

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7267993号

(P7267993)

(45)発行日 令和5年5月2日(2023.5.2)

(24)登録日 令和5年4月24日(2023.4.24)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 221/16 (2006.01)

C 0 7 D 221/16

C S P

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12

A 6 1 K 31/473(2006.01)

A 6 1 K 31/473

A 6 1 K 31/4741(2006.01)

A 6 1 K 31/4741

請求項の数 41 (全245頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-508394(P2020-508394)

(86)(22)出願日 平成30年8月13日(2018.8.13)

(65)公表番号 特表2020-531423(P2020-531423
A)

(43)公表日 令和2年11月5日(2020.11.5)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/046541

(87)国際公開番号 WO2019/036377

(87)国際公開日 平成31年2月21日(2019.2.21)

審査請求日 令和3年8月12日(2021.8.12)

(31)優先権主張番号 62/545,936

(32)優先日 平成29年8月15日(2017.8.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/712,864

(32)優先日 平成30年7月31日(2018.7.31)

最終頁に続く

(73)特許権者 515252271

グローバル ブラッド セラピューティク

ス インコーポレイテッド

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニ

ア州サウス・サンフランシスコ、オイス

ター・ポイント・ブルバード 1 8 1 番

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ジョア・リ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニ

ア州サウス・サンフランシスコ、オイス

ター・ポイント・ブルバード 1 7 1 番

、スウィート 3 0 0

最終頁に続く

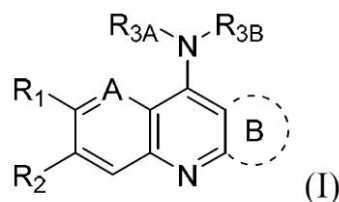
(54)【発明の名称】 ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤としての三環式化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中、 R_1 は、アルコキシ(場合により、重水素である1個以上の R_A で置換されていてもよい)であり、 R_2 は、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、シクロアルキル(場合により1個以上のヒドロキシで置換されていてもよい)、シクロアルコキシ、シアノアルコキシ、アルコキシ(場合により、重水素、ヒドロキシ、アルコキシまたは(ヒドロキシ)アルコキシから独立して選択される1個以上の R_A で置換されていてもよい)、ハロアルコキシまたはアミノスルホニル(場合により1個以上のアルキルで置換されていてもよい)であり;

A はC HまたはNであり;

R_{3A} は、

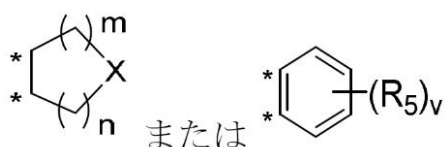
- (a) ヘテロシクリル；
 (b) ヘテロシクリルアルキル；
 (c) スピロヘテロシクロアミノ（場合により、アルキル、アリアル（場合により、ハロゲンおよびアルキルから独立して選択される 1 個以上の R_D で置換されていてもよい）およびアルコキシカルボニルから独立して選択される 1 個以上の R_B で置換されていてもよい）；
 (d) シクロアルキルアルキル（場合により、アミノおよびアルキルアミノから独立して選択される 1 個以上の R_C で置換されていてもよい）；または
 (e) ヘテロアラルキル（場合により、アルキルで置換されていてもよい）であり；

ここで、(a) および (b) のヘテロシクリル環は、以下の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル（場合により (i) 少なくとも 1 つのハロゲンと少なくとも 1 つのヒドロキシまたは (ii) アルコキシで置換されていてもよい）、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、アルキルスルホニル、ヘテロアリアル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の R_F で置換されていてもよい）、ヘテロアラルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の R_G で置換されていてもよい）、ヘテロシクリル（場合により、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の R_H で置換されていてもよい）およびアリアル（場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の R_I で置換されていてもよい）から独立して選択される 1 個以上の R_E で置換されていてもよく；

R_{3B} は、水素、アルキル、または $-(C=O)NH_2$ であり；

環 B は

【化 2】



（式中、アスタリスクは、式 (I) のピリジニル環への結合点を示す）であり；

m および n は独立して 1、2、3 または 4 であり、 $m + n$ の合計は 2、3、4 または 5 であり；

X は $CR_{4A}R_{4B}$ 、 NR_{4C} または O であり；

R_{4A} 、 R_{4B} 、 R_{4C} は独立して、水素またはアルキルであり；

各 R_5 は独立してアルキルであり；および

v は 0、1、2、3、または 4 である]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

A が CH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A が N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_{3B} が水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

環 B が、

10

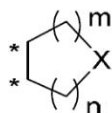
20

30

40

50

【化 3】



である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

X が C R_{4A} R_{4B} である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_{4A} および R_{4B} がそれぞれ水素である、請求項 6 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

m が 1 であり、n が 1 である、請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

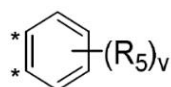
【請求項 9】

m が 2 であり、n が 1 である、請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

環 B が、

【化 4】



20

である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

R₁ がメトキシである、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 12】

R₁ および R₂ がそれぞれメトキシである、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 13】

R₁ がメトキシであり、R₂ が、アルコキシである 1 個以上の R_A で置換されたアルコキシである、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 14】

R₁ がメトキシであり、R₂ が、ヒドロキシである R_A でモノ置換されたアルコキシである、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 15】

R_{3A} がヘテロアラルキル（場合によりアルキルで置換されている）である、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】

R_{3A} がシクロアルキルアルキルである（場合により、アミノまたはアルキルアミノから独立して選択される 1 個以上の R_C で置換されていてもよい）、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 17】

R_{3A} がスピロヘテロシクロアミノ（場合により、アルキル、アリール（場合により、ハロゲンおよびアルキルから独立して選択される 1 個以上の R_D で置換されていてもよい）およびアルコキシカルボニルから独立して選択される 1 個以上の R_B で置換されていてもよい）である、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 18】

R_{3A} が、場合により、以下の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル（場合により（i）少なくとも 1 つのハロゲンと少なくとも 1 つのヒドロキシまたは（ii）アルコキシで置換されていてもよい）、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、アルキルスルホニル、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、シ

50

アノ、ヒドロキシから独立して選択される 1 以上の R_F で置換されていてもよい)、ヘテロアラルキル (場合により、ハロゲン、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される 1 以上の R_G で置換されていてもよい)、ヘテロシクリル (場合により、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される 1 以上の R_H で置換されていてもよい) およびアリアル (場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される 1 以上の R_I で置換されていてもよい) から独立して選択される 1 以上の R_E で置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 19】

R_{3A} が、独立して非置換アルキルである 1、2、3 または 4 個の R_E で置換されたヘテロシクリルである、請求項 18 に記載の化合物。

10

【請求項 20】

R_{3A} が、ヘテロアリアル (場合により、ハロゲン、シアノおよびアルキルから独立して選択される 1 個以上の R_F で置換されていてもよい) である 1 個以上の R_E で独立して置換されたヘテロシクリルである、請求項 18 の化合物。

【請求項 21】

R_{3A} が、ヘテロシクリル (場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の R_H で置換されていてもよい) である 1 個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルである、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 22】

R_{3A} が、アリアル (場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の R_I で置換されていてもよい) である 1 個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルである、請求項 18 に記載の化合物。

20

【請求項 23】

R_{3A} が、場合により、以下の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル (場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、アルキルスルホニル、ヘテロアリアル (場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の R_F で置換されていてもよい)、ヘテロアラルキル (場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の R_G で置換されていてもよい)、ヘテロシクリル (場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の R_H で置換されていてもよい) およびアリアル (場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択される 1 個以上の R_I で置換されていてもよい)

30

から独立して選択される 1 個以上の R_E で置換されていてもよい、ヘテロシクリルアルキルである、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。

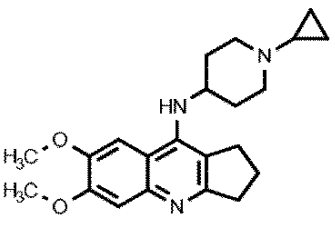
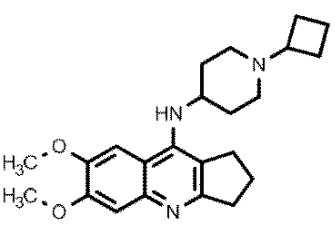
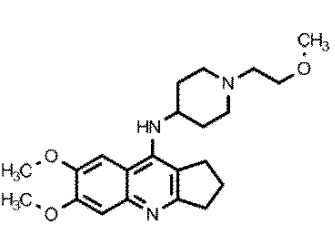
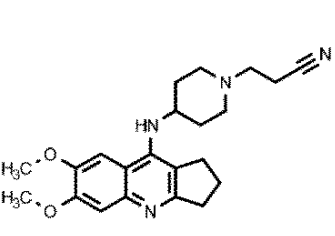
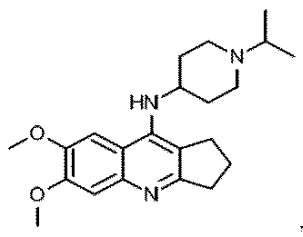
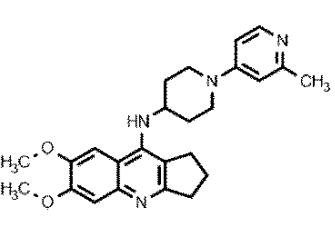
【請求項 24】

R_{3A} が、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリアル (場合により、ハロゲンから独立して選択される 1 個または 2 個の R_F で置換されていてもよい) およびアリアル (場合により、ハロゲンから独立して選択される 1 個以上の R_I で置換されていてもよい) から独立して選択される 1 個または 2 個の R_E で置換されたヘテロシクリルアルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

40

【請求項 25】

以下からなる群から選択される化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

番号	構造	番号	構造
—	_____	70	
—	_____	71	
—	_____	72	
—	_____	73	
5		74	

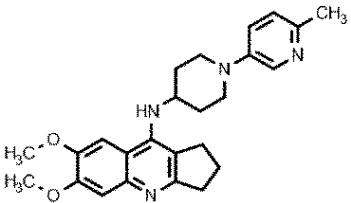
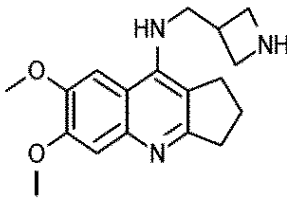
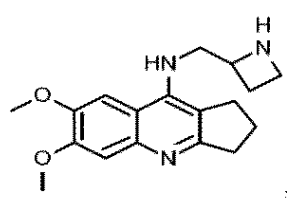
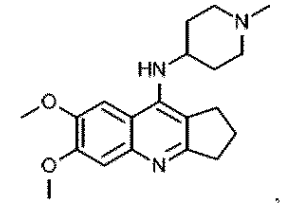
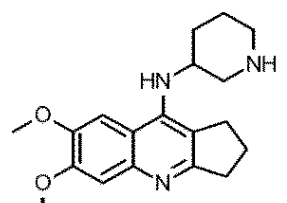
10

20

30

40

50

—		75
7		76
8		77
9		78
10		79

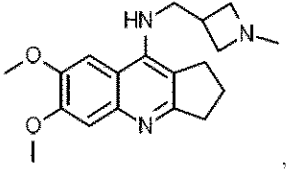
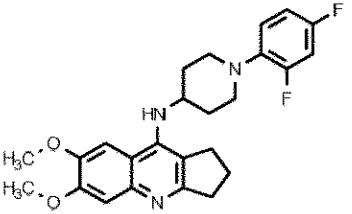
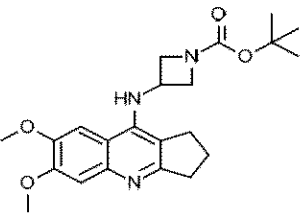
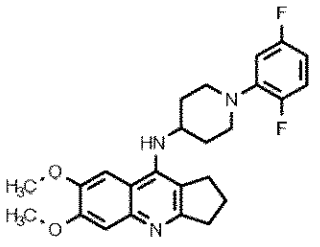
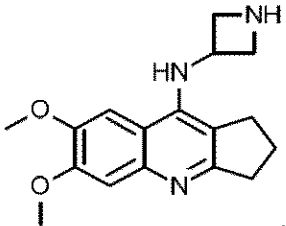
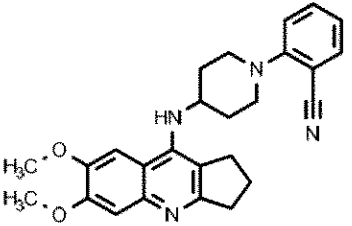
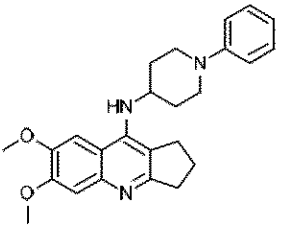
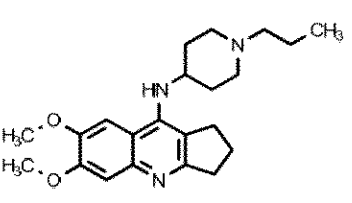
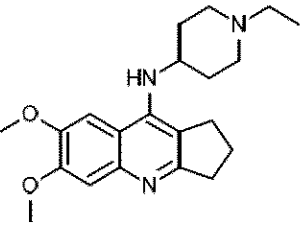
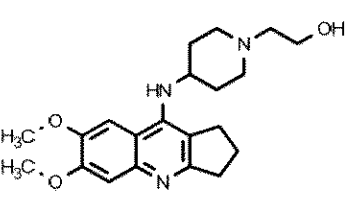
10

20

30

40

50

11		80	
12		81	
13		82	
14		83	
15		84	

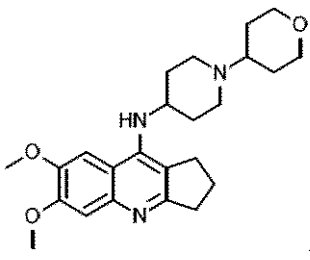
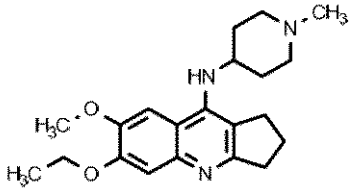
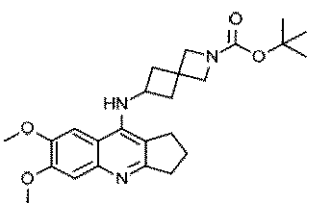
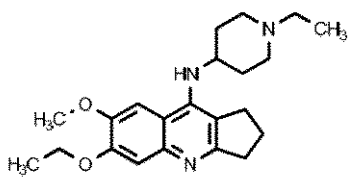
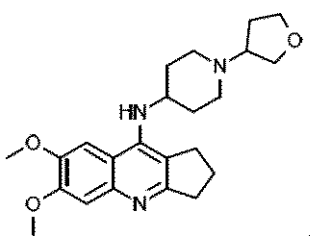
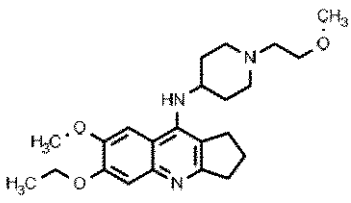
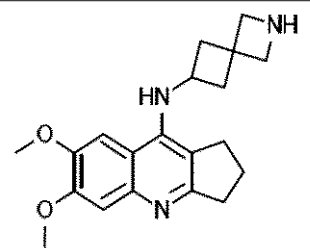
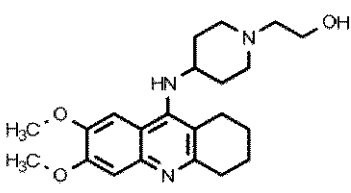
10

20

30

40

50

16		85	
17		86	
18		87	
19		88	

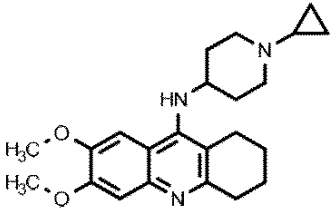
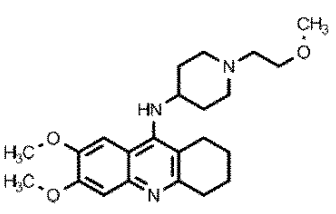
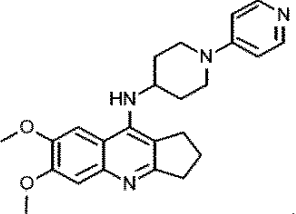
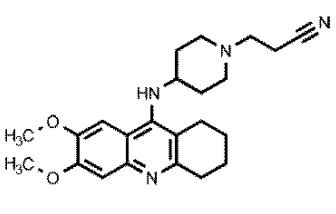
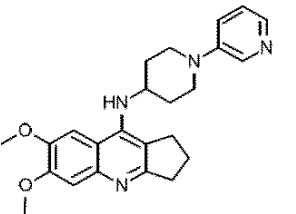
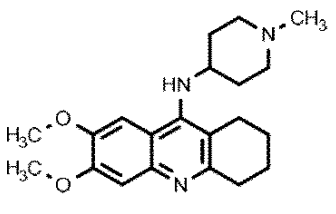
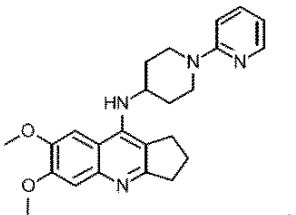
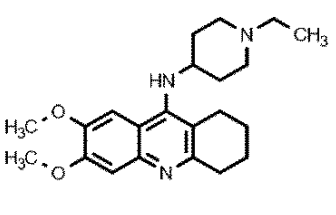
10

20

30

40

50

—	—	89	
—	—	90	
22		91	
23		92	
24		93	

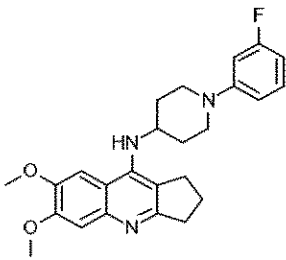
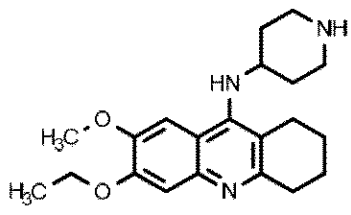
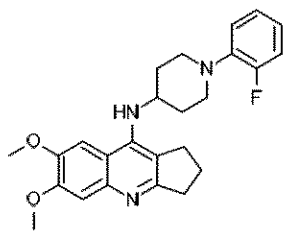
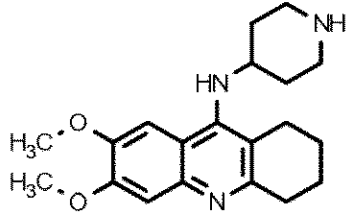
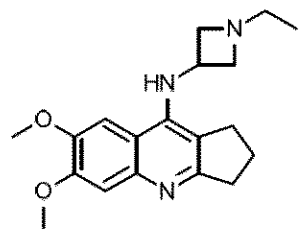
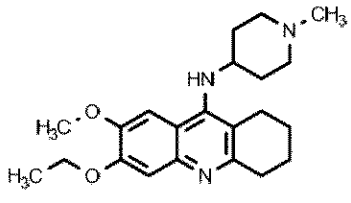
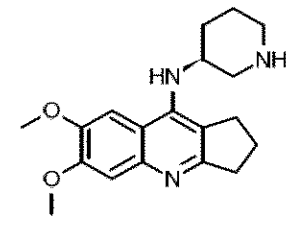
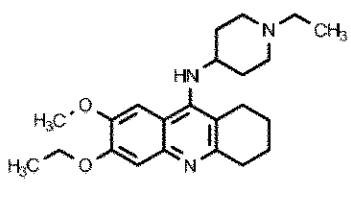
10

20

30

40

50

25		94	
26		95	
27		96	
28		97	

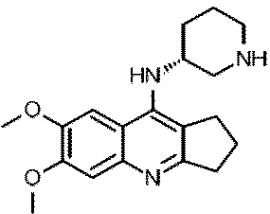
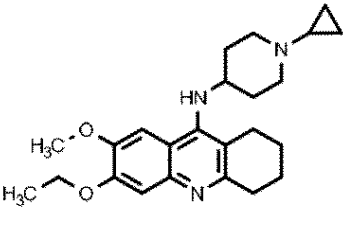
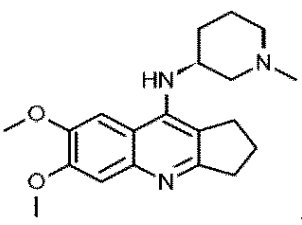
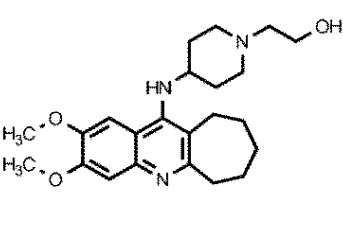
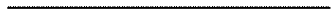
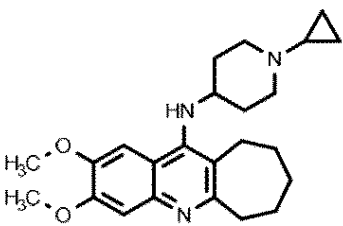
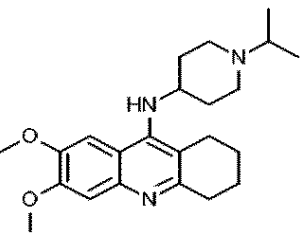
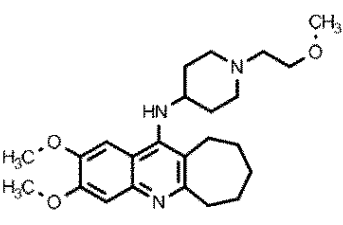
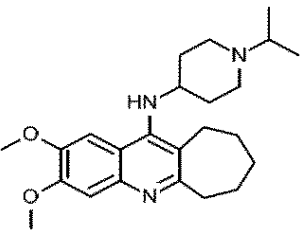
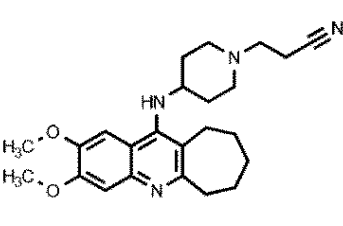
10

20

30

40

50

29		98	
30		99	
—		100	
32		101	
33		102	

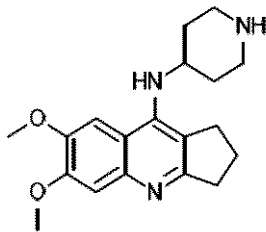
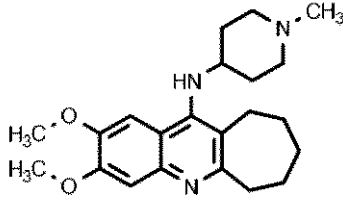
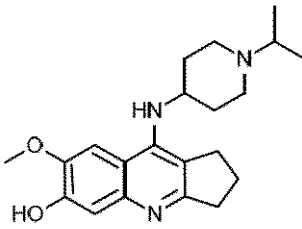
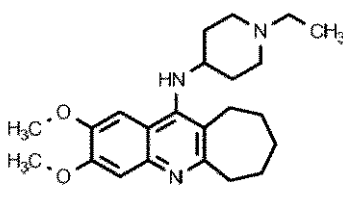
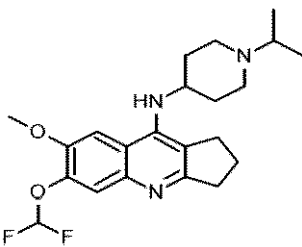
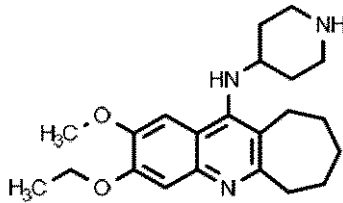
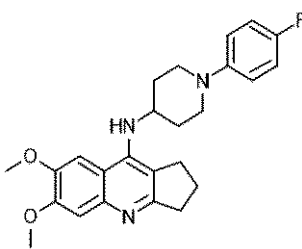
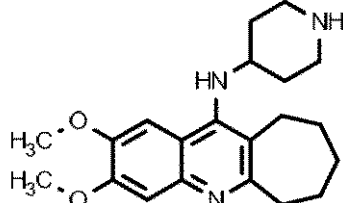
10

20

30

40

50

34		103	
35		104	
36		105	
37		106	

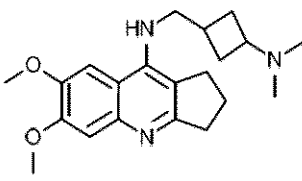
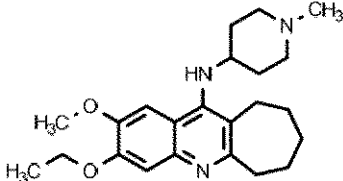
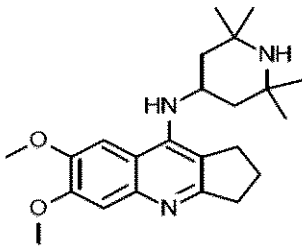
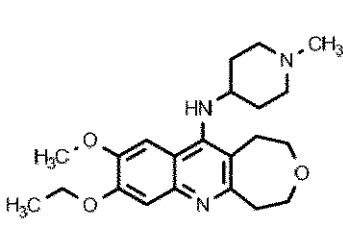
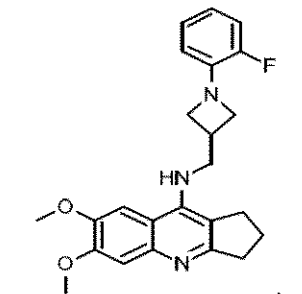
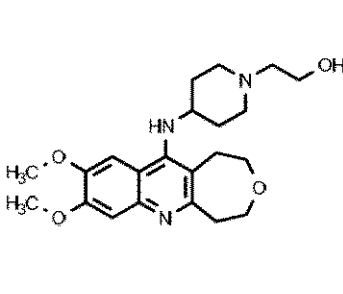
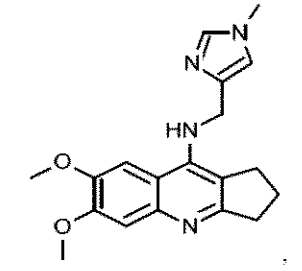
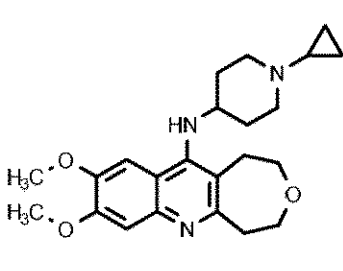
10

20

30

40

50

38		107	
39		108	
40		109	
41		110	

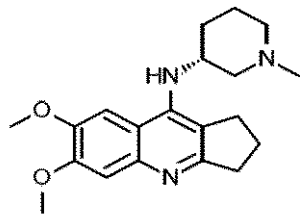
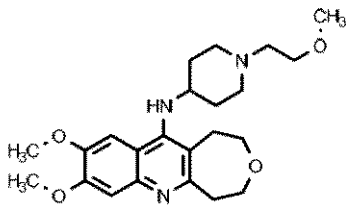
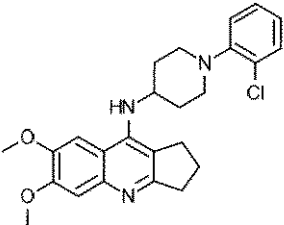
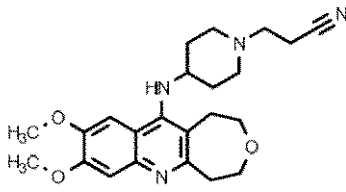
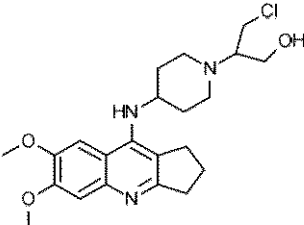
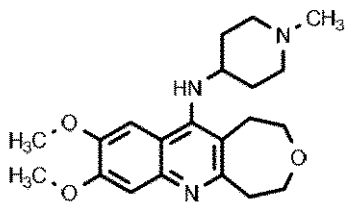
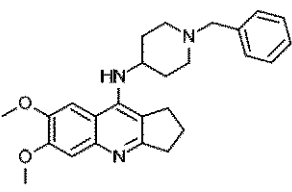
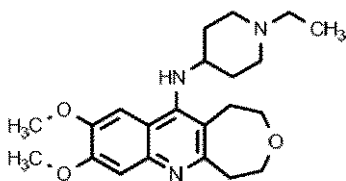
10

20

30

40

50

42		111	
43		112	
44		113	
45		114	

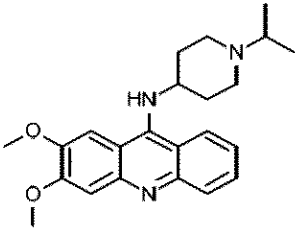
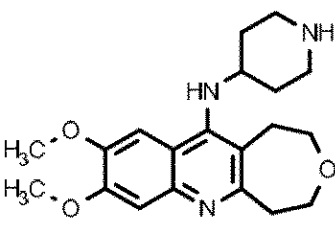
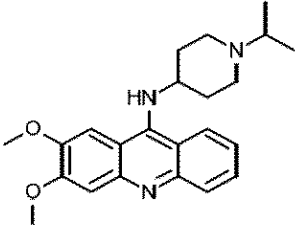
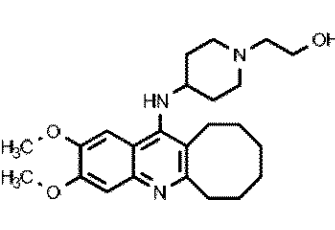
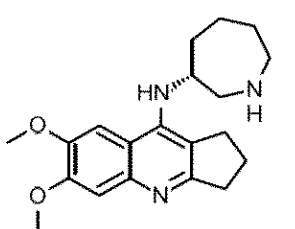
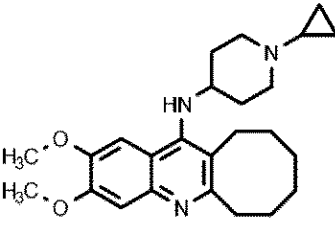
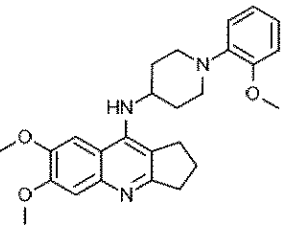
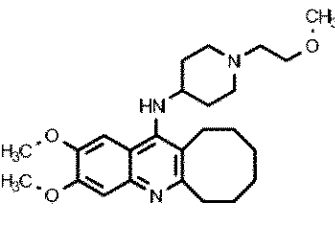
10

20

30

40

50

46		115	
47		116	
48		117	
49		118	

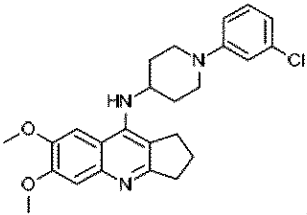
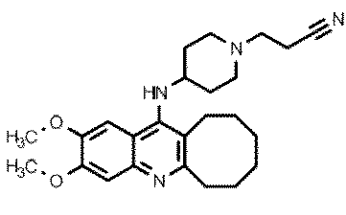
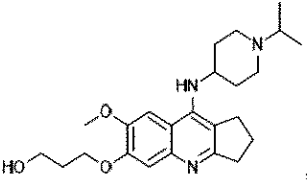
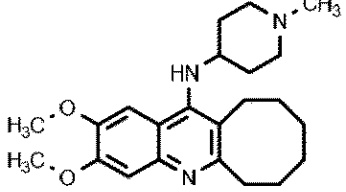
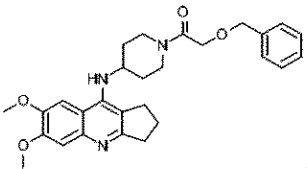
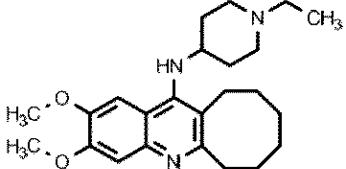
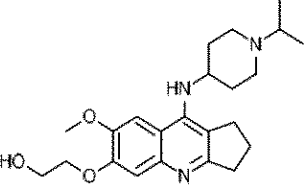
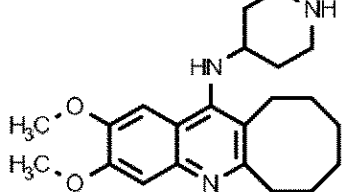
10

20

30

40

50

50		119	
51		120	
52		121	
53		122	

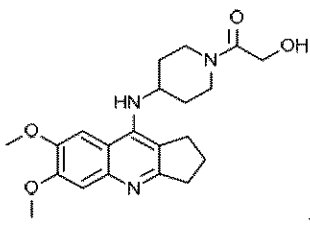
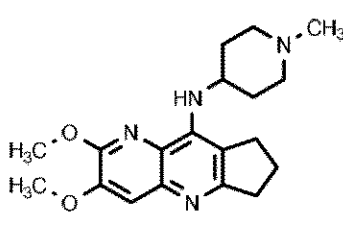
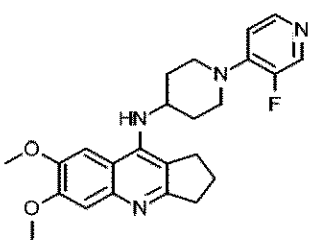
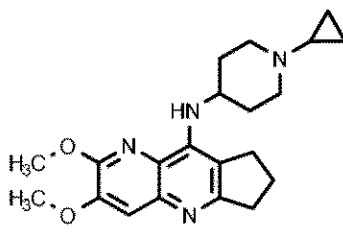
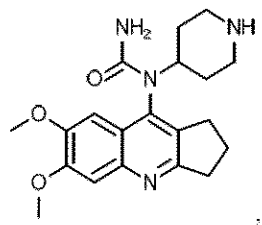
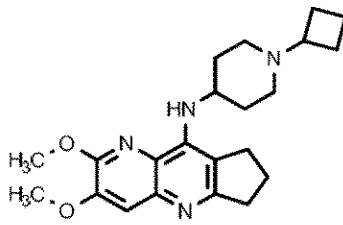
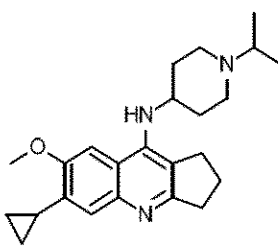
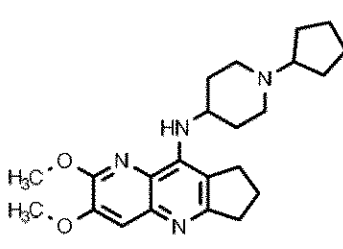
10

20

30

40

50

54		123	
55		124	
56		125	
57		126	

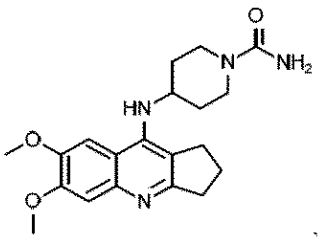
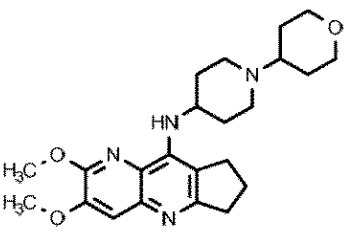
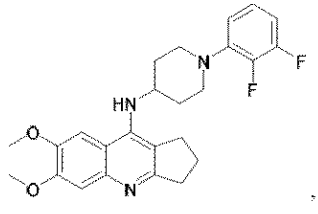
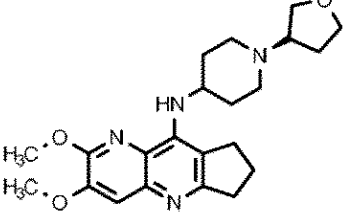
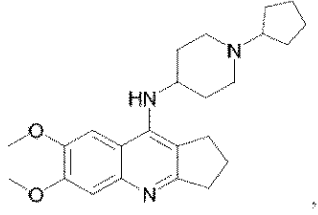
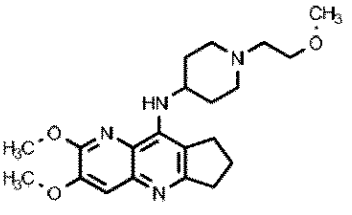
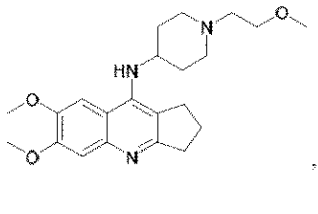
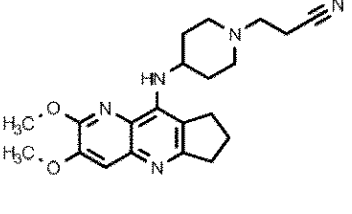
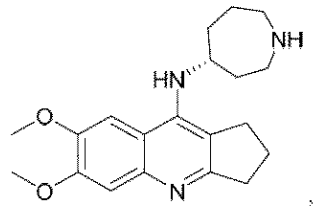
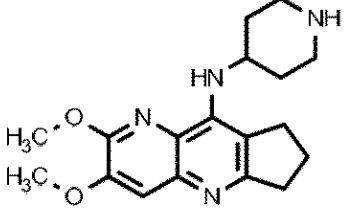
10

20

30

40

50

58		127	
59		128	
60		129	
61		130	
62		131	

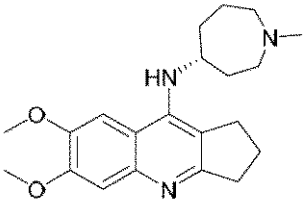
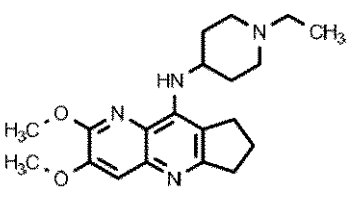
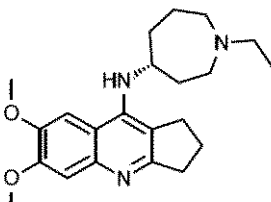
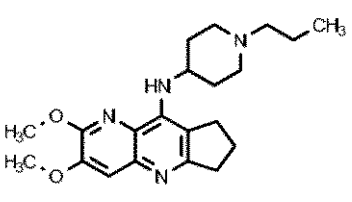
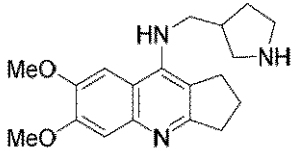
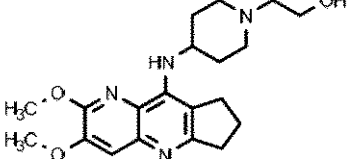
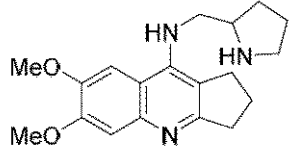
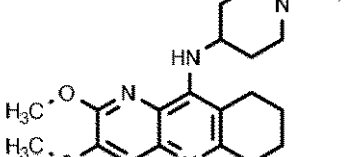
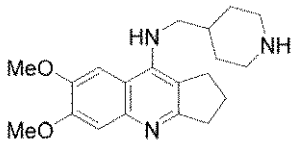
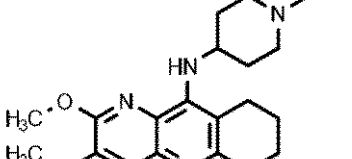
10

20

30

40

50

63		132	
64		133	
65		135	
66		136	
67		137	

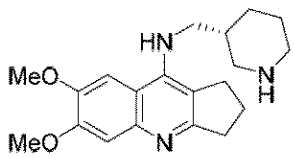
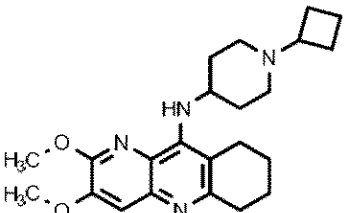
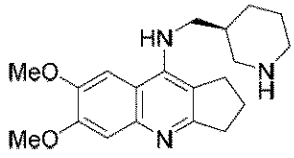
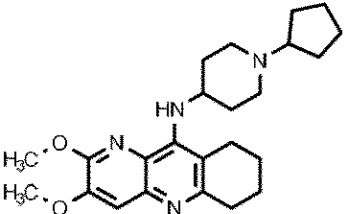
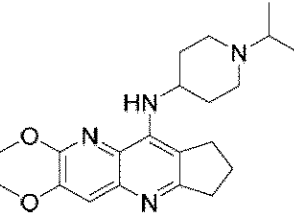
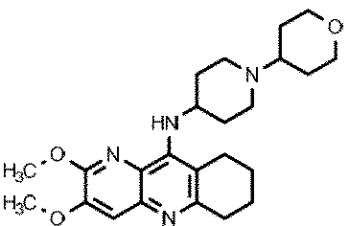
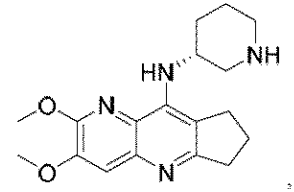
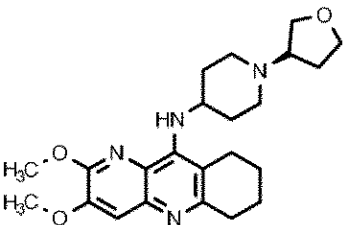
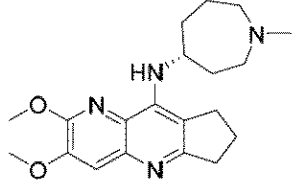
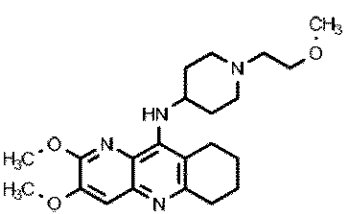
10

20

30

40

50

68		138	
69		139	
134		140	
149		141	
163		142	

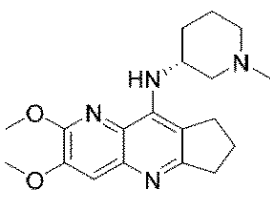
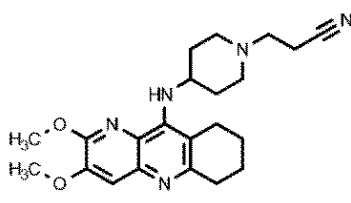
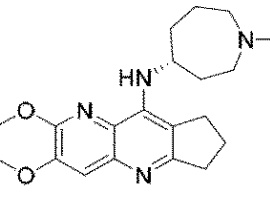
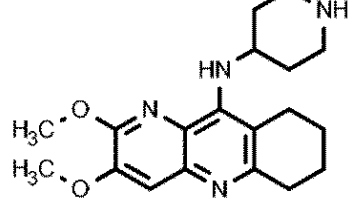
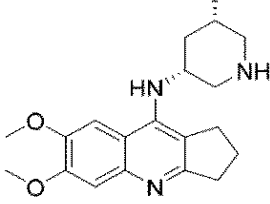
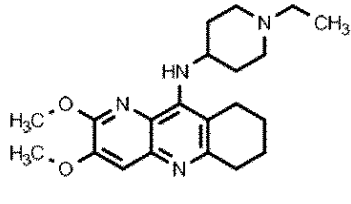
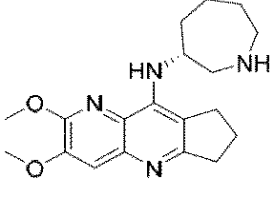
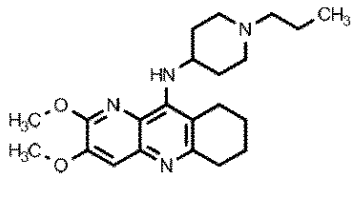
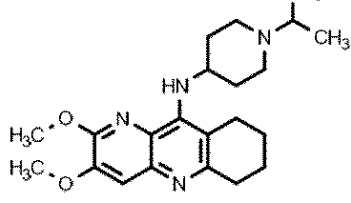
10

20

30

40

50

164		143	
165		144	
286		145	
402		146	
—	—	147	

10

20

30

40

50

404		148	
405		150	
406		151	
407		152	
408		153	

10

20

30

40

50

409		154	
410		155	
411		156	
412		157	
413		158	

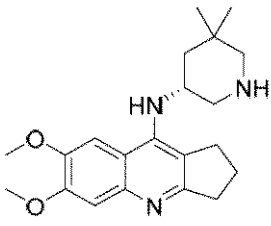
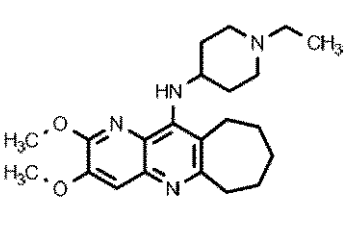
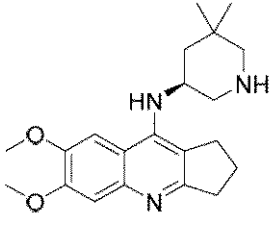
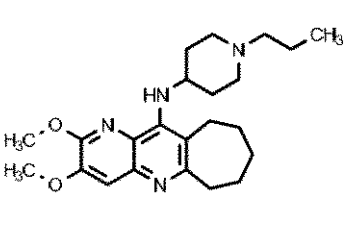
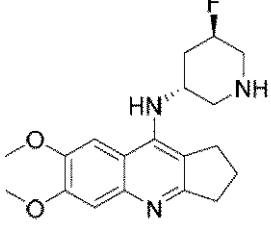
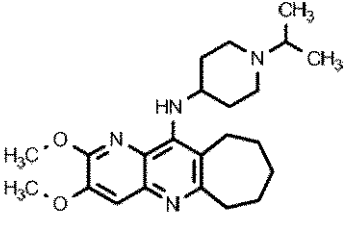
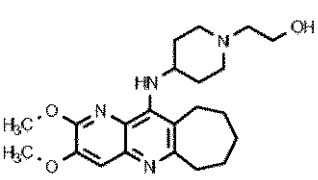
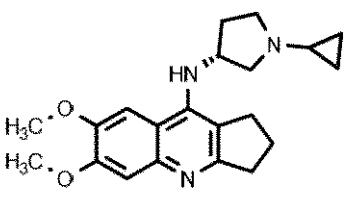
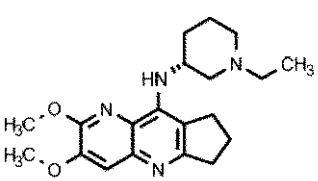
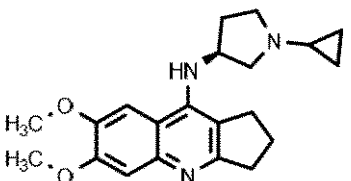
10

20

30

40

50

414		159	
415		160	
416		161	
162		201	
166		202	

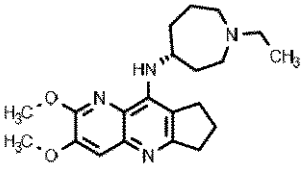
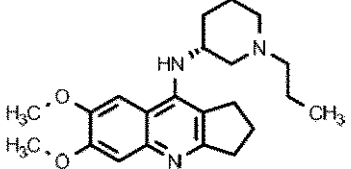
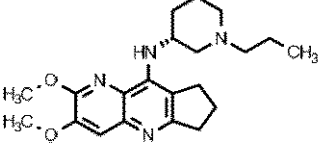
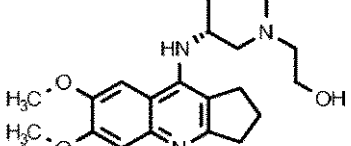
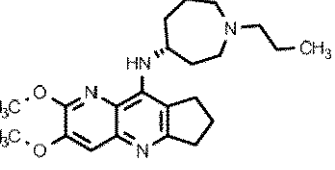
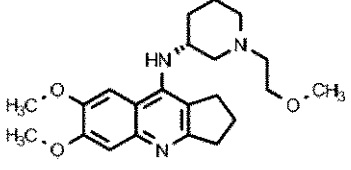
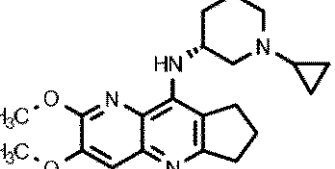
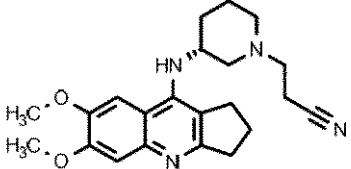
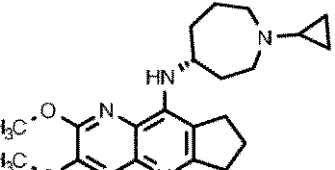
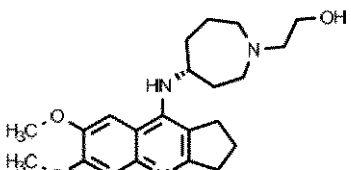
10

20

30

40

50

167		203	
168		204	
169		205	
170		206	
171		207	

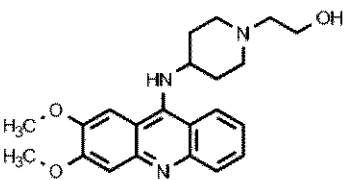
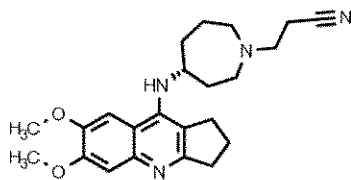
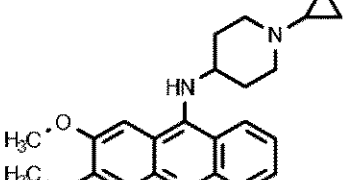
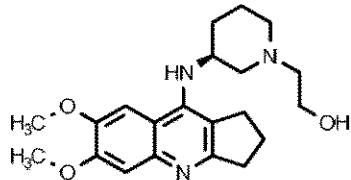
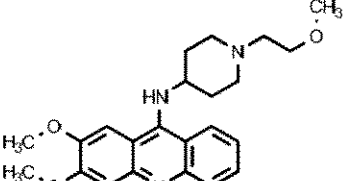
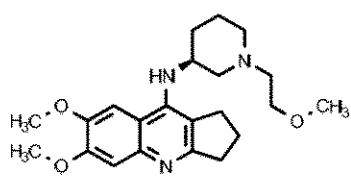
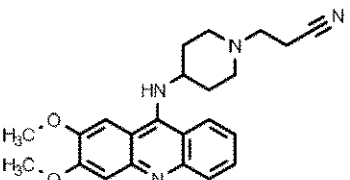
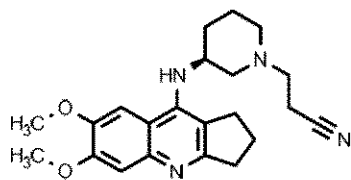
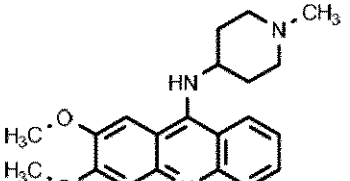
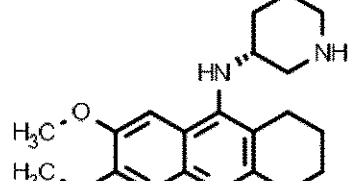
10

20

30

40

50

172		208	
173		209	
174		210	
175		211	
176		212	

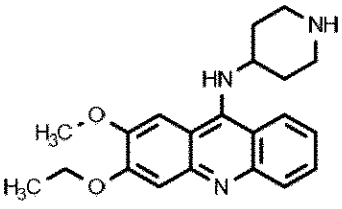
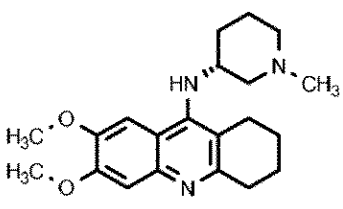
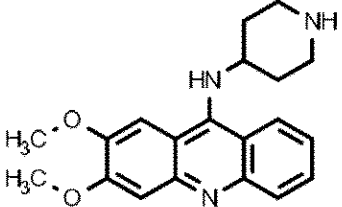
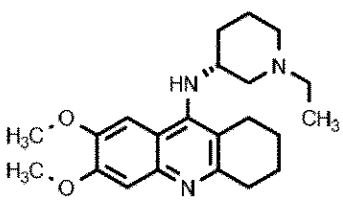
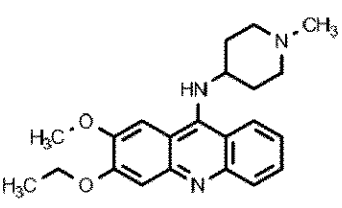
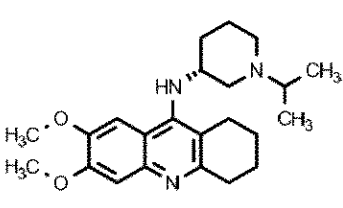
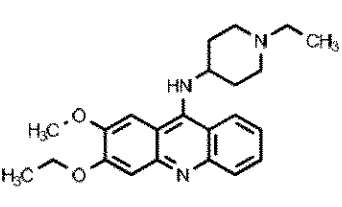
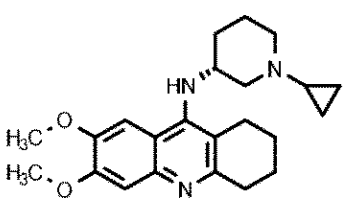
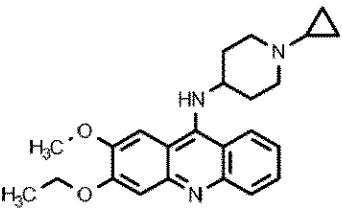
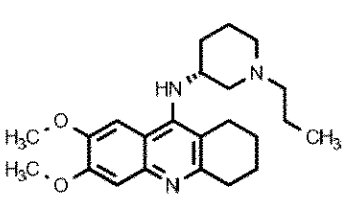
10

20

30

40

50

177		213	
178		214	
179		215	
180		216	
181		217	

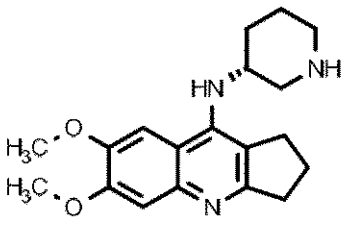
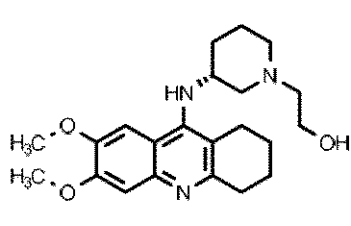
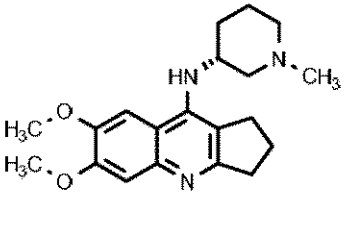
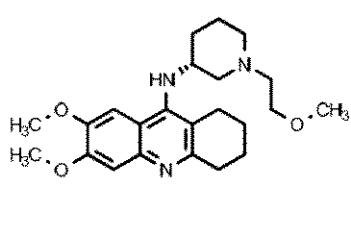
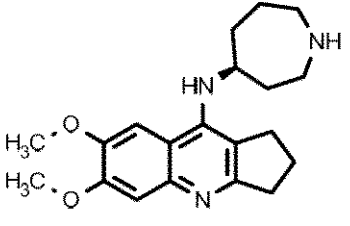
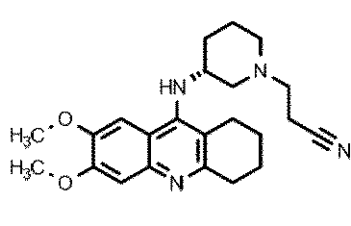
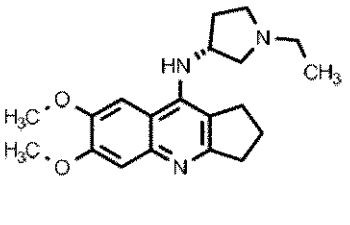
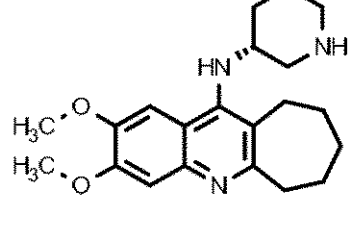
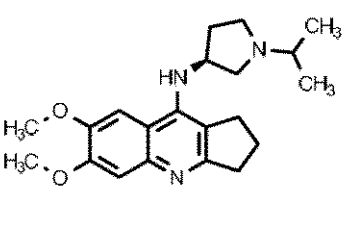
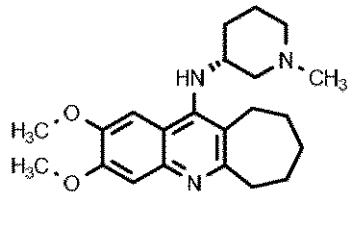
10

20

30

40

50

182		218	
183		219	
184		220	
185		221	
186		222	

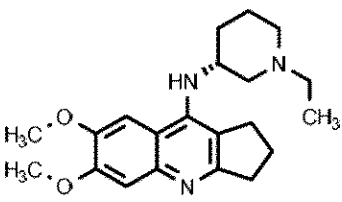
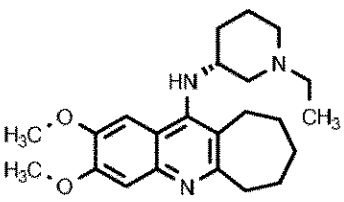
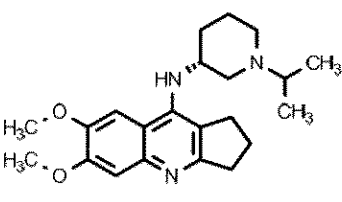
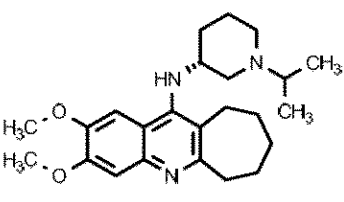
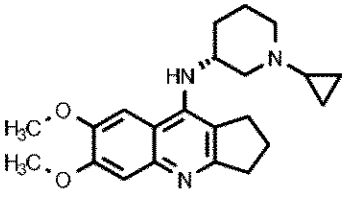
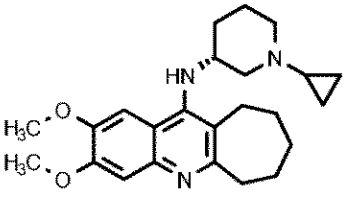
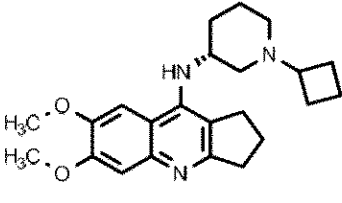
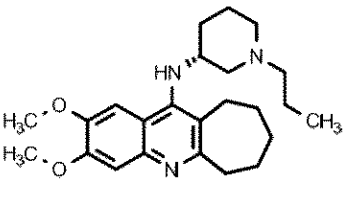
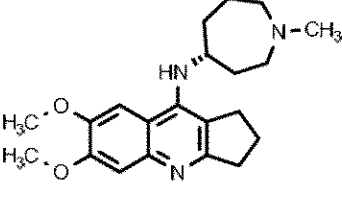
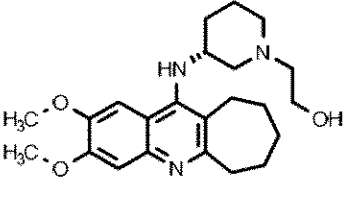
10

20

30

40

50

187		223	
188		224	
189		225	
190		226	
191		228	

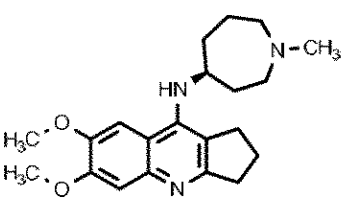
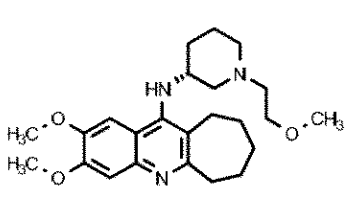
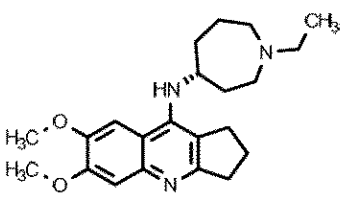
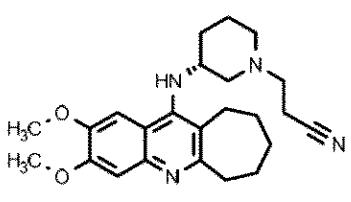
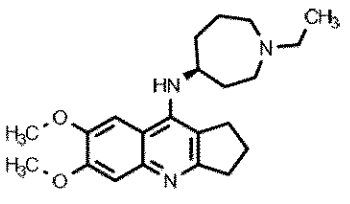
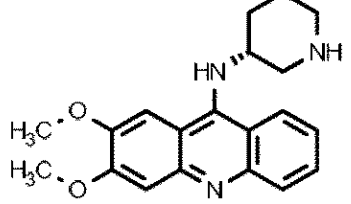
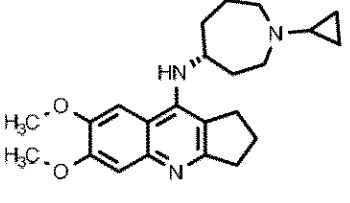
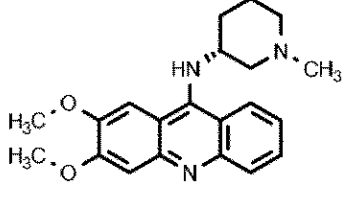
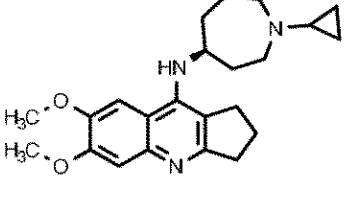
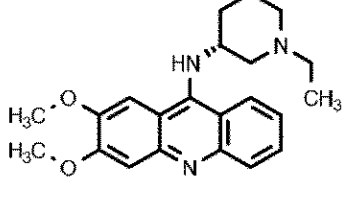
10

20

30

40

50

192		229	
193		230	
194		231	
195		232	
196		233	

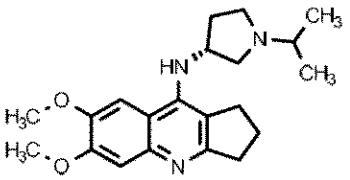
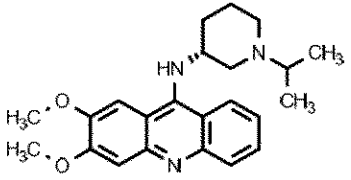
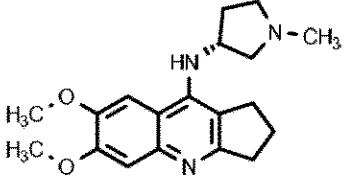
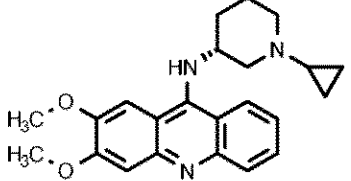
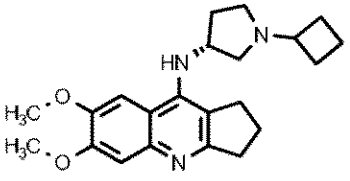
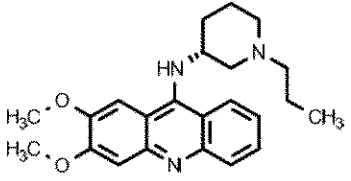
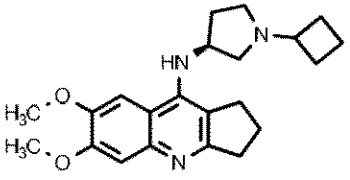
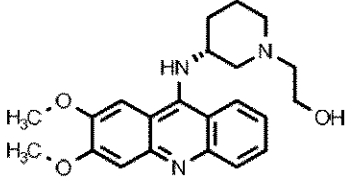
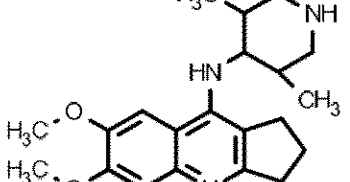
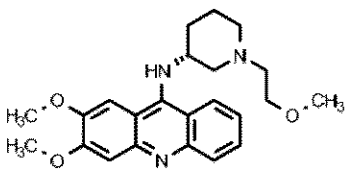
10

20

30

40

50

197		234	
198		235	
199		236	
200		237	
251		238	

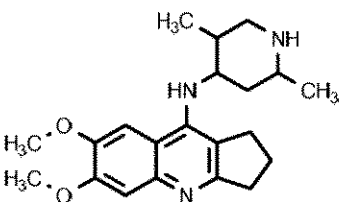
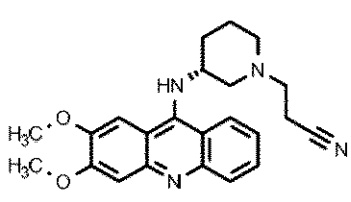
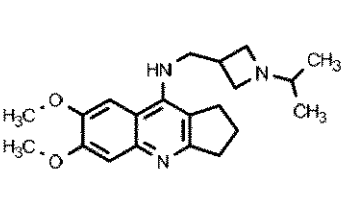
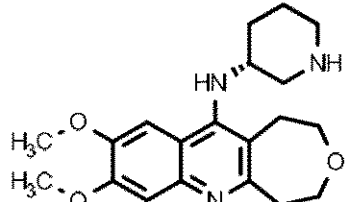
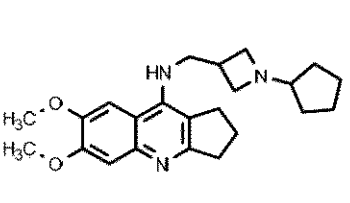
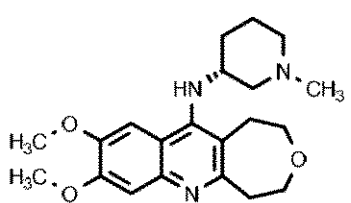
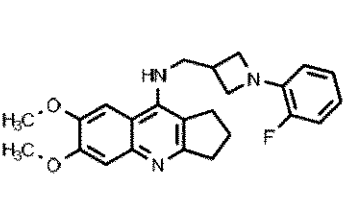
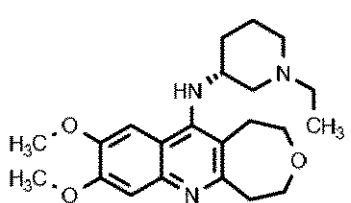
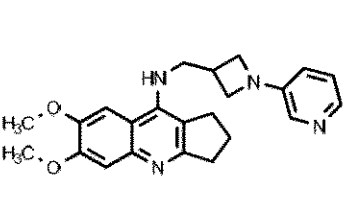
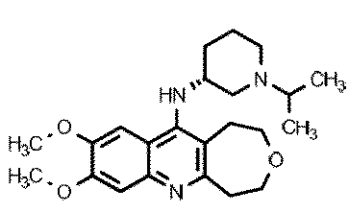
10

20

30

40

50

252		239	
253		240	
254		241	
255		242	
256		243	

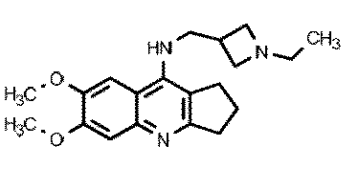
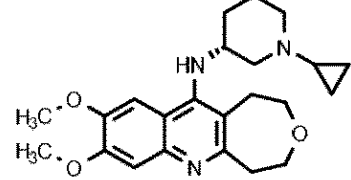
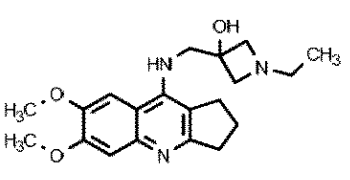
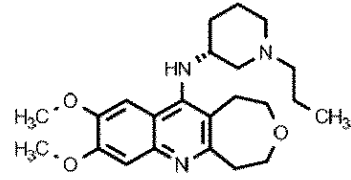
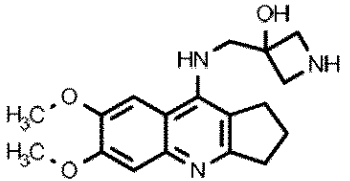
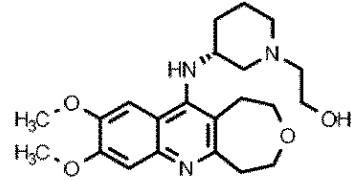
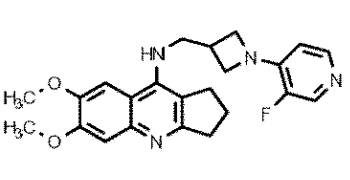
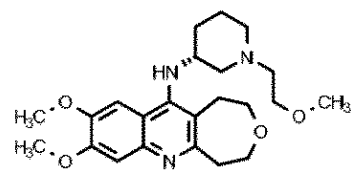
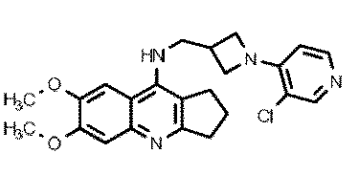
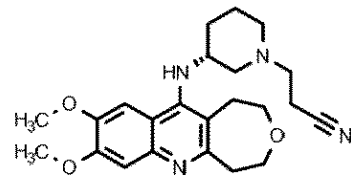
10

