

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5047164号
(P5047164)

(45) 発行日 平成24年10月10日(2012.10.10)

(24) 登録日 平成24年7月27日(2012.7.27)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/14 (2006.01)

C O 7 D 471/14 1 O 2

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

C O 7 D 471/14 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/541

請求項の数 15 (全 342 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-511281 (P2008-511281)
(86) (22) 出願日 平成18年5月9日(2006.5.9)
(65) 公表番号 特表2008-540547 (P2008-540547A)
(43) 公表日 平成20年11月20日(2008.11.20)
(86) 国際出願番号 PCT/US2006/017950
(87) 国際公開番号 W02006/122137
(87) 国際公開日 平成18年11月16日(2006.11.16)
審査請求日 平成21年4月14日(2009.4.14)
(31) 優先権主張番号 60/679,692
(32) 優先日 平成17年5月10日(2005.5.10)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 11/430,215
(32) 優先日 平成18年5月8日(2006.5.8)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 391015708
ブリistolーマイヤーズ スクイブ カン
パニー
BRISTOL-MYERS SQUIB
B COMPANY
アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
4 ニューヨーク パーク アベニュー
345
(74) 代理人 100068526
弁理士 田村 恭生
(74) 代理人 100100158
弁理士 鮫島 睦
(74) 代理人 100126778
弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

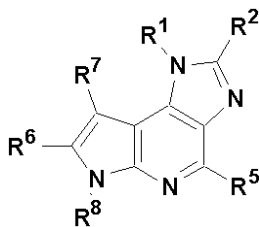
(54) 【発明の名称】 I K K酵素活性の阻害剤としての1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5, 6-テトラアザ-*as*-イン
ダセンをベースとした三環式化合物およびそれを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



(I)

【式中、

R¹は、水素、C₁~₃アルキル、C₂~₃アルケニル、およびC₂~₃アルキニルから選択され、

R²は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびペルフルオロアルキルから選択され、

R⁵は、

(a) 水素およびハロ、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、およびハロアルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置

換されていてもよい)、

(c) -OR¹¹、-SR¹¹および-NR³R⁴

から選択され、

R³およびR⁴は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(c) -OR¹¹、-NR¹²R¹³、-N(R¹²)C(O)R¹⁴、-N(R¹²)C(O)OR¹⁴、-N(R¹²)SO₂R¹⁴、-N(R¹²)C(O)NR^{12a}R¹³、-N(R¹²)SO₂NR^{12a}R¹³、-C(O)NR¹²R¹³、-SO₂R¹⁴、または-SO₂NR¹²R¹³、

(d) R³およびR⁴は、それらが結合している窒素原子と一緒に、原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてもよい3~8員の複素環を形成すること

から選択され、

R⁶は、

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1f}によって置換されている);シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(b) -SR^{7a}、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR^{8b}R^{9b}、C(O)R^{7a}、-C(O)OR^{7a}、または-C(O)NR^{8a}R^{9a}であり、

R⁷は、

(a) 水素、ハロ、またはシアノ、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1c}、Z^{2c}およびZ^{3c}によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

R^{7a}は、独立して、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1c}、Z^{2c}およびZ^{3c}によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

R⁸は、

(c) 水素、

(d) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(c) -SO₂R¹⁰、-SO₂NR^{8b}R^{9b}、-C(O)OR^{7a}、または-C(O)NR^{8a}R^{9a}であり、

R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}およびR^{9b}は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(c) R^{8a} および R^{9a} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3~8員の複素環を形成し、あるいは

(d) R^{8b} および R^{9b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3~8員の複素環を形成し、

R^{10} は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{12a} および R^{13} は、独立して、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1e} 、 Z^{2e} および Z^{3e} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1e} 、 Z^{2e} および Z^{3e} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

$\underline{Z^{1b} \sim 1e}$ 、 $\underline{Z^{2b} \sim 2e}$ 、および $\underline{Z^{3b} \sim 3e}$ は、各々独立して、 $-W^1 - V^1$ 、 $-W^2 - V^2$ 、 $-W^3 - V^3$ 、 $-W^4 - V^4$ 、 $-W^5 - V^5$ から選択される任意の置換基であり、

上式で、 $W^1 \sim 5$ は、独立して、

(1) 結合、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の $V^1 \sim 5$ によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、あるいは

上式で、 $V^1 \sim 5$ は、独立して、

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の $V^1 \sim 5$ の(3)~(28)の基によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(3) $-U^1 - O - Y^5$ 、

(4) $-U^1 - S - Y^5$ 、

(5) $-U^1 - C(O)_t - H$ 、 $-U^1 - C(O)_t - Y^5$ (式中、 t は1または2である

10

20

30

40

50

)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または - $U^1 - S(O)_t Y^5$ 、(7) - U^1 - ハロ、(8) - U^1 - シアノ、(9) - U^1 - ニトロ、(10) - $U^1 - NY^2Y^3$ 、(11) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - Y^1$ 、(12) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - Y^1$ 、(13) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - NY^2Y^3$ 、(14) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - C(O) - NY^2Y^3$ 、(15) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - C(O) - OY^5$ 、(16) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - NY^2Y^3$ 、(17) - $U^1 - N(Y^4) - C(O)O - Y^5$ 、(18) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - Y^1$ 、(19) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - NY^2Y^3$ 、(20) - $U^1 - C(O) - NY^2Y^3$ 、(21) - $U^1 - OC(O) - NY^2Y^3$ 、(22) - $U^1 - OC(O) - OY^5$ 、(23) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、(24) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、(25) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、(26) - $U^1 - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、

(27) オキソ、

(28) - $U^1 - Y^5$ であり、 Z^{1f} は、各々独立して、

(1) シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} の(2)~(25)の基によって置換されていてもよい)、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル、

(3) - $U^1 - O - Y^5$ 、(4) - $U^1 - S - Y^5$ 、(5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、- $U^1 - C(O)_t - Y^5$ (式中、 t は1または2である)

)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または - $U^1 - S(O)_t Y^5$ 、(7) - U^1 - ハロ、(8) - U^1 - シアノ、(9) - U^1 - ニトロ、(10) - $U^1 - NY^2Y^3$ 、(11) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - Y^1$ 、(12) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - Y^1$ 、(13) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - NY^2Y^3$ 、(14) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - NY^2Y^3$ 、(15) - $U^1 - N(Y^4) - C(O)O - Y^5$ 、(16) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - Y^1$ 、(17) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - NY^2Y^3$ 、(18) - $U^1 - C(O) - NY^2Y^3$ 、

10

20

30

40

50

- (19) - $U^1 - OC(O) - NY^2Y^3$
 (20) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、
 (21) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (22) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、
 (23) - $U^1 - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (24) オキソ、
 (25) - $U^1 - Y^5$

から選択され、

V^{1a} は、独立して、水素、アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)Y^1$ 、 $-S(O)_2Y^5$ 、 $-C(O)NY^2Y^3$ 、 $S(O)_2NY^2Y^3$ であり、
 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 は、

10

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてよい)であり、あるいは

(2) Y^2 および Y^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてよい3～8員の複素環を形成し、あるいは

20

(4) Y^2 および Y^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $-N=CY^6Y^7$ 基(式中、 Y^6 および Y^7 は、互いに独立して、Hまたはアルキルである)を形成してもよく、ならびに

Z^4 、 Z^5 、および Z^6 は、

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル、

30

(3) - $U^1 - O - Y^{5a}$ 、

(4) - $U^1 - S - Y^{5a}$ 、

(5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、 $-U^1 - C(O)_t - Y^{5a}$ (式中、 t は1または2である)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または $-U^1 - S(O)_tY^{5a}$ 、

(7) - U^1 - 八口、

(8) - U^1 - シアノ、

(9) - U^1 - ニトロ、

(10) - $U^1 - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(11) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(O) - Y^{1a}$ 、

(12) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(S) - Y^{1a}$ 、

40

(13) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(O) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(14) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(S) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(15) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(O)O - Y^{5a}$ 、

(16) - $U^1 - N(Y^{4a}) - S(O)_2 - Y^{1a}$ 、

(17) - $U^1 - N(Y^{4a}) - S(O)_2 - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(18) - $U^1 - C(O) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(19) - $U^1 - OC(O) - NY^{2a}Y^{3a}$

(20) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^{4a}) - Y^{1a}$ 、

(21) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(=NV^{1b}) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(22) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(=NV^{1b}) - Y^{1a}$ 、

50

- (2 3) - $U^1 - C(=NV^{1b}) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、
 (2 4) オキソ、
 (2 5) - $U^1 - Y^{5a}$

から各々独立して選択される任意の置換基であり、

V^{1b} は、独立して、水素、アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)Y^{1a}$ 、 $-S(O)_2Y^{5a}$ 、 $S(O)_2NY^{2a}Y^{3a}$ であり、

Y^{1a} 、 Y^{2a} 、 Y^{3a} 、 Y^{4a} および Y^{5a} は、

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキルであり、

U^1 は、独立して、

- (1) 単結合、
 (2) アルキレン、
 (3) アルケニレン、あるいは
 (4) アルキニレンである]

の化合物およびその塩。

【請求項 2】

R^3 および R^4 が、独立して、

(a) 水素、
 (b) アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(c) $-NR^{12}R^{13}$ 、あるいは

(d) R^3 および R^4 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3～8員の複素環を形成する、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^6 が、

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって置換されている)、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(b) $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^{7a} が、独立して、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1c} 、 Z^{2c} および Z^{3c} によって独立して適宜置換されていてもよい)

から選択される、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

10

20

30

40

50

R^3 および R^4 が、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリー)アルキルまたは(ヘテロアリー)アルキル(これらは原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)；-NR¹²R¹³であり、

あるいは R^3 および R^4 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル、およびアゼチジニル(原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)から選択される3~6員の複素環を形成し、

R^6 が、

10

(a) アルキル(原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって置換されている)；アリー、ヘテロアリー、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、アリー、(アリー)アルキル、ヘテロアリー、または(ヘテロアリー)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(b) -C(O)R^{7a}、-C(O)OR^{7a}、または-C(O)NR^{8a}R^{9a}である、
請求項1から4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R^1 が、水素、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、プロペ-2-ニル、プロペ-1-ニルであり、ならびに

20

R^2 が、水素、メチル、トリフルオロメチル、およびフェニルである、
請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

R^1 が、水素および C_{1-3} アルキルから選択され、

R^6 が、

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって置換されている)；シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリー、ヘテロアリー、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリー)アルキル、または(ヘテロアリー)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

30

(b) -C(O)R^{7a}、-C(O)OR^{7a}、または-C(O)NR^{8a}R^{9a}であり、
 Z^{1b-1e} 、 Z^{2b-2e} 、および Z^{3b-3e} が、各々独立して、-W¹-V¹、-W²-V²、-W³-V³、-W⁴-V⁴、-W⁵-V⁵から選択される任意の置換基であり、

上式で、W¹⁻⁵が、独立して、

(1) 結合、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリー、(アリー)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリー、または(ヘテロアリー)アルキルであり、あるいは

40

上式で、V¹⁻⁵が、独立して、

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリー、(アリー)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリー、または(ヘテロアリー)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のV¹⁻⁵の(3)~(28)の基によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(3) -U¹-O-Y⁵、

50

(4) - $U^1 - S - Y^5$ 、
 (5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、 $-U^1 - C(O)_t - Y^5$ (式中、 t は 1 または 2 である)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または $-U^1 - S(O)_t Y^5$ 、

(7) - U^1 - ハロ、

(8) - U^1 - シアノ、

(9) - U^1 - ニトロ、

(10) - $U^1 - NY^2 Y^3$ 、

(11) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - Y^1$ 、

(12) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - Y^1$ 、

(13) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - NY^2 Y^3$ 、

(14) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - C(O) - NY^2 Y^3$ 、

(15) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - C(O) - OY^5$ 、

(16) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - NY^2 Y^3$ 、

(17) - $U^1 - N(Y^4) - C(O)O - Y^5$ 、

(18) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - Y^1$ 、

(19) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - NY^2 Y^3$ 、

(20) - $U^1 - C(O) - NY^2 Y^3$ 、

(21) - $U^1 - OC(O) - NY^2 Y^3$ 、

(22) - $U^1 - OC(O) - OY^5$ 、

(23) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、

(24) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2 Y^3$ 、

(25) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、

(26) - $U^1 - C(=NV^{1a}) - NY^2 Y^3$ 、

(27) オキソ、

(28) - $U^1 - Y^5$ であり、

Z^{1f} が、各々独立して、

(1) シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(原子価が許す場合には、(2) ~ (25) の基によって適宜置換されていてもよい)、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル、

(3) - $U^1 - O - Y^5$ 、

(4) - $U^1 - S - Y^5$ 、

(5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、 $-U^1 - C(O)_t - Y^5$ (式中、 t は 1 または 2 である)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または $-U^1 - S(O)_t Y^5$ 、

(7) - U^1 - ハロ、

(8) - U^1 - シアノ、

(9) - U^1 - ニトロ、

(10) - $U^1 - NY^2 Y^3$ 、

(11) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - Y^1$ 、

(12) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - Y^1$ 、

(13) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - NY^2 Y^3$ 、

(14) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - NY^2 Y^3$ 、

(15) - $U^1 - N(Y^4) - C(O)O - Y^5$ 、

(16) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - Y^1$ 、

10

20

30

40

50

- (17) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - NY^2Y^3$ 、
 (18) - $U^1 - C(O) - NY^2Y^3$ 、
 (19) - $U^1 - OC(O) - NY^2Y^3$
 (20) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、
 (21) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (22) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、
 (23) - $U^1 - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (24) オキソ、
 (25) - $U^1 - Y^5$

から選択され、

10

V^{1a} が、独立して、水素、アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)Y^1$ 、 $-C(O)NY^2Y^3$ 、
 $-S(O)_2Y^5$ 、 $S(O)_2NY^2Y^3$ であり、
 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 が、

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、あるいは

(2) Y^2 および Y^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてもよい3～8員の複素環を形成し、あるいは

20

(4) Y^2 および Y^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $-N=CY^6Y^7$ 基(式中、 Y^6 および Y^7 は、互いに独立して、Hまたはアルキルである)を形成してもよい、

請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R^3 および R^4 が、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキルまたは(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)、

30

(c) $-NR^{12}R^{13}$ 、あるいは

(d) R^3 および R^4 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3～8員の複素環を形成する、

請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R^6 が、

40

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって置換されている)；アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(b) $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ である、

請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

R^{7a} が、独立して、

(a) 水素、あるいは

50

(b) アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリーール、(アリーール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリーール、または(ヘテロアリーール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1c} 、 Z^{2c} および Z^{3c} によって独立して適宜置換されていてもよい)から選択される、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} が、アルキル、ヘテロアリーール、 $-OH$ 、 $-O-Y^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY^5$ から独立して選択される任意の置換基であり、 Z^{1c} が、

(a) $-OH$ 、 $-OY^5$ 、あるいは

(b) $-OH$ または $-OY^5$ によって適宜置換されていてもよいアリーールであり、 Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} が、

(a) シアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY^1$ 、 $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-S(O)_tY^5$ 、

(b) 1つもしくは複数のシアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY^1$ 、 $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-OC(O)-NY^2Y^3$ 、 $OC(O)-OY^5$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、 $-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ 、 $-N(Y^4)-C(O)-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-N(Y^4)-C(O)-C(O)-OY^5$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$ 、 $-S(O)_tY$ 、 $-U^1$ -ヘテロアリーール、または U^1 -ヘテロシクロによって適宜置換されていてもよいアルキルまたはアルコキシ(式中、ヘテロアリーールおよびヘテロシクロは、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の V^{1-5} の(3)~(28)の基によって置換されている)

から独立して選択される任意の置換基である、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

R^3 が水素であり、

R^4 が、アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリーール)アルキルまたは(ヘテロアリーール)アルキル(これらは原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

あるいは R^3 および R^4 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、およびアゼチジニル(原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)から選択される3~6員の複素環を形成し、

R^6 が、

(a) Z^{1d} (式中、 Z^{1d} は、1つもしくは複数のシアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、または $-S(O)_tY$ によってさらに独立して適宜置換されていてもよいアリーールである)によって置換されていてもよいアルキニル、あるいは

(b) 原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよいアリーール、

(c) 原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよいヘテロアリーール、あるいは

(d) $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ であり、

上式で、 U^1 が、結合またはアルキレンである、

請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

R^1 がアルキルであり、

R^2 が水素である、

10

20

30

40

50

請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R⁵が、

(a) 水素、あるいは

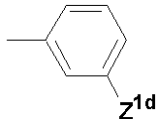
(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、およびハロアルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b}、Z^{2b}および Z^{3b}によって独立して適宜置換されていてもよい）

から選択され、

R⁶が、1つもしくは複数の Z^{1d}、Z^{2d}および Z^{3d}によってさらに置換されていてもよい

10

【化 2】



である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R⁵が -NR³R⁴である、請求項 1 から 1 4 のいずれかに記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本出願は、2005年5月10日に出願され、参照により本明細書中にその全体が組み込まれている米国特許仮出願第60/679,692号の優先権を主張するものである。

【0002】

本明細書において開示されているのは、1,6-ジヒドロ-1,3,5,6-テトラアザ-as-インダセンをベースとした三環式化合物、炎症性疾患、免疫性疾患、および癌の治療においてこれらの化合物を使用する方法、ならびにそれを含む医薬組成物である。

【背景技術】

【0003】

腫瘍壊死因子(TNF-)は刺激された場合、多くの細胞型から放出される炎症誘発性を有する強力なサイトカインである。研究によって、高濃度のTNF-と、敗血症性ショック、血液生成、腫瘍、ならびにHIV脳炎、脳マラリア、および髄膜炎を含めた中枢神経系の炎症性疾患などの種々の疾患との関係が示されてきた。さらに、アルツハイマー病、パーキンソン病、およびクロイツフェルトヤコブ病などの特定の神経変性疾患も、高濃度のTNF-と関連があると報告されている。例えば、Arvin, et al., 「The Role of Inflammation and Cytokines in Brain Injury」、Neuroscience and Biobehavioral Reviews, Vol. 20, No. 3(1996)、pp. 445-452を参照されたい。最近になって、TNF-の作用を阻害する作用剤が、関節リウマチ、乾癬、および炎症性腸疾患などの種々の疾患における臨床的有用性を示してきている。例えばKeating, et al., 「Infliximab: An Updated Review of its use in Crohn's Disease and Rheumatoid Arthritis」、BioDrugs Vol 16, (2002) pp. 111-148、およびHanns-Martin, et al., 「Perspectives for TNF-alpha-targeting Therapies.」、Arthritis Res. Vol 4. Supp3 (2002) pp. S17-24を参照されたい。

30

40

【0004】

したがって、転写および翻訳の両方の段階でTNF-産出を阻害する様々な種類の薬剤が研究され、開発されてきており、例えば、副腎皮質ステロイド、ロリプラム(TNF-mRNA合成を抑制するIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤)、カルフォスチン、およびイミダゾールタイプのサイトカインを抑制する抗炎症剤(CSAIDまたはP-38阻害剤)である。このような薬物は、種々の疾患の治療に有用である。Dinarello, 「Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines During Inflammation: Experimental and

50

Clinical Findings、Review、Vol . 0393-974X (1997)、pp. 91-103を参照されたい。

【 0 0 0 5 】

最近、TNF - および他の炎症性サイトカインおよび遺伝子産物の生成の原因となる活性化経路における核因子 B (NF - B) の役割に注目が集ってきている。TNF - のほかに、NF - B は、免疫機能および炎症にかかわる種々の遺伝子の調節に関係している。これらには、サイトカインであるIL - 1、IL - 2、IL - 6、IL - 2 R、およびGM - GSF、ケモカインであるIL - 8、MCP - 1 (CCR 2)、およびRANTES、接着分子である細胞接着分子 - 1 (ICAM - 1)、血管細胞接着分子 - 1 (VCAM - 1) およびE - セレクチン、プロテアーゼであるマトリックスメタロプロテアーゼ - 1 (MMP - 1)、MMP - 9 およびMMP - 13、ならびに炎症誘発性の酵素であるシクロオキシゲナーゼ - 2 (COX - 2)、iNOS、およびcPLA₂が挙げられる。したがって、NF - B および/またはその活性化経路の障害は、種々の病状悪化に関与してきた種々の作用機序(すなわち、サイトカイン減少、ケモカイン減少、接着分子発現の減少、炎症性および免疫疾病過程に関与する特定のプロテアーゼ発現の減少、および炎症誘発性媒介物質を生成する酵素生成の減少)によって、自己免疫性疾患、炎症性疾患、アルツハイマー病、アテローム性動脈硬化、腫瘍形成などを含めた様々な疾患を治療するための方法を提供する。例えば、Baldwin、「The NF- B and I B Proteins: New Discoveries and Insights」、Annual Rev. Immunol.、Vol. 14(1996)、pp.649-81を参照されたい。Christmanら、「Impact of Basic Research on Tomorrow's Medicine, The Role of Nuclear Factor- B in Pulmonary Diseases」、Chest、Vol. 117(2000)、pp.14 82-87およびRoshakら、「Small-molecule Inhibitors of NF- B for the Treatment of Inflammatory Joint Disease.」、Current Opinion in Pharmacol. Vol.2 (2002) pp.31 6-321も参照されたい。

【 0 0 0 6 】

さらに、癌を治療するための方法を提供するためのNF - B および/またはその活性化経路の障害に注目が集められてきた。腫瘍化または腫瘍転移を媒介する遺伝子は、NF - B によって調節されている。さらに、NF - B は、発癌物質および発癌プロモーターによって活性化することが知られている。例えば、Karin, et al.; 「NF- B in Cancer: From Innocent Bystander to Major Culprit」、Nature Rev. Cancer.、Vol. 2 (2002) pp. 301-310を参照されたい。Bharti, et al.; 「Nuclear factor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy」 in Biochem. Pharmacol. pp. 883-888も参照されたい。

【 0 0 0 7 】

I B は、NF - B を細胞質中に保持することによって、NF - B 活性を制御する細胞質タンパク質である。I B は、2種類のイソ型IKK - (「IKK - 1」) およびIKK - (「IKK - 2」) を有するI B キナーゼ(IKK)によってリン酸化される。IKKがI B をリン酸化すると、NF - B が細胞質から細胞に急速に放出される。細胞に放出されると同時に、NF - B は細胞核に移行し、そこで多くの遺伝子プロモーターに結合し、炎症誘発性遺伝子の転写を上方制御する。したがって、IKK - 1 および/またはIKK - 2 の阻害剤は、NF - k B の細胞核への移行を妨げ、上記で説明した炎症誘発性の遺伝子産物の転写を妨げるであろう。例えばBurke, et al., 「BMS-345541 is a Highly Selective Inhibitor of IκB Kinase that Binds at an Allosteric Site of the Enzyme and Blocks NF-κB dependent Transcription in Mice.」 J. Biol. Chem. Vol. 278、(2003) pp. 1450-1456を参照されたい。

【 0 0 0 8 】

グルココルチコイドの治療効果は、2つの機構、すなわちI B タンパク質濃度の上方制御およびNF - B サブユニットの障害による、NF - B 活性を障害する能力によって部分的に実現されている。グルココルチコイドの有害な副作用(骨粗鬆症、高血糖、脂肪再分布など)は、グルココルチコイドと、グルココルチコイドレセプター(GR)またはグルココルチコイド応答エレメント(GRE)との相互作用から起こることが推論され

てきた。例えば、Schacke, et al., 「Mechanisms Involved in the Side Effects of Glucocorticoids」 Pharmacol. and Therapeutics Vol 96 (2002) pp.23-43を参照されたい。したがって、I K K - 1 および / または I K K - 2 阻害剤は、非常に改良された副作用プロファイルを有するグルココルチコイドの治療効果の多くを提供するはずである。

【 0 0 0 9 】

理解され得るように、薬学研究分野の関係者は、有効性と、生体利用率と、溶解度とが高まり、副作用が少なくなり、ならびに / または医師および患者に治療法の選択肢を与える新規な化合物および組成物の開発を探索し続けている。特に免疫応答の分野では、治療の種類および使用する化学薬剤によって個人は異なる反応を示す。免疫応答を理解し、炎症性および免疫関連障害を治療するのに有効な化合物の開発を促進するために、作用機序が研究され続けている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 0 】

したがって、本明細書において示されるのは、I K K 酵素活性の新規な阻害剤、またはその医薬として許容される塩もしくはプロドラッグである。

【 0 0 1 1 】

本明細書において開示されているのは、医薬として許容される担体と、本発明の化合物の少なくとも1種類、またはその医薬として許容される塩もしくはプロドラッグ形態の治療有効量とを含む医薬組成物である。

20

【 0 0 1 2 】

さらに、本明細書において開示されているのは、本文書に記載されている複素環系の調製のための新規な方法および中間体である。

【 0 0 1 3 】

本明細書において開示されているのは、関節リウマチ、喘息、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、および癌から選択される障害を治療するための方法であり、このような治療を必要とする宿主に、本発明の化合物の少なくとも1種類、またはその医薬として許容される塩もしくはプロドラッグ形態の治療有効量を投与するステップを含む。

【 0 0 1 4 】

本明細書において開示されているのは、炎症性疾患を治療するための方法であり、このような治療を必要とする宿主に、本発明の化合物の少なくとも1種類、またはその医薬として許容される塩もしくはプロドラッグ形態の治療有効量を投与するステップを含む。

30

【 0 0 1 5 】

本明細書において開示されているのは、免疫性疾患を治療するための方法であり、このような治療を必要とする宿主に、本発明の化合物の少なくとも1種類、またはその医薬として許容される塩もしくはプロドラッグ形態の治療有効量を投与するステップを含む。

【 0 0 1 6 】

さらに、治療に使用する新規な化合物が開示される。

【 0 0 1 7 】

さらに、本明細書において開示されているのは、炎症性疾患および癌の治療のための薬剤製造のための新規な化合物の使用である。

40

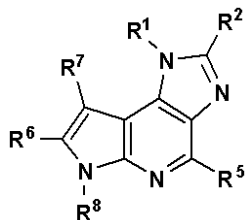
【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 8 】

下記の詳細な説明の間に明らかになるであろうこれらおよび他の特徴は、式 (I)

【 0 0 1 9 】

【化 1】



(I)

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬として許容される塩（式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、および R^8 は下記で定義する）は、I K K 活性の有効な阻害剤であるという本発明者らの発見によって達成された。

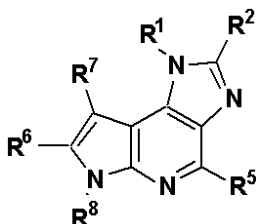
10

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 0 】

本明細書において開示されているのは、炎症性もしくは免疫性症状または癌の治療に有用な式（I）：

【化 2】



(I)

の化合物、またはその塩であり、

式中、

R^1 は、水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、および C_{2-3} アルキニルから選択され、

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびペルフルオロアルキルから選択され、

R^5 は、

30

（a）水素およびハロ、

（b）アルキル、アルケニル、アルキニル、およびハロアルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい）、

（c） $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ および $-NR^3R^4$

から選択され、

R^3 および R^4 は、独立して、

（a）水素、

（b）アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロシクロ、（ヘテロシクロ）アルキル、ヘテロアリール、または（ヘテロアリール）アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい）、

40

（c） $-OR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{12})SO_2R^{14}$ 、 $-N(R^{12})C(O)NR^{12a}R^{13}$ 、 $-N(R^{12})SO_2NR^{12a}R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R^{14}$ 、または $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、

（d） R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3～8員の複素環を形成すること

から選択され、

50

R⁶は、

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1f}によって置換されている）；シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、（アリール）アルキル、または（ヘテロアリール）アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}によって独立して適宜置換されていてよい）、あるいは

(b) -SR^{7a}、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR^{8b}R^{9b}、C(O)R^{7a}、-C(O)OR^{7a}、または-C(O)NR^{8a}R^{9a}であり、

R⁷は、

(a) 水素、ハロ、またはシアノ、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、（アリール）アルキル、または（ヘテロアリール）アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1c}、Z^{2c}およびZ^{3c}によって独立して適宜置換されていてよい）であり、あるいは

R^{7a}は、独立して、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロシクロ、（ヘテロシクロ）アルキル、ヘテロアリール、または（ヘテロアリール）アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1c}、Z^{2c}およびZ^{3c}によって独立して適宜置換されていてよい）であり、

R⁸は、

(a) 水素、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロシクロ、（ヘテロシクロ）アルキル、ヘテロアリール、または（ヘテロアリール）アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}によって独立して適宜置換されていてよい）であり、あるいは

(c) -SO₂R¹⁰、-SO₂NR^{8b}R^{9b}、-C(O)OR^{7a}、または-C(O)NR^{8a}R^{9a}であり、

R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}およびR^{9b}は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロシクロ、（ヘテロシクロ）アルキル、ヘテロアリール、または（ヘテロアリール）アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}によって独立して適宜置換されていてよい）、

(c) R^{8a}およびR^{9a}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてよい3～8員の複素環を形成し、あるいは

(d) R^{8b}およびR^{9b}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてよい3～8員の複素環を形成し、

R¹⁰は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロシクロ、（ヘテロシクロ）アルキル、ヘテロアリール、または（ヘテロアリール）アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}によって独立して適宜置換されていてよい）であり、

10

20

30

40

50

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{12a} および R^{13} は、独立して、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1e} 、 Z^{2e} および Z^{3e} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1e} 、 Z^{2e} および Z^{3e} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

Z^{1a-1e} 、 Z^{2a-2e} 、および Z^{3a-3e} は、各々独立して、 $-W^1-V^1$ 、 $-W^2-V^2$ 、 $-W^3-V^3$ 、 $-W^4-V^4$ 、 $-W^5-V^5$ から選択される任意の置換基であり、

上式で、 W^{1-5} は、独立して、

(1) 結合、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の V^{1-5} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、あるいは

上式で、 V^{1-5} は、独立して、

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の V^{1-5} の(3)~(28)の基によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(3) $-U^1-O-Y^5$ 、

(4) $-U^1-S-Y^5$ 、

(5) $-U^1-C(O)_t-H$ 、 $-U^1-C(O)_t-Y^5$ (式中、 t は1または2である)、

(6) $-U^1-SO_3-H$ 、または $-U^1-S(O)_tY^5$ 、

(7) $-U^1$ -ハロ、

(8) $-U^1$ -シアノ、

(9) $-U^1$ -ニトロ、

(10) $-U^1-NY^2Y^3$ 、

(11) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$ 、

(13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、

(14) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-C(O)-NY^2Y^3$ 、

(15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-C(O)-OY^5$ 、

(16) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$ 、

(17) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、

(18) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ 、

(19) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$ 、

(20) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ 、

(21) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$ 、

10

20

30

40

50

- (22) - $U^1 - OC(O) - OY^5$ 、
 (23) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、
 (24) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (25) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、
 (26) - $U^1 - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (27) オキソ、

(28) - $U^1 - Y^5$ であり、

Z^{1f} は、各々独立して、

(1) シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} の(2)~(25)の基によって適宜置換されていてもよい)、

10

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル、

(3) - $U^1 - O - Y^5$ 、

(4) - $U^1 - S - Y^5$ 、

(5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、- $U^1 - C(O)_t - Y^5$ (式中、 t は1または2である)、

20

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または - $U^1 - S(O)_tY^5$ 、

(7) - U^1 - ハロ、

(8) - U^1 - シアノ、

(9) - U^1 - ニトロ、

(10) - $U^1 - NY^2Y^3$ 、

(11) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - Y^1$ 、

(12) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - Y^1$ 、

(13) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - NY^2Y^3$ 、

(14) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - NY^2Y^3$ 、

30

(15) - $U^1 - N(Y^4) - C(O)O - Y^5$ 、

(16) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - Y^1$ 、

(17) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - NY^2Y^3$ 、

(18) - $U^1 - C(O) - NY^2Y^3$ 、

(19) - $U^1 - OC(O) - NY^2Y^3$

(20) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、

(21) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、

(22) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、

(23) - $U^1 - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、

(24) オキソ、

40

(25) - $U^1 - Y^5$

から選択され、

V^{1a} は、独立して、水素、アルキル、-CN、-C(O)Y¹、-S(O)₂Y⁵、-C(O)NY²Y³、S(O)₂NY²Y³であり、

Y¹、Y²、Y³、Y⁴およびY⁵は、

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ⁴、Z⁵およびZ

50

⁶によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、あるいは

(2) Y^2 および Y^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてもよい3~8員の複素環を形成し、あるいは

(4) Y^2 および Y^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $-N=C Y^6 Y^7$ 基(式中、 Y^6 および Y^7 は、互いに独立して、Hまたはアルキルである)を形成してもよく、ならびに

Z^4 、 Z^5 、および Z^6 は、

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル、

(3) $-U^1-O-Y^{5a}$ 、

(4) $-U^1-S-Y^{5a}$ 、

(5) $-U^1-C(O)_t-H$ 、 $-U^1-C(O)_t-Y^{5a}$ (式中、 t は1または2である)、

(6) $-U^1-SO_3-H$ 、または $-U^1-S(O)_t Y^{5a}$ 、

(7) $-U^1$ -ハロ、

(8) $-U^1$ -シアノ、

(9) $-U^1$ -ニトロ、

(10) $-U^1-N Y^{2a} Y^{3a}$ 、

(11) $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)-Y^{1a}$ 、

(12) $-U^1-N(Y^{4a})-C(S)-Y^{1a}$ 、

(13) $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)-N Y^{2a} Y^{3a}$ 、

(14) $-U^1-N(Y^{4a})-C(S)-N Y^{2a} Y^{3a}$ 、

(15) $-U^1-N(Y^{4a})-C(O)O-Y^{5a}$ 、

(16) $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-Y^{1a}$ 、

(17) $-U^1-N(Y^{4a})-S(O)_2-N Y^{2a} Y^{3a}$ 、

(18) $-U^1-C(O)-N Y^{2a} Y^{3a}$ 、

(19) $-U^1-OC(O)-N Y^{2a} Y^{3a}$

(20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^{4a})-Y^{1a}$ 、

(21) $-U^1-N(Y^{4a})-C(=N V^{1b})-N Y^{2a} Y^{3a}$ 、

(22) $-U^1-N(Y^{4a})-C(=N V^{1b})-Y^{1a}$ 、

(23) $-U^1-C(=N V^{1b})-N Y^{2a} Y^{3a}$ 、

(24) オキソ、

(25) $-U^1-Y^{5a}$

から各々独立して選択される任意の置換基であり、

V^{1b} は、独立して、水素、アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)Y^{1a}$ 、 $-S(O)_2 Y^{5a}$ 、 $S(O)_2 N Y^{2a} Y^{3a}$ であり、

Y^{1a} 、 Y^{2a} 、 Y^{3a} 、 Y^{4a} および Y^{5a} は、

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキルであり、

U^1 は、独立して、

(1) 単結合、

(2) アルキレン、

(3) アルケニレン、あるいは

10

20

30

40

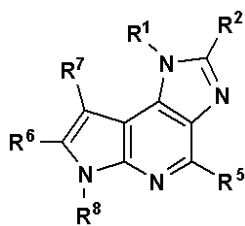
50

(4) アルキニレンである。

【0021】

本明細書において開示されているのは、炎症性もしくは免疫性症状または癌を治療するのに有用な式(I)

【化3】



10

(I)

の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、塩、および溶媒和化合物であり、式中、

R¹は、水素、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、およびC₂₋₃アルキニルから選択され、

R²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびハロアルキルから選択され、

R⁵は、

(a) 水素およびハロ、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、およびハロアルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてもよい）、

(c) -OR¹¹、-SR¹¹および-NR³R⁴

から選択され、

R³およびR⁴は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてもよい）、

(c) -OR¹¹、-NR¹²R¹³、-N(R¹²)C(O)R¹⁴、-N(R¹²)C(O)OR¹⁴、-N(R¹²)SO₂R¹⁴、-N(R¹²)C(O)NR^{12a}R¹³、または-N(R¹²)SO₂NR^{12a}R¹³、または-C(O)OR¹⁴、-C(O)R¹¹、-C(O)NR¹²R¹³、-SO₂R¹⁴、-SO₂NR¹²R¹³、

(d) R³およびR⁴は、それらが結合している窒素原子と一緒に、原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてもよい3~8員の複素環を形成すること

から選択され、

R⁶は、

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1f}によって置換されている）；シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}によって独立して適宜置換されていてもよい）、あるいは

(b) -SR^{7a}、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR^{8b}R^{9b}、C(O)R^{7a}、-C(O)OR^{7a}、または-C(O)NR^{8a}R^{9a}であり、

R⁷は、

20

30

40

50

(a) 水素、ハロ、またはシアノ、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1c} 、 Z^{2c} および Z^{3c} によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(c) $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ であり、

R^{7a} および R^{7b} は、独立して、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1c} 、 Z^{2c} および Z^{3c} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

R^8 は、

(a) 水素、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(c) $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$ 、 $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ であり、

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} および R^{9b} は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(c) R^{8a} および R^{9a} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3~8員の複素環を形成し、あるいは

(d) R^{8b} および R^{9b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3~8員の複素環を形成し、

R^{10} は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{12a} および R^{13} は、独立して、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1e} 、 Z^{2e} および Z^{3e} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シク

10

20

30

40

50

ロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1e} 、 Z^{2e} および Z^{3e} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、

Z^{1a-1e} 、 Z^{2a-2e} 、および Z^{3a-3e} は、各々独立して、 $-W^1-V^1$ 、 $-W^2-V^2$ 、 $-W^3-V^3$ 、 $-W^4-V^4$ 、 $-W^5-V^5$ から選択される任意の置換基であり、

上式で、 W^{1-5} は、独立して、

(1) 結合、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の V^{1-5} によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、あるいは

上式で、 V^{1-5} は、独立して、

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の V^{1-5} の(3)~(25)の基によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(3) $-U^1-O-Y^5$ 、

(4) $-U^1-S-Y^5$ 、

(5) $-U^1-C(O)_t-H$ 、 $-U^1-C(O)_t-Y^5$ (式中、 t は1または2である)、

(6) $-U^1-SO_3-H$ 、または $-U^1-S(O)_tY^5$ 、

(7) $-U^1$ -ハロ、

(8) $-U^1$ -シアノ、

(9) $-U^1$ -ニトロ、

(10) $-U^1-NY^2Y^3$ 、

(11) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$ 、

(13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、

(14) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$ 、

(15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、

(16) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ 、

(17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$ 、

(18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ 、

(19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$

(20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$ 、

(21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ 、

(22) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$ 、

(23) $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ 、

(24) オキソ、

(25) $-U^1-Y^5$ であり、

Z^{1f} は、各々独立して、

(1) シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(原子価が許す場合に

は、1つもしくは複数の Z^{1f} の(2)～(25)の基によって適宜置換されていてもよい)、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル、

(3) $-U^1-O-Y^5$ 、

(4) $-U^1-S-Y^5$ 、

(5) $-U^1-C(O)_t-H$ 、 $-U^1-C(O)_t-Y^5$ (式中、 t は1または2である)、

(6) $-U^1-SO_3-H$ 、または $-U^1-S(O)_t-Y^5$ 、

(7) $-U^1$ -ハロ、

(8) $-U^1$ -シアノ、

(9) $-U^1$ -ニトロ、

(10) $-U^1-NY^2Y^3$ 、

(11) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、

(12) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-Y^1$ 、

(13) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、

(14) $-U^1-N(Y^4)-C(S)-NY^2Y^3$ 、

(15) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、

(16) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ 、

(17) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$ 、

(18) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ 、

(19) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$

(20) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$ 、

(21) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ 、

(22) $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$ 、

(23) $-U^1-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ 、

(24) オキソ、

(25) $-U^1-Y^5$

から選択され、

V^{1a} は、独立して、水素、アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)Y^1$ 、 $-S(O)_2Y^5$ 、 $S(O)_2NY^2Y^3$ であり、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 は、

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、あるいは

(2) Y^2 および Y^3 は一緒になって、それらが結合している原子と一緒に、3～8員の飽和または不飽和環を完成するアルキレンまたはアルケニレンでもよく、あるいは

(4) Y^2 および Y^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 $-N=CY^6Y^7$ 基(式中、 Y^6 および Y^7 は、互いに独立して、Hまたはアルキルである)を形成してもよく、ならびに

Z^4 、 Z^5 、および Z^6 は、

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシク

10

20

30

40

50

口) アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル、

(3) - $U^1 - O - Y^{5a}$ 、

(4) - $U^1 - S - Y^{5a}$ 、

(5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、 $- U^1 - C(O)_t - Y^{5a}$ (式中、 t は 1 または 2 である)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または $- U^1 - S(O)_t Y^{5a}$ 、

(7) - U^1 - ハロ、

(8) - U^1 - シアノ、

(9) - U^1 - ニトロ、

(10) - $U^1 - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

10

(11) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(O) - Y^{1a}$ 、

(12) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(S) - Y^{1a}$ 、

(13) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(O) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(14) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(S) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(15) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(O)O - Y^{5a}$ 、

(16) - $U^1 - N(Y^{4a}) - S(O)_2 - Y^{1a}$ 、

(17) - $U^1 - N(Y^{4a}) - S(O)_2 - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(18) - $U^1 - C(O) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(19) - $U^1 - OC(O) - NY^{2a}Y^{3a}$

(20) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^{4a}) - Y^{1a}$ 、

20

(21) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(=NV^{1b}) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(22) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(=NV^{1b}) - Y^{1a}$ 、

(23) - $U^1 - C(=NV^{1b}) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(24) オキソ、

(25) - $U^1 - Y^{5a}$

から各々独立して選択される任意の置換基であり、

V^{1b} は、独立して、水素、アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)Y^{1a}$ 、 $-S(O)_2Y^{5a}$ 、 $S(O)_2NY^{2a}Y^{3a}$ であり、

Y^{1a} 、 Y^{2a} 、 Y^{3a} 、 Y^{4a} および Y^{5a} は、

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキルであり、

30

U^1 は、独立して、

(1) 単結合、

(2) アルキレン、

(3) アルケニレン、あるいは

(4) アルキニレンである。

【0022】

40

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

R^3 および R^4 は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(c) $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、または $-C(O)R^{11}$ 、あるいは

50

(d) R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3～8員の複素環を形成する。

【0023】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

R^3 および R^4 は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(c) $-NR^{12}R^{13}$ 、あるいは

(d) R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3～8員の複素環を形成する。

【0024】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

R^6 は、

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって置換されている)；アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(b) $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ である。

【0025】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

R^{7a} は、独立して、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1c} 、 Z^{2c} および Z^{3c} によって独立して適宜置換されていてもよい)から選択される。

【0026】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキルまたは(ヘテロアリール)アルキル(これらは原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、または $-C(O)R^{11}$ であり；

あるいは、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキルまたは(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換され

10

20

30

40

50

ていてもよい)、 $-NR^{12}R^{13}$ であり;

あるいは R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル、およびアゼチジニル(原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)から選択される3~6員の複素環を形成し、

R^6 は、

(a) アルキル(原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって置換されている); アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(b) $-C(O)R^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ 、あるいは、(b) $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ である。

【0027】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

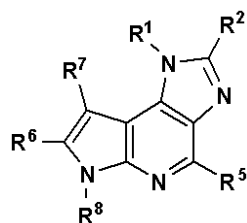
R^1 は、水素、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、プロペ-2-ニル、プロペ-1-ニルであり、ならびに

R^2 は、水素、メチル、トリフルオロメチル、およびフェニルである。

【0028】

炎症性もしくは免疫性症状または癌を治療するのに有用な式(I)

【化4】



(I)

の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、塩、および溶媒和化合物であり、

式中、

R^1 は、水素および C_{1-3} アルキルから選択され、

R^6 は、

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって置換されている); シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(b) $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ であり、 Z^{1a-1e} 、 Z^{2a-2e} 、および Z^{3a-3e} は、各々独立して、 $-W^1-V^1$ 、 $-W^2-V^2$ 、 $-W^3-V^3$ 、 $-W^4-V^4$ 、 $-W^5-V^5$ から選択される任意の置換基であり、

上式で、 W^{1-5} は、独立して、

(1) 結合、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキルであり、あるいは

上式で、 V^{1-5} は、独立して、

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、(アルコキシ) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル) アルキル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール) アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1 つもしくは複数の $V^{1\sim5}$ の (3) ~ (25) の基によって独立して適宜置換されていていてもよい)、

(3) - $U^1 - O - Y^5$ 、

(4) - $U^1 - S - Y^5$ 、

(5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、- $U^1 - C(O)_t - Y^5$ (式中、 t は 1 または 2 である)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または - $U^1 - S(O)_t Y^5$ 、

(7) - U^1 - ハロ、

(8) - U^1 - シアノ、

(9) - U^1 - ニトロ、

(10) - $U^1 - NY^2 Y^3$ 、

(11) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - Y^1$ 、

(12) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - Y^1$ 、

(13) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - NY^2 Y^3$ 、

(14) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - NY^2 Y^3$ 、

(15) - $U^1 - N(Y^4) - C(O)O - Y^5$ 、

(16) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - Y^1$ 、

(17) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - NY^2 Y^3$ 、

(18) - $U^1 - C(O) - NY^2 Y^3$ 、

(19) - $U^1 - OC(O) - NY^2 Y^3$

(20) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、

(21) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2 Y^3$ 、

(22) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、

(23) - $U^1 - C(=NV^{1a}) - NY^2 Y^3$ 、

(24) オキソ、

(25) - $U^1 - Y^5$ であり、

Z^{1f} は、各々独立して、

(1) シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル) アルキル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール) アルキル(原子価が許す場合には、(2) ~ (25) の基によって適宜置換されていていてもよい)、

(2) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、(アルコキシ) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル) アルキル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール) アルキル、

(3) - $U^1 - O - Y^5$ 、

(4) - $U^1 - S - Y^5$ 、

(5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、- $U^1 - C(O)_t - Y^5$ (式中、 t は 1 または 2 である)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または - $U^1 - S(O)_t Y^5$ 、

(7) - U^1 - ハロ、

(8) - U^1 - シアノ、

(9) - U^1 - ニトロ、

(10) - $U^1 - NY^2 Y^3$ 、

(11) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - Y^1$ 、

10

20

30

40

50

- (1 2) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - Y^1$ 、
 (1 3) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - NY^2Y^3$ 、
 (1 4) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - NY^2Y^3$ 、
 (1 5) - $U^1 - N(Y^4) - C(O)O - Y^5$ 、
 (1 6) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - Y^1$ 、
 (1 7) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - NY^2Y^3$ 、
 (1 8) - $U^1 - C(O) - NY^2Y^3$ 、
 (1 9) - $U^1 - OC(O) - NY^2Y^3$ 、
 (2 0) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、
 (2 1) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (2 2) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、
 (2 3) - $U^1 - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (2 4) オキソ、
 (2 5) - $U^1 - Y^5$

から選択され、

V^{1a} は、独立して、水素、アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)Y^1$ 、 $-S(O)_2Y^5$ 、 $S(O)_2NY^2Y^3$ であり、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 は、

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、あるいは

(2) Y^2 および Y^3 は一緒になって、それらが結合している原子と一緒に、3～8員の飽和または不飽和環を完成するアルキレンまたはアルケニレンでもよく、あるいは

(4) Y^2 および Y^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 $-N=CY^6Y^7$ 基(式中、 Y^6 および Y^7 は、互いに独立して、Hまたはアルキルである)を形成してもよい。

【 0 0 2 9 】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

R^1 は、水素および C_{1-3} アルキルから選択され、

R^6 は、

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって置換されている)；シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい)、あるいは

(b) $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ であり、

Z^{1a-1e} 、 Z^{2a-2e} 、および Z^{3a-3e} は、各々独立して、 $-W^1-V^1$ 、 $-W^2-V^2$ 、 $-W^3-V^3$ 、 $-W^4-V^4$ 、 $-W^5-V^5$ から選択される任意の置換基であり、

上式で、 W^{1-5} は、独立して、

(1) 結合、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキルであり、あるいは

上式で、 V^{1-5} は、独立して、

10

20

30

40

50

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、(アルコキシ) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル) アルキル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール) アルキル (これらはいずれも原子価が許す場合には、1 つもしくは複数の $V^{1\sim5}$ の (3) ~ (28) の基によって独立して適宜置換されていていてもよい)、

(3) - $U^1 - O - Y^5$ 、

(4) - $U^1 - S - Y^5$ 、

(5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、- $U^1 - C(O)_t - Y^5$ (式中、 t は 1 または 2 である)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または - $U^1 - S(O)_t Y^5$ 、

(7) - U^1 - ハロ、

(8) - U^1 - シアノ、

(9) - U^1 - ニトロ、

(10) - $U^1 - NY^2 Y^3$ 、

(11) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - Y^1$ 、

(12) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - Y^1$ 、

(13) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - NY^2 Y^3$ 、

(14) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - C(O) - NY^2 Y^3$ 、

(15) - $U^1 - N(Y^4) - C(O) - C(O) - OY^5$ 、

(16) - $U^1 - N(Y^4) - C(S) - NY^2 Y^3$ 、

(17) - $U^1 - N(Y^4) - C(O)O - Y^5$ 、

(18) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - Y^1$ 、

(19) - $U^1 - N(Y^4) - S(O)_2 - NY^2 Y^3$ 、

(20) - $U^1 - C(O) - NY^2 Y^3$ 、

(21) - $U^1 - OC(O) - NY^2 Y^3$ 、

(22) - $U^1 - OC(O) - OY^5$ 、

(23) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、

(24) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2 Y^3$ 、

(25) - $U^1 - N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、

(26) - $U^1 - C(=NV^{1a}) - NY^2 Y^3$ 、

(27) オキソ、

(2528) - $U^1 - Y^5$ であり、

Z^{1f} は、各々独立して、

(1) シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル) アルキル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール) アルキル (原子価が許す場合には、(2) ~ (25) の基によって適宜置換されていていてもよい)、

(2) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、(アルコキシ) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル) アルキル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール) アルキル、

(3) - $U^1 - O - Y^5$ 、

(4) - $U^1 - S - Y^5$ 、

(5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、- $U^1 - C(O)_t - Y^5$ (式中、 t は 1 または 2 である)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または - $U^1 - S(O)_t Y^5$ 、

(7) - U^1 - ハロ、

(8) - U^1 - シアノ、

- (9) - U^1 - ニトロ、
 (10) - U^1 - NY^2Y^3 、
 (11) - U^1 - $N(Y^4)$ - $C(O)$ - Y^1 、
 (12) - U^1 - $N(Y^4)$ - $C(S)$ - Y^1 、
 (13) - U^1 - $N(Y^4)$ - $C(O)$ - NY^2Y^3 、
 (14) - U^1 - $N(Y^4)$ - $C(S)$ - NY^2Y^3 、
 (15) - U^1 - $N(Y^4)$ - $C(O)O$ - Y^5 、
 (16) - U^1 - $N(Y^4)$ - $S(O)_2$ - Y^1 、
 (17) - U^1 - $N(Y^4)$ - $S(O)_2$ - NY^2Y^3 、
 (18) - U^1 - $C(O)$ - NY^2Y^3 、
 (19) - U^1 - $OC(O)$ - NY^2Y^3
 (20) - U^1 - $S(O)_2$ - $N(Y^4)$ - Y^1 、
 (21) - U^1 - $N(Y^4)$ - $C(=NV^{1a})$ - NY^2Y^3 、
 (22) - U^1 - $N(Y^4)$ - $C(=NV^{1a})$ - Y^1 、
 (23) - U^1 - $C(=NV^{1a})$ - NY^2Y^3 、
 (24) オキソ、
 (25) - U^1 - Y^5

10

から選択され、

V^{1a} は、独立して、水素、アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)Y^1$ 、 $-C(O)NY^2Y^3$ 、
 $-S(O)_2Y^5$ 、 $S(O)_2NY^2Y^3$ であり、
 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 は、

20

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてもよい)であり、あるいは

(2) Y^2 および Y^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてもよい3～8員の複素環を形成し、あるいは

30

(4) Y^2 および Y^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $-N=CY^6Y^7$ 基(式中、 Y^6 および Y^7 は、互いに独立して、Hまたはアルキルである)を形成してもよい。

【 0 0 3 0 】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

R^3 および R^4 は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキルまたは(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)、

40

(c) $-NR^{12}R^{13}$ 、あるいは

(d) R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3～8員の複素環を形成する。

【 0 0 3 1 】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

R^6 は、

50

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって置換されている）；アリール、ヘテロアリール、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、（アリール）アルキル、または（ヘテロアリール）アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてよい）、あるいは

(b) $-C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ である。

【0032】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

R^{7a} は、独立して、

10

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロシクロ、（ヘテロシクロ）アルキル、ヘテロアリール、または（ヘテロアリール）アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1c} 、 Z^{2c} および Z^{3c} によって独立して適宜置換されていてよい）から選択される。

【0033】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} は、独立して、アルキル、ヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-O-Y^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY^5$ から選択される任意の置換基であり、

20

Z^{1c} は、

(a) $-OH$ 、 $-OY^5$ 、あるいは

(b) $-OH$ または $-OY^5$ によって適宜置換されていてよいアリールであり、

Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} は、

(a) シアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、 $-S(O)_tY^5$ 、

(b) 1つもしくは複数のシアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$ 、 $-S(O)_tY$ 、 $-U^1$ -ヘテロアリールによって適宜置換されていてよいアルキルまたはアルコキシから独立して選択される任意の置換基である。

30

【0034】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} は、アルキル、ヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-O-Y^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY^5$ から独立して選択される任意の置換基であり、

Z^{1c} は、

40

(a) $-OH$ 、 $-OY^5$ 、あるいは

(b) $-OH$ または $-OY^5$ によって適宜置換されていてよいアリールであり、

Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} は、

(a) シアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY^1$ 、 $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-S(O)_tY^5$ 、

(b) 1つもしくは複数のシアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY^1$ 、 $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-OC(O)-NY^2Y^3$ 、 $OC(O)-OY^5$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、 $-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ 、 $-N(Y^4)-C(O)-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-N(Y^4)-C(O)-C(O)-OY^5$ 、 $-U^1$

50

- N (Y ⁴) - C (= N V ^{1a}) - N Y ² Y ³、 - U ¹ - N (Y ⁴) - C (= N V ^{1a}) - Y ¹、 - S (O) _t Y、 - U ¹ - ヘテロアリール、または U ¹ - ヘテロシクロによって適宜置換されていてもよいアルキルまたはアルコキシ (式中、ヘテロアリールおよびヘテロシクロは、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の V ¹⁻⁵ の (3) ~ (28) の基によって置換されている)

から独立して選択される任意の置換基である。

【 0 0 3 5 】

他の実施形態は、式 (I) の化合物であり、

式中、

R ³ は水素であり、

10

R ⁴ は、アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ) アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクロ) アルキル、(アリール) アルキルまたは(ヘテロアリール) アルキル (これらは原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z ^{1b}、Z ^{2b} および Z ^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい) であり、

あるいは R ³ および R ⁴ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、およびアゼチジニル (原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z ^{1b}、Z ^{2b} および Z ^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい) から選択される 3 ~ 6 員の複素環を形成し、

R ⁶ は、

(a) Z ^{1d} (式中、Z ^{1d} は、1つもしくは複数のシアノ、ハロ、- O H、- O Y、- U ¹ - N Y ² Y ³、- C (O) _t H、- C (O) _t Y、または、- S (O) _t Y によってさらに独立して適宜置換されていてもよいアリールである) によって適宜置換されていてもよいアルキニル、あるいは

20

(b) 原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z ^{1d}、Z ^{2d} および Z ^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよいアリール、

(c) 原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z ^{1d}、Z ^{2d} および Z ^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよいヘテロアリール、あるいは

(d) - C (O) O R ^{7a}、または - C (O) N R ^{8a} R ^{9a} であり、

上式で、U ¹ は、結合またはアルキレンである。

【 0 0 3 6 】

30

他の実施形態は、式 (I) の化合物であり、

式中、

R ³ は水素であり、

R ⁴ は、アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ) アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクロ) アルキル、(アリール) アルキルまたは(ヘテロアリール) アルキル (これらは原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z ^{1b}、Z ^{2b} および Z ^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい) であり、

あるいは R ³ および R ⁴ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、およびアゼチジニル (原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z ^{1b}、Z ^{2b} および Z ^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい) から選

40

択される 3 ~ 6 員の複素環を形成し、

R ⁶ は、

(a) Z ^{1d} (式中、Z ^{1d} は、1つもしくは複数のシアノ、ハロ、- O H、- O Y、- U ¹ - N Y ² Y ³、- C (O) _t H、- C (O) _t Y、または、- S (O) _t Y によってさらに独立して適宜置換されていてもよいアリールである) によって適宜置換されていてもよいアルキニル、あるいは

(b) 原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z ^{1d}、Z ^{2d} および Z ^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよいアリールであり、

上式で、U ¹ は、結合またはアルキレンであり、

Z ^{1c} は、

50

(a) OY (式中、Yはアリールである)、あるいは
 (b) -OHまたは-OY (式中、Yはアルキルである) によって適宜置換されていて
 もよいアリールであり、
 Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} は、

(a) シアノ、ハロ、-OH、-OY、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、 $-S(O)_t$
 Y、あるいは

(b) 1つもしくは複数のシアノ、ハロ、-OH、-OY、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$ 、 $-S(O)_tY$ 、 $-U^1$ -ヘテ
 10
 ロアリールによって適宜置換されていてよいアルキルまたはアルコキシ

から独立して選択される任意の置換基であり、

上式で、 U^1 は結合またはアルキレンである。

【0037】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

式中、

R^1 はアルキルであり、ならびに

R^2 は水素である。

【0038】

他の実施形態は、式(I)の化合物であり、

20

式中、

R^5 は、

a) 水素、あるいは

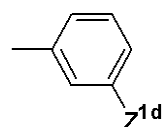
(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、およびハロアルキル (これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてよい)

から選択され、

R^6 は、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によってさらに置換されていてよい

【化5】

30

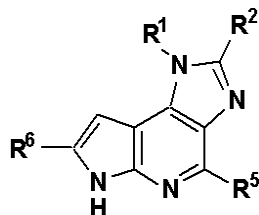


である。

【0039】

他の実施形態は、式(I)

【化6】



40

(I)

の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、塩、および溶媒和化合物であり、

式中、

R^1 は、水素、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、および C_{2-3} アルキニルから選択され、

R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキルであり、

50

R^5 は、

(a) 水素およびハロ、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、およびハロアルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい）、

(c) $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ および $-NR^3R^4$

から選択され、

R^3 および R^4 は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい）、

(c) $-OR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{12})C(O)OR^{14}$ 、 $-N(R^{12})SO_2R^{14}$ 、 $-N(R^{12})C(O)NR^{12a}R^{13}$ 、または $-N(R^{12})SO_2NR^{12a}R^{13}$ 、または $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-SO_2R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、

(d) R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されてい

てもよい3～8員の複素環を形成すること

から選択され、

R^6 は、

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって置換されている）；シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよい）、あるいは

(b) $-SR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ であり、

R^7 は、

(a) 水素、ヒドロキシ、ハロ、またはシアノ、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1c} 、 Z^{2c} および Z^{3c} によって独立して適宜置換されていてもよい）、あるいは

(c) $-SR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$ 、 $C(O)R^{7a}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ であり、

R^{7a} および R^{7b} は、独立して、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1c} 、 Z^{2c} および Z^{3c} によって独立して適宜置換されていてもよい）であり、

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} および R^{9b} は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロ

10

20

30

40

50

アルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されている)もよい)、

(c) R^{8a} および R^{9a} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されているもよい3~8員の複素環を形成し、あるいは

(d) R^{8b} および R^{9b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^3 によって独立して適宜置換されているもよい3~8員の複素環を形成し、

R^{10} は、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されている)であり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{12a} および R^{13} は、独立して、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1e} 、 Z^{2e} および Z^{3e} によって独立して適宜置換されている)であり、

R^{14} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1e} 、 Z^{2e} および Z^{3e} によって独立して適宜置換されている)であり、

Z^{1a-1e} 、 Z^{2a-2e} 、および Z^{3a-3e} は、各々独立して、 $-W^1-V^1$ 、 $-W^2-V^2$ 、 $-W^3-V^3$ 、 $-W^4-V^4$ 、 $-W^5-V^5$ から選択される任意の置換基であり、

上式で、 W^{1-5} は、独立して、

(1) 結合、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の V^{1-5} によって独立して適宜置換されている)もよい)であり、あるいは

上式で、 V^{1-5} は、独立して、

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の V^{1-5} の(3)~(25)の基によって独立して適宜置換されている)もよい)、

(3) $-U^1-O-Y^5$ 、

(4) $-U^1-S-Y^5$ 、

(5) $-U^1-C(O)_t-H$ 、 $-U^1-C(O)_t-Y^5$ (式中、 t は1または2である)、

(6) $-U^1-SO_3-H$ 、または $-U^1-S(O)_tY^5$ 、

10

20

30

40

50

- (7) - U^1 - ハロ、
 (8) - U^1 - シアノ、
 (9) - U^1 - ニトロ、
 (10) - U^1 - NY^2Y^3 、
 (11) - U^1 - $N(Y^4) - C(O) - Y^1$ 、
 (12) - U^1 - $N(Y^4) - C(S) - Y^1$ 、
 (13) - U^1 - $N(Y^4) - C(O) - NY^2Y^3$ 、
 (14) - U^1 - $N(Y^4) - C(S) - NY^2Y^3$ 、
 (15) - U^1 - $N(Y^4) - C(O)O - Y^5$ 、
 (16) - U^1 - $N(Y^4) - S(O)_2 - Y^1$ 、
 (17) - U^1 - $N(Y^4) - S(O)_2 - NY^2Y^3$ 、
 (18) - U^1 - $C(O) - NY^2Y^3$ 、
 (19) - U^1 - $OC(O) - NY^2Y^3$ 、
 (20) - U^1 - $S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、
 (21) - U^1 - $N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (22) - U^1 - $N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、
 (23) - U^1 - $C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (24) オキソ、
 (25) - U^1 - Y^5 であり、

Z^{1f} は、各々独立して、

(1) シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル) アルキル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール) アルキル (原子価が許す場合には、1 つもしくは複数の Z^{1f} の (2) ~ (25) の基によって適宜置換されていてもよい)、

(2) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、(アルコキシ) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル) アルキル、アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール) アルキル、

- (3) - U^1 - $O - Y^5$ 、
 (4) - U^1 - $S - Y^5$ 、
 (5) - U^1 - $C(O)_t - H$ 、 $- U^1 - C(O)_t - Y^5$ (式中、 t は 1 または 2 である)、

- (6) - U^1 - $SO_3 - H$ 、または $- U^1 - S(O)_tY^5$ 、

- (7) - U^1 - ハロ、
 (8) - U^1 - シアノ、
 (9) - U^1 - ニトロ、

- (10) - U^1 - NY^2Y^3 、
 (11) - U^1 - $N(Y^4) - C(O) - Y^1$ 、
 (12) - U^1 - $N(Y^4) - C(S) - Y^1$ 、
 (13) - U^1 - $N(Y^4) - C(O) - NY^2Y^3$ 、
 (14) - U^1 - $N(Y^4) - C(S) - NY^2Y^3$ 、
 (15) - U^1 - $N(Y^4) - C(O)O - Y^5$ 、
 (16) - U^1 - $N(Y^4) - S(O)_2 - Y^1$ 、
 (17) - U^1 - $N(Y^4) - S(O)_2 - NY^2Y^3$ 、
 (18) - U^1 - $C(O) - NY^2Y^3$ 、
 (19) - U^1 - $OC(O) - NY^2Y^3$ 、
 (20) - U^1 - $S(O)_2 - N(Y^4) - Y^1$ 、
 (21) - U^1 - $N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (22) - U^1 - $N(Y^4) - C(=NV^{1a}) - Y^1$ 、

- (2 3) - $U^1 - C (= NV^{1a}) - NY^2Y^3$ 、
 (2 4) オキソ、
 (2 5) - $U^1 - Y^5$

から選択され、

V^{1a} は、独立して、水素、アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)Y^1$ 、 $-S(O)_2Y^5$ 、 $S(O)_2NY^2Y^3$ であり、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 および Y^5 は、

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてよい)であり、あるいは

(2) Y^2 および Y^3 は一緒になって、それらが結合している原子と一緒に、3 ~ 8 員の飽和または不飽和環を完成するアルキレンまたはアルケニレンでもよく、あるいは

(4) Y^2 および Y^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 $-N=CY^6Y^7$ 基(上式で、 Y^6 および Y^7 は、互いに独立して、Hまたはアルキルである)を形成してもよく、ならびに

Z^4 、 Z^5 、および Z^6 は、

(1) H、

(2) アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキル、

(3) - $U^1 - O - Y^{5a}$ 、

(4) - $U^1 - S - Y^{5a}$ 、

(5) - $U^1 - C(O)_t - H$ 、 $-U^1 - C(O)_t - Y^{5a}$ (式中、 t は1または2である)、

(6) - $U^1 - SO_3 - H$ 、または $-U^1 - S(O)_tY^{5a}$ 、

(7) - U^1 - ハロ、

(8) - U^1 - シアノ、

(9) - U^1 - ニトロ、

(10) - $U^1 - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(11) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(O) - Y^{1a}$ 、

(12) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(S) - Y^{1a}$ 、

(13) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(O) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(14) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(S) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(15) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(O)O - Y^{5a}$ 、

(16) - $U^1 - N(Y^{4a}) - S(O)_2 - Y^{1a}$ 、

(17) - $U^1 - N(Y^{4a}) - S(O)_2 - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(18) - $U^1 - C(O) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(19) - $U^1 - OC(O) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(20) - $U^1 - S(O)_2 - N(Y^{4a}) - Y^{1a}$ 、

(21) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(=NV^{1b}) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(22) - $U^1 - N(Y^{4a}) - C(=NV^{1b}) - Y^{1a}$ 、

(23) - $U^1 - C(=NV^{1b}) - NY^{2a}Y^{3a}$ 、

(24) オキソ、

(25) - $U^1 - Y^{5a}$

から各々独立して選択される任意の置換基であり、

V^{1b} は、独立して、水素、アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)Y^{1a}$ 、 $-S(O)_2Y^{5a}$ 、 S

10

20

30

40

50

(O)₂N Y^{2a} Y^{3a}であり、

Y^{1a}、Y^{2a}、Y^{3a}、Y^{4a}およびY^{5a}は

(1) それぞれ独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルケニル、(シクロアルケニル)アルキル、アリール、(アリール)アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ)アルキル、ヘテロアリール、または(ヘテロアリール)アルキルであり、

U¹は、独立して、

(1) 単結合、

(2) アルキレン、

(3) アルケニレン、あるいは

(4) アルキニレンである。

【0040】

他の実施形態は、化合物が実施例の化合物から選択される、式(I)の化合物である。

【0041】

他の実施形態は、炎症性および免疫性疾患または癌の治療に使用するための、少なくとも1種類の式(I)の化合物および医薬として許容される担体または希釈剤を含有する医薬組成物に関する。また、本発明に含まれるのは、このような疾患を治療する方法であり、このような治療を必要とする哺乳動物に、少なくとも1種類の式(I)の化合物の有効量を投与することを含む。

【0042】

他の実施形態では、R⁶は、0~3個のZ^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}によって置換されたフェニルである。

【0043】

他の実施形態では、R⁶は、-SR^{7a}、-SO₂R¹⁰、-SO₂NR^{8b}R^{9b}、C(O)R^{7a}、-C(O)OR^{7a}、または-C(O)NR^{8a}R^{9a}である。

【0044】

他の実施形態では、R¹は、水素、メチル、またはエチルである。

【0045】

他の実施形態では、R²は水素である。

【0046】

他の実施形態では、R¹は、水素、C₁₋₃アルキル、およびC₂₋₃アルケニルから選択され、R²は、水素、アルキル、ハロアルキル、またはアリールである。

【0047】

他の実施形態では、R³およびR⁴は、独立して、

(a) 水素、

(b) アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アリール)アルキルまたは(ヘテロアリール)アルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(c) -NR¹²R¹³、あるいは

(d) R³およびR⁴は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてもよい3~8員の複素環を形成することから選択される。

【0048】

他の実施形態では、R³およびR⁴は、独立して、

(a) 原子価が許す場合には、1つもしくは複数のZ^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてもよいアルキル、あるいは

(b) -C(O)OR¹⁴、-C(O)R¹¹、-C(O)NR¹²R¹³、-SO₂R¹⁴、-

10

20

30

40

50

$\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$

から選択される。

【0049】

他の実施形態では、 R^3 および R^4 は、独立して、

(a) 原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよいアルキル(上式で、 Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} は、H、ヘテロシクロ、ヘテロアリアル(これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^4 、 Z^5 および Z^6 によって独立して適宜置換されていてもよい)、または $-\text{U}^1-\text{NY}^2\text{Y}^3$ である)、

(b) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 10

から選択される。

【0050】

他の実施形態では、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、または(ヘテロアリアル)アルキルから選択され(これらはいずれも、原子価が許す場合には、1~2個の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい)； $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ であり；あるいは

R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい3~8員の複素環を形成し； 20

Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} は、水素、アルキル、 $-\text{U}^1-\text{O}-\text{Y}^5$ 、 $-\text{U}^1$ 、 $-\text{NY}^2\text{Y}^3$ から選択され、ならびに

U^1 は、単結合またはアルキレンである。

【0051】

他の実施形態では、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル(原子価が許す場合には、0~2個の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって置換されている)から選択される。

【0052】

他の実施形態では、 R^5 は、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ から選択される。

【0053】

他の実施形態では、 R^5 は水素である。 30

【0054】

他の実施形態では、

R^6 は、

(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、およびハロアルキル(これらはいずれも原子価が許す場合には、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1f} によって独立して適宜置換されていてもよい)、

(c) 1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によってさらに置換されていてもよいアリアル、ヘテロアリアル、あるいは

(d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{9a}$ 40

から選択される。

【0055】

他の実施形態では、

R^6 は、

(a) 水素、あるいは

(c) 1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によってさらに置換されていてもよいアリアル、ヘテロアリアル、あるいは

(d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{9a}$ 50

から選択される。

【0056】

他の実施形態では、

R^6 は、

(a) 水素、あるいは

(c) 1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によってさらに置換されていてもよいフェニル、またはピリジル、あるいは

(d) $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$

から選択される。

【0057】

他の実施形態では、

R^6 は、

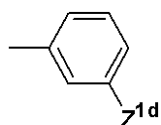
(a) 水素、あるいは

(b) アルキル、アルケニル、アルキニル、およびハロアルキル（これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} によって独立して適宜置換されていてもよい）

から選択され、

R^6 は、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によってさらに置換されていてもよい

【化7】

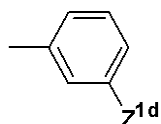


である。

【0058】

他の実施形態では、 R^6 は、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によってさらに置換されていてもよい

【化8】



であり、ならびに

Z^{1d} は、

(a) シアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、 $-S(O)_tY^5$ 、

(b) 1つもしくは複数のシアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$ 、 $-S(O)_tY$ 、 $-U^1$ -ヘテロアリールによって適宜置換されていてもよいアルキルまたはアルコキシ

から選択される。

【0059】

他の実施形態では、 Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} は、

(a) シアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY^1$ 、 $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-S(O)_tY^5$ 、

(b) 1つもしくは複数のシアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY^5$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY^1$ 、 $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-OC(O)-NY^2Y^3$ 、 $OC(O)-OY^5$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、 $-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ 、 $-N(Y^4)-C(O)-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-N(Y^4)-C(O)-C(O)-OY^5$ 、 $-U^1$

- N (Y⁴) - C (= N V^{1a}) - N Y² Y³、 - U¹ - N (Y⁴) - C (= N V^{1a}) - Y¹、 - S (O)_i Y、 - U¹ - ヘテロアリール、または U¹ - ヘテロシクロによって適宜置換されていてよいアルキルまたはアルコキシ (式中、ヘテロアリールおよびヘテロシクロは、原子価が許す場合には、1つもしくは複数の V¹⁻⁵ の (3) ~ (28) の基によって置換されている)、

から独立して選択される任意の置換基である。

【 0 0 6 0 】

他の実施形態では、Y⁵は、Hまたはアルキル (アルキルは、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、i - ブチル、t - ブチル、ペンチル、およびヘキシルから選択される) であり、

Y²およびY³は、独立して、アルキル (アルキルは、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、i - ブチル、t - ブチル、ペンチル、およびヘキシルから選択される) から選択される。

【 0 0 6 1 】

他の実施形態では、R³およびR⁴は、独立して、水素、アルキル (アルキルは、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、i - ブチル、t - ブチル、ペンチル、およびヘキシルから選択される)、(ヒドロキシ) アルキル、または (ヘテロアリール) アルキル ((ヘテロアリール) アルキルは、(テトラゾリル) メチルである) (これらはいずれも、1個の Z^{1b}によって独立して適宜置換されていてよい)、- N R¹² R¹³から選択され、あるいはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3 ~ 8 員の複素環 (この環は、1個の Z^{1b}によって独立して適宜置換されていてよいピペリジニル、およびモルホリニルから選択される) を形成する。

【 0 0 6 2 】

他の実施形態では、R³は水素であり、

R⁴は、アルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ) アルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクロ) アルキル、(アリール) アルキルまたは (ヘテロアリール) アルキル (これらは原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてよい) であり、

あるいはR³およびR⁴は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、およびアゼチジニル (原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1b}、Z^{2b}およびZ^{3b}によって独立して適宜置換されていてよい) から選択される3 ~ 6 員の複素環を形成する。

【 0 0 6 3 】

他の実施形態では、R⁶は、

(a) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクロ) アルキル、(アリール) アルキル、または (ヘテロアリール) アルキル (これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}によって独立して適宜置換されていてよい)、あるいは

(b) - S R^{7a}、- S O₂ R¹⁰、- S O₂ N R^{8b} R^{9b}、C (O) R^{7a}、- C (O) O R^{7a}、または - C (O) N R^{8a} R^{9a}である。

【 0 0 6 4 】

他の実施形態では、R⁶は、

(a) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクロ) アルキル、(アリール) アルキル、または (ヘテロアリール) アルキル (これらはいずれも原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}によって独立して適宜置換されていてよい)、あるいは

(b) - S R^{7a}、- S O₂ R¹⁰、- S O₂ N R^{8b} R^{9b}、C (O) R^{7a}、- C (O) O R^{7a}、または - C (O) N R^{8a} R^{9a}であり、

上式で、Z^{1d}、Z^{2d}およびZ^{3d}は、- W⁴ - V⁴であり；

上式で、W⁴は、独立して

10

20

30

40

50

- (1) 結合、
 (2) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヘテロアリー
 ル、または(ヘテロアリール) アルキルであり、ならびに
 上式で、 V^4 は、独立して、
 (1) H、
 (2) アリール、(アリール) アルキル、ヘテロシクロ、(ヘテロシクロ) アルキル、
 ヘテロアリール、または(ヘテロアリール) アルキル(これらはいずれも原子価が許す場
 合には、1つもしくは複数の V^{1-5} の(3) ~ (15) の基によって独立して適宜置換さ
 れていてもよい)、
 (3) $-U^1-O-Y^5$ 、
 (4) $-U^1-C(O)_t-H$ 、 $-U^1-C(O)_t-Y^5$ (式中、 t は 1 または 2 である
)、
 (5) $-U^1-SO_3-H$ 、または $-U^1-S(O)_tY^5$ 、
 (6) $-U^1$ - ハロ、
 (7) $-U^1-NY^2Y^3$ 、
 (8) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、
 (8) $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、
 (10) $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、
 (11) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ 、
 (12) $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-NY^2Y^3$ 、
 (13) $-U^1-C(O)-NY^2Y^3$ 、
 (14) $-U^1-OC(O)-NY^2Y^3$ 、
 (15) $-U^1-S(O)_2-N(Y^4)-Y^1$ であり、ならびに
 U^1 は、結合である。

10

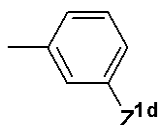
20

【 0 0 6 5 】

他の実施形態では、式 (I) の化合物であり、
 式中、

R^6 は、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によってさらに置換されていてもよ
 い

【 化 9 】



である。

【 0 0 6 6 】

他の実施形態では、

R^6 は、

(a) Z^{1d} (式中、 Z^{1d} は、1つもしくは複数のシアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、または、 $-S(O)_tY$ によってさらに独
 立して適宜置換されていてもよいアリールである) によって適宜置換されていてもよいアル
 キニル、

40

(b) 原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立
 して適宜置換されていてもよいアリール、あるいは

(c) $-SR^{7a}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、または $-SO_2NR^{8b}R^{9b}$ であり、

Z^{1b} 、 Z^{2b} および Z^{3b} は、 $-OH$ 、 $-OY$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、または $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ から独立して選択される任意の置換基である。

【 0 0 6 7 】

他の実施形態では、

50

Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} は、

(a) シアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、 $-S(O)_tY$ 、あるいは

(b) 1つもしくは複数のシアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、 $-S(O)_tY$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)O-Y^5$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-NY^2Y^3$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(=NV^{1a})-Y^1$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、 $-U^1-N(Y^4)-C(O)-Y^1$ 、または $-U^1-N(Y^4)-S(O)_2-Y^1$ によって適宜置換されていてもよいアルキルまたはアルコキシから独立して選択される任意の置換基であり、

上式で、

U^1 は、結合またはアルキレン（アルキレンは、メチレン、エチレン、プロピレン、およびブチレンから選択される）である。

【0069】

他の実施形態では、 R^6 は、

(a) Z^{1d} （式中、 Z^{1d} は、1つもしくは複数のシアノ、ハロ、 $-OH$ 、 $-OY$ 、 $-U^1-NY^2Y^3$ 、 $-C(O)_tH$ 、 $-C(O)_tY$ 、または、 $-S(O)_tY$ によってさらに独立して適宜置換されていてもよいアリールである）によって適宜置換されていてもよいアルキニル、あるいは

(b) 原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよいアリール、

(c) 原子価が許す場合には、1つもしくは複数の Z^{1d} 、 Z^{2d} および Z^{3d} によって独立して適宜置換されていてもよいヘテロアリール、あるいは

(d) $-C(O)OR^{7a}$ 、または $-C(O)NR^{8a}R^{9a}$ である。

【0070】

他の実施形態では、 R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはハロアルキルである。

【0071】

他の実施形態では、 R^7 は水素である。

【0072】

他の実施形態では、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 は、独立して、水素、アルキル（アルキルは、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、およびヘキシルから選択される）、アリール（アリールは、フェニル、（アリール）アルキルである）から選択される。

【0073】

他の実施形態は、化合物が実施例または表の化合物から選択される、式(I)の化合物に関する。

【0074】

他の実施形態は、医薬として許容される担体と、式(I)の化合物の治療有効量とを含む医薬組成物に関する。

【0075】

他の実施形態は、炎症性もしくは免疫性疾患または障害を治療する方法に関し、少なくとも1種類の式(I)の化合物の治療有効量を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む。

【0076】

他の実施形態は、癌を治療する方法に関し、少なくとも1種類の式(I)の化合物の治療有効量を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む。

【0077】

他の実施形態は、関節リウマチ、喘息、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、および乾癬から選択される炎症性もしくは免疫性疾患または障害を治療する方法に関する。

【0078】

10

20

30

40

50

他の実施形態は、炎症性または免疫性疾患の治療のための薬剤の調製における式 (I) の化合物の使用に関する。

【0079】

他の実施形態は、癌の治療のための薬剤の調製における式 (I) の化合物の使用に関する。

【0080】

他の実施形態は、炎症性または免疫性疾患の治療のための薬剤の調製における式 (I) の化合物の使用に関する。

【0081】

他の実施形態は、癌の治療のための薬剤の調製における式 (I) の化合物の使用に関する。

10

【0082】

他の実施形態は、炎症性または免疫性疾患の治療のための薬剤の調製における式 (I) の化合物の使用に関し、この疾患は、関節リウマチ、喘息、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、および乾癬から選択される。

【0083】

他の実施形態は、治療に使用するための式 (I) の化合物の使用に関する。

【0084】

本発明は、その精神または本質的特性から逸脱することなく、他の特定の形態で実施し得る。本発明は、本明細書において記載した本発明の代替の態様および実施形態のすべての組合せも包含する。本発明のさらなる実施形態を記述するために、本発明の任意およびすべての実施形態は、任意の他の実施形態と共になされ得ることが理解される。さらに、さらなる実施形態を記述するために、一実施形態の任意の要素は、実施形態のいずれかからの任意およびすべての他の要素と組み合わせられることを意味する。

20

【0085】

(定義)

下記は、本明細書で使用する用語の定義である。本明細書においてある基または用語のために規定した最初の定義は、別段の指示がない限り、個別にまたは他の基の一部として本明細書を通してその基または用語に適用される。

【0086】

本明細書で使用する場合、「置換されている」という用語は、指定された原子または環上の任意の1個または複数の水素が、指示された基から選択されたものによって置き換えられることを意味する(ただし、指定された原子または環状原子の通常の原子価を超えないこと、および置換によって安定した化合物がもたらされること)。置換基がケト(すなわち、=O)である場合、原子上の2個の水素が置き換えられる。本明細書で使用する場合、「原子価が許す場合には、独立して適宜置換されていてもよい」という用語は、指定された可変部分上の任意の1個もしくは複数の水素が、指示された基から選択されたものによって独立して置き換えられることを意味する(ただし、指定された可変部分の通常の原子価を超えないこと、および置換によって安定した化合物がもたらされること)。

30

【0087】

任意の可変部分(例えば、 R^a)が、ある化合物の任意の構成要素または式中に複数回出現する場合は、その定義は、各々、すべての他の出現におけるその定義と無関係である。したがって例えば、ある基が0~2個の R^a によって置換されていることが示される場合、前記基は2個までの R^a 基によって適宜置換されていてもよく、 R^a は、各々、 R^a の定義から独立して選択される。また、置換基および/または可変部分の組合せも、このような組合せが安定的な化合物をもたらす場合のみ許容される。

40

【0088】

置換基への結合が、環中の2個の原子を連結している結合に交差していることが示される場合、このような置換基は、この環上の任意の原子に結合し得る。置換基が、ある原子を介して所与の式の化合物の他の部分に結合し、その原子が示されずにこの置換基が記載

50

されている場合は、このような置換基はその置換基において任意の原子を介して結合し得る。置換基および/または可変部分の組合せは、このような組合せが安定的な化合物をもたらす場合のみ許容される。

【0089】

本発明の化合物は、1個もしくは複数の非対称的に置換されている炭素原子を含有する場合があり、光学活性な形態またはラセミ体中に単離することができることを理解されたい。光学活性な形態の調製方法は、当技術分野で周知であり、光学活性な出発物質からのラセミ体の分割または合成などである。特定の立体化学または異性体の形態が具体的に示されていない限り、ある構造のすべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形態およびすべての幾何異性体の形態が対象とされる。示されまたは説明された化合物のすべての互変異性体も対象とされる。

10

【0090】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、単独で、または他の基の一部として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチル-ペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、その様々な分枝鎖異性体などの、1~20個の炭素、または1~10個の炭素、または1~8個の炭素を含有する、直鎖および分枝鎖の炭化水素を示す。低級アルキル基、すなわち1~4個の炭素原子のアルキル基は、他の実施形態である。

【0091】

20

本明細書で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを示し、「ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン（例えば-C_vF_w（式中、*v* = 1~3および*w* = 1~(2*v* + 1)である）によって置換された、特定の数の炭素原子を有する、分枝鎖および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基、例えばC₃F₃を含むことを意図している。

【0092】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、単独で、または他の基の一部として、ビニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、4-ドデセニル、4,8,12-テトラデカトリエニルなどの、直鎖中に1~6個の二重結合を含む、2~20個の炭素の直鎖または分枝鎖基、あるいは直鎖中の2~12個の炭素、または1~8個の炭素を示す。

30

【0093】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、単独で、または他の基の一部として、エチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニルなどの、2~12個の炭素原子、または2~4個の炭素原子と、少なくとも1つの炭素-炭素3重結合とを有する、直鎖または分枝鎖の炭酸水素基を示す。

40

【0094】

「アルキル」という用語が、「(アリール)アルキル」中などのように他の基と共に使用されている場合は、この組合せは置換アルキル基を示すことを意味し、置換基の少なくとも1つは、組合せ中で具体的に指定した基である。例えば、「(アリール)アルキル」は、上記で定義した置換アルキル基を示し、置換基の少なくとも1つは、ベンジルなどのアリールである。

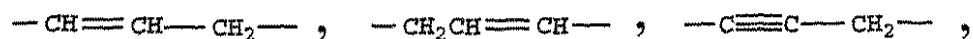
【0095】

上記で定義したアルキル基が、2個の他の基に結合するための単結合を有する場合、それらは「アルキレン」基と呼ばれる。同様に、上記で定義したアルケニル基および上記で定義したアルキニル基がそれぞれ、2個の他の基に結合するための単結合を有する場合、

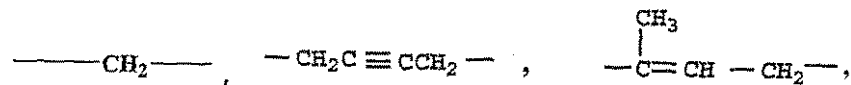
50

それらはそれぞれ、「アルケニレン基」および「アルキニレン基」と呼ばれる。アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基の例には、

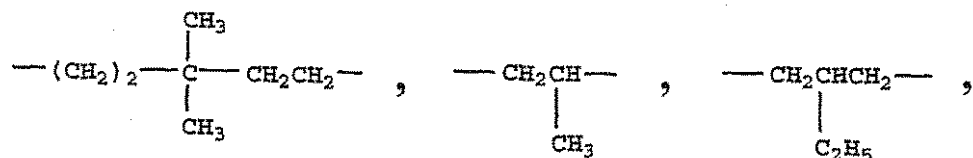
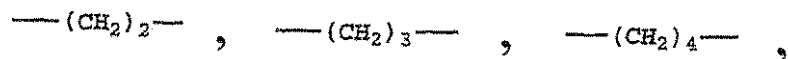
【化10-1】



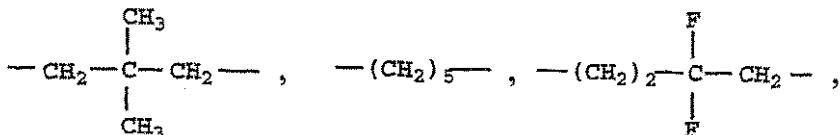
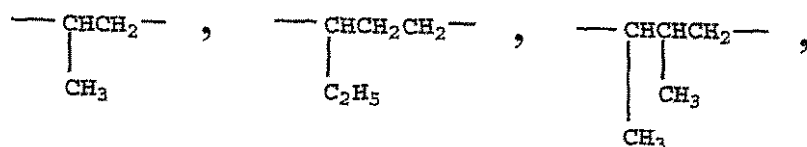
【化10-2】



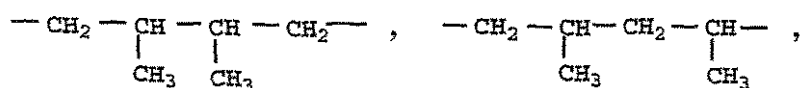
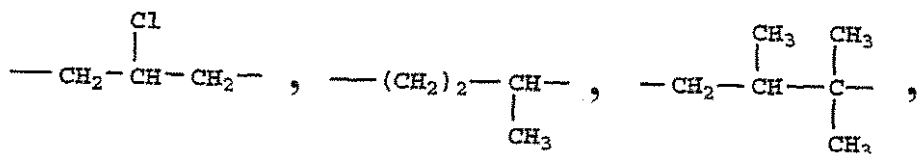
10



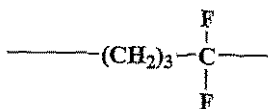
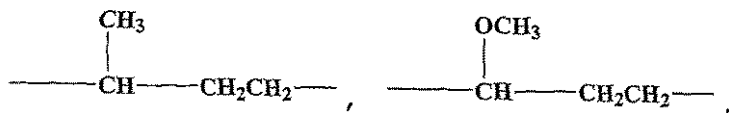
20



30



40



などが挙げられる。アルキレン基は、原子価が許す場合には、Z¹の定義において規定された1つもしくは複数の基によって独立して適宜置換されていてもよい。

【0096】

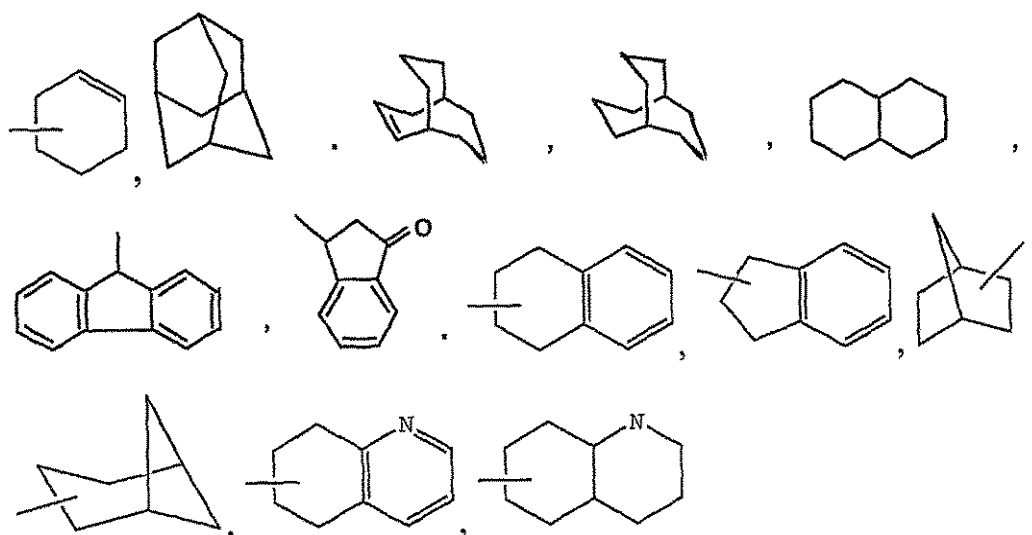
本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、単独で、または他の基の

50

一部として、単環式アルキル、二環式アルキルおよび三環式アルキルを含めた 1 ~ 3 個の環を含有し、環を形成する全部で 3 ~ 20 個の炭素、または環を形成する 3 ~ 7 個の炭素を含有する、飽和および部分不飽和 (1 個または 2 個の二重結合を含有する) の環状炭化水素基を示す。多重環シクロアルキルの環は、1 個もしくは複数のスピロ結合によって、1 個もしくは 2 個の芳香族環、シクロアルキル環または複素シクロ環に縮合、架橋および / または結合し得る。例示的なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、

【化 1 1】

10



20

などが挙げられる。

【 0 0 9 7 】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキレン」という用語は、遊離結合を含む「シクロアルキル」基を示し、したがって、

【化 1 2】

30

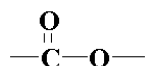


などの連結基である。

【 0 0 9 8 】

当業者であれば、「C O₂」という名称が本明細書において使用された場合、これは

【化 1 3】



基を示すことが意図されていることが理解されよう。

40

【 0 0 9 9 】

「アルコキシ」という用語は、酸素原子 1 個 (- O -) によって結合した上記で定義したアルキルまたは置換アルキル基、すなわち、- O R_d 基 (式中、R_d はアルキルまたは置換アルキルである) を示す。

【 0 1 0 0 】

「アルキルチオ」という用語は、硫黄原子 (- S -) によって結合した上記で定義したアルキルまたは置換アルキル基、すなわち - S R_d 基 (式中、R_d は、アルキルまたは置換アルキルである) を示す。

【 0 1 0 1 】

「アシル」という用語は、有機基に連結したカルボニル基、より詳細には、C (= O)

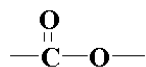
50

R_g 基（式中、 R_g は、本明細書に定義されているアルキル、アルケニル、置換アルキル、または置換アルケニルから選択することができる）を示す。

【0102】

「アルコシカルボニル」という用語は、有機基（ CO_2R_g ）（式中、 R_g は上記でアシルのために定義した通り）に連結したカルボキシ基（

【化14】



）を示す。

【0103】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードを示す。

【0104】

「ハロアルキル」という用語は、1個もしくは複数のハロ置換基を有する置換アルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」には、モノ、ビおよびトリフルオロメチルが含まれる。

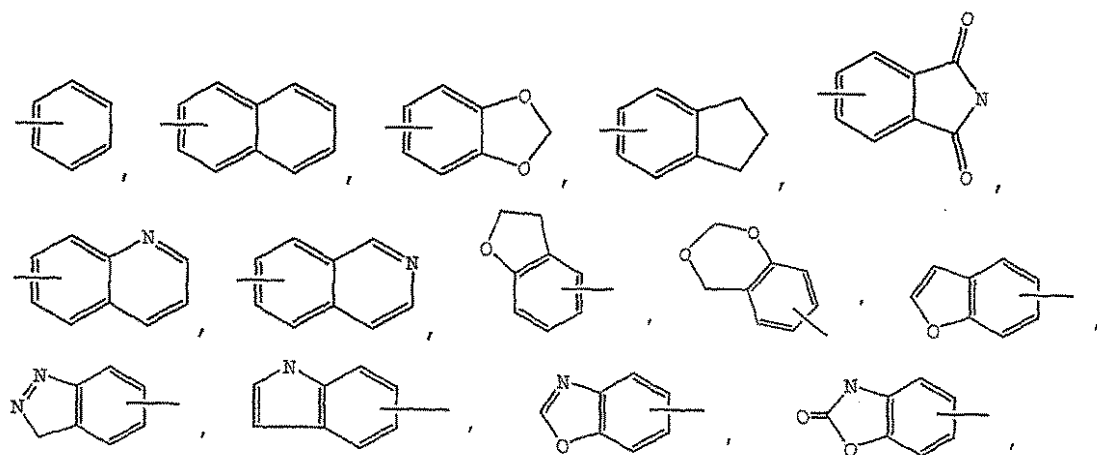
【0105】

「ハロアルコキシ」という用語は、1つもしくは複数のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、「ハロアルコキシ」には、 OCF_3 が含まれる。

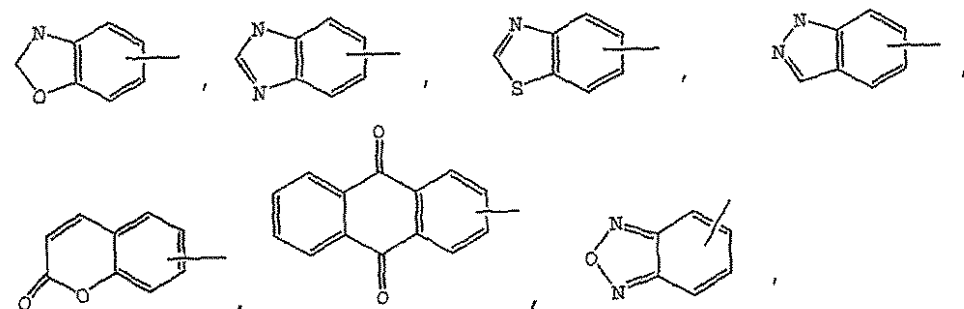
【0106】

本明細書で使用する場合、「ar」または「アリール」という用語は、単独で、または他の基の一部として、（フェニル、ビフェニル、ナフチル（1-ナフチルおよび2-ナフチルを含めた）およびアントラセニルなどの）環部分に6～14個の炭素を含有する芳香族同素環の（すなわち、炭化水素）単環式、二環式または三環式芳香族基を示し、そこに縮合した1～3個のさらなる環（シクロアルキル、ヘテロシクロまたはヘテロアリール）を所望により含み得る。それらの例には、

【化15-1】



【化15-2】

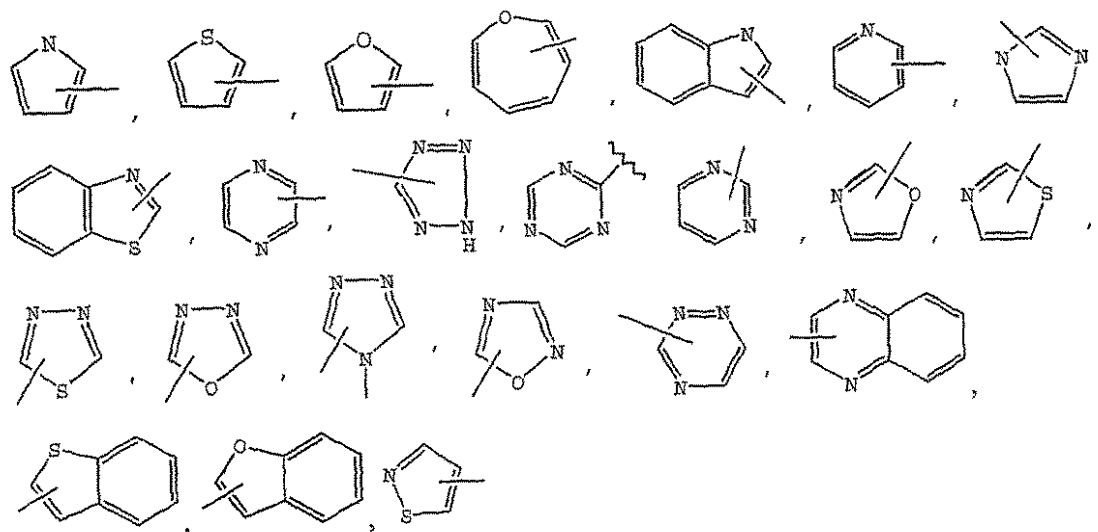


などが挙げられる。

【0107】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、単独で、または他の基の一部として、窒素、酸素または硫黄などの1～4個のヘテロ原子を含めた5～10個の原子を含有する単環式および二環式の芳香環を示し、このような環はアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロ環に縮合し、ここで窒素および硫黄のヘテロ原子は、所望により酸化されていてもよく、および窒素のヘテロ原子は、所望により四級化されていてもよい。ヘテロアリール基の例には、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニル、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル、

【化16】

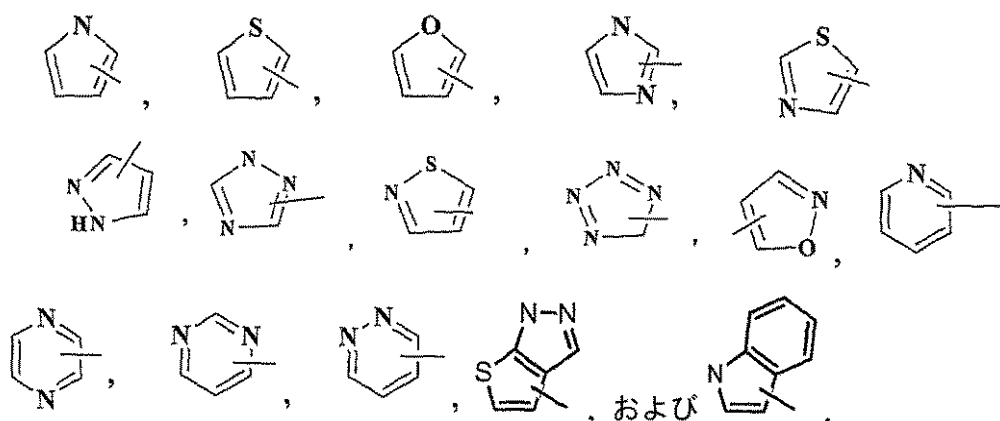


などが挙げられる。

【0108】

式(I)の化合物において、ヘテロアリール基には、

【化17】



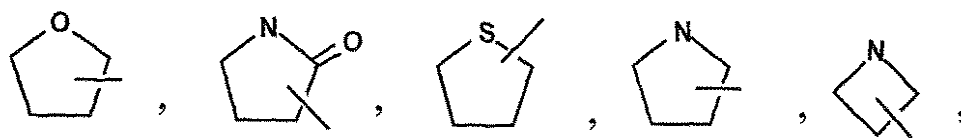
などが挙げられ、任意の利用可能な炭素または窒素原子において適宜置換されていてもよ

