

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-121901

(P2012-121901A)

(43) 公開日 平成24年6月28日(2012.6.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 6 3
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 6 5
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 4
C07D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	4 C O 8 6
A61K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 58 頁) 最終頁に続く		

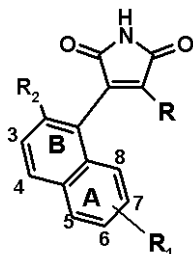
(21) 出願番号	特願2012-21182 (P2012-21182)	(71) 出願人	504389991
(22) 出願日	平成24年2月2日 (2012.2.2)		ノバルティス アーゲー
(62) 分割の表示	特願2008-520772 (P2008-520772) の分割		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル 35
原出願日	平成18年7月10日 (2006.7.10)	(74) 代理人	100062144
(31) 優先権主張番号	0514204.7		弁理士 青山 稔
(32) 優先日	平成17年7月11日 (2005.7.11)	(74) 代理人	100101454
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 山田 卓二
(31) 優先権主張番号	0514205.4	(74) 代理人	100106518
(32) 優先日	平成17年7月11日 (2005.7.11)		弁理士 松谷 道子
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100156144
			弁理士 落合 康
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 インドリルマレイミド誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】新規マレイミド誘導体、それらの製造法およびそれらを含む医薬組成物の提供。

【解決手段】式 (I)



〔式中、 R_1 は7位に位置する $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ 基（ここで、 n は1であり；そして R_3 および R_4 は各々独立して水素または C_{1-4} アルキルであるか；または R_3 および R_4 はそれらが結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式基を形成する）であり； R_2 は水素または C_{1-4} アルキル基であり；環Aは炭素環であり；環Bは4位で置換されておらず；Rは特定の式で表される〕の化合物、それらの製造法、とりわけ移植におけるそれらの使用およびそれらを含む医薬組成物。

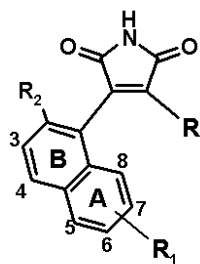
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

〔式中、

 R_1 は 7 位に位置する $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ 基
(ここで、 n は 1 であり；そして
 R_3 および R_4 は各々独立して水素または C_{1-4} アルキルであるか；または

 R_3 および R_4 はそれらが結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式基を形成する) であり；

 R_2 は水素または C_{1-4} アルキルであり；

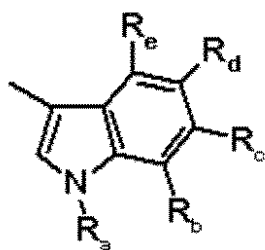
環 A は炭素環であり；

環 B は 4 位で置換されておらず；

R は式 (a)

20

【化 2】



(a)

30

(式中、

 R_a は H；所望により置換された C_{1-6} アルキル； C_{4-8} シクロアルキルまたは所望により置換されたヘテロ環式基であり；

 R_b 、 R_c および R_d は各々独立して、H；ハロゲン； CF_3 ；CN；所望により置換された C_{1-6} アルキル；所望により 1 または 2 個の酸素原子で中断され、所望により置換された C_{1-15} アルコキシ；カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ；モノ (C_{1-4} アルキル) カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ；ジ (C_{1-4} アルキル) $_2$ カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ；カルボキシー- C_{1-6} アルコキシ；または C_{1-6} アルコキシ-カルボニルであるか；

40

 または式 $O-(CH_2)_p-NR_xR_y$

 (式中、 R_x および R_y は各々独立して水素または C_{1-4} アルキルであり；そして p は 2、3 または 4 である)

の基であるか；

 または式 $-(CH_2)_o-NR_vR_w$

 (式中、 R_v および R_w は各々独立して、水素； C_{1-4} アルキル C_{1-6} アルコキシ； C_{1-4} アルキル-NH- C_{1-4} アルキル；または C_{1-4} アルキル-N (ジ- C_{1-4} アルキル) $_2$ であり； o は 1、2、3 または 4 である)

50

の基であり；そして

R_e は水素；ハロゲン； CF_3 ； CN ； C_{1-6} アルキル；または C_{1-6} アルコキシである）

の基である；

ただし、少なくとも 1 個の R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d および R_e は水素および C_{1-4} アルキル以外である]

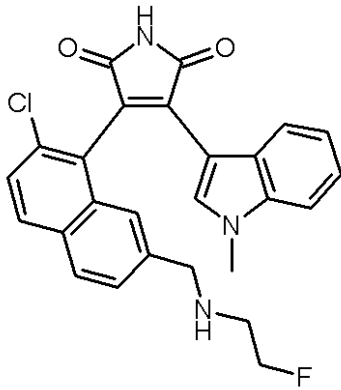
の化合物、またはその塩、水和物および／または溶媒和物。

【請求項 2】

以下の式：

【化 3】

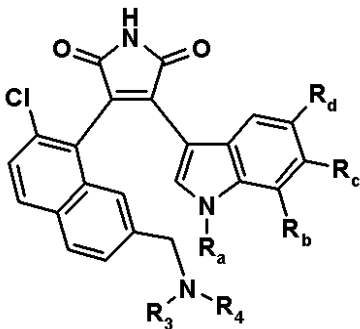
10



20

、式 A

【化 4】



A

30

〔式中、置換基は下記表に定義のとおりである〕

【表 1】

化合物	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
2.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	H
3.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	CH ₃	H	H
4.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	CH ₃	H
5.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	H	CH ₃
6.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	H	H
7.	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
8.	H	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
9.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H
10.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H
11.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	H	H
12.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	CH ₃	H
13.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃
14.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H
15.	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	H
16.	H	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	H
17.	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
18.	H	CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
19.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
20.	CH ₃	CH ₃	(N)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-(C)		H	H
21.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	H	H
22.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	H	H	H
23.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
24.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
25.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H
26.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H
27.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H
28.	CH ₃	CH ₃	H	CHCHCHCH		H
29.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
30.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H
31.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
32.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ N(H)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
33.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ N(H)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H

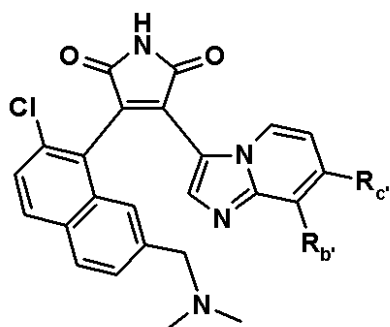
10

20

30

40

【化 5】



B

10

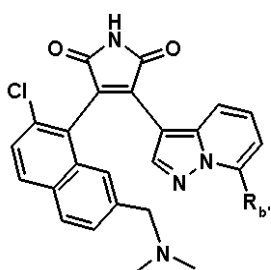
〔式中、置換基は下記表に定義のとおりである〕

【表 2】

化合物	R _{b'}	R _{c'}
34.	H	H
35.	CH ₃	H
36.	H	CH ₃

および式 C

【化 6】



C

20

〔式中、置換基は下記表に定義のとおりである〕

【表 3】

化合物	R _{b'}
37.	H
38.	CH ₃

30

を有する化合物の群から選択される、化合物、またはその塩、水和物および／または溶媒和物。

【請求項 3】

医薬として使用するための、遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項 1 または 2 に記載の化合物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 5】

遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項 1 または 2 に記載の化合物と、免疫抑制剤、免疫調節剤、抗炎症剤、化学療法剤、抗増殖剤および抗糖尿病剤から選択される更なる薬剤を含む医薬組合せ剤。

【請求項 6】

処置を必要とする対象に、有効量の請求項 1 または 2 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んでなる対象における T リンパ球および／または P K

50

C 介在障害もしくは疾患の処置または予防法において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規マレイミド誘導体、それらの製造法およびそれらを含む医薬組成物に関する。

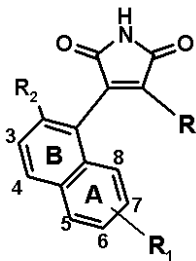
【発明の概要】

【0002】

より具体的には、本発明は式 (I)

10

【化 1】



(I)

20

〔式中、

R_1 は 6、7 または 8 位に位置する $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ 基

(ここで、 n は 0、1 または 2 であり；そして

R_3 および R_4 は各々独立して水素； C_{1-6} アルキル；OH、ハロゲン、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、 N (ジ- C_{1-4} アルキル) $_2$ 、 C_{1-6} アルコキシもしくは C_{3-6} シクロアルキルにより置換された C_{1-6} アルキル； C_{3-6} シクロアルキル；カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル； C_{2-4} アルケニル；または C_{1-6} アルキル-カルボニルであるか；または

R_3 および R_4 はそれらが結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式基を形成する) であり；

30

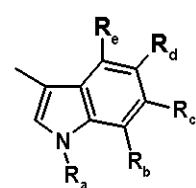
R_2 は水素；ハロゲン； CF_3 ；OH；CN；SH； NH_2 ； NO_2 ； $-CHO$ ； $C(O)NH_2$ ；所望により置換された C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルキルチオ； C_{1-4} アルコキシ； C_{1-4} アルキル-スルホキシド； C_{1-4} アルキル-スルホン； NHC_{1-4} アルキル； N (ジ- C_{1-4} アルキル) $_2$ ； C_{2-4} アルケニル； C_{1-4} アルキル-カルバモイル；またはジ (C_{1-4} アルキル) $_2$ -カルバモイルであり；

環 A は 1 または 2 個の窒素原子を含んでいてもよく；

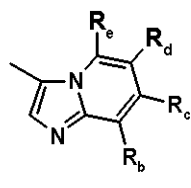
環 B はさらに 4 位でハロゲンによって置換されていてもよく；

R は式 (a)、(b)、(c) または (d)

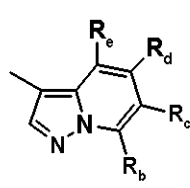
【化 2】



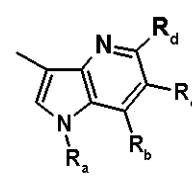
(a)



(b)



(c)



(d)

40

(式中、

R_a は水素； C_{1-6} アルキル；OH、 NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、 N (ジ- C_{1-4} アルキル) $_2$ 、ヘテロ環式基、または所望により 1 個の酸素原子で中断され、所望により OH もしくは NH_2 により置換された C_{1-12} アルコキシにより置換された C_{1-6}

50

アルキル； $C_4 - 8$ シクロアルキルまたは所望により置換されたヘテロ環式基であり；そして

R_b 、 R_c および R_d は各々独立して、水素；ハロゲン； CF_3 ； CN ； $C_1 - 6$ アルキル； OH 、 NH_2 、 $NHC_1 - 4$ アルキル、 N （ジ- $C_1 - 4$ アルキル） $_2$ 、または所望により 1 もしくは 2 個の酸素原子で中断された $C_1 - 1_2$ アルコキシにより置換された $C_1 - 6$ アルキル；所望により 1 または 2 個の酸素原子で中断され、所望によりハロゲン、 OH 、 NH_2 、もしくは所望により置換されたヘテロ環式基により置換された $C_1 - 1_5$ アルコキシ；カルバモイル- $C_1 - 6$ アルコキシ；モノ（ $C_1 - 4$ アルキル）カルバモイル- $C_1 - 6$ アルコキシ；ジ（ $C_1 - 4$ アルキル） $_2$ カルバモイル- $C_1 - 6$ アルコキシ（19）；カルボキシ- $C_1 - 6$ アルコキシ；または $C_1 - 6$ アルコキシ-カルボニルであるか；

または式 $O - (CH_2)_p - NR_x R_y$

（式中、 R_x および R_y は各々独立して水素または $C_1 - 4$ アルキルであり；そして p は 2、3 または 4 である）

の基であるか；

または式 $-(CH_2)_o - NR_v R_w$

（式中、 R_v および R_w は各々独立して、水素； $C_1 - 4$ アルキル $C_1 - 6$ アルコキシ； $C_1 - 4$ アルキル- $NH-C_1 - 4$ アルキル；または $C_1 - 4$ アルキル- N （ジ- $C_1 - 4$ アルキル） $_2$ であり； o は 1、2、3 または 4 である）

の基である）

の基であり；そして

R_e は水素；ハロゲン； CF_3 ； CN ； $C_1 - 6$ アルキル；または $C_1 - 6$ アルコキシである；

ただし、

i) R が式 (a) の基であり、そして R_1 が 7 位に存在するとき、環 A はヘテロ原子を含まないか、あるいは 1 個の窒素原子を 5、6 もしくは 8 位に、または 2 個の窒素原子を 5 および 8 位に含み；

ii) R が式 (b) または (c) の基であるとき、 R_1 は 7 位に存在し；

iii) R が式 (d) の基であるとき、 R_1 は 7 位に存在し、そして環 A はヘテロ原子を含まないか、あるいは 1 個の窒素原子を 5 または 6 位に含み；

iv) R_1 が 6 または 7 位に存在し； n が 1 であり； R_2 がハロゲンまたは $C_1 - 4$ アルキルであり；環 A が窒素原子を含まず；環 B が 4 位で置換されておらず； R が式 (a) の基であり；そして i) R_3 および R_4 が各々独立して H もしくは $C_1 - 4$ アルキルであるか、または ii) R_3 および R_4 がそれらが結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式基を形成するとき、少なくとも 1 個の R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d および R_e は水素または $C_1 - 4$ アルキル以外であり；

v) R_1 が 6 位に存在し、そして $-NH_2$ であり；環 A が窒素原子を含まず；環 B が 4 位で置換されておらず； R が式 (a) の基であり；そして R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_b 、 R_c 、 R_d および R_e が各々水素であるとき、 R_a は水素または $C_1 - 4$ アルキル以外である〕の化合物、またはその生理的に加水分解可能な誘導体、その塩、水和物および／または溶媒和物を提供する。

【0003】

本発明の他の態様において、式 (I I)

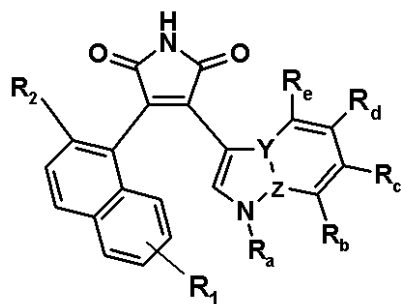
10

20

30

40

【化 3】



(II)

10

〔式中、

i) YおよびZは各々—CH=であるか、または

ii) Yは—CH=であり、そしてZはNであるか、または

iii) Yは—N—であり、そしてZは—CH=であり；

そしてR₁、R₂、R_a、R_b、R_c、R_dおよびR_eは上記定義のとおりである；ただし、ZまたはYがNであるとき、R_aは水素である〕

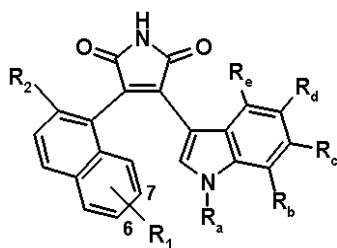
の化合物、またはその生理的に加水分解可能な誘導体、その塩、水和物および／または溶媒和物を提供する。

20

【0004】

他の態様によれば、式 (IIa)

【化 4】



(IIa)

30

〔式中、R₁、R₂、R_a、R_b、R_c、R_dおよびR_eは上記定義のとおりである；ただしR₁が6または7位であり；R₂がハロゲンまたはC₁₋₄アルキルであり；そしてi) R₃およびR₄が各々独立してHもしくはC₁₋₄アルキルであるか、またはii) R₃およびR₄がそれらが結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式基を形成するとき、少なくとも1個のR_a、R_b、R_c、R_dおよびR_eは水素またはC₁₋₄アルキル以外である〕

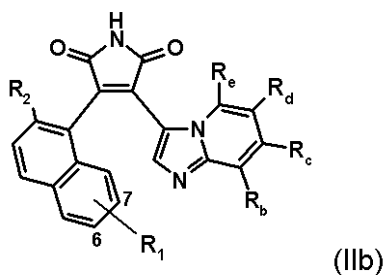
の化合物、またはその生理的に加水分解可能な誘導体、その塩、水和物および／または溶媒和物を提供する。

【0005】

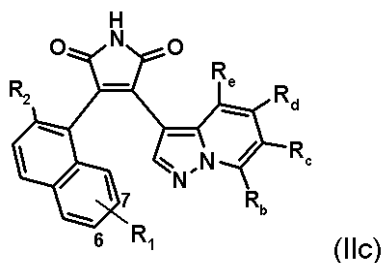
他の態様において、式 (IIb) または (IIc)

40

【化 5】



10



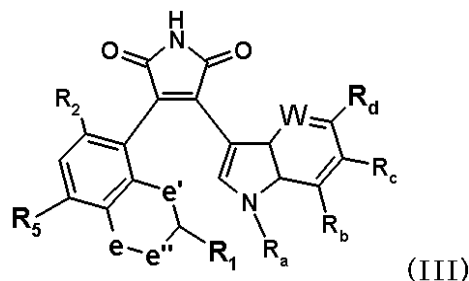
20

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_b 、 R_c 、 R_d および R_e は上記定義のとおりである〕
 の化合物、またはその生理的に加水分解可能な誘導体、その塩、水和物および／または溶媒和物を提供する。

【0006】

本発明のさらに他の態様において、式（III）、

【化 6】



30

〔式中、
 e 、 e' および e'' は各々独立して $-CH=$ または N であり、
 W は $-C-R_e$ であり、1個の e 、 e' および e'' は N であり、そして他の2個は各々 $-CH=$ であるか；
 または W は $-C-R_e$ であり、 e および e' は各々 N であり、そして e'' は $-CH=$ であるか；
 または W は $-N=$ であり、そして e 、 e' および e'' は各々 $-CH=$ であるか；
 または W は $-N=$ であり、 e は N であり、そして e' および e'' は各々 $-CH=$ であるか；
 または W は $-N=$ であり、 e および e' は各々 $-CH=$ であり、そして e'' は N であり；
 R_1 、 R_2 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d および R_e は上記定義のとおりであり；
 R_5 は水素またはハロゲンである〕
 の化合物、またはその生理的に加水分解可能な誘導体、その塩、水和物および／または溶媒和物を提供する。

40

【0007】

ハロゲンは F 、 Cl 、 Br または I 、好ましくは F 、 Cl または Br であり得る。

【0008】

基または基の中の存在としてのアルキルまたはアルコキシは、直鎖状または分枝状であ

50

り得る。

【0009】

アルキルまたはアルコキシが例えばOH、NH₂またはヘテロ環式基により置換されているとき、置換基は好ましくはアルキルまたはアルコキシ鎖の末端に位置する。

【0010】

基または基の中の存在としてのアルキルまたはアルコキシがハロゲンにより置換されているとき、1～5個のハロゲンによって置換されており、例えばCH₂F、CHF₂、CF₃、CHF₂-CH₂-O-またはCF₃-CH₂-O-であり得る。ハロゲンは好ましくはアルキル鎖の末端に位置する。

【0011】

置換基、例えばR_aまたはR_b、R_c、R_dが所望により1個の酸素原子によって(R_a)、あるいは1または2個の酸素原子(R_b、R_c、R_d)によって中断されたC₁₋₁₂アルコキシを含むとき、C₁₋₁₂アルコキシは好ましくは-O-CH₃で終了する。

