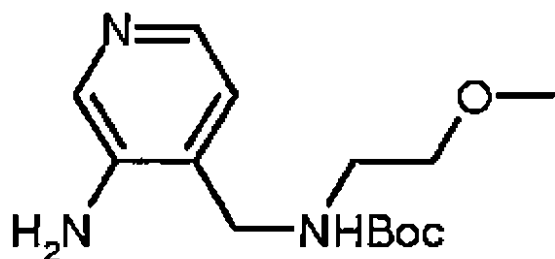
10

20

30

40

【化 4 6】



【 0 2 0 0】

10

中間体 5 0 (2 9 3 m g、1 . 6 2 m m o l) を、D C M (2 0 m L) に溶解させ、二炭酸ジ tert ブチル (3 8 8 m g、1 . 7 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌し、 Na_2CO_3 飽和水溶液 (2 0 m L) 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 (3 6 6 m g、8 1 %)。LCMS (ES^+) : 282.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【 0 2 0 1】

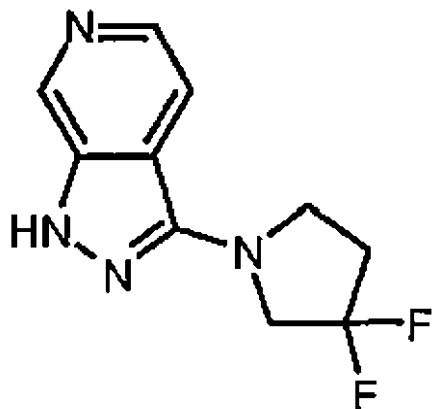
中間体 5 2

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

【 0 2 0 2】

20

【化 4 7】



30

【 0 2 0 3】

中間体 2 7 (2 4 6 m g、1 . 1 5 m m o l) を A c O H (1 4 m L) に溶解させ、水 (1 2 1 μ L) 中の NaNO_2 (7 9 . 6 m g、1 . 1 5 m m o l) 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 E t O A c (2 0 m L) に溶解させ、 Na_2CO_3 飽和水溶液 ($2 \times 1 0$ m L) 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 (1 8 2 m g、7 0 %)。LCMS (ES^+) : 225.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

【 0 2 0 4】

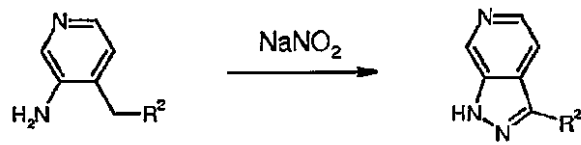
中間体 5 3 ~ 7 5

中間体 5 3 ~ 7 5 を、中間体 5 2 と同様に、中間体 2 9 ~ 4 9 および 5 1 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)。

【 0 2 0 5】

【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
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
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

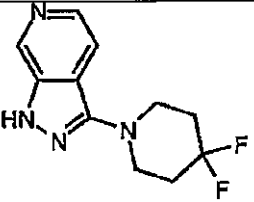
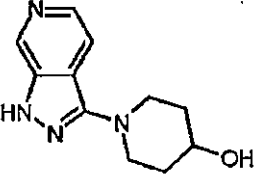
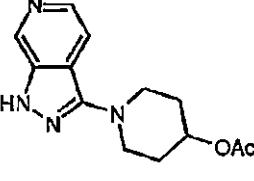
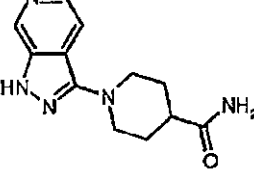
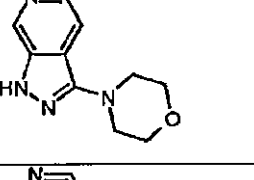
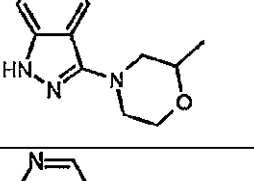
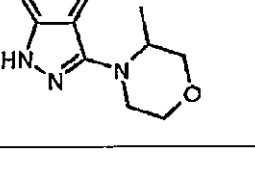
【0206】

10

20

【表 5】

表 2-2

56		31	70%	239.0 (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
57		32	60%	219.1 (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
58		33	69%	261.1 (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
59		34	52%	246.0 (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
60		35	53%	205.1 (M+H) ⁺	4-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル}モルホリン
61		36	75%	219.1 (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
62		37	66%	219.1 (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

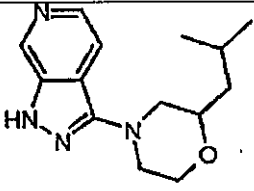
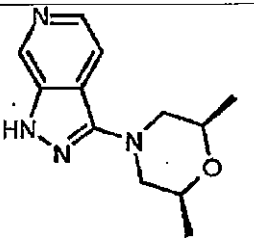
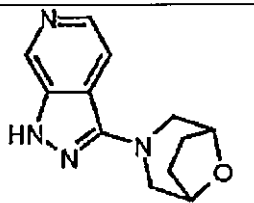
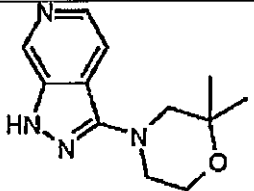
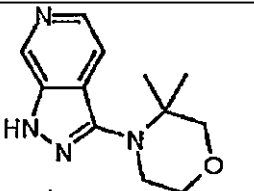
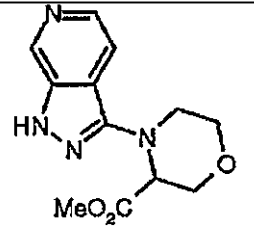
30

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

【 0 2 0 8 】

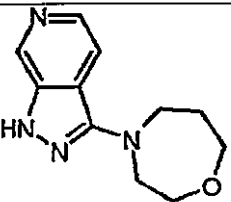
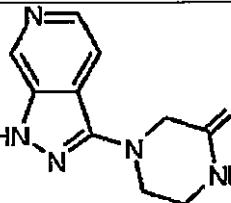
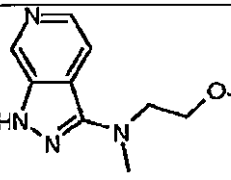
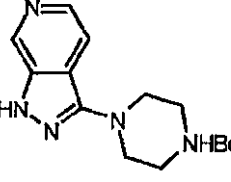
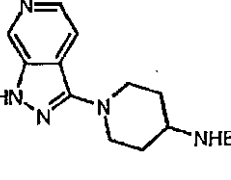
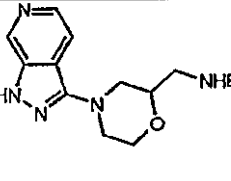
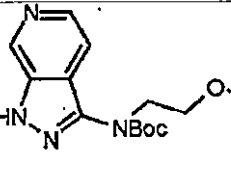
10

20

30

【表 7】

表 2-4

69		44	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		45	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
71		46	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		47	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
73		48	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		49	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
75		51	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

【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】

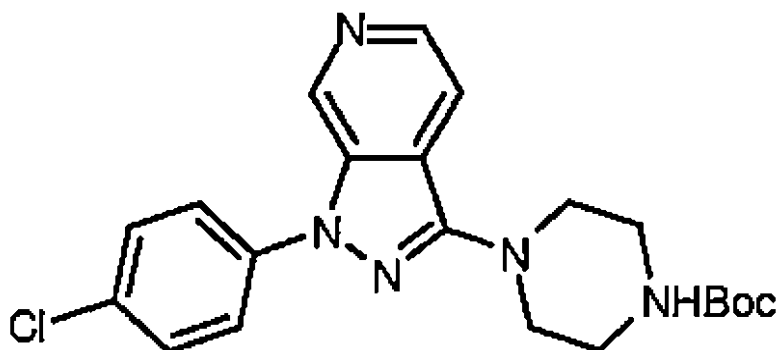
10

20

30

40

【化 4 8】



10

【0 2 1 1】

中間体 7 2 (4 0 0 m g 、 1 . 3 2 m m o l) を D M F (3 . 6 m L) に溶解させ、1-クロロ-4-ヨードベンゼン (3 7 7 m g 、 1 . 5 8 m m o l) 、 N , N ' -ジメチルエチレンジアミン (2 8 . 4 μ L 、 0 . 2 6 m m o l) 、 K_3PO_4 (5 8 8 m g 、 2 . 7 7 m m o l) および CuI (2 5 . 1 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 下置き、マイクロ波中 1 4 0 $^{\circ}$ C で 2 0 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 (1 3 8 m g 、 2 5 %) 。 LCMS (ES⁺): 414.0 (M+H)⁺。

【0 2 1 2】

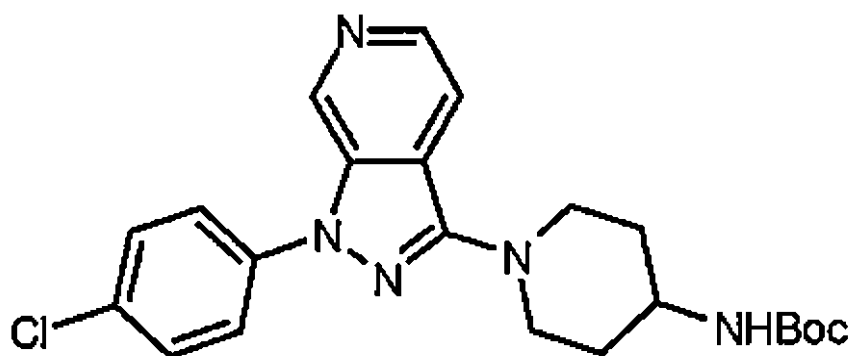
20

中間体 7 7

N - { 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 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル

【0 2 1 3】

【化 4 9】



30

【0 2 1 4】

中間体 7 7 を、中間体 7 6 と同様に、中間体 7 2 の代わりに中間体 7 3 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

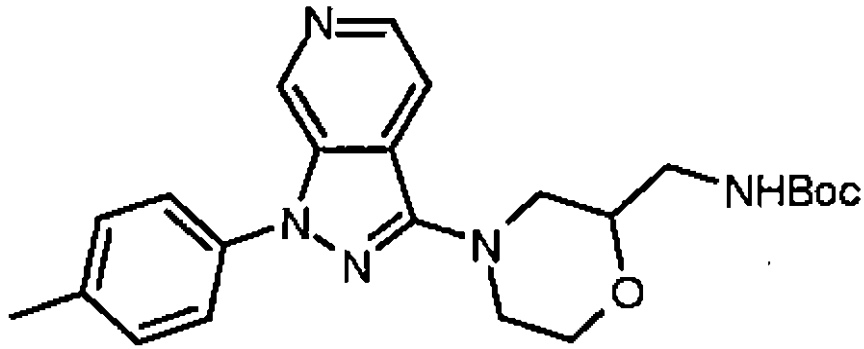
【0 2 1 5】

中間体 7 8

N - ({ 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 - 2 - イル } メチル) カルバミン酸 tert - ブチル

【0 2 1 6】

【化50】



10

【0217】

中間体78を、中間体76と同様に、中間体72の代わりに中間体74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】

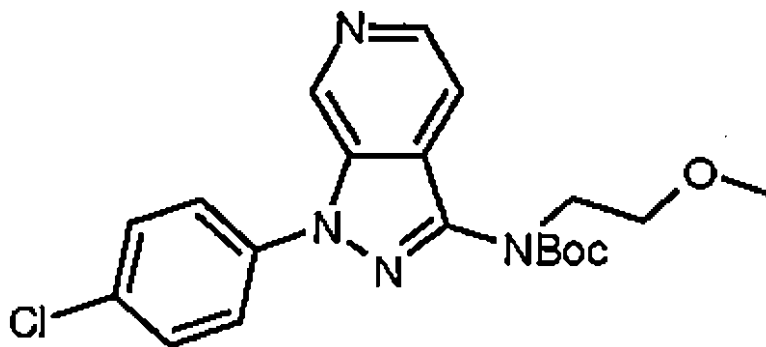
中間体79

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

20

【0219】

【化51】



30

【0220】

中間体79を、中間体76と同様に、中間体72の代わりに中間体75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】

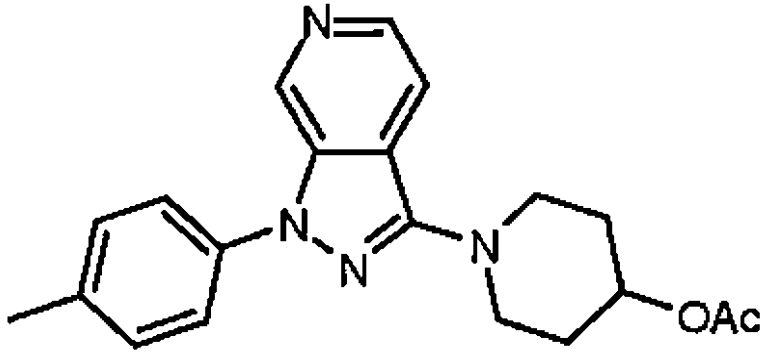
中間体80

酢酸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-イル

40

【0222】

【化 5 2】



10

【 0 2 2 3】

中間体 8 0 を、中間体 7 6 と同様に、中間体 7 2 の代わりに中間体 5 8 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 (3 0 %)。LCMS (ES⁺): 351.0 (M+H)⁺

【 0 2 2 4】

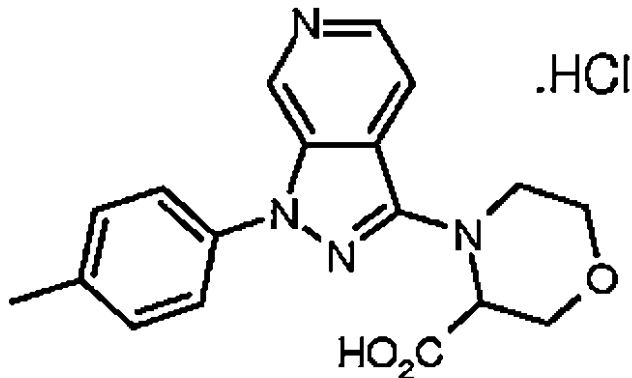
中間体 8 1

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

【 0 2 2 5】

【化 5 3】



30

【 0 2 2 6】

実施例 6 6 (1 . 0 0 g、2 . 8 4 m m o l) を T H F / 水 (1 6 m L、1 : 1) に溶解させ、水酸化リチウム水和物 (2 6 2 m g、6 . 2 4 m m o l) を加え、反応混合物を 3 時間攪拌した。T H F を真空中で除去し、得られた水溶液を 1 M 塩酸 (約 5 m L) で p H 1 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 (2 8 . 3 m g、2 . 7 %)。LCMS (ES⁺): 338.9 (M+H)⁺. H P L C (方法 B) : R f 4 . 4 0 分間、純度 9 7 %

40

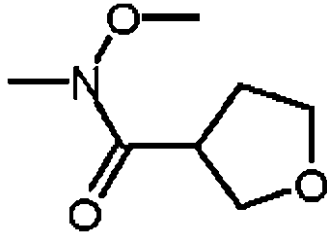
【 0 2 2 7】

中間体 8 2

N メトキシ N メチルオキシラン 3 カルボキサミド

【 0 2 2 8】

【化 5 4】



【 0 2 2 9】

テトラヒドロ 3 フロ酸 (412 μ L、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、ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (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、 NH_4Cl 飽和水溶液 (20 mL) および Na_2CO_3 飽和水溶液 (20 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、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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

【 0 2 3 0】

中間体 83 ~ 85

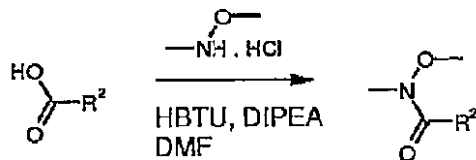
中間体 83 ~ 85 を、中間体 82 と同様に、N, O ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を適切なカルボン酸と反応させることにより調製した (下記の表 3 参照)。

20

【 0 2 3 1】

【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 ($\text{M}+\text{Na}$) ⁺	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 ($\text{M}+\text{Na}$) ⁺	(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 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	N-メトキシ-N-メチル-6-オキシピペリジン-3-カルボキサミド

30

40

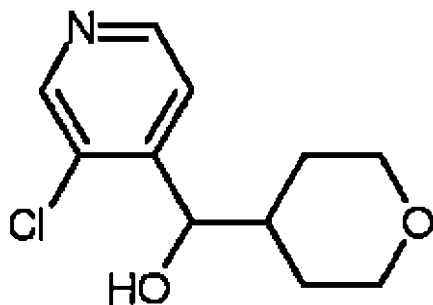
【 0 2 3 2】

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

【 0 2 3 3】

【化 5 5】



10

【0 2 3 4】

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-ピリダルデヒド (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 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

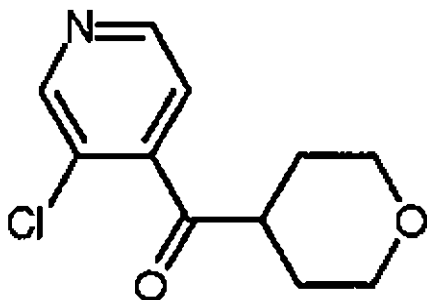
【0 2 3 5】

中間体 8 7

3-クロロ-4-[(オキサン-4-イル)カルボニル]ピリジン

【0 2 3 6】

【化 5 6】



30

【0 2 3 7】

中間体 8 6 (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

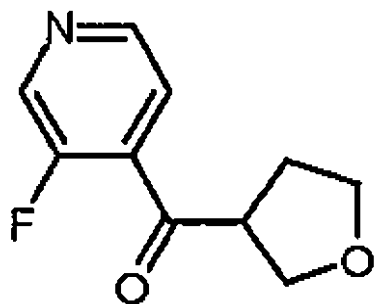
【0 2 3 8】

中間体 8 8

3-フルオロ-4-[(オキソラン-3-イル)カルボニル]ピリジン

【0 2 3 9】

【化 57】



10

【0240】

ジイソプロピルアミン (605 μ l、4.30 mmol) を THF (8 mL) に溶解させ、 -78°C 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°C に冷却した。3-フルオロピリジン (370 μ 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-メトキシ-N-メチルオキサラン-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 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【0241】

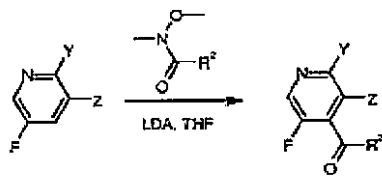
中間体 89 ~ 93

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
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
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

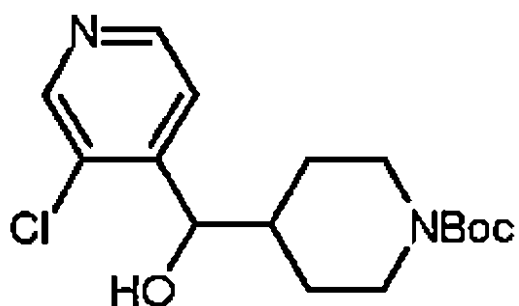
【0243】

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】

10

20

30

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 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 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 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 x 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

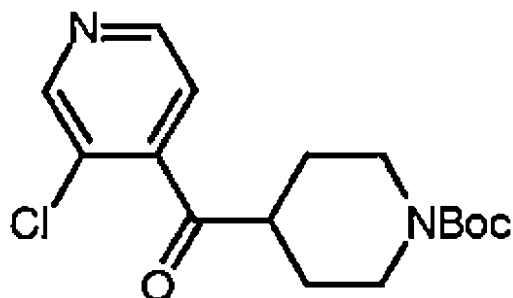
【0246】

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】



20

【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)⁺.