20

30

40

50

257		244	
258		245	
259		246	
260		247	
261		248	

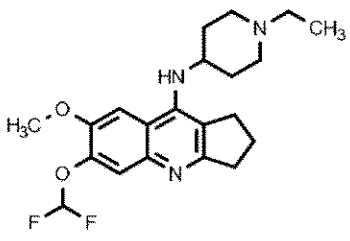
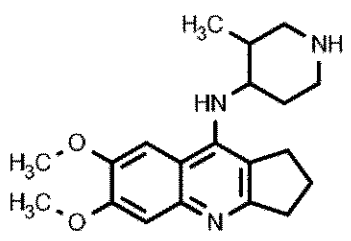
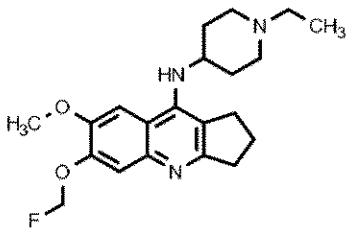
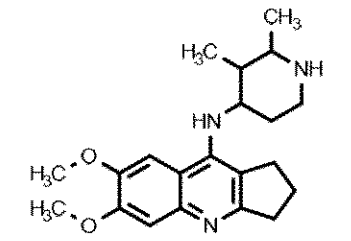
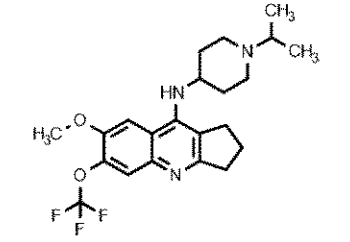

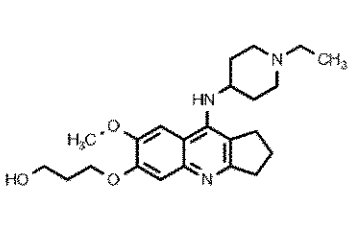
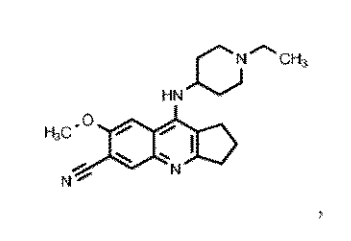
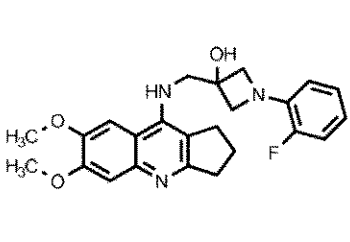
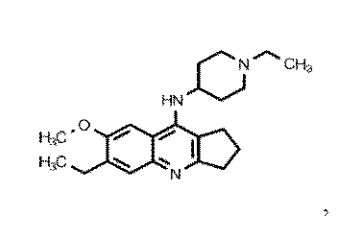
10

20

30

40

50

262		249	
263		250	
264		—	
265		317	
266		318	

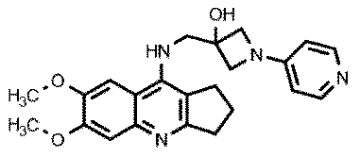

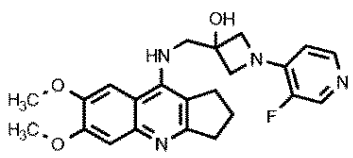
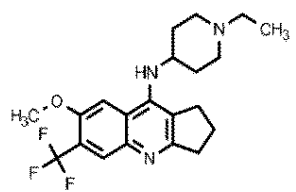
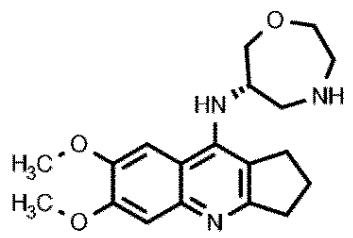
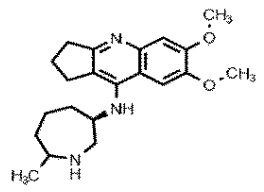
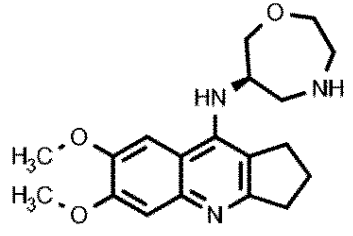
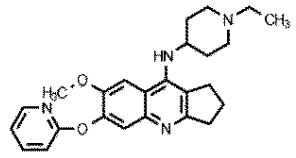
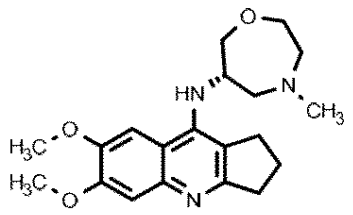

10

20

30

40

50

267		—	
268		320	
269		290	
270		322	
271		—	

10

20

30

40

50

272		324	
273		325	
274		—	
275		327	
276		281	

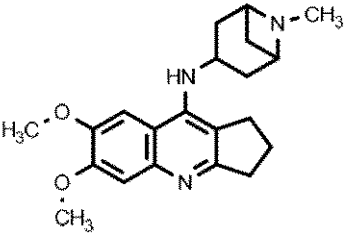
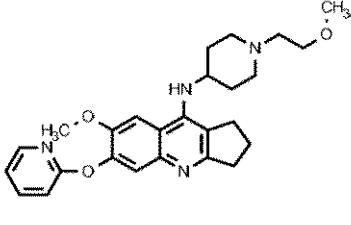
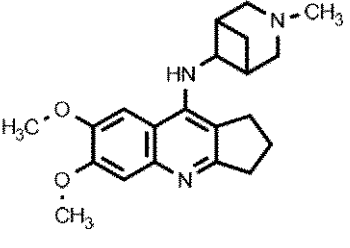
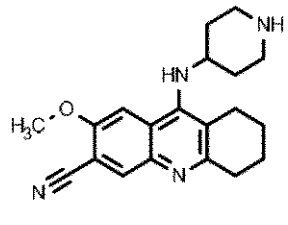
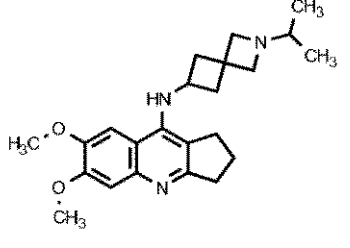
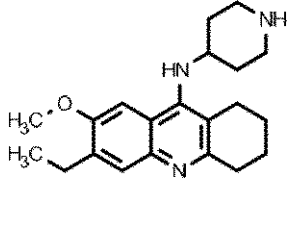
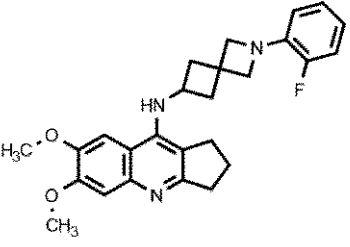
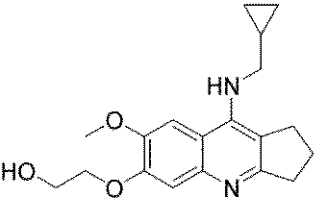
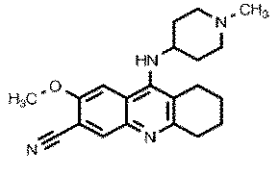
10

20

30

40

50

277		329	
278		330	
279		331	
280		—	
282		334	

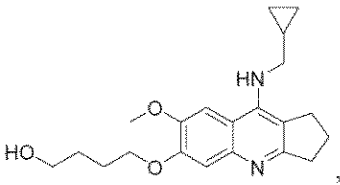
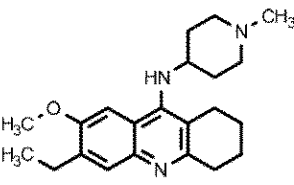
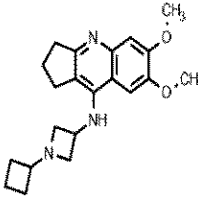
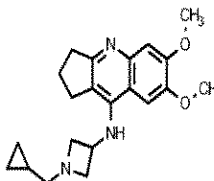
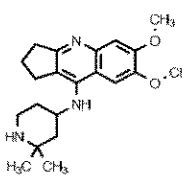
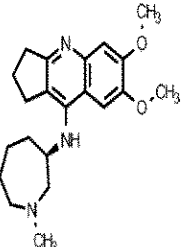
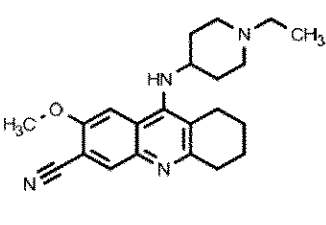
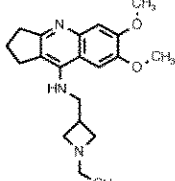
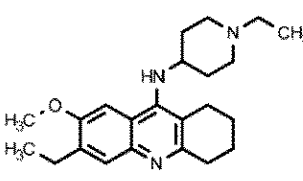
10

20

30

40

50

283		335	
284		—	
285		294	
287		338	
288		339	

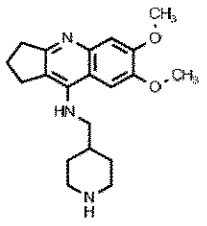
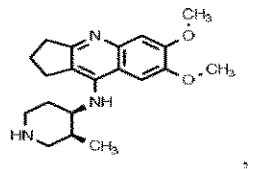
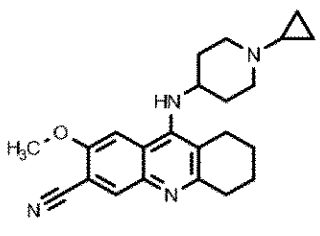
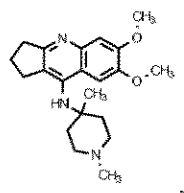
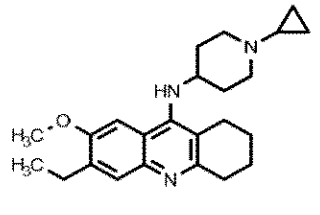
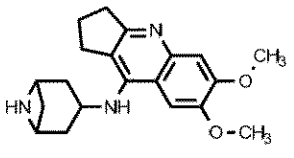
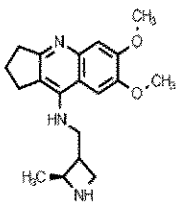
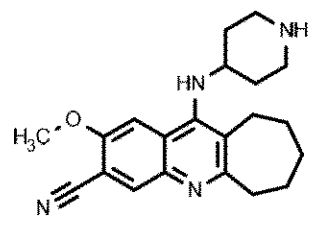
10

20

30

40

50

289		—	
291		342	
292		343	
293		—	
295		346	

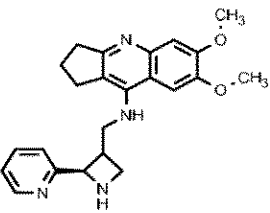
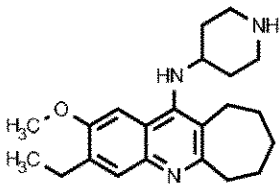
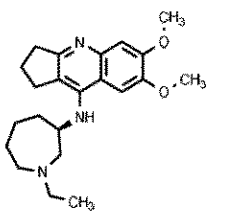

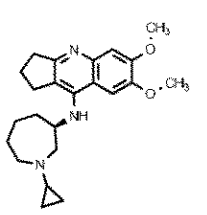

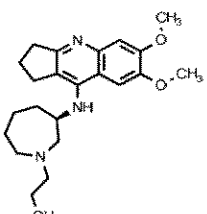
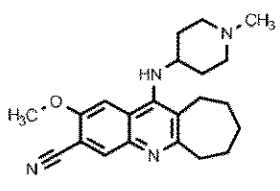
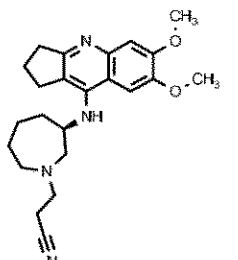
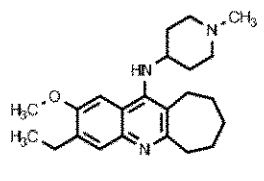
10

20

30

40

50

296		347	
297		—	
298		—	
299		350	
300		351	

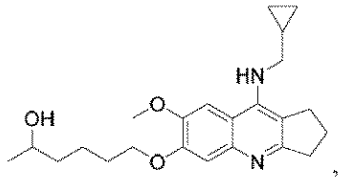
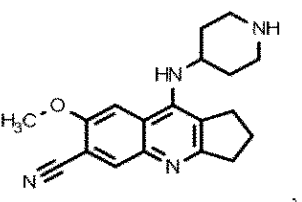
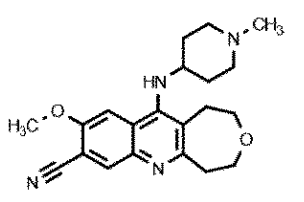
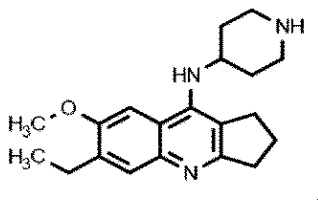
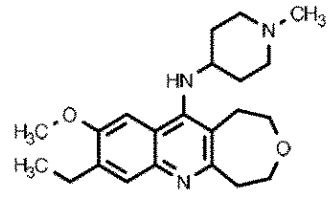
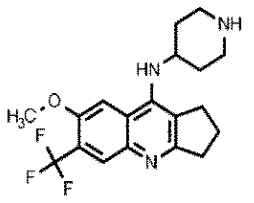
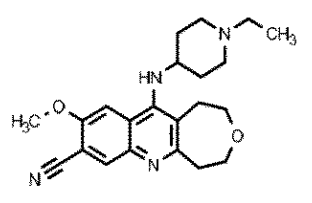
10

20

30

40

50

301		—	_____
303		354	
304		355	
—	_____	—	_____
306		358	

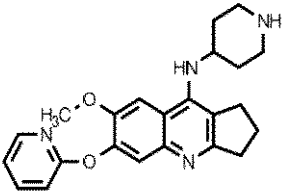
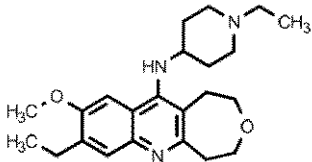
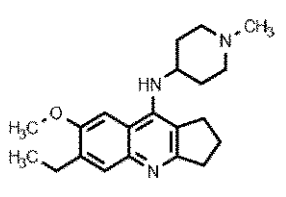
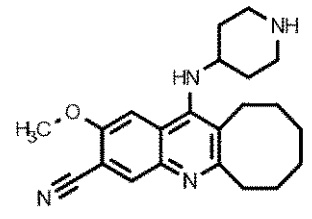
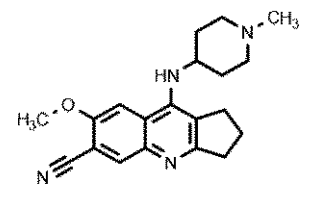
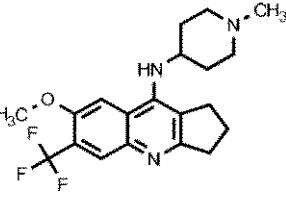
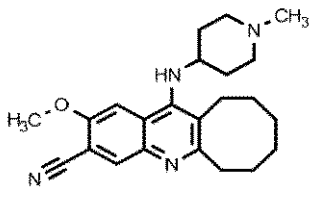
10

20

30

40

50

308		359	
—	<hr/>	—	<hr/>
311		362	
—	<hr/>	310	
313		364	

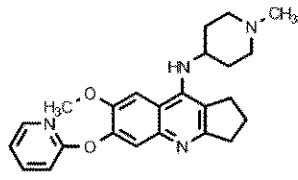
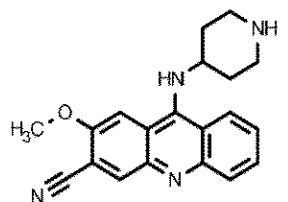
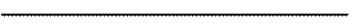
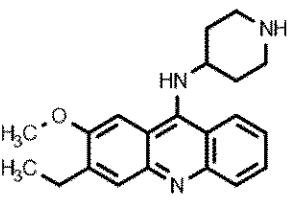
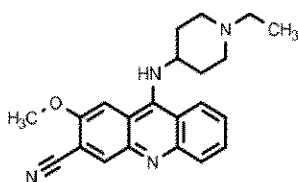

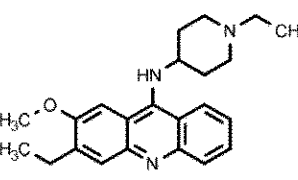
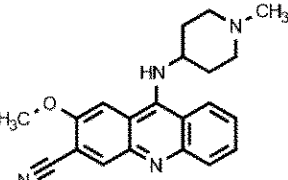

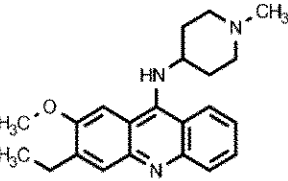
10

20

30

40

50

315		366	
—		367	
374		—	
375		370	
—		371	

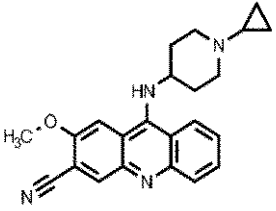
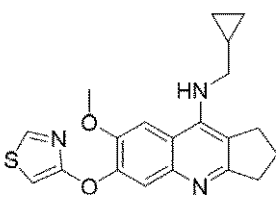
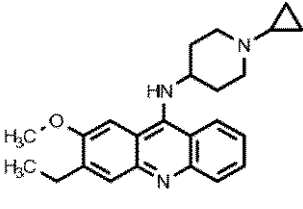
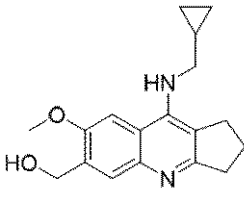
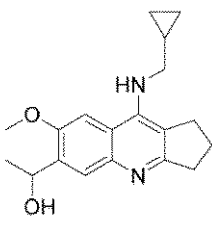
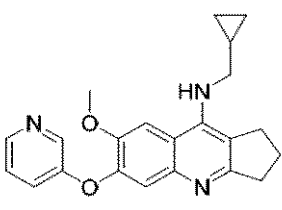
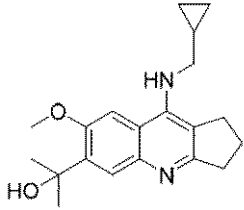
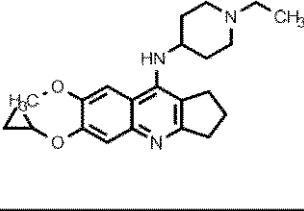
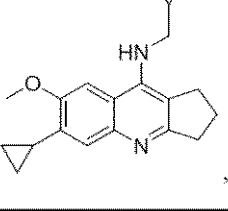
10

20

30

40

50

378		391	
379		392	
—	_____	393	
390		394	
382		395	

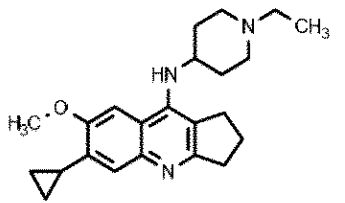
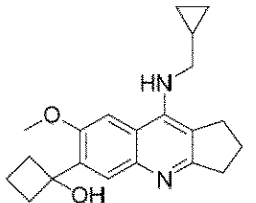
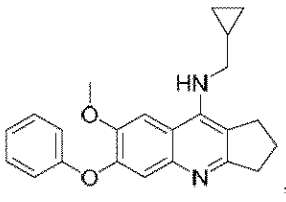
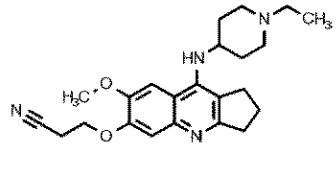
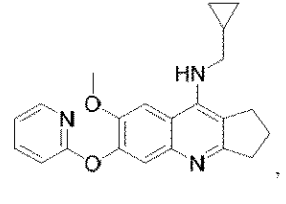
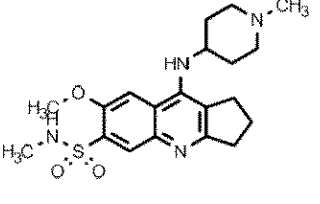
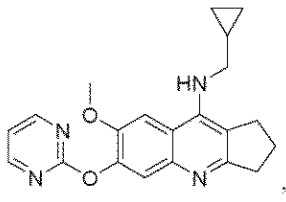
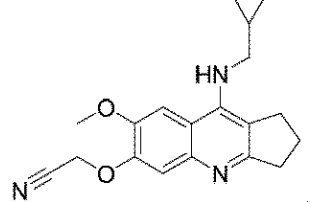
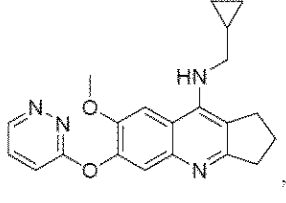
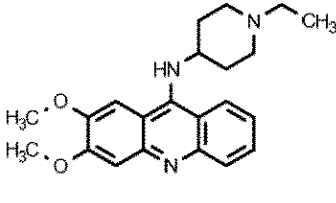
10

20

30

40

50

383		396	
384		397	
385		398	
386		399	
387		400	

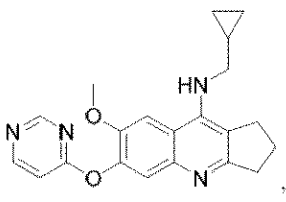
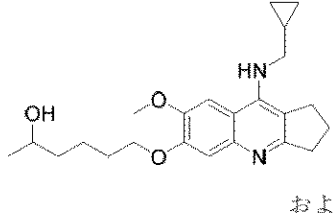
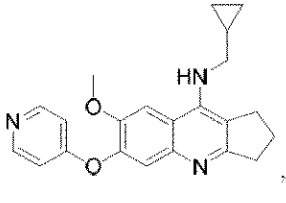
10

20

30

40

50

388		401	 および
389			

10

【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

20

G 9 a を阻害する方法において使用するための、請求項 2 6 に記載の医薬組成物であって、該方法が、G 9 a を含む細胞を治療有効量の請求項 2 6 に記載の医薬組成物と接触させ、それにより G 9 a の活性を阻害することを含む、医薬組成物。

【請求項 2 8】

ヘモグロビン症を改善および/または治療する方法において使用するための、請求項 2 6 に記載の医薬組成物であって、該方法が、治療有効量の請求項 2 6 に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 2 9】

ヘモグロビン症が鎌状赤血球症またはベータサラセミアである、請求項 2 8 に記載の方法。

30

【請求項 3 0】

自己免疫疾患または炎症性疾患を改善および/または治療する方法において使用するための、請求項 2 6 に記載の医薬組成物であって、該方法が、治療有効量の請求項 2 6 に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、自己免疫疾患または炎症性疾患が以下から選択される、医薬組成物：関節炎、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、重症筋無力症、クローン病、移植片対宿主病、乾癬、肉芽腫性大腸炎、リンパ球大腸炎、膠原性大腸炎、潰瘍性大腸炎、セリアック病、表皮水疱性障害、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、皮膚ループス、皮膚筋炎、多発性筋炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、活動性慢性肝炎、慢性疲労症候群および血管炎。

【請求項 3 1】

40

自己免疫疾患または炎症性疾患が、クローン病、関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変および移植片対宿主病から選択される、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

G L P の活性を阻害する方法において使用するための、請求項 2 6 に記載の医薬組成物であって、該方法が、G L P を含む細胞を有効量の請求項 2 6 に記載の医薬組成物と接触させ、それによって G L P の活性を阻害することを含む、医薬組成物。

【請求項 3 3】

胎児ヘモグロビン (H b F) タンパク質レベルを増大させる方法において使用するための、請求項 2 6 に記載の医薬組成物であって、該方法が、 - グロビンの産生障害を特徴

50

とする細胞を有効量の請求項 2.6 に記載の医薬組成物と接触させ、それによって胎児ヘモグロビン（HbF）タンパク質レベルを増加させることを含む、医薬組成物。

【請求項 34】

ヘモグロビンS分子の重合を阻害する方法において使用するための、請求項 2.6 に記載の医薬組成物であって、該方法が、ヘモグロビンSの変異を有することを特徴とする細胞を有効量の請求項 2.6 に記載の医薬組成物と接触させ、それによりヘモグロビンS分子の重合を阻害することを含む、医薬組成物。

【請求項 35】

対象におけるG9a活性を阻害する方法において使用するための、請求項 2.6 に記載の医薬組成物であって、該方法が、胎児ヘモグロビンによって治療可能な疾患を患っている対象に有効量の請求項 2.6 に記載の医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

10

【請求項 36】

対象におけるGLP活性を阻害する方法において使用するための、請求項 2.6 に記載の医薬組成物であって、該方法が、胎児ヘモグロビンによって治療可能な疾患を患っている対象に有効量の請求項 2.6 に記載の医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 37】

胎児ヘモグロビンで治療可能な疾患に罹患している対象に有効量の請求項 2.6 に記載の医薬組成物を投与することを含む疾患の治療方法において使用するための、請求項 2.6 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

- グロビンの産生障害を特徴とする疾患の治療方法において使用するための、請求項 2.6 に記載の医薬組成物であって、該方法が、 - グロビンの産生障害を特徴とする対象に有効量の請求項 2.6 に記載の医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

20

【請求項 39】

疾患がベータサラセミアである、請求項 3.8 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

重合したヘモグロビンS分子の濃度増加を特徴とする疾患の治療方法において使用するための、請求項 2.6 に記載の医薬組成物であって、該方法が、重合したヘモグロビンS分子の濃度増加を特徴とする疾患に罹患している対象に有効量の請求項 2.6 に記載の医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

30

【請求項 41】

疾患が鎌状赤血球症である、請求項 4.0 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

先の出願の参照による組み込み

例えば、本出願とともに提出されたアプリケーションデータシートまたは願書において外国または国内の優先権主張が特定されるすべての出願は、2017年8月15日に提出された米国仮出願第62/545936号および2018年7月31日に提出された米国仮出願第62/712864号を含め、米国特許法施行規則37 CFR 1.57、および規則4.18および20.6のもとで参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0002】

開示の分野

本開示は、ヒストンメチルトランスフェラーゼG9aおよび/またはGLP阻害剤である特定の三環式化合物を提供し、したがって、G9aおよび/またはGLPの阻害により治療可能な疾患、例えば、癌およびヘモグロビン症（例えば、サラセミアおよび鎌状赤血球症）の治療に有用である。また、そのような化合物を含む医薬組成物およびそのような化合物の製造方法も提供する。

【背景技術】

【0003】

50

背景

クロマチン修飾は、転写調節において重要な役割を果たしている。DNAメチル化、ヒストンアセチル化、ヒストンメチル化などのこれらの修飾は、タンパク質産生や細胞分化を含むさまざまな生物学的プロセスにおいて重要であり、さまざまなヒトの疾患において魅力的な薬物標的として浮上している。ヒストンメチル化に関連する2つの特定の酵素は、G9aとGLPで、EHMT2とEHMT1（ユークロマチックヒストン - リジンN - メチルトランスフェラーゼ2および1）としても知られている。G9aとGLPは、ヒストンH3のLys 9でのモノおよびジメチル化（H3K9me1とH3K9me2）の主要な酵素であり、生体内で機能的なH3K9メチルトランスフェラーゼであると思われるG9a - GLPヘテロマー複合体として主に存在する。構造的に、G9aまたはGLPは、触媒SETドメイン、アンキリンリピート（タンパク質間相互作用に関与）を含むドメイン、およびN末端領域の核局在化シグナルで構成されている。アンキリンリピートがモノおよびジメチルリジン結合領域を表すことが観察されているのに対し、SETドメインはH3上のメチル基の付加を担っている。したがって、G9a - GLP複合体は、ヒストンテールをメチル化するだけでなく、この修飾を認識することもでき、クロマチン上の他の標的分子の動員のための足場として機能することができる。Shinkai et al., *Genes Dev.* 2011 ; 25(8):781 - 8 and Shankar et al., *Epigenetics.* 2013 ; 8(1):16 - 22を参照。

【0004】

多くの研究で、G9aとGLPがさまざまな生物学的プロセスで重要な役割を果たすことが報告されている。いくつかの報告では、さまざまな癌との関連が強調されている。Cascie et al., *Front. Immunol.* 2015 ; 6:487を参照。それらは肝細胞癌、B細胞急性リンパ芽球性白血病および肺癌でアップレギュレートされる。さらに、侵襲性の高い肺癌におけるG9aの発現の上昇は予後不良と相関するが、浸潤性の高い肺癌細胞におけるそのノックダウンは、*in vivo*マウスモデルで転移を抑制した。前立腺癌細胞（PC3）で、G9aノックダウンは、有意の形態学的変化と細胞増殖の阻害を引き起こした。Liu et al., *J. Med. Chem.* 2013 ; 56(21):8931 - 42 and Sweis et al., *ACS Med. Chem. Lett.* 2014 ; 5(2):205 - 9参照。G9aの喪失は、DNA損傷の修復を損ない、放射線や化学療法に対する癌細胞の感受性を高めることが実証されている。Yang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2017, doi: 10.1073/pnas.1700694114参照。

【0005】

興味深いことに、最近の研究では、遺伝的枯渇または薬理的介入によるG9aおよびGLPの阻害が、赤血球細胞における胎児ヘモグロビン（HbF）遺伝子発現を増加させることも示されている。Krivega et al., *Blood*, 2015 ; 126(5):665 - 72およびRenneville et al., *Blood* 2015 ; 126(16):1930 - 9参照。胎児グロビン遺伝子の誘導は、成人ヘモグロビンの成分である正常な α - グロビンの産生が損なわれるベータサラセミアを含む、ヘモグロビン症の疾患に対して潜在的に治療的に有益である。同様に、HbFの誘導は、ヘモグロビンS（HbS）分子の濃度を希釈し、それによってHbSの重合を減少させることにより、潜在的に有益である。Sankaran et al., *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013 ; 3(1):a011643参照。さらに、G9aまたはGLPの阻害は、ヒドロキシ尿素やHDAC阻害剤など、臨床で使用されている他の治療法を強化し得る。これらの薬剤は、少なくとも部分的には、異なるメカニズムを介して α - グロビン遺伝子発現を増加させることによって作用し得る。Charache et al., *Blood*, 1992 ; 79(10):2555 - 65を参照。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、G9aおよび/またはGLPの活性を阻害することが可能な小分子の開発が必要である。本開示の化合物は、この必要性および関連する必要性を満たすものである。

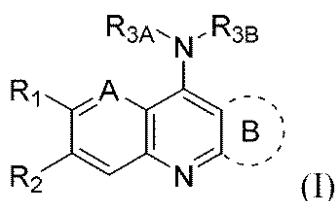
【課題を解決するための手段】

【0007】

概要

一態様では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

【化 1】



式中、 R_1 と R_2 は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキル（場合により1以上のヒドロキシで置換されていてもよい）、シクロアルコキシ、シアノアルコキシ、アルコキシ（場合により、重水素、ヒドロキシ、アルコキシまたは（ヒドロキシ）アルコキシから独立して選択される1以上の R_A で置換されていてもよい）、ハロアルコキシまたはアミノスルホニル（場合により1以上のアルキルで置換されていてもよい）であるが、ただし、 R_1 および R_2 が各々同時に水素となることはない；あるいは R_1 と R_2 は、それらが結合している原子とともに、単環式ヘテロシクリル基を形成し；

AはCHまたはNであり；

R_{3A} は、

(a) ヘテロシクリル；

(b) ヘテロシクリルアルキル；

(c) スピロヘテロシクロアミノ（場合により、アルキル、アリール（場合により、ハロゲンおよびアルキルから独立して選択される1以上の R_D で置換されていてもよい）およびアルコキシカルボニルから独立して選択される1以上の R_B で置換されていてもよい）；

(d) シクロアルキルアルキル（場合により、アミノおよびアルキルアミノから独立して選択される1以上の R_C で置換されていてもよい）；

(e) ヘテロアラルキル（場合により、アルキルで置換されていてもよい）；

(f) アルキル（場合により、アルキルアミノで置換されていてもよい）；または

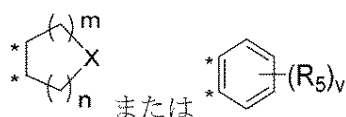
(g) 水素であり；

ここで、(a)および(b)のヘテロシクリル環は、以下の、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル（場合により(i)少なくとも1つのハロゲンと少なくとも1つのヒドロキシまたは(ii)アルコキシで置換されていてもよい）、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、アルキルスルホニル、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される1以上の R_F で置換されていてもよい）、ヘテロアラルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される1以上の R_G で置換されていてもよい）、ヘテロシクリル（場合により、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される1以上の R_H で置換されていてもよい）およびアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される1以上の R_I で置換されていてもよい）から独立して選択される1以上の R_E で置換されていてもよく；

R_{3B} は、水素、アルキル、または $-(C=O)NH_2$ であり；

環Bは

【化 2】



(式中、アスタリスクは、式 (I) のピリジニル環への結合点を示す) であり；

m および n は独立して1、2、3または4であり、 $m+n$ の合計は2、3、4または5

であり；

XはC R_{4A} R_{4B}、N R_{4C}またはOであり；

R_{4A}、R_{4B}、R_{4C}は独立して、水素またはアルキルであり；

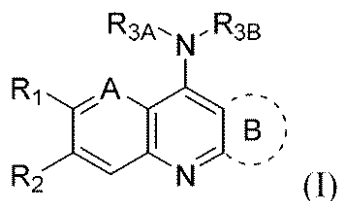
各R₅は独立してアルキルであり；および

vは0、1、2、3、または4である。

【0008】

別の態様では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される；

【化3】



10

式中、R₁とR₂は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキル（場合により1以上のヒドロキシで置換されていてもよい）、シクロアルコキシ、シアノアルコキシ、アルコキシ（場合により、ヒドロキシ、アルコキシまたは（ヒドロキシ）アルコキシから独立して選択される1以上のR_Aで置換されていてもよい）、ハロアルコキシまたはアミノスルホニル（場合により1以上のアルキルで置換されていてもよい）であるが、ただし、R₁およびR₂がそれぞれ同時に水素となることはない；あるいはR₁とR₂は、それらが結合している原子とともに、単環式ヘテロシクリル基を形成し；

20

AはCHまたはNであり；

R_{3A}は、

(a) ヘテロシクリル；

(b) ヘテロシクリルアルキル；

(c) スピロヘテロシクロアミノ（場合により、アルキル、アリール（場合により、ハロゲンおよびアルキルから独立して選択される1以上のR_Dで置換されていてもよい）およびアルコキシカルボニルから独立に選択される1以上のR_Bで置換されていてもよい）；

(d) シクロアルキルアルキル（場合により、アミノおよびアルキルアミノから独立して選択される1以上のR_Cで置換されていてもよい）；

30

(e) ヘテロアラルキル（場合により、アルキルで置換されていてもよい）；または

(f) アルキル

であり；

ここで、(a)および(b)のヘテロシクリル環は、以下の、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル（場合により(i)少なくとも1つのハロゲンと少なくとも1つのヒドロキシまたは(ii)アルコキシで置換されていてもよい）、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される1以上のR_Fで置換されていてもよい）、ヘテロアラルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される1以上のR_Gで置換されていてもよい）、ヘテロシクリル（場合により、アルキル、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される1以上のR_Hで置換されていてもよい）およびアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノ、ヒドロキシから独立して選択される1以上のR_Iで置換されていてもよい）から独立して選択される1以上のR_Eで置換されていてもよく；

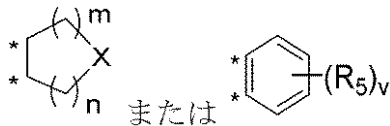
40

R_{3B}は、水素、アルキル、または-(C=O)NH₂であり；

環Bは

50

【化 4】



(式中、アスタリスクは、式(I)のピリジニル環への結合点を示す)であり；
mおよびnは独立して1、2、3または4であり、m + nの合計は2、3、4または5であり；

XはC₄A R₄B、N R₄CまたはOであり；

R₄A、R₄B、R₄Cは独立して、水素またはアルキルであり；

各R₅は独立してアルキルであり；および

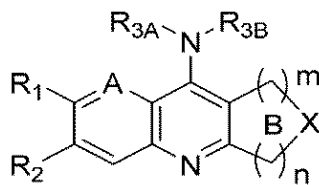
vは0、1、2、3、または4である。

10

【0009】

例えば、式(I)の化合物、およびその薬学的に許容される塩には、
式(I-1)の化合物：

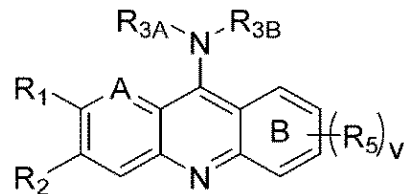
【化 5】



20

式(I-2)の化合物：

【化 6】



30

および前述のいずれかの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0010】

第2の態様では、本開示は、式(I)の化合物(またはその本明細書に記載のいずれかの実施形態)またはその薬学的に許容される塩；および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物に関する。

【0011】

第3の態様では、本開示は、そのような治療を必要とする対象におけるG9aおよび/またはGLPの阻害によって治療可能な疾患を治療する方法に関し、式(I)の化合物、(または本明細書に記載のそのいずれかの実施形態)またはその医薬的に許容される塩、あるいは治療有効量の式(I)の化合物(または本明細書に記載のそのいずれかの実施形態)またはその医薬的に許容される塩および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物をそれを必要とする対象に投与することを含む。一実施形態では、疾患は、ベータサラセミアおよび鎌状赤血球症などのヘモグロビン症であり得る。Krivega et al., Blood 2015 ; 126(5):665 - 72 and Renneville et al., Blood, 2015 ; 126(16):1930 - 9参照。第2の実施形態において、疾患は、癌または腫瘍、例えば、G9aまたはGLPが過剰発現し得る癌または腫瘍であり得る。そのような癌および腫瘍の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：結腸直腸癌、骨肉腫癌、急性リンパ芽球性白血病(ALL)。急性骨髄性白血病(AML)；副腎皮質癌、カポジ肉腫(軟部組織肉腫)；エイズ関連リンパ腫(リンパ腫)；原発性CNSリンパ腫；肛門がん；消化管カルチノイド腫瘍；星細胞腫；非定型奇形腫様/ラプドイド腫瘍；皮膚の基底細胞癌；胆管がん；膀胱がん；骨がん(ユ

40

50

ーイング肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫を含む)；脳腫瘍；乳がん；気管支腫瘍 - バーキットリンパ腫；心臓腫瘍；胚性腫瘍（脳腫瘍）；胚細胞腫瘍（脳腫瘍）；原発性CNSリンパ腫；子宮頸癌；胆管癌；脊索腫；慢性リンパ性白血病（CLL）；慢性骨髄性白血病（CML）；慢性骨髄増殖性腫瘍；大腸がん；頭蓋咽頭腫（脳がん）；皮膚T細胞リンパ腫；非浸潤性乳管がん（DCIS）；子宮内膜がん（子宮がん）；上衣腫（脳腫瘍）；食道がん；骨芽細胞腫；ユーイング肉腫（骨がん）；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；眼がん；眼内黒色腫；網膜芽細胞腫；卵管がん；骨の線維性組織球腫；胆嚢がん；胃（胃）胃腸間質腫瘍（GIST）（軟部肉腫）；CNS胚細胞腫瘍（脳腫瘍）；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；卵巣胚細胞腫瘍；精巣腫瘍；妊娠性絨毛性疾患；有毛細胞白血病；頭頸部がん；肝細胞（肝臓）がん；組織球症、ランゲルハンス細胞；ホジキンリンパ腫；下咽頭がん（頭頸部がん）；眼内黒色腫；膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍；腎臓（腎細胞）がん；ランゲルハンス細胞組織球症；喉頭がん（頭頸部がん）；白血病；口唇がんおよび口腔がん（頭頸部がん）；肺がん（非小細胞および小細胞）；リンパ腫；男性の乳がん；黒色腫；メルケル細胞がん（皮膚がん）；中皮腫、悪性中皮腫；原発不明の転移性扁平上皮性頸部がん（頭頸部がん）、NUT遺伝子が関与する正中線癌；口のがん（頭頸部がん）；複数の内分泌腫瘍の症候群；多発性骨髄腫/血漿細胞腫瘍；菌状息肉腫（リンパ腫）；骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍；骨髄性白血病、慢性（CML）；骨髄増殖性腫瘍、慢性；鼻腔および副鼻腔がん（頭頸部がん）；上咽頭がん（頭頸部がん）；上咽頭がん - 神経芽腫；非ホジキンリンパ腫；口腔がん；口唇がんおよび口腔がんおよび中咽頭がん（頭頸部がん）；卵巣がん；膵臓がん；乳頭腫症；傍神経節腫；副鼻腔がんおよび鼻腔がん（頭頸部がん）、副甲状腺がん；陰茎がん；咽頭がん（頭頸部がん）；褐色細胞腫；下垂体腫瘍；形質細胞腫瘍/多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；妊娠と乳がん；原発性CNSリンパ腫；原発性腹膜がん；前立腺がん；直腸がん；再発がん；横紋筋肉腫（軟部肉腫）；唾液腺がん（頭頸部がん）；唾液腺腫瘍；血管腫瘍（軟部肉腫）；子宮肉腫；セザリー症候群（リンパ腫）；小腸がん；軟部肉腫；皮膚の扁平上皮がん；皮膚ガン；原発不明の転移性扁平上皮性頸部がん（頭頸部がん）、T細胞リンパ腫、皮膚；リンパ腫（菌状息肉腫とセザリー症候群）；喉のがん（頭頸部がん）；上咽頭がん；中咽頭がん；下咽頭がん；胸腺腫および胸腺がん；甲状腺癌；尿道がん；膣がん；血管腫瘍（軟組織肉腫）；外陰がん；骨髄異形成症候群（MDS）；およびウィルムス腫瘍が含まれる。したがって、本明細書に記載の「癌性細胞」、「癌細胞」または「腫瘍細胞」という用語は、上記で特定された状態のいずれかに罹患しているかまたは関連する細胞を含む。Casciello et al., Front. Immunol. 2015 ; 6:487, Agarwal et al., Cancer Letters 2016: 467 and Zhang et al., Oncotarget 2015, 6(5): 2917参照。第2の実施形態では、癌および/または腫瘍を治療することは、無腫瘍の生存を増加させること、および/または腫瘍塊を減少させること、および/または腫瘍の成長を遅らせることを含む。第3の実施形態では、疾患は、カウデン症候群などの癌素因症候群であり得る。You et al., Cancer Cell. 2012 ; 22(1):9 - 20参照。第4の実施形態において、疾患は、腸の炎症、関節炎、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、重症筋無力症、クローン病、移植片対宿主病、乾癬、肉芽腫性大腸炎、リンパ球大腸炎、膠原性大腸炎、潰瘍性大腸炎、セリアック病、表皮水疱性障害、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、皮膚ループス、皮膚筋炎、多発性筋炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、活動性慢性肝炎、慢性疲労症候群および血管炎などの炎症性および/または自己免疫疾患であり得る。Antignano et al., J. Clin. Invest. 2014 4(5): 1945 - 55参照。第5の実施形態では、疾患は、糖尿病および/または肥満などの代謝性疾患であり得る。Wang et al., EMBO J. 2013 ; 32(1):45 - 59参照。第6の実施形態では、疾患は、骨格筋の発達および再生に関連し得る。Ling et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012 ; 109(3):841 - 6参照。第7の実施形態では、疾患は、HIV - 1（ヒト免疫不全ウイルス1）およびHBV（B型肝炎ウイルス）などのウイルス性疾患であり得る。Imai et al., J. Biol. Chem. 2010 ; 285(22):16538 - 45およびMerkling et al., PLoS Pathog. 2015 ; 11(4)参照。本明細書に記載されている化合物および組成物は、抗癌剤および抗ウイルス剤を含むがこれらに限定されない1以上

10

20

30

40

50

のさらなる治療剤と共に投与することができる。例えば、Front Immunol. 2015 ; 6:487 参照。

【 0 0 1 2 】

第 4 の態様において、本明細書の第 3 の態様において提供される疾患の治療における式 (I) の化合物 (または本明細書に記載のそのいずれかの実施形態) またはその医薬上許容される塩の使用が提供される。

【 0 0 1 3 】

第 5 の態様では、本開示は、G 9 a を含む細胞を、治療有効量の式 (I) の化合物 (または記載されたそのいずれかの実施形態) またはその薬学的に許容される塩と接触させ、それにより G9a の活性を阻害することを含む、G 9 a および / または G L P を阻害する方法に関する。いくつかの実施形態では、細胞は、本明細書の第 3 の態様で記載する 1 以上の疾患に罹患している。

【 0 0 1 4 】

詳細な説明

定義：

特に明記しない限り、明細書および特許請求の範囲で使用される以下の用語は、本出願の目的のために定義され、以下の意味を有する。

【 0 0 1 5 】

「アルキル」は、1 ~ 10 個の炭素原子の直鎖の飽和の一価の炭化水素基または 3 ~ 10 個の炭素原子の分岐鎖の飽和の一価の炭化水素基を意味し、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、2 - プロピル (イソプロピル) 、 n - ブチル、s e c - ブチル、i s o - ブチル、t e r t - ブチル、ペンチル (直鎖または分枝) 、ヘキシル (直鎖または分枝) 、ヘプチル (直鎖または分枝) などである。

【 0 0 1 6 】

「アルキレン」は、特に明記しない限り、1 ~ 6 個の炭素原子の直鎖の飽和の二価の炭化水素基または 3 ~ 6 個の炭素原子の分岐鎖の飽和の二価の炭化水素基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、1 - メチルプロピレン、2 - メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどである。

【 0 0 1 7 】

「アルコキシ」とは、- O R 基 (R は、上で定義されたアルキルである) を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、または 2 - プロポキシ、n - 、イソ - 、または t e r t - ブトキシなどである。

【 0 0 1 8 】

「アルコキシアルキル」は、上記で定義された 1 つまたは 2 つのアルコキシ基で置換された上記で定義されたアルキルを意味し、例えば、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルなどである。

【 0 0 1 9 】

「アルキルカルボニル」または「アシル」は、R が上記で定義されたアルキルである - C O R 基、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニルなどを意味する。

【 0 0 2 0 】

「アルキルスルホニル」は、R が上記で定義したアルキルである - S O ₂ R 基、例えばメチルスルホニルまたはエチルスルホニルを意味する。

【 0 0 2 1 】

「アルコキシカルボニル」は、R が上記で定義したアルキルである - (C = O) O R 基を意味し、例えば、t e r t - ブトキシカルボニルなどである。

【 0 0 2 2 】

「アルコキシカルボニルアルキル」は、上記で定義された 1 つまたは 2 つのアルコキシカルボニル基で置換された上記で定義されたアルキル、例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルプロピルなどを意味する。

【 0 0 2 3 】

10

20

30

40

50

「アミノ」とは、 $-NH_2$ 基を意味する。

【0024】

「アミノアルキル」は、 $-(アルキレン)-NR'R''$ (R' および R'' は独立して水素または上記で定義されたアルキルである)を意味する。

【0025】

「アミノスルホニル」は「 SO_2NH_2 」基を意味する。

【0026】

「アルキルアミノ」は、 R' および R'' が独立して水素または上記で定義されたアルキルであり、 R' および R'' の少なくとも1つがアルキルである $-NR'R''$ 基を意味する。

【0027】

「アミノカルボニル」とは、 $-(C=O)-NH_2$ 基 ($-NH_2$ の水素のいずれかまたは各々が上記で定義したアルキル基で独立して置き換えていてもよい)を意味する。

【0028】

「アリール」とは、6～10個の環原子を有する一価の単環式または二環式芳香族炭化水素基、例えば、フェニルまたはナフチルを意味する。

【0029】

「ラルキル」は、 $-(アルキレン)-R$ 基 (R は上で定義されたアリールである)を意味し、例えば、ベンジル、フェネチルなどである。

【0030】

「アリールオキシ」は、 R が上記で定義されたアリールである $-OR$ 基、例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどを意味する。

【0031】

「シアノ」は、 CN 基を意味する。

【0032】

「シアノアルキル」は、1以上のシアノ基で置換された、上で定義されたアルキル基、例えば、シアノメチル、シアノエチル、2-シアノプロピル、2,3-ジシアノブチルなどを意味する。

【0033】

「シアノアルコキシ」は、 R が上記で定義されたアルキル、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、または2-プロポキシ、 n -、イソ-、または $tert$ -ブトキシなどで、 R がシアノで置換されている $-OR$ 基を意味し、例えば、シアノメトキシ、2-シアノエトキシ、2-シアノプロポキシなどである。

【0034】

「シクロアルキル」は、特に明記しない限り、3～10個の炭素原子の飽和の一価単環式炭化水素基、または5～10個の炭素原子の飽和の一価二環式炭化水素基を意味する。2つ以上の環から構成される場合、環は、縮合、架橋またはスピロ様式で連結され得る。本明細書で使用される「縮合」という用語は、2つの原子と1つの結合を共通に有する2つの環を指す。本明細書で使用される「架橋シクロアルキル」という用語は、シクロアルキルが隣接していない原子を接続する1以上の原子の結合を含む化合物を指す。本明細書で使用される「スピロ」という用語は、1つの原子が共通で、2つの環が橋によって連結されていない2つの環を指す。単環式シクロアルキル基の例には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれる。二環式シクロアルキル基の例には、例えば、デカリニル、ノルボルナニル、デカヒドロナフタレニル、ドデカヒドロ-1H-フェナレニル、アダマントリル、ビスシクロ[3.3.0]オクタニル、スピロ[3.3]ヘプタニル、スピロ[3.4]オクタニル、スピロ[3.4]オクタニル、スピロ[3.5]ノナニル、スピロ[4.4]ノナニル、スピロ[3.6]デカニル、スピロ[4.5]デカニルなどが含まれる。

【0035】

「シクロアルコキシ」は、 $-OR$ 基を意味し、ここで R は、上で定義されたシクロアルキルであり、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘ

10

20

30

40

50

キソキシ、シクロヘプトキシ、シクロオクトキシなどを形成する。

【0036】

「シクロアルキルアルキル」は、Rが上で定義されたシクロアルキルである - (アルキレン) - R基を意味し、例えば、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチルなどである。

【0037】

「シクロアルケニル」は、特に明記しない限り、二重結合を含む3～10個の炭素原子の環状炭化水素基、例えば、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどを意味する。

【0038】

「カルボキシアルキル」は、カルボキシ (-COOH) 基で置換された、上で定義されたアルキル基を意味する。

【0039】

「重水素化アルコキシ」とは、1以上の水素原子 (アルコキシ基の水素原子の総数まで) が重水素で置き換えられた、上記で定義されたアルコキシ基を意味し、たとえば、-OCHD₂、-OCD₃、-OCH₂CD₃、-OCD₂CD₃などである。

【0040】

「重水素化アルキル」は、1、2または3個の重水素原子で置換された、上で定義されたアルキル基を意味する。

【0041】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード、好ましくはフルオロまたはクロロを意味する。

【0042】

「ハロアルキル」は、1以上のハロゲン原子、例えば異なるハロゲンで置換されたものを含め、1～5個のフッ素または塩素などのハロゲン原子で置換された、上記で定義されたアルキル基を意味し、たとえば -CH₂Cl、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF(CH₃)₂などである。アルキルがフルオロのみで置換されている場合、本出願ではフルオロアルキルと呼ぶことができる。

【0043】

「ハロアルコキシ」とは、Rが上記で定義されたハロアルキルである -OR基を意味するし、-OCHF₂、-OCH₂Fなどである。Rがアルキルがフルオロのみで置換されているハロアルキルである場合、本出願ではフルオロアルコキシと呼ばれる。

【0044】

「ハロアルコキシアルキル」は、上記で定義された1つまたは2つのハロアルコキシ基で置換された上記で定義されたアルキル、例えばトリフルオロメトキシエチル、3,3,3-トリフルオロエトキシエチルなどを意味する。

【0045】

「ハロアルキルカルボニル」は、Rが上記で定義されたハロアルキルである -COR基、例えば、トリフルオロメチルカルボニル、ペンタフルオロエチルカルボニルなどを意味する。

【0046】

「ヒドロキシアルキル」は、上記で定義された1つまたは2つのヒドロキシ基で置換された上記で定義されたアルキル、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、1,3-ジヒドロキシプロピルなどを意味する。

【0047】

「ハロシクロアルキル」は、上記で定義された1、2または3個のハロゲンで置換された上記で定義されたシクロアルキル基、例えば、2,2-ジフルオロシクロプロピルなどを意味する。

【0048】

「ヘテロシクリル」は、特に明記しない限り、1、2、または3個の環原子がN、O、

10

20

30

40

50

および $S(O)_n$ (n は 0 ~ 2 の整数である) から独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は C である、3 ~ 10 個の環原子の飽和または不飽和の一価の基を意味する。さらに、ヘテロシクリル環の 1 つまたは 2 つの環炭素原子は、場合により - C (= O) - 基に置き換えていてもよい。ヘテロシクリル基は、単環式または二環式であり得る。より具体的には、ヘテロシクリルという用語には、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペリジノ、2 - オキソピロリジニル、2 - オキソピペリジニル、モルホリノ、ピペラジノ、ジヒドロピラニル、チオモルホリノ、1, 3 - ジオキシニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 2 - ジオキソラニル、1, 3 - ジオキソラニル、1, 4 - ジオキソラニル、2 H - 1, 2 - オキサジニル、マレイミド、スクシンイミド、バルピツール酸、チオバルピツール酸、ジオキソピペラジノ、ヒダントイノ、ジヒドロウラシリル、ヘキサヒドロ - 1, 3, 5 - トリアジニル、イミダゾリノ、イミダゾリジノ、イソキサゾリノ、イソキサゾリジノ、オキサゾリノ、オキサゾリジノ、オキサゾリジノノ、チアゾリノ、チアゾリジノ、オキシラニル、ピロリドニル、ピロリジオニル、4 - ピペリドニル、ピラゾリノ、ピラゾリジノ、2 - オキソピロリジノ、テトラヒドロピラニル、4 H - ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、アゼパニルなどが含まれるが、これらに限定されない。複素環式基は、単環式、例えばピロリジン、ピペリジンおよびピペラジン、または二環式、例えばヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジンであり得る。二環式ヘテロシクリル基は、架橋および縮合環系、例えば、インドリン、7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、ヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン、8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンなどを含む。ヘテロシクリル環が不飽和である場合、環は、1 つまたは 2 つの環二重結合を含み得るが芳香環ではない。ヘテロシクリル環が二重結合を有しない場合、本明細書では飽和ヘテロシクリルと呼ぶことができる。

10

20

【 0 0 4 9 】

「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」は、R が上記で定義されたヘテロシクリル環である、- (アルキレン) - R 基を意味し、例えば、テトラヒドロフラニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルエチルなどである。ヘテロシクリルアルキル基が二級アミノ基 (すなわち、- NH -) を含む場合、ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、ヘテロシクリル環の窒素上の水素に置き換わり、ヘテロシクリル環が窒素原子を介してヘテロシクリルアルキル基のアルキル部分に連結していてもよい。

【 0 0 5 0 】

30

「ヘテロアリール」は、特に明記しない限り、1 以上 (一実施形態では、1 つ、2 つ、または 3 つ) の環原子が N、O および S であり、残りの環原子は炭素である、還元原子数 5 ~ 10 の一価の単環式または二環式芳香族基を意味する。代表的な例には、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリルなどが含まれる。ヘテロアリール環が 5 または 6 個の環原子を含む場合、本明細書では 5 または 6 員のヘテロアリールとも呼ばれる。

【 0 0 5 1 】

「ヘテロアラルキル」は、R が上で定義されたヘテロアリールである、- (アルキレン) - R 基を意味し、例えば、ピリジニルメチルなどである。ヘテロアラルキルのヘテロアリール環は、5 ~ 10 個の環原子を含むことができる。ヘテロアラルキル中のヘテロアリール環が 5 または 6 個の環原子を含む場合、本明細書では 5 または 6 員ヘテロアラルキルとも呼ばれる。ヘテロアラルキル基が二級アミノ基 (すなわち、- NH -) を含む場合、ヘテロアラルキルのアルキル部分がヘテロアリール環の窒素上の水素と置き換わって、ヘテロアリール環が窒素原子を介してアルキル部分と連結していてもよい。

40

【 0 0 5 2 】

「ヘテロアリールオキシ」は、R が上記で定義されたヘテロアリールである - O R 基を意味し、例えば、ピリジノキシ、ピラジノキシ、ピリミジノキシ、キノリノキシなどである。

50

【0053】

「ヒドロキシ」とは、-OH基を意味する。

【0054】

「(ヒドロキシ)アルコキシ」は、Rが上記で定義されたアルキルである-OR基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、または2-プロポキシ、n-、イソ-、またはtert-ブトキシなど)のRが1以上のヒドロキシ基で置換された基を意味する。

【0055】

「オキシ」とは、=(O)基を意味する。当業者に明らかであるように、「カルボニル」は、炭素原子に結合したオキシ基、すなわち、-C(O)-を指す。

【0056】

「スピロヘテロシクロアミノ」は、1、2、または3個の環原子がN、N-オキシド、OおよびS(O)_n(nは0~2の整数である)から選択されるヘテロ原子である7~10個の環原子を有し、残りの環原子はCであり、少なくとも1つの環原子がNであり、環が1つの原子のみを介して連結する、飽和の二環式環を意味する。連結する原子はスピロ原子とも呼ばれ、ほとんどの場合、4級炭素(「スピロ炭素」)である。代表的な例には、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン、1-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1-オキサスピロ[3.3]ヘプタン、5-オキサスピロ[3.4]オクタン、5-アザスピロ[3.4]オクタン、2-オキサスピロ[3.4]オクタン、2-アザスピロ[3.4]オクタン、1-オキサ-4-アザスピロ[4.4]ノナン、1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン、2-アザスピロ[3.5]ノナン、2-オキサスピロ[3.5]ノナン、4-アザスピロ[2.5]オクタン、4-オキサスピロ[2.5]オクタン、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン、1-チアスピロ[4.5]デカン1,1-ジオキシド、2-オキサ-1-アザスピロ[4.5]デカンなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0057】

環Bがシクロアルキル、ヘテロシクリル、またはスピロシクロアルキルである場合、隣接する環と共有されるこれらの環の炭素原子(すなわち、式Iの-NR³AR³Bで置換された環)がsp²個の炭素であることは、当業者によって十分に認識される。

【0058】

炭素原子およびNH基を含む基が置換されている場合、可能な置換基が炭素原子およびNH基で異なり得ることもまた、当業者によって十分に認識されるであろう。具体的には、当業者は、NH基上の置換が、NH基の水素を炭素で置換する(すなわち、窒素-炭素結合を形成する)ものであることを認識するであろう。

【0059】

本開示はまた、本開示の化合物の保護された誘導体を含む。例えば、本開示の化合物がヒドロキシ、カルボキシ、チオールまたは窒素原子を含む任意の基などの基を含む場合、これらの基は適切な保護基で保護することができる。適切な保護基の包括的なリストは、その全体が参照により本明細書に組み込まれるT.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. (1999)でみることができる。本開示の化合物の保護された誘導体は、当技術分野で周知の方法によって製造することができる。

【0060】

本明細書に開示される化合物が満たされていない原子価を有する場合、原子価は水素で満たされると理解されたい。

【0061】

本開示はまた、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の重水素化形態を含む。実際、本明細書では、本明細書に記載されている化合物のアイソトポログ(同位体標識された類縁体)も提供される。重水素などの同位体での置換は、例えば、生体内半減期の増加または必要用量の減少などの代謝安定性の向上に起因する特定の治療上の利点をもたらし得る。いくつかの実施形態では、水素を有する本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の任意の位置で、水素原子を水素-2(重水素)または水素-3(ト

10

20

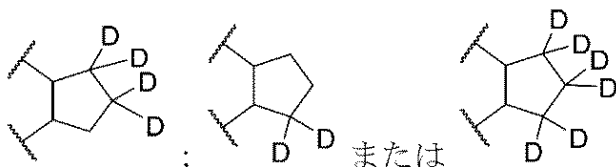
30

40

50

リチウム)で置き換っていてもよい。たとえば、 R^1 、 R^2 、および/または環Bは、環Bが

【化7】



である場合のように、1以上の重水素(1、2、3、4、5、または6個の重水素)を含むことができる。

【0062】

化合物の「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理活性を有する塩を意味する。そのような塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成する酸付加塩；またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸と形成する酸付加塩；または、親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンで置き換えられたときに形成される塩；または、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基との配位体が含まれる。薬学的に許容される塩は非毒性であると理解される。適切な薬学的に許容される塩に関する追加情報は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985でみることができる。

【0063】

本開示の化合物は、不斉中心を有し得る。非対称的に置換された原子を含む本開示の化合物は、光学活性体またはラセミ体として単離し得る。材料の分割などによって光学活性体を調製する方法は、当技術分野でよく知られている。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、すべてのキラル、ジアステレオマー、キラルまたはジアステレオマー形態およびラセミ形態のすべての混合物は、本開示の範囲内である。また、結合が光学的に活性な中心から引き出されるとき、「フラット」な結合

【化8】



が、それぞれ(R)、(S)の立体異性体を示す、「くさび型」の結合

【化9】



と「破線」の結合

10

20

30

40

50

【化 1 0】

(.....)