【0012】

置換基、例えばR₃またはR₄がC₂₋₄アルケニルであるとき、二重結合はアルキル鎖の任意の位置に存在していてもよく、好ましくは鎖の末端に存在する。

【0013】

例えばR_bおよびR_cがそれらが結合している炭素原子と一体となることによって形成されるような炭素環式基は、少なくとも1個の二重結合を含み、5～8個の炭素、好ましくは5～7個の炭素、より好ましくは6個の炭素を含んでいてもよい。所望によりそれは2個以上の二重結合を含み、好ましくは芳香族性、例えばアリールである。

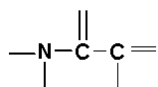
【0014】

C₄₋₈シクロアルキル、例えばR_aは、4～8個の炭素、好ましくは5～7個の炭素、より好ましくは6個の炭素を含んでいてもよい。所望によりそれは他の5～8員飽和、不飽和もしくは芳香族性環式またはヘテロ環式環と縮合している。

【0015】

例えばR_a、あるいはR₃とR₄がそれらが結合しているNと一体となることによって、またはR_aとR_bが環を形成するためそれらが結合している

【化7】



鎖と一体となることによって形成されるような、あるいはアルキルまたはアルコキシの置換基のようなヘテロ環式基はそれぞれ、好ましくはN、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含む、5～8員、好ましくは5～6員飽和、不飽和または芳香族性ヘテロ環式環を意味する。例えばR_aのようなヘテロ環式基は、所望により他の5～8員飽和、不飽和もしくは芳香族性環式またはヘテロ環式環と、好ましくは6員飽和、不飽和もしくは芳香族性環式またはヘテロ環式環と、より好ましくは6員芳香族性環式またはヘテロ環式環と縮合する。ヘテロ環式基が非芳香族性環であり、そして例えばR_aのようなアルキル鎖の置換基であるとき、アルキル鎖は少なくとも2個の炭素原子を含み、そしてヘテロ環式基はアルキル鎖の最初の炭素原子とは結合していない。ヘテロ環式基が例えばR_aのようなアルキル鎖の置換基であるとき、それは環ヘテロ原子、例えばNを介して、または環炭素原子を介してアルキル鎖と結合していてもよい。

【0016】

ヘテロ環式基が非芳香族性環であり、そして例えばR_b、R_cまたはR_dのいずれかのようなアルコキシ鎖の置換基であり、そして環ヘテロ原子(例えばN原子)を介してアルコキシ鎖と結合しているとき、アルコキシ鎖は少なくとも2個の炭素原子を含み、そしてヘテロ環式基はアルコキシ鎖の最初の炭素原子とは結合していない。

【0017】

10

20

30

40

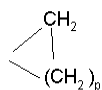
50

本発明によると、ヘテロ環式基は所望により1個以上の環炭素原子で、および／または例えば R_3 および R_4 とそれらが結合しているN原子によって形成されたヘテロ環式基の場合、存在するとき環ヘテロ原子で置換されている。

【0018】

環炭素原子の置換基の例には、例えば C_{1-6} アルキル、例えば CH_3 ；所望によりさらに C_{1-4} アルキルで置換された C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル；

【化8】



10

(式中、 p は1, 2または3、好ましくは1である)； CF_3 ；ハロゲン；OH； NH_2 ； $-CH_2-NH_2$ ； $-CH_2-OH$ ；ピペリジン-1-イル；またはピロリジニルが含まれる。

【0019】

環窒素原子の置換基の例は、例えば C_{1-6} アルキル；アシル、例えば R'_x-CO （式中、 R'_x はH、 C_{1-6} アルキルまたは所望により C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシもしくはアミノで置換されたフェニルである）、例えばホルミル； C_{3-6} シクロアルキル； C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル；フェニル；フェニル- C_{1-4} アルキル、例えばベンジル；ヘテロ環式基、例えば上記のもの、例えば1もしくは2個の窒素原子を含む芳香族性ヘテロ環式基；または式 β

20

【化9】



〔式中、 R_5 は C_{1-4} アルキレンまたはOで中断されている C_{2-4} アルキレンであり、そしてZはOH、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)または $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ である〕

の基である。

【0020】

環窒素の置換基がヘテロ環式基であるとき、それは好ましくはN、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子を含む、5または6員飽和、不飽和もしくは芳香族性ヘテロ環式環であってもよい。例えば3-もしくは4-ピリジル、ピペリジル、例えばピペリジン-1-イル、3-もしくは4-ピペリジル、ホモピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピリミジニル、モルホリン-4-イル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピロリルまたはピロリジニルが例に含まれる。

30

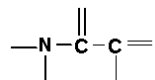
【0021】

R_a がヘテロ環式基であるとき、置換基の適当な例には、好ましくは1個の環炭素原子での例えば C_{1-4} アルキルが含まれる。

【0022】

ヘテロ環式基が、 R_a および R_b がそれらが結合している

【化10】



40

鎖と一体となることによって形成されるとき、置換基の適当な例には例えば C_{1-4} アルキルが含まれる。

【0023】

ヘテロ環式基の適当な例には、ピリジル、例えば3-もしくは4-ピリジル、ピペリジル、例えばピペリジン-1-イル、3-もしくは4-ピペリジル、ホモピペリジル；イミダゾリル、例えばイミダゾル-1-イル；イミダゾリジニル；ピペラジニル；ホモピペラジニル；モルホリン-4-イル；ピリジニル；イソキノリニル、例えば4-イソキノリニ

50

ル；所望により置換された、例えばモノーもしくはポリー置換されたピロリルまたはピロリジニル、例えば4-メチル-ピペラジニン-1-イルが含まれる。好ましいヘテロ環式基は所望により置換された、イミダゾリル、ピペラジニル、イソキノリニルである。

【0024】

好ましくは R_3 および R_4 はピペラジニル、より好ましくは置換ピペラジニル、さらにより好ましくは C_{1-4} アルキルによって例えばN原子で置換されたピペラジニルを形成する。

R_a の適当な例には、イソキノリニル、例えば4-イソキノリニルが含まれる。

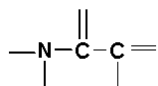
R_a のようなアルキルの置換基の適当な例には、イミダゾル、例えばイミダゾル-1-イルが含まれる。

R_b のようなアルコキシの置換基の適当な例には、イミダゾル、例えばイミダゾル-1-イル、所望により例えば C_{1-4} アルキルによって、例えば4位で置換されたピペラジニン、例えば4-メチル-ピペラジニン-1-イルが含まれる。

【0025】

好ましくは、 R_a と R_b がそれらが結合している

【化11】



鎖と一体となることによって形成されるヘテロ環式基は、ピペラジニルまたはキノリニルである。

【0026】

本発明の化合物は遊離形または塩形、例えば有機酸もしくは無機酸、例えば塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸との例えば付加塩で存在していてもよい。

【0027】

本発明の化合物が光学異性体、ラセマートまたはジアステレオマーの形で存在し得ることが理解される。例えば、ピペラジニル基の3位に置換基を有する環炭素原子は不斉であり、 R -または S -立体配置を有し得る。本発明は全てのエナンチオマーおよびそれらの混合物を含むことを理解するべきである。エナンチオマーは、好ましくはラセマートである。同様の認識が上記不斉炭素原子を示す出発物質においても適用される。

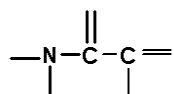
【発明を実施するための形態】

【0028】

本発明によれば、下記意味が個別に、または任意のサブコンビネーションにおいて好ましい：

1. R が式(a)の基である；
2. R が式(a)の基であるとき、 R_a がH； C_{1-6} アルキル、例えばメチル；OH； NH_2 、 NHC_{1-4} アルキル、 N (ジ- C_{1-4} アルキル) $_2$ 、ヘテロ環式基もしくは所望により1個のO原子によって中断され、所望によりOHもしくは NH_2 で置換された C_{1-12} アルコキシによって置換された C_{1-6} アルキル；または所望により置換されたヘテロ環式基、例えばピリジニルもしくはキノリニルであるか；または R_a および R_b がそれらが結合している

【化12】



鎖と一体となって、所望により C_{1-4} アルキルで置換されたヘテロ環式基、例えばピペラジニルを形成する；

【0029】

3. R が式(a)の基であるとき、 R_b 、 R_c および R_d は各々独立してH；ハロゲン； C_{1-6} アルキル、例えばメチル、エチル；所望により1または2個の酸素原子で中断

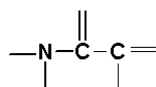
されている C_{1-12} アルコキシによって置換されている C_{1-6} アルキル；1 または 2 個の酸素原子で中断されており、そして所望により OH、 NH_2 、ハロゲン（例えば CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 ）、または所望により置換されたヘテロ環式基で置換されている C_{1-15} アルコキシ；カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ；モノ（ C_{1-4} アルキル）カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ；ジ（ C_{1-4} アルキル） $_2$ カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ；カルボキシ- C_{1-6} アルコキシ；または C_{1-6} アルコキシ-炭素である；

4. R が式 (a) の基であるとき、 R_b 、 R_c および R_d は各々独立して、式 $-(CH_2)_o-NHR_v$ [式中 R_v が水素； C_{1-4} アルキル C_{1-6} アルコキシ、例えば C_{1-4} アルキル- OCH_3 ； C_{1-4} アルキル- $NH-C_{1-4}$ アルキル；または C_{1-4} アルキル- N （ジ- C_{1-4} アルキル） $_2$ 、例えば C_{1-4} アルキル- $N(CH_3)_2$ であり；そして o が 1 または 2 である] の基であり；そして R_e が H または C_{1-4} アルキルである；

5. R が式 (a) の基であるとき、 R_b 、 R_c および R_d は各々独立して、式 $O-(CH_2)_p-NR_xR_y$ [式中、 R_x および R_y が各々独立して水素または C_{1-4} アルキルであり；そして p が 2、3 または 4 である] の基である；

6. R が式 (a) の基であるとき、 R_a および R_b がそれらが結合している

【化 13】



鎖と一体となって、少なくとも 1 個の窒素原子を含み、所望により置換されたヘテロ環式基、例えばピリジニルまたはキノリニルを形成し、そして R_c 、 R_d および R_e は各々独立して水素；ハロゲン； C_{1-6} アルキル；または C_{1-6} アルコキシである；

【0030】

7. R が式 (a) の基であるとき、 R_c および R_d が独立して水素；ハロゲン； C_{1-6} アルキル；または所望により 1 もしくは 2 個の酸素原子で中断されており、所望により OH で置換されている C_{1-15} アルコキシである；

8. R が式 (a) の基であるとき、 R_e が水素である；

9. R が式 (a) の基であるとき、 R_b および R_c がそれらが結合している炭素原子と一体となって C_{5-8} 炭素環式基を形成し、そして R_d および R_e が共に水素である；

10. R が式 (a) の基であるとき、 R_1 が 7 位に存在する；

11. R が式 (a) の基であるとき、 R_2 が H；ハロゲン、例えば Cl；または C_{1-6} アルキル、例えばメチルである；

12. R が式 (a) の基であるとき、 n が 1 である；

13. R が式 (a) の基であるとき、 R_3 および R_4 が各々独立して水素； C_{1-6} アルキル、例えばメチル；ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシによって置換された C_{1-6} アルキル； C_{3-6} シクロアルキル； C_{2-4} アルケニル；またはカルボキシ- C_{1-6} アルコキシであるか；または R_3 および R_4 がそれらが結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式基、例えば所望により C_{1-4} アルキルで、例えば N 環原子で置換されたピペラジニルまたはピロリジニル、例えば N-メチルピペラジニルを形成する；

14. R が式 (a) の基であるとき、環 A が 5、6 または 8 位に 1 個の N 原子を含み、そして R_a 、 R_b 、 R_c および R_d が各々独立して水素；または C_{1-6} アルキルである；

【0031】

15. R が式 (a) の基であるとき、環 A が 5、6 または 8 位に 1 個の N 原子を含み、 R_3 および R_4 が各々独立して水素； C_{1-6} アルキル、例えばメチル； C_{2-6} アルケニルであるか；または R_3 および R_4 がそれらが結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式基を形成する；

16. R が式 (a) の基であるとき、環 A が 5、6 または 8 位に 1 個の N 原子を含み、

10

20

30

40

50

そして R_2 が水素またはハロゲン、例えば Cl である；

17. R が式 (a) の基であるとき、環 A が 5、6 または 8 位に 1 個の N 原子を含み、そして環 B が 4 位に水素またはハロゲンを含む；

18. R が式 (a) の基であるとき、環 A が 5 および 8 位に 2 個の N 原子を含み、そして R_2 が H；ハロゲン、例えば Cl；または OH である；

19. R が式 (a) の基であるとき、環 A が 5 および 8 位に 2 個の N 原子を含み、そして R_3 および R_4 が各々独立して H；または C_{1-6} アルキル、例えばメチルである；

20. R が式 (b) の基である；

21. R が式 (c) の基である；

22. R が式 (d) の基である；

10

23. R が式 (b)、(c) または (d) の基であるとき、 R_a 、 R_b 、 R_c および R_d が各々独立して H；または C_{1-6} アルキル、例えばメチルである；

24. R が式 (b)、(c) または (d) の基であるとき、 R_3 および R_4 が各々独立して H；または C_{1-6} アルキルであるか；または R_3 および R_4 がそれらが結合している N 原子と一体となってヘテロ環式基を形成する；

25. R が式 (b)、(c) または (d) の基であるとき、 R_2 が H；またはハロゲン、例えば Cl である；

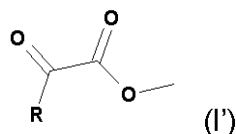
26. R が式 (b) の基であるとき、環 A が 5 位に 1 個の N 原子を含み、そして R_2 が H；ハロゲン、例えば Cl である。

20

【0032】

本発明はまた、式 (I) の化合物の製造法であって、式 (I')

【化14】



(式中、 R は上記定義のとおりである)
の化合物を、式 (I'')

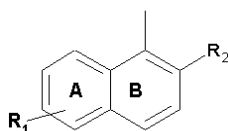
【化15】

30



〔式中、 R'' は

【化16】



(式中、

40

R_1 および R_2 は上記定義のとおりであり、

環 A は 5、6 または 8 位に 1 または 2 個の窒素原子を含んでいてもよく、そして環 B は R_2 に対してメタ位でハロゲンによって置換されていてもよく；

ただし上記定義の (i)、(ii)、(iii)、(iv) および (v) である〕

の化合物と反応させ、そして所望により、遊離形で得られた式 (I) の化合物を塩形に、または適当であればその逆に変換することを含んでなる方法を含む。

【0033】

方法は、簡便には強塩基、例えば $t-BuOK$ の存在下で、例えば WO 02/38561、WO 2005/068454 および WO 2005/068455 (出典明示によりこれらの内容を本明細書の一部とする) およびその実施例に記載のとおりに行うことができる。

50

【0034】

式（I'）および（I''）の化合物を既知の方法、例えばW002/38561またはW003/08259（出典明示によりこれらの内容を本明細書の一部とする）およびその実施例に記載のとおりに製造することができる。

【0035】

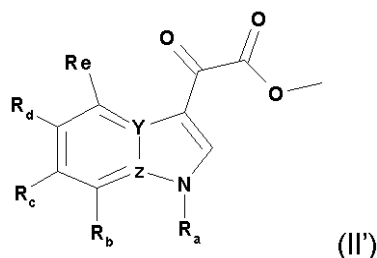
式（I'）および（I''）の化合物を既知の方法、例えばW002/38561またはW003/08259（出典明示によりこれらの内容を本明細書の一部とする）およびその実施例に記載のとおりに製造することができる。

【0036】

さらに式（II）の化合物の製造法であって、式（II'）

10

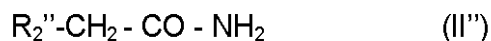
【化17】



〔式中、 $R_a \sim R_e$ 、YおよびZは上記定義のとおりである；
ただしZまたはYが窒素原子であるとき、 R_a は水素である〕
の化合物を、式（II'）

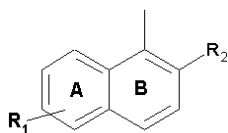
20

【化18】



〔式中、 R_2'' は

【化19】



30

〔式中、 R_1 および R_2 、環Aおよび環Bは上記定義のとおりである〕
である〕

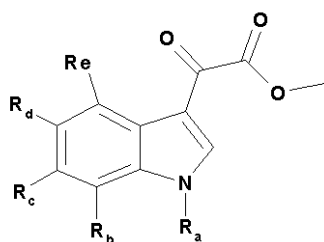
の化合物と反応させ、そして所望により、遊離形で得られた式（II）の化合物を塩形に、または適当であればその逆に変換することを含んでなる方法を提供する。

【0037】

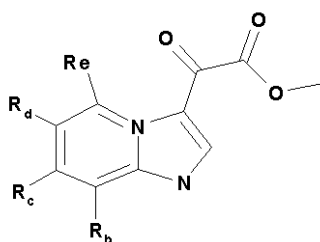
本発明の他の態様において、式（IIa）、（IIb）および（IIc）の化合物の製造法であって、式（IIa'）、（II'b）または（II'c）

【化20】

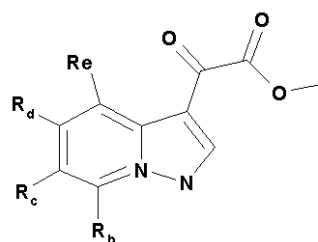
40



(IIa')



(II'b)



(II'c)

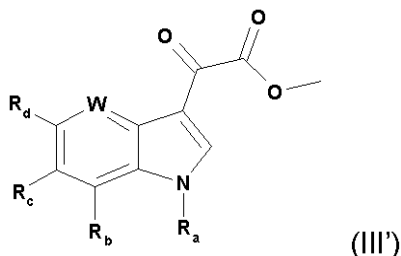
50

の化合物をそれぞれ上記定義の式 (I I ' ') の化合物と反応させ、そして所望により、遊離形で得られた式 (I I a)、(I I b) および (I I c) の化合物を塩形に、または適当であればその逆に変換することを含んでなる方法を提供する。

【0038】

本発明のさらに他の態様において、式 (I I I) の化合物の製造法であって、式 (I I I ')

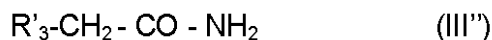
【化21】



10

〔式中、 $R_a \sim R_d$ および W は上記定義のとおりである〕
の化合物を式 (I I I ' ')

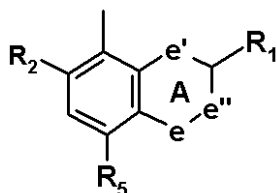
【化22】



20

〔式中、 R'_3 は

【化23】



30

〔式中、
 R_1 、 R_2 および R_5 は上記定義のとおりであり、
 e 、 e' および e'' は上記定義のとおりであり、そして
環 A は芳香環である〕
である〕

の化合物と反応させ、そして所望により、遊離形で得られた式 (I I I ') の化合物を塩形に、または適当であればその逆に変換することを含んでなる方法を提供する。

【0039】

出発物質の製造は具体的に記載していないが、当該化合物は既知であるか、当業者に既知の方法と同様に、または下記のとおりに製造することができる。

【実施例】

【0040】

40

下記実施例はあらゆる限定を施さない、本発明の例示である。

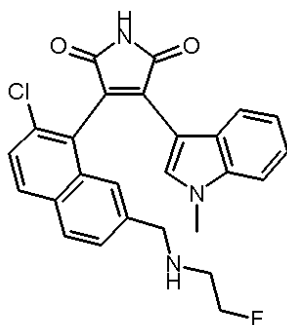
R T = 室温
T H F = テトラヒドロフラン
D M F = ジメチルホルムアミド
E t O A c = 酢酸エチル
K O t B u = カリウム 3 級 ブトキシド
F C C = フラッシュカラムクロマトグラフィー
H P L C = 高速液体クロマトグラフィー
T L C = 薄層クロマトグラフィー

【0041】

50

実施例 1 : 3 - { 2 - クロロ - 7 - [(2 - フルオロ - エチルアミノ) - メチル] - ナフタレン - 1 - イル } - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピロール - 2 , 5 - ジオン

【化 2 4】



10

トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m l) を R T でアルゴン雰囲気下で、 CH_2Cl_2 (5 m l) 中 7 - クロロ - 8 - [4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル] - ナフタレン - 2 - イル - メチル } - (2 - フルオロ - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (1 1 8 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 溶液に加える。R T で 1 時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を逆相 H P L C で精製して表題化合物をそのトリフルオロアセテート塩として得た。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 2.45 - 3.10 (br m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.22 - 4.28 (br m, 2H), 4.48 - 4.64 (m, 2H), 6.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.46 - 6.50 (m, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.72 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.05 - 8.18 (m, 3H), 9.0 - 9.3 (br, 2H). ES^+ -MS: 462, 464 [$\text{M} + \text{H} + \text{H}_2\text{O}$] $^+$. ES^- -MS: 460, 462 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$.