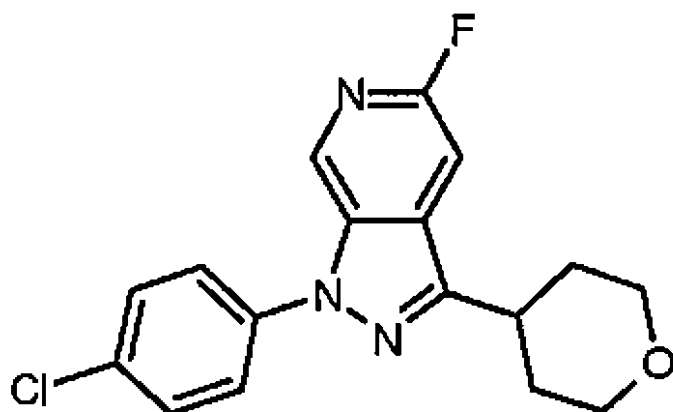
【0249】

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】



40

【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 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)⁺.

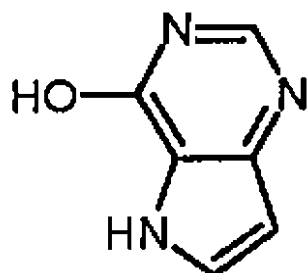
【0252】

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 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

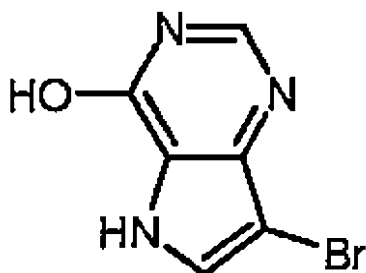
【0255】

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 時間撹拌した。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

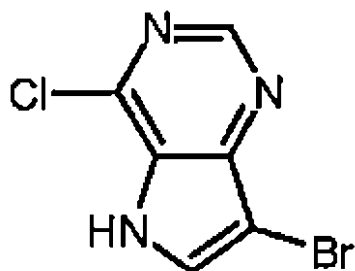
【0258】

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 6 3】



【 0 2 6 0】

10

中間体 98 (1.30 g、6.07 mmol) を POCl_3 (60 mL) に懸濁させ、 115°C 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 K_2CO_3 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 (MgSO_4)、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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 6 1】

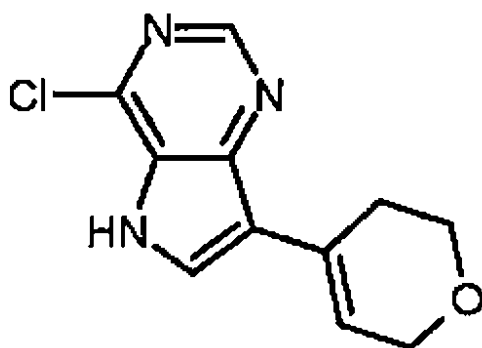
中間体 100

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

【 0 2 6 2】

20

【化 6 4】



30

【 0 2 6 3】

中間体 99 (500 mg、2.15 mmol) を THF (30 mL) に溶解させ、 -78°C 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°C で 5 分間撹拌した。THF (10 mL) 中のオキサノ 4 オン (1.08 g、10.8 mmol) 溶液を加え、反応混合物を -78°C で 30 分間撹拌し、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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 2 6 4】

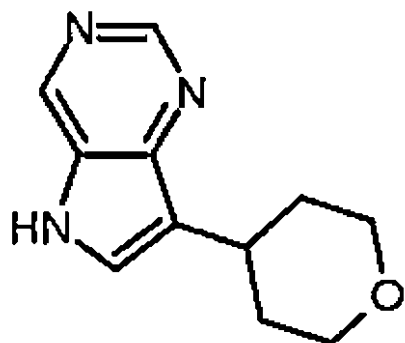
40

中間体 101

7 (オキサノ 4 イル) 5 H ピロロ [3, 2 d] ピリミジン

【 0 2 6 5】

【化 6 5】



10

【 0 2 6 6】

中間体 1 0 0 (5 1 3 m g、2 . 1 8 m m o l) を E t O H (4 m L) に溶解させ、シクロヘキセン (1 m L) および C (触媒) 上の 5 m o l % P d を加えた。反応混合物を、マイクロ波を用いて 1 5 0 で 3 0 分間加熱し、セライト濾過し、固体を M e O H (1 0 0 m L) 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 (5 2 . 0 m g、1 2 %)。LCMS (ES⁺): 204.0 (M+H)⁺.

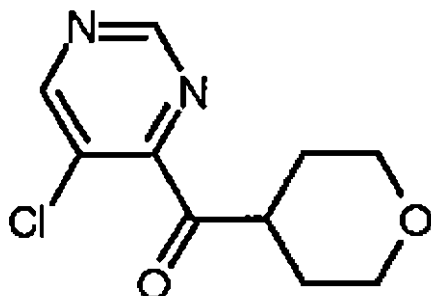
【 0 2 6 7】

中間体 1 0 2

(5 - クロロピリミジン - 4 - イル) (オキサン - 4 - イル) メタノン

【 0 2 6 8】

【化 6 6】



30

【 0 2 6 9】

中間体 1 0 2 を、中間体 2 5 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 (6 1 %)。L、MS (ES⁺): 227.0 (M+H)⁺.

【 0 2 7 0】

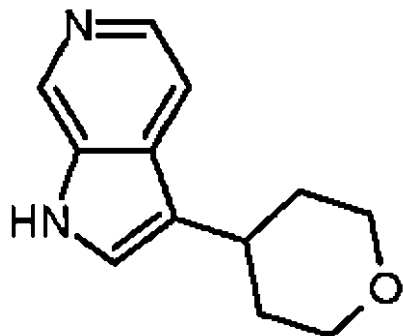
中間体 1 0 3

3 (オキサン 4 イル) 1 H ピロロ [2 , 3 c] ピリジン

【 0 2 7 1】

40

【化 6 7】



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、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (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 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 (MgSO_4)、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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

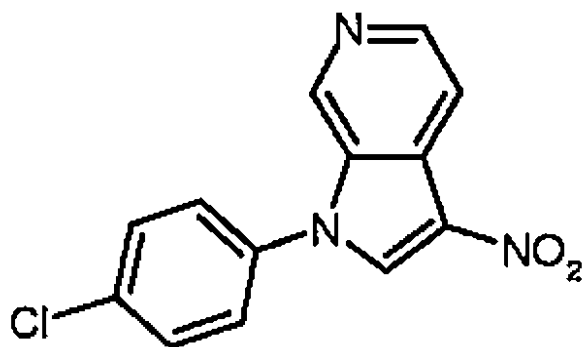
【0273】

中間体 104

1 (4 クロロフェニル) 3 ニトロ 1H ピロロ[2,3 c]ピリジン

【0274】

【化 6 8】



30

【0275】

中間体 13 (1.54 g、6.74 mmol) を 0 の硫酸 (5.85 mL) に分割添加した。反応混合物を 55 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 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

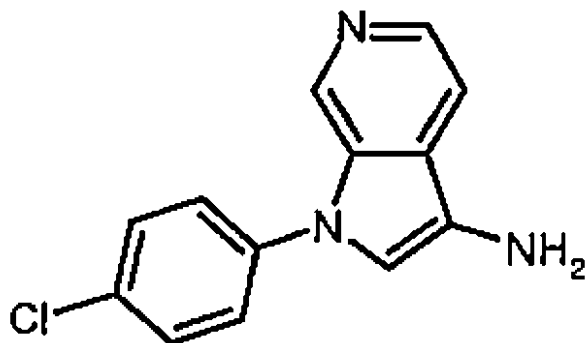
【0276】

中間体 105

1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3 c]ピリジン 3 アミン

【0277】

【化 6 9】



10

【0278】

中間体 104 (900 mg、3.29 mmol) を EtOAc / EtOH (130 mL、1:1) に溶解させ、Thales H Cube (0.5 mL / 分、70 パール) を用い、10% Ru / C 上で、70 °C 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ーで精製して、表題化合物を褐色のゴム状物質として得た (156 mg、20%)。LCMS (ES⁺): 244.0 (M+H)⁺.

【0279】

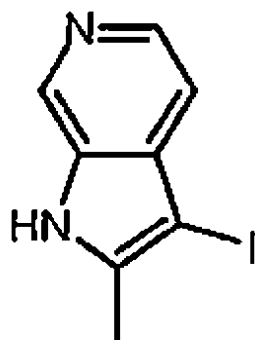
中間体 106

3 ヨード 2 メチル 1H ピロロ[2,3-c]ピリジン

20

【0280】

【化 7 0】



30

【0281】

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

40

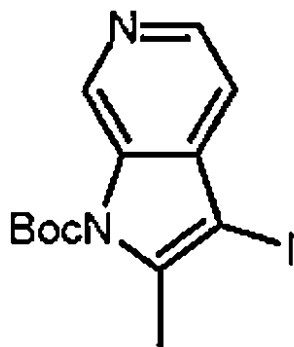
【0282】

中間体 107

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

【0283】

【化 7 1】



10

【0284】

中間体 106 (317 mg、1.23 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させ、4 ジメチルアミノピリジン (15.0 mg、0.12 mmol) および二炭酸ジ tert ブチル (295 mg、1.35 mmol) を加え、反応物を一晩撹拌した。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 (369 mg、84%)。LCMS (ES⁺): 358.9 (M+H)⁺.

【0285】

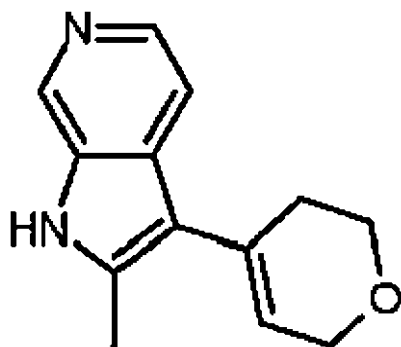
中間体 108

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

20

【0286】

【化 7 2】



30

【0287】

中間体 107 (369 mg、1.03 mmol)、4 (4, 4, 5, 5 テトラメチル 1, 3, 2 ジオキサボロラン 2 イル) 3, 6 ジヒドロ 2 h ピラン (260 mg、1.24 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (95.2 mg、0.08 mmol) および Na₂CO₃ (328 mg、3.09 mmol) を、ジオキサン (2 mL) および水 (2 mL) 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 (161 mg、73%)。LCMS (ES⁺): 215.1 (M+H)⁺.

40

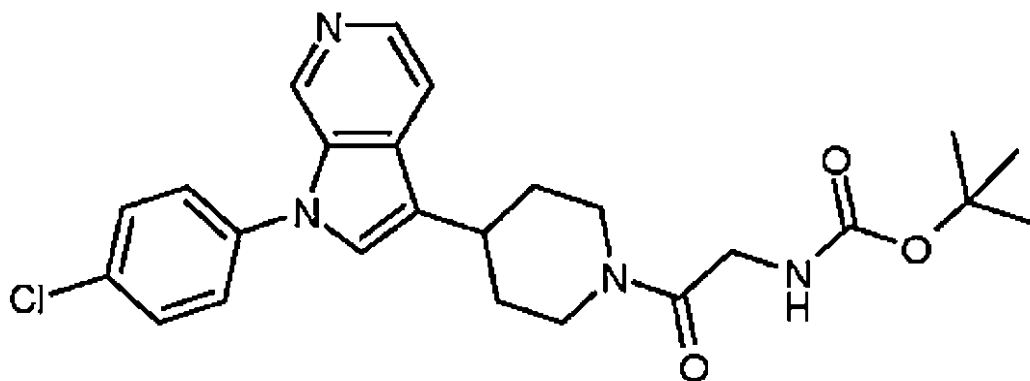
【0288】

中間体 109

N (2 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H 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 7 3】



10

【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、一晩撹拌した。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 $C_{25}H_{29}ClN_4O_3$ 468.1928、測定値 468.1936。HPLC (方法 A) : Rf 1.89 分間、純度 97%。

20

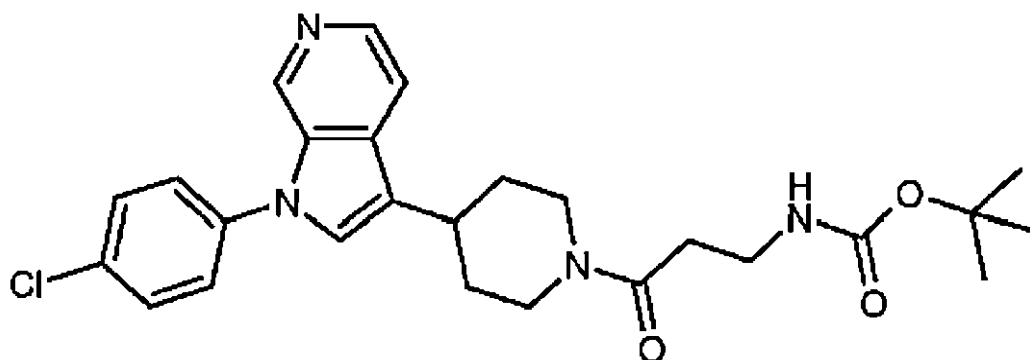
【0291】

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 7 4】



30

【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、一晩撹拌した。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 $C_{26}H_{31}ClN_4O_3$ 482.2085、測定値 482.2097。HPLC (方法 A) : Rf 1.88 分間、純度 99%。

40

【0294】

中間体 111

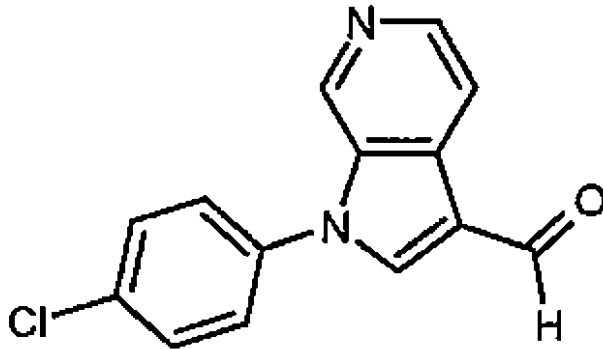
1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルバルデヒ

50

ド

【 0 2 9 5 】

【 化 7 5 】



10

【 0 2 9 6 】

中間体 13 (229 mg、1.00 mmol) を乾燥 DMF (770 μ L、10.0 mmol) に溶解させ、氷浴中で冷却した。塩化ホスホリル (920 μ L、10.0 mmol) 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 で 6 時間加熱した。冷却後、反応混合物を 10% Na_2CO_3 水溶液 (30 mL) に滴加した。形成した沈殿物を濾取し、水 (3 \times 5 mL) 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 (240 mg) として得た。少量の試料 (12 mg) 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 (3.80 mg、30%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ 256.0403、測定値 256.0413。HPLC (方法 A) : Rf 1.30 分間、純度 100%。

20

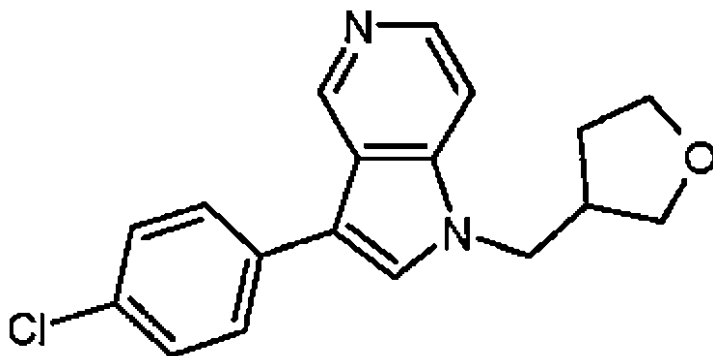
【 0 2 9 7 】

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) 1 H ピロロ [3, 2 c] ピリジン

【 0 2 9 8 】

【 化 7 6 】



30

【 0 2 9 9 】

中間体 4 (46.0 mg、0.20 mmol)、メタンスルホン酸テトラヒドロフラン 3 イルメチル (54.0 mg、0.30 mmol) および Cs_2CO_3 (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 (CH_3Cl 中 4% MeOH) で精製し、表題化合物を得た (41.0 mg、66%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ 312.1029、測定値 312.1036。HPLC (方法 A) : Rf 1.75 分間、純度 100%。