の両方を包含することは、当業者によって十分に認識されるであろう。化合物が（R）立体異性体として示される場合、対応する（S）立体異性体を不純物として、すなわち（S）立体異性体を約 5 重量%未満、好ましくは 2 重量%未満で含み得ること、そして、混合物中の R または S 異性体の量が約 5 重量%、好ましくは 2 重量%多い、R および S 異性体の混合物として示されることも、当業者によって理解されるであろう。

【0 0 6 4】

本開示の特定の化合物は、互変異性体および / または幾何異性体として存在し得る。個々の形態およびそれらの混合物としてのすべての可能な互変異性体およびシスおよびトランス異性体は、本開示の範囲内である。さらに、本明細書で使用されるアルキルという用語は、いくつかの例しか示されていないが、前記アルキル基のすべての可能な異性体形態を含む。さらに、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルなどの環状基が置換されている場合、それらは、いくつかの例しか示されていないが、すべての位置異性体を含む。さらに、本開示の化合物のすべての水和物は、本開示の範囲内である。

【0 0 6 5】

「場合により」とは、後で説明する事象または状況が生じる可能性があるが必ずしも生じる必要はないこと、および事象がまたは状況が生じる場合と生じない場合が説明に含まれることを意味する。たとえば、「場合によりアルキル基で置換されたヘテロシクリル基」は、アルキルが存在してもしなくてもよいことを意味し、説明には、ヘテロシクリル基がアルキル基で置換されている場合と、ヘテロシクリル基がアルキルで置換されていない場合が含まれる。

【0 0 6 6】

「薬学的に許容される担体または添加剤」は、一般的に安全で、毒性でも生物学的にもその他の点でも望ましくないものでもない、医薬組成物の調製に有用な担体または添加剤を意味し、獣医用途に許容される、並びに、ヒトの医薬品として使用される担体または添加剤を含む。本明細書および特許請求の範囲で使用される「薬学的に許容される担体 / 添加剤」は、そのような添加剤の 1 つおよび 1 つ以上の両方を含む。

【0 0 6 7】

「対象」は、治療、観察または実験の対象である動物を指す。「動物」には、冷血および温血の脊椎動物および無脊椎動物、例えば魚、甲殻類、爬虫類、特に哺乳動物などが含まれる。「哺乳動物」には、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、霊長類（サル、チンパンジー、類人猿など）、特にヒト、が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象はヒトであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトの子供および / またはヒトの乳児、例えば、発熱を伴う子供または乳児であり得る。他の実施形態では、対象は成人のヒトであり得る。

【0 0 6 8】

疾患の「治療」には以下が含まれる：

- (1) 疾患を予防すること、すなわち、疾患に曝されたまたはその素因がある可能性があるが、まだ疾患の症状を経験または示していない対象において、疾患の臨床症状を発症させないこと；
- (2) 疾患を抑制すること、すなわち、疾患またはその臨床症状の進行を阻止または低減すること；または
- (3) 疾患の緩和すること、すなわち、疾患またはその臨床症状の軽減を引き起こすこと。

【0 0 6 9】

「治療有効量」は、示された生物学的または医学的応答を惹起する、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の量を意味する。例えば、疾患を治療するために対象に投与される場合、治療有効量の化合物は、疾患の症状を予防、緩和、または改善するか、または治療される対象の生存を延長するのに十分である。この応答は、組織、系、動物また

10

20

30

40

50

はヒトで生じ得るものであり、治療される疾患の兆候または症状の緩和が含まれる。有効量の決定は、本明細書で提供される開示を考慮して、十分に当業者の能力の範囲内である。本明細書に開示される化合物の「治療有効量」は、化合物、治療される対象の疾患およびその重症度、ならびに年齢、体重などに応じて変わるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0070】

実施形態：

以下のさらなる実施形態 1 ~ 2 3 5 では、本開示は以下を含む。

1 . 実施形態 1 は、概要に定義した式 (I) の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0071】

2 . 実施形態 2 は、A が C H である、実施形態 1 の化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0072】

3 . 実施形態 3 は、A が N である、実施形態 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【0073】

4 . 実施形態 4 は、 $R_3 B$ が水素である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0074】

5 . 実施形態 5 は、 $R_3 B$ がアルキル、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、iso - ブチル、tert - ブチル、ペンチル (直鎖または分岐鎖)、またはヘキシル (直鎖または分岐鎖) などの C 1 ~ C 6 アルキルである、実施形態 1 ~ 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩である。

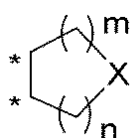
【0075】

6 . 実施形態 6 では、実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の $R_3 B$ が $-(C=O)NH_2$ であり得る。

【0076】

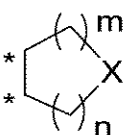
7 . 実施形態 7 では、実施形態 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の環 B が、

【化 1 1】



である。環 B が、

【化 1 2】



であるとき、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容し得る塩は、以下の構造：

10

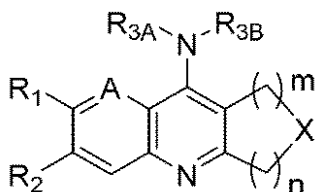
20

30

40

50

【化 1 3】



を有する。

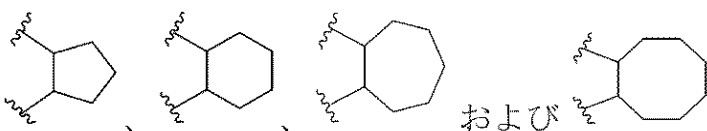
【0077】

8. 実施形態 8 では、実施形態 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の X が C R_{4A} R_{4B} である。

【0078】

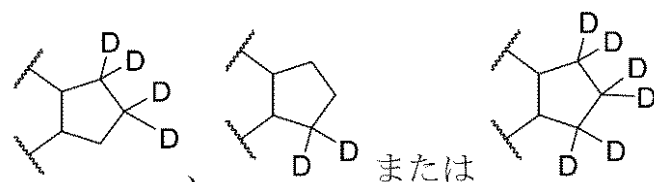
9. 実施形態 9 では、実施形態 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の R_{4A} および R_{4B} がそれぞれ水素である。例えば、実施形態 9 のいくつかの態様では、環 B は、以下のような 5 ~ 8 員の単環式シクロアルキル基であり得る：

【化 1 4】



環 B の特定の水素原子が重水素で置き換わっている場合、環 B は、例えば、

【化 1 5】

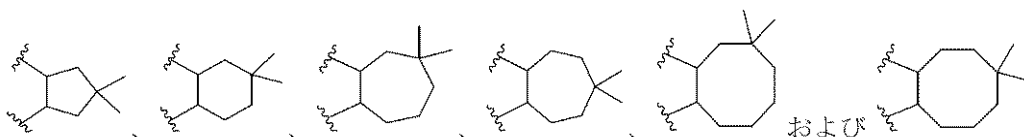


であり得る。

【0079】

10. 実施形態 10 では、実施形態 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の R_{4A} および R_{4B} がそれぞれアルキル、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの C₁ - C₆ アルキルであり得る。実施形態 10 のいくつかの態様において、環 B は、以下から選択される単環式シクロアルキル基であり得る。

【化 1 6】



【0080】

11. 実施形態 11 では、実施形態 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の R_{4A} および R_{4B} の一方が水素であり、R_{4A} および R_{4B} のもう一方がアルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、iso - ブチル、tert - ブチル、ペンチル（直鎖または分岐）、ヘキシル（直鎖または分岐）、またはヘプチル（直線状または分岐状）などの C₁ - C₇ アルキルであり得る。実施形態 10 のいくつかの態様において、環 B は、以下から選択される。

10

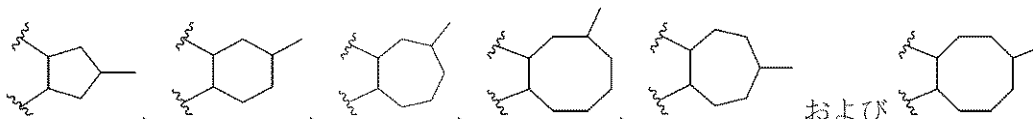
20

30

40

50

【化 17】



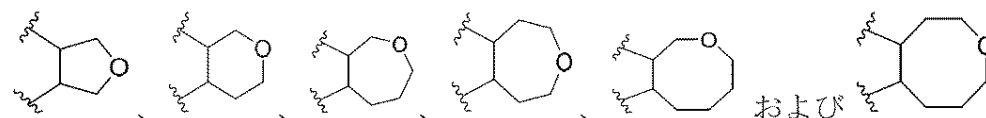
【0081】

12. 実施形態12では、実施形態10または11に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩のアルキルがメチルである。

【0082】

13. 実施形態13では、実施形態7に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩のXがO（酸素）である。例えば、実施形態13のいくつかの態様では、環Bは、下記のような、1個の酸素原子を含有する5～8員の単環式ヘテロシクリル基である：

【化 18】



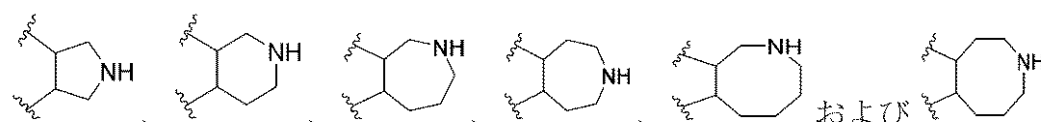
【0083】

14. 実施形態14では、実施形態7に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩のXが NR_4C である。

【0084】

15. 実施形態15では、実施形態14に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の R_4C が水素である。例えば、実施形態15のいくつかの態様では、環Bは、下記のような、1個の窒素原子を含む5～8員の単環式ヘテロシクリル基である：

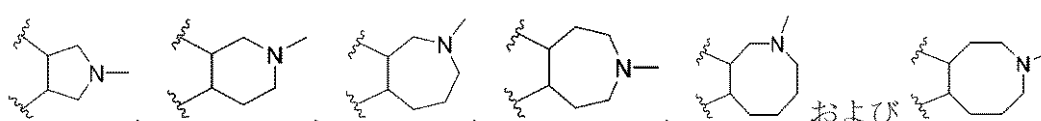
【化 19】



【0085】

16. 実施形態16では、実施形態14に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の R_4C がアルキル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（直鎖または分岐）、ヘキシル（直鎖または分岐）、またはヘプチル（直鎖または分岐）などの $\text{C}_1\sim\text{C}_7$ アルキルである。例えば、実施形態16のいくつかの態様では、環Bは、以下から選択される5～8員の単環式ヘテロシクリル基であり得る。

【化 20】



【0086】

17. 実施形態17では、実施形態16に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の R_4C がメチルである。

【0087】

18. 実施形態18では、実施形態7～17のいずれかに記載の化合物またはその薬学

10

20

30

40

50

的に許容される塩の m が 1 であり、 n が 1 である。

【0088】

19. 実施形態 19 では、実施形態 7 ~ 17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の m が 2 であり、 n が 1 である。

【0089】

20. 実施形態 20 では、実施形態 7 ~ 17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の m が 1 であり、 n が 2 である。

【0090】

21. 実施形態 21 では、実施形態 7 ~ 17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の m が 2 であり、 n が 2 である。

10

【0091】

22. 実施形態 22 では、実施形態 7 ~ 17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の m が 3 であり、 n が 2 である。

【0092】

23. 実施形態 23 では、実施形態 7 ~ 17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の m が 2 であり、 n が 3 である。

【0093】

24. 実施形態 24 では、実施形態 7 ~ 17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の m が 1 であり、 n が 3 である。

【0094】

20

25. 実施形態 25 では、実施形態 7 ~ 17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の m が 3 であり、 n が 1 である。

【0095】

26. 実施形態 26 では、実施形態 7 ~ 17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の m が 1 であり、 n が 4 である。

【0096】

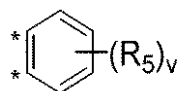
27. 実施形態 27 では、実施形態 7 ~ 17 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の m が 4 であり、 n が 1 である。

【0097】

28. 実施形態 28 では、実施形態 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の環 B が、

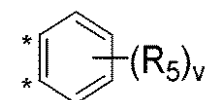
30

【化 2 1】



である。環 B が、

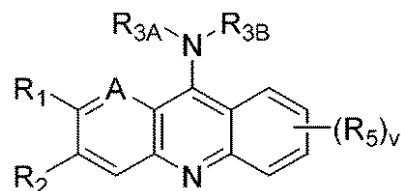
【化 2 2】



40

であるとき、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容し得る塩は、以下の構造：

【化 2 3】

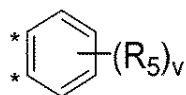


50

を有する。

実施形態 28 のいくつかの態様において、 v は 0 であり、

【化 24】



は非置換である。実施形態 28 の他の態様では、 v は 1 である。 v が 1 である場合、フェニル環はオルト -、メタ - またはパラ - 位で置換され得る。実施形態 28 のさらに他の態様では、 v は 2 であり得る。実施形態 28 のさらに他の態様では、 v は 3 であり得る。実施形態 28 のいくつかの態様では、 v は 4 であり得る。

10

【0098】

29. 実施形態 29 では、実施形態 1 ~ 6 または 28 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の各 R_5 が、独立して $C_1 \sim C_4$ アルキル（本明細書に記載のものなど）である。

【0099】

30. 実施形態 30 では、実施形態 28 ~ 29 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩の v が 1、2、または 3 であり、各 R_5 は、独立して $C_1 \sim C_4$ アルキル（本明細書に記載されているものなど）である。

【0100】

31. 実施形態 31 では、実施形態 1 ~ 6 または 28 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩の v が 0 である。

20

【0101】

32. 実施形態 32 では、実施形態 1 ~ 31 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がアルコキシ、例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ（場合により、重水素、ヒドロキシ、アルコキシ、（ヒドロキシ）アルコキシおよびシアノから独立に選択される 1 個以上の R_A で置換されていてもよい）（トキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソ-プロポキシ、 n -ブトキシ、 sec -ブトキシ、イソ-ブトキシまたは t -ブトキシ等）であり； R_2 が水素、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、シアノ、アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、本明細書の記載のもの（メチルまたはエチルなど））、ハロアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（ $-CF_3$ または $-CHF_2$ 等））、ヒドロキシアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル（例えば、本明細書の記載のもの（ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルなど））、アリールオキシ（例えば、 C_6 アリールオキシ（フェノキシ等））、ヘテロアリールオキシ（例えば、5 ~ 6 員のヘテロアリールオキシ（ピリジノキシまたはチアゾロキシ等））、シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル（例えば、本明細書の記載のもの（シクロプロピルなど））（場合により、1 個以上のヒドロキシで置換されていてもよい）、シクロアルコキシ（例えば、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ（例えば、本明細書の記載のもの（シクロプロポキシまたはシクロブトキシなど））、シアノアルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ シアノアルコキシ（例えば、本明細書の記載のもの（シアノメトキシまたはシアノエトキシなど））、アルコキシ（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソ-プロポキシ、 n -ブトキシ、 sec -ブトキシ、イソ-ブトキシまたは t -ブトキシ等））（場合により、重水素、ヒドロキシ、アルコキシ、（ヒドロキシ）アルコキシおよびシアノから独立に選択される 1 個以上の R_A で置換されていてもよい）、ハロアルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ（ $-OCF_3$ または $-OCHF_2$ 等））またはアミノスルホニル（場合により、1 個以上のアルキルで置換されていてもよい）であり得る。

30

40

【0102】

33. 実施形態 33 では、実施形態 1 ~ 32 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 が、場合により 1 個以上の重水素で置換されているメトキシであり得る。

50

【 0 1 0 3 】

34. 実施形態34では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシであり得る。

【 0 1 0 4 】

35. 実施形態35では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 が $-OC(D_3)$ であり得る。

【 0 1 0 5 】

36. 実施形態36では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 および R_2 がメトキシであり得る。

【 0 1 0 6 】

37. 実施形態37では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 および R_2 が $-OC(D_3)$ であり得る。

【 0 1 0 7 】

38. 実施形態38では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシであり； R_2 がハロアルコキシであり得る。

【 0 1 0 8 】

39. 実施形態39では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 が $-OC(D_3)$ であり； R_2 がハロアルコキシであり得る。

実施形態32は、 R_1 が $-OC(D_3)$ であり、 R_2 がハロアルコキシである、実施形態1～26のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であり得る。

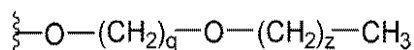
【 0 1 0 9 】

40. 実施形態40では、実施形態1～33のいずれかの化合物または38～39またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ または $-OCF_3$ であり得る。

【 0 1 1 0 】

41. 実施形態41では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシまたは $-OC(D_3)$ であり； R_2 が、アルコキシ、（例えば、 C_1-C_4 アルコキシ（メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソ-ブトキシまたは*t*-ブトキシ等））である1個以上の R_A で置換されたアルコキシ（（例えば、 C_1-C_4 アルコキシ（メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソ-ブトキシまたは*t*-ブトキシ等）））であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 R_1 はメトキシであり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 R_1 は $-OC(D_3)$ であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 R_2 は、

【化25】



（式中、 q は、1、2、3または4であり； z は、1、2、3または4である）であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は1であり； z は0であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は2であり； z は0であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は3であり； z は0であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は4であり； z は0であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は1であり； z は1であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は2であり； z は1であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は3であり； z は1であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は4であり； z は1であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は1であり； z は2であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は2であり； z は2であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は3であり； z は2であり得る。実施形態30のいくつかの態様では、 q は4であり； z は2であり得る。実施形態41のいくつかの態様では、 q は1であり； z は3であり得る。実施形態41のいく

10

20

30

40

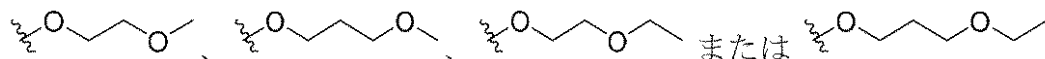
50

つかの態様では、 q は 2 であり； z は 3 であり得る。実施形態 4 1 のいくつかの態様では、 q は 3 であり； z は 3 であり得る。実施形態 4 1 のいくつかの態様では、 q は 4 であり； z は 3 であり得る。実施形態 4 1 のいくつかの態様では、 q は 1 であり； z は 4 であり得る。実施形態 4 1 のいくつかの態様では、 q は 2 であり； z は 4 であり得る。実施形態 4 1 のいくつかの態様では、 q は 3 であり； z は 4 であり得る。実施形態 4 1 のいくつかの態様では、 q は 4 であり； z は 4 であり得る。

【0 1 1 1】

4 2 . 実施形態 4 2 では、実施形態 4 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、

【化 2 6】



であり得る。

【0 1 1 2】

4 3 . 実施形態 4 3 では、実施形態 4 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、1 個の R_A で置換されたアルコキシ（例えば、 $C_1 - C_4$ アルコキシ（メトキシ、エトキシ、 n - プロポキシ、イソ - プロポキシ、 n - ブトキシ、*sec* - ブトキシ、イソ - ブトキシまたは *t* - ブトキシ等））であり得る。例えば、 R_2 は、 $C_1 - C_4$ アルコキシ（例えば、本明細書の記載のもの（メトキシおよびエトキシなど））で置換されたアルコキシ

【0 1 1 3】

4 4 . 実施形態 4 4 では、実施形態 4 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、2 個の R_A で独立に置換されたアルコキシであり得る。例えば、 R_2 は、2 個の $C_1 - C_4$ アルコキシ（例えば、2 個のメトキシ基またはメトキシおよびエトキシ）で独立に置換された $C_1 - C_8$ アルコキシであり得る。

【0 1 1 4】

4 5 . 実施形態 4 5 では、実施形態 4 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、3 個の R_A で独立に置換されたアルコキシであり得る。例えば、 R_2 は、3 個の $C_1 - C_4$ アルコキシ（例えば、3 個のメトキシ基または 2 個のメトキシ基と 1 個のエトキシ基）で独立に置換された $C_1 - C_8$ アルコキシであり得る。

【0 1 1 5】

4 6 . 実施形態 4 6 では、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシであり； R_2 がヒドロキシアシルであり得る。ヒドロキシアシル基の例としては、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアシル基（ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシプロピル、1 - ヒドロキシイソプロピルおよび 4 - ヒドロキシブチル等）が挙げられるこれらに限定されない。

【0 1 1 6】

4 7 . 実施形態 4 7 では、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 が $-OCD_3$ であり； R_2 がヒドロキシアシルであり得る。ヒドロキシアシル基の例としては、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアシル基（ヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシプロピル、1 - ヒドロキシイソプロピルおよび 4 - ヒドロキシブチル等）が挙げられるこれらに限定されない。

【0 1 1 7】

4 8 . 実施形態 4 8 では、実施形態 1 ~ 3 3 または 4 6 ~ 4 7 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、

10

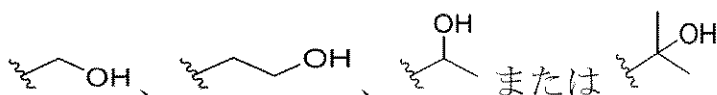
20

30

40

50

【化 2 7】

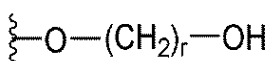


であり得る。

【0118】

49. 実施形態49では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシまたは $-OCD_3$ であり； R_2 が、ヒドロキシである R_A でモノ置換されたアルコキシ（例えば、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ（メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソ-プロポキシ、 n -ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソ-ブトキシ、 t -ブトキシ、ペントキシ（直鎖または分岐鎖の）、ヘキソキシ（直鎖または分岐鎖の）、ヘプトキシ（直鎖または分岐鎖の）、オクトキシ（直鎖または分岐鎖の）、ノノキシ（直鎖または分岐鎖の）またはデコキシ（直鎖または分岐鎖の）等））であり得る。例えば、実施形態49のいくつかの態様では、 R_1 はメトキシまたは $-OCD_3$ であり得る。実施形態49の他の態様では、 R_1 は $-OCD_3$ であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 R_2 は、

【化 2 8】

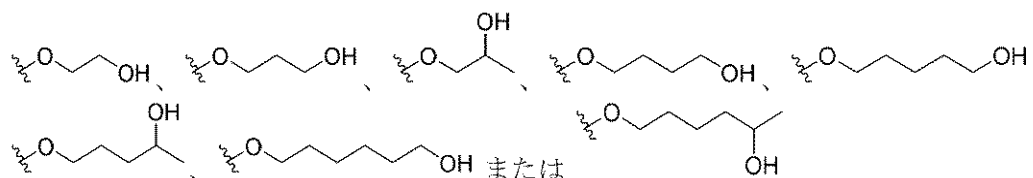


（式中、 r は1、2、3、4、5、6、7、8、9または10）であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 r は1であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 r は2であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 r は3であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 r は4であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 r は5であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 r は6であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 r は7であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 r は8であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 r は9であり得る。実施形態49のいくつかの態様では、 r は10であり得る。

【0119】

50. 実施形態50では、実施形態1～33または49のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、

【化 2 9】



であり得る。

【0120】

51. 実施形態51では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシまたは $-OCD_3$ であり； R_2 が、（ヒドロキシ）アルコキシである R_A でモノ置換されたアルコキシであり得る。実施形態51のいくつかの態様では、 R_1 はメトキシであり得る。実施形態51の他の態様では、 R_1 は $-OCD_3$ であり得る。実施形態51のいくつかの態様では、 R_2 は、ヒドロキシ（ $C_1 - C_4$ ）アルコキシである R_A でモノ置換された $C_1 - C_8$ アルコキシであり得る。実施形態51のいくつかの態様では、 R_2 は、

10

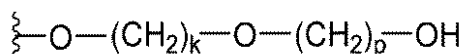
20

30

40

50

【化 3 0】



(式中、k および p は独立に 1、2、3 または 4 である) であり得る。

実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 1 であり；p は 1 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 2 であり；p は 1 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 3 であり；p は 1 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 4 であり；p は 1 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 1 であり；p は 2 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 2 であり；p は 2 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 3 であり；p は 2 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 4 であり；p は 2 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 1 であり；p は 3 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 2 であり；p は 3 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 3 であり；p は 3 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 4 であり；p は 3 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 1 であり；p は 4 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 2 であり；p は 4 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 3 であり；p は 4 であり得る。実施形態 5 1 のいくつかの態様では、k は 4 であり；p は 4 であり得る。

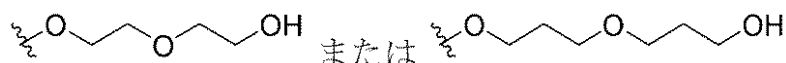
10

【0 1 2 1】

20

5 2 . 実施形態 5 2 では、実施形態 5 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R₂ が、

【化 3 1】



であり得る。

【0 1 2 2】

5 3 . 実施形態 5 3 では、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R₁ がメトキシであり；R₂ がハロゲン、例えばフルオロまたはクロロであり得る。

30

【0 1 2 3】

5 4 . 実施形態 5 4 では、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R₁ が - O C D₃ であり；R₂ がハロゲン、例えばフルオロまたはクロロであり得る。

【0 1 2 4】

5 5 . 実施形態 5 5 では、実施形態 5 3 ~ 5 4 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R₂ が、フルオロであり得る。

【0 1 2 5】

5 6 . 実施形態 5 6 では、実施形態 5 3 ~ 5 4 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R₂ が、クロロであり得る。

40

【0 1 2 6】

5 7 . 実施形態 5 7 では、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R₁ がメトキシであり；R₂ がシアノであり得る。

【0 1 2 7】

5 8 . 実施形態 5 8 では、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R₁ が - O C D₃ であり；R₂ がシアノであり得る。

【0 1 2 8】

5 9 . 実施形態 5 9 では、実施形態 1 ~ 3 3 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R₁ がメトキシまたは - O C D₃ であり；R₂ がアルキルであり得る。実施形

50

態 59 のいくつかの態様では、 R_1 はメトキシであり得る。実施形態 59 の他の態様では、 R_1 は $-OCD_3$ であり得る。実施形態 59 のいくつかの態様では、 R_2 は、 $C_1 - C_7$ アルキル（メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*sec*-ブチル、イソ-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（直鎖または分岐鎖の）、ヘキシル（直鎖または分岐鎖の）およびヘプチル（直鎖または分岐鎖の）等）であり得る。

【0129】

60. 実施形態 60 では、実施形態 59 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、エチルであり得る。

【0130】

61. 実施形態 61 では、実施形態 1 ~ 33 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシであり； R_2 が水素であり得る。

10

【0131】

62. 実施形態 62 では、実施形態 1 ~ 33 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 が $-OCD_3$ であり； R_2 が水素であり得る。

【0132】

63. 実施形態 63 では、実施形態 1 ~ 33 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシまたは $-OCD_3$ であり； R_2 がハロアルキルであり得る。実施形態 63 のいくつかの態様では、 R_1 はメトキシであり得る。実施形態 63 の他の態様では、 R_1 は $-OCD_3$ であり得る。実施形態 63 のいくつかの態様では、 R_2 は、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基（ $-CH_2Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ および $-CF(CH_3)_2$ 等）であり得る。

20

【0133】

64. 実施形態 64 では、実施形態 63 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、 $-CF_3$ であり得る。

【0134】

65. 実施形態 65 では、実施形態 1 ~ 33 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシであり； R_2 がアリールオキシ、例えば、 C_6 または C_{10} アリールオキシ（フェノキシまたはナフチルオキシ等）であり得る。

【0135】

66. 実施形態 66 では、実施形態 1 ~ 33 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 が $-OCD_3$ であり； R_2 がアリールオキシ、例えば、 C_6 または C_{10} アリールオキシ（フェノキシまたはナフチルオキシ等）であり得る。

30

【0136】

67. 実施形態 67 では、実施形態 65 ~ 66 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、フェノキシであり得る。

【0137】

68. 実施形態 68 では、実施形態 1 ~ 33 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシまたは $-OCD_3$ であり； R_2 がヘテロアリールオキシであり得る。実施形態 68 のいくつかの態様では、 R_1 はメトキシであり得る。実施形態 68 の他の態様では、 R_1 は $-OCD_3$ であり得る。実施形態 68 のいくつかの態様では、ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール基は 5 員のヘテロアリール基、6 員のヘテロアリール基または 10 員のヘテロアリール基であり得る。実施形態 68 のいくつかの態様では、ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール基は単環式のヘテロアリールであり得る。実施形態 68 のいくつかの態様では、ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール基は 5 員または 6 員の単環式ヘテロアリール基であり得る。実施形態 68 のいくつかの態様では、ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール基は窒素含有単環式 5 員または 6 員のヘテロアリール基であり得る。実施形態 68 のいくつかの態様では、ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール基は 5 員または 6 員の窒素及び酸素を含むヘテロアリール基であり得る。実施形態 68 のいくつかの態様では、ヘテロアリールオキシにおけるヘテロアリール基は、例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1, 2, 4-トリアゾ

40

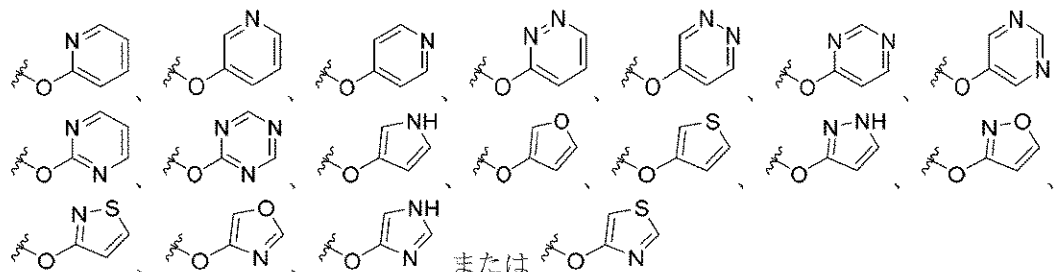
50

ール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1, 2, 5 - オキサジアゾール、1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1, 2, 4 - トリアジンまたは1, 3, 5 - トリアジンであり得る。

【0138】

69. 実施形態69では、実施形態68の化合物またはその薬学的に許容し得る塩のR₂が、

【化32】



10

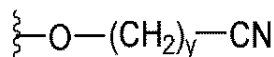
であり得る。

【0139】

70. 実施形態70では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩のR₁がメトキシまたは-OC(D₃)であり；R₂がシアノアルコキシ、例えば、C₁-C₆シアノアルコキシであり得る。実施形態70のいくつかの態様では、R₁はメトキシであり得る。実施形態70の他の態様では、R₁は-OC(D₃)であり得る。実施形態70のいくつかの態様では、シアノアルコキシ基が

20

【化33】



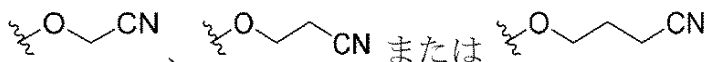
(式中、yは1、2、3、4、5または6)、例えば、シアノメトキシ、シアノエトキシまたはシアノプロポキシであり得る。

30

【0140】

71. 実施形態71では、実施形態70の化合物またはその薬学的に許容し得る塩のR₂が、

【化34】



であり得る。

【0141】

72. 実施形態72では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩のR₁がメトキシまたは-OC(D₃)であり；R₂がシクロアルコキシであり得る。実施形態72のいくつかの態様では、R₁はメトキシであり得る。実施形態72の他の態様では、R₁はOC(D₃)であり得る。実施形態72のいくつかの態様では、シクロアルコキシ基は単環式のC₃-C₈シクロアルコキシ(シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘプトキシまたはシクロオクトキシ等)であり得る。実施形態72のいくつかの態様では、シクロアルコキシ基はC₆-C₁₀の二環式シクロアルコキシ、例えば、縮合、スピロまたは架橋シクロアルコキシ、例えば、オクタヒドロペンタレノキシ、ビスクロ[3.1.1]ヘプタノキシ、またはビスクロ[2.2.1]ヘプタノキシであり得る。

40

【0142】

50

73. 実施形態73では、実施形態72の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、シクロプロポキシ、シクロブトキシまたはシクロペントキシであり得る。

【0143】

74. 実施形態74では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシまたは $-OCD_3$ であり； R_2 がシクロアルキルであり得る。実施形態74のいくつかの態様では、 R_1 はメトキシであり得る。実施形態74の他の態様では、 R_1 は OCD_3 であり得る。実施形態74のいくつかの態様では、シクロアルキルは単環式の $C_3 - C_8$ シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロフェニル、シクロヘキシル、またはシクロオクチル等）であり得る。実施形態74のいくつかの態様では、シクロアルキルは $C_6 - C_{10}$ の二環式シクロアルキル、例えば、縮合、スピロまたは架橋シクロアルキル、例えば、オクタヒドロペンタレニル、ビスクロ[3.1.1]ヘプタニル、またはビスクロ[2.2.1]ヘプタニルであり得る。

【0144】

75. 実施形態75では、実施形態74の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロフェニルであり得る。

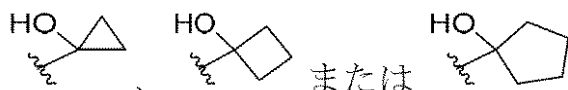
【0145】

76. 実施形態76では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシまたは $-OCD_3$ であり； R_2 がヒドロキシでモノ置換されたシクロアルキルであり得る。実施形態76のいくつかの態様では、 R_1 はメトキシであり得る。実施形態76の他の態様では、 R_1 は $-OCD_3$ であり得る。実施形態76のいくつかの態様では、シクロアルキルは単環式の $C_3 - C_8$ シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロフェニル、シクロヘキシル、またはシクロオクチル等）であり得る。実施形態76のいくつかの態様では、シクロアルキルは $C_6 - C_{10}$ の二環式シクロアルキル、例えば、縮合、スピロまたは架橋シクロアルキル、例えば、オクタヒドロペンタレニル、ビスクロ[3.1.1]ヘプタニル、またはビスクロ[2.2.1]ヘプタニルであり得る。ヒドロキシでモノ置換されたシクロアルキル基の例としては1-ヒドロキシシクロプロピル、2-ヒドロキシシクロプロピル、1-ヒドロキシシクロブチル、2-ヒドロキシシクロブチル、3-ヒドロキシシクロブチル、1-ヒドロキシシクロフェニル、2-ヒドロキシシクロフェニル、3-ヒドロキシシクロフェニル、1-ヒドロキシシクロヘキシル、2-ヒドロキシシクロヘキシル、3-ヒドロキシシクロヘキシルおよび4-ヒドロキシシクロヘキシルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0146】

77. 実施形態77では、実施形態76の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、

【化35】



であり得る。

【0147】

78. 実施形態78では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシであり； R_2 がアミノスルホニルであり得る。

【0148】

79. 実施形態79では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 が $-OCD_3$ であり； R_2 がアミノスルホニルであり得る。

【0149】

80. 実施形態80では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシまたは $-OCD_3$ であり； R_2 が、アルキル（例えば、 $C_1 - C_7$ アルキル（メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -

ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、ペンチル（直鎖または分岐鎖の）、ヘキシル（直鎖または分岐鎖の）またはヘプチル（直鎖または分岐鎖の）等でモノ置換されたアミノスルホニルであり得る。実施形態80のいくつかの態様では、 R_1 はメトキシであり得る。実施形態80の他の態様では、 R_1 は $-OCD_3$ であり得る。

【0150】

81. 実施形態81では、実施形態80の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_2 が、メチルでモノ置換されたアミノスルホニルであり得る。

【0151】

82. 実施形態82では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 がメトキシまたは $-OCD_3$ であり； R_2 がヒドロキシであり得る。実施形態82のいくつかの態様では、 R_1 はメトキシであり得る。実施形態82の他の態様では、 R_1 は $-OCD_3$ であり得る。

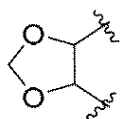
【0152】

83. 実施形態83では、実施形態1～33のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_1 および R_2 が、それらが結合している原子と共に、単環式のヘテロシクリル基を形成し得る。実施形態83のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基は5員または6員の単環式ヘテロシクリルであり得る。実施形態83のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基は、1個または2個の酸素原子を含む5員または6員の単環式ヘテロシクリルであり得る。実施形態83のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基は、1個または2個の窒素原子を含む5員または6員の単環式ヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基の例としては、以下のもの：1,3-ジオキサソール、2,3-ジヒドロイミダゾール、2,3-ジヒドロフラン、ピロリジン、1,4-ジオキシン、3,4-ジヒドロ-1,4-ジオキサジン、ピペリジン-2-オンおよびテトラヒドロ-2H-ピラノンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0153】

84. 実施形態84では、実施形態83の化合物またはその薬学的に許容し得る塩のヘテロシクリル基が

【化36】



であり得る。

【0154】

85. 実施形態85では、実施形態1～84のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ヘテロアラルキル（場合により、アルキルで置換されていてもよい）であり得る。実施形態85のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリール基が、5員のヘテロアリール基、6員のヘテロアリール基または10員のヘテロアリール基であり得る。実施形態85のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリール基が、単環式のヘテロアリールであり得る。実施形態85のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリール基が、5員または6員の、単環式のヘテロアリール基であり得る。実施形態85のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリール基が、窒素を含む5員または6員のヘテロアリール基であり得る。実施形態85のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリール基が、5員または6員の窒素及び酸素を含むヘテロアリール基であり得る。実施形態85のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリール基が、例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1,2,4-トリアゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンまたは1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジンであり得る。実

実施形態 85 のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるアルキレンが、 $C_1 - C_6$ アルキレン ($-(CH_2)_{1-6}-$ 等) であり得る。実施形態 85 のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるアルキレンがメチレン ($-CH_2-$) であり得る。

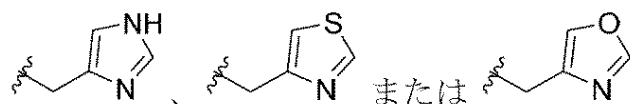
【0155】

86. 実施形態 86 では、実施形態 85 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_3A が、非置換のヘテロアラルキルであり得る。実施形態 86 では、ヘテロアラルキル基のヘテロアリアル部分が、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり得る。実施形態 86 のいくつかの態様では、ヘテロアラルキル基のアルキレン部分が、 $C_1 - C_4$ アルキレン ($-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 等) であり得る。ヘテロアラルキル基の例としては、以下のものが挙げられるがこれらに限定されない：ピロリルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、イミダゾリルメチル、フラニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、ベンゾチアゾリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、ピリダジニルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、ピロリルエチル、チエニルエチル、チアゾリルエチル、イミダゾリルエチル、フラニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、ベンゾチアゾリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キノリニルエチル、イソキノリニルエチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルエチル、ピリダジニルエチル、トリアゾリルエチルおよびテトラゾリルエチル。

【0156】

87. 実施形態 87 では、実施形態 86 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_3A が、

【化 37】



であり得る。

【0157】

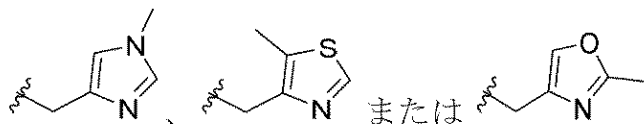
88. 実施形態 88 では、実施形態 1 ~ 84 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_3A が、アルキルで置換されたヘテロアラルキルであり得る。実施形態 88 のいくつかの態様では、ヘテロアラルキル基のヘテロアリアル部分が、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり得る。実施形態 88 のいくつかの態様では、ヘテロアラルキル基のアルキル部分が、 $C_1 - C_4$ アルキル ($-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 等) であり得る。ヘテロアラルキル基の例としては、以下のものが挙げられるがこれらに限定されない：ピロリルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、イミダゾリルメチル、フラニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、ベンゾチアゾリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノリニルメチル、イソキノリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、ピリダジニルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、ピロリルエチル、チエニルエチル、チアゾリルエチル、イミダゾリルエチル、フラニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、ベンゾチアゾリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キ

ノリニルエチル、イソキノリニルエチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルエチル、ピリダジニルエチル、トリアゾリルエチルおよびテトラゾリルエチル。実施形態 88 のいくつかの態様では、ヘテロアルキルは、アルキル（例えば、 $C_1 - C_4$ アルキル（メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソ-ブチルまたは *t*-ブチル等））で置換されている。

【0158】

89. 実施形態 89 では、実施形態 88 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化 38】



10

であり得る。

【0159】

90. 実施形態 90 では、実施形態 1 ~ 84 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、シクロアルキルアルキル（場合により、アミノおよびアルキルアミノ（例えば、モノ置換されたアミノまたはジ置換されたアミノ）から独立に選択される 1 個以上の R_C で置換されていてもよい）であり得る。

20

【0160】

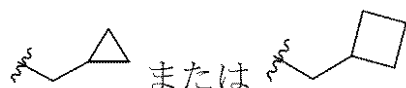
91. 実施形態 91 では、実施形態 90 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、非置換のシクロアルキルアルキルであり得る。実施形態 91 のいくつかの態様では、シクロアルキルは単環式の $C_3 - C_8$ シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロフェニル、シクロヘキシルまたはシクロオクチル等）であり得る。実施形態 91 のいくつかの態様では、シクロアルキルは $C_6 - C_{10}$ の二環式シクロアルキル、例えば、縮合、スピロまたは架橋シクロアルキル、例えば、オクタヒドロペンタレニル、ビスクロ [3.1.1] ヘプタニル、またはビスクロ [2.2.1] ヘプタニルであり得る。実施形態 91 のいくつかの態様では、シクロアルキルアルキル基におけるアルキレンは $C_1 - C_6$ アルキレン、例えば、 $-(CH_2)_{1-6}-$ であり得る。実施形態 91 のいくつかの態様では、シクロアルキルアルキル基におけるアルキレンはメチレン ($-CH_2-$) であり得る。

30

【0161】

92. 実施形態 92 では、実施形態 91 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化 39】



40

であり得る。

【0162】

93. 実施形態 93 では、実施形態 90 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、アミノおよびアルキルアミノから独立に選択される 1 個以上の R_C で置換されたシクロアルキルアルキルであり得る。実施形態 93 のいくつかの態様では、アルキルアミノは、例えば、 $C_1 - C_3$ アルキルアミノ（メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、*n*-プロピルアミノまたはジ-*n*-プロピルアミノ等）であり得る。

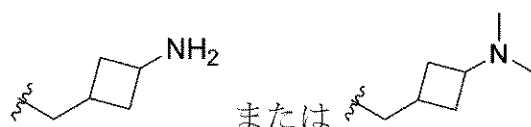
【0163】

94. 実施形態 94 では、実施形態 93 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A}

50

A が、

【化 4 0】



であり得る。

【0164】

95. 実施形態95では、実施形態1～84のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_3A が、スピロヘテロシクロアミノ（場合により、アルキル、アリール（場合により、ハロゲンおよびアルキルから独立に選択される1個以上の R_D で置換されていてもよい）およびアルコキシカルボニルから独立に選択される1個以上の R_B で置換されていてもよい）であり得る。実施形態95のいくつかの態様では、スピロヘテロシクロアミノは窒素を含む7～10員環系であり得る。実施形態95のいくつかの態様では、スピロヘテロシクロアミノは窒素及び酸素を含む7～10員環系であり得る。実施形態95のいくつかの態様では、スピロヘテロシクロアミノは2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン、1-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1-オキサスピロ[3.3]ヘプタン、5-オキサスピロ[3.4]オクタン、5-アザスピロ[3.4]オクタン、2-オキサスピロ[3.4]オクタン、2-アザスピロ[3.4]オクタン、1-オキサ-4-アザスピロ[4.4]ノナン、1,4-ジジオキサスピロ[4.4]ノナン、2-アザスピロ[3.5]ノナン、2-オキサスピロ[3.5]ノナン、4-アザスピロ[2.5]オクタン、4-オキサスピロ[2.5]オクタン、1,4-ジジオキサスピロ[4.5]デカン、1-チアスピロ[4.5]デカン1,1-ジオキシドまたは2-オキサ-1-アザスピロ[4.5]デカンであり得る。

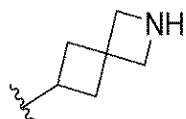
【0165】

96. 実施形態96では、実施形態95の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_3A が、非置換のスピロヘテロシクロアミノであり得る。実施形態96のいくつかの態様では、スピロヘテロシクロアミノは窒素を含む7～10員環系であり得る。実施形態96のいくつかの態様では、スピロヘテロシクロアミノは窒素及び酸素を含む7～10員環系であり得る。

【0166】

97. 実施形態97では、実施形態96の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_3A が、

【化 4 1】



であり得る。

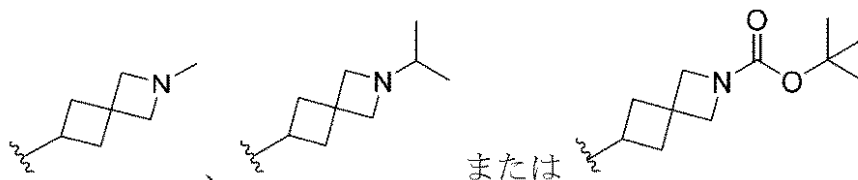
【0167】

98. 実施形態98では、実施形態95の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_3A が、アルキル（例えば、 C_1 - C_4 アルキル（メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチルまたは*t*-ブチル等））およびアルコキシカルボニル（例えば、 C_1 - C_4 アルコキシ（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソ-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニルまたは*t*-ブトキシカルボニル等））から独立に選択される1個以上の R_B で置換されたスピロヘテロシクロアミノであり得る。

【0168】

99. 実施形態99では、実施形態98の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_3A が、

【化 4 2】



であり得る。

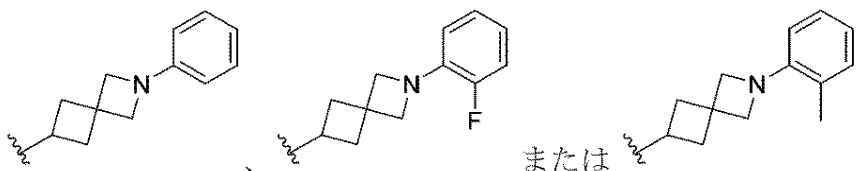
【0169】

100. 実施形態100では、実施形態95の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、アリール（場合により、ハロゲンおよびアルキルから独立に選択される1個以上の R_D で置換されていてもよい）である1個以上の R_B で置換されたスピロヘテロシクロアミノであり得る。実施形態100のいくつかの態様では、アリール基はフェニルまたはナフチル等の非置換の C_6 または C_{10} アリール基であり得る。実施形態100のいくつかの態様では、アリール基は、ハロゲン（例えばクロロまたはフルオロ）および $C_1 - C_6$ アルキル（例えば本明細書に記載のもの）から独立に選択される1、2、または3個の R_D で置換された C_6 アリール基であり得る。実施形態100のいくつかの態様では、アリール基は、ハロゲン（例えばクロロまたはフルオロ）および $C_1 - C_6$ アルキルから独立に選択される1個の R_D で置換された C_6 アリール基であり得る。実施形態100のいくつかの態様では、アリール基は、ハロゲン（例えばクロロまたはフルオロ）および $C_1 - C_3$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピルまたはイソプロピル）から独立に選択される2個の R_D で置換された C_6 アリール基であり得る。

【0170】

101. 実施形態101では、実施形態100の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化 4 3】



であり得る。

【0171】

102. 実施形態102では、実施形態1～84のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル（場合により、(i)少なくとも1個のハロゲンおよび少なくとも1個のヒドロキシまたは(ii)アルコキシで置換されていてもよい）、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、アルキルスルホニル、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_F で置換されていてもよい）、ヘテロアラルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_G で置換されていてもよい）、ヘテロシクリル（場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_H で置換されていてもよい）およびアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_I で置換されていてもよい）から独立に選択される1個以上の R_E で置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態102のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリルは単環式の5～8員のヘテロシクリルであり得る。実施形態102のいくつかの態様では、ヘ

テロシクリルアルキルのヘテロシクリルは二環式の 6 ~ 10 員のヘテロシクリルであり得る。実施形態 102 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルは、酸素、窒素および/または硫黄である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含み得る。実施形態 102 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリルは、窒素含有ヘテロシクリルであり得る。実施形態 102 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリルは酸素含有ヘテロシクリルであり得る。実施形態 102 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル基は酸素および窒素を含む。実施形態 102 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル基は 1 個の窒素原子を含む単環式の 5 ~ 8 員ヘテロシクリルであり得る。実施形態 102 のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基が環内に 1 個以上の - NH - 基を含むとき、1 個以上の R_E は窒素原子に結合（水素と置き換わる）していてもよい。実施形態 102 のいくつかの態様では、R_{3A} は、場合により、ヘテロシクリルの 1 個以上の NH 基において 1 個以上の R_E で置換されたヘテロシクリルであり、1 個以上の R_E は、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル（場合により、(i) 少なくとも 1 個のハロゲンおよび少なくとも 1 個のヒドロキシまたは (ii) アルコキシで置換されていてもよい）、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、アルキルスルホニル、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_F で置換されていてもよい）、ヘテロアラルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_G で置換されていてもよい）、ヘテロシクリル（場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_H で置換されていてもよい）およびアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_I で置換されていてもよい）から独立に選択される。実施形態 102 の他の態様では、R_{3A} は、場合により、ヘテロシクリルの 1 個以上の炭素原子上で R_E で置換されているヘテロシクリルであり、1 個以上の R_E は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル（場合により、(i) 少なくとも 1 個のハロゲンおよび少なくとも 1 個のヒドロキシまたは (ii) アルコキシで置換されていてもよい）、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、アルキルスルホニル、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_F で置換されていてもよい）、ヘテロアラルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_G で置換されていてもよい）、ヘテロシクリル（場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_H で置換されていてもよい）およびアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_I で置換されていてもよい）から独立に選択される。

【0172】

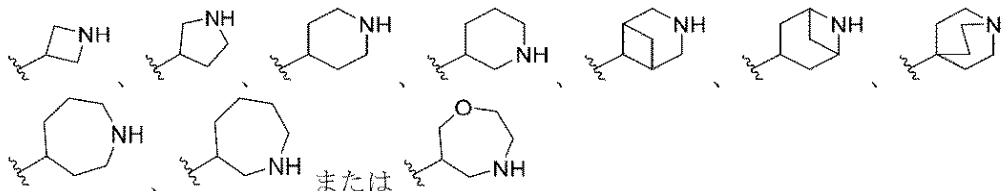
103. 実施形態 103 では、実施形態 102 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が非置換のヘテロシクリルであり得る。実施形態 103 のいくつかの態様では、R_{3A} が非置換の単環式 5 ~ 8 員窒素含有ヘテロシクリルであり得る。実施形態 103 のいくつかの態様では、R_{3A} は、1 個の窒素を含む。実施形態 103 のいくつかの態様では、R_{3A} は、2 個の窒素を含む。実施形態 103 のいくつかの態様では、R_{3A} は、以下から選択される：ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペリジノ、2 - オキソピロリジニル、2 - オキソピペリジニル、モルホリノ、ピペラジノ、ジヒドロピラニル、チオモルホリノ、1, 3 - ジオキシニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジジオキサニル、1, 2 - ジオキソラニル、1, 3 - ジオキソラニル、1, 4 - ジジオキソラニル、2H - 1, 2 - オキサジニル、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジノ、ヒダントイノ、ジヒドロウラシル、ヘキサヒドロ - 1, 3, 5 - ト

リアジニル、イミダゾリノ、イミダゾリジノ、イソキサゾリノ、イソキサゾリジノ、オキサゾリノ、オキサゾリジノ、オキサゾリジノ、チアゾリノ、チアゾリジノ、オキシラニル、ピロリドニル、ピロリジオニル、4 - ピペリドニル、ピラゾリノ、ピラゾリジノ、2 - オキソピロリジノ、テトラヒドロピラニル、4 H - ピラニル、テトラヒドロチオピラニルおよびアゼバニルから選択される。

【0173】

104 . 実施形態104では、実施形態103の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化44】



10

であり得る。

【0174】

105 . 実施形態105では、実施形態102の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、 $C_1 - C_6$ アルコキシ）、ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルまたはヒドロキシプロピル）、シクロアルキル、シアノアルキル（例えば、シアノメチル、シアノエチルまたはシアノプロピル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、アルコキシカルボニル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル）、アミノカルボニルおよびシクロアルキルアルキルから独立に選択される1個以上の R_E で置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態105のいくつかの態様では、シクロアルキル基は単環式の $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり得る。実施形態105のいくつかの態様では、シクロアルキル基は二環式の $C_6 - C_{10}$ シクロアルキルであり得る。

20

【0175】

106 . 実施形態106では、実施形態105の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、 $C_1 - C_6$ アルコキシ）、ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルまたはヒドロキシプロピル）、シクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_6$ 単環式のシクロアルキル）、シアノアルキル（例えば、シアノメチル、シアノエチルまたはシアノプロピル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、アルコキシカルボニル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル）、アミノカルボニルおよびシクロアルキルアルキル（例えば、 $C_3 - C_6$ 単環式のシクロアルキル（ $C_1 - C_3$ ）アルキル）から独立に選択される1個または2個の R_E で置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態106のいくつかの態様では、ヘテロシクリルは5～8員の窒素含有ヘテロシクリルであり得る。

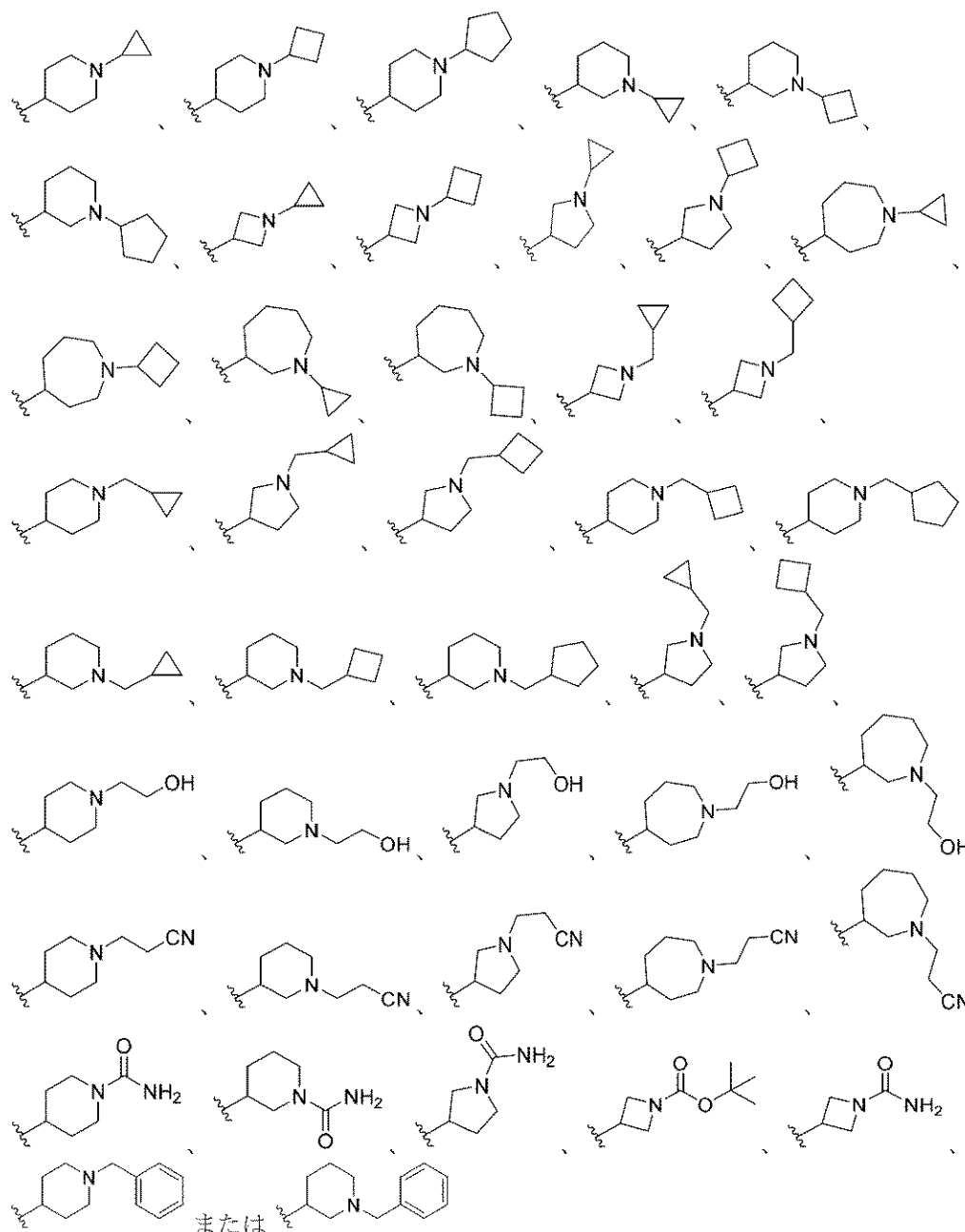
30

【0176】

107 . 実施形態107では、実施形態105～106のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

40

【化 4 5】



であり得る。

【0177】

108. 実施形態108では、実施形態102の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、アルキル（場合により、(i)少なくとも1個のハロゲンおよび少なくとも1個のヒドロキシまたは(ii)アルコキシで置換されていてもよい）である1個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態108のいくつかの態様では、ヘテロシクリルは5～8員の窒素含有ヘテロシクリルであり得る。

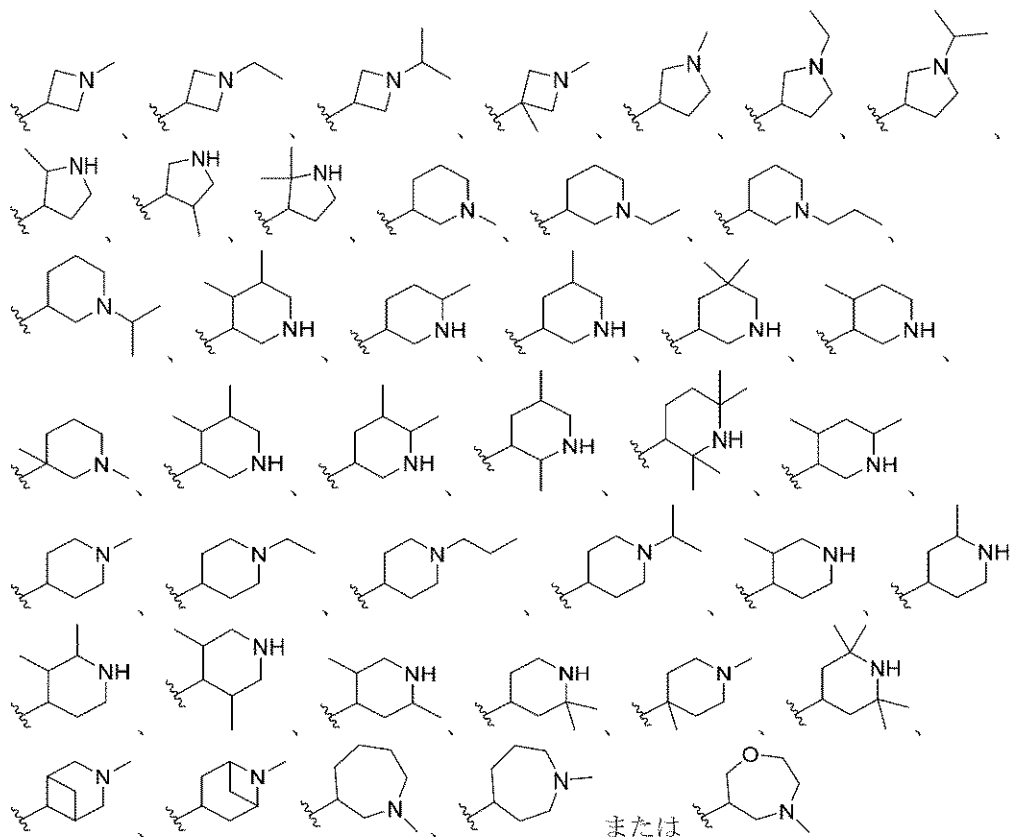
【0178】

109. 実施形態109では、実施形態108の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、それぞれ独立して非置換のアルキルである1個、2個、3個または4個の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態109のいくつかの態様では、非置換のアルキルは $C_1 - C_6$ アルキル基（メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル（直鎖または分岐鎖の）または*n*-ヘキシル（直鎖または分岐鎖の）等）であり得る。

【 0 1 7 9 】

1 1 0 . 実施形態 1 1 0 では、実施形態 1 0 9 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【 化 4 6 】



10

20

であり得る。

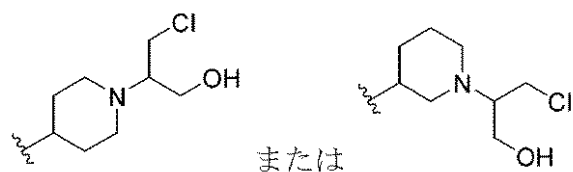
【 0 1 8 0 】

1 1 1 . 実施形態 1 1 1 では、実施形態 1 0 8 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、少なくとも 1 個のハロゲン（例えばクロロまたはフルオロ）および少なくとも 1 個のヒドロキシで独立に置換されたアルキルである 1 個または 2 個の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。

【 0 1 8 1 】

1 1 2 . 実施形態 1 1 2 では、実施形態 1 1 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【 化 4 7 】



40

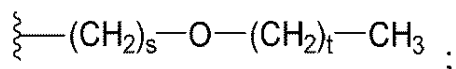
であり得る。

【 0 1 8 2 】

1 1 3 . 実施形態 1 1 3 では、実施形態 1 0 8 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、それぞれ独立してアルコキシで置換されたアルキルである 1 個または 2 個の R_E で独立して置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態 1 1 6 のいくつかの態様では、各 R_E は独立に

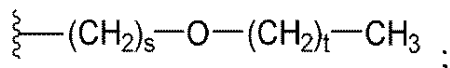
50

【化 4 8】



(式中、s は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 であり；t は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である) であり得る。実施形態 116 のいくつかの態様では、各 R_E は独立に

【化 4 9】

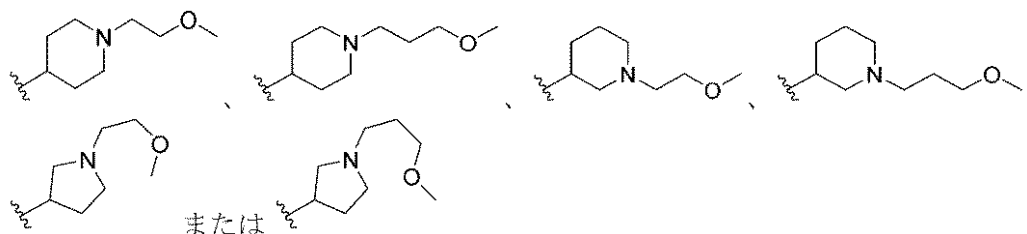


(式中、s は 1、2 または 3 であり；t は 0、1 または 2 である) であり得る。実施形態 116 のいくつかの態様では、s は 1 であり；t は 0 であり得る。実施形態 113 のいくつかの態様では、s は 2 であり；t は 0 であり得る。実施形態 113 のいくつかの態様では、s は 3 であり；t は 0 であり得る。実施形態 113 のいくつかの態様では、s は 1 であり；t は 1 であり得る。実施形態 113 のいくつかの態様では、s は 2 であり；t は 1 であり得る。実施形態 113 のいくつかの態様では、s は 3 であり；t は 1 であり得る。実施形態 113 のいくつかの態様では、s は 1 であり；t は 2 であり得る。実施形態 113 のいくつかの態様では、s は 2 であり；t は 2 であり得る。実施形態 113 のいくつかの態様では、s は 3 であり；t は 2 であり得る。

【0183】

114 . 実施形態 114 では、実施形態 113 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化 5 0】



であり得る。

【0184】

115 . 実施形態 115 では、実施形態 108 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、それぞれ独立にハロゲン (例えば、フルオロまたはクロロ) またはアルキルスルホニルである 1 個または 2 個の R_E 基で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。

【0185】

116 . 実施形態 116 では、実施形態 108 または 115 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、独立にハロゲンであってよい 1 個または 2 個の R_E 基で置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態 116 のいくつかの態様では、R_{3A} は、1 個の R_E で置換されていてよい。実施形態 116 の他の態様では、R_{3A} は、2 個の R_E 基で置換されている。実施形態 116 のいくつかの態様では、各 R_E は、フルオロであり得る。実施形態 116 のいくつかの態様では、各 R_E は、クロロであり得る。

【0186】

117 . 実施形態 117 では、実施形態 108 または 115 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、(C₁ - C₆ アルキル) スルホニル、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、またはイソプロピルスルホニルである 1 個または 2 個の R_E で独立に選択された、ヘテロシクリルであり得る。

【0187】

10

20

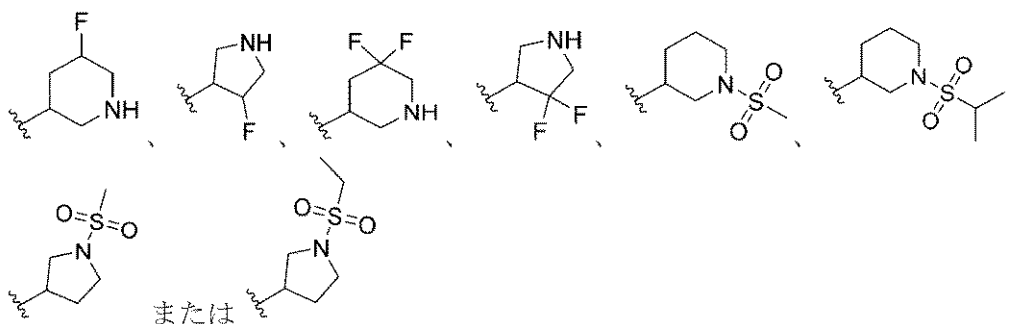
30

40

50

118. 実施形態118では、実施形態108または115の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化51】



10

であり得る。

【0188】

119. 実施形態119では、実施形態102の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）である1個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態119のいくつかの態様では、ヘテロシクリルは5～8員の窒素含有ヘテロシクリルであり得る。

20

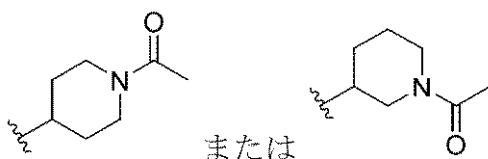
【0189】

120. 実施形態120では、実施形態119の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、非置換のアルキルカルボニルである1個以上の R_D で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。

【0190】

121. 実施形態121では、実施形態120の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化52】



30

であり得る。

【0191】

122. 実施形態122では、実施形態119の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されたアルキルカルボニルである1個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。

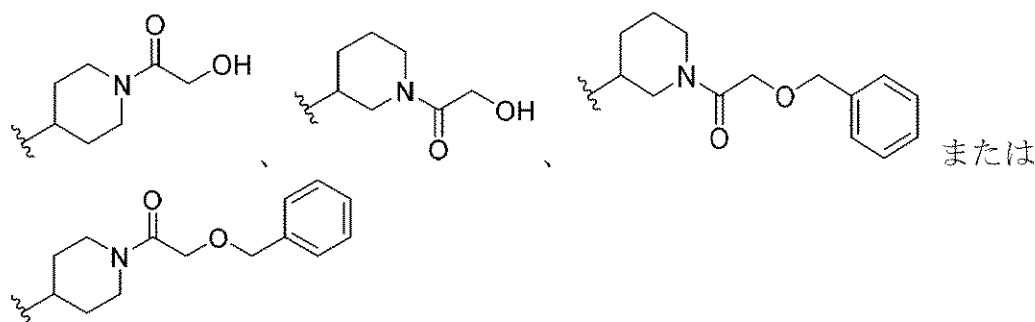
【0192】

123. 実施形態123では、実施形態122の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

40

50

【化 5 3】



10

であり得る。

【0193】

124. 実施形態124では、実施形態108の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、シアノおよびアルキルから独立して選択される1個以上の R_F で置換されているもよい）である1個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。

【0194】

125. 実施形態125では、実施形態124の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、非置換のヘテロアリールである1個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。

20

【0195】

126. 実施形態126では、実施形態125の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、非置換のヘテロアリールである1個の R_E で置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態126のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は5員のヘテロアリール基、6員のヘテロアリール基または10員のヘテロアリール基であり得る。実施形態126のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は単環式の5員または6員のヘテロアリールであり得る。実施形態126のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は窒素を含む5員または6員の単環式ヘテロアリール基であり得る。実施形態126のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は5員または6員の窒素及び酸素を含むヘテロアリール基であり得る。実施形態126のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は、例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1,2,4-トリアゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2,4-トリアジンまたは1,3,5-トリアジンであり得る。実施形態126のいくつかの態様では、ヘテロシクリルは5～8員の窒素含有ヘテロシクリルであり得る。

30

【0196】

127. 実施形態127では、実施形態125～126の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、キヌクリジニル、アゼパニルまたは1,4-ジオキサゼパニル、および R_E は、ピロリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、インドリル、イソインドリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり得る。

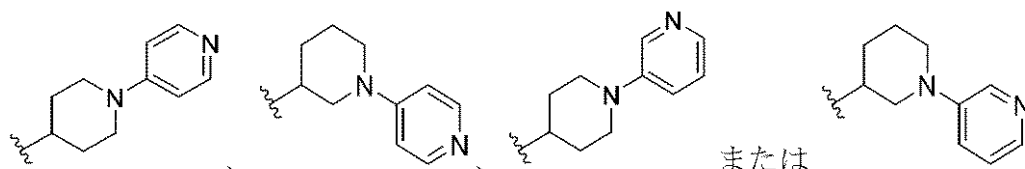
40

【0197】

128. 実施形態128では、実施形態125～127の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

50

【化 5 4】



であり得る。

【0198】

129. 実施形態129では、実施形態124の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ハロゲン（例えばフルオロまたはクロロ）、アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキル）およびシアノから選択される1個以上の R_F で置換されたヘテロアリールである1個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態132のいくつかの態様では、 R_F の $C_1 - C_6$ アルキルはメチル、エチル、 n -プロピルまたはイソプロピルであり得る。

10

【0199】

130. 実施形態130では、実施形態124の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ハロゲンおよびアルキルから独立に選択される1個または2個の R_F で置換されたヘテロアリールである1個の R_E で置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態130のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は5員のヘテロアリール基、6員のヘテロアリール基または10員のヘテロアリール基であり得る。実施形態130のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は単環式の5員または6員のヘテロアリールであり得る。実施形態130のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は窒素を含む5員または6員の単環式ヘテロアリール基であり得る。実施形態130のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は5員または6員の窒素及び酸素を含むヘテロアリール基であり得る。実施形態130のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は、例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1,2,4-トリアゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2,4-トリアジンまたは1,3,5-トリアジンであり得る。実施形態130のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は1個のまたは2個のハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）で置換されている。実施形態130のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は、1個のまたは2個のアルキル基、例えば、 $C_1 - C_4$ アルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよびtert-ブチル等）で置換されている。実施形態130のいくつかの態様では、ヘテロアリール基は1個のハロゲンおよび1個の $C_1 - C_4$ アルキル基（本明細書に記載のもの等）で置換されている。

20

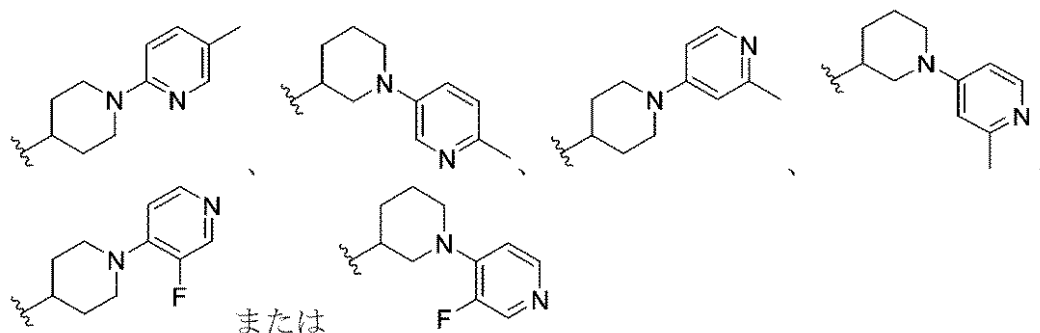
30

【0200】

131. 実施形態131では、実施形態129～130の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

40

【化 5 5】



10

であり得る。

【0201】

132. 実施形態132では、実施形態108の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ヘテロシクリル（場合により、ヘテロアラルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_G で置換されていてもよい）である1個以上の R_E で置換されていてもよい）であり得る。

【0202】

133. 実施形態133では、実施形態132の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、非置換のヘテロアラルキルである1個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。

20

【0203】

134. 実施形態134では、実施形態132の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシであるから独立に選択される1個または2個の R_G で置換されたヘテロアラルキルである1個の R_E で置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態134のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリアル基は5員のヘテロアリアル基、6員のヘテロアリアル基または10員のヘテロアリアル基であり得る。実施形態134のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリアル基は単環式のヘテロアリアルであり得る。実施形態134のいくつかの態様では、ヘテロアリアルオキシにおけるヘテロアリアル基は5員または6員のヘテロアリアル基であり得る。実施形態134のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリアル基は窒素を含む5員または6員のヘテロアリアル基であり得る。実施形態134のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリアル基は5員または6員の窒素及び酸素を含むヘテロアリアル基であり得る。実施形態134のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるヘテロアリアル基は、例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1,2,4-トリアゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2,4-トリアジンまたは1,3,5-トリアジンであり得る。実施形態137のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるアルキレンは C_1-C_6 アルキレンであり得る。実施形態134のいくつかの態様では、ヘテロアラルキルにおけるアルキレンはメチレン（ $-CH_2-$ ）であり得る。

30

40

【0204】

135. 実施形態135では、実施形態108の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ヘテロシクリル（場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_H で置換されていてもよい）である1個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態135のいくつかの態様では、 R_{3A} および R_E それぞれ独立に4～8員の窒素含有ヘテロシクリルであり得る。