20

【0042】

{ 7 - クロロ - 8 - [4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル] - ナフタレン - 2 - イル - メチル } - (2 - フルオロ - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

(8 - カルバモイルメチル - 7 - クロロ - ナフタレン - 2 - イル - メチル) - (2 - フルオロ - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (8 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) および (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - オキソ - 酢酸メチルエステル (5 7 m g 、 0 . 2 6 m m o l) をアルゴン雰囲気下で乾燥 THF (4 m l) に溶解する。活性化したモレキュラー・シーブ 3 Å (1 0 0 m g) を加える。R T で 1 0 分後、THF (0 . 6 1 m l 、 0 . 6 1 m m o l) 中 1 . 0 M の K O t B u 溶液を一度に加える。反応混合物を E t O A c で希釈し、 NH_4Cl 飽和水溶液に注ぐ。有機層を分離し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮する。残渣を直接次の工程に使用する。 ES^+ -MS: 579.2, 580.5 [$\text{M} + \text{H} + \text{H}_2\text{O}$] $^+$. ES^- -MS: 560.2, 561.5 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$.

30

【0043】

(8 - カルバモイルメチル - 7 - クロロ - ナフタレン - 2 - イル - メチル) - (2 - フルオロ - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

40

カルボニルジイミダゾール (9 5 m g 、 0 . 5 8 m m o l) を R T でルゴン雰囲気下で、DMF (2 . 0 m l) 中 (7 - { [*tert* - ブトキシカルボニル - (2 - フルオロ - エチル) - アミノ] - メチル } - 2 - クロロ - ナフタレン - 1 - イル) - 酢酸 (2 1 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) 溶液に加える。R T で 2 時間後、濃アンモニア水溶液 (4 . 3 m l) を加え、混合物を R T で 1 5 分間攪拌する。エマルジョンを E t O A c で抽出する。有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥する。濃縮後、残渣を F C C (E t O A c) で精製して表題化合物を得る。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 1.38 + 1.46 (2×br s, 9H), 3.3 - 3.6 (br m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.40 - 4.65 (br m, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.02 (br s, NH), 7.42 (br d, J = 9 Hz, 1H), 7.48 - 7.58 (br m, 3H), 7.80 - 7.90 (br m, 2H), 7.95 (br d, J = 9 Hz, 1H). ES^+ -MS: 412.3, 414.2 [$\text{M} + \text{H} + \text{H}_2\text{O}$] $^+$. ES^- -M

50

S: 393.3, 395.3 [M - H]⁻.

【0044】

(7- { [tert-ブトキシカルボニル- (2-フルオロ-エチル) -アミノ] -メチル} -2-クロロ-ナフタレン-1-イル) -酢酸の製造

NaOH (2M、0.59ml、1.17mmol) 水溶液をRTでアルゴン雰囲気下で、ジオキサン (2.7ml) 中 (7- { [tert-ブトキシカルボニル- (2-フルオロ-エチル) -アミノ] -メチル} -2-クロロ-ナフタレン-1-イル) -酢酸エチルエステル (249mg、0.59mmol) 溶液に加えた。わずかに混濁した混合物を、MeOH 6滴を加えて透明にする。45℃に1.5時間加熱した後、HPLC分析によって出発物質の完全な消費が示された。溶媒を除去して残渣を得て、これを水に取った。1M HClを加えてpH4に酸性化した後、混合物をEtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。粗生成物を直接次の工程に使用した。ES⁺-MS: 413.3, 415.5 [M + H + H₂O]⁺. ES⁻-MS: 394.2, 396.2 [M - H]⁻.

10

【0045】

(7- { [tert-ブトキシカルボニル- (2-フルオロ-エチル) -アミノ] -メチル} -2-クロロ-ナフタレン-1-イル) -酢酸エチルエステルの製造

無水Tert-ブチルオキシカルボニル (135mg、0.62mmol) をRTで、CH₂Cl₂ (6ml) 中7- { [(2-フルオロ-エチル) -アミノ] -メチル} -2-クロロ-ナフタレン-1-イル) -酢酸エチルエステル (200mg、0.62mmol) 溶液に加える。RTで2時間攪拌した後、TLC分析によって出発物質の完全な消費が示される。溶媒を除去して粗反応生成物を得て、これをFCC (EtOAc/ヘキサン3:2) で精製して表題化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.29 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 1.48 + 1.55 (2×br s, 9H), 3.40 - 3.62 (br m, 2H), 4.18 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.40 - 4.70 (br m, 2H), 4.72 (br s, 2H), 7.35 - 7.48 (br m, 1H), 7.49 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 1H). ES⁺-MS: 441.3, 443.6 [M + H + H₂O]⁺.

20

【0046】

(7- { [(2-フルオロ-エチル) -アミノ] -メチル} -2-クロロ-ナフタレン-1-イル) -酢酸エチルエステルの製造

2-フルオロエチルアミンヒドロクロライド (94mg、0.94mmol) をアルゴン雰囲気下でTHF 7.6ml中 (2-クロロ-7-ホルミル-ナフタレン-1-イル) -酢酸エチルエステル (200mg、0.72mmol) 溶液に加える。トリエチルアミン (0.13ml、0.94mmol) を加え、混合物をRTで18時間攪拌し、その後MeOH (2.0ml) 中ナトリウムシアノホウ化水素 (50mg、0.80mmol) および氷酢酸 (0.21ml、3.61mmol) を加える。RTで1時間攪拌後、TLC分析によって出発物質の完全な消費が示される。反応混合物を水で希釈し、NaHCO₃の1M水溶液を加えてpH8に調節する。EtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を除去して粗反応生成物を得る。FCC (EtOAc/MeOH 9:1) で精製して表題化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.26 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 2.92 - 3.04 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.19 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.52 - 4.68 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.51 - 7.53 (m, 1H), 7.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H). ES⁺-MS: 324.2, 326.1 [M + H]⁺.

30

40

【0047】

(2-クロロ-7-ホルミル-ナフタレン-1-イル) -酢酸エチルエステルの製造

(2-クロロ-7-シアノ-ナフタレン-1-イル) -酢酸エチルエステル (5.53g、20.20mmol) を水 (70ml)、ピリジン (130ml) および氷酢酸 (70ml) の混合物中に溶解する。次亜リン酸ナトリウム (17.13g、161.62mmol) およびラネーニッケル (13g) をRTに加える。反応混合物を100℃に1時間加熱する。TLC分析によって出発物質の完全な消費が示される。反応混合物をRTに

50

冷却し、セライトでろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮する。残渣を2 MのHCl水溶液中に取る。EtOAcで抽出し、溶媒を除去し、FCC（ヘキサン／EtOAc 5：1）で精製して表題化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.28 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 4.22 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 10.2 (s, 1H). ES⁺-MS: 275.3, 277.3 [M + H]⁺.

【0048】

（2-クロロ-7-シアノ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステルの製造

（2-クロロ-7-トリフルオロメタンスルホンオキシ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステル（9.30 g、23.43 mmol）をDMF（80 ml）に、アルゴン雰囲気下で溶解する。パラジウム（0）テトラキス（トリフェニルホスファン）（1.08 g、0.9375 mmol）およびシアン化亜鉛（II）（5.50 g、46.87 mmol）を加える。反応混合物を125℃に加熱する。1時間後、TLC分析によって出発物質の完全な消費が示される。懸濁液をRTに冷却し、水に注ぐ。15分間攪拌した後、ろ過および濃縮して粗反応生成物を得る。FCC（ヘキサン／EtOAc 4：1）で精製して表題化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.26 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 4.19 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.62 - 7.66 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H). ES⁺-MS: 274.2 [M + H]⁺.

【0049】

（2-クロロ-7-トリフルオロメタンスルホンオキシ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステルの製造

（2-クロロ-7-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステル（8.03 g、30.33 mmol）をアルゴン雰囲気下でピリジン（60 ml）に溶解する。0℃に冷却した後、無水トリフルオロメタンスルホン酸（5.50 ml、33.36 mmol）を15分間滴下する。0℃で15分およびRTで1時間攪拌した後、TLC分析によって出発物質の完全な消費が示される。反応混合物を1 MのNaHCO₃水溶液に注ぐ。EtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して粗反応生成物を得る。FCC（ヘキサン／EtOAc 4：1）で精製して表題化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.13 (t, J = 9.4 Hz, 3H), 4.08 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.48 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (d, J = 11 Hz, 1H). ES⁺-MS: 414.2, 416.0, 397.1 [M + H]⁺.

【0050】

（2-クロロ-7-ヒドロキシ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステルの製造

（2-クロロ-7-メトキシ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステル（12.0 g、43.10 mmol）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（20.7 g、56.04 mmol）をアルゴン雰囲気下でCH₂Cl₂（240 ml）に溶解する。反応混合物を-78℃に冷却し、CH₂Cl₂（108 ml、107.77 mmol）中BBR₃の1 M溶液を30分間加える。-78℃で15分およびRTで1時間攪拌した後、TLC分析によって出発物質の完全な消費が示される。NaHCO₃（8 ml）の飽和水溶液を注意深く加える。有機層を分離し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮する。FCC（ヘキサン／EtOAc 4：1～3：2）で精製して表題化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.51 (t, J = 9.9 Hz, 3H), 4.43 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.28 - 6.36 (br, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.48 - 7.49 (m, 1H), 7.58 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10 Hz, 1H). ES⁺-MS: 265.2, 267.2 [M + H]⁺.

【0051】

（2-クロロ-7-メトキシ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステルの製造

[2-クロロ-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-（1E/Z）-イリデン]-酢酸エチルエステルと（2-クロロ-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステル（26.82 g、95.52 mmol）の混

合物をアルゴン雰囲気下でジオキサン（280 ml）に溶解する。2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ、47.70 g、210.16 mmol）を加え、反応混合物を2時間還流する。TLC分析によって出発物質の完全な変換が示される。RTに冷却後、MeOHを加えて反応混合物を均一にする。シリカゲル（250 g）を加え、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。FCC（ヘキサン/EtOAc 9:1）で精製して表題化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.24 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.19 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.16 - 7.19 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.38 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 10 Hz, 1H). ES⁺-MS: 279.2, 281.2 [M + H]⁺.

【0052】

10

（2-クロロ-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステルの製造

（2-クロロ-1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステル（42.7 g、142.9 mmol）をアルゴン雰囲気下でピリジン（250 ml）に溶解する。無水トリフルオロメタンスルホン酸（30.7 ml、185.8 mmol）を30分間、氷バスで冷却して温度を25℃に保ちながら加える。添加が完了した後、反応混合物を50℃に2時間加熱する。TLC分析によって出発物質の完全な変換が示される。HCl（100 ml）の2 M水溶液を注意深く加え、反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して乾燥する。残渣をHCl（100 ml）の2 M水溶液に取り、EtOAcで抽出する。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮する。FCC（EtOAc）で精製して表題化合物を得る。ES⁺-MS: 281.2, 283.2 [M + H]⁺.

20

【0053】

（2-クロロ-1-ヒドロキシ-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル）-酢酸エチルエステルの製造

THF（250 ml）中EtOAc（16.1 ml、164.48 mmol）溶液をアルゴン雰囲気下で-78℃で、THF（250 ml）リチウムジイソプロピルアミン（ジイソプロピルアミン（164.48 mmol）23.3 mlと1.6 Mのヘキサン（164.48 mmol）中n-BuLi、102.8 mlから製造する）にゆっくりと加える。-78℃で30分攪拌した後、THF（250 ml）中2-クロロ-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン（31.5 g、149.53 mmol）溶液を30分間ゆっくりと加える。反応混合物を-78℃で1時間攪拌する。TLC分析によって出発物質の完全な変換が示される。NH₄Cl（250 ml）飽和水溶液を反応混合物に-78℃で注意深く加える。混合物をRTに加熱する。有機層を分離し、EtOAcで希釈し、塩水で洗浄する。Na₂SO₄で乾燥した後、溶媒を除去する。FCC（ヘキサン/EtOAc 4:1）で精製して表題化合物を得る。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.27 (t, J = 9.4 Hz, 3H), 2.32 - 2.48 (m, 2H), 2.78 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 3.02 (m, 2H), 3.05 - 3.14 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.18 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 5.02 - 5.08 (m, 1H), 6.81 - 6.84 (m, 1H), 7.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.19 (m, 1H). ES⁺-MS: 281.3, 283.3 [M + H - H₂O]⁺.

30

40

【0054】

2-クロロ-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オンの製造

THF（300 ml）中7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン（25.6 g、145.28 mmol）溶液をアルゴン雰囲気下で-78℃で、THF中リチウムジイソプロピルアミン（300 ml；ジイソプロピルアミン（160 mmol）22.6 mlとヘキサン（160 mmol）中1.6 Mのn-BuLiから製造する）にゆっくりと加える。-78℃で30分後、THF（300 ml）中パラートリルスルホンクロライド（30.5 g、159.8 mmol）を20分間加える。ドライアイス冷却バスを取り外し、反応混合物をRTにする。1時間後、TLC分析によって出発物質の完全な消費が示される。NH₄Cl（100 ml）の飽和水溶液を加え、混合物をRTで

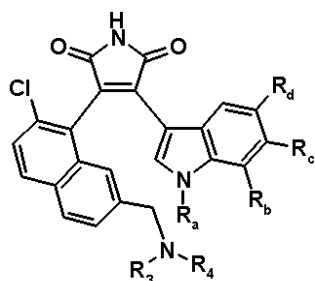
50

15分撹拌する。有機層を分離し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮する。FCC（ヘキサン／EtOAc 3：1）で精製して表題化合物を得る。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.32 - 2.52 (m, 2H), 2.82 - 2.90 (m, 2H), 3.10 - 3.18 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 4.52 - 4.58 (m, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47 - 7.48 (m, 1H). ES^+ -MS: 211.3, 213.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0055】

適当な出発物質を使用し、 R_3 および $\text{R}_4 \neq \text{H}$ であればアミン保護／脱保護の工程を省略して、実施例1の方法に従って、式A

【化25】



10

〔式中、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_3 および R_4 は下記表1に記載のとおりであり、そして R_e はHである〕

の化合物を得ることができる。

20

【0056】

【表1】

表1							
	R_3	R_4	R_a	R_b	R_c	R_d	MS
2.	CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	CH_3	H	H	H	MH^+ 477
3.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H	CH_3	H	H	MH^+ 463
4.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H	H	CH_3	H	MH^+ 463
5.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H	H	H	CH_3	MH^+ 463
6.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H	H	H	H	MH^+ 449
7.	CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{C H}_2)$	CH_3	H	H	H	MH^+ 485
8.	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{C H}_2)$	CH_3	H	H	H	MH^+ 471
9.	CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	CH_3	H	H	H	MH^+ 489
10.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	CH_3	H	H	H	MH^+ 475
11.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	CH_3	H	H	MH^+ 475
12.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	H	CH_3	H	MH^+ 475
13.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	H	H	CH_3	MH^+ 475
14.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	H	H	H	MH^+ 461
15.	CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	H	H	H	MH^+ 471
16.	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	H	H	H	MH^+ 457

30

40

【表 2】

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
17.	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 471
18.	H	CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 457
19.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 560
20.	CH ₃	CH ₃	(N)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-(C)		H	H	MH ⁺ 487
21.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 500
22.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	H	H	H	MH ⁺ 486
23.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 519
24.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	MH ⁺ 491
25.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 475
26.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	MH ⁺ 475
27.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	MH ⁺ 485
28.	CH ₃	CH ₃	H	CHCHCHCH		H	MH ⁺ 481
29.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 505
30.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 518
31.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 549
32.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ N(H)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 518
33.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ N(H)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 531

10

20

30

【 0 0 5 7 】

【表 3】

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
34.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ O CH ₂ CF ₃	H	H	MH ⁺ 572
35.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ C (CH ₃) ₂ OCH 3	H	H	MH ⁺ 546
36.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	MH ⁺ 474
37.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 460
38.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 504
39.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	MH ⁺ 460
40.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	MH ⁺ 488
41.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ O CH ₂ CH ₂ OC H ₃	H	H	MH ⁺ 562
42.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 501
43.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 518
44.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H	MH ⁺ 518
45.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₂ O H	H	H	H	MH ⁺ 502
46.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H	MH ⁺ 473
47.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ N H ₂	H	H	MH ⁺ 489
48.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 518
49.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H	MH ⁺ 492
50.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	MH ⁺ 528
51.	CH ₃	CH ₃	H	OCF ₃	H	H	MH ⁺ 514
52.	CH ₃	CH ₃	H	OCHF ₂	H	H	MH ⁺ 510

10

20

30

【表 4】

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
53.	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 534
54.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	H	H	MH ⁺ 490
55.	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 490
56.	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 446
57.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OC H ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 534
58.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H	MH ⁺ 517
59.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OC H ₂ CH ₂ OH	H	H	MH ⁺ 534
60.	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	MH ⁺ 446
61.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	MH ⁺ 503
62.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OC H ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H	MH ⁺ 562
63.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 548
64.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	MH ⁺ 474
65.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 562
66.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	MH ⁺ 518
67.	CH ₃	CH ₃	3-キノリニル	H	H	H	MH ⁺ 557
68.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	H	H	MH ⁺ 562
69.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 518
70.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H	MH ⁺ 532
71.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 546
72.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	MH ⁺ 532
73.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 502