40

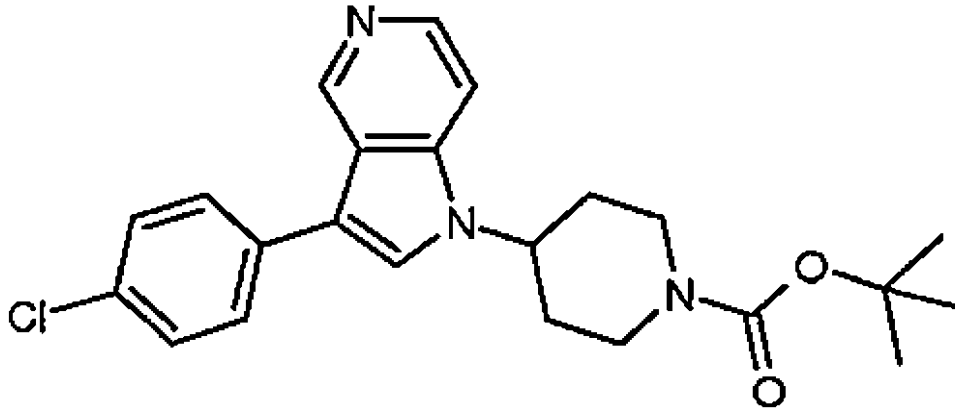
【 0 3 0 0 】

実施例 2

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]

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 (46.0 mg、0.2 mmol)、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 (60.0 mg、0.30 mmol) および CS_2CO_3 (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 (CH_3Cl 中
 で3% MeOH) で精製し、表題化合物を得た (11.0 mg、13%)。HRMS (ESI+): 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 411.1714、測定値 411.1717。HPLC (方法A): Rf 2.19 分間、純度 98%。

20

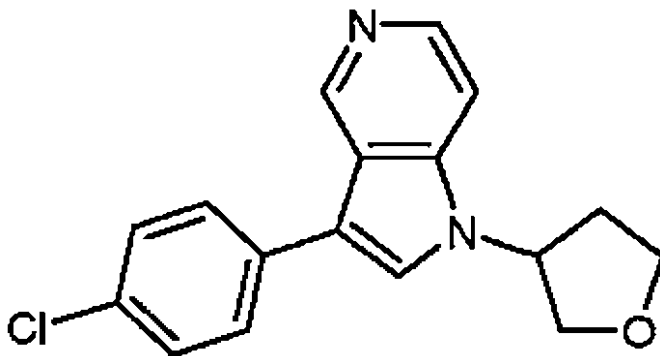
【0303】

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, 2
 c]ピリジン

【0304】

【化78】



30

40

【0305】

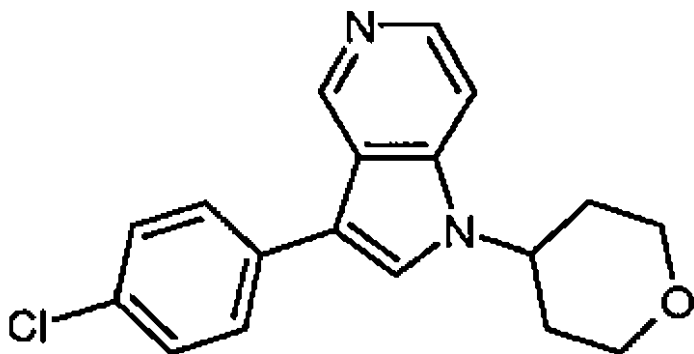
中間体4 (66.0 mg、0.29 mmol)、メタンスルホン酸テトラヒドロフラン
 3 イル (50.0 mg、0.30 mmol) および Cs_2CO_3 (98.0 mg、0
 .30 mmol) を DMF (2 mL) と混合し、80 で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ
 、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH_3Cl 中3% MeOH) と、続く分取 HPLC
 で精製し、表題化合物を得た (14.5 mg、17%)。HRMS (ESI+): 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ 298.0873、測定値 298.0880。HPLC
 (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 2 H
ピラン 4 イル (54.0 mg、0.30 mmol) および Cs_2CO_3 (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 (CH_3Cl 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ 312.1029、測定値 312.1036
。HPLC (方法 A) : Rf 1.71 分間、純度 100%。

20

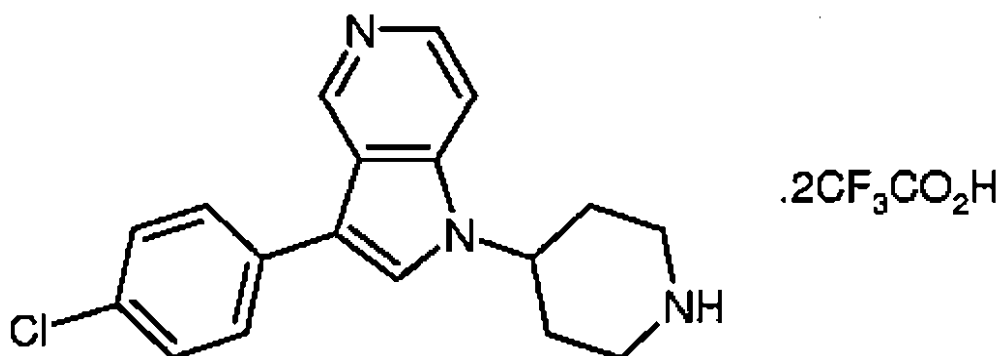
【0309】

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 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ 311.1189、測定値 311.1192。HPLC
(方法 A) : Rf 1.31 分間、純度 100%。

40

【0312】

実施例 6

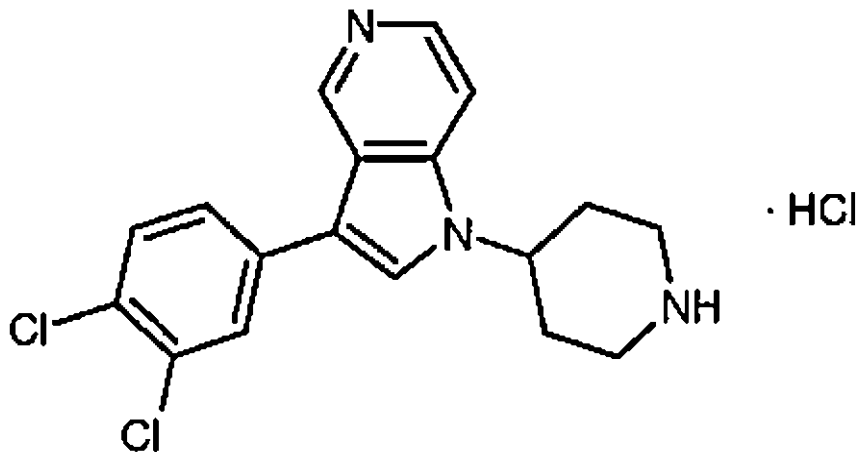
4 [3 (3, 4 ジクロロフェニル) 1 H ピロロ[3, 2 c]ピリジン 1

50

イル] ピペリジン塩酸塩

【 0 3 1 3 】

【 化 8 1 】



10

【 0 3 1 4 】

中間体 6 (1 1 . 0 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l) を、 5 0 の Me O H (2 m L) 中の濃 H C l (0 . 5 m L) で 3 0 分間処理した。溶媒を蒸発させ、残渣を真空下で一晩乾燥させて、表題化合物を白色の固体として得た (8 m g 、 9 3 %) 。 H R M S (E S I +) : 計算値 $C_{18}H_{17}Cl_2N_3$ 345.0800、測定値 345.0802。HPLC (方法 A) : R f 1.42 分間、純度 100 %。

20

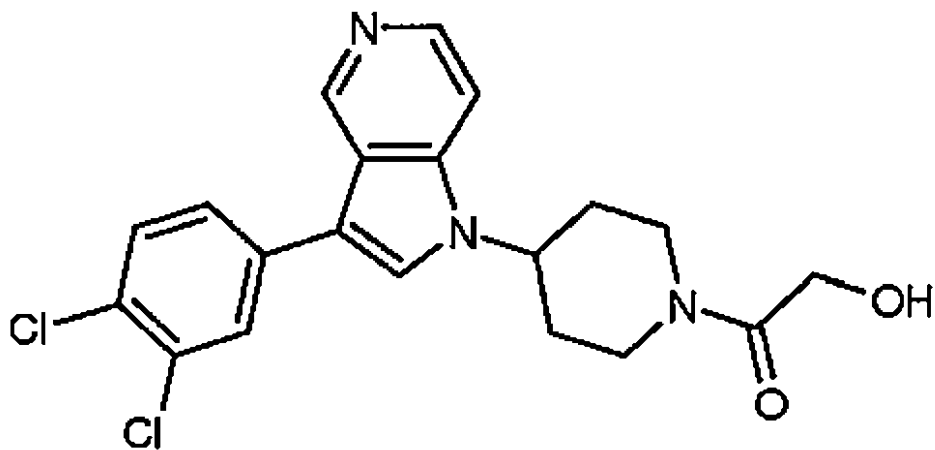
【 0 3 1 5 】

実施例 7

1 { 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 イル] ピペリジン 1 イル } 2 ヒドロキシエタン 1 オン

【 0 3 1 6 】

【 化 8 2 】



30

40

【 0 3 1 7 】

T H F (1 m L) および Me O H (0 . 5 m L) 中の実施例 6 (5 . 0 0 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) およびヒドロキシ酢酸 (2 . 0 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l) の混合物に、H O B T (4 . 0 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l) 、 E D C (5 . 0 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l) およびトリエチルアミン (7 . 0 0 μ L 、 0 . 0 5 m m o l) を加えた。混合物を一晩攪拌し、その後 Me O H で希釈した。分取 H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た (4 m g 、 7 6 %) 。 H R M S (E S I +) : 計算値 $C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_2$ 403.0854、測定値 403.0857。HPLC (方法 A) : R f 1.66 分間、純度 99 %。

50

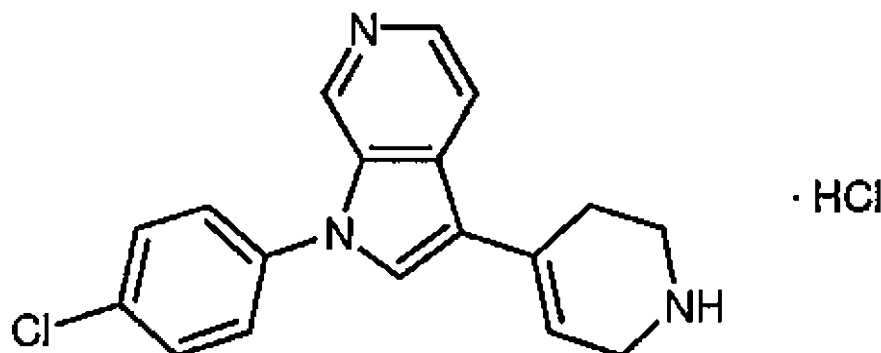
【0318】

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】



10

【0320】

MeOH (1 mL) 中 1.25 M HCl 中の中間体 8 (3.50 mg、0.0085 mmol) の懸濁液を、一晩撹拌した。混合物を濃縮し、MeOH 中に溶解させ、再び濃縮し、その後真空中で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た (2.70 mg、92%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $C_{18}H_{16}ClN_3$ 309.1033、測定値 309.1035。HPLC (方法 A) : Rf 1.19 分間、純度 94%。

20

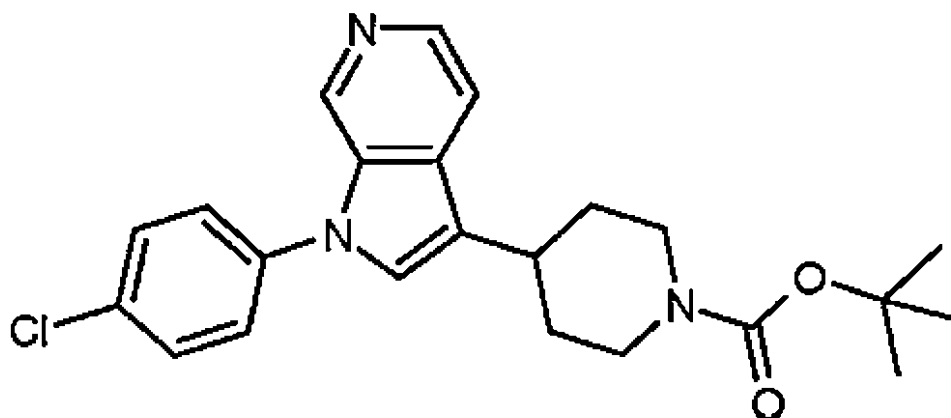
【0321】

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】



30

40

【0323】

トルエン (15 mL) 中の中間体 9 (497 mg、1.65 mmol)、1 クロロ 4 ヨードベンゼン (472 mg、1.98 mmol)、ヨウ化銅 (I) (94.0 mg、0.50 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (44.0 mg、0.50 mmol) および K_3PO_4 (595 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 (606 mg、89%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $C_{23}H_{26}ClN_3O_2$ 411.1714、測定値 411.1725。HPLC (方法 A

50

) : R f 2 . 1 4 分間、純度 9 7 %。

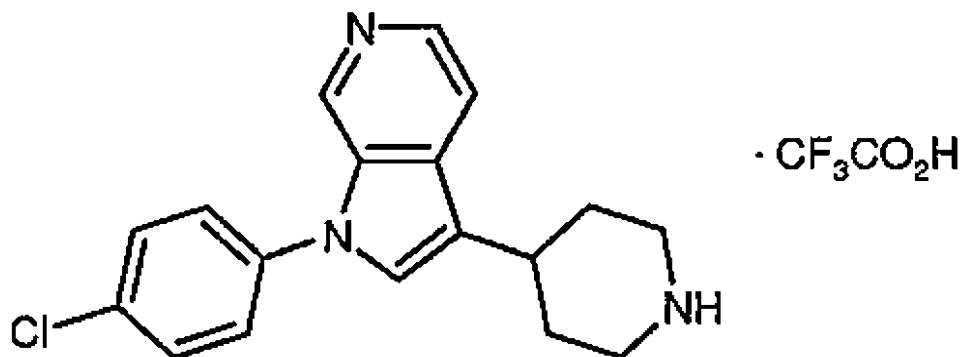
【 0 3 2 4 】

実施例 1 0

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

【 0 3 2 5 】

【 化 8 5 】



10

【 0 3 2 6 】

DCM (1 0 m L) および TFA (6 m L) 中の実施例 9 (5 8 0 m g 、 1 . 4 1 m m o l) 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 (5 6 9 m g 、 9 5 %) 。 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 9 7 %。

20

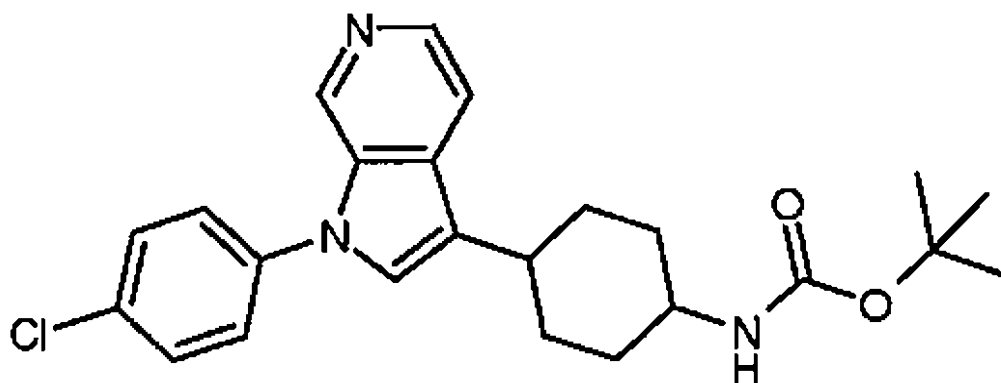
【 0 3 2 7 】

実施例 1 1

N { 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] シクロヘキシル } カルバミン酸 tert ブチル

【 0 3 2 8 】

【 化 8 6 】



30

40

【 0 3 2 9 】

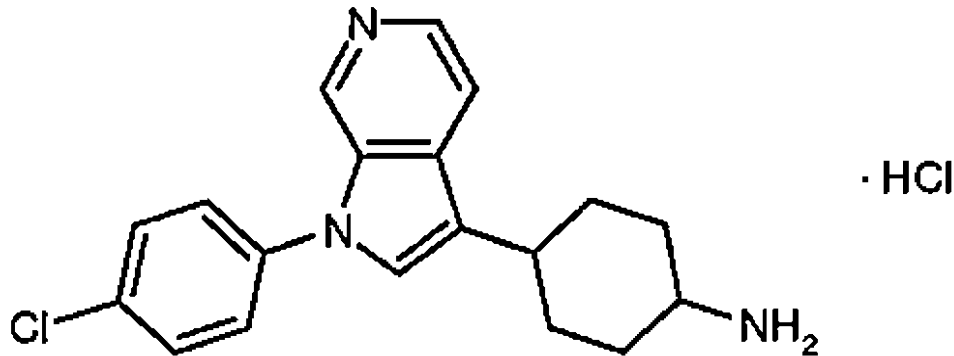
DCM (1) 中の中間体 1 1 (3 2 . 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 (4 クロロフェニル) ボロン酸 (1 6 . 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、酢酸銅 (II) (1 8 . 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) およびトリエチルアミン (2 0 . 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) の懸濁液を 7 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製して、表題化合物を得た (6 m g 、 1 4 %) 。 HRMS (ESI +) : 計算値 C₂₄H₂₈ClN₃O₂ 425 . 1870、測定値 425 . 1878。HPLC (方法 A) : R f 2 . 1 9 分間、純度 9 9 %。