【0205】

136. 実施形態136では、実施形態135の化合物またはその薬学的に許容し得る

50

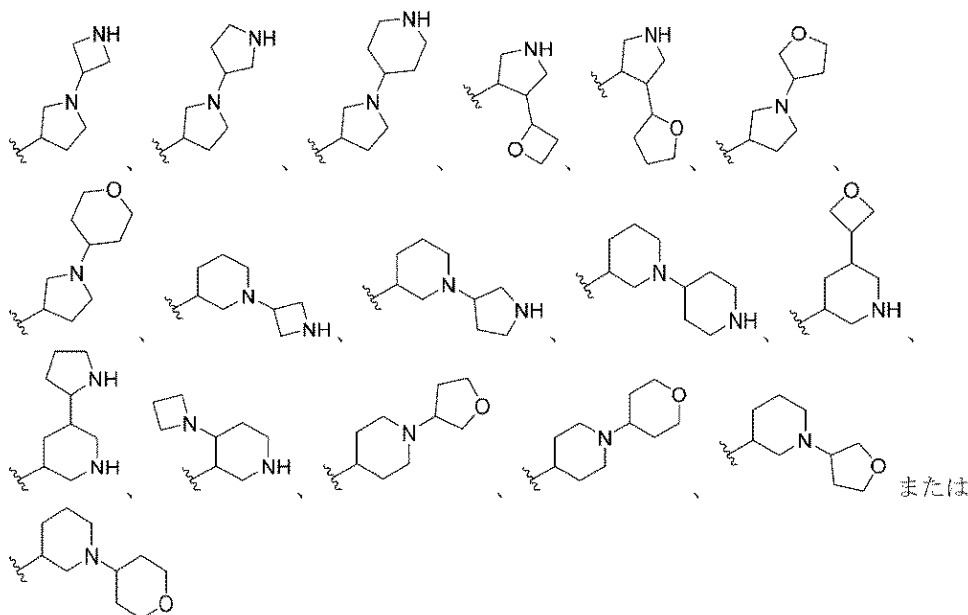
塩の R_{3A} が、非置換のヘテロシクリルである 1 個の R_E で置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態 136 のいくつかの態様では、非置換のヘテロシクリルは 5 員のヘテロシクリル基、6 員のヘテロシクリル基、7 員のヘテロシクリル基または 8 員のヘテロシクリル基であり得る。実施形態 136 のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基は単環式のヘテロシクリルであり得る。実施形態 136 のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基は 5 員または 6 員の単環式ヘテロシクリルであり得る。実施形態 136 のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基は二環式のヘテロシクリルであり得る。実施形態 136 のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基は 7 または 8 員の二環式ヘテロシクリルであり得る。実施形態 136 のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基は窒素含有ヘテロシクリルであり得る。実施形態 136 のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基は窒素または酸素含有ヘテロシクリルであり得る。実施形態 136 のいくつかの態様では、ヘテロシクリル基は、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノ、イミダゾリノ、インドリン、7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、ヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジンまたは 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、1, 3, 5 - トリアジンであり得る。

10

【 0 2 0 6 】

137. 実施形態 137 では、実施形態 136 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【 化 5 6 】



20

30

であり得る。

【 0 2 0 7 】

138. 実施形態 138 では、実施形態 135 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、アルキル (例えば、 $C_1 - C_6$ アルキル)、シアノおよびヒドロキシから独立に選択される 1 個以上の R_H で置換されたヘテロシクリルである 1 個の R_E で置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態 138 のいくつかの態様では、 R_E の $C_1 - C_6$ アルキルは、メチル、エチル、 n - プロピルまたはイソプロピルであり得る。

40

【 0 2 0 8 】

139. 実施形態 139 では、実施形態 108 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、アリール (場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_I で置換されていてもよい) である 1 個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態 139 のいくつかの態様では、アリール基はフェニルまたはナフチル等の C_6 または C_{10} アリールであり得る。

【 0 2 0 9 】

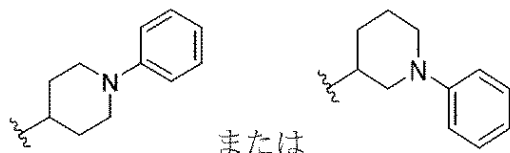
50

140. 実施形態140では、実施形態139の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、非置換のアリールである1個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。実施形態140のいくつかの態様では、 R_{3A} は、非置換のフェニルである1個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルであり得る。

【0210】

141. 実施形態141では、実施形態140の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化57】



10

であり得る。

【0211】

142. 実施形態142では、実施形態139の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_I で置換されたアリールである1個の R_E で置換されたヘテロシクリルであり得る。

20

【0212】

143. 実施形態143では、実施形態142の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ハロゲン、アルキル、アルコキシおよびシアノから独立して選択された1個以上の R_I で置換されたアリールである1個の R_E で置換されたヘテロシクリルであり得る。

【0213】

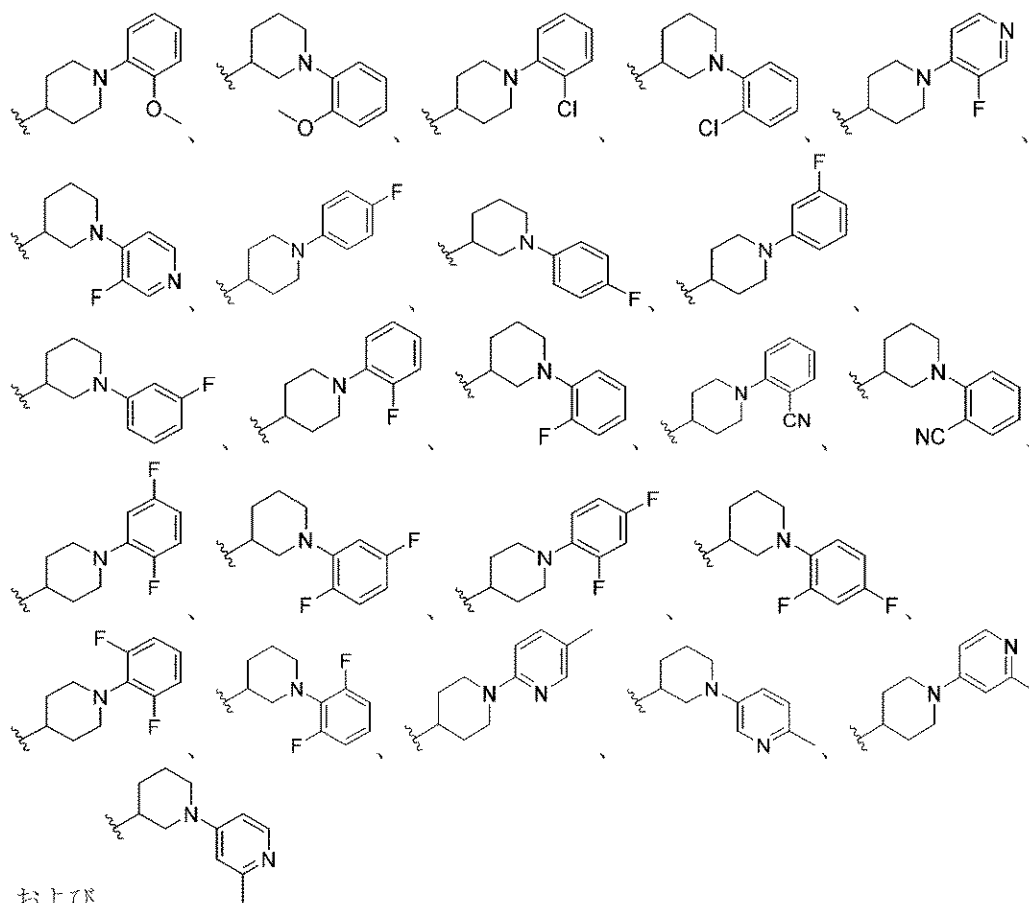
144. 実施形態144では、実施形態142～143のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が以下：

30

40

50

【化 5 8】



から選択される。

【 0 2 1 4 】

1 4 5 . 実施形態 1 4 5 では、実施形態 1 ~ 8 4 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、場合により、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、アルキルスルホニル、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_F で置換されていてもよい）、ヘテロアラルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_G で置換されていてもよい）、ヘテロシクリル（場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_H で置換されていてもよい）およびアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_I で置換されていてもよい）から独立に選択される 1 個以上の R_E で置換されたヘテロシクリルアルキルであり得る。実施形態 1 4 5 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリルは 5 ~ 8 員の単環式ヘテロシクリルであり得る。実施形態 1 4 5 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリルは 6 ~ 10 員の二環式ヘテロシクリルであり得る。実施形態 1 4 5 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルは酸素、窒素または硫黄である 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含み得る。実施形態 1 4 5 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリルは窒素含有ヘテロシクリルであり得る。実施形態 1 4 5 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリルは酸素含有ヘテロシクリルであり得る。実施形態 1 4 5 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル基は酸素および窒素を含む。実施形態 1 4 5 のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル基は 5 ~ 8 員の単環式 1 個の窒素原子を含むヘテロシクリルであり得る。実施形態 1 4 5 のいくつかの態

様では、ヘテロシクリルアルキルのアルキレンは $C_1 - C_6$ アルキレン、例えば、 $-(CH_2)_1-6-$ であり得る。実施形態145のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのアルキレンはメチレン $(-CH_2-)$ であり得る。実施形態145のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキル基は環内に1個以上の $-NH-$ 基を含むとき、1個以上の R_E は窒素原子と結合して(水素と置き換わる)もよく、または、ヘテロシクリルアルキルのアルキル基がヘテロシクリルの窒素原子と結合して(水素と置き換わる)もよい。実施形態145のいくつかの態様では、 R_{3A} は、場合により、ヘテロシクリルアルキルの1個以上の NH 基上で1個以上の R_E (1個以上の R_E は、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル(場合により、(i)少なくとも1個のハロゲンおよび少なくとも1個のヒドロキシまたは(ii)アルコキシで置換されている)もよい)、アルキルカルボニル(場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されている)もよい)、アルキルスルホニル、ヘテロアリール(場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_F で置換されている)もよい)、ヘテロアラルキル(場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_G で置換されている)もよい)、ヘテロシクリル(場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_H で置換されている)もよい)およびアリール(場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_I で置換されている)から独立に選択される)で置換されている)もよいヘテロシクリルアルキルであり得る。実施形態145の他の態様では、 R_{3A} は、場合により、ヘテロシクリルの1個以上の炭素原子上で R_E (1個以上の R_E は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、シクロアルキルアルキル、アルキル(場合により、(i)少なくとも1個のハロゲンおよび少なくとも1個のヒドロキシまたは(ii)アルコキシで置換されている)もよい)、アルキルカルボニル(場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されている)もよい)、アルキルスルホニル、ヘテロアリール(場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_F で置換されている)もよい)、ヘテロアラルキル(場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_G で置換されている)もよい)、ヘテロシクリル(場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_H で置換されている)もよい)およびアリール(場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上の R_I で置換されている)から独立に選択される)で置換されている)もよいヘテロシクリルであり得る。

【0215】

146. 実施形態146では、実施形態145の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、非置換のヘテロシクリルアルキルであり得る。実施形態146のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリルは、窒素または酸素である1個または2個のヘテロ原子を含む5~8員の単環式ヘテロシクリルであり得る。実施形態146のいくつかの態様では、ヘテロシクリルアルキルのアルキレンはメチレン $(-CH_2-)$ であり得る。

【0216】

147. 実施形態147では、実施形態146の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

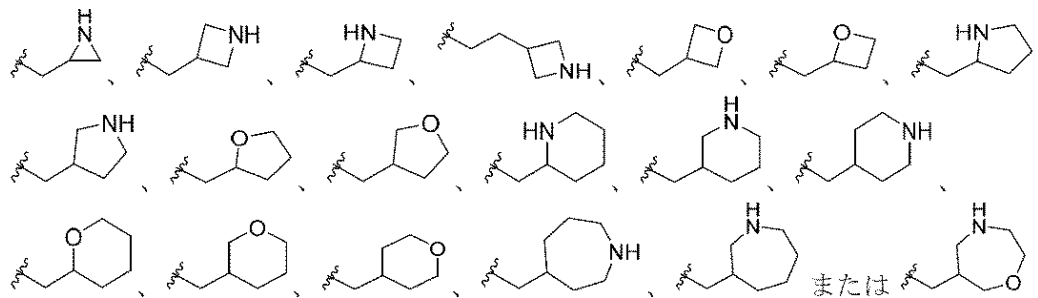
10

20

30

40

【化 5 9】



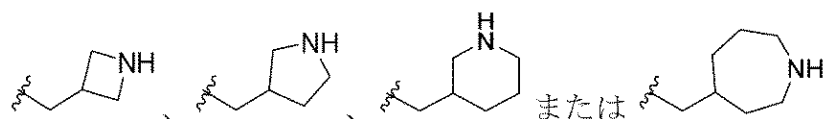
10

であり得る。

【 0 2 1 7】

1 4 8 . 実施形態 1 4 8 では、実施形態 1 4 5 ~ 1 4 7 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化 6 0】

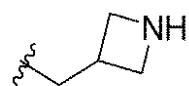


20

であり得る。

実施形態 1 4 8 のいくつかの態様では、 R_{3A} が、

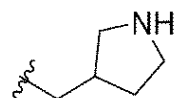
【化 6 1】



であり得る。

実施形態 1 4 8 の他の態様では、 R_{3A} が、

【化 6 2】

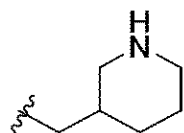


30

であり得る。

実施形態 1 4 8 のさらなる他の態様では、 R_{3A} が、

【化 6 3】

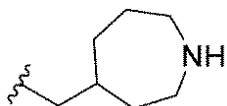


40

であり得る。

実施形態 1 4 8 のさらなる他の態様では、 R_{3A} が、

【化 6 4】



であり得る。

50

【 0 2 1 8 】

1 4 9 . 実施形態 1 4 9 では、実施形態 1 4 5 ~ 1 4 7 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、アゼチジニルメチル、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、アゼパニルメチルまたは 1 , 4 - ジオキサゼパニルメチルであり得る。

【 0 2 1 9 】

1 5 0 . 実施形態 1 5 0 では、実施形態 1 4 5 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、アルコキシ（例えば、 $C_1 - C_6$ アルコキシ）、ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルまたはヒドロキシプロピル）、シアノアルキル（例えば、シアノメチル、シアノエチルまたはシアノプロピル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、アルコキシカルボニル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル）、アミノカルボニル（例えば、 $-(C=O)NH_2$ または $-(C=O)N(Me)_2$ ）、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、ヘテロアラルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_G で置換されていてもよい）またはヘテロシクリル（場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_H で置換されていてもよい）から独立に選択される 1 個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルアルキルであり得る。実施形態 1 5 0 のいくつかの態様では、シクロアルキル基は単環式の $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり得る。実施形態 1 5 0 のいくつかの態様では、シクロアルキル基は二環式の $C_6 - C_{10}$ シクロアルキルであり得る。

10

20

【 0 2 2 0 】

1 5 1 . 実施形態 1 5 1 では、実施形態 1 5 0 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル（例えば、 $-(C=O)NH_2$ または $-(C=O)N(Me)_2$ ）、シクロアルキルアルキル、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい）、ヘテロアラルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_G で置換されていてもよい）またはヘテロシクリル（場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_H で置換されていてもよい）から選択される 1 個の R_E で置換されたヘテロシクリルアルキルであり得る。

30

【 0 2 2 1 】

1 5 2 . 実施形態 1 5 2 では、実施形態 1 4 5 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、メトキシまたはエトキシ等の $C_1 - C_6$ アルコキシ）、アルキル（例えば、メチル、エチル、 n - プロピルまたはイソプロピル等の $C_1 - C_6$ アルキル）、シクロアルキル（例えば、単環式の $C_3 - C_8$ シクロアルキル）、アルキルスルホニル、ヘテロアリール（例えば、単環式の 5 員または 6 員の窒素含有ヘテロアリール）（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_F で置換されていてもよい）およびアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_I で置換されていてもよい）から独立に選択される 1 個以上の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルアルキルであり得る。

40

【 0 2 2 2 】

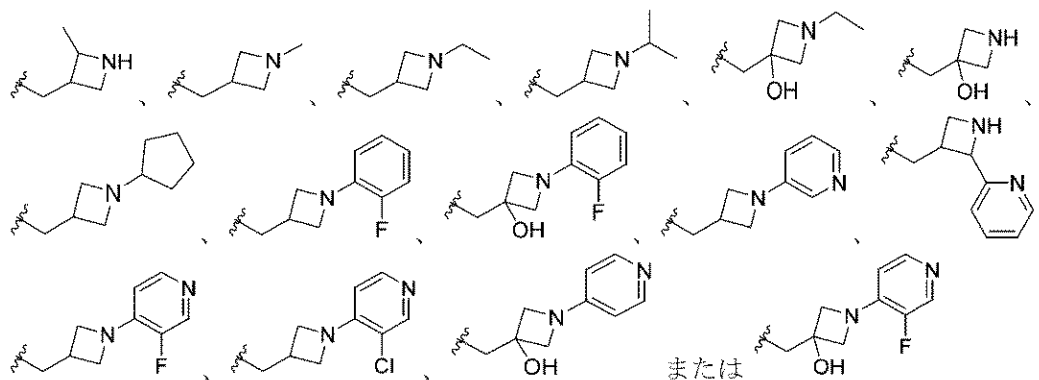
1 5 3 . 実施形態 1 5 3 では、実施形態 1 4 5 または 1 5 2 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル）、ヘテロアリール（例えば、5 員または 6 員の窒素含有ヘテロアリール）（場合により、ハロゲンから独立して選択された 1 個または 2 個の R_F で置換されていてもよい）およびアリール（例えば、 C_6 アリール）（場合により、ハロゲンから独立して選択された 1 個以上の R_I で置換されていてもよい）から独立に選択された 1 個または 2 個の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルアルキルであり得る。

【 0 2 2 3 】

50

154. 実施形態154では、実施形態145または152-153のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、以下：

【化65】



10

から選択される。

【0224】

155. 実施形態155では、実施形態145または152の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）またはアルキルスルホニルであってよい1個または2個の R_E 基で独立に置換されたヘテロシクリルアルキルであり得る。

20

【0225】

156. 実施形態156では、実施形態152または155の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、独立にハロゲンであってよい1個または2個の R_E 基で独立に置換されたヘテロシクリルアルキルであり得る。実施形態156のいくつかの態様では、 R_{3A} が、1個の R_E で置換されていてもよい。実施形態156の他の態様では、 R_{3A} が、2個の R_E 基で置換されている。実施形態156のいくつかの態様では、各 R_E はフルオロであり得る。実施形態156のいくつかの態様では、各 R_E はクロロであり得る。

【0226】

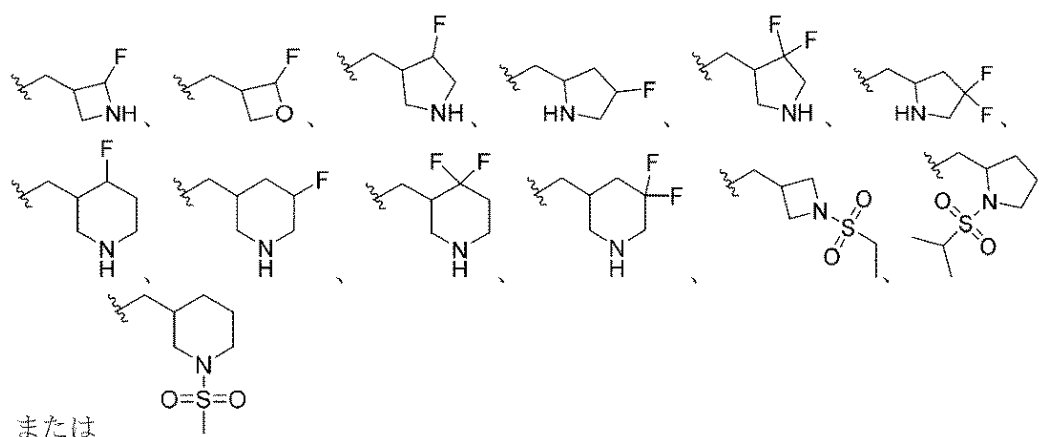
157. 実施形態157では、実施形態152または155の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、独立してアルキルスルホニル、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、またはイソプロピルスルホニルであってよい1個または2個の R_E で独立に置換されたヘテロシクリルアルキルであり得る。

30

【0227】

158. 実施形態158では、実施形態152または155の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化66】



40

であり得る。

【0228】

50

159. 実施形態159では、実施形態1～84のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、アルキル（場合により、アルキルアミノで置換されていてもよい）、例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル（場合により、アルキルアミノで置換されていてもよい）であり得る。実施形態159のいくつかの態様では、アルキルはメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、ペンチル（直鎖または分岐鎖の）、ヘキシル（直鎖または分岐鎖の）、ヘプチル（直鎖または分岐鎖の）またはオクチル（直鎖または分岐鎖の）等の $C_1 - C_8$ アルキルであり得る。

【0229】

160. 実施形態160では、実施形態159の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、メチルまたはイソプロピルであり得る。

10

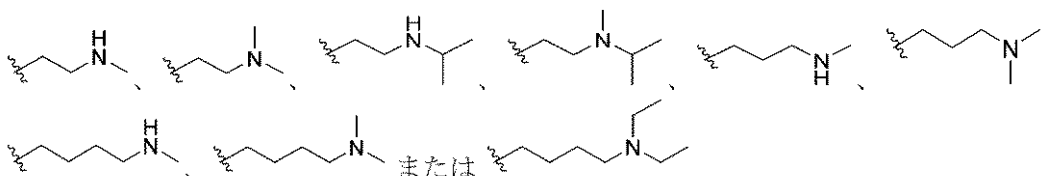
【0230】

161. 実施形態161では、実施形態159の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、エチル、 n -プロピル、または n -ブチル（それぞれアルキルアミノで置換されている）であり得る。

【0231】

162. 実施形態162では、実施形態159または161のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、

【化67】



20

であり得る。

【0232】

163. 実施形態163では、実施形態159～162のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3B} は水素であり得る。実施形態163のいくつかの態様では、 R_{3B} は水素であり、 R_{3A} が、水素ではない。

【0233】

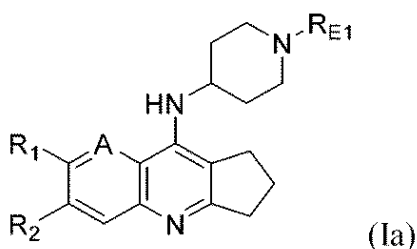
30

164. 実施形態164では、実施形態1～84のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{3A} が、水素であり得る。

【0234】

165. 実施形態165では、実施形態1の化合物またはその薬学的に許容し得る塩が、構造式(Ia)

【化68】



40

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩である

（式中、

AはCHまたはN；

R_1 および R_2 は、 $-OCH_3$ および $-OCD_3$ から独立に選択され；

R_{E1} は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル（例えば、 $-(C=O)NH_2$

50

または - (C = O) N (M e) ₂)、シクロアルキルアルキル、アルキル (場合により、
 (i) 少なくとも 1 個のハロゲンおよび少なくとも 1 個のヒドロキシまたは (i i) アル
 コキシで置換されていてもよい)、アルキルカルボニル (場合により、ヒドロキシまたは
 ベンジルオキシで置換されていてもよい)、ヘテロアリール (場合により、ハロゲン、アル
 キル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_F で置換されてい
 てもよい)、ヘテロアルキル (場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロ
 キシから独立して選択された 1 個以上の R_G で置換されていてもよい)、ヘテロシクリル
 (場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_H
 で置換されていてもよい)、アルキルスルホニルおよびアリール (場合により、ハロゲ
 ン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の
 R_I で置換されていてもよい) から選択される)。実施形態 165 のいくつかの態様では
 、R_{E1} は水素であり得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、前記のアルキル基 (R
 E1 を含む) は、非置換の C₁ - C₆ アルキルであり得る。実施形態 165 のいくつかの態
 様では、R_{E1} はメチル、エチル、n - プロピルおよびイソプロピル等の C₁ - C₃ アルキ
 ルであり得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、R_{E1} は C₁ - C₆ アルコキシで置
 換された C₁ - C₆ アルキルであり得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、前記の
 アルコキシ基は C₁ - C₆ アルコキシ基 (例えば、本明細書の記載のもの (メトキシまた
 はエトキシなど)) であり得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、R_{E1} は C₁ - C₃
 アルコキシで置換された C₁ - C₃ アルキルであり得る。実施形態 165 のいくつかの態
 様では、R_{E1} は C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル基 (例えば、本明細書の記載のもの (ヒド
 ロキシメチル、ヒドロキシエチルおよび 2 - ヒドロキシプロピルなど)) であり得る。実
 施形態 165 のいくつかの態様では、R_{E1} は C₁ - C₆ シアノアルキル基 (例えば、本明
 細書の記載のもの (シアノメチル、シアノエチルおよび 2 - シアノプロピルなど)) であ
 り得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、前記のハロゲンはフルオロまたはクロロ
 であり得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、R_{E1} はシクロプロピル、シクロブ
 チル、シクロフェニル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等の C₃
 - C₈ の単環式シクロアルキル基であり得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、R
 E1 はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル等の C₃ - C₆
 の単環式シクロアルキルであり得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、前記のアル
 キルスルホニル基 (R_{E1} を含む) は、(C₁ - C₆ アルキル) スルホニルであり得る。
 (C₁ - C₆ アルキル) スルホニルの例としてはメチルスルホニル、エチルスルホニルお
 よびイソプロピルスルホニルが挙げられるがこれらに限定されない。実施形態 165 のい
 くつかの態様では、前記のアリール基 (R_{E1} を含む) は、フェニル等の C₆ アリールであ
 り得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、前記のヘテロアリール基 (R_{E1} を含む)
 は、1 個の窒素原子、2 個の窒素原子または 1 個の窒素原子と酸素および硫黄から選択
 される 1 個のヘテロ原子を含む、5 員または 6 員のヘテロアリール基であり得る。実施形
 態 165 のいくつかの態様では、前記のヘテロシクリル基 (R_{E1} を含む) は、1 個の窒
 素原子と酸素および硫黄から選択される 1 個のヘテロ原子を含む、5 ~ 8 員の単環式ヘテ
 ロシクリル基であり得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、R_{E1} は酸素および硫
 黄から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む、4 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリル基であ
 り得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、R_{E1} は (C₁ - C₆ アルキル) カルボニ
 ルであり得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、構造式 (I a) は

10

20

30

40

【化 6 9】

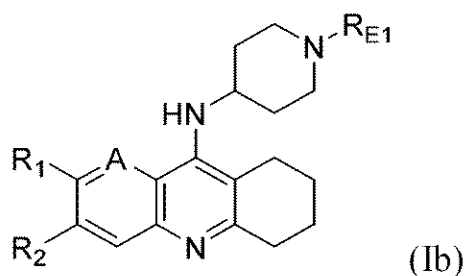


であり得る。実施形態 165 のいくつかの態様では、A は C H であり得る。実施形態 165 の他の態様では、A は N であり得る。

【 0 2 3 5】

166 . 実施形態 166 では、実施形態 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩が、構造式 (I b) :

【化 7 0】



を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩である
(式中、

A は C H または N ;

R₁ および R₂ は - O C H₃ および - O C D₃ から独立に選択され ;

R_{E1} は、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル (例えば、- (C = O) N H₂ または - (C = O) N (M e)₂)、シクロアルキルアルキル、アルキル (場合により、(i) 少なくとも 1 個のハロゲンおよび少なくとも 1 個のヒドロキシまたは (i i) アルコキシで置換されていてもよい)、アルキルカルボニル (場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、ヘテロアリール (場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_F で置換されていてもよい)、ヘテロアラルキル (場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_G で置換されていてもよい)、ヘテロシクリル (場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_H で置換されていてもよい)、アルキルスルホニルおよびアリール (場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_I で置換されていてもよい) から選択される。実施形態 166 のいくつかの態様では、R_{E1} は水素であり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、前記のアルキル基 (R_{E1} を含む) は、非置換の C₁ - C₆ アルキルであり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、R_{E1} はメチル、エチル、n - プロピルおよびイソプロピル等の C₁ - C₃ アルキルであり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、R_{E1} は C₁ - C₆ アルコキシで置換された C₁ - C₆ アルキルであり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、前記のアルコキシ基は C₁ - C₆ アルコキシ基 (例えば、本明細書の記載のもの (メトキシおよびエトキシなど)) であり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、R_{E1} は C₁ - C₃ アルコキシで置換された C₁ - C₃ アルキルであり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、R_{E1} は C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル基 (例えば、本明細書の記載のもの (ヒド

10

20

30

40

50

ロキシメチル、ヒドロキシエチルおよび 2 - ヒドロキシプロピルなど)) であり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、 R_{E1} は $C_1 - C_6$ シアノアルキル基 (例えば、本明細書の記載のもの (シアノメチル、シアノエチルおよび 2 - シアノプロピルなど)) であり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、前記のハロゲンはフルオロまたはクロロであり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、 R_{E1} はシクロプロピル、シクロブチル、シクロフェニル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等の $C_3 - C_8$ の単環式シクロアルキル基であり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、 R_{E1} はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル等の $C_3 - C_6$ の単環式シクロアルキルであり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、前記のアルキルスルホニル基 (R_{E1} を含む) は、($C_1 - C_6$ アルキル) スルホニルであり得る。 ($C_1 - C_6$ アルキル) スルホニルの例としてはメチルスルホニル、エチルスルホニルおよびイソプロピルスルホニルが挙げられるがこれらに限定されない。実施形態 166 のいくつかの態様では、前記のアリール基 (R_{E1} を含む) は、フェニル等の C_6 アリールであり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、前記のヘテロアリール基 (R_{E1} を含む) は、1 個の窒素原子、2 個の窒素原子または 1 個の窒素原子と酸素および硫黄から選択される 1 個のヘテロ原子を含む、5 員または 6 員のヘテロアリール基であり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、前記のヘテロシクリル基 (R_{E1} を含む) は、1 個の窒素原子と酸素および硫黄から選択される 1 個のヘテロ原子を含む、5 ~ 8 員の単環式ヘテロシクリル基であり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、 R_{E1} は酸素および硫黄から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む、4 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリル基であり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、 R_{E1} は ($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニルであり得る。実施形態 166 のいくつかの態様では、構造式 (I b) は

【化 7 1】



であり得る。

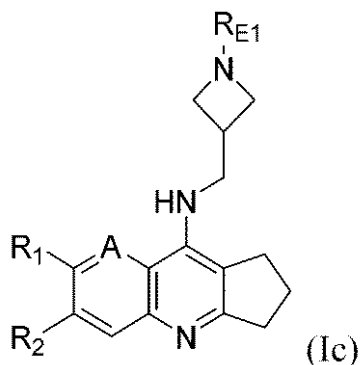
【0236】

実施形態 166 のいくつかの態様では、A は CH であり得る。実施形態 166 の他の態様では、A は N であり得る。

【0237】

167. 実施形態 167 では、実施形態 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩が、構造式 (I c) :

【化 7 2】



10

20

30

40

50

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩である
(式中、

AはCHまたはN；

R₁およびR₂は、-OCH₃および-OD₃から独立に選択され；

R_{E1}は、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラ
ルキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル（例えば、-(C=O)NH₂または
-(C=O)N(Me)₂）、シクロアルキルアルキル、アルキル（場合により、(i)
少なくとも1個のハロゲンおよび少なくとも1個のヒドロキシまたは(ii)アルコキシ
で置換されていてもよい）、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジ
ルオキシで置換されていてもよい）、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、アルキル
、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上のR_Fで置換されていてもよ
い）、ヘテロアルキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシか
ら独立して選択された1個以上のR_Gで置換されていてもよい）、ヘテロシクリル（場合
により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上のR_Hで置
換されていてもよい）、アルキルスルホニルおよびアリール（場合により、ハロゲン、ア
ルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上のR_I
で置換されていてもよい）から選択される。実施形態167のいくつかの態様では、R_{E1}
は水素であり得る。実施形態167のいくつかの態様では、前記のアルキル基（R_{E1}を
含む）は、非置換のC₁-C₆アルキルであり得る。実施形態167のいくつかの態様で
は、R_{E1}はメチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピル等のC₁-C₃アルキルで
あり得る。実施形態167のいくつかの態様では、R_{E1}はC₁-C₆アルコキシで置換さ
れたC₁-C₆アルキルであり得る。実施形態167のいくつかの態様では、前記のアル
コキシ基はC₁-C₆アルコキシ基（例えば、本明細書の記載のもの（メトキシおよびエ
トキシなど））であり得る。実施形態167のいくつかの態様では、R_{E1}はC₁-C₃ア
ルコキシで置換されたC₁-C₃アルキルであり得る。実施形態167のいくつかの態様
では、R_{E1}はC₁-C₆ヒドロキシアルキル基（例えば、本明細書の記載のもの（ヒドロ
キシメチル、ヒドロキシエチルおよび2-ヒドロキシプロピルなど））であり得る。実
施形態167のいくつかの態様では、R_{E1}はC₁-C₆シアノアルキル基（例えば、本明細
書の記載のもの（シアノメチル、シアノエチルおよび2-シアノプロピルなど））で
あり得る。実施形態167のいくつかの態様では、前記のハロゲンはフルオロまたはクロ
ロであり得る。実施形態167のいくつかの態様では、R_{E1}はシクロプロピル、シクロブ
チル、シクロフェニル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等の
C₃-C₈の単環式シクロアルキル基であり得る。実施形態167のいくつかの態様では、
R_{E1}はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル等のC₃-
C₆の単環式シクロアルキルであり得る。実施形態167のいくつかの態様では、前記の
アルキルスルホニル基（R_{E1}を含む）は、(C₁-C₆アルキル)スルホニルであり得る。
(C₁-C₆アルキル)スルホニルの例としてはメチルスルホニル、エチルスルホニルおよ
びイソプロピルスルホニルが挙げられるがこれらに限定されない。実施形態167のい
くつかの態様では、前記のアリール基（R_{E1}を含む）は、フェニル等のC₆アリールで
あり得る。実施形態167のいくつかの態様では、前記のヘテロアリール基（R_{E1}を含
む）は、1個の窒素原子、2個の窒素原子または1個の窒素原子と酸素および硫黄から選
択される1個のヘテロ原子を含む、5員または6員のヘテロアリール基であり得る。実
施形態167のいくつかの態様では、前記のヘテロシクリル基（R_{E1}を含む）は、1個
の窒素原子と酸素および硫黄から選択される1個のヘテロ原子を含む、5~8員の単
環式ヘテロシクリル基であり得る。実施形態167のいくつかの態様では、R_{E1}は酸
素および硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含む、4~6員の単環式ヘテロ
シクリル基であり得る。実施形態167のいくつかの態様では、R_{E1}は(C₁-C₆アルキ
ル)カルボニルであり得る。実施形態167のいくつかの態様では、AはCHであり得る。
実施形態167の他の態様では、AはNであり得る。

【0238】

10

20

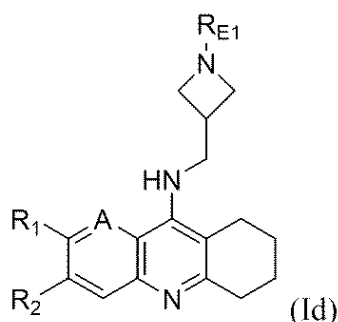
30

40

50

168. 実施形態168では、実施形態1の化合物またはその薬学的に許容し得る塩が、構造式(I d)：

【化73】



10

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩である
(式中、

AはCHまたはN；

R₁およびR₂は、-OCH₃および-OC₂H₅から独立に選択され；

R_{E1}は、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル(例えば、-(C=O)NH₂または-(C=O)N(Me)₂)、シクロアルキルアルキル、アルキル(場合により、(i)少なくとも1個のハロゲンおよび少なくとも1個のヒドロキシまたは(ii)アルコキシで置換されていてもよい)、アルキルカルボニル(場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、ヘテロアリール(場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上のR_Fで置換されていてもよい)、ヘテロアラキル(場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上のR_Gで置換されていてもよい)、ヘテロシクリル(場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上のR_Hで置換されていてもよい)、アルキルスルホニルおよびアリール(場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された1個以上のR_Iで置換されていてもよい)から選択される。実施形態168のいくつかの態様では、R_{E1}は水素であり得る。実施形態168のいくつかの態様では、前記のアルキル基(R_{E1}を含む)は、非置換のC₁-C₆アルキルであり得る。実施形態168のいくつかの態様では、R_{E1}はメチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピル等のC₁-C₃アルキルであり得る。実施形態168のいくつかの態様では、R_{E1}はC₁-C₆アルコキシで置換されたC₁-C₆アルキルであり得る。実施形態168のいくつかの態様では、前記のアルコキシ基はC₁-C₆アルコキシ基(例えば、本明細書の記載のもの(メトキシまたはエトキシなど))であり得る。実施形態168のいくつかの態様では、R_{E1}はC₁-C₃アルコキシで置換されたC₁-C₃アルキルであり得る。実施形態168のいくつかの態様では、R_{E1}はC₁-C₆ヒドロキシアルキル基(例えば、本明細書の記載のもの(ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルおよび2-ヒドロキシプロピルなど))であり得る。実施形態168のいくつかの態様では、R_{E1}はC₁-C₆シアノアルキル基(例えば、本明細書の記載のもの(シアノメチル、シアノエチルおよび2-シアノプロピルなど))であり得る。実施形態168のいくつかの態様では、前記のハロゲンはフルオロまたはクロロであり得る。実施形態168のいくつかの態様では、R_{E1}はシクロプロピル、シクロブチル、シクロフェニル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等のC₃-C₈の単環式シクロアルキル基であり得る。実施形態168のいくつかの態様では、R_{E1}はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル等のC₃-C₆の単環式シクロアルキルであり得る。実施形態168のいくつかの態様では、前記のアルキルスルホニル基(R_{E1}を含む)は、(C₁-C₆アルキル)スルホニルであり得る。(C₁-C₆アルキル)スルホニルの例としてはメチルスルホニル、エチルスルホ

20

30

40

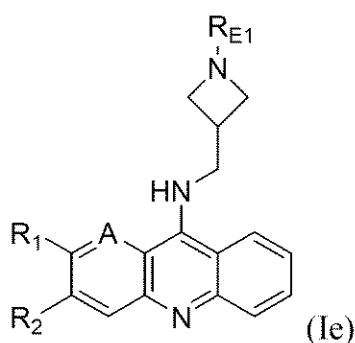
50

ニルおよびイソプロピルスルホニルが挙げられるがこれらに限定されない。実施形態 168 のいくつかの態様では、前記のアリール基 (R_{E1} を含む) は、フェニル等の C_6 アリールであり得る。実施形態 168 のいくつかの態様では、前記のヘテロアリール基 (R_{E1} を含む) は、1 個の窒素原子、2 個の窒素原子または 1 個の窒素原子と酸素および硫黄から選択される 1 個のヘテロ原子を含む、5 員または 6 員のヘテロアリール基であり得る。実施形態 168 のいくつかの態様では、前記のヘテロシクリル基 (R_{E1} を含む) は、1 個の窒素原子と酸素および硫黄から選択される 1 個のヘテロ原子を含む、5 ~ 8 員の単環式ヘテロシクリル基であり得る。実施形態 168 のいくつかの態様では、 R_{E1} は酸素および硫黄から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む、4 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリル基であり得る。実施形態 168 のいくつかの態様では、 R_{E1} は ($C_1 - C_6$ アルキル) カルボニルであり得る。実施形態 168 のいくつかの態様では、A は CH であり得る。実施形態 168 の他の態様では、A は N であり得る。

【0239】

169. 実施形態 169 では、実施形態 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩が、構造式 (Ie) :

【化 74】



を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩である (式中、

A は CH または N ;

R_1 および R_2 は、 $-OCH_3$ および $-OCD_3$ から独立に選択され ;

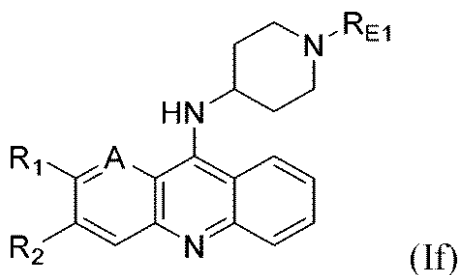
R_{E1} は、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル (例えば、 $-(C=O)NH_2$ または $-(C=O)N(Me)_2$)、シクロアルキルアルキル、アルキル (場合により、(i) 少なくとも 1 個のハロゲンおよび少なくとも 1 個のヒドロキシまたは (ii) アルコキシで置換されていてもよい)、アルキルカルボニル (場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、ヘテロアリール (場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_F で置換されていてもよい)、ヘテロアラキル (場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_G で置換されていてもよい)、ヘテロシクリル (場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_H で置換されていてもよい)、アルキルスルホニルおよびアリール (場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_I で置換されていてもよい) から選択される。実施形態 169 のいくつかの態様では、 R_{E1} は水素であり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、前記のアルキル基 (R_{E1} を含む) は、非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、 R_{E1} はメチル、エチル、 n -プロピルおよびイソプロピル等の $C_1 - C_3$ アルキルであり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、 R_{E1} は $C_1 - C_6$ アルコキシで置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、前記のアルコキシ基は $C_1 - C_6$ アルコキシ基 (例えば、本明細書の記載のもの (メトキシおよびエトキシなど)) であり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、 R_{E1} は $C_1 - C_3$ ア

ルコキシで置換された $C_1 - C_3$ アルキルであり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、 R_{E1} は $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル基（例えば、本明細書の記載のもの（ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルおよび 2 - ヒドロキシプロピルなど））であり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、 R_{E1} は $C_1 - C_6$ シアノアルキル基（例えば、本明細書の記載のもの（シアノメチル、シアノエチルおよび 2 - シアノプロピルなど））であり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、前記のハロゲンはフルオロまたはクロロであり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、 R_{E1} はシクロプロピル、シクロブチル、シクロフェニル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等の $C_3 - C_8$ の単環式シクロアルキル基であり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、 R_{E1} はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル等の $C_3 - C_6$ の単環式シクロアルキルであり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、前記のアルキルスルホニル基（ R_{E1} を含む）は、（ $C_1 - C_6$ アルキル）スルホニルであり得る。（ $C_1 - C_6$ アルキル）スルホニルの例としてはメチルスルホニル、エチルスルホニルおよびイソプロピルスルホニルが挙げられるがこれらに限定されない。実施形態 169 のいくつかの態様では、前記のアリール基（ R_{E1} を含む）は、フェニル等の C_6 アリールであり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、前記のヘテロアリール基（ R_{E1} を含む）は、1 個の窒素原子、2 個の窒素原子または 1 個の窒素原子と酸素および硫黄から選択される 1 個のヘテロ原子を含む、5 員または 6 員のヘテロアリール基であり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、前記のヘテロシクリル基（ R_{E1} を含む）は、1 個の窒素原子と酸素および硫黄から選択される 1 個のヘテロ原子を含む、5 ~ 8 員の単環式ヘテロシクリル基であり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、 R_{E1} は酸素および硫黄から選択される 1 個以上のヘテロ原子を含む、4 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリル基であり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、 R_{E1} は（ $C_1 - C_6$ アルキル）カルボニルであり得る。実施形態 169 のいくつかの態様では、A は CH であり得る。実施形態 169 の他の態様では、A は N であり得る。

【0240】

170 . 実施形態 170 では、実施形態 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩が、構造式 (If) :

【化75】



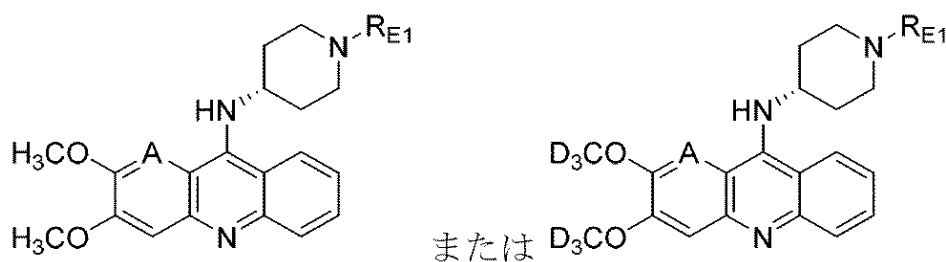
を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩である
(式中、

A は CH または N ;

R_1 および R_2 は、 $-OCH_3$ および $-OCD_3$ から独立に選択され ;

R_{E1} は、ヒドロキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、アラキル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル（例えば、 $-(C=O)NH_2$ または $-(C=O)N(Me)_2$ ）、シクロアルキルアルキル、アルキル（場合により、(i) 少なくとも 1 個のハロゲンおよび少なくとも 1 個のヒドロキシまたは (ii) アルコキシで置換されているてもよい）、アルキルカルボニル（場合により、ヒドロキシまたはベンジルオキシで置換されているてもよい）、ヘテロアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_F で置換されているてもよい）、ヘテロアラキル（場合により、ハロゲン、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された 1 個以上の R_G で置換されているてもよい）、ヘテロシ

クリル（場合により、アルキル、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された１個以上の R_H で置換されていてもよい）、アルキルスルホニルおよびアリール（場合により、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノおよびヒドロキシから独立して選択された１個以上の R_I で置換されていてもよい）から選択される）。実施形態１７０のいくつかの態様では、 R_{E1} は水素であり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、前記のアルキル基（ R_{E1} を含む）は、非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、 R_{E1} はメチル、エチル、 n -プロピルおよびイソプロピル等の $C_1 - C_3$ アルキルであり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、 R_{E1} は $C_1 - C_6$ アルコキシで置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、前記のアルコキシ基は $C_1 - C_6$ アルコキシ基（例えば、本明細書の記載のもの（メトキシおよびエトキシなど））であり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、 R_{E1} は $C_1 - C_3$ アルコキシで置換された $C_1 - C_3$ アルキルであり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、 R_{E1} は $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル基（例えば、本明細書の記載のもの（ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルおよび２-ヒドロキシプロピルなど））であり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、 R_{E1} は $C_1 - C_6$ シアノアルキル基（例えば、本明細書の記載のもの（シアノメチル、シアノエチルまたは２-シアノプロピルなど））であり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、前記のハロゲンはフルオロまたはクロロであり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、 R_{E1} はシクロプロピル、シクロブチル、シクロフェニル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等の $C_3 - C_8$ の単環式シクロアルキル基であり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、 R_{E1} はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル等の $C_3 - C_6$ の単環式シクロアルキルであり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、前記のアルキルスルホニル基（ R_{E1} を含む）は、（ $C_1 - C_6$ アルキル）スルホニルであり得る。（ $C_1 - C_6$ アルキル）スルホニルの例としてはメチルスルホニル、エチルスルホニルおよびイソプロピルスルホニルが挙げられるがこれらに限定されない。実施形態１７０のいくつかの態様では、前記のアリール基（ R_{E1} を含む）は、フェニル等の C_6 アリールであり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、前記のヘテロアリール基（ R_{E1} を含む）は、１個の窒素原子、２個の窒素原子または１個の窒素原子と酸素および硫黄から選択される１個のヘテロ原子を含む、５員または６員のヘテロアリール基であり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、前記のヘテロシクリル基（ R_{E1} を含む）は、１個の窒素原子と酸素および硫黄から選択される１個のヘテロ原子を含む、５～８員の単環式ヘテロシクリル基であり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、 R_{E1} は酸素および硫黄から選択される１個以上のヘテロ原子を含む、４～６員の単環式ヘテロシクリル基であり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、 R_{E1} は（ $C_1 - C_6$ アルキル）カルボニルであり得る。実施形態１７０のいくつかの態様では、式（If）の構造は【化７６】



であり得る。

【０２４１】

実施形態１７０のいくつかの態様では、 A は CH であり得る。実施形態１７０の他の態様では、 A は N であり得る。

【０２４２】

１７１． 実施形態１７１では、実施形態１６５～１７０のいずれかの化合物またはその

薬学的に許容し得る塩の R_{E1} は、非置換の $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_1 - C_3$ アルコキシで置換された $C_1 - C_3$ アルキルから選択される。実施形態 171 のいくつかの態様では、 R_{E1} はメチル、エチルまたは n - プロピルであり得る。実施形態 171 の他の態様では、 R_{E1} はメチル、エチルまたは n - プロピル（それぞれメトキシまたはエトキシで置換された）であり得る。

【0243】

172 . 実施形態 172 では、実施形態 165 ~ 170 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{E1} は、非置換のシクロプロピル、非置換のシクロブチル、非置換のシクロフェニル、非置換のシクロヘキシルおよび非置換のフェニルから選択される。

【0244】

173 . 実施形態 173 では、実施形態 165 ~ 170 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{E1} は、非置換の 4 員のヘテロシクリル、非置換の 5 員のヘテロシクリルおよび非置換の 6 員のヘテロシクリルから選択される。

【0245】

174 . 実施形態 174 では、実施形態 165 ~ 170 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{E1} は、非置換の 5 員のヘテロアリールおよび非置換の 6 員のヘテロアリールから選択される。

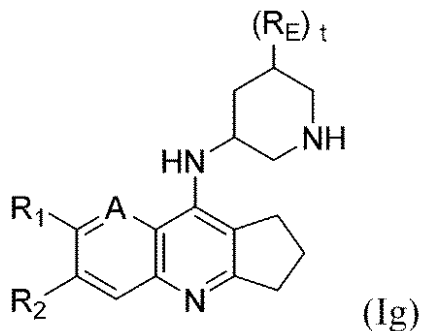
【0246】

175 . 実施形態 175 では、実施形態 165 ~ 170 のいずれかの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の R_{E1} は、メチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロフェニルまたはフェニル（それぞれ非置換である）であり得る。

【0247】

176 . 実施形態 176 では、実施形態 1 の化合物またはその薬学的に許容し得る塩が、構造式 (Ig) :

【化77】



を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩である
(式中、

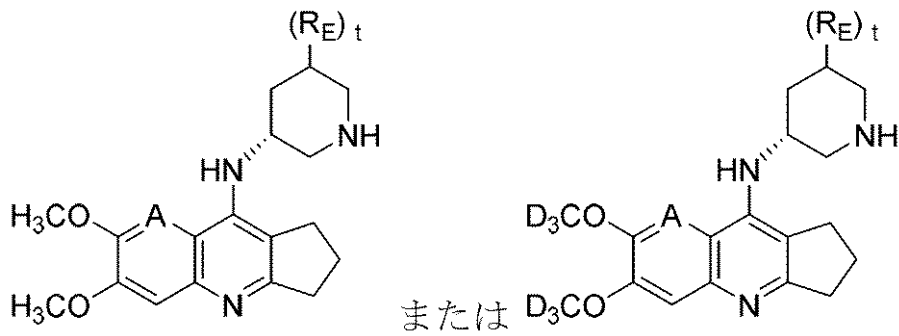
A は CH または N ;

R_1 および R_2 は、 $-OCH_3$ および $-OCD_3$ から独立に選択され ;

各 R_E は、ハロゲン（例えばフルオロまたはクロロ）、アルキル ($C_1 - C_6$ アルキルを含む) およびアルコキシ ($C_1 - C_6$ アルコキシを含む) から独立に選択され ;

t は 0、1 または 2 である)。実施形態 176 のいくつかの態様では、A は CH であり得る。実施形態 176 の他の態様では、A は N であり得る。実施形態 176 のいくつかの態様では、各 R_E は、フルオロ、クロロ、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび $C_1 - C_3$ アルコキシから独立に選択される。実施形態 176 のいくつかの態様では、 t は 0 であり得る。実施形態 176 の他の態様では、 t は 1 であり得る。実施形態 176 のさらなる他の態様では、 t は 2 であり得る。実施形態 176 のいくつかの態様では、 t が 2 であるとき、 R_E 基は同一であり得る。実施形態 176 の他の態様では、 t が 2 であるとき、 R_E 基は異なり得る。実施形態 1

76のいくつかの態様では、式(Ig)の構造は
【化78】



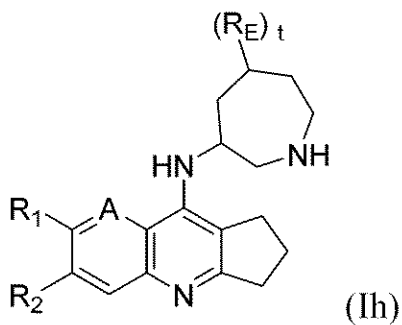
10

であり得る。

【0248】

177. 実施形態177では、実施形態1の化合物またはその薬学的に許容し得る塩が、構造式(Ih)：

【化79】



20

を有する化合物、またはその薬学的に許容し得る塩である
(式中、

AはCHまたはN；

R₁およびR₂は、-OCH₃および-OC₂D₃から独立に選択され；

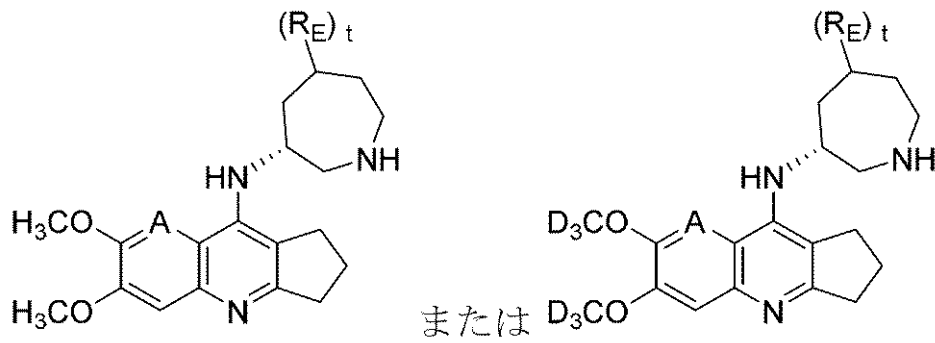
各R_Eは、ハロゲン（例えばフルオロまたはクロロ）、アルキル（C₁-C₆アルキルを含む）およびアルコキシ（C₁-C₆アルコキシを含む）から独立に選択され；

tは0、1または2である）。実施形態177のいくつかの態様では、AはCHであり得る。実施形態177のいくつかの態様では、AはNであり得る。実施形態177のいくつかの態様では、各R_Eは、ハロゲンであり得る。実施形態177のいくつかの態様では、各R_Eは、フルオロ、クロロ、C₁-C₃アルキルおよびC₁-C₃アルコキシから独立に選択される。実施形態177のいくつかの態様では、tは0であり得る。実施形態177の他の態様では、tは1であり得る。実施形態177のさらなる他の態様では、tは2であり得る。実施形態177のいくつかの態様では、tが2であるとき、R_E基は同一であり得る。実施形態177の他の態様では、tが2であるとき、R_E基は異なり得る。実施形態177のいくつかの態様では、式(Ih)の構造は

30

40

【化 8 0】



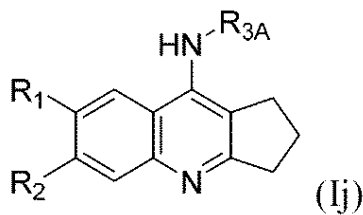
10

であり得る。

【 0 2 4 9】

178. 実施形態178では、実施形態1の化合物またはその薬学的に許容し得る塩が、構造式(Ij)：

【化 8 1】



20

を有する化合物またはその薬学的に許容し得る塩である

(式中、

R₁はアルコキシ(場合により重水素で置換されていてもよい)であり；R₂は、アルコキシ(場合により重水素で置換されていてもよい)であり；

R_{3A}は、場合により置換されていてもよい1個または2個の窒素で置換されたヘテロシクリルである)。実施形態178のいくつかの態様では、R₁は非置換のアルコキシであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₁は非置換のC₁-C₃アルコキシであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₁はメトキシであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₁は重水素化されたアルコキシであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₁は重水素化されたC₁-C₃アルコキシであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₁は-OCD₃であり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₂は、非置換のアルコキシであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₂は、非置換のC₁-C₃アルコキシであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₂は、メトキシであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₂は、重水素化されたアルコキシであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₂は、重水素化されたC₁-C₃アルコキシであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R₂は、-OCD₃であり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R_{3A}が、場合により置換されていてもよい、単環式の1個または2個の窒素を含むヘテロシクリルであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R_{3A}が、場合により置換されていてもよい、単環式の5~7員の1個または2個の窒素を含むヘテロシクリルであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R_{3A}が、場合により置換されていてもよい、1個の窒素を含む単環式の5~7員のヘテロシクリルであり得る。実施形態178のいくつかの態様では、R_{3A}が、非置換のピロリジニル、非置換のピペリジニルおよび非置換のアゼパニルから選択される。実施形態178のいくつかの態様では、R_{3A}が、置換されたピロリジニル、置換されたピペリジニルおよび置換されたアゼパニルから選択される。実施形態178のいくつかの態様では、R_{3A}が、以下のC₁-C₃アルキル(場合により、C₁-C₃アルコキシで置換されていてもよい)、C₃-6シクロアルキル、4~6員のヘ

30

40

50

テロシクリル、フェニル、5～6員のヘテロアリール、(C₁～C₆アルキル)カルボニルおよび(C₁～C₆アルキル)スルホニルから独立に選択される1個以上の基で置換されていてもよい。

【0250】

179. 実施形態179では、実施形態1の化合物が、Table 1に示される化合物、またはそれらのいずれかの薬学的に許容される塩である。

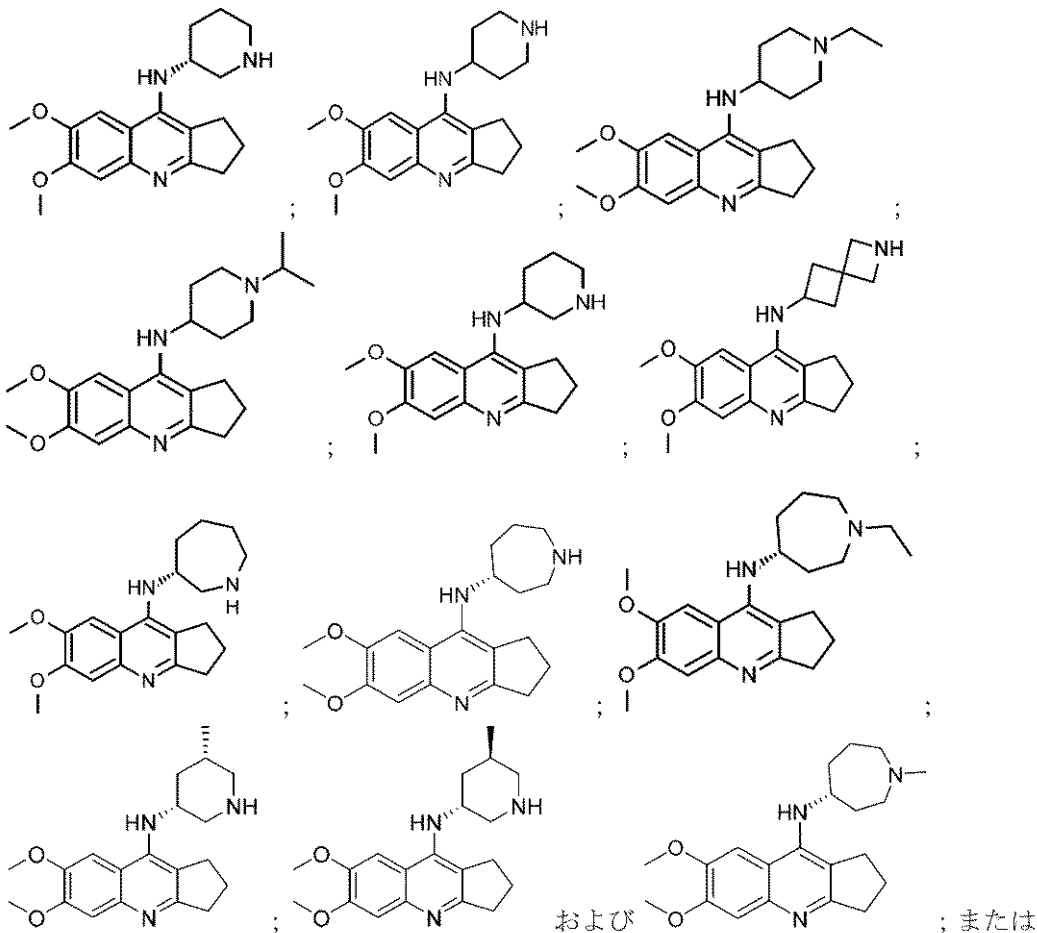
【0251】

180. 実施形態180では、実施形態1の化合物が、Table 2に示される化合物、またはそれらのいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0252】

181. 実施形態181では、実施形態1記載の化合物が以下

【化82】



からまたはそのいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【0253】

182. 実施形態182では、実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。

【0254】

183. 実施形態183では、GLPを含む細胞を、治療有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩と接触させ、それによってGLPの活性を阻害することを含む、GLPの活性を阻害する方法を提供する。

【0255】

184. 実施形態184では、実施形態183の細胞が癌細胞である。

【0256】

185. 実施形態185では、治療有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化

10

20

30

40

50

合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態 182 に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、ヘモグロビン症を改善または治療する方法を提供する。

【0257】

186. 実施形態 186 では、実施形態 185 のヘモグロビン症が鎌状赤血球症またはベータサラセミアである。

【0258】

187. 実施形態 187 では、治療有効量の実施形態 1 ~ 181 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態 182 に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、癌を改善または治療する方法を提供する。

10

【0259】

188. 実施形態 188 では、実施形態 187 の癌が、結腸直腸癌、骨肉腫癌、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)。急性骨髄性白血病 (AML)；副腎皮質癌、カボジ肉腫 (軟部組織肉腫)；エイズ関連リンパ腫 (リンパ腫)；原発性 CNS リンパ腫；肛門がん；消化管カルチノイド腫瘍；星細胞腫；非定型奇形腫様 / ラブドイド腫瘍；皮膚の基底細胞癌；胆管がん；膀胱がん；骨がん (ユーイング肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫を含む)；脳腫瘍；乳がん；気管支腫瘍 - パーキットリンパ腫；心臓腫瘍；胚性腫瘍 (脳腫瘍)；胚細胞腫瘍 (脳腫瘍)；原発性 CNS リンパ腫；子宮頸癌；胆管癌；脊索腫；慢性リンパ性白血病 (CLL)；慢性骨髄性白血病 (CML)；慢性骨髄増殖性腫瘍；頭蓋咽頭腫 (脳がん)；皮膚 T 細胞リンパ腫；非浸潤性乳管がん (DCIS)；子宮内膜がん (子宮がん)；上衣腫 (脳腫瘍)；食道がん；骨芽細胞腫；ユーイング肉腫 (骨がん)；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；眼がん；眼内黒色腫；網膜芽細胞腫；卵管がん；骨の線維性組織球腫；胆嚢がん；胃 (胃) 胃腸間質腫瘍 (GIST) (軟部肉腫)；CNS 胚細胞腫瘍 (脳腫瘍)；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；卵巢胚細胞腫瘍；精巣腫瘍；妊娠性絨毛性疾患；有毛細胞白血病；頭頸部がん；肝細胞 (肝臓) がん；組織球症、ランゲルハンス細胞；ホジキンリンパ腫；下咽頭がん (頭頸部がん)；眼内黒色腫；脾臓細胞腫瘍、脾神経内分泌腫瘍；腎臓 (腎細胞) がん；ランゲルハンス細胞組織球症；喉頭がん (頭頸部がん)；白血病；口唇がんおよび口腔がん (頭頸部がん)；肺がん (非小細胞および小細胞)；リンパ腫；男性の乳がん；黒色腫；メルケル細胞がん (皮膚がん)；中皮腫、悪性中皮腫；原発不明の転移性扁平上皮性頸部がん (頭頸部がん)、NUT 遺伝子が関与する正中線癌；口のがん (頭頸部がん)；複数の内分泌腫瘍の症候群；多発性骨髄腫 / 血漿細胞腫瘍；菌状息肉腫 (リンパ腫)；骨髄異形成症候群、骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍；鼻腔および副鼻腔がん (頭頸部がん)；上咽頭がん (頭頸部がん)；上咽頭がん - 神経芽腫；非ホジキンリンパ腫；口腔がん；口唇がんおよび口腔がんおよび中咽頭がん (頭頸部がん)；卵巣がん；脾臓がん；乳頭腫症；傍神経節腫；副鼻腔がんおよび鼻腔がん (頭頸部がん)、副甲状腺がん；陰茎がん；咽頭がん (頭頸部がん)；褐色細胞腫；下垂体腫瘍；胸膜肺芽腫；原発性 CNS リンパ腫；原発性腹膜がん；前立腺がん；直腸がん；横紋筋肉腫 (軟部肉腫)；唾液腺がん (頭頸部がん)；唾液腺腫瘍；血管腫瘍 (軟部肉腫)；子宮肉腫；セザリー症候群 (リンパ腫)；小腸がん；扁平上皮がん；皮膚ガン；原発不明の転移性扁平上皮性頸部がん (頭頸部がん)、皮膚 T 細胞リンパ腫；喉のがん (頭頸部がん)；上咽頭がん；中咽頭がん；下咽頭がん；胸腺腫および胸腺がん；甲状腺癌；尿道がん；膣がん；血管腫瘍 (軟組織肉腫)；外陰がん；骨髄異形成症候群 (MDS)；およびウィルムス腫瘍から選択される。

20

30

40

【0260】

189. 実施形態 189 では、実施形態 187 ~ 188 の癌が、骨髄異形成症候群 (MDS)；急性骨髄性白血病 (AML)；卵巣がん；結腸がん；および非小細胞肺がん (NSCLC) から選択される。

【0261】

190. 実施形態 190 は、治療有効量の実施形態 1 ~ 181 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態 182 に記載の医薬組成物を、それ

50

を必要とする対象に投与することを含む、自己免疫疾患または炎症性疾患を改善または治療する方法を提供する。

【 0 2 6 2 】

1 9 1 . 実施形態 1 9 1 では、実施形態 1 9 0 の自己免疫疾患または炎症性疾患が、関節炎、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、重症筋無力症、クローン病、移植片対宿主病、乾癬、肉芽腫性大腸炎、リンパ球大腸炎、膠原性大腸炎、潰瘍性大腸炎、セリアック病、表皮水疱性障害、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、皮膚ループス、皮膚筋炎、多発性筋炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、活動性慢性肝炎、慢性疲労症候群および血管炎から選択される。

【 0 2 6 3 】

1 9 2 . 実施形態 1 9 2 では、実施形態 1 9 0 ~ 1 9 1 の自己免疫疾患または炎症性疾患が、クローン病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、原発性胆汁性肝硬変および移植片対宿主病から選択される。

【 0 2 6 4 】

1 9 3 . 実施形態 1 9 3 では、細胞における G 9 a の活性を阻害するための医薬の製造における、有効量の実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【 0 2 6 5 】

1 9 4 . 実施形態 1 9 4 では、実施形態 1 9 3 の細胞が癌細胞である。

【 0 2 6 6 】

1 9 5 . 実施形態 1 9 5 では、細胞における G 9 a の活性を阻害するための、実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を提供する。

【 0 2 6 7 】

1 9 6 . 実施形態 1 9 6 では、実施形態 1 9 5 の細胞が癌細胞である。

【 0 2 6 8 】

1 9 7 . 実施形態 1 9 7 では、ヘモグロビン症を改善および / または治療するための医薬の製造における、実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態 1 8 2 に記載の医薬組成物の有効量の使用を提供する。

【 0 2 6 9 】

1 9 8 . 実施形態 1 9 8 では、実施形態 1 9 7 のヘモグロビン症が鎌状赤血球症またはベータサラセミアである。

【 0 2 7 0 】

1 9 9 . 実施形態 1 9 9 では、ヘモグロビン症を改善および / または治療するための医薬の製造における、実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態 1 8 2 に記載の医薬組成物の有効量を提供する。

【 0 2 7 1 】

2 0 0 . 実施形態 2 0 0 では、実施形態 1 9 9 のヘモグロビン症がベータサラセミアである。

【 0 2 7 2 】

2 0 1 . 実施形態 2 0 1 では、癌を改善および / または治療するための医薬の製造における、実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態 1 8 2 に記載の医薬組成物の有効量の使用を提供する。

【 0 2 7 3 】

2 0 2 . 実施形態 2 0 2 では、実施形態 2 0 1 の癌が、結腸直腸癌、骨肉腫癌、急性リンパ芽球性白血病 (A L L) 。急性骨髄性白血病 (A M L) ; 副腎皮質癌、カボジ肉腫 (軟部組織肉腫) ; エイズ関連リンパ腫 (リンパ腫) ; 原発性 C N S リンパ腫 ; 肛門がん ; 消化管カルチノイド腫瘍 ; 星細胞腫 ; 非定型奇形腫様 / ラブドイド腫瘍 ; 皮膚の基底細胞癌 ; 胆管がん ; 膀胱がん ; 骨がん (ユーイング肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫を含む) ; 脳腫瘍 ; 乳がん ; 気管支腫瘍 - バーキットリンパ腫 ; 心臓腫瘍 ; 胚性腫瘍 (脳腫瘍)