い。

【 0 1 0 9 】

本明細書で使用する場合、「複素環」または「ヘテロシクロ」という用語は、単独で、または他の基の一部として、適宜置換されていてもよい、完全飽和または部分不飽和の環状基（例えば、3～13員の単環式、7～17員の二環式、または10～20員の三環式の環構造、あるいは全部で3～10個の環状原子を含有する）を示し、少なくとも1個の炭素原子を含有する環中に少なくとも1個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含有する複素環基の各環は、窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子から選択される1、2、3個または4個のヘテロ原子を有してもよく、ここで窒素および硫黄のヘテロ原子は、所望により酸化されていてもよく、窒素のヘテロ原子は、所望により四級化されていてもよい。複素環基は、原子価が許す場合には、環または環構造の任意のヘテロ原子または炭素原子に結合し得る。多環複素環の環は、1個もしくは複数のスピロ結合によって縮合、架橋および/または結合し得る。例示的な複素環基には、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、

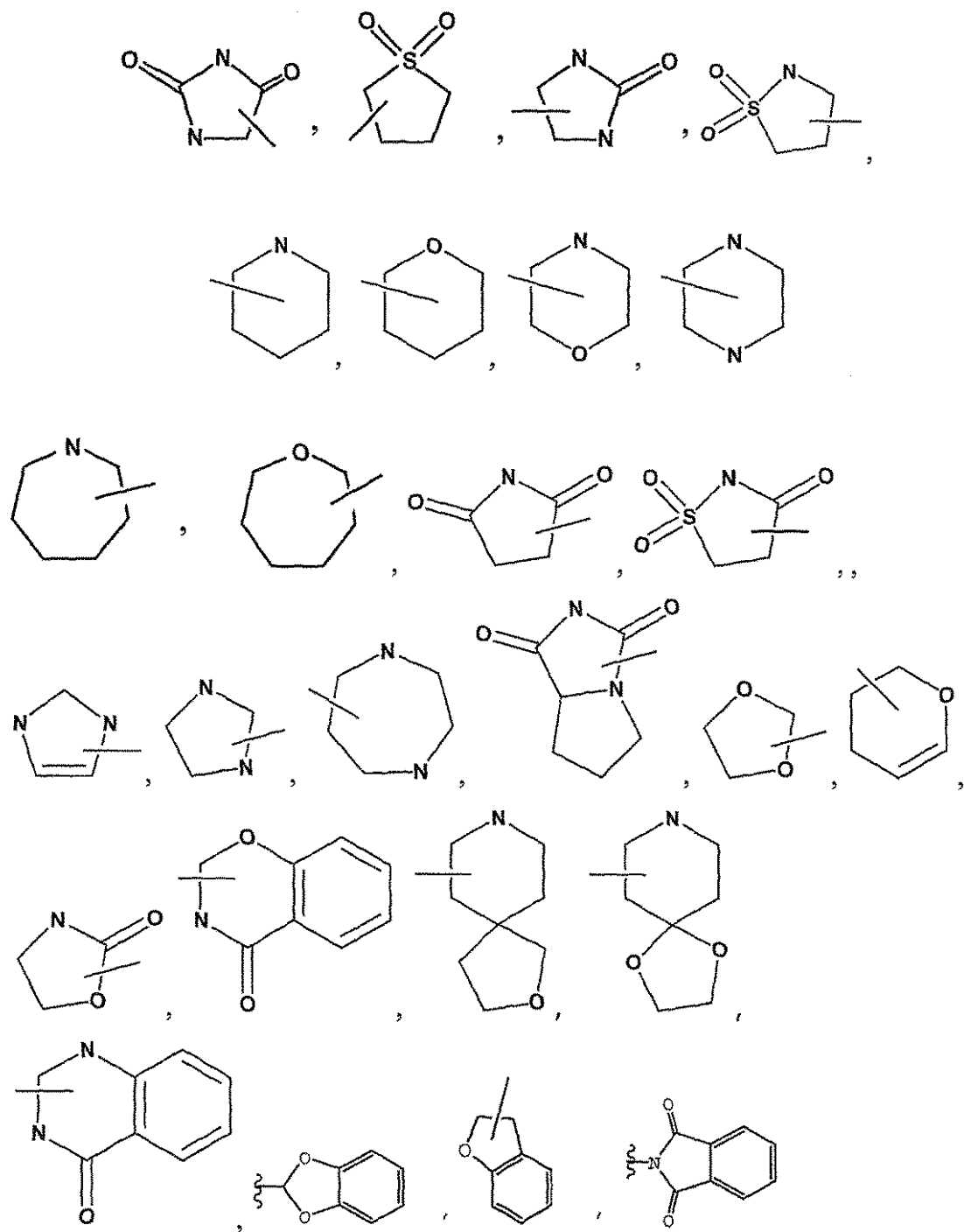
【 化 1 8 - 1 】



10

20

【化 18 - 2】

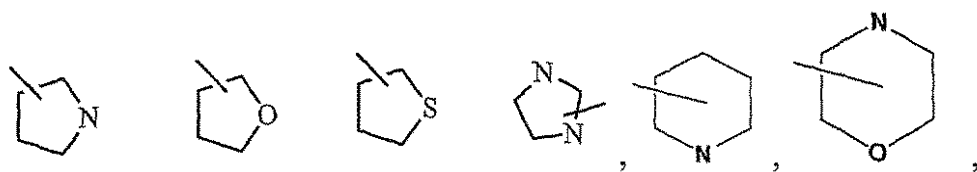


などが挙げられる。

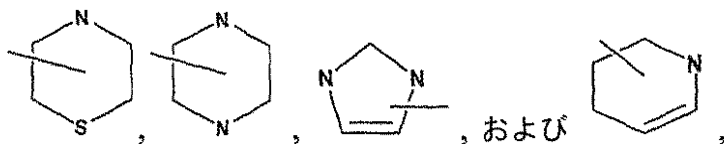
【 0 1 1 0 】

式 (I) の化合物中のヘテロシクロ基には、

【化 19 - 1】



【化 19 - 2】



が挙げられ、適宜置換されていてもよい。

【0111】

「環」という用語は、同素環（すなわち、本明細書で使用する場合、すべての環状原子が炭素である）、あるいは「複素環」（すなわち、本明細書で使用する場合、環状原子には、炭素およびN、Oおよび/またはSから選択された1～4個のヘテロ原子が含まれ、ヘテロシクロとも称される）を包含し、本明細書で使用する場合、これら（同素環または複素環）の各々は、飽和あるいは部分または完全不飽和（ヘテロアリールなど）でもよい。

10

【0112】

別段の指示がない限り、具体的に指定されたアリール（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、ヘテロシクロ（例えば、ピロリジニル）またはヘテロアリール（例えば、イミダゾリル）が参照される場合は、具体的な別段の指示がない限り、その参照は、必要に応じて、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび/またはヘテロアリール基のために上記で列挙したものから選択される、0～3個、または0～2個の置換基を有する環が含まれることが意図されている。

20

【0113】

「ヘテロ原子」という用語には、酸素、硫黄および窒素が含まれる。

【0114】

「炭素環」という用語は、すべての環のすべての原子が炭素である、飽和もしくは不飽和の単環式または二環式環を意味する。したがって、この用語には、シクロアルキルおよびアリール環が含まれる。炭素環は置換されていてもよく、この場合は、置換基は、シクロアルキルおよびアリール基のために上記で列挙したものから選択される。

【0115】

環または基を示すために「不飽和」という用語が本明細書において使用される場合、この環または基は、完全不飽和または部分不飽和であり得る。

30

【0116】

式Iの化合物は塩を形成し、これも本発明の範囲内である。本明細書において、式Iの化合物を参照することは、別段の指示がない限り、その塩への参照が含まれると理解される。「塩」という用語は、本明細書において使用される場合、無機および/または有機の酸および塩基と形成される、酸性および/または塩基性塩を示す。さらに、式Iの化合物が、これらに限定されないがアミンまたはピリジン環などの塩基性部分、およびこれらに限定されないがカルボン酸などの酸性部分の両方を含有する場合は、双性イオン（「分子内塩」）が形成される場合があり、本明細書で使用する場合、「塩」という用語内に含まれる。医薬として許容される（すなわち、無毒性で生理学的に許容できる）塩が好ましいが、他の塩も、例えば調製の間に使用され得る単離または精製工程において有用である。式Iの化合物の塩は、例えば式Iの化合物を、塩を沈殿させる媒体中で、または水性媒体中で（凍結乾燥がこれに続く）、酸または塩基の当量などの一定の量と反応させることによって形成され得る。

40

【0117】

例示的な酸付加塩には、（酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸と形成されたものなどの）酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロ

50

リン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘブタン酸塩、ヘキサノ酸塩、(塩酸と形成された)塩酸塩、(臭化水素と形成された)臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、(マレイン酸と形成された)マレイン酸塩、(メタンスルホン酸と形成された)メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、琥珀酸塩、(硫酸と形成されたものなどの)硫酸塩、(本明細書において言及したものなどの)スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、(トシレート、ウンデカノエートなどの)トルエンスルホン酸塩などが含まれる。

【0118】

例示的な塩基性塩には、アンモニウム塩；ナトリウム塩、リチウム塩、およびカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、[N,N-ビス(デヒドロアビエチル)エチレンジアミンと共に形成される]ヒドラバミン、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミンなどの有機塩基(例えば、有機アミン)を有する塩；およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸を有する塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル(例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル)、長鎖ハロゲン化物(例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル)、ハロゲン化アラルキル(例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル)、およびその他などの作用剤によって四級化され得る。

【0119】

式Iの化合物、およびその塩は、その互変異性型で存在することができ、そこでは水素原子が分子の他の部分に入れ替わり、分子の原子間の化学結合がその結果として置き換わる。すべての互変異性型は、それらが存在する限りにおいて、本発明に含められることを理解すべきである。さらに、本発明の化合物は、トランスおよびシス異性体を有し、1つもしくは複数のキラル中心を含有し、したがって鏡像異性およびジアステレオマー形態で存在し得る。本発明には、すべてのこのような異性体、ならびにシスおよびトランス異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、およびエナンチオマー(光学異性体)のラセミ混合物が含まれる。化合物の(または不斉炭素の)立体配置(cis、transまたはRまたはS)について特別な言及がされていない場合は、異性体の任意の1種類または複数の異性体の混合物が対象とされる。調製方法には、出発物質としてラセミ化合物、エナンチオマー、またはジアステレオマーを使用することができる。鏡像異性またはジアステレオマー生成物を調製する場合は、それらは従来の方法によって、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶によって分離することができる。本発明の化合物は、遊離形または水和物形態でもよい。

【0120】

さらに、式Iの化合物は、プロドラッグ形態を有し得る。インビボで変換され生理活性剤(すなわち、式Iの化合物)をもたらすであろう任意の化合物は、本発明の範囲と趣旨内のプロドラッグである。

【0121】

例えば、式Iのプロドラッグ化合物は、カルボン酸エステル部分であり得る。カルボン酸エステルは、開示された環状構造上に見出されたカルボン酸官能基のいずれかをエステル化することによって好都合に形成され得る。プロドラッグの様々な形態は、当技術分野で周知である。このようなプロドラッグ誘導体の例としては、下記を参照されたい。

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)、および Methods in Enzymology, Vol. 42, pp. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen および H. Bundgaard, Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs」、by H. Bundgaard

d、pp.113-191(1991)

c) H.Bundgaard、Advanced Drug Delivery Reviews、Vol.8、p.1-38(1992) ;

d) H.Bundgaard、et al.、Journal of Pharmaceutical Sciences、Vol.77、p.285(1988)および

e) N.Takeya、et al.、Chem Phar Bull、Vol.32、p.692(1984)

【 0 1 2 2 】

式 I の化合物の溶媒和化合物（例えば、水和物）も、本発明の範囲であることをさらに理解すべきである。溶媒和の方法は一般に、当技術分野において公知である。

【 0 1 2 3 】

「安定的な化合物」および「安定的な構造」は、反応混合物からの有用な程度の純度への単離、および効果的な治療剤への処方において存在し続けるのに十分に強い化合物であることを示すことを意味する。本発明は、安定的な化合物の実現を意図している。

【 0 1 2 4 】

式 I の化合物の溶媒和化合物（例えば、水和物）も、本発明の範囲内に含まれるものとして意図されていることをさらに理解すべきである。

【 0 1 2 5 】

「治療有効量」は、本発明の化合物単独の量、あるいは特許請求した化合物の組合せの量、あるいは I K K を阻害するのに有効な、または炎症性疾患を治療もしくは予防するのに有効な他の有効成分と組み合わせた本発明の化合物の量が含まれることを意図している。

【 0 1 2 6 】

本明細書で使用する場合、「治療する」または「治療」とは、哺乳動物、特にヒトの病状の治療を含み、（ a ）病状が哺乳動物において起こることを予防すること（特に、このような哺乳動物がその病状に罹患しやすいが、その病状を有していると診断されていない場合）、（ b ）病状を抑制すること、すなわちその進行を抑止すること、ならびに / あるいは（ c ）病状を軽減すること、すなわち病状の軽減をもたらすことが含まれる。

【 0 1 2 7 】

（製造方法）

式 I の化合物は、下記のスキーム I ~ V で例示される方法を参照することにより調製し得る。ここに示されているように、最終生成物は、式 I と同じ構造式を有する化合物である。式 I の任意の化合物は、適当な置換を伴う試薬を適切に選択することによって、スキーム I ~ V により生成し得ることが理解されよう。溶媒、温度、圧力、および他の反応条件は、当業者であれば用意に選択し得る。引用したすべての文書は、全内容が参照により本明細書中に組み込まれている。出発物質は、市販されているか当業者によって容易に調製される。化合物の構成要素は、本明細書のここまたは他の場所に定義されている。

【 0 1 2 8 】

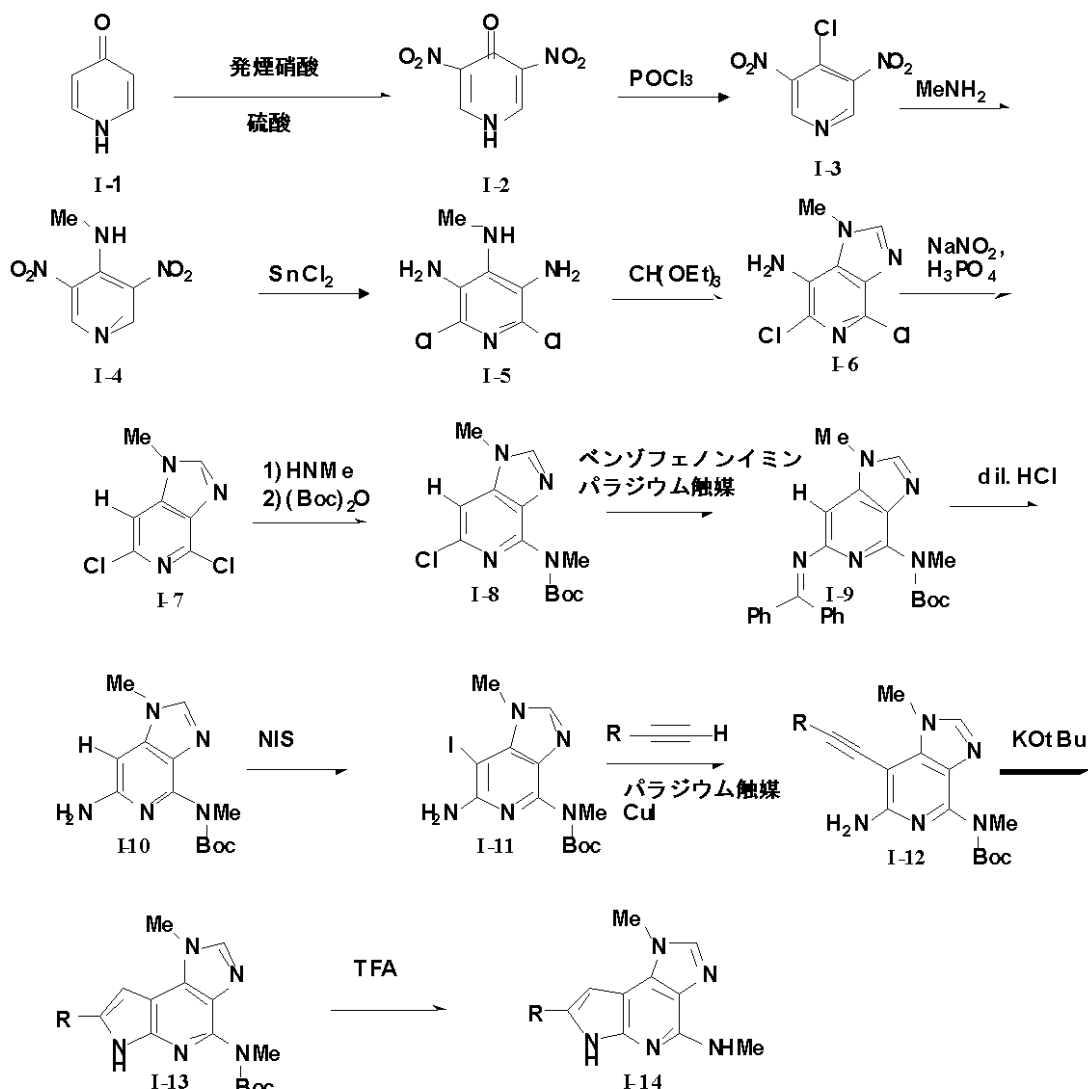
スキーム I で説明されている手順は、式 I の化合物を生成するであろう。4 - ヒドロキシピリジン、I - 1 のニトロ化によって、公知の化合物 I - 2 がもたらされ、次いで対応する公知のクロロ - ピリジン I - 3 に変換される。次いでメチルアミンなどのアミンを添加し、これまでに説明していない化合物 I - 4 がもたらされる。両方のニトロ基を還元し、I - 4 を塩化スズ（II）で処理することによって中間体トリアミノピリジンの塩素化を同時に行い、I - 5 を生成する。この重要な中間体は、オルトギ酸トリエチルと反応し、縮合イミダゾール I - 6 をもたらすことができる。還元条件下でのアミンのジアゾ化によって、イミダゾピリジン I - 7 がもたらされ、高い位置選択性でこれをメチルアミン、エチルアミン、パラ - メトキシベンジルアミンなどのアミンと反応させ、これを Boc 無水物または同様の試薬で保護し、アミノ化合物 I - 8 がもたらされる。クロロ基をアミンで置換することによって、ブッフバルトのアミノ化（例えば、Yin, J.、Buchwald, S. L.、J. Am. Chem. Soc. 2002、124(21)6043-6048を参照されたい）と通常称されるものによって容易に達成することができる。したがって I - 8 は、パラジウム触媒の存在下で、ベンゾフェノンイミンまたはリチウムピ

ストリメチルシリルアミドと反応し（直接 I - 10 を生成する）、好ましくはリガンドとして Xantphos（登録商標）を使用して I - 9 がもたらされ、これは容易に加水分解してアミン I - 10 を生成する。アミノピリジン I - 10 と、N - ヨードスクシンイミドまたは銀トリフレートをも有する I₂ などの他の求電子性のヨウ素種との反応によって、ヨードピリジン I - 11 がもたらされるであろう。中間体 I - 11 およびアセチレンの菌頭反応によって、中間体 I - 12 がもたらされ、これは塩基またはパラジウム触媒の存在下で 5 endo - dig 環化を容易に受けて、I - 13 をもたらすことができる。トリフルオロ酢酸による Boc 保護基の除去によって、アニソールまたはチオアニソールなどの捕捉剤が存在するかしなくにかかわらず、式 I の化合物である I - 14 がもたらされる。

10

【化 20】

スキーム I



20

30

40

【0129】

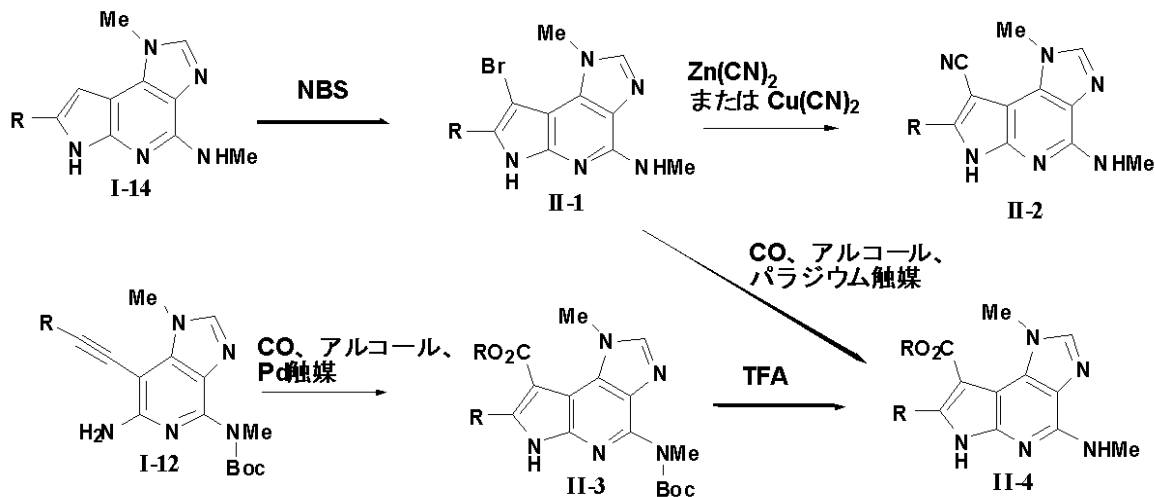
この系の 8 位で置換された化合物への移行は、スキーム I I において示すようなハロゲン化などの求電子性の芳香族置換反応とそれに続く変換によって起こることを想定することができる。したがって I - 14 は、N - クロロスクシンイミド、N - プロモスクシンイミド、N - ヨードスクシンイミドによるハロゲン化を容易に受けて、中間体 I I - 1（プロモが表されている）を生成することができる。この多用途の中間体は、いくつかの変換を受けることができる。本出願にとって特に重要であるのは、パラジウムまたはシアン化

50

銅の存在下でのシアン化亜鉛との反応であり、これによって式 I の化合物である II - 2 が生成する。また重要なのは II - 1 のカルボニル化であり、これによりこれも式 I の化合物である II - 4 が生成する。あるいは、II - 4 は、一酸化炭素ガスおよびパラジウム触媒の存在下で、適切なアルコールの存在下で、II - 1 のカルボニル化環化から生じ、II - 3 が生成し、これはトリフルオロ酢酸によって容易に脱保護され、アニソールまたはチオアニソールが存在するかしなくにかかわらず、II - 4 がもたらされる。

【化 2 1】

スキーム I I



【0130】

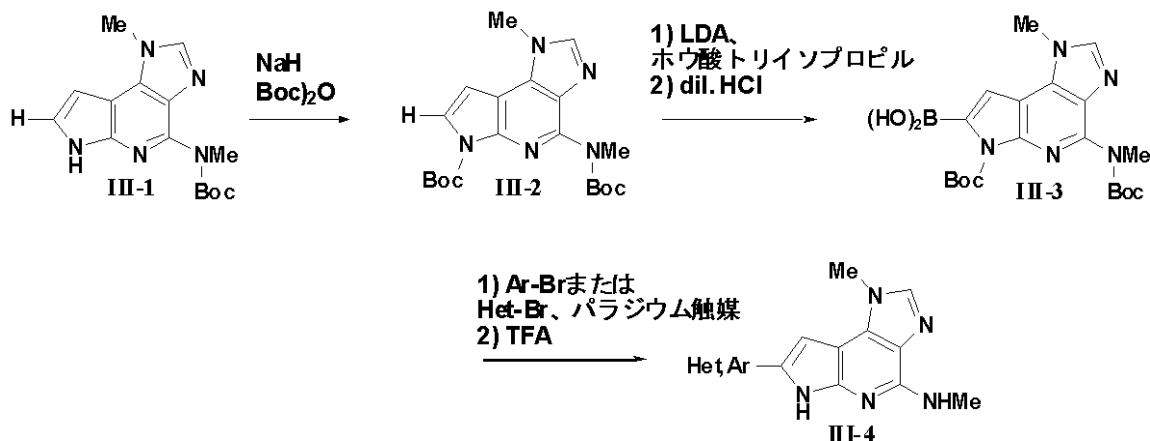
あるいは、潜在的により多用途である式 I の化合物への経路が、スキーム I に示されている。

- 1 は、スキーム I において説明したように、I - 11 との反応パートナーとしてトリメチルシリルアセチレンを使用して、環化工程を進めることによって調製することができる。インドール窒素の保護は、水素化ナトリウムなどの適切な塩基によって行うことができ、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル ($(Boc)_2O$) を添加して、

- 2 がもたらされる。n-ブチルリチウム、またはより穏やかな塩基であるリチウムジイソプロピルアミドによる選択的脱プロトン化 (Vasquez, E. ら、J. Org. Chem. 2002, 67 7551-7552 を参照されたい) と、その後のホウ酸トリイソプロピルなどのホウ素化試薬との反応によって、加水分解後に多用途の中間体 - 3 がもたらされる。中間体 - 3 は、鈴木カップリングと通常称されるものにおいて多種多様の基質と反応して、式 I の化合物である - 4 を生成することができる。

【化 2 2】

スキーム I I I



10

20

30

40

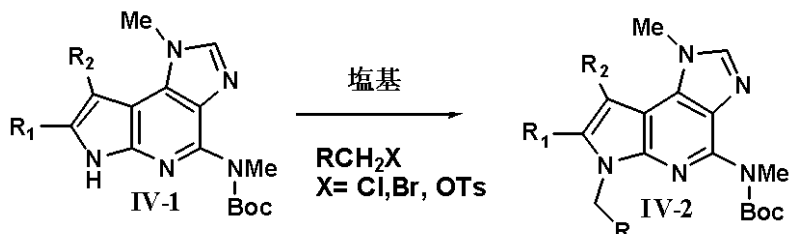
50

【 0 1 3 1 】

ピロール窒素上の置換は、スキーム I において説明したように中間体 I - 8 を使用して、ブッフバルト合成を用いて所望のアミンとの直接合成によって一般に行うことができる。場合によりスキーム I V で説明したように、所望の置換を行うことがより便利であり得る。したがって、水素化ナトリウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムブトキシド、炭酸セシウムなどの適切な塩基による脱プロトン化である。

【 化 2 3 】

スキーム I V



10

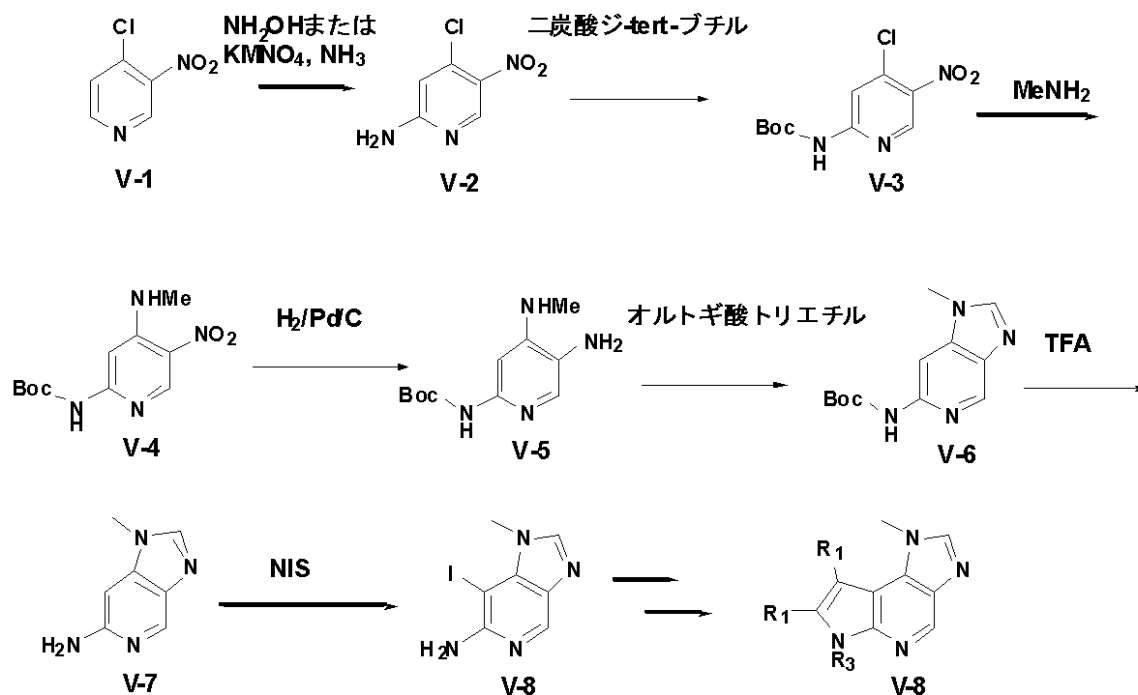
【 0 1 3 2 】

一般に、複素環の 4 位での置換は、中間体 I - 7 中の活性のある塩素置換基から起こると想定することができる。場合によっては、複素環への経路を修飾することがより便利である。そのような一例を、スキーム V で説明する。

20

【 化 2 4 】

スキーム V



30

40

【 0 1 3 3 】

したがって、市販の 4 - クロロ - 3 - ニトロピリジンは、過マンガン酸カリウムの存在下で、ヒドロキシシルアミンまたはアンモニアとの代替求核置換と一般に称されるものを受け、V - 2 をもたらすことができる。Boc 誘導体としてのアミンの保護は、塩基として DMA P を使用することによって補助され、V - 4 をもたらすことができる。ニトロ基の還元は、亜鉛、鉄などの金属還元として一般に知られているものなど、あるいは 40 psi までの大気圧力で、炭上のパラジウム、酸化白金などの触媒の存在下で、水素ガスを使用するなどの種々の方法によって行って、中間体 V - 5 を生成することができる。ジアミン V - 5 とオルトギ酸トリエチルとの反応によって V - 6 が生成し、トリフルオロ酢酸を

50

使用して保護基を除去した後で、アミン V - 7 が生成する。銀トリフレートなどの触媒の存在下で、N - ヨードスクシンイミドまたはヨウ素による V - 7 のヨウ素化によって V - 8 が生成する。スキーム 1 ~ 4 での説明と同様の方法で、ヨードアミン種の反応によって V - 9 がもたらされるであろう。

【実施例】

【0134】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施例を示し、特許請求の範囲に定義された本発明の範囲を限定するものではない。実施例で使用される略号を以下に定義する。実施例の化合物はそれが調製された実施例と工程により特定され（例えば、「A 1 . 1」は実施例 A 1 の工程 1 の表題化合物を示す）、または化合物が実施例の標題化合物である場合にのみ実施例で特定される（例えば、「A 2」は実施例 A 2 の標題化合物を示す）。

【0135】

略号

A c	アセチル	
A c O H	酢酸	
a q .	水性の	
C D I	カルボニルジイミダゾール	
B n	ベンジル	
B u	ブチル	
B o c	t e r t - ブトキシカルボニル	20
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	ジメチルアミノピリジン	
D M A	N , N - ジメチルアセトアミド	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩	

酸塩

E t O A c	酢酸エチル	
E t	エチル	
E t O H	エタノール	30
H	水素	
h	時間	
i	イソ	
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー	
H O A c	酢酸	
H O B T	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
ローソン試薬	[2 , 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - ジチア - 2 , 4	
- ジホスフェタン -	2 - 4 - ジスルフィド	
L C	液体クロマトグラフィー	
M e	メチル	40
M e O H	メタノール	
m i n .	分	
M ⁺	(M + H) ⁺	
M ⁺¹	(M + H) ⁺	
M P	融点	
M S	質量分析	
n	ノルマル	
P h C O N C S	ベンゾイルイソチオシアネート	
P d / C	炭素担持パラジウム	
P h	フェニル	50

P r プロピル
 P S I ポンド / 平方インチ
 R e t T i m e 保持時間
 r t または R T 室温
 s a t . 飽和
 S - T o l - B I N A P (S) - (-) - 2 , 2 ' - ビス (ジ - p - トリルホスフ
 イノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル
 t t e r t
 T F A トリフルオロ酢酸
 T H F テトラヒドロフラン
 P h e n o m i n e x フェノミネックス社、M a c c l e s f i e l d、C h e s
 h i n e、英国
 X a n t p h o s (登録商標) (9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン - 4 , 5 - ジ
 イル) ビス [ジフェニルホスフィン]
 Y M C Y M C 社、ウィルミントン、ノースカロライナ州 2 0 4 0 3

10

【 0 1 3 6 】

保持時間決定のために使用した H P L C 条件 ;

L C M S 条件 = A :

2 分グラジエント、A 中 0 ~ 1 0 0 % B (A ; 9 0 / 1 0 水 / メタノール中 0 . 1 %
 T F A ; B ; 1 0 / 9 0 水 / メタノール中 0 . 1 % T F A) フェノミネックス 4 . 6 ×
 3 0 m m S - 5 O D S カラムを使用

20

L C M S 条件 = B :

4 分グラジエント、A 中 0 ~ 1 0 0 % B (A ; 9 0 / 1 0 水 / メタノール中 0 . 1 %
 T F A ; B ; 1 0 / 9 0 水 / メタノール中 0 . 1 % T F A) ウォーターズサンファイヤ
 ー C 1 8 (4 . 6 × 5 0 m m) を使用

条件 C :

H P L C : カラム : Y M C S 5 O D S 4 . 6 × 5 0 m m ; グラジエント時間 : 4 分
 ; 流速 = 4 m l / 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H - 9 0 % 水 - 0 . 2 % H ₃ P O ₄ ; 溶媒 B =
 9 0 % M e O H - 1 0 % 水 - 0 . 2 % H ₃ P O ₄ ; 開始 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0 .

条件 D :

キラル H P L C : カラム A D 4 . 6 × 2 5 0 m m ; ヘキサン類 / M e O H / イソプロ
 パノール (8 4 / 8 / 8) (アイソクラティック) 。

30

条件 E :

キラル H P L C : カラム C h i r a l p a k A D 1 0 μ m 4 . 6 × 2 5 0 m m ; %
 B = 6 0 % アイソクラティック ; 流速 = 1 m l / 分 ; 溶媒 A = ヘプタン ; 溶媒 B = 5 0 %
 M e O H - 5 0 % E t O H

条件 F :

キラル H P L C : カラムキラル C E L O J 1 0 μ m 4 . 6 × 2 5 0 m m ; % B = 2
 0 % アイソクラティック ; 流速 = 2 m l / 分 ; 溶媒 A = C O ₂ ; 溶媒 B M e O H - 0 . 5
 % D E A 。

40

条件 G :

H P L C : カラム : Y M C 2 0 × 1 0 0 m m S - 5 ; グラジエント時間 : 1 0 分 ; 流
 速 = 2 0 m l / 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H - 9 0 % 水 - 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0
 % M e O H - 1 0 % 水 - 0 . 1 % T F A ; 開始 % B = 2 0 ; 最終 % B = 1 0 0 .

条件 H :

キラル H P L C : カラムキラル C E L O D 1 0 μ m 4 . 6 × 2 5 0 m m ; % B = 3
 5 % アイソクラティック ; 流速 = 2 m l / 分 ; 溶媒 A = C O ₂ ; 溶媒 B M e O H - 0 . 1
 % D E A 。

すべてのシステムは、2 5 4 n m または 2 2 0 n m の検出波長を利用した。

【 0 1 3 7 】

50

一般的に、他に断らない限り、反応は窒素雰囲気下を実施した。

【0138】

マイクロ波中に行ったことが明確なこれらの実験は、パーソナルケミストリー (Personal Chemistry) により製造されているスミスシンセサイザー (Smith Synthesizer) (商標) 中かまたはCEMマイクロウェーブ (CEM microwave) により製造されているディスカバー (Discover) (商標) マイクロウェーブ中のいずれかで実施した。このマイクロ波加熱炉は、60 ~ 250 の間で選択できる温度を発生する。マイクロ波は、自動的に0 ~ 290 PSIである圧力を監視する。保持時間および温度は報告される。

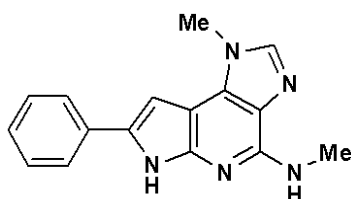
【0139】

10

(実施例 A1)

1, 6 - ジヒドロ - N, 1 - ジメチル - 7 - フェニルイミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化25】

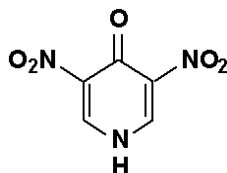


20

A 1

A 1 . 1 : 3, 5 - ジニトロ - 1H - ピリジン - 4 - オン

【化26】



A 1 . 1

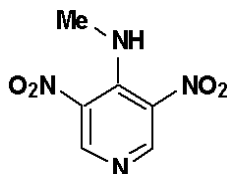
4 - ヒドロキシピリジン (40.0 g、0.42 mol) を、発煙硝酸 (140 ml) および硫酸 (500 ml) に少しずつ加えた。得られた混合物を140 に12時間加熱した。反応混合物を氷浴中冷却し、氷 (500 ml) 上に注意深く注ぎ入れた。沈殿した黄色固体を濾取し、真空乾燥させると、A 1 . 1 (70.0 g、90%) が得られた。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 4.06 (2H, s). HPLC (B): 98.9%, 保持時間 = 0.173分, LC/MS (M-H)⁺ = 184.

30

【0140】

A 1 . 2 : (3, 5 - ジニトロ - ピリジン - 4 - イル) メチルアミン

【化27】



40

A 1 . 2

A 1 . 1 (10.0 g、0.051 mol) を、オキシ塩化リン (25 ml) と PCl₅ (17.0 g、0.082 mol) との混合物に少しずつ加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に12時間加熱還流させた。反応混合物を室温に冷却し、オキシ塩化リンを真空で除去した。残渣を乾燥 THF (50 ml) に懸濁させ、0 に冷却した。メチルアミン (32 ml、THF 中 2.0 M、0.064 mol) を窒素雰囲気下20分かけて滴下添加し、得られた溶液を1時間かけて室温に加温した。反応混合物を真空で蒸発させ、残渣を

50

酢酸エチル (200 ml) に懸濁させ、次いでこれを濾過し、濾液を真空で蒸発させると粗製の生成物が得られた。粗製の生成物をメタノール (100 ml) から再結晶すると、A 1.2 が黄褐色固体として得られた (7.2 g、2 工程で 71%)。HPLC (B) : 98%、保持時間 = 1.58 分、LC/MS (M+H)⁺ = 199。

【0141】

A 1.3 : 2, 6 - ジクロロ - N' - メチル - ピリジン - 3, 4, 5 - トリアミン
【化 28】



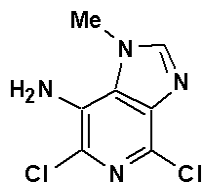
A 1.3

A 1.2 (60.0 g、0.30 mol) の濃塩酸 (300 ml) 溶液を 90 に加熱した。塩化錫 (II) (85.0 g、0.45 mol) を、最初の 1 当量の塩化錫を加える際に知られているように激しく泡立ちながら、1 時間かけて少しずつ加えた。反応混合物をさらに 1 時間加熱した後、さらに塩化錫 (28.0 g、0.15 mol) を加え、さらに 2 時間加熱し続けた。反応混合物を 0 に冷却し、濃水酸化アンモニウム (200 ml) で慎重に塩基性化した。沈殿した固体を濾別し、濾液を酢酸エチル (5 × 200 ml) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させると、A 1.3 が茶褐色固体 (28.0 g、46%) として得られた。HPLC (B) : 98%、保持時間 = 1.58 分、LC/MS (M+H)⁺ = 208。

【0142】

A 1.4 : 7 - アミノ - 4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン

【化 29】

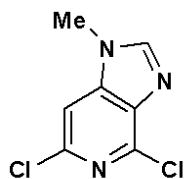


A 1.4

オルソギ酸トリエチル (25.0 ml、0.15 mol) を、A 1.3 (28 g、0.14 mol) の乾燥アセトニトリル (400 ml) 懸濁液に一度に加えた。反応混合物を 4 時間加熱還流させ、次いで室温に冷却した。反応混合物を真空で蒸発させると、A 1.4 が茶褐色粉末として得られた。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 8.20 (1H, s), 5.49 (2H, br. s), 4.07 (3H, s). HPLC (A) : 98%, 保持時間 = 0.78 分, LC/MS (M+H)⁺ = 218。

【0143】

A 1.5 : 4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン
【化 30】



A 1.5

亜硝酸ナトリウム (5.28 g ; 76.5 mmol) の水 (17 ml) 溶液を、A 1.4 (11.3 g ; 52 mmol) の次亜リン酸 (50 重量%水溶液、150 ml) 攪拌溶液に 0 から 5 で 5 分かけて少しずつ加えた。反応混合物を室温に加熱し、さらに 40

10

20

30

40

50

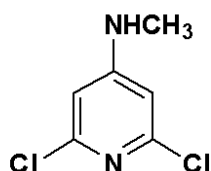
分間攪拌した。混合物を氷浴（0 から 5 ）に冷却し、水酸化ナトリウム水溶液（水 100 mL 中 55 g）を加えることにより pH を > 10 に合わせた。得られた懸濁液を濾過した。濾過ケーキを水ですすぎ、吸引乾燥すると、A 1.5 が 9.9 g（97%）得られた。HPLC：99%、保持時間 = 0.92 分、LC/MS (M+H)⁺ = 202.06 (204.04、206.02)。

【0144】

A 1.5 への代替経路

A 1.6：2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルアミノ - ピリジン

【化31】



A 1.6

メチルアミン（エタノール中 8 M 溶液、5 mL；40 mmol）を、市販されている 2, 4, 6 - トリクロロピリジン（5 g；27.4 mmol）の無水エタノール（50 mL）攪拌溶液に滴下添加した。55 ~ 60 に 24 時間加熱した後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣に水（50 mL）を加えた後、得られた懸濁液を濾過し、白色の濾過ケーキを水（3 × 10 mL）で洗浄した。空気乾燥した後、固体をジクロロメタン（25 mL）に懸濁させ、10 分間攪拌した。濾過し、ジクロロメタンですすぎ、乾燥させると、A 1.6（2.45 g、51%）が白色固体として得られた。HPLC (A)：95%、保持時間 = 1.16 分、LC/MS (M+H)⁺ = 177.00 (178.99)。

【0145】

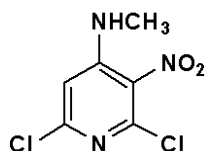
代替調製例：

2, 4, 6 - トリクロロピリジン（1800 g、9.89 mol）をエタノール（1800 mL）に溶解した。40%メチルアミンのエタノール溶液（6.3 L）を、反応温度を 20 ~ 25 の間で維持して 1 時間 40 分かけて加えた。反応物を室温で 14 時間攪拌し、濃縮した。生成物を濾過し、メチル t - ブチルエーテル（1,500 mL）で洗浄し、乾燥させると、A 1.6（1200 g、68%）が得られた。

【0146】

A 1.7：2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルアミノ - 3 - ニトロ - ピリジン

【化32】



A 1.7

固体の A 1.6（3.5 g、19 mmol）を、0 で攪拌した濃硫酸に少しずつ加えた。発泡が観察された。90%発煙硝酸（3.5 mL）を、内温が 6 未満に維持される速度で滴下添加した。添加が完了した（45 分）後、溶液を 10 分攪拌した。反応混合物を氷 ~ 100 g に注ぎ入れ、得られた水性混合物をジクロロメタン（3 × 100 mL）で抽出した。合わせた有機物を水（200 mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄/Na₂SO₄）させ、濃縮した。残渣を濃硫酸（25 mL）に溶解し、室温で 30 分攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ入れると黄色の懸濁液が得られ、これを濾過し、乾燥させると、A 1.7（2.45 g、49%）が黄色固体として得られた。HPLC (A)：95%、保持時間 = 1.16 分、LC/MS (M+H)⁺ = 177.00 (178.99)。

【 0 1 4 7 】

代替調製例：

硫酸（ 1 . 4 L ）を 0 に冷却し、A 1 . 6（ 7 0 0 g、 3 . 9 5 m o l ）を温度が - 5 と 0 との間に維持されるように 1 . 5 時間の期間をかけて少しずつ加えた。反応物が 0 で維持されるように、発煙硝酸（ 7 0 0 m L ）を 1 時間かけて加え、反応物を 0 で 1 時間攪拌し、氷に注ぎ入れた。反応混合物をジクロロメタン（ 3 × 3 L ）で抽出し、溶媒を減圧下に除去すると、N -（ 2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル） - N - メチルニトロアミド（ 5 3 5 g、 6 1 % ）が得られた。

【 0 1 4 8 】

注意 - N -（ 2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル） - N - メチルニトロアミドは問題なく調製してきたが、この種の間体は（機械的衝撃や加熱を避け、遮蔽板の後ろで操作するなどの）注意をして取り扱うべきである。

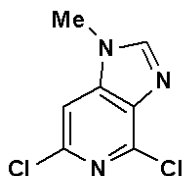
【 0 1 4 9 】

硫酸（ 1 . 1 L ）を 0 に冷却した。反応温度を 0 で（ ~ 1 時間）維持しながら、中間体のニトロアミド（ 5 3 5 g、 2 . 4 m o l ）を硫酸に少しずつ加えた。反応混合物を 1 時間攪拌した。アリコート进行分析すると、ニトロアミドが消失していた。反応混合物を氷に注ぎ入れ、 1 . 5 時間後、生成物をジクロロメタン（ 3 × 2 L ）に抽出し、溶媒を減圧下に（温度 = 3 5 ）除去した。n - ヘキサンを加えることにより残渣を結晶化し、固体を採取すると、A 1 . 7（ 5 0 0 g、 8 1 % ）が得られた。

【 0 1 5 0 】

A 1 . 5 : 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン

【 化 3 3 】



A 1 . 5

A 1 . 7（ 2 . 4 g、 1 0 . 8 m m o l ）、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （ 9 . 7 g、 4 3 m m o l ）および濃 HCl（ 2 0 m l ）のメタノール（ 8 0 m l ）混合物を 1 時間還流させた。揮発物を真空で除去した後、中間体（ 3 , 4 - ジアミノ - 2 , 6 - ジクロロ - N^4 - メチルピリジン）をメタノール（ 8 0 m l ）に溶解し、オルソギ酸トリメチル（ 1 0 m l ）を加えた。3 0 分還流させた後、さらにオルソギ酸トリメチル（ 1 0 m l ）を加え、3 0 分間加熱し続けた。揮発物を真空で除去した後、残渣を酢酸エチル（ 2 0 0 m l ）と 2 N の NaOH（ 1 5 0 m l ）との間で分配した。有機層を 2 N の NaOH（ 1 5 0 m l ）およびブライン（ 1 0 0 m l ）で洗浄した。乾燥（ MgSO_4 ）させ、濃縮すると、A 1 . 5（ 2 . 1 2 g、 9 7 % ）が黄褐色固体として得られた。HPLC（A）： 9 8 %、保持時間 = 0 . 9 4 分、LC/MS（ $\text{M} + \text{H}^+$ ） = 2 0 2 . 0 5（ 2 0 4 . 0 4、 2 0 6 . 0 2 ）。

【 0 1 5 1 】

代替調製例：

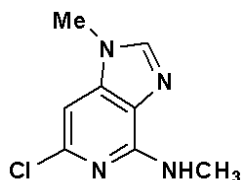
塩化アンモニウム（ 7 8 7 g ）を室温で水（ 5 L ）に加えた。鉄（ 1 . 0 k g、 1 8 m o l ）を加え、反応混合物を 9 0 に加熱した。A 1 . 5（ 5 0 0 g、 2 . 2 5 m m o l ）を ~ 1 時間かけて少しずつ加えた（泡立ちが観察された）。反応混合物を 9 0 で 1 時間維持し、その後反応混合物を TLC 分析すると出発物は残っていないことを示した。反応混合物を 3 0 に冷却し、酢酸エチル（ 5 L ）を反応物に加え、混合物を濾過して鉄を除去した。層を分離し、水層をさらに酢酸エチルで洗浄した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下に除去すると、中間体（ 3 , 4 - ジアミノ - 2 , 6 - ジクロロ - N^4 - メチルピリジン、 3 6 0 g、 8 3 % ）が得られ、これをエタノール（ 1 , 0 5 8 m L ）に溶解した。オ

ルソギ酸トリエチル (1058 mL、6.37 mol) を室温に加え、反応混合物を 80 にゆっくり加熱した。反応混合物を 80 で ~15 時間維持し、50 に冷却し、溶媒を減圧下に蒸留除去した。n-ヘキサンを加え、生成物を結晶化し、濾取し、乾燥させると、A1.7 (336 g、74%、A1.5 基準) が得られた。

【0152】

A1.8 : 4-メチルアミノ-6-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

【化34】



10

A1.8

A1.5 (9.9 g; 49 mmol) とメチルアミン (エタノール中 8 M 溶液、80 mmol、100 mL) との混合物を 82 に 24 時間加熱した。揮発物を真空中で除去した後、残渣を水 (30 mL) で摩砕し、濾過し、乾燥させると、A1.8 (8.89 g、93%) が黄褐色固体として得られた。HPLC (A) : 99%、保持時間 = 0.98 分、LC/MS (M+H)⁺ = 197.16 (199.06)。

20

【0153】

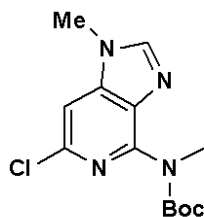
代替調製例：

A1.7 (260 g、1.3 mol) およびエタノール中 40% メチルアミン (3.0 L) をオートクレーブに仕込み、110 ~ 120 の間で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下に蒸発除去した。残渣を水 (15 L) で摩砕し、次いでヘキサン (5 L) で洗浄し、乾燥させると、A1.8 (228 g、90%) が得られた。

【0154】

A1.9 : 4-[N-(メチル)-N-(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ]-6-クロロ-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン

【化35】



30

A1.9

A1.8 (8.89 g、45.3 mmol) の混合物を無水 THF (50 mL) に溶解し、-78 で維持した浴中で冷却した。ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム (THF 中 1 M 溶液、56 mL、56 mmol) を 10 分かけて加え、反応混合物を -78 でさらに 25 分間攪拌した。ジ-tert-ブチルジカーボネート (10.4 g、47.6 mmol) を少しずつ加え、低温浴を除去した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。粗製の生成物を酢酸エチル 250 mL に溶解し、水 (2 x 100 mL) で、続いてブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (100% 酢酸エチル) により精製すると、A1.9 (9.07 g、68%) が得られた。LCMS 保持時間 2.51 分、M+H⁺ = 297.15。

40

【0155】

代替調製例：

50

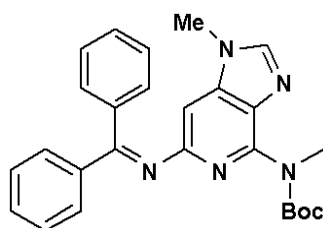
A 1.8 (50 g、0.26 mol) を THF (2.5 L) に溶解し、-25 と -20 との間で維持した。ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウムの THF 中 1 M 溶液 (400 mL、0.40 mol) を 30 分かけて加えた。反応混合物を -25 と -20 との間で 30 分間維持し、ジ tert - ブチルジカーボネート (140 g、0.64 mol) を 30 分かけて加えた (僅かに発熱が観察された)。反応混合物を -20 で ~3 時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を水 (2 L) と酢酸エチル (3 L) との間で分配した。層を分離し、水層をさらに酢酸エチル (1 L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ、溶媒を減圧下に除去すると、粗製の固体が得られ、これを n - ヘキサンと共に 1 時間攪拌し、濾過し、さらにヘキサンで洗浄し、乾燥させると、A 1.9 (62 g、82%) が得られた。

10

【0156】

A 1.10 : tert - ブチル 6 - (ジフェニルメチレンアミノ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化36】



20

A 1.10

A 1.9 (9.00 g、30.64 mmol) をジメチルアセトアミド (100 mL) に溶解し、ベンゾフェノンイミン (8.69 g、46 mmol)、トリス (ジベンジリジンアセトン) ジパラジウム (0) (1.69 g、1.84 mmol)、Xantphos (登録商標) (1.60 g、2.76 mmol) および炭酸セシウム (16 g、49 mmol) を加えた。反応混合物を 115 に 5 時間加熱し、室温に冷却した。反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、10 分間攪拌した。固体を濾取した。溶液を蒸発させることによりさらなる生成物が得られ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を合わせると、A 1.10 (13.85 g、~100%) が得られた。M + H⁺ 442.24。

30

【0157】

代替調製例：

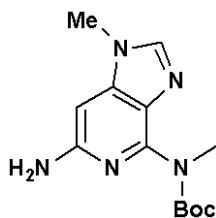
アルゴン気流を N, N - ジメチルアセトアミド (480 mL) に 30 分間通した。A 1.9 (40 g、0.14 mol)、ベンゾフェノンイミン (33.5 mL、0.20 mol)、Xantphos (登録商標) (1.60 g、2.76 mmol)、トリス (ジベンジリジンアセトン) ジパラジウム (0) (9.5 g、0.01 mol)、および炭酸セシウム (16 g、49 mmol) を加えた。反応混合物にさらに 20 分間アルゴンを通した。次いで反応混合物をアルゴン雰囲気下 110 で 8 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣をメチル tert - ブチルエーテルで摩砕し、乾燥させると、A 1.10 (44 g、74%) が得られた。

40

【0158】

A 1.11 : tert - ブチル 6 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 37】



A 1 . 1 1

A 1 . 1 0 (1 3 . 8 5 g、3 0 . 6 m m o l) を T H F (1 0 0 m L) に溶解し、氷浴中で冷却した。1 N の H C l (6 4 m L) を滴下添加し、さらに 2 0 分間攪拌した。有機層を分離し、取っておいた。水酸化ナトリウムを加えることにより水層を中和し、塩化ナトリウムを飽和させ、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。すべての有機層を合わせ、濃縮した。残渣を無水エーテル (1 0 0 m L) で摩砕し、濾過すると、A 1 . 1 1 (8 . 3 1 g、9 8 %) が得られた。M + H⁺ = 2 7 8 . 2 9。

10

【0159】

代替調製例：

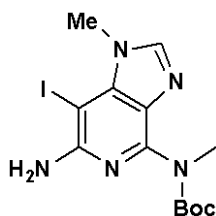
A 1 . 1 0 (4 2 g、0 . 0 9 5 m o l) を T H F (3 1 0 m L) に懸濁させ、氷 - 塩浴中で冷却した。反応温度を 0 から 5 の間に維持しながら (~ 3 0 分) H C l (0 . 5 N、3 9 2 m L) を滴下添加した。反応混合物を酢酸エチル (3 × 3 0 0 m L) で洗浄し、層を分離した。有機層を N a O H 水溶液 (1 8 % 溶液) で p H 1 2 まで塩基性化し、抽出し、蒸発させると、A 1 . 1 1 (2 1 g、8 0 %) が得られた。

20

【0160】

A 1 . 1 2 : t e r t - ブチル 6 - アミノ - 7 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 38】



A 1 . 1 2

A 1 . 1 1 (8 . 0 g、2 8 . 9 m m o l) をアセトニトリル (2 6 0 m L) に溶解し、氷浴中で冷却した。N - ヨードコハク酸イミド (6 . 8 7 g、2 9 m m o l) を攪拌しながら少しずつ加えた。反応混合物をさらに 3 0 分間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル) 上で精製すると、A 1 . 1 2 (8 . 7 3 g、7 5 %) が得られた。M + H⁺ = 4 0 4 . 0 2。

30

【0161】

代替調製例：

A 1 . 1 1 (2 5 . 0 g、9 0 . 2 m m o l) をアセトニトリル (7 0 0 m L) に懸濁させ、氷 - エタノール浴中で冷却した。次いでアセトニトリル (2 0 0 m L) に溶解した N - ヨードコハク酸イミド (N I S) (1 9 . 5 g、8 4 . 7 m m o l) を、反応内温を 0 未満に維持しながら、A 1 . 1 1 の懸濁液に 1 時間かけて滴下添加した。N I S を 7 0 m L 加えた後、反応混合物は均一になった。完全に N I S を加えた後、反応混合物を 0 でさらに 1 5 分間攪拌し、その後亜硫酸水素ナトリウム溶液 (2 M、0 で 1 時間かけて 5 0 0 m L を滴下添加した) でクエンチした。有機層を分離し、真空中で蒸発させた。得られた水層をジクロロメタン (3 × 3 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機物を最初の蒸発させた残渣に加え、もう一度真空中で蒸発させた。この残渣をジクロロメタン (5 0 0 m L) に溶解し、水 (5 0 0 m L) で洗浄した。有機層を乾燥 (M g S O₄) させ、脱色活性炭 (5 g) と共に攪拌し、その後濾過し、セライト上に予め吸着させた。カラムクロマト

40

50

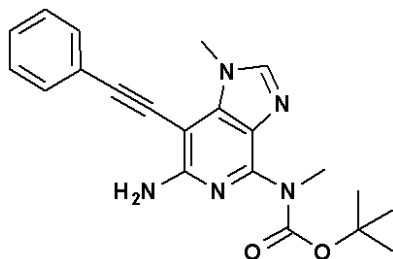
グラフィー（ジクロロメタン 酢酸エチルグラジエント）により精製すると、黄色固体（31.3 g）が得られ、これを無水メタノール（40 mL）中でスラリー化し、次いで濾過すると、純粋なA1.12（26.6 g）が得られた。濾液を真空で蒸発させ、スラリー化／濾過工程を繰り返す（2回）と、合計29.4 g（81%）のA1.12が得られた。 $M^+ - 100$ （100%）= 304.19、 $M^+ + H^+ = 404.17$ 、 $M^+ + Na = 426.14$ 。 1H NMR（400 MHz, DMSO）：7.97（s, 1H），5.78（s, 2H），3.97（s, 3H），3.17（s, 3H），1.31（s, 9H）。

【0162】

A1.13：tert-ブチル6-アミノ-1-メチル-7-（2-フェニルエチニル）-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル（メチル）カーバメート

10

【化39】



A1.13

ヨウ化銅（5.0 mg、0.025 mmol）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（4.0 mg、0.050 mmol）それぞれを、A1.12（100 mg、0.25 mmol）、フェニルアセチレン（28 mg、0.28 mmol）およびトリエチルアミン（0.11 mL、0.75 mmol）のジクロロメタン（0.5 mL）混合物に、窒素雰囲気下室温で一度に加えた。得られた混合物を40℃に24時間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。溶離液として酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A1.13（62 mg）が得られた。LC/MSフェノメネックス（Phenomenex）S5 4.6 × 30 mm（2分グラジエント）実測値：1.51分でM + H = 378.27。

20

【0163】

代替調製例：

30

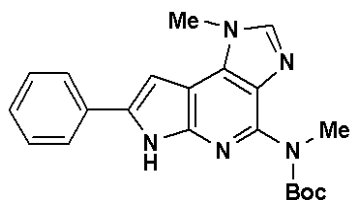
A1.12（1.0 g、2.48 mmol）のDMF（6.80 mL）懸濁液を、溶媒にアルゴンを吹き込むことにより脱気した。フェニルアセチレン（0.68 mL、6.2 mmol）を、続いてジクロロビス（トリフェニル-ホスフィン）パラジウムII（0.10 g、0.149 mmol）、ヨウ化銅（I）（28.4 mg、0.06 mmol）、および脱気したジイソプロピルアミン（9.2 mL）を加えた。圧力管を封止し、直ちに60℃の油浴に浸し、30分間攪拌した。反応混合物を真空下に蒸発乾固した。粗製の生成物をEtOAc（45 mL）と水との間で分配した。分離後、EtOAc層を水、ブラインで洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）させ、減圧下に濃縮すると、茶褐色物1.0 gが得られた。ヘキサン：EtOAcグラジエントで溶離するシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーを行うと、A1.13（0.94 g、98%）が淡黄色粉末として得られた。HPLC（条件C）：92.9%、保持時間2.91分、LC/MS（M + H）⁺ = 378.4。

40

【0164】

A1.14（代替調製例）：tert-ブチルメチル（1-メチル-7-フェニル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）カーバメート

【化 4 0】



A 1 . 1 4

カリウム *tert*-ブトキシド (THF 中 1.0 M 溶液、2.91 mL、2.91 mmol) を、A 1.13 (0.88 g、2.33 mmol) の DMA (14.7 mL) 溶液に加えた。反応溶液を 80 で 35 分間攪拌した。さらにカリウム *tert*-ブトキシド溶液 (0.35 mL、0.35 mmol) を加え、80 で 2 時間攪拌し続けた。DMA を真空下に除去した。水 (20.0 mL) を加え、0 に冷却した後、沈殿物を濾取し、氷水ですすぎ、真空下に乾燥させると、A 1.14 (0.70 g、79.5%) が淡黄褐色固体として得られた。HPLC (C) : 92.4%、保持時間 2.76 分、LC/MS (M+H)⁺ = 378.27

10

【 0 1 6 5】

A 1 : 1, 6 - ジヒドロ - N, 1 - ジメチル - 7 - フェニルイミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

カリウム *tert*-ブトキシド (THF 中 1 M、0.04 mL、0.04 mmol) を、窒素雰囲気下 A 1.13 (9.3 mg、0.025 mmol) の NMP (0.4 mL) 溶液に滴下添加した。得られた混合物を 80 に 2 時間加熱した後、室温に冷却し、水 (0.5 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させた。残渣 (A 1.14) を直ちに TFA に溶解し、室温で 2 時間攪拌した後、真空で蒸発させ、分取 HPLC により精製すると、A 1 (3.2 mg) が灰白色固体として得られた。LC/MS フェノメネックス (Phenomenex) S5 4.6 × 30 mm (2 分グラジエント) 実測値 : 1.310 分で M+H⁺ = 278.22。¹H-NMR (MeOD) 8.05 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.04 (s, 3H) および 3.22 (s, 3H)。

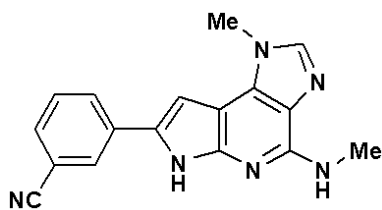
20

【 0 1 6 6】

(実施例 A 2)

3 - [1, 5 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] ベンゾニトリル

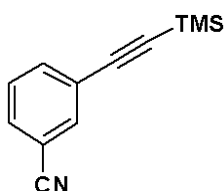
【化 4 1】



A 2

A 2.1 : 3 - (2 - (トリメチルシリル) エチニル) ベンゾニトリル

【化 4 2】



40

A 2 . 1

50

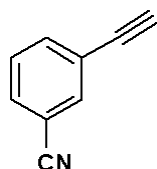
市販されている 3 - ヨードベンゾニトリル (25 g、0.109 mol)、ヨウ化銅 (I) (2.08 g、0.0109 mol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.82 g、0.0054 mol) およびトリエチルアミン (45.7 ml、0.327 mol) の乾燥ジクロロメタン (250) 溶液に、トリメチルシリルアセチレン 12.8 g (0.131 mol) を 0 で 10 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をさらにジクロロメタンで希釈し、セライト上で濾過し、濾液を濃縮した。溶離液として 95 : 5 石油エーテル / 酢酸エチルを用いるシリカゲル (60 ~ 120) カラムクロマトグラフィーにより粗製物を精製した。A 2.1 (20 g、92%) が茶褐色固体として得られた。 ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 0.26 (s, 9H).

10

【 0 1 6 7 】

A 2.2 : 3 - エチニルベンゾニトリル

【 化 4 3 】



A 2.2

A 2.1 (20 g、0.01 mol) のメタノール 400 ml 溶液に、水酸化カリウム 0.28 g (0.005 mol) の水 3 ml 溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 600 ml で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、濃縮した。石油エーテル中 5% 酢酸エチルを用いる 60 ~ 120 シリカゲルカラムにより粗製の生成物を精製すると、A 2.2 (10.7 g、84%) が灰白色固体として得られた。 ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 3.21 (s, 1H).

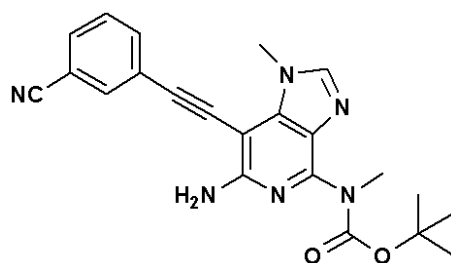
20

【 0 1 6 8 】

A 2.3 : tert - ブチル 6 - アミノ - 7 - (2 - (3 - シアノフェニル) エチニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

30

【 化 4 4 】



A 2.3

A 1.12 (1.48 g、3.66 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (155 mg、0.22 mmol)、3 - エチニルベンゾニトリル (A 2.2) (930 mg、7.32 mmol) およびトリエチルアミン (12 ml) を、N, N - ジメチルホルムアミド (8 ml) に加えた。反応混合物を 90 で 50 分間加熱し、冷却し、溶媒を減圧下に除去した。溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 2.3 (960 mg、65%) が得られた。 $M + H^+ = 403.21$.

40

【 0 1 6 9 】

代替調製例 :

A 1.12 (8.0 g、19.85 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (840 mg、1.2 mmol)、3 - エチニルベンゾニトリル (A 2.

50

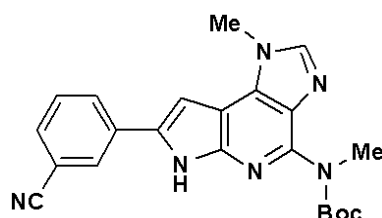
2) (3.2 g、25.0 mmol) およびトリエチルアミン (60 mL) それぞれを、N, N - ジメチルホルムアミド (40 mL) に加え、得られた混合物に窒素を5分間吹き込んだ。反応混合物を窒素雰囲気下90 で20分間加熱した後、室温に冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A2.3 (6.5 g、81%) が得られた。HPLC YMC C-5 4.6 × 33 mm (2分グラジエント) : 保持時間2.80分、 $M + H^+ = 403.21$

【0170】

A2.4 : 3 - [1, 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (N - tert - ブチルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) イミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] ベンゾニトリル

10

【化45】



A2.4

A2.3 (960 mg、2.38 mmol) をジメチルアセトアミド (12 mL) に溶解した。カリウム t - ブトキシド (THF 中 1 M、2.6 mL、2.6 mmol) を加え、反応物を80 で維持した油浴中20分間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A2.4 (517 mg、54%) が得られた。 $M + H^+ = 403.34$ 。

20

【0171】

代替調製例：

A2.3 (6.8 g、16.84 mmol) をジメチルアセトアミド (85 mL) に溶解した。カリウム t - ブトキシド (THF 中 1 M、16.94 mL、16.94 mmol) を加え、反応物を80 で維持した油浴中20分間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A2.4 (4.33 g、64%) が得られた。HPLC YMC C-5 4.6 × 33 mm (2分グラジエント) : 保持時間2.80分、 $M + H^+ = 403.34$ 。

30

【0172】

A2.5 : 3 - [1, 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] ベンゾニトリル

A2.4 (12 mg、30 mmol) をTFAと塩化メチレンとの1 : 1混合物に溶解し、1時間攪拌した。揮発物を減圧下に除去し、逆相カラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A2 (6.8 mg、75%) が得られた。LC/MSフェノメネックス (Phenomenex) S5 4.6 × 30 mm (2分グラジエント) 実測値 : 1.23分で $M + H^+ = 203.23$ 。 1H -NMR (d_6 -DMSO) : 12.2 (br s, 1H), 8.32 (br s, 2H) 8.17-8.15 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.04 (s, 3H)。

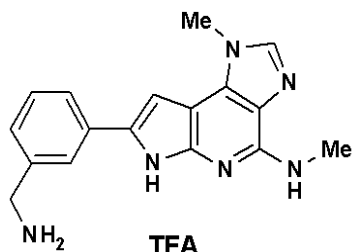
40

【0173】

(実施例A3)

7 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 1, 6 - ジヒドロ - N, 1 - ジメチル - イミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミントリフルオロ酢酸塩

【化 4 6】

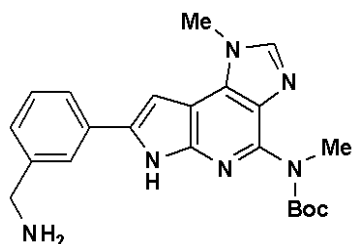


A 3

A 3 . 1 : 7 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - (t - ブチルオキシカルボニルアミン)

10

【化 4 7】



A 3 . 1

A 2 . 4 (1 . 2 g 、 2 . 9 m m o l) をエタノール (1 0 0 m L 、 1 0 0 % エタノール) に溶解した。溶液をアンモニアガスで飽和した。ラネーニッケル (スパチュラ 1 杯、 ~ 1 g) を水、続いてエタノールで洗浄し、次いで反応混合物に加えた。水素ガスの風船を反応混合物に取り付け、室温で 2 4 時間攪拌した。生成物を濾過し、溶媒を減圧下に除去すると、A 3 . 1 (1 . 1 4 g 、 9 4 %) が得られた。M + H⁺ = 4 0 7 . 2 8。

20

【 0 1 7 4 】

代替調製例：

A 2 . 4 (5 . 6 g 、 1 3 . 9 m m o l) を予めアンモニアガスで飽和させたエタノール (3 0 0 m L 、 1 0 0 % エタノール) に溶解した。ラネーニッケル (スパチュラ 1 杯、 ~ 1 g) を水、続いてエタノールで洗浄し、次いで反応混合物に加えた。水素ガスの風船を反応混合物に取り付け、室温で 1 8 時間攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下に除去すると、A 3 . 1 (5 . 7 g 、 9 8 %) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 x 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 2 8 分、M + H⁺ = 4 0 7 . 2 8。

30

【 0 1 7 5 】

A 3 . 2 : 7 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミントリフルオ酢酸塩

A 3 . 1 (1 . 1 4 g 、 2 . 8 m m o l) をジクロロメタン (3 m L) に溶解し、氷浴中で冷却した。トリフルオロ酢酸 (3 m L) を加え、反応混合物を室温に加温し、3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去すると、A 3 (1 . 3 2 g 、 8 8 %) が得られた。M + H⁺ = 3 0 7 . 2 4。 ¹H NMR (MeOD) : 8.20 (br s 1H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.46 (t, J = 7hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7 h z, 1H), 7.18 (s, 1H). 4.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) .

40

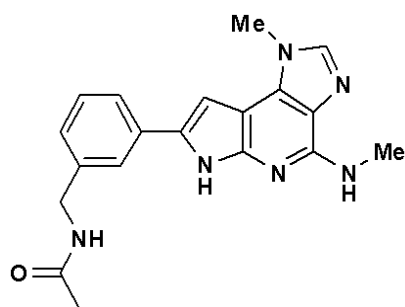
【 0 1 7 6 】

(実施例 A 4)

N - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] アセトアミド、塩酸塩

50

【化 4 8】

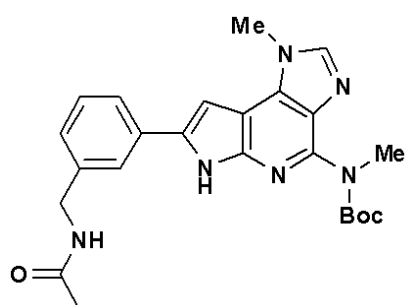


A 4

10

A 4 . 1 : N - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチル - t - ブチル
オキシカルボニルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 -
イル] フェニル] メチル] アセトアミド

【化 4 9】



A 4 . 1

20

A 3 . 1 (3 0 m g 、 0 . 0 7 4 m m o l) を塩化メチレン (0 . 5 m L) に溶解した。
。トリエチルアミン (8 . 6 m g 、 0 . 0 8 5 m m o l) を加え、混合物を氷浴中で冷却
した。塩化アセチル (6 . 1 m g 、 0 . 0 7 8 m m o l) を滴下添加し、反応混合物を 1
0 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム (0 . 5 m L) を加え、混合物をさらに 5 分間
攪拌し、生成物を濾取した。

【 0 1 7 7 】

A 3 . 1 (4 2 0 m g 、 1 . 0 3 m m o l) 、トリエチルアミン (1 5 m g 、 1 . 5 5
m m o l) 、塩化アセチル (1 0 . 3 m g 、 1 . 3 4 m m o l) および塩化メチレン (7
m L) を用い、上記に詳述した手順と同様の手順を用いて、さらなるロットを同時に調製
した。2つのロットの生成物を合わせると、A 4 . 1 (4 3 7 m g 、 8 8 %) が得られた。
。M + H⁺ = 4 4 9 . 1 8 。

30

【 0 1 7 8 】

A 4 . 2 : N - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミ
ダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] アセ
トアミド

A 4 . 1 (4 3 7 m g 、 0 . 9 8 m m o l) をメタノール (1 5 m L) に溶解した。ジ
オキサン中 4 N の H C l (5 . 4 m L) を加え、反応混合物を油浴中で 4 時間加熱した。
溶媒を減圧下に除去した。生成物を無水エーテルで摩砕し、濾過し、真空乾燥させると、
A 4 (3 5 0 m g 、 9 4 %) が白色固体として得られた。M+H⁺ = 349.33 ¹H NMR 8.25
, (s, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.45 (t, J= 7hz, 1 H), 7.28 (d, J = 7hz, 1H), 7.21
(s, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

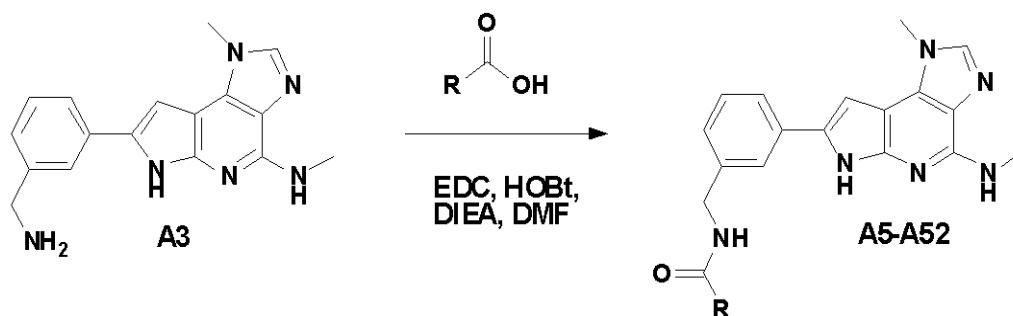
40

【 0 1 7 9 】

(実施例 A 5 ~ A 5 2)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例 A 5 ~ A 5 2 を調製した。

【化 5 0】



10

Bohdan XT (登録商標) 反応器中の個々のウェルに、カルボン酸のジメチルホルムアミド (DMF) 0.25 M 溶液 150 μ L (0.038 mmol; 1.25 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの DMF 1 M 溶液 37.5 μ L (0.038 mmol、1.25 当量) および N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミドハイドライドの 0.25 M 溶液 150 μ L (0.038 mmol; 1.25 当量) を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより 10 分間攪拌した。次いでアミンの DMF 0.2 モル溶液 150 μ L (0.03 mmol; 1 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (0.150; 5 当量) をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を 65 で 16 時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、トリフルオロ酢酸 (TFA) のジクロロメタン (DCM) 30 容量% 溶液 600 μ L を (BOC 基を有していた) それぞ

20

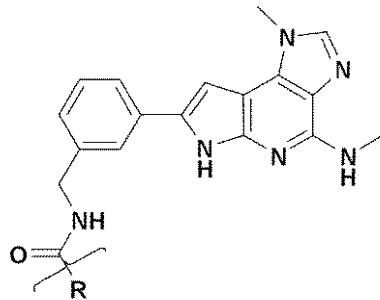
れぞれの反応器に加えることにより BOC 基を除去し、反応器を 2 時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、DMF 600 μ L およびメタノール (MeOH) 600 μ L に溶解した。それぞれの反応器の全内容物を STR プレートに移し、質量に基づく分画を利用する標準分取 HPLC-MS (H_2O / MeOH / 0.1% TFA、グラジエント 15 分かけて 35 ~ 90% MeOH、20 \times 100 mm 5 μ m YMC ODS-A カラム) により精製した。精製した試料を 1 : 1 / MeOH : DCE に再構成し、風袋を計測した 2.5 mL のプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物を HPLC-MS (H_2O / MeOH / 0.1% TFA) により分析した。この方法により調製した実施例を表 A 1 に記載する。

【0180】

30

【表 1 - 1】

表 A 1



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A5		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-メチル-プロパンアミド	2.39	377.19
A6		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2,2-ジメチルプロパンアミド	2.56	391.2
A7		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1-メチル-シクロプロパンカルボキサミド	2.49	389.16
A8		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボキサミド	2.18	391.13
A9		1-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.37	400.14
A10		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-ヒドロキシ-アセトアミド	1.99	365.16

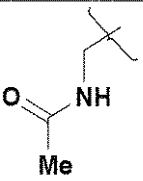
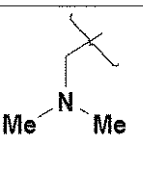
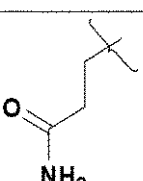
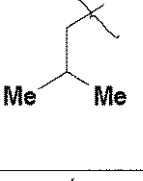
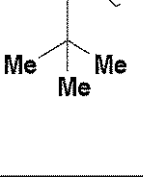
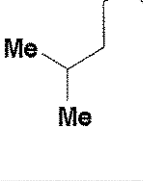
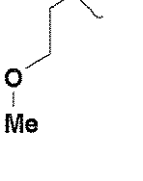
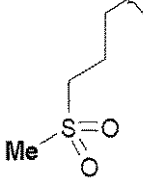
10

20

30

40

【表 1 - 2】

A11		2-(アセチルアミノ)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-アセトアミド	1.98	406.15
A12		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-(ジメチルアミノ)-アセトアミド	1.82	392.2
A13		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]ブタンジアミド	1.99	406.17
A14		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-メチルブタンアミド	2.6	391.2
A15		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3,3-ジメチルブタンアミド	2.76	405.21
A16		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-4-メチルペンタンアミド	2.82	405.21
A17		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-メトキシプロパンアミド	2.2	393.15
A18		4-(アミノスルホニル)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ブタンアミド	2.03	456.12

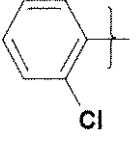
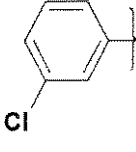
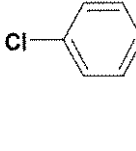
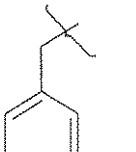
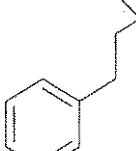
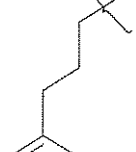
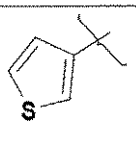
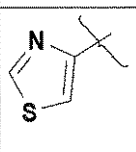
10

20

30

40

【表 1 - 3】

A19		2-クロロ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンズアミド	2.65	445.11
A20		3-クロロ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンズアミド	2.97	445.11
A21		4-クロロ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンズアミド	3.01	445.12
A22		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンゼンアセトアミド	2.64	425.19
A23		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンゼンプロパンアミド	2.81	439.17
A24		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンゼンブタンアミド	2.94	453.17
A25		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-チオフェンカルボキサミド	2.57	417.11
A26		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-4-チアゾールカルボキサミド	2.39	418.08

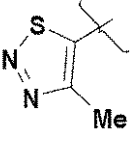
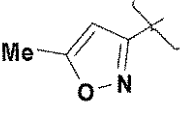
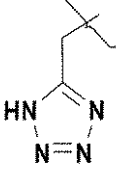

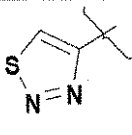
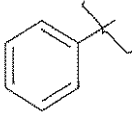
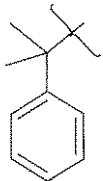

10

20

30

40

【表 1 - 4】

A27		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド	2.53	433.1
A28		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-5-メチル-3-イソオキサゾールカルボキサミド	2.5	416.14
A29		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1H-テトラゾール-5-アセトアミド	2.09	417.14
A30		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.66	375.12
A31		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1,2,3-チアジアゾール-4-カルボキサミド	2.69	419.03
A32		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンズアミド	2.96	411.10
A33		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]- α , α -ジメチルベンゼンアセトアミド	3.23	453.13
A34		2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-アセトアミド	1.74	364.42



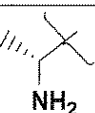

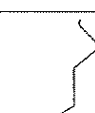
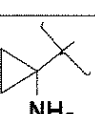
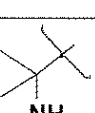

10

20

30

40

【表 1 - 5】

A35		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-(メチルアミノ)-アセトアミド	1.74	378.36
A36		2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-, (2S)-プロパンアミド	1.78	378.36
A37		2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-, (2R)-プロパンアミド	1.77	378.36
A38		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-(メチルアミノ)-, (2S)-プロパンアミド	1.81	392.39
A39		3-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-プロパンアミド	1.76	378.36
A40		1-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド	1.77	390.39
A41		2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-メチル-プロパンアミド	1.79	329.39
A42		2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-, (2S)-ブタンアミド	1.86	329.39

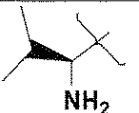
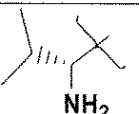
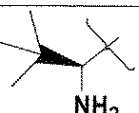
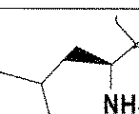
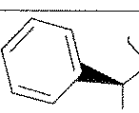

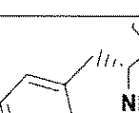
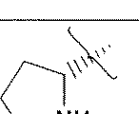
10

20

30

40

【表 1 - 6】

A43		2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-メチル-, (2S)-ブタンアミド	1.97	406.42
A44		2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-メチル-, (2R)-ブタンアミド	1.97	406.42
A45		2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3,3-ジメチル-, (2S)-ブタンアミド	2.09	420.36
A46		2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-4-メチル-, (2S)-ペンタンアミド	2.16	420.44
A47		α -アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-, (α S)-ベンゼンアセトアミド	2.05	440.32
A48		α -アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-, (α S)-ベンゼンプロパンアミド	2.23	454.35
A49		α -アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-, (α R)-ベンゼンプロパンアミド	2.23	454.35
A50		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-, (2R)-2-ピロリジンカルボキサミド	1.82	404.41

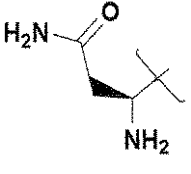
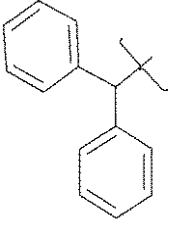
10

20

30

40

【表 1 - 7】

A51		N ¹ -[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-L-アスパルトアミド	1.67	421.39
A52		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-α-フェニル-ベンゼンアセトアミド	3.17	501.23

10

【 0 1 8 1 】

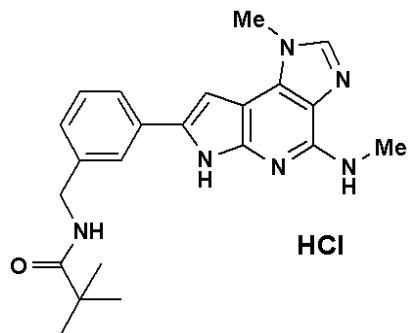
実施例 A 6 の代替調製例

(実施例 A 6)

N - [[3 - [1 , 5 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] トリメチルアセトアミド塩酸塩

【 化 5 1 】

20

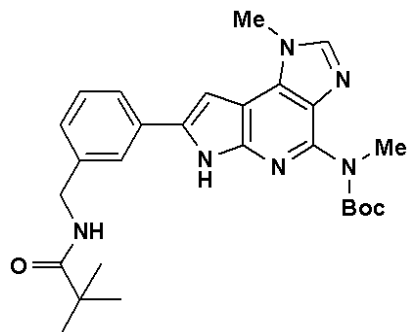


A 6

30

A 6 . 1 : N - [[3 - [1 , 5 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチル - t - ブチルオキシカルボニルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] トリメチルアセトアミド

【 化 5 2 】



A 6 . 1

40

A 3 (3 . 0 g , 7 . 4 m m o l) を塩化メチレン (5 0 m L) に溶解した。トリエチルアミン (1 . 5 4 m L , 1 1 . 1 m m o l) を加え、混合物を氷浴中で冷却した。トリメチルアセチルクロリド (0 . 7 8 m L , 9 . 2 4 m m o l) を滴下添加し、反応混合物を 1 0 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム (3 . 0 m L) を加え、混合物をさらに 5 分間攪拌し、生成物を濾取すると、A 6 . 1 (3 . 1 9 g , 8 8 %) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 7 5 分、M

50

+ H⁺ = 491.41。

【0182】

A6.2: N-[[3-[1,5-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]トリメチルアセトアミド塩酸塩

ジオキサン中4NのHCl(25.0mL)をA6.1(3.19g、6.51mmol)に加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、生成物を無水エーテルで摩砕し、濾過し、真空乾燥させると、A6(2.76g、94%)が黄色粉末として得られた。HPLC YMC S-5 4.6×33mm(2分グラジエント): 保持時間1.53分、M+H⁺=391.46。¹H NMR(500MHz,) 8.27, (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.37 (t, J=7Hz, 1H), 7.21 (d, J=7Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.27 (s, 3H)および1.21 (s, 9H). ¹³C NMR(400MHz, DMSO) 177.8, 144.6, 141.3, 132.8, 131.8, 129.3, 125.6, 123.3, 122.7, 98.0, 95.0, 45.7, 42.5, 38.5, 34.0, 28.0, 27.9, 8.9.

10

【0183】

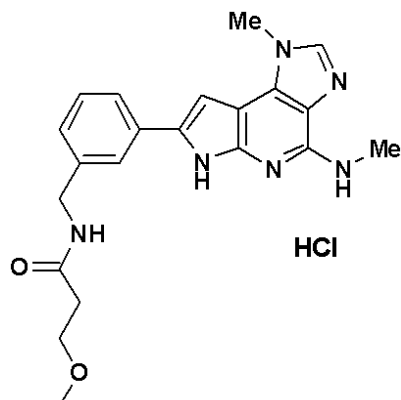
実施例A17の代替調製例:

(実施例A17)

N-[[3-[1,5-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-メトキシプロパンアミド塩酸塩

20

【化53】

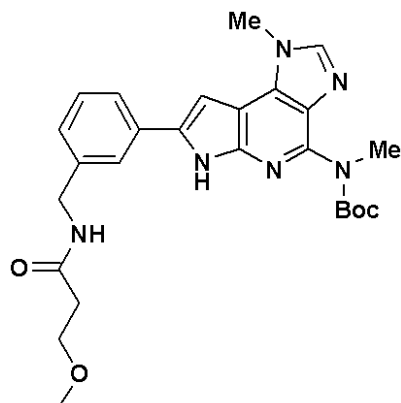


30

A17

A17.1: N-[[3-[1,5-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチル-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-メトキシプロパンアミド

【化54】



40

A17.1

EDC(3.21g、14.37mmol)を、3-メトキシプロピオン酸(0.91

50

g、9.63 mmol)、HOBt (1.72 g、11.01 mmol) および DIPEA (11 mL) の乾燥アセトニトリル (150 mL) 混合物に一度に加えた。20 分間攪拌した後、A3 (2.10 g、5.17 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製すると、A17.1 (2.1 g、83%) が得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 33 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1.66 分、M + H⁺ = 493.48。

【0184】

A17.2 : N - [[3 - [1 , 5 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] - 3 - メトキシプロパンアミド塩酸塩

10

ジオキサン中 4 N の HCl (25.0 mL) を A17.1 (2.0 g、4.07 mmol) に加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、生成物を無水エーテルで摩砕し、濾過し、真空乾燥させると、A17 (1.5 g、94%) が白色粉末として得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 33 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1.36 分、M + H⁺ = 393.39。¹H NMR (500MHz, DMSO) 12.14 (s, 1H), 8.95 (br. s, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.40 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.26 (d, J= 2.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.59 (t, J= 6.4Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.44 (t, J= 6.4Hz, 2H)。

【0185】

20

(実施例 A53 ~ A64)

実施例 A1 と同様の方法で実施例 A53 ~ A64 を調製した。それゆえ、市販されているかまたは容易に調製されるか (工程 A2.1 および A2.2 で記載した通りの、ならびに以下に記載した方法と同様の方法で実施した) のいずれかであるアセチレン類との (A1.13 の調製で詳細に記載した通りの、および同様の方法に実施した) 園頭型カップリングと一般的に言われているカップリング反応に中間体 A1.12 を供した。工程 A1.14 に詳細に記載した方法で、表 A2 における実施例へとアセチレンを環化した。実施例 A57 および A58 を、ラセミ体の A56 を出発物としてキラル HPLC (Chiralpak AD (登録商標) 4.6 × 250 mm、1 mL / 分の流速でヘキサン/メタノール/イソプロパノール 84 : 8 : 8 を用いて) により分割した。

30

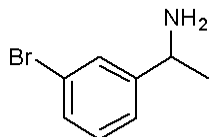
【0186】

アセチレン中間体類

実施例 56 として :

A56.1 : 1 - (3 - ブロモフェニル) エタンアミン

【化55】



A56.1

40

市販されている 3 - ブロモアセトフェノン (30 g、0.1508 mol)、ギ酸 (47 mL) およびホルムアミド (70 mL) の混合物を 220 °C に 5 時間加熱した。得られた茶褐色液を室温に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、濃縮した。得られた茶褐色液をエタノール (375 mL) および濃 HCl (75 mL) に溶解し、混合物を終夜還流させた。エタノールを完全に除去し、水層をエーテルおよび酢酸エチルで洗浄して、すべての非塩基性不純物を除去した。水層を 10% 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、濃縮すると、A56.1 (26 g、86.65%) が得られた。この化合物をさらには精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1.38 (d, 3H), 4.1 (q, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.51 (s, 1H). LS-MS (M-H)⁺

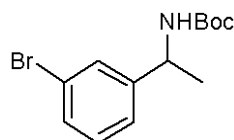
50

= 200.

【 0 1 8 7 】

A 5 6 . 2 : t e r t - ブチル 1 - (3 - ブロモフェニル) エチルカーバメート

【 化 5 6 】



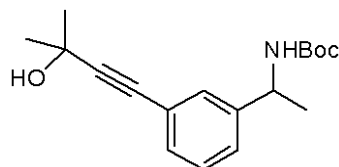
A 5 6 . 2

A 5 6 . 1 (1 5 g、0 . 0 7 5 m o l) のクロロホルム (1 5 0 m L) 溶液に、ジ - 10
t e r t - ブチルジカーボネート (1 8 g、0 . 0 8 2 5 m o l) を 0 でゆっくり加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を真空下に除去し、溶離液として石油エーテル中 5 % 酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより化合物を精製すると、A 5 6 . 2 (2 0 . 6 g、9 4 %) が白色固体として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.4 (m, 12 H), 4.8 (bs, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.45 (s, 1H). LS-MS (M-H-Bo c+CH₃CN)⁺ = 244.

【 0 1 8 8 】

A 5 6 . 3 : t e r t - ブチル 1 - (3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブト - 1 - イニル) フェニル) エチルカーバメート

【 化 5 7 】



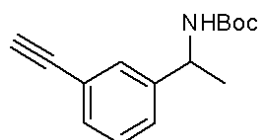
A 5 6 . 3

A 5 6 . 2 (2 2 g、0 . 0 7 3 m o l) を窒素下トリエチルアミン (2 2 0 m L) に溶解し、ヨウ化銅 (0 . 6 9 5 g、0 . 0 0 3 6 m o l) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (1 . 5 3 g、0 . 0 0 2 1 m o l) を加えた。この混合物に、2 - メチル - 3 - ブチルノ - 2 - オール (9 . 2 4 g、0 . 1 0 9 m o l) 30
をゆっくり加え、8 0 で 1 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水続いてブラインで洗浄した。有機層を減圧下に濃縮し、石油エーテル中 5 % 酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 5 6 . 3 (2 0 g、9 0 %) が得られた。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.42 (bs, 12H), 1.63 (s, 6H), 4.7 (bs, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.36 (s, 1H).

【 0 1 8 9 】

A 5 6 . 4 : t e r t - ブチル 1 - (3 - エチニルフェニル) エチルカーバメート

【 化 5 8 】



A 5 6 . 4

A 5 6 . 3 (2 0 g、0 . 0 6 5 m o l) をイソプロピルアルコールに溶解し、粉末の水酸化カリウム (9 . 2 2 g、0 . 1 6 4 m o l) を加えた。反応混合物を 8 0 に 5 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、ブラインで洗浄し、濃縮した。石油エーテル / 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製すると、A 5 6 . 4 (6 . 5 g、4 0 %) が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.22 (d, 3H), 1.36 (s, 9H), 4.17 (s, 1H), 4.59 (t, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (s, 1H). LS-MS (M + Na) = 268.

10

20

30

40

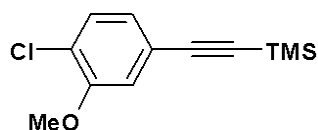
50

【 0 1 9 0 】

実施例 A 6 0 として：

A 6 0 . 1 : (2 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) エチニル) トリメチルシリ
ン

【 化 5 9 】



A 6 0 . 1

10

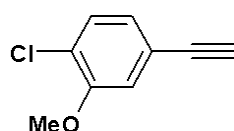
市販されている 5 - ブロモ - 2 - クロロアニソール (1 . 0 g、4 . 5 2 m m o l)、
トリメチルシリルアセチレン (1 . 0 7 m L、7 . 5 m m o l) およびトリエチルアミン
(1 5 m L) を無水トルエン (1 5 m L) に加え、窒素でパージすることにより脱気した。
。ビス (アセテート) ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム I I (3 4 0 m g、0
. 4 5 m m o l) を加え、反応混合物を ~ 9 5 ° に 3 0 分間加熱した。反応混合物を室温
に冷却し、濾過して触媒を除去し、酢酸エチル (1 5 0 m L) で希釈した。有機層を飽和
炭酸水素ナトリウム (5 0 m L) およびブライン (5 0 m L) で洗浄し、分離し、硫酸マ
グネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン / 酢酸エチル 2 0 : 1 で溶離するシ
リカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 6 0 .
1 (8 0 7 m g、7 5 %) が得られた。¹H NMR (400 MHz): 7.40-7.25 (m, 2H), 7.10
-7.00 (m, 1H), 3.90, (s, 3H), 0.24 (s, 9H).

20

【 0 1 9 1 】

A 6 0 . 2 : 1 - クロロ - 4 - エチニル - 2 - メトキシベンゼン

【 化 6 0 】



A 6 0 . 2

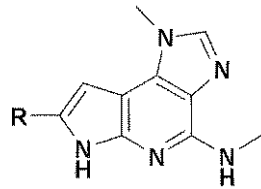
30

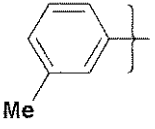
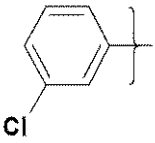
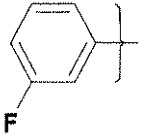
A 6 0 . 1 (8 0 7 m g、3 . 3 8 m m o l) を無水 T H F (3 5 m L) に溶解し、氷
浴中で冷却した。T H F 中テトラ N - ブチルアンモニウムフルオリド 1 M 溶液 (4 m L、
4 m m o l) を加え、反応物を室温に加熱し、さらに 2 0 分間攪拌した。反応混合物を濃
縮し、酢酸エチル 1 0 0 m L に希釈した。有機層を水 (5 0 m L) およびブライン (5 0
m L) で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、A 6 0 . 2 (6
8 6 m g、8 2 %) が得られた。¹H NMR (400 MHz): 7.30-6.90 (複雑な多重項, 3
H), 3.80 (s, 3 H).