【 0 3 3 0 】

50

実施例 12

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
【0331】
【化87】



10

【0332】

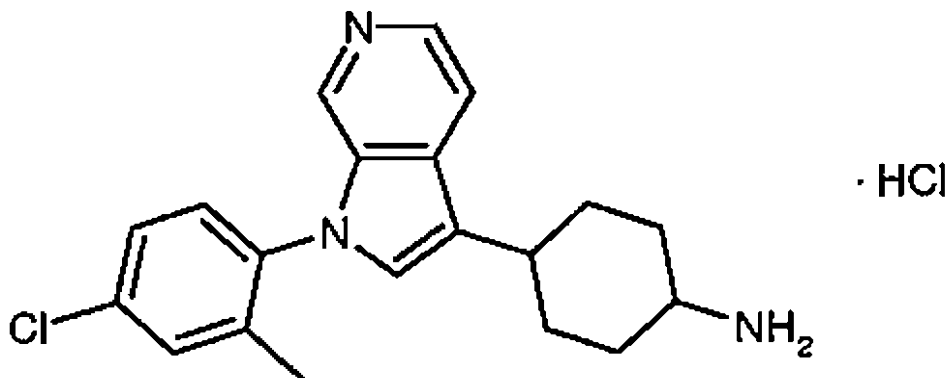
MeOH (1 mL) 中 1.25 M HCl 中の実施例 11 (3.50 mg、0.0082 mmol) の懸濁液を、一晚撹拌した。混合物を濃縮し、MeOH に溶解させ、真空濃縮して、表題化合物のジアステレオイソマー混合物を得た (2.80 mg、94%)。H
RMS (ESI+) : 計算値 C₁₉H₂₀ClN₃ 325.1346、測定値 325.1350。HPLC (方法 A) : Rf 1.20、1.25 分間、純度 99%。

20

【0333】

実施例 13

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
【0334】
【化88】



30

【0335】

MeOH (1 mL) 中 1.25 M HCl 中の中間体 12 (1.20 mg、0.0027 mmol) の懸濁液を、一晚撹拌した。混合物を濃縮し、MeOH 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 mg、98%)。H
RMS (ESI+) : 計算値 C₂₀H₂₂ClN₃ 339.1502、測定値 339.1505。HPLC (方法 A) : Rf 1.33、1.39 分間、純度 94%。

【0336】

実施例 14

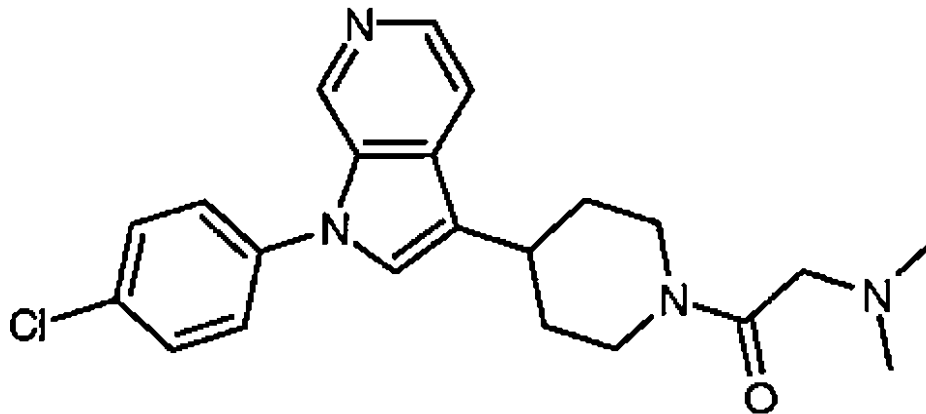
1 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1 H ピロロ[2,3 c]ピリジン 3 イル] ピペリジン 1 イル} 2 (ジメチル アミノ) エタン 1 オン

40

50

【 0 3 3 7 】

【 化 8 9 】



10

【 0 3 3 8 】

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、一晚撹拌
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 C₂₂H₂₅ClN₄O 396.1717、測定値 396.1727。HPLC (方法 A) : R_f 1.23 分間、純度 99%
。

20

【 0 3 3 9 】

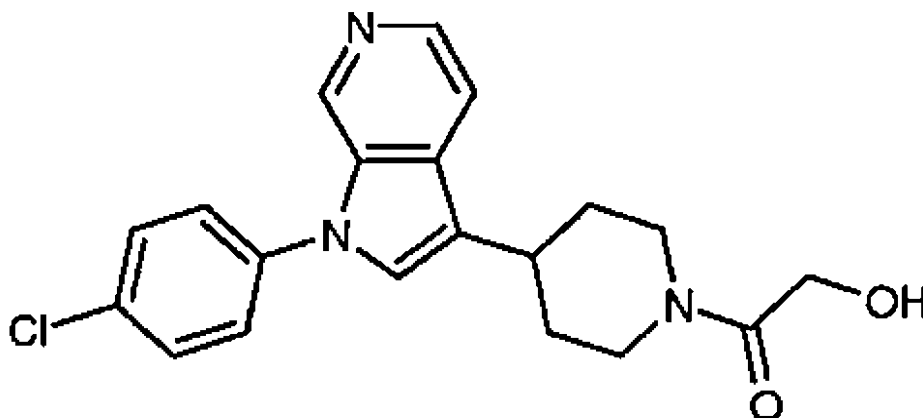
実施例 15

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

【 0 3 4 0 】

【 化 9 0 】

30



40

【 0 3 4 1 】

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、一晚撹拌した。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 C₂₀H₂₀ClN₃O₂ 369.1244、測定

50

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

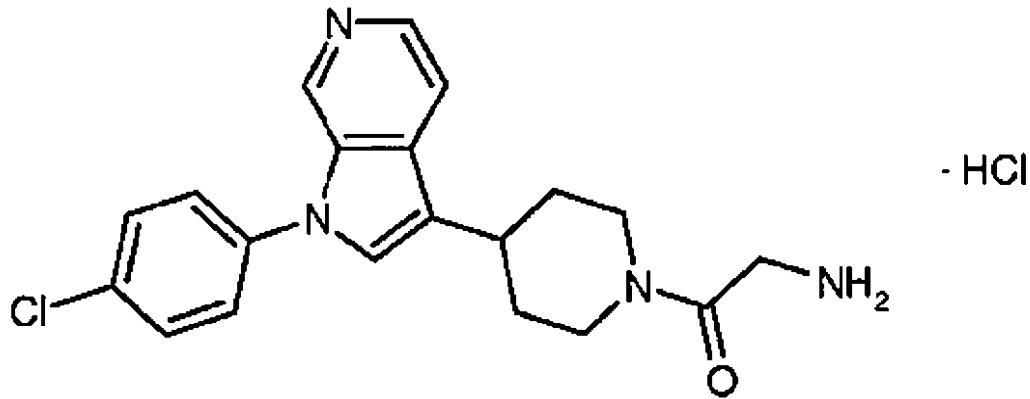
【0342】

実施例 16

2 アミノ 1 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H 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 オン塩酸塩

【0343】

【化91】



【0344】

MeOH (1.5 mL) 中 1.25 M HCl 中の中間体 109 (9.50 mg、0.020 mmol) の懸濁液を、一晚撹拌した。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 (8 mg、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%。

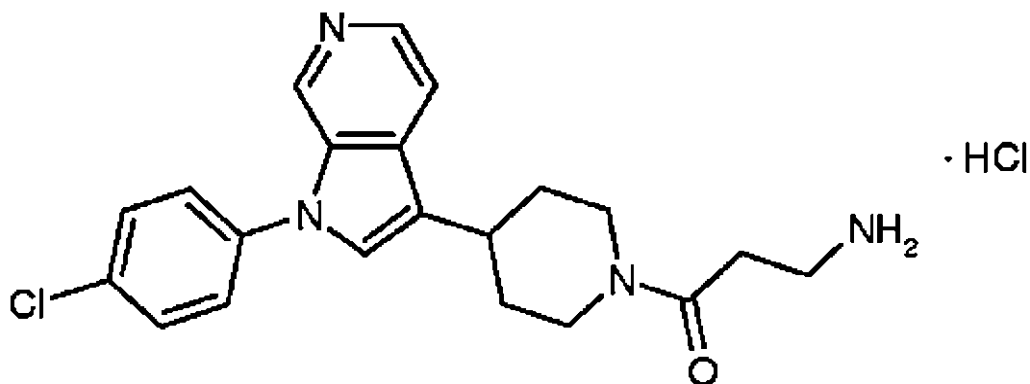
【0345】

実施例 17

3 アミノ 1 {4 [1 (4 クロロフェニル) 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 1 オン塩酸塩

【0346】

【化92】



【0347】

MeOH (1.5 mL) 中 1.25 M HCl 中の中間体 110 (7.50 mg、0.018 mmol) の懸濁液を、一晚撹拌した。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 (7.10 mg、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

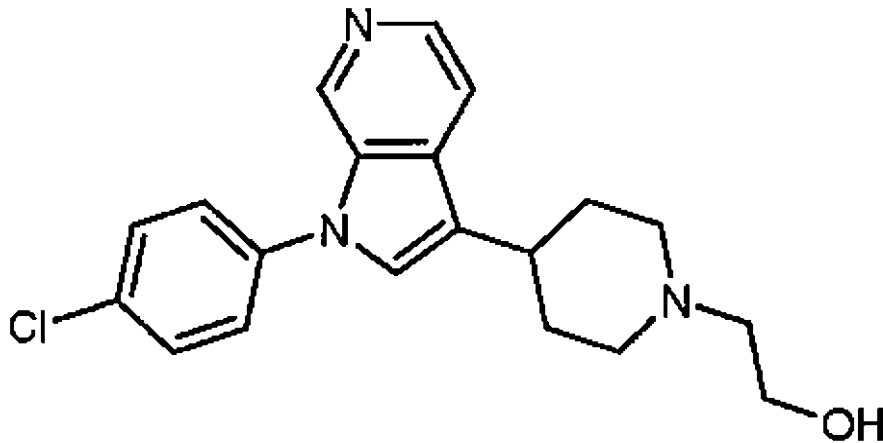
20

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
 【 0 3 4 9 】
 【 化 9 3 】



10

【 0 3 5 0 】

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 C₂₀H₂₂ClN₃O 355 . 1451、測定値 355 . 1456。HPLC (方法 A) : R_f 1 . 17 分間、純度 99 %。

20

【 0 3 5 1 】

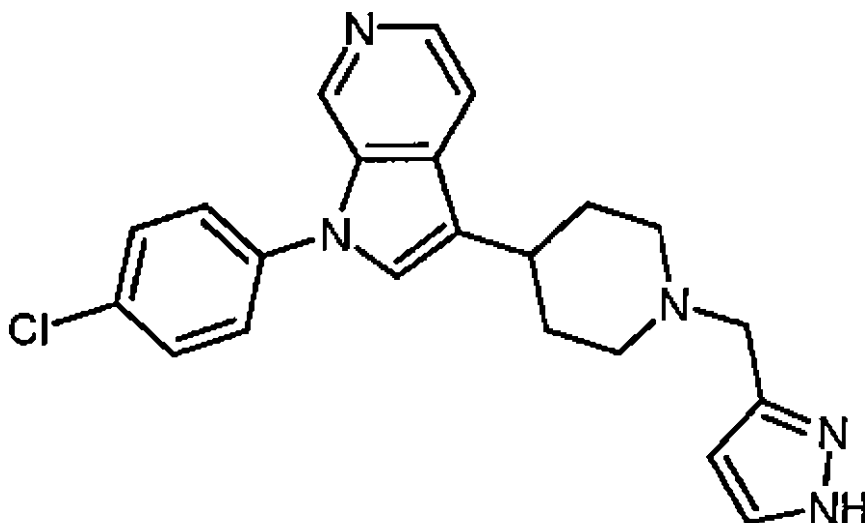
実施例 19

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

【 0 3 5 2 】

【 化 9 4 】

30



40

【 0 3 5 3 】

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 $C_{22}H_{22}ClN_5$ 391.1564、測定値 391.1568。HPLC (方法A) : Rf 1.24分間、純度100%。

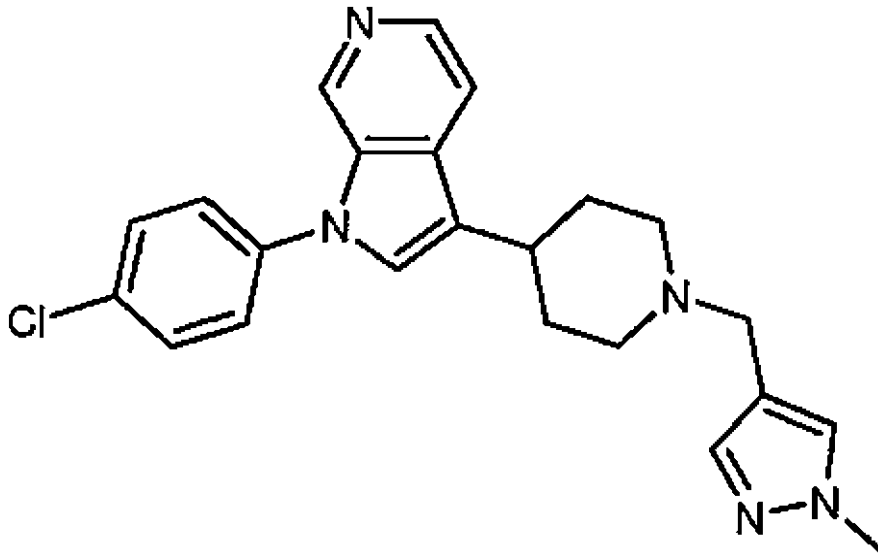
【0354】

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】



10

20

【0356】

MeOH (1.5 mL) 中の実施例10 (25.0 mg、0.059 mmol)、1
メチル 1H ピラゾール 4 カルバルデヒド (19.0 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 (4.90 mg、21%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $C_{23}H_{24}ClN_5$ 405.1720、測定値 405.1735
。HPLC (方法A) : Rf 1.26分間、純度100%。

30

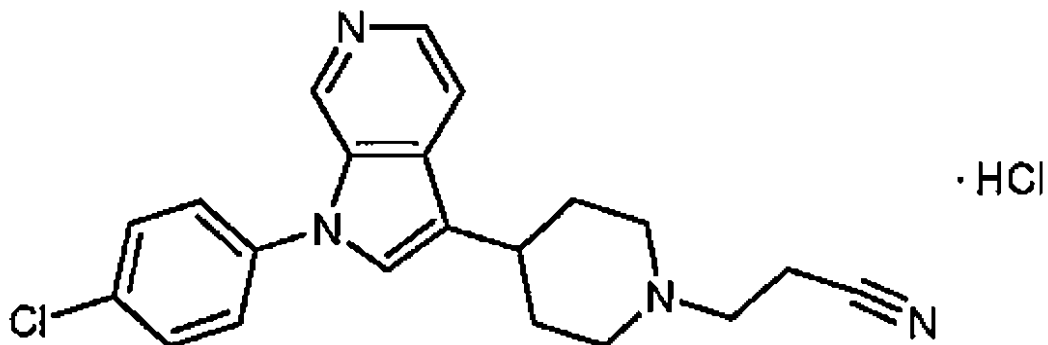
【0357】

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】



40

【0359】

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

50

ロモプロピオニトリル (16.0 mg、0.12 mmol) および K_2CO_3 (過剰) の懸濁液を、一晚撹拌した。3 ブロモプロピオニトリル (1 drop) をさらに加え、反応混合物を24時間撹拌し、その後分取HPLCで精製した。MeOH (1.5 mL) 中1.25 M HClを加え、混合物を真空濃縮して、表題化合物を得た (9.80 mg、42%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $C_{21}H_{21}ClN_4$ 364.1455、測定値 364.1459。HPLC (方法A) : Rf 1.28分間、純度99%。

【0360】

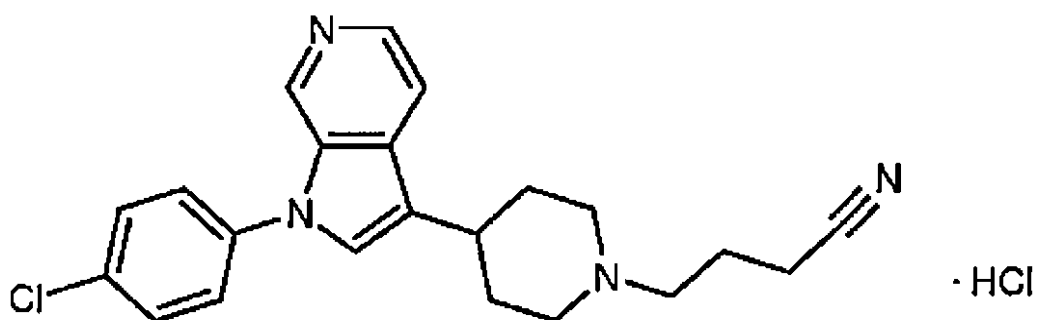
実施例22

4 {4 [1 (4 クロロフェニル) 1H ピロロ[2,3-c]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 (2 mL) 中の実施例10 (25.0 mg、0.059 mmol)、4 ブロモブチロニトリル (17.0 mg、0.12 mmol) および K_2CO_3 (過剰) (過剰) の懸濁液を、一晚撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、分取HPLCで精製した。MeOH (1.5 mL) 中1.25 M HClを加え、混合物を真空濃縮して、表題化合物を得た (9 mg、37%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $C_{22}H_{23}ClN_4$ 378.1611、測定値 378.1616。HPLC (方法A) : Rf 1.32分間、純度99%。

30

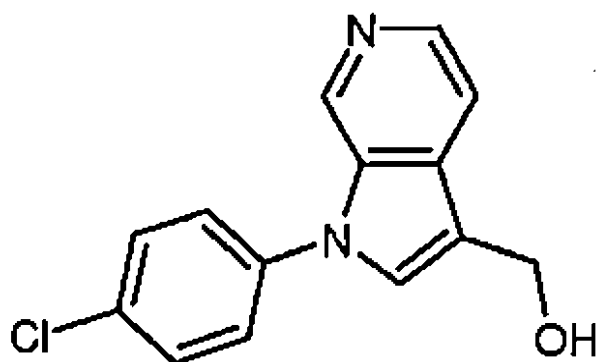
【0363】

実施例23

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

【0364】

【化98】



40

【0365】

水 (780 μ L、10.0 mmol) および AcOH (2 mL) 中の酢酸ナトリウム (326 mg、4.00 mmol)、12.3 M ホルムアルデヒドを、中間体13 (180 mg、0.80 mmol) 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 (3 0 m L) に加えた。形成した沈殿物を濾取し、水 (4 × 5 m L) で洗淨し、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 (6 0 . 0 m g 、 2 9 %) 。 HRMS (ESI +) : 計算値 $C_{14}H_{11}ClN_2O$ 258.0560、測定値 258.0570。HPLC (方法 A) : R_f 1.29 分間、純度 100 %。