10

20

30

40

50

；胚細胞腫瘍（脳腫瘍）；原発性ＣＮＳリンパ腫；子宮頸癌；胆管癌；脊索腫；慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）；慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）；慢性骨髄増殖性腫瘍；頭蓋咽頭腫（脳がん）；皮膚Ｔ細胞リンパ腫；非浸潤性乳管がん（ＤＣＩＳ）；子宮内膜がん（子宮がん）；上衣腫（脳腫瘍）；食道がん；骨芽細胞腫；ユーイング肉腫（骨がん）；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；眼がん；眼内黒色腫；網膜芽細胞腫；卵管がん；骨の線維性組織球腫；胆嚢がん；胃（胃）胃腸間質腫瘍（ＧＩＳＴ）（軟部肉腫）；ＣＮＳ胚細胞腫瘍（脳腫瘍）；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；卵巢胚細胞腫瘍；精巣腫瘍；妊娠性絨毛性疾患；有毛細胞白血病；頭頸部がん；肝細胞（肝臓）がん；組織球症、ランゲルハンス細胞；ホジキンリンパ腫；下咽頭がん（頭頸部がん）；眼内黒色腫；腓島細胞腫瘍、腓神経内分泌腫瘍；腎臓（腎細胞）がん；ランゲルハンス細胞組織球症；喉頭がん（頭頸部がん）；白血病；口唇がんおよび口腔がん（頭頸部がん）；肺がん（非小細胞および小細胞）；リンパ腫；男性の乳がん；黒色腫；メルケル細胞がん（皮膚がん）；中皮腫、悪性中皮腫；原発不明の転移性扁平上皮性頸部がん（頭頸部がん）、ＮＵＴ遺伝子が関与する正中線癌；口のがん（頭頸部がん）；複数の内分泌腫瘍の症候群；多発性骨髄腫／血漿細胞腫瘍；菌状息肉腫（リンパ腫）；骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍；鼻腔および副鼻腔がん（頭頸部がん）；上咽頭がん（頭頸部がん）；上咽頭がん－神経芽腫；非ホジキンリンパ腫；口腔がん；口唇がんおよび口腔がんおよび中咽頭がん（頭頸部がん）；卵巣がん；膵臓がん；乳頭腫症；傍神経節腫；副鼻腔がんおよび鼻腔がん（頭頸部がん）、副甲状腺がん；陰茎がん；咽頭がん（頭頸部がん）；褐色細胞腫；下垂体腫瘍；胸膜肺芽腫；原発性ＣＮＳリンパ腫；原発性腹膜がん；前立腺がん；直腸がん；横紋筋肉腫（軟部肉腫）；唾液腺がん（頭頸部がん）；唾液腺腫瘍；血管腫瘍（軟部肉腫）；子宮肉腫；セザリー症候群（リンパ腫）；小腸がん；扁平上皮がん；皮膚ガン；原発不明の転移性扁平上皮性頸部がん（頭頸部がん）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫；喉のがん（頭頸部がん）；上咽頭がん；中咽頭がん；下咽頭がん；胸腺腫および胸腺がん；甲状腺癌；尿道がん；膣がん；血管腫瘍（軟組織肉腫）；外陰がん；骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）；およびウィルムス腫瘍から選択される。

【 ０ ２ ７ ４ 】

２０３． 実施形態２０３では、実施形態２０１～２０２の癌が、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）；卵巣がん；結腸がん；および非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）から選択される。

【 ０ ２ ７ ５ 】

２０４． 実施形態２０４では、癌を改善および／または治療するための、実施形態１～１８１のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態１８２に記載の医薬組成物の有効量を提供する。

【 ０ ２ ７ ６ 】

２０５． 実施形態２０５では、実施形態２０４の癌が、結腸直腸癌、骨肉腫癌、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）。急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）；副腎皮質癌、カボジ肉腫（軟部組織肉腫）；エイズ関連リンパ腫（リンパ腫）；原発性ＣＮＳリンパ腫；肛門がん；消化管カルチノイド腫瘍；星細胞腫；非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍；皮膚の基底細胞癌；胆管がん；膀胱がん；骨がん（ユーイング肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫を含む）；脳腫瘍；乳がん；気管支腫瘍－パーキットリンパ腫；心臓腫瘍；胚性腫瘍（脳腫瘍）；胚細胞腫瘍（脳腫瘍）；原発性ＣＮＳリンパ腫；子宮頸癌；胆管癌；脊索腫；慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）；慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）；慢性骨髄増殖性腫瘍；頭蓋咽頭腫（脳がん）；皮膚Ｔ細胞リンパ腫；非浸潤性乳管がん（ＤＣＩＳ）；子宮内膜がん（子宮がん）；上衣腫（脳腫瘍）；食道がん；骨芽細胞腫；ユーイング肉腫（骨がん）；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；眼がん；眼内黒色腫；網膜芽細胞腫；卵管がん；骨の線維性組織球腫；胆嚢がん；胃（胃）胃腸間質腫瘍（ＧＩＳＴ）（軟部肉腫）；ＣＮＳ胚細胞腫瘍（脳腫瘍）；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；卵巢胚細胞腫瘍；精巣腫瘍；妊娠性絨毛性疾患；有毛細胞白血病；頭頸部がん；肝細胞（肝臓）がん；組織球症、ランゲルハンス細胞；ホジキンリンパ腫；下咽頭がん（頭頸部がん）；眼内黒色腫；腓島細胞

10

20

30

40

50

腫瘍、膵神経内分泌腫瘍；腎臓（腎細胞）がん；ランゲルハンス細胞組織球症；喉頭がん（頭頸部がん）；白血病；口唇がんおよび口腔がん（頭頸部がん）；肺がん（非小細胞および小細胞）；リンパ腫；男性の乳がん；黒色腫；メルケル細胞がん（皮膚がん）；中皮腫、悪性中皮腫；原発不明の転移性扁平上皮性頸部がん（頭頸部がん）、NUT遺伝子が関与する正中線癌；口のがん（頭頸部がん）；複数の内分泌腫瘍の症候群；多発性骨髄腫／血漿細胞腫瘍；菌状息肉腫（リンパ腫）；骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍；鼻腔および副鼻腔がん（頭頸部がん）；上咽頭がん（頭頸部がん）；上咽頭がん－神経芽腫；非ホジキンリンパ腫；口腔がん；口唇がんおよび口腔がんおよび中咽頭がん（頭頸部がん）；卵巣がん；膵臓がん；乳頭腫症；傍神経節腫；副鼻腔がんおよび鼻腔がん（頭頸部がん）、副甲状腺がん；陰茎がん；咽頭がん（頭頸部がん）；褐色細胞腫；下垂体腫瘍；胸膜肺芽腫；原発性CNSリンパ腫；原発性腹膜がん；前立腺がん；直腸がん；横紋筋肉腫（軟部肉腫）；唾液腺がん（頭頸部がん）；唾液腺腫瘍；血管腫瘍（軟部肉腫）；子宮肉腫；セザリ－症候群（リンパ腫）；小腸がん；扁平上皮がん；皮膚ガン；原発不明の転移性扁平上皮性頸部がん（頭頸部がん）、皮膚T細胞リンパ腫；喉のがん（頭頸部がん）；上咽頭がん；中咽頭がん；下咽頭がん；胸腺腫および胸腺がん；甲状腺癌；尿道がん；膣がん；血管腫瘍（軟組織肉腫）；外陰がん；骨髄異形成症候群（MDS）；およびウィルムス腫瘍から選択される。

10

【0277】

206．実施形態206では、実施形態204～205の癌が、骨髄異形成症候群（MDS）；急性骨髄性白血病（AML）；卵巣がん；結腸がん；および非小細胞肺がん（NSCLC）から選択される。

20

【0278】

207．実施形態207では、自己免疫疾患または炎症性疾患を改善および／または治療するための、実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態182に記載の医薬組成物の有効量を提供する。

【0279】

208．実施形態208では、実施形態207の自己免疫疾患または炎症性疾患が、関節炎、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、重症筋無力症、クローン病、移植片対宿主病、乾癬、肉芽腫性大腸炎、リンパ球大腸炎、膠原性大腸炎、潰瘍性大腸炎、セリアック病、表皮水疱性障害、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、皮膚ループス、皮膚筋炎、多発性筋炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、活動性慢性肝炎、慢性疲労症候群および血管炎から選択される。

30

【0280】

209．実施形態209では、実施形態207～208の自己免疫疾患または炎症性疾患が、クローン病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、原発性胆汁性肝硬変および移植片対宿主病から選択される。

【0281】

210．実施形態210では、自己免疫疾患または炎症性疾患を改善および／または治療するための、実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態182に記載の医薬組成物の有効量を提供する。

40

【0282】

211．実施形態211では、実施形態210の自己免疫疾患または炎症性疾患が、関節炎、アテローム性動脈硬化症、多発性硬化症、重症筋無力症、クローン病、移植片対宿主病、乾癬、肉芽腫性大腸炎、リンパ球大腸炎、膠原性大腸炎、潰瘍性大腸炎、セリアック病、表皮水疱性障害、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、皮膚ループス、皮膚筋炎、多発性筋炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、活動性慢性肝炎、慢性疲労症候群および血管炎から選択される。

【0283】

212．実施形態212では、実施形態210～211の自己免疫疾患または炎症性疾患が、クローン病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、原発性胆汁

50

性肝硬変および移植片対宿主病から選択される。

【0284】

213. 実施形態213は、GLPを含む細胞を、有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩と接触させ、それによってGLPの活性を阻害することを含む、GLPの活性を阻害する方法を提供する。

【0285】

214. 実施形態214は、 α -グロビンの産生障害を特徴とする細胞を、有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させ、それによって胎児ヘモグロビン(HbF)タンパク質レベルを増加させることを含む、胎児ヘモグロビン(HbF)タンパク質レベルを増大させる方法を提供する。

【0286】

215. 実施形態215は、ヘモグロビンSの変異を有することを特徴とする細胞を、有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させ、それによりヘモグロビンS分子の重合を阻害することを含む、ヘモグロビンS分子の重合を阻害する方法を提供する。

【0287】

216. 実施形態216は、胎児ヘモグロビンによって治療可能な疾患を患っている対象に、有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、対象におけるG9a活性を阻害する方法を提供する。

【0288】

217. 実施形態217は、胎児ヘモグロビンによって治療可能な疾患を患っている対象に、有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、対象におけるGLP活性を阻害する方法を提供する。

【0289】

218. 実施形態218は、胎児ヘモグロビンで治療可能な疾患に罹患している対象に、有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態182に記載の医薬組成物を投与することを含む、疾患の治療方法を提供する。

【0290】

219. 実施形態219は、 α -グロビンの産生障害を特徴とする対象に、有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、または実施形態182に記載の医薬組成物を投与することを含む、 α -グロビンの産生障害を特徴とする疾患の治療方法を提供する。

【0291】

220. 実施形態220では、実施形態219の疾患がベータサラセミアである。

【0292】

221. 実施形態221は、重合したヘモグロビンS分子の濃度増加を特徴とする疾患に罹患している対象に、有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、重合したヘモグロビンS分子の濃度増加を特徴とする疾患の治療方法を提供する。

【0293】

222. 実施形態222では、実施形態221の疾患が鎌状赤血球症である。

【0294】

223. 実施形態223は、G9aを含む細胞におけるG9aの活性を阻害するための医薬の製造における、有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0295】

224. 実施形態224は、GLPを含む細胞におけるGLPの活性を阻害するための医薬の製造における、有効量の実施形態1～181のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 2 9 6 】

2 2 5 . 実施形態 2 2 5 は、 α -グロビンの産生障害を特徴とする細胞における胎児ヘモグロビン (H b F) タンパク質レベルを増加させるための医薬の製造における、有効量の実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【 0 2 9 7 】

2 2 6 . 実施形態 2 2 6 は、ヘモグロビン S 変異を有することを特徴とする細胞におけるヘモグロビン S 分子の重合を阻害するための医薬の製造における、有効量の実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【 0 2 9 8 】

2 2 7 . 実施形態 2 2 7 は、胎児ヘモグロビンにより治療可能な疾患を治療するための医薬の製造における、有効量の実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【 0 2 9 9 】

2 2 8 . 実施形態 2 2 8 は、胎児ヘモグロビンにより治療可能な疾患を治療するための医薬の製造における、有効量の実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【 0 3 0 0 】

2 2 9 . 実施形態 2 2 9 は、 α -グロビンの産生障害を特徴とする疾患を治療するための医薬の製造における、有効量の実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【 0 3 0 1 】

2 3 0 . 実施形態 2 3 0 は、実施形態 2 2 9 の疾患がベータサラセミアである。

【 0 3 0 2 】

2 3 1 . 実施形態 2 3 1 では、重合したヘモグロビン S 分子の濃度増加を特徴とする疾患を治療するための医薬の製造における、有効量の実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【 0 3 0 3 】

2 3 2 . 実施形態 2 3 2 では、実施形態 2 3 1 の疾患が鎌状赤血球症である。

【 0 3 0 4 】

2 3 3 . 実施形態 2 3 3 では、ヘモグロビン症を改善または治療するための医薬の製造における、有効量の実施形態 1 ~ 1 8 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【 0 3 0 5 】

2 3 4 . 実施形態 2 3 4 では、実施形態 2 3 3 のヘモグロビン症が鎌状赤血球症である。

【 0 3 0 6 】

2 3 5 . 実施形態 2 3 5 では、実施形態 2 3 3 のヘモグロビン症がベータサラセミアである。

【 0 3 0 7 】

式 (I) の代表的な化合物またはその薬学的に許容される塩は、以下の Table 1 および Table 2 に開示されている。Table 1 の化合物は、遊離塩基、または例えばギ酸、HCl またはトリフルオロ酢酸との塩として調製した。

【 0 3 0 8 】

10

20

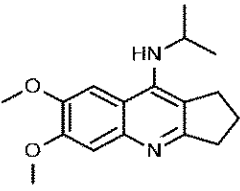
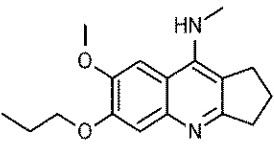
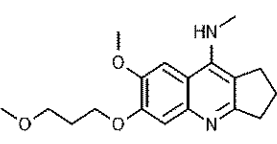
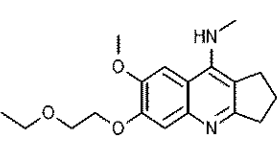
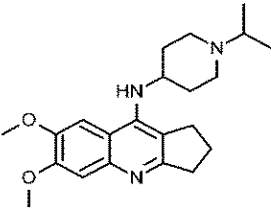
30

40

50

【表 1】

Table 1

No	構造	IUPAC 名	MS 実測値
1		6,7-ジメトキシ-N-(プロパン-2-イル)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	287
2		7-メトキシ-N-メチル-6-プロポキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	287.2
3		7-メトキシ-6-(3-メトキシプロポキシ)-N-メチル-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	317.3
4		6-(2-エトキシエトキシ)-7-メトキシ-N-メチル-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	317.2
5		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-アミン	370.4

【 0 3 0 9 】

10

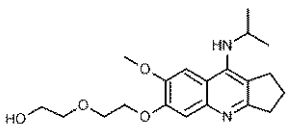
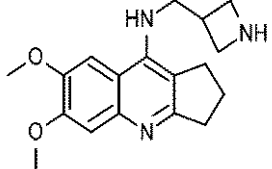
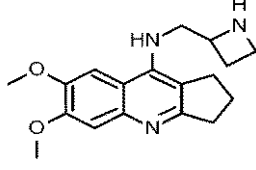
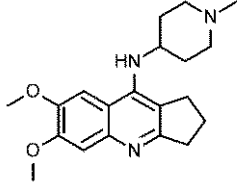
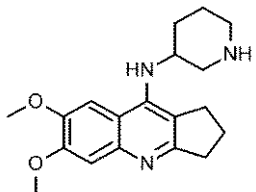
20

30

40

50

【表 2】

6		2-[2-({7-メトキシ-9-[(プロパン-2-イル)アミノ]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}オキシ)エトキシ]エタン-1-オール	361.2
7		N-[(アゼチジン-3-イル)メチル]-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	314.2
8		N-[(アゼチジン-2-イル)メチル]-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	314.2
9		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン	342.3
10		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-3-アミン	328.3

【 0 3 1 0 】

10

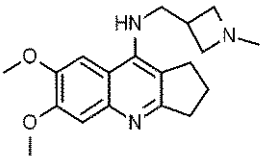
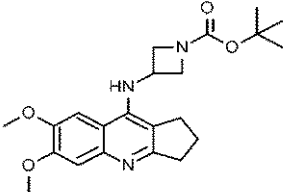
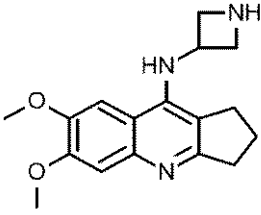
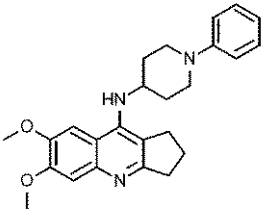
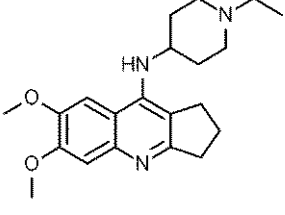
20

30

40

50

【表 3】

11		6,7-ジメトキシ-N-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	328.3
12		tert-ブチル 3-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート	400.5
13		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アゼチジン-3-アミン	300.2
14		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-フェニルピペリジン-4-アミン	404.4
15		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-エチルピペリジン-4-アミン	356.4

【 0 3 1 1 】

10

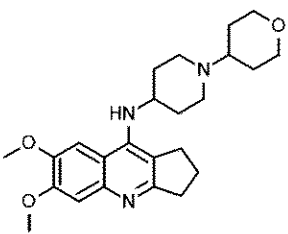
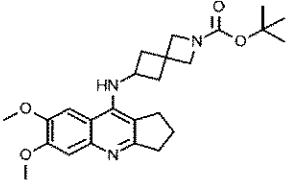
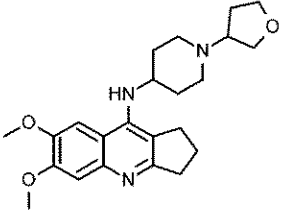
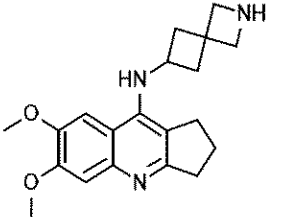
20

30

40

50

【表 4】

16		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(オキサン-4-イル)ピペリジン-4-アミン	412.5
17		tert-ブチル 6-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート	440.2
18		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(オキサラン-3-イル)ピペリジン-4-アミン	398.4
19		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン	340.2

【 0 3 1 2 】

10

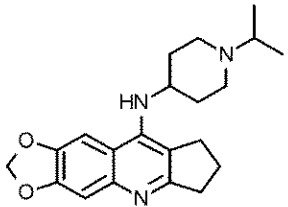
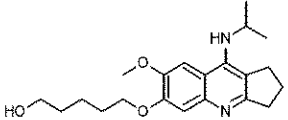
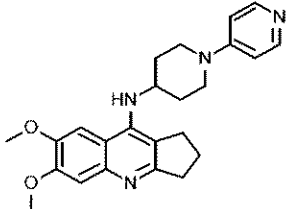
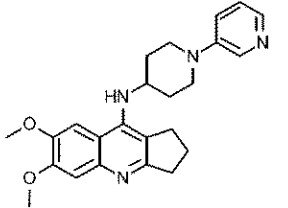
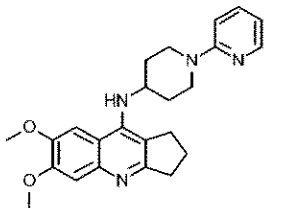
20

30

40

50

【表 5】

20		N-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-12,14-ジオキサ-2-アザテトラシクロ[7.7.0.0 ³ ,7.0 ¹¹ ,1 ⁵]ヘキサデカ-1(9),2,7,10,15-ペンタエン-8-アミン	354.3
21		5-({7-メトキシ-9-[(プロパン-2-イル)アミノ]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}オキシ)ペンタン-1-オール	359.2
22		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン	405.3
23		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-アミン	405.3
24		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン	405.2

【 0 3 1 3 】

10

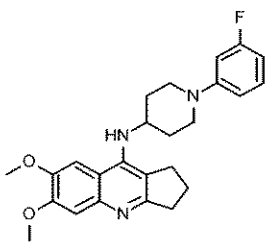
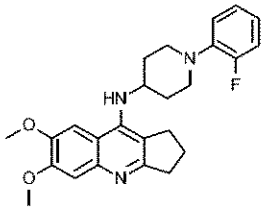
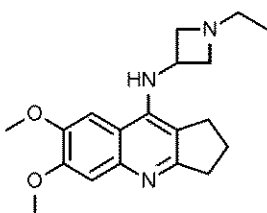
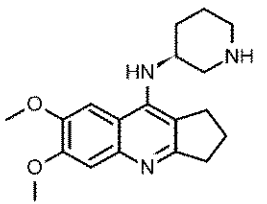
20

30

40

50

【表 6】

25		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-アミン	422.2
26		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-アミン	422.4
27		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-エチルアゼチジン-3-アミン	328.4
28		(3S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-3-アミン	328.3

【 0 3 1 4 】

10

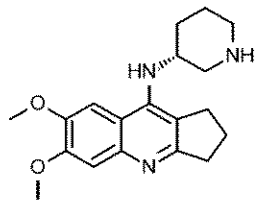
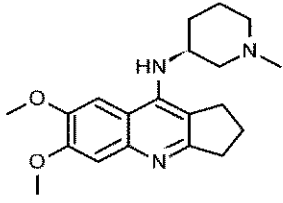
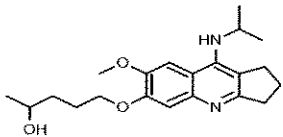
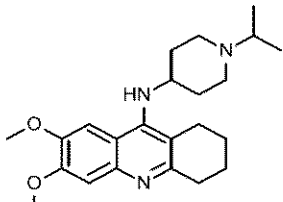
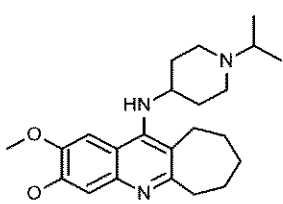
20

30

40

50

【表 7】

29		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-3-アミン	328.3
30		(3S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルピペリジン-3-アミン	342.4
31		5-({7-メトキシ-9-[(プロパン-2-イル)アミノ]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}オキシ)ペンタン-2-オール	359.2
32		6,7-ジメトキシ-N-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン	384.3
33		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-アミン	398.2

【 0 3 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 8】

34		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン	328.2
35		7-メトキシ-9-{[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-オール	356.4
36		N-[6-(ジフルオロメトキシ)-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-アミン	406.3
37		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-アミン	422.4

【 0 3 1 6 】

10

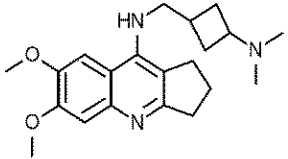
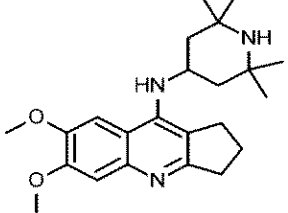
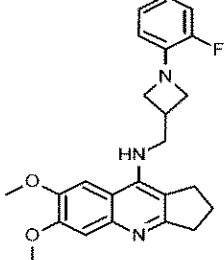
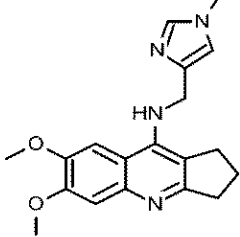
20

30

40

50

【表 9】

38		N-{{[3-(ジメチルアミノ)シクロブチル]メチル}-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	356.2
39		N-{{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-アミン	384.1
40		N-{{[1-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-3-イル]メチル}-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	408.2
41		N-{{[1-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-3-イル]メチル}-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	339.1

【 0 3 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 0】

42		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルピペリジン-3-アミン	342.2
43		1-(2-クロロフェニル)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン	438.2
44		3-クロロ-2-[4-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]プロパン-1-オール	420.3
45		1-ベンジル-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン	418.4

【 0 3 1 8 】

10

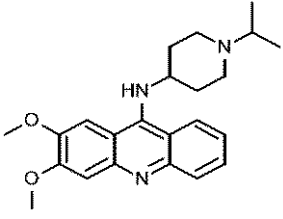
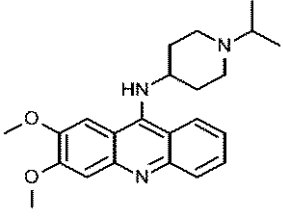
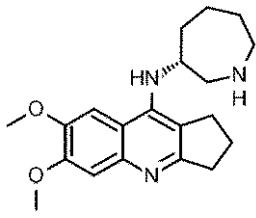
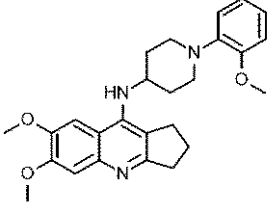
20

30

40

50

【表 1 1】

46		2,3-ジメトキシ-N-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アクリジン-9-アミン	380.2
47		2,3-ジメトキシ-N-[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アクリジン-9-アミン	380.2
48		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アゼパン-3-アミン	342.3
49		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-アミン	434.3

【 0 3 1 9 】

10

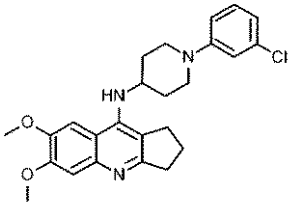
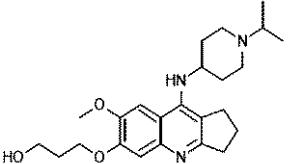
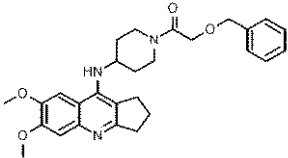
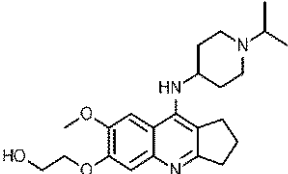
20

30

40

50

【表 1 2】

50		1-(3-クロロフェニル)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン	438.2, 440.3
51		3-[(7-メトキシ-9-{[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル)オキシ]プロパン-1-オール	414.2
52		2-(ベンジルオキシ)-1-[4-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オン	476.9
53		2-[(7-メトキシ-9-{[1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル)オキシ]エタン-1-オール	400.2

【 0 3 2 0 】

10

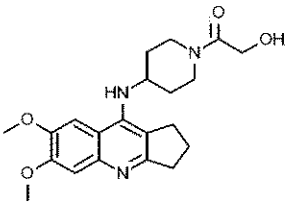
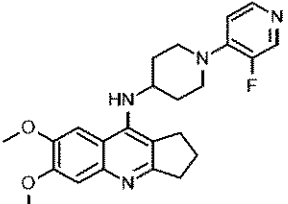
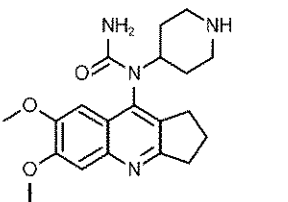
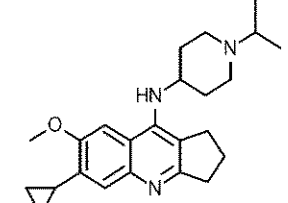
20

30

40

50

【表 1 3】

54		1-[4-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]-2-ヒドロキシエタン-1-オン	386.1
55		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(3-フルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン	423.2
56		1-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(ピペリジン-4-イル)尿素	370.8
57		N-{6-シクロプロピル-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-アミン	380.2

【 0 3 2 1 】

10

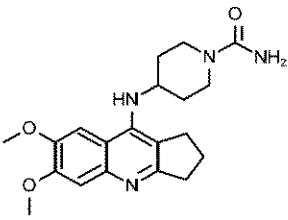
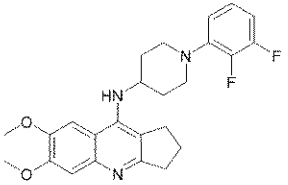
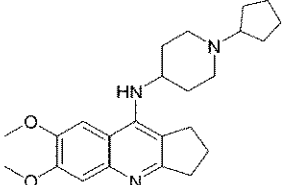
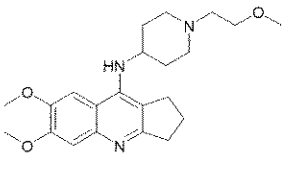
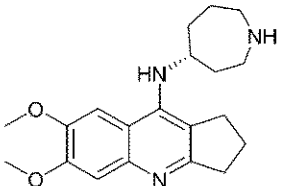
20

30

40

50

【表 1 4】

58		4-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキサミド	370.9
59		1-(2,3-ジフルオロフェニル)-N-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン	440.3
60		1-シクロペンチル-N-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン	396.2
61		N-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン	386.1
62		(4R)-N-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アゼパン-4-アミン	342.2

【 0 3 2 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

63		(4R)-N-(6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル)-1-メチルアゼパン-4-アミン	356.1
64		(4R)-N-(6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル)-1-エチルアゼパン-4-アミン	370.3
65		6,7-ジメトキシ-N-[(ピロリジン-3-イル)メチル]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	328.1
66		6,7-ジメトキシ-N-[(ピロリジン-2-イル)メチル]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	328.1
67		6,7-ジメトキシ-N-[(ピペリジン-4-イル)メチル]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	342.1

【 0 3 2 3 】

10

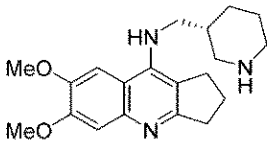
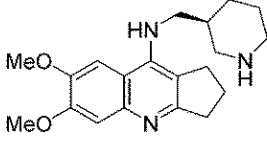
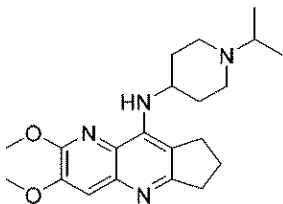
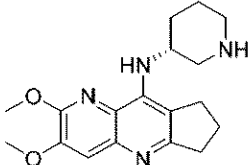
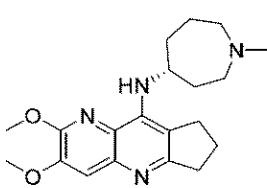
20

30

40

50

【表 1 6】

68		6,7-ジメトキシ-N-[[(3R)-ピペリジン-3-イル]メチル]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	342.0
69		6,7-ジメトキシ-N-[[(3S)-ピペリジン-3-イル]メチル]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	342.0
134		N-[2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル]-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-アミン	371.2
149		(3R)-N-[2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル]ピペリジン-3-アミン	329.2
163		(4R)-N-[2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル]アゼパン-4-アミン	343.2

【 0 3 2 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 7】

164		(3R)-N-[2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル]-1-メチルピペリジン-3-アミン	343.2
165		(4R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-メチルアゼパン-4-アミン	357.2
286		(3R,5S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5-メチルピペリジン-3-アミン	342.2
402		(3R)-N-[2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル]アゼパン-3-アミン	343.2
403		6,7-ジメトキシ-N-{2-[(プロパン-2-イル)アミノ]エチル}-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	330.1

【 0 3 2 5 】

10

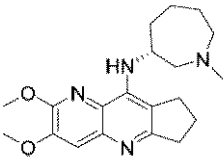
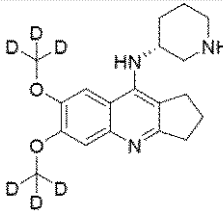
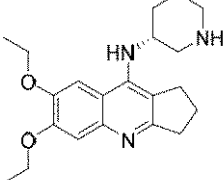
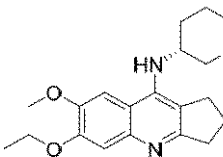
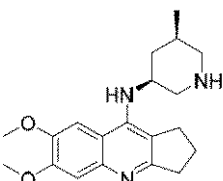
20

30

40

50

【表 18】

404		(3R)-N-[2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル]-1-メチルアゼパン-3-アミン	357.5
405		(3R)-N-[6,7-ジ(2H3)メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]ピペリジン-3-アミン	334
406		(3R)-N-[6,7-ジ(2H3)エトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]ピペリジン-3-アミン	356.1
407		(3R)-N-{6-エトキシ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-3-アミン	341.9
408		(3S,5R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5-メチルピペリジン-3-アミン	342.2

【 0 3 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 9】

409		(3R,5R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5-メチルピペリジン-3-アミン	342.2
410		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5,5-ジフルオロピペリジン-3-アミン	364.2
411		N-[(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-イル]メチル}-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン	346.1
412		(3R,5S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5-フルオロピペリジン-3-アミン	346.1
413		(3S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5,5-ジフルオロピペリジン-3-アミン	364.1

【 0 3 2 7 】

10

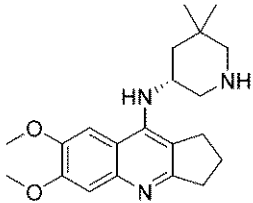
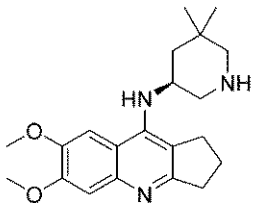
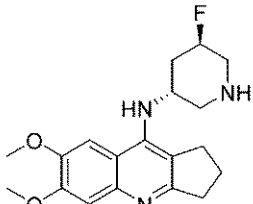
20

30

40

50

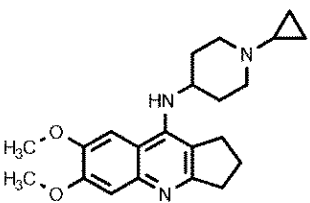
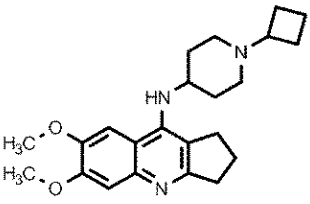
【表 2 0】

414		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5,5-ジメチルピペリジン-3-アミン	356.2
415		(3S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5,5-ジメチルピペリジン-3-アミン	356.3
416		(3R,5R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5-フルオロピペリジン-3-アミン	346.3

【 0 3 2 8 】

【表 2 1】

Table 2

No.	構造	IUPAC 名
70		1-シクロプロピル-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
71		1-シクロブチル-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン

【 0 3 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

72		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
73		3-[4-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル
74		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-メチルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-アミン
75		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-4-アミン
76		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-[(6-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-アミン
77		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-アミン

【 0 3 3 0 】

10

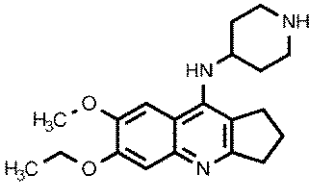
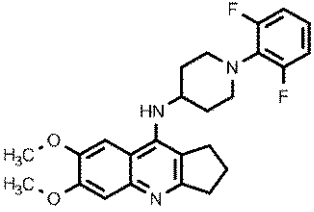
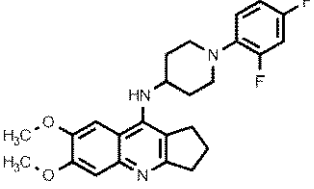
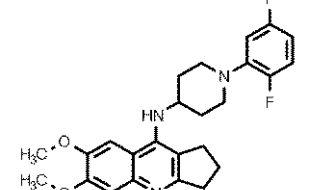
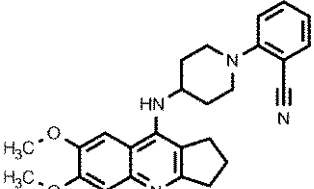
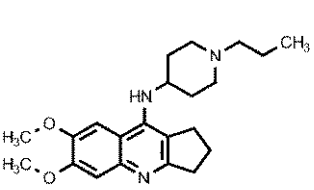
20

30

40

50

【表 2 3】

78		N-{6-エトキシ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
79		1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
80		1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
81		1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
82		2-[4-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)フェニル]プロピロニトリル
83		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-プロピルピペリジン-4-アミン

【 0 3 3 1 】

10

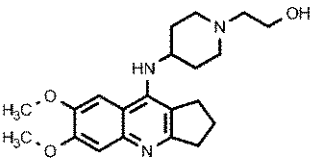
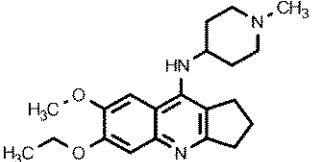
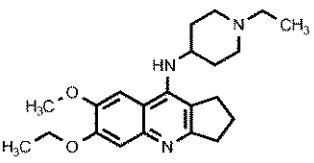
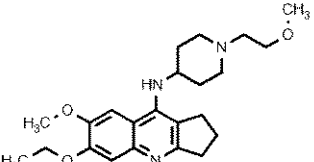
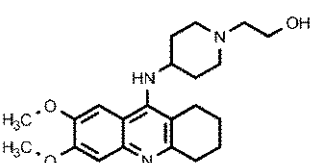
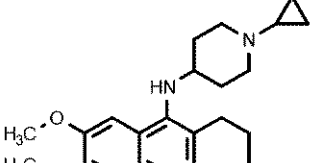
20

30

40

50

【表 2 4】

84		2-[4-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
85		N-{6-エトキシ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
86		N-{6-エトキシ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-エチルピペリジン-4-アミン
87		N-{6-エトキシ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
88		2-[4-[(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
89		N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン

【 0 3 3 2 】

10

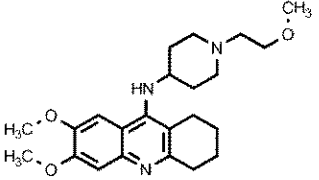
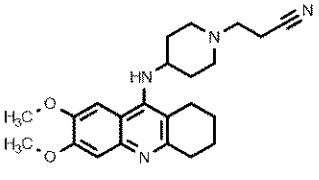
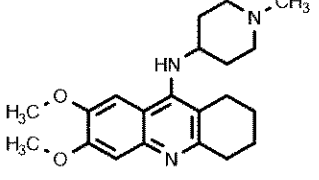
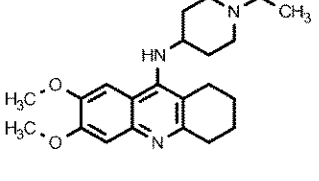
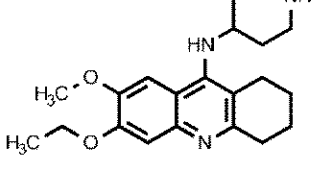
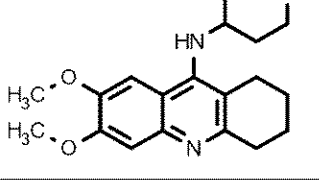
20

30

40

50

【表 2 5】

90		6,7-ジメトキシ-N-[1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
91		3-{4-[(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}プロパンニトリル
92		6,7-ジメトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
93		N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
94		6-エトキシ-7-メトキシ-N-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
95		6,7-ジメトキシ-N-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン

【 0 3 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

96		6-エトキシ-7-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
97		6-エトキシ-N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
98		N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-エトキシ-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
99		2-[4-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
100		1-シクロプロピル-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
101		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン

【 0 3 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

102		3-[4-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}アミノ)プロパンニトリル
103		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
104		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-エチルピペリジン-4-アミン
105		N-{3-エトキシ-2-メトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
106		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
107		N-{3-エトキシ-2-メトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン

【 0 3 3 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

108		N-{8-エトキシ-9-メトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
109		2-[4-({8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
110		1-シクロプロピル-N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
111		N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
112		3-[4-({8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル
113		N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン

【 0 3 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 9】

114		N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-エチルピペリジン-4-アミン
115		N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
116		2-[4-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロオクタ[b]キノリン-12-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
117		1-シクロプロピル-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロオクタ[b]キノリン-12-イル}ピペリジン-4-アミン
118		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロオクタ[b]キノリン-12-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
119		3-[4-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロオクタ[b]キノリン-12-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル

【 0 3 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

120		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロ オクタ[b]キノリン-12-イル}-1-メチルピペリジン -4-アミン
121		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロ オクタ[b]キノリン-12-イル}-1-エチルピペリジン -4-アミン
122		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロ オクタ[b]キノリン-12-イル}ピペリジン-4-アミン
123		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ [b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-メチルピペリジン -4-アミン
124		1-シクロプロピル-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H- シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル}ピペリ ジン-4-アミン
125		1-シクロブチル-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シ クロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル}ピペリジ ン-4-アミン

【 0 3 3 8 】

10

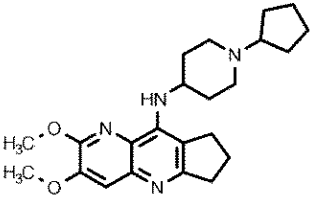
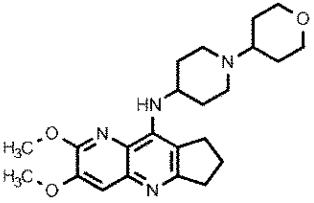
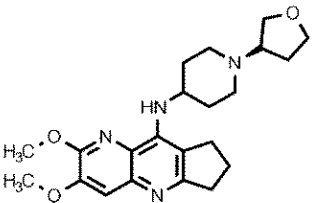
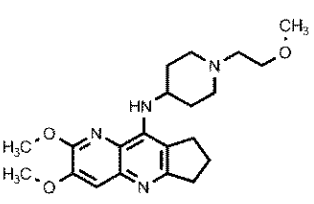
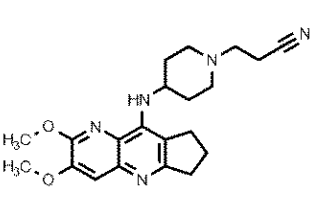
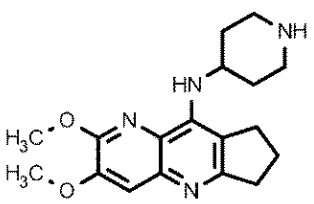
20

30

40

50

【表 3 1】

126		1-シクロペンチル-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
127		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-(オキサン-4-イル)ピペリジン-4-アミン
128		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-(オキソラン-3-イル)ピペリジン-4-アミン
129		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
130		3-[4-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル
131		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イル}ピペリジン-4-アミン

【 0 3 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

132		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ [b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-エチルピペリジン -4-アミン
133		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ [b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-プロピルピペリジ ン-4-アミン
135		2-[4-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ [b]1,5-ナフチリジン-9-イル}アミノ)ピペリジン- 1-イル]エタン-1-オール
136		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ [b]1,5-ナフチリジン-10-イル}-1-メチルピペリジ ン-4-アミン
137		1-シクロプロピル-N-{2,3-ジメトキシ- 6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ[b]1,5-ナフチリジン- 10-イル}ピペリジン-4-アミン
138		1-シクロブチル-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H- シクロヘキサ[b]1,5-ナフチリジン-10-イル}ピペ リジン-4-アミン

【 0 3 4 0 】

10

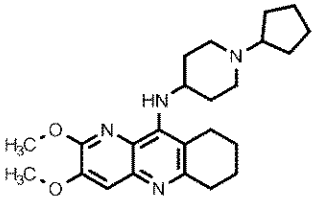
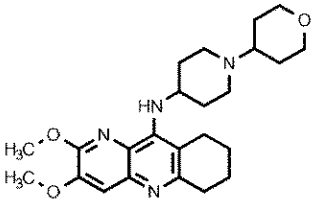
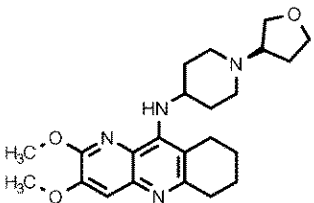
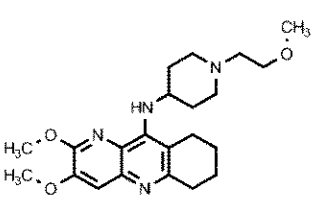
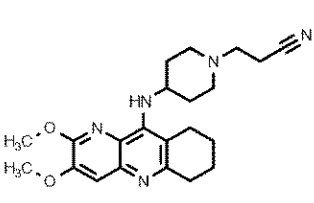
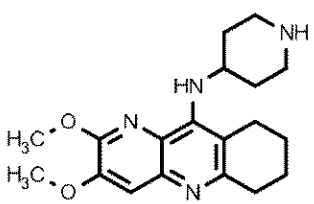
20

30

40

50

【表 3 3】

139		1-シクロペンチル-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ[b]1,5-ナフチリジン-10-イル}ピペリジン-4-アミン
140		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ[b]1,5-ナフチリジン-10-イル}-1-(オキサン-4-イル)ピペリジン-4-アミン
141		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ[b]1,5-ナフチリジン-10-イル}-1-(オキソラン-3-イル)ピペリジン-4-アミン
142		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ[b]1,5-ナフチリジン-10-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
143		3-[4-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ[b]1,5-ナフチリジン-10-イル}アミノ)プロパンニトリル
144		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ[b]1,5-ナフチリジン-10-イル}ピペリジン-4-アミン

【 0 3 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

145		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ [b]1,5-ナフチリジン-10-イル}-1-エチルピペリジ ン-4-アミン
146		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ [b]1,5-ナフチリジン-10-イル}-1-プロピルピペリ ジン-4-アミン
147		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキサ [b]1,5-ナフチリジン-10-イル}-1-(プロパン-2-イ ル)ピペリジン-4-アミン
148		2-[4-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H-シクロヘキ サ[b]1,5-ナフチリジン-10-イル}アミノ)ピペリジ ン-1-イル]エタン-1-オール
150		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプ タ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}-1-メチルピペリ ジン-4-アミン
151		1-シクロプロピル-N-{2,3-ジメトキシ- 6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]1,5-ナフチリ ジン-11-イル}ピペリジン-4-アミン

【 0 3 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

152		1-シクロブチル-N-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
153		1-シクロペンチル-N-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
154		N-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}-4-(オキシラン-3-イル)ピペラジン-1-アミン
155		N-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}-1-(オキシラン-3-イル)ピペリジン-4-アミン
156		N-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
157		3-[4-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}アミノ)プロパンニトリル

【 0 3 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

158		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプ タ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}ピペリジン-4-ア ミン
159		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプ タ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}-1-エチルピペリ ジン-4-アミン
160		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプ タ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}-1-プロピルピペ リジン-4-アミン
161		N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプ タ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}-1-(プロパン-2-イ ル)ピペリジン-4-アミン
162		2-[4-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロ ヘプタ[b]1,5-ナフチリジン-11-イル}アミノ)ピペ リジン-1-イル]エタン-1-オール
166		(3R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ [b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-エチルピペリジン -3-アミン

【 0 3 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

167		(4R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ [b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-エチルアゼパン- 4-アミン
168		(3R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ [b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-プロピルピペリジ ン-3-アミン
169		(4R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H-シクロペンタ [b]1,5-ナフチリジン-9-イル}-1-プロピルアゼパン- 4-アミン
170		(3R)-1-シクロプロピル-N-{2,3-ジメトキシ- 6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イ ル}ピペリジン-3-アミン
171		(4R)-1-シクロプロピル-N-{2,3-ジメトキシ- 6H,7H,8H-シクロペンタ[b]1,5-ナフチリジン-9-イ ル}アゼパン-4-アミン
172		2-{4-[(2,3-ジメトキシアクリジン-9-イル)アミノ] ピペリジン-1-イル}エタン-1-オール

【 0 3 4 5 】

10

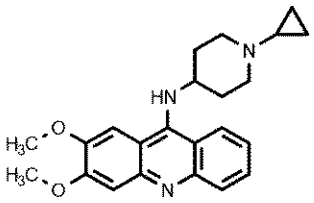
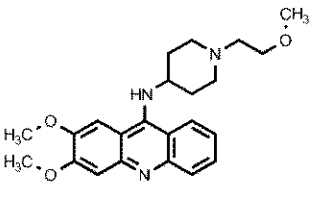
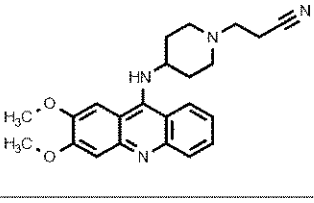
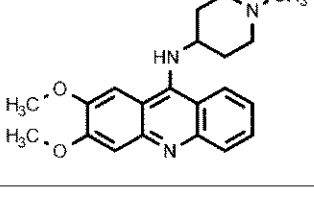
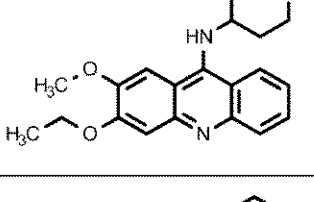
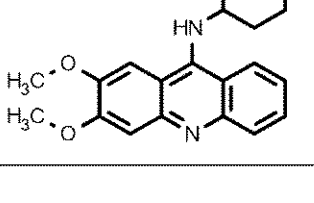
20

30

40

50

【表 3 8】

173		N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-2,3-ジメトキシアクリジン-9-アミン
174		2,3-ジメトキシ-N-[1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル]アクリジン-9-アミン
175		3-{4-[(2,3-ジメトキシアクリジン-9-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}プロパンニトリル
176		2,3-ジメトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリジン-9-アミン
177		3-エトキシ-2-メトキシ-N-(ピペリジン-4-イル)アクリジン-9-アミン
178		2,3-ジメトキシ-N-(ピペリジン-4-イル)アクリジン-9-アミン

【 0 3 4 6 】

10

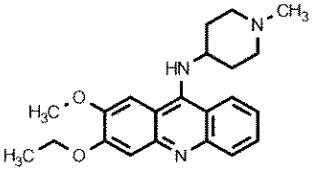
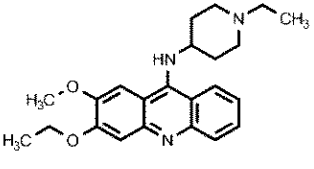
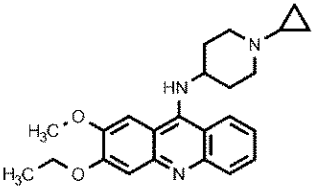
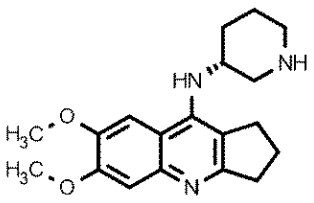
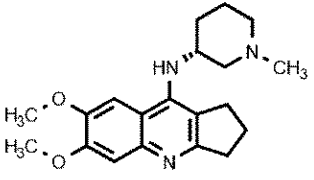
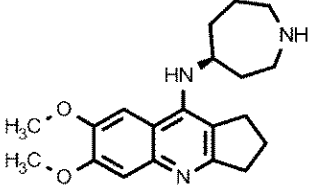
20

30

40

50

【表 3 9】

179		3-エトキシ-2-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリジン-9-アミン
180		3-エトキシ-N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-メトキシアクリジン-9-アミン
181		N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-3-エトキシ-2-メトキシアクリジン-9-アミン
182		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-3-アミン
183		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルピペリジン-3-アミン
184		(4S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アゼパン-4-アミン

【 0 3 4 7 】

10

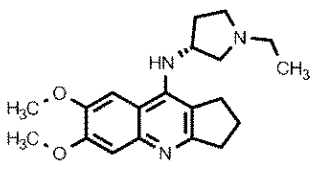
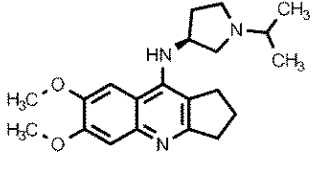
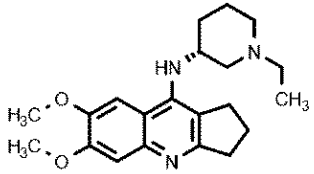
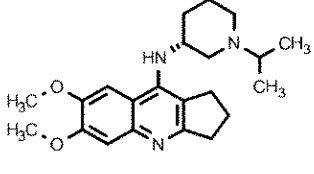
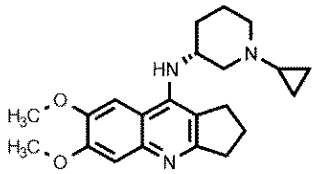
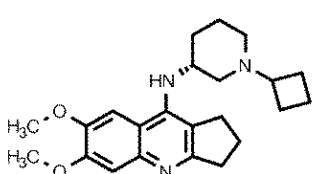
20

30

40

50

【表 4 0】

185		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ [b]キノリン-9-イル}-1-エチルピロリジン-3-アミ ン
186		(3S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ [b]キノリン-9-イル}-1-(プロパン-2-イル)ピロリ ジン-3-アミン
187		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ [b]キノリン-9-イル}-1-エチルピペリジン-3-アミ ン
188		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ [b]キノリン-9-イル}-1-(プロパン-2-イル)ピペリ ジン-3-アミン
189		(3R)-1-シクロプロピル-N-{6,7-ジメトキシ- 1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペ リジン-3-アミン
190		(3R)-1-シクロブチル-N-{6,7-ジメトキシ- 1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペ リジン-3-アミン

【 0 3 4 8 】

10

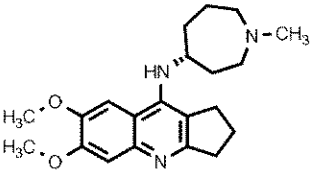
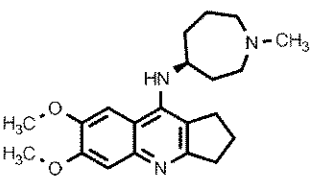
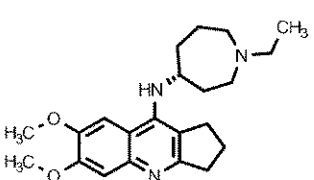
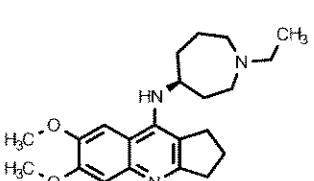
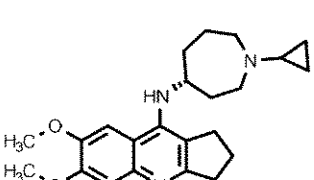
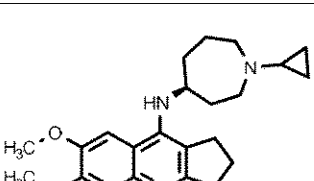
20

30

40

50

【表 4 1】

191		(4R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ [b]キノリン-9-イル}-1-メチルアゼパン-4-アミン
192		(4S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ [b]キノリン-9-イル}-1-メチルアゼパン-4-アミン
193		(4R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ [b]キノリン-9-イル}-1-エチルアゼパン-4-アミン
194		(4S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ [b]キノリン-9-イル}-1-エチルアゼパン-4-アミン
195		(4R)-1-シクロプロピル-N-{6,7-ジメトキシ- 1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アゼ パン-4-アミン
196		(4S)-1-シクロプロピル-N-{6,7-ジメトキシ- 1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アゼ パン-4-アミン

【 0 3 4 9 】

10

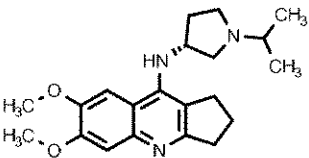
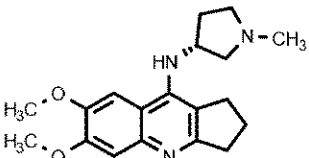
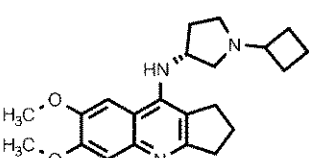
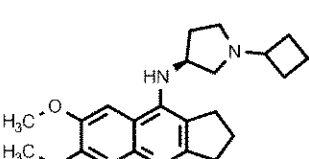
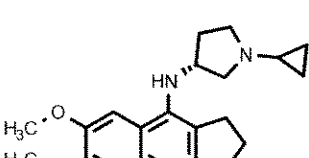
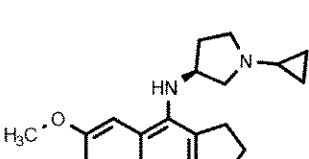
20

30

40

50

【表 4 2】

197		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-アミン
198		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルピロリジン-3-アミン
199		(3R)-1-シクロブチル-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピロリジン-3-アミン
200		(3S)-1-シクロブチル-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピロリジン-3-アミン
201		(3R)-1-シクロプロピル-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピロリジン-3-アミン
202		(3S)-1-シクロプロピル-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピロリジン-3-アミン

【 0 3 5 0 】

10

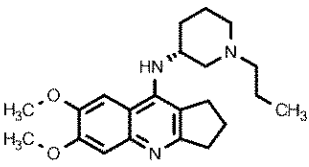
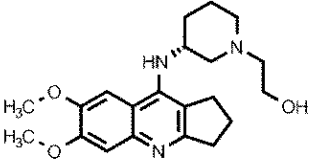
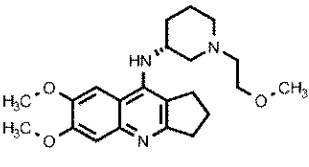
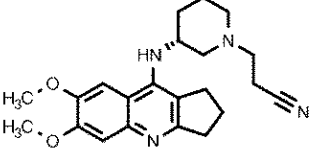
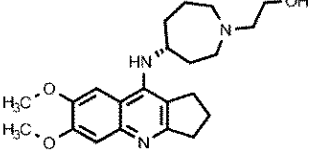
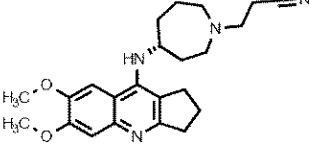
20

30

40

50

【表 4 3】

203		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-プロピルピペリジン-3-アミン
204		2-[(3R)-3-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
205		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-アミン
206		3-[(3R)-3-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル
207		2-[(4R)-4-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)アゼパン-1-イル]エタン-1-オール
208		3-[(4R)-4-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)アゼパン-1-イル]プロパンニトリル

【 0 3 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

209		2-[(3S)-3-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
210		(3S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-アミン
211		3-[(3S)-3-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル
212		6,7-ジメトキシ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
213		6,7-ジメトキシ-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
214		N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン

【 0 3 5 2 】

10

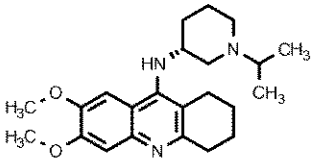
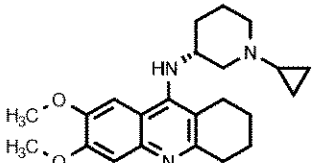
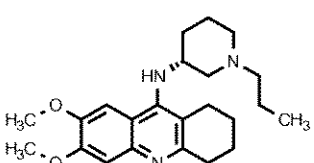
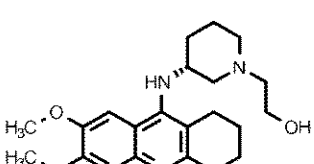
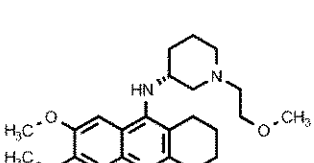
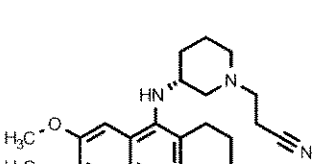
20

30

40

50

【表 4 5】

215		6,7-ジメトキシ-N-[(3R)-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
216		N-[(3R)-1-シクロプロピルピペリジン-3-イル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
217		6,7-ジメトキシ-N-[(3R)-1-プロピルピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
218		2-[(3R)-3-[(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
219		6,7-ジメトキシ-N-[(3R)-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
220		3-[(3R)-3-[(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル

【 0 3 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 4 6】

221		(3R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}ピペリジン-3-アミン
222		(3R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-3-アミン
223		(3R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-エチルピペリジン-3-アミン
224		(3R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-3-アミン
225		(3R)-1-シクロプロピル-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}ピペリジン-3-アミン
226		(3R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-プロピルピペリジン-3-アミン

【 0 3 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 7】

228		2-[(3R)-3-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
229		(3R)-N-{2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-アミン
230		3-[(3R)-3-({2,3-ジメトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}アミノ)ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル
231		2,3-ジメトキシ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]アクリジン-9-アミン
232		2,3-ジメトキシ-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アクリジン-9-アミン
233		N-[(3R)-1-エチルピペリジン-3-イル]-2,3-ジメトキシアクリジン-9-アミン

【 0 3 5 5 】

10

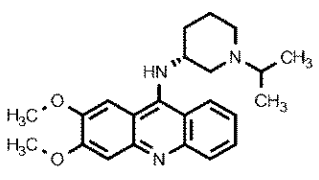
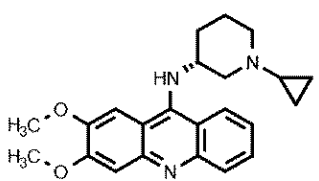
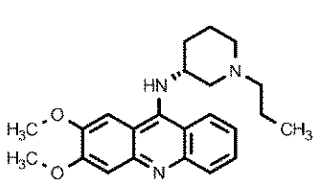
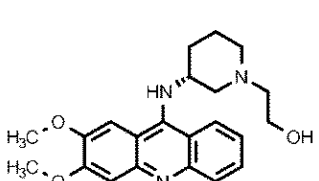
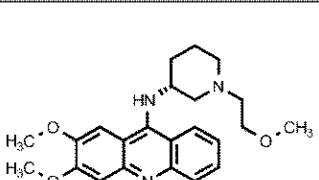
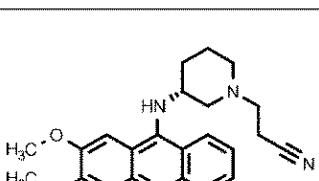
20

30

40

50

【表 4 8】

234		2,3-ジメトキシ-N-[(3R)-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-3-イル]アクリジン-9-アミン
235		N-[(3R)-1-シクロプロピルピペリジン-3-イル]-2,3-ジメトキシアクリジン-9-アミン
236		2,3-ジメトキシ-N-[(3R)-1-プロピルピペリジン-3-イル]アクリジン-9-アミン
237		2-[(3R)-3-[(2,3-ジメトキシアクリジン-9-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
238		2,3-ジメトキシ-N-[(3R)-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル]アクリジン-9-アミン
239		3-[(3R)-3-[(2,3-ジメトキシアクリジン-9-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル

【 0 3 5 6 】

10

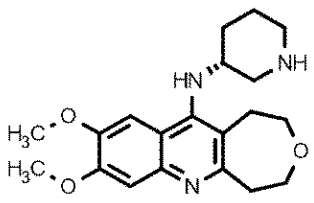
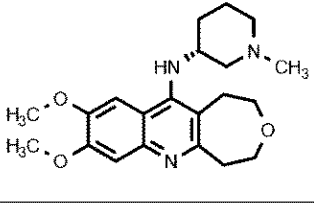
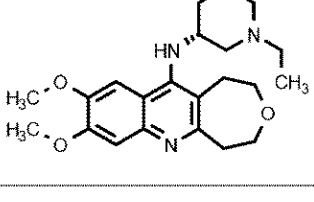
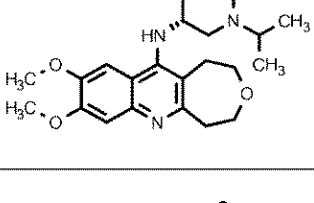
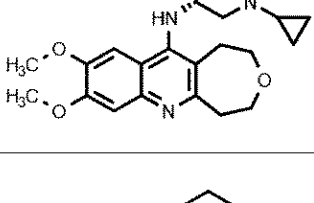
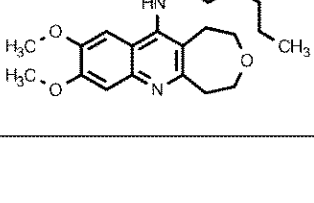
20

30

40

50

【表 4 9】

240		(3R)-N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}ピペリジン-3-アミン
241		(3R)-N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-3-アミン
242		(3R)-N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-エチルピペリジン-3-アミン
243		(3R)-N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-3-アミン
244		(3R)-1-シクロプロピル-N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}ピペリジン-3-アミン
245		(3R)-N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-プロピルピペリジン-3-アミン

【 0 3 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

246		2-[(3R)-3-(8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]エタン-1-オール
247		(3R)-N-{8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-アミン
248		3-[(3R)-3-(8,9-ジメトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]プロパンニトリル
249		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-3-メチルピペリジン-4-アミン
250		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-2,3-ジメチルピペリジン-4-アミン
251		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-3,5-ジメチルピペリジン-4-アミン

【 0 3 5 8 】

10

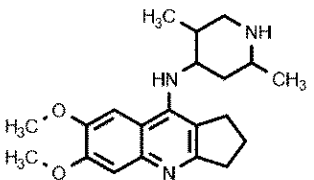
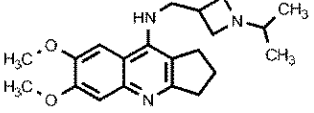
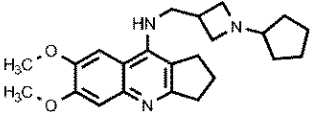
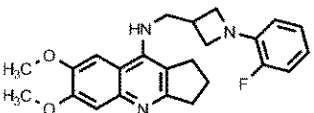
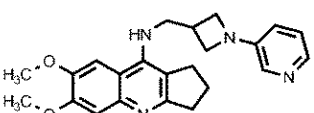
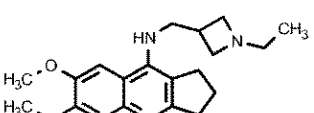
20

30

40

50

【表 5 1】

252		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-2,5-ジメチルピペリジン-4-アミン
253		6,7-ジメトキシ-N-{{[1-(プロパン-2-イル)アゼチジン-3-イル]メチル}-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
254		N-[(1-シクロペンチルアゼチジン-3-イル)メチル]-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
255		N-{{[1-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-3-イル]メチル}-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
256		6,7-ジメトキシ-N-{{[1-(ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル]メチル}-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
257		N-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)メチル]-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン

【 0 3 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

258		3-[(6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル)アミノ]メチル]-1-エチルアゼチジン-3-オール
259		3-[(6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル)アミノ]メチル]アゼチジン-3-オール
260		N-{[1-(3-フルオロピリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]メチル}-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
261		N-{[1-(3-クロロピリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]メチル}-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
262		N-[6-(ジフルオロメトキシ)-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-1-エチルピペリジン-4-アミン
263		1-エチル-N-[6-(フルオロメトキシ)-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]ピペリジン-4-アミン

【 0 3 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

264		N-[7-メトキシ-6-(トリフルオロメトキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-アミン
265		3-({9-[(1-エチルピペリジン-4-イル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}オキシ)プロパン-1-オール
266		3-[(6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)メチル]-1-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-3-オール
267		3-[(6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)メチル]-1-(ピリジン-4-イル)アゼチジン-3-オール
268		3-[(6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)メチル]-1-(3-フルオロピリジン-4-イル)アゼチジン-3-オール
269		(6S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1,4-オキサゼパン-6-アミン

【 0 3 6 1 】

10

20

30

40

50

【表 5 4】

270		(6R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1,4-オキシアゼパン-6-アミン
271		(6S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-4-メチル-1,4-オキシアゼパン-6-アミン
272		(6R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-4-メチル-1,4-オキシアゼパン-6-アミン
273		7-メトキシ-N-メチル-9-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-スルホンアミド
274		N-{6,7-ジメトキシ-2-メチル-1H,2H,3H-ビロロ[3,4-b]キノリン-9-イル}-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-アミン
275		N-{7,8-ジメトキシ-2-メチル-1H,2H,3H,4H-ベンゾ[b]1,7-ナフチリジン-5-イル}-1-(プロパン-2-イル)ピペリジン-4-アミン

【 0 3 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

276		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-4-アミン
277		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-6-メチル-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-アミン
278		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-アミン
279		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-2-(プロパン-2-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン
280		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-2-(2-フルオロフェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン
281		3-({9-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}オキシ)プロパン-1-オール

【 0 3 6 3 】

10

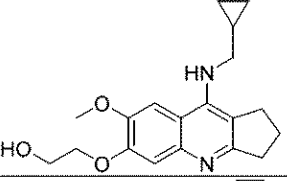
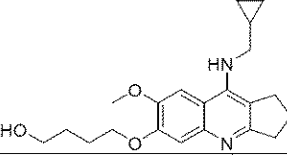
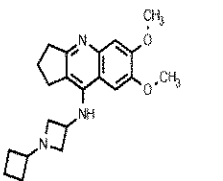
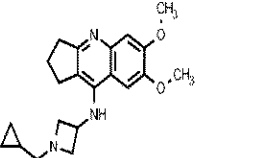
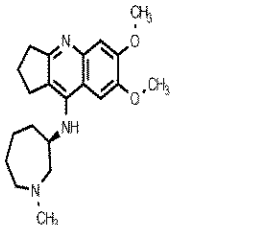
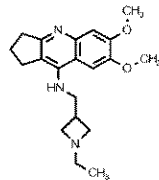
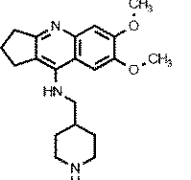
20