【 0 1 9 2 】

【表 2 - 1】

表 A 2

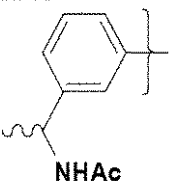
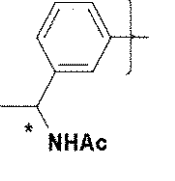
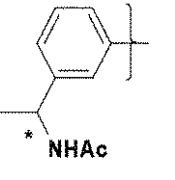
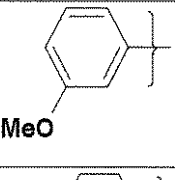
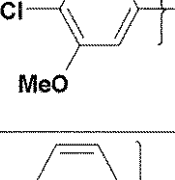
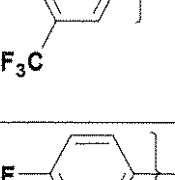
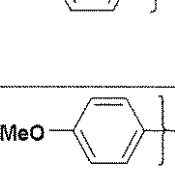
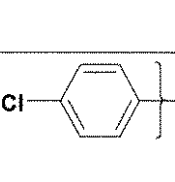



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A53		N, 1-ジメチル-7-(3-メチルフェニル)-イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-アミン, 1, 6-ジヒドロ-	292. 21	1. 542
A54		7-(3-クロロフェニル)-1, 6-ジヒドロ-N, 1-ジメチル-イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-アミン	312. 24	1. 590
A55		7-(3-フルオロフェニル)-1, 6-ジヒドロ-N, 1-ジメチル-イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-アミン	296. 25	1. 433

10

20

【表 2 - 2】

A56		ラセミ体N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]アセトアミド	363.34	1.333
A57		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]アセトアミド, 高速溶出エナンチオマーA	9.91 ^a	
A58		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]アセトアミド, 低速溶出エナンチオマーB	13.43 ^a	
A59		1,6-ジヒドロ-7-(3-メトキシフェニル)-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	308.28	1.435
A60		7-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	342.27	1.647
A61		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	346.28	1.682
A62		7-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	296.25	1.415
A63		1,6-ジヒドロ-7-(4-メトキシフェニル)-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	308.28	2.380
A64		7-(4-クロロフェニル)-1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	312.27	1.557

^a 1 mL / 分の流速でヘキサン / メタノール / イソプロパノール 8 : 8 : 8 を用いる、Chiralpak AD (登録商標) 4 . 6 × 250 mm

【 0 1 9 3 】

A 5 6 および A 5 7 の代替調製例 :

A 5 6 . 1 a : N - (1 - (3 - ブロモフェニル) エチル) アセトアミド

10

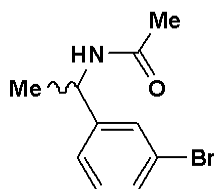
20

30

40

50

【化 6 1】



A 5 6 . 1 a

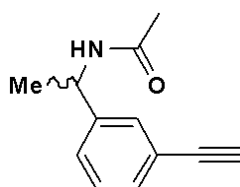
A 5 6 . 1 (1 . 0 g、5 m m o l) およびトリエチルアミン (5 7 6 m g、5 . 6 3 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m L) 溶液に、0 ~ 5 で塩化アセチル (5 7 6 m g、5 . 7 m m o l) を加え、反応混合物を 0 ~ 5 で 1 0 分間、次いで室温で 1 0 分間攪拌した。反応混合物を飽和 N a H C O ₃ 溶液 (1 5 m l)、水 (1 5 m l)、次いでブライン (1 5 m l) で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。混合物を濾過し、溶液を減圧下に濃縮すると、A 5 6 . 1 a (1 . 1 2 5 g、9 3 %) が得られた。H P L C : 6 8 %、保持時間 : 2 . 4 4 8 分 (条件 B)。LC/MS (M+H)⁺ = 244.08, ¹H-NMR (607 75-143)

10

【 0 1 9 4】

A 5 6 . 1 b : N - (1 - (3 - エチニルフェニル) エチル) アセトアミド

【化 6 2】



A 5 6 . 1 b

A 5 6 . 1 a (1 . 1 2 5 g、4 . 6 5 m m o l)、(トリメチルシリル)アセチレン (1 . 1 m l、7 . 7 m m o l)、酢酸パラジウム (I I) (3 4 8 m g、0 . 4 6 5 m m o l) およびトリエチルアミン (1 5 m l) のトルエン (1 5 m l) 溶液を、溶液に窒素を吹き込むことにより脱ガスし、次いで 9 5 で 3 0 分間攪拌した。溶液を濾過し、減圧下に濃縮した。酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、T M S アセチレン中間体を得られた。生成物を 0 ~ 5 で T H F (1 5 m l) に溶解し、B u ₄N F (2 m l、T H F 中 1 M) を加え、反応混合物を 1 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、E t O A c (5 0 m l) で希釈した。有機相を水 (2 0 m l)、ブライン (2 0 m l) で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、減圧下に濃縮すると、粗製の生成物を得られ、ヘキサン類 / E t O A c (3 / 7 から 1 0 0 % E t O A c) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりこれを精製すると、A 5 6 . 1 b (3 4 5 m g、4 0 %) が得られた。H P L C : 7 1 %、保持時間 : 2 . 1 9 8 分 (条件 B)。L C / M S (M + H) ⁺ = 1 8 8 . 1 5。

20

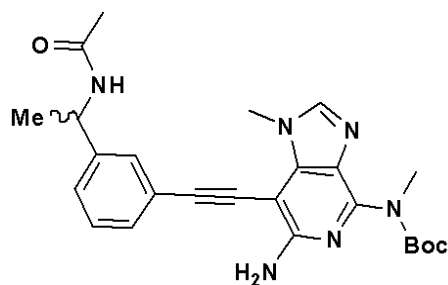
30

【 0 1 9 5】

A 5 6 . 1 c : t e r t - ブチル 7 - ((3 - (1 - アセトアミドエチル) フェニル) エチニル) - 6 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

40

【化 6 3】



A 5 6 . 1 c

10

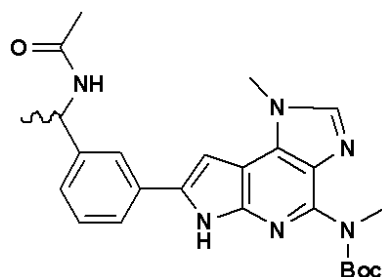
A 1 . 1 2 (2 . 0 g 、 4 . 9 6 m m o l) 、 A 5 6 . 1 b (1 . 3 8 g 、 7 . 3 7 m m o l) 、 ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(208 mg、0.296 mmol)およびトリエチルアミン(20 ml)のDMF(14 mL)溶液を、溶液に窒素を吹き込むことにより脱気し、次いで90℃で50分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂(200 mL)で希釈した。有機相を飽和NaHCO₃溶液(50 mL)で、ブライン(50 mL)で洗浄し、分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。混合物を濾過し、溶媒を減圧下に除去した。EtOAc/MeOH/NH₄OH(200/10/1)を用いてシリカゲルカラム上で残渣を精製すると、A 5 6 . 1 c (844 mg、37%)が得られた。HPLC: 96%、保持時間: 2.753分(条件A)。LC/MS (M+H)⁺ = 463.2。

20

【0196】

A 5 6 . 1 d : N - [1 - [3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (N - メチル - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] エチル] アセトアミド

【化 6 4】



A 5 6 . 1 d

30

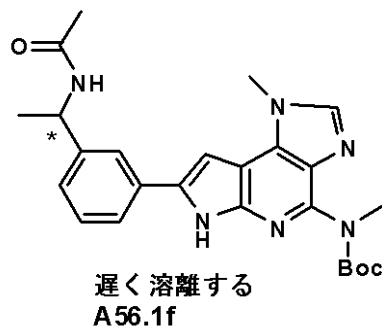
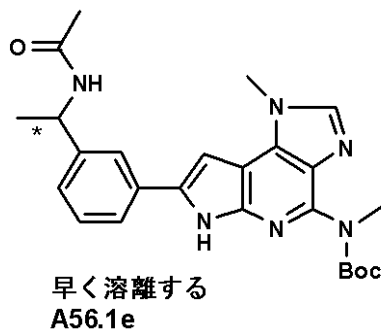
A 5 6 . 1 c (8 4 4 m g 、 1 . 8 3 m m o l) をジメチルアセトアミド(10 mL)に溶解した。カリウムtert-ブトキシド(2.6 mL、THF中1 M)を加え、反応混合物を80℃で50分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、EtOAc/MeOH/NH₄OH(200/15/1)を用いてシリカゲルカラム上で残渣を精製すると、A 5 6 . 1 d (648 mg、77%)が得られた。HPLC: 96%、保持時間: 2.572分(条件A)。LC/MS (M+H)⁺ = 463.3。

40

【0197】

A 5 6 . 1 e : A 5 6 . 1 d のキラル分割

【化 6 5】



10

化合物 A 5 6 . 1 d (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 6 m m o l) をキラル分割に供すると、A 5 6 . 1 e (2 9 . 4 m g 、 5 9 %) が得られた。H P L C : > 9 8 % 、保持時間 : 2 . 5 6 5 分 (条件 A) 。キラル H P L C : 1 0 0 % e e 。保持時間 : 9 . 9 1 3 分 (条件 D) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 6 3 . 3 。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.03 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, J=8.14 Hz), 7.37 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.24 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.19 (1 H, s), 5.01 (1 H, q, J=6.95 Hz), 4.13 (3 H, s), 3.32 (3 H, s), 1.93 (3 H, s), 1.45 (3 H, d, J=7.12 Hz), 1.31 (9 H, s), 1.08 (3 H, d, J=6.10 Hz), および A56.1f (30.1mg, 60%) 。

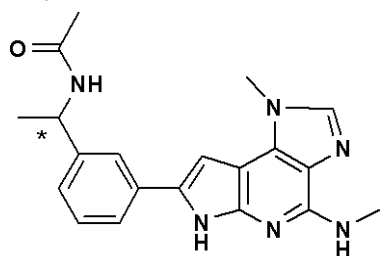
H P L C : > 9 8 % 、保持時間 : 2 . 5 7 7 分 (条件 A) 。キラル H P L C : 9 8 . 4 % e e 。保持時間 : 1 3 . 4 2 7 分 (条件 D) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 6 3 . 3 、¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.03 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, J=8.14 Hz), 7.37 (1 H, t, J=7.88 Hz), 7.24 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.19 (1 H, s), 5.01 (1 H, d, J=7.12 Hz), 4.13 (3 H, s), 3.32 (3 H, s), 1.93 (3 H, s), 1.45 (3 H, d, J=7.12 Hz), 1.31 (9 H, s), 1.08 (3 H, d, J=6.10 Hz) 。

20

【 0 1 9 8 】

(実施例 A 5 6)

【化 6 6】



30

早く溶離するエナンチオマー

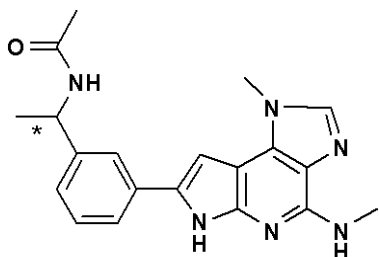
A 5 6 . 1 e (2 9 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) を M e O H (0 . 5 m l) に溶解し、ジオキサン中 4 N の H C l (1 m l) を加えた。反応混合物を 5 0 で 9 0 分間加熱した。混合物を室温に冷却し、E t₂O (2 m l) を加え、得られた混合物を 1 0 分間攪拌した。固体を集め、乾燥させると、A 5 6 (2 3 . 7 m g 、 9 5 %) が得られた。H P L C : > 9 8 % 、保持時間 : 1 . 9 5 7 分 (条件 A) 。キラル H P L C : > 9 8 % e e 。保持時間 : 5 . 2 5 分 (条件 E) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 3 6 3 . 3 、¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.12 (1 H, s), 7.61 (1 H, s), 7.55 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.35 (1 H, t, J=7.88 Hz), 7.23 (1 H, d, J=7.63 Hz), 4.92 - 5.00 (1 H, m), 4.08 (3 H, s), 3.18 (3 H, s), 1.90 (3 H, s), 1.41 (3 H, d, J=7.12 Hz) 。

40

【 0 1 9 9 】

A 5 7

【化 6 7】



遅く溶離するエナンチオマー

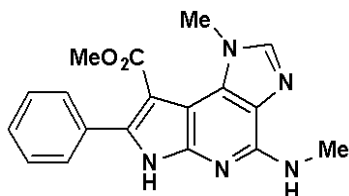
A 5 6 . 1 f (3 0 m g 、 0 . 0 6 5 m m o l) を M e O H (0 . 5 m l) に溶解し、
 ジオキサン中 4 N の H C l (1 m l) を加えた。反応混合物を 5 0 で 9 0 分間加熱した。
 混合物を室温に冷却し、E t ₂ O (2 m l) を加えた。反応混合物を 1 0 分間攪拌した。
 固体を集め、乾燥させると、A 5 7 (2 3 . 1 m g 、 8 9 %) が得られた。H P L C :
 > 9 8 % 、 保持時間 : 1 . 9 7 5 分 (条件 A) 。キラル H P L C : 9 2 % e e 。保持時間
 : 7 . 2 6 分 (条件 E) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 3 6 3 . 3 、 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃O
 D) ppm 7.61 (1 H, s), 7.55 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.35 (1 H, t, J=7.88 Hz), 7.2
 3 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.10 (1 H, s), 6.06 (1 H, s), 4.96 (1 H, d, J=7.12 Hz), 4
 .08 (3 H, s), 3.18 (3 H, s), 1.90 (3 H, s), 1.41 (3 H, d, J=7.12 Hz) .

【 0 2 0 0 】

(実施例 A 6 5)

1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 7 - フェニル - メチルエステ
 ルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 8 - カルボン酸

【化 6 8】



A 6 5

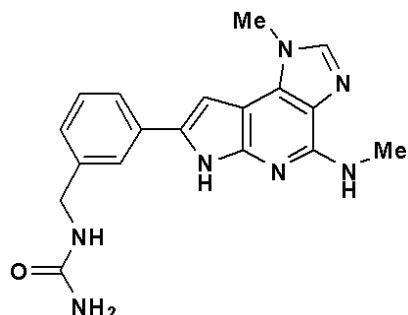
A 1 . 1 3 (9 7 m g 、 0 . 2 6 m m o l) 、酢酸ナトリウム (7 0 m g 、 0 . 5 1 m
 m o l) 、炭酸カリウム (7 1 m g 、 0 . 5 0 m m o l) および塩化銅 (I I) 二水和物
 (1 3 1 m g 、 0 . 7 7 m m o l) を無水メタノール (6 . 5 m L) に加え、窒素でパー
 ジすることにより脱気した。塩化パラジウム (5 . 3 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を加え、
 反応物をステンレス鋼のボンベ中に仕込み、一酸化炭素で 2 0 p s i に加圧した。反応物
 を 6 0 に 1 6 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、真空にして一酸化炭素を除去し、
 空気を加えることにより大気圧にした。溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和塩化アンモ
 ニウム溶液 (5 m L) および濃水酸化アンモニウム (5 m L) で処理し、クロロホルム (3 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減
 圧下に濃縮した。粗製の生成物を分取 H P L C により精製すると、1 , 6 - ジヒドロ - N
 , 1 - ジメチル - N - t - ブチルオキシカルボニル - 7 - フェニルイミダゾ [4 , 5 - d]
 ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンが得られた。B O C 保護化生成物をトリフ
 ルオロ酢酸 (2 m L) に溶解し、2 0 分間攪拌し、減圧下に濃縮すると、A 6 5 (4 2 m
 g 、 3 7 %) が得られた。M + H ⁺ = 3 3 6 . 2 6 。¹H NMR (400 MHz) MEOD 8.15 (s
 , 1 H), 7.66 (t, J = 2.5 Hz, 2 H), 7.46 (s, 3 H), 4.24 (s, 1.5H), 3.92 (s, 1.5H)
 , 3.29 (s, 3H) .

【 0 2 0 1 】

(実施例 A 6 6)

N - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 ,
 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] 尿素

【化 6 9】



A 6 6

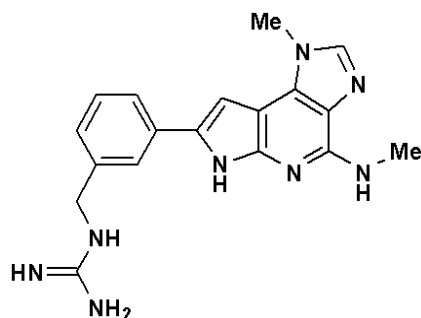
A 3 . 1 (2 1 m g 、 0 . 0 5 m m o l) をジクロロメタン (1 m L) に溶解した。トリメチルシリルイソシアネート (1 3 . 5 μ L 、 0 . 1 m m o l) を加え、反応混合物を 6 0 に 3 0 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いでトリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) を加え、混合物を 0 . 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、分取逆相 H P L C により生成物を精製すると、A 6 6 (7 . 8 m g 、 3 3 %) が得られた。M + H + = 3 5 0 . 3 5 。¹H NMR (400 MHz) DMSO 11.90 (s , 1H) , 8.20 (s , 1H) . 7.8-7.70 (m , 2 H) , 7.40-7.30 (t , 1H) , 7.18-7.08 (m , 2H) , 6.43 (br s , 1H) , 4.20 (d , 2H) , 4.09 (s , 3H) , 3.05 (s , 3H) .

【 0 2 0 2 】

(実施例 A 6 7)

N - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] グアニジン

【化 7 0】



A 6 7

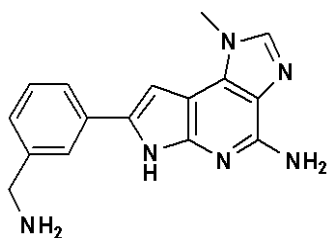
A 3 . 1 (2 1 m g 、 0 . 0 5 m m o l) 、および 1 , 3 - ビス (t - ブトキシカルボニル) - 1 - メチル - 2 - チオブセイド尿素を DMF (0 . 5 m L) に溶解した。トリエチルアミン (2 1 μ L 、 0 . 0 5 3 m m o l) および塩化水銀 (1 5 m g 、 0 . 0 5 5 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 1 0 m L で希釈した。固体を濾別し、濾液を減圧下に蒸発させた。分取逆相 H P L C 上で残渣を精製すると、b o c - 保護化中間体である N - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (N - t ブチルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] グアニジンが得られた。固体を塩化メチレン (0 . 5 m L) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) を加え、反応混合物を 0 . 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させると、A 6 7 (1 7 m g 、 5 9 %) が得られた。M + H + = 3 4 9 . 3 4 。¹H NMR (400 MHz) MEOD 8.2 (s , 1H) , 7.82-7.78 (m , 2H) , 7.50 (t , 1H) , 7.3 (d , 1H) , 7.22 (s , 1H) , 4.51 (s , 2H) , 4.18 (s , 3H) . 3.33 (s , 3H) .

【 0 2 0 3 】

(実施例 A 6 8)

7 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - イミダゾ [

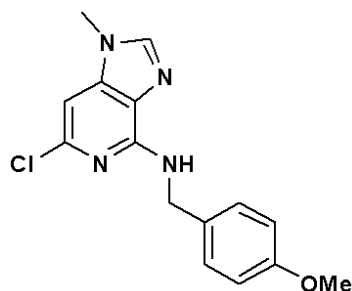
4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン
【化 7 1】



A 6 8

10

A 6 8 . 1 : N - (4 - メトキシベンジル) - 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 4 - アミン
【化 7 2】



20

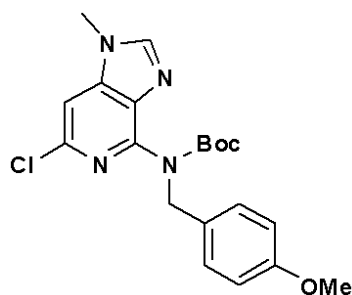
A 6 8 . 1

A 1 . 5 (1 7 . 6 g、8 7 . 6 m m o l) およびパラメトキシベンジルアミン (4 0 m L) を 1 1 0 で 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチした。生成物が沈殿し、濾取し、空気乾燥させると、A 6 8 . 1 (2 4 . 6 g、9 3 %) が得られた。M + H + = 3 0 5 . 2 5、3 0 5 . 2 4。

【 0 2 0 4】

A 6 8 . 2 : t e r t - ブチル 4 - メトキシベンジル (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 4 - イル) カーバメート
【化 7 3】

30



A 6 8 . 2

A 6 8 . 1 (5 . 0 g、1 6 . 6 m m o l) を T H F (3 0 0 m L) に溶解し、- 7 8 に冷却した。T H F 中 1 M のナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (2 1 m L、2 1 m m o l) を 2 時間かけて加え、- 7 8 で 2 5 分間攪拌した。ジ t e r t ブチルジカーボネート (4 . 0 g、1 8 . 3 m m o l) を加え、反応混合物を室温に加熱し、終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を水で 2 回洗浄し、分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に蒸発させた。粗製の生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン (1 : 1) から 1 0 0 % 酢酸エチル) により精製すると、A 6 8 . 2 (6 . 4 g、9 6 %) が得られた。L C M S : 保持時間 = 1 . 8 3 分、M + H + = 3 0 3 . 2 3。

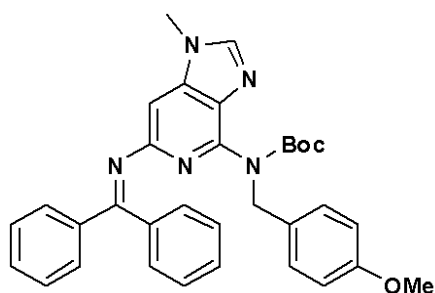
40

【 0 2 0 5】

A 6 8 . 3 : t e r t - ブチル 4 - メトキシベンジル (6 - (ジフェニルメチレンアミ

50

ノ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル) カーバメート
【化 7 4】



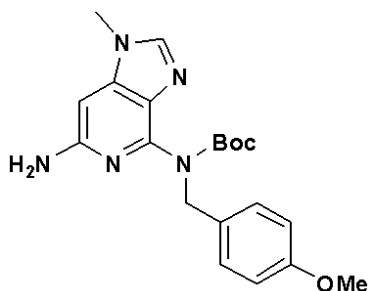
A 6 8 . 3

A 6 8 . 2 (6 . 4 g、1 5 . 9 m m o l)、ベンゾフェノンイミン (3 . 4 5 g、1 9 . 1 m m o l)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (2 9 2 m g、0 . 3 2 m m o l)、X a n t p h o s (登録商標) (2 7 6 m g、0 . 4 8 m m o l) および炭酸デシウム (7 . 2 4 g、2 2 . 3 m m o l) を、無水 1 , 4 - ジオキサン (4 0 m L) に加えた。反応混合物を 9 0 で終夜加熱し、室温に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を水で 2 回洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン (1 : 1) から 1 0 0 % 酢酸エチル) により残渣を精製すると、A 6 8 . 3 (6 . 7 8 g、7 8 %) が得られた。エレ
20

【 0 2 0 6】

A 6 8 . 4 : t e r t - ブチル 4 - メトキシベンジル (6 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル) カーバメート

【化 7 5】



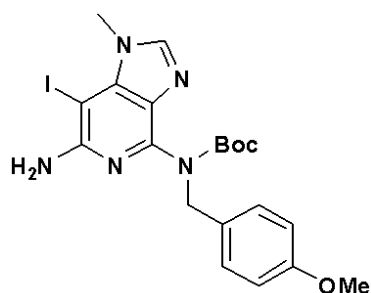
A 6 8 . 4

A 6 8 . 3 (1 0 0 m g、0 . 1 8 m m o l) を無水 T H F (0 . 6 m L) に溶解し、1 M の H C l 水溶液 (0 . 4 m L) を加え、反応混合物を 2 分間攪拌した。1 M の N a O H (0 . 8 m L) を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を ~ 1 時間真空乾燥させ、ジエチルエーテルで 4 回摩砕した。残渣を真空下に乾燥させると、A 6 8 . 4 (4 2 m g、6 0 %) が得られた。L C M S : 保持時間 = 1 . 4 8 分、M + H + = 3 8 4 . 2 8、
40 2 8 4 . 2 3 (1 0 0 %、M + H + - B o c)。本質的に同じ手順を用いて大量スケールで反応を繰り返した。それゆえ、上記に記載した方法と同様の方法で A 6 8 . 3 (7 . 1 8 g、1 3 . 1 m m o l) を反応させると、A 6 8 . 4 (4 . 0 9 g、8 1 %) が得られた。

【 0 2 0 7】

A 6 8 . 5 : t e r t - ブチル 4 - メトキシベンジル (6 - アミノ - 7 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル) カーバメート

【化 7 6】



A 6 8 . 5

10

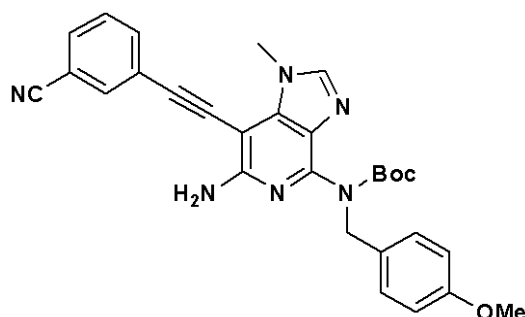
A 6 8 . 4 (4 . 0 7 g、1 0 . 6 m m o l) を無水アセトニトリル (2 0 0 m L) に溶解し、N - ヨードコハク酸イミド (2 . 6 5 g、1 1 . 3 m m o l) を一度に加えた。反応混合物を 0 . 5 時間攪拌し、その時点でさらに N - ヨードコハク酸イミド (2 0 0 m g) を加え、反応物をさらに 0 . 5 時間攪拌し、その時点で第 2 の付加として N - ヨードコハク酸イミド (2 0 0 m g) を加え、反応物をさらに 0 . 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 1 : 1 から酢酸エチル / ヘキサン 2 : 1) により残渣を精製すると、A 6 8 . 5 (3 . 7 2 g、6 9 %) が得られた。エレクトロスプレー M + H⁺ = 5 1 0 . 0 2。

【 0 2 0 8】

A 6 8 . 6 : t e r t - ブチル 4 - メトキシベンジル (6 - アミノ - 7 - (2 - (3 - シアノフェニル) エチニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル) カーバメート

20

【化 7 7】



30

A 6 8 . 6

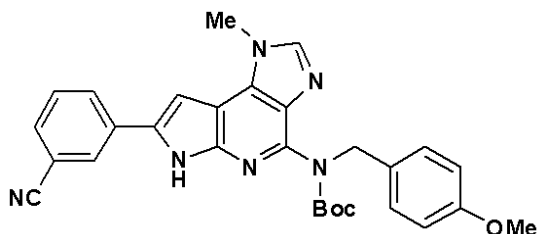
A 6 8 . 5 (1 . 0 g、1 . 9 6 m m o l)、および A 2 . 2 (0 . 5 g、3 . 9 3 m m o l) を、トリエチルアミン (9 m L) と N , N - ジメチルホルムアミド (7 m L) との混合物に加え、混合物に窒素を吹き込んだ。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (8 4 m g、0 . 1 2 m m o l) を加え、反応物を 9 0 で 4 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、揮発物を減圧下に除去した。ヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 で溶離するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 6 8 . 6 (6 4 7 m g、6 5 %) が得られた。LCMS : 保持時間 = 1 . 7 4 分、M + H⁺ = 5 0 9 . 3 1、4 0 9 . 2 8 (1 0 0 %、M + H⁺ - B o c)。

40

【 0 2 0 9】

A 6 8 . 7 : 3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - N - (4 - メトキシフェニルメチル) アミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] ベンゾニトリル

【化 7 8】



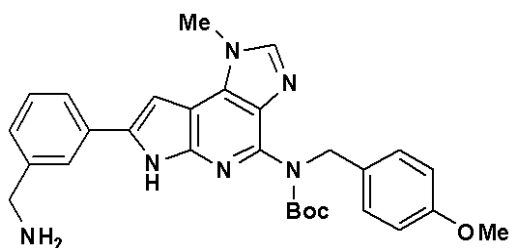
A 6 8 . 7

カリウム *t*-ブトキシド (172 mg、1.54 mmol) を DMSO (9 mL) に溶解した。A 6 8 . 6 (623 mg、1.23 mmol) を DMSO (9 mL) に溶解し、カリウム *tert*-ブトキシド溶液に滴下添加した。添加完了後、反応混合物を 80 °C に 3 時間加熱した。さらにカリウム *t*-ブトキシド (100 mg) を加え、反応物をさらに 10 分間加熱した。この時点で TLC は A 6 8 . 6 が完全に消費されていることを示した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。沈殿物を真空下に終夜濾過し、その間濾液を蒸発させた。メタノールを加えることによりフィルターフラスコ中で濾過ケーキを洗浄し、溶液を集め、減圧下に蒸発させた。ヘキサン/酢酸エチル 1 : 1 で溶離するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 6 8 . 7 (350 mg、56%) が得られた。LCMS : 保持時間 = 1.75 分、 $M + H^+ = 509.31$ 、 409.28 (100%、 $M + H^+ - Boc$)。 1H NMR 400 MHz, $CDCl_3$ 9.52 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H) 7.66 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.44 (見かけ d, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (見かけ d, 2H)。

【0210】

A 6 8 . 8 : 3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (*N* - *tert* - ブチルオキシカルボニル - *N* - (4 - メトキシフェニルメチル) アミノ) イミダゾ [4 , 5 - *d*] ピロロ [2 , 3 - *b*] ピリジン - 7 - イル] ベンジルアミン

【化 7 9】



A 6 8 . 8

A 6 8 . 7 (30 mg、0.06 mmol) を 95% エタノール (2 mL) に溶解した。一部のラネーニッケルをエタノール (20 mL) で洗浄した。小スパチュラ 1 杯を加え、反応混合物をアンモニア (ガス) で飽和させ、水素の風船を反応容器に取り付けた。反応は 2 時間後に完了した。セライトを通して混合物を濾過し、減圧下に蒸発させると、A 6 8 . 8 (46 mg、150%) が得られた。LCMS 保持時間 = 1.49 分、 $M + H^+ = 513.25$ 、 413.26 (100%、 $M + H^+ - Boc$)。物質をさらには精製せずに次の工程に使用した。

【0211】

A 6 8 . 9 : 7 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - イミダゾ [4 , 5 - *d*] ピロロ [2 , 3 - *b*] ピリジン - 4 - アミン

A 6 8 . 8 (上記から 46 mg) を、トリフルオロ酢酸と塩化メチレンとの混合物 (1 : 1、5 mL) に溶解し、室温で開放フラスコ中終夜攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させ、真空乾燥させ、残渣をジエチルエーテルに溶解すると、黄褐色固体 (40 mg) が得られた。固体をメタノールに溶解し、シリカゲルに加え、溶媒を減圧下に除去した。上記からのシリカゲルをさらなるシリカゲルの上に仕込み、生成物を塩化メチレン/メタノール

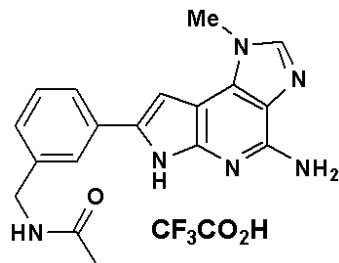
/ 濃水酸化アンモニウムの混合物 (100 : 10 : 1) で溶離すると、13.3 mg (2 工程で76%) が得られた。LCMS : 保持時間 = 0.95 分、 $M + H^+ = 293.21$ 。

【0212】

(実施例 A69)

N - [[3 - (4 - アミノ - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル] メチル] アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩

【化80】



10

酢酸 (5 mg、0.073 mmol)、HOBT (15 mg、0.10 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL、0.70 mmol) を無水アセトニトリル (1 mL) に加えた。EDC (28 mg、0.14 mmol) を加え、反応混合物を5分間攪拌した。A68.8 (30 mg、0.058 mmol) を加え、反応混合物を週末かけて攪拌した。揮発物を減圧下に除去し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取逆相カラムクロマトグラフィーにより精製すると、A69がトリフルオロ酢酸塩として得られた (16.4 mg、63%)。LCMS : 保持時間 = 1.1 分、 $M + H^+ = 335.29$ 。 1H NMR 400 MHz, MeOD : 8.15 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

20

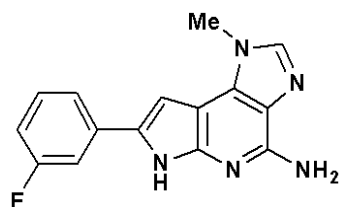
【0213】

(実施例 A70)

7 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

30

【化81】

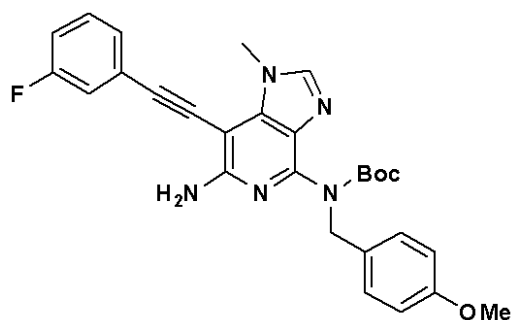


A70

A70.1 : tert - ブチル 4 - メトキシベンジル (6 - アミノ - 7 - (2 - (3 - フルオロフェニル) エチニル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル) カーバメート

40

【化 8 2】



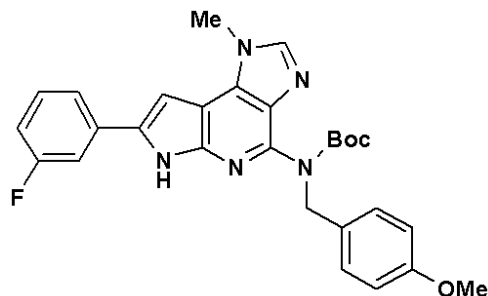
A 7 0 . 1

A 6 8 . 5 (2 . 0 g、3 . 9 m m o l) および 3 - フルオロフェニルアセチレン (0 . 9 5 g、7 . 8 6 m m o l) を、トリエチルアミン (1 8 m L) と塩化メチレン (2 0 m L) との混合物に溶解し、溶液に窒素を通すことにより脱気した。ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 0 0 m g、0 . 2 m m o l) を加え、反応物を 7 0 で終夜加熱した。揮発物を減圧下に除去し、ヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 で溶離するフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 7 0 . 1 (1 . 6 1 g、8 1 %) が得られた。LCMS 保持時間 = 1 . 8 6 分、 $M + H^+ = 504.32$ 、404.32 (100%、 $M + H^+ - Boc$)。 1H NMR 400 MHz, $CDCl_3$: 8.30-8.10 (br s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.66 (d, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。

【 0 2 1 4】

A 7 0 . 2 : 7 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - (N - (4 - メトキシフェニルメチル) - N - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミン

【化 8 3】



A 7 0 . 2

工程 A 6 8 . 7 に記載した方法と同様の方法で A 7 0 . 1 (1 . 6 1 g、3 . 2 2 m m o l) を調製すると、A 7 0 . 2 (0 . 7 5 g、4 7 %) が得られた。LCMS 保持時間 = 1 . 8 8 分、 $M + H^+ = 502.24$ 、402.24 (100%、 $M + H^+ - Boc$)。

【 0 2 1 5】

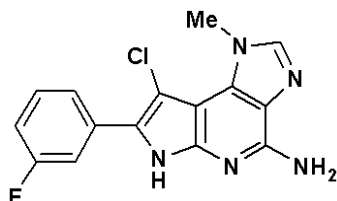
A 7 0 . 3 : 7 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

トリフルオロ酢酸 (1 . 2 m L) を、A 7 0 . 2 (1 0 0 m g、0 . 2 0 m m o l) とアニソール (0 . 4 3 m L) との混合物に加えた。反応物を室温で終夜攪拌した。揮発物を減圧下に除去し、固体をジエチルエーテルで摩砕した。固体をメタノールから再結晶化すると、A 7 0 (1 1 m g、2 0 %) がトリフルオロ酢酸塩として得られた。LCMS 保持時間 = 1 . 3 9 分、 $M + H^+ = 282.23$ 、 1H NMR 500 MHz, CD_3OD : 8.09 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.10 (s, 3H)。

【 0 2 1 6】

(実施例 A 7 1)

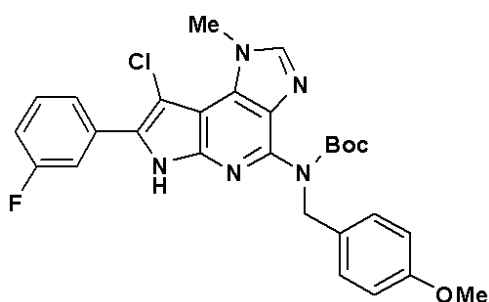
8 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ
[4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン , トリフルオロ酢酸塩
【化 8 4】



10

A 7 1

A 7 1 . 1 : 7 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 8 - ク
ロロ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - (N - (4 - メトキ
シフェニルメチル) - N - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミン
【化 8 5】



20

A 7 1 . 1

A 7 0 . 2 (1 0 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) および N - クロロコハク酸イミド (2 7
m g 、 0 . 2 m m o l) を無水アセトニトリルに溶解し、封止バイアル中 1 0 0 に 3 0
分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、この間生成物が沈殿した。A 7 1 . 1 (5 7
m g 、 5 3 %) を白色固体として集めた。L C M S 保持時間 = 1 . 9 8 分、M + H⁺ = 5
3 6 . 2 7 、 4 3 6 . 2 7 (1 0 0 % 、 M + H⁺ - B o c) 。¹H NMR 500 mHz, CD₃OD :
8.06 (s, 1H), 7.68 (d, J= 8Hz, 1H), 7.65 (d, J= 9Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 見かけ
d of d, 1H), 7.27 (d, J= 9Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 見かけ t, 1H), 6.72 (d, J= 8Hz
, 2H), 5.02 (s, 2H), 4..30 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

30

【 0 2 1 7 】

A 7 1 . 2 : 8 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メ
チルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミントリフルオロ酢
酸塩

トリフルオロ酢酸 (1 m L) を、A 7 1 . 1 (5 7 m g 、 0 . 1 1 m m o l) とアニソ
ール (0 . 2 5 m L) との混合物に加え、室温で終夜攪拌した。揮発物を減圧下に除去し
、固体をジエチルエーテルで摩砕し、乾燥させると、A 7 1 (4 0 m g 、 8 7 %) が得ら
れた。L C M S 保持時間 = 1 . 7 0 分、M + H⁺ = 3 1 6 . 1 5

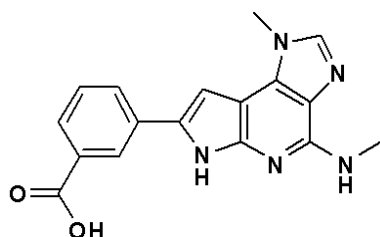
40

【 0 2 1 8 】

(実施例 A 7 2)

3 - (1 - メチル - 4 - メチルアミノ - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 , 6 - テトラア
ザ - a s - インダセン - 7 - イル) - 安息香酸

【化 8 6】

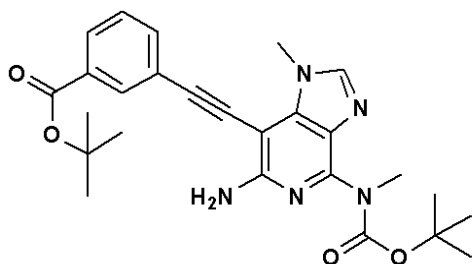


A 7 2

A 7 2 . 1 : 3 - [6 - アミノ - 4 - (tert - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - イルエチニル] - 安息香酸 tert - ブチルエステル

10

【化 8 7】



20

A 7 2 . 1

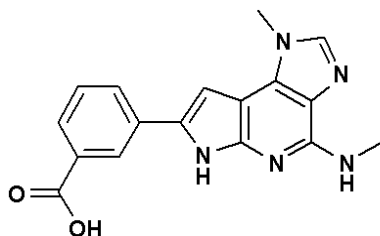
ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(104 mg、0.145 mmol)を、窒素雰囲気下室温でA 1.12(1.0 g、2.48 mmol)、3-エチニル-安息香酸 tert-ブチルエステル(753 mg、3.72 mmol)およびトリエチルアミン(10 ml)のDMF(7.0 ml)混合物に一度に加えた。得られた混合物を90 に50分間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。溶離液として酢酸エチル：ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 7 2 . 1(765 mg、65%)が得られた。実測値：M + H = 478.21

【0 2 1 9】

30

A 7 2 : 3 - (1 - メチル - 4 - メチルアミノ - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 , 6 - テトラアザ - a s - インダセン - 7 - イル) - 安息香酸

【化 8 8】



40

A 7 2

カリウム tert-ブトキシド (THF 中 1 M、1.70 ml、1.70 mmol) を、窒素雰囲気下 A 7 2 . 1 (765.0 mg、1.60 mmol) の DMA (8.0 ml) 溶液に滴下添加した。得られた混合物を 80 に 20 分間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。残渣を直ちに TFA に溶解し、室温で 16 時間攪拌した後、真空で蒸発させた。MeOH を残渣に加え、混合物を室温で 5 分間攪拌した後、沈殿した固体を真空濾過により集めると、A 7 2 (210 mg) が得られた。この物質の一部 (15 mg) を分取 HPLC によりさらに精製すると、A 7 2 (3.0 mg) が灰白色固体として得られた。LC/MS フェノメネックス (Phenomenex) S5 4.6 x 30 mm (2 分グラジエント) 実測値：1.387 分で M + H⁺ = 322.26。

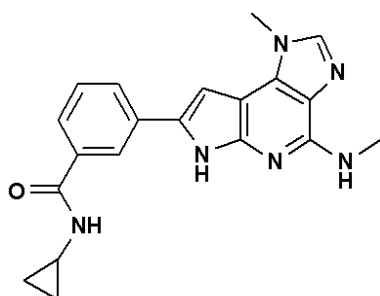
50

【 0 2 2 0 】

(実施例 A 7 3)

N - シクロプロピル - 3 - (1 - メチル - 4 - メチルアミノ - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 , 6 - テトラアザ - a s - インダセン - 7 - イル) - ベンズアミド

【化 8 9】



10

A 7 3

BOP - Cl (8 5 m g 、 0 . 3 3 6 m m o l) を、窒素雰囲気下 0 で A 7 2 (1 8 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) 、シクロプロピルアミン (7 . 7 6 μ L 、 0 . 1 1 2 m m o l) およびトリエチルアミン (4 7 μ L 、 0 . 3 3 6 m m o l) の DMF (0 . 5 m l) 溶液に一度に加えた。得られた混合物を室温に加温し、25 分間攪拌した後、真空で蒸発させ、分取 HPLC により精製すると、A 7 3 (4 . 0 m g) が灰白色固体として得られた。LC / MS フェノメネックス (Phenomenex) S 5 4 . 6 × 3 0 m m (2 分グラジエント) 実測値 : 1 . 3 7 0 分で $M + H^+ = 3 6 1 . 3 4$ 。

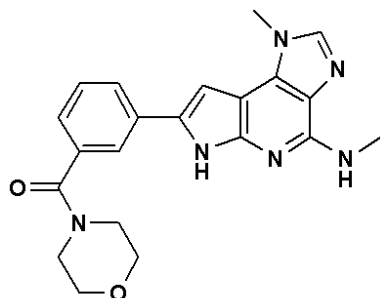
20

【 0 2 2 1 】

(実施例 A 7 4)

[3 - (1 - メチル - 4 - メチルアミノ - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 , 6 - テトラアザ - a s - インダセン - 7 - イル) - フェニル] - モルホリン - 4 - イル - メタノン

【化 9 0】



30

A 7 4

BOP - Cl (8 5 m g 、 0 . 3 3 6 m m o l) を、窒素雰囲気下 0 で A 7 2 (1 8 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) 、モルホリン (9 . 8 μ L 、 0 . 1 1 2 m m o l) およびトリエチルアミン (4 7 μ L 、 0 . 3 3 6 m m o l) の DMF (0 . 5 m l) 溶液に一度に加えた。得られた混合物を室温に加温し、25 分間攪拌した後、真空で蒸発させ、分取 HPLC により精製すると、A 7 4 (1 0 . 4 . 0 m g) が灰白色固体として得られた。LC / MS フェノメネックス (Phenomenex) S 5 4 . 6 × 3 0 m m (2 分グラジエント) 実測値 : 1 . 2 9 5 分で $M + H^+ = 3 9 1 . 2 5$ 。

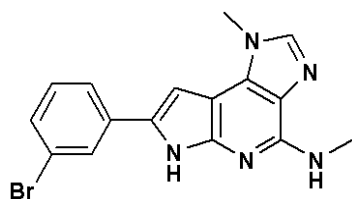
40

【 0 2 2 2 】

(実施例 A 7 5)

7 - (3 - プロモフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 9 1】

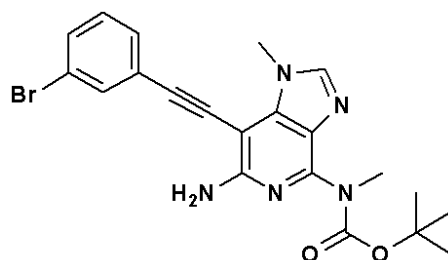


A 7 5

A 7 5 . 1 : t e r t - ブチル 6 - アミノ - 1 - メチル - 7 - (2 - (3 - ブロモフェニル) エチニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバ

10

【化 9 2】



A 7 5 . 1

20

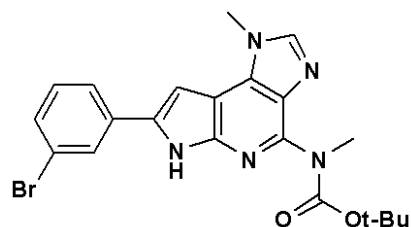
A 1 . 1 2 (2 0 1 m g 、 0 . 5 m m o l) 、 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリド (2 1 m g 、 0 . 0 3 m m o l) 、 3 - ブロモフェニルアセチレン (1 1 3 m g 、 0 . 6 5 m m o l) 、 ヨウ化銅 (4 . 3 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 m L 、 1 . 5 m m o l) を D M F (2 . 5 m L) に懸濁させ、反応物に窒素気流を数分間吹き込むことにより脱気した。次いで反応物を 7 5 に 3 0 分間加熱し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチルグラジエント) により精製すると、A 7 5 . 1 (2 8 1 m g 、 1 2 3 %) が得られた。L C M S : 保持時間 = 3 . 4 7 分 $M + H^+ = 458.19$ 。物質をさらには精製せずに次の工程に使用した。

【 0 2 2 3 】

30

A 7 5 . 2 : 7 - (3 - ブロモフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - 1 - (t e r t ブチルオキシカルボニル) - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 9 3】



A 7 5 . 2

40

A 7 5 . 1 (2 8 1 m g 、 0 . 6 1 m m o l) およびカリウム t e r t - ブトキシド (T H F 中 1 モル溶液、900 μ L 、 0 . 9 0 m m o l) を D M A (2 . 8 m L) に溶解し、70 で 1 0 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチルグラジエント) により精製すると、A 7 5 . 2 (1 5 4 m g 、 5 4 %) が得られた。L C M S 保持時間 = 3 . 4 分、 $M + H^+ = 458.19$ 。

【 0 2 2 4 】

A 7 5 . 3 : 7 - (3 - ブロモフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

50

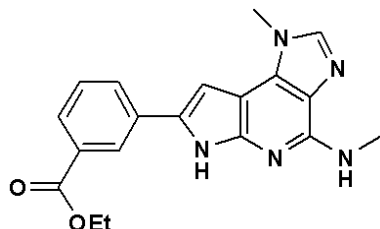
A 7 5 . 2 (2 1 m g、4 6 m m o l) を、ジオキサン中 4 N の H C l (1 m L) とエタノール (1 m L) との混合物に溶解した。反応混合物を室温で 1 6 時間、次いで 4 0 で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、固体を集めると、A 7 5 (6 . 6 m g、4 0 %) が塩酸塩として得られた。 $M + H^+ = 356.16$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 8.13 (1 H, s), 7.87 (1 H, t, $J=1.78$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=8.65$ Hz), 7.38 (1 H, d, $J=8.65$ Hz), 7.28 (1 H, t, $J=7.88$ Hz), 7.16 (1 H, s), 4.06 (3 H, s), 3.18 (3 H, s)

【 0 2 2 5 】

(実施例 A 7 6)

3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 安息香酸、エチルエステル

【 化 9 4 】



A 7 6

A 7 5 . 2 (2 1 m g、0 . 0 4 6 m m o l)、酢酸パラジウム (2 . 2 5 m g、0 . 0 1 m m o l)、および 1 , 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (4 . 1 3 m g、0 . 0 1 m m o l) を、エタノール (~ 1 m L) に溶解し、炭酸カリウム (1 9 m g、0 . 1 4 m m o l) を加えた。反応混合物を封止マイクロ波バイアル中に仕込み、一酸化炭素でブランクした。反応混合物をマイクロ波装置中 1 0 0 で 1 5 分間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取 H P L C 上で精製すると、B O C 保護化生成物が得られた。B O C 保護化生成物を少量のトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で 2 0 分間攪拌し、濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを分取薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン、メタノール、水酸化アンモニウム 1 0 0 : 5 : 1) により精製した。適当なバンドを集め、さらなる溶媒でシリカゲルから洗い出し、蒸発させると、A 7 6 (3 . 8 m g、2 3 %) が得られた。L C M S 保持時間 2 . 5 5 分、 $M + H^+ = 350.29$ 。NMR 400 MHz D_3COD : 8 . 3 s, 1H, 8.0-7.7 m, 2H, 7.4-7.2, m, 2H, 7.0 s, 1H, 4.3 q, 2H, 4.0 s, 1H, 3.0, s, 1H, 1.34 t, 3H.

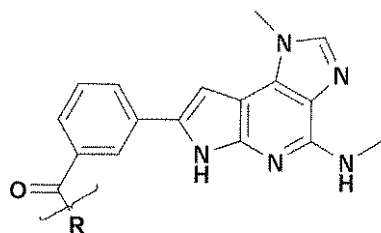
【 0 2 2 6 】

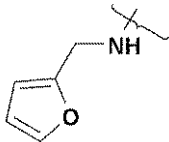
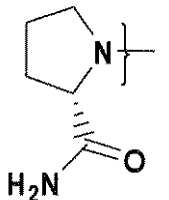
10

20

30

表 A 2

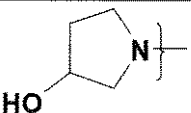
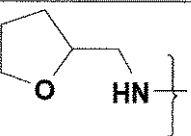

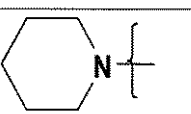
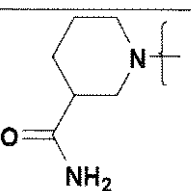
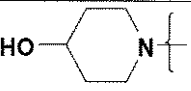
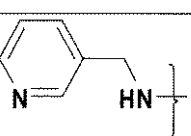
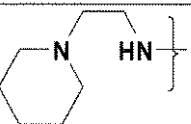
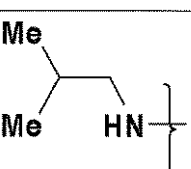


実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A77		3-[1, 6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-N-(2-フラニルメチル)-ベンズアミド	2. 61	401. 45
A78		(2S)-1-[3-[1, 6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-2-ピロリジンカルボキサミド	2. 11	418. 44

10

20

【表 3 - 2】

A79		1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-3-ピロリジノール	2.04	391.46
A80		3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-N-[(テトラヒドロ-2-フラニル)メチル]-ベンズアミド	2.47	405.48
A81		4-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-チオモルホリン	2.58	407.42
A82		1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-ピペリジン	2.72	389.48
A83		1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-3-ピペリジンカルボキサミド	2.14	432.44
A84		1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-4-ピペリジノール	2.06	405.45
A85		3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-N-(3-ピリジニルメチル)-ベンズアミド	1.93	412.42
A86		3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-N-[2-(1-ピペリジニル)エチル]-ベンズアミド	2.02	432.48
A87		3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-N-(2-メチルプロピル)-ベンズアミド	2.8	377.48

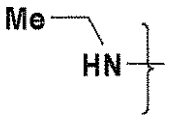
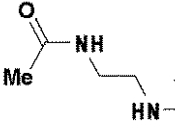
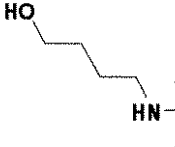
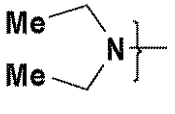
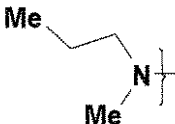
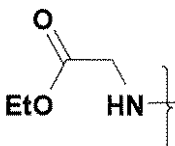
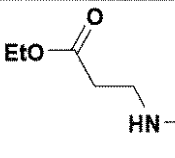
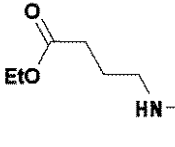
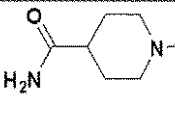
10

20

30

40

【表 3 - 3】

A88		3-[(1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-N-エチル-ベンズアミド	2.36	349.47
A89		N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[(1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-N-ベンズアミド	2.12	406.46
A90		3-[(1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-N-(4-ヒドロキシブチル)-ベンズアミド	2.25	393.47
A91		3-[(1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-N,N-ジエチル-ベンズアミド	2.59	377.48
A92		3-[(1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-N-メチル-N-プロピル-ベンズアミド	2.64	377.49
A93		N-[3-[(1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-グリシン, エチルエステル	2.45	407.43
A94		N-[3-[(1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-β-アラニン, エチルエステル	2.56	421.44
A95		4-[[3-[(1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]アミノ]-ブタン酸, エチルエステル	2.69	435.44
A96		1-[3-[(1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-4-ピペリジンカルボキサミド	1.99	432.44


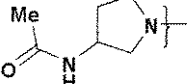
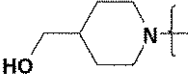
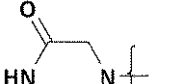
10

20

30

40

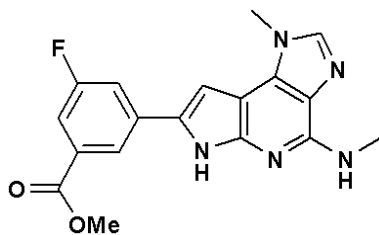
【表 3 - 4】

A97		1-アセチル-4-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-ピペラジン	2.04	432.42
A98		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-3-ピロリジニル]-アセトアミド	2.06	432.43
A99		1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-4-ピペリジンメタノール	2.20	419.47
A100		4-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]ベンゾイル]-2-ピペラジノン	1.85	404.42

【0227】

(実施例 A101)

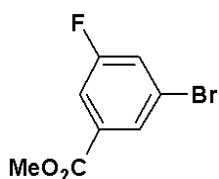
3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロ安息香酸、メチルエステル【化95】



A101

A101.1: 3-ブromo-5-フルオロ安息香酸、メチルエステル

【化96】



A101.1

市販されている3-ブromo-5-フルオロ安息香酸(1.0g、4.57mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン(ヘキサン中2M溶液)(5mL、10mmol)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/塩化メチレン2:1)により精製すると、A101.1(229mg、21%)が得られた。

【0228】

10

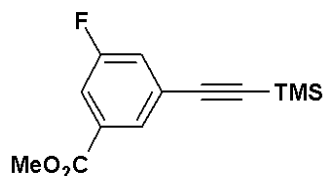
20

30

40

50

A 1 0 1 . 2 : 3 - フルオロ - 5 - (トリメチルシリルエチニル) 安息香酸、メチルエステル
【化 9 7】

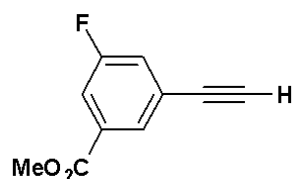


A 1 0 1 . 2

A 1 0 1 . 1 (2 2 9 m g 、 0 . 9 8 m m o l) 、ビス - (トリフェニルホスフィン)
パラジウムジアセテート (7 5 m g 、 0 . 1 m m o l) 、およびトリエチルアミン (2 .
8 m L) をトルエン (2 . 8 m L) に加え、溶液に数分間窒素を吹き込むことにより脱気
した。トリメチルシリルアセチレン (2 2 5 μ L 、 1 . 6 m m o l) を加え、反応混合物
を 9 5 に 3 0 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下に濃縮すると、暗色油
が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 塩化メチレン 2 : 1) 上で
精製すると、A 1 0 1 . 2 (1 6 2 m g 、 6 6 %) が得られた。

【 0 2 2 9】

A 1 0 1 : 3 : 3 - エチニル - 5 - フルオロ安息香酸、メチルエステル
【化 9 8】



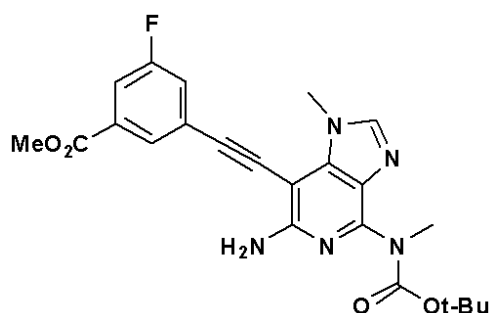
A 1 0 1 . 3

A 1 0 1 . 2 (1 6 2 m g 、 0 . 6 4 m m o l) を、水酸化カリウム水溶液 (2 0 0 m
g K O H / 2 m L 水溶液の 5 . 1 μ L のアリコートを用いて) のメタノール (1 . 2 m L
) 溶液に加え、3 0 分間攪拌した。混合物を濃縮すると、暗色油が得られた。生成物をシ
リカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / ジクロロメタン 2 : 1) により精製すると、A
1 0 1 . 3 (1 0 7 m g 、 9 3 %) が得られた。L C M S : 保持時間 = 3 . 4 6 分、M +
H⁺ = 1 7 9 . 1 6

【 0 2 3 0】

A 1 0 1 . 4 : 3 - ((6 - アミノ - 4 - (t e r t - ブチルオキシカルボニル (メチ
ル) アミノ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - イル) エチニ
ル) - 5 - フルオロ安息香酸、メチルエステル

【化 9 9】



A 1 0 1 . 4

A 1 0 1 . 3 (1 0 7 m g 、 0 . 6 m m o l) 、A 1 . 1 2 (1 6 4 m g 、 0 . 4 1 m
m o l) 、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリドおよびトリエチルアミ
ンを、反応物に数分間窒素を吹き込むことにより脱気し、次いで窒素雰囲気下 9 0 で 3
0 分間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘ

10

20

30

40

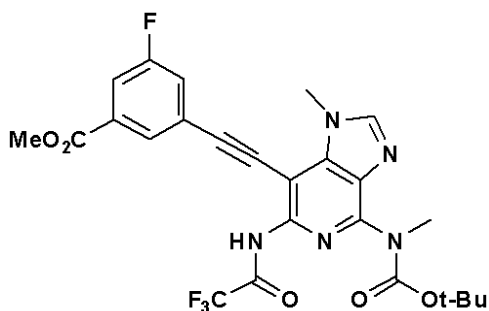
50

キサンノ酢酸エチル)により精製すると、A101.4(148mg、80%)が得られた。LCMS: 保持時間 = 3.53分、 $M + H^+ = 454.39$ 。

【0231】

A101.5: 3-(4-tert-ブチルオキシカルボニル(メチル)アミノ)-1-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-イル)エチニル-5-フルオロ安息香酸、メチルエステル

【化100】



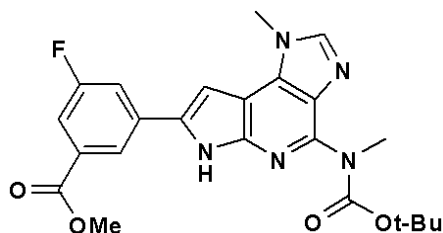
A101.5

A101.4(148mg、0.33mmol)を、トリエチルアミン(150μL)の塩化メチレン混合物に溶解し、0と5との間で維持した浴中で冷却した。無水トリフルオロ酢酸(140μL、1.0mmol)を加え、室温に加温した。反応混合物をさらに20分間攪拌し、次いで塩化メチレン(10mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(5mL)、続いてブライン(5mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、茶褐色油が得られた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンノ酢酸エチル2:3)により精製すると、A101.5(92.5mg、52%)が得られた。LCMS: 保持時間 = 3.66分。 $M + H^+ = 550.34$ 。

【0232】

A101.6: 3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-((メチル)tertブトキシカルボニルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロ安息香酸、メチルエステル

【化101】



A101.6

A101.5(72mg、0.036mmol)、炭酸カリウム(20mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9.1mg)をDMA(1.5mL)に溶解した。反応混合物をマイクロ波装置中130で45分間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンノ酢酸エチル)により精製すると、A101.6(66mg、87%)が得られた。LCMS: 保持時間 = 3.48分、 $M + H^+ = 454.25$ 。

【0233】

A101.7: 3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロ安息香酸、メチルエステルトリフルオロ酢酸塩

A101.6(10mg)を、トリフルオロ酢酸(0.25mL)と塩化メチレン(0.25mL)との混合物に溶解し、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮

10

20

30

40

50

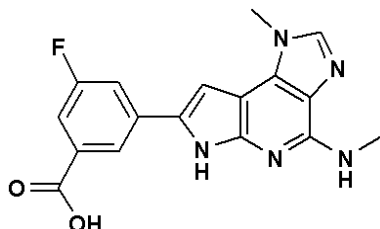
し、残渣をメタノール（0.25 mL）で希釈し、10分間攪拌した。生成物を濾過し、乾燥させると、A101（6 mg、58%）が得られた。LCMS：保持時間 = 2.67分、 $M + H^+ = 354.31$

【0234】

（実施例A102）

3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロ-安息香酸

【化102】

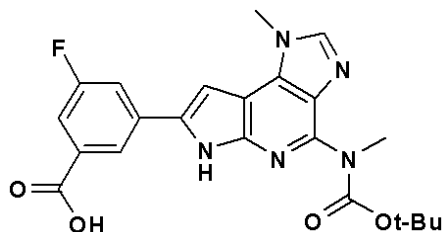


10

A102

A102.1: 3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-((メチル)tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロ-安息香酸

【化103】



20

A102.1

A101.6（54 mg、0.12 mmol）を、1 N水酸化ナトリウム（0.3 mL）とメタノール（2.5 mL）との混合物に溶解し、マイクロ波装置中100℃で15分間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水（1 mL）で希釈した。pHが1と2の間（pH紙）になるまで1 NのHClを加えた。固体を濾取し、乾燥させると、A102.1（42 mg、80%）が得られた。LCMS：保持時間 = 3.17分、 $M + H^+ = 440.32$ 。

30

【0235】

A102.2: 3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロ-安息香酸、トリフルオロ酢酸塩

A102.1（10 mg、0.022 mmol）を、トリフルオロ酢酸（0.25 mL）と塩化メチレン（0.25 mL）との混合物に溶解し、室温で20分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣をメタノール（0.5 mL）で希釈し、5分間攪拌した。固体を濾過し、乾燥させると、A102（5 mg、65%）が得られた。LCMS：保持時間 = 2.42分、 $M + H^+ = 340.33$

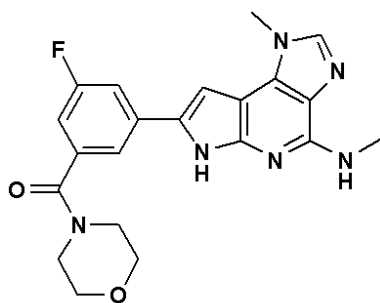
40

【0236】

（実施例A103）

4-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロベンゾイル]-モルホリン、トリフルオロ酢酸塩

【化 1 0 4】



A 1 0 3

10

A 1 0 2 . 1 (1 6 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l) 、 モ ル ホ リ ン (3 . 5 μ L 、 0 . 0 4 m m o l) およびトリエチルアミン (4 7 μ L 、 1 0 . 3 m m o l) を、 0 と 5 の間に維持した浴中 DMF に溶解した。 B O P - C l (8 5 m g 、 0 . 3 4 m m o l) を加え、反応物を室温に加熱し、 3 0 分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を分取逆相 H P L C により精製すると、B O C 保護化誘導体 (L C M S 保持時間 = 2 . 8 4 分、 $M + H^+ = 5 0 9 . 3 2$) が得られた。中間体を、ジクロロメタン (0 . 2 5 m L) とトリフルオロ酢酸 (0 . 2 5 m L) との混合物中で 1 0 分間撹拌し、濃縮すると、A 1 0 3 (9 . 8 m g 、 5 1 %) が得られた。L C M S : 保持時間 = 2 . 0 6 分、 $M + H^+ = 4 0 9 . 3 5$ 。

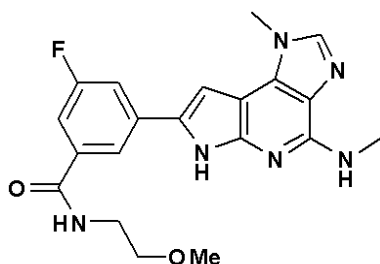
【 0 2 3 7】

20

(実施例 A 1 0 4)

3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 5 - フルオロ - N - (2 - メトキシエチル) - ベンズアミド、トリフルオロ酢酸塩

【化 1 0 5】



A 1 0 4

30

A 1 0 2 . 1 (1 6 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l) 、 H O B T (8 . 7 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 、 およびジイソプロピルエチルアミン (7 6 μ L) をアセトニトリルに溶解した。E D C I (1 6 . 5 m g 、 0 . 0 8 6 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 5 分間撹拌した。2 - メトキシエチルアミン (4 μ L 、 0 . 3 9 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 3 0 分間、続いて 8 0 で 3 0 分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、分取逆相 H P L C により精製すると、B O C 保護化誘導体 ($M + H^+ = 4 9 7 . 2 8$) が得られた。中間体を、ジクロロメタン (0 . 2 5 m L) とトリフルオロ酢酸 (0 . 2 5 m L) に溶解し、室温で 1 0 分間撹拌し、減圧下に濃縮すると、透明油が得られた。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、終夜真空乾燥させると、A 1 0 4 (1 4 . 5 m g 、 7 8 %) が得られた。L C M S : 保持時間 = 2 . 2 6 分、 $M + H^+ = 3 9 7 . 3 3$

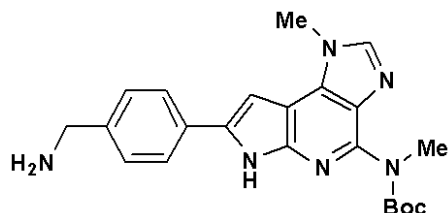
40

【 0 2 3 8】

(実施例 A 1 0 5 ~ A 1 3 0)

A 1 0 5 a : [7 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] メチル - カルバミン酸、1 , 1 - ジメチルエチルエステル

【化 106】

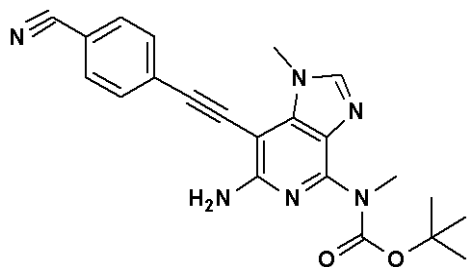


A 105 a

A 105 a . 1 : *tert* - ブチル 6 - アミノ - 7 - (2 - (4 - シアノフェニル) エチニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

10

【化 107】



A 105 a . 1

A 1 . 12 (1 . 0 g、2 . 48 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (24 mg、0 . 12 mmol)、4 - エチニルベンゾニトリル (631 mg、4 . 96 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 7 mL、5 . 0 mmol) それぞれを、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に加え、得られた混合物に 5 分間窒素を吹き込んだ。反応混合物を窒素雰囲気下 90 で 20 分間加熱した後、室温に冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 105 a . 1 (0 . 58 g、60 %) が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 33 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 69 分、M + H⁺ = 403 . 35。

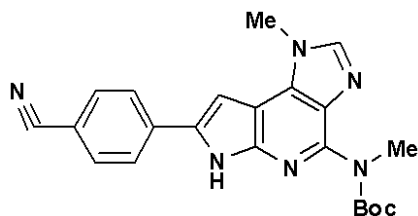
20

30

【0239】

A 105 a . 2 : 4 - [1 , 5 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (N - *tert* - ブチルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] ベンゾニトリル

【化 108】



A 105 a . 2

A 105 a . 1 (0 . 55 g、1 . 37 mmol) をジメチルアセトアミド (7 mL) に溶解した。カリウム *t* - ブトキシド (THF 中 1 M、2 . 10 mL、2 . 10 mmol) を加え、反応物を 80 で維持した油浴中 20 分間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 105 a . 2 (0 . 73 g、78 %) が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 33 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 38 分、M + H⁺ = 403 . 31。¹H NMR (400MHz, MeOD) 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)

40

50

【0240】

A105a・3:7-[4-(アミノメチル)フェニル]-1,5-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-(t-ブチルオキシカルボニルアミン)

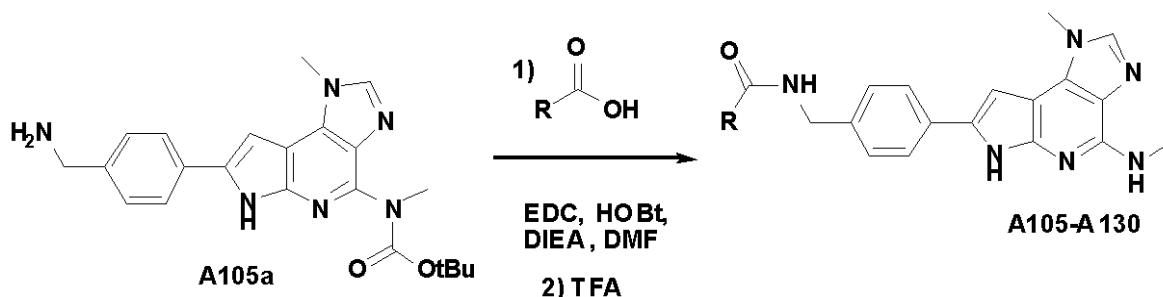
A105a・2(0.43g、13.9mmol)を、アンモニアガスを予め飽和させたエタノール(50mL、100%エタノール)に溶解した。ラネーニッケル(〜0.5g)を水で、続いてエタノールで洗浄し、次いで反応混合物に加えた。水素ガスの風船を反応混合物に取り付け、室温で18時間攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下に除去すると、A105a(0.4g、98%)が得られた。HPLC YMC S-5 4.6×33mm(2分グラジエント):保持時間1.24分、M+H⁺=407.28。

10

【0241】

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例A105〜A130を調製した。

【化109】



20

Bohdan XT(登録商標)反応器中の個々のウェルに、カルボン酸のジメチルホルムアミド(DMF)0.25M溶液150μL(0.038mmol;1.25当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのDMF1M溶液37.5μL(0.038mmol、1.25当量)およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミドハイドロライドの0.25M溶液150μL(0.038mmol;1.25当量)を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより10分間攪拌した。次いでアミンのDMF0.2モル溶液150μL(0.03mmol;1当量)およびジイソプロピルエチルアミン(0.150;5当量)をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を65℃で16時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、トリフルオロ酢酸(TFA)のジクロロメタン(DCM)30容量%溶液600μLを加えることによりBOC基を除去し、反応器を2時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、DMF600μLおよびメタノール(MeOH)600μLに溶解した。それぞれの反応器の全内容物をSTRプレートに移し、質量に基づく分画を利用する標準分取HPLC-MS(H₂O/MeOH/0.1%TFA、グラジエント15分かけて35〜90%MeOH、20×100mm 5μm YMC ODS-Aカラム)により精製した。精製した試料を1:1/MeOH:DCEに再構成し、風袋を計測した2.5mLのプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物をHPLC-MS(H₂O/MeOH/0.1%TFA)により分析した。この方法により調製した実施例を表A3に記載する。

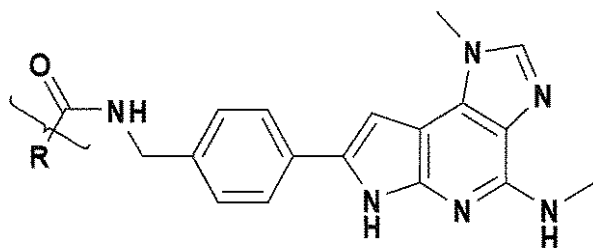
30

40

【0242】

【表 4 - 1】

表 A 3



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A105	CH ₃ -	N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-アセトアミド	2.06	349.48
A106	CH ₃ CH ₂ -	N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-プロパンアミド	2.18	363.52
A107		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-メチル-プロパンアミド	2.31	377.52
A108		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド	2.49	391.54
A109		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.27	375.48
A110		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1-メチル-シクロプロパンカルボキサミド	2.40	389.54

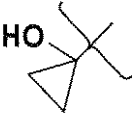

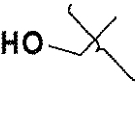
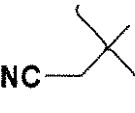
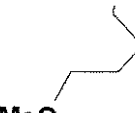
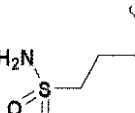
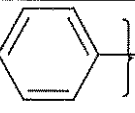
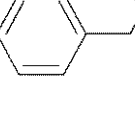
10

20

30

40

【表 4 - 2】

A111		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボキサミド	2.12	391.48
A112		1-シアノ-N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.32	400.48
A113		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-ヒドロキシ-アセトアミド	1.95	365.51
A114		2-シアノ-N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-アセトアミド	2.07	374.47
A115		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-メトキシ-プロパンアミド	2.15	393.48
A116		4-(アミノスルホニル)-N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ブタンアミド	1.99	456.37
A117		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンズアミド	2.61	411.44
A118		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンゼンアセトアミド	2.63	425.44

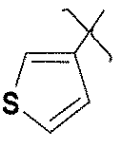
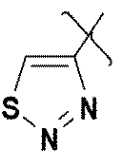
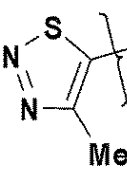
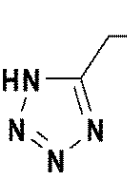
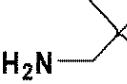
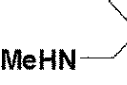

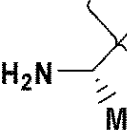
10

20

30

40

【表 4 - 3】

A119		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-チオフエンカルボキサミド	2.52	417.39
A120		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1,2,3-チアジアゾール-4-カルボキサミド	2.35	419.37
A121		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド	2.49	433.41
A122		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1H-テトラゾール-5-アセトアミド	2.04	417.44
A123		2-アミノ-N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-アセトアミド	1.77	364.49
A124		N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-(メチルアミノ)-アセトアミド	1.78	378.48
A125		3-アミノ-N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-プロパンアミド	1.81	378.48
A126		(2S)-N-[[4-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-(メチルアミノ)プロパンアミド	1.86	392.50

10

20

30

40

【表 4 - 4】

A127		(2S)-2-アミノ-N-[[4-[[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-4-メチルペンタンアミド	2.20	420.49
A128		(αS)-α-アミノ-N-[[4-[[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]ベンゼンアセトアミド	2.13	440.41
A129		(2S)-N-[[4-[[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-ピロリジンカルボキサミド	1.86	404.49
A130		(2S,4R)-N-[[4-[[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキサミド	1.81	420.48

10

20

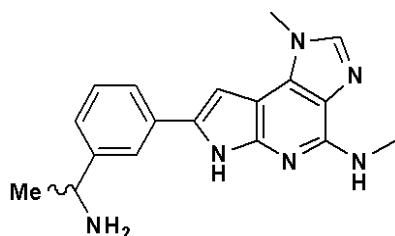
【0243】

(実施例 A 131)

7 - [3 - (1 - アミノエチル)フェニル] - 1,6 - ジヒドロ - N,1 - ジメチル - イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - アミン

30

【化110】



A 131

40

A 56.1 d (663 mg、1.43 mmol) および濃 HCl 溶液 (4.0 ml) の n - ブタノール (6.0 ml) 溶液を、マイクロ波下 150 に 25 分間加熱し、これを濃縮すると、A 131 (525 mg、93%) が得られた。HPLC: 91%、保持時間: 1.88 分 (条件 B)。LC/MS (M+H)⁺ = 321.3、¹H-NMR (400 MHz, CD₃O D) ppm 8.20 (1 H, s), 7.87 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.50 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.36 (1 H, d, J=7.12 Hz), 7.20 (1 H, s), 4.49 (1 H, d, J=6.61 Hz), 4.08 - 4.14 (3 H, m), 3.21 (3 H, s), 1.65 (3 H, d, J=7.12 Hz)。

【0244】

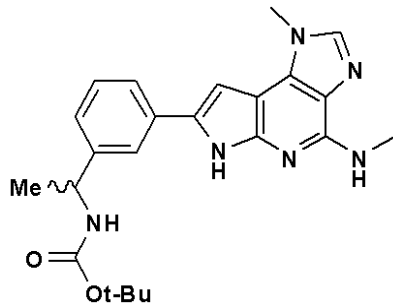
(実施例 A 132)

7 - [3 - (1 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノエチル)フェニル] - 1,

50

6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 1 1 1】



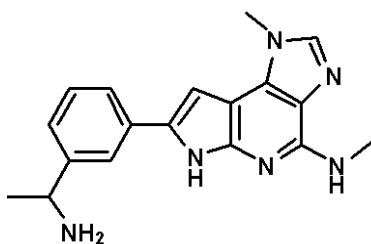
A 1 3 2

A 1 3 1 (5 1 5 m g 、 1 . 3 1 m m o l) および E t ₃ N (0 . 7 4 9 m l 、 5 . 1 8 m m o l) のジクロロメタン (6 . 5 m l) と D M F (6 . 5 m l) との溶液に、 0 ~ 5 で (B O C) ₂ O (3 0 0 m g 、 1 . 3 8 m m o l) を加え、これを室温に加温し、 3 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、 C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m l) で希釈した。有機相を飽和 N a H C O ₃ 溶液 (2 0 m l) 、水 (2 0 m l) 、ブライン (2 0 m l) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これに E t ₂ O (2 0 m l) を加え、 1 0 分間攪拌した。固体を A 1 3 2 (4 3 2 m g 、 7 9 %) として集めた。H P L C : 9 7 % 、保持時間 : 2 . 6 2 1 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 2 1 . 4 。 ¹H-NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) ppm 7.79 (1 H , s) , 7.62 (1 H , s) , 7.54 (1 H , d , J=7.63 H z) , 7.27 (1 H , t , J=7.63 H z) , 7.10 (1 H , d , J=8.14 H z) , 6.94 (1 H , s) , 4.66 (1 H , s) , 4.03 (3 H , s) , 3.05 (3 H , s) , 1.30 - 1.44 (12 H , m) .

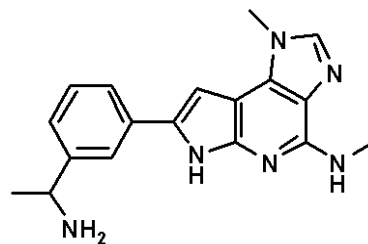
【 0 2 4 5 】

(実施例 A 1 3 3 および A 1 3 4)

【化 1 1 2】



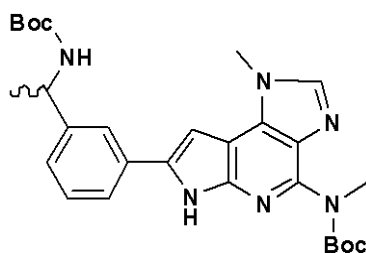
A133
エナンチオマーA
(早く溶離する)



A134
エナンチオマーB
(遅く溶離する)

A 1 3 3 . 1 : 7 - [3 - (1 - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノエチル) フエニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミン

【化 1 1 3】



A 1 3 3 . 1

A 1 3 1 (7 2 1 m g 、 1 . 7 1 m m o l) および D M A P (2 1 m g 、 0 . 1 7 m m o l) の C H ₃ C N (1 3 m L) および D M F (1 3 m L) 溶液に、室温で (B O C) ₂ O

(1.30 g、5.99 mmol)を加え、これを50 に16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈した。有機相を水(20 mL × 2)、ブライン(20 mL)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮すると、生成物A133.1 (965 mg、100%)が得られた。HPLC: 84%、保持時間: 3.060分(条件A)。LC/MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 521.3。

【0246】

A133.2 A133.1のキラル分割

化合物A133.1 (965 mg、1.85 mmol)をキラル分割に供すると、A133.2 (312 mg、65%) (HPLC: 97%、保持時間: 3.098分。LC/MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 521.35) および化合物A133.3 (336 mg、70%) (HPLC: >98%、保持時間: 3.113分。LC/MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 521.34) が得られた。

【0247】

(実施例A133)

A133.2 (336 mg、0.65 mmol)の CH_2Cl_2 (2 mL)溶液に、TFA (0.5 mL)を0~5 で滴下添加し、これを室温に加温し、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、 Et_2O (20 mL)を加え、10分間攪拌した。固体をA133 (335.6 mg、95%)として集めた。HPLC: >98%、保持時間: 1.860分(条件B)。キラルHPLC: 100% ee、保持時間: 7.57分(条件F)。LC/MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 321.3、¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 8.02 (1 H, s), 7.70 - 7.82 (1 H, m), 7.45 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.28 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.11 (1 H, s), 4.44 (1 H, d, J=7.12 Hz), 4.05 (3 H, s), 3.15 (3 H, s), 1.61 (3 H, d, J=7.12 Hz)。

【0248】

(実施例A134)

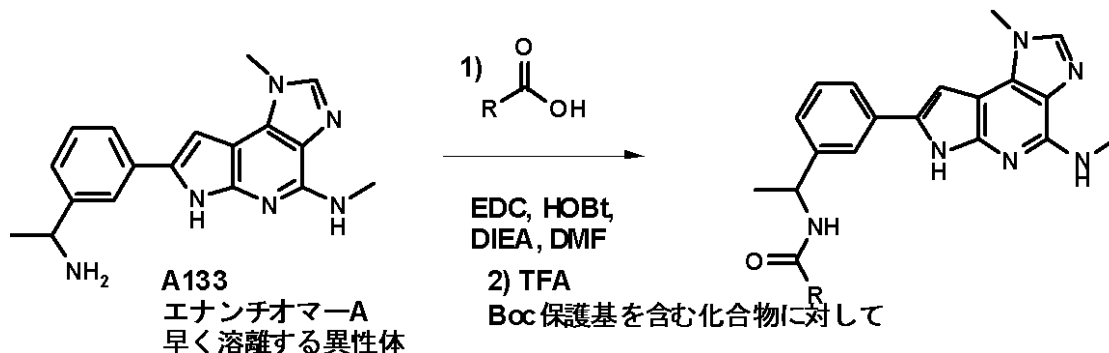
A133.3 (312 mg、0.6 mmol)の CH_2Cl_2 (2 mL)溶液に、TFA (0.5 mL)を0~5 で滴下添加し、これを室温に加温し、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、 Et_2O (20 mL)を加え、10分間攪拌した。固体をA134 (312.5 mg、95%)として集めた。HPLC: >98%、保持時間: 1.870分(条件B)。キラルHPLC: 100% ee、保持時間: 9.47分(条件F)。LC/MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 321.3、¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 8.02 (1 H, s), 7.70 - 7.80 (1 H, m), 7.44 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.29 (1 H, s), 7.10 (1 H, s), 4.44 (1 H, d, J=6.61 Hz), 4.05 (3 H, s), 3.14 (3 H, s), 1.61 (3 H, d, J=6.61 Hz)。

【0249】

(実施例A135~A152)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例A135~A152を調製した。

【化114】



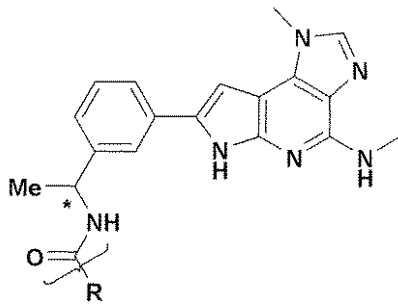
Bohdan XT (登録商標) 反応器中の個々のウェルに、カルボン酸のジメチルホルムアミド(DMF) 0.25 M溶液150 μL (0.038 mmol; 1.25当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのDMF 1 M溶液37.5 μL (0.038 mmol)

1、1.25当量)およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミドハイドライドの0.25M溶液150 μ L(0.038mmol; 1.25当量)を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより10分間攪拌した。次いでアミンのDMF 0.2モル溶液150 μ L(0.03mmol; 1当量)およびジイソプロピルエチルアミン(0.150; 5当量)をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を65で16時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、BOC基を含むこれらの化合物に対して、トリフルオロ酢酸(TFA)のジクロロメタン(DCM)30容量%溶液600 μ Lを加えることにより除去し、反応器を2時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、DMF 600 μ Lおよびメタノール(MeOH)600 μ Lに溶解した。それぞれの反応器の全内容物をSTRプレートに移し、質量に基づく分画を利用する標準分取HPLC-MS(H₂O/MeOH/0.1%TFA、グラジエント15分かけて35~90%MeOH、20 \times 100mm 5 μ m YMC ODS-Aカラム)により精製した。精製した試料を1:1/MeOH:DCEに再構成し、風袋を計測した2.5mLのプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物をHPLC-MS(H₂O/MeOH/0.1%TFA)により分析した。化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離した。この方法により調製した実施例を表A4に記載する。

【0250】

【表 5 - 1】

表 A 4



エナンチオマーA

実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A135	CH ₃ CH ₂ -	N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-プロパンアミド	2.40	377.61
A136		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-2-ヒドロキシ-アセトアミド	2.20	379.59
A137		2-シアノ-N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-アセトアミド	2.27	388.57
A138		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.47	389.60
A139		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-2-メチル-プロパンアミド	2.51	391.64
A140		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-1-メチル-シクロプロパンカルボキサミド	2.63	403.60

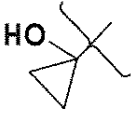
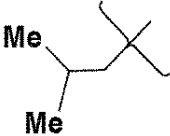
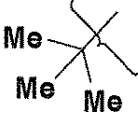
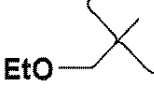
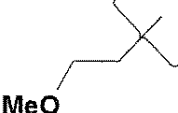

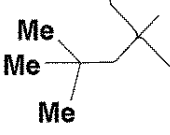
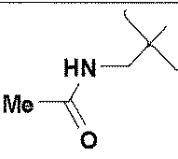
10

20

30

40

【表 5 - 2】

A141		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボキサミド	2.34	405.55
A142		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-3-メチル-ブタンアミド	2.72	405.61
A143		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド	2.71	405.61
A144		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-2-エトキシ-アセトアミド	2.55	407.61
A145		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-3-メトキシ-プロパンアミド	2.35	407.60
A146		1-シアノ-N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.51	414.57
A147		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-3,3-ジメチル-ブタンアミド	2.90	419.61
A148		2-(アセチルアミノ)-N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-アセトアミド	2.18	420.58

10

20

30

40

【表 5 - 3】

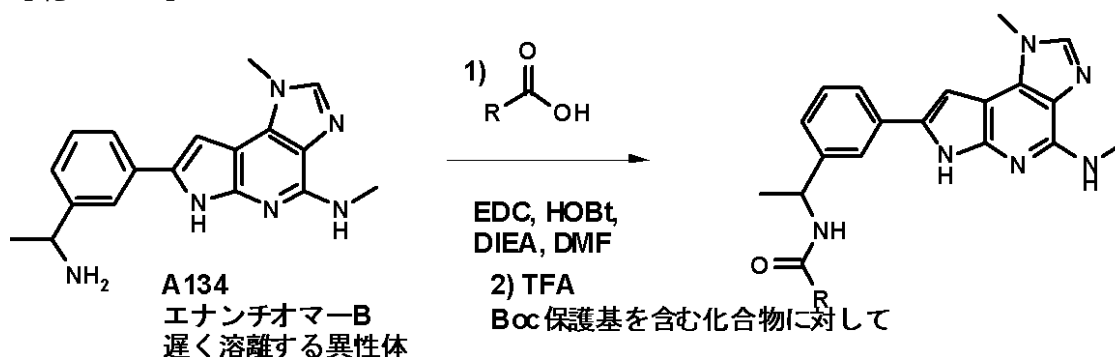
A149		2-(アセチルオキシ)-N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-アセトアミド	2.32	421.53
A150		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタンアミド	2.42	421.61
A151		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-3-エトキシ-プロパンアミド	2.49	421.58
A152		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-2-メトキシ-アセトアミド	2.36	393.58

【0251】

(実施例 A 153 ~ A 167)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例 A 153 ~ A 167 を調製した。

【化 115】



Bohdan XT (登録商標) 反応器中の個々のウェルに、カルボン酸のジメチルホルムアミド (DMF) 0.25 M 溶液 150 μ L (0.038 mmol; 1.25 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの DMF 1 M 溶液 37.5 μ L (0.038 mmol、1.25 当量) および N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジミドハイドライドの 0.25 M 溶液 150 μ L (0.038 mmol; 1.25 当量) を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより 10 分間攪拌した。次いでアミンの DMF 0.2 モル溶液 150 μ L (0.03 mmol; 1 当量) およびジソプロピルエチルアミン (0.150; 5 当量) をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を 65 で 16 時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、BOC 基を含むこれらの化合物に対して、トリフルオロ酢酸 (TFA) のジクロロメタン (DCM) 30 容量% 溶液 60

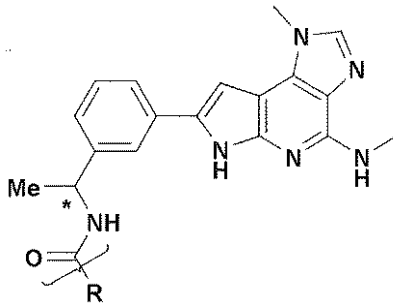
0 μ Lを加えることにより除去し、反応器を2時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、DMF 600 μ Lおよびメタノール (MeOH) 600 μ Lに溶解した。それぞれの反応器の全内容物をSTRプレートに移し、質量に基づく分画を利用する標準分取HPLC-MS (H_2O / MeOH / 0.1% TFA、グラジエント15分かけて35 ~ 90% MeOH、20 \times 100 mm 5 μ m YMC ODS-Aカラム)により精製した。精製した試料を1 : 1 / MeOH : DCEに再構成し、風袋を計測した2.5 mLのプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物をHPLC-MS (H_2O / MeOH / 0.1% TFA)により分析した。化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離した。この方法により調製した実施例を表A5に記載する。

10

【0252】

【表6-1】

表A5

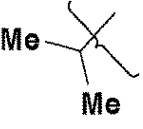
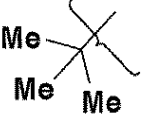

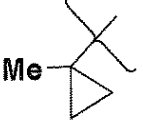
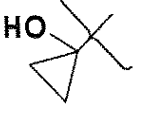

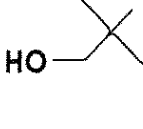
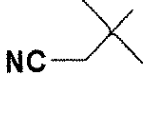


20

エナンチオマーB

実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A153	CH ₃ CH ₂ -	N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-プロパンアミド	2.37	377.59

【表 6 - 2】

A154		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-2-メチル-プロパンアミド	2.51	391.61
A155		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド	2.69	405.61
A156		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.45	389.60
A157		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-1-メチル-シクロプロパンカルボキサミド	2.61	403.59
A158		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボキサミド	2.31	404.80
A159		1-シアノ-N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.49	414.57
A160		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-2-ヒドロキシ-アセトアミド	2.17	378.72
A161		2-シアノ-N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-アセトアミド	2.25	388.57

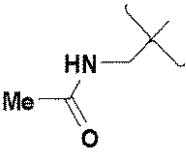
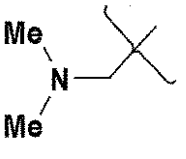
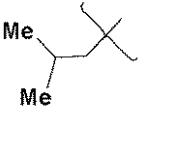
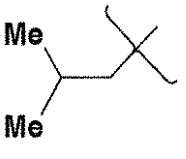
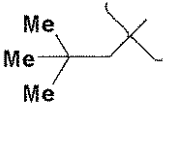
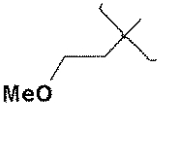
10

20

30

40

【表 6 - 3】

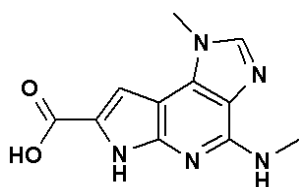
A162		2-(アセチルアミノ)-N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-アセトアミド	2.14	420.57
A163		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-2-(ジメチルアミノ)-アセトアミド	2.00	406.61
A164		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-3-メチル-ブタンアミド	2.70	405.61
A165		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-4-メチル-ペンタンアミド	2.90	419.61
A166		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-3,3-ジメチル-ブタンアミド	2.89	419.55
A167		N-[1-[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]エチル]-3-メトキシ-プロパンアミド	2.32	407.57

【0253】

(実施例 A 168)

1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボン酸

【化116】



A 168

A 168 . 1 : 4 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] メチルアミノ] -

10

20

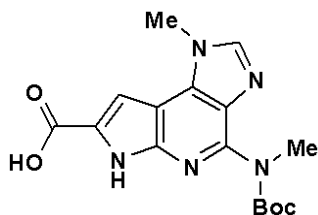
30

40

50

1, 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン
- 7 - カルボン酸

【化 1 1 7】



A 1 6 8 . 1

乾燥 DMF (3 mL) 中の A 1 . 1 2 (0 . 3 g 、 0 . 7 4 mmol) 、ピルビン酸 (98 mg 、 1 . 1 2 mmol) 、トリエチルアミンおよびパラジウムジベンジリデンアセトン (68 mg 、 0 . 0 7 4 mmol) を、マイクロ波中 120 °C に 15 分間加熱した。反応混合物を水 (3 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機抽出物を廃棄し、1 N の HCl を用いて水層を pH 3 ~ 4 に酸性化した。次いで酸性化した水層を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出し、会合した抽出物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させると、A 1 6 8 . 1 (161 mg 、 62 %) が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3.3 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 3 2 分、M + H⁺ = 346 . 31、NMR (400MHz, DMSO) 12.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

【 0 2 5 4】

A 1 6 8 . 2 : 1, 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - カルボン酸

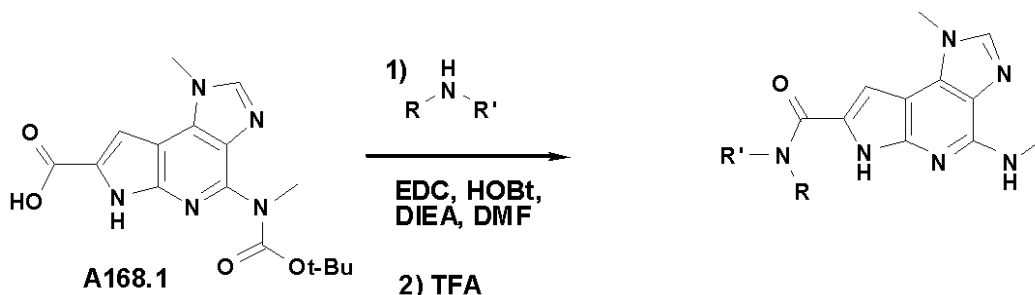
A 1 6 8 . 1 (20 mg 、 0 . 0 5 8 mmol) を、ジオキサン中 4 N の HCl (3 mL) に溶解し、得られた懸濁液を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、ジエチルエーテルで摩砕し、次いで濾過すると、A 1 6 8 (11 . 2 mg 、 88 %) が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3.3 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 0 . 8 3 分、M + H⁺ = 246 . 15。NMR (400MHz, DMSO) 8.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)。

【 0 2 5 5】

(実施例 A 1 6 9 ~ A 1 7 2)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例 A 1 6 9 ~ A 1 7 2 を調製した。

【化 1 1 8】



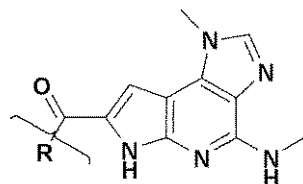
B o h d a n X T (登録商標) 反応器中の個々のウェルに、カルボン酸のジメチルホルムアミド (DMF) 0 . 2 5 M 溶液 150 μL (0 . 0 3 8 mmol ; 1 . 2 5 当量) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの DMF 1 M 溶液 37 . 5 μL (0 . 0 3 8 mmol 、 1 . 2 5 当量) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミドハイドロクロライドの 0 . 2 5 M 溶液 150 μL (0 . 0 3 8 mmol ; 1 . 2 5 当量) を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより 10 分間攪拌した。次いでアミンの DMF 0 . 2 モル溶液 150 μL (0 . 0 3 mmol ; 1 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 5 0 ; 5 当量) をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を 65 °C で 16

時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、トリフルオロ酢酸 (TFA) のジクロロメタン (DCM) 30 容量% 溶液 600 μ L を加えることにより BOC 基を除去し、反応器を 2 時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、DMF 600 μ L およびメタノール (MeOH) 600 μ L に溶解した。それぞれの反応器の全内容を STR プレートに移し、質量に基づく分画を利用する標準分取 HPLC-MS (H_2O / MeOH / 0.1% TFA、グラジエント 15 分かけて 35 ~ 90% MeOH、20 \times 100 mm 5 μ m YMC ODS-A カラム) により精製した。精製した試料を 1 : 1 / MeOH : DCE に再構成し、風袋を計測した 2.5 mL のプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物を HPLC-MS (H_2O / MeOH / 0.1% TFA) により分析した。化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離した。この方法により調製した実施例を表 A 6 に記載する。

【0256】

【表 7】

表 A 6



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A169		1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)-N-(1-メチルエチル)-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキサミド	1.76	287.51
A170		1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキサミド	1.81	327.52
A171		N-エチル-1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキサミド	1.51	273.46
A172		1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)-N-(フェニルメチル)-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキサミド	2.20	335.51

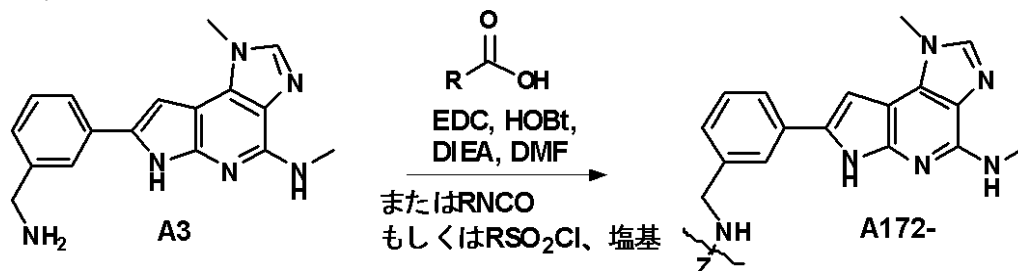
【0257】

(実施例 A 173 ~ A 213)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例 A 173 ~ A 213 を調製した。

。

【化 1 1 9】



Bohdan XT (登録商標) 反応器中の個々のウェルに、いずれかのカルボン酸のジメチルホルムアミド (DMF) 0.25 M 溶液 150 μ L (0.038 mmol; 1.25 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの DMF 1 M 溶液 37.5 μ L (0.038 mmol、1.25 当量) および N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミドハイドロクロライドの 0.25 M 溶液 150 μ L (0.038 mmol; 1.25 当量) またはイソシアネートをもしくはカルボン酸試薬と等モル比でピリジンと共にスルホニルクロリド試薬を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより 10 分間攪拌した。次いでアミンの DMF 0.2 モル溶液 150 μ L (0.03 mmol; 1 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (0.150; 5 当量) をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を 65 で 16 時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、(BOC 基を有していた) それぞれの反応器にトリフルオロ酢酸 (TFA) のジクロロメタン (DCM) 30 容量% 溶液 600 μ L を加えることにより BOC 基を除去し、反応器を 2 時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、DMF 600 μ L およびメタノール (MeOH) 600 μ L に溶解した。それぞれの反応器の全内容物を STR プレートに移し、質量に基づく分画を利用する標準分取 HPLC-MS ($\text{H}_2\text{O} / \text{MeOH} / 0.1\%$ TFA、グラジエント 15 分かけて 35 ~ 90% MeOH、20 \times 100 mm 5 μ m YMC ODS-A カラム) により精製した。精製した試料を 1 : 1 / MeOH : DCE に再構成し、風袋を計測した 2.5 mL のプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物を HPLC-MS ($\text{H}_2\text{O} / \text{MeOH} / 0.1\%$ TFA) により分析した。化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離した。この方法により調製した実施例を表 A 7 に記載する。

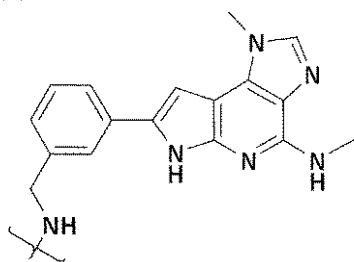
【0 2 5 8】

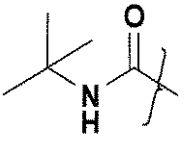
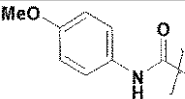
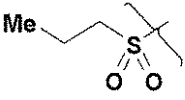
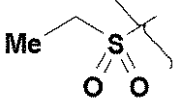
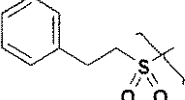
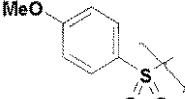
10

20

30

表 A 7



実施例	Z	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A173		N-[[3-[1, 6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N'-(1, 1-ジメチルエチル)-尿素	2. 68	406. 62
A174		N-[[3-[1, 6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N'-(4-メトキシフェニル)-尿素	2. 72	456. 56
A175		N-[[3-[1, 6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1-プロパンスルホンアミド	2. 54	413. 55
A176		N-[[3-[1, 6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-エタンスルホンアミド	2. 29	399. 55
A177		N-[[3-[1, 6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンゼンエタンスルホンアミド	2. 96	475. 49
A178		N-[[3-[1, 6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド	2. 79	477. 48

40

【表 8 - 2】

A179		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-メトキシ-ベンゼンアセトアミド	2.67	455.55
A180		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N'-(フェニルメチル)-尿素	2.69	440.57
A181		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンゼンメタンスルホンアミド	2.80	461.55
A182		4-クロロ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンゼンスルホンアミド	3.00	481.46
A183		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-4-メトキシ-ベンズアミド	2.76	441.55
A184		N-(4-クロロフェニル)-N'-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-尿素	3.10	460.49
A185		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N'-(2-フェニルエチル)-尿素	2.87	454.61
A186		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ブタンアミド	2.47	377.64

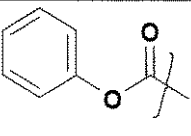
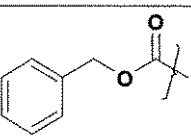
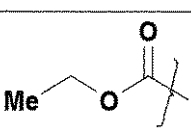
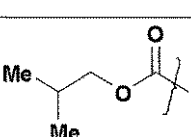
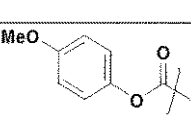
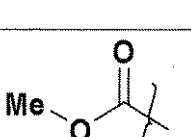
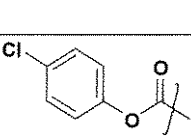
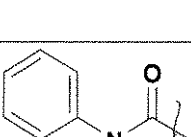
10