【 0 3 6 6 】

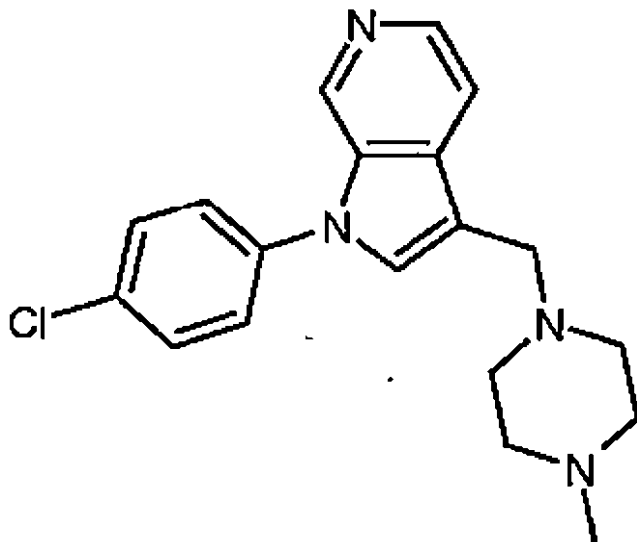
実施例 2 4

1 { [1 (4 クロロフェニル) 1 H 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

【 0 3 6 7 】

10

【 化 9 9 】



20

【 0 3 6 8 】

1, 2 ジクロロエタン (2 0 0 μ L) および DMF (1 0 0 μ L) 中の中間体 1 1 1 (1 2 . 8 m g 、 0 . 0 5 m m o l) および 1 メチルピペラジン (2 0 . 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) の混合物を、1 時間振盪した。DMF (1 0 0 μ L) 中の NaBH (OAc)₃ (2 5 . 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の溶液を加え、続いて AcOH (9 . 5 0 μ L 、 0 . 2 0 m m o l) を加えた。

30

反応混合物を 1 時間振盪し、その後 MeOH (1 . 5 m L) および水 (0 . 5 m L) 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 m g 、 3 5 %) 。 HRMS (ESI +) : 計算値 $C_{19}H_{21}ClN_4$ 340.1455、測定値 340.1465。HPLC (方法 A) : R_f 1.07 分間、純度 94 %。

【 0 3 6 9 】

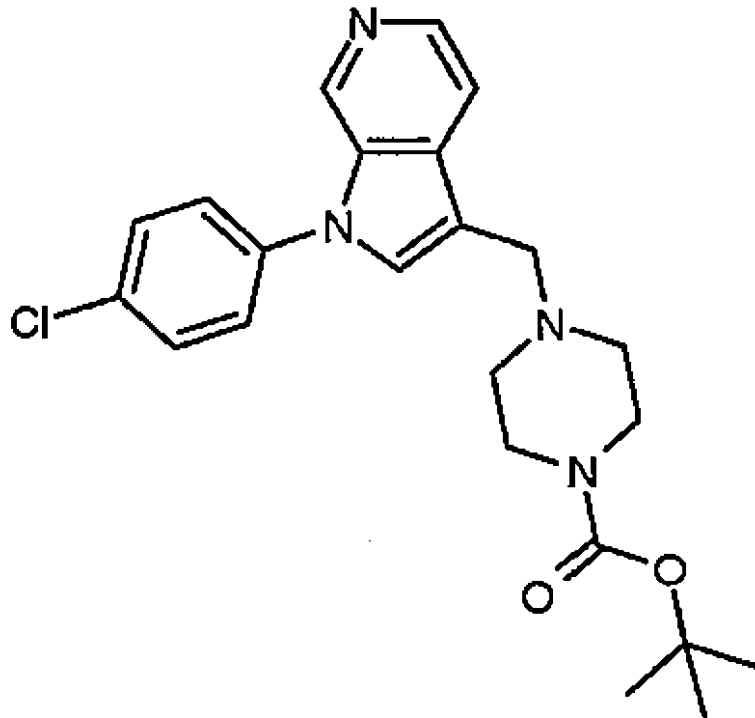
実施例 2 5

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] メチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

40

【 0 3 7 0 】

【化 1 0 0】



10

20

【 0 3 7 1】

1, 2 ジクロロエタン (200 μ L) および DMF (100 μ L) 中の中間体 111 (15.0 mg、0.06 mmol) およびピペラジン 1 カルボン酸 tert ブチル (45.0 mg、0.24 mmol) の混合物を、1時間振盪した。DMF (100 μ L) 中の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (25.0 mg、0.120 mmol) 溶液を加え、続いて AcOH (11.0 μ L、0.24 mmol) を加えた。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 (9.60 mg、38%)。HR MS (ESI+) : 計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 426.1823、測定値 426.1838。HPLC (方法 A) : Rf 1.51 分間、純度 98%。

30

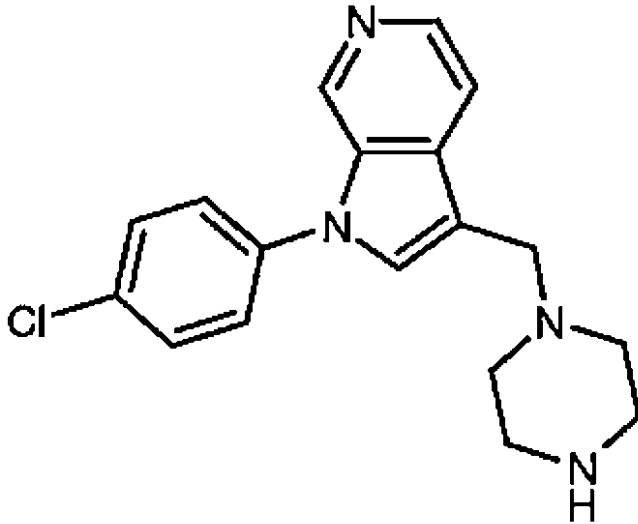
【 0 3 7 2】

実施例 26

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 } ピペラジン

【 0 3 7 3】

【化 1 0 1】



10

【 0 3 7 4】

実施例 25 (7.80 mg、0.024 mmol) を MeOH (500 μ L) に溶解させ、ジブチル エーテル (1 mL) 中の 2 M 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 (1 mL) に溶解させ、MeOH (1 mL) 中の 2 M 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 (4.30 mg、55%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $C_{18}H_{19}ClN_4$ 326.1298、測定値 326.1303。HPLC (方法 A) : Rf 1.02 分間、純度 81%。

20

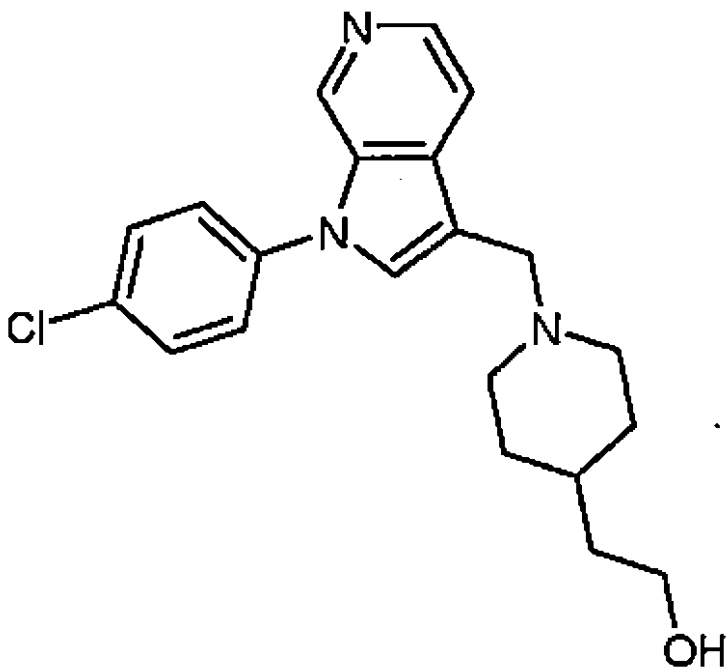
【 0 3 7 5】

実施例 27

2-({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)エタノール

【 0 3 7 6】

【化 1 0 2】



40

50

【0377】

1, 2 ジクロロエタン (200 μ L) および DMF (100 μ L) 中の中間体 111 (15.0 mg、0.06 mmol) および 4 ピペリジンエタノール (31.0 mg、0.24 mmol) の混合物を、1 時間振盪した。DMF (100 μ L) 中の NaBH(OAc)₃ (25.0 mg、0.12 mmol) 溶液を加え、続いて AcOH (11.0 μ L、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 (9.80 mg、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

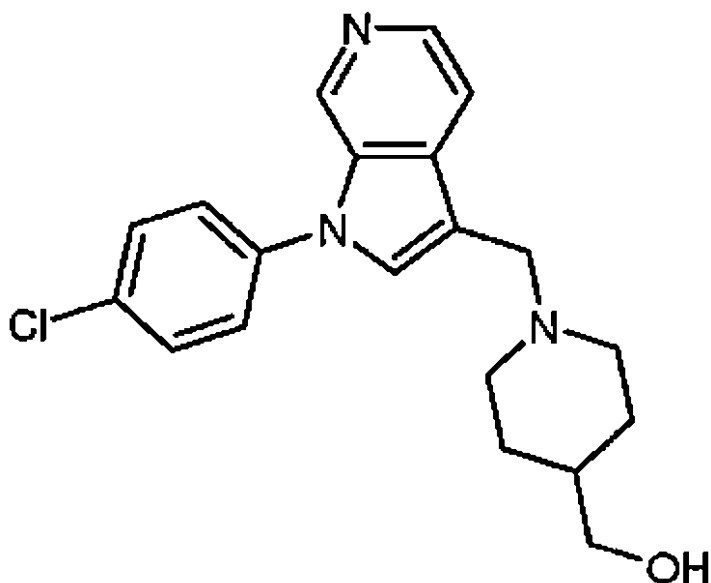
【0378】

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

30

【0380】

1, 2 ジクロロエタン (200 μ L) および DMF (100 μ L) 中の中間体 111 (15.0 mg、0.06 mmol) および 4 ピペリジンメタノール (28.0 mg、0.24 mmol) の混合物を 1 時間振盪した。DMF (100 μ L) 中の NaBH(OAc)₃ (25.0 mg、0.12 mmol) 溶液を加え、続いて AcOH (11.0 μ L、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、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (8.10 mg、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%。

40

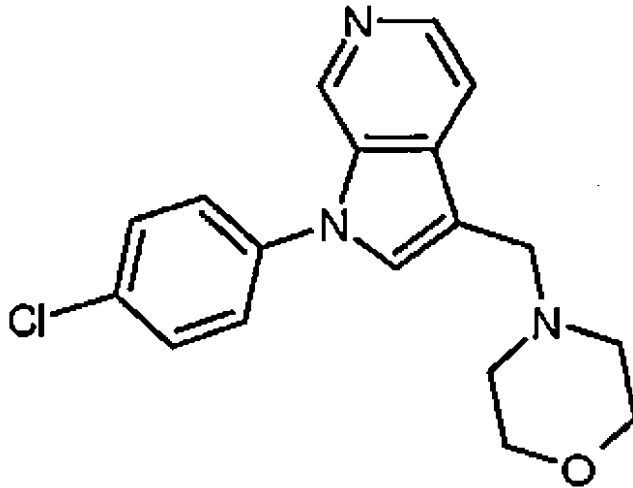
【0381】

実施例 29

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 } モルホリン

【0382】

【化 1 0 4】



10

【 0 3 8 3】

1, 2 ジクロロエタン (200 μ L) および DMF (100 μ L) 中の中間体 111 (15.0 mg、0.06 mmol) およびモルホリン (21.0 mg、0.24 mmol) の混合物を、1時間振盪した。DMF (100 μ L) 中の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (25.0 mg、0.12 mmol) 溶液を加え、続いて AcOH (11.0 μ L、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 (7.60 mg、39%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$ 327.1138、測定値 327.1153。HPLC (方法 A) : Rf 1.06 分間、純度 97%。

20

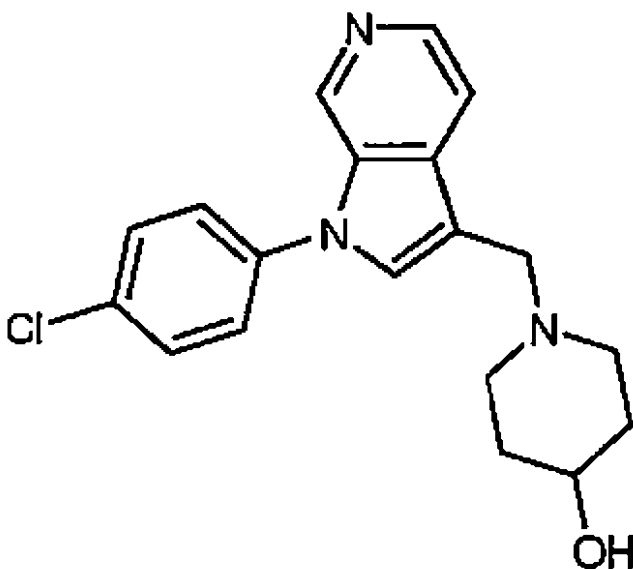
【 0 3 8 4】

実施例 30

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 オール

【 0 3 8 5】

【化 1 0 5】



40

【 0 3 8 6】

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

50

0.24 mmol) の混合物を、1 時間振盪した。DMF (100 μ L) 中の NaBH(OAc)₃ (25.0 mg、0.12 mmol) 溶液を加え、続いて AcOH (11.0 μ L、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 2 M 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

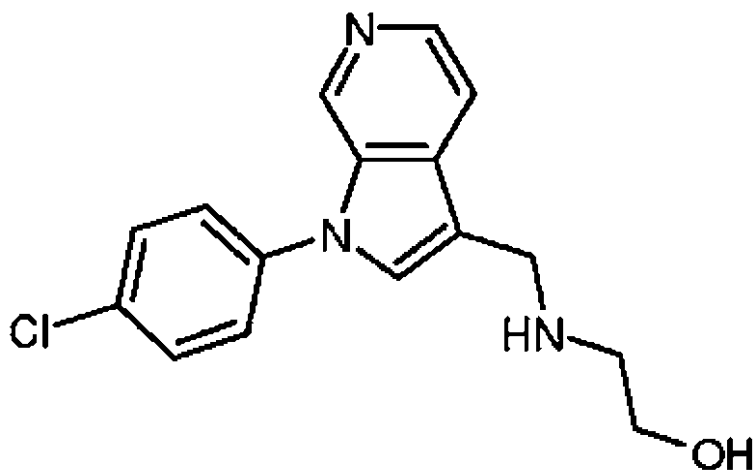
【0387】

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】

1,2-ジクロロエタン (200 μ L) および DMF (100 μ L) 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 μ L) 中の NaBH(OAc)₃ (25.0 mg、0.12 mmol) 溶液を加え、続いて AcOH (11.0 μ L、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%。

30

【0390】

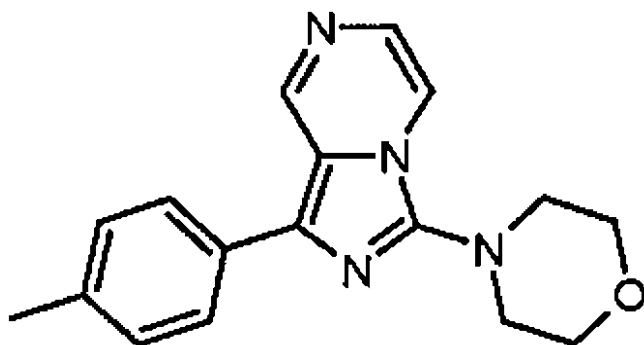
実施例 32

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】

40

【化 1 0 7】



10

【 0 3 9 2】

中間体 1 6 (6 9 0 m g、2 . 2 1 m m o l) を POCl_3 (5 m L) に溶解させ、1 0 0 に 2 時間加熱した。反応混合物を氷 / 水 (1 0 0 m L) に注ぎ、固体 Na_2CO_3 で約 p H 9 に注意深く塩基性化した。得られた溶液を D C M (3 × 1 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ (MgSO_4)、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 (D C M 中 1 ~ 2 % MeOH) で精製し、E t O A c / 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 (1 6 2 m g)。MS (ESI+) m/z = 295.5 (M+H)⁺. H P L C (方法 B) : R f 4 . 6 2 分間、純度 9 9 . 5 %。

【 0 3 9 3】

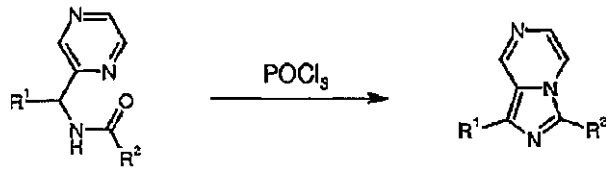
20

実施例 3 3 ~ 3 9

実施例 3 3 ~ 3 9 を実施例 3 2 と同様に、中間体 1 7 ~ 2 3 を POCl_3 と反応させることにより調製した (下記表 5 参照)。

【 0 3 9 4】

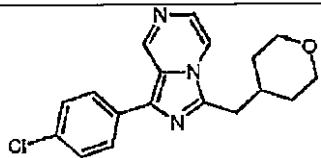
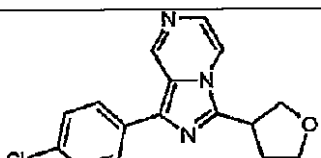
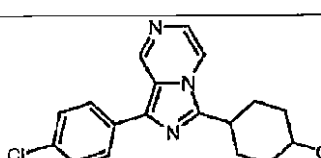
【表 10】

表 5 : POCl₃ 環化

実施 例	構造	名称	中間 体	収率	LCMS、HPLC
33		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	17	27%	LCMS (ES+) m/z = 315.1 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 4.87分間、純 度100%
34		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	18	7%	LCMS (ES+) m/z = 317.1 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 5.08分間、純 度99.9%.
35		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	19	59%	LCMS (ES+) m/z = 273.4 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 4.95分間、純 度98.7%.
36		3-(4-クロロフ ェニル)-1-(オ キサソ-4-イル) イミダゾ[1,5 -a]ピラジン	20	35%	LCMS (ES+) m/z = 314.4 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 4.87分間、純 度98.9%.