30

40

50

【表 5 6】

282		2-({9-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}オキシ)エタン-1-オール
283		4-({9-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}オキシ)ブタン-1-オール
284		1-シクロブチル-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アゼチジン-3-アミン
285		1-(シクロプロピルメチル)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アゼチジン-3-アミン
287		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルアゼパン-3-アミン
288		N-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)メチル]-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
289		6,7-ジメトキシ-N-[(ピペリジン-4-イル)メチル]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン

【 0 3 6 4 】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

290		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-7-メチルアゼパン-3-アミン
291		(3S,4R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-3-メチルピペリジン-4-アミン
292		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1,4-ジメチルピペリジン-4-アミン
293		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-アミン
294		N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-2,2-ジメチルピペリジン-4-アミン
295		6,7-ジメトキシ-N-{[(2S)-2-メチルアゼチジン-3-イル]メチル}-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
296		6,7-ジメトキシ-N-{[(2R)-2-(ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル]メチル}-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
297		(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-エチルアゼパン-3-アミン

【 0 3 6 5 】

10

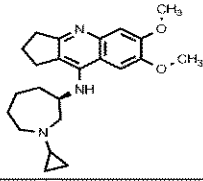
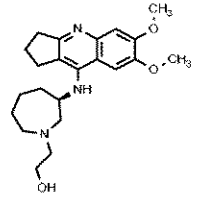
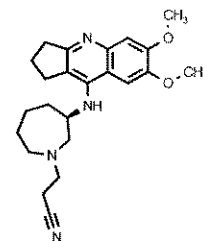
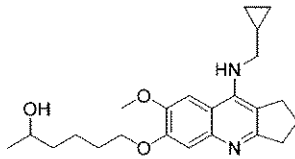
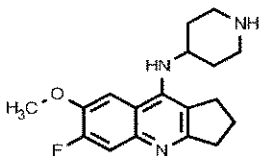
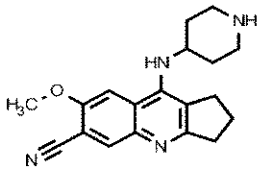
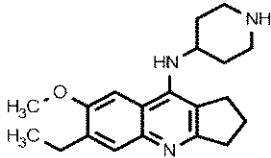
20

30

40

50

【表 5 8】

298		(3R)-1-シクロプロピル-N-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アゼパン-3-アミン
299		2-[(3R)-3-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)アゼパン-1-イル]エタン-1-オール
300		3-[(3R)-3-({6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}アミノ)アゼパン-1-イル]プロパンニトリル
301		6-((9-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル)オキシ)ヘキサン-2-オール
302		N-({6-フルオロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
303		7-メトキシ-9-[(ピペリジン-4-イル)アミノ]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-カルボニトリル
304		N-({6-エチル-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン

【 0 3 6 6 】

10

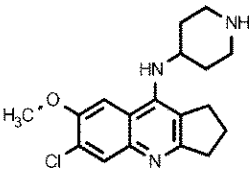
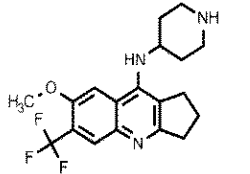
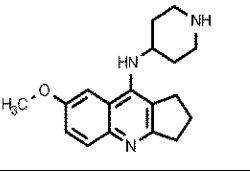
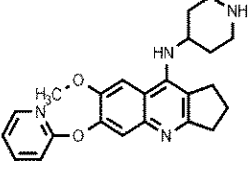
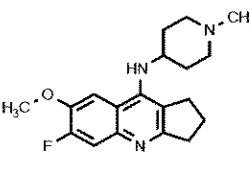
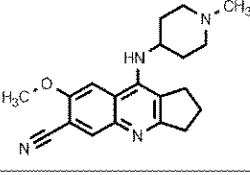
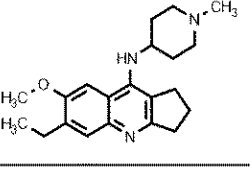
20

30

40

50

【表 5 9】

305		N-{6-クロロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
306		N-[7-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]ピペリジン-4-アミン
307		N-{7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
308		N-[7-メトキシ-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]ピペリジン-4-アミン
309		N-{6-フルオロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
310		7-メトキシ-9-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-カルボニトリル
311		N-{6-エチル-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン

【 0 3 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

312		N-{6-クロロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
313		N-[7-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-1-メチルピペリジン-4-アミン
314		N-{7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
315		N-[7-メトキシ-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-1-メチルピペリジン-4-アミン
316		1-エチル-N-{6-フルオロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
317		9-[(1-エチルピペリジン-4-イル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-カルボニトリル
318		1-エチル-N-{6-エチル-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン

【 0 3 6 8】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

319		N-{6-クロロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-エチルピペリジン-4-アミン
320		1-エチル-N-[7-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]ピペリジン-4-アミン
321		1-エチル-N-{7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}ピペリジン-4-アミン
322		1-エチル-N-[7-メトキシ-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]ピペリジン-4-アミン
323		N-{6-フルオロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
324		7-メトキシ-9-([1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル]アミノ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-カルボニトリル

【 0 3 6 9 】

10

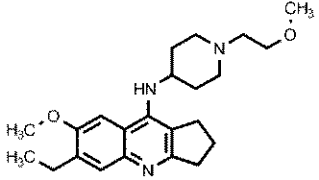
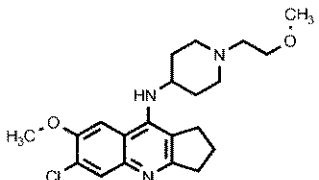
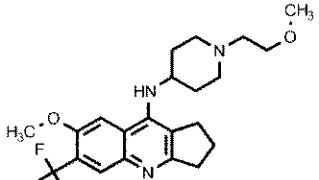
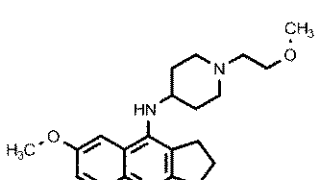
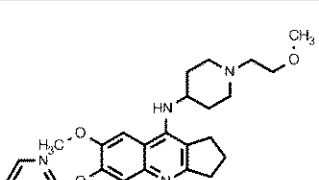
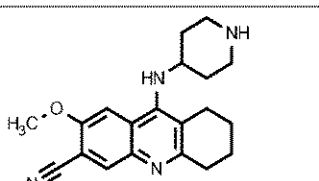
20

30

40

50

【表 6 2】

325		N-{6-エチル-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
326		N-{6-クロロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
327		N-[7-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
328		N-[7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
329		N-[7-メトキシ-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-アミン
330		2-メトキシ-9-[(ピペリジン-4-イル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロアクリジン-3-カルボニトリル

【 0 3 7 0 】

10

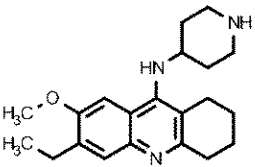
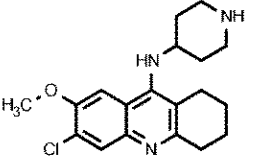
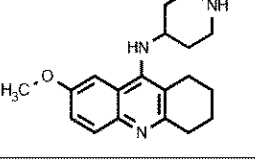
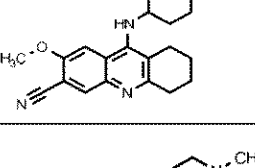
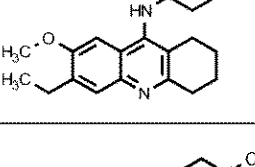
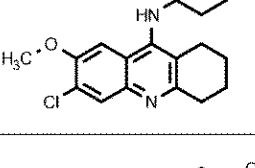
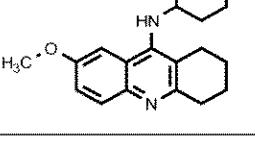
20

30

40

50

【表 6 3】

331		6-エチル-7-メトキシ-N-(ピペリジン-4-イル)- 1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
332		6-クロロ-7-メトキシ-N-(ピペリジン-4-イル)- 1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
333		7-メトキシ-N-(ピペリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラ ヒドロアクリジン-9-アミン
334		2-メトキシ-9-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミ ノ]-5,6,7,8-テトラヒドロアクリジン-3-カルボニ トリル
335		6-エチル-7-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4- イル)-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
336		6-クロロ-7-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4- イル)-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
337		7-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)- 1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン

【 0 3 7 1 】

10

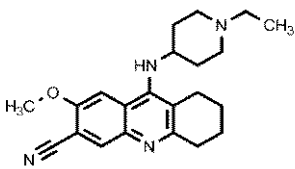
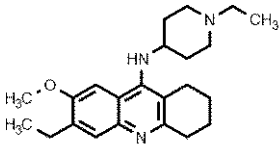
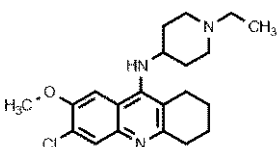
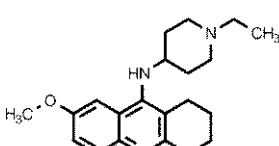
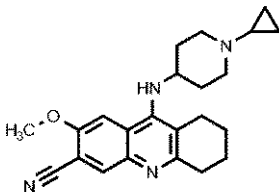
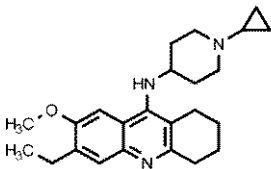
20

30

40

50

【表 6 4】

338		9-[(1-エチルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロアクリジン-3-カルボニトリル
339		6-エチル-N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
340		6-クロロ-N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
341		N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
342		9-[(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロアクリジン-3-カルボニトリル
343		N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-6-エチル-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン

【 0 3 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

344		6-クロロ-N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
345		N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-9-アミン
346		2-メトキシ-11-[(ピペリジン-4-イル)アミノ]-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-3-カルボニトリル
347		N-{3-エチル-2-メトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
348		N-{3-クロロ-2-メトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
349		N-{2-メトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
350		2-メトキシ-11-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-3-カルボニトリル

【 0 3 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 6 6】

351		N-{3-エチル-2-メトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
352		N-{3-クロロ-2-メトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
353		N-{2-メトキシ-6H,7H,8H,9H,10H-シクロヘプタ[b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
354		9-メトキシ-11-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-8-カルボニトリル
355		N-{8-エチル-9-メトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
356		N-{8-クロロ-9-メトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
357		N-{9-メトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン

【 0 3 7 4 】

10

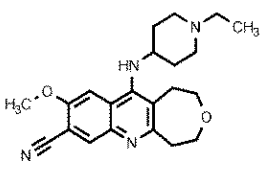
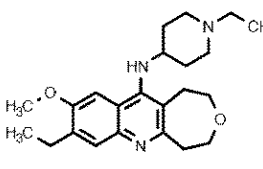
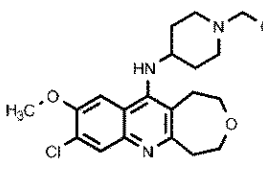
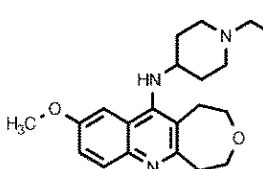
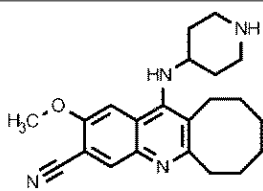
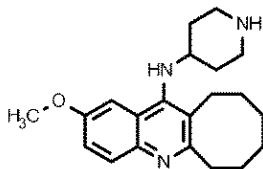
20

30

40

50

【表 6 7】

358		11-[(1-エチルピペリジン-4-イル)アミノ]-9-メトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-8-カルボニトリル
359		1-エチル-N-{8-エチル-9-メトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
360		N-{8-クロロ-9-メトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}-1-エチルピペリジン-4-アミン
361		1-エチル-N-{9-メトキシ-1H,2H,4H,5H-オキセピノ[4,5-b]キノリン-11-イル}ピペリジン-4-アミン
362		2-メトキシ-12-[(ピペリジン-4-イル)アミノ]-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロオクタ[b]キノリン-3-カルボニトリル
363		N-{2-メトキシ-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロオクタ[b]キノリン-12-イル}ピペリジン-4-アミン

【 0 3 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 6 8】

364		2-メトキシ-12-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロオクタ[b]キノリン-3-カルボニトリル
365		N-{2-メトキシ-6H,7H,8H,9H,10H,11H-シクロオクタ[b]キノリン-12-イル}-1-メチルピペリジン-4-アミン
366		2-メトキシ-9-[(ピペリジン-4-イル)アミノ]アクリジン-3-カルボニトリル
367		3-エチル-2-メトキシ-N-(ピペリジン-4-イル)アクリジン-9-アミン
368		3-クロロ-2-メトキシ-N-(ピペリジン-4-イル)アクリジン-9-アミン
369		2-メトキシ-N-(ピペリジン-4-イル)アクリジン-9-アミン
370		2-メトキシ-9-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アクリジン-3-カルボニトリル

【 0 3 7 6 】

10

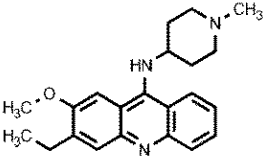
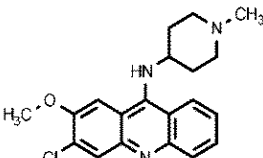
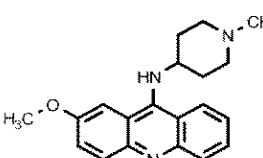
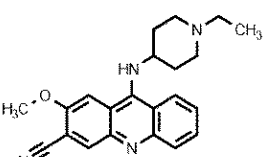
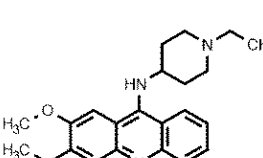
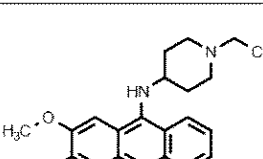
20

30

40

50

【表 6 9】

371		3-エチル-2-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリジン-9-アミン
372		3-クロロ-2-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリジン-9-アミン
373		2-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アクリジン-9-アミン
374		9-[(1-エチルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-メトキシアクリジン-3-カルボニトリル
375		3-エチル-N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-メトキシアクリジン-9-アミン
376		3-クロロ-N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-メトキシアクリジン-9-アミン

10

20

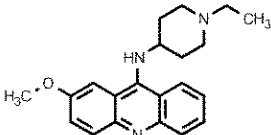
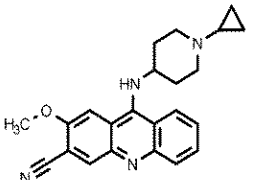
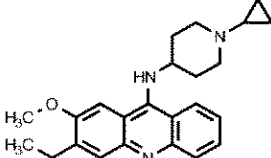
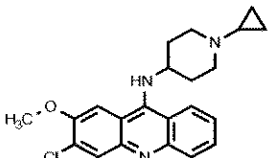
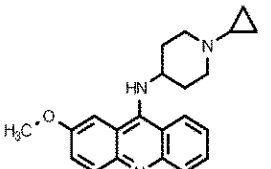
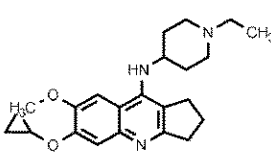
30

【 0 3 7 7 】

40

50

【表 7 0】

377		N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-メトシアクリジン-9-アミン
378		9-[(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-メトシアクリジン-3-カルボニトリル
379		N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-3-エチル-2-メトシアクリジン-9-アミン
380		3-クロロ-N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-2-メトシアクリジン-9-アミン
381		N-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-2-メトシアクリジン-9-アミン
382		N-{6-シクロプロポキシ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-1-エチルピペリジン-4-アミン

【 0 3 7 8】

10

20

30

40

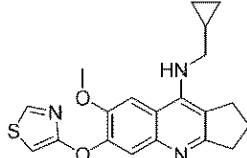
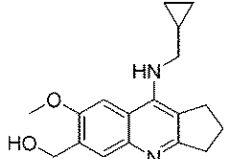
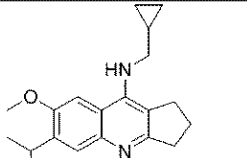
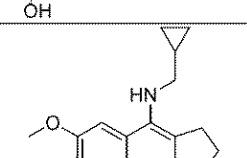
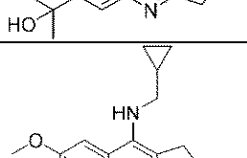
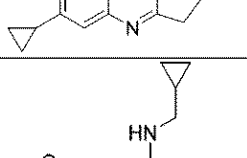
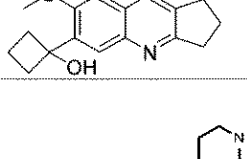
50

【表 7 1】

383		N-{6-(シクロプロピル-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル)-1-エチルピペリジン-4-アミン
384		N-(シクロプロピルメチル)-7-メトキシ-6-フェノキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
385		N-(シクロプロピルメチル)-7-メトキシ-6-(ピリジン-2-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
386		N-(シクロプロピルメチル)-7-メトキシ-6-(ピリミジン-2-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
387		N-(シクロプロピルメチル)-7-メトキシ-6-(ピリダジン-3-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
388		N-(シクロプロピルメチル)-7-メトキシ-6-(ピリミジン-4-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
389		N-(シクロプロピルメチル)-7-メトキシ-6-(ピリジン-4-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
390		N-(シクロプロピルメチル)-7-メトキシ-6-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン

【 0 3 7 9 】

【表 7 2】

391		N-(シクロプロピルメチル)-7-メトキシ-6-(1,3-チアゾール-4-イルオキシ)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
392		{9-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}メタノール
393		1-{9-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}エタン-1-オール
394		2-{9-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}プロパン-2-オール
395		6-シクロプロピル-N-(シクロプロピルメチル)-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン
396		1-{9-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}シクロブタン-1-オール
397		3-({9-[(1-エチルピペリジン-4-イル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}オキシ)プロパンニトリル

【 0 3 8 0 】

10

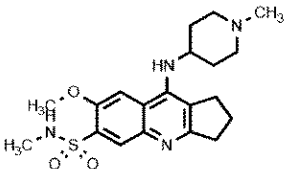
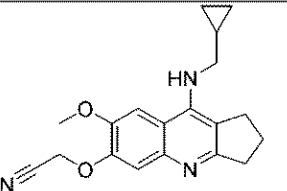
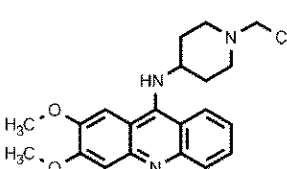
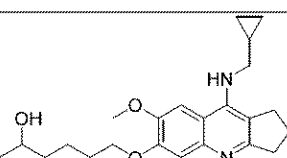
20

30

40

50

【表 7 3】

398		9-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-メトキシ-N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]キノリン-6-スルホンアミド
399		2-({9-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}オキシ)アセトニトリル
400		N-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジメトキシアクリジン-9-アミン
401		6-({9-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル}オキシ)ヘキサン-2-オール

10

20

【0381】

一般的な合成スキーム

本開示の化合物は、以下に示される反応スキームに示される方法によって製造することができる。

【0382】

これらの化合物の製造に使用される出発材料と試薬は、Sigma - Aldrich Chemical Co. (ウィスコンシン州ミルウォーキー)、Acros Organics、Oakwood Chemicals、Matrix Chemicals、およびBachem (カリフォルニア州トーランス)などの商業的サプライヤーから入手可能であるが、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)等の参考文献に記載されている手順に従って当業者に既知の方法により調製される。一般的スキーム1~6は、本開示の化合物およびその薬学的に許容される塩を合成することができるいくつかの方法の単なる例示であり、これらのスキームに様々な変更を加えることができ、本開示を読んだ当業者に示唆される。反応の出発物質、中間体および最終生成物は、所望により、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含むがこれらに限定されない慣用の技術を使用して、単離および精製され得る。そのような材料は、物理定数やスペクトルデータを含む慣用の手段を用いて特徴付けることができる。

30

40

【0383】

特に記載しない限り、本明細書に記載の反応は、大気圧で、約 - 78 ~ 約 200、例えば約 0 ~ 約 125、さらには室温(周囲)温度、例えば約 20 などの温度範囲で行われる。本明細書に示され、記載された経路は、単なる例示であり、請求項の範囲を限定することを何ら意図しておらず、また解釈されるべきでない。当業者は、開示された合成の改変を認識し、本明細書の開示に基づいて代替経路を考案することができ、このよ

50

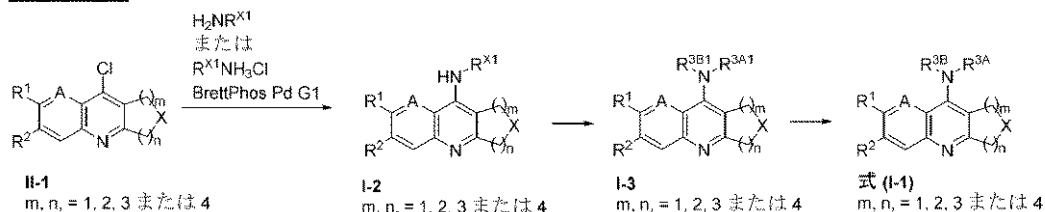
うな変更や代替ルートはすべて特許請求の範囲に含まれる。

【0384】

式(I-1)の化合物などの本明細書に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩は、本明細書で定義され、以下のスキーム1に例示および記載するように製造できる。

【化83】

スキーム1



10

式II-1の化合物(式中、AがNまたはCHであり; XはCH₂またはOであり; m、nは独立して、1、2、3または4であり; R¹は、水素、ハロゲン(例えば、フルオロまたはクロロ)、シアノ、アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、またはイソプロピル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、またはイソプロポキシ)、重水素化アルコキシ(例えば、-OCD₃、-OCH₂CD₃、または-OCD₂CD₃)、ハロアルコキシ(例えば、-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃、または-OCH₂CF₃)、アルキルアミノ(例えば、-NHMe、-NMe₂、または-NHEt)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル)、アリアルオキシ(例えば、フェノキシ)、またはヘテロアリアルオキシ(例えば、ピリジノキシ、ピリミジノキシ、チアゾロキシ、またはピロロキシ); R²は、水素、ハロゲン(例えば、フルオロまたはクロロ)、シアノ、アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、またはイソプロピル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、またはイソプロポキシ)、重水素化アルコキシ(例えば、-OCD₃、-OCH₂CD₃、または-OCD₂CD₃)、シクロアルコキシ(例えば、シクロプロポキシまたはシクロブトキシ)、アルキルアミノ(例えば、-NHMe、-NMe₂、または-NHEt)、ハロアルキル(例えば、-CHF₂または-CF₃)、またはハロアルコキシ(例えば、-OCHF₂または-OCF₃)である)を、適切な商業的に入手可能なアミンH₂NR^Xまたは対応するHCl塩と、BrettPhos Pd G1、メチル t-ブチルエーテル付加物などの触媒を用いたBuchwaldカップリング条件下で反応させて式I-2の化合物を得る。式I-2のいくつかの化合物は、式(I-1)の化合物である。式I-2のいくつかの化合物は、TFAの介在によるNR^X内の窒素原子からのBoc基を除去、またはパラジウム触媒によるNR^X内の窒素原子からのベンジル基の水素化開裂等の、当分野で周知の方法によって式I-3の化合物にさらに変換される。式I-3のいくつかの化合物は、式(I-1)の化合物である。式I-3のいくつかの化合物は当分野で周知の方法(適切な塩化アシルまたは無水アシルを用いたN-アシル化およびその後の当分野で周知の化学反応、または適切なハロゲン化物またはトシレートによるN-アルキル化、適切なアルデヒドまたはケトンによる還元的アミノ化、または適切なハロゲン化アリアルまたはトリフラートとのBuchwaldカップリングなどの)によって式(I-1)の化合物に変換される。この変換は、1回(つまり、R^{3B}が水素である場合)または2回(つまり、R^{3B}がアルキルまたは-(C=O)-NH₂である場合)実行され得る。塩化アシル、ハロゲン化物、トシレート、アルデヒド、ケトン、ハロゲン化アリアルまたはアリアルトリフラートは、商業的供給元から入手可能であるか、または当分野で周知の合成方法によって容易に入手可能である。

20

30

40

【0385】

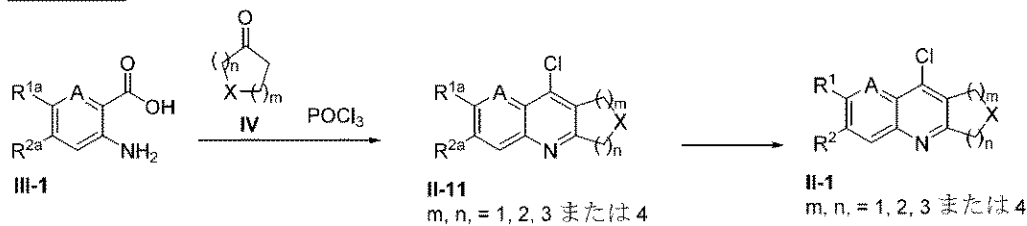
式II-1のいくつかの化合物(概要で定義したように、式中、AがCHであり; XはCH₂またはOであり; m、nは独立して、1、2、3または4であり; R¹は、アルコキシ(例えば、メトキシ)、重水素化アルコキシ(例えば、-OCD₃)、ハロアルコキシ

50

(例えば、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$)、水素、ハロゲン(例えば、フルオロまたはクロロ)、ハロアルキル(例えば、 $-\text{CHF}_2$ または $-\text{CF}_3$)、アルキルアミノ(例えば、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、または $-\text{NHEt}$)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル)、アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、またはヘテロアリールオキシ(例えば、ピリジノキシ、ピリミジノキシ、チアゾロキシ、またはピロロキシ)であり； R^2 は、水素、ハロゲン(例えば、フルオロまたはクロロ)、シアノ、アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、またはイソプロポキシ)、重水素化アルコキシ(例えば、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CD}_3$ 、または $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$)、シクロアルコキシ(例えば、シクロプロポキシまたはシクロブトキシ)、アルキルアミノ(例えば、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、または $-\text{NHEt}$)、ハロアルキル(例えば、 $-\text{CHF}_2$ または $-\text{CF}_3$)、またはハロアルコキシ(例えば、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$)である)は、以下のスキーム2に示されるように調製することができる。

【化84】

スキーム2



式III-1のアミノカルボキシレート化合物(式中、AがCHであり； R^{1a} は、水素、ハロゲン(例えば、フルオロまたはクロロ)、シアノ、アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、またはイソプロポキシ)、重水素化アルコキシ(例えば、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CD}_3$ 、または $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$)、ハロアルコキシ(例えば、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$)、アルキルアミノ(例えば、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、または $-\text{NHEt}$)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル)、アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、またはヘテロアリールオキシ(例えば、ピリジノキシ、ピリミジノキシ、チアゾロキシ、またはピロロキシ)であり； R^{2a} は、水素、ハロゲン(例えば、フルオロまたはクロロ)、シアノ、アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、またはイソプロポキシ)、重水素化アルコキシ(例えば、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CD}_3$ 、または $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$)、シクロアルコキシ(例えば、シクロプロポキシまたはシクロブトキシ)、アルキルアミノ(例えば、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、または $-\text{NHEt}$)、ハロアルキル(例えば、 $-\text{CHF}_2$ または $-\text{CF}_3$)、またはハロアルコキシ(例えば、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$)である)と、適切な環状ケトンIV(式中、XがCH₂またはOであり； m 、 n は独立して1、2、3、または4である)とを、 POCl_3 の存在下で反応させて式II-11の化合物を得る。式II-11のいくつかの化合物は、式(I-1)の化合物である。式II-11のいくつかの化合物は、当分野で周知の方法によって式II-1の化合物に変換される。式III-1のいくつかの化合物は商業的に入手可能である。式III-1のいくつかの化合物は、当分野で周知の方法によって製造することができる。シクロペンタノン、シクロヘキサノン、およびシクロヘプタノンなどの式IVの化合物は商業的に入手可能である。

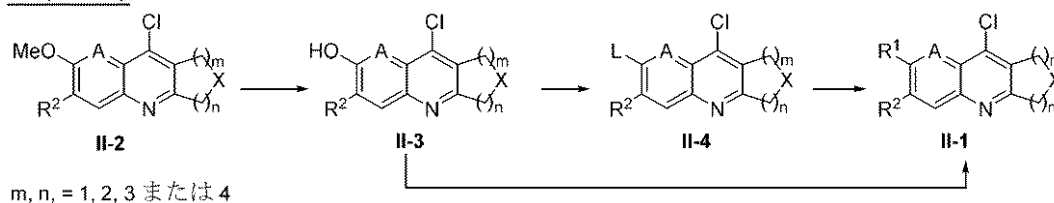
【0386】

式II-1のいくつかの化合物(式中、AがCHまたはNであり；XはCH₂またはOであり； m 、 n は独立して1、2、3、または4であり； R^1 は、アルコキシ(例えば、メトキシ)、重水素化アルコキシ(例えば、 $-\text{OCD}_3$)、ハロアルコキシ(例えば、-

OCH_2F 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ）、水素、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、ハロアルキル（例えば、 $-\text{CHF}_2$ または $-\text{CF}_3$ ）、アルキルアミノ（例えば、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、または $-\text{NHEt}$ ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル）、アリーールオキシ（例えば、フェノキシ）、またはヘテロアリーールオキシ（例えば、ピリジノキシ、ピリミジノキシ、チアゾロキシ、またはピロロキシ）であり； R^2 は、水素、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、シアノ、アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシまたはイソプロポキシ）、重水素化アルコキシ（例えば、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CD}_3$ 、または $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$ ）、シクロアルコキシ（例えば、シクロプロポキシまたはシクロブトキシ）、アルキルアミノ（例えば、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、または $-\text{NHEt}$ ）、ハロアルキル（例えば、 $-\text{CHF}_2$ または $-\text{CF}_3$ ）、またはハロアルコキシ（例えば、 $-\text{OCHF}_2$ または $-\text{OCF}_3$ ）である）は、以下のスキーム3に示されるように調製することができる。

【化85】

スキーム3



式II-2の化合物を AlCl_3 と反応させるなどの、当分野で周知の条件下での式II-2の化合物の脱メチル化により、式II-3のヒドロキシ化合物が得られる。また、式II-3の化合物は、当分野で周知の条件下、適切な商業的に入手可能なハロゲン化アリーールまたはハロゲン化ヘテロアリーールとの反応によって、式II-1の化合物（式中、 R^1 = アリーールオキシ（例えば、フェノキシ）またはヘテロアリーールオキシ（例えば、ピリジノキシ、ピリミジノキシ、チアゾロキシ、またはピロロキシ））に変換することができる。式II-3の化合物は、塩基（ KOH など）の存在下でジエチルプロモ（ジフルオロ）メチルホスホン酸ジエチルとの反応により、式II-4（ $\text{L} = \text{OCHF}_2$ ）の化合物に変換できる。式II-3の化合物は、当分野で周知の条件下、適切な商業的に入手可能なハロゲン化アルキルによるアルキル化または適切な商業的に入手可能なアルコールを用いたMitsunobu反応によって、式II-4（ L = アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、またはイソプロポキシ）の化合物に変換することもできる。式II-3の化合物は、 POCl_3 、または POBr_3 との反応によって式II-4（ $\text{L} = \text{Cl}$ または Br ）の化合物に、または塩基の存在下で Tf_2O （例えば、トリメチルアミン）との反応によって式II-4（ $\text{L} = \text{OTf}$ ）の化合物に変換することもできる。式II-4のいくつかの化合物は、式II-1の化合物である。式II-4のいくつかの化合物（例えば、 $\text{L} = \text{Br}$ または OTf ）は、例えば、金属触媒水素化を含む、当分野で周知の化学変換を介して、または適切な市販試薬を用いたSuzuki, Stille, Nigishi or Buchwaldカップリングを介して、式II-1の化合物に変換できる。式II-2の化合物は、スキーム2に示されるように、当分野で周知の方法により、商業的に入手可能な材料から製造することができる。

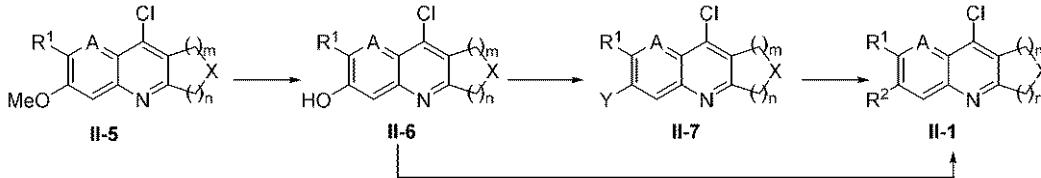
【0387】

式II-1のいくつかの化合物（式中、 A が CH または N であり； X は CH_2 または O であり； m, n は独立して1、2、3、または4であり； R^1 は、水素、シアノ、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピル）、アルキルアミノ（例えば、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、または $-\text{NHEt}$ ）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル）、アリーールオキシ（例えば、フェノキシ）、またはヘテロアリーールオキシ（例えば、ピリジノキシ、ピリミジノキシ、チアゾロキシ、またはピロロキシ）；および R^2 は、水素、シアノ、

アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、またはイソプロポキシ）、重水素化アルコキシ（例えば、 $-OC D_3$ 、 $-OCH_2CD_3$ 、または $-OC D_2CD_3$ ）、シクロアルコキシ（例えば、シクロプロポキシまたはシクロブトキシ）、アルキルアミノ（例えば、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、または $-NHEt$ ）、ハロアルキル（例えば、 $-CHF_2$ または $-CF_3$ ）、またはハロアルコキシ（例えば、 $-OCHF_2$ または $-OCF_3$ ）は、以下のスキーム4に示されているように製造することができる。

【化86】

スキーム4



$m, n, = 1, 2, 3$ または 4

式II-5の化合物を $AlCl_3$ と反応させるなど、当分野で周知の反応条件下で式II-5の化合物を脱メチル化することにより、式II-6のヒドロキシ化合物が得られる。式II-6の化合物は、適切な商業的に入手可能なハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリールとの反応により、式II-1 (R^2 = アリールオキシ（例えば、フェノキシ）またはヘテロアリールオキシ（例えば、ピリジノキシ、ピリミジノキシ、チアゾロキシ、またはピロロキシ））の化合物に変換できる。式II-6の化合物は、 KOH などの塩基の存在下でプロモ（ジフルオロ）メチルホスホン酸ジエチルとの反応により、式II-1 ($R^2 = OCHF_2$) の化合物に変換することもできる。式II-6の化合物は、適切な商業的に入手可能なハロゲン化アルキルによるアルキル化により、式II-1 (R^2 = アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、またはイソ-プロポキシ）またはシクロアルコキシ（例えば、シクロプロポキシまたはシクロブトキシ））の化合物に変換することもできる。式II-6のいくつかの化合物は、当分野でよく知られている条件下、適切な商業的に入手可能なハロゲン化アルキルによるアルキル化、あるいは適切な商業的に入手可能なアルコールとのMitsunobu反応により、式II-7 (R^2 = アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、またはイソ-プロポキシ）、重水素化アルコキシ（例えば $-OC D_3$ 、 $-OCH_2CD_3$ 、または $-OC D_2CD_3$ ）、またはシクロアルコキシ（例えば、シクロプロポキシまたはシクロブトキシ））に変換することができる。式II-6の化合物は、 $POCl_3$ 、または $POBr_3$ との反応により、式II-7 ($Y = Cl$ または Br) の化合物に、またはトリメチルアミンなどの塩基の存在下で Tf_2O と反応させることにより式II-7 ($Y = OTf$) の化合物に変換することもできる。式II-7のいくつかの化合物は、式II-1の化合物である。式II-7のいくつかの化合物は、例えば、ジシル化、アルキル化、アシル化、およびスルホニル化を含む、当分野で周知の方法によるY基の適切な化学変換によって式II-1の化合物に変換できる。式II-7のいくつかの化合物（例えば、 $Y = Br$ または OTf ）は、当分野で周知の方法、例えば、金属触媒水素化、または適切な商業的に入手可能な試薬との、Suzuki, Stille, Nigishi or Buchwald反応などの金属触媒カップリング反応を介したY基の適切な化学変換により、式II-1の化合物に変換することができる。式II-5の化合物は、スキーム2に示されるように、周知の方法を介して商業的に入手可能な材料から製造することができる。

【0388】

式II-1のいくつかの化合物（式中、AはNであり；Xは CH_2 またはOであり；*m*、*n*は独立して1、2、3、または4であり； R^1 は、水素、シアノ、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピル）、アルキルアミノ（例えば、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、または $-NHEt$

10

20

30

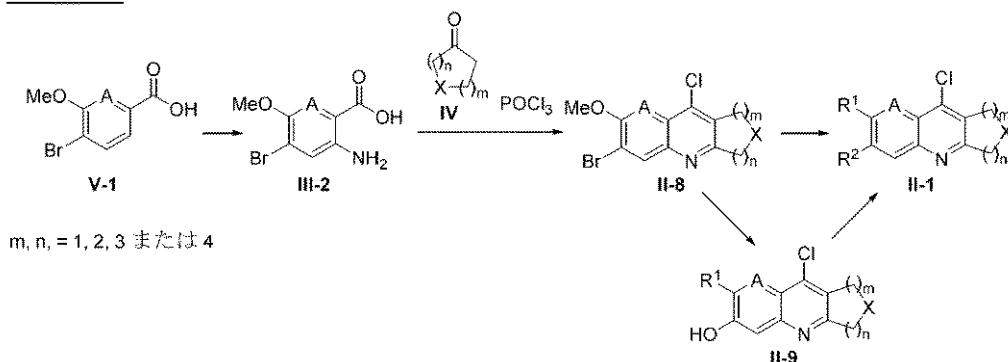
40

50

)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル)、アリアルオキシ(例えば、フェノキシ)、ヘテロアリアルオキシ(例えば、ピリジノキシ、ピリミジノキシ、チアゾロキシ、またはピロロキシ)、ハロアルコキシ(例えば、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ または $-\text{OCF}_3$)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ)、または重水素化アルコキシ(例えば、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CD}_3$ 、または $-\text{OCD}_2\text{CD}_3$)であり; R^2 は、水素、シアノ、ハロゲン(例えば、フルオロまたはクロロ)、アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、または*iso*-プロポキシ)、シクロアルコキシ(例えば、シクロプロポキシまたはシクロブトキシ)、アルキルアミノ(例えば、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、または $-\text{NHEt}$)、ハロアルコキシ(例えば、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ または $-\text{OCF}_3$)、ハロアルコキシ(例えば、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ または $-\text{OCF}_3$)である)は、以下のスキーム5に例示および記載されるように製造することができる。

【化87】

スキーム5



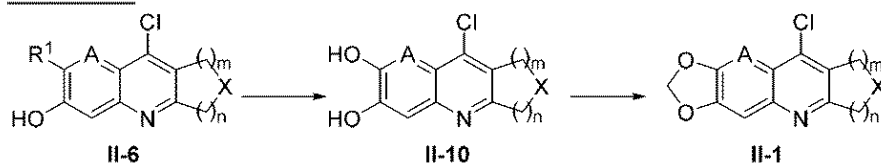
式V-1の化合物のニトロ化に続いて、 SnCl_2 での処理、または NH_4Cl の存在下での鉄での処理を含む、当分野で周知の方法による得られた生成物の還元により、式III-2のアミノ-カルボン酸化合物を得る。式III-2の化合物は、 POCl_3 の存在下で式IVの適切な環状ケトン化合物との反応により、式II-8の化合物に変換される。式II-8のいくつかの化合物は、式II-1の化合物である。式II-8のいくつかの化合物を、 $n\text{BuLi}$ の存在下で、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパン-2-イルオキシ)-1,3,2-ジオキサボロランと反応させ、得られた生成物を過酸化水素と反応させて、式II-9の化合物を得、その後、当分野でよく知られている化学変換(例えば、O-アルキル化または適当な試薬とのMitsunobu反応)により、式II-1の化合物($\text{R}^1 = \text{MeO}$; $\text{R}^2 = \text{アルコキシ}$ 、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、またはイソプロポキシ)を得る。式II-8のいくつかの化合物はまた、例えば、Suzuki, Stille, Nigishi and Buchwald反応などの当分野で周知の金属触媒カップリング反応により、式II-1の化合物に変換することができる。

【0389】

式II-1のいくつかの化合物(式中、AがCHであり; Xは CH_2 またはOであり; m, nは独立して1, 2, 3, または4であり; R^1 と R^2 は一緒になって $-\text{OCH}_2\text{O}-$ リンケージを形成する)は、以下のスキーム6に例示し記載するように製造することができる。

【化88】

スキーム6



式II-6($\text{R}^1 = \text{OMe}$)の化合物を BBr_3 で脱メチル化することにより、式II-10のジヒド

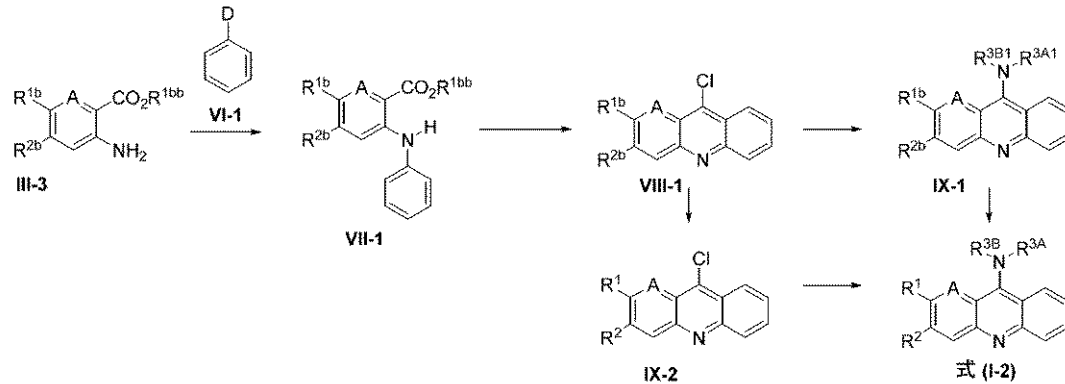
ロキシ化合物が得られ、これをCsFの存在下でジブロモエタンで処理し、式II - 1の化合物（AはCHであり；XはCH₂またはOであり；m、nは1、2、3、4のいずれかであり；R¹とR²は一緒になって - OCH₂O - リンケージを形成する）が得られる。

【0390】

本明細書で定義した、式（I - 2）の化合物などの本明細書に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩は、以下のスキーム7に例示および記載されるように製造することができる。

【化89】

スキーム7



式III - 3の化合物（式中、AがNまたはCHであり；R^{1bb}はH、アルキル（例えば、メチル、エチル）であり；R^{1b}は、水素、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、シアノ、アルキル（例えば、メチル、エチル、n - プロピル、またはイソプロピル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシまたはイソプロポキシ）、重水素化アルコキシ（例えば、- O C D₃、- O C H₂ C D₃、または- O C D₂ C D₃）、アルキルアミノ（例えば、- N H M e、- N M e₂、または- N H E t）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル）、アリーロキシ（例えば、フェノキシ）、またはヘテロアリーロキシ（例えば、ピリジノキシ、ピリミジノキシ、チアゾロキシ、またはピロロキシ）であり；R^{2b}は、水素、ハロゲン（例えば、フルオロまたはクロロ）、シアノ、アルキル（例えば、メチル、エチル、n - プロピル、またはイソプロピル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、またはイソプロポキシ）、シクロアルコキシ（例えば、シクロプロポキシまたはシクロブトキシ）、アルキルアミノ（例えば、- N H M e、- N M e₂、または- N H E t）、ハロアルキル（例えば、- C H F₂または- C F₃）、またはハロアルコキシ（例えば、- O C H F₂または- O C F₃）を、式VI - 1の適切なアリールまたはヘテロアリールハロゲン化合物（例えば、フェニルまたはナフチルハライド、または5 ~ 10員の窒素含有ヘテロアリールハライド）（D = C l、B rまたはI；）と、あるいは式VI - 1の適切なトリフルオロメタンスルホン酸アリールまたはヘテロアリール（例えば、フェニルまたはナフチルトリフラート、または5 ~ 10員の窒素含有ヘテロアリールトリフラート）（D = O T f）と、適当な条件（例えば、BrettPhos Pd G1、メチル t - ブチルエーテル付加物などの触媒を用いたBuchwaldカップリング条件）下で反応させて、式VII - 1の化合物を得る。式VII - 1のいくつかの化合物（R^{1bb} = H）は、P O C l₃との反応など、当分野で周知の方法によって式VIII - 1の化合物にさらに変換される。式VII - 1のいくつかの化合物（例えば、R^{1bb} = 本明細書中に記載のC₁ - C₆アルキル（メチルまたはエチルなど））は、酸化した後、P O C l₃で処理することにより式VIII - 1の化合物にさらに変換される。式VIII - 1のいくつかの化合物は、適切な商業的に入手可能なアミンH N R^{3B1} R^{3A1}、または対応するH C l塩と、BretwPhos Pd G1、メチル t - ブチルエーテル付加物等の触媒を用いてBuchwaldカップリング条件下でさらに反応させて、式IX - 1の化合物を得る。IX - 1のいくつかの化合物は、I - 2の式の化合物である。式IX - 1のいくつかの化合物は、当分野で周知の条件下、R^{1b}、および /

または R^{2b} 、および / または R^{3B} および / または R^{3A1} 基の適切な化学修飾を介して式 (I - 2) の化合物に変換される。式 V I I I - 1 のいくつかの化合物はまた、当分野で周知の適切な条件下、式 I X - 2 の化合物に変換され得る。式 I X - 2 の化合物は、適切な商業的に入手可能なアミン $HNR^{3B1}R^{3A1}$ 、または対応する HCl 塩と、周知の条件 (例えば、BrettPhos Pd G1、メチル *t* - ブチルエーテル付加物などの触媒を用いた Buchwaldカップリング条件) 下で反応させ、場合により当分野に周知の条件下、 R^{3B1} および / または R^{3A1} の化学的変換により、式 (I - 2) の化合物にさらに変換することができる。式 I I I - 3 のいくつかの化合物、例えば、2 - アミノ - 4, 5 - ジメトキシ安息香酸は、商業的に入手可能である。式 I I I - 3 のいくつかの化合物は、当分野で周知の条件で、商業的に入手可能な材料 (例えば、3, 4 - ジメトキシ安息香酸メチル、3, 4 - ジメトキシ安息香酸エチル) から容易に得られる。

10

【0391】

試験

本開示の化合物の $G9a$ 阻害活性は、以下の生物学的実施例 1 に記載されるインビトロアッセイを使用して試験することができる。

【0392】

投与および医薬組成物

一般に、本開示の化合物は、類似の有用性をもたらす薬剤について許容される投与様式のいずれかにより、治療有効量で投与される。本開示の化合物の治療有効量は、1日あたり被験者の体重 1 kg あたり約 $0.01 \sim 500\text{ mg}$ の範囲であり、これを単回または複数回用量で投与することができる。適切な投与量レベルは、1日あたり約 $0.1 \sim 250\text{ mg/kg}$ または1日あたり約 $0.5 \sim 100\text{ mg/kg}$ であってよい。適切な投与量レベルは、1日あたり約 $0.01 \sim 250\text{ mg/kg}$ 、1日あたり約 $0.05 \sim 100\text{ mg/kg}$ 、または1日あたり約 $0.1 \sim 50\text{ mg/kg}$ であってよい。この範囲内で、用量は、約 $0.05 \sim 0.5$ 、約 $0.5 \sim 5$ 、または約 $5 \sim 50\text{ mg/kg}$ / 日であり得る。経口投与の場合、組成物は、約 $1.0 \sim 1000$ ミリグラム、具体的には約 $1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900$ または 1000 ミリグラムの活性成分を含む錠剤の形態で提供され得る。本開示の化合物、すなわち活性成分の実際の量は、治療される疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、用いる化合物の効力、投与の経路と形態、その他の要因に依存する。

20

30

【0393】

一般に、本開示の化合物は、以下の経路：経口、全身 (例えば、経皮、鼻腔内または坐剤による)、または非経口 (例えば、筋肉内、静脈内または皮下) のいずれかによって医薬組成物として投与される。好ましい投与方法は、苦痛の程度に従って調整することができる便利な毎日の投薬計画を用いる経口である。組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、半固体、粉末、徐放性製剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤、エアロゾル、または他の任意の適切な組成物の形態をとることができる。

【0394】

処方の選択は、薬物の投与様式 (例えば、経口投与の場合、腸溶性コーティングまたは遅延放出錠剤を含む錠剤、丸剤またはカプセル剤の形態の製剤、丸剤またはカプセル剤が好ましい) および原薬のバイオアベイラビリティなどの様々な要因に依存する。最近、特に、表面積を増やすこと、すなわち粒子サイズを小さくすることによりバイオアベイラビリティを高めることができるという原則に基づいて、バイオアベイラビリティが低い薬物の医薬製剤が開発されている。例えば、米国特許第 $4,107,288$ 号は、活性物質が高分子の架橋マトリックスに担持されている、 $10 \sim 1,000\text{ nm}$ のサイズの粒子を有する医薬製剤を記載している。米国特許第 $5,145,684$ 号は、表面改質剤の存在下で原薬をナノ粒子 (平均粒子サイズ 400 nm) に粉碎し、次いで液体媒体に分散させて顕著に高いバイオアベイラビリティを示す医薬製剤が得られる医薬製剤の製造を記載している。

40

50

【 0 3 9 5 】

組成物は、通常、少なくとも 1 つの薬学的に許容される添加剤と組み合わせた本開示の化合物から構成される。許容される添加剤は非毒性であり、投与を助け、本開示の化合物の治療上の利益に悪影響を及ぼさない。このような添加剤は、固体、液体、半固体であり得、エアロゾル組成物の場合、当業者が利用可能なガス状の添加剤であり得る。

【 0 3 9 6 】

固体の医薬添加剤としては、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルクなどが挙げられる。液体および半固体の添加剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール、および石油、動物、植物または合成由来のものを含む様々な油、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などから選択され得る。好ましい液体の担体、特に注射可能な溶液用としては、水、生理食塩水、水性デキストロースおよびグリコールが挙げられる。

10

【 0 3 9 7 】

圧縮ガスを使用して、本開示の化合物をエアロゾル形態で分散させることができる。この目的に適した不活性ガスは、窒素、二酸化炭素などである。

【 0 3 9 8 】

他の適切な医薬品添加剤とその製剤は、E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20th ed., 2000)に記載されている。

20

【 0 3 9 9 】

製剤中の化合物のレベルは、当業者によって採用される全範囲内で変化し得る。典型的には、製剤は、重量パーセント (w t %) ベースで、製剤全体に対し、約 0 . 0 1 ~ 9 9 . 9 9 w t の本開示の化合物、残りは 1 以上の適切な医薬品添加剤を含有する。例えば、化合物は、約 1 ~ 8 0 重量 % のレベルで存在する。

【 0 4 0 0 】

本開示の化合物は、本開示の化合物または他の薬物が有用性を有する疾患または状態の治療において、1 以上の他の薬物と組み合わせて使用し得る。そのような他の薬物は、一般に使用される経路および量で、本開示の化合物と同時にまたは連続して投与することができる。本開示の化合物が 1 以上の他の薬物と同時に使用される場合、そのような他の薬物および本開示の化合物を含有する単位剤形の医薬組成物が好ましい。但し、併用療法は、本開示の化合物および 1 以上の他の薬物が、異なる重複するスケジュールで投与される療法も含み得る。1 以上の他の活性成分と組み合わせて使用される場合、本開示の化合物および他の活性成分は、それぞれが単独で使用される場合よりも低い用量で使用され得ることも企図される。

30

【 0 4 0 1 】

したがって、本開示の医薬組成物は、本開示の化合物に加えて、1 以上の他の薬物を含有するものも含む。

【 0 4 0 2 】

上記の組み合わせは、本開示の化合物と 1 つの他の薬物との組み合わせだけでなく、2 つ以上の他の活性薬物との組み合わせも含む。同様に、本開示の化合物は、本開示の化合物が有用である疾患または状態の予防、治療、制御、改善、またはリスクの低減に使用される他の薬物と組み合わせて使用されてもよい。そのような他の薬物は、それによって一般的に使用される経路および量で、したがって、本開示の化合物と同時にまたは連続して投与され得る。本開示の化合物を 1 以上の他の薬物と同時に使用する場合、本開示の化合物に加えてそのような他の薬物を含有する医薬組成物を使用することができる。したがって、本開示の医薬組成物は、本開示の化合物に加えて、1 以上の他の活性成分も含むものも含む。本開示の化合物の第 2 の活性成分に対する重量比は変動し得、各成分の有効用量に依存する。一般に、それぞれの有効量が使用される。

40

【 0 4 0 3 】

50

必要とする対象が癌を患っているか、または癌を患うリスクがある場合、対象は、本開示の化合物を1以上の他の抗癌剤および/または抗癌療法との任意の組み合わせで治療することができる。いくつかの実施形態では、抗癌療法は、手術および/または放射線療法であり得る。いくつかの実施形態では、抗癌剤の1以上はアポトーシス促進剤である。抗癌剤の例としては、次のいずれか挙げられるがこれらに限定されない：ゴシフォル、ゲナセンズ、ポリフェノールE、クロロフシン、全トランス型レチノイン酸（ATRA）、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）、5 - アザ - 2', - デオキシシチジン、全トランス型レチノイン酸、ドキソルビシン、ピンクリスチン、エトポシド、ゲムシタピン、イマチニブ（グリベックTM）、ゲルダナマイシン、17 - N - アリルアミノ - 17 - デメトキシゲルダナマイシン（17 - AAG）、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY 11 - 7082、PKC412、またはPD184352、微小管形成を増強および安定化することによって作用する、よく知られた抗がん剤であるタキソールTM（「パクリタキセル」とも呼ばれる）、およびドセタキセル（タキソテールTM）などの、パクリタキセル（タキソールTM）のアナログ。共通の構造的特徴として基本的なタキサン骨格を有する化合物は、安定化された微小管によりG2 - M期の細胞を停止する能力を有することも示され、本明細書に記載の化合物と組み合わせで癌を治療するために有用であり得る。

【0404】

本開示の化合物と組み合わせで使用するための抗癌剤のさらなる例としては、マイトジエン活性化プロテインキナーゼシグナル伝達の阻害剤、例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY - 142886、SB239063、SP600125、BAY 43 - 9006、ウォルトマンニン、またはLY294002；Syk阻害剤；抗体（例えば、リツキシサン）；フォレチニブ、カルボザンチニブ、クリゾチニブなどのMET阻害剤；スニチニブ、ソラフェニブ、レゴラフィニブ、レンバチニブ、パンドタニブ、カルボザンチニブ、アキシチニブなどのVEGFR阻害剤；アフアチニブ、ブリバニブ、カルボザチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネラチニブ、ラパチニブなどのEGFR阻害剤；XL147、XL765、BKM120（ブパリシブ）、GDC - 0941、BYL719、IPI145、BAY80 - 6946、BEX235（デクトリシブ）、CAL101（イデラリシブ）、GSK2636771、またはTG100 - 115などのPI3K阻害剤；ラパマイシン（シロリムス）、テムシロリムス、エベロリムス、XL388、XL765、AZD2013、PF04691502、PKI - 587、BEZ235、またはGDC0349などのMTOR阻害剤；AZD6244、トラメチニブ、PD184352、ピマセルチニブ、GDC - 0973、AZD8330などのMEK阻害剤；カーフィルゾミブ、MLN9708、デランゾミブ、ボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害剤が挙げられる。

【0405】

本開示の化合物と組み合わせで使用する他の抗癌剤としては、アドリアマイシン；ダクチノマイシン；ブレオマイシン；ピンブラスチン；シスプラチン；アシピシン；アクラルピシン；アコダゾール塩酸塩；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸ピサントレン；ビスナフィドジメシレート；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；プレキナールナトリウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベタイマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルピシン塩酸塩；カルゼレシン；セデフィンゴール；クロラムブシル；シロレマイシン；クラドリビン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダウノルビシン塩酸塩；デシタピン；ドキソルマブラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジコン；ドキソルビシン；ドキソルビシン塩酸塩；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンクエン酸塩；ドロモスタロンプロピオン酸塩；デュアゾマイシン；エダトレキサート；エフロルニチン塩酸塩；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エピルピシン塩酸塩；エルプロゾール；エソルピシン塩酸塩；エストラム

スチン；エストラムスチンリン酸ナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；エトポシドリン酸塩；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタピン；フォスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタピン；塩酸ゲムシタピン；ヒドロキシ尿素；イダルビシン塩酸塩；イホスファミド；イルモフォシン；インターロイキンⅠⅠ（組換え型インターロイキンⅠⅠ、またはR i l 2を含む）、インターフェロンアルファ - 2 a；インターフェロンアルファ - 2 b；インターフェロンアルファ - n 1；インターフェロンアルファ - n 3；インターフェロンベータ - 1 a；インターフェロンガンマ - 1 b；イブロプラチン；イリノテカン塩酸塩；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデバ；ミチンドマイド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリル；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスパー；ミトタン；ミトキサントロン塩酸塩；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマブラチン；オキシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；ペプロマイシン硫酸塩；ベルホスファミド；ビボプロマン；ビボスルファン；ビロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン；ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シントラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌール；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；トレミフェンクエン酸塩；酢酸トレストン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；トリメトレキセートグルクロネート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデバ；バブレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ピネピジン；硫酸ビグリシネート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ピノレルピン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；およびゾルピシン塩酸塩が挙げられる。

【 0 4 0 6 】

本開示の化合物と組み合わせて使用することができる他の抗癌剤としては、1, 2 5 ジヒドロキシビタミン D 3 の 2 0 - エピ - アナログ；5 - エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL - TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレプリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレライド；アナストロゾール；アンドログラフォライド；血管新生阻害剤；アンタゴニスト D；アンタゴニスト G；アンタレリクス；抗背側化形態形成タンパク質 - 1；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；抗腫瘍薬；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシス調節因子；アプリン酸；ara - CDP - DL - PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン 1；アキシナスタチン 2；アキシナスタチン 3；アザセトロン；アザトキシリン；アザチロシン；バツカチンⅠⅠⅠ誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR / ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体； - アレスチン；ベタクラマイシン B；ベツリン酸；Bfgf阻害剤；ピカルタミド；ピサントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテン A；ビゼレシン；プレフレート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチン C；カンプトテシン誘導体；カナリイボックスⅠⅠ - 2；カペシタピン；カルボキサミド - アミノ - トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；Ca

10

20

30

40

50

Rest M3 ; CARN 700 ; 軟骨由来阻害剤 ; カルゼレシン ; カゼインキナーゼ阻害剤 (ICO S) ; カスタノスペルミン ; セクロピン B ; セトロレリックス ; クロロキノキサリンスルホンアミド ; シカプロスト ; シス - ポルフィリン ; クラドリピン ; クロミフェンアナログ ; クロトリマゾール ; コリスマイシン A ; コリスマイシン B ; コンブレタスタチン A 4 ; コンブレタスタチンアナログ ; コナゲニン ; クランベシジン 816 ; クリスナトール ; クリプトフィシン 8 ; クリプトフィシン A 誘導体 ; キュラシン A ; シクロペンタントラキノン ; シクロプラタム ; シペマイシン ; シタラピンオクホスフェート ; 細胞溶解因子 ; サイトスタチン ; ダクリキシマブ ; デシタピン ; デヒドロジデムニン B ; デスロレリン ; デキサメタゾン ; デキシホスファミド ; デクスラゾキサソ ; デクスベラパミル ; ジアジコン ; ジデムニン B ; ジドックス ; ジエチルノルスペルミン ; ジヒドロ - 5 - アザシチジン ; 9 - ジオキサマイシン ; ジフェニルスピロムスチン ; ドコサノール ; ドラセトロン ; ドキシフルリジン ; ドロロキシフェン ; ドロナビノール ; デュオカルマイシン S A ; エブセレン ; エコムスチン ; エデルフォシン ; エドレコロマブ ; エフロミチン ; エレメン ; エミテフル ; エピルピシン ; エプリステリド ; エストラムスチンアナログ ; エストロゲンアゴニスト ; エストロゲンアンタゴニスト ; エタニダゾール ; リン酸エトボシド ; エキセメスタン ; ファドロゾール ; ファザラビン ; フェンレチニド ; フィルグラスチム ; フマステリド ; フラボピリドール ; フリーゼラスチン ; フルアステロン ; フルダラビン ; フルオロダウノルニシン塩酸塩 ; フォルフェニメクス ; ホルメスタン ; ホストリエシン ; フォテムスチン ; ガドリニウムテキサフィリン ; 硝酸ガリウム ; ガロシタピン ; ガニレリックス ; ゼラチナーゼ阻害剤 ; ゲムシタピン ; グルタチオン阻害剤 ; ヘプスルファム ; ヘレグリン ; ヘキサメチレンビスアセトアミド ; ヒペリシン ; イバンドロン酸 ; イダルピシン ; イドキシフェン ; イドラマントン ; イルモフォシン ; イロマスタット ; イミダゾアクリドン ; イミキモド ; 免疫刺激ペプチド ; インスリン様成長因子 - 1 受容体阻害剤 ; インターフェロンアゴニスト ; インターフェロン ; インターロイキン ; イオベンゲアン ; ヨードドキソルピシン ; イボメアノール ; 4 - イロブラクト ; イルソグラジン ; イソベンガゾール ; イソホモハリコンドリリン B ; イタセトロン ; ジャスプラキノリド ; カハラリド F ; ラメラリン - N トリアセテート ; ランレオチド ; レイナマイシン ; レノグラスチム ; レンチナン硫酸塩 ; レプトルスタチン ; レトロゾール ; 白血病抑制因子 ; 白血球アルファインターフェロン ; ロイプロリド + エストロゲン + プロゲステロン ; ロイプロレリン ; レバミゾール ; リアロゾール ; 線状ポリアミン類似体 ; 親油性二糖ペプチド ; 親油性白金化合物 ; リソクリナミド 7 ; ロバプラチン ; ロムブリシン ; ロメトレキソール ; ロニダミン ; ロソキサントロン ; ロバスタチン ; ロキソリピン ; ルルトテカン ; ルテチウムテキサフィリン ; リゾフィリン ; 溶解ペプチド ; マイタンシン ; マンノスタチン A ; マリマスタット ; マソプロコール ; マスピン ; マトリライシン阻害剤 ; マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤 ; メノガリル ; メルバロン ; メテリン ; メチオニナーゼ ; メトクロプラミド ; MIF 阻害剤 ; ミフェプリストン ; ミルテホシン ; ミリモスチム ; ミスマッチ二本鎖 RNA ; ミトグアゾン ; ミトラクトール ; マイトマイシンアナログ ; ミトナフィド ; ミトトキシ線維芽細胞増殖因子 - サポリン ; ミトキサントロン ; モファロテン ; モルグラモスチム ; モノクローナル抗体 ; ヒト絨毛性ゴナドトロピン ; モノホスホリルリピド A + ; ジエチルスチベストロール ; モピダモール ; 多剤耐性遺伝子阻害剤 ; マルチプル腫瘍抑制因子 1 ベース治療 ; マスタード抗癌剤 ; ミカペルオキシド B ; マイコバクテリウム細胞壁抽出物 ; ミリアボロン ; N - アセチルジナリン ; N - 置換ベンズアミド ; ナファレリン ; ナグレスチップ ; ナロキソン + ペンタゾシン ; ナパビン ; ナフテルピン ; ナルトグラスチム ; ネダプラチン ; ネモルピシン ; ネリドロ酸 ; 中性エンドペプチダーゼ ; ニルタミド ; ニサマイシン ; 一酸化窒素調節剤 ; 窒素酸化物抗酸化剤 ; ニトルリン ; O6 - ベンジルグアニン ; オクトレオチド ; オキセノン ; オリゴヌクレオチド ; オナプリストン ; オンダンセトロン ; オンダンセトロン ; オラシン ; 経口サイトカイン誘導剤 ; オルマプラチン ; オサテロン ; オキサリプラチン ; オキサウノマイシン ; パラウアミン ; パルミトイルリゾキシシン ; パミドロ酸 ; パナキシトリオール ; パノミフェン ; パラバクチン ; パゼリプチン ; ペガスパルガーゼ ; ペルデシン ; ペントサンポリ硫酸ナトリウム ; ペントスタチン ; ペントロゾール ; ペルフルプロ

10

20

30

40

50

ン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；ピロカルピン塩酸塩；ピラルピシン；ピリトレキシム；ブラセチンA；ブラセチンB；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビスアクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAベース免疫モジュレーター；プロテインキナーゼC阻害剤、ミクロアルガル；プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリンス；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート；rafアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；rasファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP阻害剤；脱メチル化レテルリプチン；レニウムRe 186エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；R₁₁レチナミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンB1；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi1模倣物；セムスチン；老化由来1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達モジュレーター；一本鎖抗原結合タンパク質；シゾフラン；ソブゾキサン；ボロカプチン酸ナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホシン酸；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンギスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン；超活性血管作動性腸管ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワイソソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオグライド；タウロムスチン；タザロテン；テコガラナトリウム；テガフル；テルラビリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモボルフィン；テモゾロミド；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリプラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチン模倣物；サイマルファシン；サイモポエチン受容体アンタゴニスト；サイモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオブルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トブセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメックス；泌尿生殖洞由来増殖阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベクターシステム、赤血球遺伝子治療；ベラレゾール；ベラミン；ベルジンス；ベルテボルフィン；ビノレルピン；ピンキサルチン；ピタキシシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；およびジノスタチンステイマラメルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0407】

本開示の化合物と組み合わせて使用することができる、さらなる他の抗癌剤としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、天然物、またはホルモン、例えば、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファンなど）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムシチンなど）、またはトリアゼン（デカルバジンなど）が挙げられる。代謝拮抗剤の例としては、葉酸アナログ（例えば、メトトレキサート）、ピリミジンアナログ（例えば、シタラビンなど）、またはプリンアナログ（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンなど）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0408】

本開示の化合物との組み合わせで有用な天然物の例としては、ピンカアルカロイド（例えば、ピンクリスチンなど）、エピポドフィロトキシシン（例えば、エトポシドなど）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシンなど）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼなど）、または生物学的応答修飾因子（例えば、インターフェロンアルファなど）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0409】

本開示の化合物と組み合わせて使用することができるアルキル化剤の例としては、ナイ

10

20

30

40

50

トロジェンマスタード（例えば、メクロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、など）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファンなど）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムシチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）、またはトリアゼン（デカルバジンなど）が挙げられるがこれらに限定されない。代謝拮抗剤の例としては、葉酸アナログ（例えば、メトトレキサートなど）、ピリミジンアナログ（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビンなど）、またはプリンアナログ（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンなど）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0410】

本開示の化合物の組み合わせで有用なホルモンおよびアンタゴニストの例としては、アドレノコルチコステロイド（例えば、プレドニゾンなど）、プロゲステロン（例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロールおよび酢酸メドロキシプロゲステロンなど）、エストロゲン（例えば、ジエチルスチルベストロールおよびエチニルエストラジオールなど）、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェンなど）、アンドロゲン（例えば、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロンなど）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミドなど）およびゴナドトロピン放出ホルモンアナログ（例えば、ロイプロリドなど）が挙げられるがこれらに限定されない。癌の治療または予防のための本明細書に記載の方法および組成物で使用する他の薬剤としては、白金配位錯体（例えば、シスプラチン、カルボプラチンなど）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロンなど）、置換尿素（例えば、ヒドロキシ尿素など）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジンなど）、副腎皮質抑制剤（例えば、ミトタン、アミノグルテチミドなど）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0411】

安定化された微小管により細胞をG2 - M期で停止させることによって作用し、不可逆的Btk阻害剤化合物と組み合わせて使用できる抗癌剤の例としては、以下の市販および開発中の医薬が挙げられるがこれらに限定されない：エルプロゾール（R-55104としても知られる）、ドラスタチン10（DLS-10およびNSC-376128としても知られる）、イセチオン酸ミボプリン（CI-980としても知られる）、ピンクリスチン、NSC-639829、ジスコデルモリド（NVP-XX-A-296としても知られる）、ABT-751（Abbott、E-7010としても知られる）、アルトリルチン（例えば、アルトリルチンAおよびアルトリルチンC）、スポンジスタチン（例えば、スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8、およびスポンジスタチン9）、塩酸セマドチン（LU-103793およびNSC-D-669356としても知られる）、エポチロン（例えば、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC（デスオキシエポチロンAまたはdEpoAとしても知られる）、エポチロンD（KOS-862、dEpoBおよびデスオキシエポチロンBとも称される）、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンB N-オキシド、エポチロンA N-オキシド、16-アザ-エポチロンB、21-アミノエポチロンB（BMS-310705としても知られる）、21-ヒドロキシエポチロンD（デスオキシエポチロンFおよびdEpoFとしても知られる）、26-フルオロエポチロン）、アウリスタチンPE（NSC-654663としても知られる）、ソブリドチン（TZT-1027としても知られる）、LS-4559-P（Pharmacia、LS-4577としても知られる）、LS-4578（Pharmacia、LS-477-Pとしても知られる）、LS-4477（Pharmacia）、LS-4559（Pharmacia）、RPR-112378（Aventis）、硫酸ピンクリスチン、DZ-3358（Daiichi）、FR-182877（Fujisawa、WS-9885Bとしても知られる）、GS-164（Takeda）、GS-198（Takeda）、KAR-2（Hungarian Academy of Sciences）、BSF-223651（BASF、ILX-651およびLU-223651としても知られる）、SAH-49960（Lilly / Novartis）、SDZ-268970（Lilly / Novartis）、AM-97（Armad / Kyowa Hakko）、AM-132（Armad）、AM-138（Armad / Kyowa Hakko）、IDN-5005（Indena）、Cryptophycin 52（LY-355703としても知られる）、AC-7739（Ajinomoto、AVE-8063AおよびCS-39、

10

20

30

40

50

HCIとしても知られる)、AC-7700 (Ajinomoto、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCIおよびRPR-258062Aとしても知られる)、ピチレブアミド、ツブリシンA、カナデンソール、センタウレイジン (NSC-106969としても知られる)、T-138067 (Tularik、T-67、TL-138067およびTI-138067としても知られる)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute、DDE-261およびWHI-261としても知られる)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、Oncocidin A1 (BTO-956およびDIMEとしても知られる)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、フィジアノリドB、ラウリマリド、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute、SPIKET-Pとしても知られる)、3-IAABU (Cytoskeleton / Mt. Sinai School of Medicine、MF-569としても知られる)、ナルコシン (NSC-5366としても知られる)、ナスカピン、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、ヘミアステルリン、3-BAABU (Cytoskeleton / Mt. Sinai School of Medicine、MF-191としても知られる)、TMPN (Arizona State University)、アセチルアセトン酸バナドセン、T-138026 (Tularik)、モンサトロール、イナノシン (NSC-698666としても知られる)、3-IAABE (Cytoskeleton / Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik、T-900607としても知られる)、RPR-115781 (Aventis)、エロイテロピン (例えば、デスメチルエロイテロピン、デサエチルエロイテロピン、イソエロイテロピンA、およびZ-エロイテロピン)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリ
ンB、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、ジアゾナミドA、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、タッカロノリドA、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、ジオゾスタチン、(-)-フェニルアヒスチン (NSCL-96F037としても知られる)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、Myoseverin B、D-43411 (Zentaris、D-81862としても知られる)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (SPA-110としても知られる、トリフルオロ酢酸塩) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、レスベラスタチンホスフェートナトリウム、BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes)、およびSSR-250411 (Sanofi)。

【実施例】

【0412】

実施例

式(I)の化合物(実施例)および中間体(参考例)の以下の製造は、当業者が本開示をより明確に理解し実施することを可能にするために記載される。それらは、本開示の範囲を限定するものと見なされるべきではなく、単にその例示および代表例とされるべきものである。

【0413】

記載した実施例の合成のために調製した共通の中間体を以下のTable Aに示す。

10

20

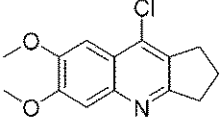
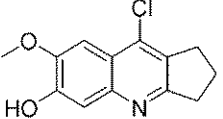
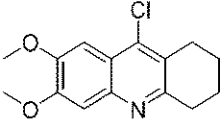
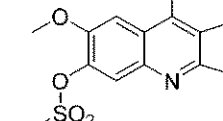
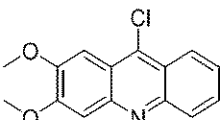
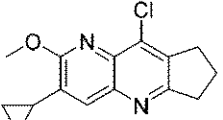
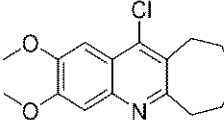
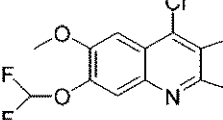
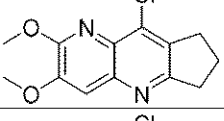
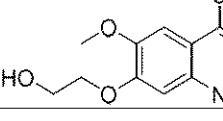
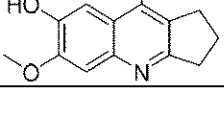
30

40

50

【表 7 4】

Table A

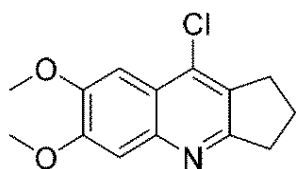
中間体 No.	構造	中間体 No.	構造
1		1-b	
2		6	
3		7	
4		8	
5		9	
1-a			

【0414】

参考例 1

9 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノロン (中
間体 1)

【化 9 0】



3 L 容の4つ口丸底フラスコに - 2 - アミノ - 4 , 5 - ジメトキシ安息香酸 (80 g、40
5.70 mmol、1当量)、POCl₃ (2.5L) およびシクロペンタノン (37.8 g、449.38 m
mol、1.10当量) を入れた。溶液を 110 で 16 時間撹拌した。減圧下で揮発性物質を
除去した後、残留物を氷 / 水 (1 . 0 L) で処理し、1N NaOH (水溶液) で pH = 7 ~
8 に塩基性化し、CH₂Cl₂ / メタノール (MeOH) (V / V = 10 / 1、5 x 1.0L) の混合溶
液で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル
(EtOAc) / 石油エーテル (1 : 1) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィー
によって精製して、標題化合物を白色の固体として得た (25 . 7 g、24 %)。LCMS
(ES) [M+1]⁺m / z 264.0.