10

20

30

40

【表 5】

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
74.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 562
75.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 518
76.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 562
77.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 518
78.	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	H	MH ⁺ 464
79.	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Cl	MH ⁺ 464
80.	CH ₃	CH ₃	H	C(O)OCH ₃	H	H	MH ⁺ 488
81.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH ⁺ 504
82.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH ⁺ 504
83.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	MH ⁺ 490
84.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	MH ⁺ 518
85.	CH ₃	CH ₃	H		H	H	MH ⁺ 572
86.	CH ₃	CH ₃	H	O(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	MH ⁺ 516
87.	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H	MH ⁺ 464
88.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 518
89.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 562
90.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	MH ⁺ 490
91.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	MH ⁺ 490
92.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ (4-メチル-ピコラジン-1-イル)	H	H	MH ⁺ 556
93.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH ⁺ 548

10

20

【表 6】

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
94.	C H ₃	CH 3	H	OCH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)	H	H	MH ⁺ 50 3
95.	C H ₃	CH 3	H	OCH ₂ CH ₂ (2-イミダゾール-1-イル)	H	H	MH ⁺ 54 0
96.	C H ₃	CH 3	CH ₂ CH ₂ (2-イミダゾール-1-イル)	H	H	H	MH ⁺ 52 4
97.	C H ₃	CH 3	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH 3	MH ⁺ 53 4
98.	C H ₃	CH 3	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 57 8
99.	C H ₃	CH 3	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ O H	H	MH ⁺ 53 2
100.	C H ₃	CH 3	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	MH ⁺ 53 4
101.	C H ₃	CH 3	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	MH ⁺ 53 2
102.	C H ₃	CH 3	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	MH ⁺ 57 6
103.	C H ₃	CH 3	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 57 8
104.	C H ₃	CH 3	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 53 4
105.	C H ₃	CH 3	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 51 8
106.	C H ₃	CH 3	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 56 2
107.	C H ₃	CH 3	H	OCH ₃	H	F	MH ⁺ 47 8
108.	C H ₃	CH 3	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	F	MH ⁺ 52 2
109.	C H ₃	CH 3	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	F	MH ⁺ 56 6
110.	C H ₃	CH 3	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 57 6

10

20

30

40

【 0 0 5 9 】

【表 7】

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
111.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OC H ₂ C(CH ₃) ₂ O CH ₃	H	MH ⁺ 59 0
112.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OC H ₂ C(CH ₃) ₂ O H	H	MH ⁺ 57 6
113.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OC H ₂ CH ₂ OCH 3	OCH ₂ CH ₂ OC H ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 68 4
114.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 49 4
115.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OC H ₃	OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	H	Cl	MH ⁺ 59 6
116.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OC H ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 58 2
117.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	H	Cl	MH ⁺ 53 8
118.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 54 6
119.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	H	MH ⁺ 48 8
120.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH 2OH	H	H	H	MH ⁺ 48 8
121.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH 2OH	CH ₃	H	H	MH ⁺ 50 2
122.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 50 4
123.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OC H ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₂ CH 3	MH ⁺ 57 6
124.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	H	CH ₂ CH 3	MH ⁺ 53 2
125.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH 3	MH ⁺ 48 8
126.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH ₃	MH ⁺ 48 8
127.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H	MH ⁺ 48 8
128.	C(O)CH 3	CH ₃	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 47 2
129.	C(O)CH 3	CH ₃	H	H	H	H	MH ⁺ 45 8

10

20

30

40

【0060】

実施例 130：3-（2-クロロ-7-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-1-イル）-4-イミダゾル[1, 2-a]ピリジン-3-イル-ピロール-2, 5-ジオン

50

{ 2 - (2 - クロロ - 7 - ジメチルアミノメチル - ナフタレン - 1 - イル) - アセトアミド } の製造 : WO 2 0 0 5 / 0 6 8 4 5 4 (実施例 1) に開示されている。

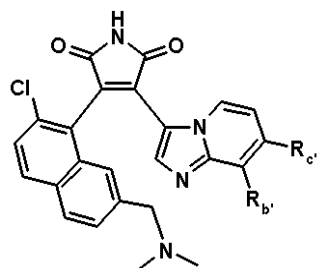
【 0 0 6 1 】

実施例 1 に記載のとおりイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル - オキソ - 酢酸メチルエステルに加える。

【 0 0 6 2 】

適当な出発物質を使用して、実施例 1 の方法に従って、式 B

【 化 2 6 】



B

10

〔式中、 $R_{b'}$ および $R_{c'}$ は下記表 2 に記載のとおりである〕
の化合物を得ることができる。

【 表 8 】

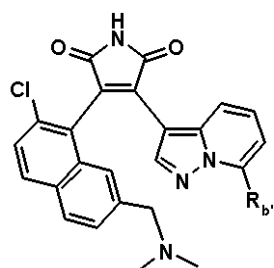
表 2			
	$R_{b'}$	$R_{c'}$	MS
130.	H	H	MH^+ 432
131.	CH_3	H	MH^+ 446
132.	H	CH_3	MH^+ 446

20

【 0 0 6 3 】

適当な出発物質を使用して、実施例 1 3 0 の方法に従って、式 C

【 化 2 7 】



C

30

〔式中、 $R_{b'}$ は下記表 3 に記載のとおりである〕
の化合物を得ることができる。

【 表 9 】

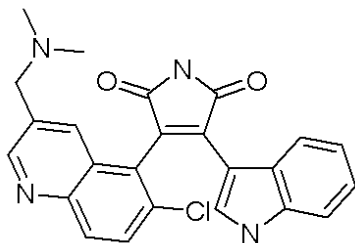
表 3		
	$R_{b'}$	MS
133.	H	MH^+ 432
134.	CH_3	MH^+ 446

40

【 0 0 6 4 】

実施例 1 3 5 : 3 - (6 - クロロ - 3 - ジメチルアミノメチル - キノリン - 5 - イル)
- 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピロール - 2 , 5 - ジオン

【化 28】



無水THF中2-(6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノリン-5-イル)-
アセトアミド(100mg、0.36mmol)および(1H-インドール-3-イル)-
オキソ-酢酸メチルエステル(110mg、0.54mmol)溶液にTHF(1.8
ml)中1Mのt-BuOK溶液をアルゴン雰囲気下で0℃で滴下した。得られた深紅の
反応混合物を30分間0℃で攪拌し、NH₄Cl飽和水溶液に注ぎ、EtOAcで2回抽
出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮
して橙色固体を得た。サイズ排除クロマトグラフィー(Sephadex LH-20、
MeOH)で精製して表題化合物を橙色固体として得た(88.3mg、0.205mmol、57%)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 11.88 (bs, 1H), 11.25 (bs, 1H), 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.36 (AB-システム:
δA = 3.48 (d, J_{AB} = -13.2 Hz, 1H), δB = 3.25 (d, J_{AB} = -13.2 Hz, 1H)), 1.78 (s, 6H). MS (ES⁺): 431 (M(C₂₄H₁₉³⁵ClN₄O₂)+H)⁺.

【0065】

2-(6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノリン-5-イル)-アセトアミド
の製造

メタノール(4ml)と液体アンモニア(20ml)の混合物中(6-クロロ-3-ジ
メチルアミノメチル-キノリン-5-イル)-酢酸メチルエステル(462mg、1.5
8mmol)溶液を4日間、オートクレーブ内で室温で攪拌した。アンモニアを注意深く
蒸発させた後、残りの溶媒を真空下で蒸発させて、表題化合物を淡褐色固体として得た
(413mg、1.48mmol、94%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.08 (bs, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.67 (bs, 2H), 2.23 (bs, 6H). MS (ES⁺): 278 (M(C₁₄H₁₆³⁵ClN₃O)+H)⁺.

【0066】

(6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノリン-5-イル)-酢酸メチルエス
テルの製造

DMF(10ml)中(3-ブロモメチル-6-クロロ-キノリン-5-イル)-酢酸
メチルエステル(500mg、1.52mmol)溶液にエタノール(547μL、3.04mmol)中ジメチルアミン33%溶液を加えた。反応混合物を16時間室温で攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、グラジエントCH₂Cl₂/MeOH 100:0~90:10)で精製して表題化合物を紫色固体として得た(424mg、1.45mmol、95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.24 (bs, 6H). MS (ES⁺): 293 (M(C₁₅H₁₇³⁵ClN₂O₂)+H)⁺.

【0067】

(3-ブロモメチル-6-クロロ-キノリン-5-イル)-酢酸メチルエステルの製造
テトラクロロメタン(140ml)中(6-クロロ-3-メチル-キノリン-5-イル)-酢酸メチルエステル(1.70g、6.81mmol)溶液にN-ブロモスクシンイミド(1.28g、6.8mmol)を加えた。反応混合物を40℃に1時間、300W

UVランプによる同時放射下で加熱した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、グラジエント シクロヘキサン／EtOAc 100：0～80：20）で精製して表題化合物を白色粉末として得た（1.34 g、4.1 mmol、60%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 8.97 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). MS (ES⁺): 328 (M(C₁₃H₁₁⁷⁹Br³⁵ClNO₂)+H)⁺.

【0068】

（6-クロロ-3-メチル-キノリン-5-イル）-酢酸メチルエステルの製造

無水メタノール（35 ml）中6-クロロ-3-メチル-5-（2, 2, 2-トリクロロ-エチル）キノリン（4.11 g、13.3 mmol）溶液にメタノール（10.7 ml）中NaOMe 30%溶液をアルゴン雰囲気下で加えた。得られた褐色溶液を4時間70℃で加熱した。0℃に冷却後、濃H₂SO₄（7 ml）を注意深く加え、得られた反応混合物を1時間70℃に加熱した。冷却後、反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液で塩基性（pH=9）とし、TBDMで3回抽出した。合併した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して褐色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、グラジエント シクロヘキサン／EtOAc 100：0～80：20）で精製して表題化合物を白色粉末として得た（2.22 g、8.90 mmol、67%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 8.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). MS (ES⁺): 250 (M(C₁₃H₁₂³⁵ClNO₂)+H)⁺.

【0069】

6-クロロ-3-メチル-5-（2, 2, 2-トリクロロ-エチル）キノリンの製造

アセトニトリル（30 ml）中CuCl₂・2H₂O（5.23 g、30.1 mmol）の懸濁液にt-ブチルニトライト（5.52 ml、37.6 mmol）および1, 1-ジクロロエテン（30.7 ml、376 mmol）を0℃でアルゴン雰囲気下で加えた。5分攪拌後、アセトニトリル（40 ml）6-クロロ-3-メチル-5-アミノキノリン（4.82 g、24.0 mmol）懸濁液を0℃で滴下した。反応混合物を16時間室温で攪拌し、揮発物を真空下で除去した。残渣をNH₄Cl飽和水溶液とTBDMで分配した。層を分離し、水層をTBDMで2回抽出した。合併した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して褐色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、グラジエント シクロヘキサン／EtOAc 100：0～83：17）で精製して表題化合物を紫色固体として得た（4.11 g、13.3 mmol、53%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (ES⁺): 308 (M(C₁₂H₉³⁵Cl₄N)+H)⁺.

【0070】

6-クロロ-3-メチル-5-アミノキノリンの製造

メタノール（45 ml）中6-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノリン（6.70 g、30.1 mmol）溶液に鉄粉末（5.55 g、99.3 mmol）を加え、その後濃HCl水溶液（15.6 ml）を注意深く加えた。得られた反応混合物を1時間50℃に加熱し、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で濃縮した。残渣を水に溶解し33%アンモニア水溶液を使用して塩基性にした（pH=9）。得られた褐色懸濁液をEtOAcで2回抽出し、合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を褐色固体として得た（4.92 g、25.5 mmol、85%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 8.75 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ES⁺): 193 (M(C₁₀H₉³⁵ClN₂)+H)⁺.

【0071】

6-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノリンの製造

濃 H_2SO_4 (22 ml) 中 6-クロロ-3-メチルキノリン (6.3 g、35.6 mmol) 溶液に H_2SO_4 (22 ml) 中 KNO_3 (3.77 g、37.2 mmol) 溶液を 0°C で滴下した。反応混合物の温度が 10°C を超えないように注意した。反応混合物を 1 時間 0°C で、そして 12 時間室温で攪拌した。それを氷 (150 g) に注ぎ、33% アンモニア水溶液で塩基性にした ($\text{pH} = 10$)。暗黄色沈殿が形成され、これを濾取し、水で十分リンスし、真空下で乾燥して表題化合物を褐色固体として得た (7.1 g、31.9 mmol、90%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 8.89$ (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 2.59 (s, 3H). MS (ES^+): 223 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_7^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2) + \text{H})^+$.

【0072】

6-クロロ-3-メチルキノリンの製造

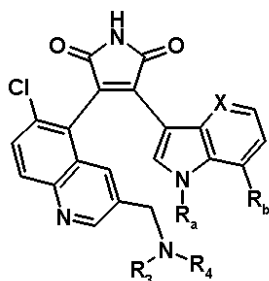
ジオキサン (112 ml) 中 4-クロロアニリン (9.59 g、75.2 mmol) 溶液に HCl (180 ml) の 6 M 水溶液を加えた。反応混合物を 100°C に加熱し、ジオキサン (20 ml) 中 2-メチル-2-プロペン-1, 1-ジオールアセテート (15.5 g、90.3 mmol) を 1 時間、アルゴン雰囲気下で滴下した。反応混合物を 2 時間 120°C で攪拌し、アリコートを取り、HPLC で分析した。いくらか出発物質が残っていたので反応混合物を 100°C に冷却し、さらに 2-メチル-2-プロペン-1, 1-ジオールアセテート (5.2 g、30 mmol) を 1 時間加えた。2 時間 120°C で加熱した後、反応混合物を再び 100°C に冷却し、最後の 2-メチル-2-プロペン-1, 1-ジオールアセテート (5.2 g、30 mmol) を 1 時間 100°C で加えた。30 分間 120°C で加熱を続けた。環境温度に冷却後、反応混合物を水 (100 ml) で希釈し、2-メトキシ-2-メチルプロパン (2×200 ml) で抽出した。合併した有機相を 4 M HCl 溶液 (100 ml) で抽出した。合併した水相を 4 M NaOH 溶液で $\text{pH} 9$ に塩基性化し、TBME (3×200 ml) で抽出した。合併した有機層を塩水 (100 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して褐色固体を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、シクロヘキサン/ EtOAc 95:5) で精製して 6-クロロ-3-メチルキノリンを淡褐色結晶固体として得た (6.32 g、35.6 mmol、47%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 8.78$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ES^+): 178 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_8^{35}\text{ClN}) + \text{H})^+$.

【0073】

実施例 136-144

適当な出発物質を使用して、実施例 135 の方法に従って、式 D

【化 29】



D

〔式中、 R_a 、 R_b 、 R_3 、 R_4 および X は下記表 4 に記載のとおりであり、そして R_c および R_d は H である〕
の化合物を得ることができる。

10

20

30

40

【表 10】

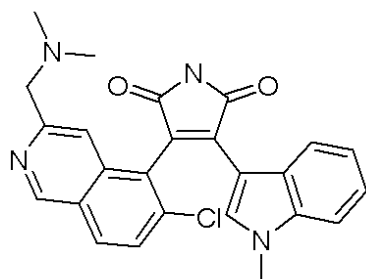
表 4						
	R ₃	R ₄	R _a	R _b	X	MS
136.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH	MH ⁺ 445
137.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 445
138.	CH ₃	CH ₃	H	H	N	MH ⁺ 432
139.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	H	CH	MH ⁺ 443
140.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	CH ₃	CH	MH ⁺ 457
141.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	H	N	MH ⁺ 444
142.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	CH	MH ⁺ 457
143.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	CH	MH ⁺ 471
144.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	N	MH ⁺ 458

10

【0074】

実施例 145：3-（6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-イソキノリン-5-イル）-4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-ピロール-2, 5-ジオン

【化 30】



20

無水 THF 中 2-（6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-イソキノリン-5-イル）-アセトアミド（47 mg、0.17 mmol）および（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-オキソ-酢酸メチルエステル（56 mg、0.26 mmol）溶液に THF（1.8 ml）中 t-BuOK カリウムの 1 M 溶液をアルゴン雰囲気下で 0℃で滴下した。得られた深紅の反応混合物を 1.5 時間 0℃で攪拌し、NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で 2 回抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc/水/酢酸 7:1:1）で精製して表題化合物をその酢酸塩として得た（61 mg、0.12 mmol、70%）。MS (ES⁺): 445 (M(C₂₅H₂₁³⁵ClN₄O₂)+H)⁺.

30

【0075】

2-（6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-イソキノリン-5-イル）-アセトアミドの製造

メタノール（10 ml）と液体アンモニア（10 ml）の混合物中の（6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-イソキノリン-5-イル）-酢酸メチルエステル（515 mg、1.76 mmol）溶液を 16 時間、オートクレーブ内で 70℃で攪拌した。アンモニアを注意深く蒸発させた後、残りの溶媒を真空下で蒸発させて表題化合物を褐色固体として得た（410 mg、1.48 mmol、84%）。MS (ES⁺): 278 (M(C₁₄H₁₆³⁵ClN₃O)+H)⁺.