【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[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%.
38		3-(4-クロロフェニル)-1-(オキソラン-3-イル)イミダゾ[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%.
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[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%.

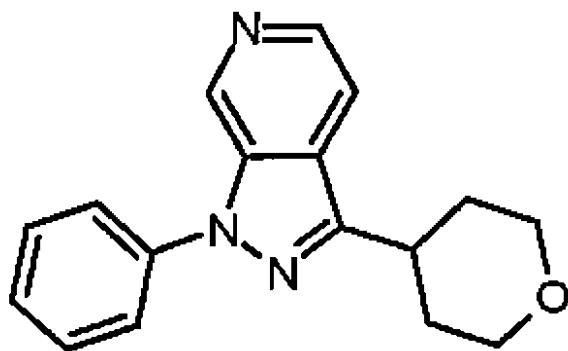
【0396】

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 (245 mg、1.21 mmol)、ヨードベンゼン (162 μ L、1.45 mmol)、ヨウ化銅 (I) (23.0 mg、0.12 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (26.0 μ L、0.24 mmol) およびリン酸カリウム (537 mg、2.53 mmol) を DMF (5 mL) に溶解させ、マイクロ波中 160 $^{\circ}$ C 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 (100 mL) に溶解させ、NaHCO₃ 飽和水溶液 (100 mL)、水 (100 mL) で洗浄し、乾

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 . 5 mg、6 . 1 %)。HRMS (ESI +) : 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ 280 . 1444、測定値 280 . 1442。HPLC (方法 B) : Rf 4 . 64 分間、純度 99 %。

【 0399 】

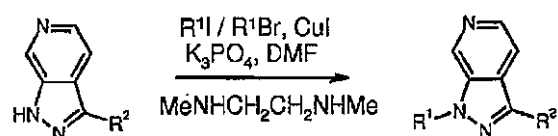
実施例 41 ~ 69

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) -1 H-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 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ 305.1397, 測 定値 305.139 6. HPLC (方法 B) : Rf 4.71 分間、純度 100%.
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 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ 330.1412, 測 定値 330.141 6. HPLC (方法 B) : Rf 5.00 分間、純度 98.7%.
43		1-(2-フルオロ -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	26	3.5%	計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$ 312.1507, 測 定値 312.151 0. HPLC (方法 B) : Rf 4.96 分間、純度 100%.

【 0401 】

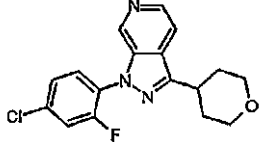
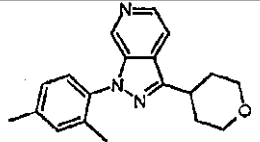
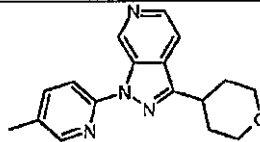
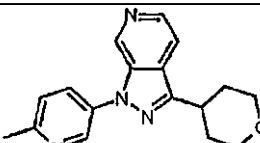
10

30

40

【表 13】

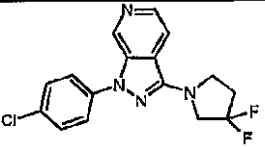
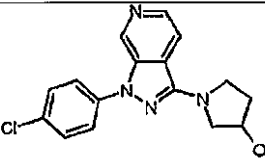
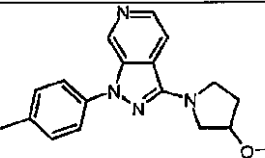
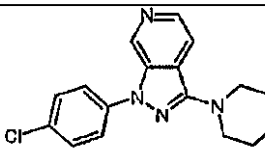
表 6-2

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 $C_{17}H_{15}ClFN$ 30332.0960, 測定値 332.09 64. HPLC (方法B) : Rf 5.32分間、純度100%.
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 $C_{19}H_{21}N_3O$ 308.1757, 測定値 308.1760. HPLC (方法B) : Rf 5.18分間、純度100%.
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 $C_{17}H_{18}N_4O$ 295.1553, 測定値 295.1556. HPLC : Rf 5.02分間、純度100%.
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 $C_{17}H_{18}N_4O$ 295.1553, 測定値 295.1556. HPLC (方法B) : Rf 3.64分間、純度100%.

【0402】

【表 14】

表 6-3

48		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]-3,3-ジ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%.
49		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]ピロリジン-3-オール	53	1.9%	計算値 $C_{16}H_{15}ClN_4$ O 315.1007, 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%.
51		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	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%.

【0403】

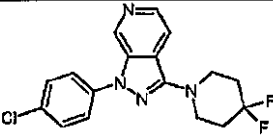
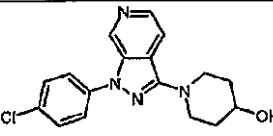
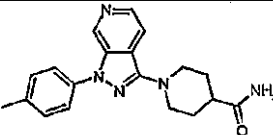
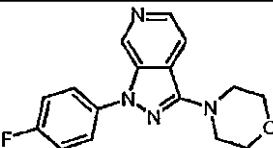
10

20

30

【表 15】

表 6-4

52		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-ジフルオロピペリジン	56	3.9%	計算値 $C_{17}H_{15}ClF_2N_4$ 349.1026, 測定値 349.1029. HPLC (方法B) : Rf 5.94分間、純度99%.
53		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-オール	57	5.0%	計算値 $C_{17}H_{17}ClN_4$ 329.1164, 測定値 329.1162. HPLC (方法B) : Rf 4.67分間、純度100%.
54		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-カルボキサミド	59	2.5%	計算値 $C_{19}H_{21}N_5O$ 336.1827, 測定値 336.1819. HPLC (方法B) : Rf 4.21分間、純度100%.
55		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	60	2.7%	計算値 $C_{16}H_{15}FN_4O$ 299.1303, 測定値 299.1306. HPLC (方法B) : Rf 4.63分間、純度100%.

【0404】

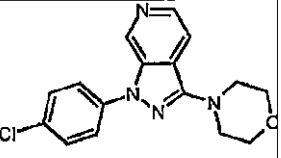
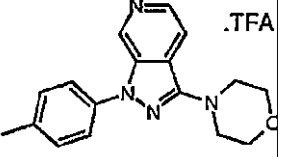
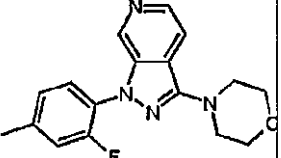
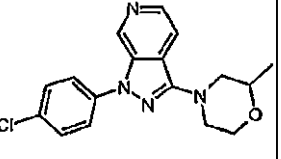
10

20

30

【表 16】

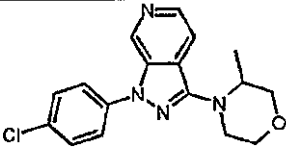
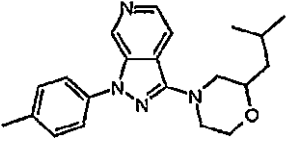
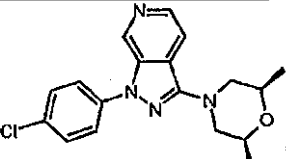
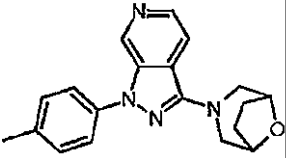
表 6-5

56		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]モルホリン	60	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%.
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	60	0.9%	LCMS (ES ⁺) : 295.0 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 5.30分間、純度99%.
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	60	5.5%	計算値 $C_{17}H_{17}FN_4O$ 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	61	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%.

【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 $C_{17}H_{17}ClN_4$ 0 3 2 9. 1 1 6 4, 測定値 3 2 9. 1 1 6 7. HPLC (方法 B) : Rf 5. 3 9 分間、純度 9 9 %.
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	15%	計算値 $C_{21}H_{26}N_4O$ 3 5 1. 2 1 7 9, 測定値 3 5 1. 2 1 8 2. HPLC (方法 B) : Rf 6. 4 5 分間、純度 1 0 0 %.
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 $C_{18}H_{19}ClN_4$ 0 3 4 3. 1 3 2 0, 測定値 3 4 3. 1 3 2 4. HPLC (方法 B) : Rf 5. 7 4 分間、純度 9 9 %.
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-アザビスクロ[3.2.1]オクタン	65	6.6%	計算値 $C_{19}H_{20}N_4O$ 3 2 1. 1 7 1 0, 測定値 3 2 1. 1 7 0 6. HPLC (方法 B) : Rf 5. 2 3 分間、純度 9 9. 6 %.

【0406】

10

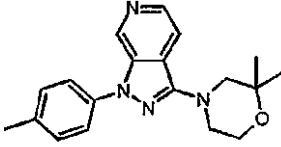
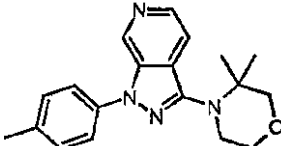
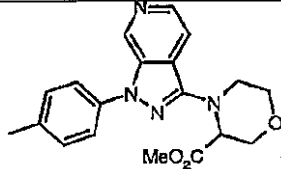
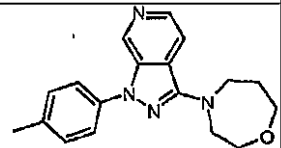
20

30

40

【表 18】

表 6-7

64		2,2-ジメチル- 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	66	16%	計算値 $C_{19}H_{22}N_4O$ 323.1866, 測 定値 323.187 1. HPLC (方法B) : Rf 5.47分間、純度 99%.
65		3,3-ジメチル- 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	67	8.1%	計算値 $C_{19}H_{22}N_4O$ 323.1866, 測 定値 323.187 0. HPLC (方法B) : Rf 5.42分間、純度 100%.
66		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-カルボン酸メ チル	68	44%	計算値 $C_{19}H_{20}N_4O_3$ 353.1608, 測 定値 353.161 1. HPLC (方法B) : Rf 4.98分間、純度 100%.
67		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]-1,4-オ キサゼパン	69	23%	計算値 $C_{18}H_{20}N_4O$ 309.1710, 測 定値 309.171 3. HPLC (方法B) : Rf 4.96分間、純度 99%.

10

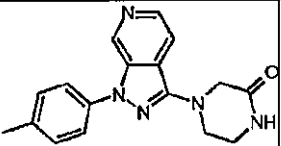
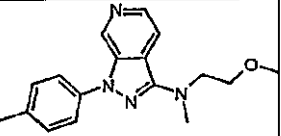
20

30

【0407】

【表 19】

表 6-8

68		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	70	0.4%	LCMS (ES ⁺) ; 308.0 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 4.05 分間、純度99%.
69		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	71	11%	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%.

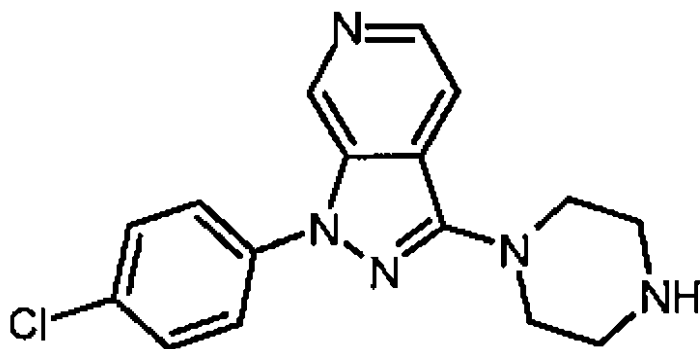
【0408】

実施例 70

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】



【0410】

中間体 76 (140 mg、0.34 mmol) を EtOH (5 mL) 中の 1.25 M HCl に溶解させ、一晚撹拌した。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%。

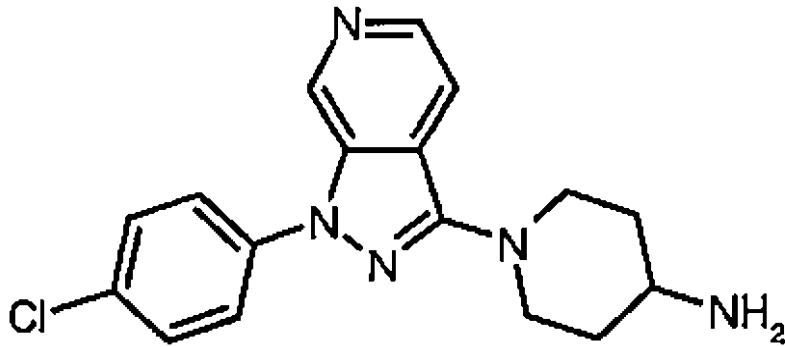
【0411】

実施例 71

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 1 1 0】



10

【0 4 1 3】

実施例 7 1 を実施例 7 0 と同様に、中間体 7 6 の代わりに中間体 7 7 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 $C_{17}H_{18}ClN_5$ 328.1323、測定値 328.1326。HPLC (方法 B) : Rf 3.92 分間、純度 97%。

【0 4 1 4】

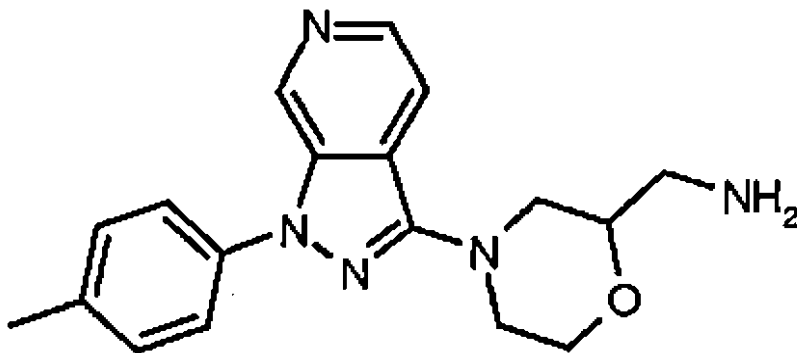
実施例 7 2

{ 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

【0 4 1 5】

【化 1 1 1】



30

【0 4 1 6】

実施例 7 2 を実施例 7 0 と同様に、中間体 7 6 の代わりに中間体 7 8 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 $C_{18}H_{21}N_5O$ 324.1819、測定値 324.1823。HPLC (方法 B) : Rf 3.71 分間、純度 98%。

【0 4 1 7】

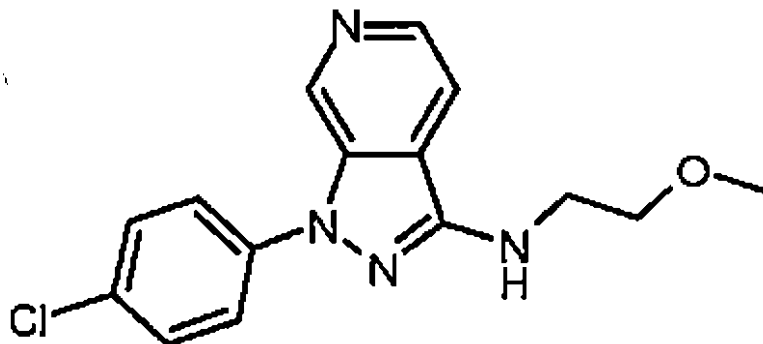
実施例 7 3

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

【0 4 1 8】

【化 1 1 2】



10

【0 4 1 9】

実施例 7 3 を実施例 7 0 と同様に、中間体 7 6 の代わりに中間体 7 9 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 $C_{16}H_{18}N_4O$ 283.1553、測定値 283.1556。HPLC (方法 B) : Rf 4.88 分間、純度 99%。

【0 4 2 0】

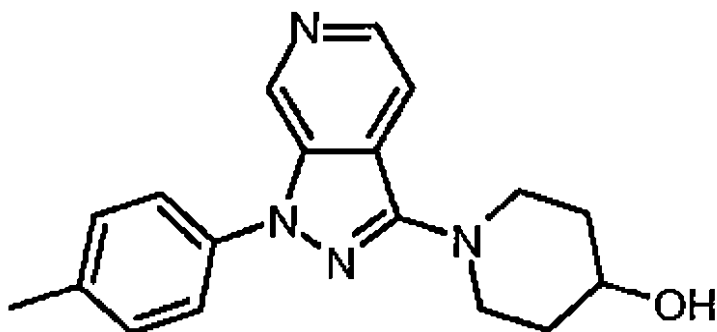
実施例 7 4

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 オール

20

【0 4 2 1】

【化 1 1 3】



30

【0 4 2 2】

中間体 8 0 (200 mg、0.57 mmol) を MeOH (4 mL) に溶解させ、 K_2CO_3 (315 mg、2.28 mmol) 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 (20 mL) および水 (10 mL) に分配した。水相を DCM (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ ($MgSO_4$)、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 (168 mg、95%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $C_{18}H_{20}N_4O$ 309.1710、測定値 309.1713。HPLC : Rf 4.40 分間、純度 100%。

【0 4 2 3】

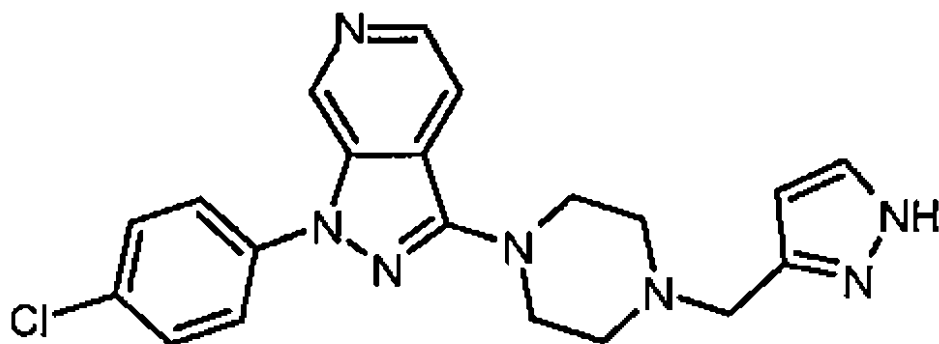
実施例 7 5

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]
] 4 (1 H ピラゾール 3 イルメチル) ピペラジン