【0415】

参考例 2

9 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアクリジン (中間体 2)

10

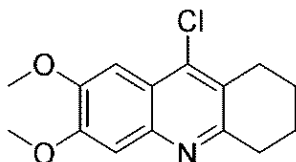
20

30

40

50

【化 9 1】



標題化合物は、中間体 1（参考例 1）について記載したのと同様の合成方法に従って - 2 - アミノ - 4 , 5 - ジメトキシ安息香酸およびシクロヘキサノンから製造した。LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 278.1.

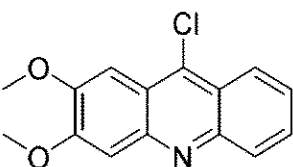
10

【 0 4 1 6】

参考例 3

9 - クロロ - 2 , 3 - ジメトキシアクリジン（中間体 3）

【化 9 2】



20

工程 1

メチル 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - ニトロベンゾエート（10.0 g、41.46 mmol、1当量）の MeOH（200 mL）溶液に、10% Pd / C（50% 水加湿、2.0 g）を添加した。混合物を脱気し、水素ガスで 3 回パージした。混合物を H₂雰囲気下、室温（rt）で 16 時間撹拌した。固体をセライトのパッドを通して濾別した。濾液を減圧下で濃縮して、メチル 2 - アミノ - 4 , 5 - ジメトキシベンゾエートを黄色の固体として得た（7.6 g、87%）。LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 212.2.

【 0 4 1 7】

工程 2

500 mL 容の丸底フラスコに、メチル 2 - アミノ - 4 , 5 - ジメトキシベンゾエート（7.5 g、35.51 mmol、1当量）、ヨードベンゼン（8.7 g、42.65 mmol、1.20 当量）、1,4 - ジオキサン（150 mL）、Cs₂CO₃（23.2 g、71.20 mmol、2 当量）、XantPhos（2.1 g、3.63 mmol、0.10 当量）および Pd₂（dba）₃（1.8 g、1.97 mmol、0.05 当量）を入れた。混合物を 100 で 16 時間、N₂ 下で撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキを EtOAc（2 x 100 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc / ヘキサントロレウム（1 : 2）を使用したシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製して、メチル 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - （フェニルアミノ）ベンゾエートを淡黄色の固体として得た（4.55 g、45%）。

30

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 288.1.

【 0 4 1 8】

40

工程 3

100 mL 容の丸底フラスコにメチル 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - （フェニルアミノ）ベンゾエート（4.5 g、15.66 mmol、1 当量）、MeOH（40 mL）、水（10 mL）、NaOH（1.3 g、31.32 mmol、2 当量）を入れた。溶液を 80 で 4 時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮した。残留物に水（20 mL）を加え、HCl（1 mol / L）で酸性化した（pH 約 4）。混合物を EtOAc（3 x 30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧乾燥して、4 , 5 - ジメトキシ - 2 - （フェニルアミノ）安息香酸を淡黄色の固体として得た（3.58 g、84%）。

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 274.2.

【 0 4 1 9】

50

工程 4

100 mL容の丸底フラスコに、4, 5 - ジメトキシ - 2 - (フェニルアミノ) 安息香酸 (2.0 g、7.32 mmol、1当量) およびPOCl₃ (40 mL) の溶液を入れた。溶液を110で16時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、氷水 (50 mL) を加え、10% NaHCO₃ (水溶液) でpH 7 ~ 8に塩基性化し、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、残留物を、溶離液としてEtOAc / ヘキサン (1 : 1) を使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た (1.54 g、77%)。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 274.1.

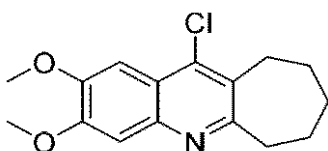
【0420】

10

参考例 4

11 - クロロ - 2, 3 - ジメトキシ - 6 H, 7 H, 8 H, 9 H, 10 H - シクロヘプタ [b] キノロン (中間体 4)

【化93】



最終粗製物を、溶離液としてEtOAc / ヘキサン (1 : 1) を用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製したことを除き、標題化合物を、中間体 1 (参考例 1) に記載されていると同様の合成方法に従って - 2 - アミノ - 4, 5 - ジメトキシ安息香酸およびシクロヘプタンノンから製造し、黄色の固体として標題化合物 1.7 g (21%) を得た。LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 292.0.

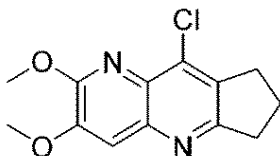
【0421】

20

参考例 5

9 - クロロ - 2, 3 - ジメトキシ - 6 H, 7 H, 8 H - シクロペンタ [b] 1, 5 - ナフチリジン (中間体 5)

【化94】



30

工程 1

氷浴にて、5 - ブロモ - 6 - メトキシピリジン - 2 - カルボン酸 (500 mg、2.15 mmol、1当量) の硫酸 (10 mL) 溶液に、HNO₃ (5 mL) を滴下した。溶液を60で16時間撹拌した。室温に冷却した後、溶液を氷 / 水 (20 mL) に注いだ。固体を濾過により集め、3 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - メトキシピリジン - 2 - カルボン酸を淡黄色の固体として得た (260 mg、44%)。

LCMS (ES) [M-1]⁻m/z 275.0.

【0422】

40

工程 2

EtOH (25 mL) および水 (25 mL) 中の 5 - ブロモ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - カルボン酸 (2.6 g、9.39 mmol、1当量) に、NH₄Cl (1.49 g、28.17 mmol、3当量) およびFe (ダスト) (2.63 g、46.95 mmol、5当量) を加えた。混合物を70で3時間撹拌した。混合物を2.0N NaOH (水溶液) でpH約10に塩基性化した。沈殿物を濾過した。フィルターケーキをMeOH / H₂O (V / V = 1 / 1、2 x 50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をDMF (20 mL) に再溶解し、ろ過し、逆相分取HPLC (Prep - C18、20 - 45 μM、120 g、Tianjin Bonna - Agela Technologies ;

50

グラジェント溶出：7分間で水中MeCN0%から5%、4分間で100% MeCNから100% MeCN（両溶媒に0.05%FAを含む）により、3 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - メトキシピリジン - 2 - カルボン酸を淡黄色の固体として得た（1.0 g、43%）。

LCMS (ES) [M - 1]⁻m/z 245.0.

【0423】

工程3

3 - アミノ - 5 - ブロモ - 6 - メトキシピリジン - 2 - カルボン酸（1.0 g、4.05 mmol、1当量）のPOCl₃（30 mL）溶液に、シクロペンタノン（680 mg、8.10 mmol、2当量）を添加した。溶液を90℃で16時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物にCH₂Cl₂（25 mL）を加え、混合物を氷/水（100 mL）にゆっくりと滴下した。次いで、混合物を2.0N NaOH（水溶液）でpH = 10に塩基性化し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてEtOAc/ヘキサン（1/2）を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - ブロモ - 9 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 H, 7 H, 8 H - シクロペンタ[b]1, 5 - ナフチリジン（700 mg、55%）を淡黄色の固体として得た（700 mg、55%）。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 315.1.

【0424】

工程4

3 - ブロモ - 9 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 H, 7 H, 8 H - シクロペンタ[b]1, 5 - ナフチリジン（700 mg、2.23 mmol、1当量）および4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (プロパン - 2 - イルオキシ) - 1, 3 - ジオキサボロラン（1.24 g、6.69 mmol、3当量）の乾燥THF（15 mL）中の溶液へ、-78℃にてN₂雰囲気下nBuLi（2.7 mL、2.5 M（ヘキサン中）、6.69 mmol、3当量）を滴下した。溶液を-78℃で1時間撹拌した後、H₂O（2 mL）、H₂O₂（30%水溶液、2 mL）でクエンチした。混合物を室温でさらに1時間撹拌した。溶液に飽和Na₂SO₃水溶液（30 mL）を加え、混合物を室温で30分間撹拌した。粗製の混合物をEtOAc（5 × 50 mL）で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残留物を、溶離液としてEtOAc/ヘキサン（2/1）を使用するシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し、9 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 H, 7 H, 8 H - シクロペンタ[b]1, 5 - ナフチリジン - 3 - オールを淡黄色の固体として得た（301 mg、54%）。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 251.2.

【0425】

工程5

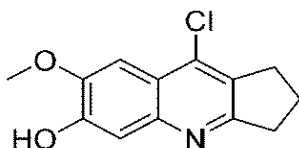
9 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 H, 7 H, 8 H - シクロペンタ[b]1, 5 - ナフチリジン - 3 - オール（301 mg、3.99 mmol、1.2当量）のMeCN（10 mL）溶液にK₂CO₃（490 mg、3.02 mmol、3当量）およびMeI（256 mg、1.8 mmol、1.50当量）を添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離液としてEtOAc/ヘキサン（2:1）を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、204 mg（65%）の標題化合物を灰白色の固体として得た。LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 265.0.

【0426】

参考例6

9 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H, 2 H, 3 H - シクロペンタ[b]キノリン - 6 - オール（中間体1 - b）

【化95】



10

20

30

40

50

工程 1

2 L 容の4口丸底フラスコに9 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノロン (中間体 1) (31.6 g、0.12 mol、1当量)、CH₂Cl₂ (1.0 L)、続いてAlCl₃ (47.88 g、0.36 mol 3当量) を入れた。溶液を40 °C で16時間撹拌した。この反応を同じ規模で4回繰り返した。反応混合物を合せ、氷 / 水 (2.0 L) で処理し、NaOH水溶液 (1.0 N) でpH 7 ~ 8 に塩基性化した。混合物を合わせ、精製せずに次の工程で直接使用した。

【 0 4 2 7 】

工程 2

上記の混合物に、CH₂Cl₂ (2.0 L)、Boc₂O (314 g、1.44 mol、3当量) および4 - ジメチルアミノピリジン (6.1 g、0.05 mol、0.10当量) を加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。有機層を分離した。水層をCH₂Cl₂ / MeOH (V / V = 10 / 1、3.0 L) の混合溶液で3回逆抽出した。すべての有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥した。減圧下で有機溶媒を除去した後、残留物を、溶離液としてEtOAc / ヘキサン (5 : 1 から 1 : 1) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル9 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] キノリン - 6 - イル炭酸塩 (48 g、20 %)、LCMS (ES) [M + 1] ⁺m / z 350.1を白色の固体として; およびtert - ブチル9 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] キノリン - 7 - イルカーボネート (50 g、21 %) LCMS (ES) [M + 1] ⁺m / z 350.1を白色の固体として得た。

【 0 4 2 8 】

工程 3

CH₂Cl₂ (500 mL) 中のtert - ブチル9 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] キノリン - 6 - イルカーボネート (48.0 g、0.14 mol、1当量) の室温の溶液に1 , 4 - ジオキサン (175 mL) の飽和HCl溶液を滴下した。溶液を室温で16時間撹拌した。減圧下で揮発性物質を除去した後、残留物をEtOAc (2 × 200 mL) でトリチュレートして、標題化合物を明褐色の固体として得た (25 . 26 g、74 %)。

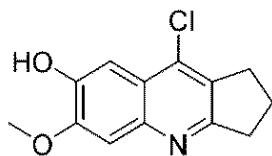
LCMS (ES) [M + 1] ⁺m / z 250.0.

【 0 4 2 9 】

参考例 7

9 - クロロ - 6 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 7 - オール (中間体 1 - a)

【 化 9 6 】



CH₂Cl₂ (20 mL) 中のtert - ブチル9 - クロロ - 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - シクロペンタ [b] キノリン - 7 - イルカーボネートの溶液 (参考文献 6、工程 2) (1.2 g、3.43 mmol、1当量) に1 , 4 - ジオキサン (10 mL) 飽和HCl (ガス) 中の飽和HCl溶液を滴下した。溶液を室温で16時間撹拌した。減圧下で揮発性有機物質を除去した後、残留物をEtOAc (2 × 10 mL) でトリチュレートして、標題化合物を灰白色の固体として得た (769 . 1 mg、90 %)。LCMS (ES) [M + 1] ⁺m / z 250.0.

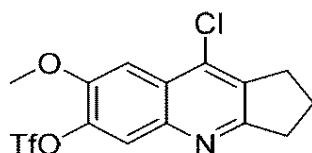
【 0 4 3 0 】

参考例 8

9 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 6 - イル - トリフルオロメタンスルホネート

(中間体 6)

【化 9 7】



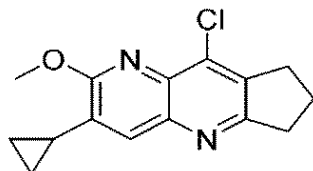
氷浴中の、 CH_2Cl_2 (7 mL) および Et_3N (3 mL) 中の 9 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 6 - オール (中間体 1 - b、参考例 6) (450 mg ; 1.80 mmol ; 1当量) に、 N_2 雰囲気下、トリフルオロエタンスルホンニルトリ
フルオロエタンスルホン酸塩 (762.71 mg ; 2.70 mmol ; 1.50当量) を滴下した。混合
物を氷浴で室温に温め、室温で 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、溶
離液として 0 - 5 % MeOH / CH_2Cl_2 を使用するシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグ
ラフィーで精製し、灰白色の固体として得た (350 mg、51 %)、LCMS (ES) [M+1]
 $^+m/z$ 382.1.

【 0 4 3 1 】

参考例 9

9 - クロロ - 3 - シクロプロピル - 2 - メトキシ - 6 H , 7 H , 8 H - シクロペンタ [b] 1 , 5 - ナフチリジン (中間体 7)

【化 9 8】



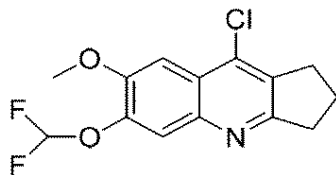
トルエン (1.5 mL) 中の 9 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ
[b] キノリン - 6 - イルトリフルオロメタンスルホン酸 (中間体 6)、シクロプロピル
ボロン酸 (13.50 mg ; 0.16 mmol ; 1.20当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10.70
mg ; 0.01 mmol ; 0.10当量) および K_2CO_3 (54.22 mg ; 0.39 mmol ; 3当量) と水 (
0.2 mL) の混合物を N_2 下で 2 分間パージした。反応容器を密閉し、混合物を 80
で 9
0 分間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、 EtOAc で 3 回抽出した。合わせた
有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、溶離剤として 0 - 100 % EtOAc / ヘキサンを用い
たシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色の固形
物 (22mg、62 %)。LCMS (ES) [M+1] $^+m/z$ 274.0.

【 0 4 3 2 】

参考例 10

9 - クロロ - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペ
ンタ [b] キノロン (中間体 8)

【化 9 9】



氷浴中、 MeCN (2 mL) および水 (2 mL) 中の 9 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H , 2
H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 6 - オール (中間体 1 - b) (491 mg ; 1.97
mmol ; 1当量) および KOH (3309.81 mg ; 58.99 mmol ; 30当量) に、プロモ (ジフ
ルオロ) メチルホスホン酸ジエチル (2 * 100.2 mg ; 7.87 mmol ; 4当量) を加えた。

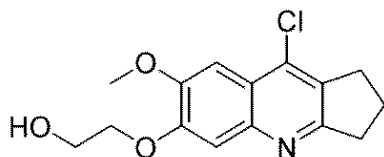
5分後、混合物を氷浴から取り外し、室温で60分間攪拌した後50℃で60分間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層を合わせた。減圧下で揮発性有機物質を除去した後、残留物を0-50%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た(385 mg、65%)。LCMS(ES) [M+1]⁺m/z 300.1.

【0433】

参考例11

2-(9-クロロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル)オキシ)エタン-1-オール(中間体9)

【化100】



トルエン(1.0 mL)中の9-クロロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-オール(中間体1-b)(315 mg; 1.26 mmol; 1当量)の溶液を入れたバイアルに(トリブチルホスホラニリデン)アセトニトリル(761.20 mg; 3.15 mmol; 2.50当量)のトルエン(0.4 mL)溶液を加えた。ほとんどの溶媒を吹き飛ばすためにN₂を使用しながら、混合物を130℃で15分間攪拌した。残留物に、トルエン(0.8 mL)中のエタン-1,2-ジオール(1174.53 mg; 18.92 mmol; 15当量)を加えた。N₂を使用してほとんどの溶媒を吹き飛ばしつつ、混合物を130℃で30分間攪拌した。バイアルを室温に冷却し、残留物を、溶離液として0-100%EtOAc/ヘキサンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-(9-クロロ-7-メトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-6-イル)オキシ)エタン-1-オールを得た(354 mg、96%)。

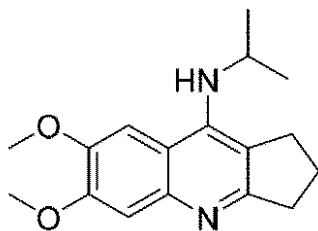
LCMS(ES) [M+1]⁺m/z 294.2.

【0434】

実施例1

6,7-ジメトキシ-N-(プロパン-2-イル)-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミンホルメート

【化101】



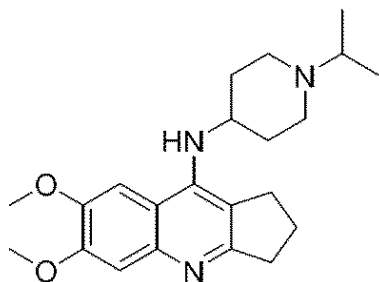
中間体1(200 mg、0.76 mmol、1当量)、トルエン(5 mL)、プロパン-2-アミン(448 mg、7.60 mmol、10当量)、t-BuONa(146 mg、1.52 mmol、2当量)にクロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)(BrettPhos Pd G1、メチルト-ブチルエーテル付加物)(34 mg、0.04 mmol、0.05当量を加えた)。混合物をN₂下で5分間パージし、N₂下90℃で2時間攪拌し、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をDMF(5 mL)に溶解し、溶液を濾過し、逆相分取HPLC(Prep-C18、5 μM SunFireカラム、19×150 mm、Waters、6分間で水中21%MeCNから水中36%MeCNのグラジエント溶出(両溶媒に0.1%FAを含むにより)、白色の固体として標題の化合物を得た(71.8 mg、28%)。LCMS(ES) [M-FA+1]⁺m/z 287.2.

【 0 4 3 5 】

実施例 2

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン ; ビス (ギ酸)

【 化 1 0 2 】



10

20mLのマイクロ波反応バイアル中の 1 , 4 - ジオキサン (6ml) 中の中間体 1 (200 mg、0.75mmol) の混合物を、Arガスで5分間パージした。混合物に、 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - アミン (130 mg、1.15 mmol)、クロロ [2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 3 , 6 - ジメトキシ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル] [2 - (2 - アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) (BrettPhos Pd G1、メチルト - プチルエーテル付加物、60 mg)、続いて^tBuONa (293 mg、3.03 mmol) を加えた。反応バイアルを密封し、マイクロ波リアクターに115 °Cで45分間かけた。混合物を室温に冷却し、水で処理し、10% MeOH / CH₂Cl₂で3回抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をDMSOに再溶解し、ろ過し、逆相分取HPLC (Prep - C18、5 μM SunFireカラム、19×150 mm、Waters ; 6分間で水中5% MeCNから水中25% MeCNへのグラジエント溶出 (両溶媒に0.1%のFAを含む)) により、灰白色の固体として標題の化合物を得た。LCMS (ES) [M - 2FA+1] ⁺m/z 370.4.

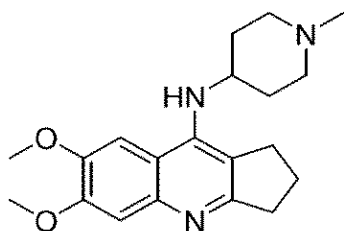
20

【 0 4 3 6 】

実施例 3

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - メチルピペリジン - 4 - アミン · 2 HCl

【 化 1 0 3 】



30

10mLのマイクロ波反応バイアル中の 1 , 4 - ジオキサン (2ml) 中の中間体 1 (80mg、0.3mmol) の混合物を、Arガスで5分間パージした。混合物に、 1 - メチル - 4 - ピペリジン (52 mg、0.46 mmol)、クロロ [2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 3 , 6 - ジメトキシ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル] [2 - (2 - アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) (BrettPhos Pd G1、メチルト - プチルエーテル付加物、24 mg)、続いて^tBuONa (117 mg、1.21 mmol) を加えた。反応バイアルを密封し、マイクロ波リアクターに115 °Cで45分間かけた。混合物を室温に冷却し、水およびアセトニトリルで希釈し、セライトの小さなパッドを通して濾過した。溶液を逆相分取HPLC (Waters XSelect CSH C18カラム、13分かけて水中10% MeCNから水中40% MeCNへの勾配溶離 (両溶媒は0.1% HClを含む) で精製して、標題化合物を灰白色の固体として得た (95 mg、75%)。LCMS (ES) [M - 2HCl+1] ⁺m/z 342.4.

40

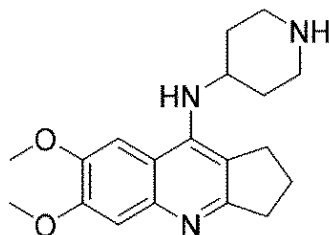
【 0 4 3 7 】

実施例 4

50

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } ピペリジン - 4 - アミン ; ビス (ギ酸)

【化 1 0 4】



10

工程 1

マイクロ波反応バイアル中の 1 , 4 - ジオキサン (6 ml) 中の中間体 1 (320 mg、1.2 mmol) の混合物を、Arガスで5分間パージした。混合物に、tert - ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (320 mg、1.6 mmol)、クロロ [2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 3 , 6 - ジメトキシ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル] [2 - (2 - アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) (BrettPhos Pd G1、メチル t - ブチルエーテル付加物、96 mg)、続いて^tBuONa (468 mg、4.85 mmol) を加えた。反応バイアルを密封し、マイクロ波リアクターに115 で45分間かけた。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、10 % MeOH / CH₂Cl₂で3回抽出した。有機層を合わせた。減圧下で有機溶媒を除去した後、残留物を、溶離液として0 - 10 % MeOH / CH₂Cl₂を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル 4 - ({ 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを白色の固体として得た (390 mg、77 %)。

20

【 0 4 3 8】

工程 2

白色の固体 (190 mg、0.44 mmol) としてtert - ブチル 4 - ({ 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートのCH₂Cl₂ (5 mL) 中の室温の溶液にトリフルオロ酢酸 (TFA、2 mL) を加えた。混合物を45 で30分間攪拌した。減圧下で揮発性有機物質を除去した後、残留物をDMFに再溶解し、逆相分取HPLC (Prep - C18、5 μ M XBridgeカラム、19 × 150 mm、Waters;6分間で水中11 % MeCNから水中39 %のMeCNへのグラジエント溶出 (両溶媒に0.1 %のFAを含む)) により、標題の化合物を灰白色の固体として得た (120.8、75 %)。LCMS (ES) [M - 2FA+1] ⁺m / z 328.2。

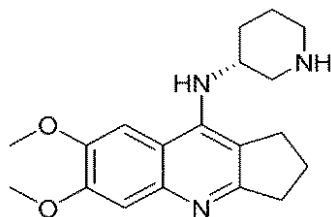
30

【 0 4 3 9】

実施例 5

(3 R) - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } ピペリジン - 3 - アミン ・ 2 HCl

【化 1 0 5】



40

工程 1

1 , 4 - ジオキサン (4 mL) 中の中間体 1 (300 mg ; 1.14 mmol ; 1当量) の室温の溶液に、tert - ブチル (3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (341.75 mg ; 1.71 mmol ; 1.50当量) およびクロロ [2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 3 , 6 - ジメトキシ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル] [2 - (2 50

- アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) (BrettPhos Pd G1、メチル *t*-ブチルエーテル付加物、45.44 mg)、続いて^tBuONa (218.65 mg; 2.28 mmol; 2当量)を加えた。混合物をN₂下で5分間バージし、125℃で25分間撹拌した。混合物を室温に冷却し、MeCNで希釈し、不溶性成分を濾別した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLC (Waters XSelect CSH C18カラム、水中の5% MeCNから水中の95% MeCNへの13分間のグラジエント溶出 (両溶媒は0.1% HClを含む)) により、*tert*-ブチル (R)-3-((6, 7-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*b*]キノリン-9-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートとHCl塩の形態で溶解灰白色の固体として得た。

【0440】

10

工程 2

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の *tert*-ブチル (R)-3-((6, 7-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*b*]キノリン-9-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートHCl塩の上記の溶液にTFA (2 mL)を加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取HPLC (Waters XSelect CSH C18カラム、水中5% MeCNから水中40% MeCNへの13分間のグラジエント溶出、両溶媒は0.1% HClを含む)) により、標題化合物を白色の固体として得た (344 mg、75%)。LCMS (ES) [M - 2HCl + 1]⁺m/z 328.3。

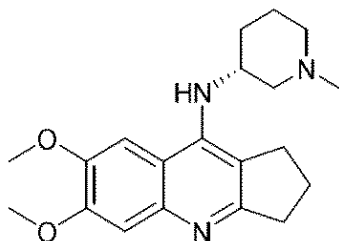
【0441】

20

実施例 6

(3*R*)-N-{6, 7-ジメトキシ-1*H*, 2*H*, 3*H*-シクロペンタ[*b*]キノリン-9-イル}-1-メチルピペリジン-3-アミン・2HCl

【化106】



30

MeOH (2 mL) 中の (3*R*)-N-{6, 7-ジメトキシ-1*H*, 2*H*, 3*H*-シクロペンタ[*b*]キノリン-9-イル}ピペリジン-3-アミン・2HCl (実施例 5) (0.20 g; 0.61 mmol; 1当量) およびホルムアルデヒド (0.18 mL; 2.44 mmol; 4当量) の室温の溶液を室温で10分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.12 g; 1.83 mmol; 3当量) を加えた。混合物を室温で15時間撹拌した後、粗製の溶液を減圧下で濃縮した。残留物を水およびMeCNで希釈し、精製分取HPLC (Waters XSelect CSH C18カラム、水中5% MeCNから水中95% MeCNへの13分間のグラジエント溶出 (両溶媒に0.1% HClを含む)) により、標題化合物を白色の固体として得た (93 mg、45%)。LCMS (ES) [M - 2HCl + 1]⁺m/z 342.2。

【0442】

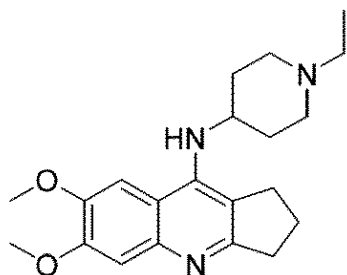
40

実施例 7

N-{6, 7-ジメトキシ-1*H*, 2*H*, 3*H*-シクロペンタ[*b*]キノリン-9-イル}-1-エチルピペリジン-4-アミン・2HCl

50

【化 1 0 7】



標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに 1 - エチル - 4 - ピペリジンを使用したことを除き、実施例 3 に記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標記化合物を灰白色の固体として得られた。LCMS (ES) [M - 2HCl + 1]⁺m/z 356.3.

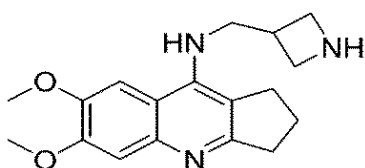
10

【0 4 4 3】

実施例 8

N - [(アゼチジン - 3 - イル) メチル] - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - アミン・2 H C l

【化 1 0 8】



20

標題化合物は、tert - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに tert - ブチル 3 - (アミノメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを用いたことを除き、実施例 5 に記載したのと同様の 2 工程の合成法に従って中間体 1 から製造した。標記化合物を灰白色の固体として得た。LCMS (ES) [M - 2HCl + 1]⁺m/z 314.2.

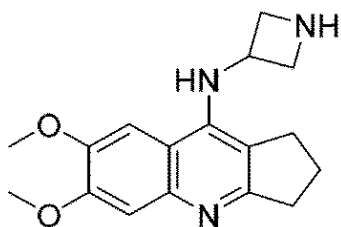
【0 4 4 4】

実施例 9

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アゼチジン - 3 - アミン・2 H C l

30

【化 1 0 9】



標題化合物は、tert - ブチル 3 - アミノ - 1 - アゼチジンカルボキシレートの代わりに tert - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用したことを除き、実施例 5 について記載したのと同様の 2 工程の合成法に従って中間体 1 およびから製造した。標記化合物を灰白色の固体として得た。LCMS (ES) [M - 2HCl + 1]⁺m/z 300.4.

40

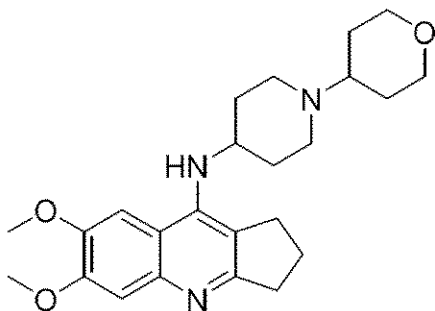
【0 4 4 5】

実施例 1 0

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - (オキサ - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン・2 H C l

50

【化 1 1 0】



10

標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル - 4 - ピペリジンアミン・2 HCl を使用したことを除き、実施例 3 に記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標題化合物を灰白色の固体として得た。LCMS (ES) [M - 2HCl+1] ⁺m / z 412.5.

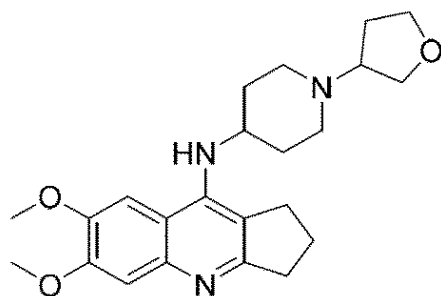
【 0 4 4 6】

実施例 1 1

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - (オキサラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - アミン・2 HCl

【化 1 1 1】

20



標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - アミンを使用したことを除き、実施例 3 について記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標題化合物を灰白色の固体として得た。

30

LCMS (ES) [M - 2HCl+1] ⁺m / z 398.4.

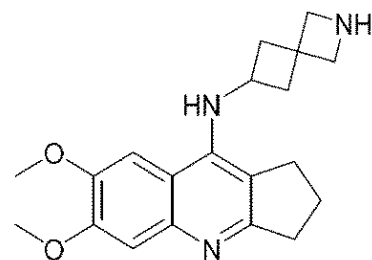
【 0 4 4 7】

実施例 1 2

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - アミン・2 HCl

【化 1 1 2】

40



標題化合物は、tert - ブチル (3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりにtert - ブチル 6 - アミノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレートを使用したことを除き、実施例 5 について記載したのと同様の 2 工程の合成法に従って中間体 1 から製造した。標題化合物を無色の固体として得た。LCMS (ES) [M - 2 HCl+1] ⁺m / z 340.2.

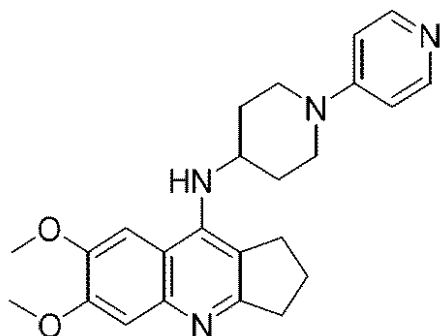
50

【 0 4 4 8 】

実施例 1 3

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - (ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - アミン・2 H C l

【 化 1 1 3 】



10

標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに 1 - (4 - ピリジニル) - 4 - ピペリジンアミン・2 H C l を使用したことを除き、実施例 3 に記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標題化合物は白色の固体として得られた。LCMS (E S) [M - 2 H C l + 1] ⁺ m / z 405.3.

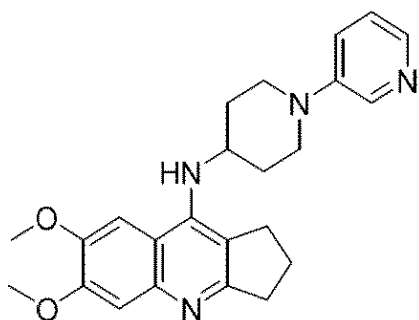
【 0 4 4 9 】

20

実施例 1 4

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - (ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - アミン・2 H C l

【 化 1 1 4 】



30

標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに 1 - (ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - アミンを使用したことを除き、実施例 3 に記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標題化合物は白色の固体として得られた。LCMS (E S) [M - 2 H C l + 1] ⁺ m / z 405.2.

【 0 4 5 0 】

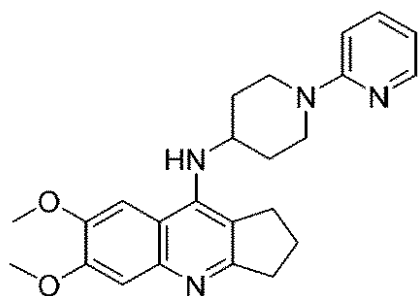
実施例 1 5

40

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン・2 H C l

50

【化 1 1 5】



10

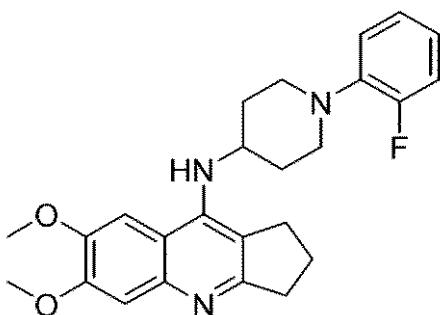
標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに 1 - (2 - ピリジニル) - 4 - ピペリジニアミンを使用したことを除き、実施例 3 について記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標題化合物は白色の固体として得られた。LCMS (ES) [M - 2HCl + 1] ⁺ m / z 405.2.

【 0 4 5 1】

実施例 1 6

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - (2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - アミン 塩酸塩

【化 1 1 6】



20

標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに 1 - (2 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - アミンを使用したことを除き、実施例 3 について記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。最終の粗製物を逆相分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 カラム、水中 10 % MeCN から水中 40 % MeCN への 13 分間の勾配溶出 (両溶媒に 0.1 % HCl を含む)) で精製して、標題化合物を白黄色の固体として得た。LCMS (ES) [M - 2HCl + 1] ⁺ m / z 422.3.

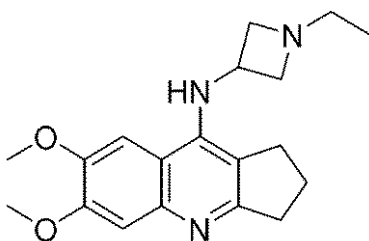
30

【 0 4 5 2】

実施例 1 7

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - エチルアゼチジン - 3 - アミン · 2 HCl

【化 1 1 7】



40

常温の N , N - ジメチルホルムアミド (1.34 mL) 中の N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アゼチジン - 3 - アミン (HCl) ₂ (実施例 9 ; 40 mg ; 0.13 mmol ; 1 当量) およびヒューニツヒ塩基 (0.23 mL ; 1.34 mmol ; 10 当量) にヨードエタン (0.01 mL ; 0.13 mmol ; 1 当量) を滴下した。混

50

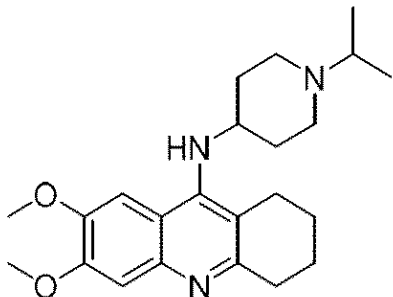
合物を周囲温度で一晩（17時間）撹拌した後、1：1 PhMe / EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。残留物を1.0N HCl（1.5 mL）に取り、逆相分取HPLC（Waters XSelect CSH C18カラム、水中0% MeCNから水中70% MeCNへの13分間のグラジエント溶出（両溶媒に0.1% HClを含む））により精製し、標題の生成物を無色の粉末として得た（4.6 mg、11%）。LCMS（ES）[M - 2HCl + 1]⁺m/z 328.4.

【0453】

実施例 18

6, 7 - ジメトキシ - N - [1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロアクリジン - 9 - アミン ; ビス (ギ酸)

【化118】



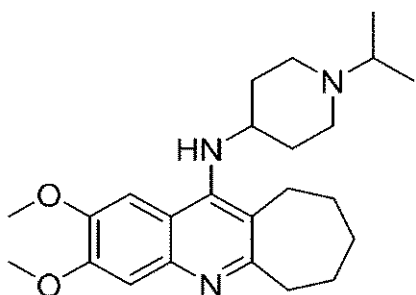
標題化合物は、実施例 2 に記載したのと同様の合成方法に従って、中間体 2 および 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - アミンから製造した。粗製の最終化合物を逆相分取HPLC（Prep - C18、5 μM SunFireカラム、19 × 150 mm、Waters; 水中2% MeCNから水中11% MeCNへの6分間のグラジエント溶出（両溶媒に0.1% FAを含む）で精製し、標題化合物を白色の固体として得た（71.8 mg、21%）。LCMS（ES）[M - 2FA + 1]⁺m/z 384.3.

【0454】

実施例 19

N - { 2, 3 - ジメトキシ - 6 H, 7 H, 8 H, 9 H, 10 H - シクロヘプタ [b] キノリン - 11 - イル } - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン ; ビス (ギ酸)

【化119】

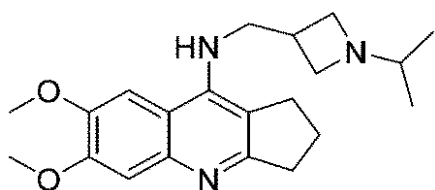


40 mLのバイアルに中間体 4（300 mg、1.03 mmol、1当量）、1, 4 - ジオキサン（20 mL）、1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン（438.8 mg、3.09 mmol、3当量）、^tBuONa（296.6 mg、3.09 mmol、3当量）および3rd BrettPhos precatalyst（45 mg、0.05 mmol、0.05当量）を入れた。混合物をN₂下で5分間パージした後、N₂下、90 °にて2時間撹拌した。混合物をろ過し、逆相分取HPLC（Prep - C18、5 μM Bridgeカラム、19 × 150 mm、Waters ; 水中2% MeCNから水中17% MeCNへの分間のグラジエント溶出（両溶媒に0.1% FAを含む））により、標題の化合物を灰白色の固体として得た（216.4 mg、47%）。LCMS（ES）[M - 2FA + 1]⁺m/z 398.2.

【0455】

実施例 20

6, 7 - ジメトキシ - N - { [1 - (プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル] メチル } - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - アミン・2 H C l
【化 1 2 0】



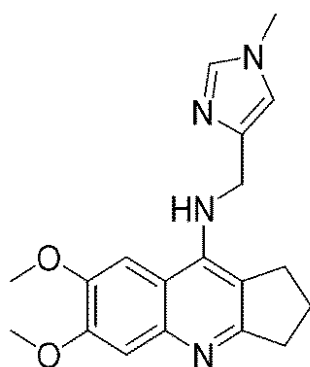
標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに (1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル) メタンアミンを使用したことを除き、実施例 3 について記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標記化合物を灰白色の固体として得た。LCMS (ES) [M - 2 H C l + 1] ⁺ m / z 356.2

10

【 0 4 5 6 】

実施例 2 1

6, 7 - ジメトキシ - N - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチル] - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - アミン・2 H C l
【化 1 2 1】



20

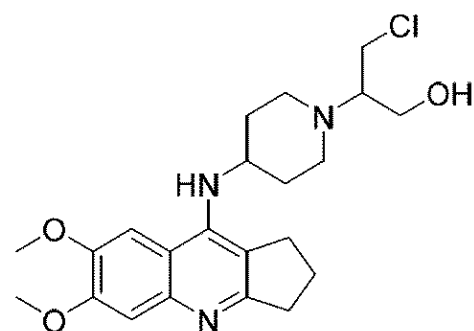
標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに 1 - (4 - ピリジン) - 4 - ピペリジンアミン・2 H C l を使用したことを除き、実施例 3 に記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標記化合物は白色の固体として得られた。LCMS (ES) [M - 2 H C l + 1] ⁺ m / z 339.1.

30

【 0 4 5 7 】

実施例 2 2

3 - クロロ - 2 - [4 - ({ 6, 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アミノ) ピペリジン - 1 - イル] プロパン - 1 - オール・2 H C l
【化 1 2 2】



40

標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに 1 - (オキシタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - アミンシュウ酸塩を使用したことを除き、実施例 3 に記載したのと同様

50

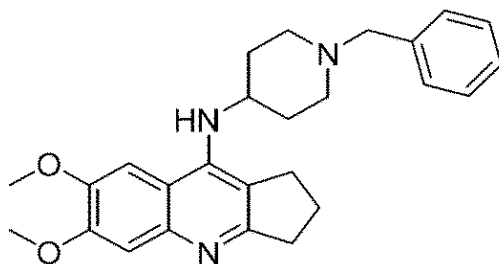
の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標題化合物は黄褐色の固体として得られた。
LCMS (ES) [M - 2HCl + 1]⁺m/z 420.3.

【0458】

実施例 23

1 - ベンジル - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } ピペリジン - 4 - アミン・2 HCl

【化123】



10

標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに 1 - ベンジル - 4 - ピペリジンアミンを使用したことを除き、実施例 3 に記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標記化合物を灰白色の固体として得た。LCMS (ES) [M - 2HCl + 1]⁺m/z 418.4.

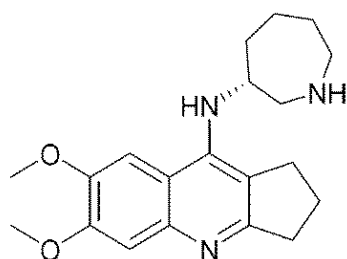
【0459】

20

実施例 24

(3R) - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アゼパン - 3 - アミン・2 HCl

【化124】



30

標題化合物は、tert - ブチル (3R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (R) - 3 - アミノアゼパン - 1 - カルボキシレートを使用したことを除き、実施例 5 に記載したのと同様の 2 工程の合成法に従って中間体 1 から製造した。標題化合物を白色の固体として得た。LCMS (ES) [M - 2HCl + 1]⁺m/z 342.1.

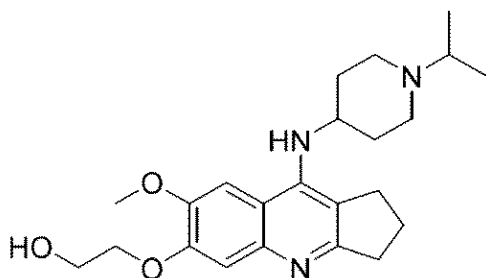
【0460】

実施例 25

2 - [(7 - メトキシ - 9 - { [1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 6 - イル) オキシ] エタン - 1 - オール・2 HCl

40

【化125】



50

工程 1

CH₂Cl₂ (3 mL) およびDMF (1.5 mL) 中の中間体 9 (354 mg; 1.21 mmol; 1 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL) の溶液に、N₂雰囲気の水浴下で tert - ブチル (クロロ) ジメチルシラン (272.46 mg; 1.81 mmol; 1.50 当量) を加えた。混合物を氷浴で室温まで温め、室温で1.5時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAcに溶解し、水およびブラインで洗浄した。減圧下で揮発性有機物質を除去した後、残留物を、溶離液として0 - 30% EtOAc / ヘキサンを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、6 - { 2 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ } - 9 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H, 2 H, 3 H - シクロペンタ [b] キノリンを白色の固体としてを得た (360 mg、73%)。LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 408.8.

【 0 4 6 1 】

工程 2

10 mLのマイクロ波反応バイアル中の、1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中の6 - { 2 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ } - 9 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 H, 2 H, 3 H - シクロペンタ [b] キノリン (90 mg、0.22 mmol) の混合物をArガスで5分間パージした。混合物に、1 - メチル - 4 - ピペリジン (52 mg、0.46 mmol)、クロロ [2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル] [2 - (2 - アミノエチル) フェニル] パラジウム (II) (BrettPhos Pd G1、メチルト - ブチルエーテル付加物、18 mg; 0.023 mol; 0.10当量)、続いて^tBuONa (99 mg、0.88 mmol、4.0当量) を加えた。反応バイアルを密封し、マイクロ波リアクターに120 °Cで30分間かけた。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。減圧下で有機溶媒を除去した後、溶離液として0 - 100% EtOAc / ヘキサンを用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、N - (6 - { 2 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ } - 7 - メトキシ - 1 H, 2 H, 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル) - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミンを白色の固体として得た (75 mg、66%)。LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 513.8.

【 0 4 6 2 】

工程 3

N - (6 - { 2 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] エトキシ } - 7 - メトキシ - 1 H, 2 H, 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル) - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (75 mg、0.15 mmol) のCH₂Cl₂ (0.5 mL) 溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.5 mL、1.0N THF溶液) および水 (0.4 mL) を加えた。混合物を50 °Cで25分間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、残りの混合物を水で処理し、25% ⁱPrOH / クロロホルムで3回抽出した。減圧下で揮発性有機物質を除去した後、残留物をDMSOに再溶解し、ろ過し、逆相分取HPLC (Waters XSelect CSH C18カラム、水中0% MeCNから水中20% MeCNへの20分間のグラジエント溶出 (両溶媒に0.1%のHClを含む)) により、標題化合物を灰白色の固体として得た。LCMS (ES) [M - 2HCl+1]⁺ m/z 400.2

【 0 4 6 3 】

実施例 26

N - { 6 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 1 H, 2 H, 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン・2 HCl

10

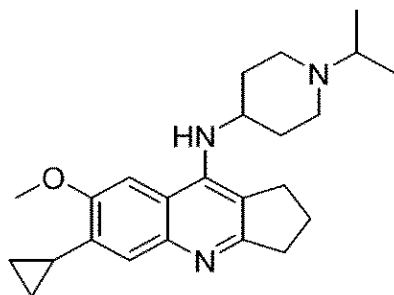
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに1 - イソプロピルピペリジン - 4 - アミンを使用したことを除き、実施例 3 について記載したのと同様の合成方法に従って、中間体 7 から製造した。標題化合物は白色の固体として得られた。LCMS (ES) [M - 2HCl+1]⁺m/z 380.2.

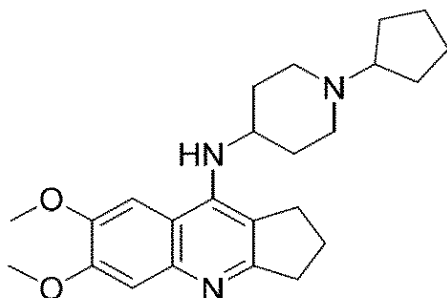
【0 4 6 4】

実施例 2 7

1 - シクロペンチル - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } ピペリジン - 4 - アミン・2 HCl

【化 1 2 7】

20



標題化合物は、1 - メチル - 4 - ピペリジンの代わりに1 - シクロペンチル - 4 - ピペリジニルアミン、及び溶媒としてN - メチル - 2 - ピロリジノンを使用したことを除き、実施例 3 と同様の合成方法に従って中間体 1 からを製造した。標題化合物は白色の固体として得られた。LCMS (ES) [M - 2HCl+1]⁺m/z 396.2.

30

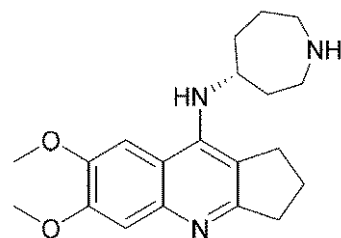
【0 4 6 5】

実施例 2 8

(4 R) - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アゼパン - 4 - アミン・2 HCl

【化 1 2 8】

40



標題化合物は、tert - ブチル (3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりにtert - ブチル (R) - 4 - アミノアゼパン - 1 - カルボキシレートを使用したことを除き、実施例 5 に記載したのと同様の合成方法に従って中間体 1 から製造した。標題化合物を白色の固体として得た。LCMS (ES) [M - 2HCl+1]⁺m/z 342.2.

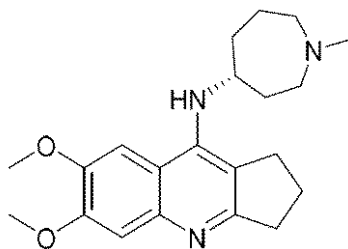
【0 4 6 6】

50

実施例 29

(4R) - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - メチルアゼパン - 4 - アミン・2 H C l

【化 1 2 9】



10

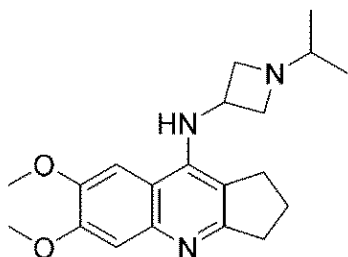
標題の化合物は、実施例 6 について記載したのと同様の合成方法に従って (4R) - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アゼパン - 4 - アミン・2 H C l (実施例 28) から製造した。標題化合物は、白色の固体として得られた。LCMS (ES) [M - 2HCl+1] ⁺m / z 356.1.

【 0 4 6 7】

実施例 30

N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - (プロパン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - アミン・2 H C l

【化 1 3 0】



20

標題の化合物は、ホルムアルデヒドの代わりにプロパン - 2 - オンを用いたことを除き、実施例 6 について記載したのと同様の合成方法に従って N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アゼチジン - 3 - アミン・2 H C l (実施例 9) (50 mg ; 0.17 mmol ; 1当量) から製造した。標題化合物を無色の粉末として得た。LCMS (ES) [M - 2HCl+1] ⁺m / z 342.4

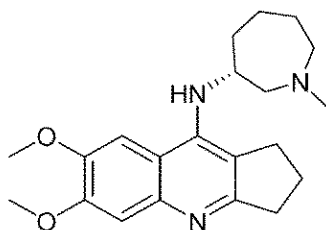
30

【 0 4 6 8】

実施例 31

(3R) - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 1 - メチルアゼパン - 3 - アミン・2 H C l

【化 1 3 1】



40

標題の化合物は、実施例 6 について記載したのと同様の合成法に従って (3R) - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アゼパン - 3 - アミン・2 H C l (実施例 24) から製造した。標題化合物は、白色の固体として得られた。LCMS (ES) [M - 2HCl+1] ⁺m / z 356.3.

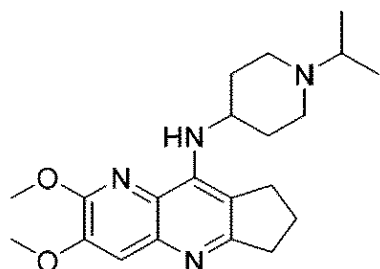
50

【 0 4 6 9 】

実施例 3 2

N - [2 , 3 - ジメトキシ - 6 H , 7 H , 8 H - シクロペンタ [b] 1 , 5 - ナフチリジン - 9 - イル] - 1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (ビスギ酸塩)

【 化 1 3 2 】



10

40 mLのバイアルに、中間体 5 (150 mg、0.57 mmol、1当量)、ジオキサン (10 mL)、1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミン (243 mg、1.71 mmol、3当量)、t - BuONa (164 mg、1.71 mmol、3当量) および3rd BrettPhosプレ触媒 (27 mg、0.03 mmol、0.05当量) を入れた。混合物をN₂下、90 °で2時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物をDMF (5 mL) で希釈し、ろ過し、逆相分取HPLC (Prep - C18、5 μM XBridgeカラム、19×150 mm、Waters、2% MeCNの水中から20% MeCNの水中への6分間のグラジエント溶出 (両溶媒に0.1%のFAを含む)) により、標題の化合物を白色の固体として得た (82.9 mg、32%)。

20

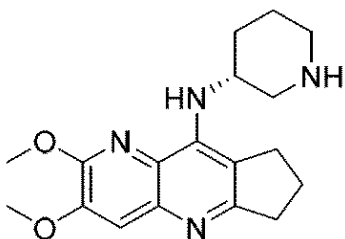
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.53 (br, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.20 (br, 1H), 4.63 - 4.43 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.60 - 3.32 (m, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 6H), 2.27 - 2.03 (m, 6H), 1.32 (d, J=7.2 Hz, 6H). LC MS (ES) [M+1] ⁺m/z 371.2.

【 0 4 7 0 】

実施例 3 3

(3 R) - N - [2 , 3 - ジメトキシ - 6 H , 7 H , 8 H シクロペンタ [b] 1 , 5 ナフチリジン - 9 - イル] ピペリジン - 3 - アミン ・ HCl

【 化 1 3 3 】



30

40 mLのバイアルに、中間体 5 (120 mg、0.45 mmol、1当量)、ジオキサン (10 mL)、tert - ブチル (3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (270 mg、1.35 mmol、3当量)、第3 BrettPhosプレ触媒 (18 mg、0.02 mmol、0.05当量) およびt - BuONa (130 mg、1.35 mmol、3当量) の混合物を入れた。混合物をN₂下、90 °で2時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン (CH₂Cl₂) / MeOH (10 / 1) で溶出するシリカゲルカラムで精製して、(7 R) - 1 - tert - ブチル - 7 - ([2 , 3 - ジメトキシ - 6 H , 7 H , 8 H - シクロペンタ [b] 1 , 5 - ナフチリジン - 9 - イル] アミノ) - 1 [3] , 3 - オキサゾカン - 2 - オンを灰白色の固体として得た (132 mg、68%)。LCMS (ES) [M+1] ⁺m/z 429.2.

40

【 0 4 7 1 】

tert - ブチル (R) - 3 - ((2 , 3 - ジメトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - シクロペンタ [b] [1 , 5] ナフチリジン - 9 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシ

50

レート (132 mg、0.31 mmol、1当量) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に HCl / ジオキサン (0.4 mL、ジオキサン中4M、1.55 mmol、5当量) を加えた。溶液を室温で2時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、DMF (5 mL) で希釈し、ろ過し、逆相分取HPLC (Prep - C18、5 μM XBridgeカラム、19×150 mm、Waters、水中2% MeCNから水中12% MeCNへの6分間のグラジエント溶出 (両溶媒に0.1% FAを含む)) にかけた。溶離液に1 M HCl (水溶液、10 mL) を加え、溶液を凍結乾燥して、標題化合物を褐色の固体として得た (81.1 mg、66%)。

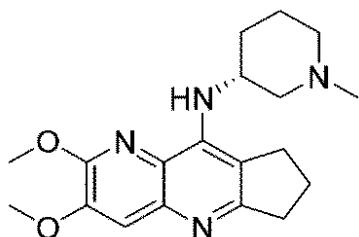
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 14.62 (br, 1H), 9.50 (br, 2H), 7.57 (br, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 3.48 - 3.14 (m, 8H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 329.2.

【0472】

実施例34

(3R) - N - [2, 3 - ジメトキシ - 6H, 7H, 8H - シクロペンタ [b] 1, 5 - ナフチリジン - 9 - イル] - 1 - メチルピペリジン - 3 - アミン・HCl

【化134】



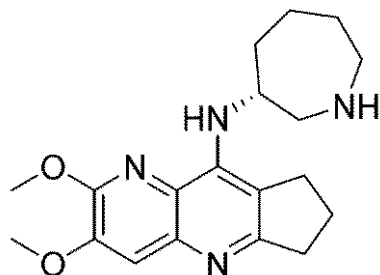
標題化合物は、1 - (プロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - アミンの代わりに (3R) - 1 - メチルピペリジン - 3 - アミンを使用したことを除き、実施例32について記載したのと同様の合成方法に従って、中間体5から製造した。標題化合物を、凍結乾燥した灰白色の固体として得た (44.2 mg、23%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 14.57 (br, 1H), 11.30 (br, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (br, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.57 - 3.43 (m, 4H), 3.33 - 3.12 (m, 4H), 2.85 - 2.78 (m, 4H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.80 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 343.2.

【0473】

実施例35

(3R) - N - [2, 3 - ジメトキシ - 6H, 7H, 8H - シクロペンタ [b] 1, 5 - ナフチリジン - 9 - イル] アゼパン - 3 - アミン・HCl

【化135】



標題化合物は、tert - ブチル (3R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (3R) - 3 - アミノアゼパン - 1 - カルボキシレート を使用したことを除き、実施例33について記載したのと同様の合成方法に従って中間体5から製造した。標題化合物を凍結乾燥した淡褐色の固体として得た (42.8 mg、31%)。 ^1H NMR (300 MHz, MeOD) 7.38 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.75

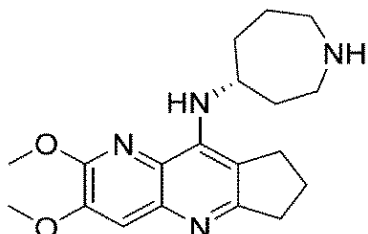
- 3.60 (m, 4H), 3.56 - 3.40 (m, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 1H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 343.2.

【0474】

実施例 36

(4R) - N - [2, 3 - ジメトキシ - 6H, 7H, 8H - シクロペンタ [b] 1, 5 - ナフチリジン - 9 - イル] アゼパン - 4 - アミン・HCl

【化136】



10

標記化合物は、tert - ブチル (3R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに tert - ブチル (4R) - 4 - アミノアゼパン - 1 - カルボキシレートを使用したことを除き、実施例 33 について記載したのと同様の合成方法に従って中間体 5 から製造した。標題化合物を凍結乾燥した淡黄色の固体として得た (36 mg、43%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.36 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.24 - 3.21 (m, 2H), 2.39 - 1.95 (m, 8H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 343.2.

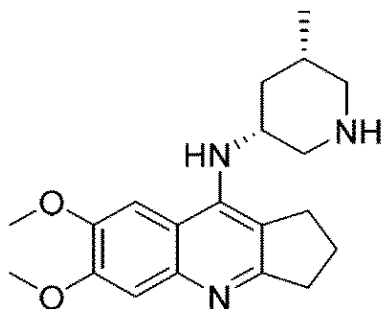
20

【0475】

実施例 37

(3R, 5S) - N - {6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル} - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミン

【化137】



30

Tert - ブチル N - [(3R, 5S) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] カルバメート (0.14 g; 0.64 mmol; 1当量) (Synthonix) を CH₂Cl₂ (乾燥、2 ml) に溶解した。トリエチルアミン (0.11 mL; 0.77 mmol; 1.20当量) を添加し、反応物を氷浴で冷却した。次いで、0.5 ml の CH₂Cl₂ に溶解したクロロギ酸ベンジル (0.10 mL; 0.74 mmol; 1.15当量) を滴下した。1.3 時間後、反応物を 1M HCl 溶液 (2 ml) でクエンチし、CH₂Cl₂ (25 ml) と水 (10 ml) に分配した。相を分離し、水相を CH₂Cl₂ (20 ml) でもう一度抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー (0 - 40% EtOAc / CH₂Cl₂) で精製して、ベンジル (3R, 5S) - 3 - {[(tert - ブトキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートのフィルムを得た (0.114 g、51%)。

40

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.4, 5 - 3.98 (m, 4H), 3.61 - 3.41 (m, 1H), 2.39 - 2.16 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.43 (s, 12H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ES): (M+Na)⁺ = 371.3.

50

【 0 4 7 6 】

ベンジル (3 R , 5 S) - 3 - { [(t e r t - ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 5 -
- メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (114 mg ; 0.33 mmol ; 1当量) を CH_2Cl_2
(乾燥、3 ml) した。溶液を氷浴で冷却し、トリフルオロ酢酸 (1.10 mL ; 0.30 mol /
L ; 0.33 mmol ; 1.01当量) を加えた。反応物を25 で2時間撹拌した後、蒸発させた。
残留物をトルエン (20 ml) で懸濁し、再び蒸発させて残留物とし、これをそのまま次の
工程で使用した。

【 0 4 7 7 】

ベンジル (3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート
; トリフルオロ酢酸 (118.7 mg ; 0.33 mmol ; 1.20当量) および 9 - クロロ - 6 , 7
- ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン (72 mg ; 0.27 mmol
; 1当量) を 1 , 4 - ジオキサン中 (乾燥、3 ml) に懸濁した。混合物をArでパージした。
BrettPhos Pd G1 (21.8 mg ; 0.03 mmol ; 0.10当量) (Aldrich) および NaO^tBu
(157.4 mg ; 1.64 mmol ; 6当量) を添加し、反応容器を密閉し、マイクロ波反応器中
110 にて50分間加熱した。冷却後、混合物をセライトで濾過し、次いで、EtOAcおよ
び5 - 10% MeOH / CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー
(0 - 10% MeOH / CH_2Cl_2) で精製して、ベンジル (3 R , 5 S) - 3 - ({ 6 , 7
- ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アミノ) -
5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (76 mg、Cbz保護された生成物と
して58%) 。MS (ES): (M+H)⁺ = 476.4.

【 0 4 7 8 】

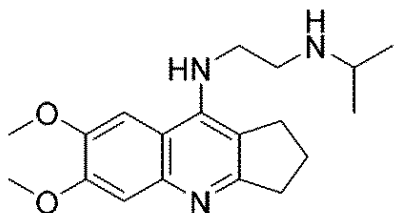
ベンジル (3 R , 5 S) - 3 - ({ 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペン
タ [b] キノリン - 9 - イル } アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート
(76 mg ; 0.16 mmol ; 1当量) を温かいエタノール (無水、4ml) に溶解した。次い
で、エタノール (約1ml) 中の10%パラジウム炭素 (Aldrich、ウェット、約90 mg) を
添加し、反応容器に H_2 充填バルーンを入れた。3時間後、混合物を窒素ガスでパージし、
セライトで濾過し、MeOHでリンスした。蒸発後、粗製の残留物を前の工程から集めた脱
保護した生成物と合わせ、逆相クロマトグラフィー (Waters XSelect CSH C18カラム
、0.1% HCl水溶液 / アセトニトリルグラジエント) で精製した。凍結乾燥して (3 R , 5
S) - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9
- イル } - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミン・2 HCl を得た (66 mg、64% (2 工程
)) 。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 14.36 (s , 1H) , 9.82 - 9.32 (m , 2H) , 8
.29 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 8.01 (s , 1H) , 7.30 (s , 1H) , 4.66 (s , 1H) , 4.05-3.8
5 (m , 6H) , 3 . 31 - 3.03 (m , 8H) , 2.43 - 2.29 (m , 1H) , 2.18-2.03 (m , 3H
) , 1.81 - 1.62 (m , 1H) , 0.96 (d , J = 6.5 Hz , 3H) . MS (ES): (M+H)⁺ = 342.2.