40

【0076】

（6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-イソキノリン-5-イル）-酢酸メチルエステルの製造

THF（50 ml）中（3-ブロモメチル-6-クロロ-イソキノリン-5-イル）-酢酸メチルエステル（500 mg、1.52 mmol）溶液に THF（20 ml）ジメチルアミン 50% 溶液を加えた。反応混合物を 30 分間室温で攪拌し、溶媒を真空下で除

50

去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、グラジエント $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0~95:5）で精製して表題化合物を黄色油状物として得た（445 mg、1.52 mmol、100%）。MS (ES^+): 293 ($\text{M}(\text{C}_{15}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2)+\text{H})^+$ 。

【0077】

（3-ブロモメチル-6-クロロ-イソキノリン-5-イル）-酢酸メチルエステルの製造

テトラクロロメタン（190 ml）中（6-クロロ-3-メチル-イソキノリン-5-イル）-酢酸メチルエステル（1.9 g、7.63 mmol）溶液にN-ブロモスクシンイミド（1.36 g、7.63 mmol）を加えた。反応混合物を40℃に1時間、300 W UVランプによる同時放射下で加熱し、ろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、シクロヘキサン/EtOAc 80:20）で精製して表題化合物を白色粉末として得た（1.00 g、3.05 mmol、40%）。MS (ES^+): 328 ($\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}_2)+\text{H})^+$ 。

【0078】

（6-クロロ-3-メチル-イソキノリン-5-イル）-酢酸メチルエステルの製造

無水メタノール（64 ml）中6-クロロ-3-メチル-5-（2,2,2-トリクロロエチル）イソキノリン（3.3 g、10.7 mmol）溶液にメタノール（9.6 ml）中NaOMe 30%溶液を、アルゴン雰囲気下に加えた。得られた褐色溶液を3時間70℃で加熱した。0℃に冷却後、濃 H_2SO_4 （5.7 ml）を注意深く加え、得られた反応混合物を1時間70℃で加熱した。冷却後、反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液で塩基性にし（pH=9）、ジエチルエーテルで3回抽出した。合併した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して褐色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル 70:30）で精製して表題化合物を褐色粉末として得た（1.91 g、7.63 mmol、70%）。MS (ES^+): 250 ($\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNO}_2)+\text{H})^+$ 。

【0079】

6-クロロ-3-メチル-5-（2,2,2-トリクロロエチル）-イソキノリンの製造

アセトニトリル（175 ml）中CuCl₂·2H₂O（5.96 g、35.0 mmol）懸濁液にt-ブチルニトライト（5.97 ml、43.7 mmol）および1,1-ジクロロエテン（35.0 ml、437 mmol）を0℃でアルゴン雰囲気下に加えた。5分間攪拌後、アセトニトリル（175 ml）中6-クロロ-3-メチル-5-アミノイソキノリン（5.62 g、29.2 mmol）懸濁液を0℃で滴下した。反応混合物を16時間室温で攪拌し、揮発物を真空下で除去した。残渣を飽和NH₄Cl溶液とEtOAcで分配した。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合併した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して褐色固体を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、シクロヘキサン/EtOAc 50:50）で精製して表題化合物を暗黄色粉末として得た（3.3 g、10.7 mmol、37%）。MS (ES^+): 308 ($\text{M}(\text{C}_{12}\text{H}_9^{35}\text{Cl}_4\text{N})+\text{H})^+$ 。

【0080】

6-クロロ-3-メチル-5-アミノイソキノリンの製造

メタノール（200 ml）中6-クロロ-3-メチル-5-ニトロイソキノリン（8.00 g、36 mmol）溶液に鉄粉末（6.68 g、119 mmol）を加え、濃HCl水溶液（18 ml）を注意深く加えた。得られた反応混合物を1時間50℃で加熱し、減圧ロータリーエバポレーターを使用して圧下で濃縮した。残渣を水に溶解し、25%アンモニア水溶液を使用して塩基性にした（pH=9）。得られた褐色懸濁液を酢酸エチルで2回抽出し、合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を褐色固体として得た（6.09 g、31.6 mmol、88%）。MS (ES^+): 193 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2)+\text{H})^+$ 。

【0081】

6-クロロ-3-メチル-5-ニトロイソキノリンの製造

濃 H_2SO_4 (100 ml) 中 6-クロロ-3-メチルイソキノリン (10.0 g、57.5 mmol) 溶液に濃 H_2SO_4 (50 ml) 中 KNO_3 (6.05 g、60 mmol) 溶液を 5°C で、10分間滴下した。反応混合物の温度が 10°C を超えないように注した。反応混合物を3時間室温で攪拌し、水 (200 g) に注ぎ、33%アンモニア水溶液で塩基性にした ($\text{pH}=10$)。暗黄色沈殿が形成され、これを濾取し、水で十分にリンスし、ジクロロメタン中にとった。有機相を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し真空下で乾燥して、淡褐色固体を得た。ジクロロメタン/ペンタンから再結晶化して、表題化合物を淡褐色結晶として得た (9.2、41.4 mmol、72%)。MS (ES^+): 223 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_7^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2)+\text{H})^+$ 。 10

【0082】

6-クロロ-3-メチルイソキノリンの製造

10分間、(4-クロロベンジル)-[2,2-ジメトキシ-1-メチル-エト-(Z)-イリデン]-アミン (120 g、0.496 mol) をポリリン酸 (1000 g) に 130°C で滴下した。得られた反応混合物を3時間 140°C で加熱した。 100°C 未満に冷却した後、反応混合物を水 (1 kg) に注ぎ、33% NaOH 水溶液で中和した ($\text{pH}=7$)。温度が 35°C を超えないように、さらに水を加えて注意した。反応混合物をジクロロメタン ($3 \times 1\text{ L}$) で抽出し、合併した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して黒色油状物を得た。粗生成物をバルブ-バルブ蒸留 ($105 \sim 110^\circ\text{C}$ 、2 mbar) で精製して表題化合物を無色油状物として得て、これを静置して結晶化した (66.7 g、0.375 mol、76%)。MS (ES^+): 178 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_8^{35}\text{ClN})+\text{H})^+$ 。 20

【0083】

(4-クロロベンジル)-[2,2-ジメトキシ-1-メチル-エト-(Z)-イリデン]-アミンの製造

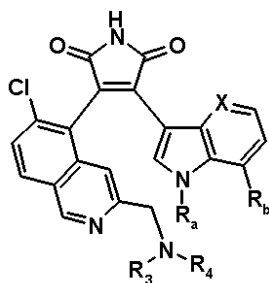
Dean-Starkトラップと還流クーラーを備えた3ッ首丸底フラスコ中で、トルエン (300 ml) 中 4-クロロベンジルアミン (97.3 g、0.687 mol) と 1,1-ジメトキシ-プロパン-2-オン (89.5 g、0.758 mol) 溶液を2時間還流で加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去して表題化合物を淡黄色油状物として得た (166 g、0.687 mol、100%)。MS (ES^+): 242 ($\text{M}(\text{C}_{12}\text{H}_{16}^{35}\text{ClNO}_2)+\text{H})^+$ 。MS (ES^+): 242 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。 30

【0084】

実施例 146-150

適当な出発物質を使用して、実施例 145 の方法に従って、式 E

【化 31】



E

40

〔式中、 R_a 、 R_b 、 R_3 、 R_4 および X は下記表 5 に記載のとおりであり、そして R_c および R_d は H である〕
の化合物を得ることができる。

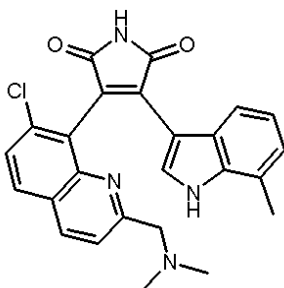
【表 1 1】

表 5						
	R ₃	R ₄	R _a	R _b	X	MS
146.	CH ₃	CH ₃	H	H	CH	MH ⁺ 431
147.	CH ₃	CH ₃	H	H	N	MH ⁺ 432
148.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	H	CH	MH ⁺ 443
149.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	CH	MH ⁺ 457
150.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	CH ₃	CH	MH ⁺ 457

10

【0085】

実施例 151：3-（7-クロロ-2-ジメチルアミノメチルーキノリン-8-イル）-4-（7-メチルー1H-インドール-3-イル）-ピロール-2, 5-ジオン
【化 3 2】



20

カリウムtert-ブトキシド（THF中1.0M、0.60ml、0.60mmol、3.0当量）を室温でアルゴン雰囲気下で、無水テトラヒドロフラン（2.0ml、モレキュラー・シーブで乾燥した）中（7-メチルー1H-インドール-3-イル）-オキソ酢酸メチルエステル（65mg、0.30mmol、1.5当量）溶液および2-（7-クロロ-2-ジメチルアミノメチルーキノリン-8-イル）-アセトアミド（55mg、0.20mmol）溶液を加えた。反応混合物を15分間室温で攪拌した。これをEtOAcで希釈し、NH₄Cl飽和水溶液に注いだ。EtOAcで3回抽出した後、合併した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し真空下で濃縮した。分取HPLCで残渣を精製して表題化合物（64mg、58%）をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）: δ = 11.90 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.69 (br s, 6H), 2.38 (s, 3H). MS (ES⁺): 445.3 (M+H)⁺.

30

【0086】

2-（7-クロロ-2-ジメチルアミノメチルーキノリン-8-イル）-アセトアミドの製造

ホルムアミド（118mg、2.62mmol、3.35当量）をN,N-ジメチルホルムアミド（1.0ml）中（7-クロロ-2-ジメチルアミノメチルーキノリン-8-イル）-酢酸エチルエステル（240mg、0.78mmol）溶液に加えた。溶液を105℃に加熱し、ナトリウムメトキシド（MeOH中5.4M、0.14ml、0.78mmol、1.0当量）を20分にわたって滴下した。1時間後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcおよびCH₂Cl₂で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（グラジエント CH₂Cl₂/MeOH 96:4~60:40）で残渣を精製して、表題化合物（161mg、74%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）: δ = 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H)

40

50

, 3.69 (s, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (ES⁺): 278.3 (M+H)⁺.

【0087】

(7-クロロ-2-ジメチルアミノメチルキノリン-8-イル)-酢酸エチルエステルの製造

ジメチルアミン (EtOH中5.6M溶液、0.27ml、1.54mmol、1.5当量) を無水THF (5ml) 中 (7-クロロ-2-ホルミルキノリン-8-イル)-酢酸エチルエステル (285mg、1.03mmol) 溶液に加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。メタノール (2ml) 中NaCNBH₃ (77mg、1.23mmol、1.2当量) 溶液を加え、速やかに酢酸 (308mg、5.13mmol、5.0当量) を加えた。室温で5分後、TLC分析によって完全な変換が示された。反応混合物を水で希釈し、濃NaHCO₃水溶液でpH=8に調節し、EtOAcで抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント CH₂Cl₂/MeOH 99:1~90:10) で精製して表題化合物 (245mg、78%) を無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES⁺): 307.3 (M+H)⁺.

10

【0088】

(7-クロロ-2-ホルミルキノリン-8-イル)-酢酸エチルエステルの製造

亜セレン酸 (193mg、1.50mmol、1.1当量) をジオキサン (12ml) 中 (7-クロロ-2-メチルキノリン-8-イル)-酢酸エチルエステル溶液に加えた。反応混合物を100℃に加熱した。20および40分後、さらに亜セレン酸 (各88mg) を加え、合計90分間加熱を続けた。冷却後、反応混合物を水で希釈し、ろ過し、EtOAcで抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 100:0~80:20) で精製して表題化合物 (292mg、77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.18 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES⁺): 278.2 (M+H)⁺.

20

30

【0089】

(7-クロロ-2-メチルキノリン-8-イル)-酢酸エチルエステルの製造

(7-クロロ-2-メチルキノリン-8-イル)-酢酸tert-ブチルエステル (650mg、2.23mmol) をHClガス飽和下で、エタノール (13ml) に溶解した。溶液を90℃に10分間加熱した。冷却後、揮発物を真空下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン: EtOAc 95:5~80:20) で精製して表題化合物 (372mg、63%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 4.52 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES⁺): 264.2 (M+H)⁺.

40

【0090】

(7-クロロ-2-メチルキノリン-8-イル)-酢酸tert-ブチルエステルの製造

n-ブチルリチウム (ヘキサン中1.6M、5.3ml、8.52mmol、1.5当量) を-78℃でアルゴン雰囲気下で、脱気したトルエン (16ml) 中ヘキサメチルジシラジド (1.38g、8.52mmol、1.5当量) 溶液に加えた。-78℃で15分間および室温で15分間攪拌した後、Pd₂(dba)₃ (156mg、0.17mmol、0.03当量) および (2'-ジシクロヘキシルホスファニル) ビフェニル-2-イル)-ジメチルアミン (141mg、0.36mmol、0.063当量) を加えた。室温で10分間攪拌した後、反応混合物を-10℃に冷却し、酢酸tert-ブチルエ

50

ステル (858 mg、7.38 mmol、1.3 当量) を滴下して処理した。10 分間 -10 °C で攪拌した後、トリフルオロメタンスルホン酸 7-クロロ-2-メチルキノリン-8-イルエステル (1.85 g、5.68 mmol) を一度に加え、冷却バスを取り外した。反応混合物の温度が 30 分で 29 °C に上昇した。40 分後、TLC 分析によって望まれない副生成物 (例えば 4-(7-クロロ-2-メチルキノリン-8-イル)-3-オキソ酪酸 tert-ブチルエステル) の形成が示された。反応混合物を水で希釈し、ろ過し、EtOAc で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント トルエン/EtOAc 100:0~95:5) で精製して表題化合物 (662 mg、40%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). MS (ES⁺): 292.2 (M+H)⁺.

10

【0091】

トリフルオロメタンスルホン酸 7-クロロ-2-メチルキノリン-8-イルエステルの製造

2,6-ルチジン (4.43 g、41.32 mmol、2.5 当量) を室温でアルゴン雰囲気下で、無水 CH₂Cl₂ (65 ml) 中 7-クロロ-2-メチルキノリン-8-オール (3.20 g、16.53 mmol) 溶液に加えた。0 °C でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (5.60 g、19.83 mmol、1.2 当量) を滴下し、得られた溶液を 0 °C で 10 分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、水相を EtOAc で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 100:0~80:20) で精製して表題化合物 (1.86 g、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H). MS (ES⁺): 326 (M+H)⁺.

20

【0092】

7-クロロ-2-メチルキノリン-8-オールの製造

7-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン-5-スルホン酸 (5.50 g、20.09 mmol) を酢酸 (30 ml) および硫酸 (3 ml) に溶解し、得られた溶液を 130 °C に 72 時間加熱した。冷却し、反応混合物を水 (300 ml) で希釈し、固体 NaHCO₃ を加えて中和した。水相を EtOAc で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 95:5~70:30) で精製して表題化合物 (3.20 g、82%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 10.6 - 10.1 (br, 1H), 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H). MS (ES⁻): 192.2 (M-H)⁻.

30

【0093】

7-クロロ-8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン-5-スルホン酸の製造

8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン-5-スルホン酸 (14.0 g、58.52 mmol) を水 (136 ml) 中水酸化カリウム (9.20 g、164 mmol、2.8 当量) 溶液に加えて黄色溶液を形成させた。次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (13%、136 ml) を加えた。混合物を室温で 90 分間攪拌した。水 (300 ml) で希釈し、混合物をアンバーライト IR-120 (H⁺) でろ過した。カラムを水 (2 リットル) で洗浄した後、溶離剤を (~200 ml に) 濃縮し、アセトン (300 ml) で希釈した。沈殿を濾取し、アセトンで洗浄して表題化合物 (5.51 g、34%) を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.58 (s, 3H). MS (ES⁻): 274 (M-H)⁻.

40

【0094】

8-ヒドロキシ-2-メチルキノリン-5-スルホン酸の製造

オリアム (18~24% SO₃、20 ml) を濃硫酸 (40 ml) 中 2-メチルキノ

50

リン-8-オール（10 g、62.8 mmol）溶液に加えた。65℃に2時間加熱した後、反応混合物を碎氷200 gに注いだ。懸濁液をアセトン（60 ml）で希釈し、10分間攪拌し、固体を濾取した。アセトン（3×60 ml）で洗浄した後、高真空下で乾燥し、表題化合物（14.13 g、94%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）: δ = 9.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H). MS (ES⁺): 240.2(M+H)⁺.

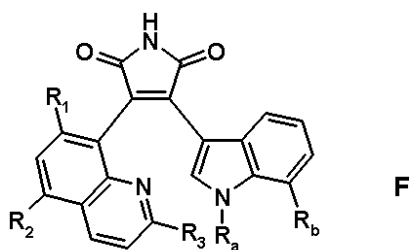
【0095】

実施例152-164

適当な出発物質を使用して、実施例151の方法に従って、式F

【化33】

10



〔式中、R_a、R_b、R₁、R₂およびR₃は下記表6に定義のとおりであり、そしてR_c、R_dおよびR_eはHである〕
の化合物を得ることができる。

20

【表12】

表6						
	R ₁	R ₂	R ₃	R _a	R _b	MS
152.	H	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 445
153.	Cl	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 480
154.	H	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 431
155.	OH	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 461
156.	Cl	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 466
157.	H	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	MH ⁺ 445
158.	OH	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	MH ⁺ 461
159.	Cl	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	MH ⁺ 480
160.	OH	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 427
161.	OH	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 413
162.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 431
163.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 445
164.	H	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	MH ⁺ 411

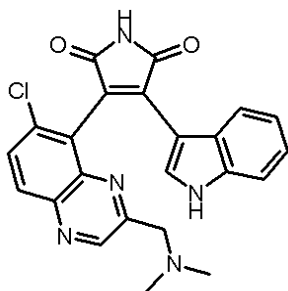
30

【0096】

40

実施例165：3-（6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノキサリン-5-イル）-4-（1H-インドール-3-イル）-ピロール-2, 5-ジオン

【化 3 4】



カリウム *tert*-ブトキシド (THF 中 1.0 M、0.86 ml、0.86 mmol、4.0 当量) を室温でアルゴン雰囲気下で、無水テトラヒドロフラン (3.0 ml、モレキュラー・シーブで乾燥した) 中 (1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸メチルエステル (66 mg、0.32 mmol、1.5 当量) および 2-(6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノキサリン-5-イル)-アセトアミド (60 mg、0.22 mmol) 溶液に加えた。反応混合物を 15 分間室温で攪拌した。これを EtOAc で希釈し、NH₄Cl 飽和水溶液に注いだ。EtOAc で 3 回抽出した後、合併した有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。分取 HPLC で残渣を精製して、表題化合物 (32 mg、27%) および 3-(3-ジメチルアミノメチル-6-ヒドロキシ-キノキサリン-5-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-ピロール-2,5-ジオン (14 mg、12%) をそれらのトリフルオロ酢酸塩として得た。3-(6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノキサリン-5-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-ピロール-2,5-ジオンについてのデータ: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.97 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 7.6 / 1.0 Hz, 1H), 6.49 (dt, J = 8.1 / 1.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.66 (s, 6H). MS (ES⁺): 432.2 (M+H)⁺. 3-(3-ジメチルアミノメチル-6-ヒドロキシ-キノキサリン-5-イル)-4-(1H-インドール-3-イル)-ピロール-2,5-ジオンについてのデータ: ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.80 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 7.6 / 0.9 Hz, 1H), 6.48 (dt, J = 8.1 / 1.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.67 (s, 6H). MS (ES⁺): 414.3 (M+H)⁺.

【0097】

2-(6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノキサリン-5-イル)-アセトアミドの製造

水 (2 ml) 中リチウムヒドロキシド (28 mg、1.16 mmol、1.2 当量) 溶液をジオキサン (6 ml) 中 (6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノキサリン-5-イル)-酢酸メチルエステル (283 mg、0.96 mmol) 溶液に加えた。50 °C で 1 時間後、さらにリチウムヒドロキシド (水 1 ml 中 28 mg) を加え、さらに 1 時間 50 °C への加熱を続けた。揮発物を真空下で除去し、残渣を直接次の工程で使用した。MS (ES⁺): 280.2 (M+H)⁺.

【0098】

塩酸 (ジオキサン 中 4 M、8 滴) を上記 N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 中 (6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノキサリン-5-イル)-酢酸溶液に加えた。N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 中カルボニルジイミダゾール (188 mg、1.16 mmol、1.2 当量) 溶液を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。濃アンモニア水溶液 (25%、10 ml) を加え、室温で 10 分後、揮発物を真空下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント CH₂Cl₂/MeOH 95:5~70:30) で精製して表題化合物 (180 mg、67%) を泡状物として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 9.02 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J

= 9.2 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 4.7 - 4.5 (br, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.78 (br s, 6H). MS (ES⁺): 279.2 (M+H)⁺.