40

【0 4 2 4】

【化 1 1 4】



10

【0 4 2 5】

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 日間撹拌し
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、反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物を DCM (10 mL) 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 C₂₀H₂₀ClN₇ 394.1541、測定値 394.1543。HPLC (方法 B) : R_f 3.99 分間、純度 97%。

20

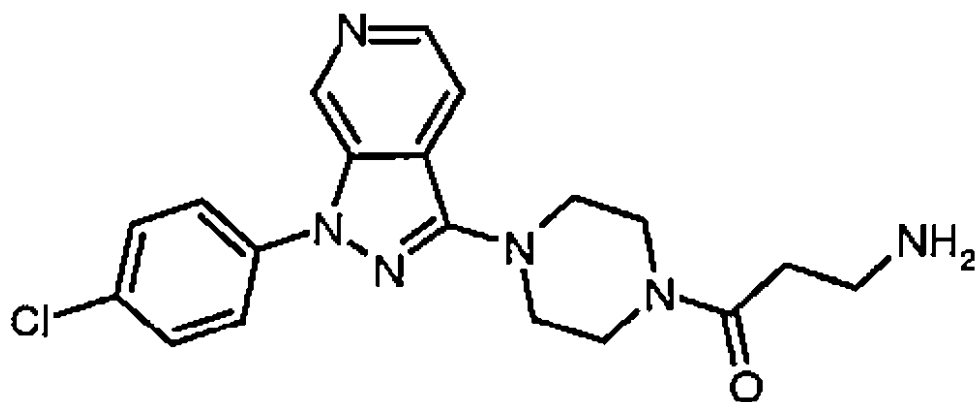
【0 4 2 6】

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 tert
ブチル

【0 4 2 7】

【化 1 1 5】



40

【0 4 2 8】

3 tert ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸 (29.2 mg、0.15 mmol) 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 時間撹拌し、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 時間撹拌し、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)

50

を得て、それをEtOH(5mL)中1.25M 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(10mL)中に溶解させ、DCM(2×10mL)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(8.71mg、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】

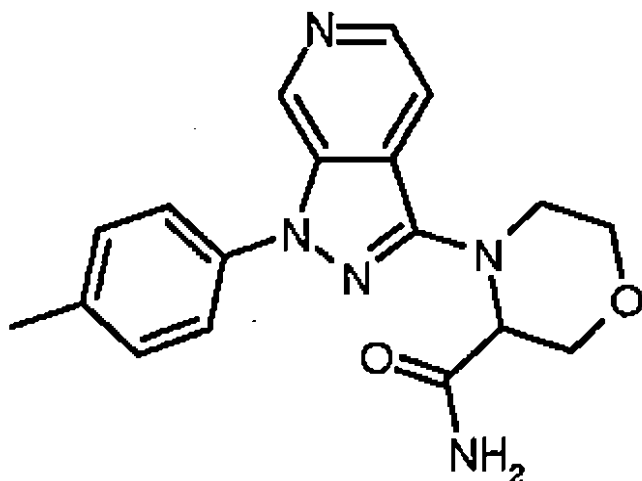
実施例77

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(345mg、0.92mmol)をDMF(4.4mL)に溶解させ、HBTU(419mg、1.10mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。NH₄Cl(59.1mg、1.10mmol)およびDIPEA(401μL、2.76mmol)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(20mL)で希釈し、NH₄Cl飽和水溶液(5mL)およびNa₂CO₃飽和水溶液(5mL)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(1.98mg、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】

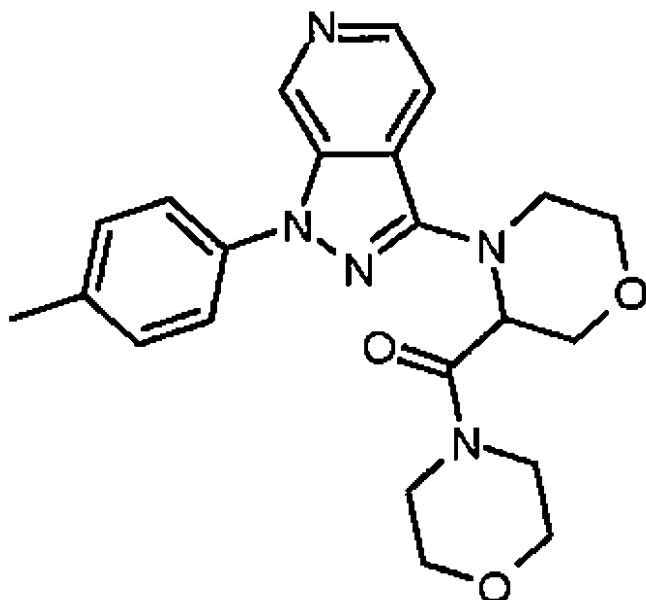
実施例78

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

【0433】

40

【化 1 1 7】



10

【 0 4 3 4 】

中間体 8 1 (3 4 5 m g 、 0 . 9 2 m m o l) を D M F (4 . 4 m L) に溶解させ、H
B T U (4 1 9 m g 、 1 . 1 0 m m o l) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。モルホ
リン (9 6 . 6 μ L 、 1 . 1 0 m m o l) および D I P E A (4 0 1 μ L 、 2 . 7 6 m m
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
0 m L) で希釈し、N H ₄ C l 飽和水溶液 (5 m L) および N a ₂ C O ₃ 飽和水溶液 (5
m L) 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
ィで精製して、表題化合物を淡黄色のゴム状物質として得た (1 . 0 2 m g 、 0 . 3 %)
。H R M S (E S I +) : 計算値 C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃ 4 0 8 . 2 0 2 9 、測定値
4 0 8 . 2 0 3 0 。H P L C (方法 B) : R f 4 . 2 7 分間、純度 9 8 % 。

20

【 0 4 3 5 】

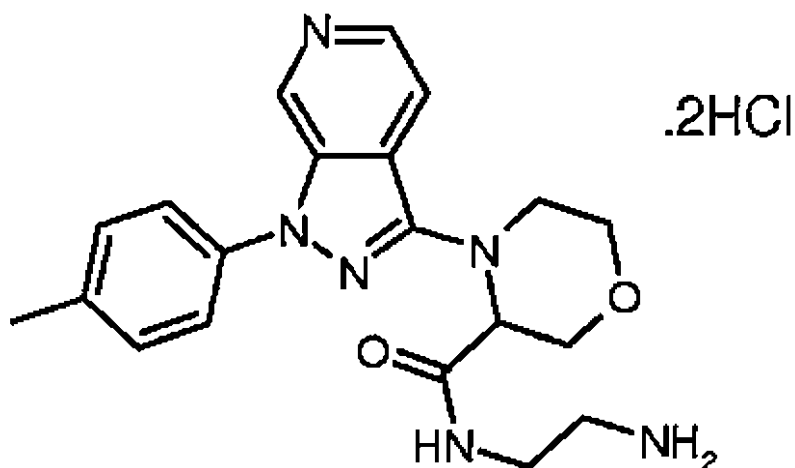
実施例 7 9

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

30

【 0 4 3 6 】

【化 1 1 8】



40

【 0 4 3 7 】

中間体 8 1 (3 4 5 m g 、 0 . 9 2 m m o l) を D M F (4 . 4 m L) に溶解させ、H
B T U (4 1 9 m g 、 1 . 1 0 m m o l) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。N (

50

2 アミノエチル)カルバミン酸tertブチル(177mg、1.10mmol)およびDIPEA(401μL、2.76mmol)を加え、反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣をDCM(20mL)で希釈し、NH₄Cl飽和水溶液(5mL)および飽和水溶液Na₂CO₃(5mL)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(4mL)中の1.25M HCl中に溶解させた。反応混合物を1時間撹拌し、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(2.12mg、56%)。HRMS(ESI+) : 計算値 C₂₀H₂₄N₆O₂ 381.2034、測定値 381.2038。HPLC(方法B) : Rf 3.57分間、純度100%。

【0438】

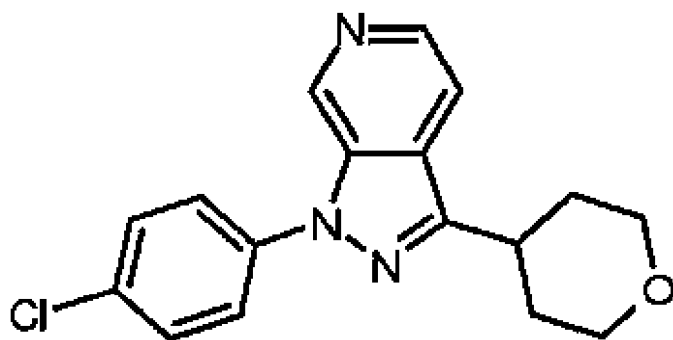
10

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[3,4-c]ピリジン

【0439】

【化119】



20

【0440】

中間体87(98.0mg、0.43mmol)および(4-クロロフェニル)ヒドラジン(171mg、0.96mmol)をNMP(1mL)に溶解させ、マイクロ波中160℃で20分間加熱した。K₂CO₃(120mg、0.87mmol)、CuI(4.10mg、0.02mmol)およびN,N'-ジメチルエチレンジアミン(4.67mL、0.04mmol)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(23.0mg、17%)。HRMS(ESI+) : 計算値 C₁₇H₁₆ClN₃O 314.1055、測定値 314.1059。HPLC(方法B) : Rf 4.88分間、純度99%。

30

【0441】

実施例81~88

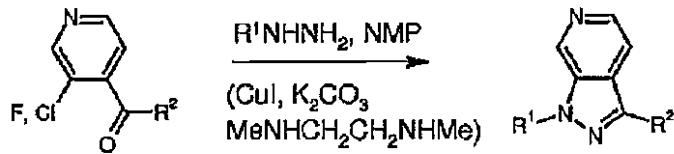
実施例81~88を実施例80と同様に、3-ハロ-4-[(ピリジン-4-イル)カルボニル]中間体を適切なアリールヒドラジンと反応させることにより調製した(下記の表7参照)。

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

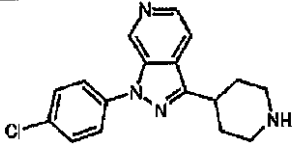
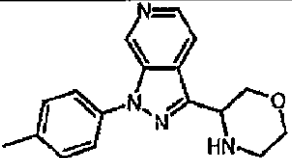
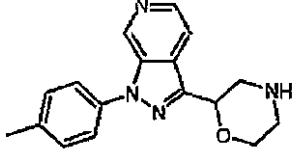
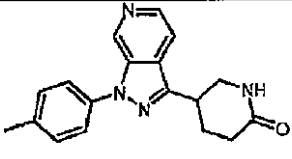


実施例	構造	名称	中間体	収率	HRMS (ESI+) / LCMS、HPLC
81		1-(4-メチルフェニル)-3-(オキシラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	88	14%	計算値 $C_{17}H_{17}N_3O$ 280.1444、測定値 280.1447. HPLC (方法B) : Rf 4.76分間、純度100%.
82		1-(4-メチルフェニル)-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	25	12%	計算値 $C_{18}H_{19}N_3O$ 294.1604、測定値 294.1601. HPLC (方法B) : Rf 5.03分間、純度100%.
83		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	25	13%	計算値 $C_{17}H_{16}FN_3$ 298.1353、測定値 298.1350. HPLC (方法B) : Rf 4.76分間、純度100%.

【0443】

【表 2 1】

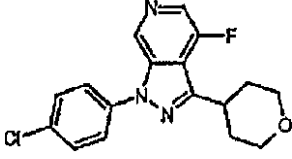
表 7-2

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	95	2.2%	LCMS (ES ⁺) : 313.0 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 3.73分間、純度100%.
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	89	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%.
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	90	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%.
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	91	21%	LCMS (ES ⁺) : 307.1 (M+H) ⁺ . HPLC (方法B) : Rf 4.03分間、純度97.6%.

【0444】

【表 2 2】

表 7-3

88		1-(4-クロロフェニル)-4-フルオロ-3-(オキサン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン	92	14%	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%.
----	---	---	----	-----	---

*TFA での Boc 脱保護後

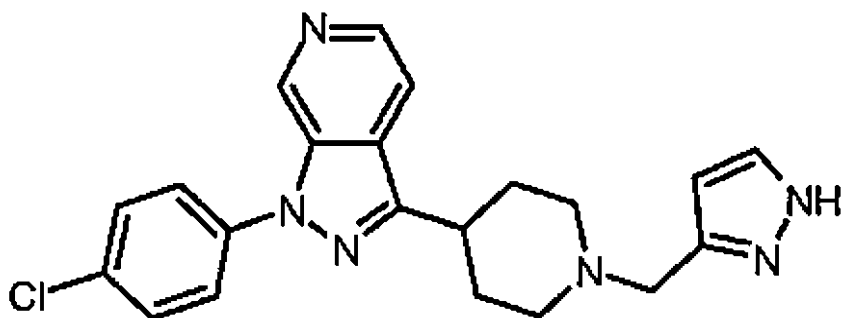
【0445】

実施例 89

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]
1 (1H ピラゾール 3 イルメチル) ピペリジン

【0446】

【化120】



10

【0447】

実施例 84 (75.0 mg、0.24 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させ、1H 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 C₂₁H₂₁ClN₆ 393.1589、測定値 393.1589。HPLC (方法 B): R_f 3.90 分間、純度 99%。

20

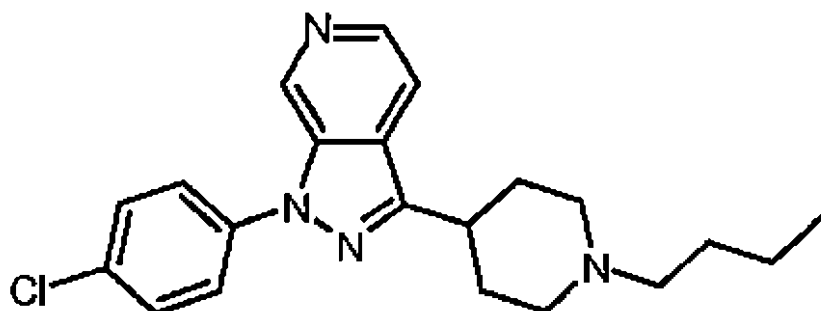
【0448】

実施例 90

1 ブチル 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

【0449】

【化121】



30

【0450】

実施例 90 を実施例 89 と同様に、1H 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 C₂₁H₂₅ClN₄ 369.1841、測定値 369.1845。HPLC (方法 B): R_f 4.35 分間、純度 99%。

40

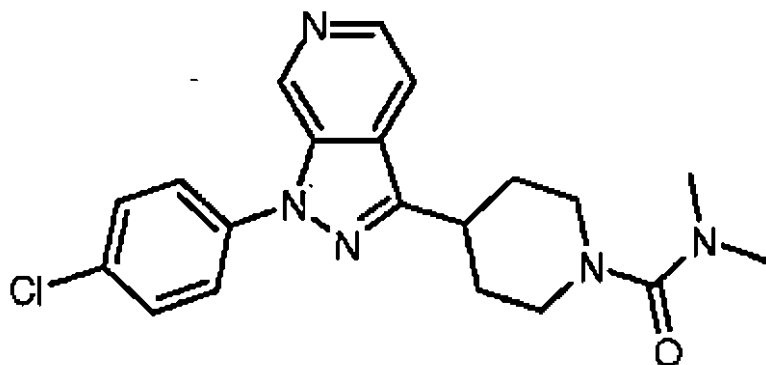
【0451】

実施例 91

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]
N,N ジメチルピペリジン 1 カルボキサミド

【0452】

【化 1 2 2】



10

【0 4 5 3】

実施例 8 4 (7 5 . 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を D C M (1 0 m L) に溶解させ、N , N - ジメチルカルバモイルクロリド (2 6 . 4 μ L 、 0 . 2 6 m m o l) およびトリエチルアミン (1 0 0 μ L 、 0 . 7 2 m m o l) を加え、反応混合物を 1 8 時間撹拌した。反応混合物を D C M (2 0 m L) で希釈し、水 (1 0 m L) でクエンチした。有機画分を Na_2CO_3 飽和水溶液 (1 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) 、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 . 1 7 m g 、 8 . 9 %) 。 H R M S (E S I +) : 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$ 3 8 4 . 1 5 8 6 、測定値 3 8 4 . 1 5 8 9 。 H P L C (方法 B) : R f 5 . 1 7 分間、純度 1 0 0 % 。

20

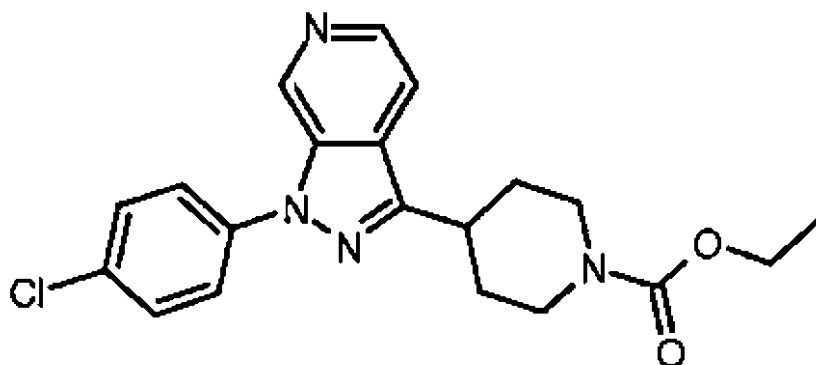
【0 4 5 4】

実施例 9 2

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 - カルボン酸エチル

【0 4 5 5】

【化 1 2 3】



30

【0 4 5 6】

実施例 8 4 (7 5 . 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を D C M (1 0 m L) に溶解させ、クロロ (エトキシ) メタノン (2 7 . 5 μ L 、 0 . 2 9 m m o l) およびトリエチルアミン (1 0 0 μ L 、 0 . 7 2 m m o l) を加え、反応混合物を 1 8 時間撹拌した。反応混合物を D C M (2 0 m L) で希釈し、水 (1 0 m L) でクエンチした。有機画分を Na_2CO_3 飽和水溶液 (1 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4) 、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 (1 2 . 1 m g 、 1 3 %) 。 H R M S (E S I +) : 計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 3 8 5 . 1 4 2 6 、測定値 3 8 5 . 1 4 2 8 。 H P L C (方法 B) : R f 5 . 6 1 分間、純度 1 0 0 % 。