20

30

40

【表 8 - 3】

A187		[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-カルバミン酸, フェニルエステル	2.83	427.55
A188		[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-カルバミン酸, フェニルメチルエステル	2.95	441.55
A189		[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-カルバミン酸, エチルエステル	2.54	379.60
A190		[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-カルバミン酸, 2-メチルプロピルエステル	2.94	407.60
A191		[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-カルバミン酸, 4-メトキシフェニルエステル	2.95	457.55
A192		[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-カルバミン酸, メチルエステル	2.36	365.60
A193		[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-カルバミン酸, 4-クロロフェニルエステル	3.12	461.49
A194		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N'-フェニル-尿素	2.77	426.57

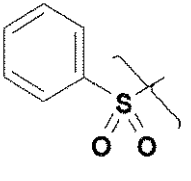
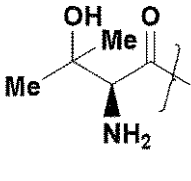
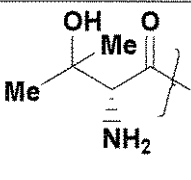
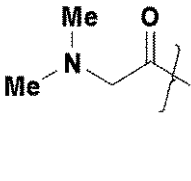
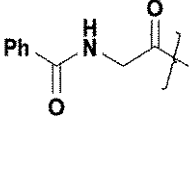
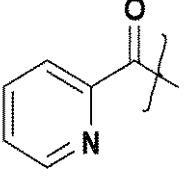
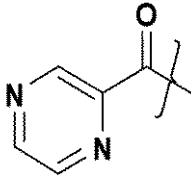
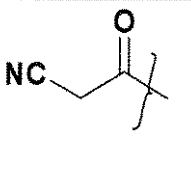
10

20

30

40

【表 8 - 4】

A195		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-ベンゼンスルホンアミド	2.75	447.53
A196		(2R)-2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド	1.96	422.59
A197		(2S)-2-アミノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-ヒドロキシ-3-メチルブタンアミド	1.96	422.62
A198		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-(ジメチルアミノ)-プロパンアミド	1.86	406.61
A199		N-[2-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]アミノ]-2-オキソエチル]-ベンズアミド	2.40	468.54
A200		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3-ピリジンカルボキサミド	2.09	412.56
A201		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-ピラジンカルボキサミド	2.37	413.55
A202		2-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-アセトアミド	2.10	374.57

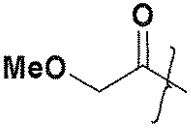
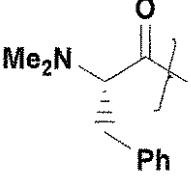
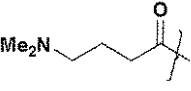
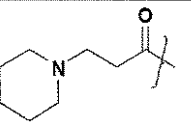
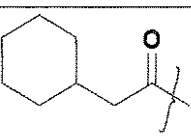
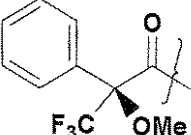
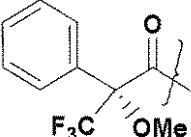
10

20

30

40

【表 8 - 5】

A203		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-メトキシ-アセトアミド	2.18	379.62
A204		(α S)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]- α -(ジメチルアミノ)ベンゼンプロパンアミド	2.34	482.56
A205		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-4-(ジメチルアミノ)-ブタンアミド	1.90	420.62
A206		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1-ピペリジンプロパンアミド	1.98	445.84
A207		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-シクロヘキサンアセトアミド	3.00	431.61
A208		(α S)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]- α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)ベンゼンアセトアミド	3.04	523.50
A209		(α R)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]- α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)ベンゼンアセトアミド	3.03	523.52

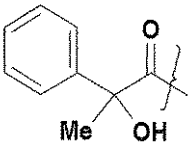
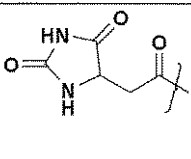
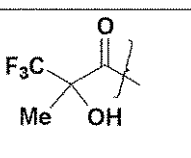
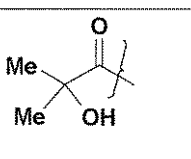
10

20

30

40

【表 8 - 6】

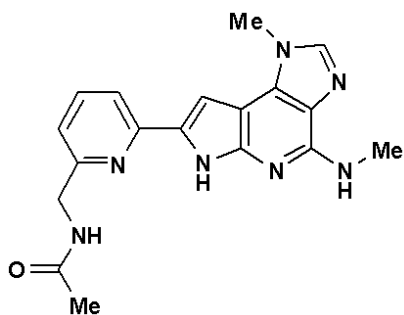
A210		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-α-ヒドロキシ-α-メチル-ベンゼンアセトアミド	2.57	455.56
A211		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジンアセトアミド	1.96	447.54
A212		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパンアミド	2.42	447.50
A213		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパンアミド	2.17	393.61

【0259】

(実施例 A 2 1 4)

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - アセトアミド

【化 1 2 0】



A 2 1 4

A 2 1 4 . 1 : 2 - ((6 - プロモピリジン - 2 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

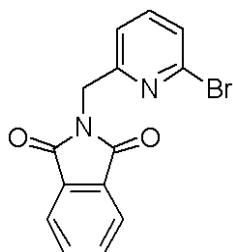
10

20

30

40

【化 1 2 1】



A 2 1 4 . 1

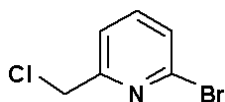
市販されている(6-ブロモピリジン-2-イル)メタノール(20.0 g、0.106 mol)、フタルイミド(20.4 g、0.138 mol)、およびトリフェニルホスフィン(36.2 g、0.138 mol)、ならびに1,1'-(アゾジカルボニル)-ジピペリジン(34.8 g、0.138 mol)の無水テトラヒドロフラン(1 L)混合物を室温で終夜攪拌した。沈殿物を真空濾過により集め、テトラヒドロフランで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、固体残渣を超音波処理しながらメタノールで摩砕した。A 2 1 4 . 1を真空濾過により集め、良く乾燥させると、24.1 gが白色固体として得られた。濾液はまだ主生成物を含んでおり、これをメタノール摩砕で第2の取得量として単離した。化合物はHPLC保持時間=2.32分(カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 x 50 mm - 4分; 溶媒A = 10% MeOH、90% H₂O、および0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH、10% H₂O、および0.1% TFA)ならびにLC/MS M⁺ = 317.15および319.15を有していた。

【0 2 6 0】

A 2 1 4 . 1の代替調製例:

A 2 1 4 . 1 a: 2-クロロメチル-6-ブロモピリジン

【化 1 2 2】



A 2 1 4 . 1 a

1000 mLの丸底フラスコをフレイム乾燥させ、次いで乾燥室素気流下に冷却した。フラスコに、市販されている6-ブロモピリジン-2-イル)メタノール(25 g、133 mmol)をジクロロメタン(300 mL)と共に加えた。窒素雰囲気下室温で攪拌しながら、塩化チオニル(14.5 mL、199.4 mmol)を7から8分かけて滴下添加した。白色沈殿物が直ちに生成し、次いで10~15分後に再溶解すると、透明な淡黄色溶液が得られた。添加から20~25分後、沈殿物が再度生成した。反応物を室温で3時間攪拌し、次いでさらに塩化チオニルのアリコート(3.5 mL)を加え、反応物を45分間攪拌した。溶液を蒸発乾固すると、A 2 1 4 . 1 aの塩酸塩が淡黄色固体として得られた(HPLC分析により95%純度)。物質をさらには精製せずに引き続く反応に使用した。化合物はHPLC保持時間=2.21分を(カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 x 50 mm - 4分; 溶媒A = 10% MeOH、90% H₂O、および0.2% H₃PO₄; 溶媒B = 90% MeOH、10% H₂O、および0.2% H₃PO₄)およびLC/MS M⁺ = 208.2(100%ピーク)を有していた。

【0 2 6 1】

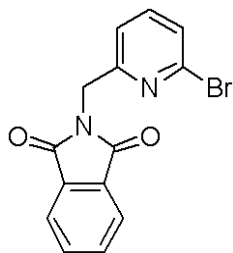
A 2 1 4 . 1 aの代替調製

6-ブロモピリジン-2-イル)メタノール(1 kg)をジクロロメタン(10 L)に溶解した。塩化チオニル(3 kg)を滴下添加し、反応混合物を室温で6時間攪拌した。TLC分析は、出発物が消失していることを示した。溶媒を減圧下に除去し、さらにジクロロメタン(2 L)で希釈し、溶媒を減圧下に除去した。粗製の生成物A 2 1 4 . 1 a(1.25 kg)はいくらか残りの溶媒を含んでいた。物質をさらには精製せずに次の工程に使用した。

【 0 2 6 2 】

A 2 1 4 . 1 : 2 - ((6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

【 化 1 2 3 】



A 2 1 4 . 1

代替調製例：

A 2 1 4 . 1 a (1 3 3 m m o l) を D M F (2 5 0 m L) に溶解し、カリウムフタルイミド (5 4 . 2 g 、 2 9 3 m m o l) を、内温が 3 0 未満に維持されるように少しずつ加えた。さらに D M F (5 0 m L) を用いて、フラスコおよびカリウムフタルイミド添加に使用した粉末漏斗をすすいだ。反応物を室温で終夜攪拌し、その後 H P L C 分析により反応が完了したことを判断した。水 (6 0 0 m L) を反応物にゆっくり加え、3 0 分攪拌後、得られた沈殿物を濾取し、水で数度 (合計 1 0 0 0 m L) 洗浄し、空気乾燥させた。得られた固体は過剰のフタルイミドと共に所望の生成物を含んでおり、水 (7 0 0 m L) に再懸濁させ、1 N の N a O H (3 m L) を加えることにより溶液を塩基性にした。2 0 分間スラリー化した後、固体を濾取し、水で数回洗浄し、空気乾燥させた。固体はまだいくつかのフタルイミドを含んでいたため、M e O H (5 0 m L) および水 (8 0 0 m L) に再懸濁させ、2 日間激しく攪拌した。固体を再度濾取し、次いで熱 M e O H (2 0 0 ~ 3 0 0 m L) 中でスラリー化し、室温に冷却し、濾過した。固体を空気乾燥させると、フタルイミド付加物である A 2 1 4 . 1 が、残っているフタルイミドと共に白色固体として得られた。物質をさらには精製せずに次の工程に使用した。

【 0 2 6 3 】

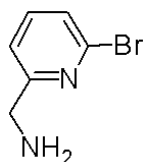
代替調製例：

カリウムフタルイミド (1 . 2 3 k g 、 6 . 0 m o l) 、炭酸カリウム (2 . 0 7 k g 、 1 5 m o l) を D M F (1 2 . 5 L) に溶解した。A 2 1 4 . 1 a をゆっくり加え、反応物を室温で終夜攪拌した。T L C 分析は出発物が消失していることを示した。生成物を濾過すると、A 2 1 4 . 1 (湿重量 2 . 5 k g 、さらには乾燥せずに次の工程に使用) が得られた。

【 0 2 6 4 】

A 2 1 4 . 2 : (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メタンアミン

【 化 1 2 4 】



A 2 1 4 . 2

A 2 1 4 . 1 の無水エタノール (4 2 0 m L) 懸濁液を 7 0 で 3 0 分間加熱した。不均一溶液に、ヒドラジン-水和物を加えた。1 分以内に、反応混合物は均一になった。反応混合物を 3 時間加熱し、その間混合物は白色固体へと固化した。さらにエタノール 1 0 0 m L を加え、混合物を濾過した。沈殿物をエタノールで良く洗浄し、濾液を一部濃縮した。真空濾過により固体を集めた。濾液を濃縮乾固し、メタノールで摩砕した。A 2 1 4 . 2 を真空濾過により集めると、1 4 . 3 g (9 3 %) が白色固体として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 0 . 3 9 5 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D

10

20

30

40

50

4.6 × 50 mm - 4分; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、および 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.1% TFA) ならびに LC/MS $M^{+1} = 187.12$ および 189.12 を有していた。

【0265】

A214.2の代替調製例:

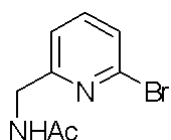
A214.1 (1.8 kg、5.7 mol) を 65 でメタノール (18 L) に懸濁させた。ヒドラジン水和物 (1.5 kg、28 mol) を 500 g のバッチで 30 分かけて加えた。15 分後、反応物は均一になり、65 で 4 時間加熱した。TLC 分析は出発物が消失していることを示した。反応混合物を冷却した。生成物を濾過し、さらにメタノールで洗浄し、メチル t - ブチルエーテルと共に攪拌し、濾過し、乾燥させると、A214.2 (800 g、75%) が得られた。

10

【0266】

A214.3: N - ((6 - ブロモピリジン - 2 - イル)メチル)アセトアミド

【化125】



A214.3

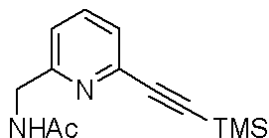
A214.2 (14.3 g、76.5 mmol) およびピリジン (14.3 mL) の無水テトラヒドロフラン (250 mL) 混合物に、無水酢酸 (14.3 mL) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、油状残渣をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮し、続いて減圧下に乾燥させると、A214.3 (16.3 g、93%) が灰白色固体として得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 0.987 分 (カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 × 50 mm - 4分; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、および 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.1% TFA) ならびに LC/MS $M^{+1} = 229.10$ および 231.10 を有していた。

20

【0267】

A214.4: N - ((6 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン - 2 - イル)メチル)アセトアミド

【化126】



A214.4

A214.3 (8.0 g、34.9 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムII (1.47 g、2.09 mmol)、およびヨウ化銅 (0.332 g、1.75 mmol) の窒素で良く脱気した無水ジメチルホルムアミド (90 mL) 混合物に、トリメチルシリルアセチレン (7.4 mL、52.4 mmol) 続いてトリエチルアミン (24.3 mL、0.175 mol) を加えた。反応混合物を油浴中 75 で浸し、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、メタノールのジクロロメタン (2% ~ 5%) 混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A214.4 (7.42 g、86%) が赤褐色粘稠油として得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 2.42 分 (カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 × 50 mm - 4分; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、および 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.1% TFA) および LC/MS $M^{+1} = 247.20$ を有していた。

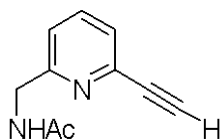
40

50

【0268】

A 2 1 4 . 5 : N - ((6 - エチニルピリジン - 2 - イル) メチル) アセトアミド

【化127】



A 2 1 4 . 5

A 2 1 4 . 4 (4 . 9 6 g、2 0 . 1 m m o l) および触媒の炭酸カリウム (0 . 2 9 5 g、2 . 1 3 m m o l) の無水メタノール (5 0 m L) 混合物を室温で10分間攪拌した。残った炭酸カリウムを真空濾過により除去し、濾液を減圧下に濃縮した。メタノールのジクロロメタン (2 % ~ 5 %) 混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 2 1 4 . 5 (2 . 6 4 g、7 5 %) が黄褐色固体として得られた。化合物はHPLC保持時間 = 0 . 6 0 2 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 × 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および LC / MS M⁺ = 1 7 5 . 2 0 を有していた。

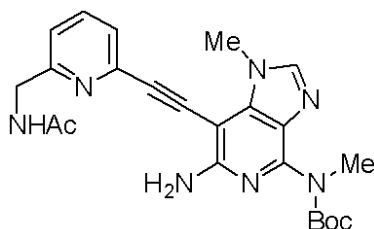
10

【0269】

A 2 1 4 . 6 t e r t - ブチル 7 - ((6 - (アセトアミドメチル) ピリジン - 2 - イル) エチニル) - 6 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ - [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

20

【化128】



A 2 1 4 . 6

A 2 1 4 . 5 (1 . 0 0 g、5 . 7 4 m m o l)、t e r t - ブチル 6 - アミノ - 7 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート (1 . 7 8 g、4 . 4 2 m m o l)、ジクロロピス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウム II (0 . 1 8 6 g、0 . 2 6 5 m m o l)、およびヨウ化銅 (0 . 0 4 2 g、0 . 2 2 1 m m o l) の窒素で良く脱気した無水ジメチルホルムアミド (1 2 m L) 混合物に、ジイソプロピルアミン (1 5 m L、0 . 1 1 1 m o l) を加えた。反応混合物を油浴中 7 5 ° で浸し、45分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、メタノールのジクロロメタン (5 % ~ 8 %) 混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 2 1 4 . 6 (1 . 8 8 g、9 5 %) が黄褐色固体として得られた。化合物はHPLC保持時間 = 2 . 1 3 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 × 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および LC / MS M⁺ = 4 5 0 . 3 5 を有していた。

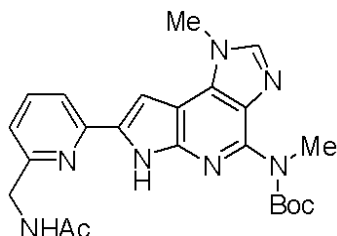
30

40

【0270】

A 2 1 4 . 7 : t e r t - ブチル 7 - (6 - (アセトアミドメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 1 2 9】



A 2 1 4 . 7

A 2 1 4 . 6 (1 . 9 5 g、4 . 3 4 m m o l) の無水ジメチルアセトアミド 2 5 m L 溶液に、窒素下カリウム *tert* - ブトキシドのテトラヒドロフラン 1 . 0 M 溶液 (4 . 8 m L、4 . 7 7 m m o l) を加え、反応混合物を 1 0 分間加熱した。2 度目の 4 . 8 m L を加え、さらに 1 0 分後反応はまだ完了していなかった。3 度目の等量を加え、反応混合物を 1 0 分間撹拌した。H P L C および T L C により、反応は完了していた。溶媒を減圧下に除去し、メタノールのジクロロメタン 5 % 混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 2 1 4 . 7 (0 . 7 8 0 g) が黄色固体として、および 1 (0 . 2 8 4 g) が黄色固体として得られた。合わせた生成物は > 5 5 % 収率を示した。化合物 (1 G) は H P L C 保持時間 = 2 . 2 0 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 × 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺ = 4 5 0 . 3 7 を有していた。

10

20

【 0 2 7 1】

A 2 1 4 . 8 : N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - アセトアミド

A 2 1 4 . 7 (0 . 3 9 4 g、0 . 8 7 6 m m o l) のトリフルオロ酢酸 (1 4 m L) 溶液を室温で 1 0 分間撹拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、硫酸ナトリウムが残って山吹色となり、酢酸エチル、続いてジクロロメタン中メタノール 5 % 混合物で続けて洗浄して色を除去した。合わせた有機層を濃縮し、ジクロロメタン中 5 % メタノールを用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A 2 1 4 (2 7 5 g、9 0 %) が黄色固体として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 1 . 7 3 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 × 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺ = 3 5 0 . 3 5 を有していた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.98 (s, 3 H) 2.98 (d, J=4.83 Hz, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 4.40 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 6.69 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=7.47 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.67 - 7.75 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 8.56 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 11.77 (s, 1 H)

30

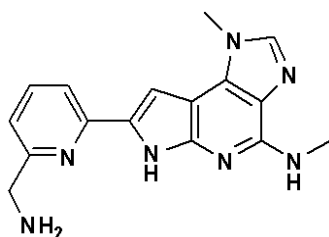
【 0 2 7 2】

(実施例 A 2 1 5)

7 - [6 - (アミノメチル) - 2 - ピリジニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

40

【化 1 3 0】



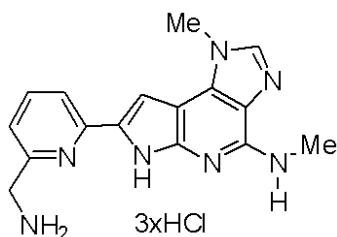
A 2 1 5

A 2 1 4 (0 . 1 6 8 g、0 . 4 8 1 m m o l)、n - ブタノール (3 m L)、および濃塩酸 (2 m L) の混合物を、マイクロ波中 1 5 0 で 3 0 分間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と 1 N 水酸化ナトリウム水溶液との混合物で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、A 2 1 5 (0 . 0 2 8 g) が黄色固体として得られた。さらなる生成物が水層にまだあった。酢酸エチルとジクロロメタンでさらに抽出すると、さらに A 2 1 5 (8 8 m g) が得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 1 . 6 6 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 × 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺ = 3 0 8 . 3 3 を有していた。¹H NMR (400 MHz, C DCl₃) ppm 1.68 (brs, 2 H) 3.18 (d, J=5.27 Hz, 3 H) 3.94 (d, J=4.39 Hz, 2 H) 3.97 - 4.02 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 5.54 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 2 H) 7.49 - 7.53 (m, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 2 H) 9.86 (s, 1 H)

【 0 2 7 3】

A 2 1 5 . 1 : 7 - (6 - (アミノメチル) ピリジン - 2 - イル) - N , 1 - ジメチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン 3 塩酸塩

【化 1 3 1】



A 2 1 5 . 1 - 3 塩酸塩

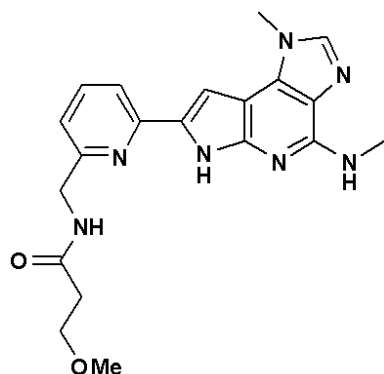
A 2 1 4 (1 . 6 0 g、3 . 5 5 m m o l)、無水エタノール (3 0 m L)、および濃塩酸 (3 0 m L) の混合物を 8 0 で 7 時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、減圧下に良く乾燥させると、A 2 1 5 - 3 塩酸塩 (1 . 4 8 g、1 0 0 %) が黄色固体として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 1 . 2 3 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 × 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺ = 3 0 8 . 3 5 を有していた。

【 0 2 7 4】

(実施例 A 2 1 6)

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - 3 - メトキシ - プロパンアミド

【化 1 3 2】



A 2 1 6

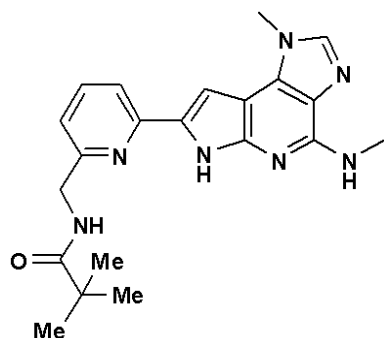
A 2 1 5 (0 . 0 2 0 g、0 . 0 6 5 m m o l)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 0 1 9 g、0 . 0 9 8 m m o l)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 0 1 3 g、0 . 0 9 8 m m o l)、およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 3 4 m L、0 . 1 9 5 m m o l) の無水ジメチルホルムアミド (2 m L) 混合物に、3 - メトキシプロピオン酸 (9 . 2 0 μ L、0 . 0 9 8 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した (~ 3 時間後、反応混合物は均一になった)。溶媒を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。圧力下濃縮し、続いて 5 % メタノールのジクロロメタン混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A 2 1 6 (0 . 0 1 8 g、6 9 %) が黄色固体として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 1 . 8 4 分 (カラム : Chromolith Speed ROD 4 . 6 x 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S $M^{+1} = 3 9 4 . 3 7$ を有していた。¹H NMR (4 0 0 M H z、C D C l₃) ppm 2.62 (t, J=7.15 H z, 2 H) 3.15 (d, J=6.60 H z, 3 H) 3.54 (s, 3 H) 3.78 (t, J=7.15 H z, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 4.56 (d, J=6.10 H z, 2 H) 5.49 - 5.54 (m, 1 H) 6.96 - 6.98 (m, 2 H) 7.51 - 7.58 (m, 3 H) 9.98 (s, 1 H)

【 0 2 7 5 】

(実施例 A 2 1 7)

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - 2 , 2 - ジメチル - プロパンアミド

【化 1 3 3】



A 2 1 7

A 2 1 5 (0 . 0 2 0 g、0 . 0 6 5 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 0 4 5 m L、0 . 3 2 6 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 混合物に、トリメチルアセチルクロリド (9 . 0 0 μ L、0 . 0 7 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。圧力下に濃縮すると、A 2 1 7 (0 . 0 2 0 g、8 0 %) が黄色固体として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 2 . 1 1 分 (カラム : Chromolith S p

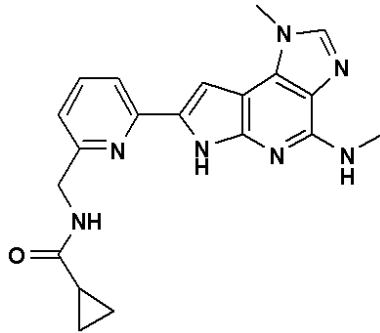
Speed ROD 4.6 × 50 mm - 4 分 ; 溶媒 A = 10 % MeOH、90 % H₂O、および 0.1 % TFA ; 溶媒 B = 90 % MeOH、10 % H₂O、および 0.1 % TFA) および LC/MS M⁺ = 392.42 を有していた。

【0276】

(実施例 A218)

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - シクロプロパンカルボキサミド

【化134】



A218

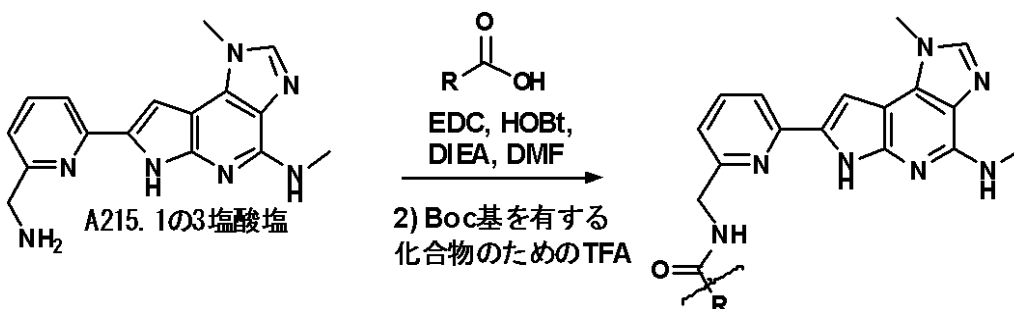
A215 (0.020 g、0.065 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.019 g、0.098 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.013 g、0.098 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.034 mL、0.195 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (2 mL) 混合物に、シクロプロピルカルボン酸 (8.00 μL、0.098 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。圧力下に濃縮し、続いて 5 % メタノールのジクロロメタン混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A218 (0.012 g、50 %) が黄色固体として得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 1.99 分 (カラム : Chromolith Speed ROD 4.6 × 50 mm - 4 分 ; 溶媒 A = 10 % MeOH、90 % H₂O、および 0.1 % TFA ; 溶媒 B = 90 % MeOH、10 % H₂O、および 0.1 % TFA) および LC/MS M⁺ = 376.40 を有していた。

【0277】

(実施例 A219 ~ A245)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例 A219 ~ A245 を調製した。

【化135】



Bohdan XT (登録商標) 反応器中の個々のウェルに、いずれかのカルボン酸のジメチルホルムアミド (DMF) 0.25 M 溶液 150 μL (0.038 mmol ; 1.25 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの DMF 1 M 溶液 37.5 μL (0.038 mmol、1.25 当量) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミドハイドロクロライドの 0.25 M 溶液 150 μL (0.038 mmol ; 1.25 当量) またはイソシアネートをもしくはカルボン酸試薬と等モル比でピリジンと共に

10

20

30

40

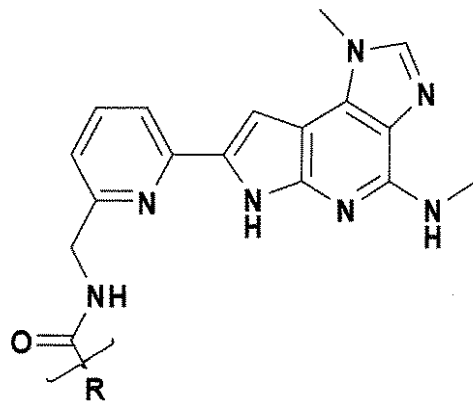
50

スルホニルクロリド試薬を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより10分間攪拌した。次いでアミンのDMF 0.2モル溶液150 μ L (0.03mmol; 1当量)およびジイソプロピルエチルアミン(0.150; 5当量)をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を65で16時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、(BOC基を有していた)それぞれの反応器にトリフルオロ酢酸(TFA)のジクロロメタン(DCM)30容量%溶液600 μ Lを加えることによりBOC基を除去し、反応器を2時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、DMF 600 μ Lおよびメタノール(MeOH)600 μ Lに溶解した。それぞれの反応器の全内容物をSTRプレートに移し、質量に基づく分画を利用する標準分取HPLC-MS(H₂O/MeOH/0.1%TFA、グラジエント15分かけて35~90%MeOH、20 \times 100mm 5 μ m YMC ODS-Aカラム)により精製した。精製した試料を1:1/MeOH:DCEに再構成し、風袋を計測した2.5mLのプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物をHPLC-MS(H₂O/MeOH/0.1%TFA)により分析した。化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離した。この方法により調製した実施例を表A8に記載する。

【0278】

【表9-1】

表A8



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A219		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-1,2,3-チアジアゾール-4-カルボキサミド	2.22	420.48
A220		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタンアミド	2.06	408.58
A221		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド	2.37	434.53

10

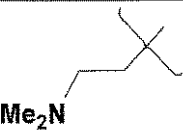
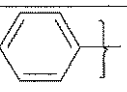
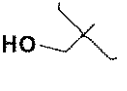
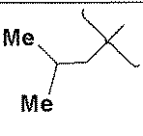
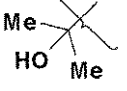
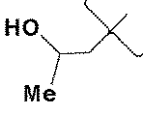
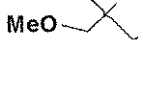
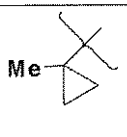
20

30

40

50

【表 9 - 2】

A222		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-3-(ジメチルアミノ)-プロパンアミド	1.70	407.59
A223		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-ベンズアミド	2.44	412.55
A224		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-ヒドロキシ-アセトアミド	1.71	366.56
A225		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-3-メチル-ブタンアミド	2.43	392.61
A226		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパンアミド	1.91	394.56
A227		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-3-ヒドロキシ-ブタンアミド	1.85	394.60
A228		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-メトキシ-アセトアミド	1.95	380.60
A229		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-1-メチル-シクロプロパンカルボキサミド	2.20	390.61

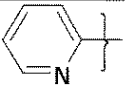
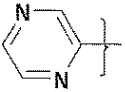
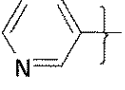
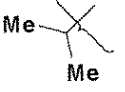
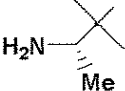
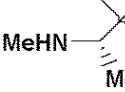
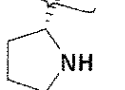
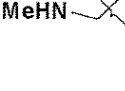
10

20

30

40

【表 9 - 3】

A230		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-ピリジンカルボキサミド	2.35	413.55
A231		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-ピラジンカルボキサミド	2.16	414.55
A232		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-3-ピリジンカルボキサミド	1.93	413.56
A233		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-メチル-プロパンアミド	2.10	378.29
A234		(2S)-2-アミノ-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]プロパンアミド	2.37	379.32
A235		(2S)-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-(メチルアミノ)プロパンアミド	4.32	391.12
A236		(2S)-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-ピロリジンカルボキサミド	2.49	405.40
A237		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-(メチルアミノ)-アセトアミド	1.59	378.97

10

20

30

40

【表 9 - 4】

A238		(2R)-2-アミノ-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]プロパンアミド	2.47	379.19
A239		(2R)-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-(メチルアミノ)プロパンアミド	1.60	393.26
A240		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-シクロペンタンアセトアミド	2.74	418.36
A241		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-シクロヘキサンカルボキサミド	2.69	418.38
A242		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-メチルブタンアミド	2.35	392.38
A243		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-メチルペンタンアミド	2.59	406.35
A244		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-4-メチルペンタンアミド	2.70	406.38
A245		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-ペンタンアミド	2.50	392.38

【 0 2 7 9 】

実施例 A 2 2 8 の代替調製例

10

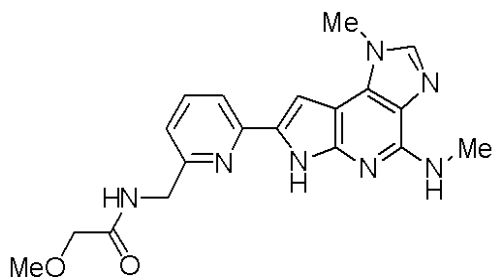
20

30

40

50

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - 2 - メトキシ - アセトアミド
【化 1 3 6】



10

A 2 2 8

A 2 1 5 . 1 - 3 塩酸塩 (1 . 1 5 g 、 2 . 7 6 m m o l) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 7 9 4 g 、 4 . 1 4 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 5 5 9 g 、 4 . 1 4 m m o l) 、 およびジイソプロピルエチルアミン (2 . 9 0 m L 、 1 6 . 6 m m o l) の無水ジメチルホルムアミド (5 0 m L) 混合物に、メトキシ酢酸 (0 . 3 2 0 m L 、 4 . 1 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 8 0 °C で 2 0 分間攪拌した。最初の 5 分で、懸濁液は均一になった。溶媒を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。圧力下に濃縮し、続いてメタノールのジクロロメタン混合物 (2 % ~ 5 %) を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A 2 2 8 (0 . 8 9 0 g 、 8 5 %) が黄茶褐色固体として得られた。固体をメタノールで摩砕すると、A 2 2 8 (0 . 6 6 0 g) が黄色固体として得られた。濾液をシリカゲル上で再精製すると、さらに A 2 2 8 (0 . 1 9 1 g) が得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 1 . 8 1 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 × 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H 、 9 0 % H₂O 、 および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H 、 1 0 % H₂O 、 および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺ = 3 8 0 . 3 3 を有していた。

20

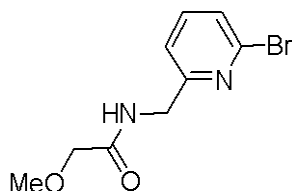
【 0 2 8 0 】

30

実施例 A 2 2 8 の代替調製例

A 2 2 8 . 1 : N - ((6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メトキシアセトアミド

【化 1 3 7】



40

A 2 2 8 . 1

6 - ブロモ - 2 - ピリジンメタンアミン塩酸塩 (市販されているか、または A 2 1 4 . 2 として調製) (5 . 0 0 g 、 2 2 2 . 4 m m o l) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (6 . 4 4 g 、 3 3 . 6 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (4 . 5 4 g 、 3 3 . 6 m m o l) 、 およびジイソプロピルエチルアミン (1 6 . 0 m L 、 8 9 . 6 m m o l) の無水ジメチルホルムアミド (1 0 0 m L) 混合物に、メトキシ酢酸 (2 . 6 0 m L 、 3 3 . 6 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで減圧下に濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下に除去し、残渣を最小量の酢酸エチル (完全に溶解するために過不足ない) に溶解し、シリカ

50

ゲルパッドで蓋をしたセライトパッドを含む焼結ガラス漏斗に仕込み、酢酸エチルでフラッシュすると、A 2 2 8 . 1 (1 9 . 0 g、9 8 %) が白色固体として得られた。化合物はHPLC保持時間 = 1 . 1 5 分 (カラム : Chromolith SpeedROD 4 . 6 × 5 0 mm - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % MeOH、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % TFA ; 溶媒 B = 9 0 % MeOH、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % TFA) ならびに LC / MS M⁺ = 2 5 9 . 1 2 および 2 6 1 . 1 2 を有していた。

【 0 2 8 1 】

精製に関する代替方法として、ジオキサン中 4 N 塩酸 (2 8 mL) を、粗製の反応生成物 A 2 2 8 . 1 (~ 2 8 g) のエーテル (4 0 0 mL) 溶液に加えた。濾過し、減圧下に乾燥させると、A 2 2 8 . 1 (2 3 . 6 g) が塩酸塩として得られた。

10

【 0 2 8 2 】

A 2 2 8 . 1 の代替調製例

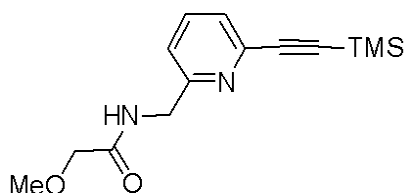
無水ジメチルホルムアミド (1 . 6 L) 中の A 2 1 4 . 2 (8 0 0 g、4 . 2 7 mol、2 × 4 0 0 g バッチとして処理)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 . 2 2 kg、6 . 4 mol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8 6 6 g、6 . 4 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (8 3 0 g、6 . 4 mol) に、メトキシ酢酸 (5 7 8 g、6 . 4 mol) を加えた。反応混合物を 7 0 °C で 1 時間加熱した。反応物の TLC 分析は、出発物が消失していることを示した。溶媒を減圧下に除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下に除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 2 2 8 . 1 (6 5 0 g) が得られた。

20

【 0 2 8 3 】

A 2 2 8 . 2 : 2 - メトキシ - N - ((6 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) メチル) アセトアミド

【 化 1 3 8 】



30

A 2 2 8 . 2

A 2 2 8 . 1 の塩酸塩 (1 3 . 0 g、4 4 . 0 mmol) [HCl 塩が反応に必要なのではない]、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム II (1 . 8 5 g、2 . 6 4 mmol)、およびヨウ化銅 (0 . 5 0 3 g、2 . 6 4 mmol) の、溶液に窒素を吹き込むことにより脱気した無水ジメチルホルムアミド (1 2 5 mL) 混合物に、トリメチルシリルアセチレン (9 . 3 0 mL、6 6 . 0 mmol) を注射器により加え、続いてジイソプロピルアミン (1 5 4 mL、1 . 1 0 mol) をカヌーレにより加えた。反応混合物を 8 0 °C の油浴中に浸し、3 0 分間攪拌した。室温に冷却した後、真空濾過により塩を除去し、ジメチルホルムアミドで洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をエーテルに溶解し、もう一度濾過してさらに塩を除去した。濾液を濃縮し、5 0 % 酢酸エチルのヘキサン混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物 A 2 2 8 . 2 (1 1 . 4 3 g、9 4 %) が薄黄褐色固体として得られた。化合物はHPLC保持時間 = 2 . 5 5 分 (カラム : Chromolith SpeedROD 4 . 6 × 5 0 mm - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % MeOH、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % TFA ; 溶媒 B = 9 0 % MeOH、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % TFA) および LC / MS M⁺ = 2 7 7 . 3 2 を有していた。

40

【 0 2 8 4 】

A 2 2 8 . 2 の代替調製例 :

溶液に 3 0 分間窒素を吹き込むことにより脱気した無水ジメチルホルムアミド (7 L)

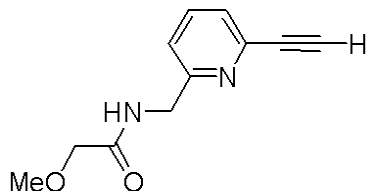
50

中の A 2 2 8 . 1 (6 5 0 g、2 . 5 m o l)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム II (8 7 g、0 . 1 2 5 m o l)、およびヨウ化銅 (2 3 . 8 g、0 . 1 2 5 m m o l) に、トリメチルシリルアセチレン (9 . 3 0 m L、6 6 . 0 m m o l) およびジイソプロピルアミン (8 . 6 L) を加え、反応混合物を 8 0 で予め加熱しておいた油浴中に直ちに置いた。反応混合物を 8 0 で 1 時間攪拌した。T L C 分析は、出発物が消失していることを示した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 2 2 8 . 2 (2 8 0 g、4 0 %) が黄褐色固体として得られた。

【 0 2 8 5 】

A 2 2 8 . 3 : N - ((6 - エチニルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メトキシアセトアミド

【 化 1 3 9 】



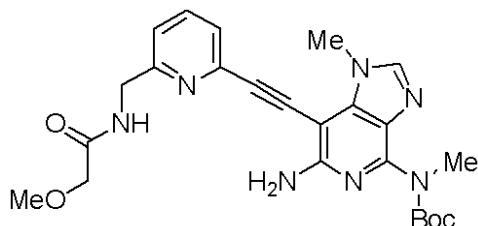
A 2 2 8 . 3

A 2 2 8 . 2 (2 5 . 0 g、9 0 . 4 m m o l) および触媒量の炭酸カリウム (1 . 3 8 g、9 . 9 5 m m o l) の無水メタノール (3 5 0 m L) 混合物を 1 5 分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濾過し、濾液を濃縮し、高真空ポンプで ~ 1 5 分間さらに乾燥させた。残渣を少量の 2 % メタノールのジクロロメタン混合物に溶解し、シリカゲル (~ 2 0 0 g ~ 2 m L / g) のパッドおよび砂のパッドで蓋をしたセライトパッドを含む 2 L の粗い焼結ガラス漏斗に仕込んだ。ジクロロメタン中 2 % メタノールで生成物をフラッシュすると、H P L C により分析される 3 種のフラクションが得られた : A) 5 0 0 m L - 生成物無し (透明)、B) 1 8 0 0 m L - 生成物 (黄色)、および C) 1 0 0 0 m L - 生成物無し (淡黄色)。フラクション B を減圧下に濃縮すると、A 2 2 8 . 3 (1 7 . 9 3 g、9 7 %) が薄オレンジ色固体として得られ、これを乳鉢と乳棒で粉末化すると、薄黄褐色固体が得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 0 . 8 2 0 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 x 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺ = 2 0 5 . 2 4 を有していた。¹H NMR (4 0 0 M H z、DMSO) ppm 3.34 (s, 3 H) 3.88 (s, 2 H) 4.32 (s, 1 H) 4.36 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.77 (t, J=7.88 Hz, 1 H) 8.43 (t, J=5.85 Hz, 1 H)

【 0 2 8 6 】

A 2 2 8 . 4 : t e r t - ブチル 6 - アミノ - 7 - ((6 - ((2 - メトキシアセトアミド) メチル) ピリジン - 2 - イル) エチニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【 化 1 4 0 】



A 2 2 8 . 4

2 5 0 m L の滴下漏斗を装着した 1 L の 3 ッ口丸底フラスコに、窒素下 t e r t - ブチル 6 - アミノ - 7 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 -

10

20

30

40

50

イル(メチル)カーバメート(25 g、62.0 mmol)、A228.3(16.0 g、78.1 mmol)、ジクロロビス-(トリフェニル-ホスフィン)-パラジウム(II)(2.61 g、3.72)、およびヨウ化銅(0.590 g、3.10 mmol)を加えた。混合物に、注射器により無水ジメチルホルムアミド170 mLを加えた。出口ニードルを取り付け、素早く攪拌しながら窒素気流で15分間混合物を良くフラッシュした。窒素の出口をはずし、窒素の正圧下で反応混合物を維持した。ジイソプロピルアミン(200 mL、1.43 mol)をカヌーレにより5分かけて滴下漏斗に加えた。次いでジイソプロピルアミンを反応混合物に~0.5分で加えた。完了時、反応混合物を98度の油浴に直ちに浸し、油浴を~85に冷却し、反応混合物を85で45分間攪拌した。~1~2分後、反応混合物は暗色に着色した。HPLC分析は、およそ5%のヨード出

10

【0287】

少量のジメチルホルムアミドのみが残るまで、反応混合物を減圧下に濃縮した(全容量=64 mL)。暗色残渣を酢酸エチル~800 mLで希釈し、2 Lの分液漏斗に注ぎ入れた。均一溶液を10%塩化リチウム水溶液~400 mLで洗浄した。洗浄完了後、生成物が有機層から結晶化し始めた。生成物を15分間沈殿させ、水層を排出させた。600 mL焼結ガラス漏斗(中間の間隙率)により有機層を濾過し、沈殿物を酢酸エチル~400 mLで洗浄した。この間、第2の取得量が水層で生成した。水性混合物を酢酸エチルで希釈し、既に述べたように濾過すると、さらなる生成物が得られた。HPLCにより両者の純度は等しかったので両者を合わせ、減圧乾燥させ、ジクロロメタン(~800 mL)で希釈した(超音波処理および穏やかな加熱が必要であった)。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液~300 mLで溶液を洗浄し、有機層を集めた。水層をジクロロメタン(2x200 mL)で抽出し、合わせた有機層(~1200 mL)を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、A228.4(21.3 g、72%)が薄茶褐色固体として得られた(HPLC AP=>99%)。

20

【0288】

濾液を10%塩化リチウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。水層を酢酸エチル(3回)で抽出し、有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。前述の濾過からの焼結ガラス漏斗を50%メタノールのジクロロメタン混合物ですすいだ。すべての3種の有機層を合わせ、減圧下に濃縮すると、茶褐色-黒色発泡性半固体が得られた。混合物を2つの等量に分け、メタノールの酢酸エチル混合物(詰めるまで5%、仕込むまで5%、実行するまで5%および10%)を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによりそれぞれを精製した。合わせたフラクションより、生成物3.78 g(12.7%)が暗黄色固体として得られた(HPLC AP>99%)。

30

【0289】

A228.4の粗製物量は、薄茶褐色固体として25.1 g(85%)であった。化合物(21.3 g)を、超音波処理をしながらイソプロピルアルコール(100 mL)およびメタノール~4~5 mLに溶解すると、暗色均一溶液になった。溶解1分以内に、溶液から生成物が結晶化してきた。混合物を室温で終夜攪拌し、600 mLの焼結ガラス漏斗(中間の間隙率)を通して濾過した。カラムを通した物質(3.78 g)を同様の方法で再結晶化した。得られた固体をイソプロピルアルコールで洗浄し、減圧下に良く乾燥させると、A228.4(19.6 g、淡黄色)が得られた。黒色均一濾液を合わせ、減圧下に濃縮すると、茶褐色固体が得られた(HPLC AP>98%)。化合物はHPLC保持時間=2.21分(カラム:Chromolith Speed ROD 4.6x50 mm-4分;溶媒A=10%MeOH、90%H₂O、および0.1%TFA;溶媒B=90%MeOH、10%H₂O、および0.1%TFA)およびLC/MS M⁺=380.26を有していた。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.31(s, 9 H) 3.20(s, 3 H) 3.36(s, 3 H) 3.90(s, 2 H) 4.03(s, 3 H) 4.41(d, J=6.05 Hz, 2 H) 6.20(s, 2 H) 7.24(d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.65(d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.80(t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.9

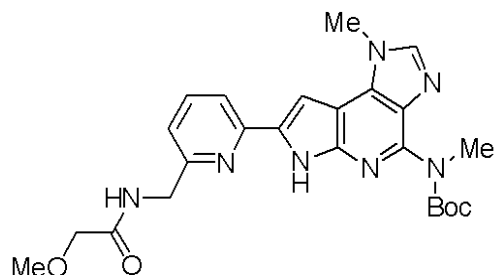
40

50

7 (s, 1 H) 8.42 (t, J=6.05 Hz, 1 H).

【0290】

A228.5: tert-ブチル7-(6-((2-メトキシアセトアミド)メチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル(メチル)カーバメート
【化141】



A228.5

アセチレン中間体(10.0g、20.9mmol)を含む250mLの丸底フラスコに、窒素下攪拌せずにカヌーレにより無水ジメチルアセトアミド(100mL)を加えた。出口ニードルを取り付け、窒素気流で1分間混合物をフラッシュした。次いで溶液が均一になるまで(〜0.5〜1分)混合物を超音波処理した。出口ニードルを取り付け、窒素気流下室温で20分間反応混合物を攪拌し、次いで85℃での油浴に浸した。5分後、出口をはずし、窒素の正圧下さらに10分間、均一混合物を85℃で攪拌して、完全に平衡とした。カリウムtert-ブトキシド(22.9mL、22.9mmol、1.1当量)を注射器により15〜30秒かけて加えた。15分後、第2の1.1当量(22.9mL、22.9mmol)を加え、反応混合物を15分間攪拌し、その間生成物が溶液から沈殿してきた。反応混合物はTLCにより完了しており、室温に冷却した。混合物を氷浴で冷却し、水20mLでゆっくりクエンチすると、均一溶液が得られ、これをさらに水80mLと共に1Lの分液漏斗に移した。水性混合物をジクロロメタン300mLで抽出した。水層をジクロロメタン3×100mLで再抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮し、続いてメタノールのジクロロメタン混合物(2%〜5%)を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A228.5(8.70g、87%)が淡黄色固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.30 (s, 9 H) 3.30 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 3.94 - 3.96 (m, 2 H) 4.10 - 4.12 (m, 3 H) 4.49 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 7.17 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.92 Hz, 1 H) 7.83 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.89 - 7.92 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.53 (t, J=5.91 Hz, 1 H) 12.38 (d, J=1.92 Hz, 1 H) (生成物混合物は、A228を〜8%含んでいた)。

【0291】

A228.6: N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-メトキシ-アセトアミド

A228.5(0.781g、1.63mmol)のトリフルオロ酢酸(10mL)溶液を室温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、定量的収率で生成物が黄色固体として得られた。物質をメタノールで摩砕し、減圧濾過すると、A228(0.532g、91%)が黄色固体として得られた。融点263℃。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.98 (d, J=4.95 Hz, 3 H) 3.37 (s, 3 H) 3.94 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 4.44 (d, J=5.77 Hz, 2 H) 6.67 (q, J=4.58 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 8.53 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 11.71 (s, 1 H)

【0292】

A 2 2 8 の代替調製例

氷水浴中で冷却した A 2 2 8 . 5 (1 6 . 0 g 、 3 3 . 4 m m o l) を含む 2 5 0 m L 丸底フラスコに、トリフルオロ酢酸 (1 0 0 m L) をゆっくり加えた。添加完了後、氷浴を除去し、均一反応混合物を 2 0 分間攪拌した。H P L C 分析により反応は完了していた。全容量が 6 1 g になるまで反応混合物を濃縮し、攪拌子を加え、残渣を氷水浴で冷却した。攪拌混合物に、1 : 1 水酸化アンモニウムの水溶液をゆっくり加えた。p H が 9 ~ 1 0 の間になった時点 (1 : 1 水酸化アンモニウム / 水溶液 ~ 1 6 0 m L) で、生成物が溶液から沈殿してきた。混合物を室温で 4 5 分間攪拌し、さらに 1 : 1 水酸化アンモニウム / 水溶液 (1 0 0 m L) で焼結ガラス漏斗 (3 5 0 m L 、 中間の間隙率) を通して濾過し、1 : 1 水酸化アンモニウム / 水溶液 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄した。得られた灰白色ケーキを終夜空気乾燥させた。固体を 1 L 丸底フラスコに移し、メタノール (~ 5 0 0 m L) で希釈し、1 5 分間超音波処理し、減圧下に濃縮した。超音波処理手順の間、懸濁液は灰白色から黄色へ変色した。この手順はさらに 2 回繰り返した。得られた固体をメタノール (~ 1 0 0 m L) で希釈し、減圧下に濾過し、メタノール (~ 5 0 m L) で洗浄し、減圧下に良く乾燥させると、A 2 2 8 (1 2 . 0 g 、 9 5 %) が黄色固体として得られた。

【 0 2 9 3 】

A 2 2 8 の代替調製例

機械攪拌機を装着した 2 0 0 0 m L 3 ッ口丸底フラスコに、窒素下 A 2 2 8 - メタンサルホン酸塩 (6 7 g) および H_2O (6 7 0 m L) を仕込んだ。この溶液に、0 で NH_4OH 水溶液 (7 N 、 1 3 4 m L) を 3 0 分かけて滴下添加した。中和している間、色がオレンジ色から黄色へ、次いで無色に変化した。溶液を 0 でさらに 9 0 分間攪拌し、固体が生成した。スラリー液を濾過し、固体を H_2O (2 × 1 5 0 m L) で洗浄し、4 5 で 4 8 時間真空乾燥させると、A 2 2 8 が薄黄色固体として得られた (H P L C により 9 9 . 7 % 純度の生成物 3 3 . 2 g)。

【 0 2 9 4 】

表 1 に記載し、図 1 に示した単結晶 X 線構造により、構造を確かめた。

【 0 2 9 5 】

【表 1 0】

表 1 . 結晶形の構造および性質

形状	溶媒: Z' として のサイト	溶媒: 重量%	高熱期 (°C)	Z'	V _m	sg	d _{calc} g/cc	T (°C)	R
N-1	なし	0.0	265~280 (m)	1	460	P2 ₁ /c	1.370	25	.055

A 2 2 8 モノ - H C l 塩

A 2 2 8 (2 . 4 3 g 、 6 . 4 0 m m o l) のジクロロメタン (8 0 m L) および無水メタノール (2 0 m L) 均一溶液に、4 M 塩酸のジオキサン溶液 (1 . 7 6 m L 、 7 . 0 4 m m o l) を室温で加えた。反応混合物は直ちにオレンジ色に変色し、徐々に濁ってきた。1 5 分後、反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、この間に塩が黄色固体として溶液から沈殿してきた。残渣をメタノール (~ 7 5 ~ 1 0 0 m L) で希釈し、懸濁液を 5 分間超音波処理し、次いでヒートガンでさらに 5 分間穏やかに加熱した。攪拌子を加え、懸濁液を終夜攪拌した。沈殿物を真空濾過により集め、メタノールで洗浄し、減圧下に良く乾燥させると、A 2 2 8 の H C l 塩 (2 . 4 1 g 、 9 0 %) が黄色固体として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 1 . 8 7 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 × 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H 、 9 0 % H_2O 、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H 、 1 0 % H_2O 、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S $M^{+1} = 3 8 0 . 2 5$ を有していた。融点 = 2 9 5 。

【 0 2 9 6 】

A 2 2 8 - 一水和物

A 2 2 8 (2 0 0 m g) をメタノール (5 m L) に懸濁させ、7 0 で維持した浴中加

熱し、この時点で溶液は均一になっていた。反応混合物を水(30 mL)で希釈し、120 で2.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。生成物を空気乾燥させると、A228 - 一水和物(150 mg、72%)が得られた。融点~105~140 (脱水)259~262 (分解)。

【0297】

A228 - メタンスルホン酸塩

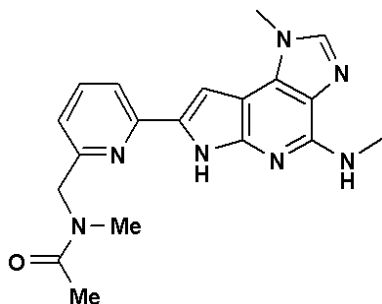
A228.5(45.5 g、0.0938 mol)を含み、機械攪拌機を装着した2000 mL 3口丸底フラスコに、窒素下DCM(450 mL)を加えた。混合物を窒素下40 に加熱すると、透明な溶液が得られた。メタンスルホン酸(42 g、0.437)を、滴下漏斗により20分かけてこの温度で滴下添加した。混合物をさらに45分間攪拌した後、MTBE(300 mL)を加え、スラリー液を室温に、次いで4 に冷却し、この温度で30分間攪拌した。スラリー液を濾過し、固体を集め、1/1 DCM/MTBE(2×100 mL)で洗浄した。固体を45 で12時間真空乾燥させると、A228メタンスルホン酸塩が黄色固体として得られた(HPLCにより99.7%純度の生成物67.3 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 12.16 (bs, 1 H), 8.53 (t, J=6.05 Hz, 1 H), 8.48 (bs, 1H), 7.89 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.19(d, J=7.4 Hz, 1H), 4.51(d, J=5.75 Hz, 2H), 4.13(s, 3H), 3.97(s, 2H), 3.37(s, 3H), 3.12(s, 3H), 2.43(s, 12H), LRMS (M+H)⁺: 380.33.

【0298】

(実施例A246)

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ)イミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル]メチル] - N - メチル - アセトアミド

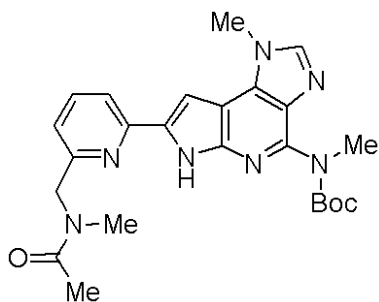
【化142】



A246

A246.1: tert - ブチルメチル(1 - メチル - 7 - (6 - ((N - メチルアセトアミド)メチル)ピリジン - 2 - イル) - 1, 6 - ジヒドロ - イミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル)カーバメート

【化143】



A246.1

A214(0.780 g、1.74 mmol)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)溶液に、室温で水素化ナトリウム(0.277 g、6.94 mmol、鉱油中60%)を加えた。得られた懸濁液を15分間攪拌した。ヨードメタン(0.12 mL、1.91 mmol)を加え、反応混合物を20分間攪拌した。反応はHPLCにより完了しており、

飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、溶媒を減圧下に除去した。残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に乾燥させ、続いて5%メタノールのジクロロメタン混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A246・1(0.685、85%)が淡黄色固体として得られた。化合物はHPLC保持時間=2.30分(カラム: Chromolith Speed ROD 4.6×50mm-4分; 溶媒A=10%MeOH、90%H₂O、および0.1%TFA; 溶媒B=90%MeOH、10%H₂O、および0.1%TFA)およびLC/MS M⁺=464.34を有していた。

【0299】

A246・2: N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-N-メチル-アセトアミド

10

A246・1(0.153g、0.330mmol)のトリフルオロ酢酸(5mL)溶液を室温で10分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、A246(0.119g、99%)が黄色固体として得られた。化合物はHPLC保持時間=1.93分(カラム: Chromolith Speed ROD 4.6×50mm-4分; 溶媒A=10%MeOH、90%H₂O、および0.1%TFA; 溶媒B=90%MeOH、10%H₂O、および0.1%TFA)およびLC/MS M⁺=364.38を有していた。

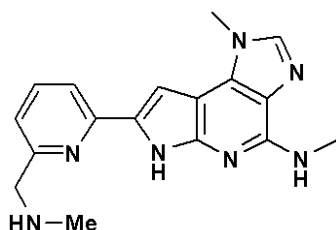
20

【0300】

(実施例A247)

1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[[6-[(メチルアミノ)メチル]-2-ピリジニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

【化144】



30

A247

A246・1(0.532g、1.15mmol)、無水エタノール(10mL)、および濃塩酸(10mL)の混合物を80℃で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、減圧下に良く乾燥させると、定量的収率でA247の3塩酸塩が薄茶褐色固体として得られた。塩をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、A247(0.328g、89%)が薄黄色固体として得られた。化合物はHPLC保持時間=1.81分(カラム: Chromolith Speed ROD 4.6×50mm-4分; 溶媒A=10%MeOH、90%H₂O、および0.1%TFA; 溶媒B=90%MeOH、10%H₂O、および0.1%TFA)およびLC/MS M⁺=322.34を有していた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 2.00 (brs, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 3.19 (d, J=4.95 Hz, 3 H) 3.87 (s, 2 H) 4.04 (s, 3 H) 5.51 (d, J=4.95 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.01 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.49 - 7.53 (m, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 2 H) 9.93 (s, 1 H)

40

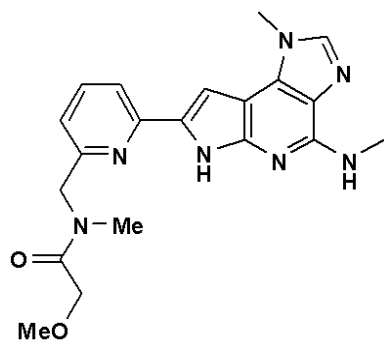
【0301】

(実施例A248)

N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-メトキシ-N-メチル-アセトアミド

50

【化 1 4 5】



A 2 4 8

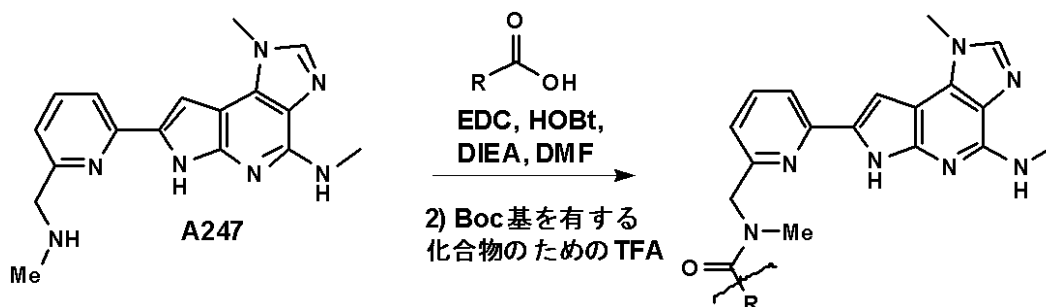
A 2 4 7 (0 . 0 3 2 g、9 9 . 6 μmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 0 2 9 g、0 . 1 4 9 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 0 2 0 g、0 . 1 4 9 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 0 4 mL 、0 . 5 9 8 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (2 mL) 混合物に、メトキシ酢酸 (0 . 0 1 2 mL 、0 . 1 4 9 mmol) を加えた。均一の反応混合物を 7 5 °C で 1 5 分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮し、続いて分取 HPLC により精製すると、A 2 4 8 (0 . 0 2 3 g、5 9 %) が薄オレンジ色固体として得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 1 . 9 4 分 (カラム : Chromolith Speed ROD 4 . 6 \times 5 0 mm - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % MeOH、9 0 % H_2O 、および 0 . 1 % TFA ; 溶媒 B = 9 0 % MeOH、1 0 % H_2O 、および 0 . 1 % TFA) および LC/MS $\text{M}^+ = 3 9 4 . 4 3$ を有していた。

【 0 3 0 2】

(実施例 A 2 4 9 ~ A 2 6 2)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例 A 2 4 9 ~ A 2 6 2 を調製した。

【化 1 4 6】



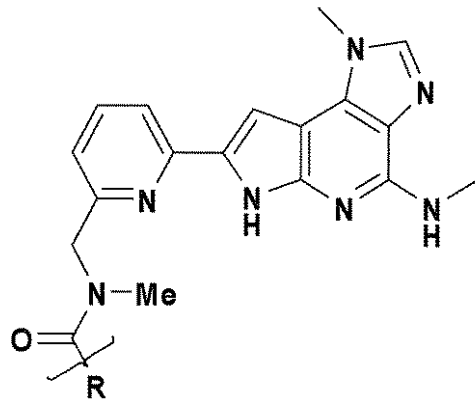
B o h d a n X T (登録商標) 反応器中の個々のウェルに、いずれかのカルボン酸のジメチルホルムアミド (DMF) 0 . 2 5 M 溶液 1 5 0 μL (0 . 0 3 8 mmol ; 1 . 2 5 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの DMF 1 M 溶液 3 7 . 5 μL (0 . 0 3 8 mmol 、1 . 2 5 当量) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミドハイドロクロライドの 0 . 2 5 M 溶液 1 5 0 μL (0 . 0 3 8 mmol ; 1 . 2 5 当量) またはイソシアネートもしくはカルボン酸試薬と等モル比でピリジンと共にスルホニルクロリド試薬を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより 1 0 分間攪拌した。次いでアミンの DMF 0 . 2 M 溶液 1 5 0 μL (0 . 0 3 mmol ; 1 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 5 0 ; 5 当量) をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を 6 5 °C で 1 6 時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、(BOC 基を有していた) それぞれの反応器にトリフルオロ酢酸 (TFA) のジクロロメタン (DCM) 3 0 容量 % 溶液 6 0 0 μL を加えることにより BOC 基を除去し、反応器を 2 時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、DMF 6 0 0 μL およびメタノール (MeOH) 6 0 0 μL に溶解した。それぞれの反応器の全内容物を STR プレートに

移し、質量に基づく分画を利用する標準分取HPLC-MS(H₂O/MeOH/0.1%TFA、グラジエント15分かけて35~90%MeOH、20×100mm 5μm YMC ODS-Aカラム)により精製した。精製した試料を1:1/MeOH:DCEに再構成し、風袋を計測した2.5mLのプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物をHPLC-MS(H₂O/MeOH/0.1%TFA)により分析した。化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離した。この方法により調製した実施例を表A9に記載する。

【0303】

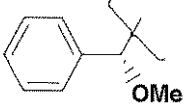
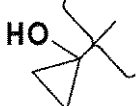
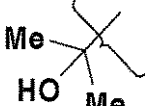
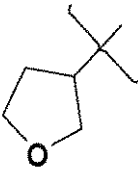
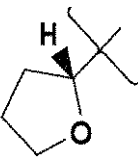
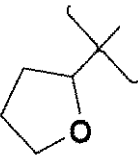
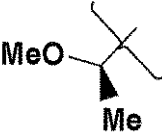
【表11-1】

表A9



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A249		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-エトキシ-N-メチル-アセトアミド	2.13	409.35
A250		(αS)-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-α-メトキシ-N-メチルベンゼンアセトアミド	2.48	470.32

【表 1 1 - 2】

A251		(α R)-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]- α -メトキシ-N-メチルベンゼンアセトアミド	2.48	470.32
A252		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-1-ヒドロキシ-N-メチル-シクロプロパンカルボキサミド	2.08	406.31
A253		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-ヒドロキシ-N,2-ジメチル-プロパンアミド	2.07	408.32
A254		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]テトラヒドロ-N-メチル-3-フランカルボキサミド	2.04	420.31
A255		(R)N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]テトラヒドロ-N-メチル-2-フランカルボキサミド	2.15	420.31
A256		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]テトラヒドロ-N-メチル-2-フランカルボキサミド	2.15	420.31
A257		(2R)-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-メトキシ-N-メチルプロパンアミド	2.07	408.31

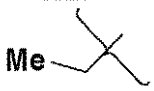
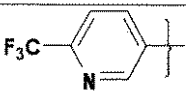
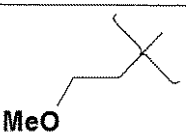
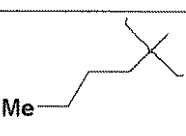
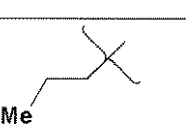
10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

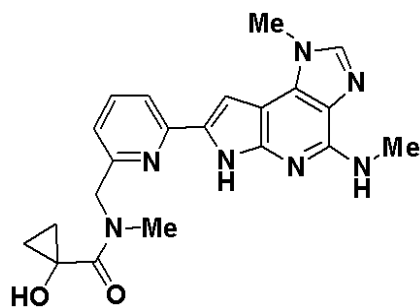
A258		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-N-メチル-プロパンアミド	2.15	378.32
A259		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-N-メチル-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボキサミド	2.59	495.21
A260		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-3-メトキシ-N-メチル-プロパンアミド	2.09	408.31
A261		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-N-メチル-ペンタンアミド	2.58	406.36
A262		N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-N-メチル-ブタンアミド	2.36	392.38

【0304】

実施例 A 2 5 2 の代替調製例

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - 1 - ヒドロキシ - N - メチル - シクロプロパンカルボキサミド

【化 1 4 7】



A 2 5 2

A 2 4 7 (0 . 0 2 5 g 、 7 6 . 6 μ mol) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 0 1 6 g 、 0 . 1 1 5 mmol) 、 1 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシベンゾトリアゾール (0.022 g、0.115 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.040 mL、0.230 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (3 mL) 混合物に、1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルカルボン酸 (0.012 mL、0.115 mmol) を加えた。均一の反応混合物を 85 で 15 分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮し、続いて分取 HPLC により精製すると、A252 (0.016 g、52%) が黄色固体として得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 1.97 分 (カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 × 50 mm - 4 分; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、および 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.1% TFA) および LC/MS M⁺ = 406.38 を有していた。

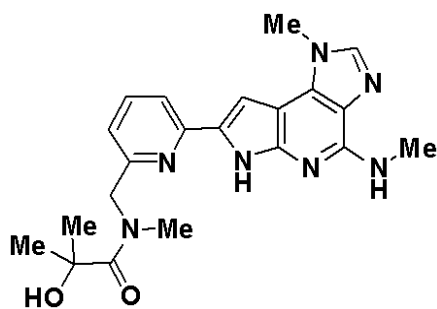
10

【0305】

A253 の代替調製例

N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-2-ヒドロキシ-N,2-ジメチル-プロパンアミド

【化148】



20

A253

A247 (0.025 g、76.6 μmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.016 g、0.115 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.022 g、0.115 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.040 mL、0.230 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (3 mL) 混合物に、1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルカルボン酸 (0.012 mL、0.115 mmol) を加えた。均一の反応混合物を 85 で 15 分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮し、続いて分取 HPLC により精製すると、A253 (0.013 g、42%) が黄色固体として得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 1.97 分 (カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 × 50 mm - 4 分; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、および 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.1% TFA) および LC/MS M⁺ = 408.38 を有していた。

30

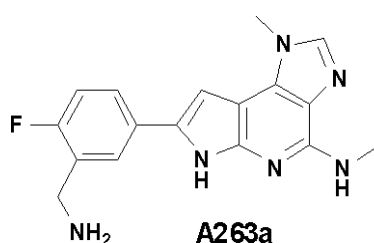
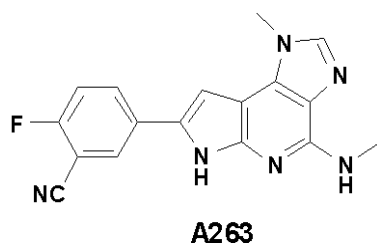
【0306】

40

(実施例 A263 および実施例 A263a)

5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロ-ベンゾニトリルおよび 7-[3-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル]-1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

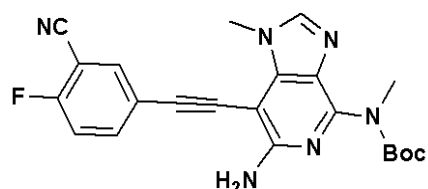
【化 1 4 9】



A 2 6 3 . 1 : tert - ブチル 6 - アミノ - 7 - (2 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) エチニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

10

【化 1 5 0】



A 2 6 3 . 1

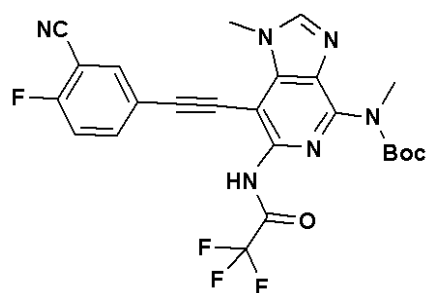
A 1 . 1 2 および 3 - エチニル - 4 - フルオロベンゾニトリルを用いて、実施例 2 . 3 と同様の方法で A 2 6 3 . 1 を調製した。H P L C : 8 2 %、保持時間 : 3 . 2 3 6 分 (条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 4 2 1 . 4

20

【 0 3 0 7】

A 2 6 3 . 2 : tert - ブチル 7 - ((3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) エチニル) - 1 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 1 5 1】



30

A 2 6 3 . 2

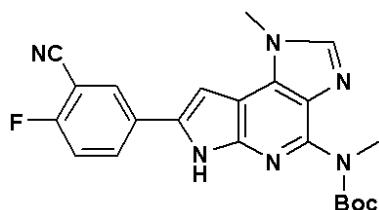
A 2 6 3 . 1 (6 0 m g、0 . 1 4 m m o l) およびトリエチルアミン (6 5 m g、0 . 6 5 m m o l) の T H F (2 m l) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (1 0 7 m g、0 . 5 1 m m o l) を室温で滴下添加し、2 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ヘキサン / E t O A c でのシリカゲルカラム上で精製すると、A 2 6 3 . 2 (5 1 . 5 m g、7 0 %) が得られた。H P L C : 8 2 %、保持時間 : 3 . 5 0 6 分 (条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 5 1 7。

40

【 0 3 0 8】

A 2 6 3 . 3 : tert - ブチル 7 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 1 5 2】



A 2 6 3 . 3

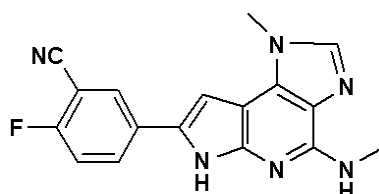
A 2 6 3 . 2 (1 0 m g 、 0 . 0 1 9 m m o l) 、 K_2CO_3 (2 . 6 8 m g 、 0 . 0 1 9 m m o l) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1 . 4 m g 、 0 . 0 0 1 2 m m o l) のジメチルアセトアミド(0 . 5 m l) 溶液を 9 0 に 1 6 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取 H P L C (条件 G) で精製すると、A 2 6 3 . 3 (5 . 7 m g 、 7 0 %) が得られた。H P L C : 9 9 % 、 保持時間 : 3 . 2 2 0 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 2 1 . 4 。

10

【 0 3 0 9 】

A 2 6 3 . 4 : 5 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

【化 1 5 3】



20

A 2 6 3

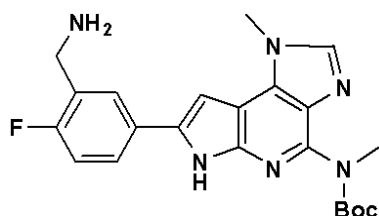
工程 A 2 . 4 と同様の方法で実施例 A 2 6 3 を調製した。H P L C : 9 0 % 、 保持時間 : 2 . 4 0 7 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 3 2 1 . 3 、 (400 MHz, DMSO-d6) ppm 8.34 (1 H, dd, J=5.85, 2.29 Hz), 8.12 - 8.24 (1 H, m), 7.48 - 7.66 (2 H, m), 7.35 (1 H, s), 4.04 (3 H, s), 2.99 (3 H, s) 。

30

【 0 3 1 0 】

A 2 6 3 . 5 : t e r t - ブチル 7 - (3 - アミノメチル - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 1 5 4】



40

A 2 6 3 . 5

ラネー Ni (5 0 0 m g) をエタノールですすぎ、エタノール (2 5 m l) 中 A 2 6 3 . 3 (8 9 0 m g 、 2 . 1 2 m m o l) を加えた。反応混合物を NH_3 ガスで飽和させ、次いで水素風船下室温で 1 2 時間攪拌した。濾過し、濃縮すると、生成物 A 2 6 3 . 5 (8 5 7 m g 、 9 6 %) が得られた。H P L C : 9 8 % 、 保持時間 : 2 . 1 0 8 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 2 5 . 4 。

【 0 3 1 1 】

A 2 6 3 . 6 : 7 - [3 - (アミノメチル) - 4 - フルオロフェニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -

50

アミン

実施例 A 3 と同様の方法で同様の方法にて A 2 6 3 a を調製した。HPLC : 93 %、保持時間 : 1 . 4 8 3 分 (条件 A) 。 LC / MS (M + H) ⁺ = 3 2 5 . 3 、 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.96 (1 H, s), 7.75 - 7.82 (1 H, m), 7.41 - 7.58 (1 H, m), 7 . 21 (1 H, t, J=9.41 Hz), 7.02 (1 H, s), 4.16 (2 H, s), 4.03 (3 H, s), 3.12 (3 H, s) .

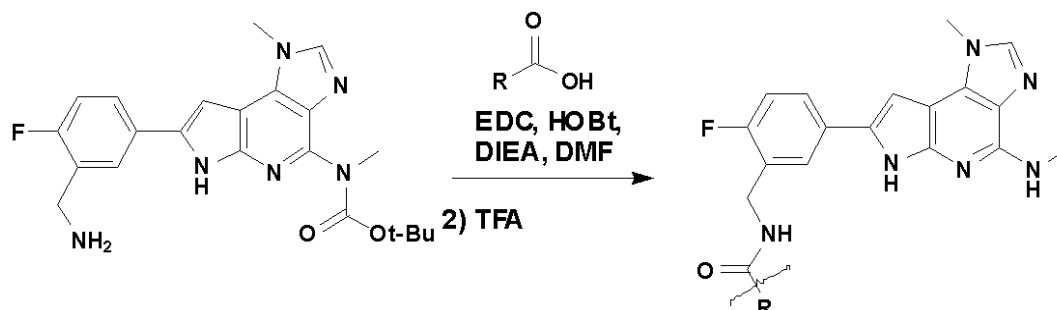
【 0 3 1 2 】

(実施例 A 2 6 4 ~ A 2 9 2)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例 A 2 6 4 ~ A 2 9 2 を調製した

。

【 化 1 5 5 】



B o h d a n X T (登録商標) 反応器中の個々のウェルに、いずれかのカルボン酸のジメチルホルムアミド (DMF) 0 . 2 5 M 溶液 1 5 0 μ L (0 . 0 3 8 m m o l ; 1 . 2 5 当量) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの DMF 1 M 溶液 3 7 . 5 μ L (0 . 0 3 8 m m o l 、 1 . 2 5 当量) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミドハイドロクロライドの 0 . 2 5 M 溶液 1 5 0 μ L (0 . 0 3 8 m m o l ; 1 . 2 5 当量) またはイソシアネートをもしくはカルボン酸試薬と等モル比でピリジンと共にスルホニルクロリド試薬を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより 1 0 分間撹拌した。次いでアミンの DMF 0 . 2 モル溶液 1 5 0 μ L (0 . 0 3 m m o l ; 1 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 5 0 ; 5 当量) をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を 6 5 ° で 1 6 時間撹拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、 (B O C 基を有していた) それぞれの反応器にトリフルオロ酢酸 (T F A) のジクロロメタン (D C M) 3 0 容量 % 溶液 6 0 0 μ L を加えることにより B O C 基を除去し、反応器を 2 時間撹拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、 DMF 6 0 0 μ L およびメタノール (M e O H) 6 0 0 μ L に溶解した。それぞれの反応器の全内容物を S T R プレートに移し、質量に基づく分画を利用する標準分取 HPLC - MS (H₂O / M e O H / 0 . 1 % T F A 、グラジエント 1 5 分かけて 3 5 ~ 9 0 % M e O H 、 2 0 × 1 0 0 m m 5 μ m Y M C O D S - A カラム) により精製した。精製した試料を 1 : 1 / M e O H : D C E に再構成し、風袋を計測した 2 . 5 m L のプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物を HPLC - MS (H₂O / M e O H / 0 . 1 % T F A) により分析した。化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離した。この方法により調製した実施例を表 A 1 0 に記載する。

【 0 3 1 3 】

10

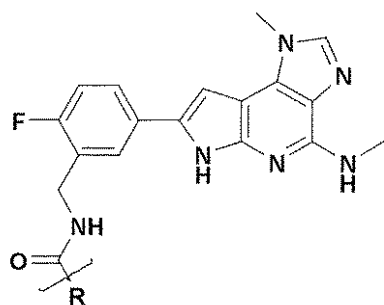
20

30

40

【表 12 - 1】

表 A 10



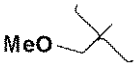
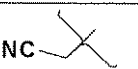



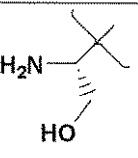

実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A264		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-2-ヒドロキシ-アセトアミド	2.14	383.31
A265		(2S)-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-, 2-ピロリジンカルボキサミド	2.01	422.33
A266		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパンアミド	2.33	411.31
A267		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3-ヒドロキシ-ブタンアミド	2.25	411.32

10

20

30

【表 1 2 - 2】

A268		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-2-メトキシアセトアミド	2.33	397.34
A269		2-シアノ-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-アセトアミド	2.20	392.31
A270		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-アセトアミド	2.25	367.32
A271		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-1-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミド	2.29	409.31
A272		1-シアノ-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.46	418.31
A273		(2S)-2-アミノ-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3-ヒドロキシプロパンアミド	1.91	412.31
A274		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3-メトキシプロパンアミド	2.31	411.31

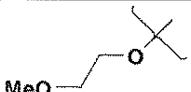
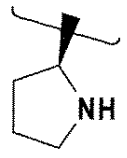
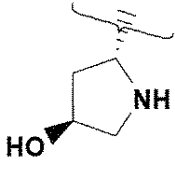

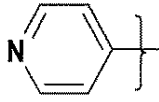
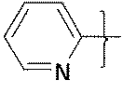
10

20

30

40

【表 1 2 - 3】

A275	CH_3CH_2-	N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-プロパンアミド	2.38	381.32
A276		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-アセトアミド	2.43	441.31
A277		(2R)-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]2-ピロリジンカルボキサミド	2.02	422.32
A278	CF_3CH_2-	N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド	2.53	435.26
A279		(2S,4R)-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキサミド	1.96	438.31
A280		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.46	393.34
A281		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-4-ピリジンカルボキサミド	2.17	430.29
A282		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-2-ピリジンカルボキサミド	2.95	430.30

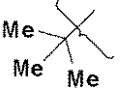
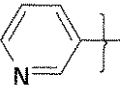
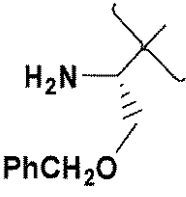
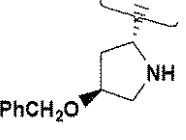
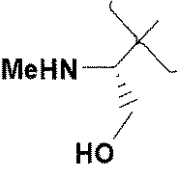
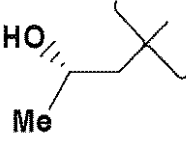
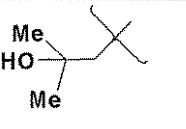
10

20

30

40

【表 1 2 - 4】

A283		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド	2.72	409.35
A284		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3-ピリジンカルボキサミド	2.21	430.29
A285		(2S)-2-アミノ-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3-(フェニルメトキシ)プロパンアミド	2.45	502.33
A286		(2S,4R)-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-4-(フェニルメトキシ)2-ピロリジンカルボキサミド	2.47	528.33
A287		(2S)-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)プロパンアミド	1.93	426.33
A288		(3S)-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3-ヒドロキシブタンアミド	2.26	411.32
A289		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタンアミド	2.42	425.31

10

20

30

40

【表 1 2 - 5】

A290		(2S, 3R)-2-アミノ-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3-メトキシプロパンアミド	2.09	440.31
A291		N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-2-オキソ-1-ピロリジンプロパンアミド	2.37	478.30
A292		(2S)-2-アミノ-N-[[5-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-フルオロフェニル]メチル]-3-メトキシプロパンアミド	2.02	426.31

10

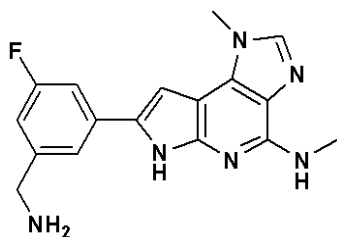
20

【 0 3 1 4】

(実施例 A 2 9 3)

7 - [3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロフェニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 1 5 6】

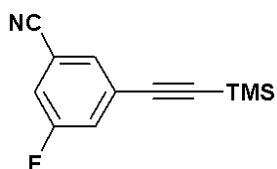


30

A 2 9 3

A 2 9 3 . 1 : 3 - フルオロ - 5 - ((トリメチルシリル) エチニル) ベンゾニトリル

【化 1 5 7】



40

A 2 9 3 . 1

3 - ブロモ - 5 - フルオロベンゾニトリル (2 . 5 g 、 1 2 . 5 m m o l) 、 (トリメチルシリル) アセチレン (2 . 8 6 m l 、 2 0 m m o l) 、 ビス (アセテート) ビス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (I I) (9 3 6 m g 、 1 . 2 5 m m o l) およびトリエチルアミン (3 5 m l) のトルエン (3 5 m l) 溶液を、溶液に窒素を吹き込むことにより脱気し、次いで 9 5 で 3 0 分間攪拌した。濾過し、濃縮すると、粗製の生成物が得られた。EtOAc (1 5 0 m l) で希釈した。有機相を飽和 NaHCO₃ 溶液 (5 0 m l) 、ブライン (5 0 m l) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し

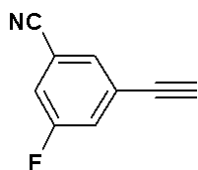
50

、濃縮すると、生成物 A 2 9 3 . 1 (2 . 4 g、8 8 %) が得られた。H P L C : 9 5 %
、保持時間 : 4 . 0 5 分 (条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 2 1 8 . 2。

【 0 3 1 5 】

A 2 9 3 . 2 : 3 - エチニル - 5 - フルオロベンゾニトリル

【 化 1 5 8 】



10

A 2 9 3 . 2 :

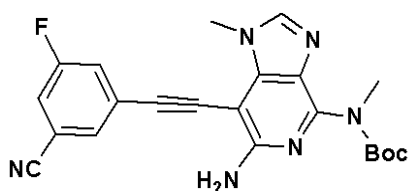
A 2 9 3 . 1 (2 . 3 g、1 0 . 7 m m o l) および K O H (5 5 m g、水 0 . 5 5 m l 中 0 . 9 8 m m o l) の T H F (2 0 m l) 溶液を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮すると、粗製の生成物が得られた。E t O A c (1 0 0 m l) で希釈した。有機相を水 (2 0 m l)、ブライン (2 0 m l) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮すると、粗製の生成物が得られた。ヘキサン / E t O A c (I s c o) を用いてシリカゲルカラム上で精製すると、A 2 9 3 . 2 (1 . 3 5 g、8 7 %) が得られた。H P L C : 7 2 %、保持時間 : 2 . 8 1 8 分 (条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 1 4 6 . 1。

【 0 3 1 6 】

20

A 2 9 3 . 3 : t e r t - ブチル 6 - アミノ - 7 - ((3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) エチニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【 化 1 5 9 】



30

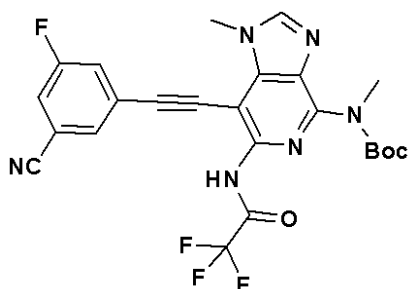
アセチレンとして A 2 9 3 . 2 を用いて、実施例 2 . 3 と同様の方法で調製した。

H P L C : 8 2 %、保持時間 : 3 . 2 8 1 分 (条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 4 2 1 . 3。

【 0 3 1 7 】

A 2 9 3 . 4 : t e r t - ブチル 7 - ((3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) エチニル) - 1 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【 化 1 6 0 】



40

A 2 9 3 . 4

実施例 A 2 6 3 . 2 と同様の方法で A 2 9 3 . 4 を調製した。

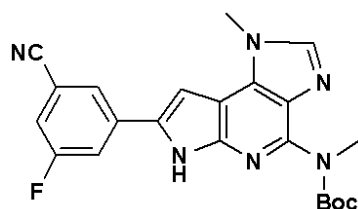
H P L C : 8 0 %、保持時間 : 3 . 4 8 6 分 (条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 5 1 7 . 3。

50

【 0 3 1 8 】

A 2 9 3 . 4 : tert - ブチル 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【 化 1 6 1 】



10

A 2 9 3 . 4

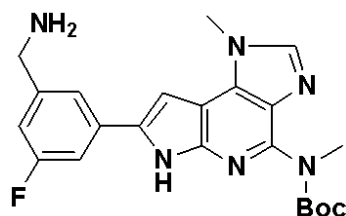
A 2 6 3 . 3 で記載した手順と同様に A 2 9 3 . 4 を調製した。H P L C : 9 9 %、保持時間 : 3 . 2 4 6 分 (条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 4 2 1、¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.34 (1 H, s), 8.14 - 8.21 (2 H, m), 7.70 - 7.77 (2 H, m), 4.10 (3 H, s), 3.30 (3 H, s), 1.30 (9 H, s)。

【 0 3 1 9 】

A 2 9 3 . 5 : tert - ブチル 7 - (3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

20

【 化 1 6 2 】



A 3 . 1 と同様の方法で A 2 9 3 を調製した。

H P L C : 9 2 %、保持時間 : 2 . 0 9 8 分 (条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 4 2 5 . 3、¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.01 (1 H, s), 7.61 (1 H, s), 7.45 (1 H, d, J=9.66 Hz), 7.24 (1 H, s), 7.00 (1 H, d, J=9.66 Hz), 4.09 (3 H, s), 3.82 (2 H, s), 3.29 (3 H, s), 1.28 (9 H, s)。

30

【 0 3 2 0 】

A 2 9 3 . 6 : 7 - [3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロフェニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

工程 A 3 . 2 と同様の方法で A 2 9 3 a を調製した。H P L C : > 9 8 %、保持時間 : 1 . 8 0 7 分 (条件 B)。L C / M S (M + H) ⁺ = 3 2 5 . 3、¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.01 (1 H, s), 7.58 (1 H, s), 7.53 (1 H, d, J=10.17 Hz), 7.16 (1 H, s), 7.03 (1 H, d, J=8.65 Hz), 4.08 - 4.15 (2 H, m), 4.04 (3 H, s), 3.14 (3 H, s)。

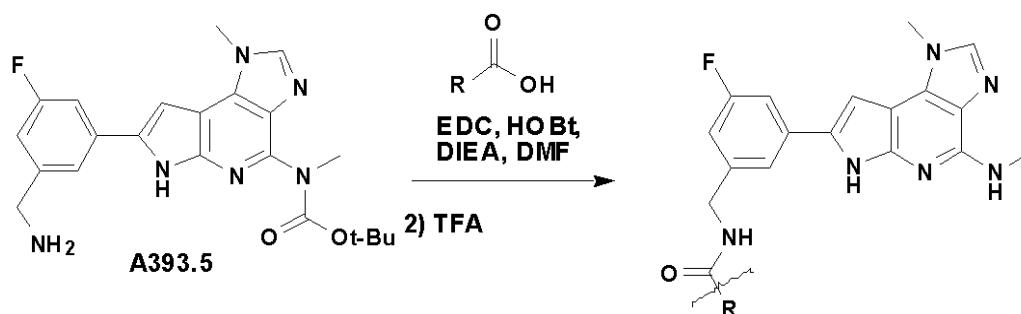
40

【 0 3 2 1 】

(実施例 A 2 9 4 ~ A 3 1 3)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例 A 2 9 4 ~ A 3 1 3 を調製した。

【化 1 6 3】



10

Bohdan XT (登録商標) 反応器中の個々のウェルに、いずれかのカルボン酸のジメチルホルムアミド (DMF) 0.25 M 溶液 150 μ L (0.038 mmol; 1.25 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの DMF 1 M 溶液 37.5 μ L (0.038 mmol、1.25 当量) および N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミドハイドロクロライドの 0.25 M 溶液 150 μ L (0.038 mmol; 1.25 当量) またはイソシアネートをもしくはカルボン酸試薬と等モル比でピリジンと共にスルホニルクロリド試薬を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより 10 分間撹拌した。次いでアミンの DMF 0.2 モル溶液 150 μ L (0.03 mmol; 1 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (0.150; 5 当量) をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を 65 で 16 時間撹拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、(BOC 基を有していた) それぞれの反応器にトリフルオロ酢酸 (TFA) のジクロロメタン (DCM) 30 容量% 溶液 600 μ L を加えることにより BOC 基を除去し、反応器を 2 時間撹拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、DMF 600 μ L およびメタノール (MeOH) 600 μ L に溶解した。それぞれの反応器の全内容物を STR プレートに移し、質量に基づく分画を利用する標準分取 HPLC-MS ($\text{H}_2\text{O} / \text{MeOH} / 0.1\%$ TFA、グラジエント 15 分かけて 35 ~ 90% MeOH、20 \times 100 mm 5 μ m YMC ODS-A カラム) により精製した。精製した試料を 1:1 / MeOH:DCME に再構成し、風袋を計測した 2.5 mL のプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物を HPLC-MS ($\text{H}_2\text{O} / \text{MeOH} / 0.1\%$ TFA) により分析した。化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離した。この方法により調製した実施例を表 A 11 に記載する。

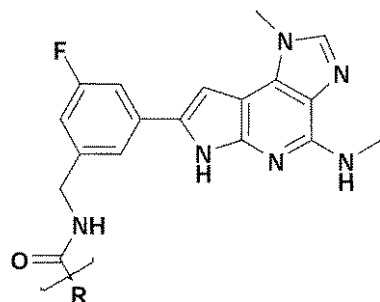
20

30

【0322】

【表 13 - 1】

表 A 1 1



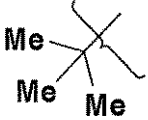
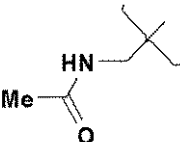
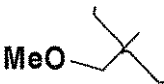
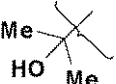
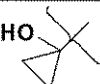
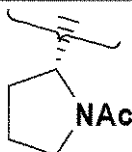
実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A294		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.48	393.32
A295		2-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-アセトアミド	2.26	392.31
A296	CH ₃ CH ₂ -	N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-プロパンアミド	2.40	381.31

10

20

30

【表 1 3 - 2】

A297		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-2,2-ジメチル-プロパンアミド	2. 71	409. 32
A298		2-(アセチルアミノ)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-アセトアミド	2. 11	424. 31
A299		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-2-メトキシ-アセトアミド	2. 34	397. 30
A300	HOCH ₂ -	N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-2-ヒドロキシ-アセトアミド	2. 15	383. 30
A301		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロパンアミド	2. 32	411. 30
A302		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボキサミド	2. 30	409. 30
A303		(2S)-1-アセチル-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-2-ピロリジンカルボキサミド	2. 29	464. 30

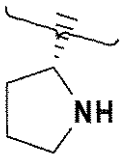
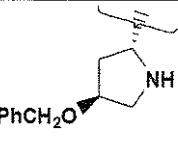
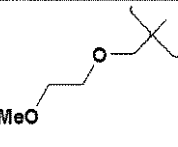
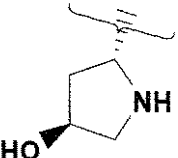
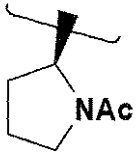
10

20

30

40

【表 1 3 - 3】

A304	CH_3-	N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-アセトアミド	2.25	367.30
A305		(2S)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-2-ピロリジンカルボキサミド	2.03	422.31
A306		(2S,4R)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-4-(フェニルメトキシ)-2-ピロリジンカルボキサミド	2.50	528.27
A307		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-アセトアミド	2.43	411.31
A308		(2S,4R)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-4-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボキサミド	1.96	348.30
A309		(2R)-1-アセチル-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-2-ピロリジンカルボキサミド	2.27	464.31
A310	CF_3CH_2-	N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド	2.55	435.25

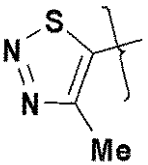

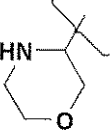
10

20

30

40

【表 1 3 - 4】

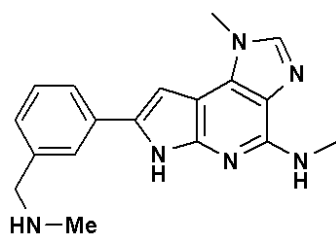
A311		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド	2.68	451.21
A312		1-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド	2.51	418.24
A313		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-3-モルホリンカルボキサミド	1.99	438.29

【 0 3 2 3】

(実施例 A 3 1 4)

1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[3-[(メチルアミノ)メチル]フェニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン塩酸塩

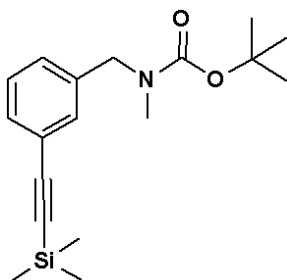
【化 1 6 4】



A 3 1 4

A 3 1 4 . 1 : メチル - (3 - トリメチルシリルエチニル - ベンジル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化 1 6 5】



A 3 1 4 . 1

TMS - アセチレン (2 . 2 m L 、 1 5 . 0 m m o l) を、トリエチルアミン (3 0 m L) 中の市販されている tert - ブチル 3 - プロモベンジル (メチル) カーバメート (3 . 0 g 、 1 0 m m o l) 、 Cu I (1 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) およびパラジウムジ

10

20

30

40

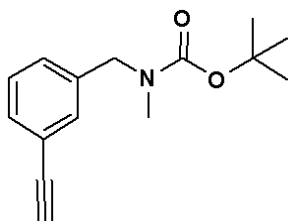
50

クロロビストリフェニルホスフィン (210 mg、0.3 mmol) に窒素雰囲気下室温で滴下添加した。反応混合物を70℃に12時間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。残渣をジエチルエーテル (30 mL) で摩砕し、濾過し、濾液を真空で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中5%酢酸エチル) により精製すると、A314.1 (3.2 g、100%) が茶褐色油として得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 33 mm (2分グラジエント) : 保持時間 2.34分、 $M + Na^+ = 340.34$ 【0324】

A314.2 : (3-エチニル-ベンジル)-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化166】

10



A314.2

水酸化カリウム溶液 (水1 mLに溶解した1ペレット) を、無水メタノール (50 mL) 中のA314.1 (3.2 g) に一度に加えた。室温で2時間攪拌した後、水 (25 mL) を加えることにより反応物をクエンチし、混合物をヘキサン (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中5%酢酸エチル) により精製すると、A314.2が油 (2.54 g、100%) として得られた。HPLC YMC S5-4 4.6 × 33 mm (2分グラジエント) : 保持時間 = 1.41分、 $M + H^+ = 210.24$

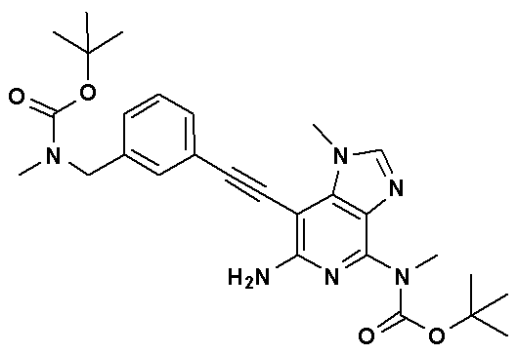
20

【0325】

A314.3 (6-アミノ-7-{3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-フェニルエチニル}-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル)-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化167】

30



A314.3

A1.12 (1.5 g、3.72 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (174 mg、0.25 mmol)、A314.2 (1.14 g、4.65 mmol) およびトリエチルアミン (12 mL) をそれぞれN,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) に加え、得られた混合物に5分間窒素を吹き込んだ。反応混合物を窒素雰囲気下90℃で12時間加熱した後、室温に冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。溶離液として1:1酢酸エチル:ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A314.3 (1.45 g、75%) が得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 33 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.98分、 $M + H^+ = 521.46$

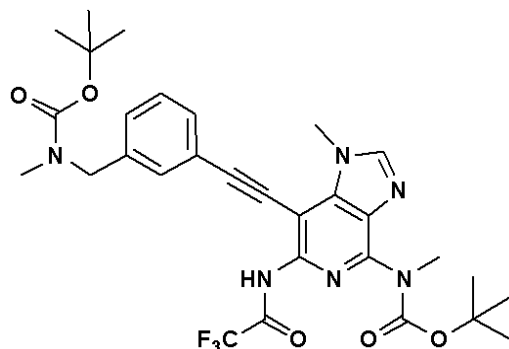
40

【0326】

A314.4 : [7-{3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-

50

メチル}-フェニルエチニル}-1-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル
【化168】



10

A314.4

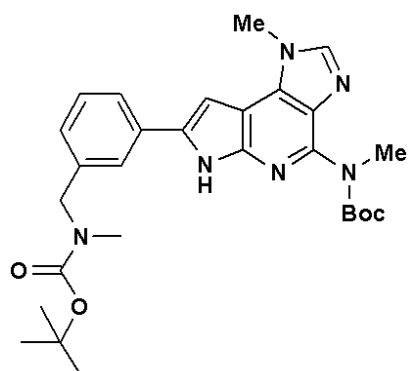
無水トリフルオロ酢酸(0.77 mL、5.54 mmol)を、A314.3(1.44 g、2.77 mmol)およびトリエチルアミン(1.16 mL、8.31 mmol)のTHF(40 mL)冷却(0℃)溶液に、窒素雰囲気下5分かけて滴下添加した。冷却浴を10分後に除去し、反応混合物を室温で1時間攪拌した後、真空中で蒸発させた。残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25 mL)で洗淨した。有機層を分離し、乾燥(MgSO₄)させ、次いで真空中で蒸発させると、粗製の生成物A314.4が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した(1.76 g)。HPLC YMC S-5 4.6×33 mm(2分グラジエント):保持時間2.08分、M+H⁺=617.39。

20

【0327】

A314.5: 1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[3-[(N-メチル-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)メチル]フェニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-tert-ブチルオキシカルボニルアミン

【化169】



30

A314.5

炭酸カリウム(400 mg、2.86 mmol)およびジクロロビストリフェニルホスフィン(210 mg、0.3 mmol)をそれぞれ、A314.4(1.76 g、2.86 mmol)のジメチルアセトアミド(30 mL)溶液に、窒素雰囲気下室温で一度に加えた。反応物を120℃に48時間加熱した後、真空中で蒸発させた。残渣を水(30 mL)と酢酸エチル(50 mL)との間で分配した。分離した有機層を乾燥(MgSO₄)させ、真空中で蒸発させ、2:1酢酸エチル:ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A314.5(1.3 g、95%)が得られた。HPLC YMC S-5 4.6×33 mm(2分グラジエント):保持時間1.99分、M+H⁺=521.42

40

【0328】

50

A 3 1 4 . 6 : 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - 7 - [3 - [(メチルアミノ)
メチル] フェニル] - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミ
ン

A 3 1 4 . 5 (1 . 3 g、2 . 5 m m o l) を、ジオキサン中 4 N の H C l (3 0 m L) に懸濁させ、室温で終夜攪拌した。反応混合物を真空で蒸発させ、残渣をジエチルエーテルで摩砕すると、A 3 1 4 (5 6 8 m g、5 8 %) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 1 0 分、M + H⁺ = 3 2 1 . 3 4 . ¹H NMR (400MHz, DMSO) 12.13 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4 . 22 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

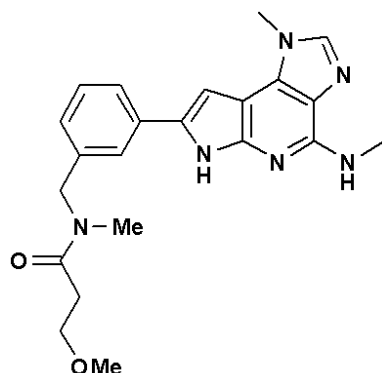
10

【 0 3 2 9 】

(実施例 A 3 1 5)

N - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] - 3 - メトキシ - N - メチル - プロパンアミド

【 化 1 7 0 】



20

A 3 1 5

E D C (1 3 5 m g、1 . 0 7 m m o l) を、3 - メトキシプロピオン酸 (4 2 m g、0 . 4 1 m m o l)、H O B t (7 3 m g、0 . 9 1 m m o l) および D I P E A (0 . 5 m L) の無水 D M F (2 m L) 混合物に一度に加え、得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌した後、A 3 1 4 (1 0 0 m g、0 . 2 5 m m o l) を加えた。混合物をスクリーキャップしたバイアル中で 7 0 に 4 8 時間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (5 m L) と水 (2 m L) との間で分配した。分離した水層を酢酸エチル (3 × 1 0 m L) で抽出し、合わせた有機物を乾燥 (M g S O 4) させ、真空で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (E t O A c 中 5 % M e O H) により精製すると、A 3 1 5 (6 2 m g) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 5 1 分、M + H⁺ = 4 0 7 . 4 1 .