【0099】

(6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノキサリン-5-イル)-酢酸メチルエステルの製造

ジメチルアミン (EtOH中 5.6 M 溶液、1.0 ml、5.6 mmol、1.5 当量) を無水 THF (23 ml) 中 (6-クロロ-3-ホルミル-キノキサリン-5-イル)-酢酸メチルエステル (966 mg、3.65 mmol) 溶液に加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。メタノール (6 ml) 中 NaCNBH₃ (275 mg、4.37 mmol、1.2 当量) 溶液を加え、速やかに酢酸 (1.10 g、18.25 mmol、5.0 当量) を加えた。室温で 5 分後、TLC 分析によって完全な変換が示された。反応混合物を水で希釈し、pH = 8 に濃 NaHCO₃ 水溶液で調節し、EtOAc で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント CH₂Cl₂/MeOH 99:1~90:10) で精製して表題化合物 (303 mg、28%) を無色固体として、そして位置異性体である (6-クロロ-2-ジメチルアミノメチル-キノキサリン-5-イル)-酢酸メチルエステル (48 mg、5%) を得た。(6-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-キノキサリン-5-イル)-酢酸メチルエステルについてのデータ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.80 (s, 6H). MS (ES⁺): 294.2 (M+H)⁺. (6-クロロ-2-ジメチルアミノメチル-キノキサリン-5-イル)-酢酸メチルエステルについてのデータ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.30 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.34 (s, 6H). MS (ES⁺): 294.2 (M+H)⁺.

【0100】

(6-クロロ-3-ホルミル-キノキサリン-5-イル)-酢酸メチルエステルの製造

亜セレン酸 (645 mg、5.00 mmol、1.1 当量) をジオキサン (30 ml) 中 (6-クロロ-3-メチル-キノキサリン-5-イル)-酢酸メチルエステル溶液に加えた。反応混合物を 100 °C に加熱した。60 分後、さらに亜セレン酸 (645 mg) を加え、さらに 60 分間加熱を続けた。冷却後、反応混合物を水で希釈し、ろ過し、EtOAc で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 100:0~80:20) で精製して表題化合物 (966 mg、81%) を得た。MS (ES⁺): 264 (M+H)⁺.

【0101】

(6-クロロ-3-メチル-キノキサリン-5-イル)-酢酸メチルエステルの製造

NaOMe (MeOH中 5.4 M、8.3 ml、44.71 mmol、4.5 当量) を室温でメタノール (24 ml) 中 7-クロロ-2-メチル-8-(2, 2, 2-トリクロロエチル)-キノキサリン (3.08 g、9.94 mmol) 溶液に加えた。反応混合物を 70 °C に 3 時間加熱した。0 °C に冷却後、メタノール (20 ml) に溶解した硫酸 (4.7 ml) を加え、反応混合物を 70 °C に 1 時間加熱した。冷却し、EtOAc および H₂O で希釈した後、混合物をろ過し、EtOAc で抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 100:0~70:30) で精製して表題化合物 (1.14 g、46%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.74 (s, 3H). MS (ES⁺): 251.1 (M+H)⁺.

【0102】

7-クロロ-2-メチル-8-(2, 2, 2-トリクロロエチル)-キノキサリンの製造

10

20

30

40

50

塩化スズ (I I) 2水和物 (21.7 g、96.12 mmol、5.4当量) を室温で EtOAc (56 ml) およびエタノール (28 ml) の混合物中 7-クロロ-2-メチル-8-ニトロキノキサリン (3.98 g、17.80 mmol) 溶液に加えた。80℃で40分後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ろ過し、EtOAcで抽出した。合併した有機層を濃 NaHCO₃ 水溶液および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して6-クロロ-3-メチルキノキサリン-5-イルアミンを得て、これを精製することなく次の工程でを使用した。MS (ES⁺): 194.2 (M+H)⁺.

【0103】

tert-ブチルニトライト (2.74 g、26.60 mmol、1.5当量) を無水アセトニトリル (25 ml) 中塩化銅 (I I) (2.86 g、21.28 mmol、1.2当量) 懸濁液に加えた。1,1-ジクロロエテン (25.8 g、266 mmol、15当量) および無水アセトニトリル (16 ml) 中6-クロロ-3-メチルキノキサリン-5-イルアミン (3.43 g、17.74 mmol) 溶液を加えた。室温で4時間後、濃 NH₄Cl 水溶液および EtOAc を加えた。混合物をろ過し、EtOAcで抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 100:0~90:10) でろ過して表題化合物 (3.08 g、56%) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.71 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.77 (s, 3H). MS (ES⁺): 310 (M+H)⁺.

【0104】

7-クロロ-2-メチル-8-ニトロキノキサリンの製造

室温で、2-オキソプロピオンアルデヒド (40%水溶液、3.03 ml、20.15 mmol、1.0当量) を THF (600 ml) 中4-クロロ-3-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン (3.78 g、20.15 mmol) 溶液および HCl 水溶液 (5 N、9.5 ml) に加えた。混合物を65℃に10分間加熱し、これを約200 ml に濃縮し、EtOAcで抽出した。合併した有機層を希 NaHCO₃ 水溶液および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 9:1~7:3) で精製して表題化合物 (3.86 g、81%、92:8 の7-クロロ-2-メチル-8-ニトロキノキサリンと6-クロロ-2-メチル-5-ニトロキノキサリンの混合物) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H). MS (ES⁺): 224 (M+H)⁺.

【0105】

4-クロロ-3-ニトロベンゼン-1,2-ジアミンの製造

室温で、ヨウ化水素酸水溶液 (48%、25 ml) を濃塩酸水溶液 (76 ml) 中5-クロロ-4-ニトロベンゾ [1,2,5] セレンアジアゾール (8.14 g、31.01 mmol) 溶液に加えた。室温で2時間後、NaHSO₃ の5%水溶液 (150 ml) を加え、混合物を15分間攪拌した。0℃で、濃 NaOH 水溶液を pH が8になるまで加えた。混合物を EtOAc で抽出した。合併した有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し真空下で濃縮して表題化合物 (4.98 g、86%) を得て、これをさらに精製することなく次の工程でを使用した。¹H NMR (400 MHz, d₆-アセトン): δ = 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.12 (br s, 2H), 4.78 (br s, 2H). MS (ES⁻): 186.2 (M-H)⁻.

【0106】

5-クロロ-4-ニトロベンゾ [1,2,5] セレンアジアゾールの製造

0~5℃で、HNO₃ 65%水溶液 (6.5 g、103.5 mmol、3.3当量) を硫酸 (95~97%、100 ml) 中5-クロロベンゾ [1,2,5] セレンアジアゾール (6.82 g、31.35 mmol; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.2/1.4 Hz, 1H)) 溶液に加えた。5℃で2時間後、反応混合物を氷水に注ぎ、沈殿を濾取した。固体を水で洗浄し、

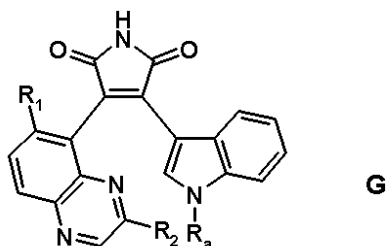
高真空下で乾燥して表題化合物（8.14 g、99%）を得た。¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）: δ = 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

【0107】

実施例166-168

適当な出発物質を使用して、実施例165の方法に従って、式G

【化35】



10

〔式中、R_a、R₁、R₂ および R₃ は下記表7に記載のとおりであり、そして R_c、R_d および R_e はHである〕
の化合物を得ることができる。

【表13】

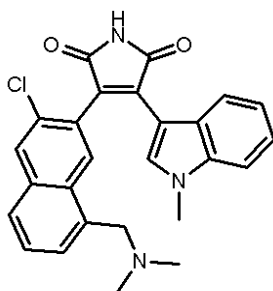
表7				
	R ₁	R ₂	R _a	MS
166.	OH	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	MH ⁺ 414
167.	OH	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	MH ⁺ 428
168.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	MH ⁺ 446

20

【0108】

実施例169：3-（3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-イル）-4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-ピロール-2,5-ジオン

【化36】



30

カリウムtert-ブトキシド（THF中1.0M、0.26ml、0.26mmol、3.0当量）を室温でアルゴン雰囲気下で、無水テトラヒドロフラン（2.5ml、モレキュラー・シーブで乾燥した）中（1-メチル-1H-インドール-3-イル）-オキソ-酢酸メチルエステル（24mg、0.11mmol、1.3当量）および粗2-（3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-イル）-アセトアミド（24mg）溶液に加えた。反応混合物を1時間室温で攪拌した。これをEtOAcで希釈し、NH₄Cl飽和水溶液に注いだ。EtOAcで3回抽出した後、合併した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して表題化合物（4.9mg、2工程で4%）をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）: δ = 11.20 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.65 (br d, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (br s, 3H), 2.76 (br s, 3H). MS (ES⁺): 444 (M+H)⁺.

40

50

【0109】

2-(3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-イル)-アセトアミドの製造

塩化パラジウム (II) (4.3 mg、0.024 mmol、0.1 当量) およびアセトアミド (60 mg、1.0 mmol、4.2 当量) を THF (0.75 ml) および水 (0.25 ml) 中 (3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-イル)-アセトニトリル溶液に加えた。室温で 18 時間後、反応混合物をシリカゲルに吸収させ、濃縮乾固し、2 個のフラッシュカラムで精製した。シリカゲルでの精製では未反応のアセトアミドを除去することができなかったため、得られた混合物を直接次の工程で使用した。MS (ES⁺): 277 (M+H)⁺.

10

【0110】

(3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-イル)-アセトニトリルの製造

トリエチルアミン (0.12 ml、0.87 mmol、2.0 当量) を CH₂Cl₂ (1.5 ml) 中 (3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-イル)-メタノール (109 mg、0.44 mmol) に加えた。-25 °C で、CH₂Cl₂ (1.5 ml) 中塩化メタンスルホン (0.05 ml、0.66 mmol、1.5 当量) を滴下した。0 °C で 15 分後、冷水 (4 °C、10 ml) を加え、混合物を CH₂Cl₂ (2 × 40 ml) で抽出した。合併した有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗メシレート (N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、0 °C でシアニ化カリウム (39 mg、0.60 mmol、1.0 当量) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間、TLC 分析によって完全な変換が示されるまで攪拌した。水 (50 ml) で希釈した後、混合物を CH₂Cl₂ (2 × 200 ml) で抽出した。合併した有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 100:0 ~ 80:20) で精製して表題化合物 (54 mg、48%、2 個の位置異性体の混合物) を得た。位置異性体を分取 HPLC で分離することができた。(3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-イル)-アセトニトリルについてのデータ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4 / 6.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.78 (s, 6H). MS (ES⁺): 259 (M+H)⁺.

20

30

【0111】

(3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-イル)-メタノールの製造

ジイソブチル水素化アルミニウム (THF 中 1 M、4.2 ml、4.1 mmol、9.0 当量) を無水 THF 3.2 ml 中 3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル (133 mg、0.46 mmol) 溶液に 0 °C で加えた。0 °C で 15 分後、TLC 分析によって出発物質の完全な変換が示された。水 (30 ml) を加え、混合物を EtOAc で抽出した (2 × 100 ml)。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (グラジエント CH₂Cl₂/MeOH 97:3 ~ 90:10) で精製して表題化合物 (109 mg、96%、2 個の位置異性体の混合物) を無色油状物として得た。(3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-イル)-メタノールについてのデータ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.1 / 1.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.45 (s, 6H). MS (ES⁺): 250 (M+H)⁺.

40

【0112】

3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-カルボン酸エチルエステルの製造

ジメチルアミン (EtOH 中 5.6 M、0.36 ml、2.0 mmol、1.5 当量) 溶液を THF (6.5 ml) 中 3-クロロ-8-ホルミル-ナフタレン-2-カルボン酸

50

エチルエステル (350 mg、1.33 mmol) 溶液に加えた。室温で16時間攪拌後、MeOH (3.0 ml) 中シアノホウ化水素ナトリウム (101 mg、1.6 mmol、1.2当量) 溶液および酢酸 (0.38 ml、6.7 mmol、5.0当量) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。水 (75 ml) で希釈した後、混合物をCH₂Cl₂ (合計400 ml) で抽出した。合併した有機層を濃NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 100:0~1:2) で精製して表題化合物 (133 mg、34%) を位置異性体の混合物として得た。これを分析のために分離することができた。3-クロロ-8-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (br s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 292 (M+H)⁺. 3-クロロ-5-ジメチルアミノメチル-ナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 292 (M+H)⁺.

10

【0113】

3-クロロ-8-ホルミル-ナフタレン-2-カルボン酸エチルエステルの製造

NaH₂PO₂ × H₂O (2.12 g、20.02 mmol、8.0当量) およびラネーニッケル (1.50 g) を室温で、ピリジン (16 ml) / AcOH (8 ml) / H₂O (8 ml) 中3-クロロ-8-シアノ-ナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル (0.65 g、2.50 mmol) 溶液に加えた。不均一な混合物を125℃に2時間加熱した。冷却し、ラネーニッケル触媒を濾取した後、反応混合物を水 (100 ml) で希釈した。EtOAc (2×400 ml) で抽出した後、合併した有機層を塩水で洗浄し (2×50 ml)、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 100:0~90:10) で精製して表題化合物 (350 mg、53%、分離不可 1:1.5 位置異性体A:Bの混合物) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.35 (s, 1H 異性体B), 10.33 (s, 1H 異性体A), 9.70 (s, 1H 異性体B), 9.41 (s, 1H 異性体A), 8.39 (s, 1H 異性体A), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H 異性体A), 8.08 (dd, J = 7.1 / 1.2 Hz, 1H 異性体B), 8.04 - 8.01 (m, 1H 異性体A + 1H 異性体B), 7.99 (1H 異性体B), 7.77 - 7.70 (m, 1H 異性体A + 1H 異性体B), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H 異性体B), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H 異性体A), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H 異性体B), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H 異性体A). MS (ES⁺): 263 (M+H)⁺.

20

30

【0114】

3-クロロ-8-シアノ-ナフタレン-2-カルボン酸エチルエステルの製造

Zn(CN)₂ (1.50 g、12.80 mmol、2.0当量) およびPd(PPh₃)₄ (296 mg、0.26 mmol、0.04当量) を室温でアルゴン雰囲気下で、脱気したN,N-ジメチルホルムアミド (25 ml) 中3-クロロ-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル (2.45 g、6.40 mmol) 溶液に加えた。混合物を125℃に加熱した。30分後、TLCによって完全な変換が示された。冷却した後、水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 100:0~90:10) で精製して表題化合物 (1.43 g、86%、1:1.3 位置異性体A:Bの混合物) を白色固体として得た。分析のために、イチイ生体を注意深くシリカゲルクロマトグラフィーで分離することができた。位置異性体A: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.1 / 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3 / 7.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 260 (M+H)⁺. 位置異性体B: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.65

40

50

(s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.4 / 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.3 / 7.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES⁺): 260 (M+H)⁺.

【0115】

3-クロロ-8-トリフルオロメタンスルホンオキシナフタレン-2-カルボン酸エチルエステルの製造

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.46 g、8.73 mmol、1.2 当量) を -20℃ でアルゴン雰囲気下で、ピリジン (55 ml) 中 3-クロロ-8-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル (1.82 g、7.28 mmol) 溶液に加えた。0℃ で 1 時間後、さらなるトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.46 g、8.73 mmol、1.2 当量) を加え、0℃ でさらに 1.5 時間攪拌を続けた。冷水 (4℃、100 ml) を注意深く加え、反応混合物を EtOAc で抽出した (合計 1 リットル)。合併した有機層を濃 NH₄Cl 水溶液および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (スローグラジエント ヘキサン/EtOAc 100:0~90:10) で精製して表題化合物 (2.45 g、88%、分離不可 1:1.3 位置異性体 A:B の混合物) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.56 (s, 1H 異性体 B), 8.40 (s, 1H 異性体 A), 8.12 (s, 1H 異性体 A), 8.01 (s, 1H 異性体 B), 7.93 - 7.91 (m, 1H 異性体 A), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H 異性体 B), 7.62 - 7.51 (m, 2H 異性体 A + 2H 異性体 B), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H 異性体 A + 2H 異性体 B), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H 異性体 A + 3H 異性体 B). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -73.02. MS (ES⁺): 383 (M+H)⁺.

【0116】

3-クロロ-8-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸エチルエステルの製造

テトラブチルアンモニウム iodide (3.74 g、10.12 mmol、1.3 当量) を無水 CH₂Cl₂ (39 ml) 中 3-クロロ-8-メトキシナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル (2.06 g、7.79 mmol) 溶液に加えた。-78℃ に冷却した後、BCl₃ (CH₂Cl₂ 中 1 M 溶液、19.46 ml、19.46 mmol、2.5 当量) を滴下した。反応混合物を -78℃ で 30 分間攪拌し、室温に温めた。室温で 2 時間後、冷水 (4℃、40 ml) をゆっくり加え、得られた混合物を 30 分間激しく攪拌し、その後これを EtOAc (合計 800 ml) で抽出した。合併した有機層を濃 NaHCO₃ 溶液 (100 ml) で抽出し、濃 NH₄Cl 水溶液で (100 ml) 洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 100:0~6:4) で精製して表題化合物 (1.84 g、95%、分離不可 1:1.3 位置異性体 A:B の混合物) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 10.69 (br s, 1H 異性体 B), 10.55 (br s, 1H 異性体 A), 8.60 (s, 1H 異性体 B), 8.35 (s, 1H 異性体 A), 8.16 (s, 1H 異性体 A), 8.06 (s, 1H 異性体 B), 7.55 - 7.36 (m, 2H 異性体 A + 2H 異性体 B), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H 異性体 A), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H 異性体 B), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H 異性体 A + 2H 異性体 B), 1.37 - 1.33 (m, 3H 異性体 A + 3H 異性体 B). MS (ES⁺): 251 (M+H)⁺.