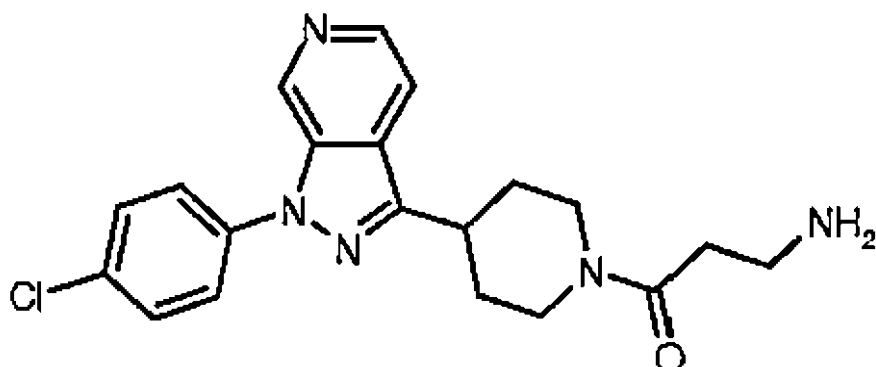
40

【0 4 5 7】

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
 【 0 4 5 8 】
 【 化 1 2 4 】



10

【 0 4 5 9 】

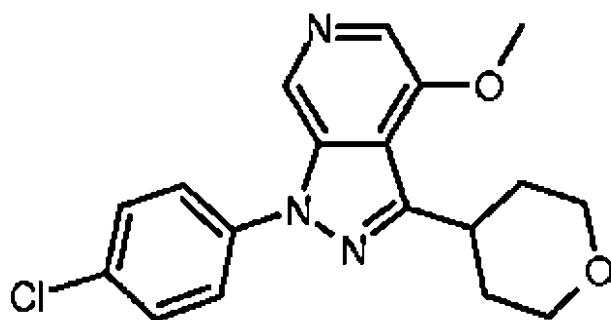
実施例 9 3 を実施例 7 6 と同様に、実施例 7 0 の代わりに実施例 8 4 を用いて調製し、
 表題化合物を黄色固体として得た (2 4 %)。H R M S (E S I +) : 計算値 $C_{20}H_{22}ClN_5O$ 384.1586、測定値 384.1591。H P L C (方法 B) :
 R f 3.91 分間、純度 99 %。

20

【 0 4 6 0 】

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
 【 0 4 6 1 】
 【 化 1 2 5 】



30

【 0 4 6 2 】

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 x 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 %)。
 H R M S (E S I +) : 計算値 $C_{18}H_{18}ClN_3O_2$ 344.1160、測
 定値 344.1164。H P L C (方法 B) : R f 5.45 分間、純度 99 %。

40

【 0 4 6 3 】

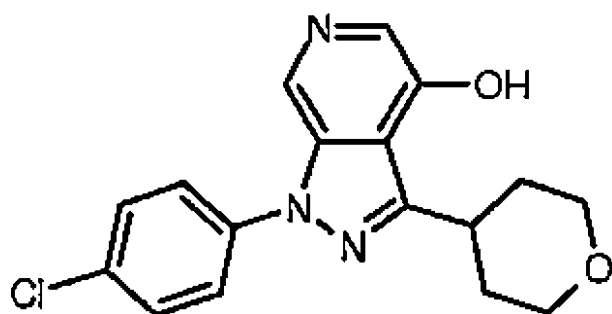
実施例 9 5

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

50

【 0 4 6 4 】

【 化 1 2 6 】



10

【 0 4 6 5 】

実施例 88 (105 mg、0.32 mmol) を水 (5 mL) に懸濁させ、KOH (177 mg、3.16 mmol) 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 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 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。残渣を逆相 HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た (20.2 mg、19%)。HRMS (ESI⁺) : 計算値 C₁₇H₁₆ClN₃O₂ 330.1004、測定値 330.1001。HPLC (方法 B) : Rf 5.06 分間、純度 100%。

20

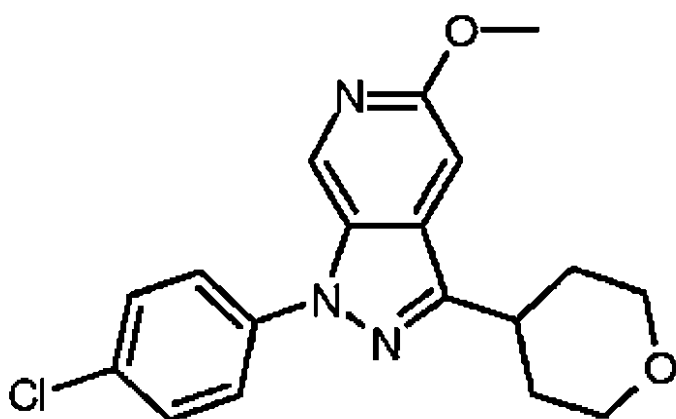
【 0 4 6 6 】

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

【 0 4 6 7 】

【 化 1 2 7 】



30

【 0 4 6 8 】

中間体 96 (110 mg、0.33 mmol) を MeOH (2.5 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 2.5 時間加熱し、その後 10 % クエン酸溶液 (50 mL) 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 (36.2 mg、32%)。HRMS (ESI⁺) : 計算値 C₁₈H₁₈ClN₃O₂ 344.1160、測定値 344.1164。HPLC (方法 B) : Rf 7.52 分間、純度 99%。

40

【 0 4 6 9 】

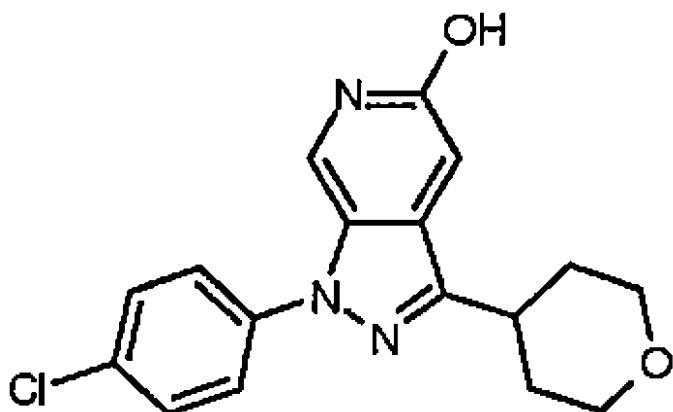
実施例 97

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

【 0 4 7 0 】

【 化 1 2 8 】



10

【 0 4 7 1 】

中間体 96 (100 mg、0.30 mmol) を水 (5 mL) に懸濁させ、KOH (169 mg、3.01 mmol) 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 (50 mL) 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 (15.6 mg、16%)。HRMS (ESI⁺) : 計算値 C₁₇H₁₆ClN₃O₂ 330.1004、測定値 330.1000。HPLC (方法 B) : R_f 5.74 分間、純度 99%。

20

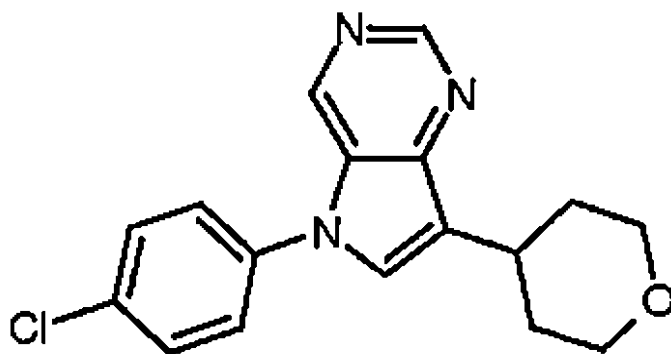
【 0 4 7 2 】

実施例 98

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

【 0 4 7 3 】

【 化 1 2 9 】



30

【 0 4 7 4 】

中間体 101 (52.0 mg、0.26 mmol)、4-クロロヨードベンゼン (73.2 mg、0.31 mmol)、CuI (14.6 mg、0.08 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (8.27 μL、0.08 mmol) およびリン酸カリウム (92.3 mg、0.43 mmol) を DMF (1.5 mL) 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 (16.1 mg、20%)。HRMS (ESI⁺) : 計算値 C₁₇H₁₆ClN₃O 314.1055、測定値 314.1058。HPLC (方法 B) : R_f 5.22 分間、純度 99%。

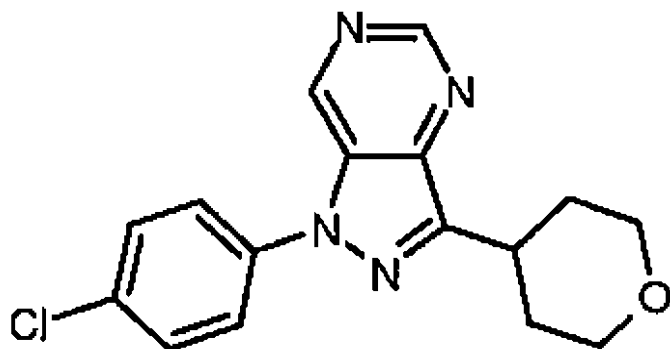
40

【 0 4 7 5 】

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】

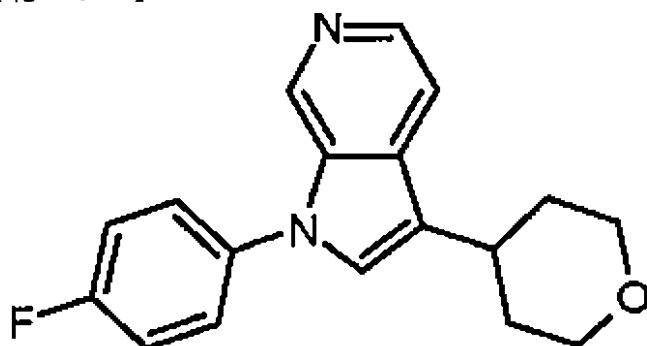
中間体102(500mg、2.21mmol)および(4 クロロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(434mg、2.43mmol)をEtOH(10mL)およびAcOH(2mL)に溶解させ、18時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCM(50mL)に溶解させ、Na₂CO₃飽和水溶液(50mL)で洗浄した。水層をDCM(50mL)で抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。残渣をDMF(10mL)に溶解させ、Et₃N(922μL、6.62mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波を用いて150℃で30分間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣を順相カラムクロマトグラフィで精製して、表題化合物を白色固体として得た(137mg、20%)。HRMS(ESI⁺):計算値 C₁₆H₁₅ClN₄O 315.1007、測定値 315.1011。HPLC(方法B):Rf 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

RMS (ESI+) : 計算値 $C_{18}H_{17}FN_2O$ 297.1398、測定値 297.1401。HPLC (方法B) : Rf 4.74 分間、純度 100%。

【0481】

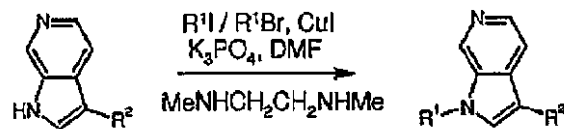
実施例 101 ~ 103

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ブ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 $C_{18}H_{17}ClN_2O$ 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 $C_{19}H_{20}N_2O$ 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 $C_{17}H_{16}ClN_3O$ 314.1055、測定値 314.1055。HPLC (方法B) : Rf 4.92 分間、純度 100%。

【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】

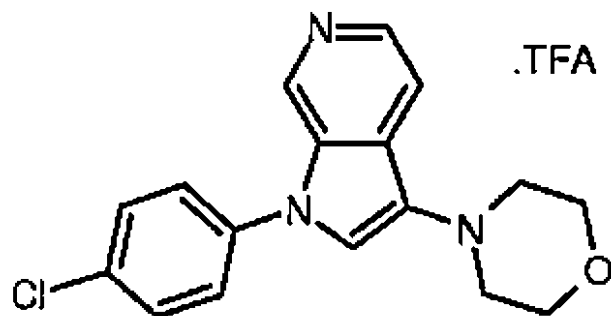
10

20

30

40

【化 1 3 2】



10

【0 4 8 5】

中間体 105 (156 mg、0.64 mmol) を MeCN (3 mL) に溶解させ、K I (21.3 mg、0.13 mmol) およびジクロロジブチルエーテル (75.0 μ L、0.64 mmol) 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 (76.8 mg、ミネラルオイル中 60%、1.92 mmol) 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 (5.10 mg、1.9%)。HRMS (ESI+) : 計算値 $C_{17}H_{16}ClN_3O$ 314.1055、測定値 314.1057。HPLC (方法 B) : Rf 4.55 分間、純度 97%。

20

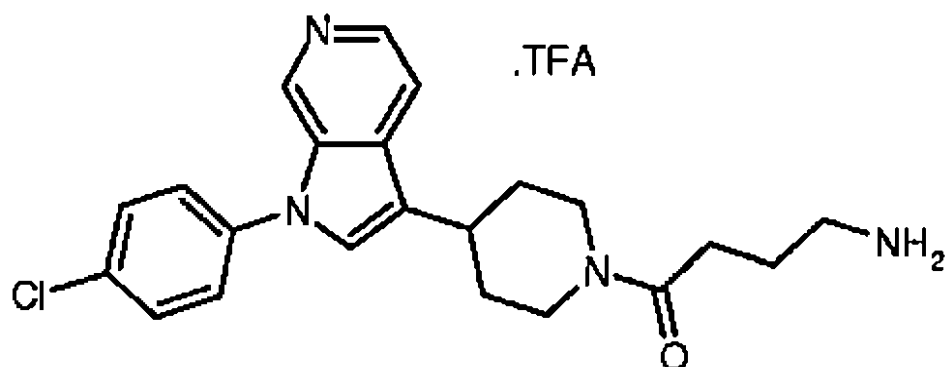
【0 4 8 6】

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) 1 H 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

【0 4 8 7】

【化 1 3 3】



30

【0 4 8 8】

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 $C_{22}H_{25}ClN_4O$ 397.1783、測定値 397.1790。HPLC (方法 B) : Rf 3.84 分間、純度 99%。

40

【0 4 8 9】

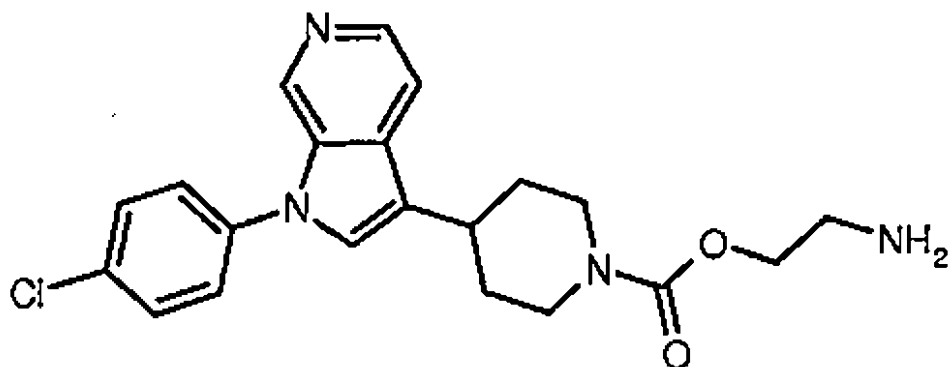
実施例 106

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 カルボン酸 2 アミノエチル

【0 4 9 0】

50

【化 1 3 4】



10

【 0 4 9 1】

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 μ L、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 μ L、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): R_f 3.92 分間、純度 99%。

20

【 0 4 9 2】

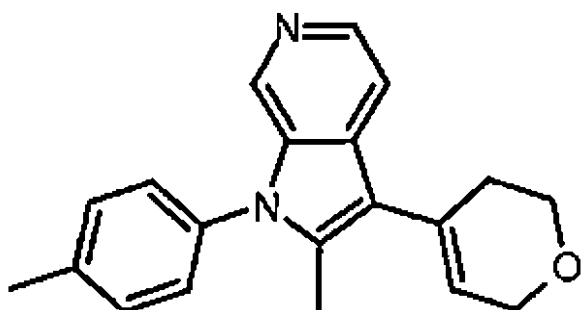
実施例 107

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 ピロロ [2, 3-c] ピリジン

30

【 0 4 9 3】

【化 1 3 5】



40

【 0 4 9 4】

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 μ L、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 ° 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) : Rf 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 10 mM 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、インビトロジェン社 A22188)。50 mM 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び Amplex 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、544 nm で励起し 590 nm 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、1 µg / ml SSAO 酵素、100 µM ベンジルアミン、20 µM Amplex 試薬、0.1 U / 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 opti plate (パッカー社製) 中で、20 µL の希釈試験化合物を、20 µL の SSAO 酵素と共に、継続的に攪拌しながらおおよそ 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。[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 20 µL 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 (10 µL の 1 M HCl) により反応を止めた。その後 90 µL 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 10 µg / 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

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 μ Ci/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1~2500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 2 5】

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 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 K	31/5386	(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
A 6 1 K	31/553	(2006.01)	A 6 1 K	31/553	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/16	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
			A 6 1 P	9/04	
			A 6 1 P	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 ブロクシマゲン 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 ブロクシマゲン 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 ブロクシマゲン 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 ブロクシマゲン 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 ブロクシマゲン 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 ブロクシマゲン 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tock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 アーバー内
- (72)発明者 ハラルドソン、マーティン
スウェーデン国 スtock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 アーバー内
- (72)発明者 ノルドリン、エリック
スウェーデン国 スtock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 アーバー内
- (72)発明者 クールマイスター、トビアス
スウェーデン国 スtock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 アーバー内

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)
CAplus/REGISTRY(STN)