30

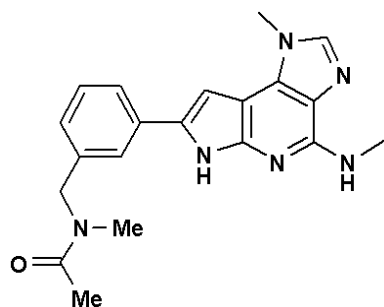
【 0 3 3 0 】

(実施例 A 3 1 6)

N - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - アセトアミド

40

【化 1 7 1】



A 3 1 6

10

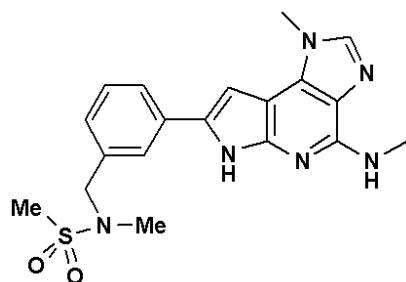
A 3 1 5 と同様の方法で実施例 A 3 1 6 を調製した。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 4 5 分、M + H⁺ = 3 6 3 . 4 2 。

【 0 3 3 1】

(実施例 A 3 1 7)

N - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] フェニル] メチル] - N - メチル - メタンスルホンアミド

【化 1 7 2】



A 3 1 7

20

メタンスルホニルクロリド (2 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を、T H F (2 m L) 中の A 3 1 4 (1 9 2 m g 、 0 . 2 3 m m o l) およびトリエチルアミン (6 0 m g 、 0 . 5 9 m m o l) に一度に加えた。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣を分取逆相クロマトグラフィーにより精製すると、A 3 1 7 が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 5 0 分、M + H⁺ = 3 9 9 . 4 0 。

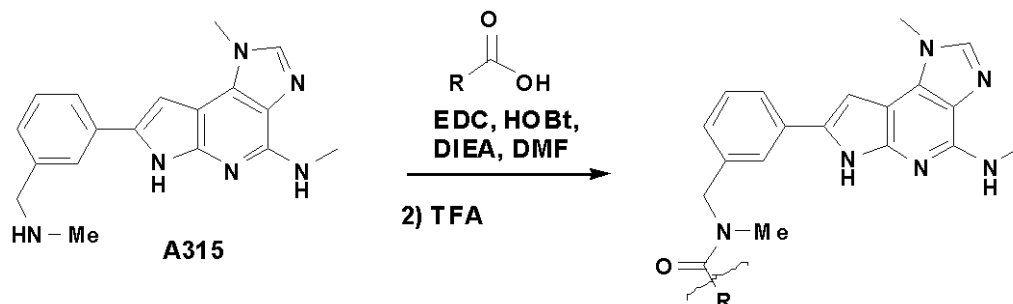
30

【 0 3 3 2】

(実施例 A 3 1 8 ~ A 3 3 1)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例 A 3 1 8 ~ A 3 3 1 を調製した。

【化 1 7 3】



40

B o h d a n X T (登録商標) 反応器中の個々のウェルに、いずれかのカルボン酸のジメチルホルムアミド (D M F) 0 . 2 5 M 溶液 1 5 0 μ L (0 . 0 3 8 m m o l ; 1 . 2 5 当量) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの D M F 1 M 溶液 3 7 . 5 μ L (0 . 0 3 8 m m o l 、 1 . 2 5 当量) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチル

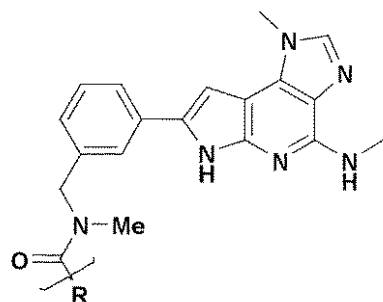
50

カルボジイミドハイドライドの0.25 M溶液150 μ L (0.038 mmol; 1.25 当量) またはイソシアネートをもしくはカルボン酸試薬と等モル比でピリジンと共にスルホニルクロリド試薬を加えた。反応器をオービタルシェーカーにより10分間攪拌した。次いでアミンのDMF 0.2 モル溶液150 μ L (0.03 mmol; 1 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (0.150; 5 当量) をそれぞれの反応器ウェルに加え、反応器を65 で16時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、(BOC基を有していた) それぞれの反応器にトリフルオロ酢酸(TFA)のジクロロメタン(DCM) 30 容量% 溶液600 μ Lを加えることによりBOC基を除去し、反応器を2時間攪拌した。ライブラリーを遠心蒸発により乾燥させ、DMF 600 μ Lおよびメタノール(MeOH) 600 μ Lに溶解した。それぞれの反応器の全内容物をSTRプレートに移し、質量に基づく分画を利用する標準分取HPLC-MS (H_2O / MeOH / 0.1 % TFA、グラジエント15分かけて35 ~ 90 % MeOH、20 \times 100 mm 5 μ m YMC ODS-Aカラム) により精製した。精製した試料を1 : 1 / MeOH : DCEに再構成し、風袋を計測した2.5 mLのプラスチック製マイクロチューブに移し、遠心蒸発により乾燥させ、秤量した。最終生成物をHPLC-MS (H_2O / MeOH / 0.1 % TFA) により分析した。化合物はトリフルオロ酢酸塩として単離した。この方法により調製した実施例を表A 12に記載する。

【0333】

【表 14 - 1】

表 A 1 2



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A318		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-アセトアミド	2.34	437.33
A319		1-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N-メチル-シクロプロパンカルボキサミド	2.49	414.34
A320		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-メトキシ-N-メチル-アセトアミド	2.29	393.35
A321		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N,2,2-トリメチル-プロパンアミド	2.86	405.38
A322	CH ₃ CH ₂ -	N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N-メチル-プロパンアミド	2.49	377.34



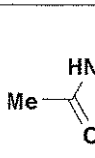
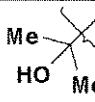

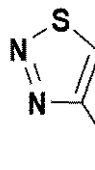
10

20

30

40

【表 1 4 - 2】

A323		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N-メチル-シクロプロパンカルボキサミド	2.55	389.38
A324		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-1-ヒドロキシ-N-メチル-シクロプロパンカルボキサミド	2.44	405.35
A325		2-(アセチルアミノ)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N-メチル-アセトアミド	2.17	420.31
A326		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-ヒドロキシ-N,2-ジメチル-プロパンアミド	2.42	407.38
A327	CF ₃ CH ₂ -	N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-3,3,3-トリフルオロ-N-メチル-プロパンアミド	2.56	431.29
A328		(2R)-1-アセチル-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N-メチル-2-ピロリジンカルボキサミド	2.36	460.32
A329		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N,4-ジメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド	2.53	447.31

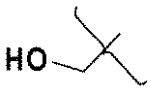
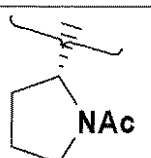
10

20

30

40

【表 1 4 - 3】

A330		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-2-ヒドロキシ-N-メチルアセトアミド	2.15	379.35
A331		(2S)-1-アセチル-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N-メチル-2-ピロリジンカルボキサミド	2.36	460.32

10

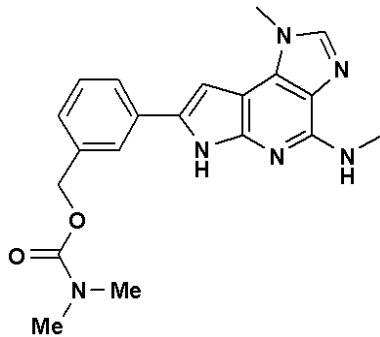
【 0 3 3 4】

(実施例 A 3 3 2)

3 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d]
ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンジル 4 - イソプロピルピペラジン - 1 -
カルボキシラート

20

【 化 1 7 4】

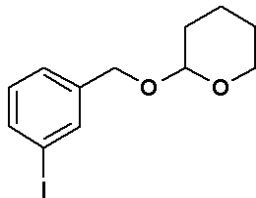


30

A 3 3 2

A 3 3 2 . 1 : 2 - (3 - ヨード - ベンジルオキシ) - テトラヒドロ - ピラン

【 化 1 7 5】



A 3 3 2 . 1

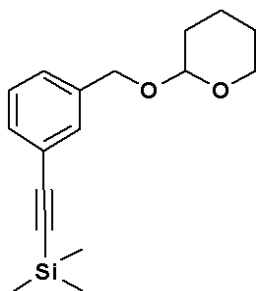
40

パラ - トルエンスルホン酸 (1 0 0 m g 、 触媒) を、 3 - ヨードベンジルアルコール (4 . 7 1 g 、 0 . 0 2 m o l) およびジヒドロピラン (1 . 8 6 g 、 0 . 0 2 2 m o l) のジクロロメタン (5 0 m L) 冷却溶液 (0) に、窒素雰囲気下一度に加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を室温に 1 時間かけて加温した。次いでジエチルエーテル (1 0 0 m L) を、続いて飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) を加えた。有機層を分離し、乾燥 (M g S O ₄) させ、真空で蒸発させると、粗製の生成物 (6 . 5 9 g) A 3 3 2 . 1 が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 2 . 1 6 分、M + H⁺は観察されなかった。

【 0 3 3 5】

50

A 3 3 2 . 2 : トリメチル - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル)
- フェニルエチニル] - シラン
【化 1 7 6】



10

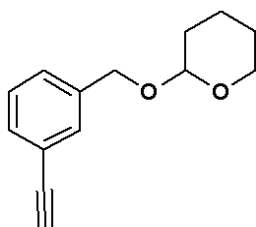
A 3 3 2 . 2

TMS - アセチレン (3 . 2 m L 、 2 2 . 6 m m o l) を、トリエチルアミン (5 . 5 m L) および無水DMF (5 0 m L) 中のA 3 3 2 . 1 (6 . 5 9 g 、 2 0 . 6 m m o l) 、CuI (2 0 0 m g 、 1 . 0 m m o l) およびパラジウムジクロロビストリフェニルホスフィン (1 g 、 1 . 3 m m o l) に、窒素雰囲気下室温で滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、真空で蒸発させた。ジエチルエーテル (5 0 m L) を残渣に加え、スラリー液を濾過した。濾液を真空で蒸発させると、粗製の生成物A 3 3 2 . 2 (8 . 2 g) が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 2 . 3 8 分、M + H⁺は観察され

20

【0 3 3 6】

A 3 3 2 . 3 : 2 - (3 - エチニル - ベンジルオキシ) - テトラヒドロ - ピラン
【化 1 7 7】



30

A 3 3 2 . 3

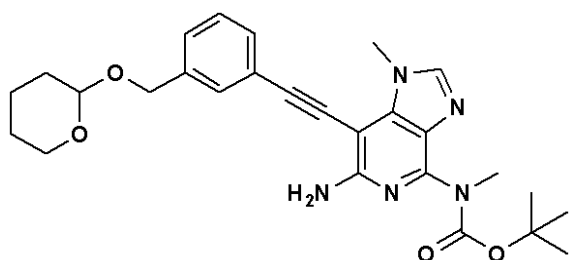
水酸化カリウム溶液 (水 1 m L に溶解した 1 ペレット) を、無水メタノール (5 0 m L) 中のA 3 3 2 . 2 (8 . 2 g) に一度に加えた。室温で 2 時間攪拌した後、水 (2 5 m L) を加えることにより反応物をクエンチし、混合物をヘキサン (2 × 2 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 1 0 % 酢酸エチル) により精製すると、A 3 3 2 . 3 が油 (2 . 4 3 g 、 3 工程で 5 6 %) として得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 9 3 分、M + H⁺は観察されなかった。

【0 3 3 7】

40

A 3 3 2 . 4 : { 6 - アミノ - 1 - メチル - 7 - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - フェニルエチニル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル } - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 178】



A 332 . 4

A 1 . 12 (1 . 5 g、3 . 72 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (174 mg、0 . 25 mmol)、A 332 . 3 (1 . 0 g、4 . 65 mmol) およびトリエチルアミン (12 mL) をそれぞれ N、N - ジメチルホルムアミド (6 mL) に加え、得られた混合物に 5 分間窒素を吹き込んだ。反応混合物を窒素雰囲気下 90 ° で 12 時間加熱した後、室温に冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。ジエチルエーテルを残渣 (20 mL) に加え、濾過した。濾液を真空で蒸発させ、溶離液として 1 : 1 酢酸エチル : ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 332 . 4 (1 . 62 g、89 %) が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 33 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 92 分、M + H⁺ (- THP) = 492 . 45

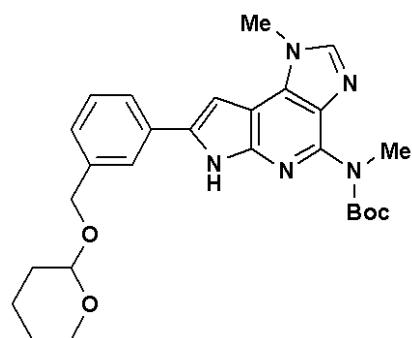
10

【 0338】

A 332 . 5 : 3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (N - メチル - tert - ブイルオキシカルボニルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) ベンゼン

20

【化 179】



A 332 . 5

カリウム tert - ブトキシド (THF 中 1 . 0 M、3 . 3 mL、3 . 3 mmol) を、A 332 . 4 (1 . 62 g、3 . 30 mmol) の DMA (15 mL) 溶液に、窒素雰囲気下室温で 10 分かけて滴下添加した。反応物を 90 ° に 1 時間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。溶離液として酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 332 . 5 (1 . 18 g、73 %) が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 33 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 90 分、M + H⁺ (- THP) = 492 . 45

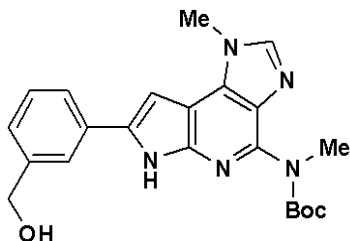
30

40

【 0339】

A 332 . 6 : 3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (N - メチル - tert - ブイルオキシカルボニルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - ベンゼンメタノール

【化 180】



A 3 3 2 . 6

HCl (1.0 N 水溶液、7.2 mL、7.2 mmol) を、A 3 3 3 . 5 (1.18 g、2.4 mmol) の THF (25 mL) 溶液に、室温で5分かけて滴下添加した。反応混合物を室温で10時間攪拌した後、水酸化ナトリウム溶液 (2 N、3.6 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させると、A 3 3 2 . 6 (1.04 g) が黄色固体として得られ、これをさらには精製せずに次の反応に直ちに使用した。HPLC YMC S-5 4.6 × 33 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.74 分、M + H⁺ = 492.45

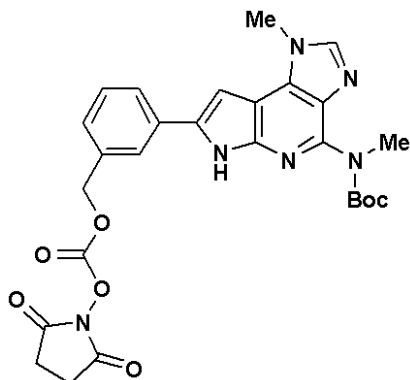
10

【0340】

A 3 3 2 . 7 : [7 - [3 - [[[(2 , 5 - ジオキソ - 1 - ピロリジニル) オキシ] カルボニル] オキシ] メチル] フェニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] メチル - カルバミン酸、1,1 - ジメチルエチルエステル

20

【化 181】



A 3 3 2 . 7

DSC (1 g、3.85 mmol) を、A 3 3 2 . 8 (1.04 g、2.57 mmol) およびトリエチルアミン (1.1 mL、7.7 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、窒素雰囲気下室温で一度に加えた。反応混合物を40℃に5時間加熱した後、真空中で蒸発させた。残渣をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) 次いで水 (50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させると、A 3 3 2 . 7 (1.2 g) が黄色固体として得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。HPLC YMC S-5 4.6 × 33 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.56 分、M + H⁺ = 549.34

30

40

【0341】

A 3 3 2 . 8 : 3 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンジル 4 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート

ジメチルアミン (THF 中 2.0 M、1 mL、2 mmol) を、コハク酸イミドカーボネート A 3 3 3 . 7 (15 mg、0.027 mmol) に一度に加えた。反応混合物をスクリュウキャップしたバイアル中室温で1時間攪拌した後、2時間攪拌し続けながらジオキサン中4 NのHCl (2 mL) を加えた。反応混合物を真空中で蒸発させ、分取 h p l c

50

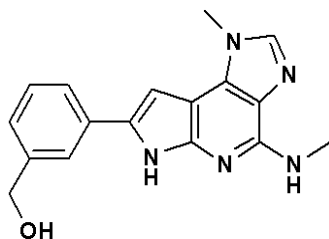
により精製すると、A 3 3 2 (3 . 0 m g) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 7 6 分、M + H⁺ = 3 7 9 . 3 7

【 0 3 4 2 】

(実施例 A 3 3 3)

3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d]
ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - ベンゼンメタノール

【 化 1 8 2 】



10

A 3 3 3

H C l (ジオキサン中 4 . 0 N、2 . 0 m L) を、A 3 3 2 . 6 (2 0 m g、0 . 0 0 4 9 m o l) に一度に加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、真空で蒸発させ、ジエチルエーテル (1 0 m L) で摩砕すると、A 3 3 3 (9 . 1 2 m g) が黄色固体として得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 2 2 分、M + H⁺ = 3 0 8 . 3 5。¹H NMR (500MHz, MeOD) 8.19, (s, 1H), 7.7 3 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.7hz, 1H), 7.41 (t, J= 7.7hz, 1 H), 7.30 (d, J = 7.7hz, 1 H), 7.15 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.13 (s, 3H)および3.24 (s, 3H).

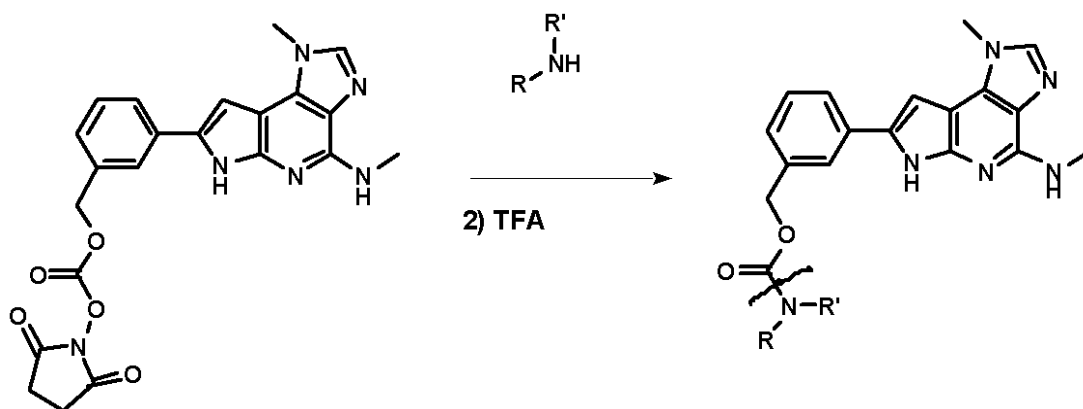
20

【 0 3 4 3 】

(実施例 A 3 3 4 ~ A 3 9 0)

以下に示すスキームに従った類似の合成により、実施例 A 3 3 4 ~ A 3 9 0 を調製した。

【 化 1 8 3 】

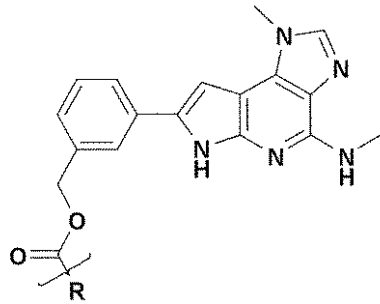


30

【 0 3 4 4 】

【表 15 - 1】

表 A 1 3



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A334		2-メトキシエチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.49	409.29
A335	CH ₃ NH-	メチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.45	365.25
A336		シクロプロピルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.63	391.28
A337		5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.75	449.19

10

20

30

【表 15 - 2】

A338		tert-ブチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.94	407.29
A339		2-フルオロベンジルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	3.01	459.22
A340		2-ヒドロキシエチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.31	395.23
A341		ビス(2-メトキシエチル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.77	467.25
A342		イソオキサゾール-3-イルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.60	418.21
A343		2-イソプロポキシエチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.82	437.28
A344		3-オキソピペラジン-1-カルボン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.35	434.24
A345		4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.69	449.32
A346		3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸(R)-3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.50	421.31

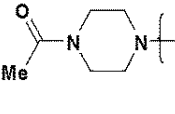
10

20

30

40

【表 15 - 3】

A347		メチル(1-メチルピロリジン-3-イル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2. 20	448. 33
A348		4-アセチルピペラジン-1-カルボン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2. 51	462. 31
A349		2-((3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジルオキシ)カルボニルアミノ)酢酸	2. 23	450. 35
A350		3-(ジメチルアミノ)プロピル(メチル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2. 23	450. 35
A351		2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2. 15	436. 32
A352		3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸(S)-3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2. 93	449. 32
A353		メチル(プロピル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	3. 04	407. 33
A354		ジエチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	3. 01	407. 34
A355		エチル(メチル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2. 85	393. 33

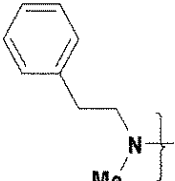
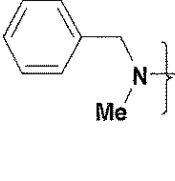
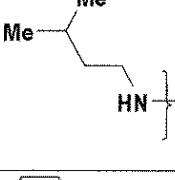
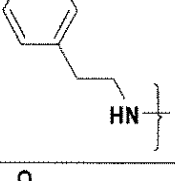
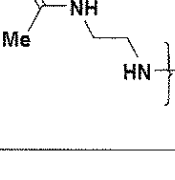
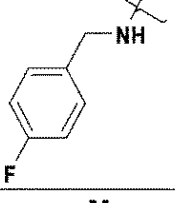
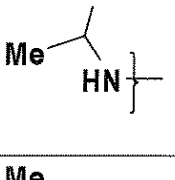
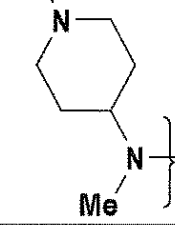
10

20

30

40

【表 15 - 4】

A356		メチル(フェンエチル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	3. 29	469. 32
A357		ベンジル(メチル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	3. 20	455. 30
A358		イソペンチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	3. 12	421. 31
A359		フェネチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	3. 10	455. 30
A360		2-アセトアミドエチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2. 32	436. 29
A361	EtNH-	エチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2. 57	379. 31
A362		4-フルオロベンジルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	3. 00	459. 25
A363		イソプロピルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2. 73	393. 31
A364		メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2. 23	462. 32

10

20

30

40

【表 15 - 5】

A365		ピリジン-4-イルメチルカル バミン酸3-(1-メチル-4-(メ チルアミノ)-1,6-ジヒドロイ ミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b] ピリジン-7-イル)ベンジル	2.12	442.29
A366		ピリジン-3-イルメチルカル バミン酸3-(1-メチル-4-(メ チルアミノ)-1,6-ジヒドロイ ミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b] ピリジン-7-イル)ベンジル	2.14	422.27
A367		ピリジン-2-イルメチルカル バミン酸3-(1-メチル-4-(メ チルアミノ)-1,6-ジヒドロイ ミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b] ピリジン-7-イル)ベンジル	2.14	442.25
A368		4-(2-ヒドロキシエチル)ピペ リジン-1-カルボン酸3-(1-メ チル-4-(メチルアミノ)-1,6- ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.82	463.32
A369		3-(ヒドロキシメチル)ピペリ ジン-1-カルボン酸3-(1-メチ ル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジ ヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-7-イル) ベンジル	2.74	449.32
A370		モルホリン-4-カルボン酸3- (1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ [4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-7-イル)ベンジル	2.64	421.31
A371		4-(2-ヒドロキシエチル)ピペ ラジン-1-カルボン酸3-(1-メ チル-4-(メチルアミノ)-1,6- ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.10	464.31
A372		4-メチルピペラジン-1-カル ボン酸3-(1-メチル-4-(メチ ルアミノ)-1,6-ジヒドロイミ ダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピ リジン-7-イル)ベンジル	2.10	434.31
A373		ピロリジン-1-カルボン酸3- (1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ [4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-7-イル)ベンジル	2.91	405.32

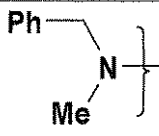
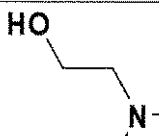
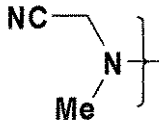
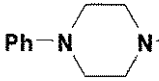
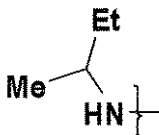
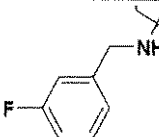
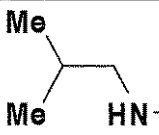
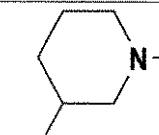
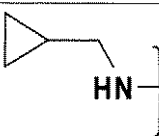
10

20

30

40

【表 15 - 6】

A374		ベンジル(メチル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.96	485.29
A375		2-ヒドロキシエチル(メチル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.45	409.31
A376		2-シアノエチル(メチル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.50	418.31
A377		4-フェニルピペラジン-1-カルボン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	3.04	496.32
A378		sec-ブチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.87	407.36
A379		3-フルオロベンジルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.99	459.28
A380		イソブチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.92	407.36
A381		3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.59	435.32
A382		シクロプロピルメチルカルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.80	405.35

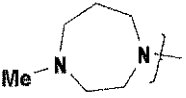
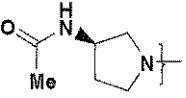
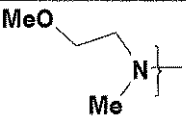
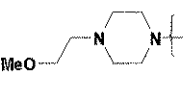
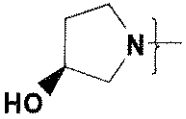
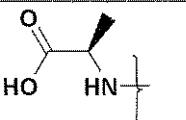
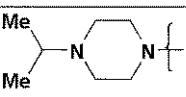
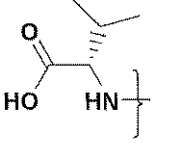
10

20

30

40

【表 15 - 7】

A383		4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.08	448.34
A384		3-アセトアミドピロリジン-1-カルボン酸(S)-3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.48	462.32
A385		2-メトキシエチル(メチル)カルバミン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.67	423.31
A386		4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.09	478.32
A387		3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸(S)-3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.45	421.31
A388		(R)-2-((3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジルオキシ)カルボニルアミノ)プロパン酸	2.40	423.31
A389		4-イソプロピルピペラジン-1-カルボン酸3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジル	2.08	462.36
A390		(S)-3-メチル-2-((3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンジルオキシ)カルボニルアミノ)ブタン酸	2.71	451.32

【 0 3 4 5 】

(実施例 A 3 9 1)

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ)イミダゾ[4 ,

10

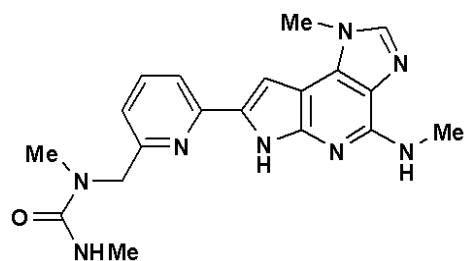
20

30

40

50

5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - N ,
N' - ジメチル - 尿素
【化 1 8 4】



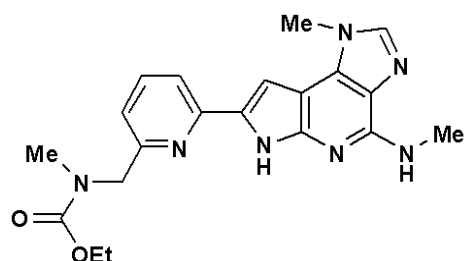
A 3 9 1

【 0 3 4 6】

(実施例 A 3 9 2)

エチルメチル ((6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダ
ゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチ
ル) カーバメート

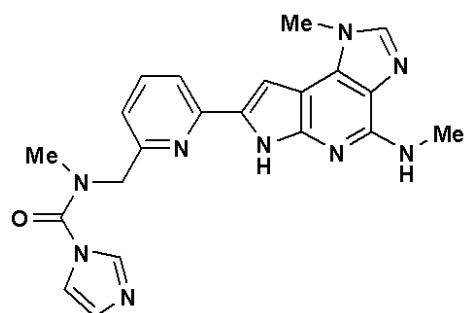
【化 1 8 5】



A 3 9 2

A 3 9 1 . 1 : N - メチル - N - ((6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 ,
6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジ
ン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキサミド

【化 1 8 6】



A 3 9 1 . 1

A 2 4 7 (1 0 . 0 m g 、 0 . 0 3 1 m m o l) 、 1 , 1' - カルボニルジイミダゾー
ル (4 0 . 2 1 m g 、 0 . 2 4 8 m m o l) 、 およびトリエチルアミン (2 1 . 6 μ L 、
0 . 1 6 m m o l) の D M F (1 . 0 m L) 溶液を 8 0 ° で 3 0 分間加熱した。室温に冷
却した後、D M F を除去した。水 (1 . 0 m L) および 1 : 1 T H F : E t O A c (2 .
0 m L) を加えた。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、真空で蒸
発させると、M 4 9 . 1 (9 . 0 m g) が黄褐色固体として得られた。H P L C (C) :
1 0 0 . 0 % 、 保持時間 1 . 7 9 分、M S (D) : (M + H) ⁺ = 4 1 6 . 4 1 ; (M -
H) = 4 1 4 . 4 1 。アシルイミダゾールをジメチルアミン (M e O H 中 2 . 0 M 溶液 1
. 5 m L) に溶解し、8 0 ° で 1 5 分間加熱した。粗製の生成物を逆相分取 H P L C に
より精製すると、A 3 9 1 . 1 がオレンジ色固体として得られた。H P L C (C) : 9 9 .
1 4 % 、 保持時間 2 . 2 8 分、L C / M S (M + H) ⁺ = 3 8 0 . 2 6 。

10

20

30

40

50

【 0 3 4 7 】

A 3 9 1 . 2 : N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - N , N ' - ジメチル - 尿素およびエチルメチル ((6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) カーバメート

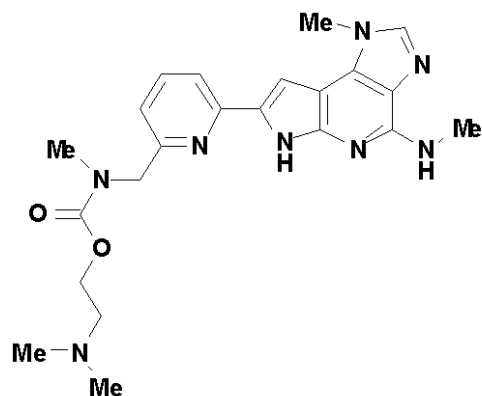
A 3 9 1 . 1 (2 3 . 5 m g 、 0 . 0 5 7 m m o l) のメチルアミン (E t O H 中 3 3 容量 / 重量 % 溶液 1 . 5 m L) のいくらか濁った溶液を 8 0 ° で 2 0 分間加熱した。溶媒を除去した後、粗製の生成物を前述の反応からの粗製物 A 3 9 2 と合わせ、逆相分取 H P L C により精製した。収率 : A 3 9 1 (1 0 . 0 m g 、 黄色固体、 1 . 0 T F A 塩と仮定して 2 6 %) および A 3 9 2 (7 . 5 m g 、 オレンジ色固体、 1 . 0 T F A 塩と仮定して 1 3 %) 。 H P L C (C) : A 3 9 1 、 保持時間 1 . 8 4 分、 L C / M S (M + H) ⁺ = 3 7 9 . 3 0 。 H P L C (C) : A 3 9 2 、 保持時間 2 . 4 8 分、 L C / M S (M + H) ⁺ = 3 9 4 . 2 3

【 0 3 4 8 】

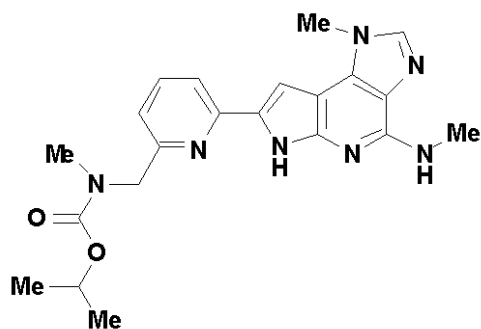
(実施例 A 3 9 3)

2 - (ジメチルアミノ) エチルメチル ((6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) カーバメートおよびイソプロピルメチル ((6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) カーバメート

【 化 1 8 7 】



A 3 9 3



A 3 9 4

A 3 9 1 と同様の手順で、A 3 9 1 . 1 をイソプロパノール中の N , N - ジメチルエタノールアミンと反応させ、逆相クロマトグラフィーにより精製した。H P L C (C) : A 3 9 3 (黄褐色オレンジ色固体) 、 保持時間 1 . 8 4 分、 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 3 7 . 3 3 。 H P L C (C) : A 3 9 4 (オレンジ色固体) 、 保持時間 2 . 6 6 分、 L C /

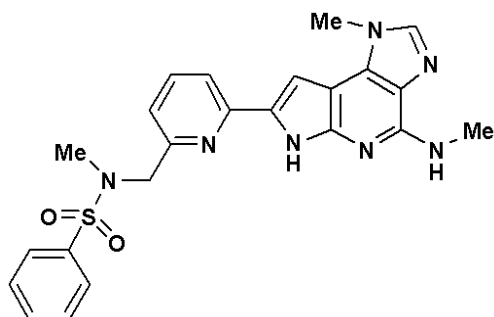
MS (M + H)⁺ = 409.34。

【0349】

(実施例 A395)

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド

【化188】



10

A395

A247 (10.0 mg、0.031 mmol) およびベンゼンスルホニルクロリド (4.77 μL、0.037 mmol) のピリジン (1.5 mL) 懸濁液を 80 で 2 時間攪拌した。ピリジンを真空下に除去した。MeOH を加え (3.0 mL)、沈殿物を濾取し、MeOH ですすぎ、真空乾燥させると、A395 (7.0 mg、49%、白色固体) が得られた。HPLC (C) : 100%、保持時間 2.66 分、LC/MS (M + H)⁺ = 462.24。

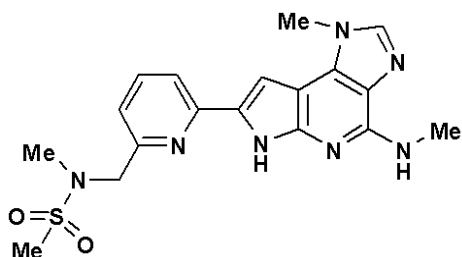
20

【0350】

(実施例 A396)

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - N - メチル - メタンスルホンアミド

【化189】



30

A396

A394 と同様の方法で、A247 をメタンスルホニルクロリドと反応させると、A396 が得られた。HPLC (C) : 100%、保持時間 2.10 分、LC/MS (M + H)⁺ = 400.28。

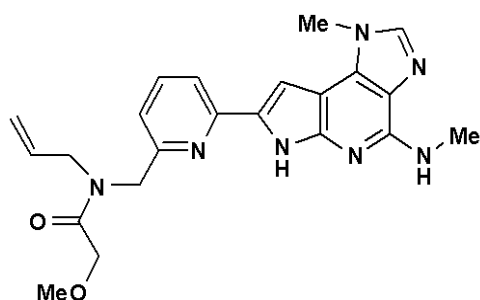
40

【0351】

(実施例 A397)

N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - 2 - メトキシ - N - プロプ - 2 - エニル - アセトアミド

【化 190】

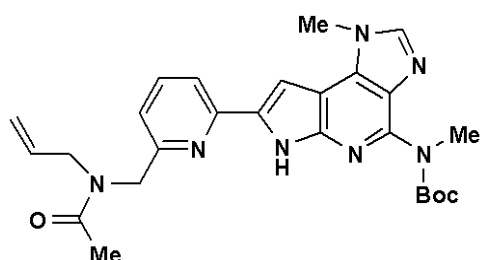


A 397

10

A 397 . 1 : N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (N - メチル - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - 2 - メトキシ - N - プロプ - 2 - エニル - アセトアミド

【化 191】



A 397 . 1

20

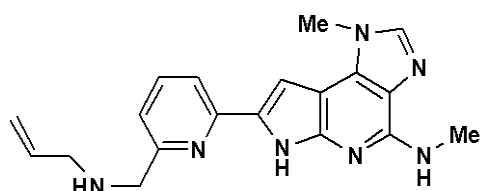
N a H (60% 鉱油分散液 0 . 10 g、2 . 54 mmol) を、1 G (0 . 38 g、0 . 845 mmol) の DMF (4 . 0 mL) 溶液に加えた。10 分後、臭化アリルを加え (36 . 6 μ L、0 . 42 mmol)、反応混合物を 30 分間攪拌した。さらに臭化アリルを加え (36 . 6 μ L、0 . 42 mmol)、2 時間攪拌をし続けた。飽和 N H₄ C l 水溶液 (1 . 0 mL) でクエンチした後、DMF を真空下に除去し、粗製の生成物を逆相分取 H P L C により精製すると、A 397 . 1 (0 . 30 g) が黄褐色 - オレンジ色油として得られた (H P L C 分析により 83 : 17 の A 397 . 1 : 1 G)。H P L C (C) : 92 . 0 %、保持時間 2 . 72 分、L C / M S (M + H)⁺ = 490 . 31。

30

【0352】

A 397 . 2 : N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] メチル] - N - プロプ - 2 - エニル - アミン

【化 192】



A 397 . 2

40

A 247 と同様の手順で、A 397 . 1 を酸と処理した。粗製の生成物を飽和 N a H C O₃ 水溶液で中和し、反応混合物を真空で蒸発乾固した。次いで遊離塩基を M e O H に溶解し、無機物質を濾別した。真空下に M e O H を蒸発させた後の収率 : A 397 . 2 (0 . 2525 g) が黄褐色固体 (> 100%) として。H P L C (C) : 78 . 5 %、保持時間 2 . 12 分、L C / M S (M + H)⁺ = 348 . 31。

【0353】

A 397 . 3 : N - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ)

50

イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]
メチル]-2-メトキシ-N-プロプ-2-エニル-アセトアミド

A 2 4 8 と同様の手順で、A 3 9 7 . 2 をメトキシ酢酸と反応させると、A 3 9 7 が得られた。H P L C (C) : 9 2 . 0 %、保持時間 2 . 3 1 分、L C / M S (M + H) ⁺ = 4 2 0 . 3 3。

【 0 3 5 4 】

(实施例 A 3 9 8 ~ A 4 1 3)

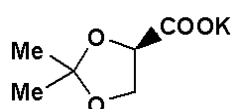
A 2 4 8 と同様の方法で、A 2 4 7 から実施例 A 3 9 8 ~ A 4 1 3 を調製した。

実施例 A 3 9 8 および A 3 9 9 として、カルボン酸塩 A 3 9 8 . 1 および A 3 9 9 . 1 を以下のように調製した。

【 0 3 5 5 】

A 398.1 : (R) - (+) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 ジオキサラン - 4 - カルボン酸、カリウム塩

【化 1 9 3】



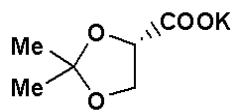
A 3 9 8 . 1

KOH (0.35 g, 6.24 mmol) の MeOH (7.24 mL) 溶液を、市販されている (R) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 ジオキサラン - 4 - カルボン酸、メチルエステル (1.0 g, 6.24 mmol) の MeOH (10.9 mL) 溶液に滴下添加した。反応混合物を 16 時間攪拌した。さらに KOH を加え (MeOH 27 μ L 中 0.07 g)、2 時間後、に反応混合物を蒸発乾固した。エーテルを加え (15.0 mL)、30 秒後に超音波処理し、沈殿物を濾取し、エーテルですすぎ、真空乾燥させると、A398.1 (1.03 g, 90%) が白色固体として得られた。HPLC (C): 100%、保持時間 0.645 分、LC/MS (M+H+Na)⁺ = 169.11。

【 0 3 5 6 】

A 3 9 9 . 1 : (S) - (-) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 ジオキサラン - 4 - カルボン酸、カリウム塩

【化 1 9 4】

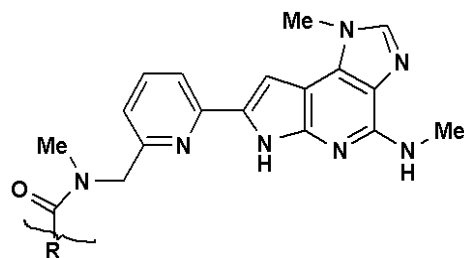


M 5 9 . 1

A 398.1と同様の方法でA 399.1を調製した。HPLC(C): 100%、保持時間0.645分、LC/MS(M+H+Na)⁺ = 169.11。

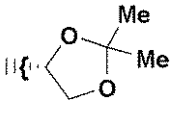
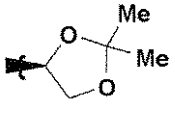
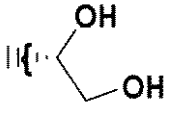
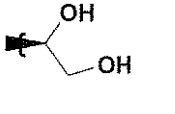
【 0 3 5 7 】

【化 1 9 5】



【表 16 - 1】

表 A 1 4

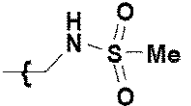
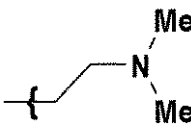
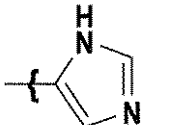
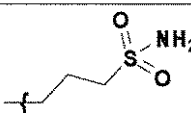
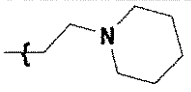
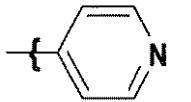
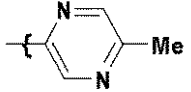
実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A398		(R)-N, 2, 2-トリメチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジオキサラン-4-カルボキサミド	2.33	450.31
A399		(S)-N, 2, 2-トリメチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1,3-ジオキサラン-4-カルボキサミド	2.34	450.31
A400		(R)-2,3-ジヒドロキシ-N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド	1.81	410.31
A401		(S)-2,3-ジヒドロキシ-N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)プロパンアミド	1.81	410.31

10

20

30

【表 16 - 2】

A402		N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)-2-(メチルスルホンアミド)アセトアミド	1.93	457.23
A403		3-(ジメチルアミノ)-N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)-2-(メチルスルホンアミド)プロパンアミド	1.75	421.36
A404		N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド	1.71	416.29
A405		N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)-4-スルファモイルブタンアミド	1.91	471.31
A406		N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)-3-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド	1.86	461.43
A407		N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)イソニコチンアミド	1.84	427.38
A408		N,5-ジメチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)ピラジン-2-カルボキサミド	2.24	442.30

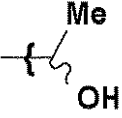
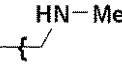
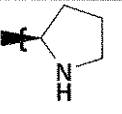
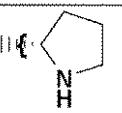
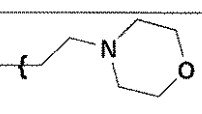
10

20

30

40

【表 1 6 - 3】

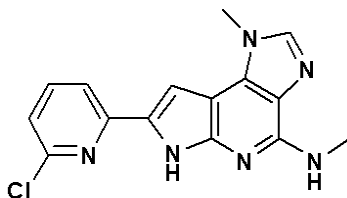
A409		2-ヒドロキシ-N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)プロパンアミド	2.01	408.38
A410		N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)-2-(メチルアミノ)アセトアミド	1.66	393.39
A411		(R)-N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	1.74	419.32
A412		(S)-N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	1.74	419.31
A413		N-メチル-N-((6-(1-メチル-4-(メチルアミノ))-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)メチル)-3-モルホリノプロパンアミド	1.75	463.40

【 0 3 5 8】

(実施例 A 4 1 4)

7 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - N , 1 - ジメチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

【化 1 9 6】



A 4 1 4

A 4 1 4 . 1 : T e r t - ブチル - 6 - アミノ - 7 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) エチニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

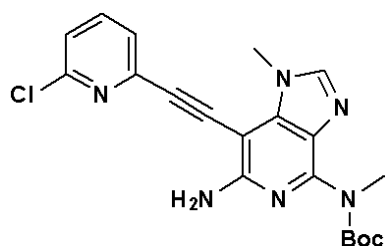
10

20

30

40

【化 1 9 7】



DMF (5 mL) 中の A 1 . 1 2 (150 mg、3.7 mmol)、パラジウムジクロロ
 ビストリフェニルホスフィン (22 mg、0.032 mmol)、ヨウ化銅 (7 mg、0
 . 032 mmol) およびトリエチルアミン (0.5 mL、3.7 mmol) を窒素で1
 5 分間脱気した。攪拌した反応混合物を 80 ° に加熱した。2 - クロロ - 6 - エチニルピ
 リジン (51 mg、0.367 mmol) を素早く加え、反応混合物を 80 ° で1時間加
 熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空で濃縮した。粗製の生成物混合物をジクロロメ
 タンに溶解し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、2 % MeOH / 98 % CH₂Cl₂ で溶離
 するシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 上で粗製の生成物をクロマトグラフィーにか
 けると、A 4 1 4 . 1 (55 mg、50 % 収率) が得られた。M + H + = 413.18、
 415.18。¹H NMR (400 MHz) MeOD 7.82(s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.
 32(d, 1H), 4.03(s, 3H), 3.20(s, 3H), 1.31(s, 9H)

【0359】

A 4 1 4 . 1 の代替調製例

A 1 . 1 2 (1.0 g、2.48 mmol) および 2 - クロロ - 6 - エチニルピリジン
 (0.68 g、4.96 mmol) の DMF (6.80 mL) 溶液を、溶液に窒素を吹き
 込むことにより脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム II (0
 . 104 g、0.148 mmol) およびヨウ化銅 (I) (28.2 mg、0.148 m
 mol) を加え、反応混合物を 60 ° で2時間加熱した。さらに 2 - クロロ - 6 - エチニ
 ルピリジンを加え (0.17 g、1.24 mmol)、70 ° で3.0時間攪拌を続けた
 。DMF を真空下に除去した。粗製の生成物を EtOAc (45.0 mL) と水との間で
 分配し、分離後、EtOAc 層を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空
 下に濃縮した。EtOAc : ヘキサングラジエント、続いて EtOAc : MeOH グラジ
 エントで溶離するシリカゲル上で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけると、A 4
 1 4 . 1 (0.56 g) が淡黄褐色固体 (55 %) として得られた。HPLC (C) : 8
 0.5 %、保持時間 2.91 分、LC / MS (M + H)⁺ = 413.29。

【0360】

A 4 1 4 . 2 : 7 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - N , 1 - ジメチル - 1 , 6 -
 ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

A 4 1 4 . 1 (35 mg、0.085 mmol) を DMA (5 mL) に溶解し、溶液を
 70 ° に加熱した。THF 中 1.0 M カリウム t - ブトキシド (0.1 mL、0.09 m
 mol) 1 当量を素早く加え、反応物を 70 ° で30分間加熱した。THF 中 1.0 M カ
 リウム t - ブトキシド (0.1 mL、0.09 mmol) 1 当量をもう一度素早く加え、
 反応混合物をさらに 30 分攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。2 ~ 5 % MeOH /
 CH₂Cl₂ で溶離するシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 上で粗製の生成物残渣をク
 ロマトグラフィーにかけると、Boc - 保護化中間体である tert - ブチル - 7 - (6
 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d]
 ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメートが灰白色固体として得
 られた (20 mg、57 % 収率)。固体を塩化メチレン (0.5 mL) に溶解し、トリフ
 ルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、反応混合物を 0.25 時間攪拌した。溶媒を減圧下に
 蒸発させると、A 4 1 4 (12 mg、57 %) が得られた。M + H + = 313.18、3
 15.18。¹H NMR (400 MHz) MEOD 8.02(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.41(s, 1H), 7.20
 (d, 1H), 4.05(s, 3H), 3.15(s, 3H).

【 0 3 6 1 】

A 4 1 4 の代替調製例

DMA (4 . 5 m L) 中のカリウム *tert* - ブトキシド (THF 中 1 . 0 M 溶液 0 . 9 4 m L 、 0 . 9 4 m m o l) を、 A 4 1 4 . 1 (0 . 3 0 g 、 0 . 7 3 m m o l) の DMA (4 . 5 m L) 溶液に Ar 下で加え、反応混合物を予め 8 0 ° に加熱した油浴中に直ちに置いた。攪拌を 1 7 . 0 分間行った。反応混合物を真空下に蒸発乾固した。ブラインを加え (1 0 . 0 m L) 、 2 . 0 分超音波処理した後、沈殿物を濾取し、水ですすぎ、真空乾燥させると、 *tert* - ブチル - 7 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート 0 . 2 7 7 5 g が薄黄褐色粉末として得られた。EtOAc : MeOH グラジエントで溶離するシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにかけると、薄黄褐色固体 0 . 2 3 1 5 g (7 7 . 0 %) が得られた。HPLC (C) : 9 1 . 7 % 、保持時間 2 . 9 2 分、LC / MS (M + H) ⁺ = 4 1 3 . 2 9 。 Boc 保護化中間体である *tert* - ブチル - 7 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート (9 4 0 m g 、 2 2 m m o l) をジオキサン中 4 N の HCl (1 0 m L) に溶解した。得られた懸濁液を 1 5 分間攪拌し、溶媒を減圧下に蒸発させた。生成物をメタノール次いでジエチルエーテルから蒸発させ、真空乾燥させると、A 4 1 4 が黄褐色粉末 (~ 1 0 0 %) として得られた。M + H⁺ = 3 1 3 . 2 6 、 3 1 5 . 2 7 。

10

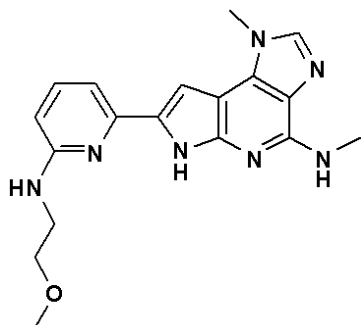
【 0 3 6 2 】

(実施例 A 4 1 5)

1 , 6 - ジヒドロ - 7 - [6 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] - 2 - ピリジニル] - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

20

【 化 1 9 8 】



30

A 4 1 5

NMP 中の A 4 1 4 (1 5 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l) 、 2 - メトキシエチルアミン (1 m l 、 1 1 . 5 m m o l) 、 ポリスチレン上の 2 - *tert* - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1 , 3 - ジメチル - ペルヒドロ - 1 , 3 , 2 - ジアザホスホリン [BEMP] (1 g 、 2 . 2 m m o l) を、 1 7 5 ° で 4 時間加熱した。反応混合物を濾過した。濾液を真空で濃縮した。逆相 - 分取 HPLC / フェノメネックス (Phenomenex) LUNA 5 μ 、 1 0 0 × 2 1 . 2 m m を用いて粗製の生成物を精製すると、生成物が灰白色固体 (1 0 m g 、 6 0 % 収率) として得られた。M + H⁺ 3 5 2 . 3 6 。¹H NMR (4 0 0 M H z) M E O D) . 8 . 0 8 (s , 1 H) , 7 . 7 5 (m , 1 H) , 7 . 3 9 (m , 1 H) , 7 . 2 0 (d , 1 H) , 6 . 7 0 (d , 1 H) . 4 . 1 0 (s , 3 H) , 3 . 6 6 (s , 3 H) , 3 . 6 5 (d , 2 H) , 3 . 4 1 (d , 2 H) , 3 . 1 7 (s , 3 H) .

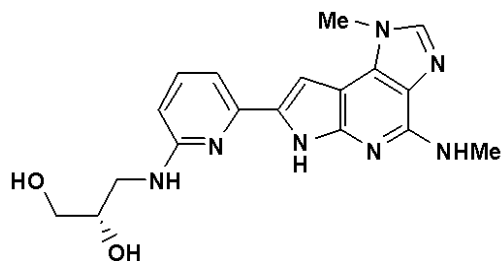
40

【 0 3 6 3 】

(実施例 A 4 1 6)

(2 S) - 3 - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] アミノ] - 1 , 2 - プロパンジオール

【化 1 9 9】



A 4 1 6

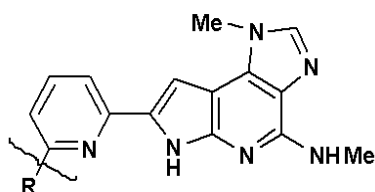
A 4 1 4 (1 5 . 0 m g 、 0 . 0 4 3 m m o l) および 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (9 6 . 4 μ L 、 0 . 8 6 m m o l) の (S) - (-) - 3 - アミノ - 1 , 2 - プロパンジオール (0 . 6 0 m L) 溶液を、封管中 1 7 5 で 2 0 . 0 時間加熱した。反応混合物を窒素気流で 1 0 0 の油浴中濃縮した。逆相分取 H P L C 精製により、A 4 1 6 (1 4 . 7 m g) が黄褐色固体 (1 . 0 T F A 塩と仮定して 7 1 %) として得られた。H P L C (C) : 9 6 . 5 % 、 保持時間 1 . 5 3 分、L C / M S (M + H) ⁺ = 3 6 8 . 3 6 。

10

【 0 3 6 4 】

(実施例 A 4 1 7 ~ A 4 3 5)

【化 2 0 0】



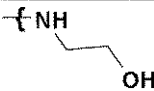
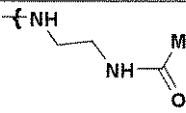
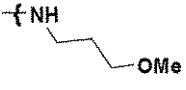
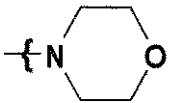



20

A 4 1 6 の方法と同様の方法で実施例 A 4 1 7 ~ A 4 3 5 を調製した。

【 0 3 6 5 】

【表 17 - 1】

表 A 1 5

実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A417		2-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]アミノ]-エタノール	1.67	338.33
A418		N-[2-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]アミノ]エチル]-アセトアミド	1.71	379.37
A419		1,6-ジヒドロ-7-[6-[(3-メトキシプロピル)アミノ]-2-ピリジニル]-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	1.13	366.38
A420		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[6-(4-モルホリニル)-2-ピリジニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.47	364.38
A421		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[6-(1-ピロリジニル)-2-ピリジニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	1.91	348.35
A422		4-[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]-1-ピペラジンエタノール	1.87	407.41
A423		1-[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]-3-ピロリジノール	1.64	364.38

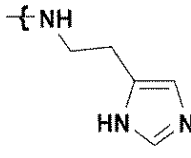
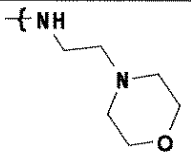
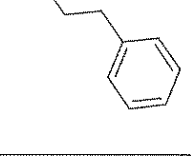
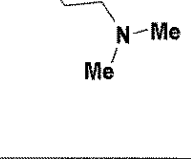

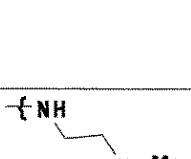
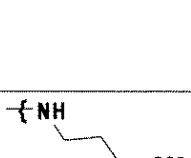
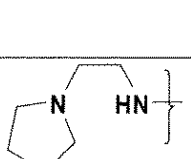
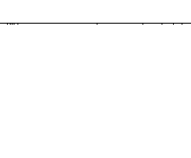
10

20

30

40

【表 17 - 2】

A424		1,6-ジヒドロ-7-[6-[[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]アミノ]-2-ピリジニル]-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	1.62	388.35
A425		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[6-[[2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ]-2-ピリジニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	1.73	407.40
A426		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[6-[(2-フェニルエチル)アミノ]-2-ピリジニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	1.31	398.36
A427		N-[6-[[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]-N,N',N'-トリメチル-1,2-エタンジアミン	2.14	379.37
A428		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[6-[(フェニルメチル)アミノ]-2-ピリジニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.39	384.34
A429		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[6-[(3-ピリジニルメチル)アミノ]-2-ピリジニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	1.67	385.37
A430		N'-[6-[[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]-N,N-ジメチル-1,2-エタンジアミン	1.67	365.41
A431		7-[6-[(3-エトキシプロピル)アミノ]-2-ピリジニル]-1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.16	380.40
A432		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[6-[[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ]-2-ピリジニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	1.73	391.38

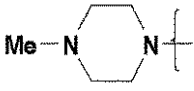
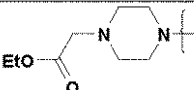
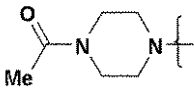
10

20

30

40

【表 17 - 3】

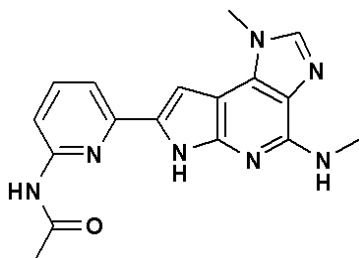
A433		1, 6-ジヒドロ-N, 1-ジメチル-7-[6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-2-ピリジニル]-イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-アミン	1.87	377.34
A434		4-[6-[1, 6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]-1-ピペラジン酢酸, エチルエステル	2.06	449.31
A435		1-アセチル-4-[6-[1, 6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]-ピペラジン	ND	405.20

【0366】

(実施例 A 436)

N - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] - アセトアミド

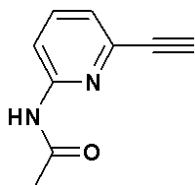
【化 201】



A 436

A 436 . 1 : N - (6 - エチニルピリジン - 2 - イル) アセトアミド

【化 202】



A 436 . 1

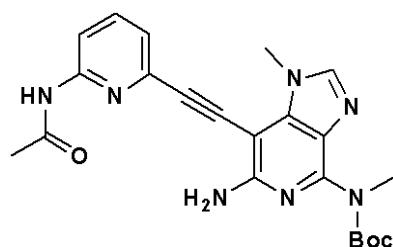
無水炭酸カリウム (110 mg、0.8 mmol) を、N - (6 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (1.86 g、8 mmol) の無水メタノール 20 ml 溶液に加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮した。2.5% MeOH / 98% CH₂Cl₂ で溶離するシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 上で粗製の生成物混合物をクロマトグラフィーにかけると、A 436 . 1 が灰白色固体 (770 mg、60% 収率) として得られた。M + H + = 218.20 ¹H NMR (400 MHz) MEOD 8.13(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.27(m, 1H), 3.65(s, 1H), 2.18(s, 3H).

【0367】

A 436 . 2 : tert - ブチル - 6 - アミノ - 7 - (6 - アセトアミドピリジン - 2 - イル) エチニル - 1 - メチル - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (

メチル)カーバメート

【化203】



A 4 3 6 . 2

10

DMF (5 ml) 中の A 1 . 1 2 (200 mg、0.63 mmol)、パラジウムジクロロビストリフェニルホスフィン (44 mg、0.06 mmol)、ヨウ化銅 (12 mg、0.06 mmol) およびジイソプロピルアミン (15 ml、9.45 mmol) を、窒素で15分間脱気した。攪拌した反応混合物を80 に加熱した。A 4 3 6 . 1 (100 mg、0.63 mmol) を素早く加え、反応混合物を80 で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空で濃縮した。粗製の生成物混合物をジクロロメタンに溶解し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、2.5% MeOH / 97.5% CH₂Cl₂ で溶離するシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 上で粗製の生成物混合物をクロマトグラフィーにかけると、A 4 3 6 . 2 (135 mg、50% 収率) が得られた。M + H + = 436.31 ¹H NMR (400 MHz) MEOD 8.02(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.35((d, 1H), 6.95(d, 1H), 4.33(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.30((s, 3H), 1.55(s, 9H).

20

【0368】

A 4 3 6 . 3 : N - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] - アセトアミド

A 4 3 6 . 2 (55 mg、0.13 mmol) を DMA (5 mL) に溶解し、溶液を70 に加熱した。THF 中1.0 M カリウム t - ブトキシド (0.14 ml、0.14 mmol) 1 当量を素早く加え、反応物を70 で30分間加熱した。THF 中1.0 M カリウム t - ブトキシド (0.14 ml、0.14 mmol) 1 当量をもう一度素早く加え、反応混合物をさらに30分間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。2 ~ 5% MeOH / CH₂Cl₂ で溶離するシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 上で粗製の生成物残渣をクロマトグラフィーにかけると、Boc - 保護化中間体である tert - ブチル - 7 - (6 - アセトアミドピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメートが灰白色固体として得られた (26 mg、60% 収率)。固体を塩化メチレン (0.5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、反応混合物を0.25時間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させると、A 4 3 6 (20 mg、60%) が得られた。M + H + = 336.34 ¹H NMR (400 MHz) MEOD 9.20(s, 1H), 8.02(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.71(d, 1H), 7.56(s, 1H), 4.33(s, 3H), 3.45(s, 3H), 2.19(s, 3H).

30

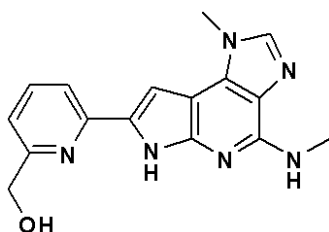
【0369】

40

(実施例 A 4 3 7)

6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジンメタノール

【化 2 0 4】

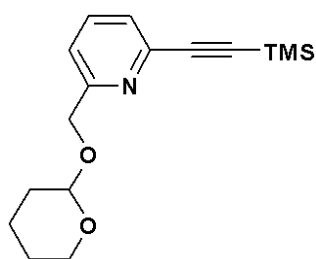


A 4 3 7

A 4 3 7 . 1 : 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 イルオキシ) メチル) - 6 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン

10

【化 2 0 5】



A 4 3 7 . 1

20

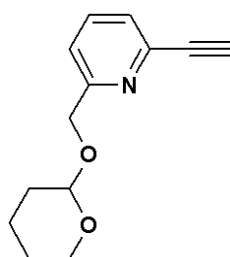
DMF (5 m l) 中の 2 - ブロモ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 イルオキシ) メチル) ピリジン (9 5 2 m g 、 3 . 5 m m o l) 、パラジウムジクロロビストリフェニルホスフィン (1 2 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 、ヨウ化銅 (3 3 m g 、 0 . 1 7 m m o l) およびジイソプロピルアミン (5 m l 、 3 5 m m o l) を、窒素で 1 5 分間脱気した。攪拌した反応混合物を 8 0 に加熱した。トリメチルシリルアセチレン (1 . 5 m l 、 1 4 m m o l) を素早く加え、反応混合物を 8 0 で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空で濃縮した。粗製の生成物混合物をジクロロメタンに溶解し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、1 % M e O H / 9 8 % C H ₂ C l ₂ で溶離するシリカゲル (2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) カラムクロマトグラフィーにより粗製の生成物混合物を精製すると、A 4 3 7 . 1 (7 5 8 m g 、 7 5 % 収率) が得られた。M + H + = 2 9 0 . 3 1 ¹H NMR (400 MHz) M E O D 7.51(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.19(m, 1H), 4.68(m, 3H), 3.66(m, 1H), 3.25(m, 1H), 1.48(m, 6H), 0.08(s, 9H).

30

【 0 3 7 0】

A 4 3 7 . 2 : 2 - エチニル - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 イルオキシ) メチル) ピリジン

【化 2 0 6】



A 4 3 7 . 2

40

無水炭酸カリウム (3 6 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を、A 4 3 7 . 1 (7 5 2 m g 、 2 . 6 m m o l) の無水メタノール 1 0 m l 溶液に加えた。反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、次いで濾過した。濾液を真空で濃縮した。2 . 5 % M e O H / 9 8 % C H ₂ C l ₂ で溶離するシリカゲル (2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) 上で粗製の生成物混合物をクロマトグラフィーにかけると、A 4 3 7 . 2 が灰白色固体として得られた (4 0 6 m g 、 6 5 % 収率) 。M + H + = 2 1 8 . 2 0 ¹H NMR (400 MHz) M e O D 7.87(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7

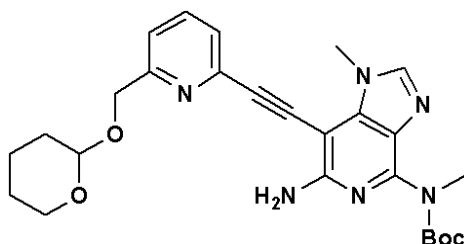
50

.50(m, 1H), 4.61(d, 1H), 3.92(m, 3H), 3.58(m, 2H), 1.93(m, 6H).

【 0 3 7 1 】

A 4 3 7 . 3 : T e r t - ブチル - 6 - アミノ - 1 - メチル - 7 - (6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) エチニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【 化 2 0 7 】



10

A 4 3 7 . 3

D M F (2 1 m l) 中の A 1 . 1 2 (2 . 0 1 g 、 5 m m o l) 、パラジウムジクロロビストリフェニルホスフィン (1 7 5 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、ヨウ化銅 (4 8 m g 、 0 . 2 5 m m o l) およびジイソプロピルアミン (2 1 m l 、 1 5 0 m m o l) を、室温で 1 5 分間脱気した。攪拌した反応混合物を 8 0 に加熱した。A 4 3 7 . 2 (3 . 2 6 g 、 1 5 m m o l) を素早く加え、反応混合物を 8 0 で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空で濃縮した。粗製の生成物混合物をジクロロメタンに溶解し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、2 . 5 % M e O H / 9 7 . 5 % C H ₂ C l ₂ で溶離するシリカゲル (2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) 上で粗製の生成物混合物をクロマトグラフィーにかけた。(2 . 3 g 、 8 8 % 収率) 。 M + H + = 4 9 3 . 2 1 ¹H NMR (4 0 0 M H z) M e O D 7 . 9 6 (s , 1 H) 7 . 9 2 (m , 1 H) , 7 . 5 9 (m , 2 H) , 4 . 8 6 (d d , 2 H) , 4 . 1 8 (s , 3 H) , 3 . 9 3 (t , 1 H) , 3 . 5 2 (m , 2 H) , 3 . 5 0 (s , 3 H) , 1 . 6 4 (m , 6 H) , 1 . 4 3 (s , 9 H) .

20

【 0 3 7 2 】

A 4 3 7 . 4 : 6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジンメタノール

A 4 3 7 . 3 (2 . 6 g 、 5 m m o l) を D M A (5 m l) に溶解し、溶液を 7 0 に加熱した。T H F 中 1 . 0 M カリウム t - ブトキシド (5 . 5 m l 、 5 . 5 m m o l) 1 当量を素早く加え、反応物を 7 0 で 3 0 分間加熱した。T H F 中 1 . 0 M カリウム t - ブトキシド (5 . 5 m l 、 5 . 5 m m o l) 1 当量をもう一度素早く加え、反応混合物をさらに 3 0 分攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮した。2 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂ で溶離するシリカゲル (2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) 上で粗製の生成物残渣をクロマトグラフィーにかけると、B o c - 保護化中間体である t e r t - ブチルメチル (1 - メチル - 7 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] カーバメートが灰白色固体として得られた (1 . 8 g 、 8 8 % 収率) 。固体を T H F (3 0 m l) に溶解し、6 N の H C l (3 0 m l) を加え、反応混合物を 5 0 で 1 時間加熱した。溶媒を減圧下に蒸発させると、生成物が H C l 塩として得られた (1 . 2 8 g 、 8 0 %) 。 H C l 塩を飽和 N a ₂ C O ₃ 溶液 5 0 m l およびジクロロメタン 1 0 0 m l と共に攪拌した。ジクロロメタン抽出物を分離し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、真空で濃縮すると、生成物 A 4 3 7 (0 . 9 0 g 、 8 0 %) が得られた。M + H + = 3 0 9 . 3 2 ¹H NMR (4 0 0 M H z) M e O D 8 . 5 4 (s , 1 H) , 8 . 3 4 (m , 1 H) , 8 . 1 7 (d , 1 H) , 7 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 7 2 (d , 1 H) , 4 . 9 1 (s , 2 H) , 4 . 1 6 (s , 1 H) , 3 . 1 8 (s , 1 H) .

30

40

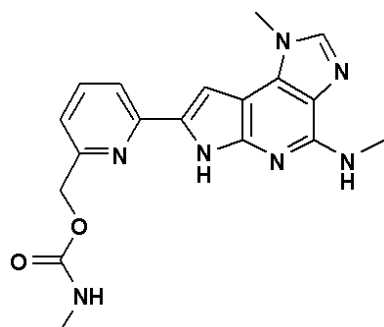
【 0 3 7 3 】

(実施例 A 4 3 8)

6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジンメタノール、メチルカーバメート (エステル)

50

【化 208】



10

メチルイソシアネート (50 mg、0.88 mmol) を、A437 (50 mg、0.16 mmol)、トリエチルアミン (1 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 攪拌混合物に室温で加えた。添加完了後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗製の生成物残渣をジエチルエーテルで洗浄すると、生成物が黄褐色固体として得られた。A438 (45 mg、76%収率)。M + H 366.36 ¹H NMR (400 MHz) MeOD 7.95(s, 1H), 7.68(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.10(d, 1H), 5.06(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.18(s, 3H), 2.61(s, 3H).

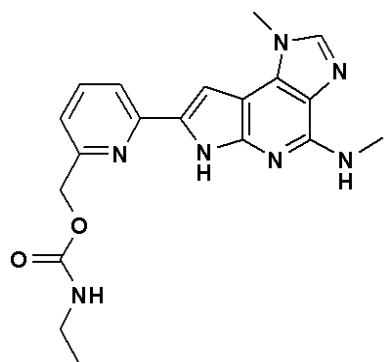
【0374】

(実施例 A439)

(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチルエチルカーバメート

20

【化 209】



30

A439

エチルイソシアネート (17 mg、0.24 mmol) を、A437 (31 mg、0.10 mmol)、トリエチルアミン (1 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 攪拌混合物に室温で加えた。添加完了後、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗製の生成物残渣を逆相-分取 HPLC / フェノメネックス (Phenomenex) Luna 5 μ、100 × 21.2 mm を用いてクロマトグラフィーにかけると、生成物が黄褐色固体として得られた。A439 (20 mg、50%収率)。M + H 380.33 ¹H NMR (400 MHz) MEOD 8.11(s, 1H), 7.85(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.32(d, 1H), 5.24(s, 2H), 4.20(s, 3H), 3.33(s, 3H), 3.14(m, 2H), 1.35(t, 3H).

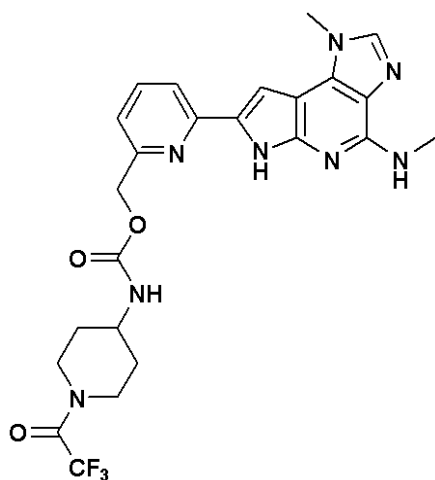
40

【0375】

(実施例 A440)

(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-イルカーバメート

【化 2 1 0】



10

A 4 4 0

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - イソシアネートピペリジン - 1 - イル) エタノ
ン (4 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を、 A 4 3 7 (5 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 トリ
エチルアミン (1 m l) のテトラヒドロフラン (5 m l) 攪拌混合物に室温で加えた。添
加完了後、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。粗製の
生成物残渣を逆相 - 分取 H P L C / フェノメネックス (P h e n o m e n e x) L U N A
5 μ、1 0 0 × 2 1 . 2 m m を用いてクロマトグラフィーにかけると、生成物が黄褐色
固体として得られた。A 4 4 0 (2 3 m g 、 2 7 % 収率) 。 M + H 5 3 1 . 2 7 。

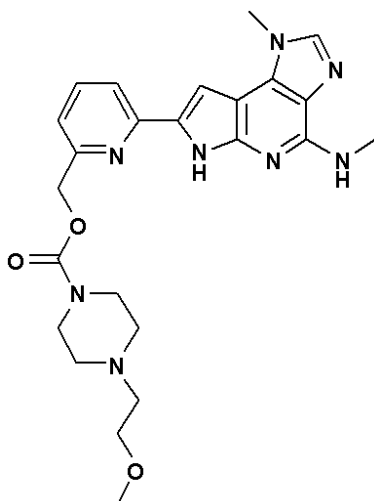
20

【 0 3 7 6 】

(実施例 A 4 4 1)

(6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d
] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル 4 - (2 - メ
トキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 1 1】



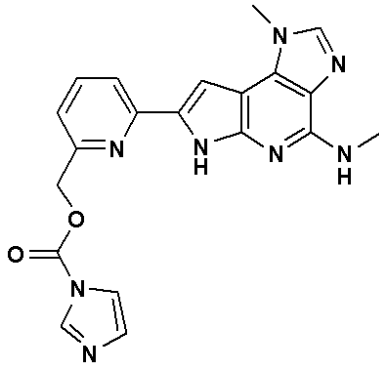
30

40

A 4 4 1

A 4 4 1 . 1 : (6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダ
ゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチ
ル 1 H - イミダゾール - 1 - カルボキシレート

【化 2 1 2】



A 4 4 1 . 1

1, 1 - カルボニルジイミダゾール (81 mg、0.50 mmol) を、60 で加熱した A 4 3 7 (103 mg、0.38 mmol) のクロロホルム (20 ml) 攪拌混合物に少しずつ加えた。添加完了後、反応混合物を 60 で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 3 × 25 ml で洗浄した。クロロホルム抽出物を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空で濃縮すると、生成物が灰白色固体として得られた。A 4 4 1 . 1 (100 mg、76% 収率)。M + H 403.23。¹H NMR (400 MHz) MEOD 8.02(s, 1H), 7.76(m, 3H), 7.36(m, 2H), 7.20(m, 1H), 5.20(s, 2H), 4.0(s, 3H), 3.15(s, 3H).

【0 3 7 7】

A 4 4 1 . 2 : (6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 7 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル 4 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート

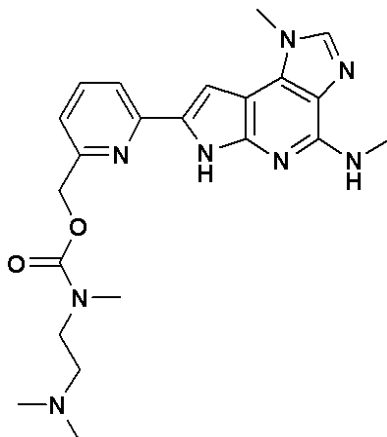
1 - (2 - メトキシエチル)ピペラジン (29 mg、0.20 mmol)、A 4 4 1 . 1 (40 mg、0.10 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) のクロロホルム (20 ml) 混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。粗製の生成物残渣を逆相 - 分取 HPLC / フェノメネックス (Phenomenex) LUNA 5 μ、100 × 21.2 mm を用いてクロマトグラフィーにかけると、生成物が黄褐色固体として得られた。A 4 4 1 (25 mg、52% 収率)。M + H 479.35。¹H NMR (400 MHz) CDCl₃, 8.73(d, 1H), 8.03(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.34(d, 1H), 5.46(s, 2H), 4.13(s, 3H), 3.57(d, 2H), 3.37(m, 13H).

【0 3 7 8】

(実施例 A 4 4 2)

(6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 7 - イル)ピリジン - 2 - イル)メチル 2 - (ジメチルアミノ)エチル(メチル)カーバメート

【化 2 1 3】



A 4 4 2

10

20

30

40

50

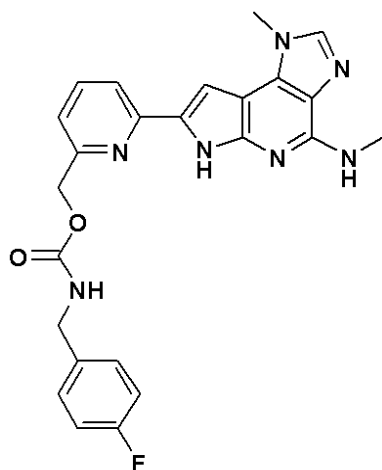
N, N, N - トリメチルエチレンジアミン (2 1 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 A 4 4 1 . 1 (4 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 5 m l) のクロロホルム (2 0 m l) 混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。粗製の生成物残渣を逆相 - 分取 H P L C / フェノメネックス (P h e n o m e n e x) L U N A 5 μ 、 1 0 0 \times 2 1 . 2 m m を用いて精製すると、A 4 4 2 が黄褐色固体として得られた (1 5 m g 、 3 4 % 収率) 。 M + H 4 3 7 . 3 9 。 ^1H NMR (400 MHz) MEOD 8.13(s, 1 H) , 7.87(m, . 2H) , 7.44(s, 1H) , 7.30(m, 1H) , 5.32(s, 2H) , 4.15(s, 3H) , 3.80(m, 4H) , 3.40(m, 3H) , 3.32(s, 3H) , 3.00(s, 3H) , 2.88(s, 3H) .

【 0 3 7 9 】

(実施例 A 4 4 3)

(6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル 4 - フルオロベンジルカーバメート

【 化 2 1 4 】



A 4 4 3

4 - フルオロベンジルアミン (2 5 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 A 4 4 1 . 1 (4 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 5 m l) のクロロホルム (2 0 m l) 混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。粗製の生成物残渣を逆相 - 分取 H P L C / フェノメネックス (P h e n o m e n e x) L U N A 5 μ 、 1 0 0 \times 2 1 . 2 m m を用いて精製すると、A 4 4 3 が黄褐色固体として得られた (2 0 m g 、 4 4 % 収率) 。 M + H 4 6 0 . 3 3 。 ^1H NMR (400 MHz) MEOD 8.129s, 1H) , 7.84(d, 2H) , 7.48(s, 1H) , 7.36(m, 3H) , 7.04(m, 2H) , 5.27(s, 2H) , 4.34(s, 2H) , 4.16(s, 3H) , 3.26(s, 3H)

【 0 3 8 0 】

(実施例 A 4 4 4)

(6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル 2 - アセトアミドエチルカーバメート

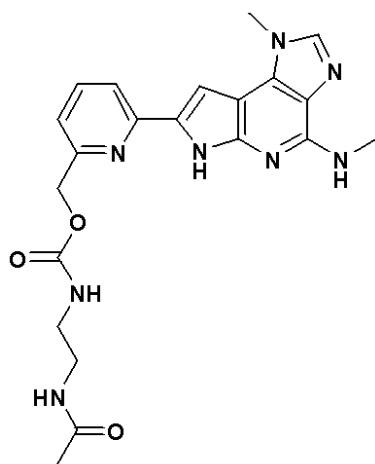
10

20

30

40

【化 2 1 5】



A 4 4 4

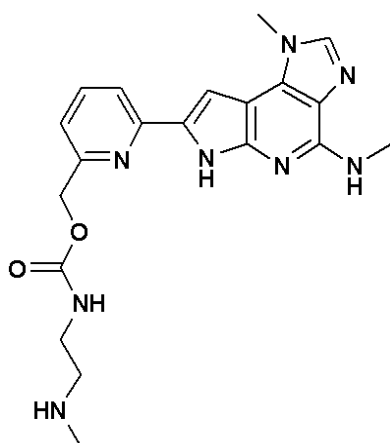
N - (アミノエチル) アセトアミド (21 mg、0.20 mmol)、A 4 4 1 . 1 (40 mg、0.10 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) のクロロホルム (20 ml) 混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。粗製の生成物残渣を逆相 - 分取 HPLC / フェノメネックス (Phenomenex) LUNA 5 μ 、100 \times 21.2 mm を用いてクロマトグラフィーにかけると、生成物が黄褐色固体として得られた。A 4 4 4 (12 mg、27% 収率)。M + H 437.33。¹H NMR (400 MHz) MEOD 8.09(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, 1H), 5.28(d, 2H), 4.12(s, 3H), 3.33(m, 4H), 3.19(s, 3H), 1.97(s, 3H).

【 0 3 8 1】

(実施例 A 4 4 5)

(6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル 2 - (メチルアミノ) エチルカーバメート

【化 2 1 6】



A 4 4 5

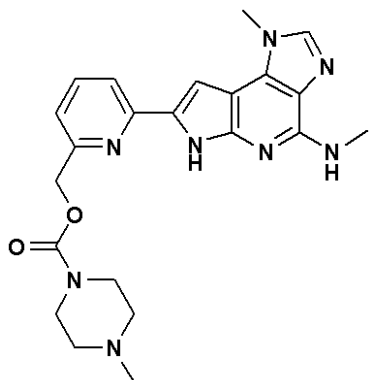
N - メチルエチレンジアミン (15 mg、0.20 mmol)、A 4 4 1 . 1 (40 mg、0.10 mmol)、トリエチルアミン (0.5 ml) のクロロホルム (20 ml) 混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。粗製の生成物残渣を逆相 - 分取 HPLC / フェノメネックス (Phenomenex) LUNA 5 μ 、100 \times 21.2 mm を用いて精製すると、A 4 4 5 が黄褐色固体として得られた。(15 mg、37% 収率)。M + H 409.35。¹H NMR (400 MHz) MEOD 8.13(s, 1H), 7.84(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.34(m, 1H), 5.29(s, 2H), 4.15(s, 2H), 3.55(m, 4H), 3.19(s, 3H), 2.75(s, 3H).

【 0 3 8 2 】

(実施例 A 4 4 6)

(6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 化 2 1 7 】



A 4 4 6

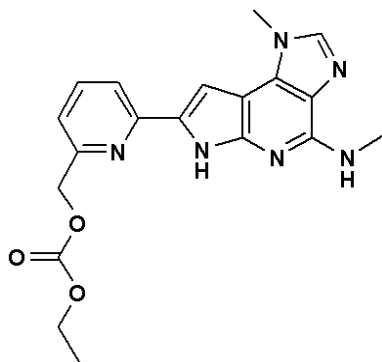
1 - メチルピペラジン (2 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 A 4 4 1 . 1 (4 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 5 m l) のクロロホルム (2 0 m l) 混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。粗製の生成物残渣を逆相 - 分取 H P L C / フェノメネックス (P h e n o m e n e x) L U N A 5 μ 、 1 0 0 × 2 1 . 2 m m を用いてクロマトグラフィーにかけると、生成物が黄褐色固体として得られた。A 4 4 6 (1 4 m g 、 3 3 % 収率) 。 M + H 4 3 5 . 3 5 。 ¹H NMR (4 0 0 M H z) M E O D 8 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (m , 2 H) , 7 . 5 1 (s , 1 H) , 7 . 3 5 (m , 1 H) , 5 . 3 3 (s , 2 H) , 4 . 1 8 (s , 3 H) , 3 . 3 2 (m , 1 1 H) , 2 . 9 6 (s , 3 H) .

【 0 3 8 3 】

(実施例 A 4 4 7)

エチル (6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチルカーボネート

【 化 2 1 8 】



A 4 4 7

クロロギ酸エチル (2 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を、 0 に冷却した A 4 3 7 (5 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 5 m l) のテトラヒドロフラン攪拌溶液にゆっくり加えた。添加完了後、反応物を室温に加熱し、次いで 4 時間攪拌した。反応混合物を 1 0 % H C l (水) 溶液 1 m l でクエンチし、酢酸エチル (3 / 2 0 m l) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、真空で濃縮した。粗製の生成物残渣を逆相 - 分取 H P L C / フェノメネックス (P h e n o m e n e x) L U N A 5 μ 、 1 0 0 × 2 1 . 2 m m を用いてクロマトグラフィーにかけると、生成物が黄褐色固体として得られた。A 4 4 7 (2 5 m g 、 6 5 % 収率) 。 M + H 3 8 1 . 3 0 。 ¹H N

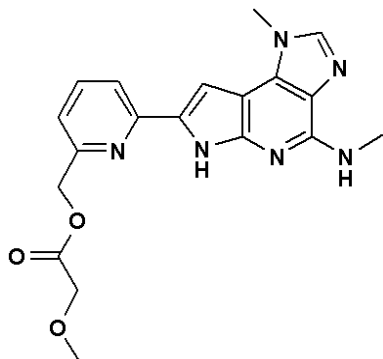
MR (400 MHz) MeOD 8.04(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.25(m, 1H), 5.23(s, 2H), 4.23(m, 2H), 4.08(s, 3H), 3.19(s, 3H), 1.30(m, 3H).

【 0 3 8 4 】

(実施例 A 4 4 8)

6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d]
ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル - 2 - メトキシ
アセテート

【 化 2 1 9 】



10

A 4 4 8

2 - メトキシアセチルクロリド (2 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を、0 に冷却した A
4 3 7 (5 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 、トリエチルアミン (0 . 5 m l) のテトラヒド
ロフラン攪拌溶液にゆっくり加えた。添加完了後、反応物を室温に加温し、次いで4時間
攪拌した。反応混合物を10% HCl (水) 溶液 1 m l でクエンチし、酢酸エチル (3 /
2 0 m l) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) させ、真空中で濃
縮した。粗製の生成物残渣を逆相 - 分取 HPLC / フェノメネックス (P h e n o m e n e x) L U N A 5 μ 、1 0 0 \times 2 1 . 2 m m を用いて精製すると、A 4 4 8 が黄褐色固
体として得られた。(2 5 m g 、 6 5 % 収率) 。 $M + H$ 3 8 1 . 3 0 。 ^1H NMR (400 MHz)
MeOD 8.02(s, 1H), 7.96(m, 1H), 7.40(d, 1H), 7.70(s, 1H), 5.40(s, 2H), 4.34(s
, 2H), 4.25(s, 3H), 3.52(s, 3H), 3.26(s, 3H).

20

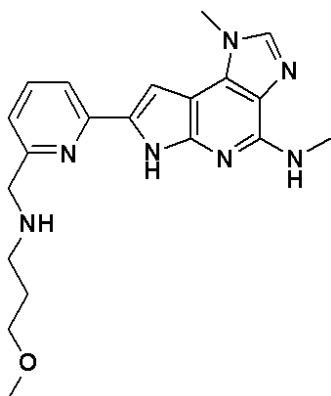
【 0 3 8 5 】

30

(実施例 A 4 4 9)

1 , 6 - ジヒドロ - 7 - [6 - [[(3 - メトキシプロピル) アミノ] メチル] - 2 -
ピリジニル] - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジ
ン - 4 - アミン

【 化 2 2 0 】



40

A 4 4 9

A 2 1 6 (6 2 m g 、 1 6 m m o l) の T H F 溶液を 0 に冷却した。水素化リチウム
アルミニウムの 1 . 0 M 溶液 (0 . 2 m l 、 0 . 2 0 m m o l) を冷却溶液にゆっくり加
えた。添加完了後、反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで2時間加熱還流させた。反

50

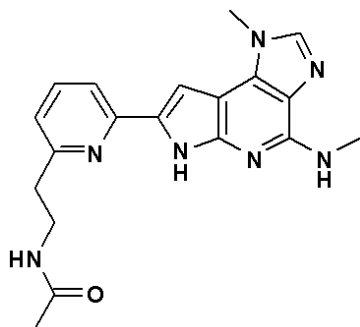
応混合物を H_2O (0.2 ml) で、続いて15% NaOH (0.2 ml) を加えることにより、次いで H_2O (0.6 ml) を加えることによりクエンチした。有機層を分離し、真空で濃縮した。粗製の生成物残渣を逆相 - 分取HPLC / フェノメネックス (Phenomenex) Luna 5 μ 、100 \times 21.2 mmを用いて精製すると、A449が黄褐色固体として得られた。(20 mg、30%収率)。M + H 381.30。 ^1H NMR (400 MHz) MEOD 8.12(s, 1H), 7.90(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.30(m, 1H), 4.50(s, 2H), 4.18(s, 3H), 3.74(m, 2H), 3.579m, 2H), 3.33(s, 3H), 3.36(s, 3H), 1.89m, 2H).

【0386】

(実施例A450)

N - [2 - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] エチル] - アセトアミド

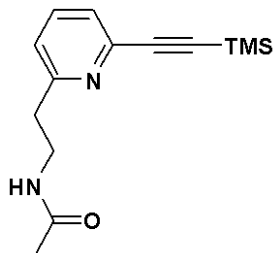
【化221】



A450

A450.2 : N - (2 - (6 - (トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

【化222】



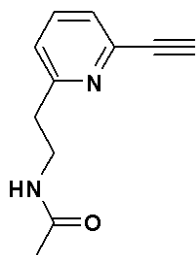
A450.2

DMF (5 ml) 中のA450.1 (840 mg、3.5 mmol)、パラジウムジクロロビストリフェニルホスフィン (120 mg、0.17 mmol)、ヨウ化銅 (33 mg、0.17 mmol) およびジイソプロピルアミン (5 ml、35 mmol) を、窒素で15分間脱気した。攪拌した反応混合物を80 $^{\circ}\text{C}$ に加熱した。トリメチルシリルアセチレン (1.5 ml、14 mmol) を素早く加え、反応混合物を80 $^{\circ}\text{C}$ で1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空で濃縮した。粗製の生成物混合物をジクロロメタンに溶解し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、1% MeOH / 98% CH_2Cl_2 で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (230 ~ 400メッシュ) により粗製の生成物混合物を精製すると、A450.2 (682 mg、75%収率) が得られた。M + H + = 261.28 ^1H NMR (400 MHz) MEOD 8.08(m, 1H), 7.59(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.21(m, 2H), 1.88(s, 3H), 0.23(s, 9H).

【0387】

A450.3 : N - (2 - (6 - エチニルピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド

【化 2 2 3】



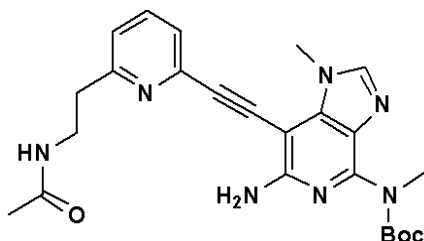
A 4 5 0 . 3

無水炭酸カリウム (36 mg、0.26 mmol) を、A 4 5 0 . 2 (682 mg、2.6 mmol) の無水メタノール 10 ml 溶液に加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで濾過した。濾液を真空で濃縮した。2.5% MeOH / 98% CH₂Cl₂ で溶離するシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) クロマトグラフィーにより粗製の生成物混合物を精製すると、A 4 5 0 . 3 が灰白色固体として得られた (220 mg、55% 収率)。M + H⁺ = 189.16 ¹H NMR (400 MHz) MEOD 8.15(m, 1H), 7.58(m, 2H), 4.57(s, 1H), 3.66(m, 2H), 3.22(m, 2H), 1.90(s, 3H).

【0 3 8 8】

A 4 5 0 . 4 : tert - ブチル 7 - ((6 - (2 - アセトアミドエチル) ピリジン - 2 - イル) エチニル) - 6 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 2 2 4】



A 4 5 0 . 4

DMF (5 ml) 中の A 1 . 1 2 (604 mg、1.5 mmol)、パラジウムジクロロビストリフェニルホスフィン (72 mg、0.11 mmol)、ヨウ化銅 (21 mg、0.11 mmol) およびジイソプロピルアミン (0.5 ml、3.7 mmol) を、混合物に窒素を 30 分間吹き込むことにより脱気した。攪拌した反応混合物を 80 °C に加熱した。A 4 5 0 . 3 (353 mg、1.88 mmol) を素早く加え、反応混合物を 80 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空で濃縮した。粗製の生成物混合物をジクロロメタンに溶解し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、2% MeOH / 98% CH₂Cl₂ で溶離するシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 上で粗製の生成物混合物をクロマトグラフィーにかけると、A 4 5 0 . 4 (247 mg、53% 収率) が得られた。M + H⁺ = 464.30.