【0117】

3-クロロ-8-メトキシナフタレン-2-カルボン酸エチルエステルの製造

水 (20 ml) 中 NaNO₂ (884 mg、12.81 mmol、1.45 当量) 溶液を 0℃ で 18% HCl 水溶液 (50 ml) 中 3-アミノ-8-メトキシナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル (2.165 g、8.83 mmol) 溶液に滴下した。これを 30 分間 0℃ で攪拌した後、この混合物を -20℃ で新しく製造した濃 HCl 水溶液 (90 ml) 中 Cu(I)Cl (2.62 g、26.50 mmol、3.0 当量) 溶液に滴下した。-10℃ で 1 時間および RT で 1 時間後、固体 NaHCO₃ を、pH が > 7 となるまで反応混合物に注意深く加えた。水 (200 ml) で希釈した後、水相を EtOAc (合計 2 リットル) で抽出した。合併した有機層を水 (300 ml) および濃 NH₄Cl

水溶液 (100 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/EtOAc 10:0~9:1) で精製して表題化合物 (1.36 g、58%、分離不可 ~1:1 位置異性体 A:B の混合物) を淡黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.76 (s, 1H 異性体 A/B), 8.31 (s, 1H 異性体 A/B), 7.85 (s, 1H 異性体 A/B), 7.50 - 7.40 (m, 3H 異性体 A/B), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H 異性体 A/B), 6.90 (dd, J = 6.6 / 2.0 Hz, 1H 異性体 A/B), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H 異性体 A/B), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H 異性体 A/B), 4.00 (s, 3H 異性体 A/B), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H 異性体 A/B), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H 異性体 A/B). MS (ES^+): 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0118】

3-アミノ-8-メトキシナフタレン-2-カルボン酸エチルエステルの製造

パラジウム炭素 (10%、1.281 g、1.204 mmol、0.1 当量) をアルゴン雰囲気下で EtOH (50 ml) 中 8-メトキシ-3-ニトロナフタレン-2-カルボン酸エチルエステル (3.313 g、12.04 mmol) 溶液に加えた。雰囲気を水素ガスで置換し、混合物を室温で3時間攪拌した (水素バルーン)。雰囲気をアルゴンに戻し、触媒を濾取し、炉液を真空下で濃縮して、次の変換に直接使用するのに適当な純度の表題化合物 (2.820 g、96%、分離不可 1:1.15 位置異性体 A:B の混合物) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.88 (s, 1H 異性体 B), 8.44 (s, 1H 異性体 A), 7.36 (s, 1H 異性体 A), 7.32 - 7.26 (m, 1H 異性体 A + 1H 異性体 B), 6.91 (s, 1H 異性体 B), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H 異性体 A), 6.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H 異性体 B), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H 異性体 B), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H 異性体 A), 3.97 (s, 3H 異性体 B), 3.96 (s, 3H 異性体 A), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H 異性体 B), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H 異性体 A). MS (ES^+): 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【0119】

8-メトキシ-3-ニトロナフタレン-2-カルボン酸エチルエステルの製造

EtOH (150 ml) 中 3-ニトロプロピオン酸エチルエステル (16.25 g、110.45 mmol、4.0 当量) 溶液を 0℃ でアルゴン雰囲気下で、新しく製造した EtOH (110 ml) 中ナトリウム (2.54 g、110.45 mmol、4.0 当量) 溶液に加えた。15分後、EtOH (150 ml) 中 3-メトキシベンゼン-1,2-ジカルボアルデヒド (4.53 g、27.61 mmol) 溶液を 0℃ で加えた。反応混合物を室温に加熱し、40分後、TLC 分析によって完全な変換が示された。2N HCl 水溶液 (55 ml、4 当量) を 0℃ で注意深く加え、混合物を EtOAc で抽出した (合計 1.5 リットル)。合併した有機層を濃 NH_4Cl 水溶液 (200 ml)、塩水 (400 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント トルエン/ヘキサン 5:5~10:0) で精製して表題化合物 (0.942 g、12%、分離不可 1:1.15 位置異性体 A:B の混合物) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.87 (s, 1H 異性体 A), 8.69 (s, 1H 異性体 B), 8.33 (s, 1H 異性体 B), 8.15 (s, 1H 異性体 A), 7.64 - 7.59 (m, 1H 異性体 A + 1H 異性体 B), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H 異性体 B), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H 異性体 A), 7.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H 異性体 B), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H 異性体 A), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 2H 異性体 A), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H 異性体 B), 4.04 (s, 3H 異性体 A), 4.03 (s, 3H 異性体 B), 1.38 (t, J = 6.3 Hz, 3H 異性体 A + 3H 異性体 B). MS (ES^+): 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

40

【0120】

3-メトキシベンゼン-1,2-ジカルボアルデヒドの製造

CH_2Cl_2 (190 ml) 中 DMSO (63.35 g、810.8 mmol、4.4 当量) 溶液を -78℃ でアルゴン雰囲気下で、 CH_2Cl_2 (600 ml) 中塩化オキサリル (51.46 g、405.4 mmol、2.2 当量) 溶液にゆっくりと加えた。 CH_2Cl_2 (250 ml) 中 (2-ヒドロキシメチル-6-メトキシフェニル)-メタノ

50

ール (30.97 g、184.3 mmol) 溶液を、反応混合物の温度を -68°C 以下に維持しながら滴下した。添加が完了してから90分後、トリエチルアミン (335.65 g、3.317 mol、18当量) を -78°C でゆっくりと加えた。反応混合物を室温に2時間加熱し、その時点でTLC分析によって完全な変換が示された。水 (500 ml) を加え、混合物を CH_2Cl_2 (合計4リットル) で抽出した。合併した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (グラジエント ヘキサン/ EtOAc 100:0~0:100) で精製して28.78 gの橙褐色固体を得て、これを CH_2Cl_2 /ヘキサンから再結晶化して純粋な表題化合物の最初の群を得た (褐色固体、9.68 g)。母液をフラッシュクロマトグラフィーおよび再結晶化でさらに精製して、さらに7.95 gの純粋な表題化合物を得た (合計: 17.63 g、58%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.64 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5 / 0.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). MS (ES^+): 165 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0121】

(2-ヒドロキシメチル-6-メトキシフェニル)-メタノールの製造

無水THF (200 ml) 中7-メトキシ-3H-イソベンゾフラン-1-オン (16.65 g、101.4 mmol) 溶液を室温でアルゴン雰囲気下で、新しく製造したTHF (100 ml) 中LiAlH₄ (7.70 g、202.8 mmol、2.0当量) 溶液に加えた。室温で30分後、TLC分析によって完全な変換が示された。反応混合物を0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、ガスの発生が停止するまで水を加えた。水 (500 ml) および CH_2Cl_2 (500 ml) を加えて白色懸濁液を形成させた。ろ過後、ろ液を CH_2Cl_2 (合計4リットル) で精製した。合併した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し真空下で濃縮して、次の変換に直接使用するのに適当な純度の表題化合物を得た (15.34 g、90%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H); 4.72 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.8 - 2.6 (br s, 2H). MS (ES^+): 169 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【0122】

7-メトキシ-3H-イソベンゾフラン-1-オンの製造

固体水素化ホウ素ナトリウム (14.02 g、370.5 mmol、1.75当量) をメタノール (800 ml) 中N, N-ジエチル-2-ホルミル-6-メトキシベンズアミド (49.81 g、211.7 mmol) 溶液に0 $^{\circ}\text{C}$ で加えた。完全に加えた後、室温で30分間、TLC分析によって出発物質の完全な消費が示されるまで攪拌を続けた。反応混合物を0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、6N HCl水溶液 (134 ml) を注意深く加えた。溶液を90 $^{\circ}\text{C}$ に90分間加熱した。冷却後、揮発物を真空下で除去した。残渣を水 (500 ml) に取り、 EtOAc (合計1.6リットル) で4回抽出した。合併した有機層を塩水で洗浄し (2 $\times$ 100 ml)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、次の変換に直接使用するのに適当な純度の表題化合物を得た (33.92 g、98%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS (ES^+): 165 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0123】

N, N-ジエチル-2-ホルミル-6-メトキシベンズアミドの製造

sec-ブチルリチウム (99.6 ml、シクロヘキサン中1.3M、129.45 mmol、1.3当量) を -78°C で無水THF (400 ml) 中N, N, N', N'-テトラメチル-エタン-1, 2-ジアミン (15.04 g、129.45 mmol、1.3当量) 溶液に、アルゴン雰囲気下で滴下した。 -78°C で30分後、THF (100 ml) 中N, N-ジエチル-2-メトキシベンズアミド (20.64 g、99.58 mmol) 溶液を50分にわたって滴下した。 -78°C で2時間後、N, N-ジメチルホルムアミド (8.74 g、119.49 mmol、1.2当量) を滴下した。完全に添加してから30分後、TLC分析によって完全な変換が示された。6N HCl水溶液 (90 ml) を0 $^{\circ}\text{C}$ で注意深く加えた。相分離後、水相を EtOAc で抽出した。合併した有機層を

40

50

塩水で洗浄し（ $2 \times 100 \text{ ml}$ ）、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、次の変換に使用するのに適当な純度で表題化合物を得た（ 24.71 g 、 quant. ）。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , CDCl_3 ）: $\delta = 9.99$ (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 6.6 / 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, 7.6 Hz , 1H), 7.15 (dd, $J = 8.3 / 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), $3.78 - 3.68$ (m, 1H), $3.58 - 3.49$ (m, 1H), 3.10 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.01 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H). MS (ES^+): $236 (\text{M}+\text{H})^+$.

【0124】

N, N-ジエチル-2-メトキシベンズアミドの製造

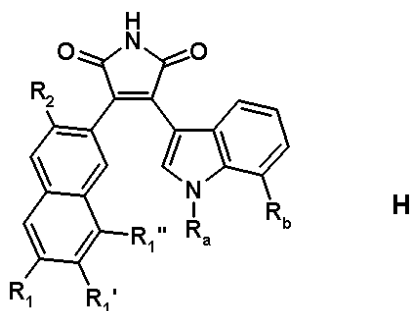
N, N-ジメチルホルムアミド（ 0.52 ml 、 6.70 mmol 、 0.034 当量）を塩化チオニル（ 200 ml ）中2-メトキシ安息香酸（ 30.0 g 、 197.2 mmol ）溶液に室温でアルゴン雰囲気下で滴下した。溶液を室温で45分間攪拌した。揮発物を真空下で除去し、残渣をトルエン（ $2 \times 100 \text{ ml}$ ）で共沸した。酸クロライドを無水THF（ 220 ml ）に溶解し、 0°C に冷却し、ジエチルアミン（ 105 ml 、 1.01 mol 、 5.1 当量）を滴下した。懸濁液を 0°C で10分間攪拌し、その時点でTLC分析によって完全な変換が示された。反応混合物を水（ 50 ml ）で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合併した有機層を水（ 100 ml ）および濃 NH_4Cl 水溶液（ 50 ml ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（グラジエント ヘキサン/EtOAc 6:4~3:7）で洗浄して表題化合物（ 40.87 g 、 quant. ）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , CDCl_3 ）: $\delta = 7.31$ (ddd, $J = 9.0 / 7.3 / 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.1 \text{ Hz} / 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (dt, $J = 7.5 / 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.89 (br d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), $3.62 - 3.48$ (br m, 2H), 3.13 (q, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.02 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H). MS (ES^+): $208 (\text{M}+\text{H})^+$.

【0125】

実施例170-177

適当な出発物質を使用して、実施例169の方法に従って、式H

【化37】



30

〔 R_a 、 R_b 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は下記表8に示したとおりであり、そして R_c 、 R_d および R_e はHである〕
の化合物を得ることができる。

【表 1 4】

表 8							
	R ₂	R ₁	R ₁ '	R ₁ ''	R _a	R _b	MS
170.	H	-CH ₂ NH ₂	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 382
171.	H	H	H	-CH ₂ NH ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 382
172.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	MH ⁺ 430
173.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 430
174.	Cl	-	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	MH ⁺ 444
175.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	MH ⁺ 444
176.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	MH ⁺ 444
177.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 444

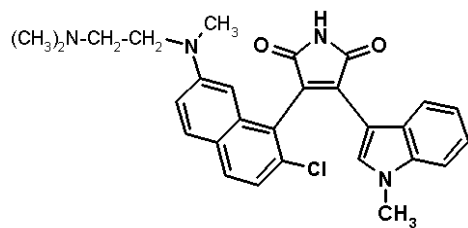
10

【0 1 2 6】

実施例 1 7 8

適当な出発物質を使用して、実施例 1 の方法に従って、式 D の化合物を得ることができる。MH⁺ 487.

【化 3 8】



20

【0 1 2 7】

本発明の化合物、すなわち遊離形または薬学的に許容される塩形の式 (I)、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c) および (I I I) の化合物は、インビトロおよびインビボで示すように、有用な薬理学的特徴、例えばプロテインキナーゼ C (PKC)、例えば α、β、δ、ε、η または θ のような PKC アイソフォーム、とりわけアイソフォーム α および β 活性の阻害、例えば T 細胞またはサイトカイン、例えば IL-2 による阻害によって、T 細胞のサイトカイン、例えば IL-2 に対する増殖性応答を阻害することによって、T 細胞活性および増殖の阻害を示し、したがって治療に有用である。

30

【0 1 2 8】

A. インビトロ

1. プロテインキナーゼ C アッセイ

本発明の化合物を異なる PKC アイソフォームに対するそれらの活性について下記方法によって試験する。アッセイを非結合表面を備えた白色で底が透明な 384 ウェルマイクロタイタープレートで行う。反応混合物 (25 μL) は Ala→Ser 置換を有する PKC α の偽基質配列を模した 1.5 μM のトリデカペプチド受容体基質、10 μM ³³P-ATP、10 mM Mg(NO₃)₂、0.2 mM CaCl₂、タンパク質濃度 25~400 ng/ml (使用するアイソタイプに依存して変化する) PKC、最終脂質濃度 0.5 mM の脂質ベシクル (30 mol% ホスファチジルセリン、5 mol% DAG および 65 mol% ホスファチジルコリンを含む) を、20 mM Tris-HCl バッファー pH 7.4 + 0.1% BSA 中に含む。インキュベーションを 60 分間室温で行う。50 μL の停止混合物 (リン酸緩衝化食塩水中 100 mM EDTA、200 μM ATP、0.1% Triton X-100、0.375 mg/ウェル ストレプトアビジン被覆 SPA ビーズ、w/o Ca、Mg) を加えて反応を停止した。室温で 10 分間インキュベーションした後、懸濁液を 10 分間 300 g で遠心分離する。取り込まれた放射活性を Trilux カウンターで 1 分間測定する。IC₅₀ 測定を通常の原理で、

40

50

1～1000 μM の濃度で阻害剤の連続希釈をインキュベートして測定した。 IC_{50} 値をX L f i t（登録商標）ソフトウェアでカーブフィッティングしてグラフから計算する。

【0129】

2. プロテインキナーゼC θ アッセイ

ヒト組み換えPKC θ を上記アッセイ条件下で使用する。このアッセイにおいて、本発明の化合物はPKC θ を $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$ で阻害する。

【0130】

3. プロテインキナーゼC α アッセイ

ヒト組み換えPKC α をOxford Biomedical Researchから得て、上記A. 1に記載のアッセイ条件下で使用する。このアッセイにおいて、本発明の化合物はPKC α を $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$ で阻害する。例えば、実施例20の化合物はPKC α を $\text{IC}_{50} 28 \text{ nM}$ で；実施例37の化合物は $\text{IC}_{50} 3 \text{ nM}$ で、実施例38の化合物は $\text{IC}_{50} 9 \text{ nM}$ で阻害する。

【0131】

4. プロテインキナーゼC β 1アッセイ

ヒト組み換えPKC β 1をOxford Biomedical Researchから得て、上記A. 1に記載のアッセイ条件下で使用する。このアッセイにおいて、本発明の化合物はPKC β 1を $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$ で阻害する。例えば実施例20の化合物はPKC α を $\text{IC}_{50} 12.4 \text{ nM}$ で；実施例136の化合物は $\text{IC}_{50} 51 \text{ nM}$ で；実施例146の化合物は $\text{IC}_{50} 25 \text{ nM}$ で；実施例163の化合物は $\text{IC}_{50} 41 \text{ nM}$ で阻害する。

【0132】

5. プロテインキナーゼC δ アッセイ

ヒト組み換えPKC δ をOxford Biomedical Researchから得て、上記A. 1に記載のアッセイ条件下で使用する。このアッセイにおいて、本発明の化合物はPKC δ を $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$ で阻害する。

【0133】

6. プロテインキナーゼC ϵ アッセイ

ヒト組み換えPKC ϵ をOxford Biomedical Researchから得て、上記A. 1に記載のアッセイ条件下で使用する。このアッセイにおいて、式(I)、(II)および(III)の化合物はPKC ϵ を $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$ で阻害する。

【0134】

7. プロテインキナーゼC η アッセイ

ヒト組み換えPKC η をPanVeraから得て、上記A. 1に記載のアッセイ条件下で使用する。このアッセイにおいて、本発明の化合物はPKC η を $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$ で阻害する。

【0135】

8. CD28共刺激アッセイ

アッセイをBaumann GらのTransplant. Proc. 1992; 24:43-8, the β -galactosidase reporter gene being replaced by the luciferase gene (de Wet J., et al., Mol. Cell Biol. 1987, 7 (2), 725-737)に記載されているヒトインターロイキン-2プロモーター／レポーター遺伝子構造物でトランスフェクトされたJurkat細胞で行う。細胞を固相結合抗体またはホルボールミリスチン酸アセテート(PMA)および Ca^{++} イオノフォアイオノマイシンで下記のとおり刺激する。抗体介在刺激のため、Microtiter TM1 マイクロタイタープレート(Dynatech)を、ウェル当たり55 μL のリン酸緩衝食塩水(PBS)中3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ヤギ抗マウスIgG Fc抗体(Jackson)で3時間RTでコーティングする。PBS(ウェル当たり300 μL)中2%ウシ血清アルブミン(BSA)で2時間RTでインキュベーションして抗体を除去した後、プレートをブロックする。ウェル当たり300 μL のPBSで3回洗浄した後、50 μL 2% BSA/PBS中10 ng/ml の抗T細胞受容体抗体(WT31、Be

10

20

30

40

50

cton & Dickinson) および 300 ng/ml の抗-CD28 抗体 (15E8) を、抗体を刺激するように加え、一晚 4°C でインキュベートする。最後にプレートをウェル当たり $300 \mu\text{L}$ の PBS で 3 回洗浄する。試験化合物を 2 連で、アッセイ培地 ($50 \mu\text{M}$ 2-メルカプトエタノール、 100 ユニット/ml ペニシリンおよび $100 \mu\text{g/ml}$ ストレプトマイシンを含む RPMI 1640 / 10% 胎児ウシ血清 (FCS)) で、別のプレートで 7 回 3 倍連続希釈し、トランスフェクトした Jurkat 細胞 (クローン K22 290-H23) と混合し、30 分間 37°C で $5\% \text{ CO}_2$ でインキュベートする。 1×10^5 個の細胞を含むこの混合物 $100 \mu\text{L}$ を抗体被覆アッセイプレートに移す。平行して、 $100 \mu\text{L}$ を 40 ng/ml PMA および $2 \mu\text{M}$ イオノマイシンとインキュベートする。 $5\% \text{ CO}_2$ 中 37°C で 5.5 時間インキュベーション後、ルシフェラーゼのレベルを生物発光測定によって測定する。プレートを 10 分間 500 g で遠心分離し、上清をフリッキングで除去する。 25 mM Tris-ホスフェート、 $\text{pH } 7.8$ 、 2 mM DTT、 2 mM 1,2-ジアミノシクロヘキサン-N, N, N', N'-テトラ酢酸、 $10\% (\text{v/v})$ グリセロールおよび $1\% (\text{v/v})$ Triton X-100 を含む溶解バッファーを加える (ウェルあたり $20 \mu\text{l}$)。プレートを RT で 10 分間、一定攪拌下でインキュベートする。 20 mM Tricine、 1.07 mM (MgCO_3) $_4 \text{ Mg}(\text{OH})_2 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$ 、 2.67 mM MgSO_4 、 0.1 mM EDTA、 3.3 mM DTT、 $270 \mu\text{M}$ コエンザイム A、 $470 \mu\text{M}$ ルシフェリン (Chemie Brunschwig AG)、 $530 \mu\text{M}$ ATP、 $\text{pH } 7.8$ を含むルシフェラーゼ反応バッファー、ウェルあたり $50 \mu\text{l}$ を自動的に加えた後、ルシフェラーゼ活性を生物発光リーダー (Labsystem, Helsinki, Finland) で評価する。ラグタイムは 0.5 秒であり、全測定時間は 1 または 2 秒である。低対照値は抗-T 細胞受容体-または PMA-刺激細胞由来の光単位であり、高対照は試験サンプルをまったく含まない抗-T 細胞受容体/抗-CD28-または PMA/イオノマイシン-刺激細胞に由来する。低対照はすべての値から減じる。試験化合物の存在下で得られた阻害を高対照の阻害率として計算する。 50% 阻害 (IC_{50}) をもたらす試験化合物の濃度を用量依存曲線から決定する。このアッセイにおいて、本発明の化合物は抗-T 細胞受容体/抗-CD28 および PMA/イオノマイシン刺激 Jurkat 細胞を $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$ で阻害する。