【 0 4 7 9 】

実施例 3 8

6 , 7 - ジメトキシ - N - { 2 - [(プロパン - 2 - イル) アミノ] エチル } - 1 H , 2 H
 , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - アミン

【 化 1 3 8 】



標題化合物は、tert - ブチル (3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート
の代わりにtert - ブチル N - (2 - アミノエチル) - N - (プロパン - 2 - イル) カルバ
メートを使用したことを除き、実施例 5 に記載したのと同様の 2 工程の合成法に従って中

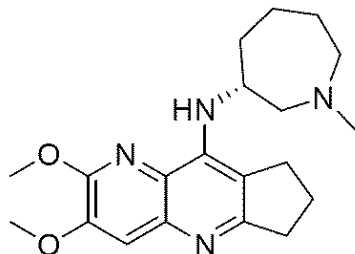
間体 1 から製造した。LCMS (ES) [M+H]⁺m/z 330.1. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.78 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.01 (d, J=19.8 Hz, 6H), 3.46 (p, J=6.6 Hz, 1H), 3.40 (dt, J=11.1, 7.0 Hz, 4H), 3.16 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.39 (d, J=6.5 Hz, 6H).

【0480】

実施例 39

(3R) - N - [2, 3 - ジメトキシ - 6H, 7H, 8H - シクロペンタ [b] 1, 5 - ナフチリジン - 9 - イル] - 1 - メチルアゼパン - 3 - アミン・HCl

【化139】



10

8 mLのバイアルに、(3R) - N - [2, 3 - ジメトキシ - 6H, 7H, 8H - シクロペンタ [b] 1, 5 - ナフチリジン - 9 - イル] アゼパン - 3 - アミン塩酸塩 (80 mg、0.23 mmol、1当量)、MeOH (5 mL)、CH₂O (水溶液) (1 mL)、TEA (70 mg、0.69 mmol、3当量) および NaBH(OAc)₃ (244 mg、1.15 mmol、5当量) の溶液を入れた。溶液を室温で16時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を MeOH (5 mL) で希釈し、ろ過し、逆相分取 HPLC (Prep - C18、5 μM XBridge カラム、19 × 150 mm、Waters; 水中2% MeCN から水中18% MeCN の6分間のグラジエント溶出 (両溶媒に0.1% FAを含む)) にかけた。溶離液を真空下で濃縮し、H₂O (10 mL) および 1M HCl (水溶液 1 mL) を加えた。溶液を凍結乾燥して、標題化合物を暗緑色の固体として得た (15.5 mg、17%)。

20

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.40 (s, 1H), 5.08 - 5.00 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.89 - 3.68 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 3.03 - 2.98 (m, 3H), 2.47 - 2.30 (m, 4H), 2.25 - 1.70 (m, 4H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 357.5.

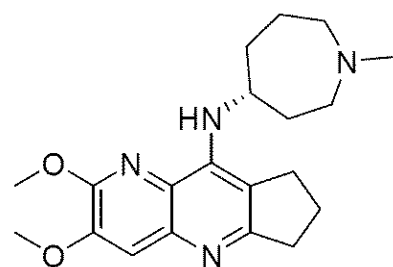
30

【0481】

実施例 40

(4R) - N - {2, 3 - ジメトキシ - 6H, 7H, 8H - シクロペンタ [b] 1, 5 - ナフチリジン - 9 - イル} - 1 - メチルアゼパン - 4 - アミン・HCl

【化140】



40

40 mLのバイアルに、MeOH (10 mL) 中の (R) - N - (アゼパン - 4 - イル) - 2, 3 - ジメトキシ - 7, 8 - ジヒドロ - 6H - シクロペンタ [b] [1, 5] ナフチリジン - 9 - アミン・HCl (100 mg、0.26 mmol、1当量)、および TEA (78.8 mg、0.78 mmol、3当量) の混合物を入れ、混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、HCHO (30% 水溶液、3 mL) および NaBH(OAc)₃ (276 mg、1.3 mmol、5当量) を追加した。混合物を50℃で16時間攪拌した後、真空下で濃縮した。残留物を DMF (5 mL) で希釈し

50

、ろ過し、逆相分取HPLC (Prep - C18、5 μ M XBridgeカラム、19 \times 150 mm、Waters; 水中4% MeCNから水中20% MeCNへの6分間のグラジエント溶出 (両溶媒に0.1% TFAを含む)) にかけた。溶離液を真空下で濃縮し、H₂O (10 mL) および1M HCl (水溶液、1 mL) を添加した。溶液を凍結乾燥して、標題化合物を淡黄色の固体として得た (54 mg、50%)。

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 7.38 (s, 1H), 4.19 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 3H), 3.51 - 3.32 (m, 3H), 3.32 - 3.12 (m, 3H), 2.97 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.51 - 2.27 (m, 5H), 2.19 - 1.94 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 357.2.

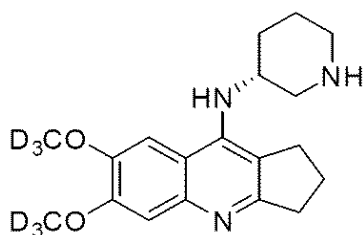
【0482】

10

実施例 41

(3R) - N - [6, 7 - ジ(2H3)メトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ[b]キノリン - 9 - イル] ピペリジン - 3 - アミン

【化141】



20

中間体 1 (650 mg; 2.46 mmol; 1当量) の0 のCH₂Cl₂ (6 mL) 溶液にBBr₃ (6.16 mL; 1 mol/L; 6.16 mmol; 2.50当量) を加えた。溶液を室温に温め、濃縮し、水および飽和NaHCO₃、4N NaOHで希釈した。水層をEtOAcで抽出し、濃HClでpH = 5に酸性化し、ろ過して、9 - クロロ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ[b]キノリン - 6, 7 - ジオールを黄色の固体として得た (299 mg、52%)。LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 235.4, 237.6.

【0483】

DMF (18 mL) 中の9 - クロロ - 4 - (クロロヒドロゲニオ) - 1H, 2H, 3H - 4 - シクロペンタ[b]キノリン - 6, 7 - ジオール (600 mg; 2.20 mmol; 1当量) およびフッ化セシウム (2002.14 mg; 13.18 mmol; 6当量) の懸濁液に、ヨード (2H3) メタン (0.55 mL; 8.79 mmol; 4当量) を添加した。室温で4時間後、混合物を55で2時間加熱し、室温まで冷却した。水およびEtOAcを加え、溶液を濾過し、有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出し、有機層を合わせ、乾燥し、濃縮して、9 - クロロ - 6, 7 - ビス(2H3)メトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ[b]キノリンを得た (160 mg、27%)。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 269.4, 271.8.

【0484】

9 - クロロ - 6, 7 - ビス(2H3)メトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ[b]キノリン (160 mg; 0.59 mmol; 1当量) のジオキサン (5 mL) 溶液に、tert - ブチル (3R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (178.19 mg; 0.89 mmol; 1.50当量)、続いてBrettPhos G1プレ触媒 (47.38 mg; 0.06 mmol; 0.10当量) およびNaOtBu (171.01 mg; 1.78 mmol; 3当量) を加えた。混合物をN₂下で5分間脱気し、密閉し、100で1時間加熱した。混合物を冷却し、水およびEtOAcで希釈し、有機層を分離し、濃縮して、tert - ブチル (3R) - 3 - { [6, 7 - ビス(2H3)メトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ[b]キノリン - 9 - イル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得、これを精製せずに使用した (250 mg、97%)。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 433.8.

【0485】

tert - ブチル (3R) - 3 - { [6, 7 - ビス(2H3)メトキシ - 1H, 2H, 3H

50

- シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (250 mg ; 0.58 mmol ; 1 当量) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に TFA (2 mL) を加えた。混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、濃縮して TFA を除去し、残留物を AcCN / 1N HCl で希釈し、逆相分取 HPLC (Waters XSelect CSH C18 カラム、0.1 % HCl 水溶液 / アセトニトリルグラジエント) により、標題化合物を灰白色の固体として得た (165 mg、86 %)

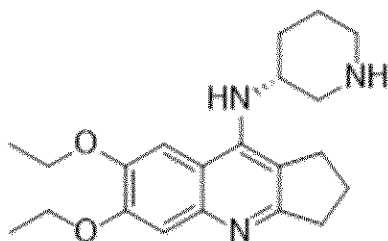
^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) 9.33 (s , 2H) , 8.17 (d , J = 8 Hz , 1H) , 7.96 (s , 1H) , 7.21 (s , 1H) , 4.60-4.53 (m , 1H) , 3.40-3.29 (m , 1H) , 3.27 - 3.05 (m , 5H) , 2.74 (s , 1H) , 2.14 (p , J = 7.5 Hz , 2H) , 2.01 (d , J = 10.2 Hz , 1H) , 1.97 - 1.84 (m , 2H) , 1.79 (d , J = 13 . 3 Hz , 1H). LCMS (ES) [$\text{M}+1$] $^+$ m / z 334.02.

【 0 4 8 6 】

実施例 4 2

(3 R) - N - [6 , 7 - ジ (^2H 3) エトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] ピペリジン - 3 - アミン

【 化 1 4 2 】



9 - クロロ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 6 , 7 - ジオール (125 mg ; 0.53 mmol ; 1 当量) の DMF (2 mL) 溶液に K_2CO_3 (365.98 mg ; 2.65 mmol ; 5 当量) およびヨードエタン (0.17 mL ; 2.12 mmol ; 4 当量) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、55 で 55 時間加熱し、濃色の溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出し、有機層を濃縮し、カラム精製 (CH_2Cl_2 / EtOAc = 100 : 0 ~ 50 : 50) により、9 - クロロ - 6 , 7 - ジエトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン (25 mg、16 %) を得た。

LCMS (ES) [$\text{M}+1$] $^+$ m / z 291.5 , 293.8.

【 0 4 8 7 】

9 - クロロ - 6 , 7 - ジエトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン (25 mg ; 0.09 mmol ; 1 当量) および tert - ブチル (3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (25.74 mg ; 0.13 mmol ; 1.50 当量) のジオキサン (1.5 mL) 溶液に Brettphos precatalyst (6.84 mg ; 0.01 mmol ; 0.10 当量) および NaOtBu (24.70 mg ; 0.26 mmol ; 3 当量) を加えた。混合物を 100 で 1 時間加熱し、冷却し、水および EtOAc で希釈し、有機層を分離し、水層を追加の EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、tert - ブチル (3 R) - 3 - { [6 , 7 - ジ (^2H 3) エトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシレートを粗製物として得、これを CH_2Cl_2 (1 mL) および TFA (1.5 mL) で希釈し、1.5 時間攪拌し、濃縮し、分取 HPLC で精製して標題化合物を得た (11 mg、36 %)。

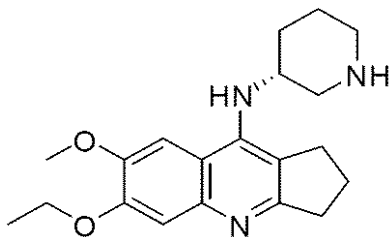
^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) 9.50 (s , 2H) , 8.20 (s , 1H) , 7.99 (s , 1H) , 7.28 (s , 1H) , 4.63 - 4.54 (m , 1H) , 4.26 (q , J = 6.9 Hz , 2H) , 4.13 (q , J = 6.9 Hz , 2H) , 3.41 - 3.32 (m , 1H) , 3.32 (s , 1H) , 3.21 (d , J = 12.6 Hz , 1H) , 3.10 (dt , J = 19.5 , 7.7 Hz , 3H) , 2.72 (d , J = 10.9 Hz , 1H) , 2.13 (p , J = 7.5 Hz , 2H) , 2.04 - 1.76 (m , 4H) , 1.38 (dt , J = 12.8 , 6.9 Hz , 6H). LCMS (ES) [$\text{M}+1$] $^+$ m / z 356.1.

【 0 4 8 8 】

実施例 4 3

(3 R) - N - { 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b]
キノリン - 9 - イル } ピペリジン - 3 - アミン

【 化 1 4 3 】



10

中間体 1 - b (500 mg ; 2 mmol ; 1 当量) を N , N - ジメチルホルムアミド (20 ml) に懸濁した。ヨードエタン (0.32 mL ; 4 mmol ; 2 当量) および炭酸カリウム (829.02 mg ; 6.01 mmol ; 3 当量) を加え、反応液を 100 で攪拌した。3 時間後、混合物を EtOAc と水に分配した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を水および NaCl (水溶液) で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させ、乾燥後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 - 50 % EtOAc / CH₂Cl₂) で精製して、9 - クロロ - 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリンを灰白色の固体として得た (0.38 g、68 %)。

20

¹ H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 7.38-7.33 (m , 2H) , 4.25 (q , J = 7.0 Hz , 2H) , 4.03 (s , 3H) , 3.15 (dt , J = 18.4 , 7.6 Hz , 4H) , 2.22 (p , J = 7.6 Hz , 2H) , 1.55 (t , J = 7.0 Hz , 3H) . LCMS (ES) [M+1] ⁺ m / z 277.5.

【 0 4 8 9 】

9 - クロロ - 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン (0.38 g ; 1.37 mmol ; 1 当量) を、1 , 4 - ジオキサン (9 ml) に部分的に溶解させ、混合物をアルゴンガスでパージした。Tert - ブチル (3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.33 g ; 1.64 mmol ; 1.20 当量)、BrettPhos Pd G1 (32.79 mg ; 0.04 mmol ; 0.03 当量) および NaOtBu (0.53 g ; 5.47 mmol ; 4 当量) を加えた。反応物をヒートブロックで 110 で攪拌した。2 時間後、反応物を冷却し、セライトを通して濾過し、温めた EtOAc でリンスした。濾液を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー (0 - 10 % MeOH / CH₂Cl₂) で精製し、ガラス状の残留物として tert - ブチル (3 R) - 3 - ({ 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (0.6 g、99 %)。

30

¹ H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 7.32 (s , 1H) , 6.96 (s , 1H) , 4.23 (q , J = 7.0 Hz , 3H) , 3.98 (s , 3H) , 3.91 - 3.75 (m , 2H) , 3.56 - 3.49 (m , 1H) , 3.37 - 3.29 (m , 1H) , 3.27 - 3.20 (m , 1H) , 3.1 , 4 - 2.99 (m , 4H) , 2.16 (p , J = 7.5 Hz , 2H) , 2.02 - 1.95 (m , 1H) , 1.53 (t , J = 7.0 Hz , 4H) , 1.43 (d , J = 20.8 Hz , 9H) . LCMS (ES) [M+1] ⁺ m / z 442.0.

40

【 0 4 9 0 】

tert - ブチル (3 R) - 3 - ({ 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.60 g ; 1.36 mmol ; 1 当量) を CH₂Cl₂ (6 ml) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (3.40 mL ; 0.40 mol / L ; 1.36 mmol ; 1 当量) をゆっくりと加えた。2 時間後、反応溶液を蒸発乾固させた。トルエン (20 ml) に再懸濁し、再度蒸発乾固させた。残留物を逆相クロマトグラフィー (Waters XSelect CSH C18 カラム、0.1 % HCl / アセトニトリルグラジエント) で精製して、(3 R) - N - { 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } ピペリジン - 3 - アミン・2 HCl の白色の固体を得た (0.56 g、62 %)。

50

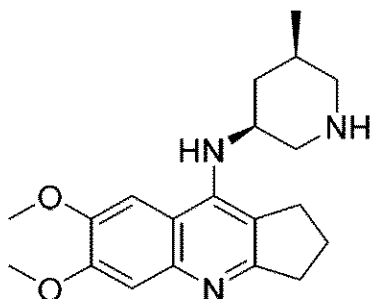
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 9.51 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.30-3.03 (m, 7H), 2.76 (s, 1H), 2.17 (s, 2H), 2.09 - 1.76 (m, 4H), 1.43 (s, 3H). LCMS (ES) [M+1] $^+m/z$ 341.9.

【0491】

実施例 4 4

(3S, 5R) - N - { 6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミン

【化144】



N_2 下でパージおよび維持された40 mLのバイアルに、(cis) - tert - ブチル - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 g、4.67 mmol、1当量)、ジオキサン (20 mL)、9 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ [b] キノリン (1.2 g、4.67 mmol、1当量)、t - BuONa (1.3 g、14 mmol、3.0当量) および3rd Generation BrettPhos precatalyst (211.5 mg、0.23 mmol、0.05当量) を入れた。溶液を90 で2時間攪拌した。混合物を合わせ、真空下で濃縮した。残留物を、EtOAcで溶離するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(±) - tert - ブチル (3S, 5R) - 3 - ([6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートを黄色の油として得た (1.2 g、58%)。

LCMS (ES) [M+1] $^+m/z$ 442.3.

【0492】

50 mL容の丸底フラスコに、(±) - tert - ブチル (3S, 5R) - 3 - ([6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.2 g、2.72 mmol、1当量)、 CH_2Cl_2 (20 mL)、4 M HCl / ジオキサン (10.2 mL、40.8) mmol、15当量) を入れた。溶液を室温で5時間攪拌した。固体を濾別して、N - { 6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミンのラセミ混合物を白色の固体780mgとして得た (75.95%)。

LCMS (ES) [M - 2HCl+1] $^+m/z$ 342.2.

【0493】

混合物を、以下の条件：カラム、CHIRALCEL OD - 3、4.6 * 50mm、3.0um；移動相、A：n - ヘキサン (0.2% MIPA)；B：EtOH / MeOH = 1 / 1；検出器190 nm ~ 500 nmでPre-Chair-HPLCにより分離し、273.8 mg (49.29%) の (3R, 5S) - N - [6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミンを灰白色の固体として、279.2 mg (36%) の (3S, 5R) - N - [6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミンを灰白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 10.0 - 9.50 (br, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70 (br, 1H), 4.29 - 4.29 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 3.22 - 3.19 (m, 2H), 3.08 - 3.06 (m, 1H), 3.03 -

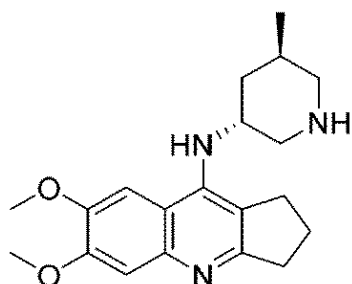
2.94 (m, 3H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.1, 4 - 2.01 (m, 4H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 0.89 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 342.2.

【0494】

実施例 45

(3R, 5R) - N - {6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル} - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミン

【化145】



10

250 mL容の丸底フラスコに、MeOH (100 mL) 中の 1, 5 - ジメチル (2R) - 2 - アミノペンタン二酸 (9.8 g、55.94 mmol、1当量)、TEA (17.0 g、167.82 mmol、3当量)、Boc₂O (14.7 g、67.13 mmol、1.2当量) を入れた。溶液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、200 mL の CH₂Cl₂ で希釈し、ブラインで洗浄した。混合物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、CH₂Cl₂ / MeOH (30 : 1) と共にシリカゲルカラムに適用して、1, 5 - ジメチル (2R) - 2 - [[(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ] ペンタジオエート 10 g (64.9%) を無色の油として得た。

20

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 276.1.

【0495】

500 mL容の3つ口丸底フラスコに、THF (100 mL) 中の 1, 5 - ジメチル (2R) - 2 - [[(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ] ペンタン二酸 (10 g、36.32 mmol、1当量) の溶液を入れた。次いで、-78 で攪拌しながら LiHMDS (36.3 mL、72.6 mmol、2当量) を滴下した。溶液を -78 で 0.5 時間攪拌した。これに MeI (7.7 g、54.49 mmol、1.5当量) を加えた。溶液を -78 で 2 時間攪拌した。次いで、反応物を 100 mL の NH₄Cl でクエンチした。溶液を EtOAc で抽出し、有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、CH₂Cl₂ / MeOH (100 : 1) と共にシリカゲルカラムに適用し、1, 5 - ジメチル (2R) - 2 - [[(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ] - 4 - メチルペンタン二酸 6.7 g (63.75%) を白色の固体として得た。

30

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 290.2.

【0496】

100 mL容の丸底フラスコに、1, 5 - ジメチル (2R) - 2 - [[(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ] - 4 - メチルペンタン二酸 (3 g、10.37 mmol、1当量) の EtOH (15 mL) 溶液、CaCl₂ (4.6 g、41.48 mmol、4当量) の H₂O (15 mL) 溶液を入れた。次いで、0 で NaBH₄ (3.1 g、82.95 mmol、8当量) を加えた。溶液を室温で 16 時間攪拌した。次いで、50 mL の 10% Na₂CO₃ で反応をクエンチした。溶液を EtOAc で抽出し、有機層を合わせた。混合物をブラインで洗浄した。混合物を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、さらに精製することなく、粗製の tert - ブチル N - [(2R) - 1, 5 - ジヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] カルバメート 2.1 g (86.81%) を無色の油として得た。

40

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 234.2.

【0497】

100 mL容の3つ口丸底フラスコに、tert - ブチル N - [(2R) - 1, 5 - ジヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] カルバメート (2.1 g、9 mmol、1当量) の CH₂Cl₂ (25 mL) の溶液、TEA (3.6 g、36 mmol、4当量) を入れた。次いで 0 で攪拌しな

50

がらMsCl (3.1 g、27 mmol、3当量)を滴下した。溶液を0 で1時間撹拌した。溶液を30mLのCH₂Cl₂で希釈した。混合物をブラインで洗浄した。混合物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、粗製のN - [(2R) - 1 , 5 - ビス (メタンスルホニルオキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] カルバメート2.9 g (82.7%) 無色の油として得た。

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 390.1.

【 0 4 9 8 】

100 mL容の丸底フラスコに、tert - ブチルN - [(2R) - 1 , 5 - ビス (メタンスルホニルオキシ) - 4 - メチルペンタン - 2 - イル] カルバメート (2.9 g、7.46 mmol、1当量)、1 - フェニルメタンアミン (30 mL)を入れた。溶液を70 で16時間撹拌した。溶液を室温に冷却し、100 mLのEAで希釈した。混合物を2 × 100 mLの1 N NaOHおよび2 × 100 mLのブラインで洗浄した。混合物を無水Na₂SO₄で乾燥し、EtOAc / 石油エーテル (1:50) と共にシリカゲルカラムに適用し、tert - ブチルN - [(3R , 5R) - 1 - ベンジル - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] カルバメート1.4 g (61.7%) を無色の油として得た。

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 305.2.

【 0 4 9 9 】

100 mL容の丸底フラスコに、tert - ブチルN - [(3R , 5R) - 1 - ベンジル - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] カルバメート (1.4 g、4.60 mmol、1当量) のジオキサン (10 mL) 溶液、HClの1 , 4 - ジオキサン (10 mL、4mol / L) 溶液を入れた。溶液を室温で1時間撹拌した。溶液を20mLのH₂Oで希釈した。溶液のpH値をNa₂CO₃ (10%) で7 ~ 8に調整した。混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ / MeOH (4 : 1) と共にシリカゲルカラムに適用して、(3R , 5R) - 1 - ベンジル - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミン540 mg (57.5%) を無色の油として得た。

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 205.2.

【 0 5 0 0 】

N₂でパージおよび維持された100 mL容の丸底フラスコに、(3R , 5R) - 1 - ベンジル - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミン (464.8 mg、2.28 mmol、1.2当量) のジオキサン (5 mL) 溶液、9 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン (500 mg、1.90 mmol、1当量)、t - BuONa (728.8 mg、7.58 mmol、4当量)、BrettPhos Pd G3 (85.9 mg、0.09 mmol、0.05当量)を入れた。溶液を90 で4時間、N₂雰囲気下で撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、EtOAcと共にシリカゲルカラムに適用して、(3R , 5R) - 1 - ベンジル - N - [6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミン400 mg (48.9%) を淡黄色の固体として得た。

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 432.3.

【 0 5 0 1 】

50 mLの圧力タンク反応器に、(3R , 5R) - 1 - ベンジル - N - [6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] - 5 - メチルピペリジン - 3 - アミン (400 mg、0.93 mmol、1当量) のMeOH (10 mL) の溶液、10% Pd / C (40 mg、10% w / w)、HCl (67.6 mg、1.85 mmol、2当量)を入れた。溶液をH₂雰囲気 (20 atm) 下で室温にて16時間撹拌した。溶液をろ過し、10 mLのH₂Oで希釈した。溶液のpH値をNa₂CO₃ (10%) で7 ~ 8に調整した。粗製物を、以下の条件 (IntelFlash - 1) : カラム、シリカゲル ; 移動相、H₂O : MeCN = 10 : 1から10分でH₂O : MeCN = 1 : 1に増加 ; 検出器UVを用いたFlash - Prep - HPLCにより精製し、標題化合物生成物78 mg (24.6%) を灰白色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.28 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.84 - 5.64 (m, 1H), 3.86 (d, J = 7.1 Hz, 7H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 5H), 2.46 (s, 1H), 2.20 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 2.02 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.39 - 1.19 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 342.2.

10

20

30

40

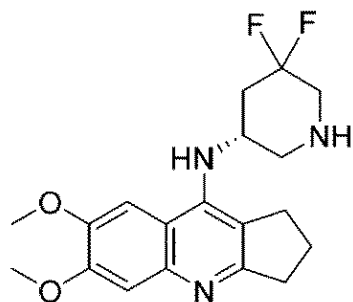
50

【 0 5 0 2 】

実施例 4 6 および実施例 4 7

(3 R) - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 3 - アミン

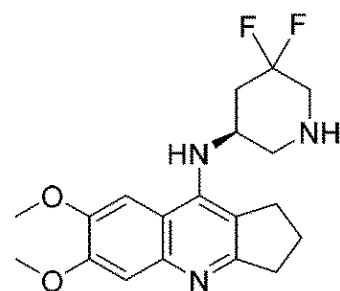
【 化 1 4 6 】



10

(3 S) - N - { 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル } - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 3 - アミン

【 化 1 4 7 】



20

50 mL容の丸底フラスコに、tert - ブチル N - (5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 3 - イル) カルバメート (1.2 g、5.08 mmol、1当量)、CH₂Cl₂ (20 mL)、ベンズアルデヒド (646.8 mg、6.09 mmol、1.20当量)、AcOH (2 mL) および NaBH (OAc)₃ (2.2 g、10.16 mmol、2当量) を入れた。溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1 / 1 0) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色の油として得た (9 6 5 m g、5 8 %)。

LCMS (ES) [M+1]⁺m / z 327.3.

30

【 0 5 0 3 】

25 mL容の丸底フラスコに、tert - ブチル N - (1 - ベンジル - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 3 - イル) カルバメート (965 mg、2.96 mmol、1当量)、CH₂Cl₂ (10 mL) および 4 M HCl / ジオキサン (3.7 mL、14.8 mmol、5当量) の混合物を入れた。溶液を室温で 6 時間攪拌した。混合物を濃縮し、水 (5.0 mL) を加え、2 N Na₂CO₃ 水溶液で塩基性 (pH 7 ~ 8) にした。残留物を、EtOAc / 石油エーテル (1 / 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色の油として得た (6 5 4 m g、9 7 . 7 %)。

LCMS (ES) [M+1]⁺m / z 227.3.

40

【 0 5 0 4 】

N₂下でパージおよび維持された 40 mL のバイアルに、1 - ベンジル - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 3 - アミン (653.8 mg、2.89 mmol、2当量)、9 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン (381 mg、1.44 mmol、1当量)、ジオキサン (20 mL)、t - BuONa (416.5 mg、4.33 mmol、3.0当量) および 3rd Generation BrettPhos precatalyst (65.5 mg、0.07 mmol、0.05当量) の混合物を入れた。溶液を 90 ° で 2 時間攪拌した。残留物を、EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色の固体として得た (5

50

0.7 mg (7.7%)。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 454.1.

【0505】

50 mLの密封チューブに、1-ベンジル-N-[6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-5,5-ジフルオロピペリジン-3-アミン(507 mg、1.12 mmol、1当量)、MeOH(10 mL)、10%Pd/C(50 mg、0.42当量)、HCl(122.3 mg、3.35 mmol、3当量)の混合物を入れた。混合物を脱気し、H₂で数回バージした後、H₂下、室温で8時間攪拌した。固体を濾別した。混合物を濃縮して、標題化合物を灰白色の固体350mg(78.30%)として得た。

LCMS (ES) [M-HCl+1]⁺m/z 364.4.

【0506】

混合物を、以下の条件：カラム、CHIRALCEL OD-3、4.6 * 50mm、3.0um；移動相、A：n-ヘキサン(0.2%MIPA)；B：EtOH；検出器190 nm~500 nmでPre-Chair-HPLCにより分離して、56.3 mg(14.28%)の(3R)-N-[6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-5,5-ジフルオロピペリジン-3-アミンを白色の固体として、23.62 mg(6.7%)の(3S)-N-[6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル]-5,5-ジフルオロピペリジン-3-アミンを得た。

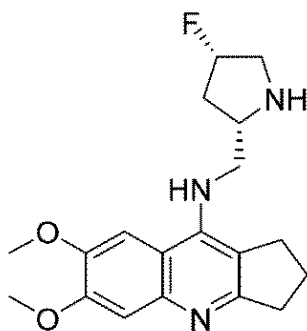
(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5,5-ジフルオロピペリジン-3-アミン：¹H NMR(300 MHz, DM SO-d₆): 8.18(br, 1H), 7.44(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.03-6.00(br, 1H), 4.03-3.97(m, 1H), 3.90(s, 1H), 3.86(s, 1H), 3.1, 4-2.96(m, 4H), 2.91-2.83(m, 2H), 2.79-2.73(m, 1H), 2.58-2.51(m, 1H), 2.41-2.21(m, 1H), 2.18-2.15(m, 1), 2.12-2.09(m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 364.2.

(3S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5,5-ジフルオロピペリジン-3-アミン：¹H NMR(300 MHz, DM SO-d₆): 8.25-8.20(br, 1H), 7.42(s, 1H), 7.15(s, 1H), 5.93-5.87(br, 1H), 4.01-3.98(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.18-2.96(m, 4H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.78-2.73(m, 1H), 2.69-2.58(m, 1H), 2.43-2.27(m, 1H), 2.22-2.12(m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 364.2.

【0507】

実施例48

【化148】



N₂下でバージおよび維持された40 mLのバイアルに、1-[(2S,4S)-1-ベンジル-4-フルオロピロリジン-2-イル]メタンアミン(200 mg、0.48 mmol、0.5当量、50%w/w)、ジオキサン(5.0 mL)、9-クロロ-6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン(278.6 mg、1.06 mmol、1.1当量)、t-BuONa(276.8 mg、2.88 mmol、3当量)および3rd Generation BrettPhos precatalyst(43.5 mg、0.05 mmol、0.05当量)の混合物を入れた。溶液を油浴にて90℃で2時

10

20

30

40

50

間攪拌した。反応を2つのバッチ(200 mg x 2、合計400 mg)で並行して行った。混合物を濃縮し、CH₂Cl₂/MeOH(10/1)で溶出するフラッシュカラムで精製して、342 mg(82%)のN-[[(2S, 4S)-1-ベンジル-4-フルオロピロリジン-2-イル]メチル]-6, 7-ジメトキシ-1H, 2H, 3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミンを黄色の固体として得た。

LCMS(ES) [M+1]⁺m/z 436.3.

【0508】

30 mLの圧力タンク反応器に、N-[[(2S, 4S)-1-ベンジル-4-フルオロピロリジン-2-イル]メチル]-6, 7-ジメトキシ-1H, 2H, 3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン(300 mg、0.69 mmol、1当量)、MeOH(4.0 mL)、Pd/C(60 mg、10% w/w)、濃HCl(0.20 mL)の混合物を入れた。溶液をH₂下、室温で24時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、逆相分取HPLC(Prep-C18、SunFireカラム、19x150 mm、Waters; 水中11% MeCNから21% MeCNの5分間のグラジエント溶出(水相に0.05% TFAを含む))により、187.8 mg(48%)のN-[[(2S, 4S)-4-フルオロピロリジン-2-イル]メチル]-6, 7-ジメトキシ-1H, 2H, 3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン・(TFA)₂を白色の固体として得た。

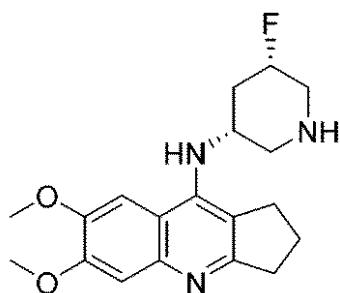
¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 14.20(br, 1H), 10.15(br, 1H), 9.75(br, 1H), 8.43(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.29(s, 1H), 5.48(d, J=52.8 Hz, 1H), 4.08(d, J=2.7 Hz, 3H), 3.95(s, 6H), 3.74-3.63(m, 1H), 3.52-3.20(m, 3H), 3.18-3.11(m, 2H), 2.63-2.55(m, 1H), 2.32-2.08(m, 3H). LCMS(ES) [M+1]⁺m/z 346.1.

【0509】

実施例49

(3R, 5S)-N-{6, 7-ジメトキシ-1H, 2H, 3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5-フルオロピペリジン-3-アミン

【化149】



500 mL容の丸底フラスコに、エチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸塩酸塩(10.0 g、51.11 mmol、1当量)、BnBr(9.6 g、0.06 mmol、1.1当量)、DIEA(16.5 g、0.13 mmol、2.5当量)およびトルエン(150 mL)の混合物を入れた。溶液を湯浴にて110℃で6時間攪拌した。次いで、200 mLの飽和NaHCO₃水溶液で反応をクエンチし、EtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、14.3 gのエチル(2S, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレートを粗製の茶色の油として得た。

LCMS(ES) [M+1]⁺m/z 250.2.

【0510】

N₂下でパージし維持した500 mLの3口丸底フラスコに、エチル(2S, 4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(13.0 g、52.14 mmol、1当量)のCH₂Cl₂(300 mL)溶液を入れた。次いで、-78℃で攪拌しながら、DAST(21.0 g、130 mmol、2.5当量)を滴下した。溶液を室温で16時間攪拌した。次いで、200 mLの飽和Na₂CO₃水溶液で反応をクエンチし、CH₂Cl₂で抽出し、含

せた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1 / 4) で溶出するフラッシュカラムで精製して、7.45 g (57%) のエチル (2 S , 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキシレートを得た。

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 252.2.

【 0 5 1 1 】

N₂下でパージし維持した500mLの3口丸底フラスコに、エチル (2 S , 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキシレート (7.45 g、29.65mmol、1当量) のTHF (200 mL) 溶液を入れ、DIBAL - H (90 mL、89.1mmol、3.0当量、ヘキサン中1M) を0 で滴下した。溶液を水 / 氷浴にて0 で45分間撹拌した。150mLの酒石酸カリウムナトリウム飽和水溶液で反応をクエンチし、室温で1時間撹拌した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1 / 2) で溶出するフラッシュカラムで精製して、4.70 g (76%) の [(2 S , 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル] を淡黄色の油として得た。

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 210.2.

【 0 5 1 2 】

N₂下でパージし維持した250 mLの3口丸底フラスコに、[(2 S , 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル] メタノール (2 g、9.56mmol、1当量) のCH₂Cl₂ (160mL) 溶液を入れ、そこにBu₄N₃ (2.98g、10.48mmol、1.10当量) およびXtalFluor - E (2.40g、10.48mmol、1.10当量) を - 7 8 で加えた。溶液を液体窒素浴にて - 7 8 で4時間撹拌した。次いで、3.75MのNaOH水溶液100mLを - 7 8 で加えて反応をクエンチした。溶液をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1 / 4) で溶出するフラッシュカラムで精製して、(3 R , 5 S) - 3 - アジド - 1 - ベンジル - 5 - フルオロピペリジンおよび (2 S , 4 S) - 2 - (アジドメチル) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジンの粗製の混合物1.21 gを黄色の油として得た。

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 235.2.

【 0 5 1 3 】

N₂下でパージおよび維持された40 mLのバイアルに、THF (20 mL) 中の (3 R , 5 S) - 3 - アジド - 1 - ベンジル - 5 - フルオロピペリジン (0.50 g、2.13 mmol、0.5当量) および (2h、4S) - 2 - (アジドメチル) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン (0.50 g、2.13 mmol、0.5当量) の混合物を入れ、そこにPPh₃ (1.7 g、0.01 mmol、1.5当量) およびH₂O (0.538 g、29.86 mmol、7.0当量) を添加した。溶液を油浴にて80 で4時間撹拌した。混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ / MeOH (10 / 1) で溶出するフラッシュカラムで精製して、(3 R , 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - フルオロピペリジン - 3 - アミンおよび1 - [(2 S , 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル] メタンアミンの混合物582 mg (66%) を得た。

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 209.2.

【 0 5 1 4 】

N₂下でパージおよび維持された40 mLのバイアルに、(3 R , 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - フルオロピペリジン - 3 - アミン (200 mg、0.48 mmol、0.5当量、50% w / w)、ジオキサン (5.0 mL)、9 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン (278.6 mg、1.06 mmol、1.1当量)、t - BuONa (276.8 mg、2.88 mmol、3.0当量) および3rd Generation BrettPhos precatalyst (43.5 mg、0.05 mmol、0.05当量) の混合物を入れた。溶液を油浴にて90 で2時間撹拌した。反応は2つのバッチ (200 mg x 2、合計400 mg) で並行して行った。混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ / MeOH (10 / 1) で溶出するフラッシュカラムで精製して、258 mg (62%) の (3 R , 5 S) - 1 - ベンジル - N - [6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] - 5 - フルオロピペリジン - 3 - アミンを黄色の固体として得た。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 436.3.

【0515】

30 mLの圧力タンク反応器に、(3R, 5S) - 1 - ベンジル - N - [6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ[b]キノリン - 9 - イル] - 5 - フルオロピペリジン - 3 - アミン (200 mg、0.46 mmol、1当量)、MeOH (4.0 mL)、Pd/C (50 mg、10% w/w) および濃HCl (0.2 mL、0.01 mmol、0.01当量) の混合物を入れた。溶液をH₂雰囲気下、室温で48時間攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、フィルターケーキをMeOH (2 x 10 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、逆相分取HPLC (Prep - C18、SunFireカラム、19x150 mm、Waters; 水中2% MeCNから水中18% MeCNへの7分間のグラジエント溶出 (水相に0.05を含む %TFA)) により、89.9 mg (34%) の (3R, 5S) - N - [6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ[b]キノリン - 9 - イル] - 5 - フルオロピペリジン - 3 - アミン・(TFA)₂を白色の固体として得た。

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆, ppm): 14.16 (br, 1H), 9.57 (br, 2H), 7.75 (d, d, J=9.0Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.1, 4 - 4.96 (m, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.30 - 3.03 (m, 6H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 3H). LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 346.1.

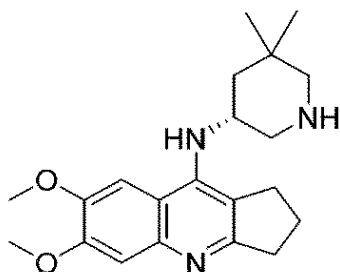
【0516】

実施例50および実施例51

20

(3R) - N - {6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ[b]キノリン - 9 - イル} - 5, 5 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン

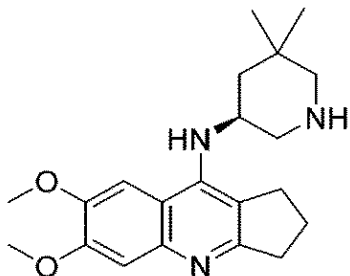
【化150】



30

(3S) - N - {6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ[b]キノリン - 9 - イル} - 5, 5 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン

【化151】



40

N₂下でパージし維持した500mLの3口丸底フラスコに - 2 - メチルプロパンニトリル (10 g、144.70 mmol、1当量) のTHF (300 mL) 溶液を入れた。次いで、- 78 で攪拌しながら、LDA (79.6 mL、159.20 mmol、1.1当量) を滴下した。溶液を30分間攪拌した。これに3 - プロモプロパン - 1 - エン (21.0 g、173.64 mmol、1.2当量) を - 78 で加えた。溶液を室温で16時間攪拌した後、200 mLのNH₄Clでクエンチした。溶液をEt₂Oで抽出し、有機層を合わせた。混合物を200mLのブラインで洗浄し

50

た。混合物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、標題化合物5.1 g (32.3%)を淡黄色の油として得た。

【0517】

250 mL容の3つ口丸底フラスコに、2, 2 - ジメチルペンタン - 4 - エニトリル (5.1 g、46.72 mmol、1当量) の Et_2O (100 mL) 溶液を入れた。次いで、 LiAlH_4 (4.4 g、116.79 mmol、2.5当量) を数回に分けて0 にて加えた。溶液を室温で4時間攪拌し、4.4 mLの H_2O 、13.2 mLの10% NaOH 、次いで、4.4 mLの H_2O でクエンチした。固体を濾別した。溶液を Et_2O で抽出し、有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、標題化合物2.6 g (49.2%)を黄色の油として得た。

【0518】

100 mL容の丸底フラスコに、2, 2 - ジメチルペンタン - 4 - エン - 1 - アミン (2.5 g、22.08 mmol、1当量) の MeOH (30 mL) 溶液、ベンズアルデヒド (2.6 g、24.29 mmol、1.1当量)、 NaBH_4 (1.3 g、33.13 mmol、1.5当量) を入れた。溶液を室温で16時間攪拌した。次いで、20 mLの10% NaOH で反応をクエンチした。溶液を100 mLの H_2O で希釈した。溶液を EtOAc で抽出し、有機層を合わせて、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、 EtOAc / 石油エーテル (1 : 4) と共にシリカゲルカラムに適用して、標題化合物2.6 g (57.9%) を無色の油として得た。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 204.2.

【0519】

100 mL容の丸底フラスコに、ベンジル (2, 2 - ジメチルペンタン - 4 - エン - 1 - イル) アミン (2.3 g、11.31 mmol、1当量) の MeCN (30 mL) 溶液、 NCS (1.5 g、11.31 mmol、1当量) を入れた。溶液を室温で2時間攪拌した。これに NaN_3 (0.9 g、13.57 mmol、1.2当量)、 NaI (1.8 g、11.88 mmol、1.05当量) を加えた。溶液を60 で16時間攪拌した。次いで、100 mLの10% NaOH で反応をクエンチした。溶液を、 Et_2O で抽出し、有機層を合わせた。混合物をブラインで洗浄した。固体を減圧下オープンで乾燥させて、粗製の標題化合物2.8 gを無色の油として得た。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 245.2.

【0520】

100 mL容の丸底フラスコに、5 - アジド - 1 - ベンジル - 3, 3 - ジメチルピペリジン (2.8 g、11.46 mmol、1当量) の THF (30 mL) 溶液、 PPh_3 (4.5 g、17.19 mmol、1.5当量)、 H_2O (1.4 g、80.22 mmol、7当量) を入れた。溶液を80 で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 / MeOH (10 : 1) と共にシリカゲルカラムに適用し、標題化合物2.1 g (83.9%) を淡黄色の油として得た。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 219.2.

【0521】

N_2 下でパージされ維持された100 mL容の丸底フラスコに、1 - ベンジル - 5, 5 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン (1.7 g、7.96 mmol、1.50当量) のジオキサン (15 mL) 溶液、9 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 1 H, 2 H, 3 H - シクロペンタ [b] キノリン (1.4 g、5.31 mmol、1当量)、 $t\text{-BuONa}$ (2.0 g、21.23 mmol、4当量)、 BrettPhos Pd G3 (0.2 g、0.27 mmol、0.05当量) を入れた。溶液を N_2 雰囲気下90 で3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、ろ過した。混合物を濃縮し、 EtOAc / 石油エーテル (9 : 1) と共にシリカゲルカラムに適用し、標題化合物2.1 g (88.7%) を淡黄色の固体として得た。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 446.3.

【0522】

50 mLの密封チューブに、1 - ベンジル - N - [6, 7 - ジメトキシ - 1 H, 2 H, 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] - 5, 5 - ジメチルピペリジン - 3 - アミン (1 g、2.24 mmol、1当量) の MeOH (20 mL) 溶液、 Pd/C (100 mg、10% w/w)、 HCl (163.6 mg、4.49 mmol、2当量) を入れた。溶液を H_2 雰囲気 (20 atm) 下、室温にて16分間攪拌した。固体を濾別した。溶液を10 mLの H_2O で希釈した。 NaOH

10

20

30

40

50

(10%)を使用して、pHを7~8に調整した。粗製物を、以下の条件(IntelFlash-1):カラム、C18シリカゲル;移動相、H₂O:MeCN=10:1から10分以内にH₂O:MeCN=2:1に増加;検出器UVでFlash-Prep-HPLCにより精製し、標題化合物の混合物400 mg(50.1%)を白色の固体として得た。

LCMS(ES) [M+1]⁺m/z 356.2.

【0523】

混合物を以下の条件:カラム、CHIRALCEL OD-3、4.6*50 mm、3.0 μm;移動相、A:n-ヘキサン(0.2%MIPA);B:EtOH/MeOH=1/1;検出器190 nm~500 nmでPre-Chair-HPLCにより分離し、91.6 mg(22.9%)の(R)-N-(5,5-ジメチルピペリジン-3-イル)-6,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミン・(CO₂H)₂を灰白色の固体として、86.6 mg(21.6%)の(S)-N-(5,5-ジメチルピペリジン-3-イル)-6,7-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]キノリン-9-アミンが灰白色の固体として得た。

(3R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5,5-ジメチルピペリジン-3-アミン:

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.27(d, J=2.7 Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.26-7.08(m, 1H), 5.98(d, J=12.9 Hz, 1H), 4.11(d, J=21.8 Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.26-3.10(m, 2H), 3.02(dt, J=14.7, 7.1 Hz, 1H), 2.96-2.82(m, 2H), 2.73(s, 1H), 2.59(s, 1H), 2.43(s, 1H), 2.05(p, J=7.3 Hz, 2H), 1.76(d, J=12.5 Hz, 1H), 1.49(t, J=12.2 Hz, 1H), 1.08(s, 3H), 0.95(d, J=1.6 Hz, 3H).

LCMS(ES) [M-2HCOOH+1]⁺m/z 356.2

(3S)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5,5-ジメチルピペリジン-3-アミン:

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.43(s, 1H), 7.11(s, 1H), 5.63(d, J=9.7 Hz, 1H), 3.90(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.21-2.92(m, 3H), 2.84(t, J=7.7 Hz, 2H), 2.50(s, 1H), 2.38(t, J=11.2 Hz, 1H), 2.27(d, J=12.3 Hz, 1H), 2.03(p, J=7.3 Hz, 2H), 1.71(d, J=12.8 Hz, 1H), 1.40(t, J=12.1 Hz, 1H), 1.04(s, 3H), 0.89(s, 3H).

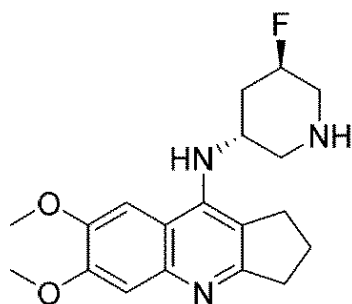
LCMS(ES) [M+1]⁺m/z 356.3.

【0524】

実施例52

(3R,5R)-N-{6,7-ジメトキシ-1H,2H,3H-シクロペンタ[b]キノリン-9-イル}-5-フルオロピペリジン-3-アミン

【化152】



250 mL容の丸底フラスコに、(2S,4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩(10.9 g、60.0 mmol、1当量)、トルエン(60 mL)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(15.5 g、120 mmol、2当量)、(ブロモメチル)ベンゼン(11.3 g、66.1 mmol、1.10当量)の混合物を入れた。溶液を110で6時間攪拌し、濃縮し、EtOAc/石油エーテル(1:3)と共にシリカゲルカラムに適

用し、11.0 g (78%) の (2S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチルを淡黄色の油として得た。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 236.1.

【0525】

250 mL容の3つ口丸底フラスコに、(2S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (10.0 g、42.5 mmol、1当量) のCH₂Cl₂ (85 mL) 溶液、N, N - ジエチル - 1, 1, 1 - トリフルオロ - スルファナミン (17.1 g、106 mmol、2.50当量) の混合物を入れた。溶液を - 78 °C で1時間撹拌した。次いで、飽和Na₂CO₃水溶液で反応をクエンチした。飽和Na₂CO₃水溶液で溶液のpH値を9に調整した。混合物をブラインで洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1 : 5) と共にシリカゲルカラムに適用して、5.50 g (55%) の (2S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸メチルを淡黄色の油として得た。

10

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 238.1.

【0526】

250 mL容の丸底フラスコに、(2S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (5.50 g、23.2 mmol、1当量)、テトラヒドロフラン (47 mL)、四水素化リチウムアルミニウム (1.30 g、34.8 mmol、1.50当量) の混合物を入れた。溶液を0 °C で2時間撹拌した。次いで、水 (1.25 mL) および3.75M NaOH水溶液 (1.25 mL) で反応をクエンチした。混合物を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、3.89 g (80%) の [(2S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル] MeOHを無色の油として得た。

20

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 210.2.

【0527】

1000 mL容の3つ口丸底フラスコに、[(2S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル] MeOH (3.90 g、18.6 mmol、1当量)、CH₂Cl₂ (373 mL)、テトラブチルアンモニウムアジド (5.80 g、20.4 mmol、1.10当量)、XtalFluor - E (4.70 g、20.4 mmol、1.10当量) の混合物を入れた。溶液を - 78 °C で30分間撹拌した後、温度を室温に戻した。溶液を20 mLの3.75M NaOHで希釈した。混合物を5 × 40 mLのブラインで洗浄した。混合物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、2.20 g (50%) の (3R, 5R) - 3 - アジド - 1 - ベンジル - 5 - フルオロピペリジン

30

を淡黄色の油として得た。

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 235.1.

【0528】

50 mL容の丸底フラスコに、(3R, 5R) - 3 - アジド - 1 - ベンジル - 5 - フルオロピペリジン (2 g、8.54 mmol、1当量)、テトラヒドロフラン (17 mL)、トリフェニルホスファン (3.40 g、13.0 mmol、1.50当量)、水 (1.10 g、59.9 mmol、7当量) の混合物を入れた。溶液を70 °C で5時間撹拌した。混合物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) と共にシリカゲルカラムに適用して、1.30 g (73%) の (3R, 5R) - 1 - ベンジル - 5 - フルオロピペリジン - 3 - アミンを灰色の固体として得た。

40

LCMS (ES) [M+1]⁺m/z 209.1.

【0529】

50 mL容の丸底フラスコに、(3R, 5R) - 1 - ベンジル - 5 - フルオロピペリジン - 3 - アミン (200 mg、0.96 mmol、1当量)、ジオキサン (10 mL)、9 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 1H, 2H, 3H - シクロペンタ [b] キノリン (279 mg、1.06 mmol、1.10当量) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール酸ナトリウム (185 mg、1.92 mmol、2当量)、3G Brettphos Precatalyst (44 mg、0.05 mmol、0.05当量) の混合物を入れた。溶液を90 °C で2時間撹拌し、ろ過し、濃縮し、EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) と共にシリカゲルカラムに適用して、235 mg (56%) の (5R) - 1 - ベンジル - を得

50

た。N - [6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] - 5 - フルオロピペリジン - 3 - アミンを白色の固体として得た。

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 436.3.

【 0 5 3 0 】

50mLのバイアルに、(3 R , 5 R) - 1 - ベンジル - N - [6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] - 5 - フルオロピペリジン - 3 - アミン (200 mg、0.46 mmol、1当量)、MeOH (10 mL)、2M塩化水素水溶液 (1.15 mL、4.60 mmol、5当量)、Pd / C (20 mg) の混合物を入れた。溶液を室温で6時間攪拌し、ろ過し、濃縮し、再度ろ過し、逆相分取HPLC (Prep - C18、5 μM XBridgeカラム、19×150 mm、Waters、水中2% MeCNから水中18% MeCNの6分間のグラ
ジェント溶出 (水相に0.1% FAを含む) により、119.7 mg (60%) の (3 R , 5 R) -
N - [6 , 7 - ジメトキシ - 1 H , 2 H , 3 H - シクロペンタ [b] キノリン - 9 - イル] - 5 - フルオロピペリジン - 3 - アミンビス (ギ酸) を薄緑色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 8.27 (s , 2H) , 7.46 (s , 1H) , 7.19 (s , 1H) , 6.01 (d , J = 10.2 Hz , 1H) , 4.97 - 4.81 (m , 1H) , 4.16 - 4.07 (m , 1H) , 3.90 - 3.86 (m , 6H) , 3.19 - 2.99 (m , 4H) , 2.91 - 2.86 (m , 2H) , 2.79 - 2.60 (m , 2H) , 2.27 - 2.21 (m , 1H) , 2.15 - 1.80 (m , 3H) , 1.25 - 1.20 (m , 1H) .

LCMS (ES) [M+1] ⁺m / z 346.3.

【 0 5 3 1 】

生物学の実施例

実施例 1

G 9 a 酵素活性アッセイの決定

化合物によるピオチン化ヒストン H 3 ペプチドのメチル修飾を検出するため G9a Alpha LISAアッセイを用いた。これらの修飾は、G 9 a 酵素のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性によって行われる。このアッセイは、615 nmでの化学発光シグナルの読み取りからなり ; このシグナルは、680 nmでのレーザー励起によって生成され、ドナービーズとアクセプタービーズの間で反応性の一重項酸素が移動する。ドナービーズは、ストレプトアビジンとコンジュゲートしており、ペプチド上のピオチンに結合する。アクセプタービーズは、ペプチド上の特定の G 9 a メチルマークを認識する抗体とコンジュゲートしている。ペプチド上にメチルマークがある場合、アクセプタービーズがペプチドに結合する。結合すると、アクセプタービーズはドナービーズに近接 (200nm) し、ドナービーズが励起されると、酸素の移動が起こり、強力なシグナルが生成される。メチルマークがない場合、ビーズ間の相互作用は生じず、シグナルはバックグラウンドレベルになる。

【 0 5 3 2 】

アッセイでは、反応を設定するため次のバッファーを使用した : 50mM - トリス - HCl pH9、50mM NaCl、0.01% Tween - 20および1mM DTT (反応開始前に新たに追加) 。アッセイは、最終濃度0.15nM G9a、15uM S - アデノシル - メチオニンおよび100nMピオチン化ヒストン 3 ペプチド (1 - 2 1) を追加することにより設定する。反応液を室温で1時間インキュベートした後、最終濃度20ug / mLのアクセプタービーズ (抗H3k9me2 AlphaLISAアクセプタービーズ、PerkinElmer # AL117) でクエンチする。アクセプタービーズを1時間インキュベートする。1時間後、ドナービーズを最終濃度20ug / mLで加える (Alpha Streptavidinドナービーズ、PerkinElmer # 6760002) 。ドナービーズを0.5時間インキュベートする。反応液に添加する前に、ドナーとアクセプターの両方のビーズをAlphaLISA 5X Epigenetics Buffer 1キット (PerkinElmer # AL008) に再懸濁する。すべての操作およびドナーおよびアクセプタービーズとのインキュベーションは控えめなsubdued light光の中で行なう。シグナルは、アルファモードでEnVisionプレートリーダーにより検出する。ACS Med. Chem. Lett. 2014 ; 5(2):205 - 9を参照。

【 0 5 3 3 】

各化合物の希釈率に対して阻害率を計算し、50%の阻害を生じる濃度を計算した。この

値は、モル濃度で表されるIC₅₀値の負の対数であるpIC₅₀として表示される。本開示の代表的な化合物のpIC₅₀値を、以下のTable Bに示す。

【表 7 5】

Table B

No	pIC ₅₀				
1	5.97	31	6.23	62	7.5
2	5	32	5	63	7.5
3	5.53	33	5.78	64	7.6
4	5.57	34	5.7	65	7.4
5	7.44	35	7.94	66	7.3
6	5	36	5.42	67	7
7	7.52	37	6.85	68	6.9
8	7.27	38	5.24	69	7.1
9	7.31	39	7.27	134	6.8
10	7.66	40	5.76	149	7.2
11	7.49	41	5.32	163	6.8
12	5.5	42	5.48	164	6.2
13	7.22	43	6.72	402	7.1
14	5.55	44	5.49	286	8
15	7.67	45	7.07	403	7.5
16	7.27	46	6.75	404	6.6
17	5.5	47	7.1	165	7
18	6.21	48	7.58	405	7.9
19	5	49	5.63	406	<5
20	7.53	50	5.53	407	7
21	5.3	51	6.45	408	6.9
22	6.21	52	6.39	409	7.9
23	7.05	53	6.54	410	<5
24	6.11	54	6.24	411	6.3
25	5.87	55	6.05	412	6.5
26	7.53	56	6.45	413	<5
27	8.08	57	6.72	414	7.2
28	6.66	58	6.12	415	<5
29	6.81	59	5.3	416	6.9
30	7.83	60	7.4		
		61	6.7		

【 0 5 3 4 】

実施例 2

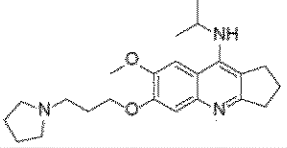
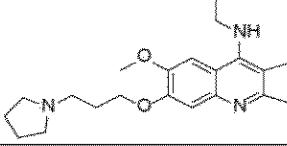
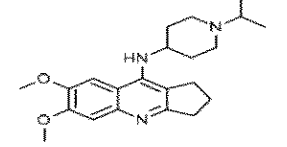
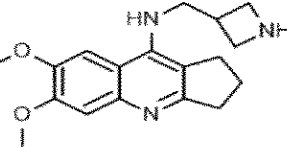
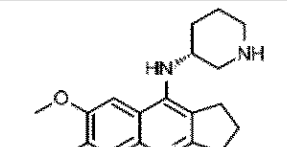
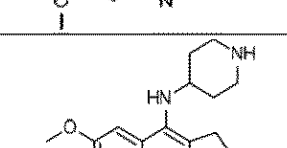
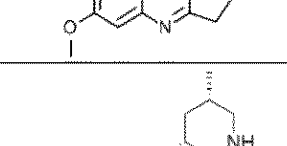
安全性薬理学的プロファイリング

特定の化合物を、受容体、酵素および輸送体のパネルに対する安全性の薬理学的プロファイリングにおいてスクリーニングした。各化合物を10 μM にて、アドレナリン受容体 1A、ムスカリン受容体M2、ミュー（μ）オピエート（OP3）およびセロトニン5HT2A受容体などの各種Gタンパク質共役受容体（GPCR）を発現する細胞膜へのリガンド結合について評価（二重）した。例えば、Michel et al., Br. J. Pharmacol. 1998, 98(3):883 ; Buckley et al., Mol. Pharmacol. 1989, 35(4):469 ; Wang et al., FEBS Lett. 1994, 338:217 ; およびSaucier et al., J. Neurochem. 1997, 68:1998 参照。アセチルコリンエステラーゼの阻害は、ヒト組換えアセチルコリンエステラーゼを発現する細胞において分光光度法で測定した。Nadarajah, J. Anal. Toxicol. 1992, 16:192を参照。ノルエピネフリン輸送体阻害は、ノルエピネフリン輸送体を発現する細胞の膜で測定した。Galli et al., J. Exp. Biol. 1995, 198(Pt 10):2197を参照。参照化合物を、すべてのアッセイで陽性対照として使用した。具体的には、プラゾシン、4 - DAM P（（1, 1 - ジメチル - 4 - ジフェニルアセトキシピペリジニウムヨージド）、DAMGO（Tyr - D - Ala - Gly - N - Me - Phe - Gly - オール）およびケタンセリンを、それぞれアドレナリン 1A、ムスカリンM2、μオピエートおよび5HT2A受容体結合アッセイに用い

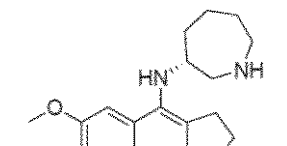
た。フィゾスチグミンはアセチルコリンエステラーゼアッセイで使用し、デシプラミンはノルエピネフリン輸送体アッセイで使用した。特定の化合物についての阻害率を以下のTable CおよびDに示す。

【表 7 6】

Table C

化合物	アセチルコリン エステラーゼ	$\alpha 1A$ アドレナリン受容体	M2 ムスカリン受容体
	--	104	51
	86	97	62
	31	86	78
	19	88	65
	23	76	76
	32	87	62
	23	72	75

【表 7 7】

化合物	アセチルコリン エステラーゼ	$\alpha 1A$ アドレナリン受容体	M2 ムスカリン受容体
	13	83	80

10

20

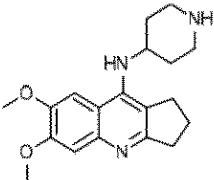
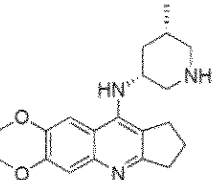
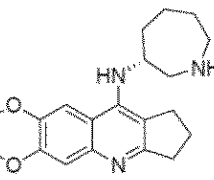
30

40

50

Table D

化合物	ミュー オピエート 受容体	セロトニン 5HT2A 受容体	ノルエピネフリン 輸送体(NET)
	92	98	84
	92	101	84
	26	21	38
	12	54	57
	44	40	72

化合物	ミュー オピエート 受容体	セロトニン 5HT2A 受容体	ノルエピネフリン 輸送体(NET)
	48	38	57
	23	27	33
	73	30	65

【 0 5 3 5 】

実施例 2

胎児ヘモグロビン誘導アッセイ

健康な成人ドナーから得られた凍結保存骨髓CD34⁺造血細胞をすべての試験に使用した。二つのフェーズからなる21日間のex vivo無血清培養システムを利用した。培養フェーズI（培養1～7日目）では、CD34⁺細胞を、StemPro - 34完全培地（I - グルタミン、pen - strepおよびStemPro - 34栄養素サプリメント）（Invitrogen、Carlsbad、CA）を含む培地（50 ng / mL SCF（HumanZyme、Chicago、IL）、50 ng / mL FLT3 - Ligand（HumanZyme）および10 ng / mL IL - 3（HumanZyme）を添加）に入れた。培養の最初のフェーズ（0～7日目）では、CD34⁺細胞は赤芽球を含む前駆細胞集団に分化する。7日目の後、細胞を、以下：StemPro - 34完全培地、4 U / mL EPO、3 μM ミフェプリストン（Sigma Aldrich、ミズーリ州セントルイス）、10 μg / mLインスリン（Sigma Aldrich）、3U / mLヘパリン（Sigma Aldrich）および0.8 mg / mLホロトランスフェリン（Sigma Aldrich）からなる、エリスロポエチン（EPO；Stemcell）補充培地に移した（フェーズ2；培養7～21日）。化合物をフェーズ2；7～21日に加え、胎児ヘモグロビン産生をテストする（Blood. 2015 Jul 30；126（5）：665-72を参照）。

10

【 0 5 3 6 】

-、- および - グロビン遺伝子の発現レベルは、定量的PCR分析によって評価する。HbFタンパクレベルは、ヒトヘモグロビンF酵素免疫測定法（ELISA）定量キット（Bethyl Laboratory, Montgomery, TX, USA）で評価する。HbFを発現する細胞の割合を、フローサイトメトリー分析によって評価する。簡潔に言えば、製造元（Qiagen、ドイツ）の説明書に従って、RNAサンプルを調製し、相補的DNAを合成した。ヒトグロビン遺伝子のqRT - PCR分析は、TaqMan Gene Expression Masterを使用して行った。特定の化合物についてのHbF誘導値を以下のTable Eに示す。

20

【表 8 0】

Table E

化合物 No.	化合物濃度 (nM)	誘導 (倍)
215	250	2.1
217	250	1.0
240	250	4.1
245	250	1.1
258	250	3.0
286	330	3.3

30

【 0 5 3 7 】

製剤例

以下は、本開示の化合物を含有する代表的な医薬製剤である。

錠剤

以下の成分を十分に混合し、単一の割線入り（single scored）錠剤に圧縮する。

40

【表 8 1】

成分	1錠あたりの量 (mg)
本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩	400
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
乳糖	120
ステアリン酸マグネシウム	5

10

【0538】

カプセル剤

以下の成分を十分に混合し、ハードシェルゼラチンカプセルに入れる。

【表 8 2】

成分	1錠あたりの量 (mg)
本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩	200
乳糖（スプレー乾燥）	148
ステアリン酸マグネシウム	2

20

【0539】

注射用剤

2%HPMC中の本開示の化合物（例えば化合物1）に、脱イオン水中の1%Tween 80（MSAでpH2.2に調整）を少なくとも20 mg/mLとなるまで添加する。

【0540】

吸入組成物

吸入送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に開示の化合物20 mgを50 mgの無水クエン酸および100 mLの0.9%NaCl（水溶液）と混合する。混合物は、吸入投与に適したネブライザなどの吸入送達ユニットに組み込まれる。

30

【0541】

局所用ゲル組成物

医薬用局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に開示の化合物100 mgを、1.75 gのヒドロキシプロピルセルロース、10 mLのプロピレングリコール、10 mLのミリスチン酸イソプロピルおよび100 mLの精製アルコールUSPと混合する。次いで、ゲル混合物は、局所投与に適したチューブなどの容器に組み込まれる。

【0542】

点眼液組成物

医薬用点眼液組成物を調製するために、本明細書に開示の化合物100 mgを、精製水100 mL中の0.9 gのNaClと混合し、0.2ミクロンフィルターを使用して濾過する。次いで、等張液は、点眼投与に適した点眼容器などの眼科用送達ユニットに組み込まれる。

40

【0543】

点鼻用スプレー液

医薬用鼻スプレー溶液を調製するために、本明細書に開示の化合物10 gを0.05 Mリン酸緩衝液（pH 4.4）30 mLと混合する。溶液は、適用ごとに100 μLのスプレーを供給するように設計された点鼻器に入れる。

【0544】

さらに、明確化および理解を目的とした説明および例示として、ある程度詳細に上に記載したが、当業者は、本開示の精神から逸脱することなく、多くの様々な修正を行うことができることを理解するであろう。したがって、本明細書に開示された形態は単なる例示

50

にすぎず、本開示の範囲を限定することを意図するものではなく、むしろ本発明の真の範囲および精神を伴うすべての修正や代替を網羅するものであることを明確に理解すべきものである。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 2 Z
C 0 7 D 491/044 (2006.01)	C 0 7 D 491/044	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 453/02 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	C 0 7 D 453/02	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
	A 6 1 P 9/00	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ミン・ユ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブルバード 1 7 1 番、スウィート 3 0 0

(72)発明者 チン・シュイ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブルバード 1 7 1 番、スウィート 3 0 0

(72)発明者 マヌエル・ザンカネラ

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、オイスター・ポイント・ブルバード 1 7 1 番、スウィート 3 0 0

審査官 高森 ひとみ

(56)参考文献

- Sanchez, Isabel et al , Synthesis and biological evaluation of modified acridines: the effect of N- and O- substituent in the nitrogenated ring on antitumor activity , European Journal of Medicinal Chemistry , 2006年 , 41(3) , 340-352
- Saracoglu, Murat et al , The investigation of structure-activity relationships of tacrine analogues: electronic-topological method , Open Medicinal Chemistry Journal , 2008年 , 2 , 7 5-80
- Zhou, Jinpei et al , Synthesis and biological activities of tetrahydroacridine derivatives , Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi , 2000年 , 10(3) , 172-176
- Del Giudice, Maria Rosaria et al , Synthesis and cholinesterase inhibitory activity of 6-, 7-methoxy-(and hydroxy-) tacrine derivatives , Farmaco , 1996年 , 51(11) , 693-698
- Kshatriya, K. C. et al , Acridine derivatives as antimalarials. VI. 9-(Dialkyl-aminoalkyl)amino derivatives of 2,7-dimethoxy-3-chloro-, 2-methoxy-3-chloro-, and 2-methoxy-3,6-dichloroacridine , Journal of the University of Bombay, Science: Physical Sciences, Mathematics, Biological Sciences and Medicine , 1950年 , 19;28 , 69-72 , (Pt. 3 (Sci. No.))
- Tang, Jianhong et al , The divergent transformations of aromatic o-aminonitrile with carbonyl compound , Journal of Heterocyclic Chemistry , 2012年 , 49(3) , 533-542
- Database REGISTRY , 2016年 , Retrieved from STN international [online] ;retrieved on 2 A

(58)調査した分野