【0 3 8 9】

A 4 5 0 . 5 : N - [2 - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] エチル] - アセトアミド

A 4 5 0 . 4 (147 mg、0.30 mmol) を DMA (5 mL) に溶解し、溶液を 77 °C に加熱した。THF 中 1.0 M カリウム t - ブトキシド 1 当量 (0.3 ml、0.30 mmol) を素早く加え、反応物を 70 °C で 30 分間加熱した。THF 中 1.0 M カリウム t - ブトキシド 1 当量 (0.3 ml、0.30 mmol) をもう一度素早く加え、反応混合物をさらに 30 分間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。2 ~ 5% MeOH / CH₂Cl₂ で溶離するシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) クロマトグラフィーにより粗製の生成物残渣を精製すると、Boc - 保護化中間体である tert - ブチル - 7 -

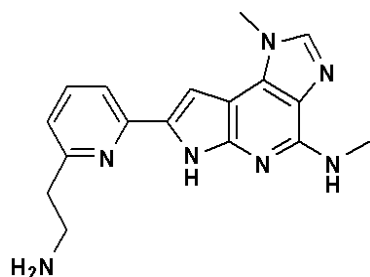
(6 - (2 - アセトアミドエチル)ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル(メチル)カーバメートが灰白色固体として得られた(76 mg、52%収率)。固体を塩化メチレン(0.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加え、反応混合物を0.25時間攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させると、A450(37 mg、63%)が得られた。 $M + H^+ = 364.26$ 。 1H NMR (400 MHz) MEOD 8.14(s, 1H), 7.84(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.30(m, 1H), 4.18(s, 3H), 3.77(m, 2H), 3.29(s, 3H), 3.11(m, 2H), 1.94(s, 3H)。

【0390】

(実施例A451)

7 - (6 - (2 - アミノメチル)ピリジン - 2 - イル) - N - 1 - ジメチル - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - アミン

【化225】



A451

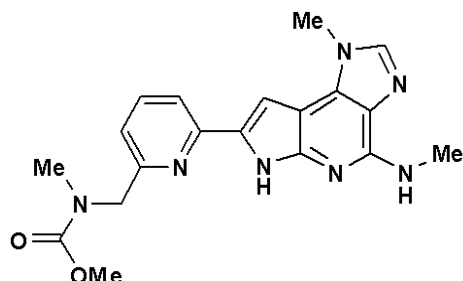
A450(24 mg、0.05 mmol)をエタノール(5 mL)および6 NのHCl(水)溶液に溶解し、溶液を80℃で16時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮すると、塩酸塩が黄色固体として得られた。固体を、飽和炭酸ナトリウム(水)溶液とジクロロメタンとの混合物中で1時間攪拌した。ジクロロメタン抽出物を分離し、乾燥(Na_2SO_4)させ、真空中で濃縮すると、A451が黄色固体として得られた。(16 mg、96%)。 $M + H^+ = 322.31$ 。 1H NMR (400 MHz) MeOD 7.45(s, 1H), 7.20(m, 2H), 6.90(s, 1H), 6.55(m, 1H), 3.33(s, 3H), 2.75(m, 4H), 2.49(s, 3H)。

【0391】

(実施例A452)

[[6 - [1, 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ)イミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル]メチル]メチル - カルバミン酸メチルエステル

【化226】



A452

A247(10.0 mg、0.031 mmol)、1, 1' - カルボニルジイミダゾール(40.21 mg、0.248 mmol)、およびトリエチルアミン(21.6 μ L、0.16 mmol)のDMF(1.0 mL)溶液を80℃で30分間加熱した。室温に冷却した後、DMFを除去した。水(1.0 mL)および1:1 THF: EtOAc(2.0 mL)を加えた。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、真空中に蒸発させると、M49.1(9.0 mg)が黄褐色固体として得られた。HPLC(C)

10

20

30

40

50

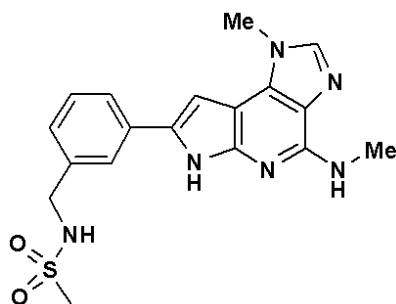
: 100.0%、保持時間 1.79 分、MS (D): $(M+H)^+ = 416.41$; $(M-H) = 414.41$ 。アシルイミダゾールをジメチルアミン (MeOH 中 2.0 M 溶液 1.5 mL) に溶解し、80 で 15 分間加熱した。溶媒を減圧下に蒸発させ、逆相分取 HPLC により粗製の生成物を精製すると、A452 がオレンジ色固体として得られた。HPLC (C): 99.14%、保持時間 2.28 分、LC/MS $(M+H)^+ = 380.26$ 。

【0392】

(実施例 A453)

N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-メタンスルホンアミド

【化227】



A453

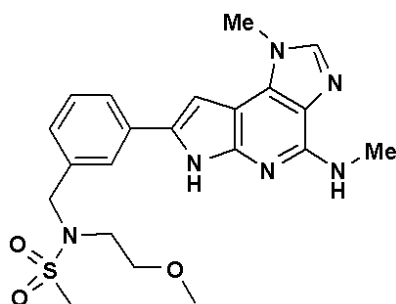
メタンスルホンクロリド (18.3 mg、0.16 mmol) を、窒素雰囲気下 0 で THF (2 mL) 中の A3 (50 mg、0.12 mmol) およびトリエチルアミン (18.7 mg、0.19 mmol) に一度に加えた。混合物を室温に 3 時間かけて加熱した後、水 (1 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させ、残渣をジオキサン中 4 N の HCl (2 mL) で処理した。室温で 2 時間攪拌した後、混合物を真空で蒸発させた。残渣を熱メタノール (1 mL) に懸濁した後、濾過すると、A453 (10 mg) が白色固体として得られた。HPLC YMC S-5 4.6 x 33 mm (2 分グラジエント): 保持時間 1.33 分、 $M+H^+ = 385.38$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 11.93 (s, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.63 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J=6.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 4.09 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H)。

【0393】

(実施例 A454)

N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]フェニル]メチル]-N-(2-メトキシエチル)-メタンスルホンアミド

【化228】



A454

TMAD (9 mg、0.052 mmol) を、無水 DMF (0.2 mL) 中の A453 (25 mg、0.052 mmol)、2-メトキシエタノール (4 mg、0.052 mmol)

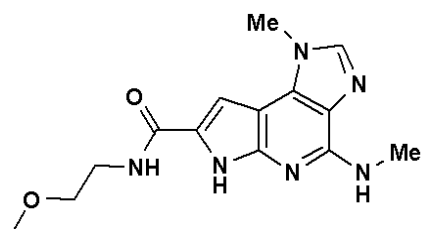
o 1) およびトリブチルホスフィン (1 1 m g 、 0 . 0 5 2 m m o l) に一度で加えた。反応混合物をマイクロ波中 1 4 0 に 1 0 分間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させ、分取 H P L C により精製すると、A 4 5 4 (1 m g) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 6 4 分、M + H + = 4 4 3 . 3 4 。

【 0 3 9 4 】

(実施例 A 4 5 5)

1 , 6 - ジヒドロ - N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - カルボキサミド

【 化 2 2 9 】



A 4 5 5

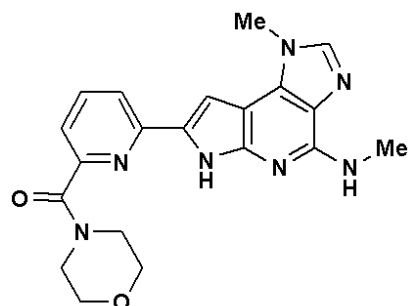
E D C (8 . 2 m g 、 0 . 0 6 5 m m o l) を、酸である A 1 6 8 . 1 (1 0 m g 、 0 . 0 2 9 m m o l) 、 H O B t (4 m g 、 0 . 0 5 m m o l) および D I P E A (0 . 0 6 m L) の無水アセトニトリル (0 . 5 m L) 混合物に一度に加え、得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌した後、2 - メトキシエチルアミン (4 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を加えた。混合物をスクリュウキャップしたバイアル中 8 0 に終夜加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させ、ジオキサン中 4 N の H C l (2 m L) で処理した。2 時間攪拌を続けた後、混合物を分取 H P L C により精製すると、A 4 5 5 (5 . 6 m g 、 9 8 %) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 0 . 9 8 分、M + H + = 3 0 3 . 3 0 。

【 0 3 9 5 】

(実施例 A 4 5 6)

4 - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] カルボニル] - モルホリン

【 化 2 3 0 】



A 4 5 6

A 4 5 6 . 1 : 6 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン - 2 - カルボン酸エチルエステル

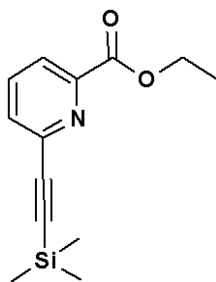
10

20

30

40

【化 2 3 1】



A 4 5 6 . 1

10

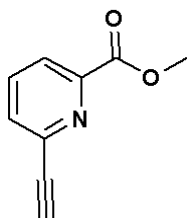
TMS - アセチレン (1 . 3 6 m L 、 9 . 6 1 m m o l) を、窒素雰囲気下室温で、トリエチルアミン (3 0 m L) 中の市販されている 2 - ブロモ - 5 - カルボキシピリジンエチルエステル (2 . 0 g 、 8 . 7 3 m m o l) 、 C u I (8 3 m g 、 0 . 4 4 m m o l) およびパラジウムジクロロビス(トリフェニルホスフィン) (4 0 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l) に滴下添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、真空で蒸発させた。ジエチルエーテル (5 0 m L) を残渣に加え、スラリー液を濾過した。濾液を真空で蒸発させると、粗製の生成物 A 4 5 6 . 1 (2 . 6 8 g) が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。

【 0 3 9 6 】

A 4 5 6 . 2 : 6 - エチニル - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

20

【化 2 3 2】



A 4 5 6 . 2

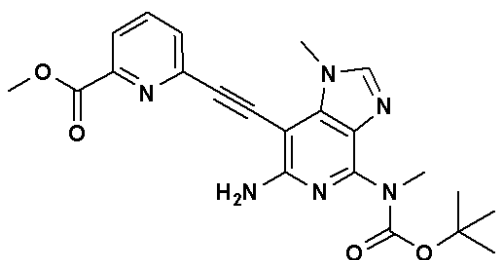
水酸化カリウム溶液 (水 1 m L に溶解した 1 ペレット) を、無水メタノール (3 0 m L) 中の A 4 5 6 . 1 (2 . 6 8 g) に一度に加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応物を真空で蒸発させ、ジエチルエーテル (5 0 m L) を残渣に加えた。スラリー液を濾過すると、A 4 4 6 . 2 (1 . 3 8 g) が茶褐色粉末として得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 0 . 9 3 分、M + H⁺ = 1 6 2 . 1 2

30

【 0 3 9 7 】

A 4 5 6 . 3 : 6 - [6 - アミノ - 4 - (t e r t - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - イルエチニル] - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化 2 3 3】



A 4 5 6 . 3

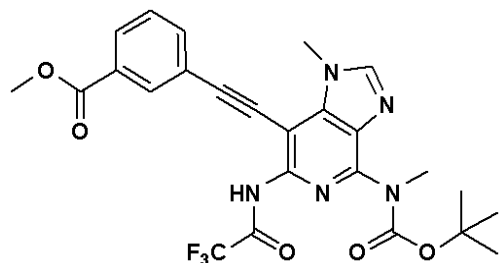
40

A 1 . 1 2 (2 . 0 g 、 4 . 9 6 m m o l) 、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2 3 2 m g 、 0 . 3 3 m m o l) 、 A 4 5 6 . 2 (2 . 9 1 g 、 1 9 . 8 5 m m o l) およびトリエチルアミン (1 8 m L) をそれぞれ N , N - ジメチルホルムア

50

ミド (20 mL) に加え、得られた混合物に窒素を5分間吹き込んだ。反応混合物を窒素雰囲気下90℃で1時間加熱した後、室温に冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。水 (50 mL) を残渣に加え、混合物を10分間超音波処理した後、濾過した。溶離液としてジクロロメタン中10% MeOHを用いるカラムにより固体 (6 g) を精製すると、A456.3 (2.55 g、100%) が暗色固体として得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 3.3 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.53分、 $M + H^+ = 437.33$ 【0398】

A456.4 : 6 - [4 - (tert - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - 1 - メチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - 1H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 7 - イルエチニル] - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル
【化234】

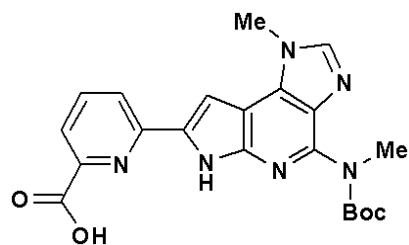


A456.4

無水トリフルオロ酢酸 (1.63 mL、11.70 mmol) を、A456.3 (2.55 g、5.85 mmol) およびトリエチルアミン (2.5 mL、17.55 mmol) のTHF (50 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、窒素雰囲気下5分かけて滴下添加した。冷却浴を10分後に除去し、反応混合物を室温で1時間攪拌した後、真空で蒸発させた。残渣をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (25 mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、次いで真空で蒸発させると、粗製の生成物A456.4が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した (2.78 g)。HPLC YMC S-5 4.6 × 3.3 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.67分、 $M + H^+ = 533.27$

【0399】

A456.5 : 6 - [1, 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (N - メチル - tert - ブトキシカルボニルアミノ) イミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジンカルボン酸
【化235】



A456.5

炭酸カリウム (250 mg、1.79 mmol) およびジクロロビストリフェニルホスフィン (68 mg、0.097 mmol) をそれぞれ、A456.4 (0.86 g、1.62 mmol) のジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、窒素雰囲気下室温で一度に加えた。反応物を130℃に1時間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。残渣を水 (30 mL) と酢酸エチル (50 mL) との間で分配した。分離した有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させ、酢酸エチル中5% MeOHを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、アザインドールエステル (258 mg) が得られた。水層を分取hplcにより精製すると、所望のカルボン酸A456.5 (220 mg) が得ら

れた。HPLC YMC S-5 4.6 × 3.3 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.44分、 $M + H^+ = 423.31$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO) 12.88 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。

【0400】

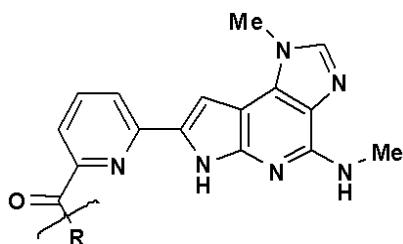
A456.6 : 4 - [[6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] カルボニル] - モルホリン

BOP-Cl (111mg、0.44mmol) を、A456.5 (20mg、0.048mmol)、モルホリン (5mg、0.0521mmol) およびDIPEA (0.06mL) の無水DMF (0.5mL) 混合物に一度に加え、得られた混合物をスクリーキャップしたバイアル中室温で30分間攪拌した後、真空で蒸発させジオキサン中4NのHCl (2mL) で処理した。2時間攪拌し続けた後、混合物を分取HPLCにより精製すると、A456 (10mg、98%) が得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 3.3 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.78分、 $M + H^+ = 392.18$

【0401】

(実施例A457~)

【化236】



A456.5を出発物とし、および適切なアミンを用いて、A456と同様の方法で、表16における化合物を調製した。

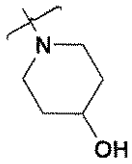
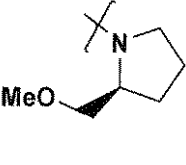
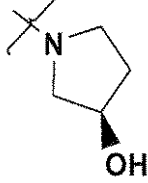

【0402】

10

20

【表 18】

表 A 1 6

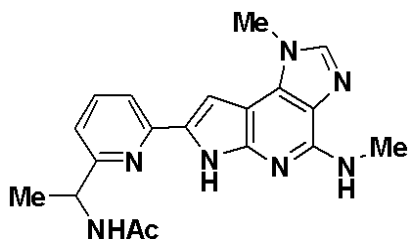
実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A457		1-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]カルボニル]-4-ピペリジノール	1.62	406.19
A458		(2R)-1-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]カルボニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン	1.53	420.40
A459		(3R)-1-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]カルボニル]-3-ピロリジノール	1.28	392.35
A460		N-シクロプロピル-6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジンカルボキサミド	1.82	362.34

【0403】

(実施例 A 4 6 1)

N - [1 - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] エチル] - アセトアミド

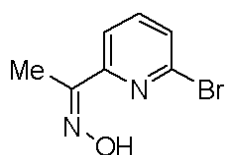
【化 2 3 7】



A 4 6 1

A 4 6 1 . 1 : (Z) - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) エタノンオキシム

【化 2 3 8】



A 4 6 2 . 1

2 - アセチル - 6 - ブロモピリジン (市販されている) (1 . 0 0 g 、 5 . 0 0 m m o

10

20

30

40

50

1) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.694 g、10.0 mmol) のピリジン (6 mL) 混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、A 461.1 が定量的収率で白色固体として得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 1.95 分 (カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 × 50 mm - 4 分; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、および 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.1% TFA) および LC/MS M⁺ = 215 および 217.05 を有していた。

【0404】

A 461.1 の代替調製例

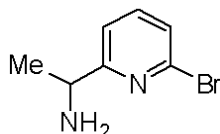
10

2-アセチル-6-ブロモピリジン (10.0 g、0.050 mol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.90 g、0.10 mol) のピリジン (50 mL) 混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、A 461.1 (10.75 g) が灰白色固体として得られた。

【0405】

A 461.2 : 1 - (6-ブロモピリジン-2-イル) エタンアミン

【化239】



20

A 461.2

A 461.1 (1.08 g、5.00 mmol) のトリフルオロ酢酸 (8 mL) 溶液に、亜鉛末 (1.96 g、30.0 mmol) を少量ずつゆっくり加えた。添加完了後、反応混合物を 30 分間攪拌した。混合物を、氷浴で冷却した 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (68 mL) とジクロロメタン (34 mL) との溶液に、注意深く注ぎ入れた。得られた混合物を減圧下に濾過し、有機層を集め、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、A 461.2 (0.738 g、74%) が黄色油として得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 0.667 分 (カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 × 50 mm - 4 分; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、および 0.1% TFA; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.1% TFA) ならびに LC/MS M⁺ = 201.09 および 203.09 を有していた。

30

【0406】

A 461.2 の代替調製例

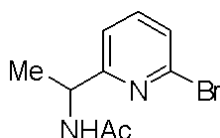
A 461.1 (10.75 g、0.050 mol) の酢酸 (200 mL) および水 (100 mL) 攪拌懸濁液に、亜鉛末 (11.0 g、0.170 mol) を少しずつ 1 時間かけてゆっくり加えた。セライトを通して反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。25% 水酸化アンモニウム水溶液で残渣を中和し、ジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、A 461.2 (9.90 g、98%) が茶褐色油として得られた。

40

【0407】

A 461.3 : N - (1 - (6-ブロモピリジン-2-イル) エチル) アセトアミド

【化240】



A 461.3

A 461.2 (0.738 g、3.67 mmol)、無水酢酸 (0.74 mL)、およ

50

びピリジン (0 . 7 4 m L) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮し、続いてメタノールのジクロロメタン混合物 (1 % ~ 2 . 5 % ~ 5 %) を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 6 1 . 3 (0 . 4 7 4 g、5 3 %) が粘稠性黄色油として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 1 . 2 9 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 × 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) ならびに L C / M S M⁺ = 2 4 3 および 2 4 5 . 0 4 を有していた。

【 0 4 0 8 】

10

A 4 6 1 . 3 の代替調製例

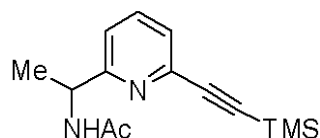
A 4 6 1 . 2 (9 . 9 0 g、0 . 0 5 0 m o l)、無水酢酸 (6 m L)、およびピリジン (1 0 m L) の無水テトラヒドロフラン (5 0 m L) 混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、A 4 6 1 . 3 (1 2 . 0 3 g、9 8 %) が粘稠性黄色油として得られた。

【 0 4 0 9 】

A 4 6 1 . 4 : N - (1 - (6 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド

【 化 2 4 1 】

20



A 4 6 1 . 4

A 4 6 1 . 3 (0 . 4 7 4 g、1 . 9 5 m m o l)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム II (0 . 0 8 2 g、0 . 1 1 7 m m o l)、およびヨウ化銅 (0 . 0 1 9 g、0 . 0 9 8 m m o l) の無水ジメチルホルムアミド (8 m L) 混合物を窒素下でよく脱気した。混合物に、アセチレン (0 . 4 1 3 m L、2 . 9 2 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 3 6 m L、9 . 7 5 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、次いで 7 5 °C で 3 時間加熱した。シリカゲルのパッドで蓋をしたセライトのパッドを通して反応混合物を濾過し、パッドをジクロロメタンですすいだ。減圧下に濃縮し、続いて 5 % メタノールのジクロロメタン混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 6 1 . 4 (0 . 3 6 5 g、7 0 %) が薄茶褐色粘稠性油として得られた。生成物は H P L C 保持時間 = 2 . 6 9 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 × 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺ = 2 6 1 . 2 8 を有していた。

【 0 4 1 0 】

30

A 4 6 1 . 4 の代替調製例

40

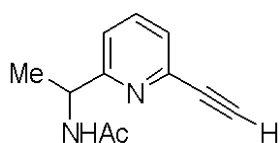
窒素下 7 7 °C でよく脱気した A 4 6 1 . 3 (1 0 . 0 g、0 . 0 4 1 m o l)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム II (1 . 4 3 g、2 . 0 0 m m o l)、ヨウ化銅 (0 . 3 9 0 g、2 . 0 0 m m o l)、およびジイソプロピルアミン (5 7 m L、0 . 4 1 m o l) の無水ジメチルホルムアミド (5 7 m L) 混合物に、トリメチルアセチレン (7 . 0 m L、0 . 0 6 2 m o l) を加えた。反応混合物を 7 7 °C で 1 時間攪拌し、室温に冷却し、濾過した。減圧下に濃縮し、続いてメタノールのジクロロメタン混合物 (0 % ~ 1 %) を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 6 1 . 4 (6 . 6 6 g、9 6 %) がオレンジ色粘稠性油として得られた。

【 0 4 1 1 】

A 4 6 1 . 5 N - (1 - (6 - エチニルピリジン - 2 - イル) エチル) アセトアミド

50

【化 2 4 2】



A 4 6 1 . 5

A 4 6 1 . 4 (0 . 3 5 6 g、1 . 3 7 m m o l) および炭酸カリウム (0 . 0 2 0 g、0 . 1 4 4 m m o l) のメタノール (3 m L) 混合物を、室温で 8 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、メタノールのジクロロメタン混合物 (1 % ~ 5 %) を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 4 6 1 . 5 (0 . 1 6 7 g、6 4 %) が黄色がかったオレンジ色固体として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 0 . 8 0 7 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 x 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺1 = 1 8 9 . 1 8 を有していた。

10

【 0 4 1 2】

A 4 6 1 . 5 の代替調製例

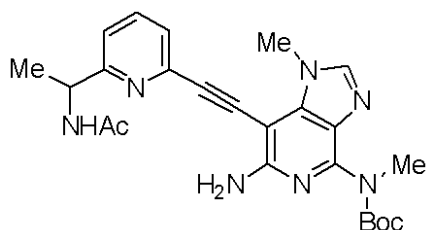
A 4 6 1 . 4 (6 . 6 6 g、0 . 0 2 6 m o l) および炭酸カリウム (0 . 3 5 0 g、2 . 6 0 m m o l) の無水メタノール (5 2 m L) 混合物を、室温で 1 5 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮し、メタノールのジクロロメタン混合物 (0 % ~ 2 %) を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 4 6 1 . 5 (3 . 7 0 g、7 0 %) が粘稠性オレンジ色油として得られた。

20

【 0 4 1 3】

A 4 6 1 . 6 : T e r t - ブチル 7 - ((6 - (1 - アセトアミドエチル) ピリジン - 2 - イル) エチニル) - 6 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ - [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 2 4 3】



30

A 4 6 1 . 6

A 4 6 1 . 5 (0 . 1 6 7 g、0 . 8 8 7 m m o l)、A 1 . 1 2 (0 . 3 1 1 g、0 . 7 7 1 m m o l)、ジクロロビス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウム II (0 . 0 3 2 g、0 . 0 4 6 m m o l)、ヨウ化銅 (I) (0 . 0 0 7 g、0 . 0 3 9 m m o l)、およびトリエチルアミン (0 . 5 4 0 m L、3 . 8 6 m m o l) の無水ジメチルホルムアミド (3 m L) 混合物を窒素でよく脱気した。反応混合物を 8 0 °C の油浴に浸し、4 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、メタノールのジクロロメタン混合物 (1 % ~ 1 0 %) を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 4 6 1 . 6 (0 . 2 7 1 g、7 6 %) が薄オレンジ色固体として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 2 . 2 7 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 x 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺1 = 4 6 4 . 3 4 を有していた。

40

【 0 4 1 4】

A 4 6 1 . 6 の代替調製例

A 1 . 1 2 (4 . 0 3 g、0 . 0 1 0 m o l)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィ

50

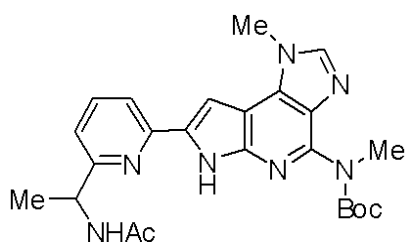
ン)パラジウムII(0.35 g、5.00 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.095 g、5.00 mmol)、およびジイソプロピルアミン(21 mL、0.150 mmol)の無水ジメチルホルムアミド(21 mL)混合物を窒素でよく脱気し、77 で加熱した。無水ジメチルホルムアミド5 mL中のアセチレンA461.5(2.82 mL、0.015 mol)を加え、反応混合物を77 で60分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、メタノールのジクロロメタン混合物(0%~2.5%)を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、粗製の生成物5.42 gが茶褐色固体として得られた。化合物をジクロロメタン10 mLに溶解し、次いで攪拌しながらジエチルエーテル100 mLにピペットで仕込んだ。懸濁液を濾過し、良く乾燥させると、A461.6(4.50 g、97%)が黄褐色固体として得られた。

10

【0415】

A461.7: Tert-ブチル7-(6-(1-アセトアミドエチル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ-[2,3-b]ピリジン-4-イル(メチル)カーバメート

【化244】



20

A461.7

A461.6(2.09 g、0.451 mmol)の無水ジメチルアセトアミド(2.5 mL)溶液に、窒素下でカリウムtert-ブトキシドのテトラヒドロフラン1.0 M溶液(0.50 mL、0.496 mmol)を加え、反応混合物を20分間加熱した。第2の0.50 mLを加え、反応混合物をさらに10分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、5%メタノールのジクロロメタン混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A461.7(0.125 g、60%)が黄色固体として得られた。化合物はHPLC保持時間=2.41分(カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 x 50 mm - 4分; 溶媒A = 10% MeOH、90% H₂O、および0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH、10% H₂O、および0.1% TFA)およびLC/MS M⁺ = 464.34を有していた。

30

【0416】

A461.7の代替調製例

A61.6(4.00 g、9.00 mmol)の無水ジメチルアセトアミド(20 mL)溶液を、窒素気流下20分間攪拌した。反応混合物を80 での油浴に浸し、5分間攪拌した。カリウムtert-ブトキシドのテトラヒドロフラン1.0 M溶液(10.0 mL、10.0 mmol)を加え、反応混合物を15分間加熱した。さらにカリウムtert-ブトキシド(THF中1 M溶液、10.0 mL)を加え、反応混合物をさらに15分間攪拌し、室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)でクエンチした。水性混合物をジクロロメタン(3 x 100 mL)で抽出し、有機層を合わせ、減圧下に濃縮した。メタノールのジクロロメタン混合物(1%~2.5%)を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A461.7(3.60 g、85%)が黄色固体として得られた。

40

【0417】

A461.8: N-[1-[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]エチル]-アセトアミド

A461.7(0.123 g、0.265 mmol)のトリフルオロ酢酸(4.5 mL

50

溶液を室温で30分間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮すると、A461(0.90g、94%)が黄色固体として得られた。化合物はHPLC保持時間=2.01分(カラム:Chromolith Speed ROD 4.6×50mm-4分;溶媒A=10%MeOH、90%H₂O、および0.1%TFA;溶媒B=90%MeOH、10%H₂O、および0.1%TFA)およびLC/MS M⁺=364.31を有していた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.36 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.99 (d, J=4.40 Hz, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 5.01 - 5.07 (m, 1 H) 6.67 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 8.53 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 11.75 (s, 1 H)

10

【0418】

(実施例A462および実施例A463)

ChiralPAK AD 250×4.6mm 10ミクロンカラム(0.1%ジエチルアミンを含むCO₂/IPA-70/30、100barで;35 ; 2mL/分)を用いてA461(50mg)を分割した。エナンチオマーA(早く溶離する)A462はキラルHPLC保持時間=7.02分を有していた(99.687% ee)。エナンチオマーB(遅く溶離する)A463はキラルHPLC保持時間=9.56分を有していた(99.655% ee)。- [カラム:ChiralPAK AD 250×4.6mm 10ミクロン(0.1%ジエチルアミンを含むCO₂/IPA-70/30、100barで;35 ; 2mL/分)

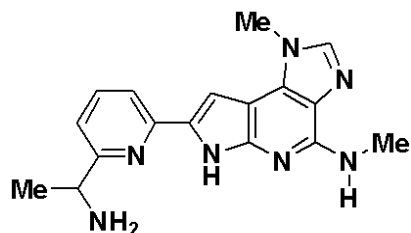
20

【0419】

(実施例A464)

7-[6-(1-アミノエチル)-2-ピリジニル]-1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

【化245】



30

A464

A461(0.012g、0.033mmol)の濃塩酸(1.5mL)均一溶液を、マイクロ波中150 で30分間加熱した。塩酸を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下に濃縮し、続いて10%メタノールのジクロロメタン混合物(+0.5%NH₄OH)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A464(10.0mg、91%)が黄色固体として得られた。化合物はHPLC保持時間=1.95分(カラム:Chromolith Speed ROD 4.6×50mm-4分;溶媒A=10%MeOH、90%H₂O、および0.1%TFA;溶媒B=90%MeOH、10%H₂O、および0.1%TFA)およびLC/MS M⁺=322.30を有していた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.46 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.79 (brs, 2 H) 3.19 (d, J=4.95 Hz, 3 H) 4.03 (s, 3 H) 4.10 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 5.54 (d, J=4.95 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.02 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.56 - 7.60 (m, 2 H) 9.87 (s, 1 H)

40

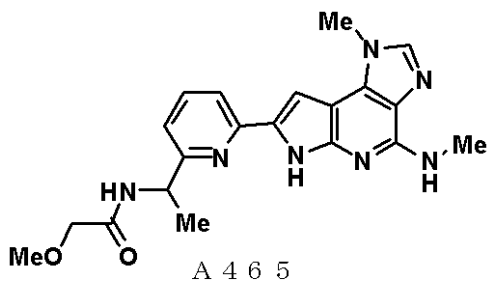
【0420】

(実施例A465)

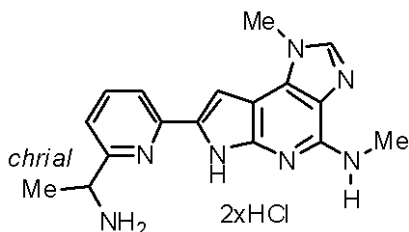
N-[1-[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[

50

4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] エチル] - 2 - メトキシ - アセトアミドキラル、絶対立体化学は帰属されていない
【化 2 4 6】



10



A 4 6 5 . 1 : 7 - [6 - (1 - アミノエチル) - 2 - ピリジニル] - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

20

エナンチオマー A 4 6 3 (0 . 0 2 1 g、0 . 0 5 8 m m o l)、無水エタノール (2 . 5 m L) および濃塩酸 (2 . 5 m L) の溶液を、55 で終夜加熱した。H P L C および L C / M S により、出発物はまだ存在していた。残渣を減圧下に濃縮し、反応条件に再度供した。反応混合物を 55 で 2 . 5 日間攪拌し、その時点で完了していた。減圧下に濃縮すると、2 塩酸塩 A 4 6 5 . 1 が定量的収率で薄オレンジ色固体として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 1 . 4 8 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 x 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺¹ = 3 2 2 . 3 1 を有していた。

30

【 0 4 2 1】

A 4 6 5 . 2 : N - [1 - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] エチル] - 2 - メトキシ - アセトアミド

A 4 6 5 . 1 (0 . 0 2 3 g、0 . 5 8 m m o l)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 0 1 2 g、0 . 0 8 7 m m o l)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 0 1 7 g、0 . 0 8 7 m m o l)、およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 6 0 m L、0 . 3 4 7 m m o l) の無水ジメチルホルムアミド (2 . 5 m L) 混合物に、メトキシ酢酸 (0 . 0 0 6 6 m L、0 . 0 8 7 m m o l) を加えた。均一反応混合物を 75 で 1 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。圧力下に濃縮し、続いて 5 % メタノールのジクロロメタン混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 6 5 (0 . 0 1 9 g、8 3 %) が薄黄褐色固体として得られた。化合物は H P L C 保持時間 = 2 . 0 8 分 (カラム : C h r o m o l i t h S p e e d R O D 4 . 6 x 5 0 m m - 4 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H、9 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H、1 0 % H₂O、および 0 . 1 % T F A) および L C / M S M⁺¹ = 3 9 4 . 3 6 を有していた。¹H NMR (500 MHz, d⁶-DMSO) ppm 1.42 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.98 (d, J=4.40 Hz, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.86 - 3.94 (m, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 5.05 - 5.11 (m, 1 H) 6.69 (d, J=4.40 Hz,

40

50

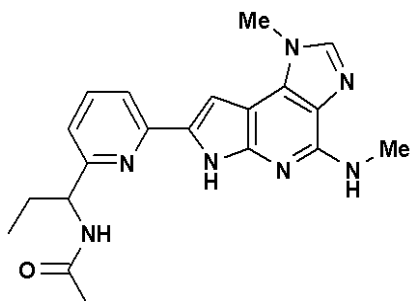
1 H) 7.07 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H)
8.47 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 11.79 (s, 1 H)

【 0 4 2 2 】

(実施例 A 4 6 6)

N - [1 - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ
4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] プロピル]
- アセトアミド

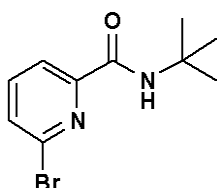
【 化 2 4 7 】



A 4 6 6

A 4 4 6 . 1 : 6 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミド

【 化 2 4 8 】



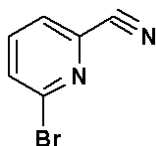
A 4 4 6 . 1

T H F (2 0 0 m L) 中の 2 , 6 - ジブロモピリジン (4 0 g 、 1 7 0 m m o l) を、
n - ブチルリチウム (ペンタン中 2 . 0 M 、 8 5 m L 、 1 7 0 m m o l) の T H F (1 0
0 m L) 冷却 (- 7 8 C) 溶液に、窒素雰囲気下 1 時間かけて滴下添加した。混合物をさ
らに 1 5 分間攪拌し、次いで t e r t - ブチルイソシアネートを 5 分かけて滴下添加した
。得られた反応混合物を室温に終夜ゆっくり加温した後、飽和塩化アンモニウム溶液 (2
0 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (2 x 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機物を
乾燥 (M g S O ₄) させ、真空中で蒸発させると、粗製の生成物 A 4 6 6 . 1 (4 2 . 4 g
) が暗色茶褐色油として得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。H P L C
Y M C S - 5 4 . 6 x 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 7 6 分、M + H ⁺
= 2 0 3 . 0 8

【 0 4 2 3 】

A 4 6 6 . 2 : 6 - ブロモ - ピリジン - 2 - カルボニトリル

【 化 2 4 9 】



A 4 4 6 . 2

塩化チオニル (1 0 m L 、 1 3 8 m m o l) を、窒素雰囲気下室温で、アミド A 4 6 6
. 1 (1 . 0 7 g 、 4 . 1 8 m m o l) に一度に加えた。得られた混合物を 8 5 に 1 時
間加熱した後、室温に冷却し、真空中で蒸発させた。水酸化ナトリウム溶液 (5 M 、 2 0 m
L) を用いて残渣を p H 1 4 に塩基性化した。次いで水相を酢酸エチル (2 x 2 5 m L)
で抽出し、合わせた有機物を乾燥 (M g S O ₄) させ、真空中で蒸発させ、溶離液として酢
酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 4 6 6 . 2 (0

10

20

30

40

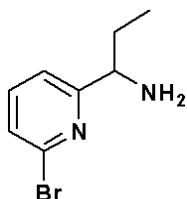
50

. 5 g) がベージュ色固体として得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 3.3 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.02分、 $M + H^+ = 185.06$

【0424】

A466.3 : 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プロピルアミン

【化250】



10

A446.3

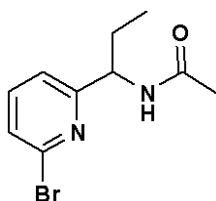
エチルマグネシウムブロミド (3.0 mL、3.0 mmol) を、ピリジンニトリル A466.2 (500 mg、2.75 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下室温で10分かけて滴下添加した。室温で30分間攪拌した後、次いで反応混合物を0に冷却し、無水メタノール (2.75 mL)、続いて水素化ホウ素ナトリウム (115 mg、3.0 mmol) を加えた。混合物を室温に1時間かけて加温した後、飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) でクエンチし、室温で終夜攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO4) させ、真空中で蒸発させ、溶離液として酢酸エチル中10% MeOHを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A466.3 (237 mg) が得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 3.3 mm (2分グラジエント) : 保持時間 0.87分、 $M + H^+ = 217.15$

20

【0425】

A466.4 : N - [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プロピル] - アセトアミド

【化251】



30

A446.4

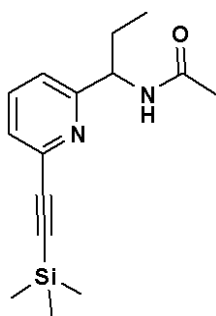
塩化アセチル (0.087 mL、1.22 mmol) を、アミン A466.3 (237 mg、1.11 mmol) およびトリエチルアミン (0.34 mL、2.44 mmol) の THF (3 mL) 混合物に、窒素雰囲気下0で滴下添加した。冷却浴を除去し、反応物を室温に1時間かけて加温した。反応混合物を濾過してトリエチルアミン - 塩酸塩を除去し、濾液を真空中で蒸発させると、粗製の生成物 A466.4 (299 mg) が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。HPLC YMC S-5 4.6 × 3.3 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.31分、 $M + H^+ = 259.16$

40

【0426】

A466.5 : N - [1 - (6 - トリメチルシリルエチニル - ピリジン - 2 - イル) - プロピル] - アセトアミド

【化 2 5 2】



10

A 4 4 6 . 5

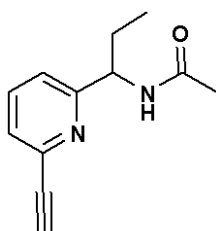
TMS - アセチレン (0.21 mL、1.46 mmol) を、窒素雰囲気下室温で、トリエチルアミン (5 mL) および DMF (1 mL) 中のピリジンプロミド A 4 6 6 . 4 (299 mg、1.17 mmol)、ヨウ化銅 (I) (11 mg、0.06 mmol) およびパラジウムジクロロビストリフェニルホスフィン (55 mg、0.078 mmol) に滴下添加した。反応混合物を 80 に 30 分間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。ジエチルエーテルを加え (20 mL)、塩を濾過した。濾液を真空で蒸発させ、溶離液として 1 : 1 酢酸エチル : ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 6 6 . 5 (250 mg) が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3 3 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 8 4 分、 $M + H^+ = 275.32$

20

【0 4 2 7】

A 4 6 6 . 6 : N - [1 - (6 - エチニル - ピリジン - 2 - イル) - プロピル] - アセトアミド

【化 2 5 3】



30

A 4 4 6 . 6

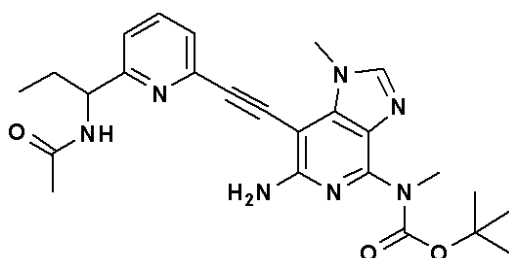
水酸化ナトリウム (2 N、0.5 mL) を、THF (3 mL) 中の TMS - アセチレン A 4 6 6 . 5 (250 mg) に室温で一度に加えた。1 時間攪拌した後、反応混合物を水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させると、粗製の生成物 A 4 6 6 . 6 (141 mg、77%) が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3 3 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 0 . 9 5 分、 $M + H^+ = 203.26$

【0 4 2 8】

A 4 6 6 . 7 : { 7 - [6 - (1 - アセチルアミノ - プロピル) - ピリジン - 2 - イル エチニル] - 6 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル } - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

40

【化 2 5 4】



50

A 4 4 6 . 7

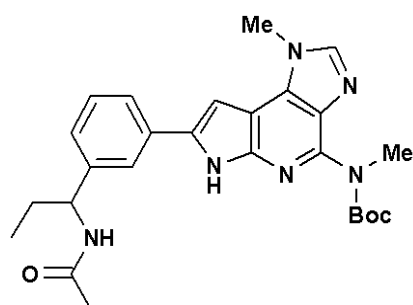
A 1 . 1 2 (2 2 5 m g 、 0 . 5 6 m m o l) 、 ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 6 m g 、 0 . 0 3 7 m m o l) 、 A 4 6 6 . 6 (1 4 1 m g 、 0 . 7 0 m m o l) およびトリエチルアミン (2 m L) それぞれを N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) に加え、得られた混合物に 5 分間窒素を吹き込んだ。反応混合物を窒素雰囲気下 8 0 ° で 1 時間加熱した後、室温に冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。ジエチルエーテルを残渣に加え (1 0 m L) 、濾過した。濾液を真空で蒸発させ、溶離液として酢酸エチル中 1 0 % M e O H を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 6 6 . 7 (1 7 2 m g) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 4 7 分、 $M + H^+ = 4 7 8 . 3 6$ 。

10

【 0 4 2 9 】

A 4 6 6 . 8 : N - [1 - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] プロピル] - アセトアミド

【 化 2 5 5 】



20

A 4 4 6 . 8

カリウム *tert* - ブトキシド (T H F 中 1 . 0 M 、 0 . 9 m L 、 0 . 9 m m o l) を、A 4 6 6 . 7 (1 7 2 m g 、 0 . 3 6 m m o l) の D M A (4 m L) 溶液に、窒素雰囲気下室温で 2 分かけて滴下添加した。反応物を 9 0 ° に 1 時間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。溶離液として酢酸エチル中 5 % M e O H を用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 4 6 6 . 8 (9 1 m g) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 5 8 分、 $M + H^+ = 4 7 8 . 3 6$ 。

30

【 0 4 3 0 】

A 4 6 6 . 9 : N - [1 - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] プロピル] - アセトアミド

ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸 (2 0 % 溶液、5 m L) を、A 4 6 6 . 8 に一度に加え、得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、真空で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (5 m L) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 m L) との間で分配した。水相を酢酸エチル (2 × 1 0 m L) で抽出し、合わせた有機物を乾燥 (M g S O ₄) させ、真空で蒸発させると、A 4 6 6 (3 9 m g) が黄褐色粉末として得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 4 7 分、 $M + H^+ = 3 7 8 . 3 8$

40

【 0 4 3 1 】

(実施例 A 4 6 7 および実施例 A 4 6 8)

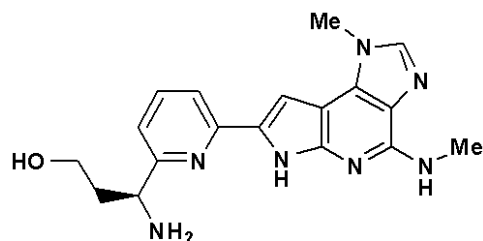
キラルセル A D カラム 4 . 6 × 2 5 0 m m 、 1 0 ミクロン、H e x / M e O H / E t O H / D E A = 7 5 : 1 2 . 5 : 1 2 . 5 : 0 . 1 を用いてエナンチオマーの分割を実施すると、 $t = 9 . 2 6$ 分の時間でエナンチオマー 1 が、および $t = 1 1 . 3 6$ 分の時間でエナンチオマー 2 が得られた。

【 0 4 3 2 】

(実施例 A 4 6 9)

50

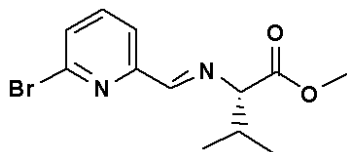
(S) - - アミノ - 6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ)
イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジンプロ
パノール三塩酸塩
【化 2 5 6】



.3HCl

A 4 6 9

A 4 6 9 . 1 : (S) - 2 - { [1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - メタ - (E) - イリデン] - アミノ } - 3 - メチル - 酪酸メチルエステル
【化 2 5 7】

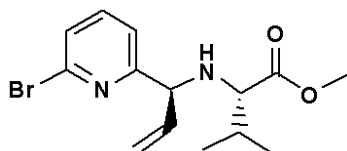


A 4 6 9 . 1

無水硫酸マグネシウム (5 . 4 g)、6 - ブロモピリジン - 2 - カルボキシアルデヒド (5 . 0 g、2 6 . 9 m m o l) およびトリエチルアミン (3 . 7 5 m L、2 6 . 9 m m o l) それぞれを順次、(L) - バリンメチルエステル塩酸塩 (4 . 5 1 g、2 6 . 9 m m o l) の冷却 (0) 溶液に一度に加え、反応混合物を窒素雰囲気下室温に終夜ゆっくり加温した。次いで混合物を濾過し、濾過ケーキをジエチルエーテル (1 0 0 m L) で洗浄した後、濾液を真空で蒸発させた。溶離液として 5 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 4 6 9 . 1 (7 . 1 g、8 8 %) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 0 . 8 6 分、M + H ⁺ = 2 0 2 . 0 8

【0 4 3 3】

A 4 6 9 . 2 : (S) - 2 - [(S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アリルアミノ] - 3 - メチル - 酪酸メチルエステル
【化 2 5 8】



A 4 6 9 . 2

ジメチル亜鉛 (トルエン中 2 . 0 M、9 . 8 5 m L、1 9 . 7 m m o l) を、窒素雰囲気下無水 T H F (1 0 m L) に加え、溶液を - 7 8 に冷却した。次いでビニルマグネシウムプロミド (T H F 中 1 . 0 M、1 9 . 7 m L、1 9 . 7 m m o l) を 1 0 分かけて滴下添加し、溶液を窒素雰囲気下 - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。次いでイミン A 4 6 9 . 1 (5 . 8 7 g、1 9 . 7 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液を、亜鉛酸塩溶液に - 7 8 で 1 時間かけて滴下添加した。次いで得られた反応混合物を - 7 8 でさらに 1 時間攪拌した後、1 0 % 炭酸水素ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) でクエンチし、室温に加温した。混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、ジエチルエーテル (2 × 2 0 0 m L) で抽出し、次いで合わせた有機相を乾燥 (M g S O ₄) させ、真空で蒸発させると、A 4 6 9 . 2 (6

10

20

30

40

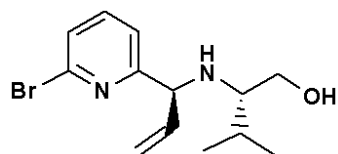
50

． 3 5 g、 9 9 %) が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 2 1 分、M + H⁺ = 3 2 9 . 2 1

【 0 4 3 4 】

A 4 6 9 . 3 : (S) - 2 - [(S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アリルアミノ] - 3 - メチル - ブタン - 1 - オール

【 化 2 5 9 】



10

A 4 6 9 . 3

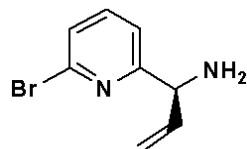
水素化アルミニウムリチウム (T H F 中 2 . 0 M、 6 . 1 0 m L、 1 2 . 1 9 m m o l) を、エステル A 4 6 9 . 2 (3 . 9 8 g、 1 2 . 1 9 m m o l) の T H F (4 0 m L) 冷却 (- 5) 溶液に、窒素雰囲気下 3 0 分かけて滴下添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した後、 - 5 で水 (0 . 4 6 m L) を用いてクエンチし、 1 5 % 水酸化ナトリウム溶液 (0 . 4 6 m L) および水 (1 . 4 m L) をそれぞれ滴下添加した。次いで混合物を室温に加温した後、濾過し、ジエチルエーテル (3 0 m L) で洗浄した。濾液を水 (3 0 m L) で洗浄し、分離した有機層を乾燥 (M g S O₄) させ、真空中で蒸発させ、溶離液として 4 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 6 9 . 3 (2 . 6 8 g) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 3 1 分、M + H⁺ = 3 0 1 . 1 8

20

【 0 4 3 5 】

A 4 6 9 . 4 : (S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アリルアミン

【 化 2 6 0 】



30

A 4 6 9 . 4

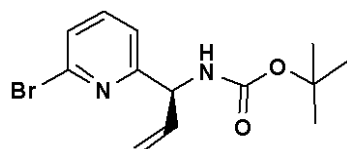
4 0 % メチルアミン水溶液 (8 . 2 5 m L)、続いて過ヨウ素酸 (水 8 0 m L 中 5 . 6 3 g) それぞれを、アルコール A 4 6 9 . 3 (2 . 0 4 g、 6 . 8 5 m m o l) のメタノール / T H F (9 : 1 容量 / 容量、 8 0 m L) 溶液に一度に加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、水 (9 0 m L) を加えた。メタノールを真空中で除去し、残渣をジエチルエーテル (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (M g S O₄) させ、真空中で蒸発させると、A 4 6 9 . 4 (1 . 7 2 g) が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 0 . 7 6 分、M + H⁺ = 2 1 5 . 1 0

40

【 0 4 3 6 】

A 4 6 9 . 5 : [(S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - アリル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 2 6 1 】



A 4 6 9 . 5

50

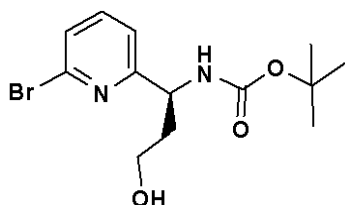
トリエチルアミン (6.1 mL、43.65 mmol) および BOC - 無水物 (2.0 g、9.17 mmol) それぞれを、アミン A 4 6 9 . 4 (1.72 g、8.73 mmol) の無水ジクロロメタン (100 mL) 冷却 (0) 溶液に、窒素雰囲気下一度に加えた。反応混合物を室温に終夜ゆっくり加温した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) でクエンチした。有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させると、粗製の残渣が得られ、溶離液として 10 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーによりこれを精製すると、A 4 6 9 . 5 (2.22 g、86%) が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3 3 mm (2分グラジエント) : 保持時間 2.01分、M + H⁺ (- Boc) = 215.10

【0437】

10

A 4 6 9 . 6 : [(S) - 1 - (6 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシ - プロピル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化262】



A 4 6 9 . 6

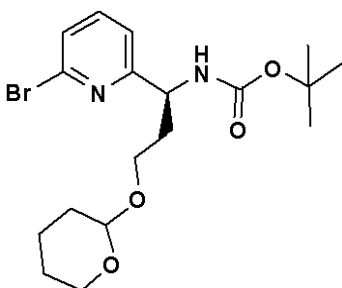
20

9 - BBN (THF中0.5 M、6.75 mL) を、A 4 6 9 . 5 (1.0 g、3.37 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、窒素雰囲気下室温で2分かけて滴下添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、0 に冷却し、過酸化水素 (30%、1.69 mL) および水酸化ナトリウム (3 M、1.69 mL) を加えた。次いで混合物を50 に1時間加熱した後、室温に冷却した。水層を分離し、ジエチルエーテル (2 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させ、溶離液として 2 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 6 9 . 6 (818 mg、63%) が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3 3 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.51分、M + Na⁺ = 355.19

【0438】

30

A 4 6 9 . 7 : [(S) - 1 - (6 - プロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル



A 4 6 9 . 7

40

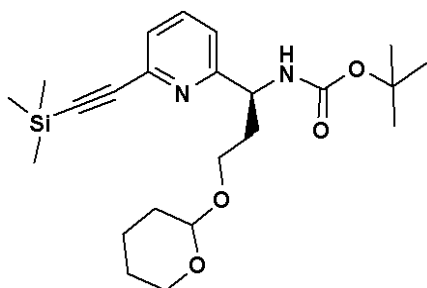
パラ - トルエンスルホン酸一水和物 (116 mg、0.61 mmol) を、アルコール A 4 6 9 . 6 (802 mg、2.43 mmol) およびジヒドロピラン (0.23 mL、2.55 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、窒素雰囲気下0 で一度に加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を室温に2時間かけて加温した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) でクエンチした。有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、真空中で蒸発させると、A 4 6 9 . 7 (1.12 g) が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3 3 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.88分、M + Na⁺ = 439.19。

50

【 0 4 3 9 】

A 4 6 9 . 8 : [(S) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - 1 - (6 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン - 2 - イル) - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 2 6 4 】



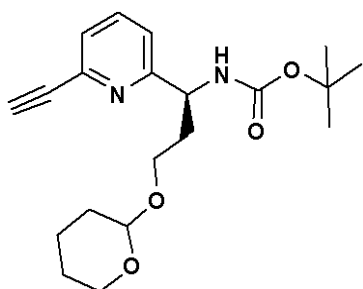
A 4 6 9 . 8

T M S - アセチレン (0 . 9 8 m L 、 6 . 9 1 m m o l) を、トリエチルアミン (3 0 m L) 中のピリジンプロミド A 4 6 9 . 7 (2 . 2 9 g 、 5 . 5 3 m m o l) 、 C u I (5 3 m g 、 0 . 2 8 m m o l) およびパラジウムジクロロビストリフェニルホスフィン (2 6 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l) に窒素雰囲気下滴下室温で添加した。反応混合物を 8 0 に 3 0 分間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。ジエチルエーテルを加え (2 0 m L) 、塩を濾過した。濾液を真空で蒸発させると、A 4 6 9 . 8 (2 . 5 0 g) が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 2 . 1 2 分、M + H⁺ = 4 3 3 . 3 2

【 0 4 4 0 】

A 4 6 9 . 9 : [(S) - 1 - (6 - エチニル - ピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 2 6 5 】



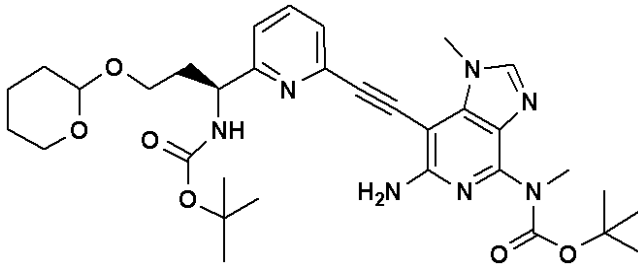
A 4 6 9 . 9

水酸化ナトリウム (2 N 、 5 . 8 m L) を、T H F (5 0 m L) 中の A 4 6 9 . 8 (2 . 5 g 、 5 . 7 9 m m o l) に室温で一度に加えた。1 時間攪拌した後、反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、ジエチルエーテル (2 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (M g S O 4) させ、真空で蒸発させ、溶離液として 2 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 6 9 . 9 (1 . 3 1 g) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 7 7 分、M + H⁺ = 3 6 1 . 3 4

【 0 4 4 1 】

A 4 6 9 . 1 0 : (6 - アミノ - 7 - { 6 - [(S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - ピリジン - 2 - イルエチニル } - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル) - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 2 6 6】



A 4 6 9 . 1 0

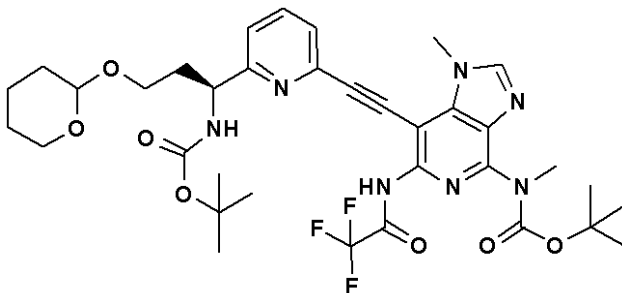
10

A 1 . 1 2 (4 8 4 m g 、 1 . 2 m m o l) 、 ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (5 6 m g 、 0 . 0 8 m m o l) 、 A 4 6 9 . 9 (5 4 0 m g 、 1 . 5 m m o l) およびトリエチルアミン (4 m L) それぞれを、 N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) に加え、得られた混合物に 5 分間窒素を吹き込んだ。反応混合物を窒素雰囲気下 7 5 ° で 3 時間加熱した後、室温に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。溶離液として 2 : 1 酢酸エチル / ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 4 6 9 . 1 0 (4 4 9 m g 、 5 9 %) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 8 1 分、 $M + H^+ = 6 3 6 . 4 0$ 【 0 4 4 2 】

A 4 6 9 . 1 1 : [7 - { 6 - [(S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - ピリジン - 2 - イルエチニル } - 1 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル] - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

20

【化 2 6 7】



A 4 6 9 . 1 1

30

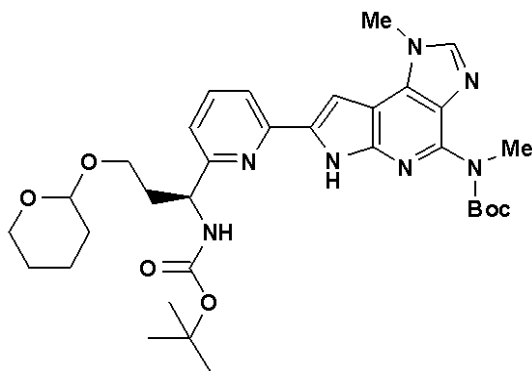
無水トリフルオロ酢酸 (0 . 1 8 5 m L 、 1 . 3 3 m m o l) を、A 4 6 9 . 1 0 (4 2 3 m g 、 0 . 6 7 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 2 8 m L 、 2 . 0 0 m m o l) の T H F (1 0 m L) 冷却 (0 °) 溶液に、窒素雰囲気下 5 分かけて滴下添加した。冷却浴を 1 0 分後に除去し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、真空中で蒸発させた。残渣をジクロロメタン (5 0 m L) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 5 m L) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 ($M g S O_4$) させ、次いで真空中で蒸発させると、粗製の生成物 A 4 6 9 . 1 1 が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した (5 1 3 m g) 。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 9 7 分、 $M + H^+ = 7 3 2 . 3 4$

40

【 0 4 4 3 】

A 4 6 9 . 1 2 : (S) - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) プロパノール

【化 2 6 8】



10

A 4 6 9 . 1 2

炭酸カリウム (1 0 7 m g 、 0 . 7 7 2 m m o l) およびジクロロピストリフェニルホスフィンパラジウム (I I) (3 0 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l) それぞれを、 A 4 6 9 . 1 1 (5 1 3 g 、 0 . 7 m m o l) のジメチルアセトアミド (8 m L) 溶液に、窒素雰囲気下室温で一度に加えた。反応物を 1 2 0 に 2 時間加熱した後、真空中で蒸発させ、 2 : 1 酢酸エチル : ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、 A 4 6 9 . 1 2 (3 0 5 m g 、 2 工程で 7 2 %) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 8 7 分、 $M + H^+ = 6 3 6 . 3 5$

【 0 4 4 4 】

20

A 4 6 9 . 1 3 : (S) - アミノ - 6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジンプロパノール

濃塩酸 (1 0 M と仮定される、 0 . 4 4 m L 、 4 . 3 6 m m o l) を、 A 4 6 9 . 1 2 (2 7 7 m g 、 0 . 4 3 6 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液に滴下添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、真空中で蒸発させた。ジエチルエーテル (2 0 m L) を残渣に加え、固体を濾過すると、 A 4 6 9 (1 9 4 m g 、 8 8 %) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 0 6 分、 $M + H^+ = 3 5 2 . 2 9$ 。

カラム : C h i r a l p a k A D 2 5 0 × 4 . 6 m m I D ; 1 0 μ m

30

温度 : 3 5

移動相 : H e x / E t O H / D E A = 2 0 : 8 0 : 0 . 1

流速 : 1 . 0 m L / 分

挿入容量 : 5 ~ 1 5 μ l

UV 検出 : 3 6 8 n m

保持時間 = 1 2 . 3 分、 9 5 . 6 % エナンチオマー過剰。

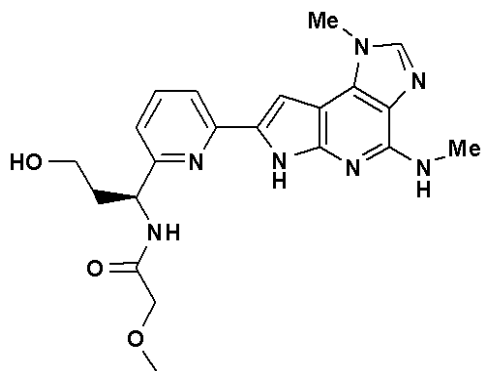
【 0 4 4 5 】

(実施例 A 4 7 0)

N - [(1 S) - 1 - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - メトキシ - アセトアミド

40

【化 2 6 9】



A 4 7 0

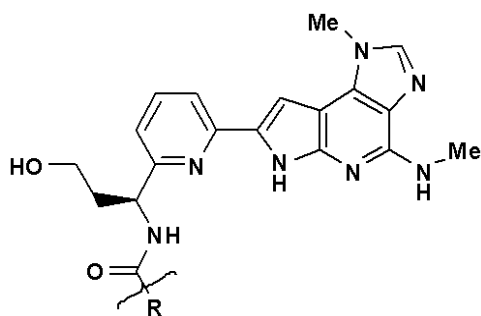
EDC (23 mg、0.12 mmol) を、メトキシ酢酸 (11 mg、0.12 mmol)、HOBT (16 mg、0.12 mmol) および DIPEA (0.041 mL) の無水 DMF (2 mL) 混合物に一度に加え、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した後、A469 (50 mg、0.109 mmol) を加えた。混合物をスクリュキャップしたバイアル中 70 °C に 2 時間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (5 mL) と水 (2 mL) との間で分配した。分離した水層を pH 7 ~ 8 に合わせ、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (EtOAc 中 5% MeOH) により精製すると、A470 (29 mg) が得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 33 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1.13 分、M + H⁺ = 424.28

【0446】

A469 と適切なカルボン酸との反応により、A470 と同様の方法で表 A17 の化合物を調製した。

【0447】

【化 2 7 0】




10

20

30

【表 19】

表 A 1 7

実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A471	CH ₃ -	N-[(1S)-1-[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]-3-ヒドロキシプロピル]-アセトアミド	1.11	394.30
A472		N-[(1S)-1-[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]-3-ヒドロキシプロピル]-3-メトキシプロパンアミド	1.14	438.29

10

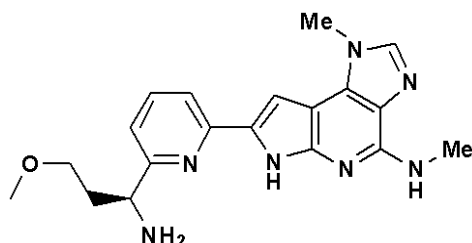
【0448】

(実施例 A 4 7 3)

(S)-7-(6-(1-アミノ-3-メトキシプロピル)ピリジン-2-イル)-N,1-ジメチル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

20

【化 2 7 1】

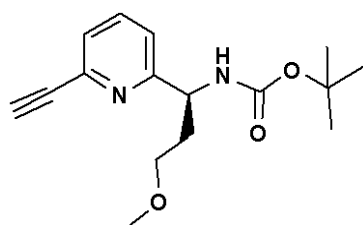


30

A 4 7 3

A 4 7 3 . 1 : [(S)-1-(6-エチニル-ピリジン-2-イル)-3-メトキシプロピル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【化 2 7 2】



40

A 4 7 3 . 1

水素化ナトリウム(油中60%分散液、80mg、1.99mmol)を、1NのHClで処理することによりA469.9から誘導されたアルコール(440mg、1.59mmol)の、0℃に冷却した無水THF(8mL)溶液に、窒素雰囲気下一度に加えた。反応混合物を10分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.10mL、1.67mmol)を滴下添加した。反応混合物を室温に終夜ゆっくり加温した後、水(5mL)でクエンチし、ジエチルエーテル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥(MgSO₄)させ、真空中で蒸発させ、3:1ヘキサン:酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A473.1(205mg)が得られた。HPLC YMC S-5 4.6×33mm(2分グラジエント):保持時間1.60分、M+H⁺=291.

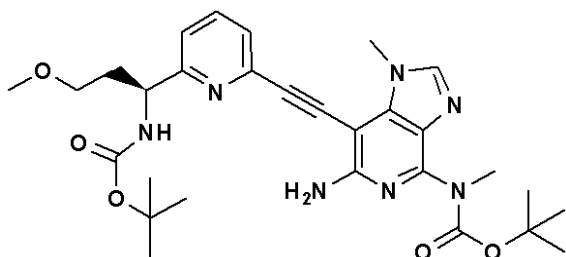
50

27

【0449】

A473.2: {6-アミノ-7-[6-((S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-プロピル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-メチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル}-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化273】



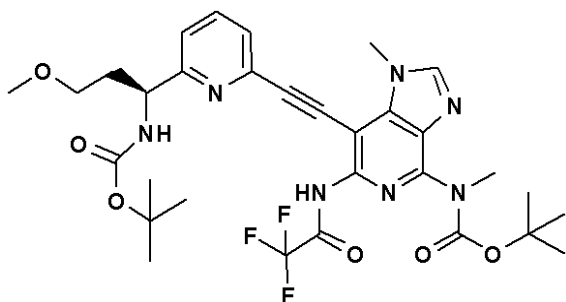
A473.2

A1.12 (239 mg、0.593 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムII (28 mg、0.04 mmol)、A473.1 (189 mg、0.652 mmol) およびジイソプロピルアミン (2 mL) それぞれを、N,N-ジメチルホルムアミド (1.7 mL) に加え、反応混合物に窒素を5分間吹き込んだ。反応混合物を窒素雰囲気下95℃で20分間加熱した後、室温に冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A473.2 (334 mg) が得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 3.3 mm (2分グラジエント): 保持時間1.72分、M+H⁺ = 566.34。

【0450】

A473.3: [7-[6-((S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-プロピル)-ピリジン-2-イルエチニル]-1-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル]-メチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化274】



A473.3

無水トリフルオロ酢酸 (0.164 mL、1.18 mmol) を、A473.2 (334 mg、0.592 mmol) およびトリエチルアミン (0.25 mL、1.78 mmol) のTHF (10 mL) 冷却 (0℃) 溶液に、窒素雰囲気下5分かけて滴下添加した。冷却浴を10分後に除去し、反応混合物を室温で1時間攪拌した後、真空で蒸発させた。残渣をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (25 mL) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させると、粗製の生成物A473.3が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した (369 mg)。HPLC YMC S-5 4.6 × 3.3 mm (2分グラジエント): 保持時間1.87分、M+H⁺ = 662.32

【0451】

A473.4 (S)-7-(6-(1-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-3-メトキシプロピル)ピリジン-2-イル)-N,1-ジメチル-1,6-ジヒドロイミダ

10

20

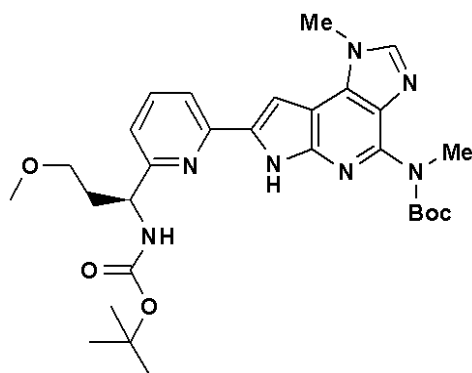
30

40

50

ゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-tert-ブチルオキシカルボニルアミン

【化275】



A 4 7 3 . 4

炭酸カリウム (85 mg、0.615 mmol) およびジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウムII (24 mg、0.034 mmol) それぞれを、トリフルオロアセトアミド A 4 7 3 . 3 (369 mg、0.56 mmol) のジメチルアセトアミド (6 mL) 溶液に、窒素雰囲気下室温で一度に加えた。反応物を 120 に 3 時間加熱した後、真空で蒸発させ、酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 7 3 . 4 (283 mg、90%) が得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 33 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1.73 分、 $M + H^+ = 566.32$ 。

【0452】

A 4 7 3 . 5 : (S) - 7 - (6 - (1 - アミノ - 3 - メトキシプロピル)ピリジン - 2 - イル) - N, 1 - ジメチル - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 4 - アミン

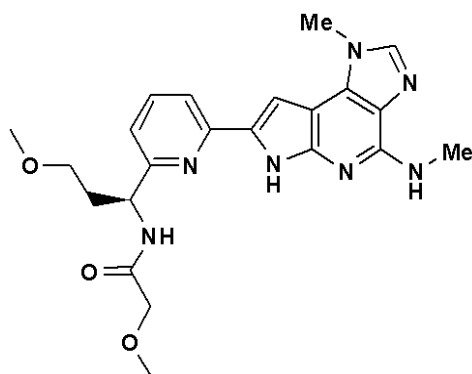
ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸 (20% 溶液、10 mL) を、A 4 7 3 . 4 (283 mg) に一度に加え、得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、真空で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (5 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) との間で分配した。水相を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機物を乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空で蒸発させると、A 4 7 3 (178 mg) が黄褐色粉末として得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 33 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1.33 分、 $M + H^+ = 366.31$ 。

【0453】

(実施例 A 4 7 4)

(S) - 2 - メトキシ - N - (3 - メトキシ - 1 - (6 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 7 - イル)ピリジン - 2 - イル)プロピル)アセトアミド

【化276】



A 4 7 4

EDC (9 mg、0.045 mmol) を、メトキシ酢酸 (5 mg、0.05 mmol)

10

20

30

40

50

)、HOBt (7 mg、0.045 mmol) および DIPEA (0.02 mL) の無水 DMF (0.5 mL) 混合物に一度に加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した後、A473 (15 mg、0.041 mmol) を加えた。混合物をスクリーキャップしたバイアル中で70℃に2時間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。残渣を分取HPLCにより精製すると、アミドA474 (8 mg) が得られた。HPLC YMC S-5 4.6 × 33 mm (2分グラジエント) : 保持時間 1.30分、 $M + H^+ = 438.29$

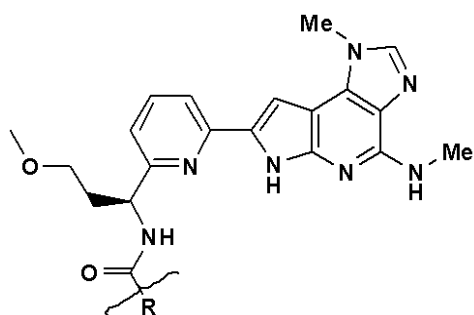
【0454】

A473と適切なカルボン酸との反応により、A474での方法と同様の方法で、表A18の化合物を調製した。

10

【0455】

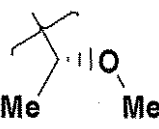
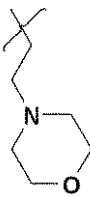

【化277】



20

【表 20】

表 A 1 8

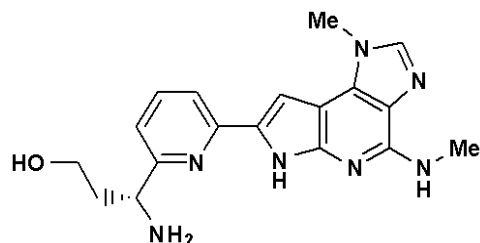
実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A475	CH ₃ -	(S)-N-(3-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)プロピル)アセトアミド	1.36	408.31
A476		(S)-3-メトキシ-N-(3-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)プロピル)プロパンアミド	1.31	452.32
A477		(S)-2-メトキシ-N-((S)-3-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)プロピル)プロパンアミド	1.42	452.32
A478		(S)-N-(3-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)プロピル)-3-モルホリノプロパンアミド	1.34	507.32
A479		(S)-2-(1H-イミダゾール-4-イル)-N-(3-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)プロピル)アセトアミド	1.27	488.30
A480		(S)-2-シアノ-N-(3-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)プロピル)アセトアミド	1.36	433.29

【0456】

(実施例 A 4 8 1)

(R) - - アミノ - 6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジンプロパノール三塩酸塩

【化 2 7 8】



A 4 8 1

A 4 6 9 を調製するために利用した化学と類似の化学を、(R) - 立体化学を有する A 4 8 1 を (D - バリンメチルエステル塩酸塩を出発物として) 製造するために使用した。

カラム： Chiralpak AD 250 x 4.6 mm ID ; 10 μm

温度： 35

移動相： Hex / EtOH / DEA = 20 : 80 : 0.1

流速： 1.0 mL / 分

注入容量： 5 ~ 15 μl

UV 検出： 368 nm

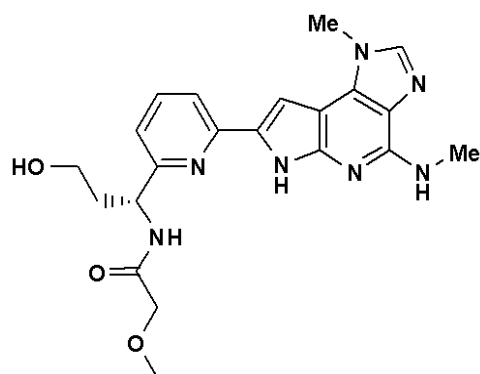
保持時間 = 6.7 分、91.4 エナンチオマー過剰。

【 0 4 5 7】

(実施例 A 4 8 2)

N - [(1 R) - 1 - [6 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 2 - ピリジニル] - 3 - ヒドロキシプロピル] - 2 - メトキシ - アセトアミド

【化 2 7 9】



A 4 8 2

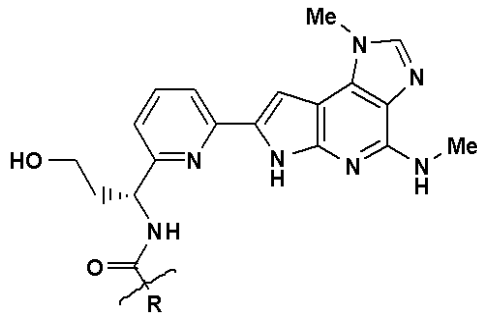
EDC (23 mg、0.12 mmol) を、メトキシ酢酸 (11 mg、0.12 mmol)、HOBt (16 mg、0.12 mmol) および DIPEA (0.041 mL) の無水 DMF (2 mL) 混合物に一度に加え、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した後、A 4 8 1 (50 mg、0.109 mmol) を加えた。混合物をスクリュキャップしたバイアル中で 70 °C に 2 時間加熱した後、室温に冷却し、真空で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (5 mL) と水 (2 mL) との間で分配した。分離した水層を pH 7 ~ 8 に合わせ、酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) させ、真空で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (EtOAc 中 5 % MeOH) により精製すると、アミド A 4 8 2 (29 mg) が得られた。HPLC YMC S - 5 4.6 x 3.3 mm (2 分グラジエント) : 保持時間 1.13 分、M + H⁺ = 424.28

【 0 4 5 8】

A 4 8 1 と適切なカルボン酸を利用して、実施例 A 4 8 2 と同様の方法で、表 A 1 9 の実施例を調製した。

【 0 4 5 9】

【化 2 8 0】



10

【表 2 1】

表 A 1 9

実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A483	CH ₃ -	N-[(1R)-1-[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]-3-ヒドロキシプロピル]-アセトアミド	1.11	394.30
A484		N-[(1R)-1-[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]-3-ヒドロキシプロピル]-3-メトキシプロパンアミド	1.14	438.29

20

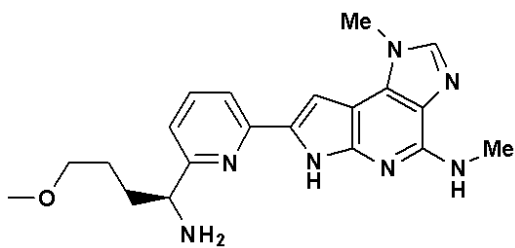
【 0 4 6 0】

(実施例 A 4 8 5)

(S) - 7 - (6 - (1 - アミノ - 4 - メトキシブチル) ピリジン - 2 - イル) - N ,
1 - ジメチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン
- 4 - アミン

30

【化 2 8 1】

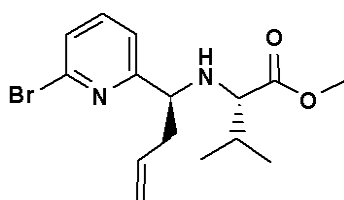


40

A 4 8 5

A 4 8 5 . 1 : (S) - 2 - [(S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - プ
ト - 3 - エニルアミノ] - 3 - メチル - 酪酸メチルエステル

【化 2 8 2】



50

A 4 8 5 . 1

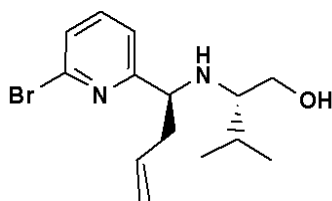
ジメチル亜鉛（トルエン中 2.0 M、25.5 mL、51.0 mmol）を、窒素雰囲気下無水 THF（30 mL）に加え、溶液を -78 に冷却した。次いでアリルマグネシウムプロミド（ジエチルエーテル中 1.0 M、51 mL、51.0 mmol）を 30 分かけて滴下添加し、溶液を窒素雰囲気下 -78 で 30 分間攪拌した。次いでイミン [D-バリニンメチルエステル塩酸塩に代えて、実施例 A 4 6 9 . 1 と同様の方法で調製した]（15.2 g、51.0 mmol）の THF（60 mL）溶液を、亜鉛酸塩溶液に -78 で 1 時間かけて滴下添加した。次いで得られた反応混合物を -78 でさらに 1 時間攪拌した後、10%炭酸水素ナトリウム溶液（200 mL）でクエンチし、室温に加温した。混合物を水（50 mL）で希釈し、ジエチルエーテル（2 × 200 mL）で抽出し、次いで合わせた有機相を乾燥（MgSO₄）させ、真空で蒸発させ、9:1ヘキサン：酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 8 5 . 1（11.6 g）が得られた。

10

【0 4 6 1】

A 4 8 5 . 2 : (S) - 2 - [(S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ブト - 3 - エニルアミノ] - 3 - メチル - ブタン - 1 - オール

【化 2 8 3】



20

A 4 8 5 . 2

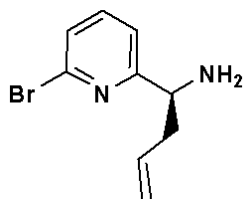
水素化アルミニウムリチウム（THF中 2.0 M、17.05 mL、34.1 mmol）を、エステル A 4 8 5 . 1（11.6 g、34.1 mmol）の THF（100 mL）冷却（-5）溶液に、窒素雰囲気下 30 分かけて滴下添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した後、-5 で水（1.3 mL）を用いてクエンチし、15%水酸化ナトリウム溶液（1.3 mL）および水（3.9 mL）をそれぞれ滴下添加した。次いで混合物を室温に加温した後、濾過し、ジエチルエーテル（60 mL）で洗浄した。濾液を水（30 mL）で洗浄し、分離した有機層を乾燥（MgSO₄）させ、真空で蒸発させ、溶離液として 3:1ヘキサン：酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 8 5 . 2（5.8 g）が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 3 3 mm（2分グラジエント）：保持時間 1.27 分、M + H⁺ = 315.16。

30

【0 4 6 2】

A 4 8 5 . 3 : (S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ブト - 3 - エニルアミン

【化 2 8 4】



40

A 4 8 5 . 3

40%メチルアミン水溶液（22 mL）、続いて過ヨウ素酸（水 100 mL 中 15.2 g）それぞれを、アルコール X（5.8 g、18.59 mmol）のメタノール / THF（9:1 容量 / 容量、200 mL）溶液に一度に加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、水（90 mL）を加えた。メタノールを真空で除去し、残渣をジエチルエーテル（3 × 300 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（MgSO₄）させ、真空で蒸

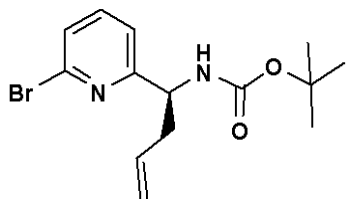
50

発させると、A 4 8 5 . 3 (3 . 5 g、8 3 %) が得られ、これをさらには精製せずに直ちに使用した。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 0 . 9 2 分、 $M + H^+ = 2 2 9 . 1 0$

【 0 4 6 3 】

A 4 8 5 . 4 : [(S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ブト - 3 - エニル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 2 8 5 】



10

A 4 8 5 . 4

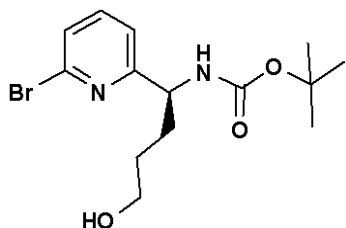
トリエチルアミン (1 0 . 8 m L) および B O C - 無水物 (3 . 6 g、1 6 . 5 m m o l) それぞれを、アミン A 4 8 5 . 3 (3 . 5 g、1 5 . 5 m m o l) の無水ジクロロメタン (2 0 0 m L) 冷却 (0) 溶液に、窒素雰囲気下一度に加えた。反応混合物を室温に終夜ゆっくり加温した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 0 m L) でクエンチした。有機層を乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空中で蒸発させると、粗製の残渣が得られ、溶離液として 9 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーによりこれを精製すると、A 4 8 5 . 4 (4 . 0 g、7 9 %) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 9 5 分、 $M + H^+ - Bu^{tert} = 2 7 3 . 1 1$ 。

20

【 0 4 6 4 】

A 4 8 5 . 5 : [(S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - ブチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【 化 2 8 6 】



30

A 4 8 5 . 5

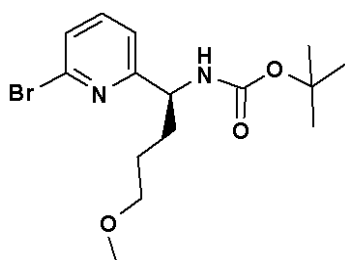
9 - B B N (T H F 中 0 . 5 M、1 2 . 2 7 m L、6 . 1 3 m m o l) を、A 4 8 5 . 4 (2 . 0 g、6 . 1 3 m m o l) の T H F (4 0 m L) 溶液に、窒素雰囲気下室温で 1 0 分かけて滴下添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後、0 に冷却し、過酸化水素 (3 0 %、3 . 1 m L) および水酸化ナトリウム (3 M、3 . 1 m L) を加えた。次いで混合物を 5 0 に 1 時間加熱した後、室温に冷却した。水層を分離し、ジエチルエーテル (2 × 3 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を乾燥 ($MgSO_4$) させ、真空中で蒸発させ、溶離液として 1 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 8 5 . 5 (1 . 5 2 g) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 6 9 分、 $M + H^+ - B o c = 2 4 7 . 1 2$

40

【 0 4 6 5 】

A 4 8 5 . 6 : [(S) - 1 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - ブチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 2 8 7】



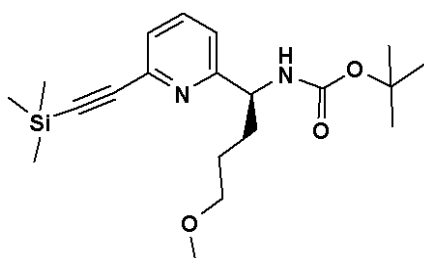
A 4 8 5 . 6

水素化ナトリウム（油中 60% 分散液、150 mg、3.63 mmol）を、0 に冷却したアルコール A 4 8 5 . 5（1.0 g、2.91 mmol）の無水 THF（15 mL）溶液に、窒素雰囲気下一度に加えた。反応混合物を 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル（0.221 mL、2.91 mmol）を滴下添加した。反応混合物を室温に終夜ゆっくり加温した後、水（5 mL）でクエンチし、ジエチルエーテル（2 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機物を乾燥（MgSO₄）させ、真空で蒸発させ、4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 8 5 . 6（900 mg）が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 33 mm（2 分グラジエント）：保持時間 1.95 分、M + Na⁺ = 383.18

【0 4 6 6】

A 4 8 5 . 7 : [(S) - 4 - メトキシ - 1 - (6 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン - 2 - イル) - ブチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化 2 8 8】



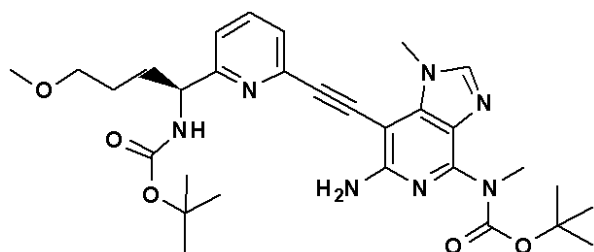
A 4 8 5 . 7

TMS - アセチレン（0.39 mL、2.76 mmol）を、トリエチルアミン（10 mL）中の A 4 8 5 . 6（0.9 g、2.51 mmol）、CuI（24 mg、0.13 mmol）およびパラジウムジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム II（117 mg、0.17 mmol）に、窒素雰囲気下室温で滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、真空で蒸発させた。ジエチルエーテルを加え（20 mL）、塩を濾過した。濾液を真空で蒸発させ、4 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 8 5 . 7（1.04 g）が得られた。HPLC YMC S - 5 4 . 6 × 33 mm（2 分グラジエント）：保持時間 2.22 分、M + H⁺ = 377.36

【0 4 6 7】

A 4 8 5 . 8 : { 6 - アミノ - 7 - [6 - ((S) - 1 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシ - ブチル) - ピリジン - 2 - イルエチニル] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル } - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化 2 8 9】



A 4 8 5 . 8

水酸化ナトリウム (2 N、2 . 8 m L) を、T H F (2 0 m L) 中の T M S - アセチレン A 4 8 5 . 7 (1 . 0 4、2 . 7 7 m m o l) に室温で一度に加えた。1 時間攪拌した後、反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、ジエチルエーテル (2 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (M g S O₄) させ、真空で蒸発させ、溶離液として 4 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、[(S) - 1 - (6 - エチニル - ピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - ブチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (6 6 7 m g、7 9 %) が得られた。

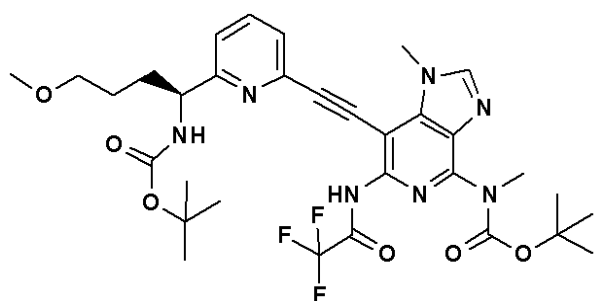
【 0 4 6 8】

A 1 . 1 2 (8 0 4 m g、1 . 9 9 m m o l)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (9 3 m g、0 . 1 4 m m o l)、[(S) - 1 - (6 - エチニル - ピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - ブチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (6 6 7 m g、2 . 1 9 m m o l) およびジイソプロピルアミン (7 m L) それぞれを、N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) に加え、反応混合物に窒素を 5 分間吹き込んだ。反応混合物を窒素雰囲気下 9 5 ° で 2 0 分間加熱した後、室温に冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。溶離液として酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、A 4 8 5 . 8 (1 . 0 9 g) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 3 . 4 5 分、M + H⁺ = 5 8 0 . 2 5

【 0 4 6 9】

A 4 8 5 . 9 : [7 - [6 - ((S) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシ - ブチル) - ピリジン - 2 - イルエチニル] - 1 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル] - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 2 9 0】



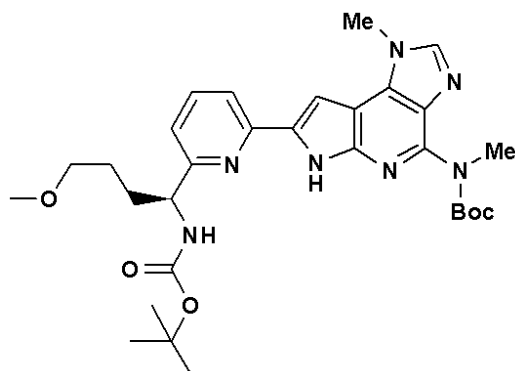
A 4 8 5 . 9

無水トリフルオロ酢酸 (0 . 5 2 m L、3 . 7 7 m m o l) を、アミノピリジン A 4 8 5 . 8 (1 . 0 9 m g、1 . 8 8 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 7 9 m L、5 . 6 4 m m o l) の T H F (3 0 m L) 冷却 (0 °) 溶液に、窒素雰囲気下 5 分かけて滴下添加した。冷却浴を 1 0 分後に除去し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、真空で蒸発させた。残渣をジクロロメタン (5 0 m L) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 5 m L) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (M g S O₄) させ、真空で蒸発させると、粗製の生成物 A 4 8 5 . 9 が得られ、これには精製せずに直ちに使用した (1 . 2 3 g)。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 3 . 5 2 分、M + H⁺ = 6 7 6 . 3 0

【 0 4 7 0 】

A 4 8 5 . 1 0 : (S) - 7 - (6 - (1 - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 4 - メトキシブチル) ピリジン - 2 - イル) - N , 1 - ジメチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミン

【 化 2 9 1 】



A 4 8 5 . 1 0

炭酸カリウム (2 8 0 m g 、 2 . 0 m m o l) およびジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム I I (8 0 m g 、 0 . 1 0 9 m m o l) それぞれを、トリフルオロアセトアミド A 4 8 5 . 9 (1 . 2 3 g 、 1 . 8 2 m m o l) のジメチルアセトアミド (2 0 m L) 溶液に、窒素雰囲気下室温で一度に加えた。反応物を 1 2 0 に 3 時間加熱した後、真空で蒸発させ、酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、A 4 8 5 . 1 0 (8 0 9 m g) が得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 3 . 4 5 分、M + H⁺ = 5 8 0 . 2 5

【 0 4 7 1 】

A 4 8 5 . 1 1 : (S) - 7 - (6 - (1 - アミノ - 4 - メトキシブチル) ピリジン - 2 - イル) - N , 1 - ジメチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

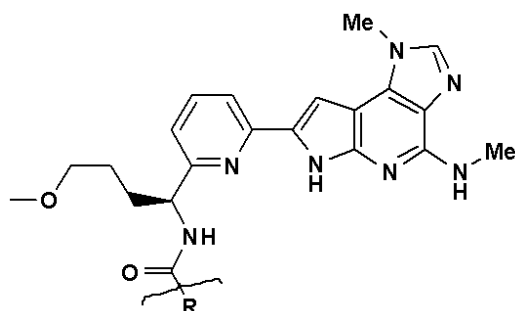
ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸 (2 0 % 溶液、1 0 m L) を、A 4 8 5 . 1 0 (8 0 9 m g) に一度に加え、得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、真空で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (5 m L) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 m L) との間で分配した。水相を酢酸エチル (2 × 1 0 m L) で抽出し、合わせた有機物を乾燥 (M g S O₄) させ、真空で蒸発させると、A 4 8 5 (5 3 0 m g) が黄褐色粉末として得られた。H P L C Y M C S - 5 4 . 6 × 3 3 m m (2 分グラジエント) : 保持時間 1 . 0 7 3 分、M + H⁺ = 3 8 0 . 4 7

【 0 4 7 2 】

類似のアミド生成手順で、アミン A 4 8 5 をカルボン酸類と反応させて、表 A 2 0 の化合物を調製した。

【 0 4 7 3 】

【 化 2 9 2 】



10


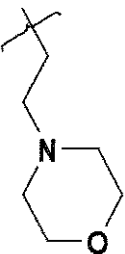
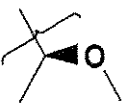
20

30

40

【表 2 2 - 1】

表 A 2 0


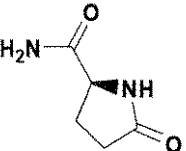
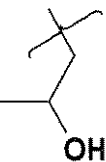
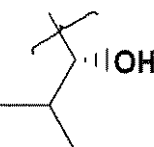
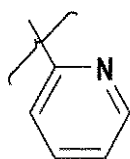
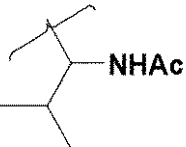
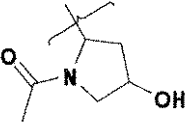
実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A486	CH ₃ -	(S)-N-(4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)ブチル)アセトアミド	1.45	422.34
A487		(S)-2-メトキシ-N-(4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)ブチル)アセトアミド	1.46	452.32
A488		(S)-N-(4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)ブチル)-3-モルホリノプロパンアミド	1.39	521.33
A489		(S)-2-メトキシ-N-((S)-4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)ブチル)プロパンアミド	1.51	466.34

10

20

30

【表 2 2 - 2】

A490		(S)-2-シアノ-N-(4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ブチル)アセトアミド	1.45	447.32
A491		(S)-N-((S)-4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ブチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキサミド	1.39	491.28
A492		3-ヒドロキシ-N-((S)-4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ブチル)ブタンアミド	1.40	466.34
A493		(S)-2-ヒドロキシ-N-((S)-4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ブチル)-3-メチルブタンアミド	1.52	480.34
A494		(S)-N-(4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ブチル)ピコリンアミド	1.55	485.27
A495		2-アセトアミド-N-((S)-4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ブチル)-3-メチルブタンアミド	1.47	521.34
A496		1-アセチル-4-ヒドロキシ-N-((S)-4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ブチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	1.30	535.31

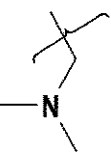
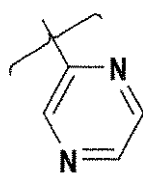
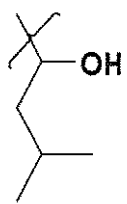
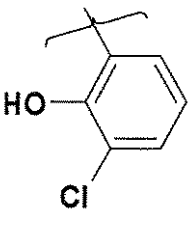
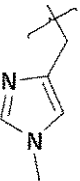
10

20

30

40

【表 2 2 - 3】

A497		(S)-2-(ジメチルアミノ)-N-(4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)ブチル)アセトアミド	1.35	465.36
A498		(S)-N-(4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)ブチル)ピラジン-2-カルボキサミド	1.47	486.28
A499		2-ヒドロキシ-N-((S)-4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)ブチル)-4-メチルペンタンアミド	1.49	494.32
A500		(S)-3-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)ブチル)ベンズアミド	1.82	534.25
A501		(S)-N-(4-メトキシ-1-(6-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)ブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アセトアミド	1.35	502.32

【0474】

(実施例 A 5 0 2 ~ A 5 1 1)

実施例 A 5 0 2 ~ A 5 1 1 を実施例 A 1 と同様の方法で調製した。それゆえ、市販されているかまたは容易に調製されるか（工程 A 2 . 1 および A 2 . 2 で記載した通り）のいずれかであるアセチレン類との（A 1 . 1 3 の調製で詳細に記載した通りの、および同様の方法に実施した）園頭型カップリングと一般的に言われている反応に、中間体 A 1 . 1 2 を供した。工程 A 1 . 1 4 に詳細を記載した方法で、表 A 2 における実施例へとアセチレンを環化した。

【0475】

10

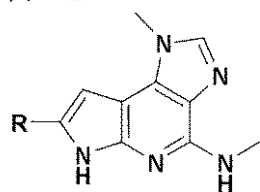
20

30

40

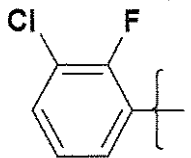
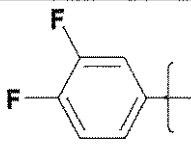
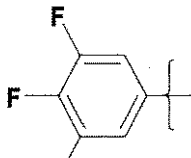
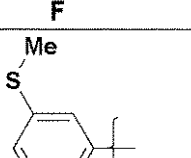
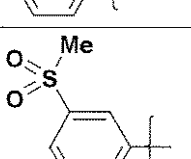
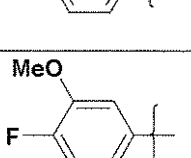
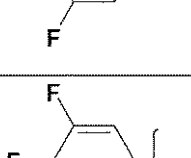
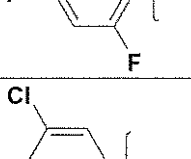
【表 2 3 - 1】

表 A 2 1



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A502		7-(2-フルオロフェニル)- 1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル- イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3- b]ピリジン-4-アミン	2.28	296.25
A503		7-シクロプロピル-1,6-ジヒ ドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ [4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジ ン-4-アミン	1.72	242.33

【表 2 3 - 2】

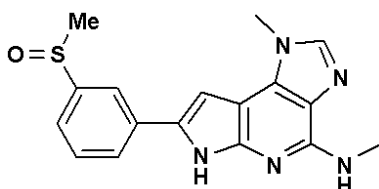
A504		7-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.65	330.26
A505		7-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.59	314.29
A506		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.82	332.32
A507		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[3-(メチルチオ)フェニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.71	324.33
A508		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.04	356.35
A509		7-(3,4-ジフルオロ-5-メトキシフェニル)-1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.72	344.28
A510		1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.59	332.32
A511		7-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.99	330.25

【 0 4 7 6】

(実施例 A 5 1 2)

1,6-ジヒドロ-N,1-ジメチル-7-[3-(メチルスルフィニル)フェニル]-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

【化 2 9 3】



10

20

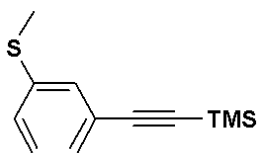
30

40

50

A 5 1 2

A 5 1 2 . 1 : トリメチル ((3 - (メチルチオ) フェニル) エチニル) シラン
【化 2 9 4】

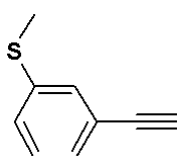


A 5 1 2 . 1

工程 A 2 . 1 で記載した通りに調製した。H P L C : 9 4 %、保持時間 : 4 . 3 0 3 分 10
(条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 2 2 1 . 2。

【 0 4 7 7】

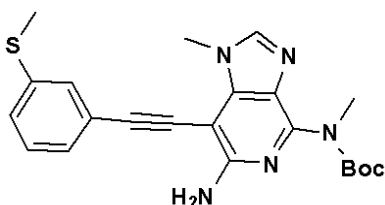
A 5 1 2 . 2 : (3 - エチニルフェニル) (メチル) スルファン
【化 2 9 5】



工程 A 2 . 2 に記載した通りに調製した。H P L C : 9 0 %、保持時間 : 3 . 4 1 8 分 20
【 0 4 7 8】

A 5 1 2 . 3 : tert - ブチル 6 - アミノ - 1 - メチル - 7 - ((3 - (メチルチオ)
) フェニル) エチニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル)
カーバメート

【化 2 9 6】



30

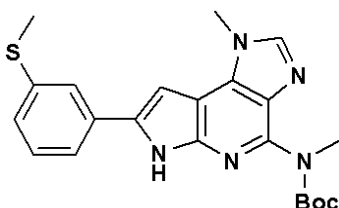
A 5 1 2 . 3

A 1 . 1 3 と同様の方法で調製した。H P L C : 9 2 %、保持時間 : 3 . 5 5 5 分 (条
件 B)。L C / M S (M + H) ⁺ = 4 2 4 . 3。

【 0 4 7 9】

A 5 1 2 . 4 : tert - ブチルメチル (1 - メチル - 7 - (3 - (メチルチオ) フェ
ニル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -
イル) カーバメート

【化 2 9 7】



40

A 5 1 2 . 4

A 2 . 4 と同様の方法で調製した。H P L C : 9 8 %、保持時間 ; (条件 B) 3 . 3 7
1 分。L C / M S (M + H) ⁺ = 4 2 4 . 4、¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.90 (1
H, s), 7.57 (1 H, s), 7.43 - 7.48 (1 H, m), 7.39 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.23 (1 H,
s), 7.00 (1 H, d, J=2.54 Hz), 4.15 (3 H, s), 3.52 (3 H, s), 2.56 (3 H, s), 1.46 50

(9 H, s).

【0480】

A512. 5 : 1, 6 - ジヒドロ - N, 1 - ジメチル - 7 - [3 - (メチルスルフィニル)フェニル] - イミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

A512. 4 (46 mg, 0.109 mmol) の酢酸 (0.5 ml) 溶液に、0 ~ 5 で 30% H_2O_2 (41 μ L, 0.4 mmol) を加え、室温に加温した。反応混合物を濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これをジクロロメタン (4 ml) で希釈した。有機相を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 ml)、水 (1 ml)、ブライン (1 ml) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させると、Boc 保護化中間体を得られ、これを CH_2Cl_2 (1 ml) に溶解し、0 ~ 5 で TFA (0.5 ml) を滴下添加し、これを室温に加温し、1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテル (~ 5 ml) で ~ 10 分間摩砕した。固体を A512 として集めた。HPLC : > 95%、保持時間 : 1.947 分。LC/MS ($M+H$)⁺ = 340.3、¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 8.14 (1 H, s), 8.02 (1 H, s), 7.88 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.47 - 7.63 (2 H, m), 7.24 (1 H, s), 4.09 (3 H, s), 3.19 (3 H, s), 2.80 (3 H, s).

10

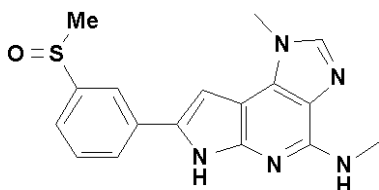
【0481】

(実施例 A513 および A514)

1, 6 - ジヒドロ - N, 1 - ジメチル - 7 - [3 - (メチルスルフィニル)フェニル] - イミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

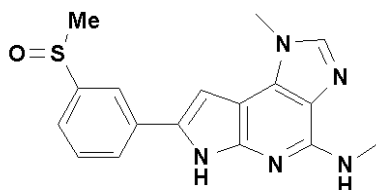
20

【化298】



A513

早く溶離するエナンチオマー



A514

遅く溶離するエナンチオマー

A512 (43 mg, 0.095 mmol) をキラル分割に供して、A513 (9.2 mg, 57%) を得た。HPLC : 98%、保持時間 : 1.845 分 (条件 A)。キラル HPLC : 100% ee、保持時間 : 8.17 分 (条件 H)。LC/MS ($M+H$)⁺ = 340. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.06 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.55 (1 H, t, J=7.88 Hz), 7.44 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.22 (1 H, d, J=2.54 Hz), 6.64 (1 H, d, J=5.09 Hz), 4.10 (1 H, q, J=5.26 Hz), 4.02 (3 H, s), 3.15 (1 H, d, J=5.09 Hz), 2.97 (3 H, d, J=4.58 Hz), 2.81 (3 H, s) および A514 (9 mg, 56%)。HPLC : 94%、保持時間 : 1.873 分 (条件 A)。キラル HPLC : 100% ee、保持時間 : 10.53 分 (条件 H)。LC/MS ($M+H$)⁺ = 340. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.06 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, J=8.14 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.55 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.41 - 7.47 (1 H, m), 7.22 (1 H, d, J=2.03 Hz), 6.60 - 6.67 (1 H, m), 4.10 (1 H, q, J=5.26 Hz), 4.02 (3 H, s), 3.15 (1 H, d, J=5.09 Hz), 2.97 (3 H, d, J=4.58 Hz), 2.81 (3 H, s).