【0136】

9. 同種混合リンパ球反応 (MLR)

2 通りの MLR を標準的な方法によって行った (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 and Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39)。簡潔に述べると、CBA および BALB/c マウス由来の脾臓細胞 (各株からウェルあたり 1.6×10^5 個の細胞、平底組織培養マイクロタイタープレート中、合計 3.2×10^5) を、 $10\% \text{ FCS}$ 、 100 U/ml ペニシリン、 $100 \mu\text{g/ml}$ ストレプトマイシン (Gibco BRL, Basel, Switzerland)、 $50 \mu\text{M}$ 2-メルカプトエタノール (Fluka, Buchs, Switzerland) および連続希釈した化合物を含む RPMI 培地中でインキュベートする。7 回の 3 倍希釈肯定を試験化合物あたり 2 連で行う。インキュベーションの 4 日後、 $1 \mu\text{Ci}$ ^3H -チミジンを加える。さらに 5 時間のインキュベーション時間の後、細胞を収穫し、取り込まれた ^3H -チミジンを標準的な方法によって測定する。MLR のバックグラウンド値 (低対照) は BALB/c 細胞単独の増殖である。低対照はすべての値から減じる。サンプルの非存在下で得られた高対照を 100% 増殖とする。サンプルによる阻害率を計算し、 50% 阻害に必要な濃度 (IC_{50}) を決定する。

【0137】

結果

使用したアッセイを上に記載する。

【0138】

いくつかの本発明の化合物について得た PKC β の IC_{50} 値の PKC α IC_{50} 値に

対する比、PKC δ のIC₅₀値のPKC α のIC₅₀値に対する比、PKC δ のIC₅₀値のPKC α のIC₅₀値に対する比、PKC ε のIC₅₀値のPKC α のIC₅₀値に対する比、PKC η のPKC α のIC₅₀値に対する比、PKC θ のIC₅₀値のPKC α のIC₅₀値に対する比、MLRアッセイによって測定されたIC₅₀値のBMアッセイによって測定されたIC₅₀値に対する比を、表11に示す。

【0139】

PKC α 、 β 、 δ 、 ε 、 η および θ アッセイ、MLRおよびBMアッセイは上に記載している。

【表15】

表 1 1						
実施例	β / α	δ / α	ε / α	η / α	θ / α	BM/MLR
(1)	0.5	7.1	19.4	39.3	2.9	41.3
(7)	0.4	28.0	>28.3	>28.3	13.6	12.2
(18)	0.3	5.8	6.6	22.4	2.0	6.0
(20)	0.4	30.6	>35.7	>35.7	14.2	>10
(23)	1.4	67.8	>88.5	>88.5	26.1	17.6
(31)	2.1	90.6	133.2	>145	25.4	>63.3

10

【0140】

本発明の化合物は好ましくは、1以上の他のPKCアイソフォームに対して、例えば δ 、 ε 、 η および θ から選択される1以上のPKCアイソフォームに対して、好ましくはPKCアイソフォーム δ に対して、より好ましくはPKCアイソフォーム ε および η に対して、そしてより好ましくはPKCアイソフォーム δ 、 ε および η に対して、PKC α および β および所望により θ について、少なくとも10倍、より好ましくは20倍、もっとも好ましくは100倍選択性を示す。

20

【0141】

PKC α 、 β または θ アイソフォームの1以上の他のPKCアイソフォームに対する選択性をPKC α 、 β または θ に対する化合物のIC₅₀を、他のPKCアイソフォーム、例えば δ 、 ε 、 η に対する化合物のIC₅₀を比較して測定することができ、好ましくは、選択性をPKCアイソフォーム δ 、 ε または η に対する化合物のIC₅₀の、PKC α 、 β または θ に対する化合物のIC₅₀に対する比を計算することによって決定することができる。

30

【0142】

IC₅₀値を、例えば下記PKCアッセイによって得ることができる。

【0143】

好ましい本発明の化合物は上記アッセイにおいて、PKC α および β 、および所望により θ に対して $\leq 1 \mu\text{M}$ 、好ましくは $\leq 10 \text{ nM}$ のIC₅₀値を示す。

【0144】

B. インビボ

ラット心臓移植

使用する系組合せ：雄Lewis (RT¹ハプロタイプ) およびBN (RT¹ハプロタイプ)。動物を吸入イソフルオランの使用により麻酔する。大動脈を介した瀉血と同時に腹部下大静脈を通したドナーラットのヘパリン処理後、開胸し、心臓を急速に冷却する。動脈を結索し、末端を第1分岐から分離させ、そして腕頭動脈を第1分岐点で分ける。左肺動脈を結索して分離させ、そして右側を分けるが開けたままにしておく。全ての他の血管を自由に切断し、結索し、および分割し、そしてドナー心臓を氷冷食塩水中へと移す。

40

【0145】

レシピエントを、腎臓下部腹部動脈および大静脈の切開およびクロスクランプにより準備する。移植片を端側吻合で、ドナー腕頭動脈とレシピエント大動脈間を、そしてドナー

50

右肺動脈をレシピエント大静脈へと10/0モノフィラメント縫合を使用して、埋め込む。クランプを取り、移植片を後腹部でつなぎ、腹部内容物を温食塩水で洗浄し、そして動物を閉じ、熱ランプ下で回復させる。移植片生存を、ドナー心臓の腹部壁を介した拍動の触診により毎日観察する。心拍が止まったとき、拒絶が完成したとみなす。移植片生存の増加が本発明の化合物の1日用量1~30mg/kg 1日2回の経口投与で処置された動物において得られる。

【0146】

移植片対宿主モデル

Wistar/Fラット由来の脾臓細胞(2×10^7)を、F₁ハイブリッドラットの右後足蹠(Wistar/F×Fischer 344)へと皮下的に注射する。左足蹠を処置せずにおく。動物を試験化合物で4連続日(0~3)処置する。膝窩リンパ節を7日目に除去し、そして2つの対応するリンパ節間の重量差を測定する。結果を、実験群におけるリンパ節重量差と、試験化合物で処置されなかった動物群と対応するリンパ節の重量差を比較して、リンパ節増大の阻害(パーセントで与えられる)として表現する。

【0147】

本発明の化合物は、したがって、Tリンパ球および/またはPKCが介在する疾患または障害、例えば同種もしくは異種移植片臓器もしくは組織の急性または慢性拒絶、移植片対宿主病、アテローム性動脈硬化症、血管形成のような血管損傷による血管閉塞、再狭窄、肥満、シンドロームX、耐糖能障害、多嚢胞性卵巣症候群、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症のようなCNS疾患、がん、AIDS、感染性ショックまたは成人呼吸窮迫症候群のような感染症、虚血/再灌流障害、例えば心筋梗塞、卒中、腸虚血、腎不全または出血性ショック、あるいは外傷性ショック、例えば外傷性脳損傷の処置および/または予防の処置および/または予防に有用である。本発明の化合物は、T細胞介在性急性もしくは慢性炎症性疾患または障害、あるいは自己免疫疾患、例えばリウマチ性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型またはII型糖尿病およびそれらの合併症、喘息または炎症性肺損傷のような呼吸器系疾患、炎症性肝損傷、炎症性糸球体損傷、皮膚症状の免疫学的介在性障害または疾患、炎症性および過増殖性皮膚疾患(例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、刺激接触性皮膚炎およびさらに湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎)、炎症性眼疾患、例えばシェーグレン症候群、角結膜炎またはブドウ膜炎、炎症性腸疾患、クローン病または潰瘍性大腸炎の処置および/または予防にも有用である。上記使用のために必要な投与量はもちろん、投与形態、処置する具体的な状態および希望の効果に依存して変化する。一般的に、満足のいく結果が、約0.1~約100mg/kg体重での全身的1日用量で得ることができる。大型哺乳類、例えばヒトにおける望ましい1日用量は、約0.5~約2000mgの範囲を、例えば1日4回までの分割した用量で、または遅延型剤形(retard form)で投与される。

【0148】

本発明の化合物は、心臓血管疾患および障害、例えば高血圧、心臓血管虚血の処置および/または予防に、あるいは虚血後の心臓機能の改善にも有用である。

【0149】

本発明の化合物は、例えば炎症および新血管形成を含む眼疾患および障害の処置および/または予防にも有用である。

【0150】

本発明の化合物を任意の常套の経路、とりわけ経腸、例えば経口的に、例えば錠剤またはカプセル剤の形態で、あるいは非経腸的に、例えば注射用溶液または懸濁液の形態で、局所的に、例えばローション、ゲル、軟膏またはクリームで、あるいは経鼻または座薬の形態で、投与することができる。遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物を少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤との混合により、常套の方法で製造することができる。経口投与用単位投与形態は、例えば、約0.1mg~約500mgの活性物質を含

む。

【0151】

局所投与は例えば皮膚である。局所投与のさらなる形態は眼である。

【0152】

本発明の化合物を遊離形または例えば上記の通り、薬学的に許容される塩形で投与することができる。かかる塩は、常套の方法で製造され、遊離化合物と同じ程度の活性を示し得る。

【0153】

上記の通り、本発明は下記のさらなる局面を提供する：

1. 1 処置を必要とする対象における上記のようなTリンパ球および／またはPKCが介在する障害または疾患の予防または処置法であって、かかる対象に有効量の本発明の化合物、例えばPKC α および β 、ならびに所望により θ の選択的阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含んでなる方法；

1. 2 処置を必要とする対象における上記のような急性もしくは慢性移植片拒絶またはT細胞介在炎症もしくは自己免疫疾患の予防または処置法であって、かかる対象に有効量の本発明の化合物、例えばPKC α および β 、ならびに所望により θ の選択的阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含んでなる方法；

1. 3 処置を必要とする対象における心臓血管疾患および障害、例えば高血圧、心臓血管虚血の予防または処置、あるいは虚血後の心臓機能の改善法であって、かかる対象に有効量の本発明の化合物、例えばPKC α および β 、ならびに所望により θ の選択的阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含んでなる方法；

1. 4 処置を必要とする対象における例えば上記のような炎症および新血管形成を含む眼疾患および障害の予防または処置法であって、かかる対象に有効量の本発明の化合物、例えばPKC α および β 、ならびに所望により θ の選択的阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含んでなる方法；

【0154】

2. 例えば上記1. 1～1. 4のいずれかの方法で医薬として使用するための、遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物、例えばPKC α および β 、ならびに所望により θ の選択的阻害剤。

【0155】

3. 遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物、例えばPKC α および β 、ならびに所望により θ の選択的阻害剤を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む上記1. 1～1. 4のいずれかの方法で使用するための医薬組成物。

【0156】

4. 上記1. 1～1. 4のいずれかの方法で使用するための医薬組成物の製造のための、遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物、例えばPKC α および β 、ならびに所望により θ の選択的阻害剤。

【0157】

本発明の化合物は、単独の有効成分として、または例えば同種または異種移植片急性もしくは慢性拒絶、または炎症性もしくは自己免疫性障害を処置または予防するための、免疫調節レジメンにおける他の薬剤と、または他の抗炎症剤と、投与することができる。例えば、それらはシクロスポリン、またはアスコマイシン、またはそれらの免疫抑制類似体もしくは誘導体、例えばシクロスポリンA、ISA Tx 247、FK-506、ABT-281、ASM981；mTOR阻害剤、例えばラパマイシン、40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシン、CCI779、ABT578、またはラパログ、例えばAP23573、AP23464、AP23675、AP23841、TAF-93、ビオリムス7またはビオリムス9等；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオプレン；メトトレキサート；加速したリンパ球ホーミング特性を有するEDG受容体アゴニスト、例えばFTY720またはそのアナログ；レフルノミドまたはそのアナログ；ミゾリビン；ミコフェノール酸またはその塩、例えばナトリウム塩；ミコフェノール酸モ

フェチル；15-デオキシスベルグアリンまたはそのアナログ；免疫抑制性モノクローナル抗体、例えば白血球受容体に対するモノクローナル抗体、例えば、MHC、CD2、CD3、CD4、CD11a/CD18、CD7、CD25、CD27、B7、CD40、CD45、CD58、CD137、ICOS、CD150 (SLAM)、OX40、4-1BBまたはそれらのリガンド、例えばCD154；または他の免疫調節化合物、例えば少なくともCTLA4の細胞外ドメインの一部またはその変異体、例えば非CTLA4タンパク質配列へと結合した少なくともCTLA4の細胞外部位またはその変異体を有する組み換え結合分子、例えばCTLA4 Ig（例えば命名ATCC 68629）またはその変異体、例えばLEA29Y、または他の接着分子阻害剤、例えばmAbs、またはLFA-1アンタゴニスト、セレクトインアンタゴニストおよびVLA-4アンタゴニストを含む低分子量阻害剤との組合せで使用する事ができる。

10

【0158】

本発明の化合物はまた、抗増殖剤、例えばがん処置に使用される例えば化学治療剤、限定されないが、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性化剤、アルキル化剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、COX-2阻害剤、MMP阻害剤、mTOR阻害剤、抗増殖抗代謝剤、白金化合物、タンパク質キナーゼ活性を減少させる化合物およびさらに、抗血管形成化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、ベンガアミド、ビスホスホネート、抗増殖性抗体およびテモゾロミドと、または抗糖尿病剤、インシュリン分泌促進剤またはインシュリン分泌上昇剤、例えばスルホニル尿素、例えばトルブタミド、クロロプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、4-クロロ-N-[(1-ピロリジニルアミノ)カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド(グリコピルアミド)、グリベンクラミド(グリブリド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニル尿素、カルブタミド、グリボヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジン、グリピンアミド、フェンブタミドまたはトリルシクラミド、経口インシュリン分泌促進剤誘導体、例えば短期作用インシュリンエンハンサー、例えばメグリチニド、レパグリニド、フェニル酢酸誘導体、例えばナテグリニド、DPP-IV阻害剤、例えば1-{2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチルアミノ}アセチル-(2S)-シアノーピロリジンジヒドロクロリド、LAF237、GLP-1またはGLP-1アゴニストアナログ、またはインシュリン増感剤、例えばペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γアゴニスト(PPARγ)、例えばグリタゾン、N-(2-ベンゾイルフェニル)-L-チロシンアナログ、例えばGI-262570のような非グリタゾンタイプ、またはオキシリジンジオン、例えばJTT501、PPARγ/PPARα両アゴニスト、例えばDRF-554158、NC-2100またはNN-622、レチノイドX受容体アゴニスト、またはレチノイド、例えば2-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-シクロプロピル]-ピリジン-5-カルボン酸、4-[(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)-2-カルボニル]-安息香酸、9-シスレチノイン酸またはそのアナログ、誘導体または薬学的に許容される塩と共に、糖尿病治療において使用することができる。

20

30

40

【0159】

上記の通り、本発明は下記のさらなる局面を提供する：

5. 治療上有効量のPKC阻害剤またはT細胞活性化および増殖剤、例えば遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物を、第2の薬剤物質と例えば同時に、または連続して、共投与することを含む上記定義の方法であって、前記第2の薬剤は例えば上記のような免疫抑制剤、免疫調節剤、抗炎症剤、抗増殖剤または抗糖尿病剤である、方法。

【0160】

6. a) PKC阻害剤またはT細胞活性化および増殖剤、例えば遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物、そしてb) 少なくとも1種の免疫抑制剤、免疫調節

50

剤、抗炎症剤、抗増殖剤または抗糖尿病剤から選択される第2の薬剤を含む治療組合せ剤、例えばキット。要素a)および要素b)は同時に、または連続して使用することができる。キットはその投与のための指示書を含むことができる。

【0161】

PKC阻害剤またはT細胞活性化および増殖剤、例えば遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物、例えばPKC α および β 、ならびに所望により θ の選択的阻害剤が、上記のような急性もしくは慢性移植片拒絶または炎症性もしくは自己免疫性障害を予防または処置するために、他の免疫抑制／免疫調節剤、抗炎症剤、抗増殖剤または抗糖尿病剤と共に投与されるとき、共投与される免疫抑制剤、免疫調節剤、抗炎症剤、抗増殖剤または抗糖尿病剤化合物の用量は、当然、使用される共薬剤のタイプ、例えばそれがステロイドまたはシクロスポリンであるか、使用される具体的な薬剤、処置される状態などに依存して変化する。

【産業上の利用可能性】

【0162】

本発明の化合物、すなわち式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)および(III)の化合物は興味深い薬物動力学プロファイル、ならびに興味のあるインビトロおよびインビボ活性を有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 2
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 27/02	
	A 6 1 P 1/04	

(72)発明者 ユルゲン・ヴァーグナー

スイス、ツェーハー 4 1 0 3 ボットミンゲン、ヌスバウムヴェーク 2 4 番

(72)発明者 マウリセ・ファン・エイス

フランス、エフ 6 8 3 0 0 サン・ルイ、テール・リュ・デュ・ソヴァージュ 1 1 番

(72)発明者 ペーター・フォン・マッ

スイス、ツェーハー 4 1 0 5 ビールーベンケン、フィヒトリライン 3 8 番

(72)発明者 ジャン・ピエール・イヴヌー

フランス、エフ 6 8 3 0 0 サン・ルイ、アヴニユ・デュ・ガルードゥーゴール 1 0 番

(72)発明者 ヴァルター・シューラー

ドイツ連邦共和国デー 7 9 6 3 9 グレンツァッハーヴィーレン、キルヒシュトラッセ 4 9 番

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB08 CC06 CC14 CC15 CC25 CC34

DD04 EE01

4C065	AA03	BB06	CC01	DD02	EE02	HH02	JJ01	KK06	LL01	PP09
4C084	AA19	MA02	NA05	ZB072	ZB082	ZB112	ZB262	ZC352		
4C086	AA01	AA02	AA03	BC13	BC28	BC30	BC38	BC50	BC52	CB05
	GA07	GA12	MA01	MA04	NA14	ZC41				