30

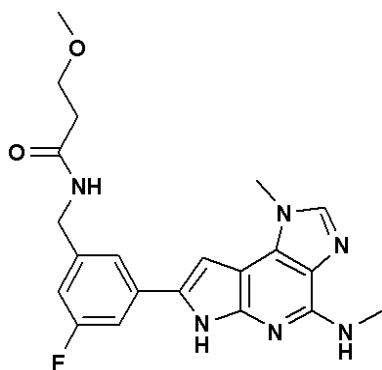
40

【0482】

(実施例 A515)

N - [[3 - [1, 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ)イミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 5 - フルオロフェニル] メチル] - 3 - メトキシ - プロパンアミド

【化 2 9 9】



A 5 1 5

3 - メトキシプロピオン酸 (7 . 3 4 μ L、0 . 0 7 5 m m o l)、H O B t (1 7 m g、0 . 1 2 5 m m o l)、およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 4 8 m l) を $C H_3 C N$ (1 m l) に溶解した。E D C I (3 0 m g、0 . 1 6 7 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。A 2 9 3 . 5 (3 0 m g、0 . 0 7 1 m m o l) を加え、反応混合物を 8 0 に 3 0 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取 H P L C (条件 G) で精製すると、B o c 保護化中間体を得られた。

【 0 4 8 3】

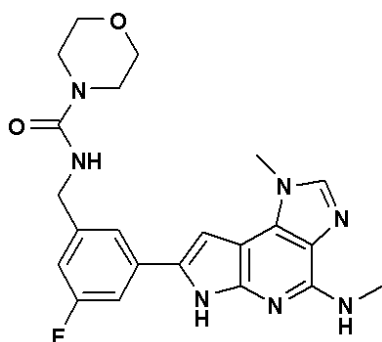
中間体を $C H_2 C l_2$ (0 . 2 5 m l) に溶解し、0 ~ 5 で T F A (0 . 2 5 m l) を滴下添加し、これを室温に加熱し、3 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮すると、A 5 1 5 (1 0 m g、2 7 %) が得られた。H P L C : 9 7 %、保持時間 : 2 . 1 9 0 分 (条件 B)。L C / M S (M + H)⁺ = 4 1 1 . 3、¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 8.48 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 7.42 (1 H, s), 7.27 - 7.37 (1 H, m), 7.13 (1 H, s), 6.91 (1 H, d, J=7.63 Hz), 4.36 (2 H, s), 4.06 (3 H, s), 3.60 (2 H, t, J=6.10 Hz), 3.25 (3 H, s), 3.16 (3 H, s), 2.43 (2 H, t, J=5.85 Hz)。

【 0 4 8 4】

(実施例 A 5 1 6)

N - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 5 - フルオロフェニル] メチル] - 4 - モルホリンカルボキサミド

【化 3 0 0】



A 5 1 6

A 2 9 3 . 5 (5 7 m g、0 . 1 3 4 m m o l)、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール (4 4 m g、0 . 2 6 8 m m o l)、およびトリエチルアミン (3 4 m g、0 . 3 3 6 m m o l) を、ジクロロエタン (1 m l) / D M F (0 . 2 5 m l) 混合物に溶解し、室温で 3 0 分間攪拌した。モルホリン (0 . 2 5 m l、2 . 8 6 m m o l) を加え、反応混合物を 8 0 に 3 0 分間加熱した。溶媒を減圧下に濃縮し、分取 H P L C (条件 G) により残渣を精製すると、B o c 保護化中間体を得られた。

【 0 4 8 5】

生成物を $C H_2 C l_2$ (0 . 5 m l) に溶解し、0 ~ 5 で T F A (0 . 5 m l) を滴下

10

20

30

40

50

添加し、これを室温に加温し、30分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮すると、A 516 (23.3 mg、32%) が得られた。HPLC: 97%、保持時間: 2.315 分 (条件 B)。LC/MS (M+H)⁺ = 438.4、¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.11 (1 H, s), 7.41 (1 H, s), 7.30 (1 H, d, J=10.17 Hz), 7.12 (1 H, s), 6.89 (1 H, d, J=8.65 Hz), 4.32 (2 H, s), 4.05 (3 H, s), 3.53 - 3.62 (4 H, m), 3.28 - 3.37 (4 H, m), 3.16 (3 H, s)。

【0486】

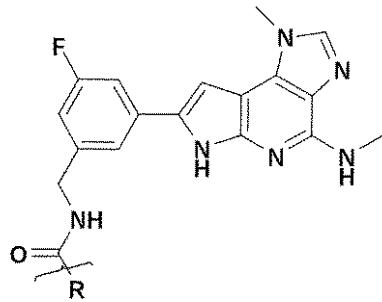
(実施例 A 517 ~ A 525)

実施例 A 516 と同様の方法で実施例 A 517 ~ A 525 を調製した。

【0487】

【表 24 - 1】

表 A 2 2



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A517		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N'-(2-メトキシエチル)-尿素	2.12	426.34
A518		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)-尿素	2.01	412.32
A519		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-1-ピペラジンカルボキサミド	1.98	437.39
A520		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N'-メチル-尿素	2.18	382.36
A521		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキサミド	2.14	452.38
A522		N-(2-シアノエチル)-N'-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N-メチル-尿素	2.12	435.36

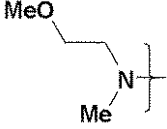
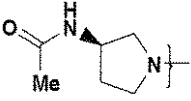

10

20

30

40

【表 2 4 - 2】

A523		N'-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-尿素	2.30	440.37
A524		3-(アセチルアミノ)-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-1-ピロリジンカルボキサミド	2.09	479.33
A525		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-3-ヒドロキシ-1-ピロリジンカルボキサミド	2.08	485.35

10

20

【 0 4 8 8 】

(実施例 A 5 2 6 ~ A 5 2 8)

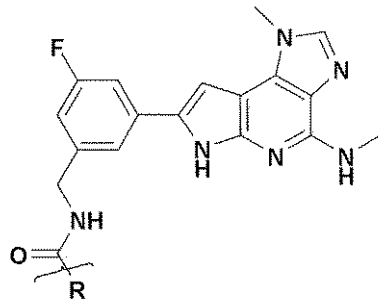
実施例 A 5 1 5 と同様の方法で実施例 A 5 2 6 を調製した。実施例 A 5 2 7 (保持時間 : 5 . 9 9 分) および A 5 2 8 (保持時間 : 1 3 . 5 分) を、A 5 2 6 のキラルクロマトグラフィーにより分割した。キラル H P L C : C h i r a l C E L O D 1 0 μ m 4 . 6 × 2 5 0 m m ; % B = 3 5 % アイソクラティック ; 流速 = 2 m l / 分 ; 溶媒 A = C O₂ ; 溶媒 B M e O H ~ 0 . 1 % D E A。

【 0 4 8 9 】

30

【表 25】

表 A 2 3



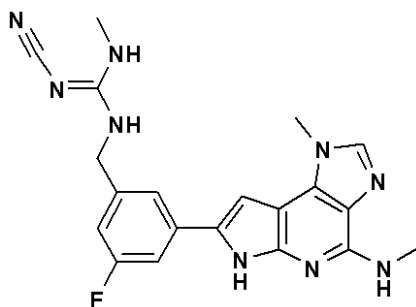
実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A526		ラセム酸-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-3-モルホリンカルボキサミド	1.62	438
A527		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-3-モルホリンカルボキサミド-高速溶出エナンチオマー	1.67	438
A528		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-3-モルホリンカルボキサミド-低速溶出エナンチオマー	1.67	438

【0490】

(実施例 A 5 2 9)

N''-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N'-メチル-グアニジン

【化 3 0 1】



A 5 2 9

A 2 9 3 (32.5 mg、0.059 mmol)、トリエチルアミン (9 μL、0.065 mmol) およびフェニルシアノカーボンイミデート (14.3 mg、0.06 mmol)

o 1) のエタノール (1 m l) 溶液をマイクロ波下 1 0 0 に 1 0 分間加熱した。メチルアミン (0 . 1 8 5 m l 、 0 . 3 7 m m o l 、 T H F 中 2 M) を加え、次いでマイクロ波下 1 2 0 に 1 5 分間加熱した。固体を A 5 2 9 (1 3 . 8 m g 、 5 8 %) として集めた。H P L C : 9 5 % 、 保持時間 : 2 . 3 2 2 分 (条件 B) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 0 6 、 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.76 (1 H, s), 7.39 (1 H, s), 7.29 (1 H, d, J=10.17 Hz), 6.96 (1 H, s), 6.76 (1 H, d, J=8.14 Hz), 4.36 (2 H, s), 3.98 (3 H, s), 3.01 (3 H, s), 2.74 (3 H, s) .

【 0 4 9 1 】

(実施例 A 5 3 0 ~ 5 3 7)

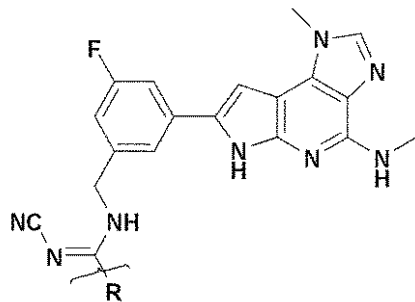
実施例 A 5 2 9 と同様の方法で実施例 A 5 3 0 ~ A 5 3 7 を調製した。

10

【 0 4 9 2 】

【表 26 - 1】

表 A 2 4



実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A530		N'-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-4-モルホリンカルボキシミドアミド	2.44	462.34
A531		N'-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N'-(2-メトキシエチル)-グアニジン	2.45	450.29
A532		N'-シアノ-N'-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-グアニジン	2.49	464.34
A533		N-[1-[(E)-(シアノイミノ)[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]アミノ]メチル]-3-ピロリジニル]-アセトアミド	2.34	503.34
A534		N'-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシミドアミド	2.34	476.36

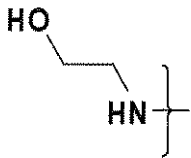
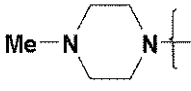
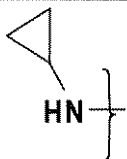
10

20

30

40

【表 2 6 - 2】

A535		N'-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)-グアニジン	2.30	436.36
A536		N'-シアノ-N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-4-メチル-1-ピペラジンカルボキシミドアミド	2.09	475.36
A537		N'-シアノ-N-シクロプロピル-N'-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-グアニジン	2.46	432.35

10

20

【0493】

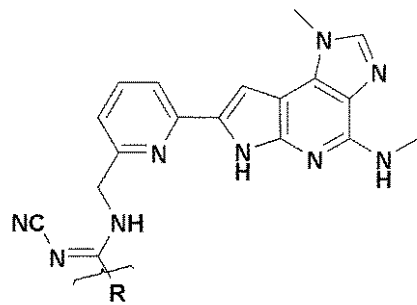
(実施例 A 5 3 8 ~ A 5 4 0)

A 2 1 5 を出発物として実施例 A 5 2 9 と同様の方法で、実施例 A 5 3 8 ~ A 5 4 0 を調製した。

【0494】

【表 27】

表 A 2 5



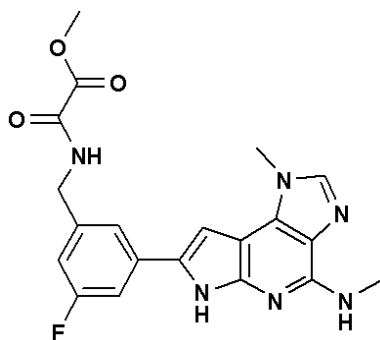
実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A538		N'-シアノ-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-4-モルホリンカルボキシミドアミド	1.94	445.28
A539		N'-シアノ-N-シクロプロピル-N'-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-グアニジン	2.00	415.29
A540		N'-シアノ-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)-グアニジン	1.90	419.30

【0495】

A 5 4 1

[[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]アミノ]オキソ-酢酸、メチルエステル

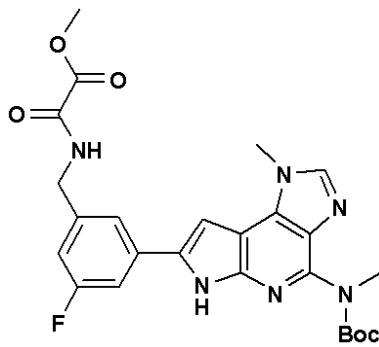
【化302】



A 5 4 1

A 5 4 1 . 1 : メチル 2 - (3 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンジルアミノ) - 2 - オキソアセテート

【化 3 0 3】



A 5 4 1 . 1

A 2 9 3 . 5 (8 5 m g 、 0 . 2 m m o l) およびトリエチルアミン (3 5 μ L 、 0 . 2 5 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 溶液に、 0 ~ 5 でメチルククロオキソアセテート (2 0 μ L 、 0 . 2 2 m m o l) を加え、反応混合物を室温に加温し、 3 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 / MeOH (2 0 / 1) を用いるシリカゲルカラムで精製すると、A 5 4 1 . 1 (7 8 m g 、 7 6 %) が得られた。H P L C : 9 8 % 、保持時間 : 2 . 6 3 3 分 (条件 B) 。 L C / M S ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 5 1 1$ 、 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) ppm 7.95 (1 H , s) , 7.82 (1 H , s) , 7.42 (1 H , s) , 7.22 - 7.32 (1 H , m) , 6.90 - 7.06 (1 H , m) , 6.90 - 7.02 (2 H , m) , 4.59 (2 H , d , $\text{J} = 6.10$ Hz) , 4.11 (3 H , s) , 3.88 - 4.00 (3 H , m) , 3.52 (3 H , s) .

【 0 4 9 6】

A 5 4 1 . 2 : [[[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 5 - フルオロフェニル] メチル] アミノ] オキソ - 酢酸、メチルエステル

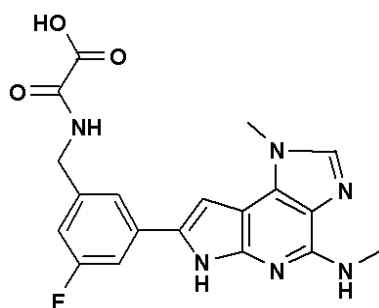
工程 A 2 . 5 で記載した方法と同様の方法で A 5 4 1 を調製した。H P L C : 9 9 % 、保持時間 : 2 . 2 8 3 分 (条件 B) 。 L C / M S ($\text{M} + \text{H}$) $^+ = 4 1 1$ 、 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CD_3OD) ppm 8.15 (1 H , s) , 7.47 (1 H , s) , 7.39 (1 H , s) , 7.17 (1 H , s) , 6.96 (1 H , s) , 4.42 - 4.49 (2 H , m) , 4.08 (3 H , s) , 3.82 (3 H , s) , 3.19 (3 H , s) .

【 0 4 9 7】

(実施例 A 5 4 2)

[[[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 5 - フルオロフェニル] メチル] アミノ] オキソ - 酢酸

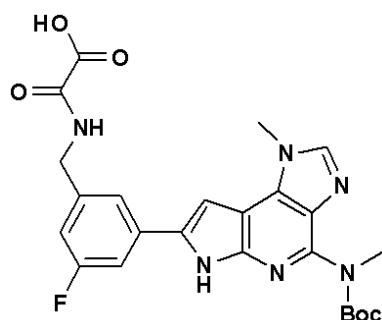
【化 3 0 4】



A 5 4 2

A 5 4 2 . 1 : 2 - (3 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンジルアミノ) - 2 - オキソ酢酸

【化 3 0 5】



A 5 4 2 . 1

A 5 4 1 . 1 (6 7 . 2 m g 、 0 . 1 3 4 m m o l) および 1 N の N a O H (0 . 2 8 m l 、 0 . 2 8 m m o l) の M e O H (2 . 8 m l) 溶液をマイクロ波下 1 0 0 に 5 分間加熱し、反応混合物を濃縮すると、粗製の生成物が得られた。水 (1 m l) を加え、1 N の H C l 溶液を用いて P H が約 2 になるまで 0 ~ 5 で酸性化した。固体を A 5 4 2 . 1 (6 0 . 5 m g 、 9 3 %) として集めた。H P L C : 9 7 % 、保持時間 : 2 . 5 5 8 分 (条件 B) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 9 7 、¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.26 (1 H, s), 7.68 (1 H, s), 7.56 (1 H, d, J=10.68 Hz), 7.34 (1 H, s), 7.06 (1 H, s), 4.53 (2 H, s), 4.22 (3 H, s), 3.40 (3 H, s), 1.39 (9 H, s) .

【 0 4 9 8 】

A 5 4 2 . 2 : [[[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 5 - フルオロフェニル] メチル] アミノ] オキソ - 酢酸

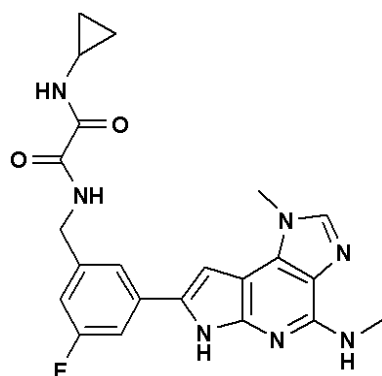
A 5 4 2 . 1 (1 0 m g 、 0 . 0 2 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (0 . 2 5 m l) 溶液に、0 ~ 5 で T F A (0 . 2 5 m l) を滴下添加し、これを室温に加温し、1 0 分間撹拌した。反応混合物を濃縮すると、A 5 4 2 (9 . 6 m g 、 9 3 %) が得られた。H P L C : > 8 5 % 、保持時間 : 2 . 0 2 5 分 (条件 B) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 3 9 7 、¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.09 (1 H, s), 9.33 - 9.46 (1 H, m), 8.40 (1 H, s), 7.52 - 7.69 (3 H, m), 7.28 (1 H, s), 6.85 - 6.99 (1 H, m), 4.37 (2 H, d, J=6.10 Hz), 4.09 (3 H, s), 3.04 (3 H, s) .

【 0 4 9 9 】

(実施例 A 5 4 3)

N - シクロプロピル - N ' - [[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 5 - フルオロフェニル] メチル] - エタンジアミド

【化 3 0 6】



A 5 4 3

A 5 4 2 . 1 (1 0 m g 、 0 . 0 2 m m o l) 、 H O B t (4 . 8 6 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l) 、 ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 4 2 m l) の C H ₃ C N (1 m l) 溶液に E D C I (9 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l) を加え、次いで反応混合物を室温で 5 分間

攪拌した。シクロプロピルアミン (1 . 2 6 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l) を加え、 8 0 に 3 0 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取 H P L C (条件 G) で精製すると、生成物が得られた。

【 0 5 0 0 】

生成物を CH_2Cl_2 (0 . 2 5 m l) に溶解し、 0 ~ 5 で T F A (0 . 2 5 m l) を滴下添加し、これを室温に加熱し、 3 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮すると、A 5 4 3 (6 . 6 m g 、 6 0 %) が得られた。H P L C : > 9 8 % 、保持時間 : 2 . 2 2 0 分 (条件 B) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 3 6 、¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.04 (1 H, s), 9.25 - 9.39 (1 H, m), 8.82 (1 H, d, J=5.09 Hz), 8.33 (1 H, s), 7.51 - 7.69 (2 H, m), 7.25 (1 H, s), 6.89 (1 H, s), 4.35 (2 H, d, J=6.61 Hz), 4.08 (3 H, s), 3.02 (3 H, s), 2.76 (1 H, dd, J=16.79, 5.09 Hz), 0.53 - 0.72 (4 H, m)

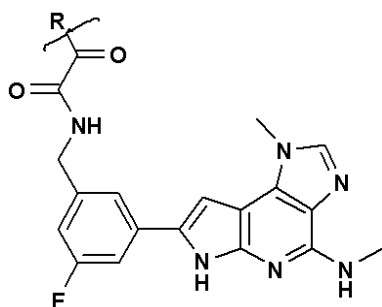
【 0 5 0 1 】

(実施例 A 5 4 4 ~ A 5 4 6)

適切なアミンを用いて実施例 5 4 3 と同様の方法で、実施例 A 5 4 4 ~ A 5 4 6 を調製した。

【 0 5 0 2 】

【 化 3 0 7 】



【 表 2 8 】

表 A 2 6

実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A544		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-α-オキソ-4-モルホリンアセトアミド	2.86	466.31
A545		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-α-オキソ-1-ピペラジンアセトアミド	1.97	465.30
A546		N-[[3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロフェニル]メチル]-N'-(2-ヒドロキシエチル)-エタンジアミド	1.90	419.30

【 0 5 0 3 】

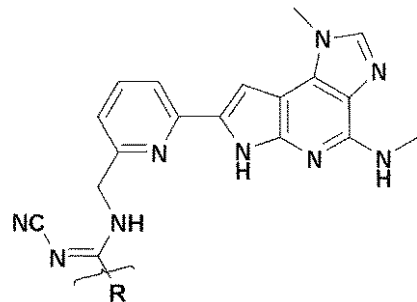
(実施例 A 5 4 7 ~ A 5 0)

A 2 1 5 を出発物として実施例 5 2 9 と同様の方法で、実施例 A 5 4 7 ~ A 5 0 を調製した。

【 0 5 0 4 】

【 表 2 9 】

表 A 2 7



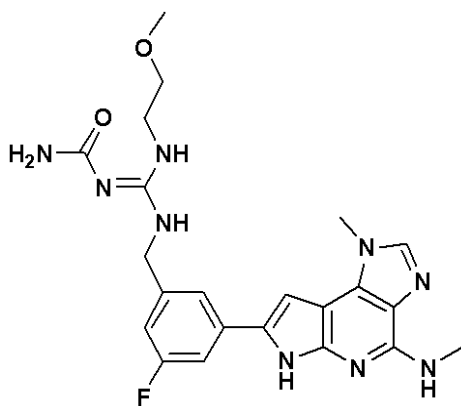
実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A547	CH ₃ NH-	N'-シアノ-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-N'-メチル-グアニジン	1.96	389.31
A548		N'-シアノ-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-N'-(2-ヒドロキシプロピル)-グアニジン	2.06	433.32
A549		N'-シアノ-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-N'-(2-メトキシエチル)-グアニジン	2.12	433.32
A550		N'-シアノ-N-[[6-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-2-ピリジニル]メチル]-N'-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-グアニジン	2.06	449.28

【 0 5 0 5 】

(実施例 A 5 5 1)

N - [(1 E) - [[[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 5 - フルオロフェニル] メチル] アミノ] [(2 - メトキシエチル) アミノ] メチレン] - 尿素

【化 3 0 8】



A 5 5 1

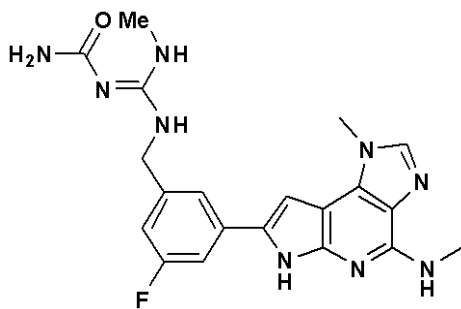
A 2 9 3 . 3 (3 0 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l) およびフェニルシアノカーボンイミデート (1 7 . 4 m g 、 0 . 0 7 1 m m o l) の *n* - ブタノール (1 m l) 溶液をマイクロ波下 1 0 0 に 1 0 分間加熱した。1 部の 2 - メトキシエチルアミン (2 0 0 μ L) を加え、次いでマイクロ波下 1 2 0 に 1 5 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取 H P L C (条件 G) で精製すると、B o c 保護化中間体が得られ、これを CH_2Cl_2 (0 . 2 5 m l) に溶解し、0 ~ 5 で T F A (0 . 2 5 m l) を滴下添加し、これを室温に加熱し、3 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮すると、A 5 5 1 (1 1 m g 、 3 3 %) が得られた。H P L C : > 9 5 % 、保持時間 : 1 . 7 5 8 分 (条件 A) 。L C / M S ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ = 4 6 8 、 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 9.58 (1 H, s), 8.14 (1 H, s), 7.47 - 7.71 (3 H, m), 7.26 (1 H, s), 6.96 (2 H, s), 4.58 (2 H, s), 4.04 (3 H, s), 3.50 (4 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.00 (3 H, s) .

【 0 5 0 6】

(実施例 A 5 5 2)

N - [(1 Z) - [[[3 - [1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル] - 5 - フルオロフェニル] メチル] アミノ] (メチルアミノ) メチレン] - 尿素

【化 3 0 9】



A 5 5 2

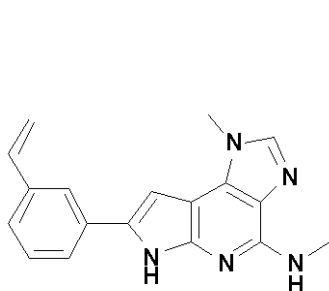
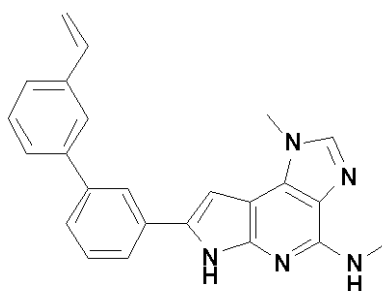
A 5 5 1 と同様の方法で、実施例 A 5 5 2 を調製した。H P L C : 9 6 % 、保持時間 : 1 . 9 1 8 分 (条件 B) 。L C / M S ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ = 4 2 4 、 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 8.02 (1 H, s), 7.38 - 7.53 (2 H, m), 7.14 (1 H, s), 6.92 (1 H, d, $J=9.16$ Hz), 4.51 (2 H, s), 4.03 (3 H, s), 3.13 (3 H, s), 2.86 - 2.96 (3 H, s) .

【 0 5 0 7】

(実施例 A 5 5 3 および A 5 5 3 a)

N , 1 - ジメチル - 7 - (3 - ピニルフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンおよび N , 1 - ジメチル - 7 - (3 ' - ピニルピフェニル - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

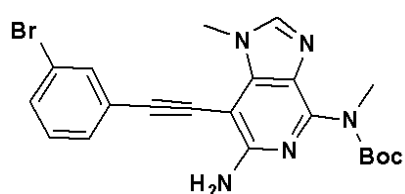
【化 3 1 0】

**A553****A553a**

10

A 5 5 3 . 1 : tert - ブチル 6 - アミノ - 7 - ((3 - プロモフェニル) エチニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 3 1 1】

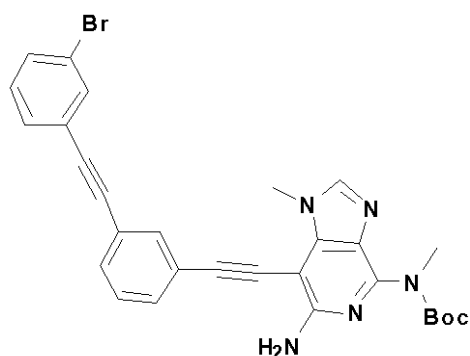


20

A 7 5 . 1

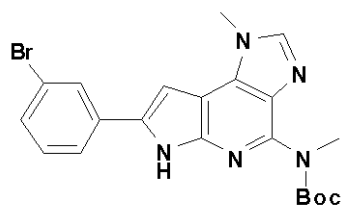
A 7 5 . 1 を製造する間、生成物は A 5 5 3 . 1 a が ~ 2 0 % 含まれることを見出した。生成物の混合物をさらには精製せずに次の工程に使用した。

【化 3 1 2】

**A 5 5 3 . 1 a**

30

A 5 5 3 . 2 :

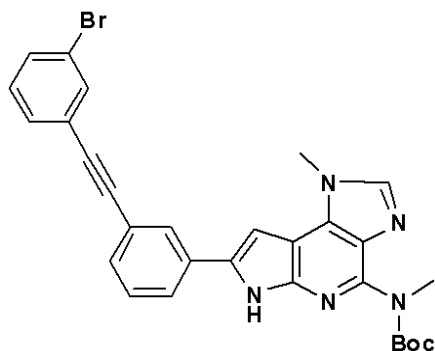


40

【 0 5 0 8】

前に記載した方法と同様の方法で A 7 5 . 2 を調製した。H P L C : 8 2 %、保持時間。L C / M S (M + H) ⁺ = 4 5 8。生成物は A 5 5 3 . 2 a を ~ 1 6 % 含んでいた。生成物の混合物をさらには精製せずに次の工程に使用した。

【化 3 1 3】



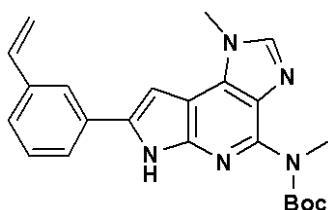
10

A 5 5 3 . 2 a

【 0 5 0 9 】

A 5 5 3 . 3 : tert - ブチルメチル (1 - メチル - 7 - (3 - ビニルフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) カーバメート

【化 3 1 4】



20

A 5 5 3 . 3

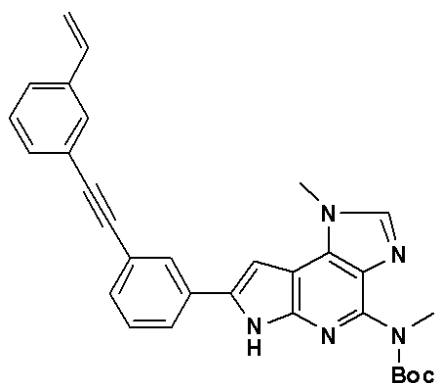
A 7 5 . 2 (4 4 4 m g 、 0 . 9 7 4 m m o l) 、トリフェニルホスフィン (1 0 6 m g 、 0 . 4 0 3 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 0 6 m g 、 0 . 0 9 8 m m o l) およびビニルトリブチル錫 (0 . 3 1 4 m l 、 1 . 0 7 m m o l) の D M F (6 m l) 溶液をマイクロ波下 1 2 0 に 1 5 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、E t O A C を用いるシリカゲルカラム上で精製すると、A 5 5 3 . 3 と A 5 5 3 . 3 a との混合物が得られた。混合物を分取 H P L C (条件 G) で精製すると、純粋な A 5 5 3 . 3 (2 3 9 m g 、 4 7 %) が得られた。H P L C : 9 9 % 、保持時間 : 3 . 3 2 8 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 0 4 。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD)

30

ppm 7.92 (1 H, s), 7.74 (1 H, dd, J=6.36, 2.80 Hz), 7.53 - 7.60 (1 H, m), 7.45 - 7.51 (1 H, m), 7.36 - 7.41 (2 H, m), 7.34 (1 H, s), 6.76 (1 H, dd, J=17.80, 10.68 Hz), 5.87 (1 H, d, J=18.31 Hz), 5.26 (1 H, d, J=11.19 Hz), 4.29 (3 H, s), 3.39 (3 H, s), 1.39 (9 H, s) . A 5 5 3 . 3 a (3 0 m g) も得られた。H P L C : 9 9 % 、保持時間 : 4 . 1 3 6 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 5 0 4 。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.56 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 7.77 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.61 (1 H, s), 7.43 - 7.56 (3 H, m), 7.38 - 7.43 (1 H, m), 7.34 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.11 (1 H, d, J=2.03 Hz), 6.71 (1 H, dd, J=17.55, 10.94 Hz), 5.81 (1 H, d, J=17.29 Hz), 5.32 (1 H, d, J=11.19 Hz), 4.25 (3 H, s), 3.56 (3 H, s), 1.51 (9 H, s) .

40

【化 3 1 5】



A 5 5 3 . 3 a

10

【 0 5 1 0 】

A 5 5 3 . 4 : N , 1 - ジメチル - 7 - (3 - ビニルフェニル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

工程 A 2 . 5 と同様の方法で A 5 5 3 を調製した。H P L C : > 9 5 %、保持時間 : 2 . 5 8 0 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 3 0 4 。 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.08 (1 H, s), 7.74 (1 H, s), 7.54 - 7.59 (1 H, m), 7.29 - 7.35 (2 H, m), 7.11 (1 H, s), 6.72 (1 H, dd, J=17.80, 11.19 Hz), 5.82 (1 H, d, J=17.80 Hz), 5.22 (1 H, d, J=10.68 Hz), 4.06 (3 H, s), 3.17 (3 H, s) .

20

【 0 5 1 1 】

A 5 5 3 . 5 : N , 1 - ジメチル - 7 - (3 ' - ビニルビフェニル - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

工程 A 2 . 5 と同様の方法で A 5 5 3 a を調製した。H P L C : 9 6 %、保持時間 : 3 . 9 4 1 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 0 4 。 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.06 (1 H, s), 7.86 (1 H, s), 7.68 (1 H, s), 7.50 (1 H, s), 7.31 - 7.40 (4 H, m), 7.26 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.15 (1 H, s), 6.66 (1 H, dd, J=17.80, 10.68 Hz), 5.75 (1 H, d, J=17.80 Hz), 5.21 (1 H, d, J=11.19 Hz), 4.05 (3 H, s), 3.16 (3 H, s)

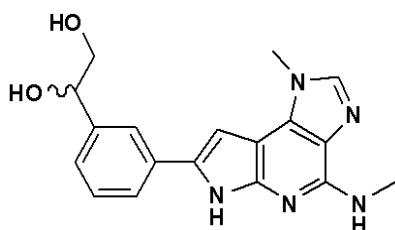
【 0 5 1 2 】

30

(実施例 A 5 5 4)

ラセミ体の 1 - (3 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル) エタン - 1 , 2 - ジオール

【化 3 1 6】

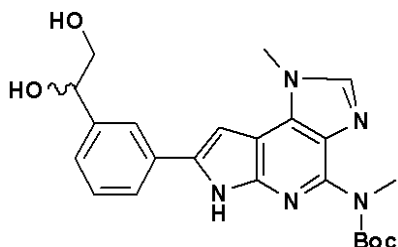


A 5 5 4

40

A 5 5 4 . 1 : tert - ブチル 7 - (3 - (1 , 2 - ジヒドロキシエチル) フェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 3 1 7】



A 5 5 4 . 1

A 5 5 3 . 3 (1 1 0 m g 、 0 . 2 7 3 m m o l) の T H F (4 m L) 溶液に、0 ~ 5
 で水 (1 m L) 、 4 - メチルモルホリン - N - オキシド (0 . 2 1 7 m l 、 0 . 1 0 5
 m m o l ; 水中 5 0 重量 %) を、続いて $O s O_4$ (0 . 2 3 1 m l ; イソプロパノール中
 2 . 5 %) を加えた。反応混合物を室温に加温し、4 時間攪拌した。反応物を飽和 $N a H S O_3$ 溶液 (6 m L) でクエンチし、これを E t O A C (1 0 m L \times 2) で抽出した。合
 わせた有機相を濃縮すると、粗製の生成物が得られた。水 (1 0 m L) を加え、5 分間攪
 拌した。固体を A 5 5 4 . 1 (7 0 m g 、 5 9 %) として集めた。H P L C : 9 4 % 、保
 持時間 : 2 . 2 7 8 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) $^+$ = 4 3 8 。 1H -NMR (400 MHz ,
 CD_3OD) ppm 8.00 (1 H , s) , 7.81 (1 H , s) , 7.69 (1 H , d , J=8.14 Hz) , 7.35 (1 H ,
 t , J=7.63 Hz) , 7.26 (1 H , d , J=7.63 Hz) , 7.16 (1 H , s) , 4.66 - 4.70 (1 H , m) , 4
 .09 (3 H , s) , 3.55 - 3.64 (2 H , m) , 3.28 (3 H , s) , 1.28 (9 H , s) .

【 0 5 1 3】

A 5 5 4 . 2 : 1 - (3 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイ
 ミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル) エタン - 1
 , 2 - ジオール

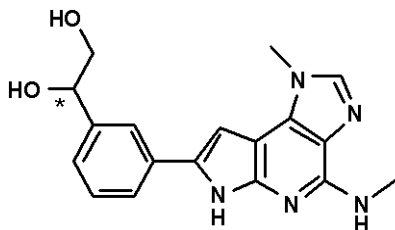
A 5 5 4 . 1 (7 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の CH_2Cl_2 (5 m l) 懸濁溶液に、0
 ~ 5 でジオキサン中 4 N の HCl (0 . 5 m l 、 2 m m o l) を滴下添加した。反応混
 合物を室温に加温し、1 時間攪拌した。固体を A 5 5 4 (5 5 m g 、 9 2 %) として集め
 た。H P L C : 9 4 % 、保持時間 : 1 . 6 7 0 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) $^+$ =
 3 3 8 。 1H -NMR (400 MHz , CD_3OD) ppm 8.10 (1 H , s) , 7.68 (1 H , s) , 7.56 (1 H ,
 d , J=7.63 Hz) , 7.33 (1 H , t , J=7.63 Hz) , 7.25 (1 H , d , J=7.63 Hz) , 7.07 (1 H , s)
 , 4.66 (1 H , dd , J=6.87 , 4.83 Hz) , 4.05 (3 H , s) , 3.53 - 3.62 (2 H , m) , 3.16 (3
 H , s)

【 0 5 1 4】

(実施例 A 5 5 5 および A 5 5 6)

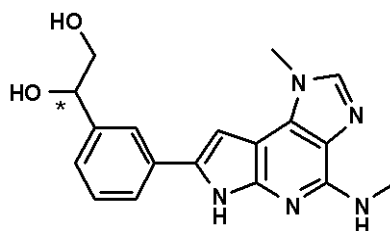
1 - (3 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5
 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル) エタン - 1 , 2 - ジオール

【化 3 1 8】



A555

早く溶離するエナンチオマー



A556

遅く溶離するエナンチオマー

A 5 5 4 (5 5 m g 、 0 . 1 4 7 m m o l) をキラル分割 (C h i r a l c e l O J
 2 5 0 \times 3 0 m m I D ; 5 μ m 、 M e O H / I P A / D E A = 5 0 : 5 0 : 0 . 1 ; 1
 6 m l / 分) に供すると、A 5 5 5 (2 1 . 8 m g 、 8 7 %) が得られた。H P L C : >
 9 5 % 、保持時間 : 1 . 6 9 0 分 (条件 A) 。キラル H P L C : > 9 9 . 9 % e e . 保持

時間：9.957分 (Chiralcel OJ 10 μ m 4.6 \times 250 mm; MeOH / IPA / DEA = 50 : 50 : 0.1; 0.7 ml / 分)。LC / MS (M + H)⁺ = 338、¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 7.78 (1 H, s), 7.68 (1 H, s), 7.56 (1 H, d, J=7.70 Hz), 7.28 (1 H, t, J=7.70 Hz), 7.15 (1 H, d, J=7.70 Hz), 6.93 (1 H, s), 4.66 (1 H, dd, J=7.15, 4.67 Hz), 4.00 (3 H, s), 3.56 - 3.64 (2 H, m), 3.03 (3 H, s) および A556 (18.2mg, 73%)。HPLC: > 95%、保持時間: 1.687分 (条件 A)。キラル HPLC: 96.8% ee。保持時間: 18.21分 (Chiralcel OJ 10 μ m 4.6 \times 250 mm; MeOH / IPA / DEA = 50 : 50 : 0.1; 0.7 ml / 分)。LC / MS (M + H)⁺ = 338、¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 7.78 (1 H, s), 7.68 (1 H, s), 7.57 (1 H, d, J=7.70 Hz), 7.28 (1 H, t, J=7.70 Hz), 7.15 (1 H, d, J=7.70 Hz), 6.93 (1 H, s), 4.66 (1 H, dd, J=7.29, 4.81 Hz), 4.01 (3 H, s), 3.46 - 3.72 (2 H, m), 3.03 (3 H, s).

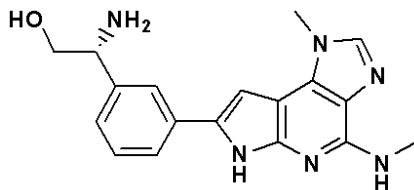
10

【0515】

(実施例 A557)

(R)-2-アミノ-2-(3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル)エタノール

【化319】

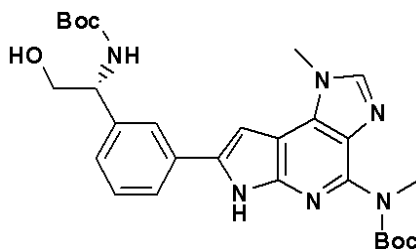


20

A557

A557.1: (R)-2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-(3-(1-メチル-4-(N-メチル-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル)エタノール

【化320】



30

A557.1

tert-ブチルカーバメート (17.6 mg、0.15 mmol) の n-プロパノール (0.2 ml) 溶液に、1 N の NaOH 溶液 (0.15 ml、0.15 mmol)、水 (0.15 ml)、続いて t-BuOC1 (17 μ L、0.15 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を 0 ~ 5 $^{\circ}$ C に冷却した。n-プロパノール (0.16 ml) 中の (DHQ)₂PHAL (1.95 mg、0.0025 mmol) を加え、次いで n-プロパノール (0.4 ml) 中の A553.3 (20 mg、0.05 mmol) を加えた。最後に、反応混合物に 0 ~ 5 $^{\circ}$ C で K₂O s O₄ · 2 H₂O (0.74 mg、0.002 mmol) を加えた。溶液の色は淡い黄色から緑色へ、次いで黄色に変化した。反応混合物を 0 $^{\circ}$ C から室温で 2 時間攪拌し、反応物を飽和 NaHSO₃ 溶液 (1 mL) でクエンチし、15 分間攪拌し、これを EtOAc (1 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機相を水 (1 mL)、ブライン (1 mL) で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮すると、粗製の生成物が得られた。EtOAc / MeOH (20 / 1) を用い

40

50

るシリカゲルカラム上で精製すると、A 5 5 7 . 1 (1 1 . 6 m g、4 3 %) として得られた。H P L C : 9 0 %、保持時間 : 3 . 0 4 0 分 (条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 5 3 7。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.00 (1 H, s), 7.74 (1 H, s), 7.68 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.34 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.20 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.16 (1 H, s), 4.61 - 4.67 (1 H, m), 4.10 (3 H, s), 3.58 - 3.71 (2 H, m), 3.28 (3 H, s), 1.34 (9 H, s), 1.28 (9 H, s)。

【 0 5 1 6 】

A 5 5 7 . 2 : (R) - 2 - アミノ - 2 - (3 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル) エタノール

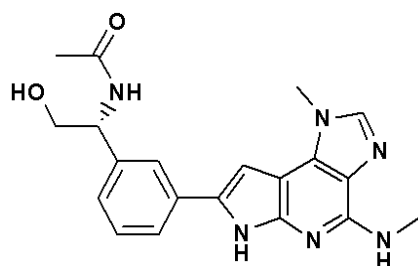
A 5 5 7 . 1 (1 1 . 6 m g、0 . 0 2 2 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 m l) 懸濁溶液に、0 ~ 5 でジオキサン中 4 N の H C l (0 . 4 m l、1 . 6 m m o l) を滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、2 0 分間攪拌した。固体を A 5 5 7 (5 m g、5 6 %) として集めた。H P L C : 9 3 %、保持時間 : 1 . 5 8 0 分 (条件 A)。キラル H P L C : 8 8 . 2 % e e。保持時間 : 1 2 . 0 5 分 (C h i r a l p a k A D 1 0 μ m 4 . 6 × 2 5 0 m m ; H e x / M e O H / I P A / D E A = 6 0 / 2 0 / 2 0 / 0 . 1 ; 1 . 8 m l / 分)。L C / M S (M + H) ⁺ = 3 3 7。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.15 (1 H, s), 7.82 (1 H, s), 7.73 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.45 (1 H, t, J=7.88 Hz), 7.30 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.15 (1 H, s), 4.33 (1 H, dd, J=7.88, 4.32 Hz), 4.07 (3 H, s), 3.83 - 3.89 (1 H, m), 3.74 - 3.81 (1 H, m), 3.16 (3 H, s)。

【 0 5 1 7 】

(実施例 A 5 5 8)

(R) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル) エチル) アセトアミド

【 化 3 2 1 】



A 5 5 8

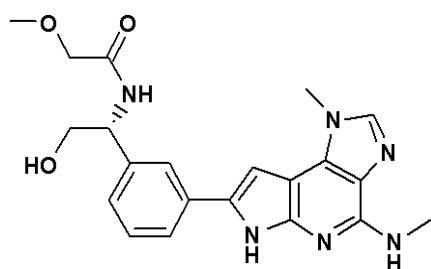
A 5 5 7 (4 . 5 m g、0 . 0 1 3 4 m m o l) およびトリエチルアミン (6 . 5 1 μ L、0 . 0 4 6 8 m m o l) のジクロロメタン (0 . 5 m L) 溶液に、0 ~ 5 で塩化アセチル (0 . 9 9 μ L、0 . 0 1 4 m m o l) を加え、反応混合物を 0 ~ 5 で 1 0 分間攪拌し、これを室温に加温し、1 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取 H P L C (条件 G) 上で精製すると、A 5 5 8 (1 . 6 m g、3 2 %) が得られた。H P L C : > 9 5 %、保持時間 : 1 . 7 1 2 分 (条件 A)。L C / M S (M + H) ⁺ = 3 7 9、¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.76 (1 H, s), 7.61 (1 H, s), 7.54 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.26 (1 H, t, J=7.88 Hz), 7.08 (1 H, d, J=8.14 Hz), 6.91 (1 H, s), 4.93 (1 H, dd, J=7.38, 5.34 Hz), 3.98 (3 H, s), 3.63 - 3.75 (2 H, m), 3.01 (3 H, s), 1.94 (3 H, s)。

【 0 5 1 8 】

(実施例 A 5 5 9)

(R) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル) エチル) - 2 - メトキシアセトアミド

【化 3 2 2】



A 5 5 9

10

A 5 5 8 と同様の方法で A 5 5 9 を調製した。H P L C : 9 0 %、保持時間 : 1 . 9 6 3 分 (条件 A) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 4 0 9 。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ppm 8.16 - 8.22 (1 H, m), 7.72 - 7.75 (1 H, m), 7.65 - 7.69 (1 H, m), 7.42 - 7.47 (1 H, m), 7.30 - 7.35 (1 H, m), 7.16 - 7.19 (1 H, s), 5.07 - 5.12 (1 H, m), 4.15 (3 H, s), 3.95 - 3.98 (2 H, m), 3.84 - 3.88 (2 H, m), 3.46 (3 H, s), 3.26 (3 H, s) .

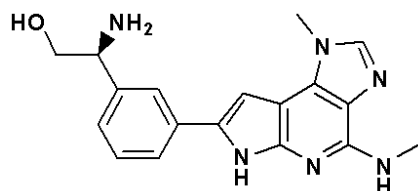
【 0 5 1 9】

A 5 6 0

(S) - 2 - アミノ - 2 - (3 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル) エタノール

20

【化 3 2 3】

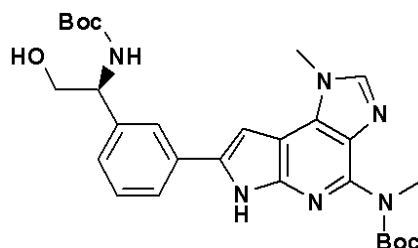


A 5 6 0

A 5 6 0 . 1 : (S) - 2 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 2 - (3 - (1 - メチル - 4 - (N - メチル - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル) エタノール

30

【化 3 2 4】



A 5 6 0 . 1

40

tert - ブチルカーバメート (1 7 . 6 m g 、 0 . 1 5 m m o l) の n - プロパノール (0 . 2 m l) 溶液に、1 N の N a O H 溶液 (0 . 1 5 m l 、 0 . 1 5 m m o l) 、水 (0 . 1 5 m l) 、続いて t - B u O C l (1 7 μ L 、 0 . 1 5 m m o l) を加え、室温で 2 0 分間攪拌した。反応混合物を 0 ~ 5 °C に冷却した。n - プロパノール (0 . 1 6 m l) 中の (D H Q D) ₂ P H A L (1 . 9 5 m g 、 0 . 0 0 2 5 m m o l) を加え、次いで n - プロパノール (0 . 4 m l) 中の A 5 5 3 . 3 (2 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を加えた。最後に、反応混合物に 0 ~ 5 °C で K₂O s O₄ o 2 H₂O (0 . 7 4 m g 、 0 . 0 0 2 m m o l) を加えた。溶液の色は淡い黄色から緑色へ、次いで黄色に変化した。反応混合物を 0 °C から室温で 2 時間攪拌し、反応物を飽和 N a H S O₃ 溶液 (1 m l) でクエ

50

ンチし、15分間攪拌し、これをEtOAc(1ml×3)で抽出した。合わせた有機相を水(1ml)、ブライン(1ml)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮すると、粗製の生成物が得られた。EtOAc/MeOH(10/1)を用いる分取シリカゲルTLCプレート上で精製すると、A560.1(13.4mg、50%)として得られた。HPLC: 89%、保持時間: 3.051分(条件A)。LC/MS(M+H)⁺ = 537。

【0520】

A560.2: (S)-2-アミノ-2-(3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル)エタノール

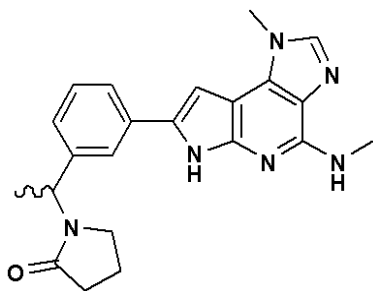
A560.1(13.4mg、0.025mmol)のCH₂Cl₂(1ml)懸濁溶液に、0~5でジオキサン中4NのHCl(0.4ml、1.6mmol)を滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、20分間攪拌し、これを濃縮すると、粗製の生成物が得られた。CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(90/15/1.5)を用いる分取シリカゲルTLCプレートで精製すると、A560(5.2mg、62%)が得られた。HPLC: 91%、保持時間: 1.582分(条件A)。キラルHPLC: 88.8% ee。保持時間: 15.69分(Chiralpak AD 10μm 4.6×250mm; Hex/MeOH/IPA/DEA = 60/20/20/0.1; 1.8ml/分)。LC/MS(M+H)⁺ = 337。¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) ppm 7.90(1H, s), 7.80(1H, s), 7.71(1H, d, J=8.14 Hz), 7.42(1H, t, J=7.63 Hz), 7.25(1H, d, J=7.63 Hz), 7.07(1H, s), 4.07 - 4.16(4H, m), 3.78 - 3.88(1H, m), 3.64 - 3.75(1H, m), 3.15(3H, s)

【0521】

(実施例A561)

1-(1-(3-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-オン

【化325】



A561

A131(8mg、0.02mmol)のTHF(5mL)溶液に、DIPEA(0.018mL)を、続いて4-クロロブタノイルクロリド(0.0072mL、0.06mmol)を加えた。反応物を室温で30分間攪拌し、次いでEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。EtOAc層を水およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。このように得られた残渣をTHF(5mL)に溶解し、氷浴で冷却し、過剰の水素化ナトリウム(95%)を加えた。反応物を室温に終夜加温し、次いで緩やかに還流するように加熱した。さらに水素化ナトリウムを加えた。3時間還流した後、KOtBu(固体、過剰量)を加え、48時間加熱し続けた。次いで物質を新鮮なKOtBuと共に封管中に仕込み、85に終夜加熱した。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、粗製の有機物を濃縮し、分取逆相HPLCによりさらに精製すると、所望の生成物(0.92mg、1×TFA)が透明フィルムとして得られた。化合物はHPLC保持時間=2.7分(カラム: Chromolith SpeedROD 4.6×50mm-4分; 溶媒A=10%MeOH、90%H₂O、および0.2%H₃PO

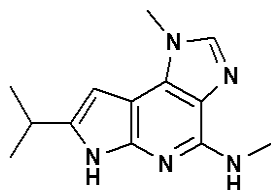
4; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.2% H₃PO₄) および LC/MS M⁺ = 389.4 を有していた。

【0522】

(実施例 A562)

7-イソプロピル-N,1-ジメチル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

【化326】

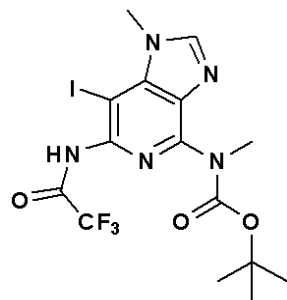


10

A562

A562.1: tert-ブチル 7-ヨード-1-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-イル(メチル)カーバメート

【化327】



20

A562.1

A1.12 (100 mg、0.248 mmol) の THF (5 mL) および トリエチルアミン (0.038 mL) 溶液に、室温で無水トリフルオロ酢酸 (0.070 mL、0.496 mmol) を滴下添加した。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで EtOAc (15 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。EtOAc 層を水 (10 mL) および ブライン (10 mL) で洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固すると、A562.1 が黄色固体 (118 mg) として得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 2.76 分 (カラム: Chromolith SpeedROD 4.6 × 50 mm - 4 分; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、および 0.2% H₃PO₄; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.2% H₃PO₄) および LC/MS M⁺Na = 522.01 を有していた。

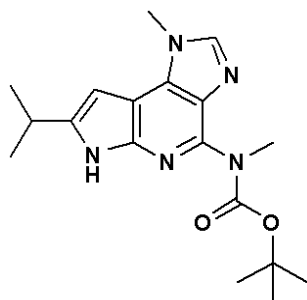
30

【0523】

A562.2: tert-ブチル 7-イソプロピル-1-メチル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル(メチル)カーバメート

40

【化328】



A562.2

50

A562.1 (20 mg、0.04 mmol)、3-メチルプト-1-イン (0.006 mL)、ポリマー担持トリフェニルホスフィン (3 mmol/g、12 mg)、CuI (2.3 mg、0.012 mmol)、および炭酸カリウム (11.1 mg、0.08 mmol) の DMF (0.6 mL) 溶液を、Personal Chemistry マイクロ波反応器中 160 で 1 時間、続いて 160 でさらに処理時間 30 分間加熱した。ガラスフリットを通して物質を濾過し、これをメタノールで洗浄し、分取逆相 HPLC により精製すると、A562.2 (4.3 mg、1 × TFA) が得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 2.68 分 (カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 × 50 mm - 4 分; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、および 0.2% H₃PO₄; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.2% H₃PO₄) および LC/MS M⁺ = 344.2 を有していた。

10

【0524】

A562: 7-イソプロピル-N,1-ジメチル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

A562.2 (4 mg、1 × TFA) のメタノール (1 mL) 溶液に、HCl/ジオキサン (4 N、2 mL) を加えた。HPLC 分析により完了と判断されるまで反応物を室温で攪拌し、次いで蒸発させ、高真空下に乾燥させると、A562 が灰白色固体 (2.5 mg、1 × HCl) として得られた。化合物は HPLC 保持時間 = 2.22 分 (カラム: Chromolith Speed ROD 4.6 × 50 mm - 4 分; 溶媒 A = 10% MeOH、90% H₂O、および 0.2% H₃PO₄; 溶媒 B = 90% MeOH、10% H₂O、および 0.2% H₃PO₄) および LC/MS M⁺ = 244.2 を有していた。

20

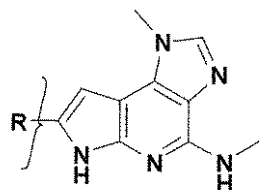
【0525】

実施例 A562 と同様の方法で、表 A72 に記載した実施例 A563 ~ A565 を調製した。

【0526】

【表30】

表 A27



30

実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
A563		7-シクロヘキシル-N,1-ジメチル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	2.90	284.2
A564		N,1-ジメチル-7-(ピリジン-4-イル)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	1.36	279.2
A565		N,1-ジメチル-7-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	0.69	282.3

40

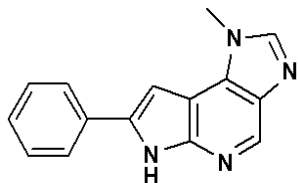
【0527】

50

(実施例 B 1)

1, 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 7 - フェニルイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン

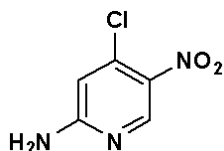
【化 3 2 9】



B 1

B 1 . 1 : 4 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン

【化 3 3 0】



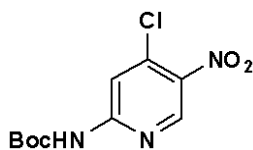
B 1 . 1

市販されている 3 - ニトロ - 4 - クロロピリジン (2 5 g 、 1 5 7 m m o l) を液体アンモニア (1 . 4 L) に溶解し、 KMnO_4 (5 0 g 、 3 1 6 m m o l) を加え、混合物を液体アンモニア温度で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温にし、アンモニアを蒸発させた。水 (1 . 5 L) を加え、混合物をクロロホルム (1 0 × 2 L) で 2 0 時間抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮した。溶離液としてクロロホルムを用いる 6 0 ~ 1 2 0 シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製すると、B 1 . 1 (1 1 . 2 g 、 4 0 %) が黄色固体として得られた。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 8.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.58 (s, 1H). LCMS (M-H^+) = 173.

【 0 5 2 8 】

B 1 . 2 : tert - ブチル 4 - クロロ - 5 - ニトロピリジン - 2 - イルカーバメート

【化 3 3 1】



B 1 . 2

B 1 . 1 (1 0 g 、 5 7 . 6 m m o l) を乾燥アセトニトリル (7 5 0 m L) に溶解し、DMAP (1 . 4 1 g 、 1 2 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 で冷却し、tert - ブチルジカーボネート (1 6 . 3 4 g 、 7 5 m m o l) を滴下漏斗により 3 0 分間滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を水およびブライン溶液で洗浄し、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。石油エーテル中 5 % 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製すると、B 1 . 2 (9 g 、 5 7 %) が黄色として得られた。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 10.93 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.09 (s, 1H) 1.49 (s, 9H). LCMS (M-H^+) = 272.

【 0 5 2 9 】

B 1 . 3 : tert - ブチル 4 - (メチルアミノ) - 5 - ニトロピリジン - 2 - イルカーバメート

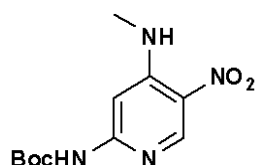
10

20

30

40

【化 3 3 2】



B 1 . 3

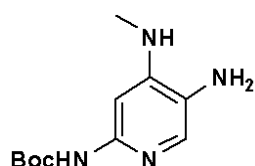
B 1 . 2 (9 g、3 2 . 8 8 m m o l) をオートクレーブ中乾燥 T H F (5 0 m l) に溶解した。メチルアミン溶液 (T H F 中 2 0 %、2 . 5 9 g、8 2 m m o l) を加え、反応混合物を 8 0 ° で 3 時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、メタノールを残渣に加え、0 ° に冷却した。固体を濾取した。濾過ケーキを冷 M e O H で洗浄すると、B 1 . 3 (8 g、9 1 %) が黄色固体として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.16 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.44 (bs, 1H) 7.27 (s, 1H), 2.92 (d, 3H), 1.47 (s, 9H). LC MS (M-H)⁺ = 269.

10

【 0 5 3 0】

B 1 . 4 : t e r t - ブチル 5 - アミノ - 4 - (メチルアミノ) ピリジン - 2 - イルカーバメート

【化 3 3 3】



B 1 . 4

B 1 . 3 (8 g、3 0 m m o l) をメタノール (1 0 0 0 m l) に溶解した。P d / C (1 g) を注意深く加え、混合物をパール振盪機を用いて 2 k g 圧で 1 2 時間水素化した。反応混合物をセライト上で濾過し、濃縮すると、粗製の生成物が得られた。固体を石油エーテルで洗浄すると、B 1 . 4 (6 . 5 5 g、9 2 %) が黒色固体として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.12 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.83 (s, 1H) 5.59 (s, 1H), 4.25 (bs, 2H), 2.74 (d, 3H), 1.44 (s, 9H). LCMS (M-H)⁺ = 239.

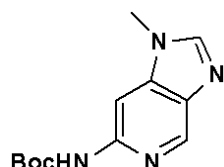
20

30

【 0 5 3 1】

B 1 . 5 : t e r t - ブチル 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イルカーバメート

【化 3 3 4】



B 1 . 5

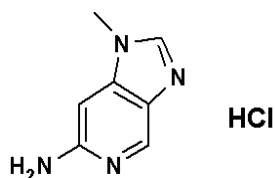
B 1 . 4 (0 . 5 g、2 . 1 m m o l) をジエトキシメチルアセテート (5 m l) に溶解し、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水 (1 5 0 m l) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 1 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機層を水で、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを石油エーテルで摩砕し、濾過すると、B 1 . 5 (0 . 3 5 0 g、6 2 %) が茶褐色固体として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (s, 1H) 7.91 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). LCMS (M-H)⁺ = 249.

40

【 0 5 3 2】

B 1 . 6 : 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - アミン塩酸塩

【化 3 3 5】



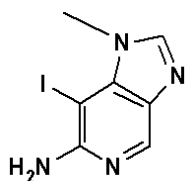
B 1 . 6

B 1 . 5 (0 . 3 m g 、 1 . 2 m m o l) を、T H F 中の H C l (1 0 m l 、 4 N 溶液) に溶解し、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、乾燥させると、B 1 . 6 (2 0 0 m g 、 9 0 %) が塩酸塩として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.31 (bs, 2H) 6.83 (s, 1H), 3.74 (s, 3H). LCMS (M-H)⁺ = 149.

【 0 5 3 3】

B 1 . 7 : 7 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - アミン

【化 3 3 6】



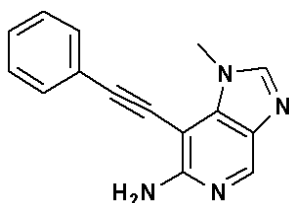
B 1 . 7

B 1 . 6 (7 5 m g 、 0 . 4 m m o l) をメタノール (2 . 5 m l) に溶解し、酢酸ナトリウム (6 6 m g 、 0 . 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 に冷却し、N - ヨードコハク酸イミド (1 0 0 m g 、 0 . 4 4 m m o l) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して揮発物を除去し、溶離液としてクロロホルム - メタノール (9 5 : 5) を用いるシリカゲル (6 0 ~ 1 2 0) 上でカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、B 1 . 7 (7 0 m g 、 6 3 %) が黄色固体として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.28 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.75 (s, 2H) 4.02 (s, 3H). LCMS (M-H)⁺ = 275.

【 0 5 3 4】

B 1 . 8 : 1 - メチル - 7 - (2 - フェニルエチニル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - アミン

【化 3 3 7】



B 1 . 8

B 1 . 7 (0 . 1 g 、 0 . 3 6 4 m m o l) 、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 1 8 m m o l) 、およびトリエチルアミン (0 . 5 m L) を、乾燥 DMF (4 m L) に溶解し、フェニルアセチレン (0 . 0 7 4 g 、 0 . 7 3 m m o l) を加えた。反応混合物を 7 5 に 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 3 0 m L) で抽出し、水およびブライン溶液で洗浄し、有機層を分離し、減圧下に蒸発させた。石油エーテル中 5 % 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、B 1 . 8 (6 5 m g 、 7 2 %) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.36 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H) 7.44-7.42 (m, 3H), 4.17 (s, 1H). LCMS (M-H)⁺ = 249.

【 0 5 3 5 】

B 1 . 9 : 1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチル - 7 - フェニルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン

B 1 . 8 (4 0 m g , 0 . 1 6 m m o l) を N , N - ジメチルアセトアミド (1 m L) に溶解し、カリウム *tert* - ブトキシド (4 0 m g , 0 . 3 6 m m o l) を加えた。反応混合物をマイクロ波反応器中 1 0 0 で 3 0 分間照射した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 1 5 m L) で抽出し、水およびブライン溶液で洗浄し、有機層を分離し、減圧下に濃縮した。酢酸エチルからの結晶化により粗製の生成物を精製すると、B 1 (2 2 m g , 5 5 %) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, 2H) 7.50-7.47 (t, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.21 (s, 3H). LCMS (M-H)⁺ = 249.

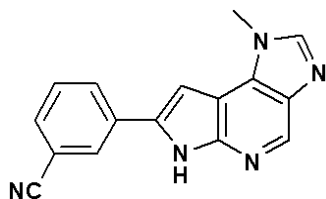
10

【 0 5 3 6 】

(実施例 B 2)

3 - (1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - ベンゾニトリル

【 化 3 3 8 】

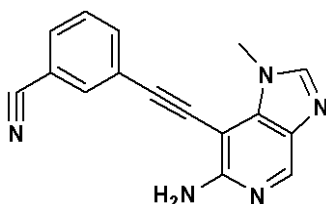


20

B 2

B 2 . 1 : 3 - (6 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - イルエチニル) - ベンゾニトリル

【 化 3 3 9 】



30

B 2 . 1

化合物 A 1 . 7 (1 g , 3 . 6 5 m m o l) 、 3 - エチニル - ベンゾニトリル (0 . 9 3 g , 7 . 3 m m o l) 、 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド、 (0 . 1 3 g , 0 . 1 8 m m o l) およびトリエチルアミン (1 0 m l) の混合物を D M F (2 0 m l) に溶解し、85 で 6 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下に除去し、粗製の生成物を酢酸エチルから再結晶させると、B 1 . 1 (0 . 6 6 g , 6 6 %) が茶褐色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 2H), 7.83-7.85 (d, 1H), 7.60-7.63 (t, 1H), 6.36 (bs 2H) 4.03 (s, 3H). LCMS (M-H)⁺ = 274

40

【 0 5 3 7 】

B 2 . 2 : 3 - (1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - ベンゾニトリル

B 2 . 1 (0 . 6 6 g , 2 . 4 m m o l) を N , N - ジメチルアセトアミド (1 5 m l) に溶解し、カリウム *tert* - ブトキシド (0 . 6 g , 5 . 4 m m o l) を加えた。反応混合物をマイクロ波反応器中 1 1 0 で 3 0 分間照射した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 2 5 0 m l) で抽出し、水およびブライン溶液で洗浄した。酢酸エチルからの結晶化により生成物を精製すると、B 2 (3 5 0 m g , 5 8 %) が茶褐色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.61 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)

50

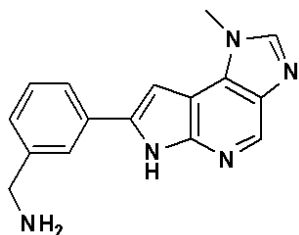
, 8.29-8.31 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74-7.76 (d, 1H), 7.64-7.69 (t, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.11 (s, 3H). LCMS (M-H)⁺ = 274

【 0 5 3 8 】

(実施例 B 3)

3 - (1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - ベンゼンメタンアミン

【 化 3 4 0 】



10

B 3

化合物 B 2 (3 2 5 m g 、 1 . 1 2 m m o l) を、メタノール (3 0 m l) および N H₃ 水溶液 (6 m l) 中ラネーニッケル (3 0 0 m g) を用いて 5 k g 圧で 4 8 時間水素化した。H P L C 分析は、出発物が存在していることを示している。反応混合物をセライト上で濾過し、濾液を濃縮し、粗製物を再度、メタノール 3 0 m l および N H₃ 水溶液 (6 m l) 中のラネーニッケル 3 0 0 m g を用いて 5 k g 圧で 4 8 時間水素化を行った。反応混合物をセライト上で濾過し、濾液を濃縮した。粗製物を酢酸エチルから再結晶すると、生成物 B 3 (2 0 0 m g 、 6 1 %) が茶褐色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86-7.88 (d, 1H), 7.52-7.54 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.0 (s, 2H). LCMS (M-H)⁺ = 278.

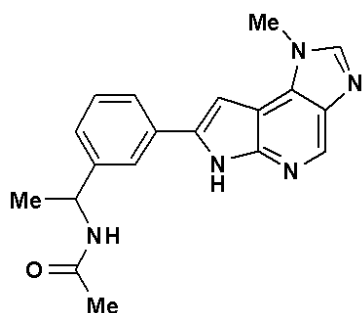
20

【 0 5 3 9 】

(実施例 B 4)

N - [1 - [3 - (1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル] エチル] - アセトアミド

【 化 3 4 1 】

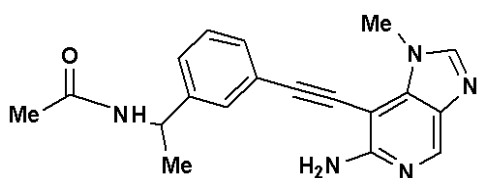


30

B 4

B 4 . 1 : N - (1 - (3 - ((6 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - イル) エチニル) フェニル) エチルアセトアミド

【 化 3 4 2 】



B 4 . 1

40

B 1 . 7 (0 . 2 0 g 、 0 . 7 3 m m o l) 、 ジクロロビス (トリフェニルホスフィン

50

）パラジウムII（30.74 mg、0.044 mmol）、およびトリエチルアミン（2.94 mL、21.2 mmol）のDMF（2.0 mL）溶液を数分間アルゴンで脱気した。A56.1b（0.137 g、0.73 mmol）を、Ar下に90 で加熱しながら、少しずつ増加させて7分かけて加えた。添加完了後、90 の加熱を1時間続けた。第2のA56.1b（70.0 mg、0.37 mmol）を少量ずつ加え、90 の加熱を1時間続けた。反応混合物を真空下に蒸発乾固した。EtOAc：ヘキサングラジエント、続いてEtOAc：MeOH：水酸化アンモニウムグラジエントで溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーを行い、エーテル摩砕すると、B4.1（0.2113 g、86.6%）が黄色固体として得られた。HPLC（C）：86.05%、保持時間1.83分、LC/MS（M+H）⁺=373.36。

10

【0540】

B4.2：N-[1-[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]エチル]-アセトアミド

B4.1（0.155 g、0.46 mmol）およびカリウムtert-ブトキシド（0.58 mL、THF中1.0 M溶液、0.58 mmol）のDMA（2.61 mL）溶液を、Ar下90 で40分間加熱した。DMAを除去した後、粗製の生成物を逆相分取HPLCにより精製すると、B4（109.8 mg）が淡黄色固体として得られた（1.0 TFA塩と仮定して53%）。HPLC（C）：98.14%、保持時間1.87分、LC/MS（M+H）⁺=334.33。

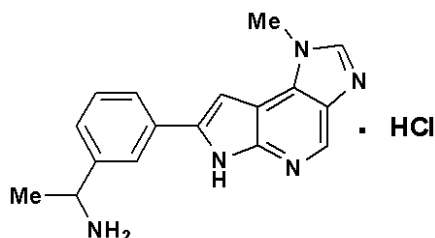
【0541】

20

（実施例B5）

3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-メチル-ベンゼンメタンアミン

【化343】



30

B5

B4（103.1 mg、0.23 mmol）のEtOH（3.0 mL）および濃HCl（3.0 mL）溶液を、封止した圧力管中150 で4時間15分加熱した。反応混合物をトルエンと共に真空下に蒸発乾固すると、B5（75.7 mg、100%）が黄色固体として得られた。HPLC（C）：97.0%、保持時間1.50分、LC/MS（M+H）⁺=292.45。

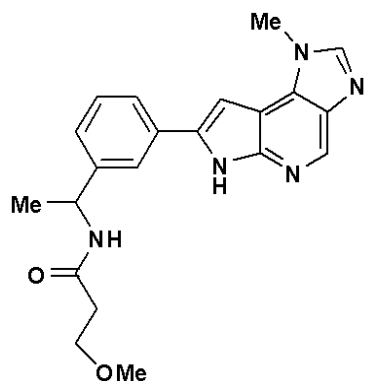
【0542】

（実施例B6）

N-[1-[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]エチル]-3-メトキシ-プロパンアミド

40

【化 3 4 4】



B 6

ジイソプロピルエチルアミン (26.1 μ L、0.153 mmol) を、B 4 (10.0 mg、0.0305 mmol)、EDC (11.70 mg、0.061 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (5.60 mg、0.037 mmol)、および 3-メトキシプロピオン酸 (3.76 μ L、0.040 mmol) の DMF (0.70 mL) 溶液に加えた。反応混合物を封止バイアル中プラットホーム振盪機上 60 で 1 時間 10 分加熱した。溶媒を除去した後、粗製の生成物を逆相分取 HPLC により精製すると、B 6 (11.60 mg) が淡黄色固体 (1.0 mol TFA と仮定して 68%) として得られた。HPLC (C) : 95%、保持時間 1.97 分、LC/MS (M+H)⁺ = 378.47。

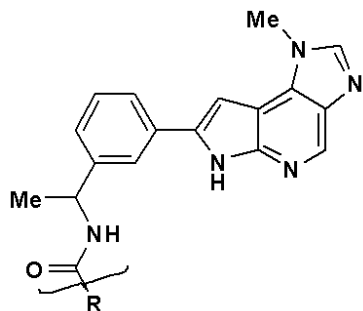
【0 5 4 3】

(実施例 B 7 ~ B 11)

実施例 B 6 で使用した方法と同様の方法で、実施例 B 7 ~ B 11 を調製した。

【0 5 4 4】

【化 3 4 5】



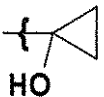
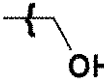
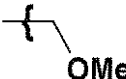
10

20

30

【表 3 1】

表 B 1

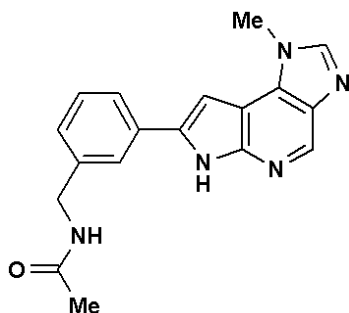
実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
B7		N-[1-[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]エチル]-1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボキサミド	1.96	376.47
B8		N-[1-[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]エチル]-2-ヒドロキシ-アセトアミド	1.82	350.42
B9		2-(アセチルアミノ)-N-[1-[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]エチル]-アセトアミド	1.81	391.46
B10		N-[1-[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]エチル]-2-メトキシ-アセトアミド	1.99	364.44

【 0 5 4 5 】

(实施例 B 1 1)

N - [[3 - (1 , 6 - ジヒドロ - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) フェニル] メチル] - アセトアミド

【化 3 4 6】



B 1 1

ジイソプロピルエチルアミン (24.7 μ L、0.184 mmol) を、B3 (10.0 mg、0.036 mmol)、EDC (13.82 mg、0.072 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (6.63 mg、0.043 mmol)、および酢酸 (2.68 μ L、0.046 mmol) の DMF (0.72 mL) 溶液に加えた。反応混合物を封止バイアル中プラットホーム振盪機上 60 で 50.0 分間加熱した。溶媒を除去した後、粗製の生成物を逆相分取 HPLC により精製すると、B11 (9.3 mg) が黄褐色固体 (1.0 mol TFA と仮定して 60%) として得られた。HPLC (C) : 91.1%、保持時間 1.73 分、LC/MS (M+H)⁺ = 320.36。

【 0 5 4 6 】

(实施例 B 1 2 ~ B 1 6)

10

20

30

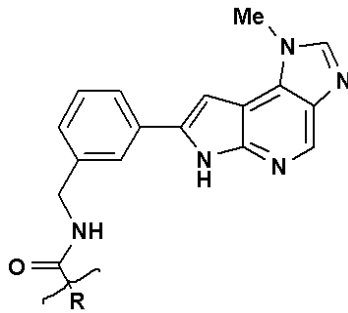
40

50

実施例 B 1 1 で使用した方法と同様の方法で、実施例 B 1 2 ~ B 1 6 を調製した。

【 0 5 4 7 】

【 化 3 4 7 】



【 表 3 2 】

表 B 2

実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
B12		N-[[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]メチル]-3-メトキシプロパンアミド	1.73	364.39
B13		N-[[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]メチル]-2-ピリジンカルボキサミド	2.22	383.37
B14		N-[[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]メチル]-2-(メチルスルホニル)-ベンズアミド	2.00	460.33
B15		2-シアノ-N-[[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]メチル]-アセトアミド	1.67	345.38
B16		N-[[3-(1,6-ジヒドロ-1-メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)フェニル]メチル]-2-メチルプロパンアミド	1.92	348.42

【 0 5 4 8 】

保持時間を決定するために使用した H P L C 条件 ; L C M S 条件 = B : 2 2 0 n m の波長で検出し、ウォーターズサンファイヤー (Waters Sunfire) C 1 8 (4 . 6 × 5 0 m m) カラムを用いて、4分グラジエント A 中 0 ~ 1 0 0 % B (A ; 9 0 / 1 0 水 / メタノール中 0 . 1 % T F A ; B ; 1 0 / 9 0 水 / メタノール中 0 . 1 % T F A)。

【 0 5 4 9 】

(実施例 C 1)

3 - (1 , 6 - ジメチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5

10

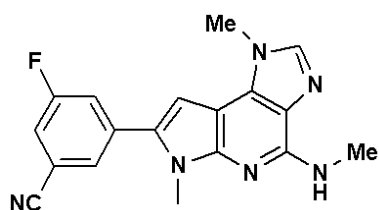
20

30

40

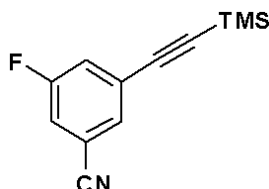
50

- d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル
【化 3 4 8】



C 1

C 1 . 1 : 3 - フルオロ - 5 - ((トリメチルシリル) エチニル) ベンゾニトリル
【化 3 4 9】

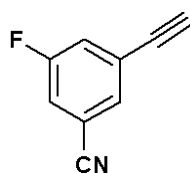


C 1 . 1

市販されている 3 - ブロモ - 5 - フルオロベンゾニトリル (5 g 、 2 5 m m o l) およ
びトリエチルアミン (3 5 m l) の T H F (3 5 m l) 溶液に、 1 0 分間窒素を吹き込ん
だ。次いでトリメチルシリルアセチレン (5 . 0 g 、 5 0 m m o l) 、ヨウ化銅 (6 0 m
g 、 0 . 3 1 m m o l) 、および P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (8 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l)
を加え、反応混合物を加熱マントルで加熱した。最初に発熱した後、反応物を 3 時間加
熱還流させた。反応混合物を回転蒸発器で濃縮し、暗色残渣をヘキサンで希釈し、水で 3
回洗浄した。セライトを通してヘキサン層を濾過し、濾液を濃縮すると、茶褐色油が得ら
れた。粗製物をさらには精製せずに使用した。L C M S B : 保持時間 3 . 9 6 分、(M
+ H) ⁺ = 2 1 8 . 1 4 . ¹H NMR, 400 MHz, C D C l ₃: 7.57 (s , 1H) , 7.43 (m , 1H) , 7.35
(m , 1H) , 0.26 (s , 9H) .

【 0 5 5 0 】

C 1 . 2 : 3 - エチニル - 5 - フルオロベンゾニトリル
【化 3 5 0】



C 1 . 2

C 1 . 1 (5 . 4 g 、 0 . 0 2 5 m o l) の T H F (4 0 m l) 溶液に、 3 0 % 水酸化
カリウム水溶液 1 m l を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を回転
蒸発器で濃縮し、暗色残渣を酢酸エチルで希釈した。抽出物を水、ブラインで洗浄し、濃
縮した。ヘキサン中 5 % 酢酸エチルを用いるシリカゲルカラム上で生成物を精製すると、
C 1 . 2 (2 . 5 g 、 6 9 %) が白色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 .
6 3 分、(M + H) ⁺ = 1 4 5 . 9 8 . ¹H NMR, 400 MHz, C D C l ₃: 7.57 (s , 1H) , 7.42 (d
m , 1H) , 7.35 (d m , 1H) , 3.25 (s , 1H) .

【 0 5 5 1 】

C 1 . 3 : t e r t - ブチル 6 - アミノ - 7 - ((3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル)
エチニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル)
カーバメート

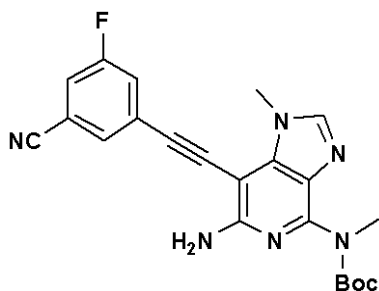
10

20

30

40

【化 3 5 1】



C 1 . 3

10

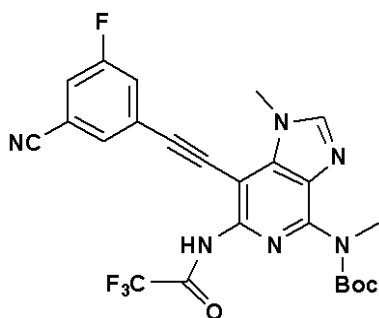
A 1 . 1 2 tert - ブチル - 6 - アミノ - 7 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート (3 . 2 g 、 7 . 9 mmol) 、 ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (270 mg 、 0 . 38 mmol) 、 3 - エチニル - 5 - フルオロベンゾニトリル (C 1 . 2) (1 . 5 g 、 10 mmol) 、 CuI (75 mg 、 0 . 39 mmol) 、 ジイソプロピルアミン (15 mL) を N , N - ジメチルホルムアミド (15 mL) に加えた。反応混合物を (予め加熱した油浴中) 90 で 60 分間加熱した。さらに 3 - エチニル - 5 - フルオロベンゾニトリル (C 1 . 2) (0 . 5 g 、 3 . 4 mmol) を反応混合物に加え、さらに 60 分間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で数回洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 % ~ 70 % 酢酸エチル / ヘキサン) により精製すると、C 1 . 3 (3 . 0 g 、 90 %) が得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 98 分、(M + H) ⁺ = 421 . 31、¹H NMR, 400 MHz, CDCl₃: 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (dm, 1H), 7.35 (dm, 1H), 5.00 (bs, 2H), 4.05 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H).

20

【 0 5 5 2】

C 1 . 4 : tert - ブチル 7 - ((3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) エチニル) - 1 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 3 5 2】



C 1 . 4

30

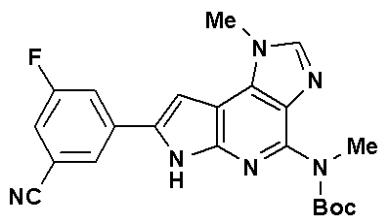
C 1 . 3 (2 . 9 g 、 6 . 9 mmol) およびトリエチルアミン (1 . 4 g 、 14 mmol) の塩化メチレン溶液を氷浴中冷却し、無水トリフルオロ酢酸 (2 . 9 g 、 13 . 8 mmol) の塩化メチレン 4 mL 溶液で滴下処理した。反応物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物を水、飽和 NaHCO₃、およびブラインで洗浄した。Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、C 1 . 4 (3 . 5 g) が黄褐色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 3 . 38 分、(M + H - Boc) ⁺ = 417 . 18。

40

【 0 5 5 3】

C 1 . 5 : tert - ブチル 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 3 5 3】



C 1 . 5

C 1 . 4 (1 . 7 g , 3 . 3 m m o l) のジメチルアセトアミド (1 8 m L) 溶液を、
 K_2CO_3 (0 . 6 3 g , 4 . 6 m m o l) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン)
) パラジウム (5 5 m g , 0 . 0 8 m m o l) で処理し、油浴中 1 1 0 ° で 8 時間加熱し
 た。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で数回洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、
 残渣をメタノールで摩砕した。固体を濾過し、 CH_2Cl_2 / ヘキサン混合物ですすぐと、
 C 1 . 5 (0 . 7 7 g) が黄褐色固体として得られた。合わせた濾液を濃縮し、溶離液と
 して酢酸エチルを用いるシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、さらに C
 1 . 5 (2 0 0 m g) が得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 9 7 分、 $(M+H)^+ = 4$
 2 1 . 2 6、 $(M+H-Boc)^+ = 3 2 1 . 2 6$ 。

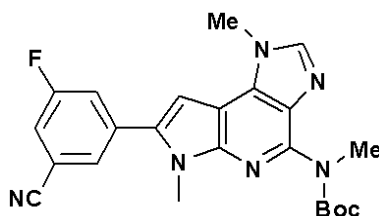
10

【 0 5 5 4】

C 1 . 6 : tert - ブチル 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ジ
 メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -
 イル (メチル) カーバメート

20

【化 3 5 4】



C 1 . 6

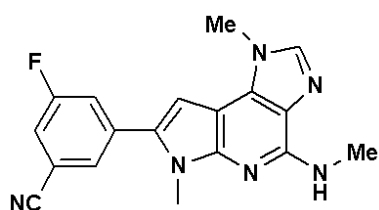
C 1 . 5 (3 5 m g , 0 . 0 8 m m o l) の DMF (2 m l) 溶液を氷浴中冷却し、1
 M の $NaN(TMS)_2$ (0 . 2 m l , 0 . 2 m m o l) THF 溶液で、次いで MeI (2 8 m g ,
 0 . 1 9 m m o l) で処理した。混合物を 0 ° で 3 0 分間、次いで室温で 1 時
 間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を水で数回洗浄
 し、濃縮すると、C 1 . 6 が黄褐色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 9 9
 分、 $(M+H)^+ = 4 3 5 . 2 6$ 、 $(M+H-Boc)^+ = 3 3 5 . 2 8$ 。 1H NMR, 400 MHz,
 $CDCl_3$: 7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (dm, 1H), 7.41 (dm, 1H), 6.84 (s, 1H)
 , 4.10 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

30

【 0 5 5 5】

C 1 : 3 - (1 , 6 - ジメチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d]
 ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル
 【化 3 5 5】

40



C 1

C 1 . 6 (3 6 m g , 0 . 0 8 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m l) 溶液を TFA (6 m l)
) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、回転蒸発器で濃縮

50

した。8% NH_4OH / MeOH / CH_2Cl_2 (0.8 : 7.2 : 92) で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C1 (20 mg) が黄色固体として得られた。LCMS B: 保持時間 2.65 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 335.27$ 。 ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.63 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (dm, 1H), 7.27 (dm, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.23 (d, $J = 5$ Hz, 3H)。

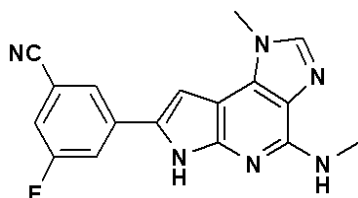
【0556】

(実施例 C2)

3-[1,6-ジヒドロ-1-メチル-4-(メチルアミノ)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル]-5-フルオロ-ベンゾニトリル

【化356】

10



C2

C1.5 (25 mg, 0.06 mmol) の CH_2Cl_2 (0.25 ml) 溶液に、0 ~ 5 で TFA (0.25 ml) を滴下添加し、これを室温に加温し、20 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取 HPLC (条件 G) で精製すると、C2 (7.5 mg, 23%) が得られた。HPLC (C): > 95%、保持時間: 2.382 分、LC/MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 321$ 、 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.18 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 10.17$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 7.63$ Hz), 7.52 (1H, s), 4.04 (3H, s), 2.99 (3H, s)。

20

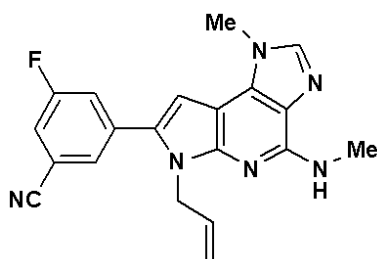
【0557】

(実施例 C3)

3-(6-アリル-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-5-フルオロベンゾニトリルトリフルオ酢酸塩

【化357】

30

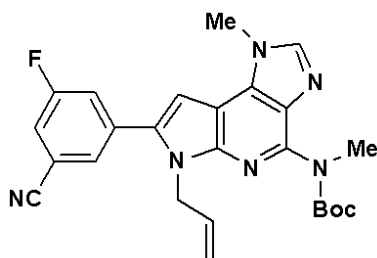


C3

C3.1: tert-butyl 6-アリル-7-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-1-メチル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル(メチル)カーバメート

40

【化358】



C3.1

50

C 1 . 5 (4 2 m g 、 0 . 1 0 m m o l) の D M F (3 m l) 溶液を氷浴中冷却し、1 M の $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (0 . 2 m l 、 0 . 2 m m o l) T H F 溶液で、次いでヨウ化アリル (3 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l) で処理した。混合物を 0 で 3 0 分間、次いで室温で 1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を水で数回洗浄し、濃縮すると、C 3 . 1 が黄褐色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 3 . 2 0 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 461.26$ 、 $(\text{M} + \text{H} - \text{Boc})^+ = 361.26$ 。

【 0 5 5 8 】

C 3 . 1 の代替調製例 :

C 2 (9 5 m g 、 0 . 2 2 6 m m o l) の D M F 溶液に、0 ~ 5 で NaHMDS (0 . 4 0 7 m l 、 0 . 4 0 7 m m o l) を加え、反応混合物を 0 ~ 5 で 1 0 分間攪拌した。臭化アリルを 0 ~ 5 で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、3 0 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いで水 (2 m l) を加え、5 分間攪拌した。固体を C 3 . 1 (1 0 0 m g 、 9 6 %) として集めた。H P L C : 7 8 % 、保持時間 : 3 . 1 7 8 分 (条件 B) 。L C / M S $(\text{M} + \text{H})^+ = 461$ 、 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) ppm 8.03 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.66 (1 H, d, $J=9.66$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J=8.14$ Hz), 7.08 (1 H, s), 5.83 - 6.00 (1 H, m), 4.93 - 5.04 (2 H, m), 4.58 (1 H, d, $J=17.29$ Hz), 4.02 - 4.12 (4 H, m), 3.27 (3 H, s), 1.19 - 1.34 (9 H, m) .

【 0 5 5 9 】

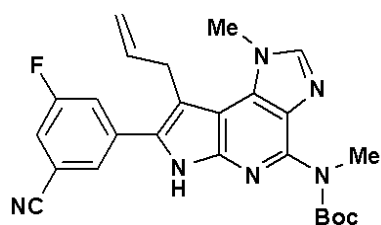
C 3 . 1 の代替調製例 :

C 1 . 5 (5 0 0 m g 、 1 . 1 9 m m o l) の D M F (8 m l) 溶液を、 Cs_2CO_3 (9 0 0 m g 、 2 . 8 m m o l) および臭化アリル (5 0 0 m g 、 4 . 1 m m o l) で処理し、室温で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチル (1 5 0 m l) で希釈し、水で数回洗浄した。溶液を回転蒸発器で濃縮し、2 % ~ 3 % $\text{NH}_4\text{OH} / \text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0 . 2 : 1 . 8 : 9 8 ~ 0 . 3 : 2 . 7 : 9 7) で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 3 . 1 が薄黄色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 3 . 2 3 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 461.27$ 。 $^1\text{H NMR}$, 400 MHz, CDCl_3 : 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dm, 1H), 7.39 (dm, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.04 (m, 1 H), 5.16 (m, 1 H), 5.03 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.11 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 1.43 (s, 9H) .

【 0 5 6 0 】

t e r t - ブチル 8 - アリル - 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カバメート C 3 . 1 a (1 0 0 m g) もカラムからオレンジ色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 6 1 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 461.36$

【 化 3 5 9 】



C 3 . 1 a

【 0 5 6 1 】

C 3 : 3 - (6 - アリル - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリルトリフルオ酢酸塩

C 2 . 1 (3 6 m g 、 0 . 0 8 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m l) 溶液を T F A (6 m l) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製し、凍結乾燥させると、C 3 (5 m g) が黄色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 9 3 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 361.33$ 。

【 0 5 6 2 】

10

20

30

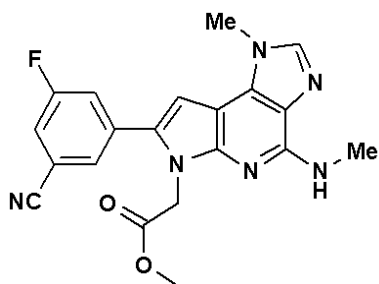
40

50

(実施例 C 4)

メチル 2 - (7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H) - イル) アセテート

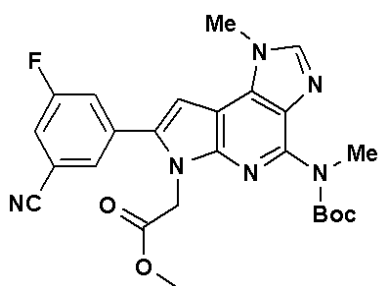
【化 3 6 0】



C 4

C 4 . 1 メチル 2 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) - 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H) - イル) アセテート

【化 3 6 1】



C 4 . 1

C 1 . 5 (2 0 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) の D M F (2 m l) 溶液を氷浴中で冷却し、1 M の $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (1 . 0 m l 、 1 . 0 m m o l) T H F 溶液で、次いでプロモ酢酸メチル (2 5 0 m g 、 1 . 6 m m o l) で処理した。混合物を 0 で 3 0 分間、次いで室温で 1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。有機抽出物を水で数回洗浄し、濃縮し、酢酸エチルで溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 4 . 1 (1 7 0 m g) が黄褐色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 8 5 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 4 9 3 . 2 6$ 、 ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.82 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

【 0 5 6 3】

C 4 : メチル 2 - (7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H) - イル) アセテート

C 4 . 1 (2 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m l) 溶液を T F A (6 m l) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。10% $\text{NH}_4\text{OH} / \text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 9 : 9 0) で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 4 (1 0 m g) が黄色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 6 1 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 3 9 3 . 1 9$ 。 ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.53 (bs, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 5$ Hz, 3H).

【 0 5 6 4】

(実施例 C 5)

2 - (7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ

10

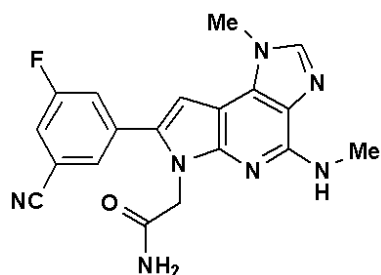
20

30

40

50

) イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-6(1H)-イル)アセトアミドトリフルオ酢酸塩
【化362】

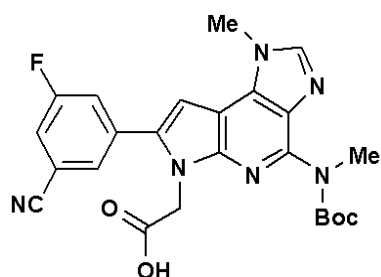


10

C 5

C 5 . 1 : 2 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) - 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン - 6 (1 H) - イル) 酢酸

【化363】



20

C 5 . 1

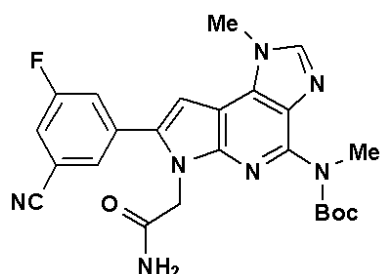
C 4 . 1 (1 5 0 m g 、 0 . 3 m m o l) の M e O H / T H F (3 m l / 3 m l) 溶液を、1 N の N a O H (3 m l) で処理し、室温で5時間攪拌した。1 N の H C l (4 m l) で酸性にし、酢酸エチルに抽出した。濃縮すると、C 5 . 1 (1 0 0 m g) が固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 6 7 分、 $(M+H)^+ = 479.20$ 。

【0565】

30

C 5 . 2 : t e r t - ブチル 6 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化364】



40

C 5 . 2

C 5 . 1 (5 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) の T H F / D M F (3 m l / 1 m l) 溶液を、室温で E D C (2 4 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、 H O B T (1 8 m g 、 0 . 1 2 m m o l) 、 E t ₃ N (1 2 m g 、 0 . 1 2 m m o l) および 0 . 5 M の N H ₃ (3 m l 、 ジオキサン中) で処理し、終夜攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残渣を C H ₂ C l ₂ に溶解し、水で洗浄した。C H ₂ C l ₂ を回転蒸発器で除去し、8 % N H ₄ O H / M e O H / C H ₂ C l ₂ で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 5 . 2 (2 0 m g) が得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 3 3 分、 $(M+H)^+ = 478.22$ 。

50

【 0 5 6 6 】

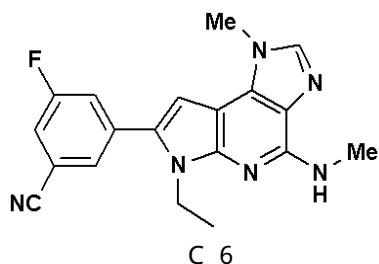
C 5 : 2 - (7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H) - イル) アセトアミドトリフルオ酢酸塩

C 5 . 2 (2 0 m g 、 0 . 0 4 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m l) 溶液を T F A (6 m l) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製し、凍結乾燥させると、C 5 (4 m g) が黄色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 0 5 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 378 . 20$ 。

【 0 5 6 7 】

(実施例 C 6)

3 - (6 - エチル - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル
【化 3 6 5 】



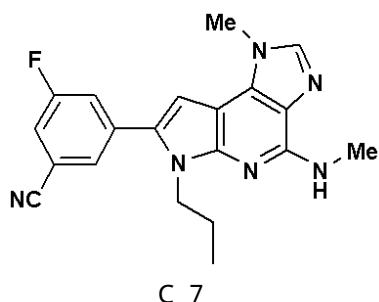
中間体 C 1 . 5 (2 0 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l) およびヨウ化エチル (3 6 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を出発物とし、実施例 C 1 の合成について記載した手順を用いてこれが得られた。C 6 (6 m g) が黄色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 9 3 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 349 . 23$ 。

【 0 5 6 8 】

(実施例 C 7)

3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 6 - プロピル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンゾニトリル

【 化 3 6 6 】



中間体 C 1 . 5 (2 0 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l) およびヨウ化エチル (4 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を出発物とし、実施例 C 1 の合成について記載した手順を用いてこれが得られた。C 7 (7 m g) が黄色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 3 . 1 1 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 363 . 26$ 。

【 0 5 6 9 】

(実施例 C 8)

3 - フルオロ - 5 - (6 - (2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンゾニトリル

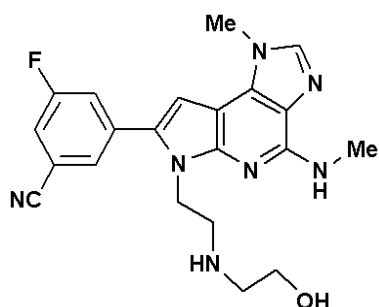
10

20

30

40

【化 3 6 7】

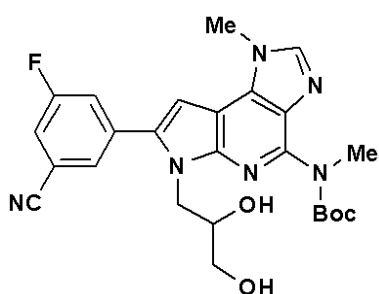


C 8

10

C 8 . 1 : tert - ブチル 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 6 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 3 6 8】



C 8 . 1

20

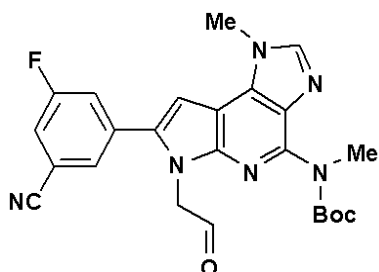
C 3 . 1 (4 8 0 m g 、 1 . 0 4 m m o l) の T H F (1 0 m l) 溶液を、水 2 m l 中の N - メチルモルホリン N - オキシド (2 5 7 m g 、 2 . 1 9 m m o l) で、および 4 % $O s O_4$ 水溶液 5 0 0 μ l で処理した。溶液を室温で 2 日間攪拌し、次いで回転蒸発器で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、 $N a H S O_3$ 溶液およびブラインで洗浄した。溶液を回転蒸発器で濃縮すると、C 8 . 1 (4 9 0 m g) が固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 6 1 分、 $(M + H) ^ + = 4 9 5 . 2 3$ 。

【 0 5 7 0】

30

C 8 . 2 : tert - ブチル 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - (2 - オキシエチル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 3 6 9】



C 8 . 2

40

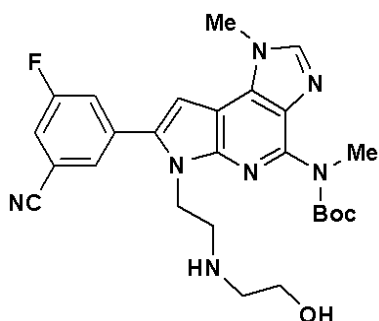
C 8 . 1 (4 5 0 m g 、 0 . 9 1 m m o l) の T H F (1 5 m l) 溶液を $N a I O_4$ 水溶液 (5 m l 、 5 0 0 m g 、 2 . 3 4 m m o l) で処理し、室温で終夜攪拌した。溶液を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。抽出物を水およびブラインで洗浄し、濃縮すると、C 8 . 2 (3 6 0 m g) が暗色固体として得られた。これをさらには精製せずに使用した。L C M S B : 保持時間 2 . 9 1 分。E S $^-$: $(M - H) ^ - = 4 6 1 . 2 9$ 。 1H NMR, 400 MHz, $CDCl_3$: 9.77 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

50

【 0 5 7 1 】

C 8 . 3 : tert - ブチル 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エチル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【 化 3 7 0 】



10

C 8 . 3 a

C 8 . 2 (4 5 m g , 0 . 0 9 7 m m o l) の Me O H (5 m l) 溶液を、エタノールアミン (8 5 m g , 1 . 3 9 m m o l) 、 Na C N B H ₃ (2 0 m g , 0 . 3 2 m m o l) 、 1 滴の A c O H で処理し、室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を 1 N の Na O H で希釈し、酢酸エチルに抽出した。抽出物を水、ブラインで洗浄し、濃縮すると、固体が得られ、5 % N H ₄ O H / Me O H / C H ₂ C l ₂ (0 . 5 : 4 . 5 : 9 5) で溶離するシリカゲル上でこれをクロマトグラフィーにかけると、C 8 . 3 a (2 0 m g) が白色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 1 6 分、(M + H) ⁺ = 5 0 8 . 2 8 。¹H NMR, 400 MHz, C D C l ₃: 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (dm, 1H), 7.42 (dm, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.56 (t, J=6 Hz, 2H), 4.10 (s, 3 H), 3.49 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.01 (t, J=6 Hz, 2H), 2.67 (t, J=5 Hz, 2H), 1.46 (s, 9 H) .

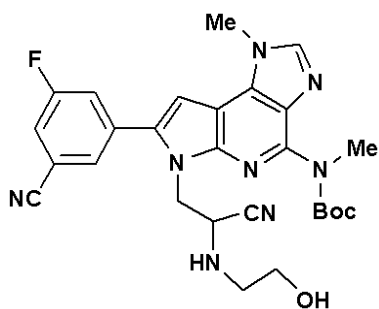
20

【 0 5 7 2 】

tert - ブチル 6 - (2 - シアノ - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エチル) - 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート C 8 . 3 b (1 5 m g) もカラムから白色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 5 0 分、(M + H) ⁺ = 5 3 3 . 2 7 。¹H NMR, 400 MHz, C D C l ₃: 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (dm, 1H), 7.46 (dm, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.10 (s, 3 H), 3.56 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.01 (m, 1), 2.67 (m, 1H), 1.49 (s, 9 H) .

30

【 化 3 7 1 】



40

C 8 . 3 b

【 0 5 7 3 】

C 8 : 3 - フルオロ - 5 - (6 - (2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンゾニトリル

C 8 . 3 a (2 0 m g , 0 . 0 3 9 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 m l) 溶液を T F A (6 m l) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を C H ₂ C l ₂ で希釈し、回転蒸発器で

50

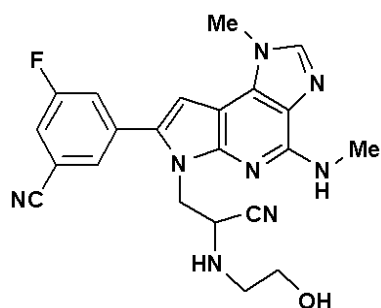
濃縮した。残渣を 1 N の NaOH で処理し、 CH_2Cl_2 に抽出し、水およびブラインで洗浄した。溶媒を真空下に除去すると、 $\text{C}8$ (10 mg) が黄色固体として得られた。LCMS B: 保持時間 1.81 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 408.31$ 。 ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dm, 1H), 7.29 (dm, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.54 (t, $\text{J}=5$ Hz, 1H), 4.49 (t, $\text{J}=4$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.55 (t, $\text{J}=5$ Hz, 2H), 3.20 (d, $\text{J}=5$ Hz, 3H), 3.07 (t, $\text{J}=6$ Hz, 2H), 2.73 (t, $\text{J}=5$ Hz, 2H).

【0574】

(実施例 C9)

3 - (6 - (2 - シアノ - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ)エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

【化372】



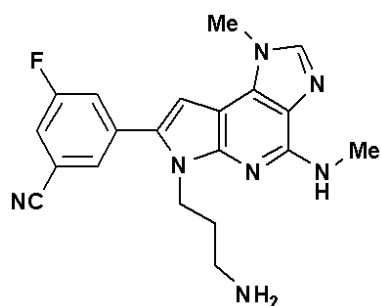
$\text{C}8.3b$ (15 mg, 0.028 mmol) の CH_2Cl_2 (2 ml) 溶液を TFA (5 ml) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。残渣を 1 N の NaOH で処理し、 CH_2Cl_2 に抽出し、水およびブラインで洗浄した。溶媒を真空下に除去すると、 $\text{C}9$ (10 mg) が黄色固体として得られた。LCMS B: 保持時間 2.10 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 433.28$ 。 ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.66 (bs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (dm, 1H), 7.32 (dm, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.64 (t, $\text{J}=5$ Hz, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.59 (t, $\text{J}=5$ Hz, 2H), 3.18 (d, $\text{J}=5$ Hz, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.72 (m, 1H).

【0575】

(実施例 C10)

3 - (6 - (3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)プロピル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

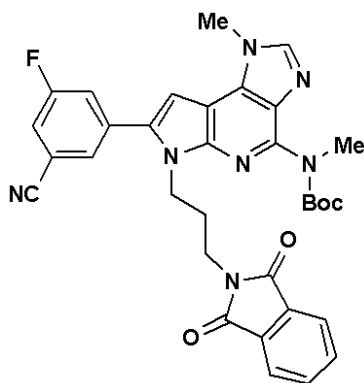
【化373】



$\text{C}10$

$\text{C}10.1$: tert - ブチル 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)プロピル) - 1 - メチル - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル(メチル)カーバメート

【化 3 7 4】



C 1 0 . 1

C 1 . 5 (4 2 m g 、 0 . 1 0 m m o l) の D M F (5 m l) 溶液を、 Cs_2CO_3 (2 6 8 m g 、 0 . 8 m m o l) および N - (3 - プロモプロピル) フタルイミド (1 2 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) で処理し、油浴中 9 5 ° で 7 時間加熱した。混合物を酢酸エチル (1 5 0 m l) で希釈し、水で数回洗浄した。溶液を回転蒸発器で濃縮し、75%酢酸エチル/ヘキサンで溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 1 0 . 1 (3 0 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 3 . 2 7 分、 $(M + H)^+ = 608 . 30$ 。

【 0 5 7 6 】

C 1 0 . 2 : 3 - (6 - (3 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) プロピル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

C 1 0 . 1 (3 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m l) 溶液を T F A (6 m l) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。残渣を飽和 $NaHCO_3$ で処理し、 CH_2Cl_2 に抽出した。溶媒を真空下に蒸発させ、 $NH_4OH / MeOH / CH_2Cl_2$ (0 . 5 : 4 . 5 : 9 5) で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 1 0 . 2 (2 0 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 9 5 分、 $(M + H)^+ = 508 . 22$ 。

【 0 5 7 7 】

C 1 0 . 3 : 3 - (6 - (3 - アミノプロピル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

C 1 0 . 2 (1 0 m g 、 0 . 0 2 m m o l) のエタノール (6 m l) 溶液をヒドラジン 1 m l で処理し、1 時間攪拌しながら加熱還流させた。混合物を回転蒸発器で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 に抽出し、水で洗浄した。溶媒を真空下に蒸発させ、 $NH_4OH / MeOH / CH_2Cl_2$ (1 : 9 : 9 0) で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 1 0 (4 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 0 3 分、 $(M + H)^+ = 378 . 26$ 。

【 0 5 7 8 】

(実施例 C 1 2)

3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンゾニトリル

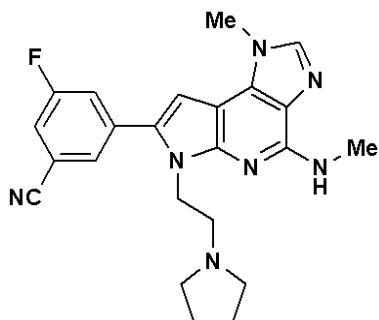
10

20

30

40

【化 3 7 5】



10

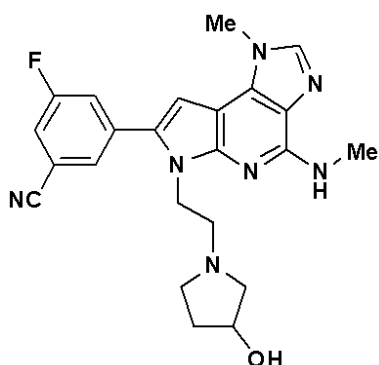
実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間 1.92 分、 $(M+H)^+ = 418.29$ 。

【0579】

(実施例 C 13)

3-フルオロ-5-(6-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

【化 3 7 6】



20

実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間 1.86 分、 $(M+H)^+ = 434.29$ 。

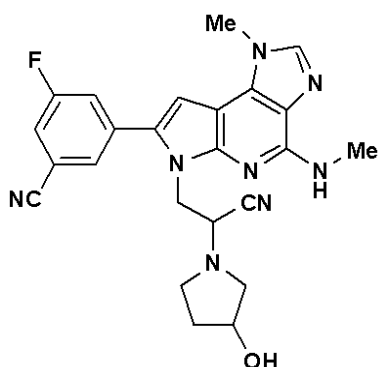
30

【0580】

(実施例 C 14)

3-(6-(2-シアノ-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

【化 3 7 7】



40

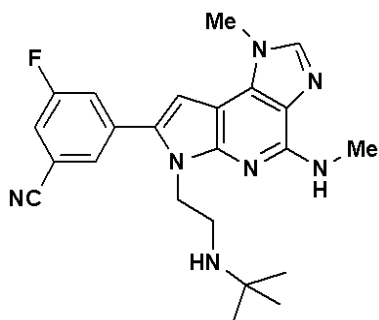
実施例 C 9 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間 2.52 分、 $(M+H)^+ = 459.27$ 。

【0581】

(実施例 C 15)

50

3 - (6 - (2 - (tert - ブチルアミノ) エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル
【化 3 7 8】



10

実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 0 6 分、(M + H) ⁺ = 4 2 0 . 3 0 。

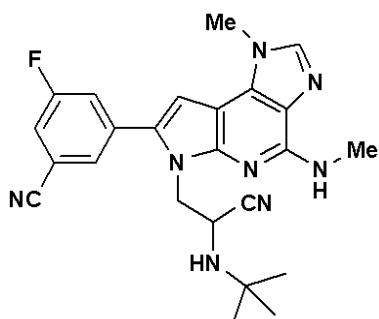
【 0 5 8 2 】

(実施例 C 1 6)

3 - (6 - (2 - (tert - ブチルアミノ) - 2 - シアノエチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

20

【化 3 7 9】



30

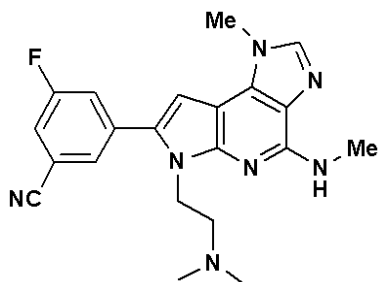
実施例 C 9 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 5 5 分、(M + H) ⁺ = 4 4 5 . 3 1 。

【 0 5 8 3 】

(実施例 C 1 7)

3 - (6 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

【化 3 8 0】



40

実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B : 保持時間 1 . 8 2 分、(M + H) ⁺ = 3 9 2 . 3 0 。

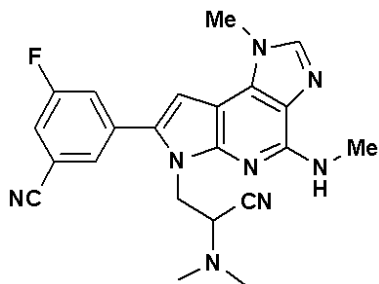
【 0 5 8 4 】

(実施例 C 1 8)

50

3 - (6 - (2 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

【化 3 8 1】



10

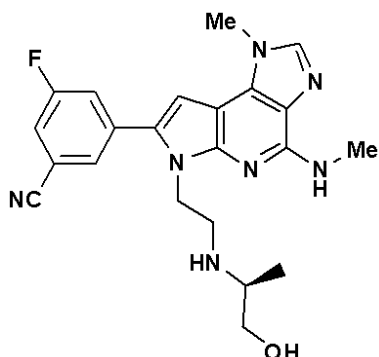
実施例 C 9 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 5 5 分、 $(M + H)^+ = 418.34$ 。

【0585】

(実施例 C 1 9)

(S) - 3 - フルオロ - 5 - (6 - (2 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアミノ) エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンゾニトリル

【化 3 8 2】



20

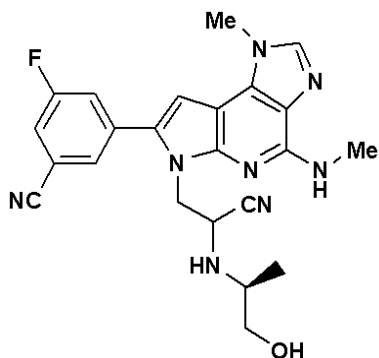
実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B : 保持時間 1 . 9 1 分、 $(M + H)^+ = 422.25$ 。

【0586】

(実施例 C 2 0)

3 - (6 - (2 - シアノ - 2 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルアミノ) エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

【化 3 8 3】



40

実施例 C 9 の合成について記載した手順を用い、黄色固体 (ジアステレオマーの混合物) としてこれが得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 2 9 および 2 . 2 2 分、 $(M + H$

50

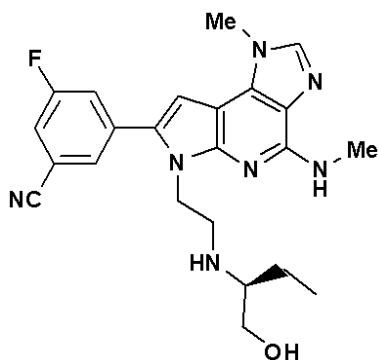
)⁺ = 447.25。

【0587】

(実施例C21)

(S)-3-フルオロ-5-(6-(2-(1-ヒドロキシブタン-2-イルアミノ)エチル)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

【化384】



10

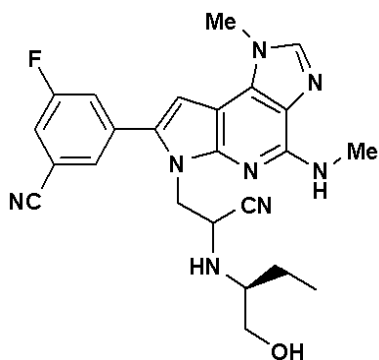
実施例C8の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間1.99分、(M+H)⁺ = 436.26。

【0588】

(実施例C22)

3-(6-(2-シアノ-2-((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イルアミノ)エチル)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

【化385】



30

実施例C9の合成について記載した手順を用い、黄色固体(ジアステレオマーの混合物)としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間2.42および2.51分、(M+H)⁺ = 461.26。

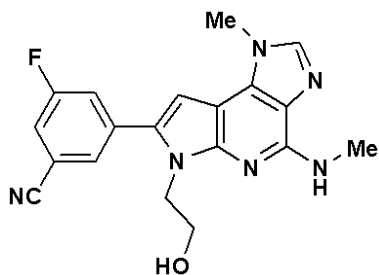
【0589】

(実施例C23)

3-フルオロ-5-(6-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

40

【化 3 8 6】



C 2 3

10

C 8 . 3 (3 4 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l) のエタノール (3 m l) 溶液を 0 ~ 5 に冷却し、 NaBH_4 (1 1 m g 、 0 . 3 m m o l) を加えた。反応混合物を室温に加温し、30 分間攪拌した。反応物をアセトンでクエンチし、濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを分取 H P L C (H P L C : カラム : Y M C 2 0 × 1 0 0 m m S - 5 ; グラジエント時間 : 1 0 分 ; 流速 = 2 0 m l / 分 ; 溶媒 A = 1 0 % M e O H - 9 0 % 水 - 0 . 1 % T F A ; 溶媒 B = 9 0 % M e O H - 1 0 % 水 - 0 . 1 % T F A ; 出発 % B = 2 0 ; 最終 % B = 1 0 0 。) で精製すると、B o c 保護化中間体を得られ、これを CH_2Cl_2 (0 . 2 5 m l) に溶解し、T F A (0 . 2 5 m l) を 0 ~ 5 で滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、10 分間攪拌し、濃縮すると、C 2 3 (8 m g 、 1 9 %) が得られた。H P L C : 9 9 % 、保持時間 : 2 . 2 7 7 分 (条件 B) 。 L C / M S (M + H) ⁺ = 3 6 5 、¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 8.29 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 7.58 - 7.67 (1 H, m), 7.51 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 4.29 (2 H, m), 4.05 (3 H, s), 3.99 - 4.03 (2 H, m), 3.09 (3 H, s) .

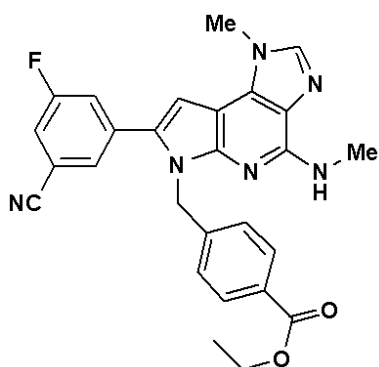
20

【 0 5 9 0】

(実施例 C 2 4)

エチル 4 - ((7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H) - イル) メチル) ベンゾエート

【化 3 8 7】



30

実施例 C 1 0 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれを得られた。L C M S B : 保持時間 3 . 2 8 分、(M + H) ⁺ = 4 6 9 . 2 1 。

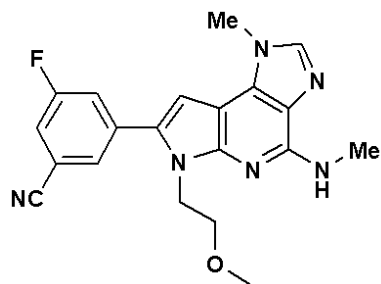
40

【 0 5 9 1】

(実施例 C 2 5)

3 - フルオロ - 5 - (6 - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンゾニトリル

【化 3 8 8】



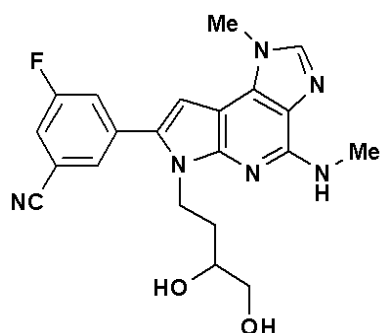
実施例 C 1 0 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間 2.72 分、 $(M+H)^+ = 379.23$ 。 10

【0592】

(実施例 C 2 6)

3 - (6 - (3, 4 - ジヒドロキシブチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

【化 3 8 9】



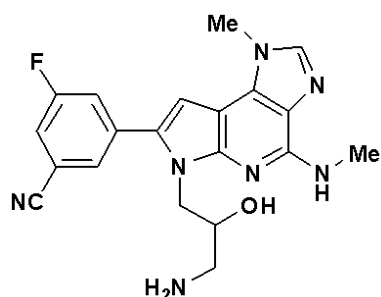
実施例 C 8. 2 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間 2.28 分、 $(M+H)^+ = 409.23$ 。 20

【0593】

(実施例 C 2 7)

3 - (6 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル 30

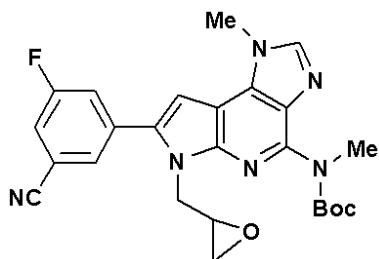
【化 3 9 0】



C 2 7

C 2 7. 1: tert - ブチル 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ[4, 5 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル(メチル)カーバメート 40

【化 3 9 1】



C 2 7 . 1

C 1 . 5 (3 0 0 m g 、 0 . 7 1 m m o l) の D M F (2 m l) 溶液を、 Cs_2CO_3 (6 9 8 m g 、 2 . 1 m m o l) およびエピプロモヒドリン (1 9 5 m g 、 1 . 4 m m o l) で処理し、油浴中 9 5 ° で 2 時間加熱した。混合物を酢酸エチル (1 5 0 m l) で希釈し、水で数回洗浄した。溶液を回転蒸発器で濃縮し、酢酸エチル / ヘキサンで溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 2 7 . 1 (2 0 0 m g) が固体として得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 9 5 分、 $(M+H)^+ = 4 7 7 . 2 0$ 。

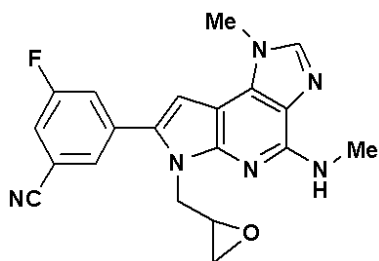
10

【 0 5 9 4】

C 2 7 . 2 : 3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 6 - (オキシラン - 2 - イルメチル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンゾニトリル。

【化 3 9 2】

20



C 2 7 . 2

C 2 7 . 1 (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m l) 溶液を T F A (6 m l) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。酢酸エチルで溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 2 7 . 2 (2 2 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 5 8 分、 $(M+H)^+ = 3 7 7 . 2 3$ 。

30

【 0 5 9 5】

C 2 7 : 3 - (6 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル。

C 2 7 . 2 (2 2 m g 、 0 . 0 6 m m o l) の MeOH (2 m l) および NH_4OH (1 m l) 溶液をマイクロ波中 8 0 ° で 2 0 0 秒間加熱した。溶液を濃縮し、10% NH_4OH / MeOH / CH_2Cl_2 で溶離するシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけると、C 2 7 (8 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 1 7 分、 $(M+H)^+ = 3 9 5 . 2 6$ 。

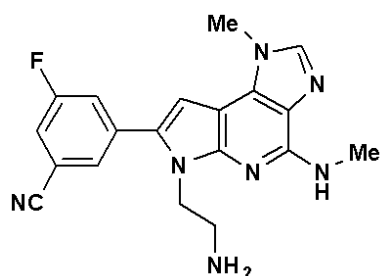
40

【 0 5 9 6】

(実施例 C 2 8)

3 - (6 - (2 - アミノエチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリルトリフルオ酢酸塩

【化 3 9 3】



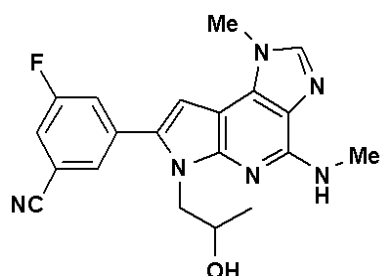
実施例 C 1 0 および C 1 1 の合成について記載した手順を用い、H P L C 精製および凍結乾燥した後、黄色固体としてこれが得られた。L C M S B : 保持時間 1 . 8 8 分、 $(M + H)^+ = 364.24$ 。 1H NMR, 500 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$: 7.55 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.46 (t, $J=6$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3 H), 3.51 (t, $J=5$ Hz, 2H), 3.16 (bs, 3H)。

【 0 5 9 7】

(実施例 2 9)

3 - フルオロ - 5 - (6 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンゾニトリル

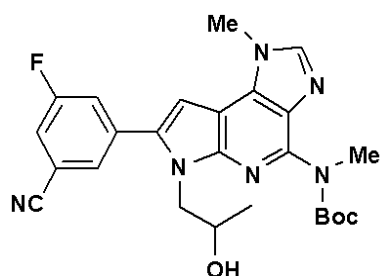
【化 3 9 4】



C 2 9

C 2 9 . 1 : tert - ブチル 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート。

【化 3 9 5】



C 2 9 . 1

C 8 . 3 (5 0 m g , 0 . 1 0 m m o l) の T H F (5 m l) 溶液を氷浴中冷却し、3 M の Me M g B r のエーテル溶液 0 . 1 m l で処理した。溶液を 0 で 1 . 5 時間攪拌し、次いで水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。抽出物を水、ブラインで洗浄し、濃縮すると、C 2 9 . 1 (5 0 m g) が固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 9 1 分、 $(M + H)^+ = 479.34$ 。

【 0 5 9 8】

C 2 9 : 3 - フルオロ - 5 - (6 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジ

10

20

30

40

50

ン - 7 - イル) ベンゾニトリル

C 2 9 . 1 (5 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m l) 溶液を T F A (6 m l) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。残渣を飽和 NaHCO_3 で処理し、 CH_2Cl_2 に抽出した。溶媒を真空下に蒸発させ、 $\text{NH}_4\text{OH} / \text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0 . 5 : 2 . 5 : 9 7) で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 2 9 (2 0 m g) が黄色固体として得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 5 1 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 379.24$ 。 ^1H NMR, 400 MHz, CDCl_3 : 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.72 (bs, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1.28 (d, 7 Hz, 3H).

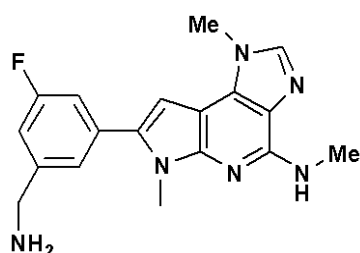
10

【 0 5 9 9 】

(実施例 C 3 0)

7 - (3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) - N , 1 , 6 - トリメチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

【 化 3 9 6 】

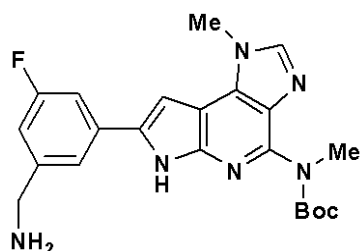


20

C 3 0

C 3 0 . 1 : tert - ブチル 7 - (3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【 化 3 9 7 】



30

C 3 0 . 1

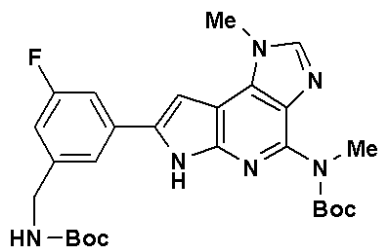
ラネーニッケル (1 g) のスラリー液をパール瓶中に仕込み、エタノールですすぎ、デカント処理した。次いで C 1 . 5 (330 mg 、 0 . 7 8 m m o l) のエタノール 2 0 m l および NH_4OH 水溶液 3 m l 溶液を加え、混合物をパール振盪機中 5 0 p s i で終夜水素化した。混合物を濾過し、濃縮すると、C 3 0 . 1 (320 mg) が薄黄色固体として得られた。これをさらには精製せずに使用した。L C M S B : 保持時間 2 . 1 6 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 425.27$ 。

40

【 0 6 0 0 】

C 3 0 . 2 : tert - ブチル 7 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 398】



C 30 . 2

C 30 . 1 (320 mg、0.78 mmol) の THF (20 ml) 溶液を、Et₃N (140 mg、0.94 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (240 mg、1.1 mmol) で処理し、室温で2時間攪拌した。溶媒を真空下に除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、1 N の NaOH、およびブラインで洗浄した。溶媒を真空下に除去すると、C 30 . 2 (390 mg) が黄色固体として得られた。これをさらには精製せずに使用した。LCMS B：保持時間 3.24 分、(M+H)⁺ = 525.36。

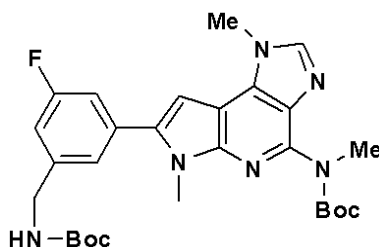
10

【0601】

C 30 . 3：tert-ブチル 7 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ジメチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 399】

20



C 30 . 3

C 30 . 2 (48 mg、0.09 mmol) の DMF (3 ml) 溶液を、Cs₂CO₃ (59 mg、0.18 mmol) および MeI (40 mg、0.18 mmol) で処理し、室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。抽出物を水で洗浄し、濃縮し、酢酸エチルで溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 30 . 3 (30 mg) が黄色固体として得られた。LCMS B：保持時間 3.39 分、(M+H)⁺ = 539.32。

30

【0602】

C 30：7 - (3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) - N , 1 , 6 - トリメチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

C 30 . 3 (30 mg、0.056 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液を TFA (6 ml) で処理し、室温で1時間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。残渣を飽和 NaHCO₃ で処理し、CH₂Cl₂ に抽出した。溶媒を真空下に蒸発させ、NH₄OH / MeOH / CH₂Cl₂ (1 : 9 : 90) で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 30 (12 mg) が黄色固体として得られた。LCMS B：保持時間 1.92 分、(M+H)⁺ = 339.29。¹H NMR, 400 MHz, CDCl₃/CD₃OD: 7.65 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)。

40

【0603】

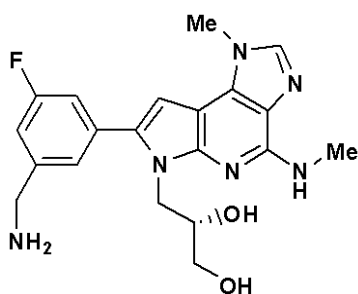
(実施例 C 31)

(S) - 3 - (7 - (3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H

50

) - イル) プロパン - 1, 2 - ジオール

【化 4 0 0】

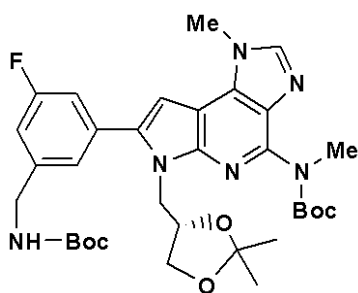


C 3 1

10

C 3 1 . 1 : (S) - tert - ブチル 7 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート。

【化 4 0 1】



C 3 1 . 1

20

C 3 0 . 2 (4 8 m g 、 0 . 0 9 m m o l) の DMF (3 m l) 溶液を、C s ₂ C O ₃ (6 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) および (R) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (8 5 m g 、 0 . 2 9 m m o l) で処理し、油浴中 9 5 ° で 3 時間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。抽出物を水で洗浄し、濃縮し、酢酸エチルで溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 3 1 . 1 (2 0 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 3 . 4 8 分、(M + H) ⁺ = 6 3 9 . 3 4。

30

【 0 6 0 4】

C 3 1 : (S) - 3 - (7 - (3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H) - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール

C 3 1 . 1 (3 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 m l) 溶液を T F A (6 m l) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を C H ₂ C l ₂ で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。残渣を飽和 N a H C O ₃ で処理し、C H ₂ C l ₂ に抽出した。溶媒を真空下に蒸発させ、N H ₄ O H / M e O H / C H ₂ C l ₂ (1 : 9 : 9 0) で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 3 1 (8 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 1 . 6 3 分、(M + H) ⁺ = 3 9 9 . 2 8。

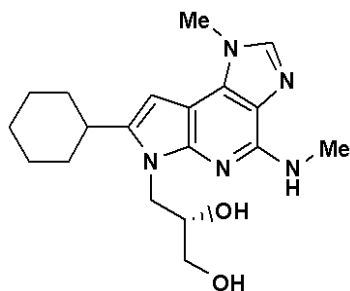
40

【 0 6 0 5】

(実施例 C 3 2)

(S) - 3 - (7 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H) - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール

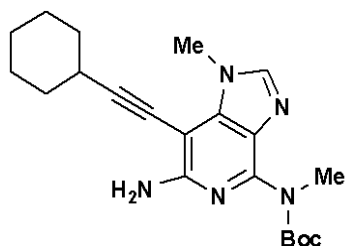
【化 4 0 2】



C 3 2 . 1

C 3 2 . 1 : tert - ブチル 6 - アミノ - 7 - (シクロヘキシルエチニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 4 0 3】



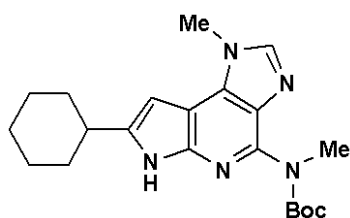
C 3 2 . 1

A 1 . 1 2 tert - ブチル - 6 - アミノ - 7 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート (1 . 0 g 、 2 . 4 8 m m o l) 、 ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (7 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 、 エチニルシクロヘキサン (0 . 3 g 、 2 . 8 m m o l) 、 Cu I (2 5 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 、 およびジイソプロピルアミン (5 m L) を N , N - ジメチルホルムアミド (7 m L) に加えた。反応混合物を (予め加熱しておいた油浴中) 9 5 で 6 0 分間加熱した。さらにエチニルシクロヘキサン (0 . 3 g 、 2 . 8 m m o l) を反応混合物に加え、さらに 6 0 分間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で数回洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をシリカゲルカラム (5 0 % ~ 7 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) 上でクロマトグラフィーにかけると、C 3 2 . 1 (4 0 0 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 3 . 1 5 分、(M + H) ⁺ = 3 8 4 . 4 1 。

【 0 6 0 6】

C 3 2 . 2 : tert - ブチル 7 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 4 0 4】



C 3 2 . 2

C 3 2 . 1 (3 0 0 m g 、 0 . 7 8 m m o l) の DMA (8 m l) 溶液を、固体のカリウム t - ブトキシド (1 2 3 m g 、 1 . 1 m m o l) で処理し、(予め加熱しておいた油浴中) 8 5 で 3 時間加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で数回洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をシリカゲルカラム (7 5 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) 上でクロマトグラフィーにかけると、C 3 2 . 2 (1 8 0 m g) が得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 9 9 分、(M + H) ⁺ = 3 8 4 . 3 7 。

【 0 6 0 7】

10

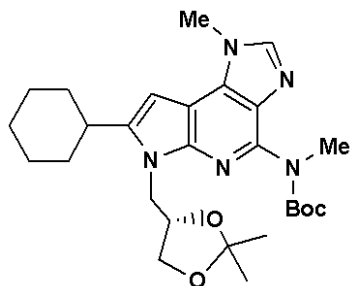
20

30

40

50

C 3 2 . 3 : (S) - t e r t - ブチル 7 - シクロヘキシル - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート
【化 4 0 5】



10

C 3 2 . 3

C 3 2 . 2 (1 8 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) の D M F (5 m l) 溶液を、 Cs_2CO_3 (4 5 0 m g 、 1 . 3 8 m m o l) および (R) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (4 0 0 m g 、 1 . 4 m m o l) で処理し、油浴中 9 5 ° で 8 時間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。抽出物を水で洗浄し、濃縮し、酢酸エチルで溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 3 2 . 3 (1 3 0 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 3 . 4 8 分、 $(M+H)^+ = 498.42$ 。

20

【 0 6 0 8 】

C 3 2 : (S) - 3 - (7 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H) - イル) プロパン - 1 , 2 - ジオール

C 3 2 . 3 (1 3 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m l) 溶液を T F A (6 m l) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。残渣を飽和 $NaHCO_3$ で処理し、 CH_2Cl_2 に抽出した。溶媒を真空下に蒸発させ、5 % NH_4OH / $MeOH$ / CH_2Cl_2 で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 3 2 (8 0 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 4 7 分、 $(M+H)^+ = 358.37$ 。

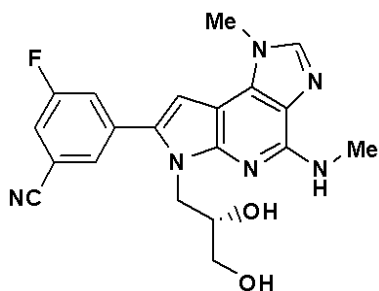
30

【 0 6 0 9 】

(実施例 C 3 3)

(S) - 3 - (6 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

【化 4 0 6】

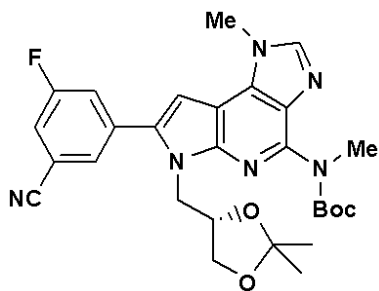


40

C 3 3

C 3 3 . 1 : (S) - t e r t - ブチル 7 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 4 0 7】



C 3 3 . 1

10

C 1 . 5 (1 5 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) の D M F (5 m l) 溶液を、 Cs_2CO_3 (4 5 0 m g 、 1 . 3 8 m m o l) および (R) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (3 1 0 m g 、 1 . 1 m m o l) で処理し、油浴中 9 5 ° で 8 時間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。抽出物を水で洗浄し、濃縮し、75% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 3 3 . 1 (1 8 0 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 3 . 2 4 分、 $(M+H)^+ = 535.27$ 。

【 0 6 1 0】

C 3 3 : (S) - 3 - (6 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

20

C 3 3 . 1 (1 6 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m l) 溶液を TFA (6 m l) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、回転蒸発器で濃縮した。残渣を飽和 $NaHCO_3$ で処理し、 CH_2Cl_2 に抽出した。溶媒を真空下に蒸発させ、 NH_4OH / MeOH / CH_2Cl_2 (0 . 5 : 4 . 5 : 9 5) で溶離するシリカゲル上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、C 3 3 (9 0 m g) が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 1 6 分、 $(M+H)^+ = 395.27$ 。キラル HPLC 保持時間 : 6 . 9 7 分。キラル HPLC 条件 : カラム : Chiralpak AD 2 5 0 × 4 . 6 m m I D 、 1 0 μ m ; 移動相 : Hex / MeOH / IPA / DEA = 3 0 : 3 5 : 3 5 : 0 . 1 ; 流速 : 1 . 0 m l / 分 ; UV 検出 : 2 2 0 n m 。 1H NMR, 500 MHz, $CDCl_3$: 7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.73 (bs, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.19 (d, J = 5 Hz, 3H), 1.61 (bs, 3H)。

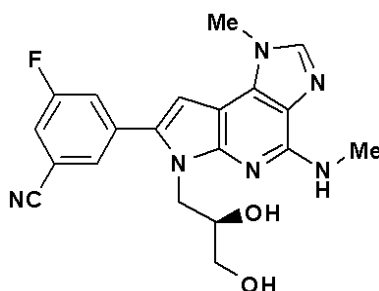
30

【 0 6 1 1】

(実施例 C 3 4)

(R) - 3 - (6 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

【化 4 0 8】



C 3 4

40

(S) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネートを使用した以外は、実施例 C 3 3 について記載した手順を用いてこれ

50

が得られ、C 3 4 が黄色固体として得られた。LCMS B : 保持時間 2 . 1 6 分、 $(M + H)^+ = 395 . 28$ 。キラルHPLC 保持時間 : 5 . 5 2 分。キラルHPLC 条件 : カラム : Chiralpak AD 250 x 4 . 6 mm ID、10 μ m ; 移動相 : Hex / MeOH / IPA / DEA = 30 : 35 : 35 : 0 . 1 ; 流速 : 1 . 0 ml / 分 ; UV 検出 : 220 nm。

【0612】

C 3 3 および C 3 4 の代替調製例

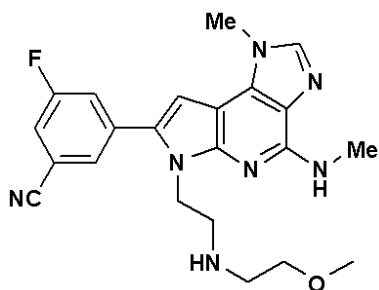
C 8 . 2 (20 mg、0 . 04 mmol) をキラル分割 (Chiralpak AD 500 x 20 mm ID ; 10 μ m、Hex / EtOH、/ IPA / DEA = 82 : 9 : 9 : 0 . 1 ; 25 ml / 分) に供すると、Boc 保護化生成物が得られた。CH₂Cl₂ (0 . 25 ml) に溶解し、0 ~ 5 で TFA (0 . 25 ml) を滴下添加した。反応混合物を室温に加温し、10 分間攪拌し、濃縮すると、C 3 3 (8 mg、78%) が得られた。HPLC : 85%、保持時間 : 2 . 115 分 (条件 B)。キラルHPLC : > 99 . 9% ee。保持時間 : 5 . 577 分 (Chiralpak AD 10 μ m 4 . 6 x 250 mm ; Hex / MeOH / IPA / DEA = 30 : 37 . 5 : 37 . 5 : 0 . 1 ; 1 . 0 ml / 分)。LC / MS $(M + H)^+ = 395$ 、¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.12 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 7.67 (1 H, d, J=9.16 Hz), 7.49 (1 H, d, J=7.12 Hz), 6.94 (1 H, s), 4.42 (1 H, d, J=12.21 Hz), 4.09 - 4.20 (1 H, m), 3.99 - 4.07 (4 H, m), 3.45 - 3.56 (1 H, m), 3.38 (1 H, dd, J=11.19, 6.61 Hz), 3.08 (3 H, s) および C34 HPLC : 85%、保持時間 : 2 . 113 分 (条件 B)。キラルHPLC : 90% ee。保持時間 : 7 . 394 分 (Chiralpak AD 10 μ m 4 . 6 x 250 mm ; Hex / MeOH / IPA / DEA = 30 : 37 . 5 : 37 . 5 : 0 . 1 ; 1 . 0 ml / 分)。LC / MS $(M + H)^+ = 395$ 、¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.11 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 7.67 (1 H, d, J=8.65 Hz), 7.49 (1 H, d, J=11.70 Hz), 6.94 (1 H, s), 4.42 (1 H, d, J=12.21 Hz), 4.13 (1 H, d, J=11.19 Hz), 3.99 - 4.07 (4 H, m), 3.51 (1 H, d, J=13.23 Hz), 3.37 (1 H, s), 3.08 (3 H, s)。

【0613】

(実施例 C 3 5)

3 - フルオロ - 5 - (6 - (2 - (2 - メトキシエチルアミノ)エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 7 - イル) ベンゾニトリル

【化 409】



C 3 5

実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B : 保持時間 1 . 96 分、 $(M + H)^+ = 422 . 35$ 。¹H NMR, 500 MHz, CDCl₃: 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (dm, 1H), 7.29 (dm, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.46 (t, J=6 Hz, 2H), 4.01 (s, 3 H), 3.41 (t, J=5 Hz, 2H), 3.20 (d, J=5 Hz, 3H), 3.08 (t, J=6 Hz, 2H), 2.74 (t, J=5 Hz, 2H)。

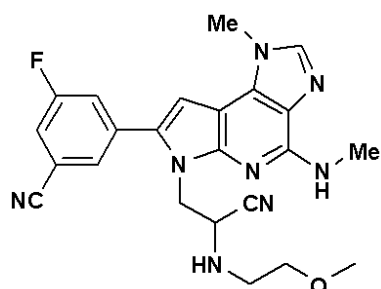
【0614】

(実施例 C 3 6)

3 - (6 - (2 - シアノ - 2 - (2 - メトキシエチルアミノ)エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b]

ピリジン - 7 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

【化 4 1 0】



C 3 6

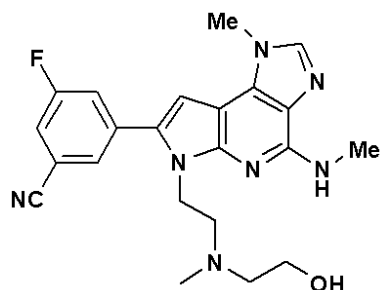
実施例 C 9 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれ得られた。L C M S B : 保持時間 2 . 4 1 分、 $(M + H)^+ = 447.27$ 。 1H NMR, 500 MHz, $CDCl_3$: 7.66 (bs, 2H), 7.55 (dm, 1H), 7.344 (dm, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.57 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (m, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.75 (m, 1H).

【 0 6 1 5】

(実施例 C 3 7)

3 - フルオロ - 5 - (6 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b]

【化 4 1 1】



C 3 7

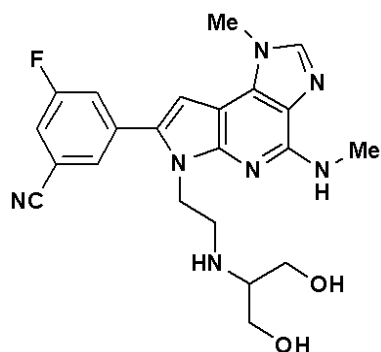
実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれ得られた。L C M S B : 保持時間 1 . 8 1 分、 $(M + H)^+ = 422.30$ 。

【 0 6 1 6】

(実施例 C 3 8)

3 - (6 - (2 - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルアミノ) エチル) - 1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b]

【化 4 1 2】



C 3 8

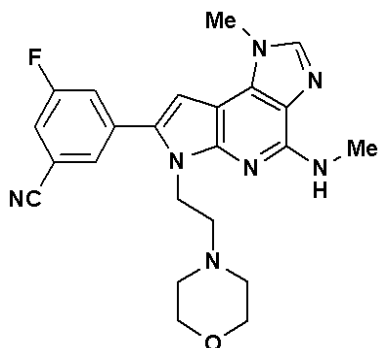
実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間 1.83 分、 $(M+H)^+ = 438.28$ 。

【0617】

(実施例 C 39)

3-フルオロ-5-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-6-(2-モルホリノエチル)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

【化413】



10

C 39

実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間 1.83 分、 $(M+H)^+ = 434.32$ 。

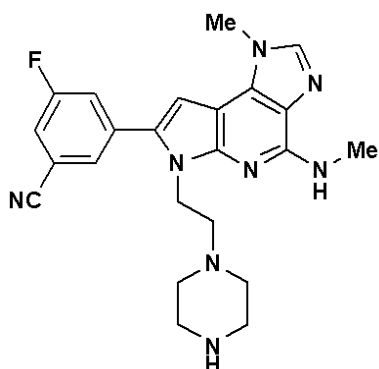
20

【0618】

(実施例 C 40)

3-フルオロ-5-(1-メチル-4-(メチルアミノ)-6-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

【化414】



30

C 40

実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間 2.00 分、 $(M+H)^+ = 433.33$ 。

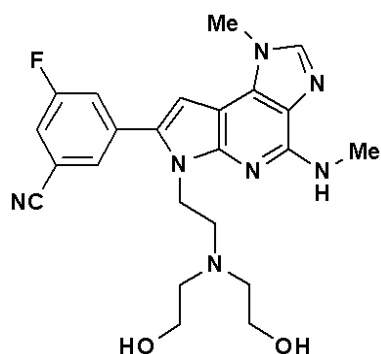
40

【0619】

(実施例 C 41)

3-(6-(2-(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

【化 4 1 5】



C 4 1

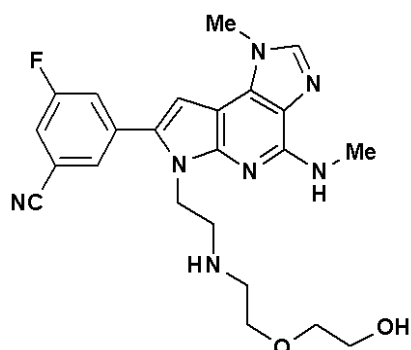
実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間 1.82 分、 $(M+H)^+ = 452.30$ 。

【0620】

(実施例 C 4 2)

3-フルオロ-5-(6-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミノ)エチル)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル

【化 4 1 6】



C 4 2

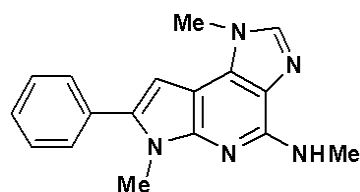
実施例 C 8 の合成について記載した手順を用い、黄色固体としてこれが得られた。LCMS B: 保持時間 1.88 分、 $(M+H)^+ = 452.33$ 。

【0621】

(実施例 C 4 3)

1,6-ジヒドロ-N,1,6-トリメチル-7-フェニル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

【化 4 1 7】



C 4 3

ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0 M の THF 溶液 0.11 mL、0.11 mmol)を、A 1.14 (20 mg、0.053 mmol)の DMF (0.70 mL)溶液に 0 で加えた。10 分後ヨードメタンを加え(16.2 μ L、0.053 mmol)、フラスコを封止し、0 で攪拌し、25 分間続けた。反応混合物を真空下に濃縮した。TFA を加え(2.0 mL)、続いて 50 で 35 分間加熱した。TFA を真空

10

20

30

40

50

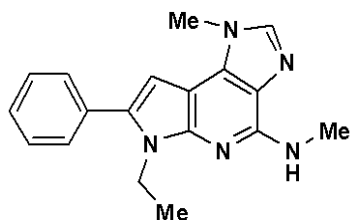
下に除去した。粗製の生成物を逆相分取 H P L C により精製し、エーテルで摩砕すると、C 4 3 (1 0 . 8 m g) が灰白色固体として得られた (1 . 0 T F A 塩と仮定して 5 0 %) 。 H P L C (C) : 9 5 . 0 % 、 保持時間 2 . 7 3 分、 L C / M S (M + H) ⁺ = 2 9 2 . 3 2 。

【 0 6 2 2 】

(実施例 C 4 4)

6 - エチル - 1 , 6 - ジヒドロ - N , 1 - ジメチル - 7 - フェニル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン

【 化 4 1 8 】



C 4 4

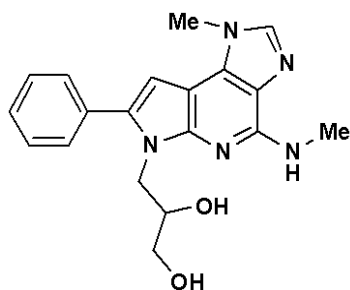
ナトリウムビス(トリメチル)アミド (1 . 0 M の T H F 溶液 0 . 1 0 m L 、 0 . 1 0 m m o l) を、 A 1 . 1 4 (1 5 . 0 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l) の D M F (0 . 6 0 m L) 溶液に A r 下 0 で加えた。 2 0 分後、ヨードエタンを加え (1 5 . 9 μ L 、 0 . 2 0 m m o l) 、室温で 5 0 分間攪拌をし続けた。 D M F を真空下に除去した。 T F A を加え (2 . 0 m L) 、反応混合物を 5 0 で 3 0 分間攪拌した。 T F A を真空下に除去した。粗製の生成物を逆相分取 H P L C により精製すると、 C 4 4 (1 3 . 2 m g) が淡緑色固体として得られ、これをエーテルに懸濁させ、簡潔に超音波処理し、濾取し、エーテルですすいだ。乾燥後、 C 4 4 (4 . 2 0 m g) が灰白色固体として得られた (1 . 0 T F A 塩と仮定して 2 1 %) 。 H P L C (C) : 9 6 . 1 % 、 保持時間 2 . 9 7 分、 L C / M S (M + H) ⁺ = 3 0 6 . 3 5 。

【 0 6 2 3 】

(実施例 C 4 5)

3 - [1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 7 - フェニルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H) - イル] - 1 , 2 - プロパンジオール

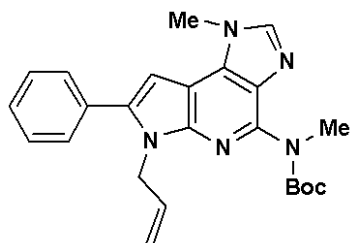
【 化 4 1 9 】



C 4 5

C 4 5 . 1 : t e r t - ブチル 6 - アリル - 1 - メチル - 7 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【化 4 2 0】



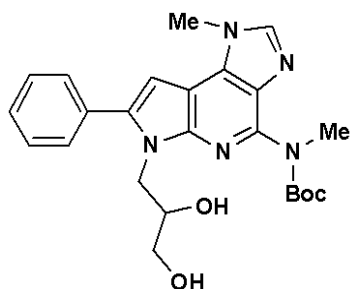
C 4 5 . 1

ナトリウムビス(トリメチル)アミド(1.0 MのTHF溶液0.81 mL、0.81 mmol)を、A1.14(0.17 g、0.045 mmol)のDMF(13.6 mL)溶液にAr下0 で加えた。20分後、臭化アリルを加え(0.16 mL、1.85 mmol)、室温で45分間攪拌をし続けた。反応物を飽和NH₄Cl水溶液(0.20 mL)でクエンチし、DMFを真空下に除去した。残渣を2:1のEtOAc:THF(40.0 mL)と水(10 mL)との間で分配した。分離した後、有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空下に濃縮すると、粘稠性黄褐色油0.22 gが得られた。EtOAc:ヘキサングラジエント、続いてEtOAc:MeOHで溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、C45.1(0.1345 g、72%)が固体として得られた。HPLC(C):92.3%、保持時間3.32分、LC/MS(M+H)⁺=418.4。

【0624】

C45.2:tert-ブチル6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-メチル-7-フェニル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル(メチル)カーバメート

【化 4 2 1】



C 4 5 . 2

C45.1(120.6 mg、0.29 mmol)、4-メチルモルホリン-N-オキシド(0.10 g、0.87 mmol)、およびOsO₄(2%水溶液0.24 mL)のTHF(3.26 mL)および水(0.60 mL)溶液を16時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を加え(2.0 mL)、反応混合物を30分間攪拌した。EtOAcおよび水を加え、分離後、水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を水(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空下に蒸発させると、C45.2(124.5 mg)が淡黄色固体(95%)として得られた。

【0625】

C45.3:3-[1-メチル-4-(メチルアミノ)-7-フェニルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-6(1H)-イル]-1,2-プロパンジオール

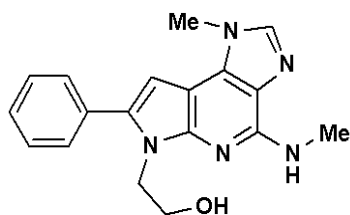
C45.2(10.0 mg、0.022 mmol)のTFA(1.0 mL)溶液を0から室温で25分間攪拌した。TFAを真空下に除去した。粗製の生成物をエーテルで摩砕すると、C45が淡黄褐色固体(5.0 mg、1.0 TFA塩と仮定して49%)として得られた。HPLC(C):93.5%、保持時間2.15分、LC/MS(M+H)⁺=352.35。

【 0 6 2 6 】

(実施例 C 4 6)

1 - メチル - 4 - (メチルアミノ) - 7 - フェニル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (1 H) - エタノール

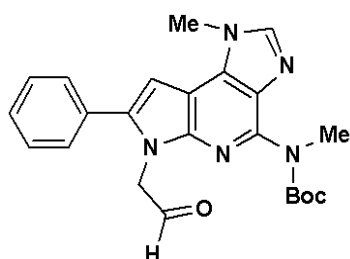
【 化 4 2 2 】



C 4 6

C 4 6 . 1 : tert - ブチルメチル (1 - メチル - 6 - (2 - オキシエチル) - 7 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) カーバメート

【 化 4 2 3 】



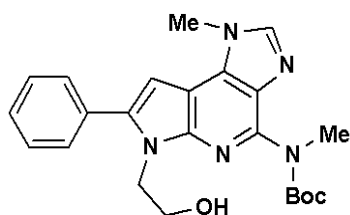
C 4 6 . 1

NaIO₄ (78 . 94 mg、0 . 37 mmol) の水 (1 . 25 mL) 溶液を、C 4 5 . 2 (0 . 11 g、0 . 246 mmol) のアセトン (4 . 85 mL) 溶液に 0 でゆっくり加えた。0 で 16 時間後、さらに NaIO₄ (26 . 31 mg、0 . 12 mmol) を、続いて数時間後同量を加えた。水 (1 . 25 mL)、アセトン (4 . 0 mL)、および MeOH (1 . 0 mL) を加え、室温で 2 日間攪拌をし続けた。反応混合物を水および EtOAc で希釈した。分離した後、水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空中に蒸発させると、粘稠性黄褐色油 0 . 12 g が得られた。80 : 20 エーテル : ヘキサンで摩砕すると、C 4 6 . 1 が灰白色固体 (61 . 6 mg、59 %) として得られた。HPLC (C) : 93 . 4 %、保持時間 2 . 86 分、LC / MS (M + H)⁺ = 420 . 40。

【 0 6 2 7 】

C 4 6 . 2 : tert - ブチル 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 7 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル (メチル) カーバメート

【 化 4 2 4 】



C 4 6 . 2

水素化ホウ素ナトリウム (8 . 9 mg、0 . 24 mmol) を、C 4 6 . 1 (25 . 0 mg、0 . 06 mmol) の EtOH (3 . 0 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 1 . 25 時間攪拌した。EtOH を真空中に除去した。H₂ ガスの発生が止まるまで飽和 KHSO₄ 水溶液を攪拌しながら 0 でゆっくり加えた。数分後、NaHCO₃ を pH 8 . 5 に

10

20

30

40

50

るまで0 でゆっくり加えた。EtOAcを加えた。分離後、EtOAc層を水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、真空下に蒸発させると、C46.2(20.6mg)が油性固体(81%)として得られた。HPLC(C): 93.4%、保持時間2.77分、LC/MS($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 422.41

【0628】

C46.3: 1-メチル-4-(メチルアミノ)-7-フェニル-イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-6(1H)-エタノール

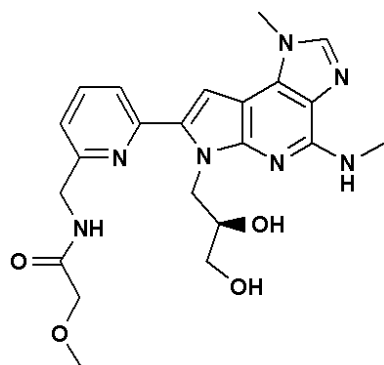
TFA(1.5mL)を0 でC46.2(20.6mg)に加えた。氷浴を除去し、反応混合物を20分間攪拌した。TFAを真空下に除去し、粗製の生成物を70:30エーテル:ヘキサンで摩砕すると、C46(15.90mg)が白色固体(1.0TFA塩と仮定して75%)として得られた。HPLC(C): 95.0%、保持時間2.35分、LC/MS($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 322.3。

【0629】

(実施例C47)

(R)-N-((6-(6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メトキシアセトアミド

【化425】



C47

A228.5(50mg、0.104mmol)のDMF(1mL)溶液に、室温でtBuOK/THF(1M、0.136mL、0.136mmol)を加え、続いて5分後(S)-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート(90mg、0.392mmol)を一度に加えた。反応物を攪拌しながら60 に終夜加熱した。水(0.1mL)を加えて反応物をクエンチし、窒素気流下溶液をほぼ蒸発乾固し、次いでメタノールに溶解し、分取逆相HPLCにより精製すると、トシル出発物と共に保護化と脱保護化生成物との混合物が得られた。混合物を室温で5分間無溶媒でトリフルオロ酢酸と処理し、次いで蒸発乾固した。残渣をメタノールに溶解し、分取逆相HPLCにより精製し、続いて蒸発させ、得られた残渣をSCXカラム(1Nの NH_3 /MeOHで溶離)で精製すると、C47が黄色固体(4.9mg)として得られた。化合物はHPLC保持時間=2.08分(カラム: Chromolith Sp 40
eed ROD 4.6 x 50mm - 4分; 溶媒A = 10% MeOH、90% H_2O 、および0.2% H_3PO_4 ; 溶媒B = 90% MeOH、10% H_2O 、および0.2% H_3PO_4)およびLC/MS $\text{M} + \text{H}^+$ = 454.2を有していた

【0630】

実施例C47の方法と同様の方法で、表C1に記載した実施例を調製した。

【0631】

【表 3 3】

表 C 1

実施例	R	名称	HPLC保持(分)	MS報告値
C48		(S)-N-((6-(6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メトキシアセトアミド	2.08	454.2
C49		N-((6-(6-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メトキシアセトアミド	2.05	424.3
C50		N-((6-(6-アリル-1-メチル-4-(メチルアミノ)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メトキシアセトアミド	2.54	420.3
C51		6-アリル-7-(6-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-N,1-ジメチル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン	1.83	348.3

【0632】

有用性

本明細書の化合物は、I K K 阻害剤である。したがって、式 (I) の化合物は、N F - B 活性の減少が有益であろう症状を治療する有用性を有する。このような症状には、I K K を介する細胞内シグナル伝達の結果としてサイトカイン濃度が調節される疾患または障害が含まれ、特にサイトカイン I L - 1、I L - 4、I L - 8、および T N F - の過剰生成と関連する疾患が含まれる。本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、病状および/もしくはその兆候に対処する対応法ならびに/または予防法、例えば疾患もしくは障害の発症を阻害または遅らせ、兆候もしくは病状の完全もしくは部分的な緩和を達成し、ならびに/あるいは疾患および/もしくはその兆候を軽減し、和らげ、または治癒するように設計された方法を包含する。本明細書において「I K K」阻害が参照された場合、これは I K K - 2 および I K K - 1 の一方または両方が阻害されることを意味する。

【0633】

I K K 阻害剤としてのその活性を考慮すると、式 (I) の化合物は、炎症性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、増殖性障害、血管形成障害、感染症、神経変性疾患、ウイル

10

20

30

40

50

ス性疾患、および虚血再灌流症状を治療するのに有用である。

【0634】

より詳細には、これらの化合物は、それだけに限らないが、関節炎（例えば、関節リウマチ、ライム病関節炎、変形性関節炎、外傷性関節炎、風疹関節炎、乾癬性関節炎、痛風性関節炎、および他の関節炎症状）、糸球体腎炎、膵臓炎（急性または慢性）、糖尿病、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、結膜炎、再生不良性貧血、血小板減少症、胃炎、慢性甲状腺炎、慢性活動性肝炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、（感染症、癌、または心疾患に続くカヘキシーを含んだ）カヘキシー、歯周病、アルツハイマー病、パーキンソン病、ケロイド形成、肺サルコイドーシス、重症筋無力症、内毒素によって誘発される炎症性反応、ライター症候群、痛風、滑膜炎、強い好中球浸潤に特徴付けられる疾患、強直性脊椎炎、インフルエンザ、脳マラリア、ケイ肺症、骨吸収疾患、発熱、感染症による筋肉痛、骨粗鬆症、多発性骨髄腫に関連する骨の障害、外傷に起因する神経変性疾患、および外傷性脳損傷が挙げられる炎症性疾患を治療するために使用することができる。

10

【0635】

これらの化合物は、急性または慢性の移植片対宿主反応（例えば、膵島同種異系移植）、急性または慢性の移植片拒絶（例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓、骨髄、角膜、小腸、皮膚の同種異系移植、皮膚同種移植、異種移植、および/またはこのような器官由来の細胞）、ならびにそれだけに限らないが、瘢痕組織形成、湿疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、じんま疹、強皮症、強皮症、および乾癬が挙げられる皮膚症状の治療するためにも使用し得る。本発明の化合物は、喘息、急性呼吸窮迫症候群、枯草熱、アレルギー性鼻炎、および慢性閉塞性肺疾患などの任意の慢性肺炎症性疾患を含めた、アレルギーならびに呼吸状態を治療するためにも使用し得る。これらの化合物はさらに、喘息およびアレルギーにおけるステロイド耐性の治療に使用し得る。

20

【0636】

さらに、これらの化合物は、それだけに限らないが、全身性エリトマトーデス、アジソン病、（自己免疫多腺性症候群としても知られている）自己免疫多腺性疾患、およびグレーブス病が挙げられる、自己免疫性疾患と関連する炎症の治療に使用し得る。本発明の化合物は、敗血症、敗血症性ショック、細菌性赤痢、およびヘリコバクターピロリなどの感染症に使用し得る。

30

【0637】

これらの化合物は、単純疱疹1型（HSV-1）、単純疱疹2型（HSV-2）、サイトメガロウイルス、エプスタイン-バー、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、（A型肝炎、B型肝炎、およびC型肝炎を含めた）急性肝炎感染症、HIV感染症およびCMV網膜炎、AIDS/AARCまたは悪性腫瘍、およびヘルペスを含めたウイルス性疾患の治療に使用することができる。

【0638】

これらの化合物は、固形腫瘍、眼球血管新生、および幼児血管腫を含めた血管形成障害の治療にも使用し得る。

【0639】

さらに、これらの化合物は、ループス、多発性硬化症、アルツハイマー病、カヘキシー、ホジキン病、脳卒中、糖尿病、骨粗鬆症、変形性関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、アテローム性動脈硬化、再狭窄、糸球体腎炎；感染およびAIDSを含めた特定のウイルス感染に関連する炎症；成人呼吸促迫症候群、毛細血管拡張性運動失調症を治療するために使用することができる。

40

【0640】

さらに、IKK阻害剤は、シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）とも称されるプロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ-2（PGHS-2）などの誘導性の炎症誘発性タンパク質の発現を阻害し得る。したがって、本発明の化合物によって治療し得るさらなる症状には、浮腫、痛覚欠如、ならびに神経筋痛、頭痛、癌または手術が原因の

50

疼痛、歯痛および関節炎の痛みなどの疼痛が挙げられる。そのC O X - 2 阻害活性を考慮すると、本発明の化合物は、これらだけに限定されないが上皮癌および腺癌を含めた癌の治療にも使用し得る。

【 0 6 4 1 】

さらに、I K K (+ / -) マウスが高脂肪食を与えられる場合は、インスリン濃度が下がり、血糖値が下がる。したがって本発明の化合物は、(インスリン非依存性糖尿病としても知られる) 2 型糖尿病の治療に有用である。

【 0 6 4 2 】

さらに、これらの化合物は、血管閉塞、脳梗塞、脳卒中、および(脳血管障害および一過性脳虚血発作を含めた) 関連する脳血管性疾患に起因する虚血を含めた虚血を治療するのに有用である。したがって、これらの化合物は、心筋梗塞、冠動脈疾患、非Q波M I、うっ血性心不全、心室性肥大、心不整脈、不安定狭心症、慢性安定狭心症、プリンツメタル型狭心症、高血圧、間欠性跛行、無症候性虚血、心肥大、および末梢閉塞性動脈疾患(例えば、末梢動脈疾患、危険な足の虚血、切断の予防、およびM I、脳卒中または死などの心血管疾患罹病の予防、) の治療に使用し得る。

【 0 6 4 3 】

さらに、虚血治療におけるその活性を考慮すると、これらの化合物は、下記((心房細動、あるいは心室または大動脈の壁側血栓に起因するものを含めた) 血栓塞栓性脳卒中、(深部静脈血栓症を含めた) 静脈血栓症、動脈血栓症、脳血栓症、肺塞栓症、脳塞栓症、血栓形成傾向(例えば、第V因子ライデン変異、およびホモシスチン血症)、凝固症候群および凝固障害(例えば、播種性血管内凝固)、(例えば、内因的または外因的に誘発された動脈損傷に続く) 再狭窄、心房細胞、および(拡張型心筋症および心不全を含めた) 心室拡大) の1種または複数に関連および/または起因する、血栓症、アテローム性動脈硬化、末梢動脈疾患、および血栓性もしくは血栓塞栓性の兆候または結果に起因する、兆候または結果の治療に有用であり得る。本発明の化合物は、アテローム動脈硬化性の血管性疾患、アテローム動脈硬化性プラーク破綻、アテローム動脈硬化性プラーク形成、移植アテローム性動脈硬化症、および血管リモデリングアテローム性動脈硬化症などの、アテローム性動脈硬化の疾患および障害の兆候または結果の治療にも使用し得る。本発明の化合物はさらに、癌、手術、炎症、全身感染、人工表面(スtent、血液酸素付加装置、シャント、脈管アクセスポート、血管移植片、人工弁など)、経皮的冠動脈形成術(P T C A) などの心臓インターベンション、不働、薬物療法(経口避妊薬、ホルモン補充療法、およびヘパリンなど)、妊娠および胎児喪失、ならびに網膜症、腎症、および神経障害を含めた糖尿病性合併症に関連する血栓性もしくは血栓塞栓性の症状の兆候または結果の治療に使用し得る。

【 0 6 4 4 】

これらの化合物は、組織の保全、例えば、臓器移植および手術の処置に関連する組織の保全に使用し得る。これらの化合物は、虚血症状と関連する他の組織もしくは筋肉の疾患または障害を治療するために、ならびに/あるいは組織および筋肉の強度または安定性を高めるために使用し得る。例えば、これらの化合物は、筋細胞傷害および壊死を治療するために、ならびに/あるいは運動選手の成績を向上させるために使用し得る。

【 0 6 4 5 】

本発明の化合物で治療することができるさらなる疾患および障害には、過敏性腸症候群、白血病、脳梗塞、脳浮腫などの脳虚血と関連するC N S 障害、ならびに平滑筋細胞、メサングウム細胞、および線維芽細胞の増殖と関連する疾患が挙げられる。このような疾患には、腎線維症、肝線維症、前立腺肥大症、および肺線維症が挙げられる。

【 0 6 4 6 】

これらの化合物は、それだけに限らないが、ウマ伝染性貧血ウイルス、あるいはネコ免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、およびイヌ免疫不全ウイルスを含めたレトロウイルス感染が挙げられる、レンチウイルス感染などの家畜のウイルス感染の治療にも使用し得る。

10

20

30

40

50

【 0 6 4 7 】

これらの化合物は、固形腫瘍、リンパ腫および白血病などの癌ならびに腫瘍、特に、乳癌、前立腺癌、およびホジキンリンパ腫の治療における腫瘍疾患の治療にも使用し得る。

【 0 6 4 8 】

さらに、本発明は、哺乳動物の高増殖性障害の治療における、式 I の化合物の医薬組成物、またはその医薬として許容される塩もしくは水和物、および医薬として許容される担体に関する。特に、前記医薬組成物は、I K K と関連する、原発および再発の固形または液体のこれらの腫瘍、特に、増殖および拡散のために I K K に大幅に依存する腫瘍、例えば、造血器腫瘍、ならびに膀胱、扁平上皮細胞、頭部、結腸直腸、食道、婦人科（卵巣など）、脾臓、胸、前立腺、肺、外陰部、皮膚、脳、尿生殖路、リンパ系（甲状腺など）、胃、喉頭および肺の癌を含めた腫瘍の増殖を阻害することが期待されている。

10

【 0 6 4 9 】

さらに具体的には、式 I の化合物は、（これらだけに限らないが）下記を含めた種々の癌の治療に有用である。

- 膀胱、胸、結腸、腎臓、肝臓、小細胞肺癌を含めた肺、食道、胆嚢、卵巣、脾臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺、および扁平上皮癌を含めた皮膚の癌腫を含めた癌腫、
- 黒色腫を含めた皮膚の腫瘍、
- 白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫およびパーケットリンパ腫を含めた、リンパ球系列の腫瘍を含めた造血器腫瘍、
- 急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病を含めた、骨髄細胞系列の造血器腫瘍、
- 多発性骨髄腫などの形質細胞系列の腫瘍を含めた造血器腫瘍、
- 線維肉腫および横紋筋肉腫を含めた、間葉起源の腫瘍、
- 星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫を含めた、中枢および末梢神経系の腫瘍、ならびに
- 黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌およびカボジ肉腫を含めた、他の腫瘍。

20

【 0 6 5 0 】

さらに、式 I の化合物は、下記の癌の治療に有用である。

30

【 0 6 5 1 】

乳癌および他の癌：Hu, M C-TおよびHung, MC. 「Role of IκB kinase in tumorigenesis」Future Oncology(2005)1(1)、67-78

【 0 6 5 2 】

結腸、肺、および他の癌：Jun-Li Luo、Hideaki Kamata、およびMichael Karin. 「IKK/NF- B signaling:balancing life and death-a new approach to cancer therapy」J Clin Invest. 2005 115(10):2625-2632

【 0 6 5 3 】

結腸、肺、胃、食道、卵巣および他の癌：Michael Karin¹ & Florian R.Greten² 「NF- B: LINKING INFLAMMATION AND IMMUNITY TO CANCER DEVELOPMENT AND PROGRESSION」Nature Reviews Immunology 5、749-759(2005)

40

【 0 6 5 4 】

肺、脾臓、結腸および他の癌：Greten FR、Karin M. 「The IKK/NF-kappaB activation pathway-a target for prevention and treatment of cancer. 」Cancer Lett. 2004; 206(2): 193-9

【 0 6 5 5 】

多発性骨髄腫：Hideshima T、Chauhan D、Richardson P、Mitsiades C、Mitsiades N、Hayashi T、Munshi N、Dang L、Castro A、Palombella V、Adams J、Anderson KC. 「NF-kappa B as a therapeutic target in multiple myeloma. 」J Biol Chem. 2002;277(19):16639-47

50

【 0 6 5 6 】

リンパ腫 : Lam LT、Davis RE、Pierce J、Hepperle M、Xu Y、Hottelet M、Nong Y、Wen D、Adams J、Dang L、Staudt LM. 「Small molecule inhibitors of I kappa B kinase are selectively toxic for subgroups of diffuse large B-cell lymphoma defined by gene expression profiling.」 Clin Cancer Res. 2005;11(1):28-40

【 0 6 5 7 】

黒色腫 : Burke JR. 「Targeting I kappa B kinase for the treatment of inflammatory and other disorders.」 Curr Opin Drug Discov Devel. 2003;6(5):720-8および印刷中の論文 : Jinming Yang、Katayoun I. Amiri、James R. Burke、Johannes A. Schmid、および Ann Richmond. 「BMS-345541 Targets I kappa B Kinase to Induce Apoptosis in Melanoma: Involvement of Nuclear Factor-kappaB and Mitochondria Pathways.」 Clin. Cancer Res.、(印刷中) : 上記の参照は、参照により本明細書に組み込まれている。

【 0 6 5 8 】

式 I の化合物は、アポトーシスを誘発または阻害し得る。アポトーシス反応は、種々のヒト疾患において異常となる。式 I の化合物は、アポトーシスのモジュレーターとして、癌（それだけに限らないが、先に述べたような種類の癌が挙げられる）、ウイルス感染（それだけに限らないが、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタインバーウイルス、シンドビスウイルスおよびアデノウイルスが挙げられる）、HIV に感染した個人の AIDS 発症の予防、自己免疫性疾患（それだけに限らないが、全身性エリテマトーデス、自己免疫性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫性真性糖尿病が挙げられる）、神経変性障害（それだけに限らないが、アルツハイマー病、AIDS に関連する痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性症が挙げられる）、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血；心筋梗塞、脳卒中および再灌流傷害と関連する虚血性障害；不整脈、アテローム性動脈硬化、毒素が誘発するまたはアルコールに関連する肝臓病、血液病（それだけに限らないが、慢性貧血および再生不良性貧血が挙げられる）、筋骨格系の変性疾患（それだけに限らないが、骨粗鬆症および関節炎が挙げられる）アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎臓疾患および癌疼痛の治療において有用であろう。

【 0 6 5 9 】

式 I の化合物は、黒色腫、および多発性骨髄腫などの、高頻度の I K K キナーゼ活性を有する腫瘍の治療に特に有用である。本発明の化合物の組成物（または組合せ）を投与することによって、哺乳動物宿主の腫瘍発生が減少する。

【 0 6 6 0 】

医薬として許容される担体および抗癌剤または細胞毒性剤と組み合わせた式 I の化合物を含む医薬組成物も提供される。他の実施形態では、前記抗癌剤または細胞毒性剤は、リノマイド、インテグリン $\alpha_v \beta_3$ 機能の阻害剤、アンギオスタチン、ラゾキシシン、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、酢酸メゲストロール、アナストロゾール、レトラゾール、ボラゾール、エキセメスタン、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、フィナステリド、メタロプロテインナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤、増殖因子抗体、Avastin（登録商標）およびErbix（登録商標）などの増殖因子レセプター抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、メソトレキセート、5-フルオロウラシル、プリン、アデノシンアナログ、シトシンアラビノシド、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロランブシル、ブーサルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテファン、ビンクリスチン、Taxol（登録商標）、Taxotere（登録商標）、エポチロンアナログ、ディスコデルモリドアナログ、エレウセロピンアナログ、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、およびフラボピリドールからなる群から選択される。

【 0 6 6 1 】

内科的腫瘍学の分野においては、癌を有する各患者を治療するために様々な治療形態の組合せを用いることが通常の診療である。本明細書で上記において定義した抗増殖性、抗血管新生および／または血管透過性減少の治療以外に、内科的腫瘍学におけるこのような合同治療の他の構成要素は、手術、放射線療法または化学療法であり得る。このような化学療法は、治療剤の３種類の主たるカテゴリーをカバーすることができる。

１：ＶＥＧＦまたは関連するキナーゼ（ＦＬＴまたはＫＤＲなど）の阻害剤、リノマイド、血管新生をブロックする抗体、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 機能の阻害剤、アンギオスタチン、ラゾキシシンなどの血管形成阻害剤

２：抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン）、プロゲストゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマトラーゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトラゾール、ボラゾール、エキセメスタン）、抗ホルモン、抗プロゲストゲン、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン）、ＬＨＲＨアゴニストおよびアンタゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド）、テストステロン５ α -ジヒドロレダクターゼの阻害剤（例えば、フィナステリド）、ファルネシル転移酵素阻害剤、抗浸潤剤（例えば、マリマスタットなどのメタロプロテイナーゼ阻害剤、およびウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤）および増殖因子機能阻害剤（このような増殖因子には、例えば、ＥＧＦ、ＦＧＦ、血小板由来増殖因子および肝細胞増殖因子が含まれ、このような阻害剤には、増殖因子抗体、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）およびＥｒｂｉｔｕｘ（登録商標）などの増殖因子受容体抗体、チロシンキナーゼ阻害剤ならびにセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤が含まれる）などの細胞分裂阻害剤

３：代謝アンタゴニスト（例えば、メソトレキセートなどの葉酸代謝アンタゴニスト、５-フルオロウラシル、プリンおよびアデノシンアナログなどのフロロピリミジン、シトシンアラビノシド）；インターカレートした抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシンおよびイダルビシンなどのアントラサイクリン；マイトマイシン-Ｃ、ダクチノマイシン、ミトラマイシン）；白金誘導体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロランブシル、ブーサルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテファン）；有糸分裂阻害剤（例えば、ピンクリスチンなどのピンカルカロイド、およびＴａｘｏｌ（登録商標）、Ｔａｘｏｔｅｒ（登録商標）などのタキソイド、ならびにエポチロンアナログ、ディスコデルモリドアナログ、およびエレウセロピンアナログなどのより新しい微小管阻害剤）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシドなどのエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン）；細胞周期阻害剤（例えば、フラボピリドール）などの、内科的腫瘍学において使用される抗増殖性／抗悪性腫瘍薬およびこれらの組合せ

【 0 6 6 2 】

少なくとも１種類の式Ⅰの化合物またはその塩の有効量を、それを必要としている対象に投与することを含む、このような症状を治療するための方法が本明細書において提供される。本明細書に記載するものなどの他の治療剤を、式Ⅰの化合物と組み合わせて使用し得る。本発明の方法において、このような他の治療剤は、本発明の化合物の投与の前、同時、または後に投与し得る。

【 0 6 6 3 】

「ＩＫＫに関連する症状」または「ＩＫＫに関連する疾患または障害」という用語が本明細書において使用される場合、各々は上記で詳細に繰り返してきたように明らかにした症状、ならびにＩＫＫキナーゼ活性によって調節される任意の他の症状のすべてを包含することを意図している。

【 0 6 6 4 】

本開示は、少なくとも１種類の式（Ⅰ）の化合物、あるいは医薬として許容されるその塩、水和物、またはプロドラッグの有効量を、それを必要としている対象に投与すること

10

20

30

40

50

を含む、このような症状を治療するための方法を提供する。I K Kキナーゼに関連する症状を治療する方法は、式(I)の化合物単独、またはお互いに、ならびに/または抗炎症剤、抗生物質、抗ウイルス剤、抗酸化剤、コレステロール/脂質降下薬、抗増殖剤を含めた制癌剤、および虚血を治療するための作用剤などの他の適切な治療剤と組み合わせて投与することを含むことができる。

【0665】

本発明の化合物と共に使用し得る適切な他の抗炎症剤の例には、アスピリン、クロモリン、ネドクロミル、テオフィリン、ジレウトン、ザフィルルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、インドメタシン、およびリボキシゲナーゼ阻害剤；非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)(イブプロフェンおよびナプロキセンなど)；TNF-阻害剤(テニダブおよびラパマイシンまたはそれらの誘導体など)、またはTNF-アンタゴニスト(例えば、インフリキシマブ、エンブレル、D2E7、OR1384)、サイトカインモジュレーター(例えば、TNF-転換酵素[TACE]阻害剤、インターロイキン-1変換酵素(ICE)阻害剤、インターロイキン-1受容体アンタゴニスト)、プレドニゾン、デキサメタゾン、Enbrel(登録商標)、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(すなわち、Naproxen(登録商標)、Celebrex(登録商標)、またはVioxx(登録商標)などのCOX-1および/またはCOX-2阻害剤)、CTLA4-Igアゴニスト/アンタゴニスト(LEA29Y)、CD40リガンドアンタゴニスト、IMPDH阻害剤(ミコフェノール酸[Celelcept(登録商標)]およびVX-497など)、インテグリンアンタゴニスト、-4-7インテグリンアンタゴニスト、細胞接着阻害剤、インターフェロンアンタゴニスト、ICAM-1、プロスタグランジン合成阻害剤、ブデソニド、クロファジミン、CNI-1493、CD4アンタゴニスト(例えば、プリリキシマブ)、他のp38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害剤、タンパク質チロシンキナーゼ(PTK)阻害剤、過敏性腸症候群の治療のための療法(例えば、米国特許第6,184,231(B1)号に開示されているものなどのZelmac(登録商標)、Zelnorm(登録商標)、およびMaxi-K(登録商標)開口薬)、副腎皮質ステロイド(ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、フルニソリド、デキサメタゾン、プレドニゾン、およびデキサメタゾンなど)；分離ステロイド；ケモカイン受容体モジュレーター(CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、およびCXCR2受容体アンタゴニストを含めた)；分泌性および細胞質ホスホリパーゼA2阻害剤、VLA4アンタゴニスト、グルココルチコイド、サリチラート、一酸化窒素、および他の免疫抑制剤；およびデオキシスペルグアリン(DSG)などの核転座阻害剤が含まれる。

【0666】

疼痛を治療するために、本発明の化合物は、アスピリン、NSAIDと、あるいはブスピロン、スマトリプタン、エレクトリプタンまたはリザトリプタンなどの5-HT1受容体作用薬と、あるいはオピオイド(例えば、モルヒネ、コデイン、ヒドロモルフォン)と組み合わせて使用し得る。

【0667】

本発明の化合物と共に使用し得る適切な抗糖尿病薬の例には、インスリン(Humalog(登録商標)などの短時間作用型インスリン、NPH、レンテなどのレギュラー、中時間作用型インスリン、およびウルトラレンテまたはグラルギン(Lantus(登録商標)などの長時間作用型インスリンを含めた、ブタまたは組換えヒト起源)；グリブライドおよびグリピジドなどのスルホニル尿素；レパグリニドおよびナテグリニドなどの分泌促進物質；ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンなどのペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(PPAR)アゴニスト、ならびにムリグリタザール(murigliitazar)などの混合PPAR/デュアルアゴニスト；メトホルミンなどのビグアナイド、ならびにアカルボースおよびミグリトールなどのグルコシダーゼ阻害剤、PPAR-アゴニスト、SGLT2阻害剤、2000年3月6日に出版され、本譲受人に譲渡された米国特許出願第09/519,079号において開示されたものなどの脂肪酸結合タンパク質(aP2)の阻害

10

20

30

40

50

剤、グルカゴン様ペプチド - 1 (G L P - 1)、グルカゴンホスホリラーゼ、およびジペプチジルペプチダーゼ I V (D P 4) 阻害剤が含まれる。

【 0 6 6 8 】

本発明の化合物と共に使用し得る適切な抗生物質の例には、
 - ラクタム (例えば、ペニシリン、セファロスポリンおよびカルバペネム) ;
 - ラクタムおよびラクタマーゼ阻害剤 (例えば、オーグメンチン) ;
 アミノグリコシド (例えば、トブラマイシンおよびストレプトマイシン) ;
 マクロライド (例えば、エリスロマイシンおよびアジスロマイシン) ;
 キノロン (例えば、シプロおよびテクイン) ;
 ペプチドおよびデプトペプチド (d e p t o p e p t i d e s) (例えば、バンコマイシン、シナシッドおよびダプトマイシン)
 代謝物をベースとする抗生物質 (例えば、スルホンアミドおよびトリメトプリム) ;
 多環系 (例えば、テトラサイクリンおよびリファンピン) ;
 タンパク合成阻害剤 (例えば、ザイボックス、クロラムフェニコール、クリンダマイシンなど) ;
 およびニトロ類抗生物質 (例えば、ニトロフランおよびニトロイミダゾール) が含まれる。

10

【 0 6 6 9 】

本発明の化合物と共に使用する適切な抗ウイルス剤の例には、ヌクレオシド系阻害剤、プロテアーゼをベースとする阻害剤、およびウイルス合成阻害剤が含まれる。

【 0 6 7 0 】

本発明の化合物と組み合わせて使用する適切な抗骨粗鬆症薬の例には、アレンドロネート、リセドロネート、P T H、P T Hフラグメント、ラロキシフェン、カルシトニン、R A N K リガンドアンタゴニスト、カルシウムセンシング受容体アンタゴニスト、T R A P
 阻害剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (S E R M) および A P - 1 阻害剤が挙げられる。

20

【 0 6 7 1 】

本発明の化合物と組み合わせて使用する適切な抗酸化剤の例には、プロブコール、B O - 6 5 3、ビタミン A、ビタミン E、A G I - 1 0 6 7、および - リポ酸などの脂質過酸化阻害剤が挙げられる。

【 0 6 7 2 】

本発明の化合物のさらなる使用は、レボノルゲストレル、酢酸メドロキシプロゲステロン (M P A) などの、ステロイド性または非ステロイド性プロゲステロンレセプターアゴニスト (「 P R A 」) との組合せである。

30

【 0 6 7 3 】

さらに、これらの化合物は、治療上の利点のために細胞内の c A M P または c G M P 濃度を増加させる作用剤と共に使用し得る。例えば、本発明の化合物は、P D E 1 阻害剤 (Journal of Medicinal Chemistry, Vol . 40, pp . 2196-2210[1997]において記載されたものなど)、P D E 2 阻害剤、P D E 3 阻害剤 (レビジノン、ピモベンダン、またはオルプリノンなど)、P D E 4 阻害剤 (ロリプラム、シロミラスト、またはピクラミラストなど)、P D E 7 阻害剤、あるいはジピリダモール、シロスタゾール、シルデナフィル、デンブチリン、テオフィリン (1 , 2 - ジメチルキサンチン)、A R I F L O (商標) (すなわち、c i s - 4 - シアノ - 4 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸)、アロフィリン、ロフルミラスト、C - 1 1 2 9
 4 A、C D C - 8 0 1、B A Y - 1 9 - 8 0 0 4、サイパムフィリン (cipamfylline)、S C H 3 5 1 5 9 1、Y M - 9 7 6、P D - 1 8 9 6 5 9、メシオプラム (mesiopram)、
 プマフェントリン、C D C - 9 9 8、I C - 4 8 5、および K W - 4 4 9 0 などの他の P D E 阻害剤を含めた、ホスホジエステラーゼ阻害剤と組み合わせて使用される場合に有利な効果を有し得る。

40

【 0 6 7 4 】

これらの化合物は、抗癌戦略およびタキソールおよび / またはシスプラチンなどの化学療法と組み合わせても有用であり得る。これらの化合物は、パクリタキセル、アドリアマイシン、エポチロン、シスプラチン、およびカルボプラチンなどの抗腫瘍剤と共に使用し得る。

50

【 0 6 7 5 】

虚血治療の有用性を考慮すると、本発明の化合物は、エフラペプチン (efrapeptin)、オリゴマイシン、オートバーチン B (autovertin B)、アジド、および 2001 年 12 月 10 日に出版され、本譲受人に譲渡された米国特許出願第 60 / 339, 108 号に記載の化合物； - - または - アドレナリン遮断薬 (プロプラノロール、ナドロール、カルベジロール、およびプラゾシンなど)、または - - アドレナリン作用薬 (アルブテロール、テルブタリン、フォルモテロール、サルメテロール、ビトルテロール、ピルブテロール、およびフェノテロールなど)；ニトレート、例えば、硝酸ナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、硝酸イソソルビド、およびニトロ血管拡張剤などの抗狭心症薬；第 I 群 (プロパフェノンなど)、第 II 群 (プロプラノロール)、第 III 群 (ソタロール、ドフェチリド、アミオダロン、アジミリドおよびイブチリドなど)、第 IV 群 (ジルチアゼムおよびベラパミルなど)を含めた抗不整脈剤； I_{ACh} 阻害剤、および I_{Kur} 阻害剤 (例えば、2000 年 12 月 5 日に出版された米国特許出願第 09 / 729, 731 号において開示されている化合物)などの K^+ チャネル開口薬の K_v1 サブファミリーの阻害剤などの K^+ チャネルモジュレーター；コネキシンなどのギャップ結合モジュレーター；アスピリン、ワルファリン、キシメラガトラン、低分子量ヘパリン (ロブノックス、エノキサパリン、およびダルテパリンなど)、 GP_{IIb}/GP_{IIIa} 遮断剤 (例えば、アブシキマブ、エプチフィバチド、およびチロフィバン)などの抗血小板薬、トロンボキサン受容体アンタゴニスト (例えば、イフェトロバン)、 $P2Y_1$ および $P2Y_{12}$ アンタゴニスト (例えば、クロピドグレル、チクロピジン、CS-747、およびアスピリン/クロピドグレルの組合せ)、および第 Xa 因子阻害剤 (例えば、フォンダパリヌクス)を含めた抗血液凝固剤または抗血栓剤；ならびにナトリウム - 水素交換阻害剤、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン (tricycrynafen)、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン (musolimine)、ブメタニド、トリアムテレン、およびアミロリドなどの利尿剤を含めた、 F_1F_0 -ATPアーゼを阻害するための作用剤と組み合わせて使用し得る。

【 0 6 7 6 】

さらに、これらの化合物は、HMG-CoA還元酵素阻害剤 (例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、AZ4522、イタバスタチン [Nissan/Kowa])、ZD-4522 (a.k.a. ロスバスタチン、アタバスタチンまたはピサスタチン)、プラバコール、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブラート系薬剤、胆汁酸捕捉剤 (クエストランなど)、ナイアシンおよびナイアシン/スタチンの組合せ、リボキシゲナーゼ阻害剤、回腸 Na^+ /胆汁酸共輸送体阻害剤、ACAT1阻害剤、ACAT2阻害剤、ACAT1/2デュアル阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤 (米国特許第 5, 739, 135 号、同第 5, 712, 279 号および同第 5, 760, 246 号において開示されているものなど)、コレステロール吸収阻害剤 (Zetia (登録商標) など)、コレステロールエステル輸送タンパク質阻害剤 (例えば、CP-529414)、PPAR- α アゴニスト、PPAR- γ アゴニスト、PPAR- α/γ デュアルアゴニスト、LXR- α アゴニスト、LXR- β アゴニスト、LXR- α/β デュアルアゴニスト、および SCAPモジュレーターを含めた、脂質プロファイルモジュレーターおよび抗アテローム硬化症薬と組み合わせて使用し得る。

【 0 6 7 7 】

これらの化合物と他の治療剤との組合せは、相加効果および相乗効果を有することを証することができる。この組合せは投与の有効性を増加させ、または可能な副作用を低減させるために投与量を減少させるのに有利であり得る。

【 0 6 7 8 】

上記の他の治療剤は、本発明の化合物との組合せにおいて用いられる場合は、例えば、

10

20

30

40

50

医師用卓上参考書（PDR）において示される量で、またはそうでない場合は当業者が決定する通りに使用し得る。本発明の方法において、このような他の治療剤は、本発明の化合物の投与の前、同時、または後に投与され得る。

【0679】

本開示は、上記のようにTNF-、IL-1、および/またはIL-8が介在する症状を含めた、p38-キナーゼに関連する症状を治療することのできる医薬組成物も提供する。これらの組成物は、上記のように他の治療剤を含有し得る。医薬組成物は、従来の固体もしくは液体ビヒクルまたは希釈剤、ならびに医薬品処方の方技術分野で周知の技術による、所望の投与方法（例えば、賦形剤、結合剤、保存料、安定剤、香味料など）に適した種類の医薬品添加物を用いることにより処方し得る。

10

【0680】

式（I）の化合物は、治療される症状に適した任意の方法によって投与することができ、それは部位特異的な治療の必要性または送達される薬物の量によって決まる。皮膚関連疾患には局所投与が一般に好ましく、癌または前癌症状には系統的治療が好ましいが、他のデリバリー方法が意図される。例えば、これらの化合物は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、またはシロップ剤を含めた液体処方物の形態などで経口的に；溶液剤、懸濁剤、ゲル剤または軟膏の形態などで局所的に；舌下に；口腔内に；皮下、静脈内、筋内または胸骨内注射または注入技術によるものなど非経口的に（例えば、無菌注射用の水性もしくは非水の溶液剤または懸濁剤として）；吸入スプレーによるなどの経鼻的に；クリーム剤または軟膏の形態など局所的に；坐薬の形態など経直腸的に；あるいはリポソームによって送達し得る。無毒性の医薬として許容されるビヒクルまたは希釈剤を含有する投与単位処方を投与し得る。これらの化合物は、即時放出または持続放出のために適切な形態で投与し得る。即時放出または持続放出は、適切な医薬組成物によって、または特に持続放出の場合は、皮下のインプラントまたは浸透ポンプなどの装置によって達成し得る。

20

【0681】

局所投与のための例示的な組成物には、PLASTIBASE（登録商標）（ポリエチレンでゲル化した鉱油）などの局所担体が挙げられる。

【0682】

経口投与のための例示的な組成物には、例えば、かさを付与するための微結晶性セルロース、懸濁化剤としてアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてメチルセルロース、および当技術分野において公知のものなどの甘味料または香味剤を含有し得る懸濁剤；ならびに例えば、微結晶性セルロース、第二リン酸カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび/またはラクトースおよび/または当技術分野において公知のものなどの他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含有し得る即時放出錠剤が含まれる。本発明の化合物は、例えば成形、圧縮、または凍結乾燥した錠剤で、舌下および/または口腔投与によって経口的に送達することもできる。例示的な組成物には、マンニトール、ラクトース、スクロース、および/またはシクロデキストリンなどの即時溶解の希釈剤を挙げることができる。またこのような処方に含まれるのは、セルロース（AVICEL（登録商標））またはポリエチレングリコール（PEG）などの高分子量の賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（SCMC）、および/または無水マレイン酸コポリマー（例えば、GANTREZ（登録商標））などの粘膜附着を補助する賦形剤；およびポリアクリル酸コポリマー（例えば、カルボポール934（登録商標））などの放出を制御する助剤であってよい。滑沢剤、流動促進剤、香味料、着色剤および安定剤は、作製および使用を容易にするために加えることもできる。

30

40

【0683】

鼻エアロゾルまたは吸入投与のための例示的な組成物には、例えば、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存料、吸収および/または生体利用率を高めるための吸収促進剤、ならびに/あるいは当技術分野において公知のものなどの他の可溶化剤または分散剤を含有し得る溶液剤が含まれる。

50

【 0 6 8 4 】

非経口投与のための例示的な組成物には、例えばマンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル液、等張の塩化ナトリウム溶液などの適切な無毒性の非経口的に許容できる希釈剤もしくは溶媒、あるいは他の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤、合成モノ-もしくはジグリセリド、およびオレイン酸を含めた脂肪酸を含有し得る、注射可能な溶液剤または懸濁剤が含まれる。

【 0 6 8 5 】

直腸投与のための例示的な組成物には、通常の温度では固体であるが、直腸腔内では液化および/または溶解して薬物を放出する、例えば、カカオバター、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールなどの適切な非刺激性の賦形剤を含有し得る坐薬が挙げられる。

10

【 0 6 8 6 】

本発明の化合物の有効量は、当業者により決定することができ、1日当たり約0.05 ~ 100 mg / 体重 kg の活性化合物の哺乳動物への例示的な投与量が含まれ、これは単回用量で、または1日当たり1 ~ 4回などの個々の分割用量の形態で投与し得る。あるいはこの化合物を、1日当たり1回または2回投与し得る。他の実施形態では、1日当たり投与される総量は、1日当たり1日1回用量または1日2回用量で、約500 mg 未満、または約100 ~ 350 mg、または約130 ~ 350 mg である。任意の特定の対象のための特定の用量段階および投与頻度は変化させることができ、用いる特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用時間、対象の種、年齢、体重、身体全体の健康、性別および食事、投与方法および時間、排せつ率、薬物の組合せ、および特定の症状の重症度を含めた種々の要因によって決まるであろうことが理解されるであろう。治療のための好ましい対象には、動物、最も好ましくはヒトやイヌ、ネコ、ウマなどの家畜などの哺乳動物種が含まれる。したがって、「患者」という用語が本明細書において使われる場合は、この用語は、I K K 酵素活性の媒介によって影響を受けるすべての対象、最も好ましくは哺乳動物種を含むことが意図されている。

20

【 0 6 8 7 】

本明細書に記載するこれらの化合物の少なくとも1種または複数を試験し、I K K、I k B、NF- κ B および/またはTNF- α 阻害剤としての活性が示されてきた。例えば、ATCC から得たTHP-1 (ヒト単球細胞系) を、10% FBS、ピルビン酸ナトリウム、HEPES、5-メルカプトエタノール、ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したRPMI-1640中で培養した。180 μ L のRPMI-1640中にTHP-1細胞(1.4 $\times 10^6$ / mL、2.5 $\times 10^5$ 細胞/ウェル)を含有する96ウェルプレートに、10% DMSO中の試験化合物10 μ Lを加えた。通常、0.1 ~ 100 μ Mの試験化合物濃度を、アッセイにおいて用いた。1時間後に37℃で、1000 ng/mLのリボ多糖体(チフス菌からのLPS、Sigma)10 μ Lを、各ウェルに加えた。さらに6時間後に37℃で、プレートを5分間遠心分離し、細胞をペレット化した後に、上澄み液を回収した。次いで、TNF- α 特異的なELISA (Pharmingen) を使用して、これらの上澄み液中のTNF- α の量を測定した。LPSで処理していない対照中のTNF- α の量を引いた後に、LPSで処理し試験化合物を加えていない対照と対比して、阻害割合を計算した。本発明の化合物は、LPSが誘導するTNF- α 分泌モデルにおいてインビボで活性である。同様に、当技術分野において公知のアッセイを、I K K、I k B、および/またはNF- κ B 経路阻害剤としてのこれらの化合物の活性を確立するために適用する。

30

40

【 0 6 8 8 】

TNF- α 分泌アッセイ

白血球からのTNF- α の生成および分泌を阻害する化合物の能力を、(上記のように得た) PBMCまたはTHP-1細胞系を単球の供給源として使用して行った。化合物を、10% FBSおよび最終濃度0.2%のDMSOを補充したRPMI 1640中で希釈した。細胞(U底の96ウェルプレート中で2 $\times 10^5$ / ウェル)を、200 μ Lの全容量

50

中で最終濃度 6.25 ng/ml のリポ多糖体 (LPS) を加える前に、 37°C で30分間化合物と共にプレインキュベーションした。4時間後に 37°C で、上澄み液 $50 \mu\text{L}$ を、可溶性TNF を検出するために注意深く吸引した。R & D Systems (ミネアポリス、MN) により開発されたELISAによって、メーカーの指示に従って可溶性TNF を検出した。

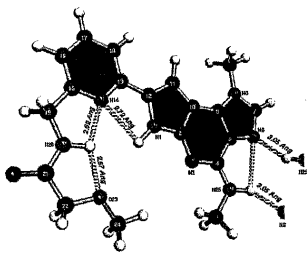
【図面の簡単な説明】

【0689】

【図1】図1は、実施例No. A228の結晶構造を示す。

【図1】

FIG. 1



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 ウィリアム・ジェイ・ピッツ
アメリカ合衆国 1 8 9 4 0 ペンシルベニア州ニュータウン、グラディオラ・サークル 1 番
- (72)発明者 ジェイムズ・ケンプソン
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンスストン、トルーマン・アベニュー 2 9 番
- (72)発明者 ジュンキン・グオ
アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンスストン、バートン・サークル 1 1 番
- (72)発明者 ジャガバンドウ・ダス
アメリカ合衆国 0 8 6 1 9 ニュージャージー州マーサービル、マーティン・レイン 3 8 番
- (72)発明者 チャールズ・エム・ラングバイン
アメリカ合衆国 1 1 2 2 5 ニューヨーク州ブルックリン、1 エム、フラットブッシュ・アベニュー 5 8 0 番
- (72)発明者 スティーブン・エイチ・スパージェル
アメリカ合衆国 1 8 9 7 6 ペンシルベニア州ウォリントン、ジェリコ・ドライブ 1 8 0 7 番
- (72)発明者 スコット・エイチ・ワッターソン
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ドノバン・ロード 8 番

審査官 山中 隆幸

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 4 2 2 4 7 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 8 5 5 5 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 1 0 6 2 9 3 (WO, A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
C07D 471/00-471/22
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)